

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2006-151994

(P2006-151994A)

(43) 公開日 平成18年6月15日(2006.6.15)

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)
C O 7 J 75/00 (2006.01)		C O 7 J	75/00	4 C O 8 6
C O 7 J 7/00 (2006.01)		C O 7 J	7/00	4 C O 9 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/57 (2006.01)		A 6 1 K	31/57	
審査請求 有 請求項の数 16 O L (全 7 頁)				

(21) 出願番号	特願2006-38313 (P2006-38313)	(71) 出願人	500361375
(22) 出願日	平成18年2月15日 (2006.2.15)		ユーローセルティック エス. ア.
(62) 分割の表示	特願平5-515727の分割		ルクセンブルグ国 エル-2330 ルク
原出願日	平成5年2月22日 (1993.2.22)		センブルグ, プールバード ドゥ ラ
(31) 優先権主張番号	07/846,193		ペトリュス 122
(32) 優先日	平成4年3月4日 (1992.3.4)	(74) 代理人	100062144
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 青山 稔
		(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆
		(72) 発明者	スィード・ヘイサン・テイヒア
			アメリカ合衆国92656カリフォルニア
			、ラグナ・ニゲル、マデイラ・ウェイ24
			516番
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 3 α -ヒドロキシ-3 β -置換-プレグナンの製造法

(57) 【要約】

【課題】 プレグナン-3,20-ジオン化合物を3 α -ヒドロキシ-3 β -置換-プレグナンに変換する簡単な方法を提供すること。

【解決手段】 試薬の選択的使用により、保護されないジオンを化学選択的且つジアステレオ選択的に3(R)-プレグナン-3-スピロ-2'-オキシラン-20-オン中間体に変換する。この中間体を、次いで、第2段の反応により位置選択的に3 α -ヒドロキシ-3 β -置換-20-オン形に変換でき、これはさらに20-ケト位で修飾できる。この方法を通じ、各ケトン基は独立して処理される。これにより、課題を解決する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

20-ケト位置を保護することなく、プレグナン-3,20-ジオンの3-ケト位での化学選択的及びジアステレオ選択的反応を経て3(R)-プレグナン-3-スピロ-2'-オキシラン-20-オンを形成させること及び位置選択的形式で該3(R)-プレグナン-3-スピロ-2'-オキシラン-20-オンを開裂することによる3 α -ヒドロキシ-3 β -置換-プレグナンの製造法。

【請求項 2】

3 α -ヒドロキシ-3 β -メチル-プレグナン-20-オンの製造法であってその段階は、

(A) トリメチルスルホキソニウムヨージドをDMSO中NaHと、又はTHF中カリウムt-ブトキシドと反応させてイリドを形成させること、

(B) 該イリドをプレグナン-3,20-ジオンと反応させて3(R)-プレグナン-3-スピロ-2'-オキシラン-20-オンを形成させること、及び

(C) 該3(R)-プレグナン-3-スピロ-2'-オキシラン-20-オンを1,2-ジメトキシエタン中、ヨウ化ナトリウム及びトリブチル錫水素化物と反応させること、を含む。

【請求項 3】

3 α -ヒドロキシ-3 β -メチル-プレグナン-20-オンの製造法であって、その段階は、

(A) トリメチルスルホキソニウムヨージドをDMSO中NaHと又はTHF中カリウムt-ブトキシドと反応させてイリドを形成させること、

(B) 該イリドをプレグナン-3,20-ジオンと反応させて3(R)-プレグナン-3-スピロ-2'-オキシラン-20-オンを形成させること、及び

(C) 該3(R)-プレグナン-3-スピロ-2'-オキシラン-20-オンをTHF及びメタノールの混合物中、ヨウ化ナトリウム、水素ガス及び炭素上のパラジウムと反応させること、を含む。

【請求項 4】

3 α -ヒドロキシ-3 β -置換-プレグナン-20-オンの製造法であって、その段階は、

(A) トリメチルスルホキソニウムヨージドを適当な溶媒中、適当な塩基と反応させてイリドを形成させること、

(B) 該イリドをプレグナン-3,20-ジオンと反応させて3(R)-プレグナン-3-スピロ-2'-オキシラン-20-オンを形成させること、及び

(C) 該3(R)-プレグナン-3-スピロ-2'-オキシラン-20-オンを適当な溶媒中、該オキシランの3'位で反応しうる求核試薬と反応させて該オキシラン環を開裂すること、を含む。

【請求項 5】

段階(A)の適当な塩基がNaH、カリウムt-ブトキシド及びNaNH₂からなる群から選択される、請求項4の方法。

【請求項 6】

段階(C)の求核試薬がアルコキシド、チオアルコキシド、アジド、イソシアニド、アミン及びハライドアニオンからなる群から選択される、請求項4の方法。

【請求項 7】

3 α -ヒドロキシ-3 β -置換-プレグナン-20-オンが3 β -エチル基を含み、段階(C)の求核試薬がジメチルリチウムカプレートである、請求項6の方法。

【請求項 8】

3 α -ヒドロキシ-3 β -置換-プレグナン-20-オンが3 β -ブロモメチル基を含

10

20

30

40

50

み、段階 (C) の求核試薬が臭化ナトリウムである、請求項 6 の方法。

【請求項 9】

3 α -ヒドロキシ-3 β -置換-プレグナン-20-オンが 3 α -アジドメチル基を含み、段階 (C) の求核試薬がナトリウムアジド又はトリメチルシリルアジドである、請求項 6 の方法。

【請求項 10】

3 α -ヒドロキシ-3 β -置換-プレグナン-20-オンが 3 β -プロピル基を含み、段階 (C) の求核試薬がジエチルリチウムカプレートである、請求項 6 の方法。

【請求項 11】

3 α -ヒドロキシ-3 β -置換-プレグナン-20-オンが 3 β -トリフルオロエチル-オキシメチル基を含み、段階 (C) の求核試薬がナトリウムトリフルオロエトキシドである、請求項 6 の方法。 10

【請求項 12】

3 α -ヒドロキシ-3 β -置換-プレグナン-20-オンが 3 β -ヨードメチル基を含み、段階 (C) の求核試薬がヨウ化ナトリウムである、請求項 6 の方法。

【請求項 13】

3 β -ヨードメチル基をさらにナトリウムベンゾキシドと反応させて 3 β -ベンジルオキシ基を形成させる、請求項 12 の方法。

【請求項 14】

3 β -ベンジルオキシ基を水素化分解して 3 β -ヒドロキシル基を形成させる、請求項 13 の方法。 20

【請求項 15】

3 β -ヨードメチル基をさらにナトリウムメトキシドと反応させて 3 β -メトキシメチル基を形成させる、請求項 12 の方法。

【請求項 16】

3 α -ヒドロキシ-3 β -置換-プレグナン-20-オンの 20-ケト基を、該オキシラン環の形成後、さらに還元し、縮合し、酸化し、置換し、又は離脱する、請求項 4 の方法。

【発明の詳細な説明】 30

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は γ -アミノ酪酸 (BABA) レセプター-塩化物イオノファ複合体 (GR 複合体) を經由する動物脳興奮性を調節するのに有用な組成物及び化合物の製造法に向けられる。

【0002】

種々のステロイド誘導体、例えば 3 α -ヒドロキシ-3 β -メチル-5 α -プレグナン-20-オンは、種々の生理活性を有する GR 複合体を刺激するのに有効であることを示している。米国出願番号第 07/745,216、07/521,724 及び 07/379,047 参照、引用して明細書記載の一部とする。本化合物及び他の 3 α -ヒドロキシ-3 β -置換-プレグナンを製造する標準的方法は、2つのケト基を有する化合物が他のケト基での反応に先立ち一つの基を保護し、3 β -置換-プレグナンを生成する段階を含む。この工程中、20-ケト基を保護する一方法がそれをエチレンケタール基に変更する。米国特許第 3,953,429 号参照。この方法の欠点は、原料のロスに伴う 2つの段階-3-ケト位での反応前の保護及び反応後の脱保護-を含む。 40

【0003】

我々は、20-オン基の保護を必要としない 3 α -ヒドロキシ-3 β -置換-プレグナンの新規製造法を発見した。この方法により、各ケト基は独立して処置される。種々の基を 3 β 位に置換できる。20 位のケトンも独立した方法で修飾できる。

【0004】

発明の要約

本発明は、プレグナン-3,20-ジオン化合物を3 α -ヒドロキシ-3 β -置換-プレグナンに変換する簡単な方法を提供する。試薬の選択的使用により、非保護ジオンを化学選択的且つジアステレオ選択的に3(R)-プレグナン-3-スピロ-2'-オキシラン-20-オン中間体に変換する。この中間体は、次いで、二次セットの反応により、レギオ選択的に3 α -ヒドロキシ-3 β -置換-20-オン形に変換でき、これはさらに20-ケト位で修飾できる。

【0005】

この方法を通じ、各ケト基は独立に処置できる。同時にケトン修飾することにより、各部位で所望の立体特異性を得ることができる。

【0006】

詳細な説明

本反応の出発物質はプレグナン-3,20-ジオンである。第1段階は3位のケトンをおキシランに変換する。

【0007】

この反応には、コリー試薬(Corey's reagent)と塩基を適当な非プロトン性極性溶媒中で混合してイリドを形成する。「ジメチルスルホキシニウム・メチリド・アンド・ジメチルスルホニウム・メチリド・ホーメイション・アンド・アプリケーション・ツー・オーガニック・シンセシス」ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ、87、1354-1364、1965。イリドを選び抜いた溶媒に懸濁又は溶解したプレグナン-3,20-ジオンと混合する。十分な試薬を提供してケトンの完全な反応を行わせる量のイリドを生成する。イリドを生成するのに用いる塩基の量は、イリドの形成後、未反応の塩基が残らないように選ぶべきである。反応は乾燥雰囲気中、例えば、窒素又はアルゴンガス下、乾燥溶媒と共に(水の不存在で)実施する。イリド形成及び続くケトンとの反応の時間及び温度は適当な分析技術、例えばTLC又はHPLCを用いるケトン出発物質の減少又はオキシラン生成物の形成をモニターすることにより測定する。

【0008】

試薬は、化学選択的に反応して3-ケト基のみをおキシランに選択的に変換する全てのコリー試薬である。試薬は、又、3-ケト基を所望のおキシラン、本件では、3(R)-プレグナン-3-スピロ-2'-オキシラン-20-オンにジアステレオ選択的に変換する能力について選択する。本試薬は好ましくはトリメチルスルホキシニウムヨージドであるが、適当なものと選択的に反応する全ての当量の試薬である。

【0009】

試薬を、適当な非プロトン性極性溶媒、例えばポリエーテル、アミド、リン酸アミド、スルホキシド、スルホランに溶解する。特別な例は、ジメチルスルホキシド(DMSO)、テトラヒドロフラン(THF)、ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA)、スルホラン、N-メチルピロリジン、ジオキサン、ジメトキシエタン(DME)及びジメチルホルムアミド(DMF)である。

【0010】

塩基はイリドを形成するためにコリー試薬からプロトンを除くのに十分に高い塩基性であるように選択する。適当な塩基の例は、NaH、カリウムt-ブトキシド、及びNaNH₂である。

【0011】

次いで、オキシラン基をレギオ選択的に開いて3 α -ヒドロキシ-3 β -置換化合物を形成する。反応は乾燥雰囲気中、例えば窒素又はアルゴンガス下、乾燥溶媒と共に(水の不存在で)実施する。反応時間及び温度は、分析技術、例えばHPLC又はTLCによりモニターして、完全な反応を保証するのに十分なものである。

【0012】

オキシランの開裂は、残余の20-オン基に影響を及ぼすことなくオキシランを開裂する適当な求核試薬との反応により実施する。好ましい求核試薬は、アルコキシド、チオアルコキシド、アジド、シアニド、イソシアニド、アミド及びハライドアニオン、例えばイ

10

20

30

40

50

オジドである。ボニリ等、「ア・ファシル・ケモ・アンド・レジオセレクトィブ・レダクティブ・オープニング・オブ・1,2エポキシズ・ピア・フリー・ラジカル・レアクション、」テトラヘドロン・レターズ、29、819-822、1988。

【0013】

オキシランは、所望により開裂し、次いで、3β-メチル化合物に変換できる。水素化分解は、水素ガスと適当な触媒により実施できる。そのような触媒の例は、適当な溶媒に溶解した遷移金属、例えばパラジウム及び白金である。触媒は活性炭への複合体とし提供できる。C-X結合(式中、Xはハライドを示す)の還元用の他の試薬はトリアルキル錫水素化物を含む。

【0014】

所望により、水素化分解の間、副生成物として形成する酸を除去するために、オキシラン環を開裂後、反応物に弱塩基、例えば酢酸ナトリウムを加えることができる。

【0015】

求核試薬も3'位でオキシランに加えることができる。例えば3β-エチル化合物はジメチルリチウムカプレートを用い生成でき、3β-ブロモメチル化合物は臭化ナトリウムを用い生成でき、3β-アジドメチル化合物はナトリウムアジド又はトリメチルシリルアジドを用い生成でき、3β-プロピル化合物はジエチルリチウムカプレートを用い生成できる。求核試薬は環の開裂について所望の基を位置選択的に提供する能力で選択する。

【0016】

反応を促進するため十分な量の試薬を溶解することができる全ての溶媒が適当である。適当な溶媒の例は、1,2-ジメトキシエタン並びにTHFとメタノールの組合せである。非プロトン性極性溶媒は、遷移状態を安定化することにより反応を増進し、従って好ましい。

【0017】

本方法の以下の例は、説明の目的のために提供する。当業者は他の試薬、溶媒及び塩基を置き換えることができることを認識するであろう。加えて、当業者は類似の出発化合物も用いることができることを認識するであろう。

【0018】

実施例1

(3R)-5α-プレグナン-3-スピロ-2'-オキシラン-20-オン

DMSO(75ml)中、トリメチルスルホキシニウムヨージド(5290g、24.04mmol)の攪拌溶液に、室温で、NaH(97%、488mg、19.72mmol)を一度に加えた。10分後、澄明な溶液となった得られる混合物を窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。次いで、DMSO(40ml+すすぎ用10ml)中5α-プレグナン-3,20-ジオン(1538g、4860mmol)の懸濁液を圧力均一ロートを通して滴加した。こうして得た混合物、それは完全には澄明ではなかった、を窒素雰囲気下、室温で全部で2.5時間攪拌したが、1.5時間後TLC(3:1ヘキサン/EtOAc)は出発物質の完全な消失を示した。次いで、混合物を氷/水に注ぎ、エーテル(×3)で抽出した。混合した有機相を水(×3)及び食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下に蒸発させて固体を得た。最終的に熱1:1メタノール/アセトン(50ml)から再結晶して白色結晶としてエポキシド(1176g、73%)を得た。

【0019】

実施例2

(3R)-5α-プレグナン-3-スピロ-2'-オキシラン-20-オン

機械的攪拌を備え、アルゴン雰囲気下で満たした乾燥三つ口フラスコに、400mlの乾燥テトラヒドロフランと34.0g(0.29mol)のカリウムt-ブトキシドを入れた。溶液を30分間攪拌後、63.1g(0.29mol)のトリメチルスルホキシニウムヨージドを加え、懸濁液を外界温度で2.0時間攪拌し、不均質混合物を得た。15-20℃に冷却した分離フラスコ中、400ml乾燥テトラヒドロフラン中80.0g(0.26mol)の粉末5α-プレグナン-3,20-ジオンのスラリーとした。次いで、イリドをステロイドスラリーに

10

20

30

40

50

緩やかに加え、1.5時間外界温度で攪拌した。反応はTLCにより追跡した。次いで、固体ヨー化ナトリウムと未反応のトリメチルスルホキソニウムヨージドを濾過(高速紙)又はデカンテーションにより除去した。固体を酢酸エチルで洗浄して有機層を混合し、又はジクロロメタンで洗浄して洗浄物をジクロロメタン抽出物に加えた。反応溶媒を蒸発器で除き、固体物質を得た。次いで、固体をリン酸緩衝液(pH 7.5)(1.2 g(8.7 mmol) KH_2PO_4 及び 3.55 g(30.4 mmol) Na_2HPO_4 (無水物) 1 l 水中)で洗浄し、次に、1.5 l ジクロロメタン、及び 500 ml 水に取り出した。両層を分離し、保存した。次いで、有機層をリン酸緩衝液(2×、pH 7.5)及び 300 ml 飽和食塩水で洗浄した。乳化液を形成した場合は、さらにジクロロメタン(又はメタノール)を加えて乳化液が別れるのを助けた。混合した水性洗浄液をジクロロメタン(2× 200 ml)で逆抽出した。混合した有機性フラクションを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発器で除去し、灰色がかった白色固体を得、これをメタノール又はエタノールから再結晶した。

10

【0020】

実施例 3

3 α -ヒドロキシ-3 β -メチル-5 α -プレグナン-20-オン

無水1,2-ジメトキシエタン(DME)(5 ml)中(3R)-5 α -プレグナン-3-スピロー-2'-オキシラン-20-オン(101 mg、0.305 mmol)及びNaI(115 mg、0.767 mmol)の溶液(明黄色)に室温でt-Bu₃SnH(0.22 ml、0.238 g、0.818 mmol)を加えた。反応溶液は無色となった。次いで、アゾビスイソブチルニトリル(AIBN)(10 mg、0.061 mmol)を加えた。得られる溶液を窒素雰囲気下で21時間還流し、その時点でTLC(3:1ヘキサン/アセトン)は反応の完了を示した。反応をメタノールで止め、混合物を真空下に除去して油を得、これはエーテルに溶解しなかった。CH₂Cl₂を加えると溶液となり、これを水、1N HCl及び飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)、濾過し、減圧下に白色固体まで濃縮した。勾配フラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン、7:1ヘキサン/アセトン、5:1ヘキサン/アセトン)により精製して標題化合物(93 mg、92%)を得た。

20

【0021】

実施例 4

3 α -ヒドロキシ-3 β -メチル-5 α -プレグナン-20-オンの製造

適当な大きさのフラスコに100 g(0.316 mol)の5 α -プレグナン-3-スピロー-2'-オキシラン-20-オン、70 g(0.47 mol)ヨー化ナトリウム、40 mg(0.7 mol)水酢酸、及び1.5 lの50:50テトラヒドロフラン/メタノールを入れた。溶液を65℃で1-2時間攪拌した。反応をTLC(25% EtOAc/ヘキサン、n-相シリカ、展開ヨウド、近似Rfエポキシド0.75ヨージド0.65)により追跡した。反応フラスコを不活性ガスでよく一掃したのち、触媒をセライトの床を通す濾過により除去した。触媒を除去するとき、触媒を湿らせた状態に保つよう注意した。又、触媒を大量に充填するため、セライトの除去による濾過の別方法を時々用い触媒をリサイクルさせた。フィルターケーキをテトラヒドロフラン又はメチレンクロリドで数回すすいだ。次いで、反応混合物を乾燥近くまで濃縮し、メチレンクロリドに取り、蒸留水(2×)ですすぎ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤の除去後、溶媒を回転蒸発器(rotovaporator)で除去した。桃白色がかった生成物をエタノールから再結晶した。次いで、物質を脱色炭で脱色し、有色不純物を除去した。

30

40

フロントページの続き

- (72)発明者 マイケル・ブルース・ボルガー
アメリカ合衆国 9 0 7 2 0 カリフォルニア、ロス・アラミトス、ローウェナ・ドライブ 3 4 1 1 番
- (72)発明者 リチャード・バスウェル
アメリカ合衆国 9 5 4 0 9 カリフォルニア、サンタ・ローザ、ジャック・ロンドン・ドライブ 1 5 8 番
- (72)発明者 リチャード・ゲイブリエル
アメリカ合衆国 0 2 1 7 3 マサチューセッツ、レキシントン、スプリング・ストリート 1 2 8 番
- (72)発明者 ジェイ・スターンズ
アメリカ合衆国 9 5 4 0 3 カリフォルニア、サンタ・ローザ、インダストリアル・ドライブ 3 3 3 1 番

Fターム(参考) 4C086 AA04 DA10 ZA01 ZC02
4C091 AA01 BB01 CC01 DD01 EE02 EE03 EE04 FF01 GG01 HH01
JJ03 KK01 LL01 MM03 NN01 PA02 PA05 PB02 QQ01 RR08