

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3992666号
(P3992666)

(45) 発行日 平成19年10月17日(2007.10.17)

(24) 登録日 平成19年8月3日(2007.8.3)

(51) Int. Cl.	F I
CO7C 69/76 (2006.01)	CO7C 69/76 A
CO7C 255/18 (2006.01)	CO7C 255/18
CO7D 231/54 (2006.01)	CO7D 231/54
CO7C 211/31 (2006.01)	CO7C 211/31
CO7D 215/04 (2006.01)	CO7D 215/04

請求項の数 5 (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-284757 (P2003-284757)	(73) 特許権者	506137147
(22) 出願日	平成15年8月1日(2003.8.1)		エーザイ・アール・アンド・ディー・マネ
(62) 分割の表示	特願平5-321517の分割		ジメント株式会社
原出願日	平成5年12月21日(1993.12.21)		東京都文京区小石川四丁目6番10号
(65) 公開番号	特開2004-43482 (P2004-43482A)	(74) 代理人	100087642
(43) 公開日	平成16年2月12日(2004.2.12)		弁理士 古谷 聡
審査請求日	平成15年8月1日(2003.8.1)	(74) 代理人	100076680
(31) 優先権主張番号	特願平4-358616		弁理士 溝部 孝彦
(32) 優先日	平成4年12月28日(1992.12.28)	(74) 代理人	100091845
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		弁理士 持田 信二
(31) 優先権主張番号	特願平5-23450	(74) 代理人	100098408
(32) 優先日	平成5年1月20日(1993.1.20)		弁理士 義経 和昌
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(72) 発明者	吉村 寛幸
			茨城県つくば市松代5-9-34

最終頁に続く

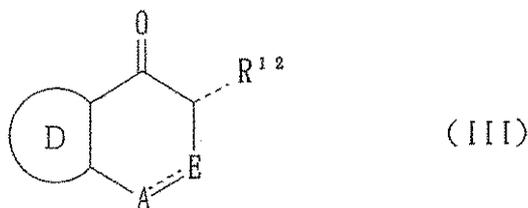
(54) 【発明の名称】 カルボン酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

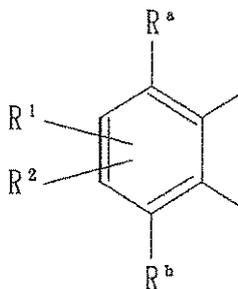
一般式(III)で表される化合物またはそれらの生理的に認容性の塩。

【化1】



〔式中、環Dは次の式

【化2】

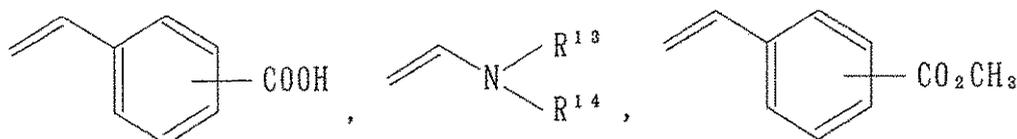


{式中、 R^1 及び R^2 は、 R^1 と R^2 が一緒になって形成する、低級アルキル基により置換された5～7員のシクロアルキル環或いはこのシクロアルキル環を構成する炭素原子をS、O、SO、SO₂、NR³ (R³は水素原子または低級アルキル基を意味する。)で置き換えた複素環を示し、 R^a 及び R^b は同一または相異なる水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示す。}で表される基から選ばれる基を示す。

Aは、O、S、SO₂、NR³ (R³は前記の意味を示す。)またはCR⁴R⁵ (R⁴、R⁵は同一または相異なる水素原子または低級アルキル基を意味する。)を示し、Eは(CH₂)_n (式中nは0、1または2を示す。)、CHCH₃、C(CH₃)₂を示し、破線部分は単結合または二重結合を意味する。

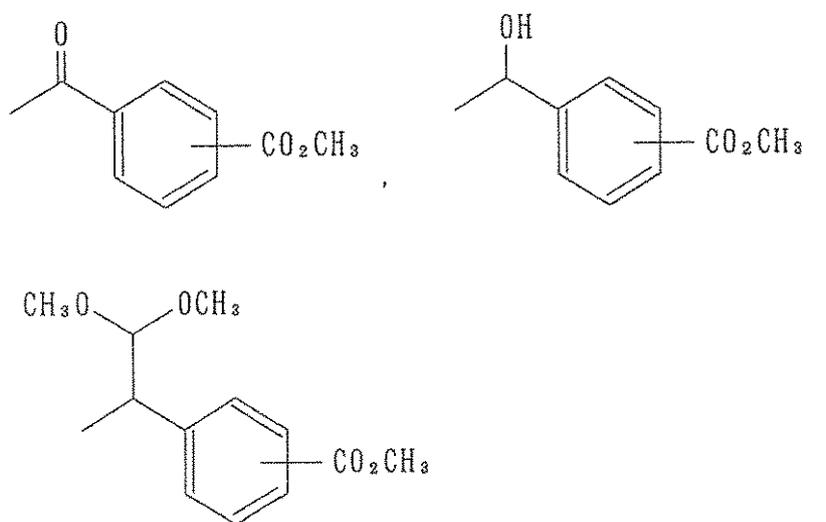
R^{12} の結合を示す破線は単結合または二重結合を示し、 R^{12} は、2個の水素原子または次の式

【化3】



(式中、 R^{13} 、 R^{14} は同一または相異なる水素原子または低級アルキル基を示す。)で表される基または一つの水素原子と次の式

【化4】



から選ばれる一つの基であることを示す。]

【請求項2】

式

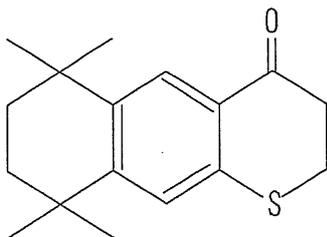
10

20

30

40

【化5】



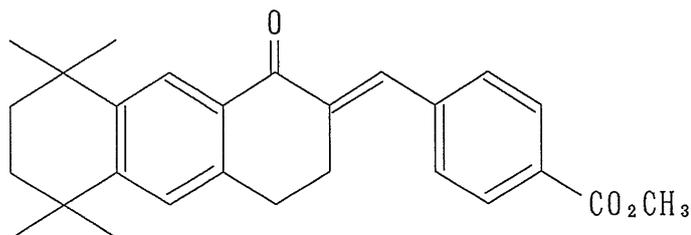
で表される化合物またはそれらの生理的に認容性の塩。

10

【請求項3】

式

【化6】



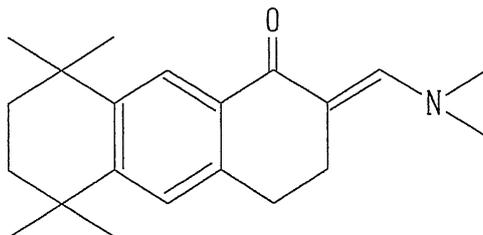
20

で表される化合物またはそれらの生理的に認容性の塩。

【請求項4】

式

【化7】



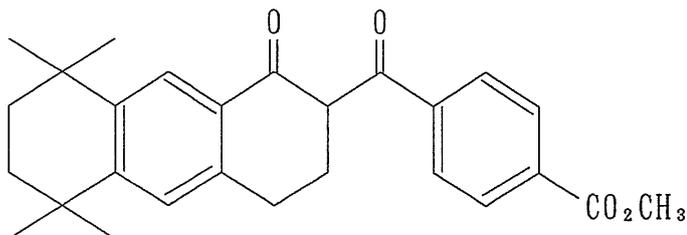
30

で表される化合物。

【請求項5】

式

【化8】



40

で表される化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヘテロ環含有カルボン酸誘導体の製造中間体として有用な新規化合物に関する

50

る。更に詳しく述べれば、疾病の予防および治療において優れた作用を有する、新規なヘテロ環含有カルボン酸誘導体の製造中間体として有用な新規化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

レチノイン酸（ビタミンA酸）は、ヒト並びに他の哺乳類動物の成長や生命維持に必須の物質である。個体発生時には形態形成因子として、また成体においても分化・増殖に対して多岐にわたる作用を有することが知られている。例えば表皮においては角質化反応、毛髪形成や皮脂腺機能等に關与し、結合組織においては骨代謝、軟骨代謝に、免疫系では免疫機能調節、神経系では神経細胞の分化、血液系では血球細胞の分化・増殖、その他甲状腺・副甲状腺のホルモン等の分泌や標的臓器での機能を調節し、鉱質代謝、基礎代謝に關与することが知られている。これらレチノイン酸の多彩な生理作用は、細胞の核内に存在するレチノイドレセプター（RAR_s、RXR_s）ファミリーを介して、直接遺伝子の発現を制御することにより発揮される。レチノイン酸には欠乏症のみならず、角質化異常、脱毛、骨・軟骨代謝異常等の過剰症も存在し、最近では急性前骨髄球性白血病や頭頸部偏平上皮癌、肺癌等でレチノイドレセプターの異常が明らかにされ、病態発症・進展の關与が報告されている。これら多岐にわたるレチノイドの詳細な作用機序の解明と臨床的応用の可能性を追求するにあたり、レチノイドに拮抗する化合物の開発の必要性は大きい。レチノイドに拮抗する化合物として現在までにTD-550、TD-560（非特許文献1）、Ro41-5253（非特許文献2）が知られているが、RARsへの結合能力、レチノイドに対する拮抗作用いずれも不十分と考えられる。

10

20

【0003】

本発明者らは上述のごとき実情に鑑み、鋭意研究を重ねた結果、下記に示すヘテロ環含有カルボン酸誘導体が非常に強力なRARsへの結合能力、レチノイドに対する拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成した。

【0004】

本発明のヘテロ環含有カルボン酸誘導体に類似するものとして、例えば特許文献1には、複素環含有安息香酸誘導体がレチノイドの過剰症に基づく副作用の点で改良されたアゴニスト作用を有するものとして開示されているが、本発明化合物とは化学構造、薬効いずれの点でも異なる。

【非特許文献1】Cell Biol.Rev.,25,209(1991)

30

【非特許文献2】Proc.Natl.Acad.Sci.USA,89,7129(1992)

【特許文献1】特開平2-240058号公報

【発明の開示】

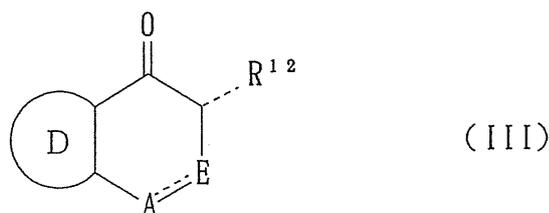
【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、一般式(III)で表される化合物またはそれらの生理的に認容性の塩である。

【0006】

【化9】



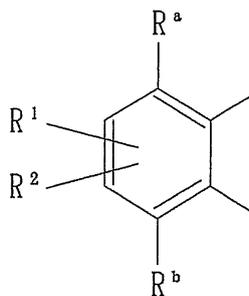
40

【0007】

〔式中、環Dは次の式

【0008】

【化10】



10

【0009】

{ 式中、 R^1 及び R^2 は同一または相異なる水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、または R^1 と R^2 が一緒になって形成する、低級アルキル基により置換された 5 ~ 7 員のシクロアルキル環或いはこのシクロアルキル環を構成する炭素原子を S、O、SO、SO₂、NR³ (R^3 は水素原子または低級アルキル基を意味する。) で置き換えた複素環を示し、 R^a 及び R^b は同一または相異なる水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示す。 } で表される基から選ばれる基を示す。

20

【0010】

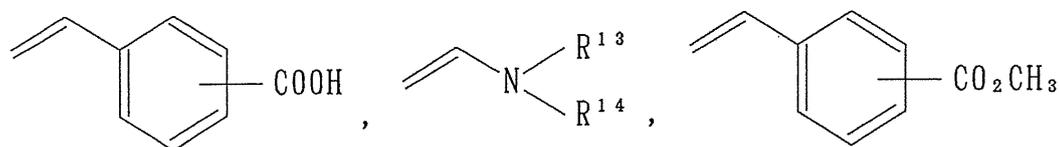
A は、O、S、SO₂、NR³ (R^3 は前記の意味を示す。) または CR⁴R⁵ (R^4 、 R^5 は同一または相異なる水素原子または低級アルキル基を意味する。) を示し、E は (CH₂)_n (式中 n は 0、1 または 2 を示す。)、CHCH₃、C(CH₃)₂ を示し、破線部分は単結合または二重結合を意味する。

【0011】

R^{12} の結合を示す破線は単結合または二重結合を示し、 R^{12} は、2 個の水素原子または次の式

【0012】

【化11】



30

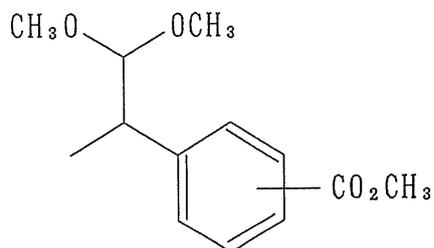
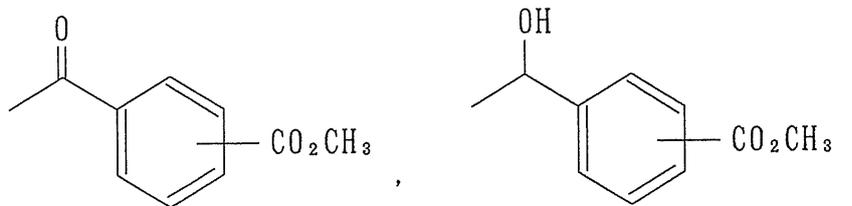
【0013】

(式中、 R^{13} 、 R^{14} は同一または相異なる水素原子または低級アルキル基を示す。) で表される基または一つの水素原子と次の式

【0014】

40

【化12】



10

【0015】

から選ばれる一つの基であることを示す。]

【発明の効果】

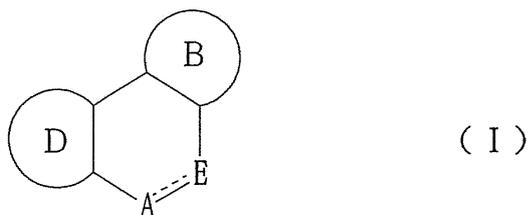
20

【0016】

本発明の化合物は新規化合物であり、非常に強力なRARsへの結合能力、レチノイドに対する拮抗作用を有する、医薬として有用な一般式(I)で表されるヘテロ環含有カルボン酸誘導体を製造するのに好適な、合成の出発物質若しくは中間体である。

【0017】

【化13】



(I)

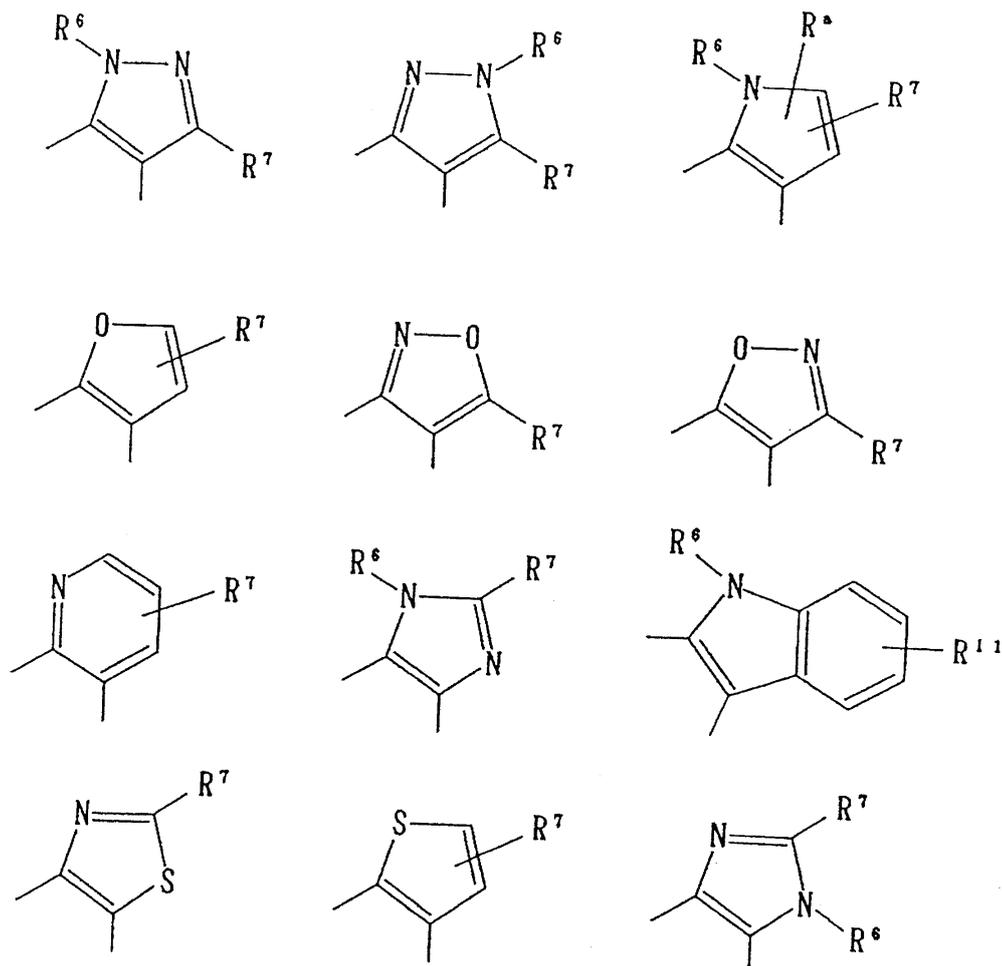
30

【0018】

〔式中、環D、A、Eは前記の意味を有し、環Bは次の式

【0019】

【化14】



10

20

【0020】

{式中、R^aは前記の意味を有し、R⁶は水素原子、低級アルキル基、アルケニルアルキル基、アルキニルアルキル基、架橋環式炭化水素基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、低級アルコキシアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を表し、R⁷は次の式

30

【0021】

【化15】



40

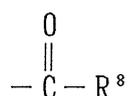
【0022】

(式中環Gは、置換基を有していてもよいフェニレン基またはヘテロ原子1または2個を含む5または6員複素環基であり、R⁸は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、モルホリルアルキルオキシ基または-NR⁹R¹⁰(式中R⁹、R¹⁰は同一または相異なる水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはR⁹、R¹⁰は、それらが結合している窒素原子と一緒に窒素、酸素または硫黄原子を含んでもよい環を形成することができる。)を示す。)で表される基を示し、R¹¹は式

50

【 0 0 2 3 】

【 化 1 6 】



【 0 0 2 4 】

(式中、 R^8 は前記の意味を示す。)で表される基を示す。}
 で表される基から選ばれる基を示す。}

【 発明を実施するための最良の形態 】

10

【 0 0 2 5 】

本発明化合物における上記の定義にみられる低級アルキル基とは、炭素数 1 ~ 6 の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、アミル基、イソペンチル基、ネオペンチル基などを意味する。これらのうち好ましい基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基などをあげることができる。また、低級アルコキシ基とは、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基などを意味する。

【 0 0 2 6 】

R^1 、 R^2 の定義にみられる置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基とは、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチル基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基など炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキルオキシ基をいい、これらの基が置換基を有していてもよいことを意味する。

20

【 0 0 2 7 】

R^9 、 R^{10} の定義にみられるアリール基とは、フェニル基、ナフチル基などをいい、 R^1 、 R^2 、 R^6 の定義にみられる置換基を有していてもよいアリール基とは、これらの基がメチル基、エチル基などの低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基などで置換されていてもよいことを意味する。

【 0 0 2 8 】

R^1 、 R^2 の定義にみられる置換基を有していてもよいアリールオキシ基とは、フェニルオキシ基、ナフチルオキシ基などをいい、これらの基がメチル基、エチル基などの低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基などで置換されていてもよいことを意味する。

30

【 0 0 2 9 】

R^9 、 R^{10} の定義にみられるヘテロアリール基とは、ピリジル基、チアゾール基、ピリミジル基、フリル基、チエニル基など複素環から誘導された基をいい、 R^1 、 R^2 、 R^6 の定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリール基とは、これらの基が置換基を有していてもよいことを意味する。

【 0 0 3 0 】

R^6 の定義中にみられる置換基を有していてもよいシクロアルキル基とは、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基をいい、これらの基が置換基を有していてもよいことを意味する。

40

【 0 0 3 1 】

R^6 の定義にみられる置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基とは上記の置換基を有していてもよいシクロアルキル基から誘導される基を示し、代表的なものとしてはシクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル基などをあげることができる。

【 0 0 3 2 】

R^6 の定義にみられる低級アルコキシアルキル基とは、例えばメトキシエチル基、メトキシプロピル基、エトキシエチル基などを意味する。

50

【0033】

R⁶の定義にみられる置換基を有していてもよいアリールアルキル基とは、上記の置換基を有していてもよいアリール基から誘導されたアリールアルキル基を意味する。好ましい基としてはベンジル、フェネチル基などをあげることができる。

【0034】

R⁶の定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基とは、上記の置換基を有していてもよいヘテロアリール基から誘導された基をいい、例えばピリジルメチル基、ピリジリエチル基などをあげることができる。

【0035】

R⁸の定義にみられるモルホリルアルキルオキシ基とは、例えばモルホリリエチルオキシ基、モルホリルメチルオキシ基、モルホリルプロピルオキシ基などを意味する。

【0036】

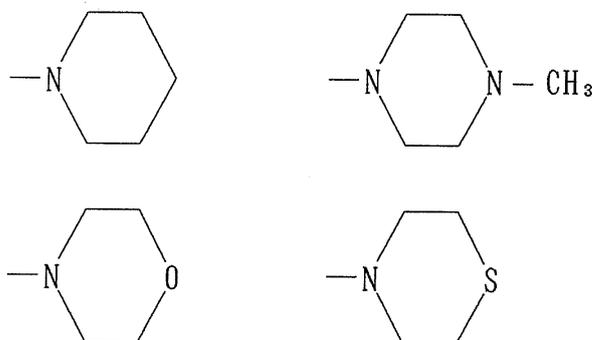
R⁹、R¹⁰の定義にみられるヒドロキシルアルキル基とは、上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子に水酸基を1～3個有しているものを意味する。

【0037】

R⁹、R¹⁰の定義中「R⁹、R¹⁰はそれらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素または硫黄原子を含んでもよい環を形成することができる」とは、例えば次のような基をあげることができる。

【0038】

【化17】



【0039】

R⁷の定義にみられる、置換基を有していてもよいフェニレン基とは、フェニレン基の水素原子がメチル基、エチル基などの低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基などで置換されていてもよいことを意味する。また、ヘテロ原子1または2個を含む5または6員複素環基とは、例えばピリジン、フラン、ピリミジン、ピラジン環等を意味する。

【0040】

なお、本発明において生理的に認容性の塩とは慣用の無毒性塩類であり、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、燐酸塩などの無機酸塩、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩、または例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸との塩などをあげることができる。更にNa、K、Ca、Mgなどの金属塩をとることもあり、本発明の生理的に認容性の塩に包含される。

【0041】

次に本発明化合物及びそれを用いた一般式(1)で表される化合物を得るための代表的な製造方法について述べれば、以下の通りである。

【0042】

(製造方法1)

【0043】

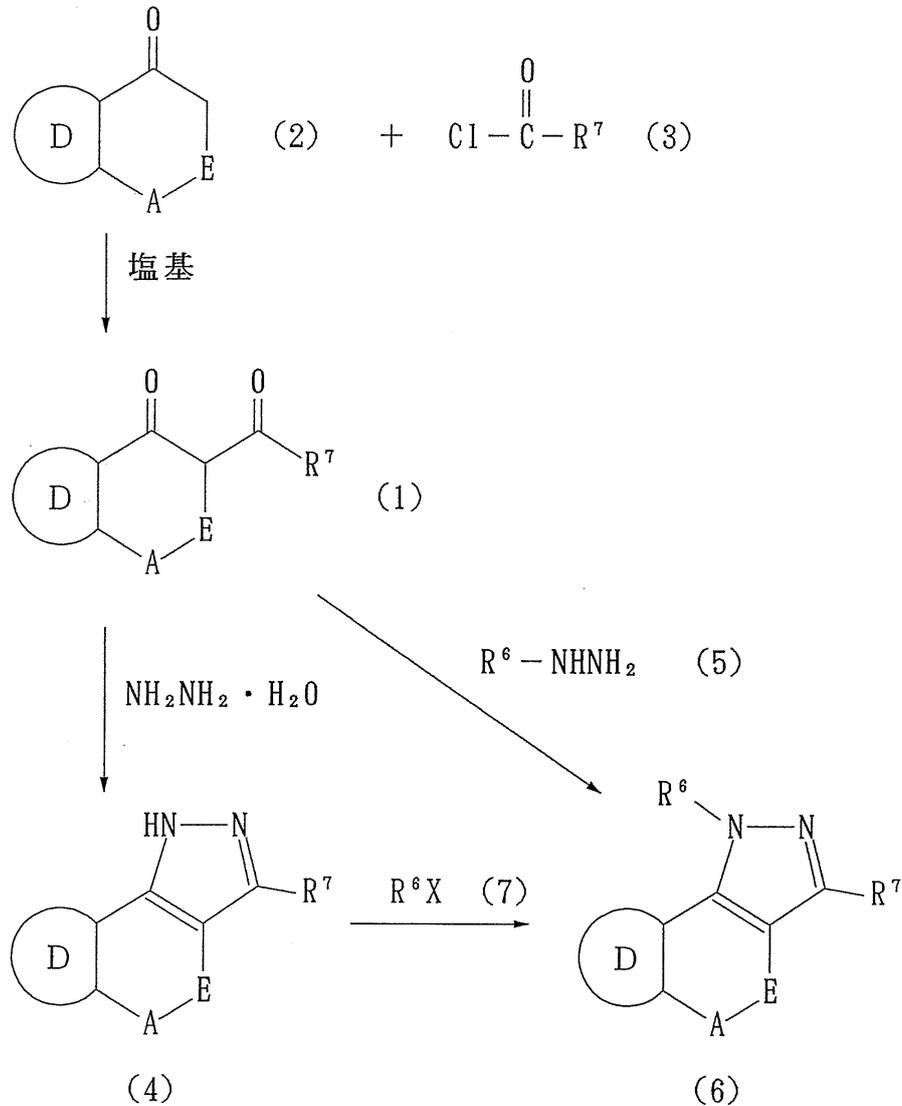
10

20

30

40

【化18】



10

20

30

【0044】

(一連の式中環D、R⁶、R⁷、A、Eは前記の意味を有し、Xはハロゲン原子を意味する。)

一般式(1)で表されるジケトン体は、ケトン体(2)に塩基の存在下、酸塩化物(3)を反応させ得ることができる。塩基としてはリチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミドなどがよい結果を与える。本反応の溶媒としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類が用いられる。反応温度は-78 ~ 溶媒の沸点であるが、好ましくは-78 ~ 20 である。

【0045】

次にジケトン体(1)をヒドラジン水和物と反応させて一般式(4)で表されるピラゾール体を、モノ置換ヒドラジン(5)と反応させ、同時に生成する異性体を結晶化またはカラムクロマトグラフィーで分離することにより(6)のピラゾール体を製造できる。

【0046】

本反応は触媒の添加なしでも進行するが、塩酸、硫酸、酢酸、ポリリン酸など脱水剤としても使用される酸を加えて促進される。

【0047】

反応溶媒としては原則的にヒドラジンと反応しないものならすべて使用でき、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非ブ

40

50

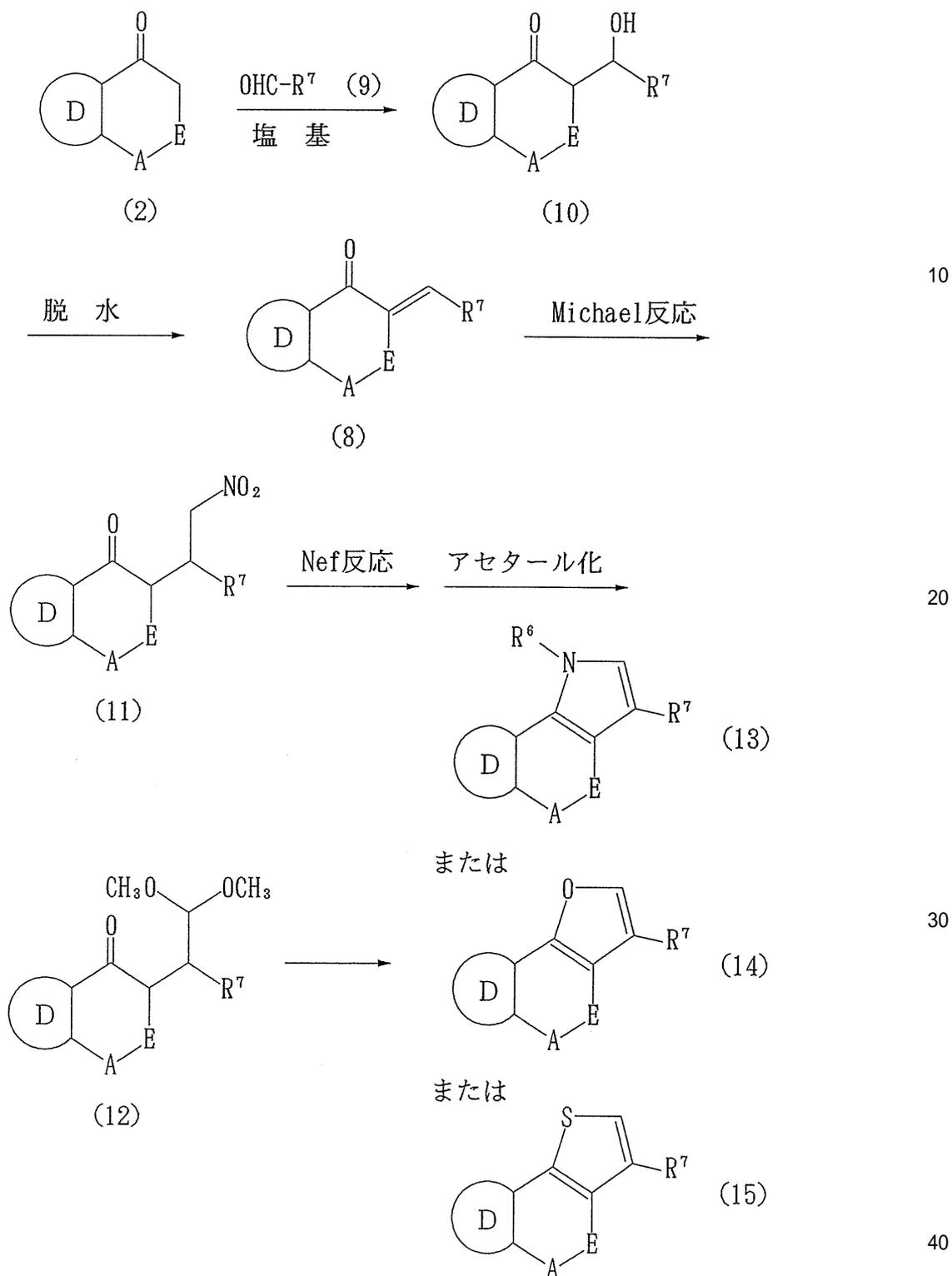
ロトン性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2 - ジクロロエタンなどの塩素化炭化水素などがあげられる。反応温度は0 ~ 溶媒の沸点であるが、好ましくは室温 ~ 溶媒の沸点である。(6)で示される化合物は、また(4)に塩基存在化(7)のハライドを作用させ、同時に生成する異性体を結晶化またはカラムクロマトグラフィーで分離することによっても得ることができる。塩基としては炭酸カリウム、水素化ナトリウムや水素化カリウムなどのアルカリ金属化合物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert - ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどを用いる。使用する溶媒としてはN,N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,2 - ジメトキシエタンなどがあげられ、反応温度は0 ~ 溶媒の沸点である。

【0048】

(製造方法2)

【0049】

【化19】



【0050】

(一連の式中D環、 R^6 、 R^7 、A、Eは前記の意味を有する。)

一般式(8)で示される化合物は、一般式(2)表されるケトン体に触媒量の塩基の存在下、一般式(9)で表されるアルデヒドを反応させて得られるアルコール体(10)を酸存在下で脱水反応させ得ることができる。アルコール体(10)を得るために用いられる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリが好ましく、溶媒にはメタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを使用する。反応温度は0 ~ 溶媒の沸点であるが、好ましくは20 ~ 40 である。

【 0 0 5 1 】

脱水反応において用いられる酸としては塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、リン酸などがあげられる。溶媒としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンのようなエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素などを使用し、0 ~ 溶媒の沸点の反応温度で行う。化合物によっては脱水反応することなく化合物(2)から直接化合物(8)を得ることもできる。

【 0 0 5 2 】

次に(8)をニトロメタンを溶媒にして(化合物が難溶性の場合は必要に応じてテトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどを加え)触媒量の塩基を作用させることにより(11)へと導くことができる。用いられる塩基としては、N-ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド、トリエチルアミン、またはジイソプロピルエチルアミンなどがあげられ、0 ~ 溶媒の沸点、好ましくは0 ~ 室温で反応は行われる。

10

【 0 0 5 3 】

化合物(12)で示されるアセタール体は(11)をネフ(Nef)反応(chem.Rev.,55,137(1955))により-ケトアルデヒド体に導き、これをアセタール化して得ることができる。アセタール化はメタノールに硫酸、塩酸などの鉱酸を加え、これに-ケトアルデヒド体を加えて達成される。反応温度としては-78 ~ 溶媒の沸点であるが、好ましくは-40 ~ 室温である。

【 0 0 5 4 】

次にジメチルアセタール体(12)に R^6-NH_2 で表される一級アミンを作用させることによりピロール体(13)が得られる。反応溶媒としては反応に関与しないあらゆる溶媒が使用できるが、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒などが好ましく、これに酸を共存させて反応を進行させる。酸としては、好ましくは、脱水剤としても使用される酸、例えば塩酸、硫酸、氷酢酸、ポリリン酸などと共存させて行う。

20

【 0 0 5 5 】

またジメチルアセタール体(12)に酸を作用させてフラン体(14)へと導くことができる。酸としては硫酸、ポリリン酸などを用い、0 ~ 100 の温度で反応は行われる。さらに(12)に硫化物、たとえば五硫化リン、硫化水素などを作用させ、チオフェン体(15)を得ることもできる。溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素、ピリジンなどを用い、反応温度は0 ~ 溶媒の沸点、好ましくは50 ~ 溶媒の沸点である。

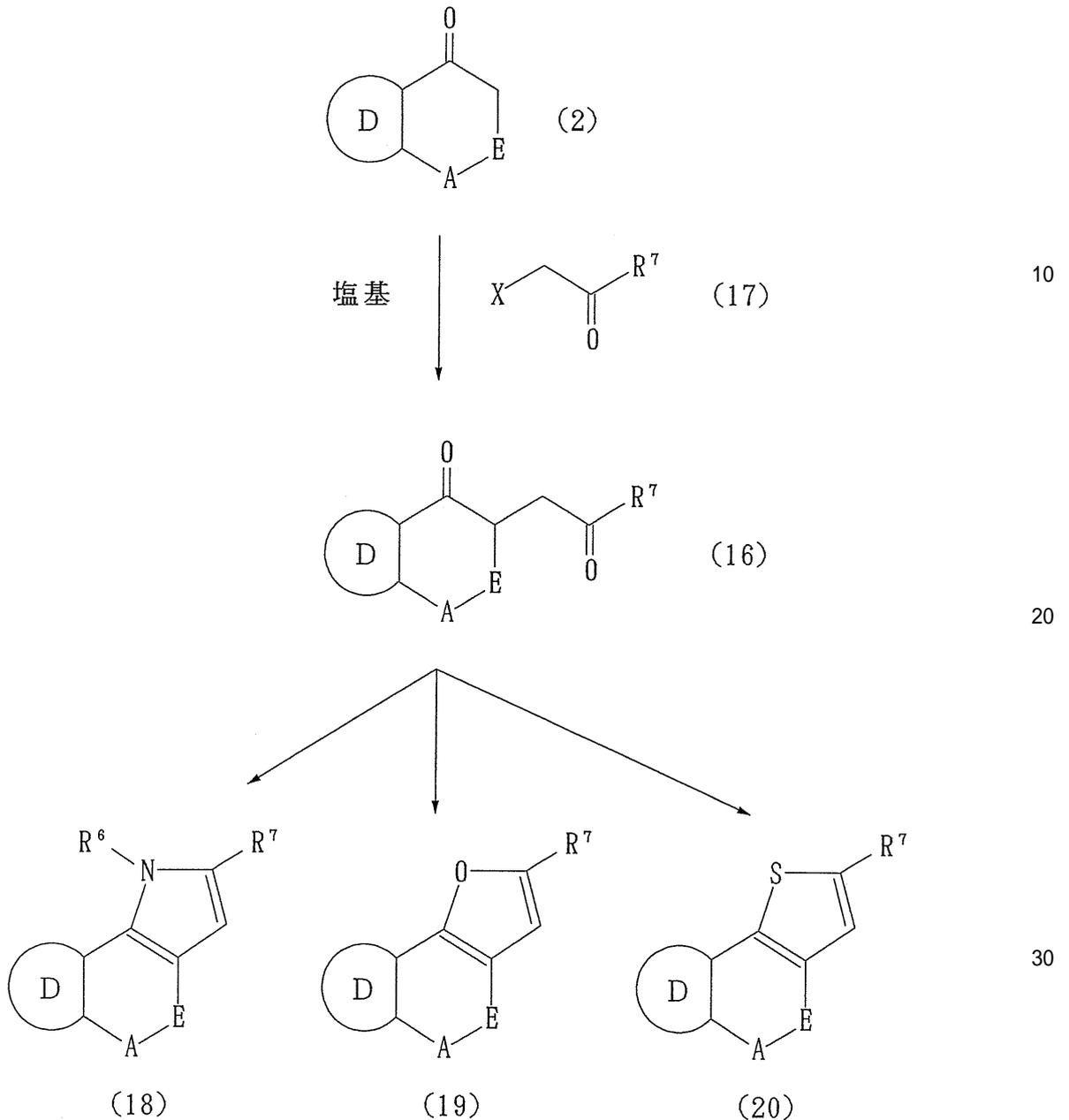
30

【 0 0 5 6 】

(製造方法3)

【 0 0 5 7 】

【化20】



【0058】

(一連の式中環D、R⁶、R⁷、A、Eは前記の意味を有し、Xはハロゲン原子を意味する。)

一般式(16)で示される - ジケトン化合物はケトン体(2)に塩基の存在下(17)の2 - ハロアセトフェノンを反応させることにより得られる。塩基としてはリチウムジイソプロピル

【0059】

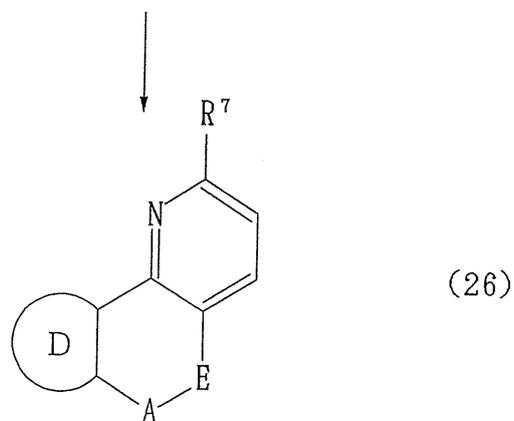
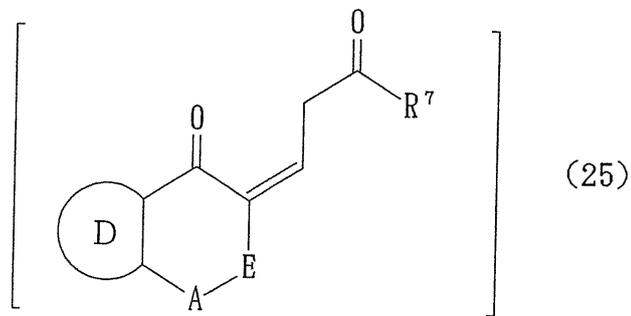
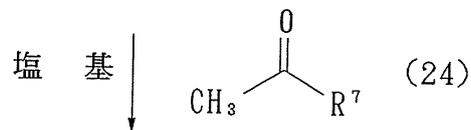
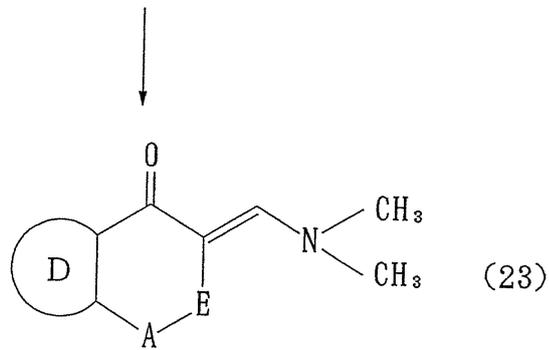
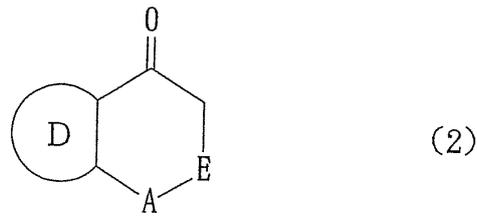
こうして得られた - ジケトン体(16)から製造方法2において(12)から(13)、(14)、(15)へと変換するのと同様の手法により、ピロール体(18)、フラン体(19)、チオフェン体(20)を得ることができる。

【0060】

(製造方法4)

【 0 0 6 1 】

【 化 2 1 】



【 0 0 6 2 】

(一連の式中環 D、R⁷、A、Eは前記の意味を有する。)

ケトン体(2)にN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを作用させ、一般式(23)で表される化合物へと導くことができる。溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキッドなどの非プロトン性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどの塩素化

10

20

30

40

50

炭化水素から適宜選択して使用する。反応温度は0 ~ 溶媒の沸点である。

【0063】

次に化合物(23)と塩基の存在下、一般式(24)で示されるアセチル体を反応させることにより一般式(25)で表される化合物を得ることができる。

【0064】

塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどがあげられる。反応溶媒は、反応に参与しないあらゆる溶媒が使用できるが、好ましくはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどをあげることができ、0 ~ 溶媒の沸点、好ましくは室温付近で反応させることが望ましい。こうして得られた化合物(25)にアンモニアもしくは酢酸アンモニウムや塩化アンモニウムなどのアンモニウム塩を作用させ、一般式(26)で表されるピリジン誘導体へと導くことができる。この反応は、脱水剤としても使用される酢酸等の酸の添加により促進される。

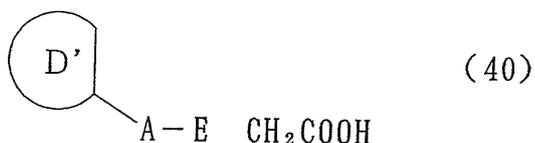
10

【0065】

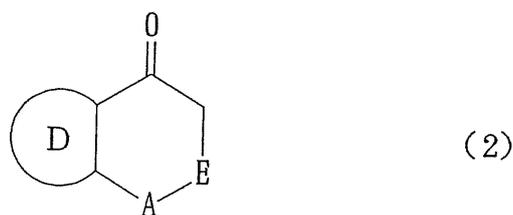
また、上記製造方法において、出発物質として用いられる一般式(2)で表される化合物は、例えば次の製造方法で得ることができる。

【0066】

【化22】



環化



20

30

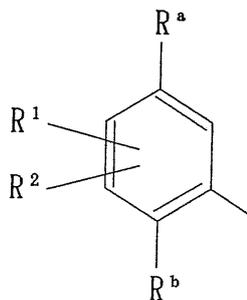
【0067】

{ 式中環D、A、Eは前記の意味を有し、環D'は次の式

【0068】

40

【化23】



10

【0069】

(式中R¹、R²、R^a、R^bは前記の意味を示す。)で表される基を示す。}

すなわち、一般式(40)で示されるカルボン酸体をポリリン酸中で直接還元させる。あるいは塩化チオニル、五塩化リンを用いて対応する酸塩化物に導いた後、塩化アルミニウム、四塩化チタン、塩化第二スズのようなルイス酸を加えて二硫化炭素、ジクロロメタンのような溶媒中、0 ~ 溶媒の沸点の反応温度で得ることができる。

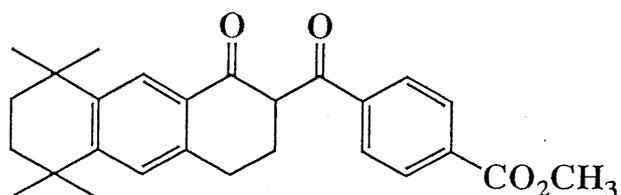
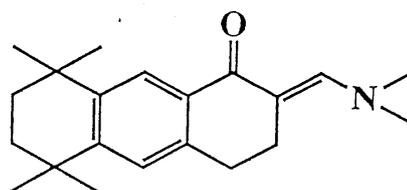
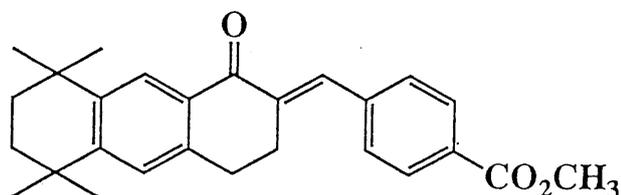
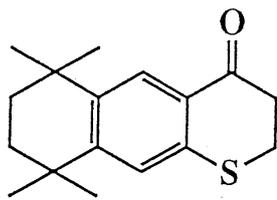
【0070】

一般式(111)で表される化合物としては、例えば下記式で表される化合物が好適である。また、これらは新規化合物であり、医薬として有用である一般式(1)で表される化合物を製造する際に重要な物質である。

20

【0071】

【化 2 4】



10

20

30

【実施例】

【0072】

次に本発明にかかる化合物を詳しく説明するために、実施例を記載するが、本発明はこの実施例に限定されるものではない。なお、以下の実施例では、本発明に係わる化合物及びそれを用いた一般式(1)で表される化合物の製造例を示した。また、使用する原料化合物の製造方法を参考例で説明する。

40

【0073】

なお、核磁気共鳴スペクトル(NMR)データにおいて、カルボン酸のピークが検出されないものもある。

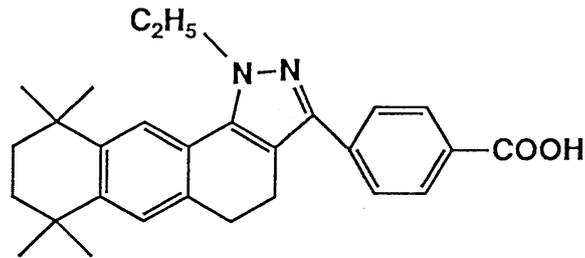
また、融点の測定には微量融点測定器(柳本製作所)を用いた。

【0074】

(実施例1) 4-(1-エチル-4,5,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,7,10,10-テトラメチルアントラ[2,1-d]ピラゾール-3-イル)安息香酸

【0075】

【化25】



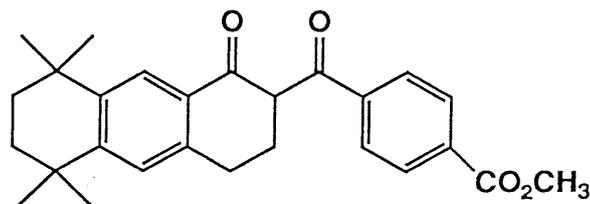
10

【0076】

(1) 4-(3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-1(2H)-アントラセノン-2-イル-カルボニル)安息香酸メチル

【0077】

【化26】



20

【0078】

ジイソプロピルアミン1.5gを無水テトラヒドロフラン50mlに溶解し、0 で1.6M-n-ブチルリチウム(ヘキサン溶液)8.8mlを加え、10分間攪拌した。-78 に冷却し、3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-1(2H)-アントラセノン3.0gの無水テトラヒドロフラン溶液20mlを加え、30分間攪拌した後、テレフタル酸モノメチルクロリド2.8gの無水テトラヒドロフラン溶液20mlを滴下した。反応溶液を室温にした後、冷希塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒; 5%酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製して得られた固体をメタノールで洗浄し、標記化合物2.5gを淡黄色固体として得た。

30

・融点; 131~132

・¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) (ppm);

1.30(s, 6H), 1.34(s, 6H), 1.70(s, 4H), 2.67~2.80(m, 4H), 3.95(s, 3H),

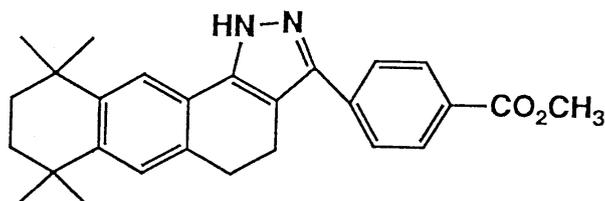
7.14(s, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 2H), 7.99(s, 1H), 8.12(d, J=8.4Hz, 2H)

(2) 4-(4,5,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,7,10,10-テトラメチルアントラ[2,1-d]ピラゾール-3-イル)安息香酸メチル

【0079】

【化27】

40



【0080】

4-(3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-1(2H)-アントラセノン-2-イル-カルボニル)安息香酸メチル2.5gをメタノール80mlに懸濁し

50

、ヒドラジン・1水和物0.4gを加え、2時間加熱還流した。室温まで放冷後、析出固体を濾取し、メタノールで洗浄して標記化合物2.0gを淡黄色固体として得た。

・融点；241～243

・ $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) (ppm)；

1.22(s, 6H), 1.26(s, 6H), 1.62(s, 4H), 2.80～2.96(m, 4H), 3.85(s, 3H),

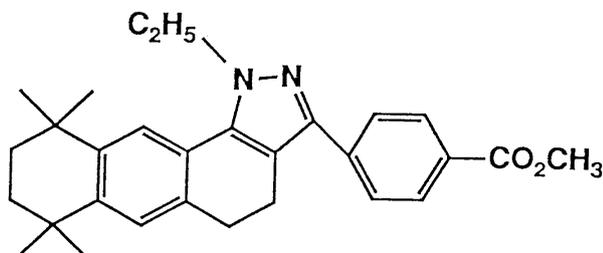
7.24(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.84(d, J=8.4Hz, 2H), 8.02(d, J=8.4Hz, 2H)

(3) 4-(1-エチル-4,5,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,7,10,10-テトラメチルアントラ[2,1-d]ピラゾール-3-イル)安息香酸メチル

【0081】

【化28】

10



【0082】

4-(4,5,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,7,10,10-テトラメチルアントラ[2,1-d]ピラゾール-3-イル)安息香酸メチル0.45gをN,N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解し、氷冷水素化ナトリウム(60% in oil)0.05gを加え10分間攪拌した。これにヨウ化エチル0.13mlを加え10分間攪拌した後、室温にてさらに30分間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去後、得られた固体残渣をメタノールで洗浄すると標記化合物0.25gが白色固体として得られた。

・融点；180～181

・ $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm)；

1.31(s, 6H), 1.33(s, 6H), 1.62(t, J=6.8Hz, 3H), 1.70(s, 4H), 2.90(s, 4H),

3.93(s, 3H), 4.55(q, J=6.8Hz, 2H), 7.26(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.78(d, J=8.4Hz, 2H),

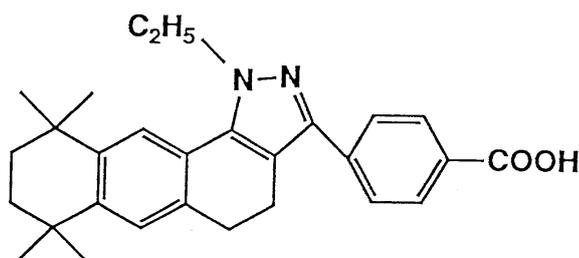
8.10(d, J=8.4Hz, 2H)

(4) 4-(1-エチル-4,5,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,7,10,10-テトラメチルアントラ[2,1-d]ピラゾール-3-イル)安息香酸

【0083】

【化29】

30



40

【0084】

4-(1-エチル-4,5,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,7,10,10-テトラメチルアントラ[2,1-d]ピラゾール-3-イル)安息香酸メチル0.25gをメタノール10mlとテトラヒドロフラン10mlの混合溶媒に溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、30分間加熱還流した。室温まで放冷後、水20mlを加え、希塩酸を加えてpHを4に調節して

50

得られた固体を濾取し、水洗して標記化合物0.22gを白色固体として得た。

・融点；278～279

・ ^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) (ppm)；

1.23(s, 6H), 1.26(s, 6H), 1.47(t, J=6.8Hz, 3H), 1.64(s, 4H), 2.82(brs, 4H),

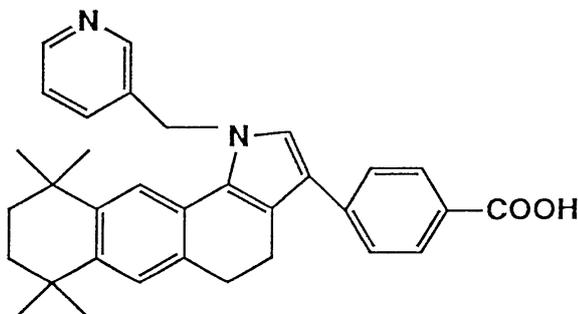
4.50(q, J=6.8Hz, 2H), 7.33(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.77(d, J=8.4Hz, 2H),

7.99(d, J=8.4Hz, 2H)

(実施例2) 4-[4,5,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,7,10,10-テトラメチル-1-(3-ピリジルメチル)アントラ[1,2-b]ピロール-3-イル]安息香酸

【0085】

【化30】



10

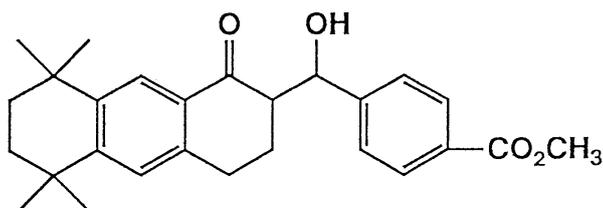
20

【0086】

4-[(3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-1(2H)-アントラセノン-2-イル)ヒドロキシメチル]安息香酸メチル

【0087】

【化31】



30

【0088】

3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-1(2H)-アントラセノン8.0g及びテレフタルアルデヒド酸メチル5.1gをメタノール200mlに溶解し、水酸化ナトリウム0.3gを加え、室温で24時間攪拌した。析出固体を濾取し、メタノールで洗浄して標記化合物8.4gを白色固体として得た。

・融点；186～187

・ ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) (ppm)；

1.28(s, 6H), 1.32(s, 3H), 1.33(s, 3H), 1.75～1.84(m, 1H), 1.98～2.13(m, 1H),

2.76～2.92(m, 3H), 3.08(d, J=5.0Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 5.70～5.76(m, 1H),

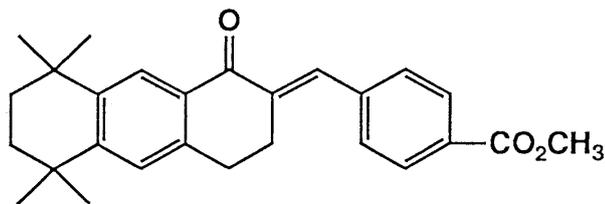
7.13(s, 1H), 7.45(d, J=8.4Hz, 2H), 8.02(s, 1H), 8.04(d, J=8.4Hz, 2H)

4-(3,5,6,7,8-ペンタヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-1(4H)-アントラセノン-2-イリデン)安息香酸メチル

【0089】

40

【化32】



【0090】

4 - [(3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 1 (2 H) - アントラセノン - 2 - イル) ヒドロキシメチル] 安息香酸メチル 8.4g を 1 , 4 - ジオキサン 100ml に懸濁し、濃硫酸 5ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。酢酸エチル 300ml で抽出し、有機相を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残留固体を n - ヘキサンで洗浄し、標記化合物 7.1g を白色固体として得た。

・融点 ; 137

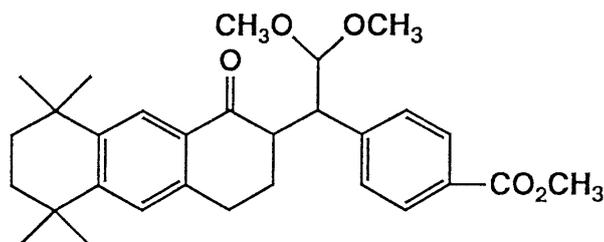
・¹H - NMR (400MHz, CDCl₃) (ppm) ;

1.30(s, 6H), 1.33(s, 6H), 1.70(s, 4H), 2.90(t, J=6.4Hz, 2H), 3.08(t, J=6.4Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 7.17(s, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 2H), 7.81(s, 1H), 8.08(d, J=8.4Hz, 2H), 8.10(s, 1H)

4 - [1 - (3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 1 (2 H) - アントラセノン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメトキシエチル] 安息香酸メチル

【0091】

【化33】



【0092】

4 - (3 , 5 , 6 , 7 , 8 - ペンタヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 1 (4H) - アントラセノン - 2 - イリデン) 安息香酸メチル 5.0g をニトロメタン 40ml とテトラヒドロフラン 20ml の混合溶媒に溶解し、40% のメタノール性水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム溶液 0.5g を加えて、室温で 4 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、有機相を希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して 6.3g の淡橙色粉末を得た。

【0093】

これを塩化メチレン 20ml とテトラヒドロフラン 20ml の混合溶媒に溶解し、-35 でナトリウムメトキシド溶液 (28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 6.6ml をメタノール 40ml に加えた) に滴下した。

【0094】

この溶液を - 35 で別個に調製した濃硫酸 35ml とメタノール 100ml からなる混合溶媒に滴下した。反応溶液を室温にて 30 分間攪拌した後、冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して粗標記化合物 6.2g を淡かっ色粉末として得た。これをさらに精製することなく次の反応に用いた。

【0095】

10

20

30

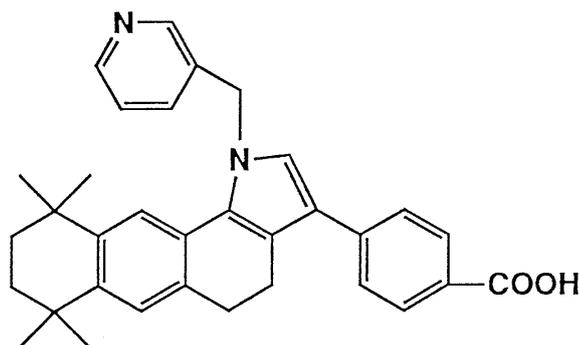
40

50

4 - [4, 5, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 7, 7, 10, 10 - テトラメチル - 1 - (3 - ピリジルメチル) アントラ [1, 2 - d] ピロール - 3 - イル] 安息香酸

【 0 0 9 6 】

【 化 3 4 】



10

【 0 0 9 7 】

酢酸10mlに、4 - [1 - (3, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 1 (2 H) - アントラセノン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメトキシエチル] 安息香酸メチル0.5gおよび3 - アミノメチルピリジン0.14gを加え100 で30分間加熱した。室温まで放冷後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮すると固体が得られ、これをジイソプロピルエーテルで洗浄し、青白色固体0.34gを得た。

20

【 0 0 9 8 】

これをメタノール10mlとテトラヒドロフラン20mlの混合溶媒に溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、30分間加熱還流した。室温まで放冷後、水30mlを加え、希塩酸でpHを4に調節して得られた固体を濾取し、水洗して標記化合物0.25gを青白色固体として得た。

・融点 ; 282 (分解)

・¹H - N M R (400MHz, DMSO-d₆) (ppm) ;

0.91(s, 6H), 1.17(s, 6H), 1.50(s, 4H), 2.68 ~ 2.85(m, 4H), 5.58(s, 2H),

6.90(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.34 ~ 7.43(m, 3H), 7.53(d, J=8.4Hz, 2H),

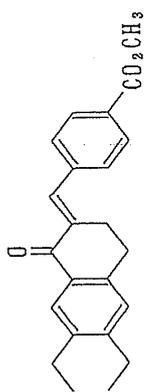
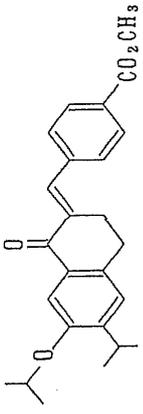
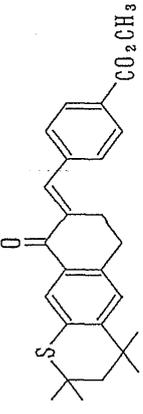
7.92(d, J=8.4Hz, 2H), 8.37(brs, 1H), 8.46(brs, 1H)

30

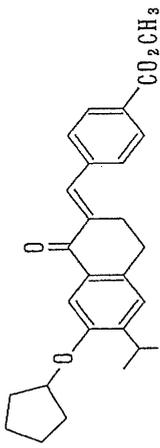
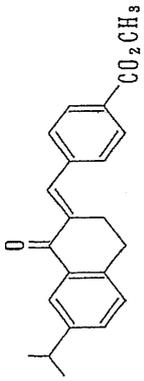
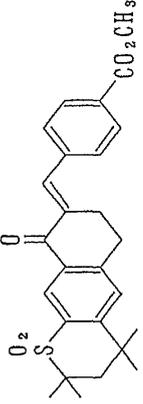
参考例またはそれに準じて合成したケトン体を原料とし、実施例2と同様の手法により実施例3 ~ 26の化合物を得た。

【 0 0 9 9 】

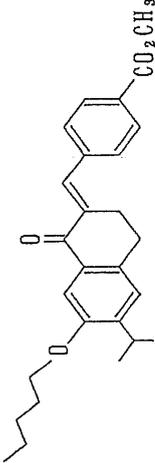
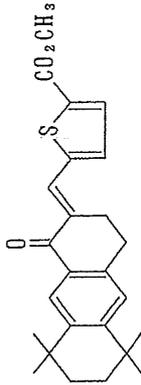
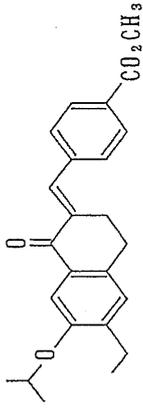
【表 1】

実施例 No.	構造式	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm)	融点 (°C)
3		1.25(t, J=7.5Hz, 3H), 1.27(t, J=7.5Hz, 3H) 2.69(q, J=7.5Hz, 4H), 2.92(t, J=6.4Hz, 2H) 3.08(t, J=6.4Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 7.04(s, 1H) 7.49(d, J=8.4Hz, 2H), 7.81(s, 1H), 7.95(s, 1H) 8.06(d, J=8.4Hz, 2H)	104.5~105
4		1.22(d, J=6.5Hz, 6H), 1.37(d, J=6.5Hz, 6H) 2.88(t, J=6.4Hz, 2H), 3.09(t, J=6.4Hz, 2H) 3.32~3.40(m, 1H), 3.94(s, 3H), 4.67~4.74(m, 1H) 7.06(s, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 2H), 7.56(s, 1H) 7.80(s, 1H), 8.07(d, J=8.4Hz, 2H)	102~102.5
5		1.42(s, 12H), 1.96(s, 2H), 2.90(t, J=6.4Hz, 2H) 3.08(t, J=6.4Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 7.26(s, 1H) 7.48(d, J=8.4Hz, 2H), 7.81(s, 1H), 7.90(s, 1H) 8.07(d, J=8.4Hz, 2H)	111~112

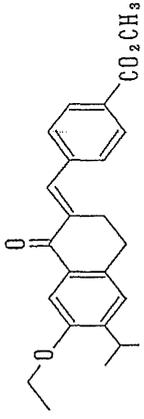
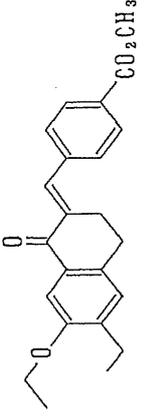
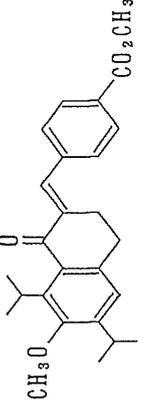
【表 2】

実施例 No.	構造式	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm)	融点 (°C)
6		1.20(d, J=6.5Hz, 6H), 1.60~2.00(m, 8H) 2.89(d, J=6.4Hz, 2H), 3.07(d, J=6.4Hz, 2H) 3.25~3.35(m, 1H), 3.93(s, 3H), 4.88~4.95(m, 1H) 7.04(s, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 2H), 7.54(s, 1H) 7.80(s, 1H), 8.06(d, J=8.4Hz, 2H)	108.5~109
7		1.24(d, J=6.5Hz, 6H), 2.92(d, J=6.4Hz, 2H) 3.12(t, J=6.4Hz, 2H), 3.49(m, 1H), 3.94(s, 3H) 7.19(d, J=7.6Hz, 1H), 7.49(d, J=8.4Hz, 2H), 7.85(brs, 1H) 8.01(d, J=2.0Hz, 1H), 8.08(d, J=8.4Hz, 2H)	101~102
8		1.48(s, 12H), 2.33(s, 2H), 3.00(t, J=6.4Hz, 2H) 3.13(t, J=6.4Hz, 2H), 3.94(s, 3H), 7.30(s, 1H) 7.48(d, J=8.4Hz, 2H), 7.88(s, 1H), 8.08(d, J=8.4Hz, 2H) 8.76(s, 1H)	221~222

【表 3】

実施例 No.	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm)	融点 ($^{\circ}\text{C}$)
9		0.93(t, J=6.5Hz, 3H), 1.23(d, J=6.5Hz, 6H) 1.35~1.53(m, 2H), 1.78~1.87(m, 2H) 2.89(t, J=6.4Hz, 2H), 3.08(t, J=6.4Hz, 2H) 3.32~3.43(m, 1H), 3.92(s, 3H), 4.04(t, J=6.5Hz, 2H) 7.04(s, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 2H), 7.53(s, 1H) 7.80(s, 1H), 8.07(d, J=8.4Hz, 2H)	120.5~121
10		1.31(s, 6H), 1.32(s, 6H), 1.70(s, 4H) 2.98(t, J=6.4Hz, 2H), 3.20(t, J=6.4Hz, 2H), 3.91(s, 3H) 7.18(s, 1H), 7.32(d, J=4.0Hz, 1H), 7.77(d, J=4.0Hz, 1H) 7.92(s, 1H), 8.06(s, 1H)	170~170.5
11		1.21(t, J=6.5Hz, 3H), 1.36(d, J=6.5Hz, 6H) 2.65(q, J=6.5Hz, 2H), 2.87(t, J=6.4Hz, 2H) 3.08(t, J=6.4Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 4.63~4.74(m, 1H) 7.02(s, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 2H), 7.56(s, 1H) 7.80(s, 1H), 8.05(d, J=8.4Hz, 2H)	103

【表4】

実施例 No.	構造式	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm)	融点 (°C)
12		1.23(d, J=6.8Hz, 6H), 1.45(t, J=7.0Hz, 3H) 2.90(t, J=6.4Hz, 2H), 3.07(t, J=6.4Hz, 2H) 3.32~3.42(m, 1H), 3.93(s, 3H), 4.12(q, J=7.0Hz, 2H) 7.05(s, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 2H), 7.54(s, 1H) 7.80(s, 1H), 8.07(d, J=8.4Hz, 2H)	157
13		1.21(t, J=6.5Hz, 3H), 1.43(t, J=6.5Hz, 3H) 2.69(q, J=6.5Hz, 2H), 2.89(t, J=6.4Hz, 2H) 3.08(t, J=6.4Hz, 2H), 3.94(s, 3H), 4.12(q, J=6.5Hz, 2H) 7.02(s, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 2H), 7.53(s, 1H) 7.80(s, 1H), 8.05(d, J=8.4Hz, 2H)	127~128
14		1.22(d, J=6.5Hz, 6H), 1.38(d, J=6.5Hz, 2H) 2.75(d, J=6.4Hz, 2H), 2.97(d, J=6.4Hz, 2H) 3.26~3.35(m, 1H), 3.69~3.78(m, 1H), 3.76(s, 3H) 3.90(s, 3H), 6.95(s, 1H), 7.46(d, J=8.4Hz, 2H) 7.73(s, 1H), 8.03(d, J=8.4Hz, 2H)	121~122

【表5】

(28)

JP 3992666 B2 2007.10.17

実施例 No.	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm)	融点 ($^{\circ}\text{C}$)
15		1. 27 (d, J=6.7Hz, 6H), 1. 29 (d, J=6.7Hz, 6H) 2. 82~2. 95 (m, 3H), 3. 02 (t, J=6.4Hz, 2H), 3. 90 (s, 3H) 3. 92~4. 02 (m, 1H), 6. 93 (d, J=2.4Hz, 1H) 7. 22 (d, J=2.4Hz, 1H), 7. 50 (d, J=8.4Hz, 2H), 7. 82 (s, 1H) 8. 06 (d, J=8.4Hz, 2H)	120~120.5
16		1. 41 (d, J=6.5Hz, 6H), 2. 86 (t, J=6.4Hz, 2H) 3. 08 (t, J=6.4Hz, 2H), 3. 94 (s, 3H), 4. 65~4. 73 (m, 1H) 7. 28 (s, 1H), 7. 48 (d, J=8.4Hz, 2H), 7. 66 (s, 1H) 7. 82 (s, 1H), 8. 06 (d, J=8.4Hz, 2H)	150~151
17		1. 31 (d, J=6.5Hz, 6H), 2. 93 (t, J=6.4Hz, 2H) 3. 13 (t, J=6.4Hz, 2H), 3. 94 (s, 3H), 4. 60~4. 67 (m, 1H) 7. 21 (s, 1H), 7. 31~7. 45 (m, 3H), 7. 50 (d, J=8.4Hz, 2H) 7. 55~7. 60 (m, 2H), 7. 70 (s, 1H), 7. 85 (s, 1H) 8. 08 (d, J=8.4Hz, 2H)	149~149.5

【0104】

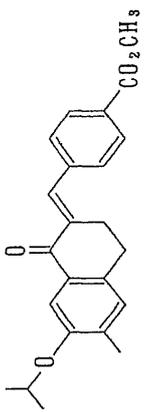
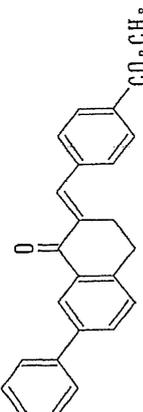
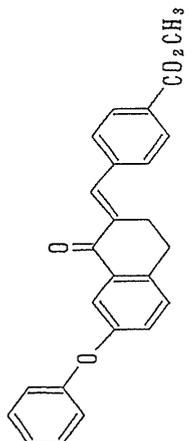
10

20

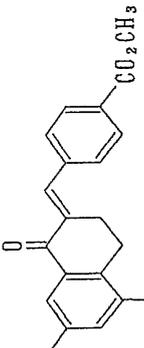
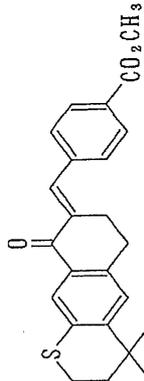
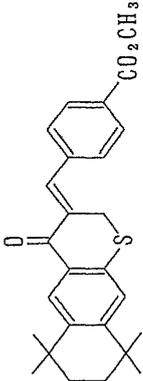
30

40

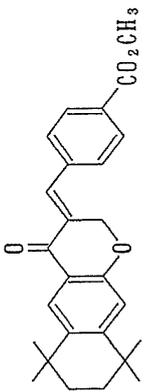
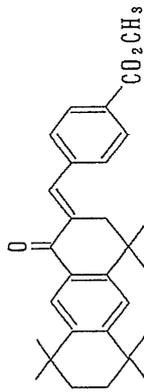
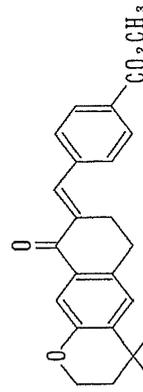
【表6】

実施例 No.	構造式	¹ H-NMR(400MHz, CDCl ₃) δ (ppm)	融点 (°C)
18		1.86(d, J=6.5Hz, 6H), 2.25(s, 3H), 2.86(t, J=6.4Hz, 2H) 3.07(t, J=6.4Hz, 2H), 3.94(s, 3H), 4.63~4.71(m, 1H) 7.03(s, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 2H), 7.56(s, 1H) 7.80(s, 1H), 8.06(d, J=8.4Hz, 2H)	141~141.5
19		3.00(t, J=6.4Hz, 2H), 3.15(t, J=6.4Hz, 2H), 3.96(s, 3H) 7.33~7.40(m, 2H), 7.49~7.54(m, 2H) 7.50(d, J=8.4Hz, 2H), 7.66(dt, J=7.2Hz, 1.2Hz, 2H) 7.76(ddd, J=8.0Hz, 2Hz, 1H), 7.89(brs, 1H) 8.09(d, J=8.4Hz, 2H), 8.38(t, J=2Hz, 1H)	187~188.5
20		2.94(t, J=6.4Hz, 2H), 3.12(t, J=6.4Hz, 2H), 3.94(s, 3H) 7.02(ddd, J=7.6Hz, 0.8Hz, 2H), 7.13(tt, J=7.6Hz, 0.8Hz, 1H) 7.20(ddd, J=7.6Hz, 2.0Hz, 1H), 7.24(s, 1H) 7.35(t, J=7.6Hz, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 2H) 7.73(d, J=2.0Hz, 1H), 7.83(brs, 1H), 8.08(d, J=8.4Hz, 2H)	111~112

【表 7】

実施例 No.	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm)	融点 ($^{\circ}\text{C}$)
21		2.30 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.84 (t, J=6.4Hz, 2H) 3.10 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.21 (brs, 1H) 7.48 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.79 (brs, 1H), 7.83 (brs, 1H) 8.07 (d, J=8.4Hz, 2H)	162~164
22		1.35 (s, 6H), 1.97 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.88 (t, J=6.4Hz, 2H) 3.01~3.12 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 7.23 (s, 1H) 7.48 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.86 (s, 1H) 8.08 (d, J=8.4Hz, 2H)	173~173.5
23		1.29 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.71 (s, 4H), 3.95 (s, 3H) 4.04 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.72 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.18 (s, 1H)	171~172

【表 8】

実施例 No.	構造式	¹ H-NMR(400MHz, CDCl ₃) δ (ppm)	融点 (°C)
24		1.28(s, 6H), 1.32(s, 6H), 1.70(s, 4H), 3.94(s, 8H) 5.25(s, 2H), 6.89(s, 1H), 7.36(d, J=8.4Hz, 2H) 7.83(s, 1H), 7.97(s, 1H), 8.08(d, J=8.4Hz, 2H)	170~171
25		1.30(s, 6H), 1.31(s, 6H), 1.32(s, 6H), 1.70(s, 4H) 2.92(s, 2H), 3.94(s, 3H), 7.32(s, 1H) 7.47(d, J=8.4Hz, 2H), 7.90(s, 1H), 8.04~8.12(m, 3H)	210~212
26		1.35(s, 6H), 1.86(t, J=6.0Hz, 2H), 2.88(t, J=6.4Hz, 2H) 3.08(t, J=6.4Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 4.22(t, J=6.0Hz, 2H) 7.13(brs, 1H), 7.47(d, J=8.4Hz, 2H), 7.53(brs, 1H) 7.81(brs, 1H), 8.07(d, J=8.4Hz, 2H)	132~133

10

20

30

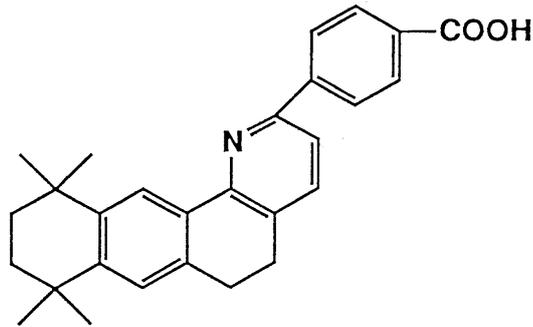
40

【0107】

(実施例 27) 4-(5,6,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-8,8,11,11-テ
トラメチルアントラ[1,2-b]ピリジン-2-イル)安息香酸

【0108】

【化35】



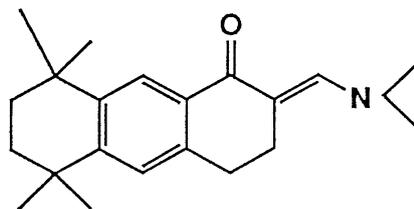
10

【0109】

N,N - ジメチル - (3 , 5 , 6 , 7 , 8 - ペンタヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 1 (4H) - アントラセノン - 2 - イリデン) アミン

【0110】

【化36】



20

【0111】

3,4,5,6,7,8 - ヘキサヒドロ - 5,5,8,8 - テトラメチル - 1 (2 H) - アントラセノン3.0gをN,N - ジメチルホルムアミド30mlに溶解し、N,N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール3.1mlを加え、100 で5時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、水50mlを加えて生じた析出物を濾取し、水、n - ヘキサンで順次洗浄して2.0gの淡黄色固体を得た。

30

・融点 ; 181 ~ 184

・¹H - NMR (400MHz, CDCl₃) (ppm) ;

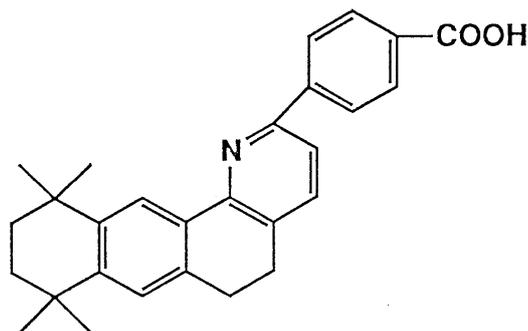
1.28(s, 6H), 1.30(s, 6H), 1.66(s, 4H), 2.77(t, J=8.0Hz, 2H),

2.90(t, J=8.0Hz, 2H), 3.10(s, 6H), 7.06(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.99(s, 1H)

4 - (5 , 6 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 - ヘキサヒドロ - 8 , 8 , 1 1 , 1 1 - テトラメチルアントラ [1 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) 安息香酸

【0112】

【化37】



40

【0113】

50

カリウム - tert - ブトキシド1.4gを無水テトラヒドロフラン30mlに懸濁し、4 - アセチル安息香酸メチル1.1gを加え、室温で1時間攪拌した。これにN,N - ジメチル - (3,5,6,7,8 - ペンタヒドロ - 5,5,8,8 - テトラメチル - 1(4H) - アントラセノン - 2 - イリデン)アミン2.0gを加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水酢酸20mlおよび酢酸アンモニウム5.0gを加え、5時間加熱還流した。室温まで放冷後、水50mlを加えて生じた析出物を濾取し、水、メタノールで順次洗浄して0.7gの淡黄色固体を得た。

【0114】

これをメタノール30mlに懸濁し、5N水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、30分間加熱還流した。室温まで放冷後、水20mlを加え、希塩酸でpHを4に調節して生じた析出物を濾取し、水、メタノールで順次洗浄して標記化合物0.5gを淡黄色固体として得た。

10

・融点；267～270

・ ^1H - NMR (400MHz, DMSO- d_6) (ppm)；

1.26(s, 6H), 1.32(s, 6H), 1.64(s, 4H), 2.80～2.98(m, 4H), 7.24(s, 1H),

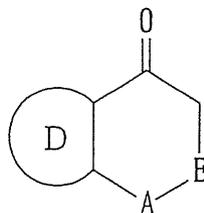
7.74(d, J=8.0Hz, 1H), 7.86(d, J=8.0Hz, 1H), 8.07(d, J=8.4Hz, 2H),

8.28(d, J=8.4Hz, 2H), 8.30(s, 1H)

次に、実施例で原料として使用した一般式

【0115】

【化38】



20

【0116】

(式中、環D、A及びEは前記の意味を示す。)

で表されるケトン体の合成を以下の参考例で示す。

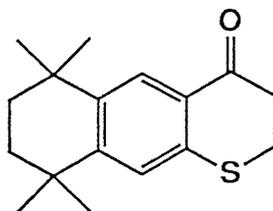
【0117】

(参考例1) 3,5,6,7,8 - ペンタヒドロ - 5,5,8,8 - テトラメチル - 4 - チア - 1(2H) - アントラセノン

30

【0118】

【化39】



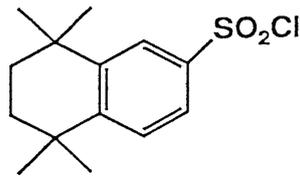
40

【0119】

2 - クロロスルホニル - 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

【0120】

【化40】



【0121】

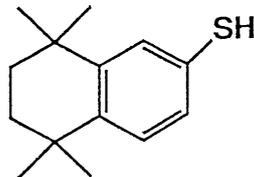
0 に冷却したクロロスルホン酸50mlに1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチルナフタレン30gを20分間を要して滴下した。30分間攪拌した後、室温にてさらに4時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

【0122】

2-(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)チオール

【0123】

【化41】



【0124】

2-クロロスルホニル-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30gをエタノール200mlに溶解し、亜鉛末50gを加えたのち、濃塩酸200mlを30分間を要して滴下した。1時間加熱還流した後、室温にしセライトを用いて不溶物を濾去した。濾液の溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧下に留去すると、標記化合物30.5gがかっ色油状物として得られた。

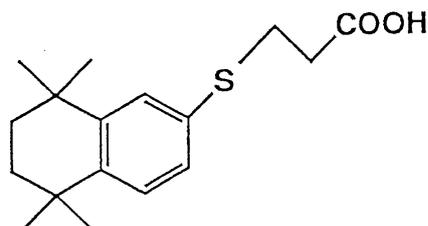
・¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) (ppm);

1.24(s,6H),1.25(s,6H),1.65(s,4H),3.36(s,1H),7.03(dd,J=8.9Hz,2.5Hz,1H),7.17(d,J=8.9Hz,1H),7.22(d,J=2.5Hz,1H)

3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフチル)チオ]プロピオン酸

【0125】

【化42】



【0126】

2-(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)チオール26gにアクリル酸メチル14ml及び28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液1.1mlを加え、

室温で1時間攪拌した。酢酸エチル200mlを加え、希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：2%酢酸エチル/n-ヘキサン）で精製することにより、黄色油状物24gを得た。

【0127】

これをメタノール100mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液100mlを加え室温で2時間攪拌した。水200mlを加え、希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

【0128】

減圧濃縮して得られた固体残渣をn-ヘキサンで洗浄し、標記化合物15.4gを白色固体として得た。

・融点；101

・ $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm)；

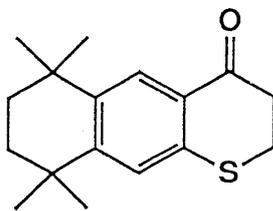
1.24(s, 6H), 1.26(s, 6H), 1.66(s, 4H), 2.66(t, J=7.0Hz, 2H), 3.10(t, J=7.0Hz, 2H),

7.14(dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 7.23(d, J=8.9Hz, 1H), 7.32(d, J=2.5Hz, 1H)

3, 5, 6, 7, 8 - ペンタヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 4 - チア - 1 (2 H) - アントラセノン

【0129】

【化43】



20

【0130】

カルボン酸体15.4gを無水ベンゼン100mlに溶解し、塩化チオニル7.7mlを加えて1時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却し、減圧濃縮して得られた残渣を二硫化炭素30mlに溶解し、少量ずつ塩化アルミニウム9.2gの二硫化炭素懸濁液100mlに加えた。室温で2時間攪拌した後、反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチル300mlを加え抽出後、有機相を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた固体残渣をn-ヘキサンで洗浄すると、標記化合物9.6gが淡黄色固体として得られた。

・融点；144~145

・ $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm)；

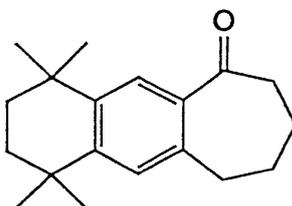
1.25(s, 6H), 1.26(s, 6H), 1.66(s, 4H), 2.94(t, J=9.0Hz, 2H), 3.20(t, J=9.0Hz, 2H),

7.19(s, 1H), 8.08(s, 1H)

(参考例2) 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 7, 7, 10, 10 - テトラメチルナフト [2, 3 - b] シクロヘプタ - 1 - オン

【0131】

【化44】



50

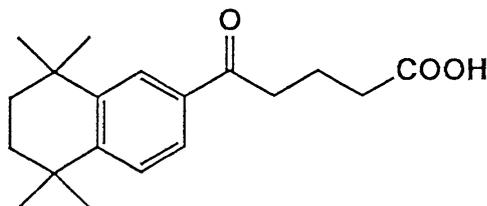
【 0 1 3 2 】

4 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチルナフトイル)]

酪酸

【 0 1 3 3 】

【 化 4 5 】



10

【 0 1 3 4 】

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 1, 4, 4 - テトラメチルナフタレン10g及び無水グルタル酸6.0gを塩化メチレン100mlに溶解し、氷冷下塩化アルミニウム14.2gを加え30分間攪拌した後、室温にて3.5時間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ酢酸エチルを加え抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた固体残渣をn - ヘキサンで洗浄して5.1gの標記化合物を白色固体として得た。

・ 融点 ; 1 1 7 ~ 1 1 8

・ $^1\text{H} - \text{NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm) ;

1.28 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.70 (s, 4H), 2.03 ~ 2.13 (m, 2H), 2.50 (t, J=7.2Hz, 2H),

3.04 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.8Hz, 2.5Hz, 1H),

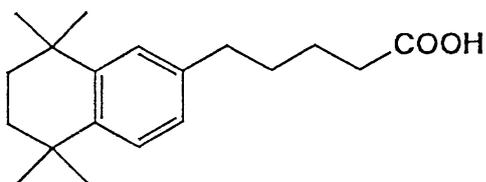
7.94 (d, J=2.5Hz, 1H)

5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチルナフチル)] 吉

草酸

【 0 1 3 5 】

【 化 4 6 】



30

【 0 1 3 6 】

4 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチルナフトイル)]

酪酸5.0gをジエチレングリコール100mlに懸濁し、水酸化ナトリウム3.3g及びヒドラジン・1水和物2.5gを加えて窒素気流下、180 で6時間激しく攪拌した。放冷後、冷希塩酸に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去すると4.3gの標記化合物が黄色油状物として得られた。

・ $^1\text{H} - \text{NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm) ;

1.25 (s, 6H), 1.26 (s, 6H), 1.60 ~ 1.76 (m, 4H), 1.66 (s, 4H), 2.38 (t, J=7.2Hz, 2H),

2.57 (t, J=7.2Hz, 2H), 6.92 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.5Hz, 1H),

7.20 (d, J=8.8Hz, 1H)

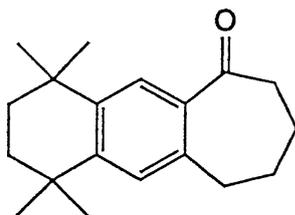
7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 7, 7, 10, 10 - テトラメチルナフト [2, 3 - b]

シクロヘプタ - 1 - オン

【 0 1 3 7 】

40

【化47】



【0138】

10

5 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチルナフチル)] 吉草酸4.3gを無水ベンゼン100mlに溶解し、塩化チオニル3.3mlを加え40分間加熱還流した。放冷後、減圧濃縮して得られた残渣を二硫化炭素20mlに溶解し、塩化アルミニウム4.0gの二硫化炭素懸濁液100mlに滴下した。30分間加熱還流した後、反応溶液を室温まで放冷し氷水に注いだ。酢酸エチルにて抽出し、有機相を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去すると、標記化合物3.5gが淡かっ色固体として得られた。

・融点；102～105

・ ^1H - NMR (400MHz, CDCl_3) (ppm) ;

1.28(s, 12H), 1.67(s, 4H), 1.76～1.90(m, 4H), 2.66～2.74(m, 2H),

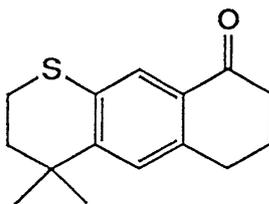
20

2.83～2.92(m, 2H), 7.09(s, 1H), 7.71(s, 1H)

(参考例3) 3,4,6,7,8 - ペンタヒドロ - 6,6 - ジメチル - 9 - チア - 1 (2 H) - アントラセノン

【0139】

【化48】



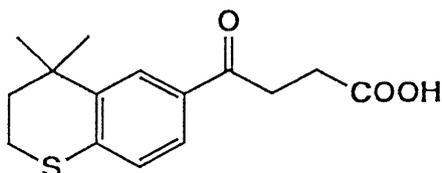
30

【0140】

- オキシ - 6 - (4 , 4 - ジメチルチオクロマン) 酪酸

【0141】

【化49】



40

【0142】

4,4 - ジメチルチオクロマン18.8g及び塩化アルミニウム21gを塩化メチレン150ml中に加え、氷冷化コハク酸モノエチルクロリド18.1mlを滴下し、30分間攪拌した後、室温でさらに6時間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ酢酸エチル30mlで抽出し、有機相を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をエタノール100mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液50mlを加え室温で3時間攪拌した。反応溶液に希塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルを加え

50

有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた固体残渣を酢酸エチル - n - ヘキサンから再結晶して標記化合物11.4gを無色結晶として得た。

・融点 ; 116 ~ 117

・ ^1H - NMR (400MHz, CDCl_3) (ppm) ;

1.35(s, 6H), 1.96(t, J=9.0Hz, 2H), 2.78(t, J=7.0Hz, 2H), 3.04(t, J=9.0Hz, 2H),

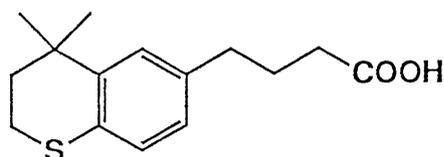
3.25(t, J=7.0Hz, 2H), 7.15(d, J=8.9Hz, 1H), 7.61(dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H),

8.00(d, J=2.5Hz, 1H)

4 - [6 - (4 , 4 - ジメチルチオクロマニル)] 酪酸

【 0 1 4 3 】

【 化 5 0 】



10

【 0 1 4 4 】

- オキシ - 6 - (4 , 4 - ジメチルチオクロマニル) 酪酸11.4gをジエチレングリコール100mlに懸濁し、水酸化ナトリウム8.2g及びヒドラジン 1 水和物 6 mlを加えて、窒素気流下140 で6時間激しく攪拌した。放冷後、冷希塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた油状残渣11.0gをさらに精製することなく次の反応に用いた。

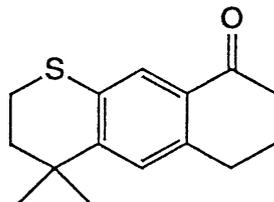
20

【 0 1 4 5 】

3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ペンタヒドロ - 6 , 6 - ジメチル - 9 - チア - 1 (2 H) アントラセノン

【 0 1 4 6 】

【 化 5 1 】



30

【 0 1 4 7 】

粗 4 - [6 - (4 , 4 - ジメチルチオクロマニル)] 酪酸11.0gを無水ベンゼン100mlに溶解し、塩化チオニル 9 mlを加え40分間加熱還流した。放冷後、減圧濃縮して得られた残渣を二硫化炭素30mlに溶解し、塩化アルミニウム7.2gの二硫化炭素懸濁液100mlに滴下した。4時間加熱還流した後、反応溶液を室温まで放冷し、氷水に注いだ。酢酸エチル200mlで抽出し、有機相を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた固体残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し、5.0gの標記化合物を得た。

40

・融点 ; 88 ~ 89

・ ^1H - NMR (400MHz, CDCl_3) (ppm) ;

1.32(s, 6H), 1.93(t, J=9.0Hz, 2H), 2.05 ~ 2.14(m, 2H), 2.59(t, J=8.8Hz, 2H),

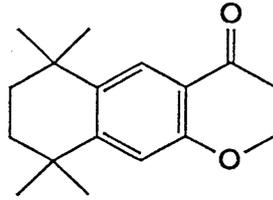
2.85(t, J=9.0Hz, 2H), 3.02(t, J=8.8Hz, 2H), 7.22(s, 1H), 7.75(s, 1H)

(参考例 4) 3 , 5 , 6 , 7 , 8 , - ペンタヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 4 - オキシ - 1 (2 H) - アントラセノン

【 0 1 4 8 】

50

【化52】



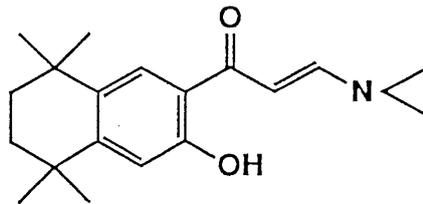
【0149】

5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ヒドロキシ - 5,5,8,8 - テトラメチル - 3 - N, N - ジメチルアミノエチルカルボニルナフタレン

10

【0150】

【化53】



20

【0151】

3 - アセチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ヒドロキシ - 5,5,8,8 - テトラメチルナフタレン25gをN,N - ジメチルホルムアミド100mlに溶解し、N,N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール27mlを加えて100 で40分間加熱攪拌した。室温まで放冷後、酢酸エチル200mlを加え、有機相を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去した後の固体残渣をn - ヘキサンで洗浄し、標記化合物13.4gを黄色固体として得た。

・融点 ; 147 ~ 149

・¹H - NMR (400MHz, CDCl₃) (ppm) ;

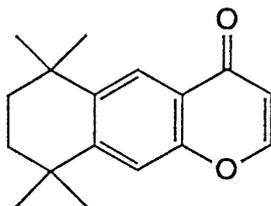
1.26(s, 6H), 1.28(s, 6H), 1.67(s, 4H), 3.00(brs, 3H), 3.18(brs, 3H),
5.75(d, J=13.0Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.86(d, J=13.0Hz, 1H),
13.44(s, 1H)

30

5,6,7,8, - テトラヒドロ - 5,5,8,8 - テトラメチル - 4 - オキソ - 1 (4H) アントラセノン

【0152】

【化54】



40

【0153】

希硫酸 (濃硫酸30mlと水200mlから調製) に5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ヒドロキシ - 5,5,8,8 - テトラメチル - 3 - N,N - ジメチルアミノエチルカルボニルナフタレン13.4gを室温に加え、1.5時間加熱還流した。室温まで放冷後、酢酸エチル200mlを加え抽出後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた固体残渣をn - ヘキサンで洗浄し、標記化合物10gを淡かっ色固体として得た。

50

・融点 ; 161 ~ 163

・ ^1H - NMR (400MHz, CDCl_3) (ppm) ;

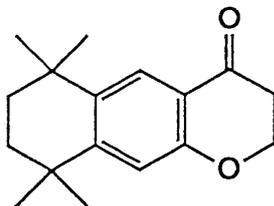
1.32(s, 6H), 1.33(s, 6H), 1.73(s, 4H), 6.27(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.36(s, 1H),

7.78(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.12(s, 1H)

3, 5, 6, 7, 8 - ペンタヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 4 - オキシ - 1 (2 H) - アントラセノン

【 0 1 5 4 】

【 化 5 5 】



10

【 0 1 5 5 】

5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 4 - オキシ - 1 (4H) - アントラセノン10gをエタノール100ml、酢酸エチル100mlの混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素1gを加え、常圧、室温で1.5時間水素添加した。触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒 ; 5%酢酸エチル / n - ヘキサン）で精製して、6.2gの標記化合物を白色固体として得た。

20

・融点 ; 100

・ ^1H - NMR (400MHz, CDCl_3) (ppm) ;

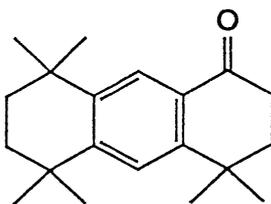
1.26(s, 12H), 1.66(s, 4H), 2.77(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.48(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H),

6.89(s, 1H), 7.84(s, 1H)

(参考例 5) 3, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 4, 4, 5, 5, 8, 8 - ヘキサメチル - 1 (2 H) - アントラセノン

【 0 1 5 6 】

【 化 5 6 】



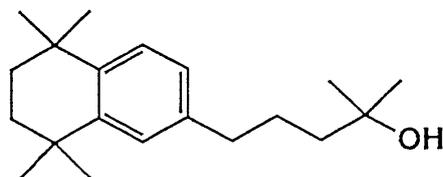
30

【 0 1 5 7 】

5 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフチル)] - 2 - メチル - 2 - ペンタノール

【 0 1 5 8 】

【 化 5 7 】



40

【 0 1 5 9 】

4 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフチル)] 酪

50

酸メチル15gの無水ジエチルエーテル200ml溶液に氷冷下、メチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液(3 mol/l) 3.8 mlを滴下し、10分間攪拌した後、室温でさらに6時間攪拌した。反応溶液を氷冷し、注意深く飽和塩化アンモニウム水溶液を加え過剰の試薬を分解した後、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して、標記アルコール体14gを白色固体として得た。

・融点 ; 75

・ ^1H - NMR (400MHz, CDCl_3) (ppm) ;

1.21(s, 6H), 1.26(s, 4H), 1.27(s, 6H), 1.48 ~ 1.56(m, 2H), 1.62 ~ 1.73(m, 3H),

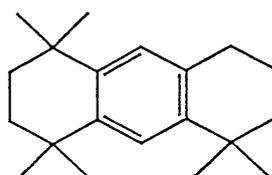
1.65(s, 4H), 2.56(t, J=7.6Hz, 2H), 6.96(dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H),

7.10(d, J=2.5Hz, 1H), 7.20(d, J=8.8Hz, 1H)

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロ - 1, 1, 4, 4, 5, 5 - ヘキサメチルアントラセン

【0160】

【化58】



10

20

【0161】

塩化アルミニウム10gのニトロメタン100ml懸濁液に氷冷下5 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフチル) } - 2 - メチル - 2 - ペンタノール14gを加え、10分間攪拌し室温でさらに3時間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチル200mlを加えて抽出した後、有機相を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去すると標記化合物12gが淡黄色固体として得られた。

・融点 ; 94 ~ 95

・ ^1H - NMR (400MHz, CDCl_3) (ppm) ;

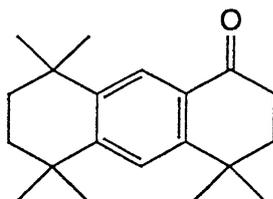
1.24(s, 6H), 1.25(s, 12H), 1.54 ~ 1.80(m, 4H), 1.64(s, 4H),

2.70(t, J=7.0Hz, 2H), 6.93(s, 1H), 7.22(s, 1H)

3, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 4, 4, 5, 5, 8, 8 - ヘキサメチル - 1 (2 H) - アントラセノン

【0162】

【化59】



30

40

【0163】

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロ - 1, 1, 4, 4, 5, 5 - ヘキサメチルアントラセン12gを氷酢酸80mlとアセトン80mlの混合溶媒に溶解し、氷冷下無水クロム酸11gを加え、室温にて10時間攪拌した。反応溶液を氷冷し、亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて10分間攪拌した後、水300mlを加えた。析出固体を濾取し、水洗して、標記化合物11gを淡かっ色固体として得た。

・融点 ; 136 ~ 138

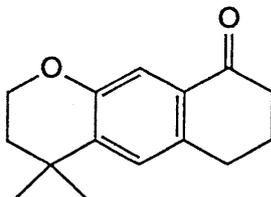
50

・ ^1H - N M R (400MHz, CDCl_3) (ppm) ;
 1.29(s,12H), 1.36(s,6H), 1.67(s,4H), 1.97(t, J=7.0Hz, 2H),
 2.68(t, J=7.0Hz, 2H), 7.32(s,1H), 7.96(s,1H)

(参考例 6) 3,4,5,6,7,8 - ヘキサヒドロ - 5,5 - ジメチル - 8 - オキソ - 1
(2 H) - アントラセノン

【 0 1 6 4 】

【 化 6 0 】



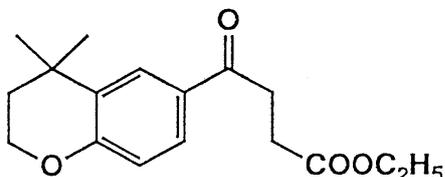
10

【 0 1 6 5 】

- オキソ - 6 - (4,4 - ジメチルクロマニル) 酪酸エチル

【 0 1 6 6 】

【 化 6 1 】



20

【 0 1 6 7 】

4,4 - ジメチルクロマン 17.9g の塩化メチレン溶液 200ml に塩化アルミニウム 22g 及びコ
 ハク酸モノエチルクロリド 22g を 0 にて加えた。室温にて 24 時間攪拌後、反応混合物を
 氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム
 で乾燥した。溶媒を留去し、得られる残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒
 ; 30% 酢酸エチル / n - ヘキサン）で精製し、標記化合物 32g を無色油状物として得た。

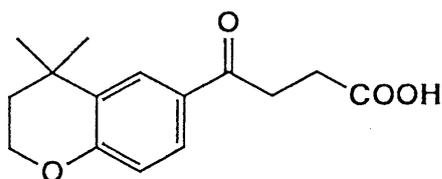
30

・ ^1H - N M R (400MHz, CDCl_3) (ppm) ;
 1.24(t, J=7.2Hz, 3H), 1.35(s, 6H), 1.83 ~ 1.88(m, 2H), 3.24(t, J=7.2Hz, 2H),
 4.10 ~ 4.21(m, 2H), 4.22 ~ 4.28(m, 2H), 6.80(d, J=8.4Hz, 1H),
 7.71(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.97(d, J=2.4Hz, 1H)

- オキソ - 6 - (4,4 - ジメチルクロマニル) 酪酸

【 0 1 6 8 】

【 化 6 2 】



40

【 0 1 6 9 】

- オキソ - 6 - (4,4 - ジメチルクロマニル) 酪酸エチル 32g のエタノール溶液 140m
 l に 5N 水酸化ナトリウム水溶液 14ml を室温にて加え、50 にて 5 時間攪拌した。反応混合
 物に水 100ml 及び 10% 塩酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗
 浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、得られる固体 23g をさらに精製す

50

ることなく、次の反応に使用した。

・融点；110～112

・ ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) (ppm)；

1.28(s, 6H), 1.82～1.87(m, 2H), 2.77(t, J=7.2Hz, 2H), 3.26(t, J=7.2Hz, 2H),

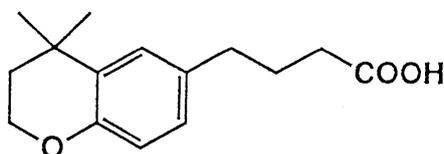
4.23～4.28(m, 2H), 6.81(d, J=8.8Hz, 1H), 7.71(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H),

7.97(d, J=2.4Hz, 1H)

4 - [6 - (4 , 4 - ジメチルクロマニル)] 酪酸

【 0 1 7 0 】

【 化 6 3 】



10

【 0 1 7 1 】

3 - [6 - (4 , 4 - ジメチルクロマニル)] プロピオン酸23gのジエチレングリコール溶液150mlにヒドラジーン水和物13.1g及び水酸化ナトリウム17gを室温にて加えた。180にて5時間加熱後、反応混合物を10%塩酸水溶液にそそぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；40%酢酸エチル/n-ヘキサン）で精製し、標記化合物19.5gを淡黄色油状物として得た。

20

・ ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) (ppm)；

1.32(s, 6H), 1.84(t, J=7.2Hz, 2H), 1.88～1.94(m, 2H), 2.38(t, J=7.2Hz, 2H),

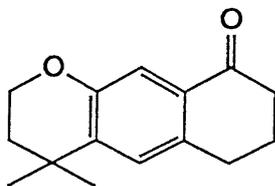
2.59(t, J=7.2Hz, 2H), 6.70(d, J=8.8Hz, 1H), 6.88(dd, J=8, 2.8Hz, 1H),

7.04(d, J=2.8Hz, 1H)

3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 5 , 5 - ジメチル - 8 - オキソ - 1 (2 H) - アン
トラセノン

【 0 1 7 2 】

【 化 6 4 】



30

【 0 1 7 3 】

4 - [6 - (4 , 4 - ジメチルクロマニル)] 酪酸9.2gの1,2-ジメトキシエタン溶液80mlに塩化チオニル8.7gを加えた。反応混合物を2時間加熱還流後、溶媒を留去し、得られた残留物を二硫化炭素50mlに溶解し、これに0にて塩化アルミニウム0.35gを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；10%酢酸エチル/n-ヘキサン）で精製し、標記化合物1.16gを淡黄色油状物として得た。

40

・ ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) (ppm)；

1.32(s, 6H), 1.83(t, J=7.0Hz, 2H), 2.06～2.14(m, 2H), 2.58(t, J=7.0Hz, 2H),

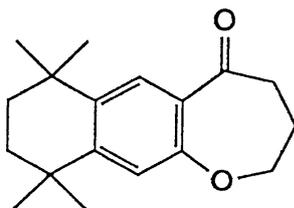
2.86(t, J=7.0Hz, 2H), 4.16(t, J=7.0Hz, 2H), 7.12(s, 1H), 7.43(s, 1H)

(参考例7) 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 7 , 7 , 1 0 , 1 0 - テトラメチルナフト
[2 , 3 - b] - 5 - オキソ - シクロヘプタ - 1 - オン

50

【 0 1 7 4 】

【 化 6 5 】



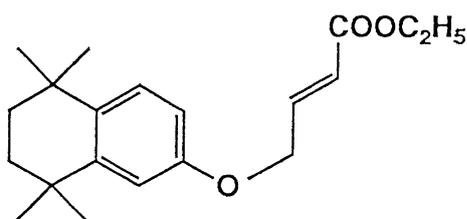
【 0 1 7 5 】

4 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチルナフトキシ)]
- 2 - ブテン酸エチル

10

【 0 1 7 6 】

【 化 6 6 】



20

【 0 1 7 7 】

5,6,7,8 - テトラヒドロ - 5,5,8,8 - テトラメチル - 2 - ナフトール 2.2g の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 30ml に炭酸カリウム 2.2g 及び 4 - プロモクロトン酸エチル 2.4g を室温にて加えた。50 にて 6 時間攪拌後、水 20ml を加え酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；10%ジエチルエーテル/n-ヘキサン）で精製し、標記化合物 1.8g を無色油状物として得た。

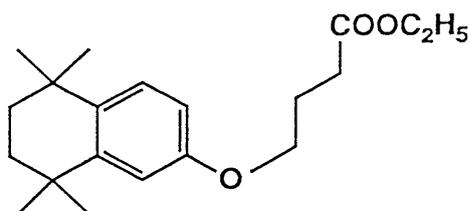
・ ^1H - NMR (400MHz, CDCl_3) (ppm) ;
1.24(s, 6H), 1.26(s, 6H), 1.30(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.56(s, 2H), 1.66(s, 2H),
4.00(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.66(s, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.22(dt, $J=16, 1.4\text{Hz}$, 1H),
6.69(dd, $J=8.8, 3.0\text{Hz}$, 1H), 6.84(d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.08(dt, $J=16, 4\text{Hz}$, 1H),
7.22(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H)

30

4 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチルナフトキシ)]
酪酸エチル

【 0 1 7 8 】

【 化 6 7 】



40

【 0 1 7 9 】

4 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチルナフトキシ)]
- 2 - ブテン酸エチル 1.8g のエタノール溶液 30ml に 10% パラジウム炭素 10.1g を加え、水素気流下室温で 23 時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過後、濾液の溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；10%ジエチルエー

50

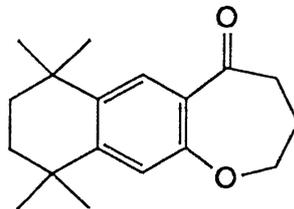
ル / n - ヘキサン) で精製し、標記化合物 1.04g を無色油状物として得た。

・ ^1H - NMR (400MHz, CDCl_3) (ppm);
 1.22 ~ 1.29 (m, 15H), 2.68 (s, 4H), 2.08 ~ 2.16 (m, 2H), 2.53 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H),
 3.99 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.16 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6.71 (dd, $J=8.7, 3.0\text{Hz}$, 1H),
 6.84 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H)

7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 7, 7, 10, 10 - テトラメチルナフト [2, 3 - b]
- 5 - オキシ - シクロヘプタ - 1 - オン

【 0 1 8 0 】

【 化 6 8 】



10

【 0 1 8 1 】

4 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフトキシ)]
 酪酸エチル 1.04g のエタノール溶液 30ml に 5N 水酸化ナトリウム水溶液 6 ml を室温にて加え、
 同温にて 19 時間攪拌した。反応混合物に水 15ml および 10% 塩酸水溶液を加え酢酸エチル
 で抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留
 去し、得られた残留物 0.63g をジメトキシエタン 30ml に溶解し、これに室温にて塩化チオ
 ニル 0.38g を加えた。反応混合物を 4 時間加熱還流後、溶媒を留去し、得られた残留物を
 二硫化炭素 10ml に溶解し、これに 0 にて塩化アルミニウム 0.35g を加えて、室温にて 2
 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で
 洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた固体残渣をメタノー
 ルで洗浄し、標記化合物 0.10g を淡黄色固体として得た。

20

・ 融点 ; 124 ~ 125

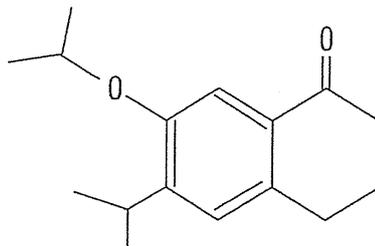
・ ^1H - NMR (400MHz, CDCl_3) (ppm);
 1.26 (s, 12H), 1.66 (s, 4H), 2.12 ~ 2.23 (m, 2H), 2.86 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H),
 4.20 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.74 (s, 1H)

30

(参考例 8) 7 - イソプロポキシ - 6 - イソプロピル - 1 - テトラロン

【 0 1 8 2 】

【 化 6 9 】



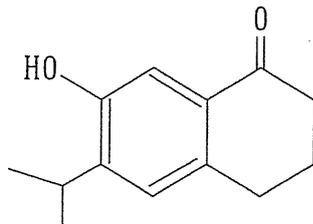
40

【 0 1 8 3 】

7 - ヒドロキシ - 6 - イソプロピル - 1 - テトラロン

【 0 1 8 4 】

【化70】



【0185】

10

塩化アルミニウム28gのジクロロメタン懸濁液(100ml)を氷冷し、エタンチオール20mlを加え、5分間攪拌した後、6-イソプロピル-7-メトキシ-1-テトラロン15.3gのジクロロメタン溶液(50ml)をゆっくりと滴下した。滴下終了後、室温にて3時間攪拌し、氷水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、有機相を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた固体残渣をn-ヘキサンで洗浄し、表記化合物8.5gを白色固体として得た。

・融点；149～150

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm) ;

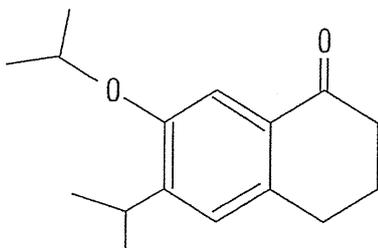
1.25(d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H), 2.06～2.15(m, 2H), 2.63(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H),
2.88(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.29～3.38(m, 1H), 6.42(s, 1H), 7.05(s, 1H),
7.63(s, 1H)

20

7-イソプロポキシ-6-イソプロピル-1-テトラロン

【0186】

【化71】



30

【0187】

7-ヒドロキシ-6-イソプロピル-1-テトラロン5.4gをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解し、炭酸カリウム7.3gおよび2-プロモプロパン4.3mlを加え、80℃で8時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒；5%酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製して、6.0gの黄色油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm) ;

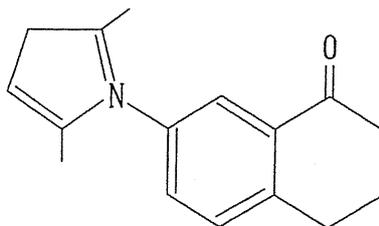
1.21(d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H), 1.33(d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H), 2.06～2.14(m, 2H),
2.60(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.88(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.28～3.38(m, 1H),
4.62～4.70(m, 1H), 7.03(s, 1H), 7.45(s, 1H)

40

(参考例9) 7-(2,5-ジメチル-ピロロ-1-イル)-1-テトラロン

【0188】

【化72】



【0189】

10

7 - アミノ - 1 - テトラロン3.3g及び2,5 - ヘキサジオン7.0gを氷酢酸30mlに溶解し、30分加熱還流した。室温まで放冷後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；5%酢酸エチル/n - ヘキサン）で精製することにより、4.3gの標記化合物を黄色固体として得た。

・融点；119~120

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm) ;

2.03(s, 6H), 2.16~2.24(m, 2H), 2.70(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.04(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H),

5.89(s, 2H), 7.30(dd, $J=8.9\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.36(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H),

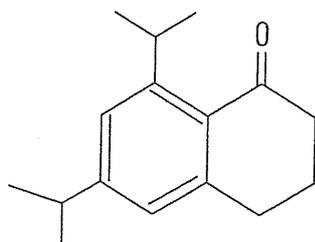
7.88(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H)

20

(参考例10) 6,8 - ジイソプロピル - 1 - テトラロン

【0190】

【化73】



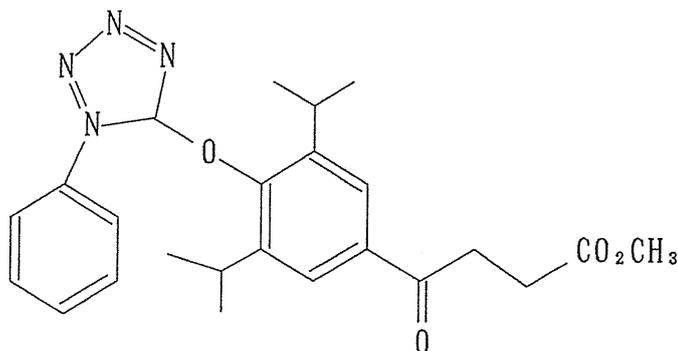
30

【0191】

3 - (3,5 - ジイソプロピル - 4 - (1 - フェニルテトラゾール - 5 - イルオキシ)ベンゾイル) プロピオン酸メチル

【0192】

【化74】



40

【0193】

3 - (4 - ヒドロキシ - 3,5 - ジイソプロピルベンゾイル) プロピオン酸メチル11gをN,N - ジメチルホルムアミド200mlに溶解し、5 - クロロ - 1 - フェニル - 1H - テトラ

50

ゾール8.15g及び炭酸カリウム10.4gを加え、90 で1時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（展開溶媒；20%酢酸エチル/n-ヘキサン）で精製し、14.1gの目的物を白色固体として得た。

・融点；122～123

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm)；

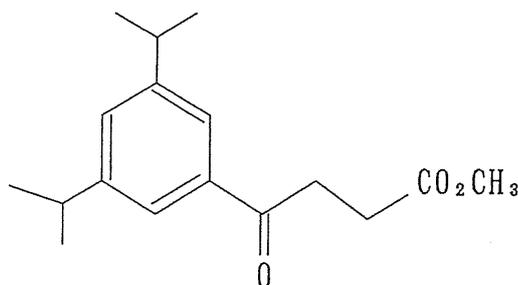
1.21(d, $J=6.5\text{Hz}$, 12H), 2.78(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.90～3.00(m, 2H),

3.35(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.72(s, 3H), 7.52～7.67(m, 3H), 7.83～7.90(m, 4H)

3 - (3,5 - ジイソプロピルベンゾイル) プロピオン酸メチル

【0194】

【化75】



10

20

【0195】

3 - [3,5 - ジイソプロピル - 4 - (1 - フェニルテトラゾール - 5 - イルオキシ) ベンゾイル] プロピオン酸メチル14.1gをベンゼン100mlに溶解し、10%パラジウム炭素10gを加え、 3 kg/cm^2 、室温で14時間水素添加した。触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ（展開溶媒；3%酢酸エチル/n-ヘキサン）で精製して6.4gの標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm)；

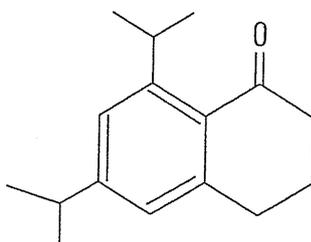
1.26(d, $J=6.5\text{Hz}$, 12H), 2.76(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.88～3.00(m, 2H),

3.32(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.71(s, 3H), 7.28(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.65(d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H)

6,8 - ジイソプロピル - 1 - テトラロン

【0196】

【化76】



30

40

【0197】

3 - (3,5 - ジイソプロピルベンゾイル) プロピオン酸メチル6.4gを出発原料として、参考例2と同様の方法により、標記化合物4.8gを褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm)；

1.22(d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H), 1.26(d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H), 2.02～2.09(m, 2H),

2.63(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.10～4.20(m, 1H), 6.93(s, 1H), 7.17(s, 1H)

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I
C 0 7 D 311/92 (2006.01) C 0 7 D 311/92 1 0 1
C 0 7 D 335/08 (2006.01) C 0 7 D 335/08
C 0 7 D 401/06 (2006.01) C 0 7 D 401/06

- (72)発明者 永井 光雄
茨城県つくば市二の宮4丁目6-3-511
- (72)発明者 日比 滋樹
茨城県つくば市二の宮2-6-1-102
- (72)発明者 菊地 浩一
茨城県つくば市稲荷前9-7つくばね第2寮210
- (72)発明者 菱沼 宇春
茨城県北相馬郡守谷町久保ヶ丘3-4-8
- (72)発明者 永川 純一
茨城県土浦市乙戸南1-22-8
- (72)発明者 浅田 誠
茨城県つくば市松代5-5-23
- (72)発明者 宮本 憲優
茨城県つくば市谷田部4692-14-201
- (72)発明者 飛弾 隆之
茨城県つくば市東新井34-6-202
- (72)発明者 小笠原 愛智
茨城県つくば市春日4-4-10-20-105
- (72)発明者 山津 功
茨城県牛久市柏田町3605-669

審査官 小林 均

(56)参考文献 特開平04-134043(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C 6 9 / 7 6、2 5 5 / 1 8
C 0 7 C 2 1 1 / 3 1、2 1 5 / 0 4、2 3 1 / 5 4、3 1 1 / 9 2、
/ 0 8、4 0 1 / 0 6
C A (S T N)、
R E G I S T R Y (S T N)