

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4112003号
(P4112003)

(45) 発行日 平成20年7月2日(2008.7.2)

(24) 登録日 平成20年4月18日(2008.4.18)

(51) Int. Cl. F I
C07C 233/81 (2006.01) C O 7 C 233/81
C07C 327/48 (2006.01) C O 7 C 327/48
C07D 311/58 (2006.01) C O 7 D 311/58
C07D 335/06 (2006.01) C O 7 D 335/06
A61K 31/16 (2006.01) A 6 1 K 31/16

請求項の数 18 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-519852
(86) (22) 出願日 平成8年11月18日(1996.11.18)
(65) 公表番号 特表2000-500499(P2000-500499A)
(43) 公表日 平成12年1月18日(2000.1.18)
(86) 国際出願番号 PCT/US1996/018580
(87) 国際公開番号 W01997/019052
(87) 国際公開日 平成9年5月29日(1997.5.29)
審査請求日 平成15年11月18日(2003.11.18)
(31) 優先権主張番号 08/562,000
(32) 優先日 平成7年11月22日(1995.11.22)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者
アラーガン、インコーポレイテッド
アメリカ合衆国92612カリフォルニア
州アーヴィン、デュボン・ドライブ252
5番
(74) 代理人
弁理士 青山 稔
(74) 代理人
弁理士 柴田 康夫
(72) 発明者
テン、ミン
アメリカ合衆国92656カリフォルニア
州アリソ・ピエホ、ドーブ・ストリート2
番

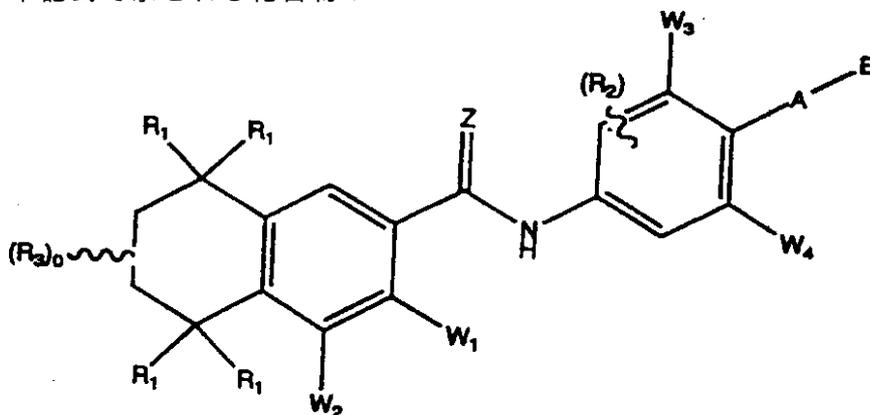
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レチノイド様生物学的活性を有する、テトラヒドロナフトレン、クロマン、チオクロマンおよび
1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンカルボン酸のアリアルまたはヘテロアリアルアミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式で示される化合物：

[式中、 R_1 はそれぞれ、H または炭素数 1 ~ 6 のアルキルであり； R_2 は水素または炭素数 1 ~ 6 の低級アルキルであり； R_3 は水素、炭素数 1 ~ 6 の低級アルキル、または F であり；

o は 0 ~ 4 の整数であり；

 W_1 、 W_2 、 W_3 および W_4 はそれぞれ、H、F、Br、Cl、I、 CF_3 、 NO_2 、 N_3 、O
H、および OCH_2OCH_3 から成る群から選択し、Z が O である場合は、 W_1 および W_2 の

少なくとも一方はHではなく、かつ、 W_3 および W_4 の少なくとも一方はHではなく；

ZはOまたはSであり；

Aは、 $(CH_2)_q$ （ここで、qは0～5）、炭素数3～6の低級分枝鎖アルキル、炭素数3～6のシクロアルキル、炭素数2～6/二重結合数1または2のアルケニル、炭素数2～6/三重結合数1または2のアルキニルであり；

BはCOOHもしくは薬学的に許容し得るその塩、 $COOR_8$ 、 $CONR_9R_{10}$ 、 $-CH_2OH$ 、 CH_2OR_{11} 、 CH_2OCOR_{11} 、 CHO 、 $CH(OR_{12})_2$ 、 $CHOR_{13}O$ 、 $-COR_7$ 、 $CR_7(OR_{12})_2$ 、 $CR_7OR_{13}O$ である（ここで、 R_7 は炭素数1～5のアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基であり、 R_8 は炭素数1～10のアルキル、トリメチルシリルアルキル（アルキル基の炭素数1～10）、炭素数5～10のシクロアルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、 R_9 および R_{10} はそれぞれ水素、炭素数1～10のアルキル、炭素数5～10のシクロアルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、 R_{11} は低級アルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、 R_{12} は低級アルキルであり、 R_{13} は炭素数2～5の2価アルキル基である）。]

10

【請求項2】

Aが $(CH_2)_q$ でqが0であり、BがCOOHもしくは薬学的に許容し得るその塩、 $COOR_8$ 、または $CONR_9R_{10}$ である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R_1 が CH_3 であり、 R_2 がHであり、 R_3 がHである請求項2記載の化合物。

20

【請求項4】

ZがOである請求項3記載の化合物。

【請求項5】

Bが $COOR_8$ である請求項4記載の化合物。

【請求項6】

エチル2-フルオロ-4-[(4'-プロモ-5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-5', 5', 8', 8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)カルバモイル]ベンゾエート；

エチル2-フルオロ-4-[(3'-ヒドロキシ-5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-5', 5', 8', 8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)カルバモイル]ベンゾエート；

30

エチル2-フルオロ-4-[(3'-ヒドロキシ-4'-プロモ-5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-5', 5', 8', 8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)カルバモイル]ベンゾエート；

エチル2,6-ジフルオロ-4-[(3'-ヒドロキシ-4'-プロモ-5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-5', 5', 8', 8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)カルバモイル]ベンゾエート；または

エチル2,6-ジフルオロ-4-[5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-5', 5', 8', 8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)カルバモイル]ベンゾエートである請求項5記載の化合物。

【請求項7】

40

BがCOOHもしくは薬学的に許容し得るその塩である請求項4記載の化合物。

【請求項8】

2-フルオロ-4-[(4'-プロモ-5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-5', 5', 8', 8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)カルバモイル]安息香酸；

2-フルオロ-4-[(3'-ヒドロキシ-5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-5', 5', 8', 8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)カルバモイル]安息香酸；

2-フルオロ-4-[(3'-ヒドロキシ-4'-プロモ-5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-5', 5', 8', 8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)カルバモイル]安息香酸；

50

2,6-ジフルオロ-4-[(3'-ヒドロキシ-4'-ブromo-5',6',7',8'-テトラヒドロ-5',5',8',8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)カルバモイル]安息香酸;または

2,6-ジフルオロ-4-[5',6',7',8'-テトラヒドロ-5',5',8',8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)カルバモイル]安息香酸

である請求項7記載の化合物。

【請求項9】

ZがSである請求項3記載の化合物。

【請求項10】

エチル4-[(5',6',7',8'-テトラヒドロ-5',5',8',8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)チオカルバモイル]ベンゾエート;

エチル2-フルオロ-4-[(5',6',7',8'-テトラヒドロ-5',5',8',8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)チオカルバモイル]ベンゾエート;

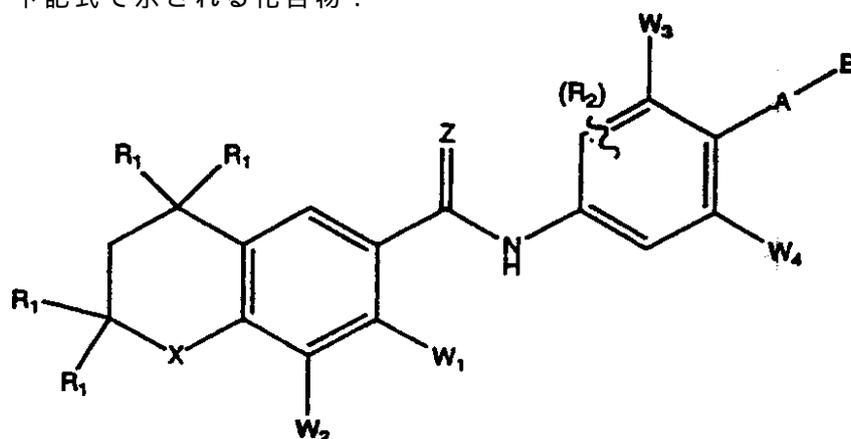
4-[(5',6',7',8'-テトラヒドロ-5',5',8',8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)チオカルバモイル]安息香酸;または

2-フルオロ-4-[(5',6',7',8'-テトラヒドロ-5',5',8',8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)チオカルバモイル]安息香酸

である請求項9記載の化合物。

【請求項11】

下記式で示される化合物:



[式中、 R_1 はそれぞれ、Hまたは炭素数1~6のアルキルであり;

R_2 は水素または炭素数1~6の低級アルキルであり;

W_1 、 W_2 、 W_3 および W_4 はそれぞれ、H、F、Br、Cl、I、 CF_3 、 NO_2 、 N_3 、OH、 OCH_2OCH_3 、 OC_{1-10} アルキル、および C_{1-6} アルキルから成る群から選択し、ZがOである場合は、 W_1 および W_2 の少なくとも1個はHでもアルキルでもなく、かつ、 W_3 および W_4 の少なくとも1個はHでもアルキルでもなく、また、ZがOで、XがOである場合は、 W_2 はClではなく;

XはOまたはSであり;

ZはOまたはSであり;

Aは、 $(CH_2)_q$ (ここで、qは0~5)、炭素数3~6の低級分枝鎖アルキル、炭素数3~6のシクロアルキル、炭素数2~6/二重結合数1または2のアルケニル、炭素数2~6/三重結合数1または2のアルキニルであり;

BはCOOHもしくは薬学的に許容し得るその塩、 $COOR_8$ 、 $CONR_9R_{10}$ 、 $-CH_2OH$ 、 CH_2OR_{11} 、 CH_2OCOR_{11} 、CHO、 $CH(OR_{12})_2$ 、 $CHOR_{13}O$ 、 $-COR_7$ 、 $CR_7(OR_{12})_2$ 、 $CR_7OR_{13}O$ である (ここで、 R_7 は炭素数1~5のアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基であり、 R_8 は炭素数1~10のアルキル、トリメチルシリルアルキル (アルキル基の炭素数1~10)、炭素数5~10のシクロアルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、 R_9 および R_{10} はそれぞれ水素、炭素

10

20

30

40

50

数 1 ~ 10 のアルキル、炭素数 5 ~ 10 のシクロアルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、 R_{11} は低級アルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、 R_{12} は低級アルキルであり、 R_{13} は炭素数 2 ~ 5 の 2 価アルキル基である)。]。

【請求項 1 2】

A が $(CH_2)_q$ で q が 0 であり、B が COOH もしくは薬学的に許容し得るその塩、COOR₈、または CONR₉R₁₀ である請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 1 3】

R_1 がそれぞれ H または CH₃ であり、 R_2 が H である請求項 1 2 記載の化合物。

【請求項 1 4】

Z が O である請求項 1 3 記載の化合物。

10

【請求項 1 5】

B が COOR₈ である請求項 1 4 記載の化合物。

【請求項 1 6】

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチル - 8 ' - ブロモクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート ;

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチル - 8 ' - トリフルオロメチルクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート ;

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチル - 8 ' - アジドクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート ;

エチル 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチル - 8 ' - トリフルオロメチルクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート ;

20

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチル - 8 ' - ヨードクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート ;

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' , 8 ' - ペンタメチルクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート ;

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチルチオクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート ; または

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(8 ' - ブロモ - 4 ' , 4 ' - ジメチルクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート

である請求項 1 5 記載の化合物。

30

【請求項 1 7】

B が COOH もしくは薬学的に許容し得るその塩である請求項 1 4 の化合物。

【請求項 1 8】

2 - フルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチル - 8 ' - ブロモクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] 安息香酸 ;

2 - フルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチル - 8 ' - トリフルオロメチルクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] 安息香酸 ;

2 - フルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチル - 8 ' - アジドクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] 安息香酸 ;

2 , 6 - ジフルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチル - 8 ' - トリフルオロメチルクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] 安息香酸 ;

40

2 - フルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチル - 8 ' - ヨードクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] 安息香酸 ;

2 - フルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' , 8 ' - ペンタメチルクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] 安息香酸 ;

2 - フルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチルチオクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] 安息香酸 ; または

2 - フルオロ - 4 - [(8 ' - ブロモ - 4 ' , 4 ' - ジメチルクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] 安息香酸

である請求項 1 7 記載の化合物。

50

【発明の詳細な説明】

発明の背景

1. 発明の分野

本発明は、レチノイド様生物学的活性を有する新規化合物に関する。本発明は、とりわけ、アリールまたはヘテロアリールアミンと、テトラヒドロナフタレン、クロマン、チオクロマンおよび1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンカルボン酸との間に形成したアミドに関する（アミドの芳香族または複素環部分の少なくとも1個は、電子求引基を有する）。本発明の化合物は、RARレチノイド受容体の作動剤である。

2. 従来技術

レチノイド様活性を有する化合物は当分野でよく知られており、米国および他の多くの特許、並びに科学文献に記載されている。当分野では一般に、レチノイド様活性は、ヒトを包含する哺乳動物を処置するため、多くの疾病および病態の徴候および症状を治療または軽減するために有用であることが知られ、認識されている。換言すれば、レチノイド様化合物を活性成分として含有する薬剤組成物は、細胞増殖および分化の調整剤として、特に、皮膚関連疾患、例えば化学性角化症、ヒ素角化症、炎症性および非炎症性アクネ、乾癬、魚鱗癬および他の角化および皮膚の過剰増殖性疾患、湿疹、アトピー性皮膚炎、ダリエー病、扁平苔癬の処置剤として、グルココルチコイド傷害（ステロイド萎縮）の予防および治療剤として、局所用殺菌剤として、皮膚の抗色素沈着剤として、並びに皮膚の老化および光傷害の処置および回復剤として有用であることが、当分野で一般に認識されている。

レチノイド化合物はまた、癌および前癌状態、例えば前悪性および悪性過剰増殖性疾患、例えば乳、皮膚、前立腺、頸、子宮、結腸、膀胱、食道、胃、肺、喉頭、口腔、血液およびリンパ系の癌、化生、異形成、新形成、粘膜の白斑および乳頭腫の予防および治療、並びにカボジ肉腫の処置にも有用である。更に、レチノイド化合物は、眼疾患、例えば増殖性硝子体網膜症（PVR）、網膜剥離、ドライアイおよび他の角膜異常（ただし、それらに限定されない）の処置剤として、並びに種々の心臓血管疾患、例えば脂質代謝に関連する疾患（例えば脂血症）（ただし、これに限定されない）の治療および予防、血管形成後再狭窄の予防、および循環組織プラスミノゲン活性剤（TPA）レベル向上剤としても使用し得る。レチノイド化合物の他の用途は、次のものを包含する：ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）に関連する症状および疾患（イボおよび性器イボを包含する）、種々の炎症性疾患、例えば肺線維症、回腸炎、大腸炎およびクローン（Krohn）病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病および発作、下垂体機能異常（成長ホルモン分泌低下を包含する）の予防および治療、アポトーシスの調節（アポトーシス誘導、およびT細胞活性化アポトーシス抑制を包含する）、毛髪成長の回復（本発明化合物と、Minoxidil（商標）のような他の剤との組み合わせ処置を包含する）、免疫系に関連する疾患の処置（本発明化合物の、免疫抑制剤および免疫刺激剤としての使用を包含する）、臓器移植拒絶の処置、並びに創傷治癒の促進 [ケローシス（chelosis）の調節を包含する]。

米国特許番号4, 740, 519（Shrootら）、4, 826, 969（Maignanら）、4, 326, 055（Loeligerら）、5, 130, 335（Chandraratnaら）、5, 037, 825（Klausら）、5, 231, 113（Chandraratnaら）、5, 324, 840（Chandraratna）、5, 344, 959（Chandraratna）、5, 130, 335（Chandraratnaら）、公開された欧州特許出願番号0 170 105（Shudo）、0 176 034 A（Wuestら）、0 350 846 A（Klausら）、0 176 032 A（Frickelら）、0 176 033 A（Frickelら）、0 253 302 A（Klausら）、0 303 915 A（Bryceら）、英国特許出願GB 2 190 378 A（Klausら）、ドイツ国特許出願DE 3 715 955 A 1（Klausら）、DE 3 60 2473 A 1（Wuestら）、J. Amer. Acad. Derm. 15: 756 - 764 (1986)（Spornら）、Chem. Pharm. Bull. 33: 404 - 407 (1985)（Shudoら）、J. Med. Chem. 1988 31, 2182 - 2192（Kagechikara）、Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids CRC Press Inc. 1990 p 334 - 335、354（Dawsonら）には、テトラヒドロナフチル部分を有する、レチノイド様または

10

20

30

40

50

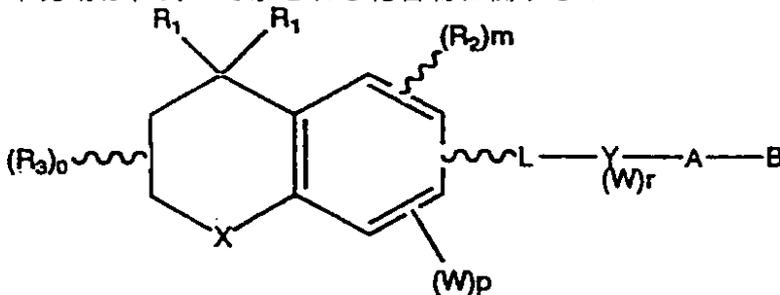
関連の生物学的活性を有する化合物が記載されている。米国特許番号 4,391,731 (Bollerら)には、液晶組成物中で有用なテトラヒドロナフタレン誘導体が記載されている。

米国特許番号 4,980,369、5,006,550、5,015,658、5,045,551、5,089,509、5,134,159、5,162,546、5,234,926、5,248,777、5,264,578、5,272,156、5,278,318、5,324,744、5,346,895、5,346,915、5,348,972、5,348,975、5,380,877、5,399,561、5,407,937 (本出願の譲受人に譲渡されている)並びにその中に引用された特許および文献には、レチノイド様生物学的活性を有するクロマン、チオクロマンおよび 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン誘導体が記載されている。更に、本出願の譲受人に譲渡されたいくつかの同時係属出願および最近発行された特許も、レチノイド様活性を有する化合物に関する。

哺乳動物(および他の生物)において二つの主要なタイプのレチノイド受容体が存在することが、現在当分野で一般に認められている。この主要な二つの受容体タイプまたはファミリーはそれぞれ、RARおよびRXRと称される。各タイプにサブタイプが存在する: RARファミリーにおけるサブタイプはRAR、RARおよびRARと称され、RXRファミリーにおけるサブタイプはRXR、RXRおよびRXRと称される。また、この二つの主要レチノイド受容体タイプおよび複数のサブタイプの分布が、哺乳動物の組織および器官によって一様でないことも、当分野で確立されている。従って、レチノイド受容体において作動剤様活性を有する化合物において、主要タイプまたはファミリーの1種に対する特異性または選択性、および受容体ファミリーの1種もしくはそれ以上のサブタイプに対する特異性または選択性が、望ましい薬理的性質であると考えられる。本発明は、レチノイド様生物学的活性を有する化合物、とりわけ1種またはそれ以上のRARレチノイド受容体サブタイプの作動剤である化合物を提供する。

発明の概要

本発明は、式1で示される化合物に関する:



式1

[式中、XはS、O、NR'(ここで、R'はHまたは炭素数1~6のアルキル)であるか、または

Xは $[C(R_1)_2]_n$ (ここで、nは0~2の整数)であり;

R₁はそれぞれ、Hまたは炭素数1~6のアルキルであり;

R₂は水素または炭素数1~6の低級アルキルであり;

R₃は水素、炭素数1~6の低級アルキル、またはFであり;

mは0~2の整数であり;

oは0~4の整数であり;

pは0~2の整数であり;

rは0~2の整数であり、ZがOの場合はpとrの合計が少なくとも1であり;

Yはフェニルもしくはナフチル基であるか、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択するヘテロアリアルであり、該フェニル、ナフチルおよびヘ

テロアール基は場合により、1個または2個の R_2 置換基を有し；

WはF、Br、Cl、I、 C_{1-6} アルキル、フルオロ置換 C_{1-6} アルキル、 NO_2 、 N_3 、OH、 OCH_2OCH_3 、 OC_{1-10} アルキル、テトラゾール、CN、 SO_2C_{1-6} アルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 SO_2C_{1-6} -フルオロ置換アルキル、 $SO-C_{1-6}$ アルキル、 $CO-C_{1-6}$ アルキル、 $COOR_8$ 、フェニル、フェニルもしくは置換フェニル以外の基Wで置換されたフェニル自体から成る群から選択する置換基であり；

Lは $-(C=Z)-NH-$ 、または $-NH-(C=Z)-$ であり；

ZはOまたはSであり；

Aは、 $(CH_2)_q$ （ここで、qは0～5）、炭素数3～6の低級分枝鎖アルキル、炭素数3～6のシクロアルキル、炭素数2～6/二重結合数1または2のアルケニル、炭素数2～6/三重結合数1または2のアルキニルであり；

Bは $COOH$ もしくは薬学的に許容し得るその塩、 $COOR_8$ 、 $CONR_9R_{10}$ 、 $-CH_2OH$ 、 CH_2OR_{11} 、 CH_2OCOR_{11} 、 CHO 、 $CH(OR_{12})_2$ 、 $CHOR_{13}O$ 、 $-COR_7$ 、 $CR_7(OR_{12})_2$ 、 $CR_7OR_{13}O$ である（ここで、 R_7 は炭素数1～5のアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基であり、 R_8 は炭素数1～10のアルキル、トリメチルシリルアルキル（アルキル基の炭素数1～10）、炭素数5～10のシクロアルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、 R_9 および R_{10} はそれぞれ水素、炭素数1～10のアルキル、炭素数5～10のシクロアルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、 R_{11} は低級アルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、 R_{12} は低級アルキルであり、 R_{13} は炭素数2～5の2価アルキル基である）。]

第2の態様において、本発明は、式1で示される化合物を、皮膚関連疾患、例えば化学性角化症、ヒ素角化症、炎症性および非炎症性アクネ、乾癬、魚鱗癬および他の角化および皮膚の過剰増殖性疾患、湿疹、アトピー性皮膚炎、ダリエー病、扁平苔癬の処置剤として、グルココルチコイド傷害（ステロイド萎縮）の予防および治療剤として、局所用殺菌剤として、皮膚の抗色素沈着剤として、並びに皮膚の老化および光傷害の処置および回復剤として使用することに関する（それらに限定されない）。本発明の化合物はまた、癌および前癌状態、例えば前悪性および悪性過剰増殖性疾患、例えば乳、皮膚、前立腺、頸、子宮、結腸、膀胱、食道、胃、肺、喉頭、口腔、血液およびリンパ系の癌、化生、異形成、新形成、粘膜の白斑および乳頭腫の予防および治療、並びにカポジ肉腫の処置にも有用である。更に、本発明の化合物は、眼疾患、例えば増殖性硝子体網膜症（PVR）、網膜剥離、ドライアイおよび他の角膜異常（ただし、それらに限定されない）の処置剤として、並びに種々の心臓血管疾患、例えば脂質代謝に関連する疾患（例えば脂血症）（ただし、これに限定されない）の治療および予防、血管形成後再狭窄の予防、および循環組織プラスミノゲン活性化剤（TPA）レベル向上剤としても使用し得る。本発明化合物の他の用途は、次のものを包含する：ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）に関連する症状および疾患（イボおよび性器イボを包含する）、種々の炎症性疾患、例えば肺線維症、回腸炎、大腸炎およびクローン病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病および発作、下垂体機能異常（成長ホルモン分泌低下を包含する）の予防および治療、アポトーシスの調節（アポトーシス誘導、およびT細胞活性化アポトーシス抑制を包含する）、毛髪成長の回復（本発明化合物と、Minoxidil（商標）のような他の剤との組み合わせ処置を包含する）、免疫系に関連する疾患の処置（本発明化合物の、免疫抑制剤および免疫刺激剤としての使用を包含する）、臓器移植拒絶の処置、並びに創傷治癒の促進（ケロースの調節を包含する）。

本発明は、式1で示される化合物を、薬学的に許容し得る賦形剤と共に含有する薬剤製剤にも関する。

他の態様においては、本発明は、式1で示される化合物の製法に関する。該方法においては、酸受容体または水受容体の存在下に、式2で示される化合物と式3で示される化合物とを反応させるか、または式2aで示される化合物と式3aで示される化合物とを反応させる。このような式中、 X_1 はOH、ハロゲンまたは $-COX_1$ をアミド形成に反応性とする他の基であり、他の記号は式1に関する定義と同意義である。

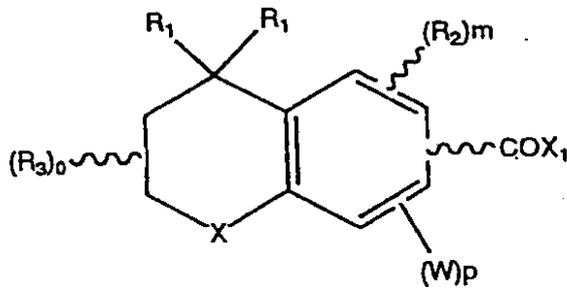
10

20

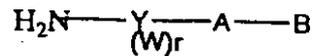
30

40

50

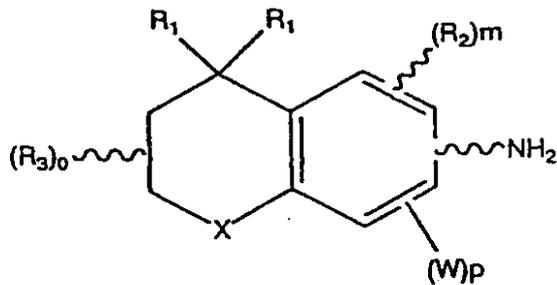


式 2

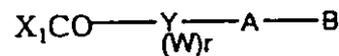


式 3

10



式 2 a



式 3 a

20

更に本発明は、式 1 で示される化合物に対して行う反応であって、基 B を変化して、やはり式 1 で示される反応生成物を得る反応にも関する。

一般的な態様

定義

アルキルとは、直鎖アルキル、分枝鎖アルキルおよびシクロアルキルとして知られる全ての基を包含する。アルケニルとは、1 個またはそれ以上の不飽和部分を有する直鎖アルケニル、分枝鎖アルケニルおよびシクロアルケニル基を包含する。同様に、アルキニルとは、1 個またはそれ以上の三重結合を有する直鎖アルキニルおよび分枝鎖アルキニル基を包含する。

30

低級アルキルは、上記の広範なアルキル基のうち、直鎖低級アルキルの場合は炭素数 1 ~ 6 のものを意味し、低級分枝鎖およびシクロアルキル基の場合は炭素数 3 ~ 6 のものを意味する。同様に、低級アルケニルは、直鎖低級アルケニルの場合は炭素数 2 ~ 6 のもの、分枝鎖およびシクロ低級アルケニル基の場合は炭素数 3 ~ 6 のものと定義する。低級アルキニルも同様に、直鎖低級アルキニルの場合は炭素数 2 ~ 6 のもの、分枝鎖低級アルキニル基の場合は炭素数 4 ~ 6 のものと定義する。

本発明において「エステル」とは、有機化学における古典的なエステルの定義に含まれるすべての化合物を包含する。エステルは、有機および無機エステルを包含する。B (式 1 の) が -COOH の場合、エステルとは、この基をアルコールまたはチオアルコール、好ましくは炭素数 1 ~ 6 の脂肪族アルコールで処理して得られる生成物を包含する。B が -CH₂OH である化合物からエステルを誘導する場合は、エステルとは、エステルを形成し得る有機酸 (リン含有酸およびイオウ含有酸を包含する) から誘導する化合物、または式: -CH₂O-COR₁₁ [R₁₁ は置換または不置換の脂肪族、芳香族、複素環または脂肪族芳香族基 (好ましくは、脂肪族部分の炭素数 1 ~ 6) である。] で示される化合物を包含する。

40

本発明において特記しない限り、好ましいエステルは、炭素数 10 もしくはそれ以下の飽和脂肪族アルコールもしくは酸、または炭素数 5 ~ 10 の環式もしくは飽和脂肪族環式アルコールもしくは酸から誘導したものである。特に好ましい脂肪族エステルは、低級アルキル酸またはアルコールから誘導したものである。フェニルまたは低級アルキルフェニルエステルも好ましい。

50

アミドとは、有機化学における古典的なアミドの意義を有する。アミドには、不置換アミド並びに脂肪族および芳香族モノ - およびジ置換アミドが含まれる。本発明において特記しない限り、好ましいアミドは、炭素数 10 もしくはそれ以下の飽和脂肪族基、または炭素数 5 ~ 10 の環式もしくは飽和脂肪族 - 環式基から誘導するモノ - およびジ置換アミドである。特に好ましいアミドは、置換および不置換低級アルキルアミンから誘導したものである。置換および不置換フェニルまたは低級アルキルフェニルアミンから誘導したモノ - およびジ置換アミドも好ましい。不置換アミドも好ましい。

アセタールおよびケタールは、式： $-C(K)[Kは(-OR)_2]$ で、Rは低級アルキルであるか、Kは $-OR_7O-$ であり、 R_7 は炭素数 2 ~ 5 の直鎖または分枝状低級アルキルである。]で示される基を有する。

薬学的に許容し得る塩は、そのような塩を形成し得る官能基（例えば酸官能基）を有するいずれの本発明化合物に対しても形成し得る。薬学的に許容し得る塩は、親化合物の活性を保持しており、被投与体および環境に対して有害または不都合な作用を及ぼさない塩である。薬学的に許容し得る塩は、有機または無機塩基から誘導し得る。このような塩は、一価または多価イオンから生成し得る。特に好ましいものは、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムのような無機イオンである。有機塩は、例えばモノ - 、ジ - およびトリ - アルキルアミンまたはエタノールアミンのようなアミンから得られ、特にアンモニウム塩である。カフェイン、トロメタミンなどの分子から塩を生成することもできる。酸付加塩を形成し得るほど十分に塩基性の窒素が存在する場合は、いずれの無機もしくは有機酸またはアルキル化剤（例えばヨウ化メチル）と酸付加塩を形成してもよい。塩酸、硫酸またはリン酸のような無機酸との塩が好ましい。多くの単純な有機酸、例えば一塩基性、二塩基性または三塩基性酸のいずれかを使用することもできる。

本発明化合物のいくつかは、トランスおよびシス（EおよびZ）異性体を有し得る。更に、本発明化合物は 1 個またはそれ以上のキラル中心を有し得、それ故、エナンチオマーおよびジアステレオマーの形態で存在し得る。本発明の範囲は、そのような個々の異性体、並びにシスおよびトランス異性体混合物、ジアステレオマー混合物、およびエナンチオマー（光学異性体）のラセミ混合物のすべてを包含することを意図する。

式 1 中の Y に関しては、Y がフェニル、ピリジル、2 - チアゾリル、チエニルまたはフリルである本発明化合物が好ましく、Y がフェニルである化合物がより好ましい。Y（フェニル）および Y（ピリジル）基上の置換に関しては、基 L および基 A - B によって、フェニル基が 1, 4（パラ）置換されている化合物、およびピリジン環が 2, 5 置換されている化合物が好ましい。（「ピリジン」命名法の 2, 5 位置換は、「ニコチン酸」命名法の 6 位置換に対応する。）好ましい本発明化合物においては、基 Y 上に置換基 R_2 が存在しない。

分子の二つの環部分をつなぐアミドまたはカルバモイル官能基 L は、好ましくは $-CZ-NH-$ である；換言すれば、本発明によると、縮合環部分にカルボニル（ $CO-$ ）またはチオカルボニル（ $CS-$ ）基が結合したアミドまたはカルバモイル化合物が好ましい。

式 1 の基 X に関しては、本発明によると、X が $[C(R_1)_2]_n$ で、n が 1 である化合物、並びに X が O または S である化合物（クロマンおよびチオクロマン誘導体）が好ましい。

基 R_1 は、好ましくは H または CH_3 である。基 R_3 は、好ましくは水素である。

好ましい化合物の基 A - B は、 $(CH_2)_n-COOH$ または $(CH_2)_n-COOR_8$ （n および R_8 は前記と同意義）である。n が 0 で、 R_8 が低級アルキルであるか、または n が 0 で、B が $COOH$ もしくは薬学的に許容し得るその塩であれば、より好ましい。

式 1 の基 W について述べると、この基は通例、電子求引基で、本発明化合物中において、縮合環系の芳香族部分に存在するか、またはアリールもしくはヘテロアリール基 Y の置換基として存在する。好ましくは、基 W は基 Y に存在するか、または基 Y と縮合環系の芳香族部分との両方に存在する。基 Z が S である場合（チオアミド）、基 W は本発明化合物中に必ずしも存在する必要はないが、少なくとも 1 個の基 W が存在することが好ましい。アリールまたはヘテロアリール部分 Y においては、基 W は基 A - B に隣接する位置に存在す

10

20

30

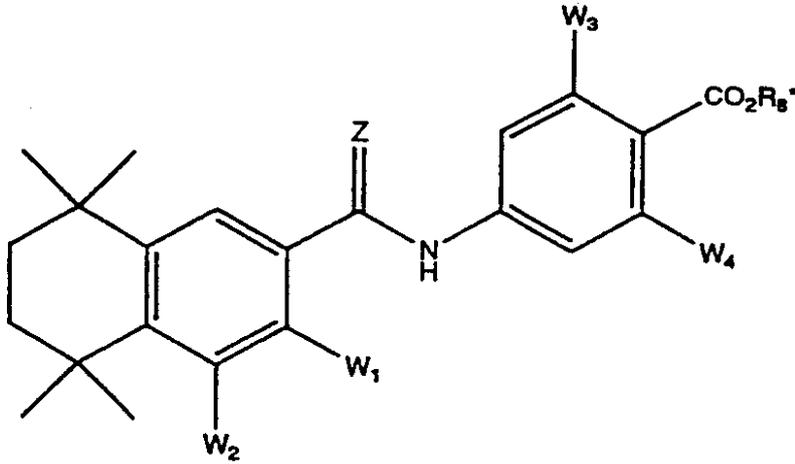
40

50

ることが好ましい；好ましくは、基 A - B がフェニル環上で「アミド」部分に対してパラ位に存在し、すなわち基 W は好ましくはアミド部分に対してメタ位に存在する。基 W が縮合環系の芳香族部分にも存在する場合は、好ましくはクロマンまたはチオクロマン核の 8 位に存在し、基 Z = C - NH - が 6 位に存在する。本発明のテトラヒドロナフタレン化合物においては、基 Z = C - NH - が 2 位に、基 W が 3 または 4 位に存在することが好ましい。好ましい基 W は F、NO₂、Br、I、CF₃、N₃、および OH である。基 Y 上に 1 個または 2 個のフルオロ置換基が存在することが特に好ましい。基 Y がフェニルの場合、フルオロ置換基は好ましくは基 A - B (好ましくは COOH または COOR₈) に対してオルトおよびオルト' 位に存在する。

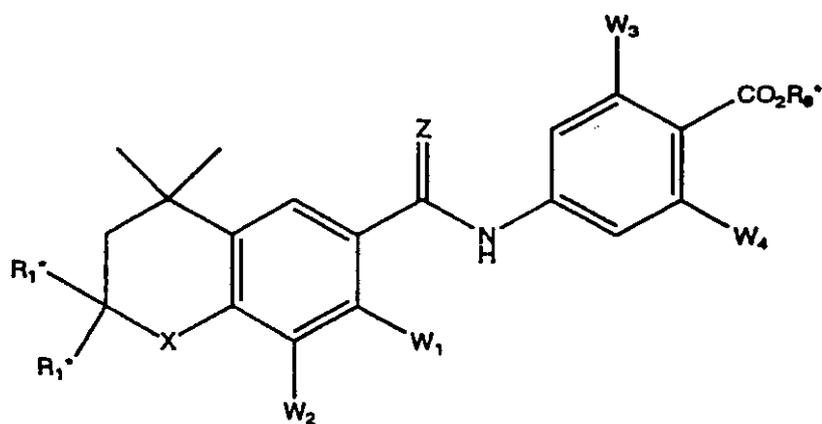
本発明化合物の最も好ましいものを、式 4 および 5 に関して表 1 に示す。

10



20

式 4



10

式5

表1

化合物

番号	式	R ₁ *	X*	W ₁	W ₂	Z	W ₃	W ₄	R ₈ *
1	4	--	--	H	H	O	F	H	Et
2	4	--	--	H	H	O	F	H	H
3	4	--	--	F	H	O	H	H	Et
4	4	--	--	F	H	O	H	H	H
5	4	--	--	H	Br	O	F	H	Et
6	4	--	--	H	Br	O	F	H	H
7	4	--	--	OH	H	O	F	H	Et
8	4	--	--	OH	H	O	F	H	H
9	5	H	O	H	Br	O	F	H	Et
10	5	H	O	H	Br	O	F	H	H
11	5	CH ₃	O	H	Br	O	F	H	Et
12	5	CH ₃	O	H	Br	O	F	H	H
13	5	CH ₃	O	H	CF ₃	O	F	H	Et
14	5	CH ₃	O	H	CF ₃	O	F	H	H
15	5	CH ₃	O	H	N ₃	O	F	H	Et
16	5	CH ₃	O	H	N ₃	O	F	H	H
17	5	CH ₃	O	H	CF ₃	O	F	F	CH ₃
18	5	CH ₃	O	H	CF ₃	O	F	F	H
19	5	CH ₃	O	H	I	O	F	H	Et
20	5	CH ₃	O	H	I	O	F	H	H

20

30

40

21	5	CH ₃	O	H	CH ₃	O	F	H	Et
22	5	CH ₃	O	H	CH ₃	O	F	H	H
23	5	CH ₃	S	H	H	O	F	H	Et
24	5	CH ₃	S	H	H	O	F	H	H
25	4	--	--	H	H	S	H	H	Et
26	4	--	--	H	H	S	H	H	H
27	4	--	--	H	H	S	F	H	Et
28	4	--	--	H	H	S	F	H	H
29	4	--	--	H	Br	O	NO ₂	H	CH ₃
30	4	--	--	H	Br	O	NO ₂	H	H
31	5	CH ₃	O	H	H	O	F	H	Et
32	5	CH ₃	O	H	H	O	F	H	H
33	4	--	--	OH	Br	O	F	H	Et
34	4	--	--	OH	Br	O	F	H	H
35	4	--	--	OH	Br	O	F	F	CH ₃
36	4	--	--	OH	Br	O	F	F	H
37	4	--	--	H	H	O	F	F	CH ₃
38	4	--	--	H	H	O	F	F	H

10

20

投与様式

本発明の化合物は、症状、器官特異的処置の必要性、投与量などを考慮して、全身的に、または局所的に投与し得る。

皮膚病の処置においては、通例、薬剤を局所的に投与することが好ましいが、重篤な嚢胞性アクネまたは乾癬の処置のような場合には、経口投与を行ってもよい。局所投与用の通常の剤形、例えば溶液、懸濁液、ゲル、軟膏などのいずれを使用してもよい。このような局所投与用剤形の調製は、薬剤の分野における文献、例えば、Remington's Pharmaceutical Science、第17版（Mack Publishing Company、イーストン、ペンシルベニア）に詳細に説明されている。本発明の化合物を局所投与するには、粉末またはスプレー（とりわけエアロゾル形のもの）として投与することもできる。本発明の薬剤を全身的に投与する場合には、経口投与に適した、散剤、丸薬、錠剤など、またはシロップ剤もしくはエリクシル剤の形態に調製することができる。静脈内または腹腔内投与を行うには、化合物を、注射によって投与し得る溶液または懸濁液に調製し得る。坐剤の形、または皮下徐放性製剤もしくは筋肉内注射剤の形に調製することが有用である場合もある。

30

皮膚乾燥を処置し；遮光し；他の手段により皮膚病を処置し；感染を防止し、刺激や炎症を緩和する、などの副次的な目的で、前記のような局所投与用剤形に他の薬物を加えることができる。

40

本発明の化合物1種またはそれ以上の処置有効量を投与することによって、レチノイン酸様化合物によって処置できることがわかっている皮膚病または他の症状を処置することができる。処置濃度は、特定の症状を軽減するか、または病状の進行を遅延させる濃度であり得る。場合によっては、本発明の化合物は、特定の症状の発現を防止するために予防的に使用し得る可能性もある。

有効な治療または予防濃度は症状によって様々であり、処置しようとする症状の重さ、および処置に対する患者の感受性によっても異なり得る。従って、一つの濃度が必ずしも有効なのではなく、処置する疾病に応じて濃度を変化することが必要であり得る。そのよう

50

な濃度は、ルーチン試験によって決定し得る。例えばアクネまたは同様の皮膚病の処置においては、0.01 ~ 1.0 mg/mlの濃度の製剤が適用に有効であると考えられる。全身的に投与する場合は、0.01 ~ 5 mg/kg体重/日の量が、多くの場合有効であり得る。

レチノイド様生物学的活性アッセイ

本発明化合物のレチノイド様活性は、該化合物のレチノイド受容体結合力を測定するアッセイにおいて確認することができる。本特許出願において前記のように、哺乳動物（および他の生物）には二つの主要なタイプのレチノイン酸受容体（RARおよびRXR）がある。各タイプにはサブタイプ（RAR、RAR、RAR、RXR、RXRおよびRXR）があり、その分布は哺乳動物の組織および器官によって一様ではない。哺乳動物の組織または器官によりサブタイプの分布が異なる故に、一つのレチノイド受容体ファミリーの中で、一つまたは二つのレチノイド受容体サブタイプにのみ選択的に結合するということ、有益な薬理的性質をもたらし得る。上記理由の故に、レチノイド受容体のいずれかまたは全ての結合、並びにある受容体ファミリーにおける特異的もしくは選択的結合、または受容体サブタイプのいずれかにおける選択的もしくは特異的活性は、いずれも望ましい薬理的性質であると考えられる。

上記従来知見に照らして、RAR、RAR、RAR、RXR、RXRおよびRXR受容体サブタイプにおける化合物の作動剤様活性を試験するためのアッセイ方法が開発されている。例えば、キメラ受容体トランス活性化アッセイは、RAR、RAR、RARおよびRXR受容体サブタイプにおける作動剤様活性を試験するもので、Feigner P. L. および Holm M. (1989) Focus, 11 2の研究に基づくものであるが、これは米国特許第5455265号に詳細に記載されている。該特許明細書を引用により本発明の一部とする。

ホロ受容体トランス活性化アッセイおよびリガンド結合アッセイは、それぞれ複数のレチノイド受容体サブタイプへの本発明化合物の結合能を調べるものであるが、1993年6月24日公開のPCT出願WO93/11755（特に第30~33頁および第37~41頁）に記載されている。該明細書も引用により本発明の一部とする。リガンド結合アッセイの説明は、次にも行う。

結合アッセイ

結合アッセイは全て、同じ様式で行った。6タイプの受容体はいずれも、Baculovirusにおいて発現した発現受容体タイプ（RAR、およびRXR）から誘導した。いずれの化合物も、原液を10mMエタノール溶液として調製し、DMSO：エタノール（1：1）で連続希釈した。アッセイ緩衝液は、6受容体アッセイのいずれにおいても、次の成分から成っていた：8%グリセロール、120mM KCl、8mM トリス、5mM CHAPS、4mM DTTおよび0.24mM PMSF、pH 7.4@室温。

受容体結合アッセイは全て、同一方法で行った。最終アッセイ体積は250μlで、試験する受容体に応じた抽出物タンパク質10~400μgと共に、5nM [³H] オールトランスレチノイン酸または10nM [³H] 9-シス-レチノイン酸および種々の濃度の競合リガンド（濃度範囲0~10⁻⁵M）を含有していた。アッセイは、96ウェルミニチューブ系用に構成した。平衡に達するまで4でインキュベートした。適当な非ラベルレチノイン酸異性体1000nMの存在下の結合として、非特異的結合を定義した。インキュベーション時間終了後、適当な洗浄緩衝液中の6.25%ヒドロキシアパタイト50μlを加えた。この洗浄緩衝液は、100mM KCl、10mM トリスおよび5mM CHAPS（RXR、）または0.5%トリトンX-100（RAR、）から成っていた。混合物を攪拌し、4で10分間インキュベートし、遠心し、上清を除去した。適当な洗浄緩衝液で、ヒドロキシアパタイトを更に3回洗った。受容体-リガンド複合体は、ヒドロキシアパタイトに吸着された。ヒドロキシアパタイトペレットの液体シンチレーションカウンティングによって、受容体-リガンド複合体量を測定した。

非特異的結合を補正後、IC₅₀値を求めた。IC₅₀値は、特異的結合を50%低下するのに必要な競合リガンドの濃度と定義する。データのログロジットプロットのグラフからIC₅₀値を求めた。Cheng-Prussofの式を、IC₅₀値、ラベルリガンド濃度およびラベル

リガンドの K_d に適用することによって、 K_d 値を求めた。

リガンド結合アッセイの結果を K_d 値で表す。(Chengら、Biochemical Pharmacology、第22巻、第3099~3108頁参照。これを特に引用により本発明の一部とする。)

本発明の例示化合物によるリガンド結合アッセイの結果を表2に示す。

表2

リガンド結合アッセイ

化合物#	Kd(nM)					
	RAR α	RAR β	RAR γ	RXR α	RXR β	RXR γ
2	1.90	480.0	0.00	0.00	0.00	0.00
4	23.00	23.00	96.0	0.00	0.00	0.00
6	1.3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8	3.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
12	24.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
14	14.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	52.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
18	51.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	16.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
22	57.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
24	126.0	584	0.00	0.00	0.00	0.00
26	15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
28	7.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
30	245.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
32	162.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
34	4.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
36	2.30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
38	9.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

0.00は、1000nM(ナノモル)よりも高い値を意味する。

表2に示す試験結果から明らかなように、表2中の例示本発明化合物は、RAR受容体に特異的または選択的に結合する。

癌細胞系アッセイ

材料と方法

ホルモン

オールトランス-レチノイン酸(t-RA)(Sigma Chemicals Co.(ミズーリ州セントルイス)製)は-70で保存した。それを各実験に先立って100%エタノール中に1mMの濃度で溶解し、使用直前に培地で希釈した。いずれの実験も照明を抑えて行なった。実験プレートと同じ濃度のエタノールを用いて対照をアッセイした。この濃度はどちらのアッセイにも影響を与えなかった。

細胞と細胞培養

細胞系RPMI 8226、ME-180およびAML-193はいずれもアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(ATCC,メリーランド州ロックビル)から入手した。RPMI 8226は多発性骨髄腫患者の末梢血から得られたヒト造血細胞系である。この細胞は他のヒトリンパ球細胞系のリンパ芽球様細胞と似ており、免疫グロブリンの型軽鎖を分泌する。RPMI-8226細胞は

、10%ウシ胎児血清、グルタミンおよび抗生物質を添加したRPMI培地（Gibco製）中で増殖する。この細胞は、空气中5%CO₂の加湿雰囲気下に37℃で増殖する懸濁培養物として維持した。週に2回、この細胞を1×10⁵/mlの濃度に希釈した。

ME-180は頸部に由来するヒト類表皮癌細胞系である。この腫瘍は侵襲性の高い扁平上皮癌で、不規則な細胞クラスターを持ち、あまり角質化しない。ME-180細胞は、10%ウシ胎児血清、グルタミンおよび抗生物質を添加したマッコイ（McCoy）5a培地（Gibco製）中で増殖・維持した。この細胞は、空气中5%CO₂の加湿雰囲気下に37℃で増殖する単層培養物として維持した。週に2回、この細胞を1×10⁵/mlの濃度に希釈した。

AML-193はM5急性単球白血病に分類される芽球から樹立された。この細胞系を樹立するには増殖因子である顆粒球コロニー刺激因子（GM-CSF）が必要だった。また化学的に特定された培地におけるその継続的増殖にも増殖因子類が必要である。AML-193細胞は、10%ウシ胎児血清、グルタミンおよび抗生物質と5μg/mlインスリン（Sigma Chemical Co.製）および2ng/ml rh GM-CSF（R and D Systems製）を添加したアイスコーフ（Iscove）改良ダルベッコ培地で増殖・維持した。週に2回、この細胞を3×10⁵/mlの濃度に希釈した。

³H-チミジンの取り込み

放射能標識チミジンの取り込みの測定に使用した方法は、Shrivastavらが記述した方法を改良したものである。RPMI-8226細胞を、96ウェル丸底マイクロタイタープレート（Costar製）に1000細胞/ウェルの密度で接種した。適当なウェルに、150μl/ウェルの最終体積で所定の最終濃度になるようレチノイド被検化合物を加えた。そのプレートを空气中5%CO₂の加湿雰囲気下に37℃で96時間インキュベートした。次に、培地25μl中の[5'-³H]-チミジン（英国Amersham製、比活性43Ci/mmol）1μCiを各ウェルに加え、細胞をさらに6時間インキュベートした。さらにその培養物を後述のように処理した。

トリプシン処理によって収集したME-180細胞を96ウェル平底マイクロタイタープレート（Costar製）に2000細胞/ウェルの密度で接種した。その培養物の処理は、次に挙げる点以外は、RPMI 8226について上述したのと同様に行なった。チミジンと共にインキュベートした後、上清を注意深く除去し、リン酸緩衝食塩水中の0.5mMチミジン溶液で細胞を洗浄した。ME180細胞を50μlの2.5%トリプシンで短時間処理することにより、細胞をプレートから剥がした。

AML-193細胞は、96ウェル丸底マイクロタイタープレート（Costar製）に1000細胞/ウェルの密度で接種した。適当なウェルに、150μl/ウェルの最終体積で所定の最終濃度になるようレチノイド被検化合物を加えた。そのプレートを空气中5%CO₂の加湿雰囲気下に、37℃で96時間インキュベートした。次に、培地25μl中の[5'-³H]-チミジン（英国Amersham製、比活性43Ci/mmol）1μCiを各ウェルに加え、その細胞をさらに6時間インキュベートした。

次に、いずれの細胞系も次のように処理した：SKATRONマルチウェル細胞収集器（Skatron Instruments（ヴァージニア州スターリング）製）を用いて、細胞DNAを10%トリクロロ酢酸でガラス繊維フィルターマット上に沈澱させた。DNA中に取り込まれた放射能活性を、細胞増殖の直接的指標として、液体シンチレーション計数によって測定した。数値は、3ウェルずつ測定した取り込まれたチミジンの1分あたりの平均崩壊数±SEMを表わす。

上記のインビトロ細胞系において、本発明の例示化合物6、8、12、14および20は、10⁻¹¹～10⁻⁶モル濃度の被検化合物濃度範囲で、腫瘍細胞系の増殖（放射能標識チミジンの取り込みによって測定したもの）を有意に減少させた。

特定の実施態様

本発明の化合物は、ここに例示されている合成化学経路によって製造することができる。合成化学者は、ここに記載されている条件が、式1で示される化合物のどれにでも、および全てに対して、普遍化することができる特定の実施態様であることを、容易に理解するであろう。概して言えば、本発明の化合物の製造方法は、一般式2の化合物と一般式3の化合物との反応、または一般式2aの化合物と一般式3aの化合物との反応による、アミド生成を包含し、これらの式は本特許出願の概要部分に定義されている。従って、前記のように、式2の化合物は、テトラヒドロナフタレン（X = [C(R₁)₂]_n）であり、nは

10

20

30

40

50

1である)、ジヒドロインデン($[C(R_1)_2]_n$ 、式中nは0である)、クロマン(XはOである)、チオクロマン(XはSである)、またはテトラヒドロキノリン(XはNR'である)核の、芳香族部分に結合したカルボン酸、またはその「活性化形態」である。カルボン酸またはその「活性化形態」は、テトラヒドロナフタレンの2位または3位、およびクロマン、チオクロマン、またはテトラヒドロキノリン部分の、6位または7位に結合している。本発明の好ましい化合物においては、その結合は、テトラヒドロナフタレンの2位であり、および、クロマン、チオクロマン、またはテトラヒドロキノリンの6位である。

カルボン酸の「活性化形態」という語は、式3の第1級アミンと反応したときにアミドを生成することができるカルボン酸の誘導体として、これに関して理解すべきものとする。

「逆アミド」の場合は、カルボン酸の活性化形態は、式2aの第1級アミンと反応したときにアミドを生成することができる誘導体(式3a)である。概して言うならば、これは、アミンとのアミド結合を形成するのに、当分野において既知であり使用されているカルボン酸の誘導体を意味する。この目的のための誘導体の好適な形態の例は、酸塩化物、酸臭化物、およびカルボン酸のエステル、特に、エステルのアルコール部分が良好な脱離基を形成する活性エステルである。現在、式2(または式3a)による試薬として最も好ましいのは、酸塩化物(X_1 はCl)である。式2(または式3a)の酸塩化物は、対応するエステル(X_1 は例えばエチル)から、加水分解および塩化チオニル($SOCl_2$)を用いる処理によって、従来法によって製造することができる。式2(または式3a)の酸塩化物は、塩化チオニルを用いるカルボン酸の直接処理によっても製造することができ、これは、そのエステルよりもむしろカルボン酸のほうが、商業的に、または既知の合成法によって、入手可能な場合である。式2(または式3a)の酸塩化物が一般に、塩化メチレンのような不活性溶媒中で、ピリジンのような酸受容体の存在下に、式3のアミン(または式2aのアミン)と反応する。

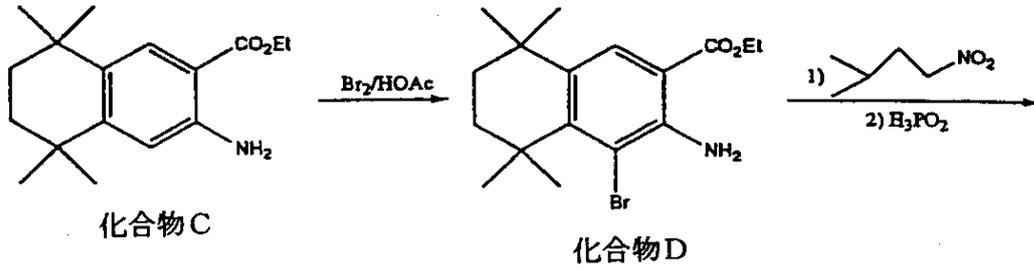
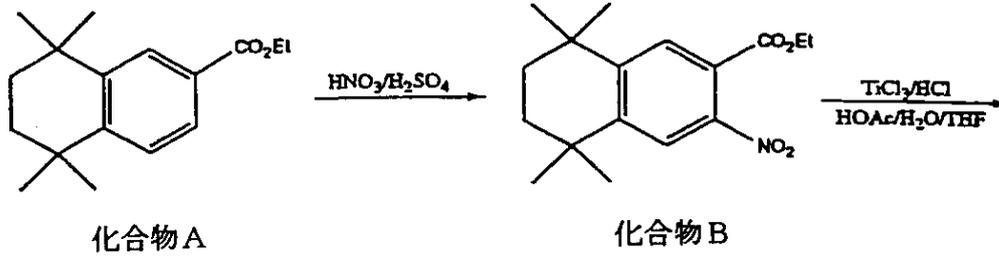
式2(または式3a)によるカルボン酸自体も、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、より好ましくは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(EDC)のような脱水剤の存在下において、アミン、触媒(4-ジメチルアミノピリジン)と反応する場合に、アミド形成に適している。

概して言えば、式2のカルボン酸または対応するエステルは、化学技術文献または特許文献に記載されているように製造され、必要であれば、それらを製造する文献方法を、当分野においてそれ自体既知である化学反応または方法によって改良してもよい。例えば、一般に、2, 2, 4, 4-置換クロマン6-カルボン酸およびクロマン7-カルボン酸は、本発明の開示の一部を構成する米国特許第5006550号、第5314159号、第5324744号、および第5348975号の開示によって入手可能である。2, 2, 4, 4-置換チオクロマン6-カルボン酸は、本発明の開示の一部を構成する米国特許第5015658号の開示によって入手可能である。5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸は一般に、本発明の開示の一部を構成する米国特許第5130335号の開示によって入手可能である。

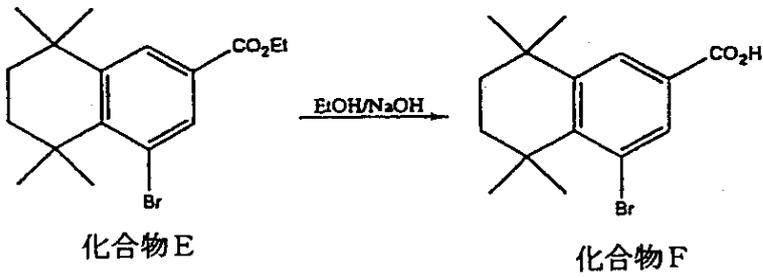
10

20

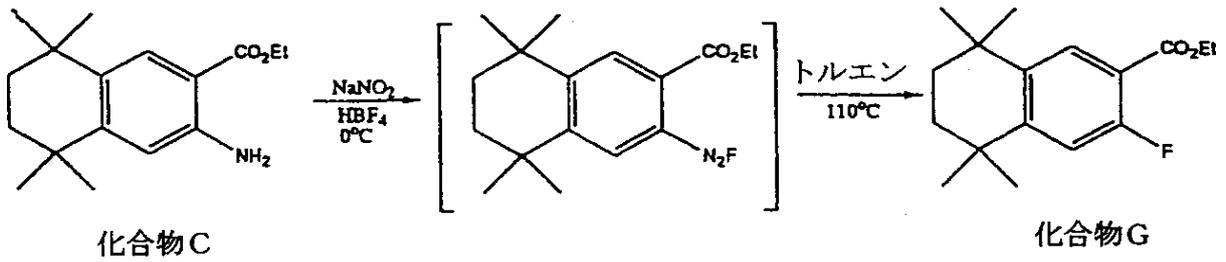
30



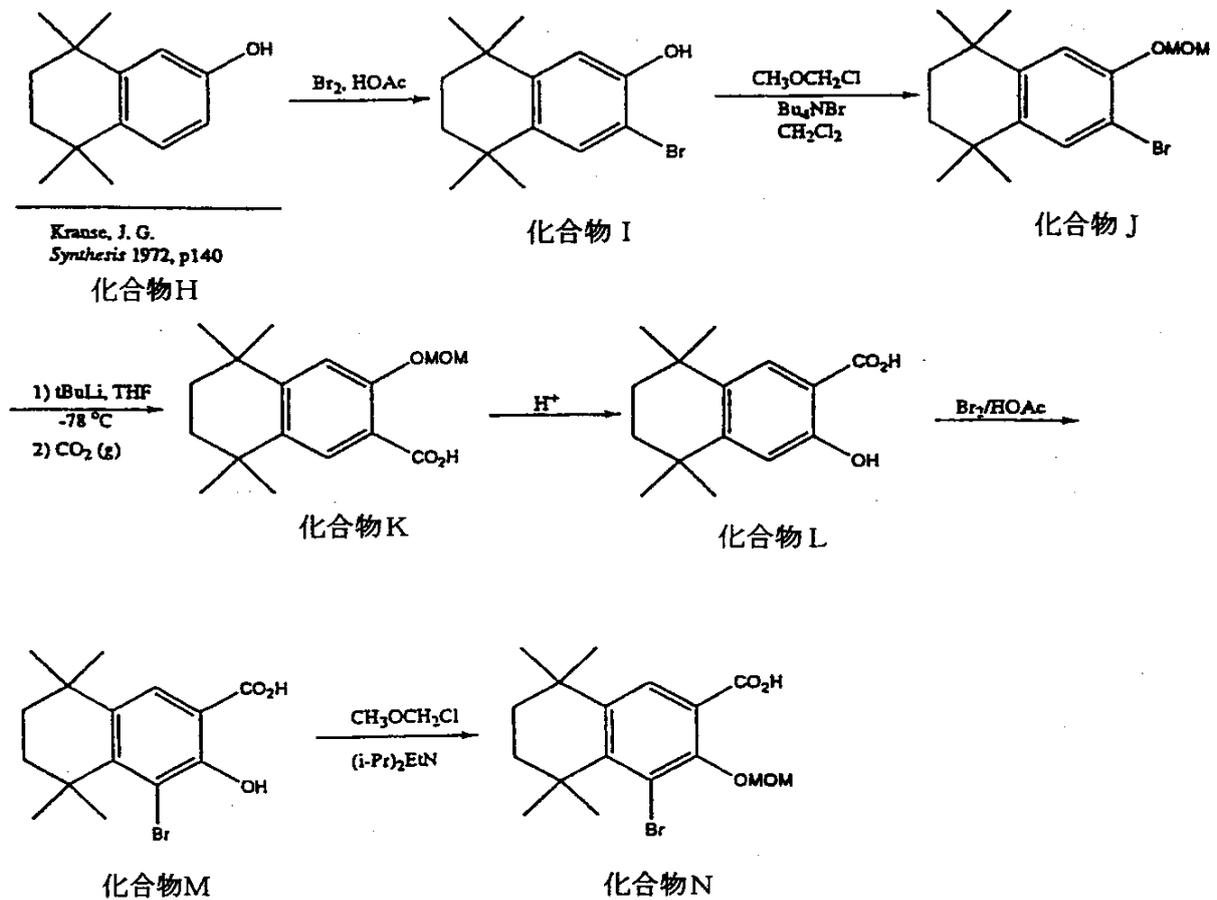
10



20



30



10

20

反応式 2

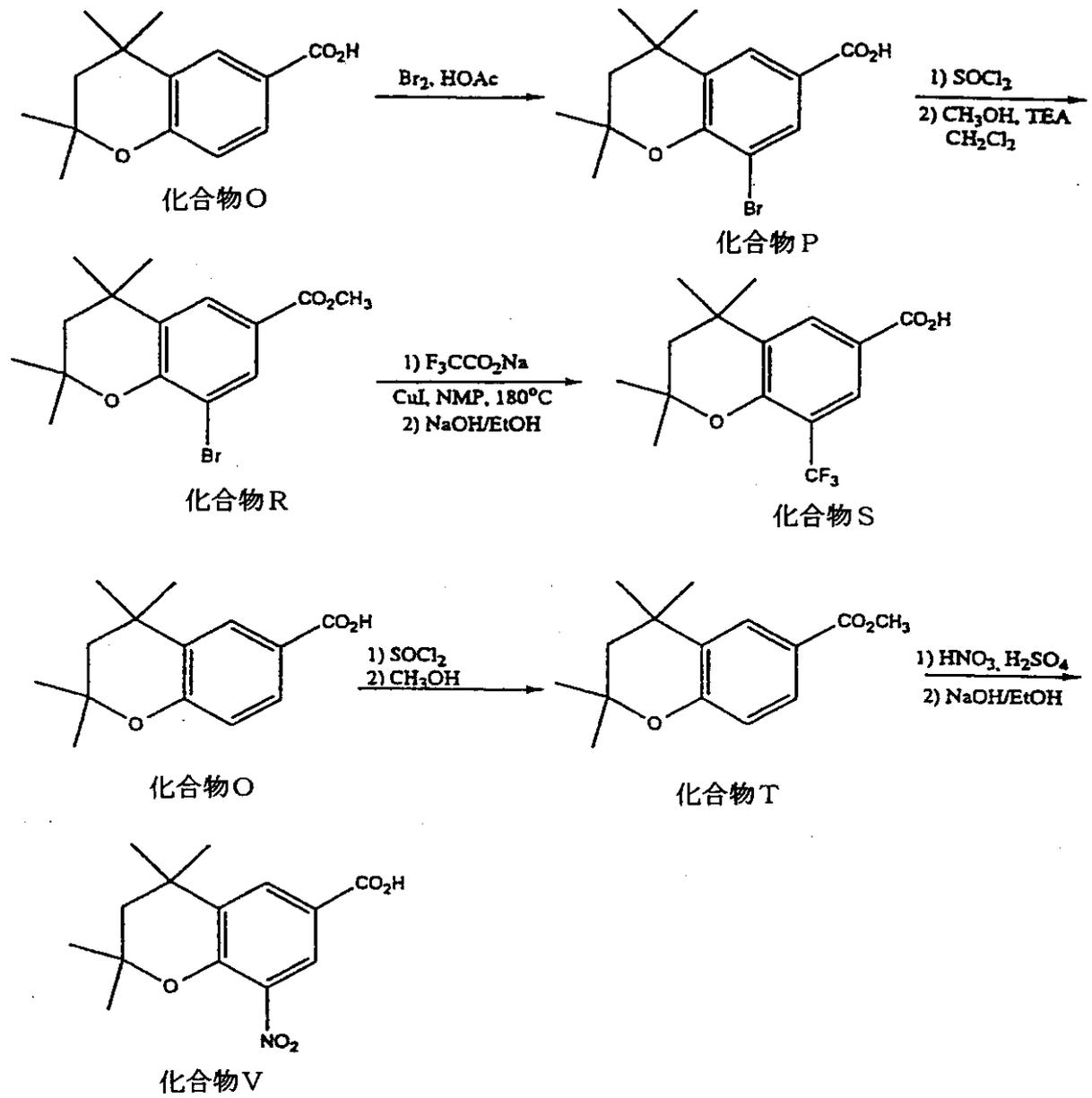
式 2 の範囲に含まれ、式 3 のアミンと反応して、式 1 の範囲に含まれる (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフタレン - 2 - イル) カルバモイル誘導体を生成する 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフタレン - 2 - カルボン酸の誘導体の合成例を、反応式 1 および 2 が示している。従って、反応式 1 に示されるように、エチル 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフタレン - 2 - カルボキシレート (化合物 A) がニトロ化されて、対応する 3 - ニトロ化合物 (化合物 B) を生成する。化合物 B のニトロ基が還元されて、Lehmannらの公表物、Cancer Research, 1991, 51, 4804 に記載の、対応する 3 - アミノ化合物 (化合物 C) を生成する。エチル 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 3 - アミノナフタレン - 2 - カルボキシレート (化合物 C) を臭素化して、対応する 4 - ブロモ誘導体 (化合物 D) を得、これを、亜硝酸イソアミルを用いる処理、および H_3PO_2 を用いる還元によって、エチル 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 4 - ブロモナフタレン - 2 - カルボキシレート (化合物 E) に変換する。化合物 E の鹼化によって、式 2 による試薬として使用される 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 4 - ブロモナフタレン - 2 - カルボン酸 (化合物 F) を生成する。エチル 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 3 - アミノナフタレン - 2 - カルボキシレート (化合物 C) はまたジアゾ化され、 HF_4 と反応して、それ自体で、または鹼化後に、式 2 による試薬として作用するエチル 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 3 - フルオロナフタレン - 2 - カルボキシレート (化合物 G) を生成する。5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 2 - ヒドロキシナフタレン (化合物 H、公表物 Krause Synthesis 1972 140 によって入手可能) は、反応式 2 に示される例における出発物質である。化合物 H が臭素化されて、対応する 3 - ブロモ化合物 (化合物 I) を生成し、その後、塩化メトキシメチル (MOMCl) を用いる処理によってヒドロキシル官能基において保護さ

30

40

50

れて、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 3 - メトキシメトキシ - 2 - プロモナフタレン (化合物 J) を生成する。化合物 J が、t - ブチルリチウムおよび二酸化炭素と反応して、対応するカルボン酸 (化合物 K) を生成し、このカルボン酸からメトキシメチル保護基が酸によって除去されて、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 2 - ヒドロキシナフタレン - 3 - カルボン酸 (化合物 L) を生成する。化合物 L が臭素化されて、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 1 - プロモ - 2 - ヒドロキシナフタレン - 3 - カルボン酸 (化合物 M) を生成する。化合物 L および化合物 M は、式 2 による試薬として作用する。化合物 M のヒドロキシ基が、塩基の存在下に、塩化メトキシメチル (MOMCl) を用いてさらに変換するために保護されて、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 1 - プロモ - 2 - メトキシメトキシナフタレン - 3 - カルボン酸 (化合物 N) を生成する。

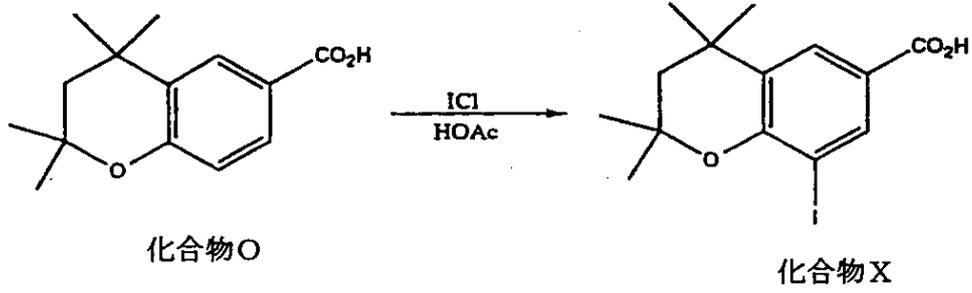
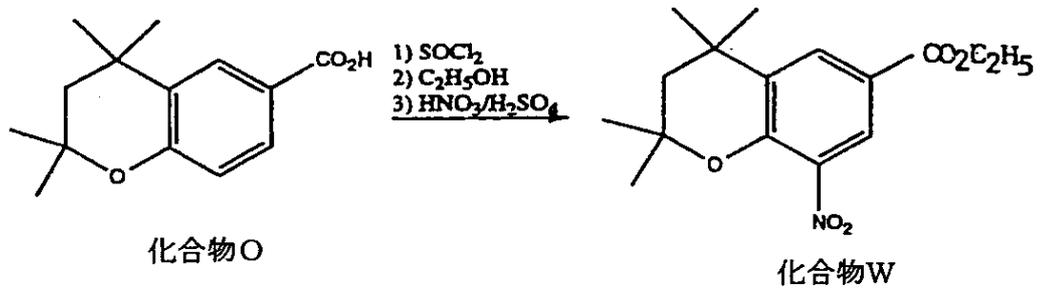


10

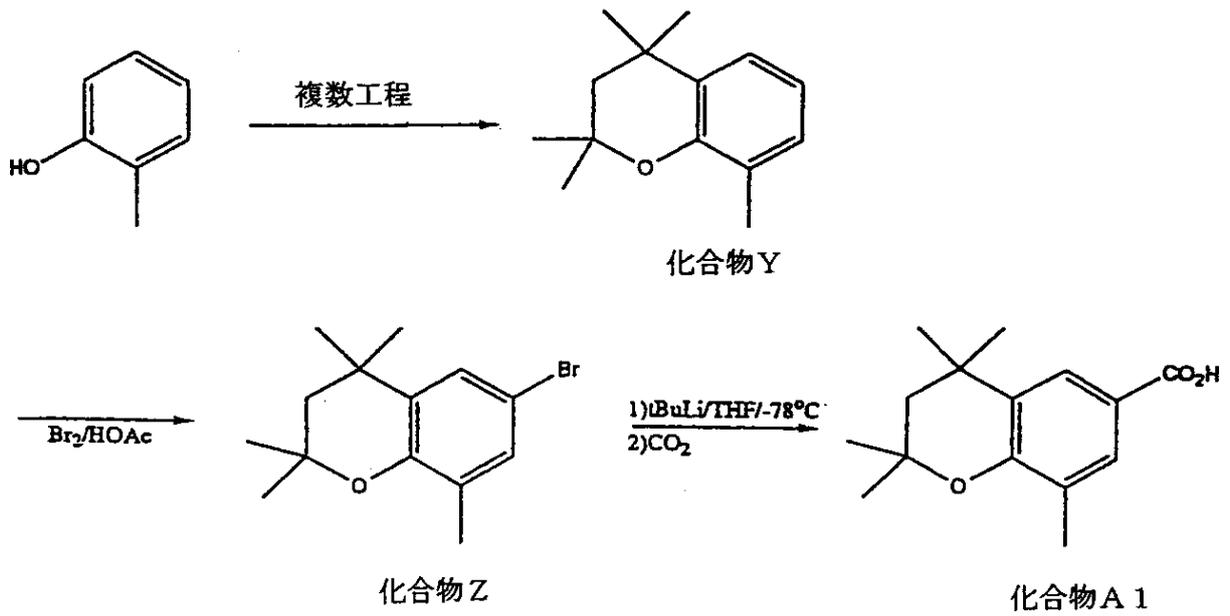
20

30

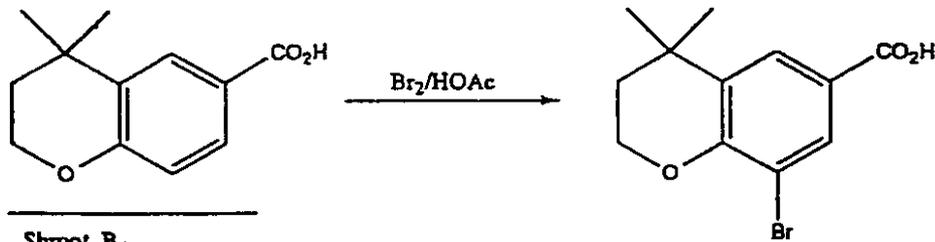
反応式 3



反応式 3 (続き)



反応式 4



Shroot, B.
U. S. Patent 5,059,621

化合物 B 1

反応式 5

本発明の範囲に含まれるカルバモイル（アミド）化合物の合成のための、式 2 による試薬として作用し得る、2, 2, 4, 4 および 4, 4 - 置換クロマン - 6 - カルボン酸の誘導体の合成例を、反応式 3、4、および 5 が示している。従って、反応式 3 を参照すると、2, 2, 4, 4 - テトラメチルクロマン - 6 - カルボン酸（化合物 O、米国特許第 5 0 0 6 5 5 0 号を参照）が、酢酸中で臭素を用いて臭素化されて、対応する 8 - ブロモ誘導体（化合物 P）を生成する。化合物 P が塩化チオニルを用いて酸塩化物に変換され、得られる酸塩化物は、式 3 のアミンと反応して本発明のカルバモイル（アミド）化合物を生成するのに適している。酸塩化物は、また、塩基の存在下にアルコール（メタノール）と反応して、対応するエステル、メチル 2, 2, 4, 4 - テトラメチル - 8 - ブロモクロマン - 6 - カルボキシレート（化合物 R）を生成する。化合物 R のブロモ官能基が、ヨウ化第一銅触媒および 1 - メチル - 2 - ピロリジノン（NMP）の存在下におけるトリフルオロ酢酸ナトリウムを用いる処理によって、トリフルオロメチル官能基に変換され、カルボキレートエステル基が酸化されて、2, 2, 4, 4 - テトラメチル - 8 - トリフルオロメチルクロマン - 6 - カルボン酸（化合物 S）を生成する。化合物 S は、式 2 の範囲に含まれ、それ自体で、または酸塩化物として、あるいは他の「活性化」形態において、式 3 のアミンと反応して本発明のカルバモイル（アミド）化合物を生成するのに適している。2, 2, 4, 4 - テトラメチルクロマン - 6 - カルボン酸（化合物 O）はまた、メチルエステル（化合物 T）にも変換され、次にこれがニトロ化されて、式 2 の範囲内の他の試薬である 2, 2, 4, 4 - テトラメチル - 8 - ニトロクロマン - 6 - カルボン酸（化合物 V）を生成する。さらに、反応式 3 に示される例において、2, 2, 4, 4 - テトラメチルクロマン - 6 - カルボン酸（化合物 O）がエチルエステルに変換され、その後にニトロ化されて、エチル 2, 2, 4, 4 - テトラメチル - 8 - ニトロクロマン - 6 - カルボキシレート（化合物 W）を生成する。さらに、化合物 O が、IC1 と反応して、2, 2, 4, 4 - テトラメチル - 8 - ヨードクロマン - 6 - カルボン酸（化合物 X）を生成する。

反応式 4 に示される例によれば、2 - メチルフェノールが、米国特許第 5 0 4 5 5 5 1 号の開示（本発明の開示の一部を構成する）に従って、一連の反応に掛けられて、2, 2, 4, 4, 8 - ペンタメチルクロマン（化合物 Y）を生成する。化合物 Y が、酢酸中で臭素によって臭素化されて、2, 2, 4, 4, 8 - ペンタメチル - 6 - ブロモクロマン（化合物 Z）を生成し、これが t - ブチルリチウム、その後に二酸化炭素と反応して、2, 2, 4, 4, 8 - ペンタメチルクロマン - 6 - カルボン酸（化合物 A₁）を生成する。

反応式 5 は、本発明の開示の一部を構成する米国特許第 5 0 5 9 6 2 1 号の開示によって入手可能な 4, 4 - ジメチルクロマン - 6 - カルボン酸の臭素化による、4, 4 - ジメチル - 8 - ブロモクロマン - 6 - カルボン酸（化合物 B₁）の合成を例示している。2, 2, 4, 4, 8 - ペンタメチルクロマン - 6 - カルボン酸（化合物 A₁）および 4, 4 - ジメチル - 8 - ブロモクロマン - 6 - カルボン酸（化合物 B₁）が、それら自体で、または、式 2 による対応する酸塩化物として（または他の「活性化形態」として）、本発明のカルバモイル（アミド）化合物の合成のための試薬として作用する。

式 2 の試薬と式 3 のアミン化合物との反応に再び言及すると、アミン化合物は一般に、科学および特許文献に記載されている当分野の現状に従って入手可能である。特に、式 3 の

10

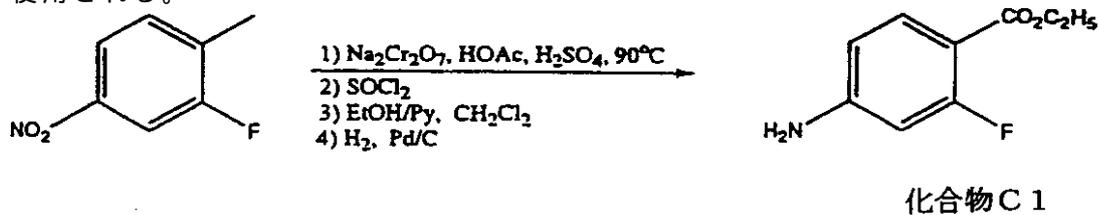
20

30

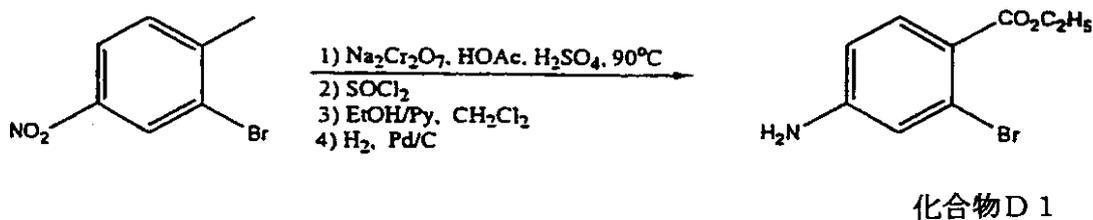
40

50

アミン化合物は、科学および特許文献に記載のように、または文献の既知の化合物から、従事している有機化学者の技術の範囲内の化学反応または変換によって、製造することができる。反応式 6 は、商業的に入手可能な物質 (Aldrich Chemical Company、または Research Plus, Inc.) から、式 3 (Y はフェニルである) のアミン化合物を製造する例を示している。例示されている式 3 の化合物は、本発明のいくつかの好ましい化合物の合成に使用される。

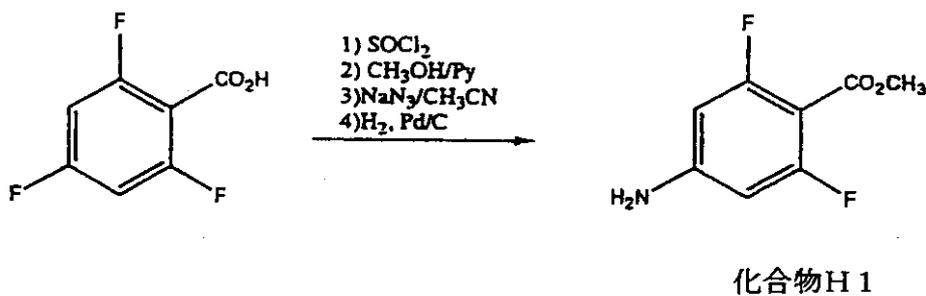
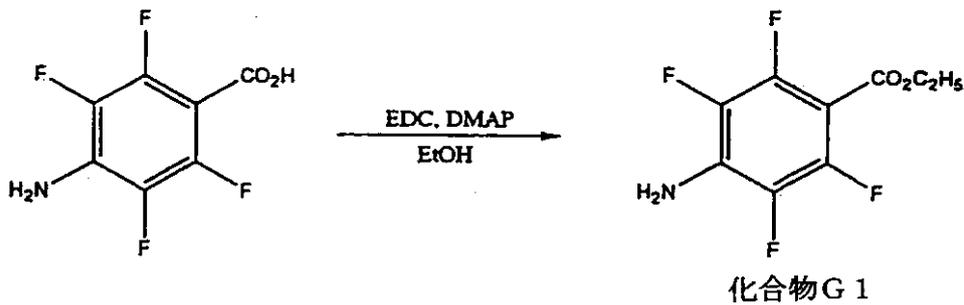
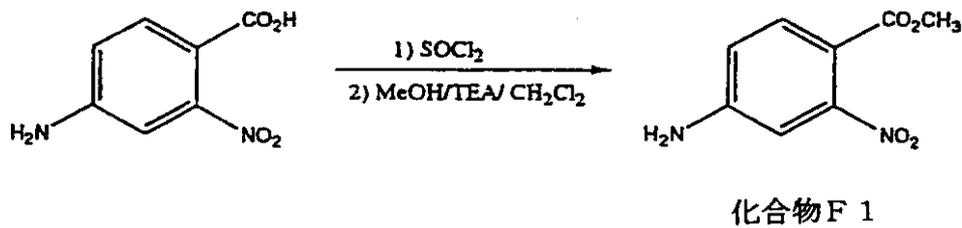
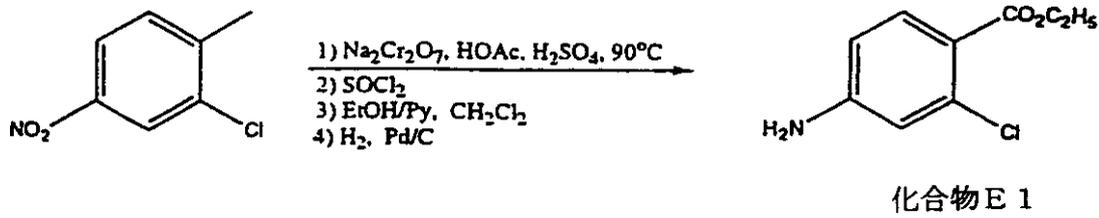


10



20

反応式 6



反応式6 (続き)

従って、反応式6によって、3-ニトロ-6-メチル-フルオロベンゼン (Aldrich) が、酸化、得られるカルボン酸の酸塩化物およびその後のエチルエステルへの変換、それに続くニトロ基の還元に掛けられて、エチル2-フルオロ-4-アミノ-ベンゾエート (化合物C₁) を生成する。3-ニトロ-6-メチル-プロモベンゼン (Aldrich) および3-ニトロ-6-メチル-クロロベンゼン (Aldrich) が、本質的に同じ連の反応に掛けられて、エチル2-プロモ-4-アミノ-ベンゾエート (化合物D₁) およびエチル2-クロロ-4-アミノ-ベンゾエート (化合物E₁) をそれぞれ生成する。2-ニトロ-4-アミノ安息香酸 (Research Plus) が、対応する酸塩化物を経て、そのメチルエステル (化合物F₁) に変換される。2,3,5,6-テトラフルオロ-4-アミノ-安息香酸 (Aldrich) が、 CH_2Cl_2 中の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカル

10

20

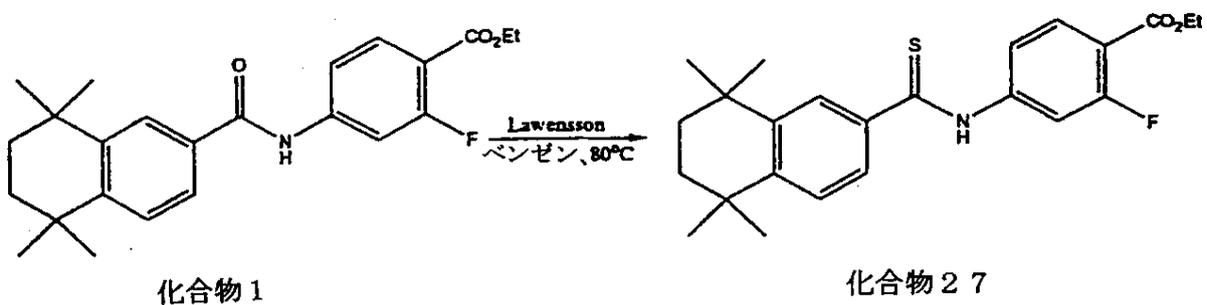
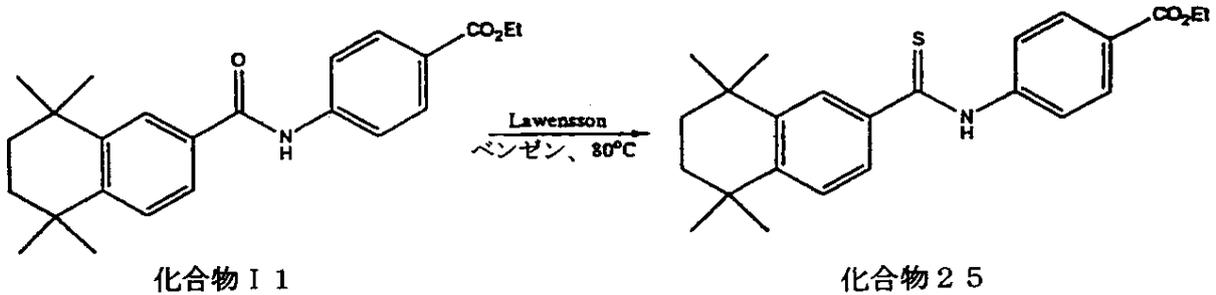
30

40

50

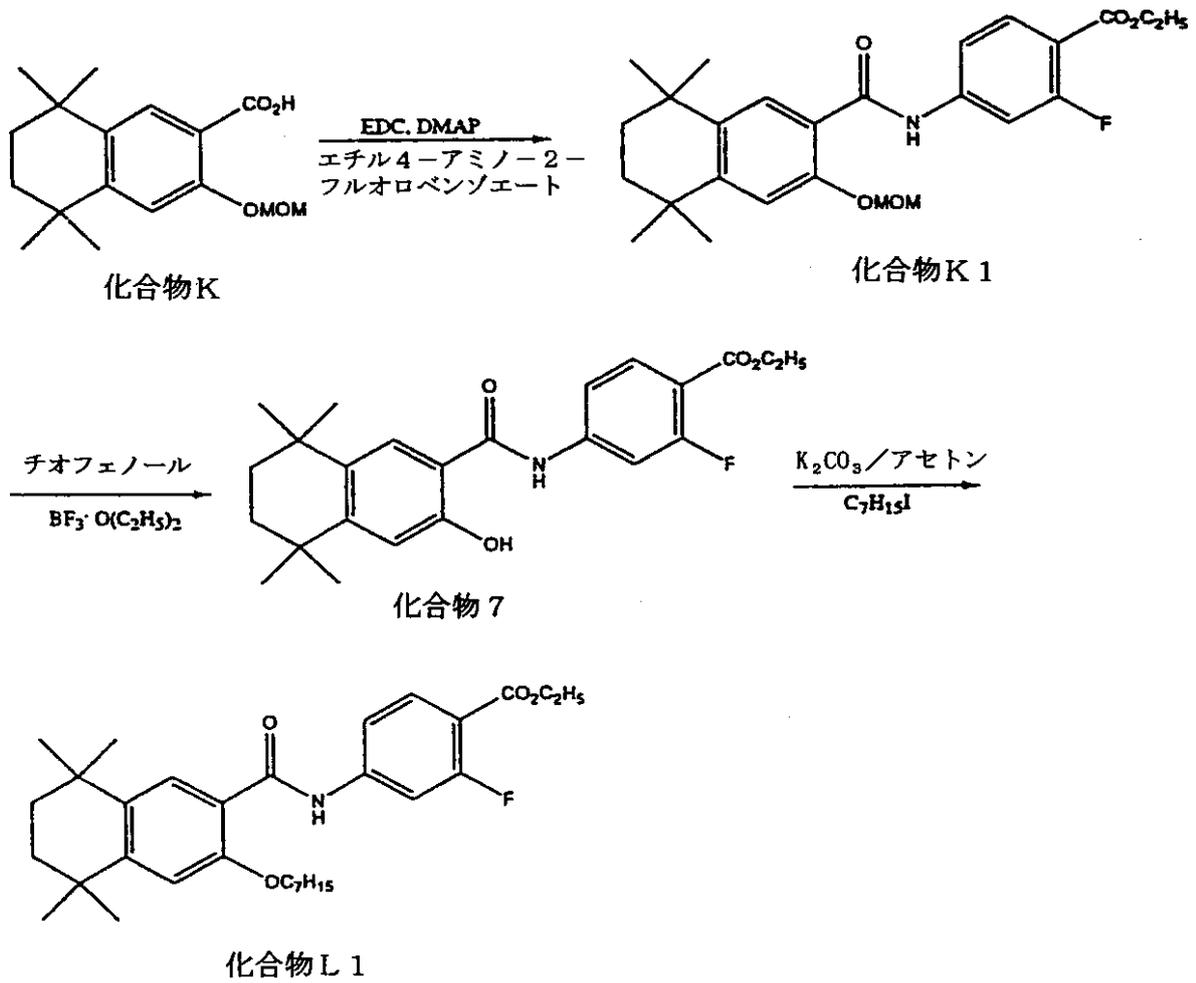
ボジイミドヒドロクロリド (EDC) および 4 - ジメチルアミノピリジンの存在下において、エタノールを用いる処理によってエステル化されて、エチル 2, 3, 5, 6 - テトラフルオロ - 4 - アミノ - ベンゾエート (化合物 G₁) を生成する。2, 4, 6 - トリフルオロ安息香酸 (Aldrich) が、酸塩化物を経てメチルエステルに変換され、4 - フルオロ原子が、アジ化ナトリウムとの反応、続いて水素化によって置換されて、メチル 2, 6 - ジフルオロ - 4 - アミノベンゾエート (化合物 H₁) を生成する。化合物 C₁、D₁、E₁、F₁、G₁、および H₁ が、式 3 のアミン試薬として作用する。式 3 による試薬の他の例は、エチル 2 - アミノ - 4 - クロロピリジン 2 - カルボキシレート、エチル 5 - アミノ - 3 - クロロピリジン 5 - カルボキシレート、および 3, 4 - ジブromo - 5 - アミノチオフェン - 2 - カルボン酸のような、アミノ置換ヘテロアリアルカルボン酸またはそれらの低級アルキルエステルの、ニトロ、フルオロ、クロロ、プロモ、およびトリフルオロメチル誘導体である。後者の例は、2 - アミノピリジン - 5 - カルボン酸またはそのエステル、3 - アミノピリジン - 6 - カルボン酸またはそのエステル (WO 93/06086 号に記載)、および 2 - アミノチオフェン - 5 - カルボン酸 (PCT/US 92/06485 号に記載) のそれぞれの塩素化または臭素化によって製造することができる。

前記のような、式 2 と式 3 の化合物間、または式 2 a と式 3 a の化合物間の反応は、本発明のカルバモイル (アミド) の実際的合成を含んで成る。この反応の多くの例が、下記の実験部分において、詳細に記載されている。2, 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1, 3 - ジチア - 2, 4 - ジホスフェタン - 2, 4 - ジスルフィド (Lawesson の試薬) と反応させることによって、本発明のカルバモイル (アミド) 化合物を、式 1 において Z が S である本発明のチオカルバモイル (チオアミド) 化合物に変換することができる。この反応が、本発明の化合物の 2 つの特定の例に関する反応式 7 に、例示されている。

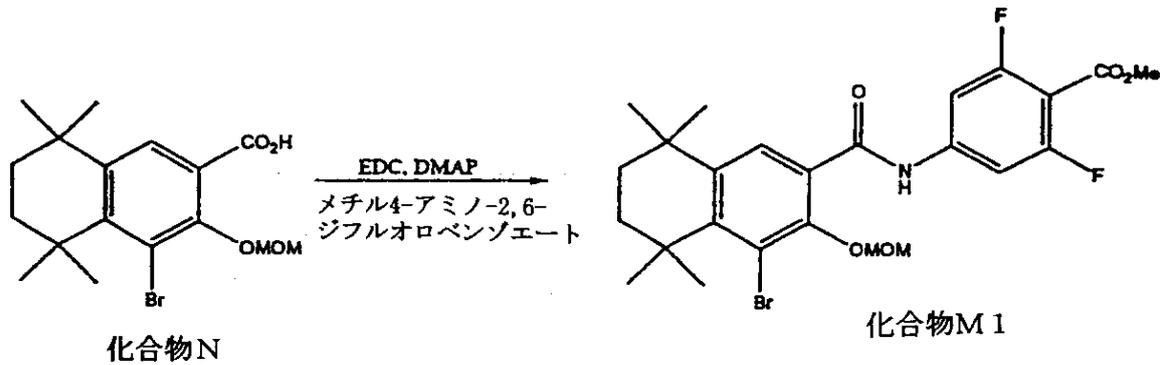


反応式 7

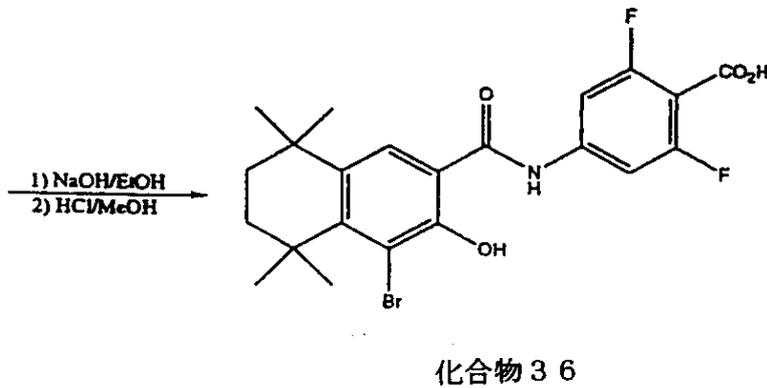
反応式 7 において、1 つの出発物質であるエチル 4 - [(5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 I₁) は、Kagechika ら、J. Med. Chem. 1988 31, 2182-2192 の記載によって得られる。他の出発物質であるエチル 2 - フルオロ - 4 - [(5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 1) は、本発明によって得られる。



反応式 8

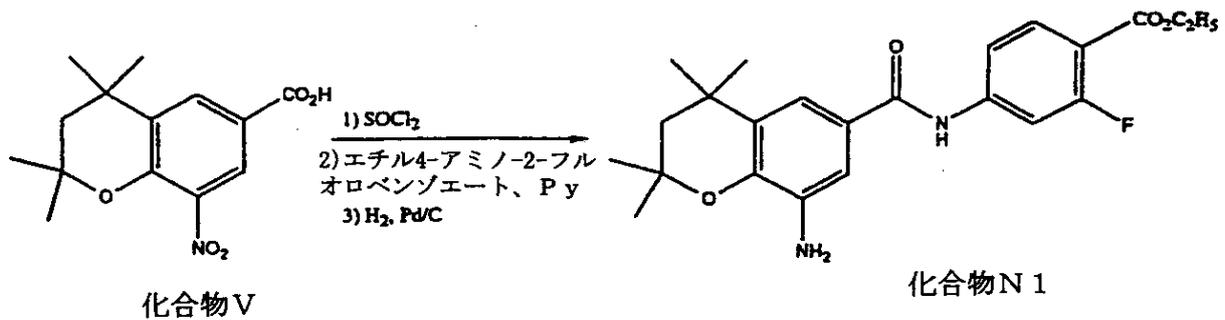


10

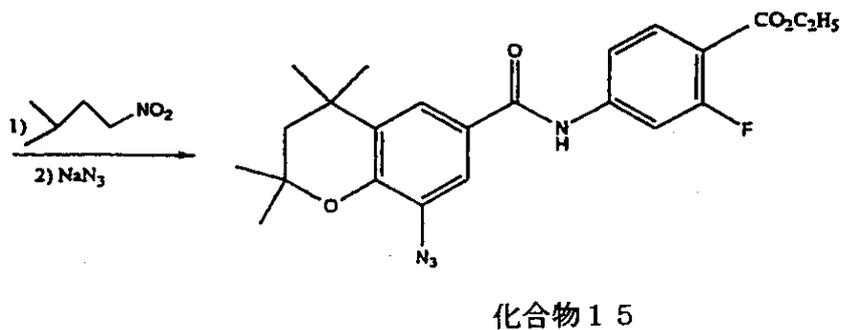


20

反応式9



30



40

反応式10

初めに式2の化合物と式3の化合物とのカップリング反応によって、続いて、カップリング反応において初めに直接的に得られるカルバモイル(アミド)化合物に関して行われる1つまたはそれ以上の反応によって、本発明のカルバモイル(アミド)化合物を製造する例を、反応式8、9、および10が示している。従って、反応式8に示されるように、5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-3-メトキシメトキシナフタレン-2-カルボン酸(化合物K)が、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-

50

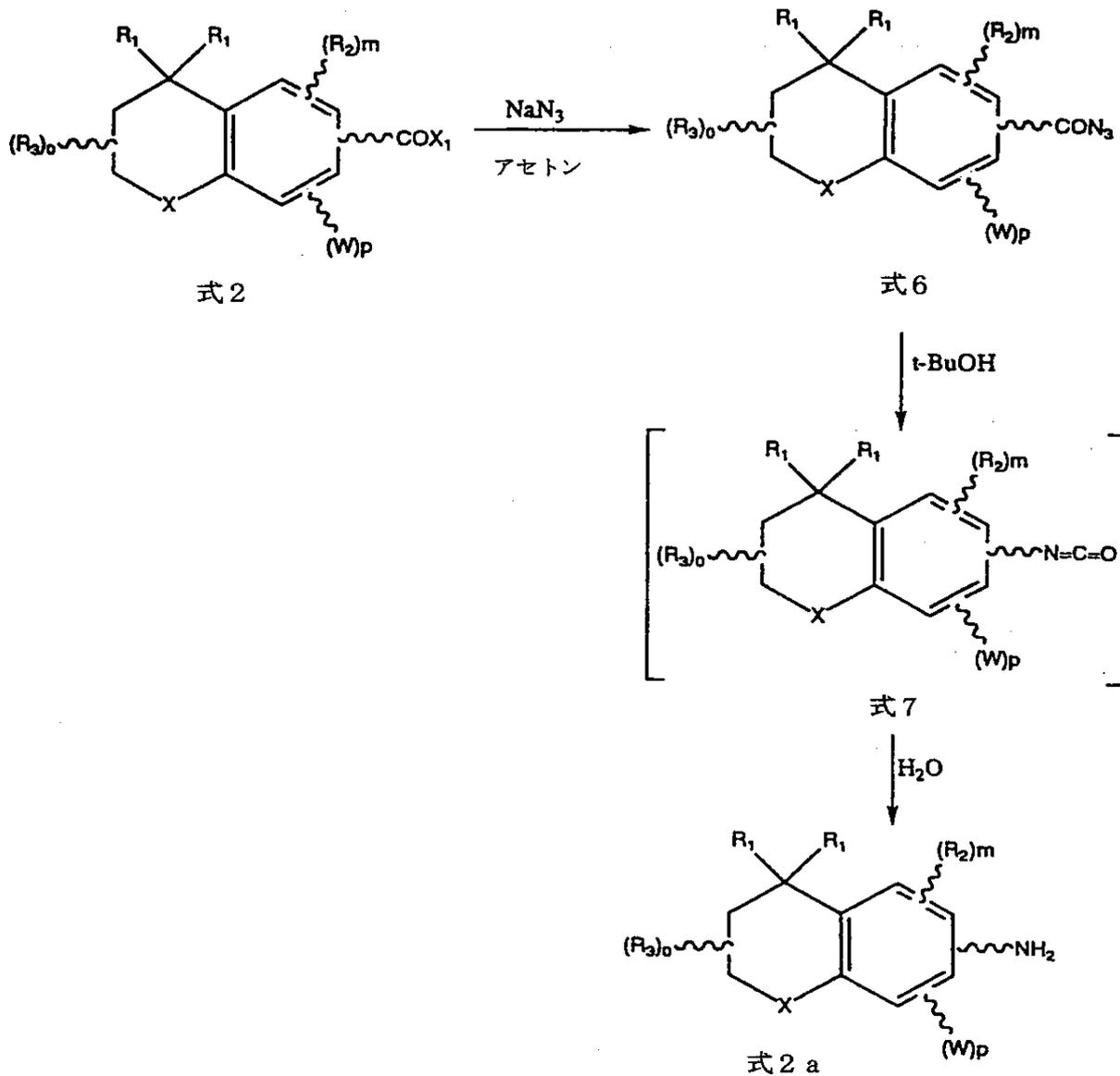
エチルカルボジイミドヒドロクロリド (EDC) およびジメチルアミノピリジン (DMA P) の存在下に、 CH_2Cl_2 中のエチル 4 - アミノ - 2 - フルオロベンゾエート (化合物 C_1) と結合して、エチル 2 - フルオロ - 4 - [5', 6', 7', 8' - テトラヒドロ - 5', 5', 8', 8' - テトラメチル - 2' - メトキシメトキシナフタレン - 3' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 K_1) を生成する。チオフェノールおよび三フッ化ホウ素エーテレートを用いる反応によって、メトキシメチル保護基が化合物 K_1 から除去されて、エチル 2 - フルオロ - 4 - [5', 6', 7', 8' - テトラヒドロ - 5', 5', 8', 8' - テトラメチル - 2' - ヒドロキシナフタレン - 3' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 7) を生成する。化合物 7 のヒドロキシ官能基が、緩酸の存在下におけるヨウ化ヘキシルを用いる処理によって n - ヘキシルエーテルに変換される。

10

反応式 9 よって、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 1 - ブロモ - 2 - メトキシメトキシナフタレン - 3 - カルボン酸 (化合物 N) が、エチルカルボジイミドヒドロクロリド (EDC) および DMA P の存在下において、 CH_2Cl_2 溶液中のメチル 4 - アミノ - 2, 6 - ジフルオロベンゾエート (化合物 H_1) と結合して、メチル 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [(5', 6', 7', 8' - テトラヒドロ - 5', 5', 8', 8' - テトラメチル - 1' - ブロモ - 2' - メトキシメトキシナフタレン - 3' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 M_1) を生成し、エステル化メチル基およびメトキシメチル保護基が、それぞれ塩基および酸を用いる処理によってこれから除去される。

20

反応式 10 は、2, 2, 4, 4 - テトラメチル - 8 - ニトロクロマン - 6 - カルボン酸 (化合物 V) を、塩化チオニルを用いる処理によって対応する酸塩化物に変換し、続いて、エチル 4 - アミノ - 2 - フルオロベンゾエート (化合物 C_1) とのカップリング、および水素化によって、エチル 2 - フルオロ - 4 - [(2', 2', 4', 4' - テトラメチル - 8' - アミノ - 6' - クロマニル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 N_1) を生成する例を示している。化合物 N_1 は、硝酸イソアミルおよび NaN_3 の処理によって、対応する 8 - アジド化合物であるエチル 2 - フルオロ - 4 - [(2', 2', 4', 4' - テトラメチル - 8' - アジド - 6' - クロマニル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 15) に変換される。



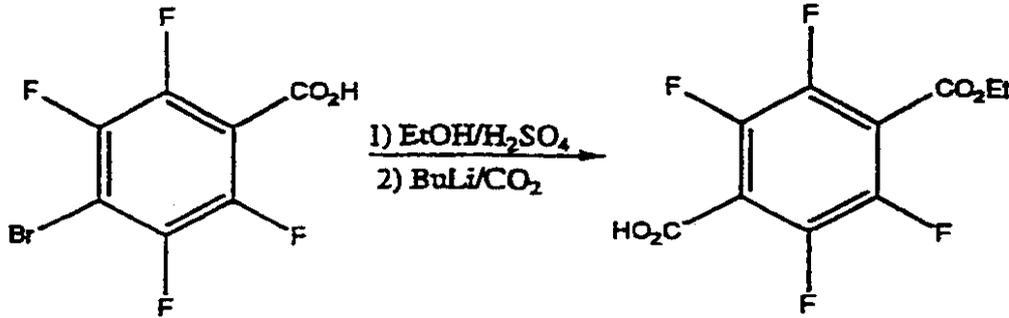
反応式 11

式 2 a の第一級アミンが公表文献法によって入手できない場合、式 2 の酸塩化物 (X₁ = Cl) または他の活性化酸形態からの、式 2 a の第一級アミン化合物を合成する例を、反応式 11 に示す。従って、実質的にクルチウス転位の工程によって、式 2 の酸塩化物が、アセトン中でアジ化ナトリウムと反応して、式 6 のアジ化化合物を生成する。式 6 のアジドが、t - ブタノールのような極性高沸点溶媒中で加熱されて、式 7 の中間体イソシアネートを生じ、これが加水分解されて式 2 a の化合物を生成する。



Sugawara, S; Ishikawa, N.
Kogyo Kagaku Zasshi
 1970, 73, 972-979

化合物 T₁



Michael Reuman *et al*
J. Med. Chem.
 1995, 38, 2531-2540

10

20

反応式 1 2

式 3 a の化合物が商業的または公表文献法によって入手できない場合のために、反応式 1 2 は、式 3 a の化合物の製造例を示している。従って、一例として、2, 5 - ジフルオロ - 4 - ブロモ安息香酸 (Sugawaraら、工業科学雑誌1970, 73, 972-979の文献法によって入手可能) が初めに、エチルアルコールおよび酸を用いる処理によってエステル化されて、対応するエステルを生成し、その後に、ブチルリチウム、続いて二酸化炭素と反応して、2, 5 - ジフルオロテレフタル酸のモノエステル (化合物 T₁) を生成する。2, 3, 5, 6 - ジフルオロ - 4 - ブロモ安息香酸 (Reumanら、J. Med. Chem. 1995, 38, 2531-2540の文献法によって入手可能) において行われる同様の反応手順によって、2, 3, 5, 6 - テトラフルオロテレフタル酸のモノエステルを生成する。式 3 a の化合物が既知の文献法によって入手できない場合、例示された反応手順が一般に、当業者に容易に明らかな改質を加えて、式 3 a の全ての化合物の合成に使用される。

30

本発明の化合物の製造、本発明の範囲内の式 1 の化合物の本発明のさらに他の化合物への変換、ならびに式 2、式 3、式 2 a、および式 3 a の試薬の製造に、好適な多くの他の反応が、本発明の開示に鑑みて当業者に容易に明らかである。これに関して、式 1 の化合物の、他の同族体および/または誘導体への変換、ならびに式 2 および 3 (並びに式 2 a および 3 a) の試薬の製造に、適用可能な下記の一般的合成法が示される。

カルボン酸は通例、塩化水素または塩化チオニルのような酸触媒の存在下に、適当なアルコール溶液中で酸を還流することによってエステル化する。また、ジシクロヘキシルカルボジイミドおよびジメチルアミノピリジンの存在下に、カルボン酸を適当なアルコールと縮合させてもよい。エステルは、常套の方法で回収および精製する。アセタールおよびケタールは、March、"Advanced Organic Chemistry"、第 2 版、McGraw-Hill Book Company、第 810 頁に記載の方法により容易に得られる。アルコール、アルデヒドおよびケトン、例えば McOmie、Plenum Publishing Press、1973 および Protecting Groups、Greene 編、John Wiley & Sons、1981 に記載されているような既知の方法で、それぞれエーテルおよびエステル、アセタールまたはケタールを形成することによって保護し得る。

40

A が (CH₂)_q (q が 1 ~ 5) である化合物を合成するためには、B が酸または他の官能基である式 1 の化合物を、よく知られたアルント - アイシュテルト同族体化法、または他

50

の同族体法を用いる同族体化に付す。同様の同族体化（および、他の本発明に記載の合成変換のいくつか）は、式3の試薬に対して行うこともできる。Aが二重結合を1個またはそれ以上有するアルケニル基である本発明化合物は、例えば必要数の二重結合を式3の試薬に含ませることによって合成することができる。通例、Aが不飽和炭素鎖であるそのような化合物は、有機合成化学者によく知られた合成法によって、例えばヴィッティッヒ反応などの反応によって、または - ハロ - カルボン酸、エステルもしくはカルボキシアルデヒドからハロゲンを脱離して二重結合を導入することによって得ることができる。Aが三重（アセチレン）結合を有する本発明化合物は、対応するアリールまたはヘテロアリールアルデヒド中間体を用いて合成し得る。そのような中間体は、当分野でよく知られた方法、例えば対応するメチルケトンと強塩基（例えばリチウムジイソプロピルアミド）との反応によって得ることができる。

10

式1の化合物から誘導する酸および塩は、対応するエステルから容易に得られる。アルカリ金属塩基で塩基性ケン化することにより、酸が得られる。例えば、好ましくは不活性ガス雰囲気中、室温で、約3モル過剰の塩基（例えば水酸化カリウムまたはリチウム）と共に、式1のエステルをアルカノールのような極性溶媒に溶解し得る。この溶液を15～20時間攪拌し、冷却し、酸性化し、常套の方法で加水分解物を回収する。

アミド（式1において、BがCONR₉R₁₀）は、対応するエステルまたはカルボン酸から、当業者既知の適さないずれのアミド化方法で生成してもよい。このような化合物を調製する一方法においては、酸を酸クロリドに変換し、次いで水酸化アンモニウムまたは適当なアミンで処理する。

20

アルコールは、対応する酸を塩化チオニルまたは他の手段によって酸クロリドに変換し（J. March, "Advanced Organic Chemistry", 第2版, McGraw-Hill Book Company）、次いで酸クロリドを水素化ホウ素ナトリウムで還元する（March, 前掲書, 第1124頁）ことによって得られる。また、低温において、エステルを水素化リチウムアルミニウムで還元してもよい。これらのアルコールを、ウィリアムソン反応条件下に適当なハロゲン化アルキルでアルキル化することによって、対応するエーテルが得られる（March, 前掲書, 第357頁）。これらのアルコールを、酸触媒またはジシクロヘキシルカルボジイミドおよびジメチルアミノピリジンの存在下に適当な酸と反応させることによって、エステルに変換し得る。

アルデヒドは、穏やかな酸化剤、例えば塩化メチレン中のピリジニウムジクロメート（Corey, E. J., Schmidt, G., Tet. Lett., 399, 1979）または塩化メチレン中のジメチルスルホキシド/塩化オキサリル（Omura, K., Swern, D., Tetrahedron, 1978, 34, 1651）を用いて、対応する第一級アルコールから調製することができる。

30

ケトンは、適当なアルデヒドを、アルキルグリニヤール試薬または同様の試薬で処理し、次いで酸化することによって調製し得る。

アセタールまたはケタールは、March, 前掲書, 第810頁に記載の方法により、対応するアルデヒドまたはケトンから得られる。

BがHである式1の化合物は、対応するハロゲン化芳香族化合物（ハロゲンは好ましくはIである）から合成できる。

40

実施例

エチル4 - アミノ - 2 - フルオロベンゾエート（化合物C₁）

13.7 mLのHOAc中の、2 - フルオロ - 4 - ニトロトルエン（1.0 g、6.4 mmol, Aldrich）およびNa₂Cr₂O₇（2.74 g、8.4 mmol）の混合物に、6.83 mLのH₂SO₄をゆっくりと加えた。この混合物を1時間で90℃にゆっくり加熱して、緑色をおびた不均質溶液を得た。混合物を、室温に冷却し、酢酸エチルで稀釈した。NaOH（水溶液）を用いて、溶液のpHを4に調節した。さらに酢酸エチルを用いて、混合物を抽出した。有機層を、NaHCO₃（飽和）、次にブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。濾過した後に、溶液を濃縮乾固し、これを次に6 mLのSOCl₂中に溶解し、80℃で1時間加熱した。過剰のSOCl₂を減圧下に除去し、残留物を5 mLのCH₂Cl₂

50

1₂、2 mLのEtOH、および2 mLのピリジン中に溶解した。混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮乾固した。酢酸エチル/ヘキサン(1/9)を用いて残留物をカラムクロマトグラフィーにかけた後に、エチル2-フルオロ-4-ニトロベンゾエートを白色固形物として得た。この固形物を次に、10 mLの酢酸エチル中に溶解し、Pd/C(50 mg)を加えた。水素バルーンを用いた水素化によって、エチル2-フルオロ-4-ニトロベンゾエートを標記化合物に変換した。

¹H NMR 7.77 (t, J = 8.4 Hz, 1H)、6.41 (dd, J₁ = 8.6, J₂ = 2.2 Hz, 1H)、6.33 (dd, J₁ = 13.0, J₂ = 2.2 Hz, 1H)、4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、4.3 (b, 2H)、1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

10

メチル4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート(化合物H₁)

0.5 mLのSOCl₂中のトリフルオロ安息香酸(150 mg、0.85 mmol、Aldrich)の溶液を、還流下に2時間加熱した。反応混合物を室温に冷まし、過剰のSOCl₂を減圧下に除去した。残留物を、1 mLのピリジンおよび0.2 mLのメタノール中に溶解した。室温で30分間攪拌した後に、溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 1/10)によって精製して、メチルトリフルオロベンゾエートを無色油状物として得た。次に、この油状物を1 mLのCH₃CN中に溶解し、水0.5 mL中のNaN₃(100 mg、1.54 mmol)の溶液を加えた。この反応混合物を2日間還流した。塩を濾過し、残留溶液を濃縮して油状物を得た。次に、この油状物を、1 mLのメタノール、続いて触媒量のPd/C(10%、w/w)に溶解した。反応混合物を水素バルーン下に12時間水素化した。触媒を除去し、溶液を濃縮して油状物を得た。カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 1/3)にかけた後に、標記生成物を無色結晶として得た。

20

¹H NMR 6.17 (d, J = 10.44 Hz, 2H)、4.2 (b, 2H)、3.87 (s, 3H)。

8-プロモ-2,2,4,4-テトラメチル-6-クロマン酸(化合物P)

0.5 mLのAcOH中の2,2,4,4-テトラメチル-6-クロマン酸(200 mg、0.85 mmol)の溶液に、Br₂(0.07 mL、1.28 mmol)を加えた。得られる濃いオレンジ色の溶液を、室温で一夜攪拌した。過剰の臭素を、減圧下に除去した。次に、溶液を水5 mLに注ぎ、酢酸エチル(3×3 mL)で抽出した。合わせた酢酸エチルの層を、NaHCO₃(飽和)、ブラインでさらに洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。濃縮した後、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1/3)によって精製して、所望の生成物(170 mg)を、白色固形物として得た。

30

¹H NMR 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、1.90 (s, 2H)、1.43 (s, 6H)、1.39 (s, 6H)。

8-ヨード-2,2,4,4-テトラメチル-6-クロマン酸(化合物X)

0.8 mLのAcOH中の2,2,4,4-テトラメチル-6-クロマン酸(66 mg、0.28 mmol)の溶液に、ICl(0.07 mL、1.4 mmol)を加えた。得られる着色溶液を、室温で一夜攪拌した。8-プロモ-2,2,4,4-テトラメチル-6-クロマン酸(化合物P)の合成と同様の手順に従って、標記化合物(107 mg)を白色固形物として得た。

40

¹H NMR 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、1.87 (s, 2H)、1.43 (s, 6H)、1.38 (s, 6H)。

2,2,4,4-テトラメチル-8-トリフルオロメチルクロマン-6-酸(化合物S)

1 mLのSOCl₂中の8-プロモ-2,2,4,4-テトラメチル-6-クロマン酸(化合物R、150 mg、0.48 mmol)の溶液を、2時間還流した。室温に冷ました後に、過剰のSOCl₂を減圧下に除去し、残留物を、1 mLのピリジンおよび0.2 mLのメタノール中に溶解した。混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を除去し、残留物をカラム(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1/10)に通して、メチル8-プロモ-2,2,4,4-テトラメチルクロマノエート(158 mg)を無色油状物として得た。3 mLの

50

N-メチルピロリドン (NMP) 中の、このメチルエステルの溶液に、 NaCO_2CF_3 (502 mg、3.7 mmol) および CuI (350 mg、1.84 mmol) を加えた。得られる混合物を、2時間175 (浴温) に加熱した。得られる混合物を室温に冷まし、氷水に注いだ。生成物を酢酸エチル (3 x 3 mL) 中に抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濃縮乾固した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/クロロホルム 1/10) によって精製して、標記化合物を無色油状物 (120 mg) として得た。これを標準条件下に加水分解して、標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ 8.21 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H)、8.17 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H)、1.92 (s, 2H)、1.41 (s, 12H)。

エチル 8 - ニトロ - 2, 2, 4, 4 - テトラメチル - 6 - クロマノエート (化合物 W) 10

エチル 2, 2, 4, 4 - テトラメチル - 6 - クロマノエート (150 mg、0.57 mmol) を、0.3 mL の濃 H_2SO_4 に、0 でゆっくり加えた。この混合物に、0.03 mL の HNO_3 を非常にゆっくり加えた。反応混合物を 0 で30分間攪拌し、氷水に注いだ。生成物を、5 mL の酢酸エチル中に抽出し、 NaHCO_3 (飽和)、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥した。濃縮した後に、生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1/10) によって精製して、74 mg の淡黄色油状物を得た。

$^1\text{H NMR}$ 8.24 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H)、8.17 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H)、4.38 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H)、1.95 (s, 2H)、1.43 (s, 6H)、1.42 (s, 6H)、1.40 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H)。

2 - オキソ - 4, 4, 8 - トリメチルクロマン (化合物 P_1) 20

500 mL の丸底フラスコ中において、 NaH (1.66 g、油中の60%懸濁液、0.046 mol) を乾燥ヘキサンで洗浄した。次に、乾燥 THF (22 mL) を加え、続いて10 mL の乾燥 THF 中の *o*-クレゾール (5 g、0.046 mol) を加えた。反応混合物を 0 で30分間攪拌し、続いて、10 mL の THF 中の 3, 3 - ジメチルアクリロイルクロリドを加えた。得られる白色スラリーを室温で12分間攪拌し、次に、水を用いて反応をゆっくりと静めた。次に、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を、ブライン、水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥した。濾過および溶媒の除去の後に、黄色油状物を得た (10.44 g)。次に、この油状物を 50 mL の乾燥 CH_2Cl_2 中に溶解し、10 mL の CH_2Cl_2 中の AlCl_3 (10.8 g、0.069 mmol) の溶液中にカニューレで加えた。反応混合物を室温で12分間攪拌した。次に、氷水を注意深く加え、有機層を分離 30

$^1\text{H NMR}$ 7.1 (m, 3H)、2.62 (s, 2H)、2.33 (s, 3H)、1.36 (s, 6H)。

2, 4 - ジメチル - 4 - (2' - ヒドロキシ - 3' - メチルフェニル) ペンタン - 2 - オール (化合物 R_1)

乾燥エチルエーテル 40 mL 中の 2 - オキソ - 4, 4, 8 - トリメチルクロマン (化合物 P_1 、2.20 g、11.5 mmol) の溶液に、臭化メチルマグネシウム (12.67 mL、38 mmol、THF 中の 3 M 溶液) を加えた。反応混合物を室温で12分間攪拌し、次に、全ての沈殿物が溶解するまで NH_4Cl (飽和) を用いて反応を静めた。混合物をジエチルエーテルで抽出し、合わせた有機層を分離し、ブライン、水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥した。濾過および溶媒の除去の後に、標記化合物を黄褐色固形物 (2.215 g) として得た。 40

$^1\text{H NMR}$ 7.16 (d, $J = 7.88 \text{ Hz}$, 1H)、7.00 (d, $J = 6.72 \text{ Hz}$, 1H)、6.81 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H)、5.89 (b, 1H)、2.21 (s, 3H)、2.17 (s, 2H)、1.48 (s, 6H)、1.10 (s, 6H)。

2, 2, 4, 4, 8 - ペンタメチル - 6 - プロモクロマン (化合物 Z) 50

30 mLの15% H₂SO₄中の2,4-ジメチル-4-(2'-ヒドロキシ-3'-メチルフェニル)ペンタン-2-オール(化合物R₁、2.215 g、9.98 mmol)の溶液を、110 に加熱した。室温に冷ました後、反応混合物をジエチルエーテルで抽出した。有機層をNaHCO₃(飽和)、ブライン、および水で洗浄した。濾過および溶媒の除去の後に、残留物をカラム(シリカゲル、純粋ヘキサン)に通して、標記化合物を清澄な油状物(1.636 g)として得た。次に、この油状物を1.5 mLのHOAcに溶解し、次にBr₂(0.4113 mL、7.98 mmol)を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物に酢酸エチルを加え、得られる混合物をNaHCO₃(飽和)、ブライン、水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。濾過および溶媒の除去の後に、残留物をカラム(シリカゲル、純粋ヘキサン)に通して、標記化合物を白色固

10

¹H NMR 7.21 (s, 1H)、7.06 (s, 1H)、2.14 (s, 3H)、1.79 (s, 2H)、1.32 (s, 6H)、1.31 (s, 6H)。

2,2,4,4,8-ペンタメチル-6-クロマン酸(化合物A₁)

18 mLの乾燥THF中の2,2,4,4,8-ペンタメチル-6-プロモクロマン(化合物Z)(1.2 g、4.24 mmol)の溶液に、-78 において、アルゴンガス下に、5.48 mLのt-BuLi(ヘキサン中1.7 M、9.33 mmol)をゆっくり加えた。反応混合物を-78 で1時間攪拌した。次に、溶液中にCO₂を1時間泡立たせた。CO₂流を除去した後に、反応混合物を-78 でさらに1時間攪拌した。次に、10% HClを加えた。室温に温めた後に、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をさらにブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。濃縮した後、残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 5/95)によって精製して、標記化合物を白色固形物(774 mg)として得た。

20

¹H NMR 7.96 (s, 1H)、7.75 (s, 1H)、2.23 (s, 3H)、1.88 (s, 2H)、1.39 (s, 6H)。

8-プロモ-4,4-ジメチル-6-クロマン酸(化合物B₁)

8-プロモ-2,2,4,4-テトラメチルクロマン酸(化合物P)の合成と同様の手順を用いるが、4,4-ジメチルクロマン酸(100 mg、0.49 mmol)を用いて、標記化合物を白色固形物として得た。

¹H NMR 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、4.39 (t, J = 5.44 Hz, 2H)、1.89 (t, J = 5.4 Hz, 1H)、1.38 (s, 6H)。

30

エチル2-アミノ-1-プロモ-5,5,8,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-3-カルボキシレート(化合物D)

2 mLのHOAc中のエチル5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-3-アミノナフタレン-2-カルボキシレート(化合物C、58 mg、0.21 mmol)の溶液に、Br₂(0.02 mL、0.42 mmol)を加えた。オレンジ色の溶液を、室温で2日間攪拌した。過剰のBr₂およびHOAcを減圧下に除去し、残留物をカラム(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1/10)に通して、標記化合物を淡いオレンジ色の油状物(59 mg、79.5%)として得た。

40

¹H NMR 7.90 (s, 1H)、6.41 (b, 2H)、4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、1.70 (m, 4H)、1.58 (s, 6H)、1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.28 (s, 6H)。

エチル5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-4-プロモナフタレン-2-カルボキシレート(化合物E)

エチル2-アミノ-1-プロモ-5,5,8,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-3-カルボキシレート(化合物D、59 mg、0.17 mmol)を、2 mLのEtOH中に0 で溶解した。この溶液に、1 mLのトリフルオロ酢酸および1 mLの亜硝酸イソアミルを加えた。反応混合物を0 で30分間攪拌し、次にH₃PO₂(0.325 mL、3.14 mmol)を加えた。反応混合物を室温に温め、12時間攪拌した。

50

NaHCO₃ (飽和) を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1/10) によって精製して、標記化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、1.71 (m, 4H)、1.56 (s, 6H)、1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H)、1.31 (s, 6H)。

エチル 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 3 - フルオロナフタレン - 2 - イル - カルボキシレート (化合物 G)

氷浴中において、エチル 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 3 - アミノナフタレン - 2 - カルボキシレート (化合物 C、150 mg、0.55 mmol) に、0.24 mL の HBF₄ (48% 水溶液) を加え、続いて水 1 mL 中の NaNO₂ (81 mg、1.16 mmol) の溶液を加えた。スラリーを冷蔵庫に 3 時間入れた。TLC が基線において UV 可視スポットを示さなくなるまで、反応混合物を酢酸エチルで連続的に洗浄した。酢酸エチル層を MgSO₄ で乾燥し、溶液を濃縮して油状物を得た。この油状物を、1 mL のトルエンにさらに溶解し、混合物を還流下に 2 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、残留物をカラム (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1/10) に通し、標記化合物を油として得た。

¹H NMR 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.04 (d, J = 12.3 Hz, 1H)、4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、1.69 (s, 4H)、1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H)、1.30 (s, 6H)、1.28 (s, 6H)。

2 - ブロモ - 3 - ヒドロキシ - 5, 5, 8, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフタレン (化合物 I)

8 - ブロモ - 2, 2, 4, 4 - テトラメチル - 6 - クロマン酸 (化合物 P) の合成と同様の手順を用いるが、1.5 mL の HOAc 中の 2 - ヒドロキシ - 5, 5, 8, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルテトラリン (700 mg、3.43 mmol) および Br₂ (0.177 mL、3.43 mmol) を用いて、標記化合物を白色固形物 (747 mg) として得た。

¹H NMR 7.36 (s, 1H)、6.96 (s, 2H)、5.32 (b, 1H)、1.66 (s, 4H)、1.25 (s, 12H)。

5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 3 - メトキシメトキシ - 2 - ブロモナフタレン (化合物 J)

20 mL の乾燥 CH₂Cl₂ 中の 2 - ブロモ - 3 - ヒドロキシ - 5, 5, 8, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフタレン (化合物 I、600 mg、2.12 mmol) および触媒量の Bu₄NBr の溶液に、ジソプロピルエチルアミン (1.138 mL、12.75 mmol)、続いて塩化メトキシメチル (0.484 mL、6.39 mmol) を、0 において加えた。反応混合物を 45 °C で 12 時間加熱した。反応混合物を、10% クエン酸、次に NaHCO₃ (飽和)、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥した。濾過および溶媒の除去の後に、残留物を、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1/9) によって精製して、標記化合物 (722 mg) を白色固形物として得た。

¹H NMR 7.43 (s, 1H)、7.06 (s, 1H)、5.21 (s, 2H)、3.54 (s, 3H)、1.66 (s, 4H)、1.26 (s, 6H)、1.25 (s, 6H)。

3 - メトキシメトキシ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル カルボン酸 (化合物 K)

2, 2, 4, 4, 8 - ペンタメチル - 6 - クロマン酸 (化合物 A₁) の合成と同様の手順を用いるが、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 3 - メトキシメトキシ - 2 - ブロモナフタレン (化合物 J、722 mg、2.21 mmol) および 2.86 mL の t-BuLi (4.87 mmol、ヘキサン中 1.7 M 溶液) を用いて、標記化合物を、白色固形物 (143 mg) として得た。

^1H NMR 8.12 (s, 1H)、7.19 (s, 1H)、5.40 (s, 2H)、3.58 (s, 3H)、1.70 (s, 4H)、1.30 (s, 12H)。

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 1)

5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフトエ酸 (46 mg、0.2 mmol) に、1 mL の塩化チオニルを加えた。この混合物を 2 時間還流した。過剰の塩化チオニルを減圧下に除去し、残留物を 2 mL の CH_2Cl_2 に溶解した。この溶液に、エチル 4 - アミノ - 2 - フルオロベンゾエート (化合物 C₁、37 mg、0.2 mmol)、続いて 0.5 mL のピリジンを加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン 1 / 10) によって精製して、標記化合物を白色固形物として得た。

^1H NMR 8.06 (b, 1H)、7.93 (t, J = 8.4 Hz, 1H)、7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.78 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 12.9 Hz, 1H)、7.55 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.2 Hz, 1H)、7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.32 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.8 Hz, 1H)、4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、1.71 (s, 4H)、1.40 (t, J = 7.2 Hz)、1.32 (s, 6H)、1.30 (s, 6H)。

エチル 4 - [(3 ' - フルオロ - 5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 3)

エチル 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 3 - フルオロナフタレン - 2 - カルボキシレート (化合物 G、75 mg、0.27 mmol) を、3 mL の EtOH および 1 mL の NaOH (1 M 水溶液) の混合物中に溶解した。反応混合物を、室温に一夜置いた。5% HCl を用いて、反応を中和した。水 (2 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (3 × 3 mL) で抽出した。合わせた層をブライン 3 mL で一回、洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥した。濾過した後に、清澄な有機溶液を濃縮して、3 - フルオロ - 5, 5, 8, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - メチルナフタレン - 2 - イルカルボン酸を得た。エチル 4 - アミノベンゾエート (45 mg、0.27 mmol) を用いる以外は、エチル 2 - フルオロ - 4 - [(5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 1) と同様の手順を用いて、カルボン酸を標記化合物 (白色固形物) に変換した。

^1H NMR 8.66 (b, 1H)、8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、7.07 (d, J = 12.3 Hz, 1H)、4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、1.70 (s, 4H)、1.49 (t, J = 7.1 Hz, 3H)、1.32 (s, 6H)、1.30 (s, 6H)。

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 4 ' - ブロモ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 5)

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 1) と同様の手順を用いるが、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 4 - ブロモナフタレン - 2 - カルボン酸 (化合物 F) を用いて、標記化合物を白色固形物として得た。

^1H NMR 8.30 (b, 1H)、7.92 (t, J = 8.4 Hz, 1H)、7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.74 (dd, J₁ = 2.1 Hz, J₂ = 12.8 Hz, 1H)、7.35 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H)、4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、1.67 (m, 4H)、1.55 (s, 6H)、1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.3

10

20

30

40

50

1 (s, 6H)。

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(3 ' - メトキシメトキシ - 5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 K₁)

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(3 ' - メトキシメトキシ - 4 ' - ブロモ - 5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 S₁) の合成と同様の手順を用いるが、3 - メトキシメトキシ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル カルボン酸 (化合物 K、143mg、0.49mmol)、および 4 - アミノ - 2 - フルオロベンゾエート (化合物 C₁、98.5mg、0.54mmol) を用いて、標記化合物を白色固形物として得た。

¹H NMR 10.1 (b, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.93 (t, J = 8.8 Hz, 1H)、7.83 (d, J = 13.4 Hz, 1H)、7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、5.41 (s, 2H)、4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、3.59 (s, 3H)、1.70 (s, 4H)、1.31 (s, 12H)、1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(3 ' - ヒドロキシ - 5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチル - 2 - ナフタレニル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 7)

2 mL の CH₂Cl₂ 中のエチル 2 - フルオロ - 4 - [(3 ' - メトキシメトキシ - 5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 K₁、50.7mg、0.11mmol) の溶液に、チオフェノール (0.061 mL、0.55mmol) を加えた。反応混合物を 0 で 5 分間攪拌し、次に、BF₃ · Et₂O (0.027 mL、0.22mmol) を加えた。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌し、次に、NaHCO₃ (飽和) を加えた。有機層を分離し、ブライン、水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥した。濾過および溶媒の除去の後に、残留物をカラム (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン 1 / 3) に通して、標記化合物を白色固形物 (44.2mg) として得た。

¹H NMR 8.61 (b, 1H)、7.94 (t, J = 8.42 Hz, 1H)、7.71 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H)、7.53 (s, 1H)、7.35 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1H)、6.96 (s, 1H)、4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、1.69 (s, 4H)、1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H)、1.29 (s, 6H)、1.27 (s, 6H)。

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(4 ' , 4 ' - ジメチル - 8 ' - ブロモクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 9)

10 mL の丸底フラスコ中において、4, 4 - ジメチル - 8 - ブロモ - 6 - クロマン酸 (化合物 B₁、139mg、0.485mmol) に、SOCl₂ (1 mL、大過剰) を加えた。得られる溶液を 90 で 2 時間加熱し、室温に冷ました。過剰の SOCl₂ を減圧下に蒸発させた。残留物を CH₂Cl₂ (3 mL) 中に溶解した。エチル 4 - アミノ - 2 - フルオロベンゾエート (化合物 C₁、90mg、0.49mmol) を加え、続いてピリジン (0.5 mL、大過剰) を加えた。反応混合物を一夜攪拌し、次に濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン 1 / 5) によって精製して、標記化合物を白色固形物 (190mg) として得た。

¹H NMR 7.95 (t, J = 8.31 Hz, 1H)、7.88 (b, 1H)、7.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.75 (dd, J = 12.89, 2.0 Hz, 1H)、7.30 (dd, J = 8.55, 2.0 Hz, 1H)、4.37 (m, 5H)、1.89 (t, J = 5.49 Hz, 2H)、1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H)、1.39 (s, 6H)。

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチル - 8 ' - ブロモクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 11)

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(4 ' , 4 ' - ジメチル - 8 ' - ブロモクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 9) と同様の手順を用いるが、2, 2, 4, 4 - テトラメチル - 8 - ブロモ - 6 - クロマン酸 (化合物 P、70 mg、0.22 mmol) およびエチル 4 - アミノ - 2 - フルオロベンゾエート (化合物 C₁、38 mg、0.22 mmol) を用いて、標記化合物を白色固形物 (80 mg、76%) として得た。

¹H NMR 8.25 (b , 1 H)、7.92 (t , J = 8.4 Hz , 1 H)、7.83 (s , 2 H)、7.74 (d d , J₁ = 2.0 , J₂ = 13.0 Hz , 1 H)、7.34 (d d , J₁ = 2.0 , J₂ = 8.7 Hz , 1 H)、4.37 (q , J = 7.1 Hz , 2 H)、1.88 (s , 2 H)、1.41 (s , 6 H)、1.39 (t , J = 7.1 Hz , 3 H)、1.37 (s , 6 H)。

10

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチル - 8 ' - トリフルオロメチルクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 13)

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(4 ' , 4 ' - ジメチル - 8 ' - ブロモクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 9) と同様の手順を用いるが、2, 2, 4, 4 - テトラメチル - 8 - トリフルオロメチル - 6 - クロマン酸 (化合物 S、57 mg、0.19 mmol) およびエチル 4 - アミノ - 2 - フルオロベンゾエート (化合物 C₁、35 mg、0.19 mmol) を用いて、標記化合物を白色固形物として得た。

¹H NMR 8.06 (d , J = 2.2 Hz , 1 H)、7.99 (b , 1 H)、7.95 (t , J = 8.55 Hz , 1 H)、7.81 (d , J = 2.2 Hz , 1 H)、7.76 (d d , J = 12.8 , 2.1 Hz , 1 H)、7.33 (d d , J = 8.55 , 1.9 Hz , 1 H)、4.37 (q , J = 7.1 Hz , 2 H)、1.93 (s , 2 H)、1.41 (s , 12 H)、1.40 (t , J = 7.2 Hz , 3 H)。

20

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチル - 8 ' - アミノクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 N₁)

8 - ニトロ - 2, 2, 4, 4 - テトラメチルクロマン - 6 - カルボン酸 (化合物 V) を用い、エチル 2 - フルオロ - 4 - [(4 ' , 4 ' - ジメチル - 8 ' - ブロモクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 9) の合成と同様の手順によって、エチル 2 - フルオロ - 4 - [2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチル - 8 ' - ニトロクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエートを、白色固形物として得た。この化合物 (50 mg、0.12 mmol) を、2 mL のメタノール中に溶解した。触媒量の Pd/C を溶液に加え、溶液を H₂ 雰囲気 (水素バルーン) 下に、一夜、維持した。触媒を濾過によって除去し、溶媒を蒸発させて、標記化合物を白色固形物として得た。

30

¹H NMR 7.93 (t , J = 8.43 Hz , 1 H)、7.90 (b , 1 H)、7.73 (d d , J = 12.9 , 2.0 Hz , 1 H)、7.29 (d d , J = 8.43 , 1.96 Hz , 1 H)、7.23 (d , J = 2.14 Hz , 1 H)、7.01 (d , J = 2.2 Hz , 1 H)、4.35 (q , J = 7.1 Hz , 2 H)、1.88 (s , 2 H)、1.39 (s , 6 H)、1.38 (t , J = 7.1 Hz , 3 H)、1.37 (s , 6 H)。

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチル - 8 ' - アジドクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 15)

40

3 mL の EtOH 中のエチル 2 - フルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチル - 8 ' - アミノクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 N₁、32 mg、0.077 mmol) の溶液に、0.5 mL のトリフルオロ酢酸 (TFA) および 0.5 mL の亜硝酸イソアミルを、0 において加えた。水 0.2 mL 中の NaN₃ (5 mg) の溶液を加えて、反応物を 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に温め、一夜、攪拌した。溶媒を除去し、残留物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1/10) によって精製して、標記化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR 8.0 (b , 1 H)、7.94 (t , J = 7.8 Hz , 1 H)、7.73 (d , J = 12.1 Hz , 1 H)、7.64 (s , 1 H)、7.31 (d d , J = 8.5 , 2.0 Hz , 1 H)、7.21 (d , J = 2.0 Hz , 1 H)、4.37 (q , J

50

= 7.1 Hz, 2 H)、1.90 (s, 2 H)、1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)、1.45 (s, 6 H)、1.40 (s, 6 H)。

メチル 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [(2', 2', 4', 4' - テトラメチル - 8' - トリフルオロメチルクロマン - 6' - イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物 17)
 エチル 2 - フルオロ - 4 - [(4', 4' - ジメチル - 8' - プロモクロマン - 6' - イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物 9) と同様の手順を用いるが、2, 2, 4, 4 - テトラメチル - 8 - トリフルオロメチルクロマン酸 (化合物 S、11.2 mg、0.037 mmol) およびメチル 4 - アミノ - 2, 6 - ジフルオロベンゾエート (化合物 H₁、6.6 mg、0.035 mmol) を用いて、標記化合物を白色結晶として得た。

¹H NMR 8.21 (b, 1 H)、8.05 (s, 1 H)、7.82 (s, 1 H)、7.36 (d, J = 10.20 Hz, 1 H)、3.93 (s, 3 H)、1.92 (s, 2 H)、1.40 (s, 12 H)。

10

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(2', 2', 4', 4' - テトラメチル - 8' - ヨードクロマン - 6' - イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物 19)

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(4', 4' - ジメチル - 8' - プロモクロマン - 6' - イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物 9) と同様の手順を用いるが、2, 2, 4, 4 - テトラメチル - 8 - ヨードクロマン酸 (化合物 X、8.1 mg、0.25 mmol) およびエチル 4 - アミノ - 2 - フルオロベンゾエート (化合物 C₁、5.5 mg、0.30 mmol) を用いて、標記化合物を白色固形物として得た。

¹H NMR 8.05 (b, 1 H)、8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1 H)、7.94 (t, J = 8.4 Hz, 1 H)、7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1 H)、7.75 (dd, J = 12.88, 2.1 Hz, 1 H)、7.33 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1 H)、4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2 H)、1.89 (s, 2 H)、1.42 (s, 6 H)、1.38 (s, 6 H)。

20

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(2', 2', 4', 4', 8' - ペンタメチルクロマン - 6' - イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物 21)

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(4', 4' - ジメチル - 8' - プロモクロマン - 6' - イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物 9) と同様の手順を用いるが、2, 2, 4, 4, 8 - ペンタメチル - 6 - クロマン酸 (化合物 A₁、9.2 mg、0.37 mmol) およびエチル 4 - アミノ - 2 - フルオロベンゾエート (化合物 C₁、7.5 mg、0.41 mmol) を用いて、標記化合物を白色固形物 (100 mg) として得た。

30

¹H NMR 8.31 (b, 1 H)、7.90 (t, J = 8.24 Hz, 1 H)、7.76 (dd, J = 14.29, 1.7 Hz, 1 H)、7.74 (s, 1 H)、7.43 (s, 1 H)、7.35 (dd, J = 8.67, 1.7 Hz, 1 H)、4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2 H)、2.18 (s, 3 H)、1.84 (s, 2 H)、1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)、1.35 (s, 6 H)、1.34 (s, 6 H)。

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(2', 2', 4', 4' - テトラメチルチオクロマン - 6' - イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物 23)

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(4', 4' - ジメチル - 8' - プロモクロマン - 6' - イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物 9) と同様の手順を用いるが、2, 2, 4, 4 - テトラメチル - 6 - チオクロマン酸 (1.5 mg、0.06 mmol) およびエチル 2 - フルオロ - 4 - アミノベンゾエート (化合物 C₁、11.2 mg、0.06 mmol) を用いて、標記化合物を無色油状物として得た。

40

¹H NMR 7.95 (m, 2 H)、7.75 (d, J = 12.75 Hz, 1 H)、7.58 (m, 2 H)、7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1 H)、7.28 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1 H)、4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2 H)、1.99 (s, 2 H)、1.44 (s, 6 H)、1.42 (s, 6 H)、1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。

エチル 4 - [(5', 6', 7', 8' - テトラヒドロ - 5', 5', 8', 8' - テトラメチル - 2 - ナフタレニル)チオカルバモイル]ベンゾエート (化合物 25)

50

2 mLの無水ベンゼン中のエチル4 - [(5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 I₁、61 mg、0.16 mmol) の溶液に、Lawesson ' s 試薬 (45 mg、0.112 mmol) を加えた。得られる黄色溶液を、N₂下で2時間還流した。溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1/5) によって精製して、標記化合物を黄色固形物 (55 mg、87%) として得た。

¹H NMR 9.04 (b , 1 H)、8.11 (d , J = 8.70 Hz , 2 H)、7.85 (b , 2 H)、7.75 (b , 1 H)、7.55 (d d , J = 8.2 , 1.9 Hz , 1 H)、7.36 (d , J = 8.3 Hz , 1 H)、4.38 (q , J = 7.1 Hz , 2 H)、1.71 (s , 4 H)、1.40 (t , J = 7.1 Hz , 3 H)、1.30 (s , 12 H)。

10

エチル2 - フルオロ - 4 - [(5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 ' - イル) チオカルバモイル] ベンゾエート (化合物 27)

エチル4 - [(5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチル - 2 - ナフタレニル) チオカルバモイル] ベンゾエート (化合物 25) の合成と同様の手順を用いるが、8 mLのベンゼン中のエチル2 - フルオロ - 4 - [(5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 1、167 mg、0.42 mmol)、およびLawesson ' s 試薬 (220 mg、0.544 mmol) を用いて、標記化合物を鮮黄色固形物 (127.5 mg) として得た。

20

¹H NMR 9.30 (b , 1 H)、8.05 (b , 1 H)、7.95 (t , J = 8.37 Hz , 1 H)、7.77 (d , J = 1.89 Hz , 1 H)、7.53 (d d , J = 8.24 , 2.1 Hz , 1 H)、7.49 (b , 1 H)、7.35 (d , J = 8.24 Hz , 1 H)、4.33 (q , J = 7.1 Hz , 1 H)、1.71 (s , 4 H)、1.32 (s , 6 H)、1.30 (s , 6 H)。

3 - ヒドロキシ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル カルボン酸 (化合物 L)

10 mLの乾燥THF中の2 - ブロモ - 3 - メトキシメトキシ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチルナフタレン (化合物 J、722 mg、2.21 mmol) の溶液に、2.86 mLのt - BuLi (ヘキサン中1.7 M、4.8 mmol) を、-78 °Cにおいて、アルゴン下にゆっくりと加えた。反応混合物を-78 °Cで1時間攪拌した。次に、CO₂を溶液中に1時間泡立たせた。CO₂流を除去した後に、反応混合物を-78 °Cで、さらに1時間攪拌した。次に、10%のHClを加えた。室温に温めた後に、反応混合物を一夜置き、次に酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。濃縮した後に、残留物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1/3) によって精製して、標記化合物を白色固形物として得た。

30

¹H NMR d 7.85 (s , 1 H)、6.93 (s , 1 H)、1.68 (s , 4 H)、1.28 (s , 12 H)。

4 - ブロモ - 3 - ヒドロキシ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル カルボン酸 (化合物 M)

40

3 - ヒドロキシ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - 酸 (化合物 L、155 mg、0.62 mmol) を、1 mLのHOAcに溶解した。この溶液に、Br₂ (0.033 mL、0.62 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一夜置いた。空気流を反応混合物中に通して、未反応Br₂を除去した。残留固形物を、少量のTHF中に溶解し、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1/1) によって精製して、所望生成物をクリーム色の固形物として得た。

¹H NMR d 7.91 (s , 1 H)、1.75 (m , 2 H)、1.64 (m , 2 H)、1.62 (s , 6 H)、1.30 (s , 6 H)。

4 - ブロモ - 3 - メトキシメトキシ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 -

50

テトラヒドロナフタレン - 2 - イル カルボン酸 (化合物 N)

6 mL の CH_2Cl_2 中の 4 - ブロモ - 3 - ヒドロキシ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - 酸 (化合物 M、233 mg、0.71 mmol) の溶液に、クロロメチルメチルエーテル (0.162 mL、2.1 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.764 mL、4.2 mmol) および触媒量の臭化テトラブチルアンモニウムを加えた。反応混合物を 2 時間で 45 に加熱した。反応混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1/9) によって精製して、標記化合物のメトキシメチルエステルを白色固形物 (200 mg) として得た。この白色固形物をさらに、20 mL の EtOH 中に溶解した。NaOH の水溶液 (0.5 mL、1 M) を加えた。反応混合物を室温で一夜攪拌した。EtOH を除去し、残留物に、酢酸エチル 2 mL および水 3 mL を加えた。この混合物を 10% HCl を用いて非常にゆっくり酸性にして、pH = 7 とした。酢酸エチル層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。乾燥剤の濾過および溶媒の除去の後に、標記化合物を白色固形物 (155 mg) として得た。

^1H NMR d 7.99 (s, 1H)、5.20 (s, 2H)、3.66 (s, 3H)、1.74 (m, 2H)、1.67 (m, 2H)、1.60 (s, 6H)、1.32 (s, 6H)。

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(3 ' - メトキシメトキシ - 4 ' - ブロモ - 5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 S₁)

4 mL の CH_2Cl_2 中の 4 - ブロモ - 3 - メトキシメトキシ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - 酸 (化合物 N、80 mg、0.22 mmol) の溶液に、DMA P (60 mg、0.26 mmol)、エチル 2 - フルオロ - 4 - アミノベンゾエート (化合物 C₁、43 mg、0.24 mmol)、および EDC (50 mg、0.26 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で一夜、攪拌し、次に濃縮乾固した。残留物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1/3) によって精製して、標記化合物を清澄な油状物 (45 mg) として得た。

^1H NMR d 9.92 (b, 1H)、8.10 (s, 1H)、7.94 (t, J = 8.4 Hz, 1H)、7.81 (dd, J = 12.9, 1.9 Hz, 1H)、7.35 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H)、5.20 (s, 2H)、4.39 (q, J = 7.1, 2H)、3.61 (s, 3H)、1.74 (m, 2H)、1.64 (m, 2H)、1.60 (s, 6H)、1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H)、1.34 (s, 6H)。

メチル 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - [(3 ' - メトキシメトキシ - 4 ' - ブロモ - 5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 M₁)

エチル 2 - フルオロ - 4 - [(3 ' - メトキシメトキシ - 4 ' - ブロモ - 5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 ' - イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物 S₁) の合成と同様の手順を用いるが、4 - ブロモ - 3 - メトキシメトキシ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - 酸 (化合物 N、80 mg、0.22 mmol)、DMA P (60 mg、0.26 mmol)、メチル 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - アミノベンゾエート (化合物 H₁、52 mg、0.24 mmol) および EDC (50 mg、0.26 mmol) を用いて、標記化合物を清澄な油状物として得た。

^1H NMR d 10.01 (b, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.42 (d, J = 10.0 Hz, 2H)、5.2 (s, 2H)、3.95 (s, 3H)、3.63 (s, 3H)、1.75 (m, 2H)、1.65 (m, 2H)、1.61 (s, 6H)、1.35 (s, 6H)。

対応するメチルまたはエチルエステルを加水分解することによって、安息香酸誘導体を合成する一般手順

10

20

30

40

50

20 mLのEtOH中のエステル(3.0 mmol)の溶液に、5 mLの1N NaOH水溶液を加えた。反応混合物を室温で一夜、攪拌し、10% HClを用いて中和し、pH = 5とした。蒸発によってアルコールを除去し、水性層を酢酸エチル(3 x 10 mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル層を、NaHCO₃(飽和)、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。濃縮した後に、所望の酸を得、これを酢酸エチルまたはアセトニトリルで再結晶することもできた。

2 - フルオロ - 4 - [(5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 ' - イル) カルバモイル] 安息香酸 (化合物 2)

¹H NMR (アセトン - D₆) 9.86 (b, 1H)、7.95 (m, 3H)、7.75 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H)、7.62 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H)、7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、1.73 (s, 4H)、1.32 (s, 6H)、1.30 (s, 6H)。

10

4 [(3 ' - フルオロ - 5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 ' - イル) カルバモイル] 安息香酸 (化合物 4)

¹H NMR (アセトン - D₆) 9.50 (b, 1H)、8.04 (b, 2H)、7.90 (d, 2H)、7.78 (d, J = 7.81 Hz, 1H)、7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H)、1.72 (s, 4H)、1.30 (s, 12H)。

2 - フルオロ - 4 - [(4 ' - プロモ - 5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 ' - イル) カルバモイル] 安息香酸 (化合物 6)

20

¹H NMR (アセトン - D₆) 9.97 (b, 1H)、8.04 (d, J = 1.89 Hz, 1H)、8.01 (d, J = 1.90 Hz, 1H)、7.95 (t, J = 8.55 Hz, 1H)、7.90 (dd, J = 12.28, 2.0 Hz, 1H)、7.59 (dd, J = 8.67, 1.50 Hz, 1H)、1.76 (m, 4H)、1.58 (s, 6H)、1.35 (s, 6H)。

2 - フルオロ - 4 - [(3 ' - ヒドロキシ - 5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 ' - イル) カルバモイル] 安息香酸 (化合物 8)

¹H NMR (アセトン - D₆) 11.3 (b, 1H)、10.2 (b, 1H)、7.94 (m, 2H)、7.85 (dd, J = 11.4, 1.95 Hz, 1H)、7.53 (dd, J = 6.59, 2.08 Hz, 1H)、6.94 (s, 1H)、2.85 (b, 1H)、1.70 (s, 4H)、1.29 (s, 6H)、1.28 (s, 12H)。

30

2 - フルオロ - 4 - [(8 ' - プロモ - 4 ' , 4 ' - ジメチルクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] 安息香酸 (化合物 10)

¹H NMR (アセトン - d₆) 9.87 (b, 1H)、8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.94 (t, J = 8.66 Hz, 1H)、7.91 (dd, J = 13.8, 2.0 Hz, 1H)、7.57 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H)、4.37 (t, J = 5.44 Hz, 2H)、1.92 (t, J = 5.44 Hz, 2H)、1.40 (s, 6H)。

2 - フルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチル - 8 ' - プロモクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] 安息香酸 (化合物 12)

40

¹H NMR (アセトン - d₆) 9.87 (b, 1H)、8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.94 (t, J = 8.54 Hz, 1H)、7.91 (dd, J = 14.0, 2.0 Hz, 1H)、7.59 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H)、1.96 (s, 2H)、1.42 (s, 6H)、1.41 (s, 6H)。

2 - フルオロ - 4 - [(2 ' , 2 ' , 4 ' , 4 ' - テトラメチル - 8 ' - トリフルオロメチルクロマン - 6 ' - イル) カルバモイル] 安息香酸 (化合物 14)

¹H NMR (アセトン - d₆) 10.02 (b, 1H)、8.31 (s, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.92 (m, 2H)、7.56 (d, J = 7.69 Hz, 1H)

50

、 2.00 (s, 2H)、1.44 (s, 6H)、1.41 (s, 6H)。

2-フルオロ-4-[(2', 2', 4', 4'-テトラメチル-8'-アジドクロマン-6'-イル)カルバモイル]安息香酸(化合物16)

¹H NMR 8.03 (t, J = 8.4 Hz, 1H)、7.87 (b, 1H)、7.79 (dd, J = 13, 2.0 Hz, 1H)、7.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.32 (dd, J = 8.66, 1.9 Hz, 1H)、7.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、1.91 (s, 2H)、1.45 (s, 6H)、1.41 (s, 6H)。

2,6-ジフルオロ-4-[(2', 2', 4', 4'-テトラメチル-8'-トリフルオロメチルクロマン-6'-イル)カルバモイル]安息香酸(化合物18)

¹H NMR (アセトン-d₆) 8.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 10.32 Hz, 2H)、1.954 (s, 2H)、1.44 (s, 6H)、1.41 (s, 6H)。

10

2-フルオロ-4-[(2', 2', 4', 4'-テトラメチル-8'-ヨードクロマン-6'-イル)カルバモイル]安息香酸(化合物20)

¹H NMR (アセトン-d₆) 10.0 (b, 1H)、8.24 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.94 (m, 2H)、7.57 (d, J = 8.67 Hz, 1H)、1.95 (s, 2H)、1.41 (s, 12H)。

2-フルオロ-4-[(2', 2', 4', 4', 8'-ペンタメチルクロマン-6'-イル)カルバモイル]安息香酸(化合物22)

¹H NMR (アセトン-d₆) 9.77 (b, 1H)、7.90 (m, 3H)、7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.56 (dd, J = 8.61, 2.0 Hz, 1H)、2.19 (s, 3H)、1.90 (s, 2H)、1.38 (s, 6H)、1.37 (s, 6H)。

20

2-フルオロ-4-[(2', 2', 4', 4'-テトラメチルチオクロマン-6'-イル)カルバモイル]安息香酸(化合物24)

¹H NMR 7.95 (m, 2H)、7.75 (d, J = 12.75 Hz, 1H)、7.58 (m, 2H)、7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.28 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H)、1.99 (s, 2H)、1.44 (s, 6H)、1.42 (s, 6H)。

4-[(5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-5', 5', 8', 8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)チオカルバモイル]安息香酸(化合物26)

¹H NMR 9.08 (b, 1H)、8.17 (d, J = 8.61, 2H)、7.95 (b, 2H)、7.77 (d, 1H)、7.57 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H)、7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、1.72 (s, 4H)、1.32 (s, 6H)、1.31 (s, 6H)。

30

2-フルオロ-4-[(5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-5', 5', 8', 8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)チオカルバモイル]安息香酸(化合物28)

¹H NMR (アセトン-d₆) 11.1 (b, 1H)、8.27 (b, J = 13.2 Hz, 1H)、8.02 (t, J = 8.3 Hz, 1H)、7.89 (s, 1H)、7.86 (d, J = 10.0 Hz, 1H)、7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.41 (d, J = 8.37 Hz, 1H)、1.72 (s, 4H)、1.30 (s, 12H)。

40

2-フルオロ-4-[(3'-ヒドロキシ-4'-プロモ-5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-5', 5', 8', 8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)カルバモイル]安息香酸(化合物34)

1 mL の EtOH 中のエチル 2-フルオロ-4-[(3'-メトキシメトキシ-4'-プロモ-5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-5', 5', 8', 8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物 S₁、4.5 mg、0.084 mmol) の溶液に、NaOH (1 M) 水溶液 1 mL を加えた。反応混合物を室温で一晩、攪拌し、10% HCl を用いて pH = 1 の酸性にした。EtOH を除去し、酢酸エチルおよび追加の水を、溶液に加えた。有機層を分離し、NaHCO₃、ブラインで洗浄し、M

50

g SO₄上で乾燥した。濾過および濃縮の後に、2-フルオロ-4-[(3'-メトキシメトキシ-4'-プロモ-5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-5', 5', 8', 8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)カルバモイル]安息香酸を、白色固形物として得た。2 mLのMeOHおよび3滴の濃HCl中に白色固形物を溶解させることによって、メトキシメチル基を除去した。一夜攪拌した後に、反応混合物を濃縮乾固した。残留物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。濾過および濃縮の後に、残留固形物を、ミニ(ピペット)カラム(酢酸エチル/ヘキサン 1/1)で精製して、標記化合物を白色固形物(5.0 mg)として得た。

¹H NMR d(アセトン-d₆) 10.19(b, 1H)、8.01(s, 1H)、7.96(t, J = 8.6 Hz, 1H)、7.76(dd, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H)、7.54(dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H)、1.75(m, 2H)、1.65(m, 2H)、1.61(s, 6H)、1.32(s, 6H)。

2, 6-ジフルオロ-4-[(3'-ヒドロキシ-4'-プロモ-5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-5', 5', 8', 8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)カルバモイル]安息香酸(化合物36)

2-フルオロ-4-[(3'-ヒドロキシ-4'-プロモ-5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-5', 5', 8', 8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)カルバモイル]安息香酸(化合物34)の合成と同様の手順を用いて、標記化合物を白色固形物として得た。

¹H NMR d(アセトン-d₆) 10.23(b, 1H)、8.01(s, 1H)、7.52(d, J = 10.2 Hz, 2H)、4.8(b, 1H)、1.75(m, 2H)、1.65(m, 2H)、1.60(s, 6H)、1.31(s, 6H)。

2, 6-ジフルオロ-4-[(5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-5', 5', 8', 8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)カルバモイル]安息香酸(化合物38)

5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフトエ酸(43 mg、0.19 mmol)に、1 mLの塩化チオニルを加えた。この混合物を2時間還流した。過剰の塩化チオニルを減圧下に除去し、残留物を2 mLのCH₂Cl₂に溶解した。この溶液に、メチル4-アミノ-2, 6-ジフルオロベンゾエート(化合物H₁、7 mg、0.2 mmol)、続いて0.5 mLのピリジンを加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 1/5)によって精製して、所望生成物のメチルエステルを無色油状物として得た。

¹H NMR d 8.11(d, J = 1.9 Hz, 1H)、8.05(b, 1H)、7.86(dd, J = 6.2, 2.2 Hz, 1H)、7.41(m, 3H)、3.93(s, 3H)、1.69(s, 4H)、1.29(s, 6H)、1.28(s, 6H)。

この無色油状物を、一般手順によって、NaOH/H₂O/EtOHを用いて加水分解して所望生成物とした。

¹H NMR d(アセトン-d₆) 9.74(b, 1H)、7.95(s, 1H)、7.70(d, J = 6.8 Hz, 1H)、7.43(d, J = 8.4 Hz, 3H)、1.71(s, 4H)、1.29(s, 6H)、1.28(s, 6H)。

メチル2-ニトロ-4-[(4'-プロモ-5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-5', 5', 8', 8'-テトラメチルナフタレン-2'-イル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物29)

化合物1の合成と同様の手順を用いるが、化合物Fおよび化合物F₁を用いて、所望生成物を白色固形物として得た。

¹H NMR 9.24(b, 1H)、9.23(d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.92(dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H)、7.87(d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.84(d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.80(d, J = 8.7 Hz, 1H)、3.91(s, 3H)、1.75(m, 2H)、1.65(m, 2H)、1.58(s,

10

20

30

40

50

3 H)、1.33 (s, 3 H)。

2 - ニトロ - 4 - [(4 ' - ブロモ - 5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 5 ' , 5 ' , 8 ' , 8 ' - テトラメチルナフタレン - 2 ' - イル) カルバモイル] 安息香酸 (化合物 30)

^1H NMR (アセトン - d^6) 10.16 (b, 1 H)、8.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)、8.09 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1 H)、8.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H)、8.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H)、7.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H)、1.75 (m, 2 H)、1.65 (m, 2 H)、1.57 (s, 3 H)、1.34 (s, 3 H)。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/195	(2006.01)	A 6 1 K 31/195
A 6 1 K 31/24	(2006.01)	A 6 1 K 31/24
A 6 1 K 31/353	(2006.01)	A 6 1 K 31/353
A 6 1 K 31/382	(2006.01)	A 6 1 K 31/382
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00

(72)発明者 ドゥオン, ティエン・ティ
アメリカ合衆国 9 2 7 1 4 カリフォルニア州アーヴィン、ヘアポー 1 3 番、アパートメント・1 5
シー

(72)発明者 チャンドララトナ, ロシャンタ・エイ
アメリカ合衆国 9 2 6 9 1 カリフォルニア州ミッション・ビエホ、エンブレサ 2 5 8 4 1 番

審査官 近藤 政克

(56)参考文献 特開昭 5 1 - 1 3 1 8 4 6 (J P , A)
特開平 0 7 - 0 1 7 8 5 4 (J P , A)
国際公開第 9 1 / 0 1 4 6 7 3 (W O , A 1)
特開平 0 2 - 0 7 6 8 6 2 (J P , A)
米国特許第 0 5 4 2 0 1 4 5 (U S , A)
KAGECHIKA, H. et al, Retinobenzoic acids. 1. Structure-activity relationships of aromatic amides with retinoidal activity, Journal of Medicinal Chemistry, 米国, 1 9 8 8 年
5 月 1 3 日, Vol.31, No.10, p.2182-92
LAURENCE EYROLLES, Retinobenzoic Acids. 6. Retinoid Antagonists with a Heterocyclic Ring, Journal of Medicinal Chemistry, 米国, 1 9 9 4 年, Vol.37, No.10, p.1508-1517
KAGECHIKA H., ET.AL. , AFFINITY GELS FOR PURIFICATION OF RETINOID-SPECIFIC BINDING PROTEIN , BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, NL, 1 9 9 8 年 8 月 3 0 日
, Vol.155, NO.1 , p.503-508

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C

C07D

A61K 31/00

WPI

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)