

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-529152

(P2010-529152A)

(43) 公表日 平成22年8月26日(2010.8.26)

(51) Int.Cl.

C07J 41/00 (2006.01)
C07J 53/00 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)
A61P 5/34 (2006.01)

F 1

C07J 41/00
C07J 53/00 C S P
A61K 31/56
A61P 15/18
A61P 5/34

テーマコード(参考)

4C084
4C086
4C091

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-511525 (P2010-511525)
(86) (22) 出願日 平成20年6月4日 (2008.6.4)
(85) 翻訳文提出日 平成22年2月3日 (2010.2.3)
(86) 國際出願番号 PCT/EP2008/004428
(87) 國際公開番号 WO2008/151745
(87) 國際公開日 平成20年12月18日 (2008.12.18)
(31) 優先権主張番号 102007027636.4
(32) 優先日 平成19年6月12日 (2007.6.12)
(33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

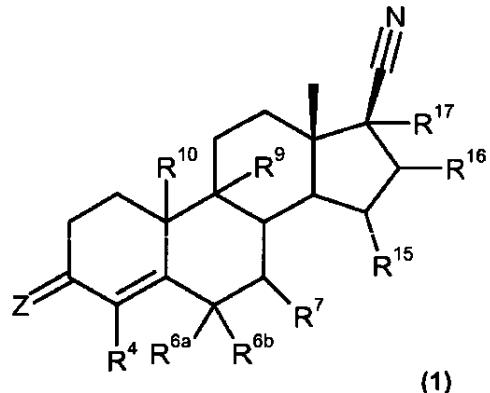
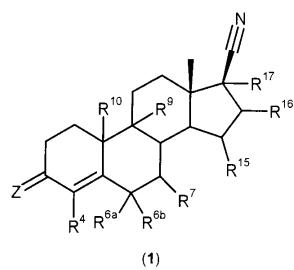
(71) 出願人 300049958
バイエル・シエーリング・ファーマ アク
チエンゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国 テーー 13353 ベ
ルリン ミューラーシュトラーセ 178
(74) 代理人 100099759
弁理士 青木 篤
(74) 代理人 100077517
弁理士 石田 敬
(74) 代理人 100087871
弁理士 福本 積
(74) 代理人 100087413
弁理士 古賀 哲次
(74) 代理人 100108903
弁理士 中村 和広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 17β -シアノ-18a-ホモ-19-ノルアンドロスト-4-エン誘導体、その使用及び該
誘導体を含む医薬

(57) 【要約】

一般化学式1：



[式中、

Zは、O、2つの水素原子、NOR及びNNHSO₂

Rを含む群より選ばれ、

Rは、水素又はC₁ - C₄ - アルキルであり；R⁴は、水素又はハロゲンであり；

更に、

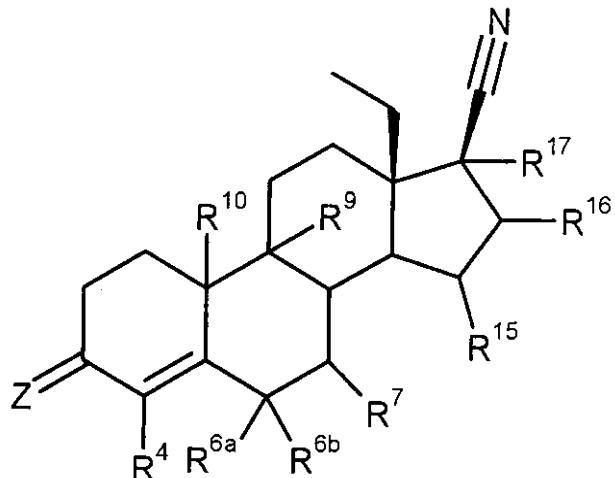
R^{6a}、R^{6b}は一緒にメチレン又は1,2-エタンジイルを形成するか、又はR^{6a}は水素であり、

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般化学式 1 :

【化 1】



(1)

10

20

[式中、

Z は、O、2つの水素原子、NOR 及び $NNHSO_2R$ を含む群より選ばれ、R は、水素又は $C_1 - C_4$ - アルキルであり；R⁴ は、水素又はハロゲンであり：

更に、

R^{6a}、R^{6b} は一緒になってメチレン又は 1,2-エタンジイルを形成するか、又は R^{6a} は水素であり、かつ R^{6b} は水素、メチル及びヒドロキシメチレンを含む群より選ばれ、そして

30

R⁷ は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_3$ - アルケニル及びシクロプロピルを含む群より選ばれ、あるいは

30

R^{6a} は水素であり、R^{6b} 及び R⁷ は一緒になってメチレンを形成するか又は C⁶ と C⁷ との間の二重結合の形成がなく；R⁹、R¹⁰ は、水素であるか、又は C⁹ と C¹⁰ との間の二重結合の形成がなく；R¹⁵、R¹⁶ は、水素であるか、又は一緒になってメチレンを形成し；R¹⁷ は、水素、 $C_1 - C_4$ - アルキル及びアリルであり；置換基 R⁴、R^{6a}、R^{6b}、R⁷、R¹⁵、R¹⁶ 及び R¹⁷ のいずれか 1 つは、水素でないか、又は R^{6a} 及び R⁷ は C⁶ と C⁷ との間の二重結合の形成がないか、又は C¹ と C² との間の二重結合の形成がない。]

40

で表される 17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン誘導体、並びにその溶媒和物、水和物、立体異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー及び塩。

【請求項 2】

R¹⁵ 及び R¹⁶ が一緒になってメチレンを形成する、請求項 1 記載の 17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン誘導体。

【請求項 3】

Z が、O、NOR 及び $NNHSO_2R$ を含む群より選ばれる、請求項 1 又は 2 記載の 17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン誘導体。

【請求項 4】

50

ZがOを示す、請求項1～3のいずれか1項記載の17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン誘導体。

【請求項5】

R⁴が水素又は塩素である、請求項1～4のいずれか1項記載の17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン誘導体。

【請求項6】

R^{6a}、R^{6b}が一緒になって1,2-エタンジイルを形成するか、又は各場合において水素である、請求項1～5のいずれか1項記載の17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン誘導体。

【請求項7】

R⁷が、水素及びメチルを含む群より選ばれる、請求項1～6のいずれか1項記載の17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン誘導体。

【請求項8】

R^{6b}及びR⁷が一緒になってメチレンを形成する、請求項1～7のいずれか1項記載の17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン誘導体。

【請求項9】

R¹⁷が水素及びメチルを含む群より選ばれる、請求項1～8のいずれか1項記載の17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン誘導体。

【請求項10】

以下：

17 - シアノ - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン、

17 - シアノ - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン、

17 - シアノ - 6 - ヒドロキシメチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン、

17 - シアノ - 6 , 6 - エタンジイル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン、

17 - シアノ - 6 , 7 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン、

17 - シアノ - 6 , 7 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン、

17 - シアノ - 17 - メチル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン、

17 - シアノ - 17 - エチル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン、

17 - シアノ - 7 - メチル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン、

17 - シアノ - 7 - エチル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン、

17 - シアノ - 7 - エチル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン、

17 - シアノ - 6 , 7 ; 15 , 16 - ビスマチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン、

17 - シアノ - 6 , 7 ; 15 , 16 - ビスマチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン、

17 - シアノ - 7 - シクロプロピル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン、

17 - シアノ - 7 - シクロプロピル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン、

10

20

30

40

50

17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - ジエン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 15, 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロス
 タ - 4, 6 - ジエン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 7 - ビニル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン
 - 3 - オン、
 17 - シアノ - 7 - ビニル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン
 - 3 - オン、
 17 - シアノ - 17 - メチル - 15, 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 -
 ノル - アンドロスタ - 4, 6 - ジエン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 7, 17 - ビスマチル - 15, 16 - メチレン - 18a - ホ
 モ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 7 - エチル - 17 - メチル - 15, 16 - メチレン - 18a
 - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 7 - エチル - 17 - メチル - 15, 16 - メチレン - 18a
 - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 7 - メチル - 15, 16 - メチレン - 7 - ビニル - 18a -
 ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 7 - メチル - 15, 16 - メチレン - 7 - ビニル - 18a -
 ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 7 - シクロプロピル - 17 - メチル - 15, 16 - メチレン
 - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 7 - シクロプロピル - 17 - メチル - 15, 16 - メチレン
 - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 17 - メチル - 6, 7 - 15, 16 - ビスマチレン - 18
 a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 17 - メチル - 6, 7 - 15, 16 - ビスマチレン - 18
 a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 17 - エチル - 15, 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 -
 ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 17 - エチル - 7 - メチル - 15, 16 - メチレン - 18a
 - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 17 - エチル - 7 - メチル - 15, 16 - メチレン - 18a
 - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 7, 17 - ビスマチル - 15, 16 - メチレン - 18a - ホ
 モ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 7, 17 - ビスマチル - 15, 16 - メチレン - 18a - ホ
 モ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 17 - エチル - 15, 16 - メチレン - 7 - ビニル - 18a
 - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 17 - エチル - 15, 16 - メチレン - 7 - ビニル - 18a
 - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 7 - シクロプロピル - 17 - エチル - 15, 16 - メチレン
 - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 7 - シクロプロピル - 17 - エチル - 15, 16 - メチレン
 - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - シアノ - 7 - エチル - 6, 7 - 15, 16 - ビスマチレン - 18a
 - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、及び
 17 - シアノ - 7 - エチル - 6, 7 - 15, 16 - ビスマチレン - 18a
 - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン
 を含む群より選ばれる、請求項1記載の 17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - ア 50

ンドロスト - 4 - エン誘導体。

【請求項 1 1】

経口避妊のための、及び月経閉止前の、月経閉止に近い及び月経閉止後の症状の治療のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項記載の 1 7 - シアノ - 1 8 a - ホモ - 1 9 - ノル - アンドロスト - 4 - エン誘導体の使用。

【請求項 1 2】

前記医薬が黄体ホルモン作用及び抗ミネラルコルチコイド作用を有する、請求項 1 1 記載の使用。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項記載の少なくとも 1 つの 1 7 - シアノ - 1 8 a - ホモ - 1 9 - ノル - アンドロスト - 4 - エン誘導体及び少なくとも 1 つの好適な薬学的に無害な添加物を含む、医薬。

【請求項 1 4】

少なくとも 1 つのエストロゲンを更に含む、請求項 1 3 記載の医薬。

【請求項 1 5】

前記エストロゲンが、エチニルエストラジオールである、請求項 1 4 記載の医薬。

【請求項 1 6】

前記エストロゲンが、天然エストロゲンである、請求項 1 4 記載の医薬。

【請求項 1 7】

前記天然エストロゲンが、エストラジオールである、請求項 1 6 記載の医薬。

【請求項 1 8】

前記天然エストロゲンが、エストラジオール吉草酸塩である、請求項 1 6 記載の医薬。

【請求項 1 9】

前記天然エストロゲンが、複合化エストロゲンである、請求項 1 6 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ある 1 7 - シアノ - 1 8 a - ホモ - 1 9 - ノル - アンドロスト - 4 - エン誘導体、その使用、並びに該誘導体を含み、黄体ホルモン作用を有する、例えば月経閉止前の、月経閉止に近い及び月経閉止後の、及び月経前の症状の治療のための医薬に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

文献から、例えば 1 9 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン又はその誘導体から得られるステロイド構造に基づく黄体ホルモン、抗ミネラルコルチコイド、抗アンドロゲン又は抗アンドロゲン作用を有する化合物は知られている（ステロイド構造の番号付けは例えば Fresenius / Gorlitz , 第 3 版 , 1991 "Organic chemical nomenclature , 第 60 頁）。

【0 0 0 3】

従って、WO 2006072467 A 1 は、例えば、経口避妊薬、及び月経停止症状の治療のために製造において使用してきた、黄体ホルモン作用を有する、化合物 6 , 7 - 1 5 , 1 6 - ジメチレン - 3 - オキソ - 1 7 - プレゲン - 4 - エン - 2 1 , 1 7 - カルボラクトン（ドロスピレノン）を記載する。ゲスターーゲン受容体に対する比較的低親和性及びその比較的高い排卵 - 阻害用量を考慮すると、ドロスピレノンは、避妊薬中に含まれるが、3 mg の比較的高い日量に含まれる。ドロスピレノンは、更に、黄体ホルモン作用に加えて、アルドステロン - アンタゴニスト作用（抗ミネラルコルチコイド）及び抗アンドロゲン作用を有する点で、識別される。これらの 2 つの性質は、ドロスピレノンを、天然ゲスターーゲンプロゲステロンに対するその薬理学的プロファイルにおいて非常に類似させるが、非類似のドロスピレノンは経口的には十分に生物学的に利用可能でない点で、似ていない。投与されるべき用量を低減させるために、WO 200607246

10

20

30

40

50

7 A 1 では、ドロスピレノンよりも高い黄体ホルモン能力を有する 18 - メチル - 19 - ノル - 17 - プレゲン - 4 - エン - 21 , 17 - カルボラクトン及びこれを含む医薬調製物が更に提案される。

【0004】

加えて、例えば、U.S.-A.3,705,179 は、抗アンドロゲン活性を有し、アンドロゲンに関連する疾患の治療のために好適である、ステロイドを開示している。

【0005】

D.E.22,26,552 B.2 には、外因性の性質を有する、プロゲストミメティック、抗アンドロゲン及び抗エストロゲン作用を示す 17 - シアノ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン化合物が記載されている。

10

【発明の概要】

【0006】

本発明の目的は、ゲスターーゲン受容体への強い結合を有する化合物を入手することである。更に、該化合物はまた、好ましくは、抗ミネラルコルチコイド作用を有する。

【0007】

本目的は、請求項 1 に記載の新規の 17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン誘導体、請求項 11 に記載の該新規誘導体の使用、及び請求項 13 の少なくとも 1 つの新規誘導体を含む医薬によって達成される。本発明の有利な実施態様は従属項に示されている。

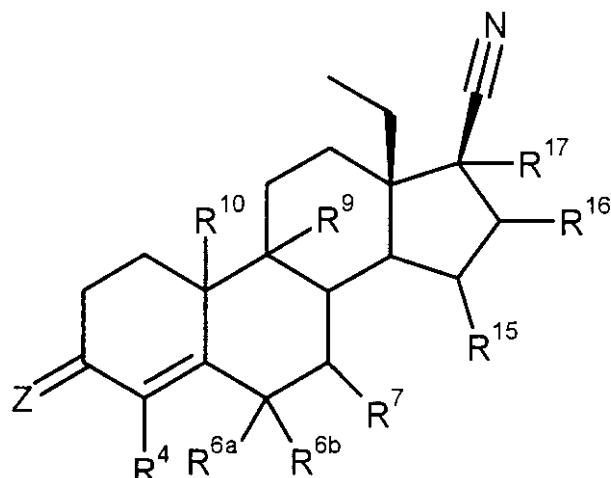
【0008】

20

従って、一般化学式 1 :

【0009】

【化1】



(1)

30

【0010】

【式中、

Z は O、2 つの水素原子、NOR 及び NNHSO₂R を含む群より選ばれ、

R は水素又は C₁ - C₄ - アルキルであり；

R⁴ は、水素又はハロゲンであり：

更に、

R^{6a}、R^{6b} は一緒になってメチレン又は 1,2 - エタンジイルを形成するか、又は R^{6a} は水素であり、かつ R^{6b} は水素、メチル及びヒドロキシメチレンを含む群より選ばれ、そして

40

50

R⁷ は、水素、C₁ - C₄ アルキル、C₂ - C₃ - アルケニル及びシクロプロピルを含む群より選ばれ、あるいは

R⁶^a は水素であり、R⁶^b 及び R⁷ は一緒になってメチレンを形成するか又は C⁶ と C⁷ との間の二重結合の形成がなく；

R⁹、R¹⁰ は、水素であるか、又は C⁹ と C¹⁰ との間の二重結合の形成がなく；

R¹⁵、R¹⁶ は、水素であるか、又は一緒になってメチレンを形成し；

R¹⁷ は、水素、C₁ - C₄ - アルキル及びアリルであり；

置換基 R⁴、R⁶^a、R⁶^b、R⁷、R¹⁵、R¹⁶ 及び R¹⁷ のいずれか 1 つは、水素でないか、又は R⁶^a 及び R⁷ は C⁶ と C⁷ との間の二重結合の形成がないか、又は C¹ と C² との間の二重結合の形成がない。】

で表される 17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン誘導体、並びにその溶媒和物、水和物、立体異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー及び塩に関する。

【発明を実施するための形態】

【0011】

一般化学式 1 の新規誘導体の C 環系の番号付けは、例えば Fresenius, loc, cit に記載されている、ステロイド環系の番号付けに習慣的に従う。クレームに示されたラジカルの番号付けは、該誘導体の C 環系に対する結合位置に同じように対応する。例えば、ラジカル R⁴ は、該新規誘導体の C⁴ - 位に結合する。

【0012】

Z について定義された基に関して、各場合において基 NOR 及び NNHSO₂R は、=NOR 及び =N - NH - SO₂R のように、該誘導体の C 骨格に対する N を介する二重結合を用いて結合する。

【0013】

C₁ - C₄ - アルキルは、各々の場合に、直鎖又は分枝のアルキルラジカル、すなわち、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - プチル、イソブチル又は tert - ブチルを意味するものとして理解される。メチル、エチル及び n - プロピルは、特に好みしい。17 位に結合されたアルキルラジカルは、この場合、R¹⁷ がトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、n - ヘプタフルオロプロピル、イソヘプタフルオロプロピル、n - ノナフルオロブチル、イソノナフルオロブチル及び tert - ノナフルオロブチルであり得るよう、更に、パーフルオロ化され得る。

【0014】

C₂ - C₃ - アルケニルは、好ましくは、ビニル又はアリルを意味すると理解される。

【0015】

ハロゲンは、各々の場合において、フッ素、塩素、臭素又はヨードを意味すると理解される。

【0016】

異性体は、同一の化学式の化合物であるが、化学構造が異なる。明確に、すべての可能な異性体及び異性体混合物（ラセミ体）も追加的に含まれ、17 - シアノ位は新規誘導体において特定される。

【0017】

一般的に、構造異性体と立体異性体とは識別される。構造異性体は同一の化学式を有するが、その原子又は原子基の結合方法が異なる。これらは、機能性異性体、位置異性体、互変異性体又は結合異性体を含む。原則的に、立体異性体は、同一の構造（構成）を有し、よって、それはまた同一の化学式を有するが、原子の空間配置が異なる。一般的に、配置異性体と配座異性体とは識別される。配置異性体は、結合切断によって互いに変換され得るにすぎない立体異性体である。これらは、エナンチオマー、ジアステレオマー及び E / Z (シス / トランス) 異性体を含む。エナンチオマーは、互いに像と鏡像として働き、対称平面を有さない、立体異性体である。エナンチオマーでないすべての立体異性体は、ジアステレオマーとして指定される。二重結合上の E / Z (シス / トランス) 異性体は、

具体的なケースである。配座異性体は、单一結合の回転によって互いに変換され得る立体異性体である。互いに異性の種類の表現については、IUPAC規則、セクションE(Pure Appl. Chem. 45, 11-30 (1976))を参照。

【0018】

一般化学式1を有する新規誘導体も、可能な互変異性体を含み、E又はZ異性体を含み、あるいはキラル中心が存在する場合にはすべてのラセミ体及びエナンチオマーを含む。二重結合異性体もこれらの中から理解されるだろう。

【0019】

新規誘導体はまた、新規化合物の結晶格子の構造的要素として、溶媒和物、特に水和物の形態、従って極性溶媒、特に水、を含む新規化合物、の形態で存在し得る。極性溶媒、特に水は、化学量論的又は非化学量論的な割合で存在し得る。化学量論的な溶媒和物、水和物の場合には、ヘミ-、(セミ-)、モノ-、セスキ-、ジ-、トリ-、テトラ-、ペンタ-等の溶媒和物、水和物も挙げられる。

10

【0020】

新規化合物又は誘導体がインビボで優れた黄体ホルモン作用を有することが見出されている。更に、新規な化合物の中には、興味深いミネラルコルチコイド受容体のアンタゴニストとして働く化合物もある。

【0021】

前記の一般化学式1を有する新規誘導体は、ZがO、NOH及びNNHSO₂Hを含む群より選ばれるものが好ましい。Zは特に好ましくはOである。

20

【0022】

Zの選択とは無関係に、前記の一般化学式1を有する新規誘導体は、以下の変形体が代わりに又は少なくともいくつかの場合に起こり、互いに独立に選ばれるものが更に好ましい。

【0023】

R¹⁻⁵及びR¹⁻⁶は、特に好ましくは、一緒にになってメチレンを形成し、-及び-メチレン基がこれらの位置で結合され得る。

【0024】

R⁴は、更に好ましくは、水素又は塩素である。

30

【0025】

R^{6a}、R^{6b}は、更に好ましくは、一緒にになって1,2-エタンジイルを形成するか、又は各場合において水素である。

【0026】

R⁷は、更に好ましくは、水素及びメチルを含む群より選ばれ、該メチル基は-及び-でよい。

【0027】

R^{6b}及びR⁷は、更に好ましくは、一緒にになってメチレンを形成し、該メチレン基は-及び-でよい。

【0028】

R¹⁻⁷は、更に好ましくは、水素及びメチルを含む群より選ばれる。

40

【0029】

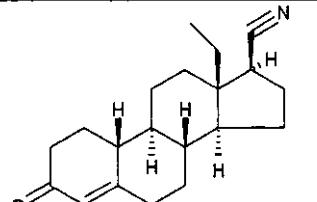
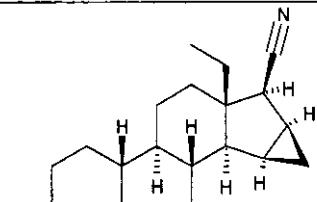
ラジカルR^{6a}、R^{6b}、R⁷、R¹⁻⁵及びR¹⁻⁶は、更に-及び-でよい。

【0030】

新規17-シアノ-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン誘導体は、この場合、特に好ましくは以下を含む群より選ばれる。

【0031】

【表1】

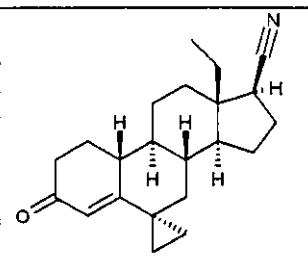
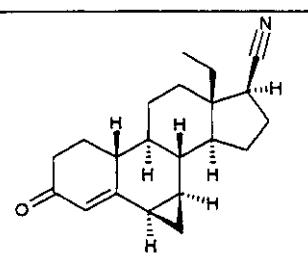
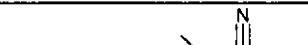
| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 17 β -シアノ-18 α -ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17 β -シアノ-15 β ,16 β -メチレン-18 α -ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |

10

20

【0032】

【表2】

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|  | 17 β -シアノ-6, 6-エタンジイル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17 β -シアノ-6 β , 7 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17 β -シアノ-6 α , 7 α -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17 β -シアノ-17 α -メチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17 β -シアノ-17 α -エチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |

10

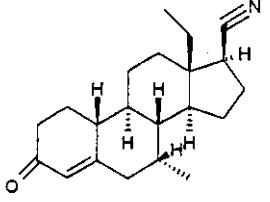
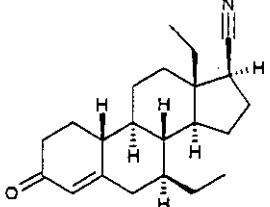
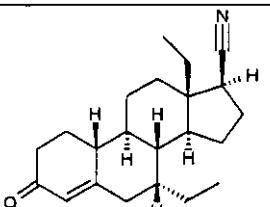
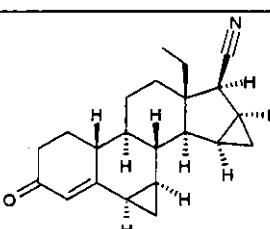
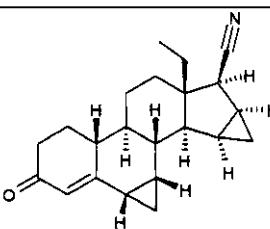
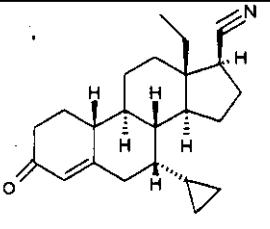
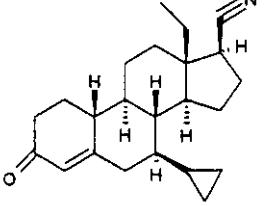
20

30

40

【0033】

【表3】

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 17 β -シアノ-7 α -メチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17 β -シアノ-7 β -エチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17 β -シアノ-7a-エチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17 β -シアノ-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -ビスマチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17 β -シアノ-6 α ,7 α ;15 β ,16 β -ビスマチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17 β -シアノ-7 α -シクロプロビル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17 β -シアノ-7 β -シクロプロビル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |

10

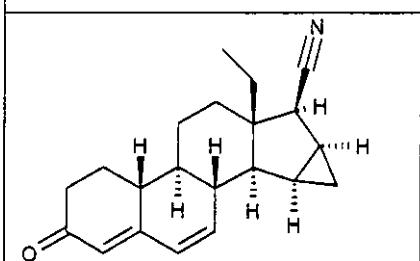
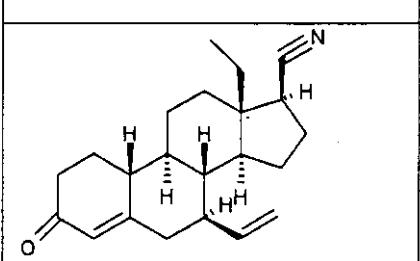
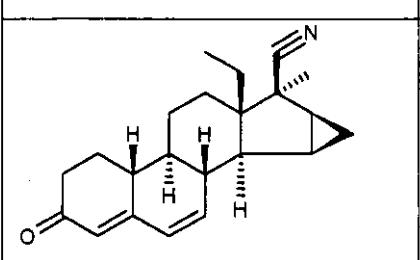
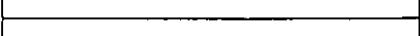
20

30

40

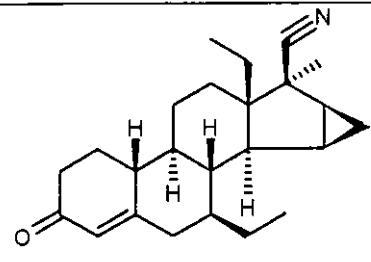
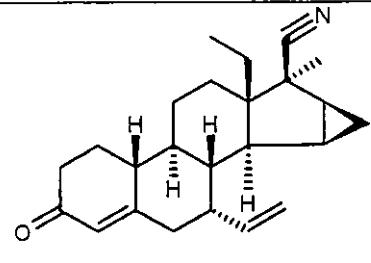
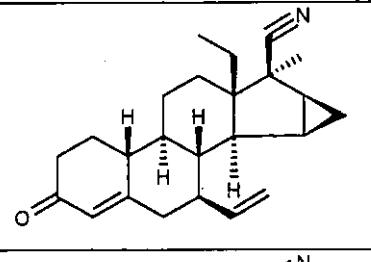
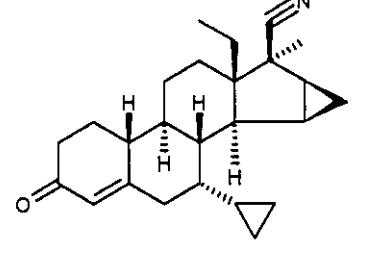
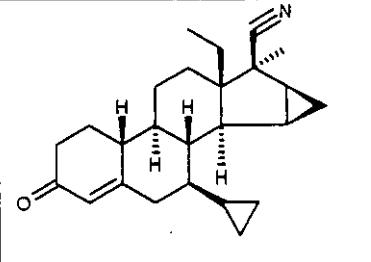
【0034】

【表4】

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 17 β -シアノ-15 β , 16 β -メチレン-18 α -ホモ-19-ノル-アンドロスト-4,6-ジエン-3-オン |
|  | 17 β -シアノ-7 α -ビニル-18 α -ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17 β -シアノ-7 β -ビニル-18 α -ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17 β -シアノ-17 α -メチル-15 β , 16 β -メチレン-18 α -ホモ-19-ノル-アンドロスト-4,6-ジエン-3-オン |
| | |

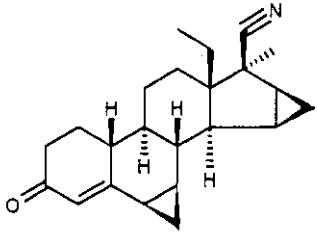
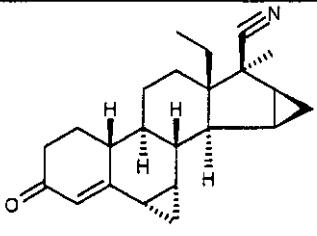
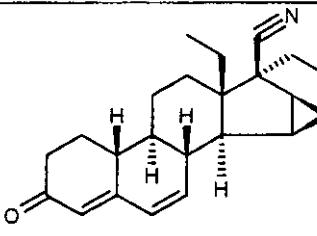
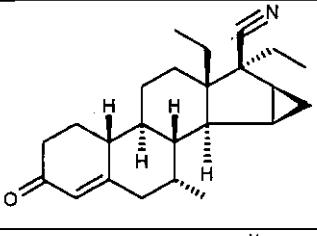
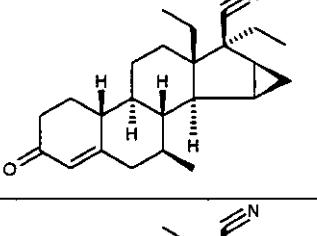
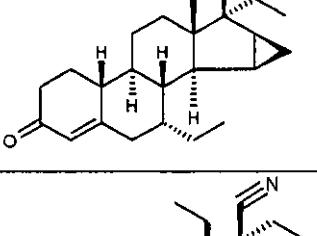
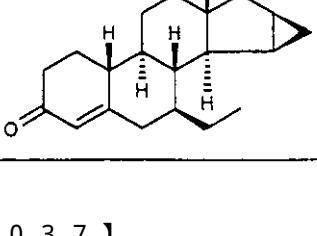
【0035】

【表5】

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 17 β -シアノ-7 β -エチル-17 α -メチル-15 β , 16 β -メチレン-18 α -ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17 β -シアノ-17 α -メチル-15 β , 16 β -メチレン-7 α -ビニル-18 α -ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17 β -シアノ-17 α -メチル-15 β , 16 β -メチレン-7 β -ビニル-18 α -ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17 β -シアノ-7 α -シクロプロピル-17 α -メチル-15 β , 16 β -メチレン-18 α -ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17 β -シアノ-7 β -シクロプロピル-17 α -メチル-15 β , 16 β -メチレン-18 α -ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |

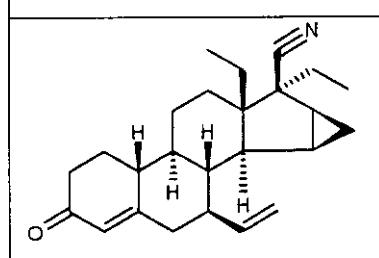
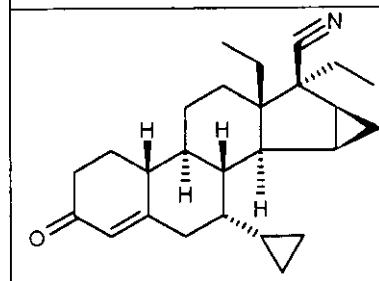
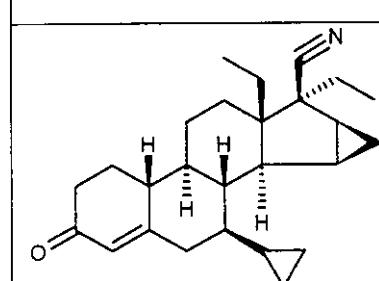
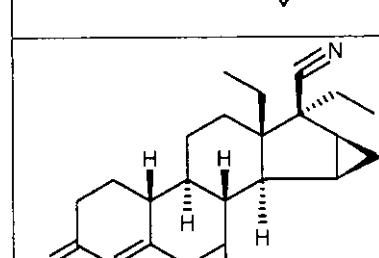
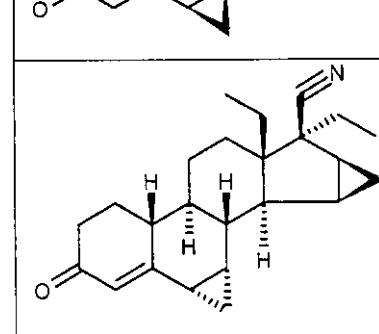
【0036】

【表6】

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|  | 17 β -シアノ-17 α -メチル-6 β ,7 β -15 β ,16 β - ビスマチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4- エン-3-オン | |
|  | 17 β -シアノ-17 α -メチル-6 α ,7 α -15 β ,16 β - ビスマチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4- エン-3-オン | 10 |
|  | 17 β -シアノ-17 α -エチル-15 β ,16 β -メチレン-18a- ホモ-19-ノル-アンドロスタ-4,6-ジエン-3-オン | 20 |
|  | 17 β -シアノ-17 α -エチル-7 α -メチル-15 β ,16 β - メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン- 3-オン | |
|  | 17 β -シアノ-17 α -エチル-7 β -メチル-15 β ,16 β - メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン- 3-オン | 30 |
|  | 17 β -シアノ-7 α -,17 α -ビスマチル-15 β ,16 β - メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン- 3-オン | |
|  | 17 β -シアノ-7 β -,17 α -ビスマチル-15 β ,16 β - メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン- 3-オン | 40 |

【0037】

【表7】

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 17β -シアノ- 17α -エチル- 15β , 16β -メチレン- 7β -ビニル- 18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17β -シアノ- 7α -シクロプロピル- 17α -エチル- 15β , 16β - メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17β -シアノ- 7β -シクロプロピル- 17α -エチル- 15β , 16β - メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17β -シアノ- 17α -エチル- 6β , 7β - 15β , 16β -ビスマチレン- 18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |
|  | 17β -シアノ- 17α -エチル- 6α , 7α - 15β , 16β -ビスマチレン- 18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン |

【0038】

上記リスト中の 15α , 16α -及び 15β , 16β -メチレン誘導体は、非常に特に好ましい。

【0039】

10

20

30

40

50

その黄体ホルモン活性を考慮すると、一般化学式1を有する新規化合物は、避妊のために医薬において、単独で又はエストロゲンと組み合わせて使用され得る。

【0040】

そのため、本発明の誘導体は、経口避妊薬のために医薬の製造のために、並びにホルモン代替療法(HRT)のための調製物における使用を含む、月経閉止前の、月経閉止近くの及び月経閉止後の症状の治療のために、特に好適である。

【0041】

その好ましい作用プロファイルのために、本発明の誘導体は、頭痛、鬱的不機嫌、水分保持及び乳房痛のような月経症状の治療のために特に好適である。

【0042】

黄体ホルモン及び抗ミネラルコルチコイド作用を有する医薬の製造のために本発明に従う誘導体の使用は、特に好ましい。

【0043】

本発明に従う誘導体による治療は、好ましくはヒトで行うが、関連する哺乳動物種、例えばイヌ及びネコにおいて実施され得る。

【0044】

本発明に従う誘導体の医薬としての使用のために、これらは、少なくとも1つの好適な薬学的に無害の添加物、例えばビヒクリ、と混合される。該添加物は、例えば、非経口的、好ましくは経口的投与に好適である。それは、薬学的に好適な有機又は無機の不活性添加物質、例えば、水、ゼラチン、アラビアゴム、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物油、ポリアルキレングリコール等のことである。医薬は、固体形態、例えば錠剤、コート錠剤、座薬、カプセル剤、又は液状形態、例えば溶液、座薬又はエマルジョン中に存在してよい。場合により、それらは、更に、保存料、安定剤、湿潤剤もしくは乳化剤等の賦形剤、浸透圧を変化させるための塩、又はバッファーを含む。非経口投与のためには、油状液体、例えばゴマ油、ヒマシ油及び綿実油が特に好適である。溶解性を増加させるために、溶解剤、例えば安息香酸ベンジル又はベンジルアルコールを添加してもよい。本発明に従う誘導体を経皮系に組み込み、よって経皮的にそれを投与することも可能である。経口投与のためには、錠剤、コート錠剤、カプセル剤、ピル剤、懸濁剤又は液剤が特に好適である。

【0045】

避妊調製物での本発明に従う誘導体の投薬量は、0.01～10mg/日であるべきである。月経閉止前の症状の治療の場合の日量は、0.1～20mgである。本発明に従う黄体ホルモン誘導体は、好ましくは、避妊調製物において及び月経閉止前の症状の治療のための医薬では、経口的に投与される。日量は好ましくは单一用量として投与される。

【0046】

黄体ホルモン及びエストロゲン活性物質成分は、好ましくは、経口調製物において経口的に一緒に投与される。日量は好ましくは单一用量として投与される。

【0047】

可能なエストロゲンは合成エストロゲンであり、好ましくはエチニルエストラジオールであるが、メストラノールも好ましい。

【0048】

エストロゲンは、0.01～0.04mgのエチニルエストラジオールの日量に対応するに治療で投与される。

【0049】

エストロゲンは、当然のことながら、月経閉止前の、月経閉止近くの、及び月経閉止後の症状のための、及びホルモン代替療法のための医薬においてエストロゲン、特にエストラジオール又はそのエステル、例えばエストラジオール吉草酸塩又は複合化エストロゲン、として主に使用される(CEE=複合化ウマエストロゲン)。

【0050】

出発化合物の調製が本明細書に記載されていない場合には、これらは当業者に公知であ

10

20

30

40

50

るか、あるいは公知の化合物又は本明細書に記載の工程に類似して調製され得る。異性体混合物は、結晶化、クロマトグラフィー又は塩形成のような慣用的方法によって、エナンチオマー、E / Z異性体又はエピマーに分離され得る。

【0051】

一般化学式1を有する本発明に従う誘導体は、以下に記載するように調製される。

【0052】

本明細書に記載の17-シアノ-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン誘導体のための好適な出発物質は、様々なステロイド出発物質、例えば18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3, 17-ジオンであり、又は部分的に還元したアナログでもよい。

10

【0053】

15, 16-メチレン-3-メトキシ-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-3, 5-ジエン-17-オン(WO 2006/072467 A1)は、15, 16-メチレン化17-シアノ誘導体の出発物質として好適である。対応する17-シアノステロイドの合成に好適な15, 16-メチレン化前駆体も同様に公知であり、例えばDE-A 22 07 421(1973)に記載の17-ヒドロキシ-15, 16-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オンである。

【0054】

合成変換の説明において、好適な形態で保護されるステロイド環系状に場合により存在する他の機能性基が必ず提供される、ことは当業者には明らかである。

20

【0055】

ニトリルの、ステロイド環系の位置17(C¹⁷)への導入は、様々な方法で行われる。単一段階方法及び多段階変形法の両方が本発明では可能である。シアニドによる酸素機能の置換を最終的に意味する方法は本明細書では好ましい。多くの可能な方法変形法が、*Science of Synthesis Houben-Weyl methods of Molecular Transformations Category 3* 第19巻 第197~213頁(2004 Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York)及び*Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry* 第55巻 E5 第2部 第1318~1527頁(1985 Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York)に記載されている。

30

【0056】

それ自体を示唆する単一段階方法は、例えば、シアノ基によるカルボニル酸素の直接的な還元的置換である。このために、17-ケトステロイドは、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属水素化物、ヘキサメチルジシラジドカリウムのような好適な塩基、又はリチウムジイソプロピルアミドのようなアルカリ金属アミドを用いて、0~100の温度範囲で、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、エーテル、アルコール又はそれらの混合物のような好適な溶媒中でトリルメチルイソシアニドと反応する。形成され得る17-エピマー混合物は、クロマトグラフィー、分別結晶又はこれらの場合の組合せを用いて分離される。

40

【0057】

位置17の好適な脱離基のSN₂-型置換、例えば、ハライド又は17-アルコールのスルホン酸エステルのシアニドによる置換も可能である。使用されるシアニド源は、好ましくは、無機シアニドであり、例えばリチウムシアニド、ナトリウムシアニド及びカリウムシアニドである。

【0058】

以下は、ニトリル導入の多段階変形法の例である：17-ケトンは、対応する17-エキソメチレン化合物へのウィッティヒオレフィン化の手段によって変化され、これは、ホウ素水素化及びアルデヒドへの酸化の後に、対応する17-カルバルデヒドオキシムを与

50

えるように反応し得る。次いで、オキシムの脱水は 17 - ニトリルになる。

【0059】

ニトリルの導入は、存在してもよい更なる機能性基が好適な方法で保護されることを条件に、合成手順の初めに行われ、また任意の所望の後の時点で行われてもよい。

【0060】

17 - シアノ化合物は、場合によりアルキル化され、立体化学的に同じような 17 - シアノ - 17 - 置換誘導体を導く。このために、17 - シアノステロイドは、例えばエーテル、例えばテトラヒドロフランのような好適な溶媒中で脱プロトン化される。様々な塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミドのようなアルカリ金属アミドが本明細書では使用できる。アルキル又はアルケニルハライドのようなアルキル化剤の添加、及びワークアップの後に、17 - シアノ - 17 - 置換誘導体が得られる。

10

【0061】

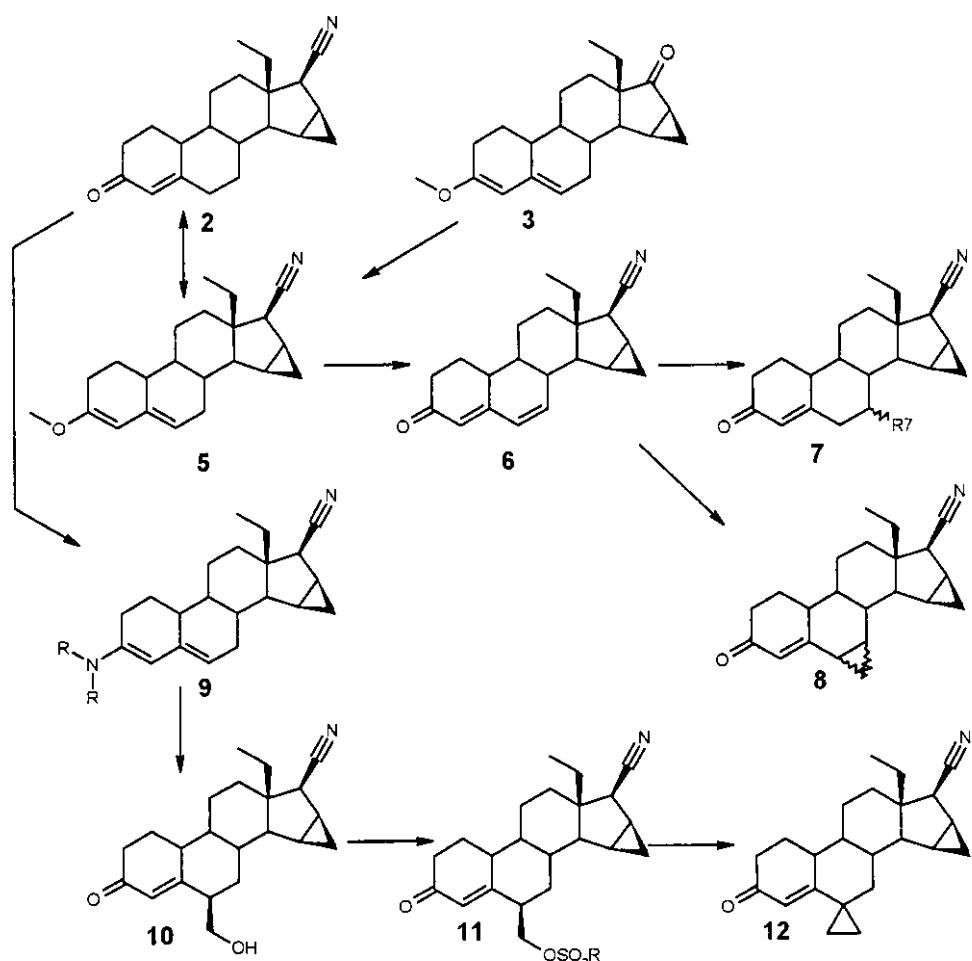
例として、更なる合成手法が以下の合成スキームを用いて説明される。そこでは、化合物 3 は出発物質として記載されている (WO 2006072467 A1 参照)。

【0062】

【化2】

スキーム1

20



30

40

【0063】

上記の方法の 1 つに従って、ジエノールエーテル 3 は、17 - シアノ誘導体 5 に変換され得る。6, 7 - 二重結合の導入は、3, 5 - ジエノールエーテル 5 の臭素化の手段及び次の臭化水素の脱離によって実行される (J. Fried, J. A. Edwards, O

50

Organic Reaction in Steroid Chemistry, von
Nostrand Reinhold Company 1972, 第265~374
頁)。

【0064】

置換基 R^4 の導入は、例えば、酸・触媒化エノールエーテル開裂によって 5 から得られる式 2 の化合物から出発して、アルカリ条件下での過酸化水素による 4, 5 - 二重結合のエポキシ化、及び得られたエポキシドと一般化学式 $H - R^4$ (ここで、 R^4 は、ハロゲン原子又はブソイドハロゲンである) を有する酸との好適な溶媒中での反応によって、あるいはジメチルホルムアミド中、ヨウ化銅 (I) の存在下で、鉛酸の触媒量、場合により一般化学式 I (R^4 = 臭素) を有する、得られた 4 - ブロモ化合物を、メチル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (フルオロスルホニル) - アセテートと反応させることによって、達成され得る。

10

【0065】

化合物 5 のジエノールエーテル臭素化は、例えば、Steroids 1, 233 (1963) の手法と同様に実施され得る。臭化水素の脱離は、50 ~ 120 の温度で、ジメチルホルムアミドのような非プロトン性溶媒中で、 $LiBr$ 又は Li_2CO_3 のような塩基性試薬で 6 - ブロモ化合物を加熱することによって、あるいは 6 - ブロモ化合物をコリジン又はルチジンのような溶媒中で加熱することによって、化合物 6 を与えることが可能である。エノールエーテルが存在せず、むしろ 2 のような不飽和ケトンが存在する場合には、後者は容易に 5 のようなジエノールエーテルに変換され得る。

20

【0066】

化合物 7 は、例えばジメチルスルホキソニウムメチリドを用いて、公知の方法に従って、6, 7 - 二重結合のメテニル化によって、得られる - 及び - 異性体の混合物である化合物 8 に変換される (例えば、DE - A 1183 500, DE - A 29 225 00, EP - A 0019 690, US - A 4, 291, 029; J. Am. Chem. Soc. 84, 867 (1962) 参照)。これは、例えばクロマトグラフィーによる個々の異性体に分離され得る。

20

【0067】

7 のような化合物は、実施例に記載されるように、又はそこに記載されるものと類似の試薬を用いてそれらの方法と同様にして得られる。

30

【0068】

スピロ環式化合物 12 の合成は 2 から出発し、3 - アミノ - 3, 5 - ジエン誘導体 9 に先ず変換される。アルコール性溶液中でホルマリンとの反応によって、6 - ヒドロキシメチレン誘導体 10 が得られる。ヒドロキシル基の脱離基、例えばメシレート、トシレート (化合物 11) 又はベンゾエートへの変換後、化合物 13 は、ジメチルスルホキシドのような好適な溶媒中で、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ金属アルコキシドのような塩基を用いて、トリメチルスルホキソニウムヨードとの反応によって調製される。

【0069】

6 - メチレン基の導入のためには、化合物 10 は、例えば塩酸のジオキサン / 水を用いて脱水され得る。6 - メチレンは、11 から製造してもよい (例えば DE - A 34 0 2 3291, EP - A 0 150 157, US - A 4, 584, 288; J. Med. Chem. 34, 2464 (1991) 参照)。

40

【0070】

6 - メチレン化合物の調製のための更なる可能性は、クロロホルムのような好適な溶媒中、例えばオキシ塩化リン又は五塩化リンを用いて、酢酸ナトリウムの存在下で、化合物 2 のような 4 (5) 不飽和 3 - ケトンとホルムアルデヒドのアセタールとの直接的反応にある (例えば、K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent and R. Wiechert, Synthesis 34 (1982) 参照)。

【0071】

6 - メチレン化合物は、一般化学式 1 を有する化合物 (R^{6a} はメチルに等しく、 R^6

50

^b 及び R ⁷ は C ⁶ と C ⁷ との間の二重結合の形成がない) の調製のために使用され得る。

【 0 0 7 2 】

このために、例えば、Tetrahedron 21, 1618 (1965) に記載の方法が使用できる。この方法では、二重結合の異性化が、水素と共に、又は少量のシクロヘキセンを用いて加熱することのいずれかで予備処理した 6 - メチレン化合物を、5 % パラジウム - 炭素触媒でエタノール中で加熱することによって達成される。異性化は、少量のシクロヘキセンが反応混合物に添加される場合には、予備処理しない触媒を用いて行つてもよい。少量の水素化物の発生は、過剰の酢酸ナトリウムの添加によって抑制され得る。

【 0 0 7 3 】

しかしながら、6 - メチル - 4 , 6 - ジエン - 3 - オン誘導体は、直接的に調製してもよい (K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent and R. Wiechert, Lieb. Ann. 712 (1983) 参照)。

【 0 0 7 4 】

R ⁶ ^b が - 機能である化合物は、好適な条件下に水素化によって 6 - メチレン化合物から調製され得る。最もよい結果 (エキソメチレン機能の選択的水素化) は、水素転換によって達成される (J. Chem. Soc., 3578 (1954))。6 - メチレン誘導体がシクロヘキセンのようなヒドリドドナーの存在下で、エタノール等の好適な溶媒中で加熱される場合には、6 - メチル誘導体は、非常に良い収率で得られる。少量の 6 - メチル化合物は酸によって異性化され得る (Tetrahedron 1619 (1965))。

【 0 0 7 5 】

6 - メチル化合物の選択的調製も可能である。このためには、化合物 2 のような 4 - エン - 3 - オンが、触媒量の酸、例えば p - トルエンスルホン酸の存在下にジクロロメタン中で、例えばエチレングリコール又はトリメチルオルトホルメートと反応して、対応する 3 - ケタールを与える。このケタール化において、位置 5 (C ⁵) の二重結合が異性化する。この 5 - 二重結合の選択的エポキシ化は、ジクロロメタン等の好適な溶媒中、例えば有機過酸、例えば m - クロロ過安息香酸の使用によって可能である。あるいは、このために、エポキシ化は、例えばヘキサクロロアセトン又は 3 - ニトロトリフルオロアセトフェノンの存在下で過酸化水素を用いて行うことができる。次いで、5 , 6 - エポキシドは、好適なアルキルマグネシウムハライド又はアルキルリチウム化合物を用いて、軸方向に開環され得る。5 - ヒドロキシ - 6 - アルキル化合物はこのようにして得られる。3 - ケト保護基の開裂は、温和な酸性条件 (0 で酢酸又は 4 N 塩酸) 下で処理することによって 5 - ヒドロキシ機能の獲得と共に実行され得る。例えば希釈された水酸化ナトリウム水溶液を用いる 5 - ヒドロキシ機能の塩基性脱離は、 - 6 - アルキル基を有する 3 - ケト - 4 - エン化合物を与える。あるいは、このために、より劇的な条件 (塩酸水溶液又は別の強酸) 下でのケタール開裂は、対応する 6 - アルキル化合物を与える。

【 0 0 7 6 】

Z が酸素原子である一般化学式 I を有する得られた化合物は、- 20 ~ + 40 の温度で、三級アミンの存在下でのヒドロキシリルアミン塩酸塩との反応によって、その対応するオキシムに変換され得る (Z が NOH である一般化学式 I、ここでヒドロキシリル基はシン - 又はアンチ - でよい)。好適な三級塩基は、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、N , N - ジメチルアミノピリジン、1 , 5 - ジアザビシクロ [4 , 3 , 0] ノン - 5 - エン (DBN) 及び 1 , 5 - ジアザビシクロ [5 , 4 , 0] ウンデク - 5 - エン (DBU) であり、ピリジンが好ましい。これは、ドロスピレノンの対応する 3 - オキシイミノ誘導体の調製についての WO - A 98 / 24801 に記載されているように同様に当てはまる。

【 0 0 7 7 】

Z が 2 つのハロゲン原子である一般化学式 I を有する最終生成物の調製のための 3 - オキソ基の除去は、例えば、DE - A 28 05 490 に記載の方法に従つて、3 - ケ

10

20

30

40

50

ト化合物のチオケタールの還元的開裂によって実行され得る。

【0078】

以下の実施例は、本発明のより詳細な説明のために役立つ：

本発明に従う化合物は、驚くべきことに強力な黄体ホルモン活性によって識別され、そして皮下的投与の後のラットでの妊娠試験の維持において強く活性である。

【0079】

ラットに対する妊娠試験の維持を実行する：

妊娠ラットにおいて、黄体の除去又は卵巣摘出は流産を誘発する。エストロゲンの好適な用量と組み合わせたプロゲスチン（ゲスターーゲン）の外的投与によって、妊娠維持は可能である。卵巣切除ラットでの妊娠試験の維持は、化合物の末梢黄体ホルモン活性の測定に役立つ。

【0080】

ラットは発情前期に終夜つがいにした。交尾、翌日の朝、膣の汚れによってチェックした。精子の存在は、妊娠開始の第1日目にそこで評価した。妊娠の第8日目に、エーテル麻酔下で動物を卵巣切除した。試験化合物及び外因性エストロゲン（エストロン、5 μg / kg / 日）での処置を、妊娠の第8日目～15日目又は第21日目まで一日一回皮下的に行った。第8日目での第1投与は、卵巣切除の前2時間に行った。インタクト対照動物には専らビヒクリを与えた。

【0081】

評価：

実験の最後に（第15日目又は第21日目）、CO₂雰囲気下で動物を殺し、そして、生きた胎児（鼓動する心臓を有する）及び着床部位（初期の吸収、及び自己分解及び有節胎盤を含む死んだ胎児）を2つの子宮角においてカウントした。第22日目に、更に、胎児を奇形について試験することができた。胎児無しの子宮又は着床部位において、10%強度の硫化アンモニウム溶液を用いて染色することによって、着床部位の数を測定した。妊娠率の維持は、生きている胎児の数及び着床部位（再吸収及び死んだ胎児、及び着床部位）の総数の指標として計算した。ある試験物質について、表1に示した妊娠・維持用量（ED50）を決定した。ドロスピレノンについて、その値は3.5 mg / kg / 日である。

【0082】

一般化学式1を有する本発明に従う化合物は、非常に強い黄体ホルモン活性を有する。本発明に従う誘導体がインビトロで抗ミネラルコルチコイド作用を示すことが更に見出された。従って、それらは、インビボのカリウム・保持の、ナトリウム排泄増加（抗ミネラルコルチコイド）作用を有する。これらの性質は以下の試験を用いて決定した。

【0083】

アッセイのために使用した細胞の培養のために、使用した培養培地は、10% FCS (Biocrom、S0115、バッチ番号615B)、4 mM L-グルタミン、1%ペニシリン/ストレプトマイシン、1 mg / mlのG418及び0.5 μg / mlのプロマイシンを有するD MEM (ダルベッコ変形イーグル培地: 4500 mg / mlのグルコース; PAA、E15-009番)であった。

【0084】

各々96ウェルを有し、及び6% DCC-FCS (血清中に含まれる妨害成分を除くために活性炭処理された血清)で維持された、白色の非透明の組織培養プレート中で、4 × 10⁴細胞 / ウェルの濃度で、レポータ細胞株を生育した。試験されるべき化合物は8日後に加え、細胞を該化合物で16時間インキュベートした。実験は3点で行った、インキュベーションの最後に、エフェクタ-含有培地を除き、溶解バッファーで置換した。ルシフェラーゼアッセイ後に、基質（プロメガ、E1501番）を加え、次いで96ウェルのプレートをマイクロプレート照度計 (Pherasstar, BMG labtech)に入れ、発光を測定した。用量・活性相関関係の計算のためにソフトウェアを用いてIC50値を評価した。実験結果を表1に示す。

10

20

30

40

50

【0085】

【表8】

表1

| 化合物 | MRアンタゴニズム IC50 [nM] | MRアンタゴニズム 活性 [最大効率の%] | PRインビボED50 [mg/kg/d s. c.] |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| 17 β -シアノ-15 β , 16 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン | 18.0 | 103.44 | 0.01 |
| 17 β -シアノ-7 α -メチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン | 16.0 | 99.07 | |
| 17 β -シアノ-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -ビスマチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン | 9.3 | 97.52 | 0.1 |
| 17 β -シアノ-17 α -メチル-6 α , 7 α -15 β , 16 β -ビスマチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン | 100 | 89.49 | 1.1 |
| 17 β -シアノ-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン | 9.1 | 94.48 | 2.3 |
| 17 β -シアノ-17 α -メチル-15 β , 16 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン | 0.48 | 64.87 | 0.1 |

【0086】

好ましい発明の合成のための以下の例は、本発明の更なる説明として役立つ。個々の合成例に開示された新規中間体は、本発明に必須の、本発明に従う17-シアノ-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン誘導体である。

【0087】

HPLC分離は、キラル順相で行った。通常使用した不動相はChiral pak AD-H 5 μ である。慣用的に、溶出は、ヘキサンとエタノールとの混合物を用いて行った。しかし、場合によっては、メタノールとエタノールとの混合物のような他の溶出混合物を使用した。

【実施例】

【0088】

実施例1

17-シアノ-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン

1a

3-メトキシ-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-3(4), 5(6)-ジエン-17-オン

50gの18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3, 17-ジオンを1Lのメタノール及び175mLのトリメチルオルトホルムートに溶解した。250mgのp-トルエンスルホン酸を25で攪拌しながら加えた。少し間をおいて、生成物が沈殿した。混合物を25で1時間及び-5で1時間攪拌した。ピリジンで中和し、生成物を減圧濾過し、3-メトキシ-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-3(4), 5(6)-ジエン-17-オンを得た。

【0089】

1b

10

20

30

40

50

3 - メトキシ - 1 8 a - ホモ - 1 9 - ノル - アンドロスター - 3 (4) , 5 (6) - ジエン - 1 7 (S) - スピロ - 1 ' , 2 ' - オキシラン

50 g の 3 - メトキシ - 1 8 a - ホモ - 1 9 - ノル - アンドロスター - 3 (4) , 5 (6) - ジエン - 1 7 - オンを 1 L のジメチルホルムアミドに 25 度入れた。次いで、68 g のヨウ化トリメチルスルホニウム及び 41 g のカリウム t - ブトキシドを攪拌しながら加え、同時に温度を約 2 ~ 25 度に維持した。90 分後、反応液を 2 L の 10 % 塩化アンモニウム溶液に攪拌しながら加え、混合物を 30 分間攪拌した。沈殿生成物を減圧濾過し、水で洗浄し、減圧乾燥することによって、3 - メトキシ - 1 8 a - ホモ - 1 9 - ノル - アンドロスター - 3 (4) , 5 (6) - ジエン - 1 7 (S) - スピロ - 1 ' , 2 ' - オキシランを得た。MS : M + 1 = 315 . 3

10

【 0090 】

1 c

17 - ヒドロキシ - 17 - アジドメチル - 3 - メトキシ - 1 8 a - ホモ - 1 9 - ノル - アンドロスター - 3 (4) , 5 (6) - ジエン

50 g の 3 - メトキシ - 1 8 a - ホモ - 1 9 - ノル - アンドロスター - 3 (4) , 5 (6) - ジエン - 1 7 (S) - スピロ - 1 ' , 2 ' - オキシランを 1.5 L のエチレングリコール中に攪拌しながら懸濁し、90 g のナトリウムアジドと混合し、110 ~ 120 度で 9 時間攪拌した。冷却後、混合物を 3 L の水に注ぎ、沈殿を減圧濾取し、フィルタ残渣をメタノールから再結晶して、17 - ヒドロキシ - 17 - アジドメチル - 3 - メトキシ - 1 8 a - ホモ - 1 9 - ノル - アンドロスター - 3 (4) , 5 (6) - ジエンを得た。MS : M + 1 = 358 . 3

20

【 0091 】

1 d

3 - メトキシ - 1 8 a - ホモ - 1 9 - ノル - アンドロスター - 3 , 5 - ジエン - 1 7 - カルボキサアルデヒド

50 g の 17 - ヒドロキシ - 17 - アジドメチル - 3 - メトキシ - 1 8 a - ホモ - 1 9 - ノル - アンドロスター - 3 (4) , 5 (6) - ジエンを 450 ml のジクロロメタンに溶解し、22 度で攪拌することによって、68 g のトリフェニルホスフィンと徐々に混合した。この混合物を 12 時間攪拌し、次いで乾燥するまで濃縮して、3 - メトキシ - 1 8 a - ホモ - 1 9 - ノル - アンドロスター - 3 , 5 - ジエン - 1 7 - カルボキサアルデヒドを得た。これは、更なる精製をすることなく次のステップに使用した。

30

【 0092 】

1 e

18 a - ホモ - 20 - ヒドロキシイミノ - 21 , 19 - ジノル - プレゲン - 4 - エン - 3 - オン

先のステージ 3 からの粗生成物である、3 - メトキシ - 1 8 a - ホモ - 1 9 - ノル - アンドロスター - 3 , 5 - ジエン - 1 7 - カルボキサアルデヒドを 400 ml のピリジンに溶解し、22 度で攪拌することによって、15 g のヒドロキシリアルアミン塩酸塩の 150 ml ピリジンの溶液と混合した。これは、次いで、60 度で 2 時間加熱し、該溶液を 22 度に冷却した。濃塩酸で pH 1 ~ 2 に調整し、次いで 500 ml の水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、1 8 a - ホモ - 20 - ヒドロキシイミノ - 21 , 19 - ジノル - プレゲン - 4 - エン - 3 - オンを得た。

40

【 0093 】

1 f

17 - シアノ - 1 8 a - ホモ - 1 9 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン

4 g の 1 8 a - ホモ - 20 - ヒドロキシイミノ - 21 , 19 - ジノル - プレゲン - 4 - エン - 3 - オンを 40 ml のピリジンに溶解し、6 . 5 ml の塩化メタンスルホニルを 10 度滴下した。1 時間後、反応混合物を 400 ml の水に注ぎ、次いで酢酸エチルで抽出し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メチル t er

50

t - ブチルエーテルから再結晶化して、17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンを得た。

【0094】

【化3】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃内部標準としてのTMS、選択シグナル) : δ = 1.12 (m,

CH₃-CH₂), 5.83 (s, 4-H)

MS: M+1=298

10

【0095】

実施例2

17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスタ - 4, 6 - ジエン - 3 - オン
2a

17 - シアノ - 3 - メトキシ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスタ - 3, 5 (6)
) - ジエン

3.3 g の 17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンを実施例 1a に示した記載と同様に反応させて、更に反応した粗生成物である、17 - シアノ - 3 - メトキシ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスタ - 3, 5 (6) - ジエンを得た。

20

【0096】

2b

17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスタ - 4, 6 - ジエン - 3 - オン

実施例 2a の粗生成物を 100 ml の 1 - メチル - 2 - ピロリドンに懸濁した。これは、次いで 0 で、4 ml の 10 % 酢酸ナトリウム溶液と続けて混合し、その温度で、1.6 g の 1, 3 - ジブロモ - 5, 5 - ジメチルヒダントインと少しの間混合し、0 (氷浴) で 0.5 時間攪拌し、1.5 g の臭化リチウム及び 1.3 g の炭酸リチウムと混合し、100 の浴槽温度で 3.5 時間攪拌した。これは、次いで、氷 - 水 / 通常の塩に攪拌しながら加え、沈殿を濾取して、17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスタ - 4, 6 - ジエン - 3 - オンを得た。

30

【0097】

【化4】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃内部標準としてのTMS、選択シグナル) :

δ = 1.14 (m, 3H, CH₃-CH₂), 5.78 (s, 1H, H-4), 6.13 (m, 1H, H-6), 6.20 (m, 1H, H-7)

MS: M+1=296

30

【0098】

実施例3

17 - シアノ - 7 - メチル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン

6.7 mg の塩化銅 (I) を、1.0 g の 17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスタ - 4, 6 - ジエン - 3 - オンの 50 ml テトラヒドロフラン溶液に室温で加え、混合物を 10 分間攪拌し、その後 - 15 まで冷却した。その後、450 mg の塩化アルミニウムで処理し、この温度で 30 分間攪拌し、4.5 ml の臭化メチルマグネシウム (3 M のテトラヒドロフラン溶液) で徐々に処理し、- 15 で 1 時間攪拌した。ワークアップのために、この反応混合物を 30 ml の 2 M 塩酸で - 15 で 30 分間処理し、室温で 0.5 時間攪拌し、水に加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧濃縮して、ヘキサン / 酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー

40

50

に付した。17-シアノ-7-メチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オンを得た。

【0099】

【化5】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃内部標準としてのTMS、選択シグナル) : δ = 0.77

(d, 3H, J=6.97, 7-CH₃), 1.13 (m, 3H, CH₃-CH₂), 5.84 (s, 1H, H-4)

【0100】

10

実施例4

17-シアノ-7-エチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン、及び17-シアノ-7-エチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン

臭化メチルマグネシウムの代わりにエーテル中で臭化エチルマグネシウムを用いる実施例3の方法に従って、HPLC後、17-シアノ-7-エチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オンをフラクションIとして、17-シアノ-7-エチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オンをフラクションIIとして得た。

【0101】

20

【化6】

17β-シアノ-7α-エチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃内部標準としてのTMS、選択シグナル) : δ = 0.87

(m, 3H, 7-CH₃-CH₂), 1.13 (m, 3H, CH₃-CH₂), 5.85 (s, 1H, H-4)

【0102】

30

【化7】

17β-シアノ-7β-エチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃内部標準としてのTMS、選択シグナル) : δ = 0.87

(m, 3H, 7-CH₃-CH₂), 1.12 (m, 3H, CH₃-CH₂), 5.82 (s, 1H, H-4)

【0103】

40

実施例5

17-シアノ-7-ビニル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン、及び17-シアノ-7-ビニル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン

臭化メチルマグネシウムの代わりに臭化ビニルマグネシウムを用いる実施例3の方法に従って、HPLC後、17-シアノ-7-ビニル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オンをフラクションIとして、17-シアノ-7-ビニル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オンをフラクションIIとして得た。

【0104】

【化8】

17 β -シアノ-7 α -ビニル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 内部標準としてのTMS、選択シグナル) : $\delta = 1.13$
 (m, 3H, CH₃-CH₂) , 5.08 (m, 2H, CH₂=CH) , 5.72 (m, 1H, CH₂=CH) 5.84 (s, 1H, H-4)

【0105】

【化9】

10

17 β -シアノ-7 β -ビニル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 内部標準としてのTMS、選択シグナル) : $\delta = 1.12$
 (m, 3H, CH₃-CH₂) , 4.98 (m, 2H, CH₂=CH) , 5.70 (m, 1H, CH₂=CH) 5.83 (s, 1H, H-4)

【0106】

実施例6

17 - シアノ - 7 - シクロプロピル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、及び 17 - シアノ - 7 - シクロプロピル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン

20

臭化メチルマグネシウムの代わりに臭化シクロプロピルマグネシウムを用いる実施例3の方法に従って、HPLC後、17 - シアノ - 7 - シクロプロピル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンをフラクションIとして、17 - シアノ - 7 - シクロプロピル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンをフラクションIIとして得た。

【0107】

【化10】

30

17 β -シアノ-7 α -シクロプロピル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 内部標準としてのTMS、選択シグナル) : $\delta = -0.05$
 (m, 1H, シクロプロピル) , 0.26 (m, 1H, シクロプロピル) , 0.47 (m, 3H, シクロプロピル) , 1.13 (m, 3H, CH₃-CH₂) , 5.88 (s, 1H, H-4)

30

【0108】

【化11】

30

17 β -シアノ-7 β -シクロプロピル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 内部標準としてのTMS、選択シグナル) : $\delta = 0.13$
 (m, 1H, シクロプロピル) , 0.28 (m, 1H, シクロプロピル) , 0.58 (m, 3H, シクロプロピル) , 1.14 (m, 3H, CH₃-CH₂) , 5.81 (s, 1H, H-4)

40

【0109】

実施例7

17 - シアノ - 6 - ヒドロキシメチル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン
 3 g の 17 - シアノ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンを 1.6 ml のメタノール中にとり、1.6 ml のピロリジンで処理し、1時間リフラックスするまで加熱した。冷却後、精製物を減圧濾取した。結晶を 3.0 ml のベンゼン及び

50

60 ml のエタノールに溶解した。3.1 ml の30%強度のホルムアルデヒド溶液を加えた。室温で2時間攪拌した後、混合物を乾燥するまで濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。17-シアノ-6-ヒドロキシメチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オンを得た。

【0110】

【化12】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃内部標準としてのTMS、選択シグナル) : δ = 1.12
(m, 3H, CH₃-CH₂), 3.67 (m, 2H, CH₂OH), 5.90 (s, 1H, H-4)

10

【0111】

実施例8

17-シアノ-6-エチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン

2.93 g のトシリクロリドを1.74 g の17-シアノ-6-ヒドロキシメチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オンの20 ml ピリジン溶液に1回で加え、混合物を室温で6時間攪拌した。次いで、反応混合物を氷冷1N HClに注ぎ、沈殿した粗生成物を減圧濾取し、酢酸エチルで再度溶解した。各々の場合に水、飽和炭酸ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で2回洗浄した後、硫酸ナトリウムで有機相を乾燥し、その後、乾燥するまで濃縮して、17-シアノ-6-トシリオキシメチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オンを得た。それを次のステップに直ちに使用した。

【0112】

450 mg の水素化ナトリウムを、3 g のヨウ化トリメチルスルホオキソニウムの50 ml の乾燥DMSO溶液に室温で徐々に加え、添加終了後、混合物を室温で1時間攪拌した。次に、1.5 g の17-シアノ-6-トシリオキシメチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オンの溶液を形成されたイリドに加え、混合物を室温で6時間攪拌した。350 ml の水の添加による反応の停止後に、150 ml の酢酸エチルで2回抽出し、有機相を水及び通常の飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、有機相を濃縮して、17-シアノ-6-エチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オンを得た。

【0113】

【化13】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃内部標準としてのTMS、選択シグナル) : δ = 0.40 (m, 1H, 6, 6-エチレン) 0.54 (m, 1H, 6, 6-エチレン) 0.68 (m, 1H, 6, 6-エチレン) 0.9-1.13 (m, 1H, 6, 6-エチレン) 1.13 (m, 3H, CH₃-CH₂) 5.68 (s, 1H, H-4)

20

30

40

【0114】

実施例9

17-シアノ-6,7-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン、及び17-シアノ-6,7-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン

468 mg の水素化ナトリウムを、3.09 g のヨウ化トリメチルスルホオキソニウムの25 ml の乾燥DMSO溶液に室温で徐々に加え、添加終了後、混合物を室温で1時間攪拌した。次に、1.0 g の17-シアノ-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4,6-ジエン-3-オンの溶液を形成されたイリドに加え、混合物を室温で6時間攪

50

拌した。150mlのNH₄Clの添加による反応の停止後に、75mlの酢酸エチルで2回抽出し、有機相を水及び通常の飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、有機相を乾燥するまで濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル(0~50%))により、17-シアノ-6,7-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン、及び17-シアノ-6,7-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オンを得た。

【0115】

【化14】

10

17 β -シアノ-6 β ,7 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃内部標準としてのTMS、選択シグナル) : δ = 0.51 (m,

1H, 6 β , 7 β -メチレン) 1.11 (m, 3H, CH₃-CH₂) 6.11 (s, 1H, H-4)

【0116】

【化15】

17 β -シアノ-6 α ,7 α -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃内部標準としてのTMS、選択シグナル) : δ = 0.68 (m,

20

1H, 6 α , 7 α -メチレン) 0.89 (m, 1H, 6 α , 7 α -メチレン) 1.13 (m, 3H, CH₃-CH₂) 6.03

(s, 1H, H-4)

【0117】

実施例10

17-シアノ-17-メチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン

10a

17-シアノ-17-メチル-3-メトキシ-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスタ-3,5-ジエン

30

2.6gの17-シアノ-3-メトキシ-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オンの80ml THF溶液に、-78で、14.7mlの2Mリチウムジイソプロピルアミド溶液を徐々に加えた。混合物を-78で1時間攪拌し、2.35mlのヨウ化メチルを加え、混合物を室温まで上昇させた。25mlの飽和塩化アンモニウムを加え、混合物を100mlの酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機抽出物を濃縮し、メタノールから結晶化して、17-シアノ-17-メチル-3-メトキシ-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスタ-3,5-ジエンを得た。これは、更に直ちに反応させた。

【0118】

10b

17-シアノ-17-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン

40

2gの17-シアノ-17-メチル-3-メトキシ-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスタ-3,5-ジエンを50mlのメタノールにとり、3mlの1N塩酸と混合した。1時間後、該バッヂを飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、減圧濃縮し、生成物を沈殿させた。それを減圧濾取し、水で洗浄し、酢酸エチルから結晶化して、17-シアノ-17-メチル-15,16-メチレン-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オンを得た。

【0119】

50

【化16】

17 β -シアノ-17 α -メチル-15 β , 16 β -メチレン-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 内部標準としてのTMS、選択シグナル) : $\delta = 1.13$ (m, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.29 (s, 3H, 17- CH_3), 5.83 (s, 1H, H-4)

【0120】

実施例11

17 - シアノ - 17 - エチル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン 10

ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用いて実施例10a及び10bに記載の方法と同様にして、17 - シアノ - 17 - エチル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンを得た。

【0121】

【化17】

17 β -シアノ-17 α -エチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 内部標準としてのTMS、選択シグナル) : $\delta = 1.11$ (m, 6H, CH_2-CH_3 , 17- CH_2-CH_3), 5.82 (s, 1H, H-4) 20

【0122】

実施例12

17 - シアノ - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン

12a

17 - シアノ - 15 , 16 - メチレン - 3 - メトキシ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 3 , 5 (6) - ジエン

860m1のジメトキシエタンと603m1の三級ブタノールとの混合物に、50gの15 , 16 - メチレン - 3 - メトキシ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 3 , 5 (6) - ジエンを溶解し、180gのカリウムt - ブトキシドを同時に少し混合した。次いで、62.5gのp - トシリルメチルイソアニド (TOSMIC) を激しく攪拌しながら加え、次いで該バッチを室温で4時間攪拌した。次いで、該バッチを1.5Lの氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。このようにして得られた粗生成物を精製することなく更に反応させた。 30

【0123】

12b

17 - シアノ - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、及び17 - シアノ - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン

4.5gのシリカゲルを7.8m1のジクロロメタンに懸濁し、2m1の飽和シウ酸水溶液と混合した。次いで、1.2gの17 - シアノ - 15 , 16 - メチレン - 3 - メトキシ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 3 , 5 (6) - ジエンを2m1のジクロロメタンに溶解し、これを加えた後、混合物を24時間攪拌した。次いで、シリカゲルを減圧濾取し、フィルタ残渣をジクロロメタンで洗浄し、濾液を濃縮した。ヘキサンと酢酸エチルとの混合物を用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーの後、ヘキサンとエタノールとの混合物を用いるキラル順相でのHPLCの方法によって、エピマー17 - ニトリルを分離した。17 - シアノ - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンをフラクションIとして、17 40

- ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンをフラクションIIとして、17 50

- シアノ - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンをフラクション II として得た。

【0124】

【化18】

17 β -シアノ-15 β , 16 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 内部標準としてのTMS、選択シグナル) : $\delta = 0.45$ (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 1.13 (t, 3H, $J=7.3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.27 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.68 (d broad, 1H, $J=4.4$ Hz), 5.86 (s, 1H, H-4)

10

【0125】

【化19】

17 α -シアノ-15 β , 16 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) : 0.38 (m, 1H), 0.72 (m, 1H), 0.91 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 2.91 (d broad, 1H, $J=4.7$ Hz), 5.71 (s, 1H, H-4)

20

【0126】

実施例 13

17 - シアノ - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 4 , 6 - ジエン - 3 - オン

17 - シアノ - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンは、実施例 1a に記載の方法と同様にしてジエノールエーテルに変換した。これは、精製することなく、実施例 2b に記載の方法と同様にして更に反応させて、17 - シアノ - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 4 , 6 - ジエン - 3 - オンを得た。

【0127】

【化20】

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 内部標準としてのTMS、選択シグナル) : $\delta = 0.53$ (m, 1H), 1.07 (t, 3H, $J=7.3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.84 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.71 (d broad, 1H, $J=4.3$ Hz), 5.81 (s, 1H, H-4), 6.27 (m, 1H, H-6), 6.42 (m, 1H, H-7)

【0128】

実施例 14

17 - シアノ - 6 , 7 - 15 , 16 - ビスマチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、及び 17 - シアノ - 6 , 7 - 15 , 16 - ビスマチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン

17 - シアノ - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 4 , 6 - ジエン - 3 - オンを、実施例 9 に記載の方法と同様に反応させた。ワークアップ及び HPLC 分離の後、17 - シアノ - 6 , 7 - 15 , 16 - ビスマチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、及び 17 - シアノ - 6 , 7 - 15 , 16 - ビスマチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンを得た。

【0129】

40

【化21】

17 β -シアノ-6 β , 7 β -15 β , 16 β -ビスマチレン-18a-ホモ-19-ノルアンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 内部標準としてのTMS、選択シグナル) : δ = 0.51 (m, 1H), 0.59 (m, 1H), 1.03 (t, 3H, J =7.3 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.20 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.70 (d broad, 1H, J =4.4 Hz), 6.13 (s, 1H, H-4)

【0130】

10

【化22】

17 β -シアノ-6 α , 7 α -15 β , 16 β -ビスマチレン-18a-ホモ-19-ノルアンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 内部標準としてのTMS、選択シグナル) : δ = 0.48 (m, 1H), 0.79 (m, 1H), 0.84 (m, 1H), 1.05 (t, 3H, J =7.3 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.16 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 2.68 (d broad, 1H, J =4.4 Hz), 6.05 (s, 1H, H-4)

【0131】

20

実施例15

17 - シアノ - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン
 17 - シアノ - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンを、実施例10a及び10bに記載の方法に従って、17 - シアノ - 15 , 16 - メチレン - 3 - メトキシ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 3 , 5 (6) - ジエンから得た。

【0132】

【化23】

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 内部標準としてのTMS、選択シグナル) : δ = 0.42 (m, 1H), 0.88 (m, 1H), 1.04 (t, 3H, J =7.3 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.37 (s, 3H), 5.86 (s, 1H, H-4)

【0133】

実施例16

17 - シアノ - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 4 , 6 - ジエン - 3 - オン
 17 - シアノ - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 4 , 6 - ジエン - 3 - オンを、実施例2bと同様にして、17 - シアノ - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 3 - メトキシ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 3 , 5 - ジエンから得た。

【0134】

【化24】

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 内部標準としてのTMS、選択シグナル) : δ = 0.53 (m, 1H, シクロプロピル), 1.10 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.43 (s, 1H, 17-CH₃), 5.84 (s, 1H, H-4), 6.30 (m, 1H, H-6), 6.46 (m, 1H, H-7)

50

【0135】

実施例17

17-シアノ-7-, 17-ビスマチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン
 17-シアノ-17-メチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-4, 6-ジエン-3-オンを、実施例3に記載の方法によって、HPLC分離後に得た17-シアノ-7-, 17-ビスマチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オンに変換した。

【0136】

【化25】

10

17 β -シアノ-7 α -ビスマチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88 (d, 3H, J=7.34 Hz, 7-CH₃), 1.05 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1.39 (s, 3H, 17-CH₃), 5.85 (s, 1H, H-4)

【0137】

実施例18

17-シアノ-7-エチル-17-メチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン、及び17-シアノ-7-エチル-17-メチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン

臭化メチルマグネシウムの代わりに臭化エチルマグネシウムを用いて実施例3に記載の方法と同様に、17-シアノ-17-メチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-4, 6-ジエン-3-オンからのHPLC分離の後に、17-シアノ-7-エチル-17-メチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン及び17-シアノ-7-エチル-17-メチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オンを得た。

【0138】

【化26】

20

30

17 β -シアノ-7 α -エチル-17 α -メチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.92 (m, 3H, 7-CH₂-CH₃), 1.04 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1.38 (s, 3H, 17-CH₃), 5.87 (s, 1H, H-4)

【0139】

【化27】

40

17 β -シアノ-7 β -エチル-17 α -メチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.92 (m, 3H, 7-CH₂-CH₃), 1.04 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1.39 (s, 3H, 17-CH₃), 5.84 (s, 1H, H-4)

【0140】

実施例19

17-シアノ-17-メチル-7-ビニル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン、及び17-シアノ-17-メチル-7-ビニル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン

臭化メチルマグネシウムの代わりに臭化ビニルマグネシウムを用いて実施例3に記載の

50

方法と同様に、17-シアノ-17-メチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスタ-4,6-ジエン-3-オンからのHPLC分離の後に、17-シアノ-17-メチル-7-ビニル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン、及び17-シアノ-17-メチル-7-ビニル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オンを得た。

【0141】

【化28】

17 β -シアノ-17 α -メチル-7 α -ビニル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

10

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.05 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.36 (s, 3H, 17- CH_3), 5.17 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.83 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$) 5.87 (s, 1H, H-4)

【0142】

【化29】

17 β -シアノ-17 α -メチル-7 β -ビニル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

20

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.05 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.35 (s, 3H, 17- CH_3), 5.02 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.90 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$) 5.85 (s, 1H, H-4)

【0143】

実施例20

17-シアノ-7-シクロプロピル-17-メチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン、及び17-シアノ-7-シクロプロピル-17-メチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン

臭化メチルマグネシウムの代わりに臭化シクロプロピルマグネシウムを用いて実施例3に記載の方法と同様に、17-シアノ-17-メチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスタ-4,6-ジエン-3-オンからのHPLC分離の後に、17-シアノ-7-シクロプロピル-17-メチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン、及び17-シアノ-7-シクロプロピル-17-メチル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オンを得た。

30

【0144】

【化30】

17 β -シアノ-17 α -メチル-7 α -シクロプロピル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

40

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.05 (m, 1H, シクロプロピル), 0.35 (m, 1H, シクロプロピル), 0.49 (m, 1H, シクロプロピル), 0.59 (m, 2H, シクロプロピル) 1.06 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.40 (s, 3H, 17- CH_3) 5.90 (s, 1H, H-4)

【0145】

【化31】

17 β -シアノ-17 α -メチル-7 β -シクロプロピル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

50

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.22-0.90 (m, シクロプロピル), 1.07 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.38 (s, 3H, 17- CH_3) 5.82 (s, 1H, H-4)

【0146】

実施例21

17 - シアノ - 17 - メチル - 6 , 7 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、及び 17 - シアノ - 17 - メチル - 6 , 7 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン

実施例9に記載の方法と同様にして、17 - シアノ - 17 - メチル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 4 , 6 - ジエン - 3 - オンから、17 - シアノ - 17 - メチル - 6 , 7 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、及び 17 - シアノ - 17 - メチル - 6 , 7 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンを得た。 10

【0147】

【化32】

17 β -シアノ-17 α -メチル-6 β ,7 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) : 0.49 (\text{m}, 1\text{H}, 6\beta, 7\beta\text{-メチレン}), 0.59 (\text{m}, 1\text{H}, 6\beta, 7\beta\text{-メチレン})$
 $1.02 (\text{m}, 3\text{H}, \text{CH}_2\text{-CH}_3), 1.40 (\text{s}, 3\text{H}, 17\text{-CH}_3), 6.12 (\text{s}, 1\text{H}, \text{H-4})$

【0148】

【化33】 20

17 β -シアノ-17 α -メチル-6 α ,7 α -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) : 0.46 (\text{m}, 1\text{H}, 6\alpha, 7\alpha\text{-メチレン}), 1.04 (\text{m}, 3\text{H}, \text{CH}_2\text{-CH}_3), 1.39 (\text{s}, 3\text{H}, 17\text{-CH}_3), 6.05 (\text{s}, 1\text{H}, \text{H-4})$

【0149】

実施例22

17 - シアノ - 17 - エチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン 30

22a

17 - シアノ - 17 - エチル - 15 , 16 - メチレン - 3 - メトキシ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 3 , 5 (6) - ジエン

ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを使用する以外は、実施例10aに記載の方法と同様にして、17 - シアノ - 15 , 16 - メチレン - 3 - メトキシ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 3 , 5 (6) - ジエンから、17 - シアノ - 17 - エチル - 15 , 16 - メチレン - 3 - メトキシ - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 3 , 5 (6) - ジエンを得た。

【0150】 40

【化34】

$^1\text{H-NMR} (\text{d}_6\text{-DMSO}) : 0.39 (\text{m}, 1\text{H}), 0.94 (\text{t}, 3\text{H}, \text{J}=7.3 \text{ Hz}), 1.12 (\text{t}, 3\text{H}, \text{J}=7.3 \text{ Hz}),$
 $3.49 (\text{s}, 3\text{H}, -3\text{-O-CH}_3), 5.25 (\text{s}, 1\text{H}, \text{H-4}), 5.31 (\text{s broad}, 1\text{H}, \text{H-6})$

【0151】

22b

17 - シアノ - 17 - エチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 3 , 5 (6) - ジエン 50

ル-アンドロスター-3,5(6)-ジエン

実施例10bに記載の方法と同様にして、17-シアノ-17-エチル-15,16-メチレン-3-メトキシ-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-3,5(6)-ジエンを反応させて、17-シアノ-17-メチル-15,16-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-3,5(6)-ジエンを得た。

【0152】

【化35】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃内部標準としてのTMS、選択シグナル) : δ = 0.42 (m, 1H), 0.88 (m, 1H), 1.04 (t, 3H, J=7.3 Hz, CH₃-CH₂), 1.37 (s, 3H), 5.86 (s, 1H, H-4)

10

【0153】

実施例23

17-シアノ-17-エチル-15,16-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-4,6-ジエン-3-オン

実施例2bと同様にして、17-シアノ-17-エチル-15,16-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-3,5(6)-ジエンから、17-シアノ-17-エチル-15,16-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-4,6-ジエン-3-オンを得た。

20

【0154】

【化36】

¹H-NMR (d₆-DMSO) : 0.43 (m, 1H, シクロプロピル), 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.08 (t, 3H, J=7.3 Hz), 5.72 (s, 1H, H-4), 6.27 (m, 1H, H-6), 6.46 (m, 1H, H-7)

30

【0155】

実施例24

17-シアノ-17-エチル-7-メチル-15,16-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-4,6-ジエン-3-オン、及び17-シアノ-17-エチル-7-メチル-15,16-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-4,6-ジエン-3-オン

実施例3に記載の方法と同様にして、17-シアノ-17-エチル-15,16-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-4,6-ジエン-3-オンからHPLC分離の後、17-シアノ-17-エチル-7-メチル-15,16-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-4,6-ジエン-3-オン、及び17-シアノ-17-エチル-7-メチル-15,16-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-4,6-ジエン-3-オンを得た。

40

【0156】

【化37】

17β-シアノ-17α-エチル-7α-メチル-15β,16β-メチレン-18a-ホモ-19-ノルアンドロスト-4-エン-3-オン:

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.44 (m, 1H, シクロプロピル), 0.87 (d, 3H, J=7.0, 7-CH₃), 1.05 (t, 3H, J=7.3, -CH₂-CH₃), 1.22 (t, 3H, J=7.3, -CH₂-CH₃), 1.33 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 5.87 (s, 1H, H-4)

50

【0157】

【化38】

17 β -シアノ-17 α -エチル-7 β -メチル-15 β , 16 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノルアンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}: 0.51\text{ (m, 1H, シクロプロピル), 2.18-2.31\text{ (m, 2H), 2.38\text{ (m, 1), 2.48\text{ (m, 1H), 5.82\text{ (s, 1H, H-4)}}$

10

【0158】

実施例25

17 - シアノ - 7 , 17 - ビスエチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 4 , 6 - ジエン - 3 - オン、及び 17 - シアノ - 7 , 17 - ビスエチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 4 , 6 - ジエン - 3 - オン

臭化メチルマグネシウムの代わりに臭化エチルマグネシウムを使用する以外は、実施例3に記載の方法と同様にして、17 - シアノ - 17 - エチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 4 , 6 - ジエン - 3 - オンからのHPLC分離の後に、17 - シアノ - 7 , 17 - ビスエチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 4 , 6 - ジエン - 3 - オン、及び 17 - シアノ - 7 , 17 - ビスエチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 4 , 6 - ジエン - 3 - オンを得た。

20

【0159】

【化39】

17 β -シアノ-7 α -, 17 α -ビスエチル-15 β , 16 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノルアンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}: 0.45\text{ (m, 1H, シクロプロピル), 0.92\text{ (t, 3H, J=7.34, -CH}_2\text{-CH}_3\text{), 1.04\text{ (t, 3H, J=7.34, -CH}_2\text{-CH}_3\text{), 1.21\text{ (t, 3H, J=7.3, -CH}_2\text{-CH}_3\text{), 1.40\text{ (m, 2H), 2.62\text{ (m, 1H), 5.87\text{ (s, 1H, H-4)}}$

30

【0160】

【化40】

17 β -シアノ-7 β -, 17 α -ビスエチル-15 β , 16 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノルアンドロスト-4-エン-3-オン:

40

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}: 0.51\text{ (m, 1H, シクロプロピル), 0.92\text{ (t, 3H, J=7.34, -CH}_2\text{-CH}_3\text{), 1.03\text{ (t, 3H, J=7.34, -CH}_2\text{-CH}_3\text{), 1.20\text{ (t, 3H, J=7.3, -CH}_2\text{-CH}_3\text{), 2.61\text{ (m, 1H), 5.84\text{ (s, 1H, H-4)}}$

【0161】

実施例26

17 - シアノ - 17 - エチル - 15 , 16 - メチレン - 7 - ビニル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、及び 17 - シアノ - 17 - エチル - 15 , 16 - メチレン - 7 - ビニル - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン

臭化メチルマグネシウムの代わりに臭化ビニルマグネシウムを使用する以外は、実施例

50

3に記載の方法と同様にして、17-シアノ-17-エチル-15-, 16-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-4-, 6-ジエン-3-オンからのHPLC分離の後に、17-シアノ-17-エチル-15-, 16-メチレン-7-ビニル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-4-エン-3-オン、及び17-シアノ-17-エチル-15-, 16-メチレン-7-ビニル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-4-エン-3-オンを得た。

【0162】

【化41】

10

17β-シアノ-17α-エチル-15β, 16β-メチレン-7α-ビニル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

¹H-NMR (CDCl₃) : 0. 45 (m, 1H, シクロプロピル), 1. 05 (t, 3H, J=7. 28, -CH₂-CH₃), 1. 20 (t, 3H, J=7. 28, -CH₂-CH₃), 2. 13 (m, 1H), 2. 28 (m, 2H), 2. 43 (m, 1H), 2. 52 (m, 1H), 2. 64 (m, 1H), 2. 78 (m, 1H), 5. 14 (m, 1H, CH₂=CH), 5. 18 (m, 1H, CH₂=CH), 5. 82 (m, 1H, CH₂=CH), 5. 87 (s, 1H, H-4)

【0163】

【化42】

20

17β-シアノ-17α-エチル-15β, 16β-メチレン-7β-ビニル-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

¹H-NMR (CDCl₃) : 0. 40 (m, 1H, シクロプロピル), 1. 04 (t, 3H, J=7. 28, -CH₂-CH₃), 1. 18 (t, 3H, J=7. 28, -CH₂-CH₃), 4. 98 (m, 1H, CH₂=CH), 5. 05 (m, 1H, CH₂=CH), 5. 85 (s, 1H, H-4), 5. 90 (m, 1H, CH₂=CH)

【0164】

実施例27

17-シアノ-7-シクロピロピル-17-エチル-15-, 16-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-4-エン-3-オン、及び17-シアノ-7-シクロピロピル-17-エチル-15-, 16-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-4-エン-3-オン

臭化メチルマグネシウムの代わりに臭化シクロプロピルマグネシウムを使用する以外は、実施例3に記載の方法と同様にして、17-シアノ-17-エチル-15-, 16-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-4-, 6-ジエン-3-オンからのHPLC分離の後に、17-シアノ-7-シクロピロピル-17-エチル-15-, 16-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-4-エン-3-オン、及び17-シアノ-7-シクロピロピル-17-エチル-15-, 16-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスター-4-エン-3-オンを得た。

【0165】

【化43】

30

40

17β-シアノ-7α-シクロプロピル-17α-エチル-15β, 16β-メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

¹H-NMR (CDCl₃) : 0. 06 (m, 1H), 0. 34 (m, 1H), 0. 42 (m, 1H), 0. 48 (m, 1H), 0. 58 (m, 2H), 1. 06 (t, 3H, J=7. 28, -CH₂-CH₃), 1. 23 (t, 3H, J=7. 28, -CH₂-CH₃), 1. 89 (m, 1H), 1. 97 (m, 2H), 5. 90 (s, 1H, H-4)

50

【0166】

【化44】

17 β -シアノ-7 β -シクロプロピル-17 α -エチル-15 β , 16 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノルアンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: 0.28 (m, 2H), 0.45 (m, 1H), 0.59 (m, 2H), 0.79 (m, 1H), 0.92 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, J=7.28, -\text{CH}_2-\text{CH}_3), 1.21 (t, 3H, J=7.28, -\text{CH}_2-\text{CH}_3), 2.40 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 5.90 (s, 1H, H-4)

10

【0167】

実施例28

17 - シアノ - 17 - エチル - 6 , 7 - 15 , 16 - ビスマチレン - 18 a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、及び 17 - シアノ - 17 - エチル - 6 , 7 - 15 , 16 - ビスマチレン - 18 a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン

実施例9に記載の方法と同様にして、17 - シアノ - 17 - エチル - 15 , 16 - メチレン - 18 a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 4 , 6 - ジエン - 3 - オンからのHPLC分離の後に、17 - シアノ - 17 - エチル - 6 , 7 - 15 , 16 - ビスマチレン - 18 a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、及び 17 - シアノ - 17 - エチル - 6 , 7 - 15 , 16 - ビスマチレン - 18 a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンを得た。

20

【0168】

【化45】

17 β -シアノ-17 α -エチル-6 α , 7 α -15 β , 16 β -ビスマチレン-18a-ホモ-19-ノルアンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: 0.47 (m, 1H), 0.77 (m, 1H), 0.81 (m, 1H), 1.04 (t, 3H, J=7.15, -\text{CH}_2-\text{CH}_3), 1.21 (t, 3H, J=7.33, -\text{CH}_2-\text{CH}_3), 2.27 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 6.04 (s, 1H, H-4)

30

【0169】

【化46】

17 β -シアノ-17 α -エチル-6 β , 7 β -15 β , 16 β -ビスマチレン-18a-ホモ-19-ノルアンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: 0.50 (m, 1H), 0.59 (m, 1H), 1.02 (t, 3H, J=7.34, -\text{CH}_2-\text{CH}_3), 1.22 (t, 3H, J=7.34, -\text{CH}_2-\text{CH}_3), 1.31 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 6.12 (s, 1H, H-4)

40

【0170】

実施例29

17 - シアノ - 7 , 17 - ビスマチル - 15 , 16 - メチレン - 18 a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン

実施例3に記載の方法と同様にして、17 - シアノ - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18 a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 4 , 6 - ジエン - 3 - オンからのHPLC分離の後に、17 - シアノ - 7 , 17 - ビスマチル - 15 , 16 - メチレン - 18 a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンを得た。

【0171】

50

【化47】

17 β -シアノ-7 α -, 17 α -ビスエチル-15 β , 16 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}: 0.44\text{ (m, 1H, シクロプロピル), 0.89\text{ (d, 3H, J=7.34 Hz, 7-CH}_3\text{)}, 1.05\text{ (m, 3H, CH}_2\text{-CH}_3\text{)}, 1.39\text{ (s, 3H, 17-CH}_3\text{)}, 5.87\text{ (s, 1H, H-4)}$

【0172】

10

実施例30

17 - シアノ - 7 - エチル - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18 a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、及び 17 - シアノ - 7 - エチル - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18 a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン

臭化メチルマグネシウムの代わりに臭エチルマグネシウムを用いて、実施例3に記載の方法と同様にして、17 - シアノ - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18 a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 4 , 6 - ジエン - 3 - オンからのHPLC分離の後に、17 - シアノ - 7 - エチル - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18 a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、及び 17 - シアノ - 7 - エチル - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18 a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンを得た。

【0173】

20

【化48】

20

17 β -シアノ-7 α -エチル-17 α -メチル-15 β , 16 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}: 0.44\text{ (m, 1H, シクロプロピル), 0.93\text{ (m, 3H, 7-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}, 1.04\text{ (m, 3H, CH}_2\text{-CH}_3\text{)}, 1.38\text{ (s, 3H, 17-CH}_3\text{)}, 5.87\text{ (s, 1H, H-4)}$

30

【0174】

【化49】

17 β -シアノ-7 β -エチル-17 α -メチル-15 β , 16 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}: 0.51\text{ (m, 1H, シクロプロピル), 0.94\text{ (m, 3H, 7-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}, 1.05\text{ (m, 3H, CH}_2\text{-CH}_3\text{)}, 1.37\text{ (s, 3H, 17-CH}_3\text{)}, 5.85\text{ (s, 1H, H-4)}$

40

【0175】

40

実施例31

17 - シアノ - 17 - メチル - 7 - ビニル - 15 , 16 - メチレン - 18 a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、及び 17 - シアノ - 17 - メチル - 7 - ビニル - 15 , 16 - メチレン - 18 a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン

臭化メチルマグネシウムの代わりに臭化ビニルマグネシウムを用いて、実施例3に記載の方法と同様にして、17 - シアノ - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18 a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 4 , 6 - ジエン - 3 - オンからのHPLC分離

50

の後に、17 - シアノ - 17 - メチル - 7 - ビニル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、及び 17 - シアノ - 17 - メチル - 7 - ビニル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンを得た。

【0176】

【化50】

17 β -シアノ-7 α -メチル-7 α -ビニル-15 β , 16 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

10

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) : 0.44 (\text{m}, 1\text{H}, \text{シクロプロピル}), 1.05 (\text{m}, 3\text{H}, \text{CH}_2-\text{CH}_3), 1.37 (\text{s}, 3\text{H}, 17-\text{CH}_3), 5.17 (\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2=\text{CH}), 5.83 (\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}_2=\text{CH}), 5.88 (\text{s}, 1\text{H}, \text{H-4})$

【0177】

【化51】

17 β -シアノ-17 α -メチル-7 β -ビニル-15 β , 16 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

20

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) : 0.40 (\text{m}, 1\text{H}, \text{シクロプロピル}), 1.06 (\text{m}, 3\text{H}, \text{CH}_2-\text{CH}_3), 1.36 (\text{s}, 3\text{H}, 17-\text{CH}_3), 5.03 (\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2=\text{CH}), 5.90 (\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}_2=\text{CH}), 5.86 (\text{s}, 1\text{H}, \text{H-4})$

【0178】

実施例32

17 - シアノ - 7 - シクロプロピル - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、及び 17 - シアノ - 7 - シクロプロピル - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン

臭化メチルマグネシウムの代わりに臭化シクロプロピルマグネシウムを用いて、実施例3に記載の方法と同様にして、17 - シアノ - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 4 , 6 - ジエン - 3 - オンからのHPLC分離の後に、17 - シアノ - 7 - シクロプロピル - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、及び 17 - シアノ - 7 - シクロプロピル - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンを得た。

30

【0179】

【化52】

17 β -シアノ-17 α -メチル-7 α -シクロプロピル-15 β , 16 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

40

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) : 0.07 (\text{m}, 1\text{H}, \text{シクロプロピル}), 0.35 (\text{m}, 1\text{H}, \text{シクロプロピル}), 0.41 (\text{m}, 1\text{H}, \text{シクロプロピル}), 0.50 (\text{m}, 1\text{H}, \text{シクロプロピル}), 0.59 (\text{m}, 2\text{H}, \text{シクロプロピル}), 1.07 (\text{m}, 3\text{H}, \text{CH}_2-\text{CH}_3), 1.40 (\text{s}, 3\text{H}, 17-\text{CH}_3), 5.90 (\text{s}, 1\text{H}, \text{H-4})$

【0180】

【化53】

17 β -シアノ-17 α -メチル-7 β -シクロプロピル-15 β , 16 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: 0.22-0.90 (m, シクロプロピル), 1.06 (m, 3H, $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$), 1.38 (s, 3H, 17- CH_3) 5.82 (s, 1H, H-4)

【0181】

実施例33

10

17 - シアノ - 17 - メチル - 6 , 7 - メチレン - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、及び 17 - シアノ - 17 - メチル - 6 , 7 - メチレン - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン

実施例9に記載の方法と同様にして、17 - シアノ - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスター - 4 , 6 - ジエン - 3 - オンから、17 - シアノ - 17 - メチル - 6 , 7 - メチレン - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、及び 17 - シアノ - 17 - メチル - 6 , 7 - メチレン - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンを得た。

20

【0182】

【化54】

17 β -シアノ-17 α -メチル-6 α , 7 α -メチレン-15 β , 16 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: 0.47 (m, 1H, 6 α , 7 α -メチレン), 1.05 (m, 3H, $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$), 1.40 (s, 3H, 17- CH_3), 6.06 (m, 1H, H-4)

30

【0183】

【化55】

17 β -シアノ-17 α -メチル-6 β , 7 β -メチレン-15 β , 16 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: 0.49 (m, 1H, 6 β , 7 β -メチレン), 0.60 (m, 1H, 6 β , 7 β -メチレン) 1.03 (m, 3H, $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$), 1.40 (s, 3H, 17- CH_3), 6.13 (s, 1H, H-4)

40

【0184】

実施例34

4 - クロロ - 17 - シアノ - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン

100mgの17 - シアノ - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンを1mLのピリジンに溶解し、0

に冷却した。42 μ Lの塩化スルフリルを添加した後、該バッヂを0で1.5時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水及び酢酸エチルと混合した後、該相を分離し、有機相を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して4 - クロロ - 17 - シアノ - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンを得た

50

。
 【0185】
 【化56】

4-シアノ-17 β -シクロ-17 α -メチル-15 β , 16 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン-3-オン:

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) : 0.44 (\text{m}, 1\text{H}), 1.05 (\text{t}, 3\text{H}, \text{J}=7.35, -\text{CH}_2-\text{CH}_3), 3.43 (\text{m}, 1\text{H})$

【0186】
 実施例35

17 - シアノ - 3 - ヒドロキシイミノ - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン
 100 mg の 17 - シアノ - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンを 1 ml の ピリジンに 溶解し、 34.5 mg の ヒドロキシルアミン 塩酸塩と 混合した。 125 の 浴温で 1 時間攪拌した後、 該バッヂを 水と 酢酸エチルで 分配した。 有機相を 水及び 饱和 塩化ナトリウム水溶液で 洗浄し、 硫酸ナトリウム上で 乾燥し、 濾過し、 濾液を 濃縮して 17 - シアノ - 3 - ヒドロキシイミノ - 17 - メチル - 15 , 16 - メチレン - 18a - ホモ - 19 - ノル - アンドロスト - 4 - エンを オキシムの E / Z 混合物として 得た。

【0187】
 【化57】

17 β -シアノ-3-ヒドロキシアミノ-17 α -メチル-15 β , 16 β -メチレン-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン:

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) : 0.41 (\text{m}, 1\text{H}), 1.03 (\text{t}, 3\text{H}, \text{J}=7.35, -\text{CH}_2-\text{CH}_3), 1.36 (\text{s}, 3\text{H}, -\text{CH}_3), 5.91 \text{ and } 6.58 (\text{各々s, 一緒に} 1\text{H}, \text{H-4})$

10

20

【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--|-----|--|
| | | | International application No PCT/EP2008/004428 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07J41/00 C07J53/00 A61P5/34 A61K31/56 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbol(s)) C07J A61P A61K | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">DE 22 26 552 A1 (ROUSSEL UCLAF) 4 January 1973 (1973-01-04) cited in the application examples 1,2 page 2, lines 7-10 ----</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-19</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">US 3 043 833 A (DE RUGGIERI PIETRO) 10 July 1962 (1962-07-10) column 1, paragraph 2; examples I-V ----</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-19</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">DE 21 09 853 A1 (ROUSSEL UCLAF) 23 September 1971 (1971-09-23) page 1, paragraph 1 - page 2, paragraph 2 ----</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-19</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">GB 1 277 265 A (AMERICAN HOME PROD [US]) 7 June 1972 (1972-06-07) page 3, paragraph 5; example 2 ----</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-19</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | | | | Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | A | DE 22 26 552 A1 (ROUSSEL UCLAF) 4 January 1973 (1973-01-04) cited in the application examples 1,2 page 2, lines 7-10 ---- | 1-19 | A | US 3 043 833 A (DE RUGGIERI PIETRO) 10 July 1962 (1962-07-10) column 1, paragraph 2; examples I-V ---- | 1-19 | A | DE 21 09 853 A1 (ROUSSEL UCLAF) 23 September 1971 (1971-09-23) page 1, paragraph 1 - page 2, paragraph 2 ---- | 1-19 | A | GB 1 277 265 A (AMERICAN HOME PROD [US]) 7 June 1972 (1972-06-07) page 3, paragraph 5; example 2 ---- | 1-19 | | -/- | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | DE 22 26 552 A1 (ROUSSEL UCLAF) 4 January 1973 (1973-01-04) cited in the application examples 1,2 page 2, lines 7-10 ---- | 1-19 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | US 3 043 833 A (DE RUGGIERI PIETRO) 10 July 1962 (1962-07-10) column 1, paragraph 2; examples I-V ---- | 1-19 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | DE 21 09 853 A1 (ROUSSEL UCLAF) 23 September 1971 (1971-09-23) page 1, paragraph 1 - page 2, paragraph 2 ---- | 1-19 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | GB 1 277 265 A (AMERICAN HOME PROD [US]) 7 June 1972 (1972-06-07) page 3, paragraph 5; example 2 ---- | 1-19 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | -/- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Date of the actual completion of the international search | | Date of mailing of the International search report | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 November 2008 | | 18/11/2008 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Watchorn, Peter | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/004428

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A | WO 2006/072467 A (SCHERING AG [DE]; BOHLMANN ROLF [DE]; BITTLER DIETER [DE]; KUENZER HER) 13 July 2006 (2006-07-13) cited in the application page 3, paragraph 4; examples 1-9 ----- | 1-19 |
| A | US 3 994 937 A (WIECHERT RUDOLF ET AL) 30 November 1976 (1976-11-30) column 2, paragraph 2; examples 2,26 ----- | 1-19 |

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | | | International application No | |
|----------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Information on patent family members | | | | PCT/EP2008/004428 | |
| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date | |
| DE 2226552 | A1 04-01-1973 | BE CA FR GB JP NL US | 784192 A1 967149 A1 2139708 A1 1365229 A 56047200 B 7207414 A 3770725 A | 30-11-1972 06-05-1975 12-01-1973 29-08-1974 07-11-1981 05-12-1972 06-11-1973 | |
| US 3043833 | A 10-07-1962 | NONE | | | |
| DE 2109853 | A1 23-09-1971 | AT BE CA CH DK ES FR GB IL JP NL SE ZA | 307636 B 763660 A1 934367 A1 536829 A 124127 B 388783 A1 2081561 A5 1323383 A 36214 A 53043497 B 7102735 A 368397 B 7101131 A | 25-05-1973 02-09-1971 25-09-1973 15-05-1973 18-09-1972 16-02-1974 10-12-1971 11-07-1973 10-09-1974 20-11-1978 07-09-1971 01-07-1974 29-03-1972 | |
| GB 1277265 | A 07-06-1972 | BE DE FR GB IL JP NL | 736833 A 1938283 A1 2014016 A5 1277268 A 32699 A 48030050 B 6911649 A | 30-01-1970 05-02-1970 10-04-1970 07-06-1972 29-06-1973 17-09-1973 03-02-1970 | |
| WO 2006072467 | A 13-07-2006 | AR AU CA CN DE EP JP KR NO UY | 052657 A1 2005324055 A1 2594171 A1 101128476 A 102004063864 A1 1831240 A1 2008526709 T 20070093443 A 20073257 B 29320 A1 | 28-03-2007 13-07-2006 13-07-2006 20-02-2008 13-07-2006 12-09-2007 24-07-2008 18-09-2007 29-08-2007 31-07-2006 | |
| US 3994937 | A 30-11-1976 | NONE | | | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/004428

| | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--|
| A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07J41/00 C07J53/00 A61P5/34 A61K31/56 | | | |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC | | | |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07J A61P A61K | | | |
| Recherchierte, aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen | | | |
| Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data | | | |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | | |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. | |
| A | DE 22 26 552 A1 (ROUSSEL UCLAF) 4. Januar 1973 (1973-01-04) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 1,2 Seite 2, Zeilen 7-10 | 1-19 | |
| A | US 3 043 833 A (DE RUGGIERI PIETRO) 10. Juli 1962 (1962-07-10) Spalte 1, Absatz 2; Beispiele 1-V | 1-19 | |
| A | DE 21 09 853 A1 (ROUSSEL UCLAF) 23. September 1971 (1971-09-23) Seite 1, Absatz 1 - Seite 2, Absatz 2 | 1-19 | |
| A | GB 1 277 265 A (AMERICAN HOME PROD [US]) 7. Juni 1972 (1972-06-07) Seite 3, Absatz 5; Beispiel 2 | 1-19 | |
| | -/- | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie | | | |
| * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die gezeigt ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist | | | |
| "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "8" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist | | | |
| Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche | | Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts | |
| 10. November 2008 | | 18/11/2008 | |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentsteen 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016 | | Bevollmächtigter Bediensteter Watchorn, Peter | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

| |
|---------------------------------------------------|
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP2008/004428 |
|---------------------------------------------------|

| C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| A | WO 2006/072467 A (SCHERING AG [DE]; BOHLMANN ROLF [DE]; BITTLER DIETER [DE]; KUENZER HER) 13. Juli 2006 (2006-07-13) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Absatz 4; Beispiele 1-9 ----- | 1-19 |
| A | US 3 994 937 A (WIECHERT RUDOLF ET AL) 30. November 1976 (1976-11-30) Spalte 2, Absatz 2; Beispiele 2,26 ----- | 1-19 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/004428

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|-------------------------------------------------|----|----------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DE 2226552 | A1 | 04-01-1973 | | BE 784192 A1 CA 967149 A1 FR 2139708 A1 GB 1365229 A JP 56047200 B NL 7207414 A US 3770725 A | | 30-11-1972 06-05-1975 12-01-1973 29-08-1974 07-11-1981 05-12-1972 06-11-1973 |
| US 3043833 | A | 10-07-1962 | KEINE | | | |
| DE 2109853 | A1 | 23-09-1971 | | AT 307636 B BE 763660 A1 CA 934367 A1 CH 536829 A DK 124127 B ES 388783 A1 FR 2081561 A5 GB 1323383 A IL 36214 A JP 53043497 B NL 7102735 A SE 368397 B ZA 7101131 A | | 25-05-1973 02-09-1971 25-09-1973 15-05-1973 18-09-1972 16-02-1974 10-12-1971 11-07-1973 10-09-1974 20-11-1978 07-09-1971 01-07-1974 29-03-1972 |
| GB 1277265 | A | 07-06-1972 | | BE 736833 A DE 1938283 A1 FR 2014016 A5 GB 1277268 A IL 32699 A JP 48030050 B NL 6911649 A | | 30-01-1970 05-02-1970 10-04-1970 07-06-1972 29-06-1973 17-09-1973 03-02-1970 |
| WO 2006072467 | A | 13-07-2006 | | AR 052657 A1 AU 2005324055 A1 CA 2594171 A1 CN 101128476 A DE 102004063864 A1 EP 1831240 A1 JP 2008526709 T KR 20070093443 A NO 20073257 B UY 29320 A1 | | 28-03-2007 13-07-2006 13-07-2006 20-02-2008 13-07-2006 12-09-2007 24-07-2008 18-09-2007 29-08-2007 31-07-2006 |
| US 3994937 | A | 30-11-1976 | KEINE | | | |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード(参考) |
|-------------------------|---------------|------------|
| A 6 1 P 5/42 (2006.01) | A 6 1 P 5/42 | |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | |
| A 6 1 P 5/30 (2006.01) | A 6 1 P 5/30 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 2 1 |

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74) 代理人 100134784

弁理士 中村 和美

(72) 発明者 クーンケ, ヨアヒム

ドイツ連邦共和国, 14482 ポツダム, シュルシュトラーセ 16

(72) 発明者 フブナー, ヤン

ドイツ連邦共和国, 10317 ベルリン, アリス - ウント ヘラ - ヒルシュ - リンク 14

(72) 発明者 ボールマン, ロルフ

ドイツ連邦共和国, 14055 ベルリン, キューラー ベーク 6 アー

(72) 発明者 フレンツェル, トーマス

ドイツ連邦共和国, 65719 ホフハイム, ビンゲルトシュトラーセ 2ツェー

(72) 発明者 クラール, ウルリッヒ

ドイツ連邦共和国, 13503 ベルリン, イゼグリムシュタイク 8 アー

(72) 発明者 メンゲス, フレデリク

ドイツ連邦共和国, 69198 シュリーシャイム, ウツエスリンク 53

(72) 発明者 リンク, スフェン

ドイツ連邦共和国, 07749 イエナ, ジーゲンハイナー オベルベーク 3

(72) 発明者 ボルデン, シュテッフェン

ドイツ連邦共和国, 13355 ベルリン, アッカーシュトラーセ 80

(72) 発明者 ムーン, ハンス - ペーター

ドイツ連邦共和国, 13465 ベルリン, マルクグラフェンシュトラーセ 61

(72) 発明者 プレーレ, カトヤ

ドイツ連邦共和国, 13465 ベルリン, ラウリンシュタイク 31

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZA861 ZA862 ZC112 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 DA08 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA86 ZC11

4C091 AA01 BB05 CC05 DD01 EE07 FF01 GG01 HH01 JJ01 KK01
LL04 NN04 PA02 PA11 PB01 QQ05 QQ15

【要約の続き】

かつ R^6b は水素、メチル及びヒドロキシメチレンを含む群より選ばれ、そして

R^7 は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_3$ - アルケニル及びシクロプロピルを含む群より選ばれ、あるいは

R^6a は水素であり、 R^6b 及び R^7 は一緒になってメチレンを形成するか又は C^6 と C^7 との間の二重結合の形成がなく；

R^9 、 R^{10} は、水素であるか、又は C^9 と C^{10} との間の二重結合の形成がなく；

$R^{1\sim 5}$ 、 $R^{1\sim 6}$ は、水素であるか、又は一緒になってメチレンを形成し；

$R^{1\sim 7}$ は、水素、 $C_1\sim C_4$ -アルキル及びアリルであり；

置換基 R^4 、 $R^{6\text{ a}}$ 、 $R^{6\text{ b}}$ 、 R^7 、 $R^{1\sim 5}$ 、 $R^{1\sim 6}$ 及び $R^{1\sim 7}$ のいずれか1つは、水素でないか、又は $R^{6\text{ a}}$ 及び R^7 は C^6 と C^7 との間の二重結合の形成がないか、又は C^1 と C^2 との間の二重結合の形成がない。】

で表される17-シアノ-18a-ホモ-19-ノル-アンドロスト-4-エン誘導体、並びにその溶媒和物、水和物、立体異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー及び塩。