

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5913599号  
(P5913599)

(45) 発行日 平成28年4月27日(2016.4.27)

(24) 登録日 平成28年4月8日(2016.4.8)

(51) Int.Cl.	F 1
C07J 7/00	(2006.01) C07J 7/00
C07J 75/00	(2006.01) C07J 75/00
C07J 21/00	(2006.01) C07J 21/00
A61K 31/57	(2006.01) A61K 31/57
A61P 15/18	(2006.01) A61P 15/18

請求項の数 10 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2014-534915 (P2014-534915)  
 (86) (22) 出願日 平成24年7月12日 (2012.7.12)  
 (65) 公表番号 特表2014-528459 (P2014-528459A)  
 (43) 公表日 平成26年10月27日 (2014.10.27)  
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2012/000952  
 (87) 国際公開番号 WO2013/063859  
 (87) 国際公開日 平成25年5月10日 (2013.5.10)  
 審査請求日 平成26年4月14日 (2014.4.14)  
 (31) 優先権主張番号 201110339479.8  
 (32) 優先日 平成23年11月1日 (2011.11.1)  
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 514087049  
 上海▲優▼拓医▲药▼科技有限公司  
 中華人民共和国 上海市徐▲匯▼区喜泰路  
 237号徐▲匯▼功能材料▲産業園▼3号  
 楼  
 (73) 特許権者 514087072  
 常州市第四制▲药廠▼有限公司  
 中華人民共和国 江▲蘇▼省常州市▲離▼  
 宮路168号  
 (74) 代理人 100103207  
 弁理士 尾崎 隆弘  
 (72) 発明者 ▲羅軍▼芝  
 中華人民共和国 上海市徐▲匯▼区喜泰路  
 237号徐▲匯▼功能材料▲産業園▼3号  
 楼

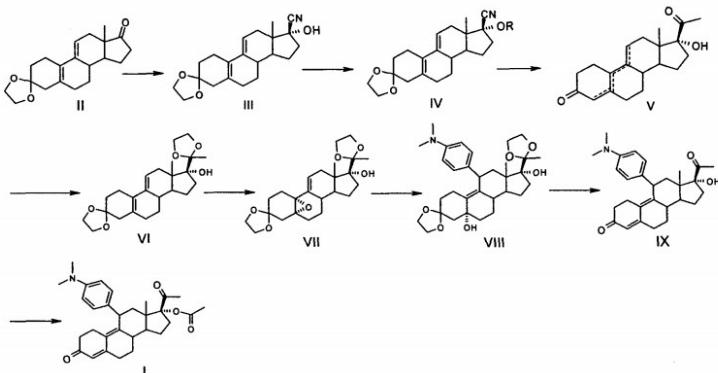
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】酢酸ウリプリスタルの製作方法及び中間体

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記の反応手順を含み、



10

その中で、Rがヒドロキシ保護基で、-CH(CH<sub>3</sub>)OR<sub>1</sub>、-COR<sub>2</sub>又は2-テトラヒドロピラン基から選ばれ、前記R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が各自に独立にC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>パラフィン基又は芳香族炭化水素基から選ばれ、式Vでの点線が二重結合が5(10)、9(11)又は4(5)、9(10)位置にあるのを表すことを特徴とする一種の式Iの酢酸ウリプリスタルを製作する方法。

## 【請求項 2】

下記のステップ、即ち、

(1) 式IIで示すような3,3- (エチレンジオキシ) -19デメチルプレグナン-5(10),9(11

20

)-ジエン-3,17-ジオンを原料とし、アルコール類を反応溶剤とし、弱酸性条件の下で、-10 ~室温の範囲で、シアノ基試薬と反応し、選択的に式IIIで示すような3,3-エチレンジオキシ-17-シアノ基-17-ヒドロキシ-19-デメチルプレグナン-5(10),9(11)-ジエンを得ること、

(2)式III化合物が溶剤の中で、酸性条件の下で、ヒドロキシ保護基試薬と反応して式IV化合物を得ること、

(3)式IV化合物が溶剤の中で、メチル化試薬と反応してから、酸性条件の下で式Vで示すような5(10),9(11)-ジエン3,20-ジオン又は4(5),9(10)-ジエン-3,20-ジオン又は二者の混合物を得ること、

(4)室温の下で、ジクロロメタンの中で、p-トルエンスルホン酸及びオルトギ酸トリエチル又はオルトギ酸トリメチルの触媒作用の下で、式V化合物がグリコールと反応し、式VIで示すような(3,3,20,20-ジ(エチレンジオキシ)-17-ヒドロキシ-19-デメチルプレグナン-5(10),9(11)-ジエン)を得ること、

(5)式VI化合物が酸化水素エポキシ化を経て、式VIIで示すような3,3,20,20-ジ(エチレンジオキシ)-17-ヒドロキシ-5,10-エポキシ-19-デメチルプレグナン-9(11)-エンを得ること、

(6)式VII化合物が4-(N,N-ジメチルアミノ基)フェニル基臭化マグネシウムグリニヤール試薬と付加反応した後、式VIIIで示すような3,3,20,20-ジ(エチレンジオキシ)-5,17-ジヒドロキシ-11-[4-(N,N-ジメチルアミノ基)-フェニル基]-19-デメチルプレグナン-エンを得ること、

(7)式VIII化合物が酸性条件の下で加水分解して式IXで示すような17-ドロキシ-11-[4-(N,N-ジメチルアミノ基)-フェニル基]-19-デメチルプレグナン-4,9(10)-ジエン-3,20-ジオンを得ることと、

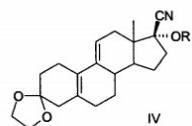
(8)式IX化合物がジクロロメタンの中で、0-10 の範囲で氷酢酸、過塩素酸と無水酢酸をアセチル化試薬としてアセチル化反応を行って、式Iで示すような酢酸ウリプリスターを得ることを含むことを特徴とする請求項1に記載の方法。

### 【請求項3】

式III化合物がヒドロキシ保護基試薬と反応した後、式IV化合物を取得し、反応終了後分離せずに直接反応液をアルカリでPHを中性又はアルカリ性に調節してから、メチルリチウム又はメチルグリニヤール試薬と反応し、反応終了後直接に、又は処理後直接に、又は処理後溶剤と酸性条件の下で加水分解して式V化合物を得ることを特徴とする請求項1-2に記載の方法。

### 【請求項4】

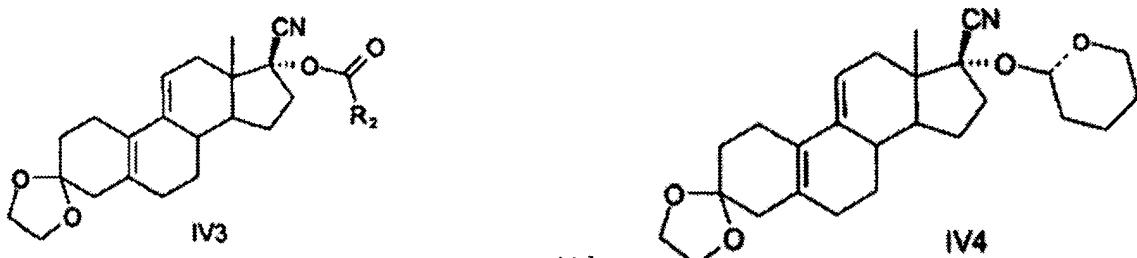
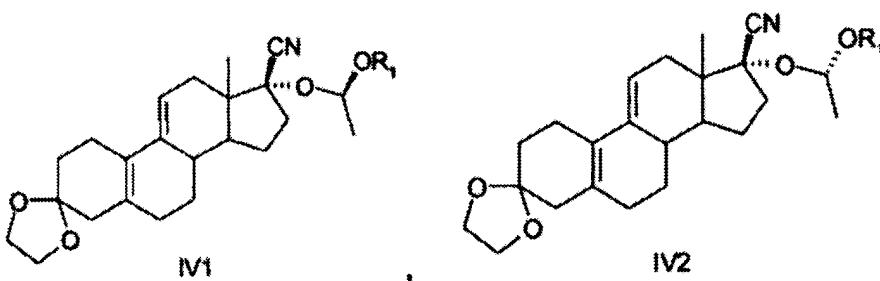
Rが請求項1で示すように定義されることを特徴とする式IVで示すような一種の化合物



及びその光学異性体又はラセミ体であることを特徴とする式IVで示すような化合物。

### 【請求項5】

下記の化合物、即ち、

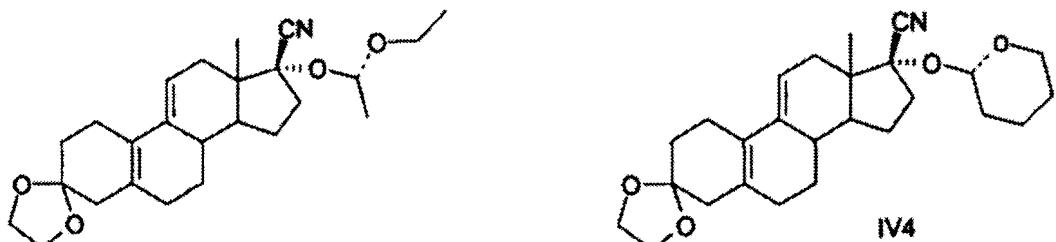


又は

及び光学異性体又はラセミ体から選び、点線結合がR又はS配置又はラセミ体で、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が請求項1で示すような定義であることを特徴とする請求項4に記載の化合物。

## 【請求項6】

下記の化合物、即ち、

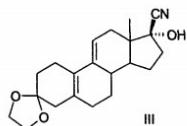


又は

その中で、点線結合がR又はS配置又はラセミ体を表すことを特徴とする請求項4又は5に記載の化合物。

## 【請求項7】

式IIIで示すような化合物とヒドロキシ保護基試薬と反応することによって式IVで示すような化合物を製作することを特徴とする請求項4に記載の式IV化合物を製作する方法。



## 【請求項8】

前記ヒドロキシ保護基試薬が無水化合物、酸、塩化アシル、2,3,-ジヒドロピラン、ビニルエーテルから選ばれ、好ましくはビニルエーテルがビニルエチルエーテル、ビニルブロピルエーテル、ビニルブチルエーテル、ビニルイソブチルエーテル又はビニルメチルエーテルであることを特徴とする請求項7に記載の方法。

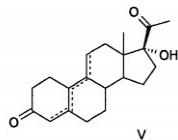
## 【請求項9】

10

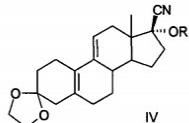
20

30

40



点線が二重結合が5(10)、9(11)又は4(5)、9(10)位置にあり、  
その特徴としては、式IV化合物とメチル化試薬と反応した後、酸性条件の下で加水分解して式V化合物を製作する手順を含むことであり、



10

その中で、前記式IV化合物が光学異性体又はラセミ体であり、前記Rが請求項1の定義のようであることを特徴とする式V化合物製作方法。

**【請求項 10】**

前記メチル化試薬がメチルリチウム試薬又はメチルグリニヤール試薬であることを特徴とする請求項2又は9に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

20

**【0001】**

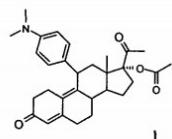
本発明は、具体的に薬物の製作方法、特に一種のプロゲステロン拮抗薬とグルココルチコイド拮抗薬酢酸ウリプリスタルの新しい製作方法に係り、それに、新しいキー中間体及び製作方法に係る。

**【背景技術】**

**【0002】**

酢酸ウリプリスタル (Ulipristal acetate、化合物I、化学名: 17 -アセトキシ-11 - (4-N, N-ジメチルアミノフェニル基) -19-デメチルプレグナン-4, 9-ジエン-3, 20-ジオン) は、一種の高効力なプロゲステロン拮抗薬及びグルココルチコイド拮抗薬である。構造式は下記の通りである。

30



**【0003】**

酢酸ウリプリスタルは、すでにヨーロッパと米国で発売が批准され、保護無し性生活の場合又は避妊失敗が既知である又は疑われる時点後5日以内で使用され、一種の有効且つ安全な緊急避妊薬である。

**【0004】**

40

関連報道による酢酸ウリプリスタル化合物製作方法は下記の通りである。

**【0005】**

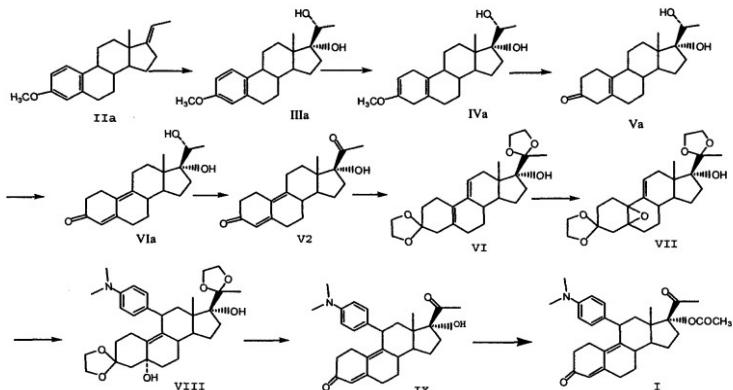
1. 米国特許US4954490方法 (反応式I参照)

当該方法は、3-メトキシ-19-デメチルプレグナン-1,3,5(10), 17(20)-テトラエンを出発原料とし、相次いで付加反応、酸化、還元、加水分解、付加反応、それに、除去と酸化を通じて、17 -ヒドロキシ-19-デメチルプレグナン-4,9-ジエン-3, 20-ジオン (化合物V2) を取得し、これからグリコール縮合、メタクロロ過安息香酸エボキ化、グリニヤール付加反応、酸加水分解、アセチル化という合計十ステップの反応を通じて酢酸ウリプリスタル (化合物I) を取得し、それにメタノール/水で再結晶して融点118-121 の生成物を得る。当該方法のステップが長く、それに、出発原料が取得し難く、反応条件が複雑

50

で、中間体生成物がカラムクロマトグラフィーで純化される必要があり、総収率が僅か0.62%で、コストが高く、得られる生成物が不安定で、それに薬用に適さないので、工業化生産に適さない。

反応式I：

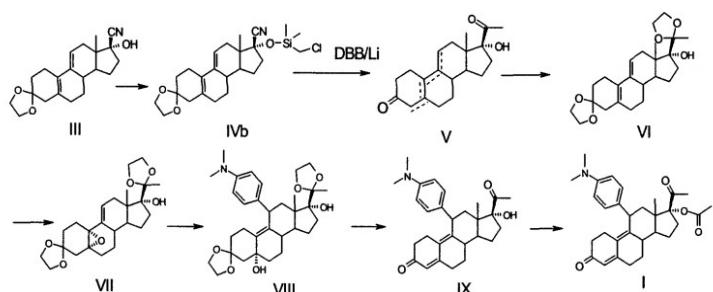


10

【0006】

2. 米国特許US5929262は酢酸ウリプリスタルのその他の製作方法を公開した（反応式I参照）。

反応式II：



20

当該方法は、3,3-エチレンジオキシ-17-シアノ基-19-デメチルプレグナン-5(10),9(11)-ジエン-17-オン（化合物III）を出発原料とし、まずジメチルクロロメチルシランで17-ヒドロキシを保護し、これから低温-70の下でDBB/Li試薬と反応した後、酸加水分解を行い、グリコールと縮合反応を行った後、ダブルケタールを取得し、それからエポキシ反応とグリニヤール反応、酸加水分解反応及びアセチル化反応を通じて目標物質を取得し、それに相次いでイソプロパノール、酢酸エチルとエチルエールで結晶処理して、融点183-185の黄色生成物を得る。当該方法は、出発原料価格が非常に高く、反応条件が厳しく、超低温を要り、それに無水無酸素条件で反応し、収率が低く（総収率が約14%である）、コストが高いので、工業化生産にも適さない。

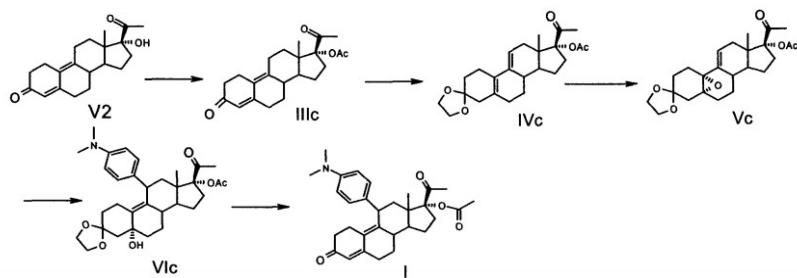
30

【0007】

3. 世界特許WO2004078709は、一種の製作方法（反応式III参照）を公開し、当該方法は、17-ヒドロキシ-19-デメチルプレグナン-4,9(10)-ジエン-3,17-ジオン（化合物V2）を原料とし、相次いでアセチル化、3-位カルボニル基縮合、エポキシ化、グリニヤール付加反応と酸加水分解を通じて目標物質を得る。ステップが短いが、出発原料が化合物VIから酸性条件の下で加水分解を通じて得られ、総収率が約11.8%（化合物VIから計算し始める）であるので、実際反応ステップが一層長く、収率が低く、コストが一層高く、工業生産に適さない。

40

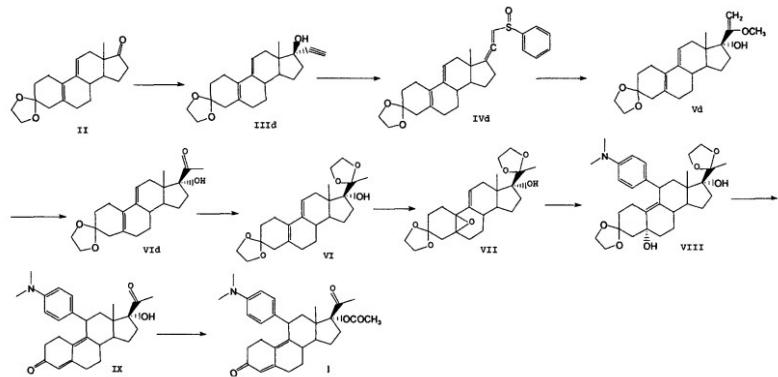
反応式III：



## 【0008】

4. 中国特許CN200780021915.9は一種の製作方法（反応式IV参照）を公開した。 10

反応式IV：



10

20

30

当該方法は、3,3-エチレンジオキシ-19-デメチルプレグナン-5(10),9(11)-ジエン-17-ケトン（略称3-ケタール、化合物II）を出発原料とし、アセチレン付加反応後、ベンゼンスルフェニルクロリドと反応し、これから、メタノールナトリウム加水分解、酸加水分解、グリコール縮合、エポキシ化、グリニヤール反応、酸加水分解及びアセチル化反応という合計9ステップの反応を通じて目標物質を取得し、イソプロパノール結晶を行った後、70の下でエタノールと水を14h加熱して溶剤化物を含めない結晶体を得る。当該方法は、危険性の大きいアセチレン及び匂いの重いベンゼンスルフェニルクロリドを使用し、特にベンゼンスルフェニルクロリドが不安定で、貯蔵し難く、分解で発生する異物が反応に参加することにより収率が低くなり、それにベンゼンスルフェニルクロリドが環境に対する汚染が大きく、それに結晶時に長時間の高温加熱により新しい異物が発生し、当該方法の総収率が13.8%-15.8%であり、コストが高く、工業生産に適さない。

## 【0009】

前記既存方法の中で、方法1、2と4は皆化合物VIの製作に係り、方法3での出発原料も化合物VI加水分解により得られる。

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0010】

本発明が解決する技術問題は、前記の不足点を克服し、酢酸ウリプリスタルの工業化生産方法を研究・設計することである。 40

## 【課題を解決するための手段】

## 【0011】

本発明は、酢酸ウリプリスタルの新規製作方法を提供し、それに酢酸ウリプリスタルを合成するキー中間体を提供した。

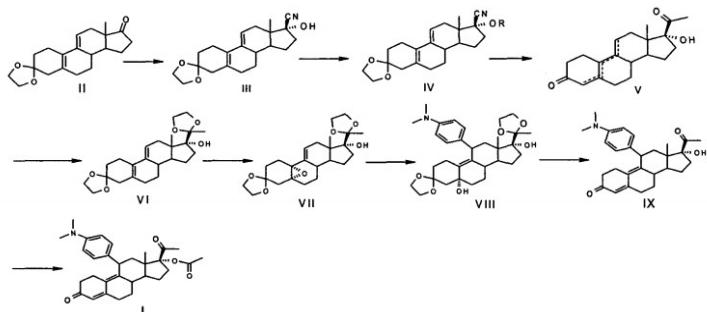
## 【0012】

本発明方法は、国内で取得し易い3-ケタール（化合物II）を出発原料とし、溶剤の中でシアノ化試薬との付加反応に高い選択性で17-シアノ基物質（化合物III）を取得し、化合物IIIの17-ヒドロキシを保護し、化合物IVを取得し、IVがメチルリチウム又はメチルグリニヤール試薬と反応した後、酸加水分解を通じて化合物Vを取得し、化合物Vが、p-T

40

50

ルエンスルホン酸及びオルトギ酸トリメチル又はオルトギ酸トリエチルの触媒作用の下でグリコールと反応して3,3,20,20-ジ(エチレンジオキシ)-17-ヒドロキシ-19-デメチルプレグナン-5(10),9(11)-エン(化合物VI)を取得し、再び過酸化水素水により酸化し3,3,20,20-ジ(エチレンジオキシ)-17-ヒドロキシ-5,10-エポキシ-19-デメチルプレグナン-9(11)-エン(化合物VII)を取得し、これから4-(N,N-ジメチルアミノ基)フェニル基臭化マグネシウムグリニャール試薬と付加反応を行って3,3,20,20-ジ(エチレンジオキシ)-5,17-ジヒドロキシ-11-[4-(N,N-ジメチルアミノ基)-フェニル基]-19-デメチルプレグナン-9(11)-エン(化合物VIII)を得る。これから酸性条件の下で加水分解を行って17-ヒドロキシ-11-[4-(N,N-ジメチルアミノ基)-フェニル基]-19-デメチルプレグナン-4,9(10)-ジエン-3,20-ジオン(化合物IX)を取得し、この後、酢酸、過塩素酸と無水酢酸から構成されたアセチル化試薬と反応して、酢酸ウリプリスタル(化合物I)を得る。反応ステップは下記の通りである。



## 【0013】

その中で、Rがヒドロキシ保護基で、-CR<sub>3</sub>(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub>、-COR<sub>2</sub>又は2-テトラヒドロピラン基から選ばれる。前記R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ基、ハロゲン、OR<sub>1</sub>、置換又は未置換C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>炭化水素基から選ばれる。前記R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>それぞれ独立に置換又は未置換C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>炭化水素基から選ばれる。前記置換された置換基は、ヒドロキシ基、ハロゲン、ニトロ基又はアミノ基から選ばれる。

## 【0014】

式Vでの点線は、二重結合が5(10)、9(11)又は4(5)、9(10)位にあるのを表す。

## 【0015】

好ましくは、その中で、Rがヒドロキシ保護基で、-CH(CH<sub>3</sub>)OR<sub>1</sub>、-COR<sub>2</sub>又は2-テトラヒドロピラン基から選ばれることで、前記R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>が独立にC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>パラフィン基又は芳香族炭化水素基から選ばれる。

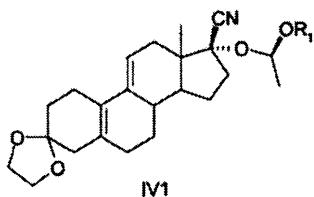
## 【0016】

その中で、Rが-CH(CH<sub>3</sub>)OR<sub>1</sub>、-COR<sub>2</sub>又は2-テトラヒドロピラン基で、式IVの化合物が異性体新化合物IV1、IV2、IV3、IV4、又は、これらのラセミ体であり、その具体的な構造は下記の通りである。

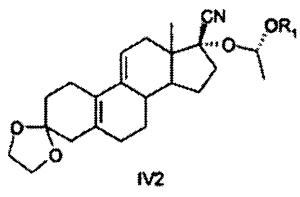
10

20

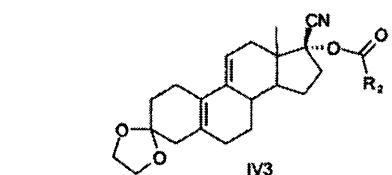
30



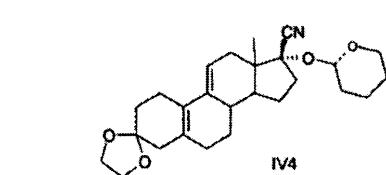
又は



又はラセミ体である。



又は



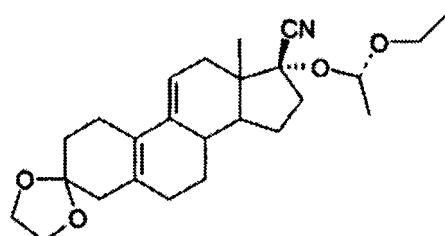
又は

【0017】

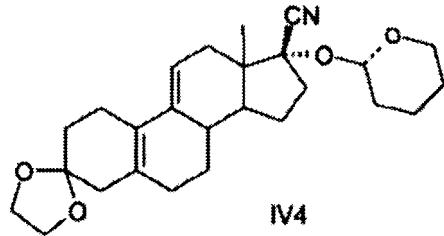
R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は前記定義である。点線結合がそれぞれR又はS配置又はラセミ体である。

【0018】

好ましくは、下記の化合物から選らばれることである。



又は



【0019】

点線結合がそれぞれR又はS配置又はラセミ体である。

【0020】

具体的に、本発明方法は下記ステップを含む。

【0021】

(1) 3,3-(エチレンジオキシ)-19-デメチルプレグナン-5(10),9(11)-ジエン-3,17-ジオン(「3-ケタール」と略称される)を原料とし、アルコール類を反応溶剤とし、弱酸性条件の下で、-10 ~ 室温の範囲で、シアノ試薬と反応し、選択的に17-シアノ基化合物IIIを得る。アルコール類溶剤は、メタノール、エタノールとイソプロパノールから選ばれ、好ましくはメタノールである。シアノ基試薬は、シアノ化ナトリウム、シアノ化カリウム、アセトンシアノヒドリン又はシアノ化水素等のシアノ化試薬から選ばれ、好ましくシアノ化ナトリウム又はシアノ化カリウムである。酸は、優先的に蟻酸又は冰酢酸を選ぶ。反応温度は優先的に-10 ~ -25 を選び、反応原料とシアノ化試薬とのモール比が1:1.1-1.5であり、反応時間が2-24hである。

【0022】

(2) 化合物IIIが溶剤の中で、酸性条件の下で、ヒドロキシ保護基試薬と反応して化合物IV物を得る。溶剤は、ジクロロメタン又はクロロホルム等のハロゲン化アルキル類、又はTHF(テトラヒドロフラン)、エーテル又はイソプロピルエーテル等のエーテル類から選ばれ、好ましくはジクロロメタン、THF又はエーテルである。ヒドロキシ保護試薬は、トリメチルシリルリチウム、トリメチルシクロロシラン、クロロメチルジメチルクロロシラン等のシラン化物から選ばれ、又はビニルエチルエーテル、ビニルプロピルエーテル、ビニルブチルエーテル又はビニルメチルエーテル等のビニルエーテルCH<sub>2</sub>=CHO R<sub>1</sub>から選ばれ、又は無水酢酸又は無水プロパン酸等の無水カルボン酸から選ばれ、又は酢酸又は塩化アシル等から選ばれる。又は2,3-ジヒドロピラン等から選ばれ、好ましくはビニルエチルエーテル又は2,3-ジヒドロピランであることである。酸は、p-トルエンスルホン酸から

10

20

30

40

50

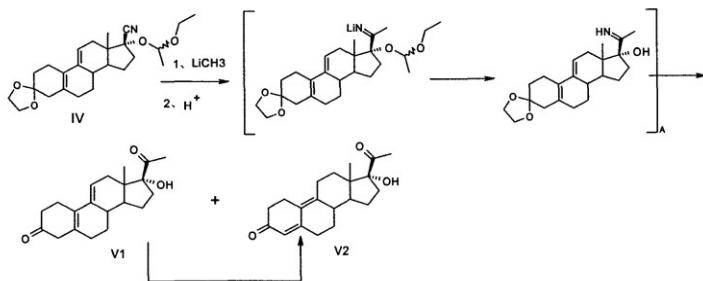
ばれ、酸の量が化合物IVの0.1%-5%W/Wであり、反応温度が-20-50 で、反応原料とヒドロキシ保護基試薬とのモール比が1:1.1-2で、反応時間が0.5-24hである。

【0023】

(3) 化合物IVが溶剤の中で、メチル化試薬と反応してから、酸性条件の下で加水分解を行うことによって5(10), 9(11)-ジエン-3,20-ジオン化合物V1又は4,9(10)-ジエン-3,20-ジオン化合物V2又は両者の混合物式V化合物を取得し、反応溶剤がエーテル又はイソプロピルエーテル又はTHF等のエーテル類から選ばれ、又はジクロロメタン又はクロロホルム等のハロゲン化アルキルから選ばれ、好ましくはエーテル、THF又はジクロロメタンであることである。メチル化試薬は、メチルリチウム又はメチルグリニヤール試薬から選ばれ、好ましくはメチルリチウムであることである。反応温度が-30 回流温度の下で反応し、好ましくは室温で反応することである。反応原料とメチル化試薬とのモール比が1:1.1-1.5であり、好ましくは2-3当量で、反応時間が30分間-24hである。酸性条件の下で加水分解時の溶剤がアセトン又はメチルエチルケトンから選ばれ、又はメタノール又はエタノール、又はエテール、THF、グリコール又はジメチルエーテル、又は酢酸エチル又は酢酸メチル、又はジクロロメタン又はクロロホルム、好ましくはアセトン、メタノール、THF又はエチルエーテルである。

反応終了後冷水で急冷してから、直接酸を入れて加水分解し、又は水と互いに混合し難い溶剤で抽出し、抽出溶剤がジクロロメタンとクロロホルム等のハロゲン化アルキル、又は酢酸エチル又は酢酸メチル等のエステル類溶剤、又はエテール又はイソプロピルエーテル等のエーテル、又はベンゼン又はトルエン等の芳香族炭化水素溶剤から選ばれる。抽出後、直接酸を入れて加水分解し、又は抽出液を濃縮して乾かした後、水溶性溶剤と酸を入れて加水分解を行う。酸加水分解時の酸は、硫酸、塩酸、硫酸水素カリウム又は硫酸水素ナトリウム等の無機酸、又は蟻酸又は冰酢酸等の有機酸から選ばれ、好ましくは1-6N塩酸であること。加水分解温度が-40 -100 で、好ましくは25 -50 である。

本発明者はさらに、加水分解条件を制御することによって、加水分解でまず殆ど化合物V1を生成してから、ゆっくり一層安定的な化合物V2に転換し、又はメタノール等の溶剤結晶を通じて純化合物V2を取得できる。実際加水分解プロセスで、酸度、温度又は反応時間等の異なる加水分解条件をコントロールすることによって、加水分解生成物V1とV2との比例を任意にしても良いが、次のステップ反応に影響を与えない。ビニルエチルエーテルを保護基とする場合を例として、式IVの化合物がメチルリチウム又はメチルグリニヤール試薬と付加反応を行った後、加水分解してイミンに転換し、さらに化合物V(化合物V1又は化合物V2又は化合物V1、V2の混合物)に転換する。



この上、ステップ(3)の実際反応プロセスで、式IV化合物が単一異性体又は混合異性体であってもよく、次のステップ反応を行い、好ましくは混合異性体であること。

【0024】

(4) 化合物Vが室温の下で、p-トルエンスルホン酸、オルトギ酸トリエチル又はオルトギ酸トリメチルの触媒作用の下でグリコールと反応して3,20-ダブルケタール化合物VIを取得し、溶剤が好ましくはジクロロメタンであり、反応温度が0 ~ 室温で、反応時間が1-8hである。

【0025】

(5) 化合物VIがジクロロメタンに溶けやすく、アルカリ性条件の下で、酸化剤と全ハ

10

20

30

40

50

ロゲン化アセトンを入れて室温の下で反応して化合物VIIを得る。アルカリは、ピリジン、リン酸水素ニカリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素ナトリウムとリン酸二水素ナトリウム等から選ばれ、酸化剤が過酸化水素水とメタクロロ過安息香酸等から選ばれ、好ましくは過酸化水素水で、反応温度が-10~-10℃である。

【0026】

(6) 化合物VIIはTHFと塩化第一銅の触媒作用の下で4-(N,N-ジメチルアミノ基)フェニル基臭化マグネシウムグリニヤール試薬と付加反応を行った後化合物VIIIを取得し、反応原料とグリニヤール試薬とのモール比が1:1.5~5で、反応温度が-10~-40℃で、反応時間が2~8hである。

【0027】

(7) 化合物VIIIはジクロロメタンと希酸の中で攪拌して化合物IXを取得し、酸が塩酸、硫酸、硫酸水素ナトリウム等の無機酸から選ばれ、好ましくは0.2~4N HCl溶液で、反応温度が-10~-50℃で、反応時間が1~5hである。

【0028】

(8) 化合物IXは氷酢酸、過塩素酸又は無水酢酸アシル化反応を通じて酢酸ウリプリスター(化合物I)を取得し、好ましくは過塩素酸と無水酢酸に氷酢酸を入れることである。反応温度が-40~-25℃で、好ましくは-10~-25℃である。氷酢酸量は、氷酢酸、過塩素酸と無水酢酸から構成されたアシル化試薬体積の1~50%V/Vを占め、好ましくは10~15%V/Vであり、氷酢酸の加入により、反応が0~25℃の条件の下で行え、副反応がない。但し、文献CN200780021915.9によって、-30~-20℃で反応する必要がある。

【0029】

(9) 酢酸ウリプリスター粗製品は、エタノールとイソプロパノール(0.5~1:9)で結晶することによって純度99%以上の酢酸ウリプリスターIを得る。

【0030】

前記方法の中で、ステップ(2)は、酢酸ウリプリスター製作のキー中間体式IV化合物の製作方法を提供する。

【0031】

前記方法の中で、ステップ(3)は、酢酸ウリプリスター製作のその他のキー中間体式V化合物の製作方法を提供する。

【0032】

本発明でキー中間体式V化合物を製作する最適方案は、化合物IIIとヒドロキシ保護基試薬と反応した後式IV化合物を得ることで、反応終了後、分離せずにアルカリで直接反応液pHを7~8に調節してから、メチルリチウム又はメチルグリニヤール試薬と反応し、反応終了後、直接に又は処理後溶剤と酸性条件の下で加水分解して化合物Vを得る。前記ヒドロキシ保護基試薬は、無水酸、酸又は塩化アシル、ビニルエチルエーテル、ビニルプロピルエーテル、ビニルブチルエーテル、ビニルイソブチルエーテル又はビニルメチルエーテル等のビニルエーテル、又は2,3-ジヒドロピランから選ばれる。

【0033】

本発明で酢酸ウリプリスターを製作する最適な方案は、化合物VIに対して各中間体に分離せずに連続に反応して酢酸ウリプリスターを取得することで、即ち、ステップ(6)からステップ(9)まで単一ボイラー法で高収率で目標物質を製作することである。具体的に言うと、エポキシ反応終了後、エポキシ物を処理した後、適当な体積に濃縮し、グリニヤール試薬と反応した後、塩化アンモニウム水溶液で急冷してから、直接酸でpHを1~2に調節し、1~2時間攪拌した後加水分解し、この後ジクロロメタンで抽出し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥・ろ過した後、直接前記アセチル化試薬でアセチル化した後、目標物質酢酸ウリプリスター化合物Iを得る。

【発明の効果】

【0034】

本発明で意外に発見したように、式IVの中間体がメチルリチウム又はメチル・グリニヤール試薬との反応に一層有利であり、反応条件が温和で、反応後保護基が脱落し易く、副

10

20

30

40

50

反応が少なく、後処理が簡単で、収率が高く、所用の試薬価格が安く、コストが低いである。例えば、ステップ(2)の17-ヒドロキシ保護試薬がビニールエチルエーテル又は2,3-ジヒドロピランから選ばれる場合、式IV化合物から式IV中間体を通じて式V化合物に製作し、二つのステップの収率が70-75%に達し、生成物純度が98%以上に達する。明らかに、式IV化合物が全プロセス酢酸ウリプリスタルのキー中間体であり、それに本発明の重要な部分を構成する。

【0035】

本発明の酢酸ウリプリスタル合成での新しいキー中間体式IV化合物を利用すると、3,20-ダブルケタール(化合物VI)の収率が高く、化合物IIから化合物VIまでの収率が約68%に達し、コストが低い。

10

【0036】

本発明の路線が短く、合計8ステップの反応があり、それに条件が温和で、一層容易に実施し、総収率が約25-27%位である。実際操作の中で化合物IVを共有しなくても良く、それにステップ(6)からステップ(9)までの一ボイラ法で高収率で酢酸ウリプリスタルを取得するので、実際反応で当該路線で三つの中間体を製作するだけで良い。化合物III、化合物Vと化合物VIで、これで操作が一層便利で、産業化に適切である。

【0037】

本発明も、また酢酸ウリプリスタルの純化方法を提供し、即ち、粗製品を5-20倍量のエタノール:イソプロパノール(0.5-1:9)で加熱・溶解してから0-25まで冷却し、これから結晶・純化した後、純度99%以上の製品を得る。

20

【0038】

本発明の路線が短く、反応条件が温和で、方法が簡単で、所用の試薬が安くで取得し易く、収率が高く、生成物純度が高く、コストが低く、産業化し易く、極めて高い工業応用価値を有する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0039】

下記の実施形態は、本発明を説明することで、本発明を制限することではない。

【0040】

HNMRは、Varian INOVA-400 核磁気共鳴装置であり、  
単結晶テストは、Bruker SMART APEX-II 単結晶X線回折機器で、テスト条件は下記の通りである。CuKa輻射、グラファイトモノクロメーター、単一導管直径=0.50mm、晶体とCD探知器との距離d=60.3mm、導管電圧40kV、導管電流30mA、走査方式/w走査となる。

30

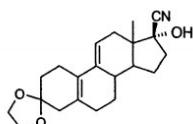
【0041】

実施形態1.3,3-エチレンジオキシ-17-シアン-17-ヒドロキシ-19-デメチルプレグナン-5(10),9(11)-ジエン(化合物III)の製作:  
3-ケタール(2.0kg, 6.37mol)、メタノール(12L)、シアン化ナトリウム(343g, 7.0mol)と氷酢酸(440ml)を反応フラスコに加入し、室温の下で攪拌・反応して一夜を過ごしてから、24L冷水に注ぎ、30分間攪拌してろ過し、ろ過ケーキを三回水で洗浄し、乾燥して白色粉末を2.06kg取得し、mp:176-178(分解)となり、収率が95%で、HPLC純度が98%以上である。

40

MS: 342(M+1)

単結晶テストで立体配置が下記であるのを表す。



III

【0042】

実施形態2.17-[(±)1-(1-エトキシ基)エチル]オキシ-17-シアン-3,3-エチレンジ

50

オキシ-19-デメチルプレグナン-5(10),9(11)-ジエンの製作。

実施形態例1で得られた化合物III (2.0kg, 5.87mol)、THF (14L) 及びp-トルエンスルホン酸 (12.0g, 70mmol) を反応フラスコに入れ、冷水で冷却する状況の下で、室温でビニールエチルエーテル (668ml, 7.04mol) を入れ、保温して4h攪拌してから、トリエチルアミン (15ml) を入れ、10分間攪拌し、水相をジクロロメタンで抽出し、合併してから水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥・減圧・濃縮処理した後、薄黄色無色油状物2.43kgを取得し、収率が定量であった（即ち、収率が100%であった）。

前記油状油TLC（展開溶媒酢酸エチル：石油エーテル=1:5）は、二つの化合物を表示し、低温冷凍を経て固体画析出し、10倍量酢酸エチル石油エーテル (1:2) で結晶した結果、殆ど極性の大きい生成物を取得し、HPLC>90%となつた。少量混合物を取つて、カラムクロマトグラフィー (300-400メッシュのシリカゲル) で分離してIV1 (極性の小さい) とIV2 (極性の大きい) を取得した。

化合物IV1、薄黄色油状物：MS : 315 (M+1), 651 (2M+Na) ; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.96 (d, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.24-1.34. (m), 1.37 (d, 3H) 1.44-1.50 (m, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.75-1.97 (m, 8H), 2.14-2.22 (m), 2.28 (s, 2H), 2.50-2.70 (m), 3.46-3.60 (m), 4.0 (s, 4H), 5.10 (q, 1H), 5.60 (d, 1H)。

化合物IV2、白色結晶、融点：131-134 °C : MS : 315 (M+1), 651 (2M+Na) ; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.97 (d, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.45-1.49 (m), 1.52 (s, 1H), 1.77-1.97 (m, 8H), 2.13-2.28 (m, 6H), 2.52 (d, 1H), 2.77 (d, 1H), 3.55-3.74 (m, 2H), 3.98 (s, 4H), 5.02 (q, 1H), 5.59 (d, 1H)。

#### 【0043】

実施形態3.17 -[(±)1-(1-エトキシ)エチル]オキシ-17 -シアン-3,3-エチレンジオキシ-19-デメチルプレグナン-5(10),9(11)-ジエンの製作：

実施形態1で得られた化合物III (50.0g, 0.147mol)、ジクロロメタン (500ml) 及びp-トルエンスルホン酸 (0.3g, 1.74mmol) を反応フラスコに入れ、冷水で冷却した条件の下で、室温でビニールエチルエーテル (17ml, 0.18mol) を入れてから4h保温攪拌し、反応終了後同じように処理して薄黄色の油状物17 -[(±)1-(1-エトキシ)エチル]-17 -シアン-3,3-エチレンジオキシ-19-デメチルプレグナン-5(10),9(11)-ジエンを60.7g取得し、収率を定量する。TLCは、二つの化合物を表示する。構造確認結果は実施形態2と同じである。

#### 【0044】

実施形態4.17 -[(±)1-(1-プロポキシ)エチル]オキシ-17 -シアン-3,3-エチレンジオキシ-19-デメチルプレグナン-5(10),9(11)-ジエンの製作：

ビニールプロピルエーテルに変更して反応すると、実施形態3処理と同じ、薄黄色油状物を取得し、収率を定量する。TLCは、二つの化合物を表示する。

MS:324(M-OCH(OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)CH<sub>3</sub>), 368(M- OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 450(M+Na), 877(2M+Na)

#### 【0045】

実施形態5.17 -[(±)1-(1-ブトキシ)エチル]オキシ-17 -シアン-3,3-エチレンジオキシ-19-デメチルプレグナン-5(10),9(11)-ジエンの製作：

ビニールブチルエーテルに変更して反応すると、実施形態3処理と同じ、薄黄色油状物を取得し、収率を定量する。TLCは、二つの化合物を表示する。

MS:324(M-OCH(OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)CH<sub>3</sub>), 368(M- OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 464(M+Na), 905(2M+Na)

#### 【0046】

実施形態6.17 -[(±)1-(1-イソブトキシ)エチル]オキシ-17 -シアン-3,3-エチレンジオキシ-19-デメチルプレグナン-5(10),9(11)-ジエンの製作：

ビニールブチルイソエーテルに変更して反応すると、実施形態3処理と同じ、薄黄色油状物を取得し、収率を定量する。TLCは、二つの化合物を表示する。

MS:324(M-OCH(OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)CH<sub>3</sub>), 368(M- OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 464(M+Na), 905(2M+Na)

#### 【0047】

実施形態7.17 -[(±)(テトラヒドロピラン-2'-基)]オキシ-17 -シアン-3,3-エチレンジオキシ-19-デメチルプレグナン-5(10),9(11)-ジエンの製作：

10

20

30

40

50

2,3-ジヒドロピランに変更して反応すると、実施形態3処理と同じ、薄黄色油状物を取得し、収率を定量する。TLCは、二つの化合物を表示する。

MS:426(M+1), 873(2M+Na)

【0048】

実施形態8. 化合物Vの製作

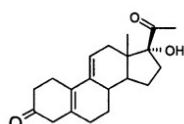
17-[(±)-1-(1-エトキシ基)エチル]オキシ-17-シアン-3,3-エチレンジオキシ-5(10),9(11)-Estraジエン(12.0g,29mmol)、無水THF(120mL)を反応フラスコに入れ、冷水冷却の状況の下で、0-10で1.0Mメチルリチウム2-メチルテトラフラン溶液(58mL,58mmol)を滴加し、終了した後、0-10保温して4h攪拌し、水を50mL入れて10分間攪拌し、有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、減圧・濃縮して乾かした後、50mLメタノールと2N HCl溶液を入れ、25の下で2h攪拌し、冷水に注ぎ、有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出し、合併・乾燥・ろ過・減圧・濃縮して薄黄色粉末を6.6g取得し、mp:184-188となり、収率が約73%である。TLC(展開溶媒酢酸エチル:石油エーテル=1:2)は二つの化合物を表示する。  
10

生成物に対して、酢酸エチル:石油エーテル=1:5を溶離剤とし、カラムクロマトグラフィーで分離してV1(極性が小さい)とV2(極性が大きい)を取得し、それに5倍量の酢酸エチル結晶で分析用サンプルを得る。

化合物V1、薄黄色粉末で、MP:196-200となる。

MS:315(M+1);  $^1\text{H}\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 0.71(s,3H), 1.28-1.48(m,2H), 1.64(m,1H), 1.75-1.81(dd,1H), 1.89-2.02(m,5H), 2.22-2.24(br,1H), 2.27(s,3H), 2.45-2.53(m,3H), 2.67-2.80(m,3H), 2.80(s,1H), 2.86(brs,2H), 5.62(d,1H)  
20

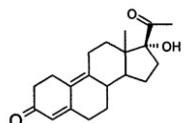
単結晶テストで立体配置が下記であるのを表す。



化合物V2、薄黄色粉末で、MP:197-202となる。

MS:315(M+1);  $^1\text{H}\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 0.87(s,3H), 1.34-1.46(m,2H), 1.48-1.53(m,1H), 1.59-1.66(m,1H), 1.83-1.96(m,4H), 2.10(dt,1H), 2.26-2.30(s,3H,m,1H), 2.2-2.56(m,5H), 2.73(dt,1H), 2.81-2.91(m,3H), 5.67(s,1H)  
30

単結晶テストで立体配置が下記であるのを表す。



【0049】

実施形態9. 化合物Vの製作

17-[(±)-1-(1-エトキシ基)エチル]オキシ-17-シアン-3,3-エチレンジオキシ-5(10),9(11)-Estraジエン(10.0g,24.2mmol)、無水THF(100mL)を反応フラスコに入れ、冷水冷却の状況の下で、0-10で1.0Mメチルリチウム2-メチルテトラフラン溶液(48.4mL,48.4mmol)を滴加し、終了した後、保温して4h攪拌し、4N HCl溶液を10mL溶れて30分間攪拌し、静置し、有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出し、合併・乾燥してから減圧・濃縮し、酢酸エチルと石油エーテルで結晶した後、薄黄色粉末を5.4g取得し、mp:185-188となり、収率が71%である。  
40

1.6Mのメチルリチウムエーテル溶液に変更して反応した結果、類似する結果を得た。

【0050】

実施形態10. 化合物Vの製作

方法は実施形態9と同じ、溶剤をエーテルと1.6Mのメチルリチウムエーテル溶液と反応

した結果、同じ結果を得た。収率が74%であった。

【0051】

実施形態11、化合物Vの製作

原料17 -[(±)1-(1-エトキシ)エチル]オキシ-17-シアノ基-3,3-エチレンジオキシ-5(10),9(11)-Estraジエン(4.0g,9.68mmol)、メチルリチウムを新鮮に製作されたメチルグリニヤール試薬に変更して反応し、加入終了後、保温して2h攪拌し、反応終了後、実施形態9処理と同じ、薄黄色粉末を2.1g取得し、収率が約68%であった。

【0052】

実施形態12、化合物Vの製作

原料17 -[(±)1-(1-プロポキシ)エチル]オキシ-17-シアノ基-3,3-エチレンジオキシ-19-デメチルブレグナン-5(10),9(11)-ジエン(8.0g,18.7mmol)に対して、実施形態9と同じ操作を行った結果、薄黄色粉末を4.0g取得し、収率が約70%であった。

【0053】

実施形態13、化合物Vの製作

原料を17 -[(±)1-(1-ブトキシ)エチル]オキシ-17-シアノ基-3,3-エチレンジオキシ-19-デメチルブレグナン-5(10),9(11)-ジエン(10.0g,22.7mmol)に変更して実施形態9と同じ操作を行った結果、薄黄色粉末を4.7g取得し、収率が約67%であった。

【0054】

実施形態14、化合物Vの製作

原料を実施形態7で製作された化合物(21.3g,50.1mmol)に変更して実施形態9と同じ操作を行った結果、薄黄色粉末を11.2g取得し、収率が約72%である。

【0055】

実施形態15、化合物V2の製作

17 -[(±)1-(1-エトキシ基)エチル]オキシ-17-シアノ基-3,3-エチレンジオキシ-5(10),9(11)-Estraジエン(50.0g,121mol)とエーテル(500ml)に対して、0-10で1.6Mメチルリチウムエーテル溶液(380ml,0.61mol)を滴加し、滴加終了後、室温で4h攪拌してから、冷水に注ぎ、有機相を分離し、水相を酢酸エチルで生成物がなくなるまで抽出し、有機相を合併し、一回水で洗浄し、安定重量58gになるまで乾燥・ろ過・濃縮した後、20倍量のアセトンと80mlの4N HCl溶液を加入し、25で8h攪拌した後、5倍量冷水に注ぎ、ジクロロメタンで生成物がなくなるまで抽出し、有機相を合併し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水でそれぞれ一回洗浄し、乾かした状態になるまで乾燥・ろ過・濃縮した後、酢酸エチルを50ml入れて冷却し、30分間攪拌し、ろ過した後、薄黄色固体を27.4g取得し、mp:195-199となり、収率が約72%であった。TLCは、化合物V2, HPLC98%を表示した。

【0056】

実施形態16、化合物Vの製作

化合物III(1.5kg,4.40mol)、THF(7.5L)及びp-トルエンスルホン酸(5g)を反応フラスコに入れ、室温でビニールエチルエーテル(632ml,6.6mol)を入れて保温して3h攪拌してから、0まで冷却し、これからトリエチルアミンで反応液PHを中性まで調節した後、0-10で1.6Mメチルリチウムエーテル溶液(8.0L,12.8mol)を滴加した。滴加終了後、保温して8h攪拌し、300mlの2N HCl溶液を緩く入れ、25で4h攪拌し、静置した後、有機相を分離し、水相を酢酸エチルで600ml\*6抽出し、合併・洗浄・乾燥した後、安定重量になるまで減圧・濃縮し、5倍量酢酸で加熱・溶解・冷却・結晶した後、薄黄色粉末を1036g取得し、mp:183-187となり、収率が75%であり、HPLCは、V1が約15%、V2が約83%を占めるのを表した。

【0057】

実施形態17、3,3,20,20-ジ(エチレンジオキシ)-17-ヒドロキシ-19-デメチルブレグナン-5(10),9(11)-ジエン(化合物VI)の製作:

化合物V(1035g,3.30mol)、ジクロロメタン(11L)、グリコール(1000ml,17.9mol)とオルトギ酸トリメチル(1400ml,8.4mol)を反応釜に入れてから、25の下でp-トルエンスルホン酸(30g,0.15mol)を入れ、室温で5h反応して原料が失った後、反応液を飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液(5kg)に注ぎ、30分間攪拌し、生成物がなくなるまで水相をジクロロメタンで2L\*2回抽出し、有機相を合併し、水で一回洗浄し、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ピリジンを10ml入れ、40℃でジクロロメタンがなくなるまで減圧・濃縮した後、メタノールを600ml入れ、0-10℃まで冷却し、30分間攪拌し、ろ過・乾燥した後、1192gを取得し、収率が90%であった。

【0058】

実施形態18.3,3,20,20-ジ(エチレンジオキシ)-17-ヒドロキシ-5,10-エポキシ-19-デメチルプレグナン-9(11)-エン(化合物VII)の製作：

化合物VI(1190g,2.96mol)、ジクロロメタン(12L)、ピリジン(20ml)と三水ヘキサフルオロアセトン(270ml,1.93mol)を0-5℃まで冷却し、50%過酸化水素水(970ml,20mol)を緩く滴加し、-5-5℃で3-4h反応して原料が失った後、有機相を分離し、水サンプルをジクロロメタンで抽出して二回で合併し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(500ml)で一回洗浄し、有機相を中性(500ml\*2)になるまで水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥してから、安定重量約1310g(理論上1237g)になるまで減圧・濃縮し、5,10-エポキシ物質:5,10-エポキシ物質=8:2(HPLC検定)となり、生成物を純化せずに次のステップの反応に投入できる。

【0059】

実施形態19.3,3,20,20-ジ(エチレンジオキシ)-5,17-ジヒドロキシ-11-[4-(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル]-19-デメチルプレグナン-9(11)-エン(化合物VIII)の製作：

Mg(165g,6.87mol)、1,2-二臭化エタン(2ml)とTHF(200ml)を三口フラスコを入れ、4-ブロロ-N,N-ジメチルアミノリジン(1380g,6.9mol)とTHF(3000ml)を滴加し、加熱して反応を引き起こした後、40-50℃に保持しながら滴加し、滴加終了後、40-50℃攪拌して3h反応した後、地味な黒グリニヤール試薬を取得し、25℃まで冷却し、塩化第一銅(43g,0.44mol)を加入し、冷却した条件の下で実施形態二十で製作されたエポキシ物質(約5,10-エポキシ物質を2.3mol含む)を含むジクロロメタン(4L)溶液を入れ、温度10-20℃に保持し、加入終了後、保温して2h攪拌し、冷凍された3000ml飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液に注ぎ、10分間攪拌し、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで2000ml\*5回抽出し、有機相を合併して水で3回洗浄し、これから無水硫酸マグネシウムで乾燥し、泡沫状態になるまで減圧・濃縮し、酢酸エチルを800ml入れ、70℃で10分間加熱してから、10-20℃に冷却して30分間攪拌・ろ過し、酢酸エチルで二回洗浄して、乾燥した後、白色に近い粉末を957g取得し、二つのステップの収率が60%で、mp:230-234℃、HPLC>95%となった。

【0060】

実施形態20.17-ヒドロキシ-11-[4-(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル]-19-デメチルプレグナン-4,9(10)-ジエン-3,20-ジオン(化合物IX)の製作：

実施形態19で得られた化合物VIII(950g,1.76mol)、2N HCl(4000ml)溶液を反応フラスコに入れ、25℃の下で2h攪拌し、TLCで原料失いを検定した後、ジクロロメタンで5回3000ml\*2と1000ml\*3を抽出し、合併し、相次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水でそれぞれ一回洗浄し、硫酸マグネシウムで、3000mlになるまで乾燥・ろ過・濃縮し、使用に備える。

【0061】

実施形態21.酢酸ウリクリスタル(I)の製作：

実施形態20で得られた化合物IXのジクロロメタン溶液と氷酢酸(200ml,3.50mol)を反応フラスコに加入し、冷水で-10℃まで冷却し、70%過塩素酸(237ml,3.92mol)を加入してから、攪拌状態で-0-10℃の下で無水酸(1400ml,14.9mol)を滴加し、1h-2h保温・攪拌した後、冷水を3kg入れ、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで6回500ml\*6で抽出し、合併してから、相次いで800ml飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と800ml水でそれぞれ一回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで、安定重量になるまで乾燥・ろ過・減圧・濃縮してから、イソプロパノールを800ml入れ、30分間攪拌し、ろ過した後60℃で乾燥して薄黄色固体を790g取得し、これから8000mlイソプロパノール:アルコール(95:5)で加熱・溶解し、1%活性

10

20

30

40

50

炭で脱色・ろ過した後、10℃に冷却して1h攪拌し、60℃乾燥した後、薄黄色結晶を586g取得し、mp:151-153となり、構造が酢酸ウリプリスタルと確認され、収率が約70%で、HPLC>99%となった。

### 【0062】

実施形態22. 酢酸ウリプリスタル(1)の製作：

式VIの3,20-ダブルケタール(100g, 0.25mol)、ジクロロメタン(1L)、ピリジン(5mL)と三水ヘキサフルオロアセトン(20mL, 143mmol)を-10-0℃まで冷却し、50%過酸化水素水(70mL, 1.44mol)を滴加し、-5-5℃で2-3h反応して原料が失った後、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで二回抽出した合併し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(10mL)で一回洗浄し、有機相を二回(50mL\*2)洗浄し、無水硫酸マグネシウムで安定重量200mLになるまで、乾燥・ろ過・減圧し、濃縮した。

Mg(9.6g, 0.4mol)、1,2-二臭化工タン(1mL)とTHF(50mL)を三口フラスコに加入し、4-ブロロ-N,N-二メチルアニリン(71g, 0.35mol)とTHF(200mL)溶液を滴加し、加熱して反応を引起した後、回流を保持する条件の下で滴加し、滴加終了後、50-60℃で攪拌して3h反応した後、グリニヤール試薬を取得し、これから25℃まで冷却し、塩化第一銅(3g, 30mmol)を入れ、25℃で30分間攪拌した後、冷却の条件の下で、前記エポキシ化物質のジクロロメタン溶液を滴加し、温度10-20℃を保持し、滴加終了後、保温して2h攪拌し、冷却500mL飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液に注ぎ、10分間攪拌した後、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで400mL\*5回抽出し、有機相を合併し、1000mL2NHCl溶液を入れ、25℃の下で2H攪拌し、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで200mL\*3回抽出し、有機相を合併し、相次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水でそれぞれ一回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥・ろ過した後、ろ過液を反応フラスコに移し、これから氷酢酸(18mL, 315mmol)をいれ、-10-0℃まで冷却し、70%過塩素酸(24mL, 295mmol)を加入した後、攪拌の状態の下で-10-0℃で無水酢酸(140mL, 1.49mol)を滴加し、保温して30分間攪拌した後、水相をジクロロメタンで二回200mL\*3抽出して合併し、相次いで飽和炭酸水素ナトリウムと水でそれぞれ一回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで、約110gになるまで乾燥・ろ過・減圧・濃縮した後、10倍量イソプロパノール:エタノール(95:5)で再結晶して薄黄色結晶を61.2g取得し、mp:145-148℃となり、収率が52%で、HPLC>97%となった。生成物を改めてイソプロパノール:エタノール(95:5)で再結晶し、60℃で乾燥した結果、薄黄色結晶を46.0g取得し、mp:152-155℃となり、構造が酢酸ウリプリスタルと確認され、収率が75%で、HPLC>99%となった。

---

フロントページの続き

(72)発明者 孫 永 強  
中華人民共和国 江 蘇 省常州市 離 宮路168号

(72)発明者 羅訊  
中華人民共和国 上海市徐 匹 区喜泰路237号徐 匹 功能材料 産業園 3号楼

(72)発明者 嚴 益民  
中華人民共和国 江 蘇 省常州市 離 宮路168号

(72)発明者 王兆 軍  
中華人民共和国 上海市徐 匹 区喜泰路237号徐 匹 功能材料 産業園 3号楼

(72)発明者 錢 明霞  
中華人民共和国 江 蘇 省常州市 離 宮路168号

(72)発明者 屠永 錦  
中華人民共和国 江 蘇 省常州市 離 宮路168号

審査官 黒川 美陶

(56)参考文献 米国特許第05929262(US, A)  
米国特許第05352809(US, A)  
中国特許出願公開第102516345(CN, A)  
国際公開第01/74840(WO, A1)  
国際公開第99/45022(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 J  
C A p l u s / R E G I S T R Y / C A S R E A C T ( S T N )