

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4363846号  
(P4363846)

(45) 発行日 平成21年11月11日 (2009.11.11)

(24) 登録日 平成21年8月28日 (2009.8.28)

(51) Int. Cl. F I  
**C O 7 J 31/00 (2006.01)** C O 7 J 31/00  
**C O 7 J 75/00 (2006.01)** C O 7 J 75/00  
**C O 7 B 61/00 (2006.01)** C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 23 (全 21 頁)

|               |                               |           |                        |
|---------------|-------------------------------|-----------|------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2002-536303 (P2002-536303)  | (73) 特許権者 | 300022641              |
| (86) (22) 出願日 | 平成13年10月9日 (2001.10.9)        |           | アストラゼネカ アクチボラダ         |
| (65) 公表番号     | 特表2004-511567 (P2004-511567A) |           | スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル |
| (43) 公表日      | 平成16年4月15日 (2004.4.15)        |           | テルイエ (無番地)             |
| (86) 国際出願番号   | PCT/GB2001/004485             | (74) 代理人  | 100089705              |
| (87) 国際公開番号   | W02002/032922                 |           | 弁理士 社本 一夫              |
| (87) 国際公開日    | 平成14年4月25日 (2002.4.25)        | (74) 代理人  | 100140109              |
| 審査請求日         | 平成16年9月13日 (2004.9.13)        |           | 弁理士 小野 新次郎             |
| (31) 優先権主張番号  | 0025221.3                     | (74) 代理人  | 100075270              |
| (32) 優先日      | 平成12年10月14日 (2000.10.14)      |           | 弁理士 小林 泰               |
| (33) 優先権主張国   | 英国 (GB)                       | (74) 代理人  | 100080137              |
| 前置審査          |                               |           | 弁理士 千葉 昭男              |
|               |                               | (74) 代理人  | 100096013              |
|               |                               |           | 弁理士 富田 博行              |

最終頁に続く

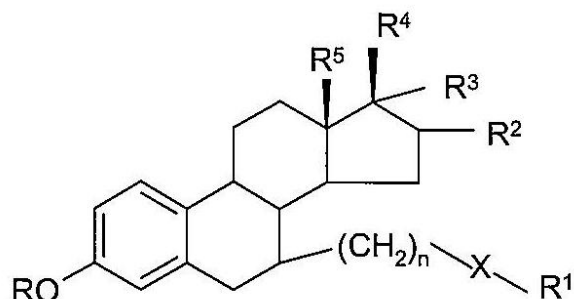
(54) 【発明の名称】 7-置換抗エストロゲンの製造法及び製造中間体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I) の中間化合物

【化 1】



(II)

(式中、XはS、SO、SO<sub>2</sub>、O、NR<sup>6</sup>、N(O)R<sup>6</sup>、(PO)R<sup>6</sup>、NR<sup>7</sup>、COO、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>、CONR<sup>6</sup>、CSNR<sup>6</sup>、NR<sup>7</sup>CO、NR<sup>7</sup>C(NR<sup>8</sup>)NR<sup>6</sup>、NR<sup>7</sup>CS、NR<sup>7</sup>CONR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>あるいはCOであり、ここでR<sup>6</sup>は水素またはC<sub>1</sub>-6アルキルであり、R<sup>7</sup>は水素またはC<sub>1</sub>-6アルキルでありそしてR<sup>8</sup>はシアノ、水素又はニトロであり、

$n$  は 3 から 14 の整数であり；

$R$  は水素又はヒドロキシ保護基であり、

$R^1$  はハロ  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、カルボキシ  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシカルボニル  $C_{1-10}$  アルキル、アリール、アリール ( $C_{1-10}$ ) アルキル又はジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノであり；

$R^2$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル又はヒドロキシであり、

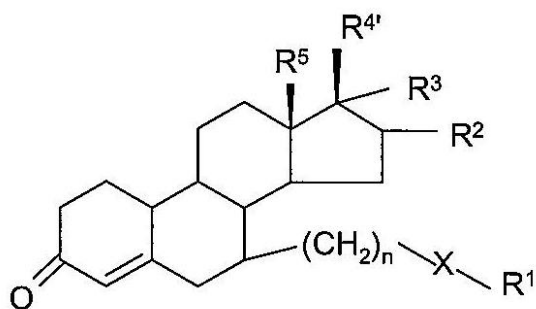
$R^3$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル又は  $C_{2-6}$  アルキニルであり；

$R^4$  はヒドロキシ、 $C_{1-10}$  アルカノイルオキシ、カルボキシ  $C_{1-10}$  アルカノイルオキシ又はアロイルオキシであり；

$R^5$  は  $C_{1-6}$  アルキルである）

の製造法であって、式 (III) の化合物

【化 2】



(III)

(式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $n$ 、 $X$  及び  $R^5$  は式 (I I) に関連して定義したとおりであり、そして  $R^4'$  は  $R^4$  またはその前駆基である) のアシル化剤の存在下での芳香化を含み、そしてしかる後必要であるかあるいは所望であれば以下の 1 以上のステップを行なう前記製造法：

(i) 任意のヒドロキシ保護基  $R$  の除去；

(i i) 前駆基  $R^4'$  の  $R^4$  への変換、あるいは  $R^4'$  が  $R^4$  である場合、異なるこのような基への変換。

【請求項 2】

前記アシル化剤が酸無水物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記アシル化剤がアセチル化剤である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

$R^4'$  が  $OR^{10}$  基であり、ここで  $R^{10}$  がヒドロキシ保護基である請求項 1 から 3 のいずれか一つに記載の方法。

【請求項 5】

$R^{10}$  がアルカリ加水分解で除去可能なアシル基である請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

$R$  及び  $R^{10}$  が共にアセチルであり、随意ステップ (i) 及び (i i) を共に単一の脱アセチルステップにより行なう請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

式 (I I I) の化合物の芳香化を無水酢酸の存在下で行なって  $R$  がアセチルである式 (I I) の化合物を製造する請求項 1 から 6 のいずれか一つに記載の方法。

【請求項 8】

銅塩を用いて芳香化を行なう請求項 1 から 7 のいずれか一つに記載の方法。

【請求項 9】

銅塩が臭化銅である請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

芳香化反応をアルカリ金属塩の存在下で行なう請求項 8 又は請求項 9 に記載の方法。

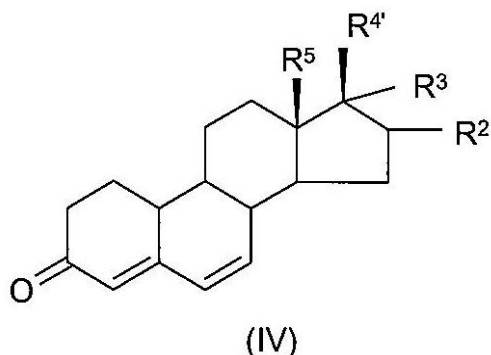
## 【請求項 11】

芳香化の後、チオ尿素を用いて銅廃棄物を沈殿させる請求項 8 から 10 のいずれか一つに記載の方法。

## 【請求項 12】

式 (IV) の化合物

## 【化 3】

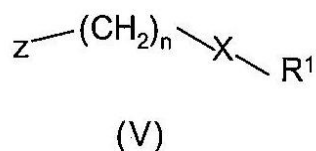


10

(式中  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4'}$  及び  $R^5$  は請求項 1 で定義したとおりである) と式 (V) の化合物

20

## 【化 4】



(式中  $n$ 、 $X$  及び  $R^1$  は請求項 1 で定義したとおりであり、 $Z$  は脱離基である) を反応させて式 (III) の化合物を製造する、請求項 1 から 11 のいずれか一つに記載の方法。

## 【請求項 13】

式 (V) の化合物において、 $Z$  は式  $R^{11}-M$  のハロゲン化金属であり、ここで  $M$  は金属イオンであり  $R^{11}$  はハロゲン原子である請求項 12 に記載の方法。

30

## 【請求項 14】

$M$  がマグネシウムである請求項 13 に記載の方法。

## 【請求項 15】

カップリング反応を触媒量の第一銅塩の存在下で行なう請求項 12 に記載の方法。

## 【請求項 16】

第一銅塩が塩化第一銅である請求項 15 に記載の方法。

## 【請求項 17】

式 (II) の化合物において、 $X$  が  $S$  であり、次いでこれを酸化して  $SO$  にする請求項 1 から 16 のいずれか一つに記載の方法。

40

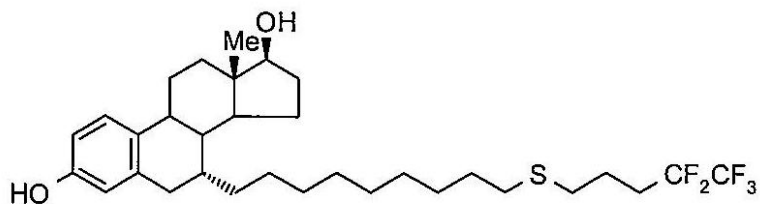
## 【請求項 18】

酸化を過酸化水素又は過ヨウ素酸塩を用いて行なう請求項 17 に記載の方法。

## 【請求項 19】

式 (IIA) の化合物

【化 5】

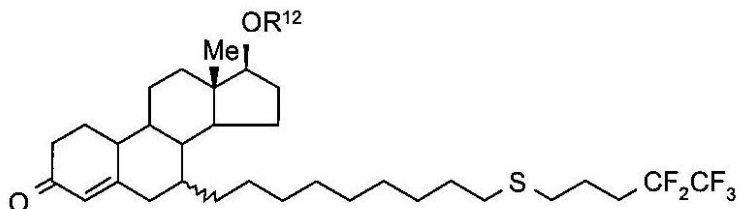


(IIA)

の請求項 1 に記載の製造法であって、式 (VII) の化合物

10

【化 6】



(VIII)

(式中、 $R^{12}$  は保護基である)

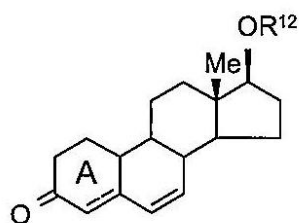
20

のアシル化剤の存在下での芳香化及び保護基  $R^{12}$  の除去を含む、前記製造法。

【請求項 20】

請求項 1 に記載のフルベストラントの製造法であって、式 (VII) の化合物

【化 7】

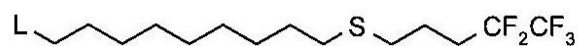


(VII)

30

(式中  $R^{12}$  は保護基である) と式 (X) の化合物

【化 8】



(X)

(式中 L は適切な脱離基である) をカップリングさせ、得られる生成物に以下の 3 ステップを行なうことを含む、前記製造法

40

(1) A 環のアシル化剤の存在下での芳香化

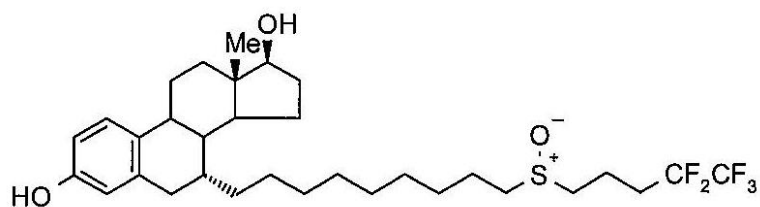
(2) 保護基  $R^{12}$  の除去

(3) スルフィドのスルホキシドへの酸化によるフルベストラントの生成。

【請求項 21】

式 (I) のフルベストラント

【化 9】



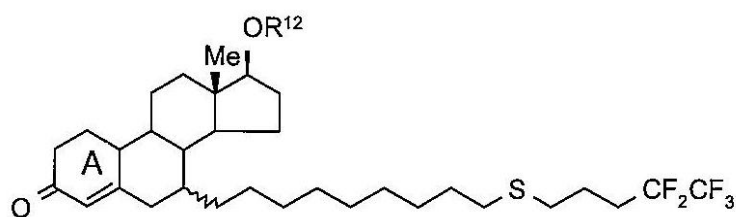
(I)

あるいはその薬剤学的に受容できる塩又はエステル、あるいはこれらのいずれかの水和物の製造法であって、以下のステップを含む前記製造法

10

(a) 請求項 20 で定義の式 (VII) の化合物と前記の式 (X) の化合物を、第一銅塩を加え、全てを適切な溶媒に溶解して、カップリングすることによる式 (VIII) の化合物の生成；

【化 10】



(VIII)

20

(b) A 環のアシル化剤の存在下での芳香化；

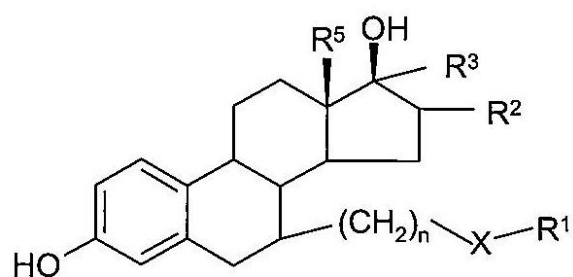
(c) 保護基  $R^{12}$  の除去；そして

(d) スルフィド基のスルホキドへの酸化によるフルベストラントの生成。

【請求項 22】

式 (XIII) の化合物

【化 11】



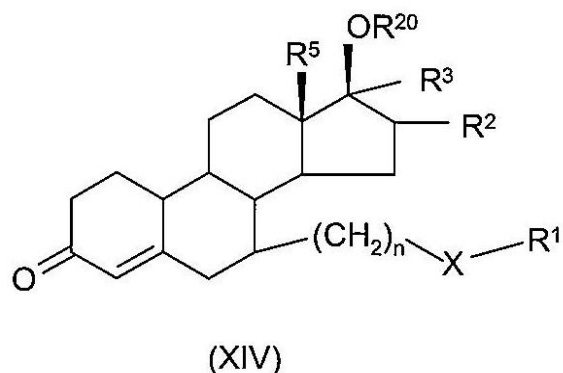
(XIII)

30

(式中 X、n、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^5$  は式 (I) に関連して請求項 1 で定義したとおりである) の製造法であって、式 (XIV) の化合物

40

【化 1 2】



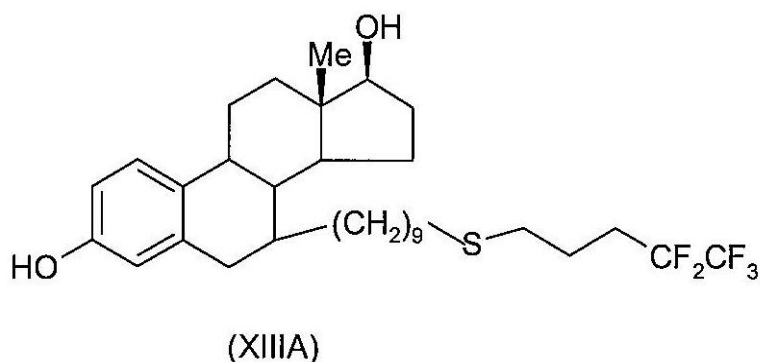
10

(式中X、n、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^5$ は式(I I)に関連して定義したとおりであり、そして $R^{20}$ は水素又は保護基である)を無水酢酸の存在下で銅塩と反応させ、次いでこの反応により生じるアセチルオキシ基を加水分解する、前記製造法。

【請求項 2 3】

式(X I I I A)の化合物

【化 1 3】

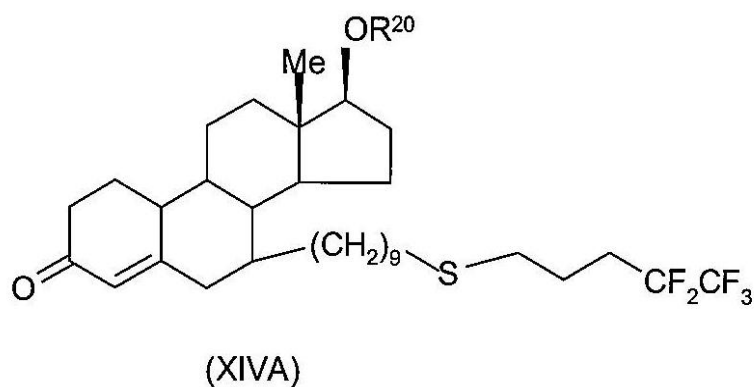


20

の請求項 2 2 に記載の製造法であって、式(X I V A)の化合物

【化 1 4】

30



40

(式中 $R^{20}$ は水素又は保護基である)を無水酢酸の存在下で銅塩と反応させ、次いでこうして得られるアセチルオキシ基を加水分解する、前記製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、フルベストラント(fulvestrant)などの医薬品の製造に有用な新規方法、並びにこの方法に用いる新規中間体に関する。

US4659516は抗エストロゲン活性を有する一群のステロイド誘導体を記載している。

【0002】

フルベストラント (ファスロデックス(登録商標)、ZD9238、ICI 182,780)(Wakeling AE.

50

J. Steroid Biochemistry 1990c ; 37 : 771-5, Wakeling AE, et al. J. Endocrinology 1987 ; 112 : R7-10 及び Wakeling AE et al. J. Steroid Biochemistry 1988 ; 3 : 141-7) は、このようなステロイド誘導体の特別な例であり、現在利用可能なタモキシフェンのような抗エストロゲン薬に伴う部分アゴニスト即ちエストロゲン様活性をまったく持たない新しいクラスに属する、初めての強力な純粋抗エストロゲン薬である。

【0003】

フルベストラントは、タモキシフェン治療経験を有する乳癌が進行した女性の第2相試験において既に有効性が実証されている (Howell et al., The Lancet, 1995, 345. 29-30)。フルベストラントは、エストロゲン受容体ダウンレギュレーターと記載される新規な作用メカニズムを有し、進行乳癌における抗腫瘍活性の明確な証拠を有する。

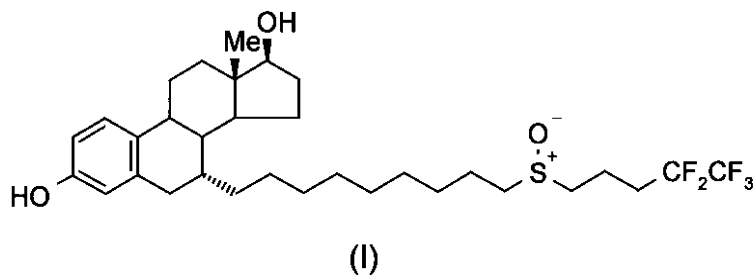
10

【0004】

フルベストラントの化学名は、7- $\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチルスルフィニル)ノニル]-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17 $\beta$ -ジオールであり、これは式(I)で表される。

【0005】

【化21】



20

【0006】

US 4659516の第4コラム以下を参照すれば、フルベストラントと同様なタイプの化合物の一般製造ルートが記載されている。これをフルベストラントの製造へ適用する場合の一般製造法の概略をスキーム1に記載する。以下のスキーム1に示したものと同様な製造ルートがBowler J. (US 4659516の共同発明者) Steroids (1989) 71-99 にも記載されている。

30

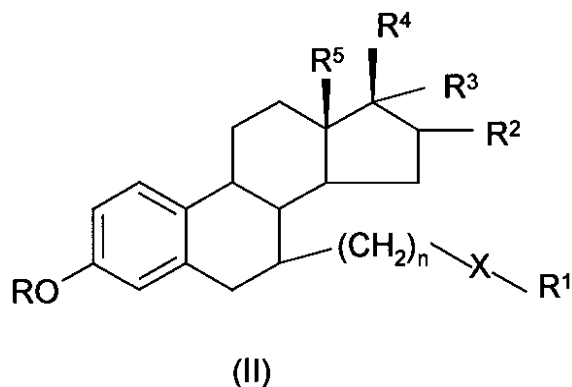
【0007】

本出願人は、特に、これらの化合物への改良製造ルートを見出した。

本発明によれば、式(II)の中間化合物の製造法が提供され、

【0008】

【化22】



40

【0009】

(式中Xは、S、SO、SO<sub>2</sub>、O、NR<sup>6</sup>、N(O)R<sup>6</sup>、(PO)R<sup>6</sup>、NR<sup>7</sup>、COO、NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>、CONR<sup>6</sup>、CSNR<sup>6</sup>、NR<sup>7</sup>CO、NR<sup>7</sup>C(NR<sup>8</sup>)NR<sup>6</sup>、NR<sup>7</sup>CS、NR<sup>7</sup>CONR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>又はCOであり、ここでR<sup>6</sup>は水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、R<sup>7</sup>は水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、そしてR<sup>8</sup>はシアノ、水素又はニトロであり、

50

n は 3 から 14 の整数であり；

R は水素またはヒドロキシ保護基であり、

R<sup>1</sup> はハロC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>2-10</sub>シクロアルキル、カルボキシC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-10</sub>アルキル、アリール(フェニルなど)、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル(例えばフェニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル)又はジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノであり；

R<sup>2</sup> は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル又はヒドロキシであり、

R<sup>3</sup> は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル又はC<sub>2-6</sub>アルキニルであり；

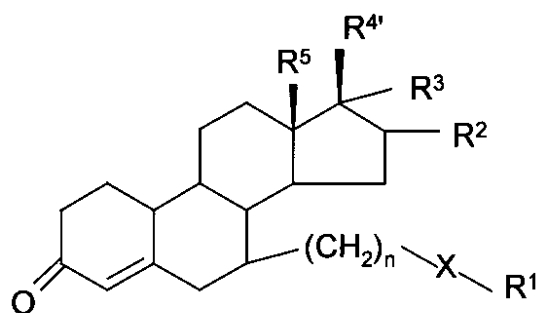
R<sup>4</sup> はヒドロキシ、C<sub>1-10</sub>アルカノイルオキシ、カルボキシC<sub>1-10</sub>アルカノイルオキシ又はアロイルオキシ(例えばベンゾイルオキシ)であり；

R<sup>5</sup> はC<sub>1-6</sub>アルキルである)；

該方法が式(III)の化合物

【0010】

【化23】



(III)

【0011】

(式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、n、X及びR<sup>5</sup>は式(II)

に関連して

定義したものと同一であり、そしてR<sup>4'</sup>はR<sup>4</sup>又はその前駆基である)の芳香化を含み、そしてしかる後、必要であるかあるいは所望であれば、以下のステップの1以上を行なう製造法が提供される：(i)全てのヒドロキシ保護基Rの除去；(ii)前駆基R<sup>4'</sup>のR<sup>4</sup>基への変換、あるいはR<sup>4'</sup>がR<sup>4</sup>基である場合、異なるこのような基への変換。

【0012】

とりわけ、R<sup>4'</sup>はR<sup>10</sup>が保護基であるOR<sup>10</sup>基であり、例えばアシルオキシなどのヒドロキシ保護基であり、とりわけアセチルオキシである。この場合において、Protective Groups in Organic Synthesis (第二版、Green 他著、John Wiley & Sons発行)などに記載の慣用法を用いて保護基を除去する。とりわけ、例えば加水分解により、好ましくは水酸化アルカリ金属などを用いるアルカリ加水分解により、脱保護してR<sup>17</sup>がヒドロキシである式(II)の化合物を得る。

【0013】

式(III)の化合物の芳香化は、Steroids (1989) 7199 及びSteroids (1994) 621-627に記載されているような種々の慣用法を用いて行なうことができる。特に好ましい実施態様において、反応は臭化銅などの銅塩を用いて行なう。最も好ましくは、反応はアシル化剤など(例えば無水酢酸など)の存在下で行なう。式(III)の化合物のアセトニトリルなどの有機溶媒溶液に、例えば約0-40℃の、そして好都合には、約20℃の中程度の温度で、銅塩を、そして好ましくは無水酢酸も共に適切に加える。適切には、銅塩の可溶化を助けて溶媒の必要量を減らすために、塩を、とりわけ臭化リチウムなどのハロゲン化アルカリ金属を、同時に加える。

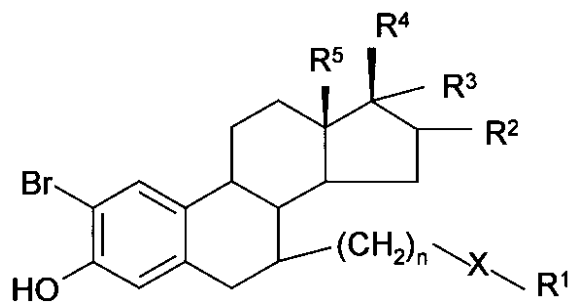
【0014】

芳香化ステップにおける無水酢酸などのアセチル化剤の使用は、フェノールをその場で保護し、ハロゲン化不純物、とりわけ式(A)の2-ブロモ不純物などの2-ハロ不純物の生成を

抑制する。

【0015】

【化24】



10

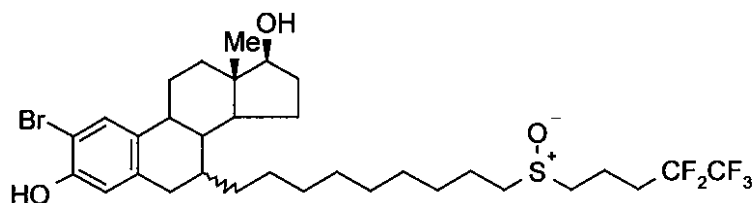
(A)

【0016】

これは、中間体においてヒドロキシ基の代わりにアセチルオキシ基が生成するという事実の結果と思われる。例えば、以前に公表されたフルベストラントへの製造ルートを用いて、2-Br不純物が生成することが見出された。

【0017】

【化25】



20

【0018】

フルベストラントの精製において、この不純物は結晶化による除去が大変に困難であることが見出された。本方法に無水酢酸を用いることにより、この生成物の形成が大幅に削減される。

【0019】

さらに、この反応においてアセチル化剤を用いることにより、芳香化反応の生成物は、Rがアセチルである式(II)の化合物である。この基は随意ステップ(i)において便利に除去することができ、R<sup>12</sup>も同様にアセチルなどのアシル基である場合、このステップは、単一反応によりステップ(ii)と合わせて行なうことができる。

【0020】

さらに好ましい実施態様において、芳香化反応に続いてチオ尿素を加え、脱アセチル化ステップの前に反応混合物から銅廃棄物を沈殿させる。

【0021】

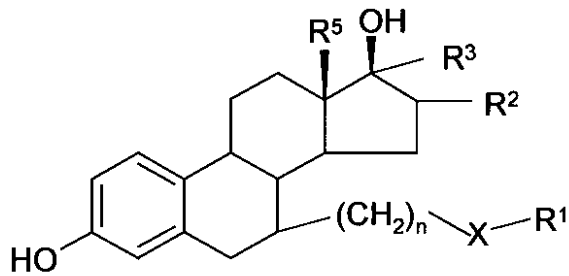
従ってさらなる実施態様において、本発明は式(XIII)の化合物の製造法を提供し、

【0022】

【化26】

30

40



(XIII)

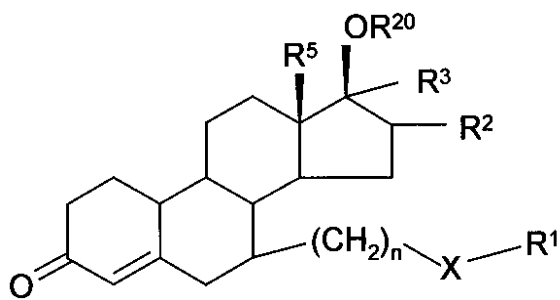
10

【0023】

(式中X、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>5</sup>は式(II)に関連して定義したとおりである) 式(XIV)の化合物

【0024】

【化27】



(XIV)

20

【0025】

(式中X、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>5</sup>は式(II)に関連して定義したとおりであり、R<sup>20</sup>は水素又は保護基であり、とりわけアセチル基である)と銅塩を無水酢酸の存在下で反応させ、次いでこの反応により生成したアセチルオキシ基を加水分解する製造法を提供する。

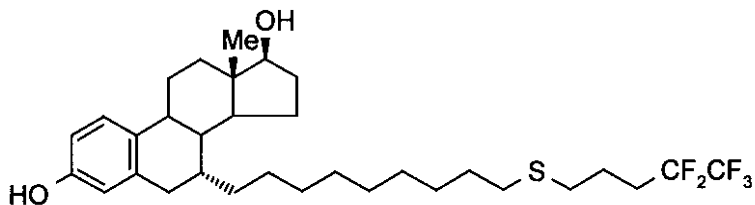
【0026】

本発明の方法により製造できる式(II)の特別な化合物は、式(I)のフルベストラントの製造に使用する中間体である。かかる化合物は式(IIA)の化合物である。

30

【0027】

【化28】



(IIA)

40

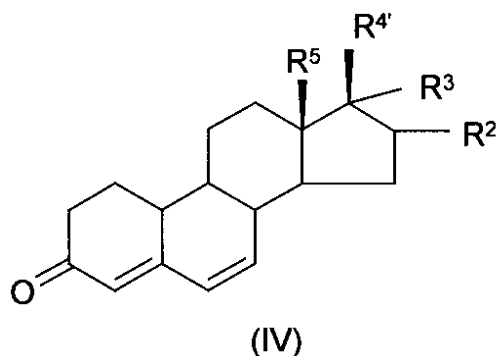
【0028】

式(III)の化合物は新規中間体であり、本発明のさらなる側面を形成する。

これらの化合物は、式(IV)の化合物

【0029】

【化29】



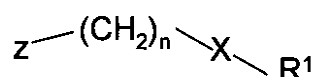
10

【0030】

(式中 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^5$ は式(II)に関連して定義したとおりであり、 $R^{4'}$ は式(III)に関連して定義したとおりである)と式(V)の化合物

【0031】

【化30】



20

【0032】

(式中、 $n$ 、 $X$ 及び $R^1$ は式(II)に関連して定義したとおりであり、 $Z$ は脱離基である)を反応させて適切に製造される。

【0033】

適切な $Z$ 脱離基は、ハロ、メシラート及びトシラートなどの慣用基であるが、特に好ましい実施態様において、 $Z$ は、 $M$ が金属イオンであり $R^{11}$ がハロゲン原子である式 $R^{11}-M$ のハロゲン化金属である。

【0034】

好ましくは、 $M$ はマグネシウム、亜鉛、アルミニウム及びチタニウムから選択される。好ましい金属原子 $M$ はマグネシウムである。

30

【0035】

好ましくは、 $R^{11}$ は塩素、臭素及びヨウ素から選択される。好ましいハロ $R^{11}$ は臭素である。従って好ましい実施態様において、式(V)の化合物は有機金属試薬であり、とりわけグリニャール試薬である。

【0036】

有機金属試薬(V)及び式(IV)の化合物の間のカップリング反応は、適切な溶媒に全て溶解した、硫黄又はリンを含む配位子により配位されていても良いハロゲン化物又はシアン化物(ここで、好ましくは、塩は塩化物である)などの第一銅塩の添加により促進される。

【0037】

特別な実施態様において、例えばただ0.01モル等量未満の触媒量の第一銅塩しか必要としないことが見出されている。適切な溶媒はエーテルであり、好ましくはテトラヒドロフランである。

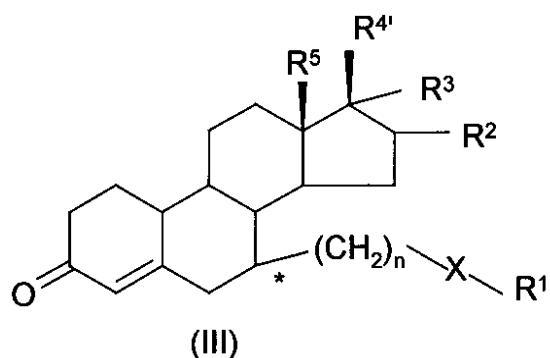
40

【0038】

この反応を用いるとき、式(III)の化合物の好ましい異性体の生成がより優勢であることが見いだされている。具体的に言えば、以下の式(III)のコピーにおいて、星印により示された結合により2つの立体配置が可能であり、化合物の $\alpha$ 体及び $\beta$ 体を生じる。

【0039】

【化31】



10

## 【0040】

とりわけフルベストラントの場合においては、 $\alpha$ 体が好ましいことが見出されている。以前に公表されたこの化合物への製造ルートは、 $\alpha/\beta$ 体の混合物を約1.9:1で得ているが、前記の式(V)の有機金属化合物を用いれば、例えば2.5:1の $\alpha/\beta$ 比で、好ましい $\alpha$ 体をより高い比率で得ることが可能である。

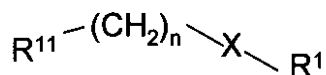
## 【0041】

式(V)の化合物が有機金属試薬である場合、テトラヒドロフラン又はエーテルなどの適切な溶媒中、式(VI)のハロゲン化アルキル

## 【0042】

## 【化32】

20



## (VI)

## 【0043】

(式中 $n$ 、 $R^1$ 及び $X$ は式(II)に関連して定義したとおりであり、 $R^{11}$ は式(V)に関連して定義したとおりである)に元素金属 $M$ を加えることにより便利に生成される。

## 【0044】

$Z$ が脱離基である式(V)の化合物及び式(VI)の化合物は、既知化合物(例えばW093/06124の実施例4cを参照のこと)であるか、あるいは慣用法により既知化合物より製造できるものであるかのいずれかである。

30

## 【0045】

式(IV)の化合物及び式(V)の化合物の間の反応は新規方法であり、本発明のさらなる側面を形成する。

## 【0046】

とりわけ、前記化合物(II)、(III)、(IV)、(V)及び(VI)において、 $R^1$ はハロアルキル基であり、とりわけ式 $-(CH_2)_3CF_2CF_3$ 基である。

## 【0047】

$R^2$ の適切な例は水素又は $C_{1-3}$ アルキルであるが、好ましくは水素である。  
好ましくは、 $R^3$ は水素である。

40

## 【0048】

適切な $R^4$ 基の特別な例は、ヒドロキシであるか又はアセトキシなどのアルカノイルオキシである。これらの化合物の中でとりわけ $R^4$ はヒドロキシであり $R^{4'}$ はアセトキシである。

## 【0049】

適切な $R^5$ は $C_{1-3}$ アルキル基であり、とりわけメチルである。  
これらの化合物の中ではまた、好ましくは、 $n$ は9である。

## 【0050】

このましい $X$ 基は、 $S$ 、 $SO$ 又は $SO_2$ である。しかしながら本出願の目的のための特に好ましい $X$ 基は $S$ である。

50

## 【0051】

式(II)の化合物は治療用ステロイド誘導体であるか、あるいはこのような化合物の製造に用いる中間体である。特に、XがSである式(II)の化合物は、特に過酸化水素あるいは過ヨウ素酸塩などの酸化剤を用いて酸化してX基をSO基に変換し、しかる後必要に応じてさらに精製することができる。生成物は、遊離化合物、薬剤学的に受容できるその塩、そのエステルあるいはこれらのいずれかの任意で可能な溶媒和物の形で得ることができる。

## 【0052】

本発明の方法及び中間体は、フルベストラントを含む特定のステロイド誘導体の新規で経済的な合成ルートを形成する。このフルベストラント製造ルートは、以下のスキーム2に便利に要約してある。

## 【0053】

スキーム1ルートはスキーム2ルートと比較するとき、以下の不利な点を有する：

1. 高価な"ジエノン"中間体から7ステップがある。
2. 出発物質から最終生成物までの間に結晶性中間体が存在しない。従って、ステップ間における単離と精製が困難である。
3. 収率が低いため、重量比で1のフルベストラントを生成するために約11のジエノンを必要とする。
4. ジエノンステロイドの7位に側鎖を加えるステップは、好ましい $\alpha$ 位が不必要な $\beta$ 位と比較して1.9:1と優位に生成する。

## 【0054】

スキーム2の方法は、スキーム1の方法と比較していくつかの利点を提供する。

1. ジエノン中間体からはただの4ステップがあるだけである。
2. フルベストラントの場合、中間体で結晶化できるものは無く、これが単離と精製を困難にしているが、最終生成物が得られるまで全反応を溶液中で実施することができ、最終生成物は溶液から晶出させることができる。
3. 収率が大幅に改善し、重量比で1のフルベストラントを生成するために約2のジエノンを必要とする。
4.  $\alpha/\beta$ 比は約2.5:1に改善されている。

酸化ステップの後、再結晶による精製の前の最終ステップとして、不必要なフルベストラントの $\beta$ 体を除く。

## 【0055】

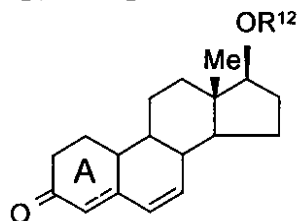
特別な実施態様において、本発明の方法は、下記の式(VIII)の化合物を反応させ保護基 $R^1$ を除去することにより、前記の式(IIA)の化合物を製造することに用いられる。この場合、適切には $R^{12}$ はアセチルであり、これはアルカリ加水分解により除去される。

## 【0056】

従って、さらなる側面において、本発明は式(VII)の化合物

## 【0057】

## 【化33】



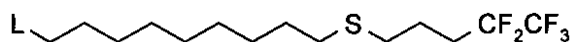
(VII)

## 【0058】

(式中 $R^{12}$ は保護基である)と式(X)の化合物

## 【0059】

## 【化34】



(X)

【0060】

(式中Lは適切な脱離基である) をカップリングさせて得られる生成物に以下の3ステップを行なうことを含むフルベストラントの製造法を提供する

(1)A環の芳香化

(2)保護基 $R^{12}$ の除去

(3)スルフィドのスルホキシドへの酸化によるフルベストラントの生成。

10

【0061】

とりわけLは前記の式(V)に関連して定義した脱離基Zである。

好ましい $R^{12}$ 保護基はアセチルなどのアシル基である。

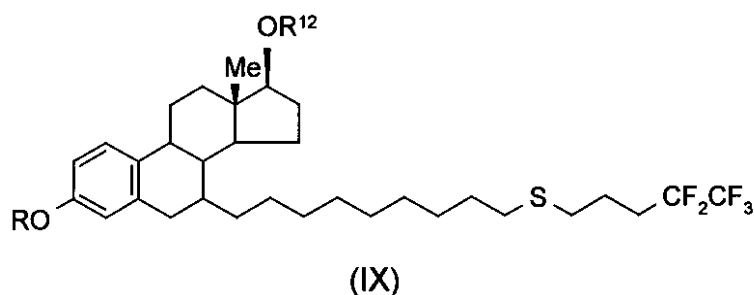
【0062】

前記のように、A環の芳香化は無水酢酸などのアセチル化剤の存在下で適切に行なわれる。このアセチル化剤はフェノール環をその場で保護し、さらに、式(IX)の中間体を生成する

【0063】

【化35】

20



【0064】

(式中Rはアセチルでありそして $R^{12}$ は前記で定義のものである)。次いで特に $R^{12}$ 基がアセチルの場合、R基はステップ(2)において $R^{12}$ 基と同時に除去される。

30

【0065】

酸化ステップもまた、当業者により公知の技術を用いて実施できる。スルホンの生成を防ぐために反応剤と条件の選択には注意を必要とする。スルフィドからスルホキシドへの酸化のために当業界に公知のいずれの反応剤も使用できるが、例えば、過酸化水素、過酸(過ヨウ素酸塩又は3-クロロ過安息香酸あるいは過酢酸など)、白金又はハロゲン及び次亜塩素酸ナトリウムなどの活性ハロゲン供給源の存在下におけるガス状酸素並びにセリウム(IV)塩が使用できる。過度の酸化の恐れを防ぐために一般的に酸化はできるだけ穏やかな条件で実施する。好ましい方法において、2.0モル当量の過酸化水素を用いる。

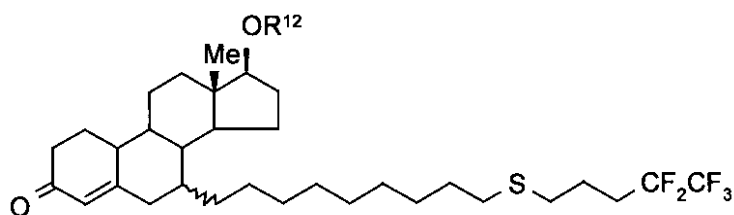
【0066】

本発明のさらなる特別な特徴は、式(VIII)の化合物の製造法であって、

40

【0067】

【化36】



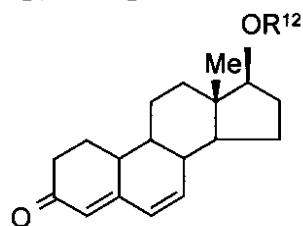
50

【0068】

(式中 $R^{12}$ は保護基である) 式(VII)の化合物

【0069】

【化37】



10

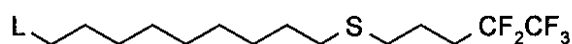
(VII)

【0070】

(式中 $R^{12}$ は保護基である)と式(X)の化合物

【0071】

【化38】



(X)

20

【0072】

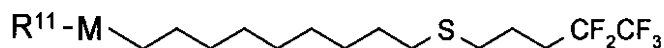
(式中Lは適切な脱離基である)を前記のようにカップリングさせることを含む製造法である。

【0073】

特に、式(X)の化合物は式(XI)の化合物である

【0074】

【化39】



30

(XI)

【0075】

(式中Mは金属原子であり $R^{11}$ はハロゲン原子である)。反応は式(IV)及び式(V)の化合物の間の反応に関連して記載した前記のように適切に行なう。従って、好ましくは、Mはマグネシウム、亜鉛、アルミニウム及びチタンから選択される。好ましい金属原子はマグネシウムである。好ましくは、 $R^{11}$ は塩素、臭素及びヨウ素から選択される。好ましくは、ハロ $R^{11}$ は臭素である。好ましくは、有機金属試薬はグリニャール試薬である。

【0076】

式(XI)の有機金属試薬と式(IX)の化合物とのカップリング反応は、全てを適切な溶媒により溶解した硫黄又はリンを含む配位子により配位されていても良いハロゲン化物又はシアン化物(ここで好ましくは、塩は塩化物である)などの第一銅塩の添加により促進される。触媒量の第一銅塩しか必要としない事が見いだされている。

40

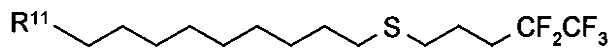
【0077】

適切な溶媒はエーテルであり、好ましくはテトラヒドロフランである。

有機金属試薬(XI)は式(XII)のハロゲン化アルキル

【0078】

【化40】



(XII)

【0079】

(式中 $R^{11}$ は前記で定義したとおりである)に、テトラヒドロフラン又はエーテルなどの適切な溶媒中で、元素金属Mを加えることにより便利に生成される。

【0080】

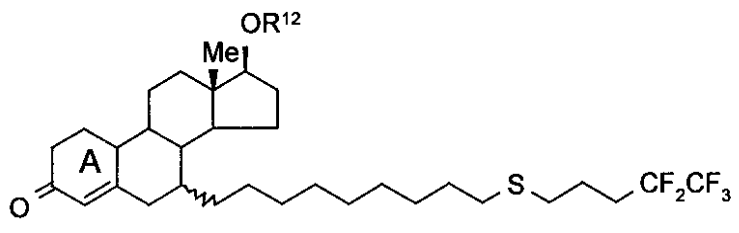
本発明はさらに、フルベストラントあるいはその薬剤学的に受容できる塩又はエステル、あるいはこれらのいずれかの水和物の製造法であって、以下のステップを含む製造法を提供する

10

(a) 前記で定義の式(IX)の化合物と前記で定義の式(XI)の化合物とを、第一銅塩を添加し、全てを適切な溶媒に溶解し、カップリングさせる式(VIII)の化合物の生成

【0081】

【化41】



20

(VIII)

【0082】

(b) A環の芳香化

(c) 保護基 $R^{12}$ の除去、そして

(d) スルフィド基のスルホキシドへの酸化によるフルベストラントの生成。

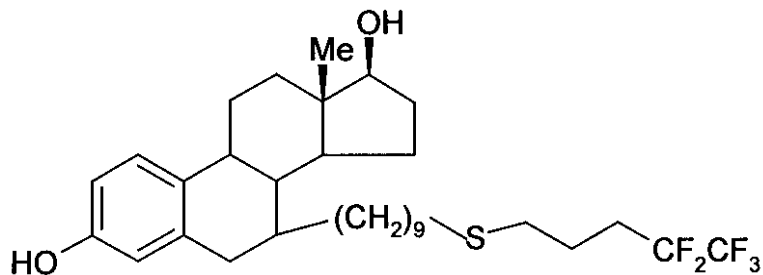
【0083】

よりさらなる特定の実施態様は、芳香化及び脱アセチル化によるフルベストラント中間体の製造を含む。特に、かかる実施態様は、式(XIIIA)の化合物の製造法を含み、それは

30

【0084】

【化42】



40

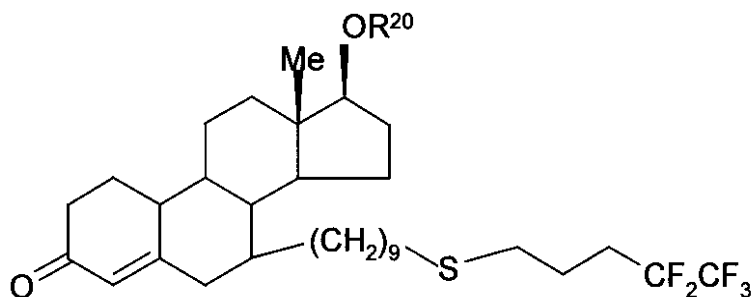
(XIIIA)

【0085】

式(XIVA)の化合物

【0086】

【化43】



(XIVA)

10

## 【0087】

(式中R<sup>20</sup>は水素又は保護基であり、とりわけアセチル基である)を無水酢酸の存在下で銅塩と反応させ、次いでこの反応により生成するアセチルオキシ基を加水分解することによる。

## 【0088】

本発明を以下の非限定的な実施例により説明するが、ここでEAS及びPHSなどの表記は下記のスキーム2に示すものを指す。

## 【0089】

実施例1グリニャール開始剤の製造法

20

相対量及び相対重量という用語は臭化物の重量を指す。

マグネシウム屑(1.15モル当量)及びテトラヒドロフラン(2.0相対量)に臭化物(0.2モル当量)を加え、次いでヨウ素(0.001相対重量)を加えて反応を開始する。さらにテトラヒドロフラン(2.75相対量)を混合物に加え、温度を約45℃に上昇させる。さらに臭化物(0.8モル当量)を数回に分けて加える。混合物を冷却し、放置して過剰のマグネシウムを沈降させ、次のステップに使用する前にグリニャール試薬開始剤の溶液を静かに移す。

## 【0090】

実施例2フルベストラントEASの製造法

30

相対量という用語はジエノンの重量を指す。

グリニャール試薬開始剤溶液(約0.05モル当量)に、窒素雰囲気を維持しながらマグネシウム屑(2.19モル当量)及びテトラヒドロフラン(8.4相対量)を加え、混合物を約45℃に加熱する。臭化物(0.247モル当量)を加えて反応を開始させ、次いで混合物をテトラヒドロフラン(2.2相対量)で希釈し、温度を約45℃に維持しながらさらに臭化物(1.54モル当量)を数回に分けて加える。混合物を冷却し、放置して過剰のマグネシウムを沈降させる。次のグリニャール試薬バッチの反応を開始するために溶液の17%を残し、次のステップに使用するために83%の残りの溶液を静かに移す。

## 【0091】

グリニャール試薬(1.35モル当量)のテトラヒドロフラン溶液をテトラヒドロフラン(2.1相対量)でさらに希釈し、-34℃に冷却する。塩化第一銅(0.078モル当量)を加え、次いでジエノン(1.00モル当量)のテトラヒドロフラン(4.7相対量)溶液を加える。酢酸(4.47モル当量)のテトラヒドロフラン(1.3相対量)溶液を加えて反応を停止し、混合物を20℃に加熱し、次いで水(7.0相対量)で希釈する。テトラヒドロフランを溜去し、さらに水(3.0相対量)を加えた後、生成物をイソヘキサン(5.0相対量)に転溶する。有機層を分離し、25%w/vの塩化カリウム水溶液(4.9相対量)で洗浄する。かくして得られるフルベストラントEASのイソヘキサン溶液は、次のステップでの直接使用に適する。フルベストラントEASの収率は、90-95%の範囲である。

40

## 【0092】

実施例3フルベストラントPHSの製造法

50

相対量という用語はフルベストラントEASの重量を指す。

フルベストラントEAS溶液(名目上で1.00モル当量とする)からイソヘキサンを溜去して、アセトニトリル(3.0相対量)に置換する。温度を約20℃に維持しながら、臭化銅(2.36モル当量)、臭化リチウム(1.66モル当量)及び無水酢酸(1.15モル当量)のアセトニトリル(3.0相対量)溶液を約3時間かけて加える。無水酢酸の追加部分(0.85モル当量)を加え、4時間後、10℃以下に冷却したチオ尿素(3.78モル当量)、トルエン(3.0相対量)及び水(5.0相対量)の混合物にこの溶液を注ぐ。混合物のpHをリン酸水素二カリウム(2.20モル当量)を加えて約3に調整し、沈殿した銅錯体を濾過により除く。濾過ケーキをトルエン(4.0相対量)で洗浄し、フルベストラントアセチルPASを含むトルエン溶液を、約60℃で、10%w/vの塩化ナトリウム溶液(3.0相対量)で3回洗浄する。トルエンを溜去してメタノール(3.0相対量)で置換する。47%w/wの水酸化ナトリウム溶液(2.80モル当量)を加えて、混合物を5時間30℃に維持する。加水分解の終了時に、この水性メタノール溶液をイソヘキサン(2.7相対量)で3回抽出し、酢酸(2.37モル当量)で中和する。メタノールを溜去して、残渣を水(1.3相対量)及び酢酸エチル(4.0相対量)の間で分配する。有機層を溜去して濃縮し、次のステップでの直接使用に適するフルベストラントPHSの約50%酢酸エチル溶液を得る。フルベストラントPHSの収率は80-85%の範囲である。

10

【0093】

#### 実施例4

##### フルベストラントの製造法

相対量という用語はフルベストラントPHSの重量を指す。

20

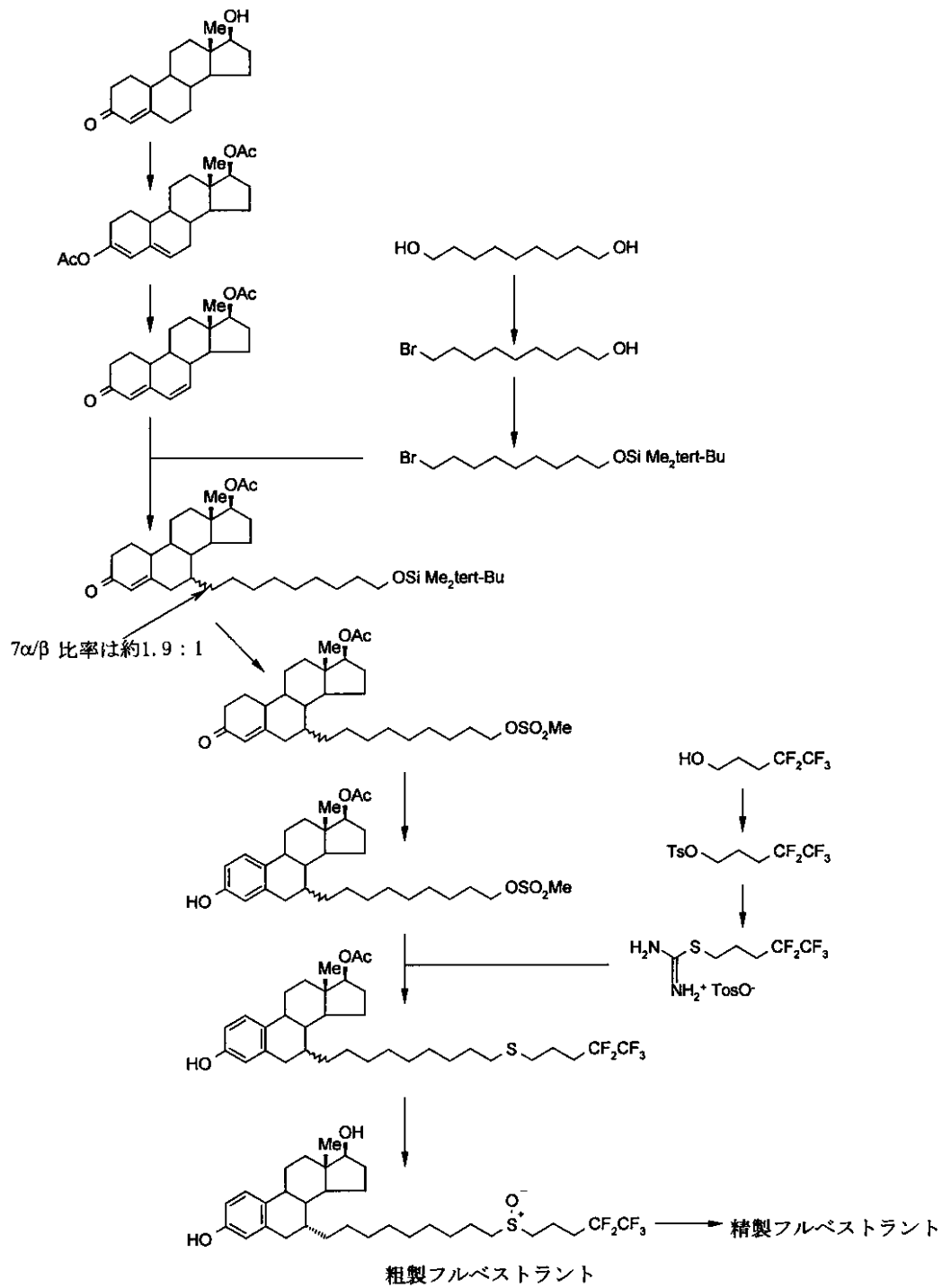
フルベストラントPHS(名目上で1.00モル当量とする)の酢酸エチル溶液を酢酸エチル(2.5相対量)で希釈する。酢酸(6.00モル当量)を加え、次いで17%w/vの過酸化水素水溶液(2.00モル当量)を加え、混合物を23℃で8時間攪拌する。酢酸エチル(2.0相対量)の追加部分を加え、亜硫酸ナトリウム(1.50モル当量)の水(3.5相対量)溶液を加えて過剰の過酸化水素を分解する。混合物を希水酸化ナトリウム水溶液(6.3モル当量)で中和し、有機層を分離して、水(2.0相対量)で洗浄する。酢酸エチル溶液を乾燥し、蒸留で濃縮し(約2.5相対量まで)、次いで結晶化を促進するために結晶の種を加えて10℃に冷却する。固体を濾過により分離し、冷酢酸エチル(1.0相対量)で洗浄する。酢酸エチル(約2.5相対量)からさらに再結晶を行い、所望の純度を得る。ジエノンからのフルベストラントの全収率は約30%である。

30

【0094】

【化44】

## スキーム 1



【 0 0 9 5 】

【 化 4 5 】

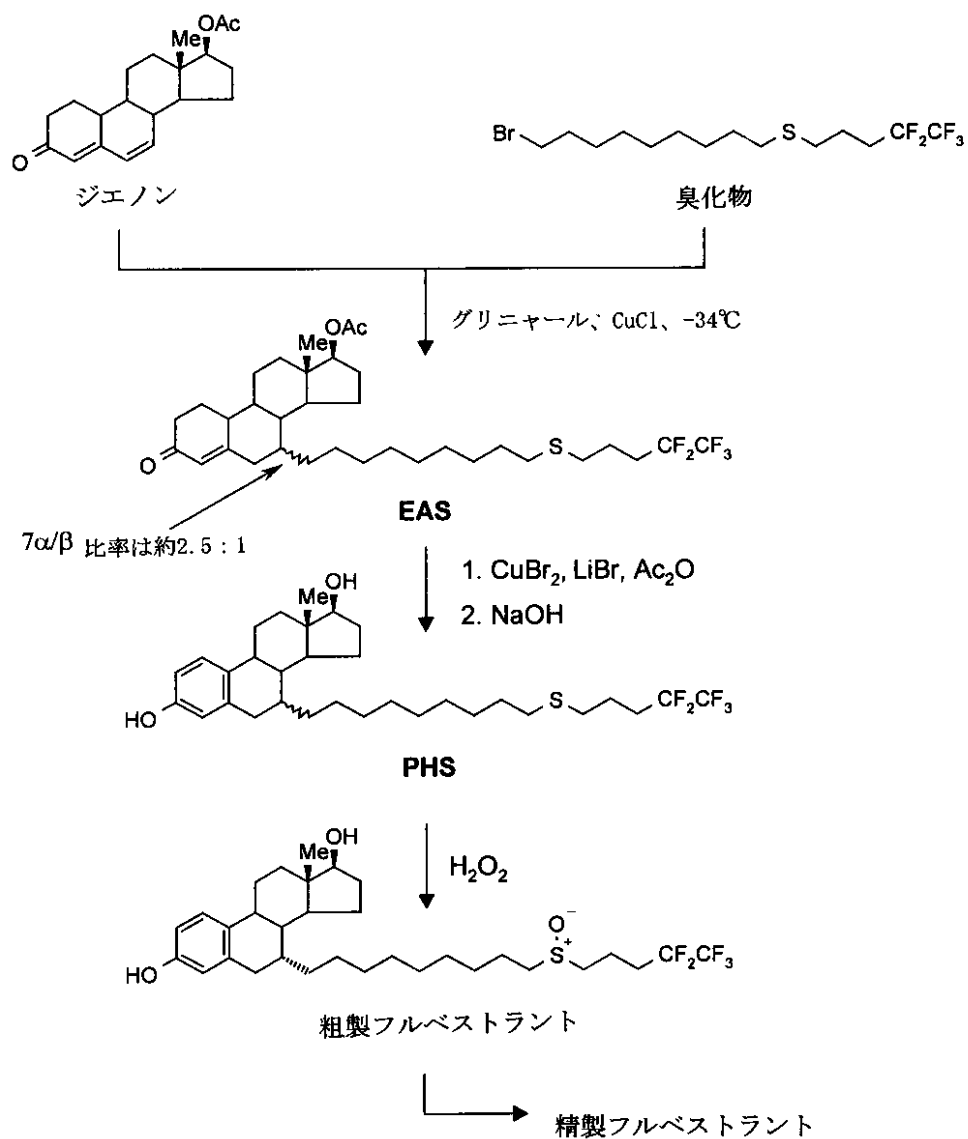
10

20

30

40

## スキーム 2



10

20

30

フロントページの続き

- (74)代理人 100133765  
弁理士 中田 尚志
- (72)発明者 スティヴェンソン, ロバート  
イギリス国チェシャー エスケイ 8・3 ジーピー, チードル, チードル・ロイヤル・ビジネス・パーク
- (72)発明者 ケール, フレイザー・ウィットン  
スウェーデン国エスー 1 5 1 8 5 セーデルテルイエ
- (72)発明者 レイン, アンソニー・レイモンド  
イギリス国チェシャー エスケイ 1 0・2 エヌエイ, マクレスフィールド, チャーター・ウェイ
- (72)発明者 ブラジャー, イブ・ジョアン  
イギリス国チェシャー エスケイ 1 0・4 ティージー, マクレスフィールド, チャーター・ウェイ
- (72)発明者 ホーガン, フィリップ・ジョン  
イギリス国チェシャー エスケイ 1 0・4 ティージー, マクレスフィールド, チャーター・ウェイ
- (72)発明者 ラッファン, デビッド・ダーモット・パトリック  
イギリス国チェシャー エスケイ 1 0・4 ティージー, マクレスフィールド, チャーター・ウェイ

審査官 齋藤 恵

- (56)参考文献 特開昭 5 9-1 6 0 5 8 5 (J P, A)  
特開昭 6 0-0 9 7 9 9 5 (J P, A)  
BOWLER J, STEROIDS, 1 9 8 9 年, V54N1, P71-92,99  
GOLOB THOMAS, ARCHIV DER PHARMAZIE, 2 0 0 0 年 9 月, V333N9, P305-311

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)  
C07J 31/00  
C07J 75/00  
CA/REGISTRY(STN)