

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5417562号
(P5417562)

(45) 発行日 平成26年2月19日 (2014. 2. 19)

(24) 登録日 平成25年11月29日 (2013. 11. 29)

(51) Int. Cl.

F 1

C 0 7 C 4 0 1 / 0 0 (2006. 01)

C 0 7 C 4 0 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 5 7 (2006. 01)

A 6 1 K 3 1 / 5 7

A 6 1 K 3 1 / 5 7 5 (2006. 01)

A 6 1 K 3 1 / 5 7 5

A 6 1 K 3 1 / 5 8 (2006. 01)

A 6 1 K 3 1 / 5 8

A 6 1 P 5 / 2 4 (2006. 01)

A 6 1 P 5 / 2 4

請求項の数 8 (全 132 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-572529 (P2001-572529)
 (86) (22) 出願日 平成13年3月16日 (2001. 3. 16)
 (65) 公表番号 特表2003-529604 (P2003-529604A)
 (43) 公表日 平成15年10月7日 (2003. 10. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/008681
 (87) 国際公開番号 W02001/074840
 (87) 国際公開日 平成13年10月11日 (2001. 10. 11)
 審査請求日 平成20年3月11日 (2008. 3. 11)
 審判番号 不服2011-24066 (P2011-24066/J1)
 審判請求日 平成23年11月7日 (2011. 11. 7)
 (31) 優先権主張番号 09/526, 855
 (32) 優先日 平成12年3月17日 (2000. 3. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 305056858
 ザ ガバメント オブ ザ ユナイテッド
 ステイツ オブ アメリカ, アズ リ
 プレゼンテッド バイ ザ セクレタリー
 , デパートメント オブ ヘルス アン
 ド ヒューマン サービシーズ
 アメリカ合衆国 メリーランド 2085
 2-3804, ロックビル, エグゼキ
 ューティブ ブールバード 6011,
 スイート 325, オフィス オブ テ
 クノロジー トランスファー
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明

最終頁に続く

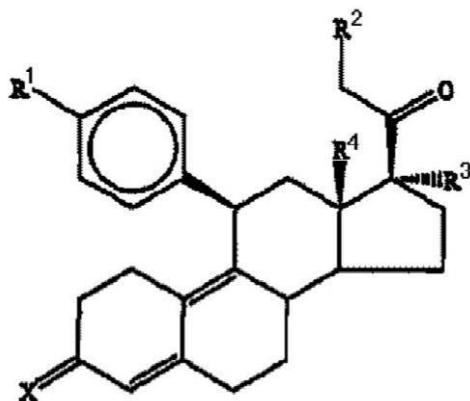
(54) 【発明の名称】 抗プロゲステロン剤としての 17- α -置換-11- β -置換-4-アリアルおよび21-置換
 19-ノルプレグナジエンジオン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の一般式を有する化合物であって：

【化 1】



ここで、

R^1 は、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NC_5H_{10}$ 、および $-C(O)CH_3$
 からなる群から選択されるメンバーである；

R^2 は、 $-SCN$ 、ビニルオキシ、 $-OC(O)CH_2N(CH_3)_2$ および メトキシ

アセトキシからなる群から選択されるメンバーである；

R^3 は、アシルオキシである；

R^4 は、アルキルである；そして

X は、 $=O$ および $=N-OR^5$ からなる群から選択されるメンバーであり、ここで、 R^5 は、水素およびアルキルからなる群から選択されるメンバーである、化合物。

【請求項 2】

R^1 が、 $-N(CH_3)_2$ であり、 R^3 がアセトキシであり、 R^4 がメチルであり、そして X が O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^2 が、メトキシアセトキシである、請求項 2 に記載の化合物。

10

【請求項 4】

R^2 が、ビニルオキシである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 が、 $-SCN$ である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 が、 $-OC(O)CH_2N(CH_3)_2$ である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

有効量の請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に受容可能な賦形剤を含有する、薬学的組成物。

【請求項 8】

20

患者において抗プロゲステロン効果を生じるため、患者における月経を誘発するため、患者における月経困難症を処置するため、患者における内分泌ホルモン依存性腫瘍を処置するため、患者における髄膜腫を処置するため、患者における子宮線維腫を処置するため、患者における子宮内膜増殖を阻止するため、分娩を誘発するため、避妊のため、または性交後避妊のための組成物であって、該組成物は、有効量の請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物を含有する、組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本特許出願は、1999年5月24に出願された米国特許出願第09/180,132号の部分継続出願であり、この出願は、1997年4月30日に提出されたPCT/US97/07373の371であり、そして1996年5月1日に提出された米国仮特許出願第60/016,628号からの利益を主張している。

30

【0002】

(発明の分野)

本発明は、一般に、ステロイドの分野に関し、そして特に、新規な17-置換、11-置換-4-アリアルおよび21-置換19-ノルプレグナジエンジオンアナログ（これらは、最小の抗グルココルチコイド活性および強力な抗プロゲステロン活性を有する）に関する。

【0003】

40

(発明の背景)

過去数十年間にわたって、抗ホルモン活性を備えたステロイドを調製するための試みが多くなされてきた。これらは、抗エストロゲンおよび抗アンドロゲンに関する場合、かなり成功している。しかし、有効な抗プロゲステロンおよび抗グルココルチコイドステロイドの発見は、ステロイド化学者にとって、手強い仕事であることが判明している。しかし、一般には、ここ数年、抗プロゲステロンステロイドは、人口抑制に広く適用できることが見出されたのに対して、抗グルココルチコイドは、例えば、クッシング症候群やコルチゾンの過剰な内因性の生成によって特徴付けられる他の状態の治療において、非常に有益であることが認められている。過去10年、主として、フランスのRoussel-UclafグループのTeutschらの努力によって、新しい系列の19-ノルテストステ

50

ロン誘導体が合成され、これらは、プロゲステロンおよびグルココルチコイドレセプターに対して強力な親和性を備えており、そしてインビボでの顕著な抗プロゲステロンおよび抗グルココルチコイド活性を有する。この重要な発見によって、このプロゲステロン/グルココルチコイドレセプターでは、選択した19-ノルテストステロン誘導体上の大きい11-置換基を収容し得るポケットの存在が明らかとなった。このような置換基を適切に選択することにより、抗ホルモン特性を有するステロイドが得られた。

【0004】

抗プロゲステロンおよび抗グルココルチコイドステロイドの合成に関するTeutschhらの先駆的な研究は、最近の総論(G. Teutsch in Adrenal Steroid Antagonism, M. K. Agarwal編, Walter de Gruyter and Co., Berlin, 1984年、43~75頁)で要約されているが、これは、RU-38、486の発見に至った研究を記載しており、この型の第一のステロイドは、臨床開発のために選択される。RU-38、486またはミフェプリストンは、妊娠の初期の間に投与した場合、有効な抗プロゲステロン/反妊娠(contragestative)剤であることが見出された(IPPF Medical Bulletin 20; No. 5, 1986)。これらの抗プロゲステロン特性に加えて、ミフェプリストンは、非常に有意な抗グルココルチコイド活性を有し、また、Niemannら、J. Clin. Endocrinology Metab., 61:536、(1985)により、クッシング症候群の治療に首尾よく使用された。大多数のステロイドホルモンアナログに共通して、ミフェプリストンは、さらに、ある範囲の生物学的特性を示す。従って、例えば、これは、エストロゲン非感受性T47Dcoヒト乳癌細胞に対して増殖阻害特性を示す(Horwitz, Endocrinology, 116:2236, 1985)。実験的証拠から、ミフェプリストンから誘導された代謝産物は、その抗プロゲステロンおよび抗グルココルチコイド特性に寄与することが示唆されている(Heikinheimoら、J. Steroid Biochem. 26:279(1987))。

【0005】

理想的には、避妊の目的のためには、抗グルココルチコイド活性なしで(またはそれを最小にして)抗プロゲステロン活性を有する化合物を有することが有利である。抗プロゲステロン活性を抗グルココルチコイド活性から分離して得るために、このミフェプリストン構造を改変する試みが多くなされてきたが、この目標は、未だ完全には達成されていない。このように、当該分野において、抗グルココルチコイド活性を最小にして抗プロゲステロン活性を有する新規なステロイドの開発の必要性が未だ存在する。

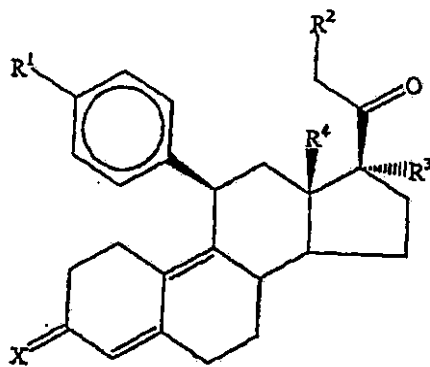
【0006】

(発明の要旨)

本発明は、抗グルココルチコイド活性を最小にして抗プロゲステロン活性を有する新規なステロイドを提供する。より詳細には、本発明は、以下の一般式を有する化合物を提供する：

【0007】

【化 2】



I

ここで、 R^1 は、 $-OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NC_4H_8$ 、 $-NC_5H_{10}$ 、 $-NC_4H_8O$ 、 $-CHO$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-O(CH_2)_2NC_4H_8$ および $-O(CH_2)_2NC_5H_{10}$ を含むがこれらに限定されない官能基であり； R^2 は、水素、ハロゲン、アルキル、アシル、ヒドロキシ、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、ビニルオキシ、エチルオキシ、シクロプロピルオキシなど）、アシルオキシ（例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ヘプタノイルオキシ、グリシネートなど）、アルキルカーボネート、シピオニルオキシ（cypionyl oxy）、 S -アルキル、 $-SCN$ 、 S -アシルおよび $-OC(O)R^6$ を含むがこれらに限定されない官能基であり、ここで、 R^6 は、アルキル（例えば、メチル、エチルなど）、アルコキシアルキル（例えば、 $-CH_2OCH_3$ ）およびアルコキシ（ $-OCH_3$ ）を含むがこれらに限定されない官能基であり； R^3 は、アルキル（例えば、メチル、メトキシメチルなど）、ヒドロキシ、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシ、ビニルオキシなど）およびアシルオキシを含むがこれらに限定されない官能基であり； R^4 は、水素およびアルキルを含むがこれらに限定されない官能基であり；そして X は、 $=O$ および $=N-OR^5$ を含むがこれらに限定されない官能基であり、ここで、 R^5 は、水素およびアルキルからなる群から選択されるメンバーである。

【0008】

上で説明したように、本発明の化合物は、抗グルココルチコイド活性を最小にして抗プロゲステロン活性を有し、それゆえ、これらは、ステロイド感受性組織におけるヒトの内分泌状態または他の状態の処置において、長期的に使用するために適切である。処置される特定の状態としては、子宮内膜症（Kettel, L. M. ら、Fertil Steril、56:402~407；Murphy, A. A. ら、Fertil Steril、6:3761~766；Grow, D. R. ら、J. Clin. Endocrinol. Metab.、81:1933~1939）、子宮平滑筋腫（Murphy, A. A. ら、同書；Murphy, A. A. ら、J. Clin. Endocrinol. Metab.、76:513~517）、子宮線維腫（Brogden, R. N. ら、Drugs、45:384:409）、髄膜腫（Brogden, R. N. ら、同書；Poisson, M. ら、J. Neurooncol.、1:179~189；Carroll, R. S. ら、Cancer Res.、53:1312~1316；Mahajan, D. K. および London, S. N.、Fertil Steril、68:967~976（1997））ならびに転移性乳癌（Brogden, R. N. ら、同書；Rocheffort, H.、Trends in Pharmacol. Sci.、8:126~128；Horwitz, K. B.、Endocr. Rev.、13:146~163（1992）Mahajan, D. K. および London, S. N.、同書）が挙げられるが、これらに限定されない。他の用途としては、避妊（Wood, A. J. J.、N. en

10

20

30

40

50

g l . J . Med . , 3 2 9 : 4 0 4 ~ 4 1 2 (1 9 9 3) ; U l m a n n , A . ら、 S c i . A m e r . , 2 6 2 : 4 2 ~ 4 8 (1 9 9 0))、緊急の性交後避妊 (R e e l , J . R . ら、 C o n t r a c e p t i o n , 5 8 : 1 2 9 ~ 1 3 6 (1 9 9 8)) および頸部の成熟誘導が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 0 9 】

このように、式 I の化合物を提供することに加えて、本発明は、式 I の化合物を有利に使用する方法、特に、内因性プロゲステロンをアンタゴナイズする方法；月経を誘導する方法；子宮内膜症を処置する方法；月経困難症を処置する方法；内分泌ホルモン依存性腫瘍（例えば、乳癌、子宮平滑筋腫など）を処置する方法；髄膜腫を処置する方法；子宮線維腫を処置する方法；子宮内膜増殖を阻止する方法；頸部の成熟を誘導する方法；分娩を誘導する方法；および避妊のための方法を提供する。

10

【 0 0 1 0 】

本発明およびその好ましい実施形態の他の特徴、目的および利点は、以下の詳細な説明から明らかとなる。

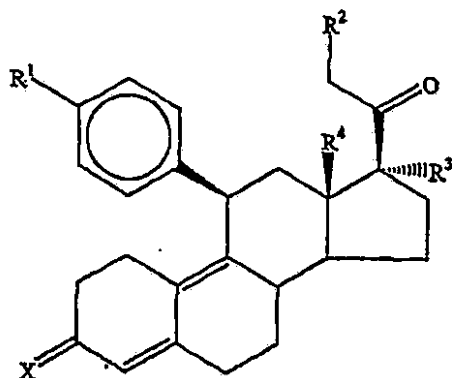
【 0 0 1 1 】

（本発明および好ましい実施形態の詳細な説明）

1 つの局面において、本発明は、以下の一般式を有する化合物を提供する：

【 0 0 1 2 】

【 化 3 】



I

20

30

式 I において、 R^1 は、 $-OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NC_4H_8$ 、 $-NC_5H_{10}$ 、 $-NC_4H_8O$ 、 $-CHO$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-O(CH_2)_2NC_4H_8$ および $-O(CH_2)_2NC_5H_{10}$ を含むがこれらに限定されない官能基である。 R^2 は、水素、ハロゲン、アルキル、アシル、ヒドロキシ、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、ピニルオキシ、エチニルオキシ、シクロプロピルオキシなど）、アシルオキシ（例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ヘプタノイルオキシ、グリシネートなど）、アルキルカーボネート、シピオニルオキシ、S-アルキル、 $-SCN$ 、S-アシルおよび $-OC(O)R^6$ を含むがこれらに限定されない官能基であり、ここで、 R^6 は、アルキル（例えば、メチル、エチルなど）、アルコキシアルキル（例えば、 $-CH_2OCH_3$ ）およびアルコキシ（ $-OCH_3$ ）を含むがこれらに限定されない官能基である。 R^3 は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシおよびアシルオキシを含むがこれらに限定されない官能基である。 R^4 は、水素およびアルキルを含むがこれらに限定されない官能基である。最後に、 X は、 $=O$ および $=N-OR^5$ を含むがこれらに限定されない官能基であり、ここで、 R^5 は、水素およびアルキルからなる群から選択されるメンバーである。好ましい実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および X は、 R^1 が $-N(CH_3)_2$ であり、 R^3 がアセトキシである場合、 R^4 はメチルであり、そして X は $=O$ であり、次いで、 R^2 は水素ではないという条件で、選択される。

40

50

【 0 0 1 3 】

用語「アルキル」は、本明細書中にて、1個～12個の炭素、好ましくは、1個～6個の炭素を有する分枝または非分枝の、飽和または不飽和の一価炭化水素基をいうために使用される。このアルキル基が1個～6個の炭素原子を有する場合、これは、「低級アルキル」と呼ばれる。適切なアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、2-プロペニル（すなわち、アリル）、n-ブチル、t-ブチル、i-ブチル（すなわち、2-メチルプロピル）などが挙げられる。本明細書中で使用する場合、用語「アルキル」は、「置換アルキル」を含む。置換アルキルは、たった今記述したアルキルをいい、1個以上の官能基、例えば、低級アルキル、アリール、アラルキル、アシル、ハロゲン（すなわち、アルキルハロ、例えば、 CF_3 ）、ヒドロキシ（例えば、ヒドロキシメチル）、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ（例えば、メトキシメチル）、メルカプトなどを含む。これらの基は、その低級アルキル部分の任意の炭素原子に結合され得る。

10

【 0 0 1 4 】

用語「アルコキシ」は、本明細書中にて、-OR基をいうために使用され、ここで、Rは、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アラルキルまたは置換アラルキルである。適切なアルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、フェノキシ、t-ブトキシ（例えば、メトキシエトキシ、メトキシメトキシ等）などが挙げられる。

【 0 0 1 5 】

用語「アシルオキシ」は、本明細書中にて、水素の除去により有機酸から誘導される有機基をいうために使用される。この有機基は、さらに、1個以上の官能基（例えば、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、ハロゲン、アミノ、チオール、ヒドロキシ、アルコキシなど）で置換され得る。このような置換有機基の一例は、グリシネート（例えば、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ ）である。適切なアシルオキシ基としては、例えば、アセトキシ（すなわち、 $\text{CH}_3\text{COO}-$ ；これは、酢酸から誘導される）、ホルミルオキシ（すなわち、 $\text{H}\cdot\text{CO}\cdot\text{O}-$ ；これは、ギ酸から誘導される）およびシピノイルオキシ（これは、3-シクロペンチルプロピオン酸から誘導される）が挙げられる。

20

【 0 0 1 6 】

用語「ハロゲン」は、本明細書中にて、フッ素原子、臭素原子、塩素原子およびヨウ素原子をいうために使用される。

30

【 0 0 1 7 】

用語「ヒドロキシ」は、本明細書中にて、-OH基をいうために使用される。

【 0 0 1 8 】

用語「アシル」は、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 基を示し、ここで、Rは、本明細書中で定義したようなアルキルまたは置換アルキル、アリールまたは置換アリールである。

【 0 0 1 9 】

用語「アリール」は、本明細書中にて、芳香族置換基をいうために使用され、これは、単一の環または複数の環であり得、これらの複数の環は、共に縮合され、共有結合され、または共通の基（例えば、エチレン部分またはメチレン部分）に結合される。この芳香環としては、フェニル、ナフチル、ビフェニル、ジフェニルメチル、2,2-ジフェニル-1-エチルが挙げられ得、そしてヘテロ原子（例えば、チエニル、ピリジルおよびキノキサリル）を含有し得る。このアリール基はまた、ハロゲン原子または他の基（例えば、ニトロ、カルボキシル、アルコキシ、フェノキシなど）で置換され得る。さらに、このアリール基は、そのアリール基上の任意の位置で他の部分に結合され得る（さもなければ、これは水素原子で占められる）（例えば、2-ピリジル、3-ピリジルおよび4-ピリジル）。

40

【 0 0 2 0 】

用語「アルキルカーボネート」は、本明細書中にて、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$ 基をいうために使用され、ここで、Rは、本明細書中で定義したようなアルキル、置換アルキル、アリー

50

ルまたは置換アリールである。

【 0 0 2 1 】

用語「S - アルキル」は、本明細書中にて、- S R 基をいうために使用され、ここで、R は、低級アルキルまたは置換低級アルキルである。

【 0 0 2 2 】

用語「S - アシル」は、本明細書中にて、チオール基とアシル化剤との反応により誘導されたチオエステルをいうために使用される。適切なS - アシルとしては、例えば、S - アセチル、S - プロピオニルおよびS - ピバロイルが挙げられる。当業者は、S - アシルが、それらの調製方法にかかわらず、このようなチオエステルをいうことを知っている。

【 0 0 2 3 】

用語「N - オキシム」および「N - アルキルオキシム」は、本明細書中にて、= N - O R⁵ 基をいうために使用され、ここで、R⁵ は、例えば、水素 (N - オキシム) またはアルキル (N - アルキルオキシム) である。当業者は、これらのオキシムが、シン異性体 (syn - is o f o r m)、アンチ異性体 (anti - is o f o r m) またはシン異性体および安置異性体の混合物からなり得ることを知っている。

【 0 0 2 4 】

式 I において、ある種の実施形態、すなわち、以下のものは、好ましい：R¹ が - N (C H₃)₂ であるもの；R² がハロゲンまたはアルコキシであるもの；R³ がアシルオキシであるもの；R⁴ がアルキル (例えば、メチルおよびエチル) であるもの；ならびにX が= Oおよび= N - O R⁵ であって、ここで、R⁵ が、水素またはアルキルであるもの。より詳細には、R¹ が、- N (C H₃)₂ であり；R² が、ハロゲンであり；R³ が、アシルオキシであり；そしてR⁴ がアルキルであるもの化合物が好ましい。この実施形態において、R² が、F、BrまたはClであり；R⁴ がメチルである化合物が、特に好ましい。R¹ が、- N (C H₃)₂ であり；R² が、アルキルであり；R³ が、アシルオキシであり；R⁴ が、アルキルであり；そしてXが、= Oである化合物もまた、好ましい。R¹ が、- N (C H₃)₂ であり；R² が、アルコキシであり；R³ が、アシルオキシであり；R⁴ が、アルキルであり；そしてXが、= Oである化合物もまた、好ましい。この実施形態において、R² が、メトキシまたはエトキシであり；そしてR³ が、アセトキシまたはメトキシである化合物が特に好ましい。R¹ が、- N (C H₃)₂ であり；R² が、ヒドロキシであり；R³ が、アシルオキシであり；R⁴ が、アルキルであり；そしてXが、= Oである化合物もまた、好ましい。R¹ が、- N (C H₃)₂ であり；R² およびR³ が、両方ともアシルオキシであり；R⁴ が、アルキルであり；そしてXが、= Oである化合物もまた、好ましい。この実施形態において、R² およびR³ が、両方ともアセトキシである化合物が特に好ましい。R¹ が、- N (C H₃)₂ であり；R² が、S - アシルであり；R³ が、ヒドロキシまたはアシルオキシであり；R⁴ が、アルキルであり；そしてXが、= Oである化合物もまた、好ましい。R¹ が、- N (C H₃)₂ であり；R² が、シリオキシであり；R³ が、アセトキシであり；R⁴ が、アルキルであり；そしてXが、= Oである化合物もまた、好ましい。R¹ が、- N (C H₃)₂ であり；R² が、メトキシであり；R³ が、アセトキシであり；R⁴ が、アルキルであり；そしてXが、= Oおよび= N - O R⁵ であり、ここで、R⁵ が、例えば、水素またはアルキル (例えば、メチル、エチルなど) である化合物もまた、好ましい。R¹ が、- N (C H₃)₂ であり、R² およびR³ が、両方ともアセトキシであり、R⁴ が、アルキルであり、そしてXが、= Oおよび= N - O R⁵ であり、ここで、R⁵ が、例えば、水素またはアルキル (例えば、メチル、エチルなど) である化合物もまた、好ましい。

【 0 0 2 5 】

上記の好ましい実施形態の範囲内に入る例示的な化合物としては、17 - アセトキシ - 21 - フルオロ - 11 - (4 - N, N - ジメチルアミノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン、17 - アセトキシ - 21 - クロロ - 11 - (4 - N, N - ジメチルアミノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン、17 - アセトキシ - 21 - プロモロ - 11 - (4 - N, N - ジメチ

10

20

30

40

50

ルアミノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン、17 -
 , 21 - ジアセトキシ - 11 - (4 - N, N - ジメチルアミノフェニル) - 19 - ノル
 プレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン、17 - ヒドロキシ - 21 - アセチルチ
 オ - 11 - (4 - N, N - ジメチルアミノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 -
 ジエン - 3, 20 - ジオン、17 - アセトキシ - 21 - アセチルチオ - 11 - (4 -
 N, N - ジメチルアミノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 -
 ジオン、17 - アセトキシ - 21 - エトキシ - 11 - (4 - N, N - ジメチルアミノ
 フェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン、17 - アセト
 キシ - 21 - メチル - 11 - (4 - N, N - ジメチルアミノフェニル) - 19 - ノルプレ
 グナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン、17 - アセトキシ - 21 - メトキシ - 1
 1 - (4 - N, N - ジメチルアミノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン
 - 3, 20 - ジオン、17 - アセトキシ - 21 - エトキシ - 11 - (4 - N, N - ジ
 メチルアミノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン、1
 7 - アセトキシ - 21 - (3' - シクロベンチルプロピオニルオキシ) - 11 - (4 -
 N, N - ジメチルアミノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20
 - ジオン、17 - アセトキシ - 21 - ヒドロキシ - 11 - (4 - N, N - ジメチルア
 ミノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン、17 , 2
 1 - ジアセトキシ - 11 - (4 - N, N - ジメチルアミノフェニル) - 19 - ノルプレ
 グナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン 3 - オキシム、17 - アセトキシ - 21 -
 メトキシ - 11 - (4 - N, N - ジメチルアミノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4
 , 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン 3 - オキシム、17 - アセトキシ - 11 - [4 -
 (N - メチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジ
 オン、および 17 , 21 - ジアセトキシ - 11 - [4 - (N - メチルアミノ)フェニ
 ル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオンが挙げられるが、これら
 に限定されない。

【0026】

前述のものに加えて、特定の他の実施形態、すなわち、以下のものは、好ましい：R¹
 が、-N(CH₃)₂、-NC₄H₈、-NC₅H₁₀、-NC₄H₈O、-C(O)CH₃、-O(CH₂)₂N(CH₃)₂、-O(CH₂)₂NC₄H₈ および -O(CH₂)₂NC₅H₁₀ であり；R² が、水素、アシルオキシ、アルコキシ、-SAc、-SCN、-OC(O)CH₂N(CH₃)₂ および -OC(O)R⁶ であり、ここで、R⁶
 が、アルキル（例えば、-CH₂CH₃）、アルコキシエステル（例えば、-CH₂OMe）およびアルコキシ（例えば、-OCH₃）を含むがこれらに限定されない官能基であ
 り；R³ が、アルキル、アルコキシ、アシルオキシおよびヒドロキシであり；R⁴ が、アル
 キル（例えば、メチルおよびエチル）であり；そしてXが、=Oまたは=N-OR⁵で
 あり、ここで、R⁵ が、水素またはアルキルであるもの。R¹ が、-N(CH₃)₂であ
 り；R² が、水素であり；R³ が、メトキシメチルであり；R⁴ が、メチルであり；そし
 てXが、=Oである化合物もまた、好ましい。R¹ が、-N(CH₃)₂であり；R² が、
 水素であり；R³ が、-OC(O)H、-OC(O)CH₂CH₃または-OC(O)
 C₆H₁₃であり；R⁴ が、メチルであり；そしてXが、=Oである化合物もまた、好ま
 しい。R¹ が、-NC₄H₈、-NC₅H₁₀、-NC₄H₈O、-C(O)CH₃または
 -SCH₃であり；R² が、水素であり；R³ が、アセトキシであり；R⁴ が、メチル
 であり；そしてXが、=Oである化合物もまた、好ましい。R¹ が、-N(CH₃)₂ま
 たは-NC₅H₁₀であり；R² が、水素であり；R³ が、メトキシであり；R⁴ が、メ
 チルであり；そしてXが、=Oである化合物もまた、好ましい。R¹ が、-NC₅H₁₀
 または-C(O)CH₃であり；R² およびR³ が、両方ともアセトキシであり；R⁴ が、
 メチルであり；そしてXが、=Oである化合物もまた、好ましい。R¹ が、-C(O)
 CH₃であり；R² が、-SAcであり；R³ が、アセトキシであり；R⁴ が、メチルで
 あり；そしてXが、=Oである化合物もまた、好ましい。R¹ が、-C(O)CH₃、-
 N(CH₃)₂、-NC₄H₈または-NC₅H₁₀であり；R² およびR³ が、両方と

10

20

30

40

50

もメトキシであり； R^4 が、メチルであり；そしてXが、=Oである化合物もまた、好ましい。 R^1 が、 $-NC_5H_{10}$ 、 $-C(O)CH_3$ または $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ であり； R^2 が、メトキシであり； R^3 が、アセトキシであり； R^4 が、メチルであり；そしてXが、=Oである化合物もまた、好ましい。 R^1 が、 $-N(CH_3)_2$ であり； R^2 が、 $-OC(O)CH_2CH_3$ 、 $-OC(O)OCH_3$ 、 $-OC(O)OCH_2OCH_3$ 、 $-OCH=CH_2$ 、 $-OC(O)CH_2N(CH_3)_2$ または $-SCN$ であり； R^3 が、アセトキシであり； R^4 が、メチルであり；そしてXが、=Oである化合物もまた、好ましい。 R^1 が、 $-N(CH_3)_2$ であり； R^2 が、 $-OC(O)H$ であり； R^3 が、 $-OC(O)H$ であり； R^4 が、メチルであり；そしてXが、=Oである化合物もまた、好ましい。 R^1 が、 $-N(CH_3)_2$ であり； R^2 が、 $-OC(O)H$ であり； R^3 が、ヒドロキシであり； R^4 が、メチルであり；そしてXが、=Oである化合物もまた、好ましい。 R^1 が、 $-NC_5H_{10}$ であり； R^2 が、水素であり； R^3 が、アセトキシであり； R^4 が、メチルであり；そしてXが、 $=N-OR^5$ であり；ここで、 R^5 が、水素である化合物もまた、好ましい。 R^1 が、 $-N(CH_3)_2$ または $-NC_5H_{10}$ であり； R^2 が、水素またはメトキシであり； R^3 が、メトキシまたはエトキシであり； R^4 が、メチルであり；そしてXが、 $=N-OR^5$ であり、ここで、 R^5 が、水素である化合物もまた、好ましい。

【0027】

上記好ましい実施形態の範囲内に入る例示的な化合物としては、17 - ホルミルオキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17 - プロピオンオキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17 - ヘプタニルオキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17 - メトキシメチル - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17 - アセトキシ - 11 - (4 - N - ピロリジノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17 - アセトキシ - 11 - (4 - N - ピペリジノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17 - アセトキシ - 11 - (4 - N - モルホリノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17 - アセトキシ - 11 - (4 - アセチルフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17 - アセトキシ - 11 - (4 - メチルチオフエニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17 - メトキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17 - メトキシ - 11 - (4 - N - ピペリジノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17, 21 - ジアセトキシ - 11 - (4 - N - ピペリジノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17, 21 - ジアセトキシ - 11 - (4 - アセチルフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17 - アセトキシ - 11 - (4 - アセチルフェニル) - 21 - チオアセトキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17, 21 - ジメトキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17, 21 - ジメトキシ - 11 - (4 - N - ピロリジノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17, 21 - ジメトキシ - 11 - (4 - N - ピペリジノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17, 21 - ジメトキシ - 11 - (4 - アセチルフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17 - アセトキシ - 11 - (4 - アセチルフェニル) - 21 - メトキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17 - アセトキシ - 11 - {4 - [2' - (N, N - ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 21 - メトキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン；17, 21 - ジホルミルオキシ - 11 -

10

20

30

40

50

[4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ; 17 - アセトキシ - 11 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル] - 21 - プロピオニルオキシ - 19 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ; 17 - アセトキシ - 11 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル] - 21 - (2' - メトキシアセチル) オキシ - 19 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ; 17 - アセトキシ - 21 - ヒドロキシ - 11 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 20 - ジオン - 21 - メチルカーボネート ; 17 - アセトキシ - 11 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル] - 21 - (1' - エテニルオキシ) - 19 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ; 17 - アセトキシ - 11 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル] - 21 - (2' - N , N - ジメチルアミノ) アセトキシ - 19 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ; 17 - アセトキシ - 11 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル] - 21 - チオシアナート - 19 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ; 17 - アセトキシ - 11 - (4 - N - ピペリジノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 20 - ジオン 3 - オキシム ; 17 - メトキシ - 11 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 20 - ジオン 3 - オキシム ; 17 - メトキシ - 11 - (4 - N - ピペリジノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 20 - ジオン 3 - オキシム ; および 17 , 21 - ジメトキシ - 11 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 20 - ジオン 3 - オキシムが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【 0028 】

本発明の化合物は、現代の合成有機化学技術を使用する種々の方法で、容易に合成され得る。典型的には、本発明の化合物は、図 1 ~ 11 に示した合成スキームを使用して、調製される。一般に、5つの重要な工程があり、これらは、本発明の抗プロゲステロン剤の合成において、有用である。それらは、以下である：(1) C21 - 置換；(2) SNAP 反応を介した自然な立体配置を有する 17 - ヒドロキシ - 20 - ケトンプレグナ側鎖の構築；(3) 17 - ヒドロキシ部分の改変；(4) エポキシドの位置特異的合成および種々の 4 - 置換アリール化合物の 1 , 4 - 共役グリニヤール付加；ならびに(5) C3 および 20 での脱ケタール化 (deketalization) および C5 での同時の脱水。これらの5つの重要な工程の各々は、本明細書中以下でさらに詳細に記載する。さらに、本発明の化合物を調製するために使用される合成プロトコルのより詳細な記載は、実施例の節に示す。使用する特定の工程または工程の組合せが合成される化合物に依存して変わることは、当業者に容易に明らかである。

30

【 0029 】

(1 . 21 - 合成)

本発明の特定の実施形態では、図 1、2 および 3 で示した合成図式を使用して、リード化合物である 17 - アセトキシ - 11 - (4 - N , N - ジメチルアミノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 20 - ジオン (CDB - 2914 または C - 21H または 69B) の C - 21 で、多数の異なる官能基 (例えば、F、Cl、Br、Me、ヒドロキシ、アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシなど)、アシルオキシ (すなわち、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシなど)、シビオニルオキシ、メトキシアセトキシおよびアシルチオ) を導入している。例えば、21 - フルオロ化合物を除いた全ての 21 - ハロゲン化合物を調製するのに、17 - シアノヒドリン (5) 上の Silicon Nucleophilic Annulation Process (SNAP) を使用した。この化合物は、しかしながら、クラウンエーテルの存在下にて、アセトニトリル中で、その 21 - メシレートと KF と反応させることにより、容易に得られた。それに加えて、17 - アセトキシ - 21 - オール化合物 (41) は、緩衝化加水分解によって、エトキシエチリデンジオキシ誘導体 (18) から選択的に得たのに対して、17 - オール - 21 - アセテート誘導体 (8) は、この 21 - ハロ化合物と KOA

40

50

cとを反応させることから調製した。この21-アセテートおよび17-アセテートの両方は、塩基触媒メタノール分解により、17, 21-ジオール(9)を生成したことに注目することは、興味深い。その後、この17, 21-ジオールを、混合無水物手順により、17, 21-ジアセテート(15)に容易に転化した。17-アセトキシ-21-シピオネート(cypionate)(40)の合成に関して、17, 21-ジオール(9)のC-21にある水酸基を、まず、対応するシピオネート(39)に転化し、次いで、その17-OH基をアセチル化した。対応するプロモ化合物(7B)から得たその場で発生した21-ヨード化合物とチオ酢酸カリウムとの反応に続いて、図1の合成図式で示すように、その17-アルコールのアセチル化により、17-アセトキシ-21-チオアセテート(17)を得た。

10

【0030】

さらに、図2で示した合成経路に従って、21-メチル類似物(28)を調製した。この図示における重要な反応は、(1)その17-シアノヒドリンの17-トリメチルシリルオキシ, 17-アルデヒドへの転化、および(2)21-メチルプロゲステロン骨格の作成(21, 22)である。

【0031】

それに加えて、図3で示した合成図式に従って、21-メトキシ類似物(38)を得た。この図式で重要な工程は、立体障害の少ない21-水酸基を選択的にメチル化するプロトンスポンジ(proton sponge)として、立体障害が多く求核性の少ない塩基である1, 8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレンの存在下にて、C-3およびC-20位置で保護された17, 21-ジオールとMeerweinのトリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート塩との反応である。粗21-メトキシ化合物(34)の引き続いたエポキシ化により、¹H NMRで証明されるように、エポキシドおよびエポキシドの2:1混合物が生成された。粗エポキシド(35)を、その粗エポキシドの66%が所望のエポキシドであると仮定して、直接的に、銅(I)触媒グリニヤール付加にかけ、加水分解およびアセチル化により、98%の純度で、21-メトキシ化合物(38)を得た。類似の手順に従って、ジエチルオキソニウムテトラフルオロボレート塩を使用して、21-エトキシ化合物(46)を得た。21-アセテート(15)および21-メトキシ化合物(38)をヒドロキシルアミンHClで処理することに続いて、そのpHを7に調節して、シン異性体およびアンチ異性体の混合物として、それぞれ、所望の3-オキシムである47および48を得た。これらの条件下にて、その立体障害C-20ケトン、IR分光法により証明されるように、無傷であった。

20

30

【0032】

それに加えて、上記の方法と類似の方法を使用して、追加官能基(例えば、プロピオニルオキシ(126a)、2-メトキシアセトキシ(126b)、メチルカーボネート(126c)、2-(N,N-ジメチルアミノ)アセトキシ(133)およびチオシアナト(138))は、容易に合成された(例えば、図10および11を参照)。それらの合成手順は、複雑ではない。これらの化合物の全てを、先に調製した17, 21-ジヒドロキシ-11-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-19-ノルプレグナ-4, 9-ジエン-3, 20-ジオン(図1の9および図11の124)から誘導した。トリアル

ルオロ酢酸水銀(II)の存在下にてエチルビニルエーテルと反応させることにより、C17-アセトキシ-21-オール(128)から、C21-(1-エテニル)オキシ類似物(129)を得た。順に、17, 21-環状オルトエステル(図1の18または図11の127)の加水分解から、化合物128を得た。ピリジン中でのC17, 21-ジオール(図1の9または図11の124)とメチルクロロホルメートとの反応により、C21(125c)で、そのメチルカーボネートを得た。C17での引き続いたアセチル化により、標的化合物126cが生じた(図11を参照)。C17, 21-ジオール(9または124)をメトキシアセチルクロライドで処理することに続いて、アセチル化することにより、126bが得られた(図11を参照)。21-チオシアナト類似物(138)(これは、図11で図示されている)の合成には、21-メシレート(136)の調

40

50

製に続いて、Abramson, H. N. ら (J. Pharm. Sci. 65: 765 ~ 768 (1976年)) の改良手順を使用して、C21 (137) でのチオシアン化 (thiocyanation) が関与していた。C17での引き続いたアセチル化により、標的化合物 (138) が生じた。21 - クロロアセテート (130) を調製し、17 - OH (131) をアセチル化し、そして後者を21 - ヨードアセテート (132) に転化することに続いて、132をジメチルアミンと反応させることにより、21 - (N, N - ジメチルアミノ) アセトキシ (133) 類似物を得た (図10を参照)。この順序では、その21 - エステル基の加水分解が起こらなかった。ジオール (124) から21 - ヨードアセテート (132) を直接的に調製しようとする試みは、うまくいかなかったことを指摘しておく。

10

【0033】

17 , 21 - ジオール (124) の過塩素酸触媒ホルミル化に続いてOliveto, E. P. ら (J. Am. Chem. Soc., 77: 3564 ~ 3567 (1955年)) の手順により、17 , 21 - ジホルメート (139) (これは、図10で図示されている) を合成した。この物質をNMR分析すると、それぞれ、8.029 ppm (s, C17 - OCHO) および8.165 ppm (s, C21 - OCHO) で共鳴する17 , 21 - ジホルメート (139) と8.172 ppm (s, C21 - OCHO) で共鳴する21 - モノホルメート (140) との55:45混合物が認められた。従って、純粋な17 , 21 - ジホルメート (139) を得るには、クロマトグラフィー分離が必須であった。

20

【0034】

17 , 21 - ジメトキシ誘導体 (113a、113b、133cおよび133d) の合成は、C - 21での酸化によって17 - メトキシ化合物 (94) の21 - ヒドロキシ誘導体 (107) を得ることに続いてMoriarty, R. M. ら (J. Chem. Soc. Chem. Commun., 641 ~ 642 (1981年)) およびVeleri ら (Steroids, 60: 268 ~ 271 (1995年)) が報告した手順の改良により、達成した。引き続いたO - メチル化により、重要な17 , 21 - ジメトキシ中間体 (108) を得た (図8を参照)。20 - ケトン (108) を20 - オール (109) に還元することに続いて、C5およびC10でエポキシ化し、5 , 10 - エポキシド (110) に銅 (I) 触媒共役物グリニヤール付加し、20 - ケトン (112) のIBXを使用して第二級アルコールである20 - オール (111) を選択的な酸化し、加水分解し、そしてアセチル化することにより、標的17 , 21 - ジメトキシ誘導体 (113) が生じた。

30

【0035】

(2. Silicon Nucleophilic Annulation Process (SNAP))

本明細書中で記述したように、- シアノヒドリンケタールをハロメチルジメチルシリルクロライドでシリル化 (silylation) すると、そのクロロ - またはプロモメチルジメチルシリルエーテルが得られた。この還元SNAP反応により、C17で天然立体配置を有する17 - ヒドロキシ - 20 - ケトプレグナン側鎖が得られた (Livingston, D. A. ら、J. Am. Chem. Soc., 112: 6449 ~ 6450 (1990年); Livingston, D. A., Adv. Med. Chem., 1: 137 ~ 174 (1992年); 米国特許第4,092,693号 (これは、Livingston, D. A. らに登録された (1990年5月1日)); 米国特許第4,977,255号 (これは、Livingston, D. A. らに登録された (1990年12月11日))。あるいは、このハロメチルジメチルシリルエーテルを形成することに続いて、リチウムジイソプロピルアミドで処理すると、この21 - 置換 - 17 - ヒドロキシ - 20 - ケトプレグナンが得られた。

40

【0036】

(3. 17 - 置換)

50

図4～11で図示した全ての17-エステルは、それらの17-ヒドロキシ前駆体から調製した。混合無水物手順(Carruthers, N. I. ら, J. Org. Chem., 57: 961～965 (1992年))を介して、17-ホルメート(69A)および17, 21-ジホルメート(139)を除いて、全ての17-エステルもまた得た。

【0037】

17-メトキシステロイド(93)は、一連の新しい抗プロゲステロン剤(例えば、化合物97および113)を生じる17-ヒドロキシジエンジオン(92)から、大量に入手可能となった。Finchら(J. Org. Chem., 40: 206～215 (1975年))で記述したように、共溶媒としてアセトニトリルを使って、ヨウ化メチルおよび酸化銀を使用して、17-水酸基のメチル化を行った。17-メトキシステロイドの他の合成は、文献で報告されている(例えば、Numazawa, M. and Nagaoka, M., J. Chem. Soc. Commun., 127～128 (1983年); Numazawa, M. and Nagaoka, M., J. Org. Chem., 50: 81～84 (1985年); Glazier, E. R., J. Org. Chem., 27: 4397～4393 (1962年)を参照)。

【0038】

エストロンメチルエステル(77)から出発する図5で図示した14段階の手順を経て、0.7%の全収率で、17-メトキシメチル化合物(91)を得た。この収率を最適化するような試みは、なされなかった。その一般的な方策は、以下を包含していた:(1)20-ケトプレグナン側鎖の構築;(2)その17, 20-エノールアセテートの形成および引き続いたプロモメチルメチルエーテルによるアルキル化;(3)3-ケタール-5(10), 9(11)-ジエンの同化;(4)エポキシ化;(5)共役グリニヤール付加;および(6)加水分解。

【0039】

(4.11-アリール-4-置換)

19-ノルプロゲステロンにC11で種々の4-置換フェニル基を導入するには、その5, 10-エポキシドが必要である。2, 23, 34, 42, 50, 88, 94, 99, 109および119のエポキシ化は、問題があることが知られている(Wiechert, R. and Neef, G., J. Steroid Biochem., 27: 851～858 (1987年)を参照)。Teutsch, G.ら(Adrenal Steroid Antagonism (Agarwal, M. K. 編), 43～75, Walter de Gruyter & Co., Berlin, N. Y. (1984年))が開発した手順、すなわち、H₂O₂およびヘキサクロロおよびフルオロアセトンは、位置選択的であることが判明しているが、非常に位置選択的である訳ではない。5, 10-エポキシドと対応する5, 10-異性体との混合物を、約3:1の比で形成した。しかしながら、エポキシ化前にC20-ケトン(108)をC20-オール(109)に還元すると、9:1の比の所望の5, 10-エポキシドが生じた。

【0040】

触媒としての塩化銅(I)の存在下にて、種々の4-置換アリールプロマイドから調製した3～5当量のグリニヤール試薬で5, 10-エポキシドを処理すると(Yur'ev, Y. K. ら, Izvest. Akad. Nauk. S. S. S. R., Otdel Khim. Nauk, 166～171 (CA 45: 10236f, (1951年)); Wolfe, J. P. およびBuchwald, S. L., J. Org. Chem., 62: 6066～6068 (1997年); Veradro, G. ら, Synthesis, 447～450 (1991年); Jones, D. H., J. Chem. Soc. (C), 132～137 (1971年); Dettlyら, J. Am. Chem. Soc., 105: 875～882 (1983年)、ならびにRao, P. N. ら, Steroids, 63: 523～550 (1998年)を参照)、所望の11-4-置換フェニルステロイドが得られた。4-プロモチオアニソールは、Aldrich Chemical

Co. (Milwaukee, Wisconsin) から購入した。この 4 - 置換フェニル置換基が 11 - 配向する証拠は、その C 18 メチル基のアップファイル (upfield) シフト (CDCl₃ 中で $\delta = 0.273 \sim 0.484$ ppm) により明らかとなったが、これは、Teutsch の観察と一致している (Teutsch, G. および Belanger, A., Tetrahedron Lett., 2051 ~ 2054 (1979 年) を参照)。

【0041】

未保護の 20 - ケトンが存在していると、収率が低くなるか、望ましくないグリニヤール生成物混合物が得られた。このことは、グリニヤール付加の後、エポキシ化に引き続いてヨードキシ安息香酸 (IBX) を使用してその 20 - アルコールを酸化する (Des 10
s, D. B. および Martin, J. C., J. Org. Chem., 48: 4155 ~ 4156 (1983 年); Frigerio, M. および Santagostino, M., Tetrahedron Letters, 35: 8019 ~ 8022 (1994 年); ならびに Frigerio, M. ら、J. Org. Chem., 60: 7272 ~ 7276) 前に、この 20 - ケトン還元することにより、回避された (この物質を NMR で分析すると、単一の異性体が明らかとなった; この単一の異性体の同定には、それ以上の作業を行わなかった) (図 8 を参照)。

【0042】

図 5 および 6 の場合、この多段階手順中にグリニヤール反応に従ったとき、この C 3 - ケトン基は、モノエチレンケタールとして保護され、この 20 - ケトンは、無傷であるこ 20
とが分かった。この 17 , 21 - ジアセトキシ誘導体の合成 (図 7) には、その方策は、本明細書中で記述した多段階方法を使用して、この SNAP 反応の前に、この共役付加を達成することであった。

【0043】

(5. 脱ケタール化)

酸性媒体中で C - 5 における脱水を伴った脱ケタール化は、滑らかに進行して、この 4
9 - ジエン - 3 , 20 - ジオンが得られた。

【0044】

極めて驚くべきことに、式 I の化合物は、抗グルココルチコイド活性を最小にして、強力な抗プロゲステロン活性を有する。それらの抗プロゲステロン活性の結果として、式 I 20
の化合物は、有利なことに、特に、内生プロゲステロンをアンタゴナイズする; 月経を誘発する; 子宮内膜症を治療する; 月経困難症を治療する; 内分泌ホルモン依存性腫瘍を治療する; 髄膜腫を治療する; 子宮平滑筋腫を治療する; 子宮線維腫を治療する; 子宮内膜増殖を阻止する; 分娩を誘発する; ホルモン治療用に子宮頸管の成熟を誘発する; および避妊するのに使用できる。

【0045】

さらに特定すると、抗プロゲステロン活性を有する化合物は、プロゲステロンの効果をアンタゴナイズすることで特徴付けられる。そういうものとして、本発明の化合物は、月 40
経周期におけるホルモン異常を制御し、子宮内膜症および月系困難症を制御し、月経を誘発するのに、特に有益である。それに加えて、本発明の化合物は、閉経後の女性または卵巣ホルモンの産生が少ない女性においてホルモン治療を単独でまたはエストロゲン物質と組み合わせて提供する方法として、使用できる。

【0046】

さらに、本発明の化合物は、生殖周期全体にわたって、受精能の調節に使用できる。長期的な避妊には、本発明の化合物は、その用量に依存して、連続的または定期的に投与 50
できる。それに加えて、本発明の化合物は、子宮を着床できなくするための性交後避妊として、また、月に 1 度の避妊薬として、特に有益である。

【0047】

本発明の化合物のさらに重要な用途は、それらがホルモン依存性腫瘍および / またはホル 50
モン応答性組織中に存在している腫瘍の成長を遅くする性能にある。このような腫瘍に

は、腎臓、乳房、子宮内膜、卵巣および前立腺の腫瘍（例えば、癌）が挙げられるが、これらに限定されず、これらは、プロゲステロンレセプタを有することにより特徴付けられ、本発明の化合物に応答すると予想できる。それに加えて、このような腫瘍には、髄膜腫が挙げられる。本発明の化合物の他の用途には、乳房および子宮の繊維嚢胞症の治療が挙げられる。

【0048】

本発明の上記方法で使用するのに適当な化合物は、当業者に公知かつ使用されているインビトロおよびインビボスクリーニングアッセイを使用して、容易に同定できる。例えば、所定化合物は、例えば、実施例で記述した抗McGinty試験および/または抗Clauberger試験を使用して、その抗プロゲステロン特性について、容易にふるい分けできる。それに加えて、所定化合物は、それがプロゲステロンおよび/またはグルココルチコイドレセプタと結合する性能または実施例で記述したアッセイを使用して排卵を阻止する性能について、容易にふるい分けできる。さらに、所定化合物は、それが腫瘍細胞の成長（例えば、悪性腫瘍（すなわち、癌）の成長）を阻止する性能またはインビトロまたはインビボで悪性細胞の腫瘍形成能を破壊する性能について、容易にスクリーンできる。例えば、腫瘍細胞系は、対象化合物の濃度変化に晒すことができ、また、それらの細胞の生存度は、例えば、アラマー（alar）Blue（登録商標）アッセイ（これは、Camarillo, CaliforniaのBioSource, Internationalから市販されている）を使用して、設定点で、測定できる。当業者に公知かつ使用されている他のアッセイは、本発明の方法で有用な化合物を同定するのに、使用できる。

【0049】

本発明の化合物は、任意の温血哺乳動物（例えば、ヒト、ペットおよび家畜）に投与できる。ペットには、イヌ、ネコなどが挙げられる。家畜には、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギなどが挙げられる。

【0050】

単一投薬形状を生じるために担体物質と組み合わせることができる活性成分の量は、治療する疾患、哺乳動物の種、および特定の投与様式に依存して、変わる。例えば、このステロイドの単位用量は、好ましくは、この活性成分を0.1ミリグラムと1グラムの間で含有する。さらに好ましい単位用量は、0.001グラムと0.5グラムの間である。しかしながら、任意の特定の患者に対する具体的な用量レベルは、種々の要因に依存しており、これには、使用する特定の化合物の活性；治療する個体の年齢、体重、一般的な健康状態、性別および食生活；投与時間および投与経路；排泄の速度；以前に投与した他の薬剤；および治療する特定の疾患の重症度が挙げられ、これらは、当業者がよく理解している。

【0051】

本発明の化合物は、種々の方法で投与できる。それゆえ、経口経路で活性である本発明の生成物は、溶液、懸濁液、乳濁液、錠剤（舌下錠および口内錠を含めて）、軟質ゼラチンカプセル（軟質ゼラチンカプセルで使用する溶液を含めて）、水性懸濁液またはオイル懸濁液、乳濁液、丸薬、薬用ドロップ、トローチ、錠剤、シロップまたはエリキシル剤など投与できる。非経口投与で活性な本発明の生成物は、蓄積注射、Silastic（登録商標）を含む移植片および生体分解性移植片、筋肉内注射および静脈内注射により、投与できる。

【0052】

組成物は、製薬組成物を製造するのに当業者に公知の任意の方法に従って調製でき、このような組成物は、甘味料、着香剤、着色剤および防腐剤からなる群から選択される1種またはそれ以上の試薬を含有できる。この活性成分を非毒性の薬学的に受容可能な賦形剤（これらは、錠剤の製造に適当である）と混合して含有する錠剤は、許容できる。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム）、顆粒化剤および崩壊剤（例えば、トウモロコシデンプンまたはアルギン酸）；結合剤（例えば、デンプン、ゼラチンまたはア

10

20

30

40

50

ラビアゴム) ; および潤滑剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルク) であり得る。錠剤は、未被覆であり得、あるいは、公知の方法により被覆されて、胃腸管での崩壊および吸収を遅らせることができ、それにより、長期間にわたって、持続した作用が得られる。例えば、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルステアレートを単独でまたはワックスと組み合わせた時間遅延が使用できる。

【0053】

経口用途用の製剤はまた、硬質ゼラチンカプセル (ここで、その活性成分は、不活性固形希釈剤 (例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリン) と混合される) または軟質ゼラチンカプセル (ここで、その活性成分は、水またはオイル媒体 (例えば、落花生油、液状パラフィンまたはオリーブ油) と混合される) として、提供できる。

10

【0054】

本発明の水性懸濁液は、水性懸濁液を製造するのに適当な賦形剤と混合して、この活性物質を含有する。このような賦形剤には、懸濁剤 (例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアカシアゴム) ; 分散剤または湿潤剤 (例えば、天然に存在するホスファチド (例えば、レシチン)、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物 (例えば、ポリオキシエチレンステアレート)、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物 (例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール)、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール由来部分エステルとの縮合生成物 (例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート)、またはエチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトール由来エステルとの縮合生成物 (例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエート)) が挙げられる。この水性懸濁液はまた、1種またはそれ以上の防腐剤 (例えば、p - ヒドロキシ安息香酸エチルまたはn - プロピル)、1種またはそれ以上の着色剤、1種またはそれ以上の着香剤および1種またはそれ以上の甘味料 (例えば、スクロース、アスパルテームまたはサッカリン) を含有できる。眼科用製剤には、当該技術分野で公知であるように、モル浸透圧濃度が調節される。

20

【0055】

油性懸濁液は、この活性成分を、植物油 (例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはココナツ油) または鉱油 (例えば、液状パラフィン) で懸濁することにより、製剤できる。この油性懸濁液はまた、増粘剤 (ミツロウ、硬質パラフィンまたはセチルアルコール) を含有できる。口当たりがよい経口製剤を提供するためには、甘味料が添加できる。これらの組成物は、酸化防止剤 (例えば、アスコルビン酸) を添加して、保存できる。

30

【0056】

水の添加により水性懸濁液を調製するのに適当な分散性粉末および顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁剤および / または湿潤剤、および1種またはそれ以上の防腐剤と共に、この活性成分から製剤できる。適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、上記のもので例示される。別の賦形剤 (例えば、甘味料、着香剤および着色剤) もまた、存在できる。

【0057】

本発明の製薬組成物はまた、水中油型乳濁液の形状であり得る。その油相は、植物油 (例えば、オリーブ油または落花生油) または鉱油 (例えば、液状パラフィン) またはこれらの混合物であり得る。適当な乳化剤には、例えば、天然に存在するゴム (例えば、アカシアゴムまたはトラガカントゴム)、天然に存在するホスファチド (例えば、大豆、レシチン、脂肪酸と無水ヘキシトールとに由来のエステルまたは部分エステル (例えば、ソルビタンモノオレエート)、およびそれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物 (例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート)) が挙げられる。これらの乳化剤もまた、甘味料、着香剤および防腐剤を含有できる。

40

【0058】

シロップおよびエリキシル剤は、甘味料 (例えば、グリセロール、ソルビトールまたはスクロース) と共に製剤できる。このような製剤はまた、緩和薬、防腐剤、着香剤および / または着色剤を含有できる。

50

【 0 0 5 9 】

本発明の製薬組成物は、無菌の注射可能製剤（例えば、無菌注射可能水性または油性懸濁液）の形状であり得る。この懸濁液は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤（これらは、上で言及した）を用いて、公知技術に従って、製剤できる。この無菌の注射可能製剤はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の無菌の注射可能溶液または懸濁液（例えば、1, 3 - ブタンジオールの溶液）であり得る。使用できる受容可能なビヒクルおよび溶媒のうちには、水およびリンゲル液、等張性塩化ナトリウム溶液がある。それに加えて、滅菌不揮発性油は、好都合には、溶媒または懸濁媒体として、使用できる。この目的のために、任意のブランドの不揮発性油が使用でき、これには、合成モノ - またはジグリセリドが含まれる。それに加えて、脂肪酸（例えば、オレイン酸）は、同様に、注射可能物の調製で使用できる。

10

【 0 0 6 0 】

本発明の組成物はまた、その薬剤を直腸投与する座剤の形状で、投与できる。これらの組成物は、この薬剤を、適切な非刺激性の賦形剤（これは、室温で固体であるが直腸温度で液体であり、そのため直腸内で融解してこの薬剤を放出する）と混合することによって調製できる。このような物質には、ココアバター、ミツロウ、およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【 0 0 6 1 】

それらはまた、鼻内経路、眼内経路、腔内経路および直腸内経路で投与でき、これには、座剤製剤、ガス注入製剤、粉末製剤およびエアロゾル製剤が挙げられる。

20

【 0 0 6 2 】

本発明の生成物は、好ましくは、局所投与により投与されるが、アプリケーションスティック、溶液、懸濁液、乳濁液、ゲル、クリーム、軟膏、ペースト、ゼリー、塗布剤、粉末およびエアロゾルとして、投与できる。

【 0 0 6 3 】

本発明は、特定の実施例によって、さらに詳細に記述する。以下の実施例は、例示の目的で提供しており、いずれの様式でも、本発明を限定または規定するつもりはない。

【 0 0 6 4 】

（実施例）

（式 I の化合物の調製）

30

（実施例 1）

本実施例は、(5) の Silicon Nucleophilic Annulation Process (SNAP) による 17 - アセトキシ - 21 - フルオロ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (13) の調製および特性を説明する。

【 0 0 6 5 】

（工程 1. 3, 3 - エチレンジオキシ - 17 - シアノ - 17 - トリメチルシリルオキシエストラ - 5 (10), 9 (11) - ジエン (2) :)

窒素下にて、シアノヒドリンケタール (1, 15 g, 43.9 mmol) のピリジン (85 mL) 溶液を、クロロトリメチルシラン (28 mL = 27.11 g, 221 mmol) で処理し、その混合物を、室温で、5 時間攪拌した。この反応は、CH₂Cl₂ 中の 2 % アセトンで、薄層クロマトグラフィー (TLC) によりモニターした。この反応混合物を、氷 / 飽和重炭酸ナトリウム溶液の 50 : 50 混合物 (1 L) に注ぎ、その氷が融けるまで攪拌し、そしてヘキサン (3 x) で抽出した。その有機抽出物を、水 (2 x)、ブライン (1 x) で洗浄し、合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、そして真空中で濃縮した。残留しているピリジンを、真空中で、ヘプタンで共沸除去して、泡状物として、その粗生成物 18 g を得た。エーテル / ヘキサンから結晶化すると、収率 90 % で、白色固形物として、純粋なシリルエーテル (2) 16.35 g が得られた；融点 = 100 ~ 102 °C。FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{max} 2880, 2232 および 1254 cm⁻¹。

40

【 0 0 6 6 】

50

NMR (CDCl₃) 0.11 (s, 9H, OSiMe₃), 0.73 (s, 3H, C18-CH₃), 3.83 (s, 4H, -OCH₂CH₂O-) および 5.49 (br, s, 1H, 11-H)。

【0067】

(工程2 3, 3-エチレンジオキシ-5, 10-エポキシ-17-シアノ-17-トリメチルシリルオキシエストラ-9(11)-エン(3):)

CH₂Cl₂ (150 mL) 中のヘキサフルオロアセトン三水和物 (11.8 g, 53.6 mmol) および Na₂HPO₄ (6.8 g, 47.9 mmol) の激しく攪拌した混合物 (これは、氷浴中にて、0℃まで冷却した) に、過酸化水素 (30%, 6 mL, 58.6 mmol) を添加した。0℃で30分間攪拌した後、上記シリルエーテル (2, 16 g, 38.7 mmol) の CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液 (これは、0℃まで予め冷却した) を添加した。次いで、この混合物を、0℃で、8時間攪拌した。その時点で、5% アセトン/CH₂Cl₂ 中での TLC により、反応が完結していないことが明らかとなり、その混合物を、次いで、4℃で、一晩攪拌した。この反応混合物を、CH₂Cl₂ (200 mL) で希釈し、そして10% 亜硫酸ナトリウム溶液 (2x)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (1x) およびブライン (1x) で洗浄した。その有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、その粗エポキシド混合物 (これは、その5, 10-エポキシドおよび5, 10-エポキシドの70:30混合物からなる) 16.8 g が得られた。この粗混合物をエーテル/ヘキサンから結晶化すると、収率51%で、白色固形物として、純粋な5, 10-エポキシド (3) 8.5 g が得られた; 融点 = 164 ~ 165℃。

【0068】

【数1】

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{\max} 2940, 2872, 2228 and 1252 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃) δ 0.23 (s, 9H, OSiMe₃), 0.91 (s, 3H, C18-CH₃), 3.91 (s, 4H, OCH₂CH₂O)

および 6.12 (br s, 1H, C11-CH=).

(工程3 3, 3-エチレンジオキシ-5-ヒドロキシ-11-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-17-シアノ-17-トリメチルシリルオキシエストラ-9(10)-エン(4):)

1.0 L の三口フラスコ (これに、マグネチックスターラー、添加漏斗および冷却器を備え付けた) に、マグネシウム (2.6 g, 107 mmol) を添加した。ヨウ素の結晶を添加したのに続いて、無水THF (100 mL) および数滴の1, 2-ジブプロモエタンを添加した。この混合物を、窒素下にて攪拌し、そして反応の形跡が認められるまで、加熱した。次いで、20分間にわたって、4-プロモ-N,N-ジメチルアニリン (19.6 g, 98 mmol) の無水THF (100 mL) 溶液を滴下し、この混合物を、さらに1.5時間にわたって、攪拌した。固形塩化銅(I) (1 g, 10.1 mmol) を添加し、続いて、30分後、5, 10-エポキシド (3, 8.4 g, 19.55 mmol) の無水THF (10 mL) 溶液を添加した。この混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、この混合物を、飽和NH₄Cl 溶液 (100 mL) の添加により、クエンチした。激しく攪拌して、30分間にわたって、この反応混合物から空気を引き出した。この混合物をエーテル (250 mL) で希釈し、層分離した。そのTHF/エーテル溶液を、10% NH₄Cl 溶液 (3x)、2N NH₄OH 溶液 (3x) およびブライン (1x) で洗浄した。その有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物をエーテルから結晶化すると、収率80%で、白色固形物として、8.6 g の純粋生成物4が得られた; 融点 = 222 ~ 224℃。

【0069】

【数 2】

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{\max} 3221, 2951, 2232, 1613, 1517 and 1253 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.20 (s, 9 H, OSiMe_3), 0.5 (s, 3 H, C18-CH_3), 2.83 (s, 6 H, NMe_2), 3.9 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.3 (m, 1 H, $\text{C11}\alpha\text{-CH}$), 6.63 (d, $J=9$ Hz, 2 H, 3', 5' 芳香族 -CH's) δ 7.03 (d, $J=9$ Hz, 2', 6' 芳香族 -CH's).

(工程 4 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 17 - シアノ - 17 - ヒドロキシエストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オン (5) :)

グリニヤール付加物 (4, 8.5 g, 15.4 mmol) の溶液を、THF (50 mL) に溶解し、その系を、窒素でフラッシュした。氷酢酸 (150 mL) および水 (50 mL) を添加し、この混合物を、50 で、4 時間加熱した。その揮発性物質を、真空中で、窒素流下にて、除去し、その残留酸を、 NH_4OH で中和した。この混合物を CH_2Cl_2 (3 x) で抽出した。その有機画分を、水 (2 x)、ブライン (1 x) で洗浄し、合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。エーテルからの残留物を結晶化すると、淡黄色固形物として、シアノヒドリン (5) 3.1 g が得られた。その濾過液をクロマトグラフィー (ヘキサン中の 50% EtOAc で溶出した) にかけることにより、追加生成物 1.8 g が得られた。シアノヒドリン 5 の全収量は、76.2% の収率で、4.9 g であった；融点 = 152 ~ 154 。

【0070】

【数 3】

FTIR

(KBr, 拡散反射率) ν_{\max} 3384, 2950, 2231, 1646, 1606 and 1520 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.67 (s, 3 H, C18-CH_3), 2.97 (s, 6 H, NMe_2), 4.38 (br s, 1 H, $\text{C11}\alpha\text{-CH}$), 5.83 (s, 1 H, C4-CH=), 6.7 (d, $J=9$ Hz, 2 H, 3', 5' 芳香族 -CH's) δ 7.1 (d, $J=9$ Hz, 2H, 2', 6' 芳香族 -CH's).

(工程 5 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 17 - シアノ - 17 - ブロモメチルジメチルシリルオキシエストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オン (6) :)

窒素下にて、シアノヒドリン (5) (4.8 g, 11.52 mmol)、トリエチルアミン (2.5 mL, 17.8 mmol) およびジメチルアミノピリジン (DMAPI) (0.4 g, 3.3 mmol) の無水 THF (50 mL) 溶液を、ブロモメチルジメチルシリルクロライド (2 mL, 14.66 mmol) で処理した。この混合物を、室温で、一晩攪拌し、ヘキサンで希釈し、セライトで濾過し、そして真空中で濃縮した。その残留物をフラッシュクロマトグラフィー (これは、ヘキサン中の 40% EtOAc を使用する) にかけることにより、73.4% の収率で、白色固形物として、純粋なシリルエーテル (6) 4.8 g が得られた；融点 = 176 ~ 177 。

【0071】

【数 4】

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{\max} 2950, 2882, 2229, 1660,

1613 and 1519 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.41 (s, 6 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$), 0.6 (s, 3 H, C18-CH_3), 2.61 (s, 2 H, $\text{-SiCH}_2\text{Br}$), 2.91 (s, 6 H, NMe_2), 4.4 (br m, 1 H, $\text{C11}\alpha\text{-CH}$), 5.77 (s, 1 H, C4-CH=), 6.66 (d, $J=9$ Hz, 2 H, 3', 5' 芳香族 -CH's) δ 7.05 (d, $J=9$ Hz, 2', 6' 芳香族 -CH's).

(工程 6 A 17 - ヒドロキシ - 21 - クロロ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (7A) :)

無水条件下にて、機械的な攪拌を使用して、シリルエーテル (6) (370 mg, 0.71 mmol) の無水 THF (7.0 mL) 溶液を -78 まで冷却し、そしてリチウム

10

20

30

40

50

ジプロピルアミドの 1.5 M シクロヘキサン (1.2 mL、1.77 mmol) 溶液で滴下処理した。この反応混合物を、-78℃で、45 分間攪拌し、次いで、-40℃まで暖めた。この反応を、4 N HCl (10 mL) の添加によりクエンチし、そして室温まで暖めた。過剰な酸は、飽和 NaHCO₃ 溶液を注意深く添加して、中和した。この混合物を EtOAc で抽出した。その有機抽出物を、H₂O、ブラインで洗浄し、合わせ、そして Na₂SO₄ で乾燥した。その溶媒を蒸発すると、粗生成物 378 mg が得られた。この物質を、クロマトグラフィー (これは、7.5% アセトン / CH₂Cl₂ で溶出した) にかけて、収率 54% で、安定な泡状物として、21-クロロケトン (7A) 179 mg が得られた。

【0072】

10

【数5】

MS (EI) m/z (相対強度) 467 (M⁺, 70), 431 (M⁺-36, 8), 134(18) ^b ^c 121(100)

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{max} 3363, 2940, 1727, 1641 ^b ^c 1517 cm⁻¹. NMR (CDCl₃)

δ 0.37 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.90 (s, 6 H, NMe₂), 4.40 (br. d, 1 H, C11 α -CH), 4.5 (dd, 2 H,

J = 15 Hz, J' = 12 Hz, C21-CH₂Cl), 5.77 (s, 1 H, C4-CH=), 6.67 ^b ^c 7.0 (d, 4 H, 芳香族-

CH's).

(5) からの (7A) の生成: 「ワンポット」 (工程 5 および 6) クロロメチルジメチルシリル化 / LDA 反応

シアノヒドリン (5) (2.25 g、5.4 mmol)、TEA (1.02 mL、7.29 mmol) および DMAP (165 mg、1.35 mmol) の THF (20 mL) 溶液を、クロロメチルジメチルシリルクロライド (0.82 mL、6.21 mmol) で処理した。この反応物を一晩攪拌し、そして THF (30 mL) で希釈した。この混合物を -78℃まで冷却し、そして LDA (1.5 M / C₆H₁₂、14.4 mL) で滴下処理した。この混合物を、-78℃で、45 分間攪拌し、次いで、-40℃まで暖めた。この反応を、4 N HCl の添加によりクエンチし、そして室温まで暖めた。過剰な酸は、飽和 NaHCO₃ 溶液を注意深く添加して中和し、そして水で希釈した。この水性混合物を塩化メチレンで抽出した。その有機抽出物を、H₂O、ブラインで洗浄し、合わせ、そして Na₂SO₄ で乾燥した。その溶媒を蒸発すると、残留物 3.24 g が得られた。この物質を、クロマトグラフィー (これは、7.5% アセトン / CH₂Cl₂ で溶出した) にかけて、収率 45% で、1.13 g の 7A が得られ、これは、全ての点で、先に記述した 2 工程手順から得られた 21-クロロケトン (7A) であると確認された。

【0073】

(工程 6 B 17 - ヒドロキシ - 21 - ブロモ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (7B) :)

無水条件下にて、機械的な攪拌を使用して、シリルエーテル 6 (2.9 g、5.11 mmol) の無水 THF (80 mL) 溶液を -78℃まで冷却し、そしてリチウムジプロピルアミド (LDA) の 1.5 M シクロヘキサン (10.2 mL、15.3 mmol) 溶液で滴下処理した。1 時間後、この混合物は、非常に粘稠 (すなわち、殆どゲル) になった。この反応を、-78℃で、4 N HBr (50 mL、200 mmol) の添加によりクエンチし、その混合物を室温まで暖めた。過剰な酸は、濃 NH₄OH 溶液 (15 mL) をゆっくりと添加して中和し、その混合物を水 (100 mL) に注ぎ、そして CH₂Cl₂ (3 ×) で抽出した。その有機抽出物を水 (3 ×) で抽出し、合わせ、Na₂SO₄ で濾過し、そして真空中で濃縮して、泡状物として、粗生成物 3.1 g を得た。フラッシュクロマトグラフィーで精製すると、21-ブロモ - (7B) および 21-クロロ - (7A) 誘導体の 94 : 6 の混合物を得、このことを Nova Pak カラム上での逆相クロマトグラフィー (これは、 $\lambda = 302$ nm で、1.0 mL / 分の流速で、MeOH / H₂O / Et₃N (70 : 30 : 0.033) で溶出した) により、明らかにした。

【0074】

50

【数 6】

MS(EI) m/z (相対強度): 513 (M^+ , 20), 512 (M^+ , 20), 431(18)
 および 121 (100). FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{max} 3327, 2948, 1723, 1660, 1611 および
 1518 cm^{-1} . NMR ($CDCl_3$) δ 0.3 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.80 (s, 6 H, NMe₂), 4.3 (br m, 3 H, C11 α -CH および C21-CH₂Br), 5.65 (s, 1 H, C4-CH=), 6.55 (d, $J=9$ Hz, 2 H, 3', 5' 芳香族 -CH's) および 6.9 (d, $J=9$ Hz, 2', 6' 芳香族 -CH's).

この混合物を、さらに精製することなく、引き続いた反応に使用した。

【0075】

(工程 7 17 - ヒドロキシ - 21 - アセトキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (8) :)

窒素下にて、21 - ハロゲン化ステロイド (7A および 7B) (1.8 g、3.5 mmol) および酢酸カリウム (10 g、102 mmol) の 94 : 6 混合物のアセトン溶液を、2 時間還流した。その時点で、TLC (10% アセトン / CH_2Cl_2) により、出発物質が存在していないことが明らかとなった。この反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、真空中で濃縮し、水 (200 mL) で希釈し、そして CH_2Cl_2 (3 ×) で抽出した。その有機抽出物を、水 (2 ×) で洗浄し、合わせて、 Na_2SO_4 で濾過し、そして真空中で濃縮して、収率 93% で、泡状物として、粗アセテート (8) 1.6 g を得た。純粋なアセテート (8) の小部分を、特性付けのために、エーテルで粉砕することにより、凝固させた。この固形物は、適当な融点を有しておらず、300 °C まで加熱したとき、固形物のままであった。

【0076】

【数 7】

MS(EI) m/z (相対強度): 491(M^+ , 72), 431(6), 314(17) および 121(100). FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{max} 3326, 2949, 1752, 1733, 1639, 1613, 1588 および 1519 cm^{-1} . NMR ($CDCl_3$) δ 0.43 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.27 (s, 3 H, OAc), 3.0 (s, 6 H, NMe₂), 4.5 (br. d, 1 H, C11 α -CH), 5.25 (dd, $J_1=29.7$ Hz, $J_2=24$ Hz, 2 H, CH₂OAc), 5.87 (s, 1 H, C4-CH=), 6.77 (d, $J=9$ Hz, 2 H, 3', 5' 芳香族 -CH's) および 7.17 (d, $J=8.7$ Hz, 2 H, 2', 6' 芳香族 -CH's). $C_{30}H_{37}NO_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ の分析計算値: C, 71.97; H, 7.65; N, 2.80. 実測値: C, 72.16; H, 7.48; N, 2.90.

(工程 8 17, 21 - ジヒドロキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (9) :)

21 - アセテート (8) (1.6 g、3.25 mmol) の MeOH (100 mL) 溶液を、30 分間にわたって、窒素のゆっくりとした流れを通してバブリングすることによって、脱酸素した。KHCO₃ の 0.5 M 脱イオン水 (10 mL、5 mmol) 溶液を添加し、この混合物を、窒素下にて、還流状態まで加熱し、そして TLC (5% i-PrOH / CH_2Cl_2) でモニターすると、2 時間後、反応が完結したことが明らかとなった。この混合物を 1 M AcOH 溶液で中和し、そのメタノールを、窒素流下にて、減圧下で除去した。その残留物を CH_2Cl_2 に溶かし、そして水 (3 ×) で洗浄した。その有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、その残留物 1.6 g を得た。この物質をフラッシュクロマトグラフィー (これは、3% の i-PrOH / CH_2Cl_2 を使用する) で精製し、続いて、水でメタノールから精製して、収率 75% で、黄色非晶質固形物として、ジオール (9) 1.1 g を得た; 融点 = 130 °C で軟化する。

【0077】

【数 8】

FTIR (KBr, 拡散

反射率) ν_{\max} 3391, 2946, 1712, 1654, 1612および1518 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.35 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.91 (s, 6 H, NMe₂), 4.5 (m, 3 H, C11 α -CHおよびCH₂-OH), 5.77 (s, 1 H, C4-CH=), 6.67 (d, $J=9$ Hz, 2 H, 3', 5' 芳香族-CH's)および7.0 (d, $J=8.7$ Hz, 2 H, 2', 6' 芳香族-CH's). MS (EI) m/z (相対強度): 449(M⁺, 51), 431(14), 419(9), 389(27), 3432(9)および121(100). C₂₂H₃₅NO₄・½H₂Oの分析計算値: C, 73.33; H, 7.91; N, 3.05. 実測値: C, 73.52; H, 7.70; N, 3.06.

(工程 9 17 - ヒドロキシ - 21 - メシルオキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (10)):

窒素下にて、ジオール (9) (0.5 g、1.11 mmol) およびトリエチルアミン (0.25 mL、1.8 mmol) の無水ピリジン (10 mL) 溶液を、氷浴中にて、0 まで冷却し、そしてメタンスルホニルクロライド (0.125 mL、1.615 mmol) で処理した。0 で1時間攪拌した後、クエンチした (EtOAc / H₂O) のアリコートの TLC (10% アセトン / CH₂Cl₂) によって、反応が完結したことが明らかとなった。冷水 (50 mL) を添加し、この混合物を CH₂Cl₂ (3×) で抽出した。それらの有機層を水 (3×) で洗浄し、合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。ヘプタンを使用して微量のピリジンを真空中で共沸除去すると、その残留物 0.62 g が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (これは、10% アセトン / CH₂Cl₂ を使用する) により精製することについて、Et₂O で粉砕すると、収率 78.4% で、黄色固形物として、純粋な 21 - メシレート (10) 0.46 g が得られた; 融点 = 146 ~ 149 。

【0078】

【数 9】

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{\max}

3298, 2947, 2738, 1630, 1614, 1518および1174 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.39 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.91 (s, 6 H, NMe₂), 3.2 (s, 3 H, OSO₂CH₃), 4.4 (br d, 1 H, C11 α -CH), 5.27 (dd,

$J_1=27$ Hz, $J_2=18$ Hz, 2 H, C21-CH₂OMs), 5.79 (s, 1 H, C4-CH=), 6.69 (d, $J=9$ Hz, 2 H, 3', 5' 芳香族-CH's)および7.07 (d, $J=9$ Hz, 2 H, 2', 6' 芳香族-CH's).

(工程 10 17 - ヒドロキシ - 21 - フルオロ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (11) および 17 - スピロオキセタノ - 3' - オキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (12)):

窒素下にて、無水 CH₃CN (15 mL) 中の 21 - メシレート (10) (0.4 g、0.758 mmol)、フッ化カリウム (0.5 g、8.6 mmol) および 18 - クラウン - 6 (0.5 g、1.9 mmol) の混合物を、還流状態まで加熱し、そして TLC (6% アセトン / CH₂Cl₂) でモニターすると、1時間後、出発物質が消費され2種の主要生成物が形成されたことが明らかとなった。この反応混合物を室温まで冷却し、水 (150 mL) で希釈し、そして CH₂Cl₂ (3×) で3回抽出した。それらの有機層を水 (3×) で洗浄し、合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。この混合物を、フラッシュクロマトグラフィー (これは、6% アセトン / CH₂Cl₂ を使用する) で分離すると、収率 46% で、淡黄色固形物として、21 - フルオロ化合物 (11) 0.158 g が得られた; 融点 = 132 ~ 135 。

【0079】

【数 1 0】

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{max} 3492-3303, 2948, 1733, 1652, 1610
 及び 1519 cm^{-1} . NMR ($CDCl_3$) δ 0.40 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.90 (s, 6 H, NMe_2), 4.4 (br d,
 1 H, C11a-CH), 5.26 (dd, $J_{HF} = 48.6$ Hz, $J_1 = 16.2$ Hz, $J_2 = 22$ Hz, 2 H, CH_2F), 5.77 (s, 1 H,
 C4-CH=), 6.67 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, 3', 5' 芳香族-CH's) 及び 7.01 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, 2', 6'
 芳香族-CH's). MS(EI) m/z (相対強度): 451 (M^+ , 33) 及び 121 (100).

前記化合物 1 1 に加えて、収率 54.1% で、灰白色非晶質粉末として、オキセタン - 3
 ' - オン (1 2) 0.177 g を得た；融点 = 95 で軟化する。

【0 0 8 0】

10

【数 1 1】

MS (EI): m/z (相対
 強度) 431 (M^+ , 38), 134 (14) 及び 121 (100) FTIR (KBr, 拡散強度) ν_{max} 2941,
 1809, 1663, 1613 及び 1519 cm^{-1} .

Nova Pak C_{18} カラム上の逆相 HPLC (これは、1 mL / 分の流速で、 $\lambda = 302$ nm で、 $CH_3CN / H_2O / Et_3N$ (50 : 50 : 0.033) で溶出した) で
 分析すると、この物質は、純度 97% であることが明らかになり、その保持時間 (t_R)
 は、13.39 分間であった。

【0 0 8 1】

20

【数 1 2】

NMR ($CDCl_3$) δ 0.55 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.91 (s, 6 H, NMe_2), 4.45 (br d, $J = 6.7$ Hz, 1 H,
 C11a-CH), 5.03 (dd, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 15.3$ Hz, 2 H, C21- CH_2), 5.79 (s, 1 H, C4-CH=),
 6.69 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, 3', 5' 芳香族-CH's), 7.03 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, 2', 6' 芳香族-CH's).
 $C_{28}H_{33}NO_3$ の計算分析値: C, 77.93; H, 7.71; N, 3.25. 実測値: C, 77.80; H, 7.62; N,
 3.11

(工程 11 17 - アセトキシ - 21 - フルオロ - 11 - [4 - (N, N - ジメチ
 ルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (1 3
) :)

30

窒素下にて、無水トリフルオロ酢酸 (1.75 mL、12.39 mmol)、氷酢酸 (0.7 mL、12.14 mmol) および無水 CH_2Cl_2 (10 mL) を合わせ、そして室温で、1/2 時間攪拌した。この混合物を、氷浴中にて、0 まで冷却し、そしてトルエンスルホン酸一水和物 (0.1 g、0.53 mmol) を添加した。21 - フルオロ - 17 - アルコール (11) (0.28 g、0.62 mmol) の無水 CH_2Cl_2 溶液を、次いで、注射器を経由して導入し、この混合物を、0 で、6.5 時間攪拌した。その時点の後、TLC (10% アセトン / CH_2Cl_2) により、反応が完結したことが明らかとなった。この混合物を水 (3x) で希釈し、濃 NH_4OH で中和し、そして CH_2Cl_2 (3x) で抽出した。それらの有機抽出物を水 (3x) で洗浄し、合わせて、 Na_2SO_4 で濾過し、そして真空中で濃縮して、泡状物として、粗生成物 0.32 g を得た。フラッシュクロマトグラフィー (5% アセトン / CH_2Cl_2) により精製すること
 に続いて、ヘプタンおよびペンタンで粉砕すると、収率 58.8% で、白色非晶質固形物として、純粋な 21 - フルオロ - 17 - アセテート (1 3) 0.18 g が得られた；融点 = 169 ~ 173。Nova Pak C_{18} カラム上の逆相 HPLC (これは、1 mL / 分の流速で、 $\lambda = 302$ nm で、 $MeOH / H_2O / Et_3N$ (70 : 30 : 0.033) で溶出した) で分析すると、この物質は、純度 98.9% であることが明らかになり、その保持時間 (t_R) は、5.97 分間であった。

40

【0 0 8 2】

【数 1 3】

MS(EI), m/z

(相対強度): 493(M^+ , 32), 134 (14), 122(13)および121(100). FTIR (KBr, 拡散
反射率) ν_{max} 2946, 1739, 1662, 1612および1510 cm^{-1} .

NMR ($CDCl_3$) δ 0.40 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.10 (s, 3 H, OAc), 2.90 (s, 6 H, NMe_2), 4.4 (br d, 1 H, C11 α -CH), 4.95 (dq, $J_{HF} = 48$ Hz, $J_1 = 16$ Hz, $J_2 = 22$ Hz, 2 H, CH_2F), 5.80 (s, 1 H, C4- $CH=$), 6.67 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, 3', 5' 芳香族- $CH's$)および7.03 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, 2', 6' 芳香族- $CH's$). $C_{30}H_{36}FNO_4$ の計算分析値: C, 73.00; H, 7.35; N, 2.84. 実測値: C, 72.96; H, 7.47; N, 2.84.

10

(実施例 2)

本実施例は、17 - アセトキシ - 21 - クロロ - 11 - [4 - (N , N - ジメチル
アミノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 20 - ジオン (14 A
) の調製および特性を説明する。

【 0 0 8 3 】

無水トリフルオロ酢酸 (2 . 2 mL、15 . 56 mmol) の CH_2Cl_2 (25 mL
) 溶液を、酢酸 (0 . 89 mL、15 . 56 mmol) で処理した。この混合物を、室温
で、30分間攪拌し、そして p - トルエンスルホン酸 (137 mg、0 . 72 mmol)
を添加した。この混合物を0 まで冷却し、7 A (364 mg、0 . 78 mmol) の CH_2Cl_2 (2 . 0 mL) 溶液を添加した。この混合物を2時間攪拌し、そして飽和 Na
 HCO_3 溶液を注意深く添加して、クエンチした。この混合物を CH_2Cl_2 で抽出した
。それらの有機抽出物を H_2O およびブラインで洗浄し、合わせ、そして Na_2SO_4 で
乾燥した。この溶媒を蒸発させると、安定な泡状物 412 mg が得られた。この物質を、
クロマトグラフィー (これは、5 % アセトンで溶出した) にかけて、収率 53 % で、非
晶質泡状物として、210 mg の 14 A が得られ、これを、種々の溶媒から再結晶し続けた。
Nova Pak C_{18} カラム上の逆相 HPLC (これは、1 . 0 mL / 分の流速で、
= 260 nm で、30 % 水性 MeOH および 0 . 033 % TEA で溶出した) で分析
すると、この物質は、約 95 % の純度であることが明らかになった。従って、この物質を
、Whatman Magnum Partisil 10 - ODS - 3 カラム上の分離
用 HPLC (これは、10 mL / 分の流速で、= 325 nm で、0 . 033 % TEA を
使って、水性 MeOH で溶出される) により精製すると、収率 48 % で、非晶質黄色泡状
物として、158 mg の 14 A が得られた。

20

30

【 0 0 8 4 】

【数 1 4】

FTIR

(KBr, 拡散反射率) ν_{max} 2947, 1731, 1660, 1610および1518 cm^{-1} . NMR ($CDCl_3$) δ
0.40 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.13 (s, 3 H, C17 α -OAc), 2.90 (s, 6 H, $N(CH_3)_2$), 4.23 (dd, $J =$
15 Hz, $J' = 9$ Hz, 2 H, C21- CH_2Cl), 4.4 (br d, 1 H, C11 α -CH), 5.72 (s, 1 H, C4- $CH=$), 6.67
および 7.0 (d, 4 H, 芳香族-CH). MS (EI) m/z (相対強度): 510(M^+ , 6), 509 ($M^+ - 1$,
16), 134 and 121(100). $C_{30}H_{36}NO_4Cl$ の計算分析値: C, 70.64; H, 7.11; N, 2.75. 実測値:
C, 70.46; H, 7.10; N, 2.76.

40

(実施例 3)

本実施例は、17 - アセトキシ - 21 - ブロモ - 11 - [4 - (N , N - ジメチル
アミノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 20 - ジオン (14 B
) の調製および特性を説明する。

【 0 0 8 5 】

(工程 1 7 B の精製 :)

純粋な 21 - ブロモ化合物 (7 B) を、Nova Pak C_{18} カラム (40 × 100
mm) 上の Waters Prep LC システム (これは、35 mL / 分の流速で、

50

= 334 nmで、30%水性MeOHおよび0.03%Et₃Nを使って、溶出した)によって、21-ハロ生成物(7B:7A)の90:10混合物から単離した。90:10混合物(7B:7A)0.75gの全量を、10回(各75mg)で、クロマトグラフィーにかけて、収率67%で、淡黄色固形物として、純粋な21-プロモ化合物(7B)0.5gを得た。この物質は、分析用HPLCにより、99%を超える純度であった。

【0086】

【数15】

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{max} 3327, 2948, 1723, 1660, 1611および1518 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃) δ 0.3 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.80 (s, 6 H, NMe₂), 4.33 (dd, J₁ = 12 Hz, J₂ = 9

Hz, 2 H, C21-CH₂Br), 4.40 (br d, 1 H, C11 α -CH), 5.65 (s, 1 H, C4-CH=), 6.55 (d, J =

9 Hz, 2 H, 3', 5' 芳香族 -CH's), 6.9 (d, J = 9 Hz, 2, 6' 芳香族 -CH's).

10

(工程2 標的化合物(14B)の調製:)

窒素下にて、無水トリフルオロ酢酸(1.64 mL、11.68 mmol)、氷酢酸(0.67 mL、11.62 mmol)および無水CH₂Cl₂(10 mL)の混合物を、室温で、30分間攪拌し、次いで、氷浴中にて、0℃まで冷却した。p-トルエンスルホン酸一水和物(0.1 g、0.52 mmol)を添加し、続いて、21-プロモアルコール(7B)(0.3 g、0.59 mmol)の無水CH₂Cl₂(2 mL)溶液を添加した。この反応混合物を0℃で攪拌し、そしてTLC(10%アセトン/CH₂Cl₂)でモニターしたところ、2時間で、反応が完結したことが明らかとなった。それらの有機抽出物をH₂O(3×)で洗浄し、合わせて、Na₂SO₄で濾過し、そして真空中で濃縮して、泡状物として、その残留物0.35gを得た。この物質を、フラッシュクロマトグラフィー(これは、5%アセトン/CH₂Cl₂を使用する)により精製することに続いてEt₂O/ヘキサンから結晶化すると、21-プロモアセテート(14B)0.24gが得られた。NMRで分析すると、結晶化の溶媒として、相当量のエーテルが明らかとなった。この物質を、次いで、CH₂Cl₂(3 mL)に溶解し、その溶媒を排出すると、オイルが得られた。ヘプタンで粉碎することによって、ペンタンで洗浄し、そして真空中で乾燥すると、収率49%で、白色結晶固形物として、純粋な21-プロモ化合物(14B)0.16gが得られた：融点 = 141 ~ 145℃。

20

30

【0087】

【数16】

MS (EI) m/z (相対強度): 555

(M⁺ + 2, 82), 553 (M⁺, 76), 475(13), 414(8), 372(13), 134(15)および121(100). FTIR (KBr,

拡散反射率) ν_{max} 2933, 1730, 1664, 1613, 1596および1519 cm⁻¹. NMR (CDCl₃) δ

0.40 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.13 (s, 3 H, OAc), 2.80 (s, 6 H, NMe₂), 4.07 (dd, J₁ = 14 Hz, J₂ =

7 Hz, 2 H, C21-CH₂Br), 4.40 (br d, 1 H, C11 α -CH), 5.83 (s, 1 H, C4-CH=), 6.67 (d, J =

9 Hz, 2 H, 3', 5' 芳香族 -CH's), 7.07 (d, J = 9 Hz, 2 H, 2, 6' 芳香族 -CH's).

C₃₀H₃₆BrNO₄ · 1/5H₂Oの計算分析値: C, 64.98; H, 6.54; Br, 14.41; N, 2.53

実測値 C, 64.82; H, 6.62; N, 2.27.

(実施例4)

40

本実施例は、17, 21-ジアセトキシ-11-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-19-ノルプレグナ-4, 9-ジエン-3, 20-ジオン(15)の調製および特性を説明する。

【0088】

窒素下にて、無水トリフルオロ酢酸(4.0 mL、28.3 mmol)、氷酢酸(1.6 mL、27.7 mmol)および無水CH₂Cl₂(10 mL)を、室温で、30分間攪拌し、次いで、氷浴中にて、0℃まで冷却した。p-トルエンスルホン酸一水和物(0.1 g、0.53 mmol)を添加し、続いて、17, 21-ジオール(9, 0.345 g、0.77 mmol)の無水CH₂Cl₂(2 mL)溶液を添加した。この反応混合物を、0℃で攪拌し、そしてTLC(10%アセトン/CH₂Cl₂)でモニターすると

50

、2時間後、反応が完結したことが明らかとなった。この混合物を H_2O (10 mL)で希釈し、濃 NH_4OH 溶液で中和し、そして CH_2Cl_2 (3×)で抽出した。その有機層を H_2O (3×)で洗浄し、合わせ、 Na_2SO_4 で濾過し、そして真空中で濃縮すると、泡状物として、その残留物0.4 gが得られた。この物質をフラッシュクロマトグラフィ（これは、5%アセトン/ CH_2Cl_2 を使用する）で精製することに続いて、ヘプタンおよびペンタンで粉碎すると、58.4%の収率で、黄色非晶質固形物として、17, 21-ジアセテート (15) 0.24 gが得られた；融点 = 128 ~ 134。Nova Pak C_{18} カラム上の逆相HPLC（これは、1 mL / 分の流速で、 $\lambda = 302 \text{ nm}$ で、 $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O} : \text{Et}_3\text{N}$ (1 : 1 : 0.033)で溶出した)で分析すると、15は、純度98%より高いことが明らかになり、これは、12分間の保持時間を有する。

10

【0089】

【数17】

MS (EI) m/z (相対強度): 533 (M^+ , 24), 134 (14), 122 (11)および121 (100).
 FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{max} 2942, 1738.1663, 1611, 1518および1233 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.33 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.10 (s, 3 H, C17 α -OAc), 2.13 (s, 3 H, C21-OAc), 2.90 (s, 6 H, NMe_2), 4.43 (br d, 1 H, C11 α -CH), 4.84 (dd, $J_1 = 29.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 18 \text{ Hz}$, 2 H C21- CH_2Br), 5.80 (s, 1 H, C4-CH=), 6.67 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2 H, 3', 5' 芳香族-CH's), 7.05 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2 H, 2', 6' 芳香族-CH's). $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{NO}_6 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ の計算分析値: C, 71.22; H, 7.41; N, 2.60. 実測値: C, 71.27; H, 7.35; N, 2.61.

20

(実施例5)

本実施例は、17 - アセトキシ - 21 - アセチルチオ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (17) の調製および特性を説明する。

【0090】

(工程1 17 - ヒドロキシ - 21 - アセチルチオ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (16))

アセトン (150 mL) に溶解した17 - ヒドロキシ - 21 - ブロモ化合物 (7B) (2.79 g, 5.44 mmol) を、窒素雰囲気下で、1時間にわたって、ヨウ化ナトリウム (8.16 g, 54.4 mmol) と共に還流し、次いで、チオ酢酸カリウム (6.2 g, 54.4 mmol) のアセトン (150 mL) 懸濁液に直接濾過した。さらに2.5時間還流した後、この反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、真空中で濃縮し、 H_2O で希釈し、そして CH_2Cl_2 で抽出した。その有機画分を、 H_2O およびブラインで洗浄し、合わせ、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。その濾液をエバポレートし、その残留物をフラッシュシリカゲルカラム (6%アセトン/ CH_2Cl_2) で精製すると、72.1%の収率で、黄色泡状物として、1.99 gの16を得た。この泡状物を EtOAc /ヘキサンから結晶化すると、197 ~ 198 の融点を有する黄色結晶を得た。FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{max} 3483, 2943, 1722, 1696, 1642, 1615, 1585および1520 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.40 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.41 (s, 3 H, Ac), 2.93 (s, 6 H, NMe_2), 3.32 (s, 1 H, C17-OH), 3.65および4.31 (AB-System, $J = 16.5 \text{ Hz}$, 2 H, C21- CH_2), 4.36 (br d, 1 H, C11-CH), 5.73 (s, 1 H, C4-CH=), 6.66 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2 H, 3', 5' 芳香族-CH) および7.07 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2 H, 2', 6' 芳香族-CH)。MS (EI) m/z (相対強度): 507 (M^+)。分析計算値 $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{NS}$: C, 70.79; H, 7.35; N, 2.76; S, 6.31. 実測値: C, 70.97; H, 2.75; N, 2.76; S, 6.29.

30

40

【0091】

(工程2 標的化合物 (17) の調製)

50

室素下にて、無水トリフルオロ酢酸 (8 . 5 m L 、 6 1 . 9 5 m m o l) 、 氷酢酸 (3 . 5 m L 、 6 0 . 7 m m o l) および無水 CH_2Cl_2 (1 0 0 m L) を合わせ、そして室温で、2 0 分間攪拌した。この混合物を、氷浴中にて、0 まで冷却し、そして p - トルエンスルホン酸一水和物 (0 . 5 g 、 2 . 6 5 m m o l) を添加した。1 7 - アルコール (1 6) (1 . 9 9 g 、 3 . 9 9 m m o l) の無水 CH_2Cl_2 溶液を添加し、この混合物を、0 ~ 5 で、1 0 時間攪拌した。この混合物を飽和 NaHCO_3 溶液で中和し、そして CH_2Cl_2 (3 x) で抽出した。その有機画分を、 H_2O (3 x) で洗浄し、合わせ、そして Na_2SO_4 で乾燥した。その濾液をエバポレートし、その残留物をフラッシュシリカゲルカラム (4 . 6 % アセトン / CH_2Cl_2) で精製すると、8 0 . 4 % の収率で、黄色泡状物として、1 . 7 3 g の 1 7 を得た：融点 = 1 2 3 ~ 1 2 4 。MS (EI) m / z (相対強度) : 5 4 9 (M^+) 。FTIR (KBr 、拡散反射率) V_{max} 2 9 4 6 , 1 7 3 6 , 1 6 9 2 , 1 6 6 3 , 1 6 1 1 , および 1 5 1 8 cm^{-1} 。NMR (CDCl_3) 0 . 3 9 (s , 3 H , C 1 8 - CH_3) 、 2 . 1 8 (s , 3 H , O A c) 、 2 . 3 8 (s , 3 H , S A c) 、 2 . 9 2 (s , 6 H , NMe_2) 、 3 . 9 1 (s , 2 H , 2 1 - CH_2) 、 4 . 4 4 (b r d , 1 H , C 1 1 - CH) 、 5 . 7 8 (s , 1 H , C 4 - $\text{CH} =$) 、 6 . 6 7 (d , J = 9 H z , 2 H , 3 ' , 5 ' 芳香族 - CH) および 7 . 0 8 (d , J = 9 H z , 2 H , 2 ' , 6 ' 芳香族 - CH) 。分析計算値 $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_5$ S : C , 6 9 . 9 2 ; H , 7 . 1 5 ; N , 2 . 5 5 ; S , 5 . 8 3 。実測値 : C , 6 9 . 6 6 ; H , 7 . 1 2 ; N , 2 . 5 8 ; S , 5 . 5 9 。

10

【 0 0 9 2 】

20

(実施例 6)

本実施例は、1 7 - アセトキシ - 2 1 - メチル - 1 1 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル] - 1 9 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン (2 8) の調製および特性を説明する。

【 0 0 9 3 】

(工程 1 3 , 3 - エチレンジオキシ - 1 7 - トリメチルシリルオキシエストラ - 5 (1 0) , 9 (1 1) - ジエン - 1 7 - アルデヒド (2 1))

シアノトリメチルシリルエーテル (2) (1 6 g 、 3 8 . 7 m m o l) を、オーブンで乾燥したガラス器具中で、THF (3 0 m L 、水素化リチウムアルミニウム (LAH) から蒸留した) に溶解し、そして t - ブチルメチルエーテル (3 0 0 m L) を添加した。この混合物を、氷浴中にて、0 まで冷却した。添加漏斗を使用して、この混合物に、3 0 分間にわたって、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL - H) (7 5 m L 、トルエン中で 1 M) を添加した。この反応混合物を、室素下にて、室温で攪拌し、そして HPLC ($\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} / 7 5 : 2 5$ で溶出した Nova Pak C_{18} カラム上で) でモニターした。この反応は、4 時間後、完結した。それを、氷浴中にて、0 まで冷却し、酢酸水溶液 (4 0 m L 、 5 0 %) を添加した。この混合物を H_2O で希釈し、そしてエーテル (3 x) で抽出した。そのエーテル抽出物を、1 0 % 酢酸、 H_2O 、飽和 NaHCO_3 溶液、 H_2O およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そして真空中で濃縮すると、粗アルデヒド (2 1) 1 5 . 1 1 g を得た。1 % THF / CH_2Cl_2 を使用してフラッシュクロマトグラフィーすると、収率 6 5 % で、白色固形物として、純粋な生成物 1 0 . 6 g を得た；融点 = 1 0 5 ~ 1 0 9 。MS (EI) m / z (相対強度) : 4 1 6 (M^+ 、 3 0) 、 2 7 0 (4 7) 、 1 6 9 (4 4) 、 1 2 9 (4 7) 、 9 9 (7 3) 、 8 6 (3 1) および 7 3 (1 0 0) 。FTIR (KBr 、拡散反射率) V_{max} 2 9 1 0 および 1 7 3 1 cm^{-1} 。NMR (CDCl_3) 0 . 1 1 (s , 9 H , Si (CH_3) $_3$) 、 0 . 6 7 (s , 3 H , C 1 8 - CH_3) 、 3 . 9 8 (s , 4 H , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$) 、 5 . 6 0 (b r s , 1 H , C 1 1 - $\text{CH} =$) 、 および 9 . 6 7 (s , 1 H , C 1 7 - CHO) 。分析計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si} \cdot 1 / 6$ ヘキサン (C_6H_{14}) : C , 6 9 . 6 7 ; H , 8 . 6 0 。実測値 : C , 6 9 . 0 7 ; H , 8 . 7 9 。

30

40

【 0 0 9 4 】

50

(工程2 3, 3 - エチレンジオキシ - 17 - トリメチルシリルオキシ - 20 - ヒドロキシ - 21 - メチル - 19 - ノルプレグナ - 5 (10), 9 (11) - ジエン (22))

オーブンで乾燥したガラス器具中で、粗アルデヒド (21) (30.35 g、72.8 mmol) を THF (432 mL、LAH から蒸留した) に溶解し、そして窒素下にて、0 まで冷却した。エチルマグネシウムブロマイド (37 mL、エーテル中で 3 M) を、二重先端針を経由して、添加漏斗に移動させ、次いで、この反応混合物に、ゆっくりと添加した。この混合物を、室温で攪拌し、そして TLC (2% アセトン / CH₂Cl₂) でモニターした。反応は、3 時間で完結し、そこで、混合物を 0 まで冷却し、そして飽和 NH₄Cl 溶液 (310 mL) をゆっくりと添加した。THF を、真空中でエバポレートした。この混合物を、エーテル (3x) およびブラインで抽出し、そして Na₂SO₄ で乾燥した。その溶媒を蒸発させると、収率 95% で、泡状物として、粗 20 - ヒドロキシ生成物 (22) 31.03 g を得た。この物質を、さらに精製することなく、引き続いた反応において、直接使用した。FTIR (KBr、拡散反射率) ν_{max} 3503 および 2951 cm⁻¹。NMR (CDCl₃) 0.16 (s, 9H, Si(CH₃)₃)、0.75、0.78 (2s, 20 異性体および 20 異性体についての C18 - CH₃)、1.01 (t, J = 6 Hz, 3H, C21 - CH₂)、3.98 (s, 4H, 3 - OCH₂CH₂O-) および 5.60 (br s, 1H, C11 - CH=)。MS (EI) m/z (相対強度): 447 (M⁺, 4.2) 418 (17)、387 (32)、356 (70) および 287 (100)。

10

20

【0095】

(工程3 3, 3 - エチレンジオキシ - 17 - トリメチルシリルオキシ - 21 - メチル - 19 - ノルプレグナ - 5 (10), 9 (11) - ジエン - 20 - オン (23))

C - 20 アルコール (22) (25.34 g、56.7 mmol) をアセトンに溶解し、そして氷浴中にて、0 で、攪拌した。上記溶液に、その反応混合物が橙色のままになるまで、ジョーンズ試薬 (42 mL) をゆっくりと添加した。次いで、緑色が持続するまで、イソプロパノールを添加した。氷 H₂O (2 L) を添加し、よく攪拌した。この混合物を EtOAc (3x) で抽出し、H₂O (2x)、飽和 NaHCO₃、H₂O およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、そして真空中で濃縮して、粗ケトン (23) 18.83 g を得た。フラッシュクロマトグラフィー (これは、1% エーテル / CH₂Cl₂ を使用する) により、収率 29% で、泡状物として、精製生成物 7.3 g を得た。NMR (CDCl₃) 0.10 (s, 9H, Si(CH₃)₃)、0.51 (s, 3H, C18 - CH₃)、1.04 (t, J = 7 Hz, 3H, C21 - CH₃)、3.99 (s, 4H, C3 - ケタール)、および 5.61 (br s, 1H, C11 - CH=)。

30

【0096】

(工程4 3, 3 - エチレンジオキシ - 5, 10 - エポキシ - 17 - トリメチルシリルオキシ - 21 - メチル - 19 - ノルプレグナ - 9 (11) - エン - 20 - オン (24))

ヘキサフルオロアセトン三水和物 (2.20 g、10 mmol) および CH₂Cl₂ (23 mL) を、窒素下にて、氷浴中で、激しく攪拌した。固形 Na₂HPO₄ (0.78 g、6.5 mmol) を添加した。この混合物に、30% 過酸化水素 (1.50 mL) を注いだ。それを、30 分間攪拌した。C - 20 ケトン (23) (3.00 g、6.75 mmol) の CH₂Cl₂ (23 mL) 冷却溶液を、ピペットを使って、ゆっくりと添加した。この反応混合物を、低温室にて、4 で、一晩攪拌した。TLC (2% アセトン / CH₂Cl₂) により、朝に、反応が完結したことが明らかとなった。この反応混合物に、CH₂Cl₂ を添加し、それを、Na₂SO₃ (2x)、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮して、収率 95% で、NMR に従って、粗 : - エポキシド (24) の 77:25 混合物 2.98 g を得た。この混合物を、さらに精製することなく、引き続いた反応において、直接使用した。NMR

40

50

($^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.10 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.51 (s, 3H, C18- CH_3), 1.05 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 3H, C21- CH_3), 3.94 (s, 4H, 3-O $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 5.90 (- エポキシドについてのbr s, 1H, C11- $\text{CH} =$) および 6.09 (- エポキシドについてのbr s, 1H, C11- $\text{CH} =$)。

【0097】

(工程5 3, 3-エチレンジオキシ-5 - ヒドロキシ-11 - [4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-17 - トリメチルシリルオキシ-21-メチル-19-ノルプレグナ-9(10)-エン-20-オン(25))

Mg (2.80 g, 116.2 mmol) (これは、0.1N HClで洗浄し、次いで、 H_2O およびアセトンで洗浄し、そして真空中で乾燥した)を、還流冷却器を備え付けた乾燥丸底フラスコに秤量して入れた。ヨウ素の小結晶を添加し、そのシステムを窒素でフラッシュして、火炎乾燥した。このフラスコを室温まで冷却し、そして注射器を経由して、LAHから蒸留したTHF (68.5 mL)を添加した。1, 2-ジブプロモエタン (約0.5 mL)を添加し、この混合物を、室温で、攪拌した。泡立ちが始まり I_2 の色が失われた後、注射器を経由して、4-ブプロモ-N,N-ジメチルアニリン (20.43 g, 102.1 mmol)のTHF (34 mL)溶液を添加した。この混合物を、そのMgの殆どが反応するまで、攪拌した。固形分として、塩化銅(I) (1.13 g, 114.2 mmol)を添加し、そして20分間攪拌した。次いで、注射器を使用して、THF (49 mL)中の粗エポキシド(24) (7.33 g, 15.91 mmol)を添加した。この反応混合物を、室温で、30分間攪拌し、その時点で、その反応は、TLC (2% アセトン/ CH_2Cl_2)により、完結していた。飽和 NH_4Cl 溶液 (25 mL)を添加し、そして僅かな真空によって空気が泡立っている間、30分間攪拌した。この混合物を H_2O で希釈し、 CH_2Cl_2 (3x)で抽出し、 H_2O (2x)およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして減圧下にてエバポレートした。その残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (これは、3%アセトン/ CH_2Cl_2 を使用する)により精製すると、収率46.1%で、純粋な生成物(25) 4.27 gを得た。IR (KBr、拡散反射率) ν_{max} 3531、2940、1708、1614および1518 cm^{-1} 。NMR ($^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.09 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.19 (s, 3H, C18- CH_3), 1.02 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H, C21- CH_3), 2.88 (s, 6H, N(CH_3) $_2$), 3.99 (m, 4H, C3-O $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 4.26 (br d, 1H, C11- CH), 6.85 (dd, $J = 4.1\text{ Hz}$, $J' = 1.0\text{ Hz}$, 4H, 芳香族- CH)。MS (EI) m/z (相対強度): 581 (M^+ , 46), 563 (34), 391 (37), 134 (65) および 121 (100)。

【0098】

(工程6 3, 3-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)-21-メチル-19-ノルプレグナ-9(10)-エン-20-オン(26))

テトラブチルアンモニウムフルオリド (18.1 mL, THF中で1M)を、窒素下にて、約1時間にわたって、モレキュラーシーブと共に攪拌した。この混合物に、LAHから蒸留したTHF (21 mL)中の17 - トリメチルシリルオキシ化合物(25) (3.50 g, 6.0 mmol)を添加し、そして室温で、1時間攪拌した。 H_2O を添加し、そのTHFを、真空中で、除去した。この混合物に、EtOAcを添加し、そしてセライトで濾過した。その生成物をEtOAcで抽出し、 H_2O およびブラインで洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥した。その溶媒をエバポレートすると、定量収率で、粗5 , 17 - ジヒドロキシ化合物(26) 3.19 gを得た。この物質を、さらに精製することなく、引き続いた反応において直接使用した。IR (KBr、拡散反射率) ν_{max} 3506、2934、1704、1613および1518 cm^{-1} 。NMR ($^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.36 (s, 3H, C18- CH_3), 1.03 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H, C21- CH_3), 2.84 (s, 6H, N(CH_3) $_2$), 4.00 (s, 4H, C3-O $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -)

$_2\text{CH}_2\text{O}$ -)、4.16 (d、1H, C11 - CH)、および6.85 (dd, $J = 291\text{ Hz}$ 、 $J' = 10\text{ Hz}$, 4H, 芳香族 - CH)。MS (EI) m/z (相対強度) : 509 (M^+ 、20)、491 (11)、134 (27) および121 (100)。

【0099】

(工程7 17 - ヒドロキシ - 21 - メチル - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (27)) 5, 17 - ジヒドロキシ化合物 (26) (3.19 g、6.26 mmol) を、THF (25 mL) に溶解した。氷酢酸 (75 mL) を添加し、続いて、 H_2O (25 mL) を添加した。この混合物を、室温で、一晩攪拌し、その時点で、TLC (10% アセトン/ CH_2Cl_2) により、朝に、反応が完結したことが明らかとなった。高真空下にて、そのTHFおよび酢酸を除去し、その残留物をEtOAc (3×) で抽出し、そして飽和 NaHCO_3 溶液、 H_2O およびブラインで洗浄した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、そして真空中で濃縮して、収率100%で、泡状物として、粗ジエンジオン17 - アルコール (27) 2.81 gを得た。IR (KBr、拡散反射率) ν_{max} 3419、2942、1705、1655、1612 および1518 cm^{-1} 。NMR (CDCl_3) 0.40 (s, 3H, C18 - CH_3)、1.02 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H, C21 - CH_3)、2.88 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$)、4.37 (br d、1H, C11 - CH)、5.76 (s、1H, C4 - $\text{CH} =$)、および6.85 (dd, $J = 24\text{ Hz}$ 、 $J' = 9\text{ Hz}$, 4H, 芳香族 - CH)。MS (EI) m/z (相対強度) : 447 (M^+ 、25)、211 (4)、134 (23) および121 (100)。

【0100】

(工程8 標的化合物の調製 (28))

オーブンで乾燥したガラス器具中にて、 CH_2Cl_2 (50 mL) に、無水トリフルオロ酢酸 (18.75 mL) および氷酢酸 (7.2 mL) を添加し、そして窒素下にて、室温で、30分間攪拌した。固形p - トルエンスルホン酸一水和物 (1.19 g) を添加し、その混合物を、氷浴中にて、0℃まで冷却した。 CH_2Cl_2 (22 mL) 中の17 - アルコール (27) (2.77 g、6.17 mmol) を添加し、この反応混合物を、0℃で1.5時間攪拌した。飽和 K_2CO_3 を、 CO_2 の泡立ちが止まるまで、注意深く滴下した。この混合物を H_2O で希釈し、 CH_2Cl_2 (3×) で抽出し、そして H_2O (2×) およびブラインで洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で濾過し、そして減圧下にて濃縮して、粗生成物 (28) 3.12 gを得た。この粗アセテートを、フラッシュクロマトグラフィー (これは、3.5% アセトン/ CH_2Cl_2 を使用する) により精製し、HPLC (70% MeOH / 30% H_2O / 0.93% TEA) による純度98%を超える画分をヘプタン中で倍散して、収率20%で、淡黄色非晶質固形物600 mgを形成した。 $\lambda_{\text{max}} = 260\text{ nm}$ で、同じ溶出液を使用するHPLCにより、この固形物を分析すると、純度100%が明らかとなった：融点 = 125 ~ 133℃; $[\alpha]_D^{25} = +163.16^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)。FTIR (KBr、拡散反射率) ν_{max} 1732、1713 および1662 cm^{-1} 。MS (EI) m/z (相対強度) : 489 (M^+ 、27)、372 (4)、251 (4)、134 (14) および121 (100)。NMR (CDCl_3) 0.330 (s, 3H, C18 - CH_3)、1.039 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H, C21 - CH_3)、2.112 (s, 3H, C17 - OAc)、2.904 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$)、4.380 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$ 、1H、C11 - CH)、5.773 (s、1H, C4 - $\text{CH} =$)、6.635 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H, 3', 5' 芳香族 - CH) および6.978 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H, 2', 6' 芳香族 - CH)。分析計算値 $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{N}$: C, 76.04; H, 8.03; N, 2.86。実測値: C, 76.03; H, 8.05; N, 2.91。

【0101】

(実施例7)

本実施例は、17 - アセトキシ - 21 - ヒドロキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (4

1) の調製および特性を説明する。

【0102】

(工程1 17, 21 - (1 - エトキシエチリデンジオキシ) - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (18) の合成)

17, 21 - ジオール (9) (1.0 g、1.11 mmol)、トリエチルオルトアセテート (2 mL、10.9 mmol) およびピリジニウム p - トルエンスルホネート (0.1 g、0.4 mmol) のベンゼン (50 mL) 溶液を、窒素下にて、水除去用のディーン - スタークトラップを備えた系で、還流状態まで加熱した。1時間の還流後、TLC (5%アセトン/CH₂Cl₂) でモニターすると、反応が完結したことが明らかとなった。ピリジン (1 mL、12.4 mmol) を添加し、この反応混合物を、真空中で、窒素流下にて、40 ~ 50 °C で、濃縮した。その残留物を水 (約100 mL) で希釈し、そしてCH₂Cl₂ (3 x) で抽出した。合わせた有機抽出物をH₂O (2 x) およびブライン (1 x) で洗浄し、Na₂SO₄ で濾過し、そして真空中で濃縮した。その残留物をフラッシュクロマトグラフィー (3%アセトン/CH₂Cl₂) で精製することに続いて、エーテル/ペンタンから結晶化すると、収率70%で、白色非晶質固形物として、0.81 g の中間体エトキシエチリデンジオキシ化合物 (18) を得た。FTIR (KBr、拡散反射率) ν_{max} 2947、1716、1660、1614、1599 および 1518 cm⁻¹。MS (EI) m/z (相対強度): 519 (M⁺、65)、308 (23)、134 (31) および 121 (100)。

【0103】

NMR (CDCl₃) 0.33 (s, 3H, C18 - CH₃)、1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H, OCH₂CH₃)、1.60 (s, 3H, エチリデンジオキシCH₃)、2.90 (s, 6H, NMe₂)、3.59 (q, J = 7.5 Hz, 2H, OCH₂CH₃)、4.13 (dd, J₁ = 25.8、J₂ = 17.4 Hz, 2H, C21 - CH₂)、4.43 (br d, J = 8.4 Hz, 1H, C11 - CH)、5.80 (s, 1H, C4 - CH=)、6.67 (d, J = 9 Hz, 2H, 3', 5' 芳香族 - CH) および 7.07 (d, J = 9 Hz, 2H, 2', 6' 芳香族 - CH)。分析計算値 C₃₂H₄₁NO₅: C, 73.96; H, 7.95; N, 2.70。実測値: C, 73.70; H, 7.89; N, 2.73。

【0104】

(工程2 標的化合物の調製 (41))

窒素下にて、メタノール (30 mL) 中の粗エトキシエチリデンジオキシ化合物 (18、0.56 g、1.11 mmol)、0.2 M NaOAc (3 mL、0.3 mmol) の混合物を、還流状態まで加熱した。TLC (5%アセトン/CH₂Cl₂) でモニターすると、3.5時間で、反応が完結したことが明らかとなった。このメタノールを、窒素流下にて、真空中で除去し、その残留物を、水 (約50 mL) で希釈し、そしてCH₂Cl₂ (3 x) で抽出した。その有機画分を合わせ、H₂O (2 x) およびブライン (1 x) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、泡状物として、粗21 - オール, 17 - アセテート (41) 0.56 g を得た。この物質をフラッシュクロマトグラフィー (7.5%アセトン/CH₂Cl₂) で精製することに続いて、エーテル/ペンタンで倍散すると、収率84%で、灰白色固形物として、標的化合物である21 - OH, 17 - アセテート 0.32 g を得た; 融点 = 205 ~ 210 °C。そのNMRにより、この生成物は、不純物として、5.3%の17 - OH, 21 - OAc (8) 異性体含有していることが明らかとなった。化合物41は、塩基の影響を極めて受けやすく、関連化合物のHPLC分析に通常使用される逆相条件 (MeOH/H₂O/Et₃N) 下で、速やかに化合物8に転化される。このエステル交換は、その溶媒系をリン酸でpH 7.0で緩衝化したときでさえ、適当な速度で起こる。このアセテート混合物 (8 および 41) の純度は、順相HPLC分析 (λ = 302 nmで、2 mL/分の流速で、CH₃CN/CH₂Cl₂ (40:60)) を使用する Waters Associates

μ Porasil Silica) により、99%を超えることが確認された。これらの条件下にて、これらの2種のアセテートは、4.69分間の同じ保持時間を有する。MS (EI) m/z (相対強度): 491 (M^+ , 45)、431 (32)、134 (7) および 121 (100)。FTIR (KBr、拡散反射率) V_{max} 3362、2949、2886、1730、1656、1611、1597 および 1518 cm^{-1} 。NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.37 (s, 3H, C18- CH_3)、2.11 (s, 3H, C17-OAc)、2.90 (s, 6H, NMe_2)、4.23 (d, $J=17.4\text{ Hz}$, 1H, C21- CH_2)、4.36 (d, $J=17.4\text{ Hz}$, 1H, C21- CH_2)、4.39 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H, C11-CH)、5.78 (s, 1H, C4-CH=) 6.63 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H, 3', 5' 芳香族-CH)、6.97 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2', 6' 芳香族-CH)。17-OH, 21-OAc 異性体 (8) が5.3%の範囲まで存在していることは、2本の二重項 (一方は、4.88であり、他方は、5.11である) の出現により検出し得、両方共、 $J=18.3\text{ Hz}$ であった。

【0105】

(実施例8)

本実施例は、17-アセトキシ-21-(3'-シクロペンチルプロピオニルオキシ)-11-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-19-ノルプレグナジエン-3,20-ジオン (40) の調製および特性を説明する。

【0106】

(工程1 17-ヒドロキシ-21-(3'-シクロペンチルプロピオニルオキシ)-11-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-19-ノルプレグナ-4,9-ジオン-3,20-ジオン (39) の合成)

窒素下にて、ジオール (9, 0.5 g, 1.11 mmol) の無水ベンゼン (20 mL) およびピリジン (1 mL, 12.4 mmol) 溶液を、3-シクロペンチルプロピオニルクロライド (0.2 mL, 1.31 mmol) で処理した。この反応混合物を、室温で攪拌し、そして TLC (10% アセトン/ CH_2Cl_2) でモニターすると、1時間後、約50%反応したことが明らかとなった。シビオニルクロライド (0.2 mL, 1.31 mmol) を追加し、その反応物を、室温で、さらに1時間攪拌した。その時点で、TLCで分析すると、反応が完結したことが明らかとなった。この反応混合物を、窒素流下にて、真空中で濃縮し、その残留物を水で希釈した。この混合物を、 CH_2Cl_2 (3x) で抽出した。その有機画分を合わせ、 H_2O (2x)、ブライン (1x) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして真空中で濃縮して、その残留物 0.63 g を油状物として得た。この物質をフラッシュクロマトグラフィー (これは、7% アセトン/ CH_2Cl_2 を使用する) で精製すると、17-ヒドロキシ-21-シビオネート (39) 0.51 g を油状物として得た。この物質をエーテルで倍散すると、収率67%で、純粋固形物 (39) 0.43 g を得た; 融点 = $137 \sim 140^\circ\text{C}$ 。MS (EI) m/z (相対強度): 573 (M^+ , 46)、431 (11)、134 (15) および 121 (100)。FTIR (KBr、拡散反射率) V_{max} 3509、2944、1726、1643、1613、および 1520 cm^{-1} 。NMR (CDCl_3) 0.38 (s, 3H, C18- CH_3)、2.90 (s, 6H, NMe_2)、4.4 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H, C11-CH)、5.03 (dd, $J_1=31.5\text{ Hz}$, $J_2=18\text{ Hz}$, 2H, C21- CH_2 -)、5.76 (s, 1H, C4-CH=)、6.67 d, $J=9\text{ Hz}$, 2H, 3', 5' 芳香族-CH) および 7.07 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H, 2', 6' 芳香族-CH)。

【0107】

(工程2 標的化合物 (40) の調製)

窒素下にて、無水トリフルオロ酢酸 (2.0 mL, 14.2 mmol)、氷酢酸 (0.8 mL, 13.99 mmol) および無水 CH_2Cl_2 (10 mL) を合わせ、そして室温で、1/2時間攪拌した。この混合物を、氷浴中にて、0℃まで冷却し、それに、p-

10

20

30

40

50

トルエンスルホン酸一水和物 (1 g、0.53 mmol) を添加した。次いで、17 - ヒドロキシ - 21 - シピオネート (39.04 g、0.7 mmol) の無水 CH_2Cl_2 溶液を導入し、この反応混合物を、0 で攪拌し、そしてTLC (5%アセトン/ CH_2Cl_2) でモニターした。2時間後、0 で、この特定の反応は、他の17 - アセチル化について認められたものよりもずっと遅い速度で進行したことが明らかとなった。この氷浴を除去し、その反応物を、次いで、攪拌し、そして室温で、TLCによりモニターした。6時間後、室温で、TLCにより、約75%の転化が明らかとなった。この反応混合物を、次いで、 H_2O (10 mL) で希釈し、濃 NH_4OH 溶液で中和し、そして CH_2Cl_2 (3x) で抽出した。その有機画分を合わせ、 H_2O (2x)、ブライン (1x) で洗浄し、 Na_2SO_4 で濾過し、そして真空中で濃縮して、その残留物 0.53 g を油状物として得た。フラッシュクロマトグラフィー (5%アセトン/ CH_2Cl_2) で精製すると、泡状物として、その純粋な17 - アセテート (40) 0.21 g を得た。この物質を EtOH (約2 mL) に溶解し、そして H_2O で希釈して黄色非晶質固形物として沈殿させ、超音波処理し、そして冷却して、収率28%で、純粋固形物 (40) 0.21 g を得た；融点 = 96 で軟化する。MS (EI) m/z (相対強度) : 615 (M^+ 、80)、555 (10)、372 (18)、134 (14) および 120 (100)。FTIR (KBr、拡散反射率) ν_{max} 2950、2868、1737、1664、1612、および 1519 cm^{-1} 。NMR (CDCl_3) δ 0.43 (s, 3H, C18-CH_3)、2.11 (s, 3H, OAc)、2.91 (s, 6H, NMe_2)、4.42 (br d, $J = 6 \text{ Hz}$, C11-CH)、4.84 (dd, $J = 2.9 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.7 \text{ Hz}$, 2H, 21- $\text{CH}_2\text{-OCyp}$)、5.80 (s, 1H, C4-CH=)、6.70 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H, 3', 5' 芳香族-CH) および 7.07 (d, 9 Hz, 2H, 2', 6' 芳香族-CH)。分析計算値 $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{NO}_6 \cdot 1/4 \text{C}_5\text{H}_{12}$: C, 74.38 ; H, 8.27 ; N, 2.21。実測値 : C, 74.39 ; H, 8.28 ; N, 2.20

(実施例9)

本実施例は、17 - アセトキシ - 21 - メトキシ - 11 - (4 - N, N - ジメチルアミノフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (38) の調製および特性を説明する。

【0108】

(工程1 17 - ブロモメチルジメチルシリルオキシ - 17 - シアノ - 3, 3 - エチレンジオキシエストラ - 5 (10), 9 (11) - ジオン (29))

窒素および無水条件下にて、シアノヒドリンケタール (1, 35.45 g (104 mmol))、ジメチルアミノピリジン (6.33 g、52 mmol) および無水 Et_3N (21.7 mL、155 mmol) の無水 THF (300 mL) 溶液を、室温で、一晚攪拌した。その時点の後、TLC (これは、2%アセトン/ CH_2Cl_2 を使用する) により、反応が約95%完結したことが明らかとなった。この混合物をヘキサン (約250 mL) で希釈し、約10分間攪拌し、セライトで濾過し、そして真空中で濃縮すると、その残留物 (46.38 g) が得られ、これは、TLCにより、予想生成物 (29) + DMAP 塩酸塩の混合物からなることが証明された。この物質を、溶出液としてエーテルを使用するシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、シリカエーテル (29, 35.53 g、69.5%) を得た。この物質を、さらに精製または特徴付けすることなく、引き続いた反応で、直接使用した。

【0109】

(工程2 17 - ヒドロキシ - 21 - ブロモ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (30))

窒素下にて、粗17 - ブロモ化合物 (29, 35.53 g、72 mmol) の無水 THF (1200 mL) 溶液を、ドライアイス/イソプロパノール浴にて、-78 まで冷却し、そして約15分間にわたって、リチウムジイソプロピルアミドの1.5 Mシクロヘキサン (105 mL、157.5 mmol) 溶液で滴下処理した。この混合物を、-78

で、1時間攪拌した。水性HBr(4.45M、350mL、1.56mol)をゆっくりと添加し、その混合物を室温まで暖め、そして30分間攪拌した。その時点で、5%アセトン/CH₂Cl₂を使用するTLCにかけると、反応が完結していないことが明らかとなった(3種の生成物)。次いで、この混合物を、再度、室温で、一晚攪拌した。その時点でTLCにより分析すると、1種の主要生成物の形成が明らかとなった。この反応生成物を、次いで、氷浴中にて、冷却し、濃NH₄OH溶液(105mL)で注意深く中和し、そしてEtOAc(3×)で抽出した。その有機画分をH₂O(2×)で洗浄し、合わせ、Na₂SO₄で乾燥し、そして真空中で濃縮した。その固形残留物をエーテルで倍散すると、収率60.4%で、灰白色粉末として、17 - ヒドロキシ - 21 - プロモ化合物(30、17.14g)を得た。FTIR(KBr、拡散反射率) ν_{max} 3476、2948、1726、1644、1598および1572 cm⁻¹。NMR(DMSO-d₆+CDCl₃) 0.70(s, 3H, C18-CH₃)、4.43(dd, J₁=27Hz、J₂=15Hz、2H, C21-CH₂Br)および5.60(s, 1H, C4-CH=)。MS(EI) m/z(相対強度): 392(M⁺, 11)、313(100)、159(77)、および91(71)。

【0110】

(工程3. 17 - ヒドロキシ - 21 - アセトキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン(31))

1リットルの三口フラスコ(これは、窒素でパージし、冷却器および機械攪拌機を備えている)に、21 - プロモ - 17 - ヒドロキシ化合物(30、6.57g、16.7mmol)を添加した。アセトン(500mL)を添加したのに続いて、酢酸カリウム(17.3g、176.2mmol)を添加した。その懸濁液を機械的に攪拌し、そして窒素下にて、還流状態にした。還流に達した数分後、溶液が形成された。1/2時間後、この反応物を、TLC(シリカ:CH₂Cl₂中の5%アセトン)で検査した。全ての出発物質は、この生成物に転化された。この反応物を室温まで冷却し、沈殿したKBrを濾過により除去し、そしてその溶液を真空中でエバポレートした。粗生成物(6.63g)が得られ、CH₂Cl₂で吸収し、そしてH₂O(2×)に続いてブライン(1×)で洗浄した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で濾過し、そして真空中でエバポレートして、収率99%で、21 - アセトキシ - 17 - ヒドロキシ化合物(31) 6.41gを得た。

【0111】

【数18】

FTIR(KBr、拡散反射率) ν_{max} 3474, 2946, 1744, 1720, 1645および1607 cm⁻¹.

NMR(CDCl₃) 0.80(s, 3H, C18-CH₃), 2.13(s, 3H, C21-OAc), 5.0(dd, 2H, C21-CH₂,

J₁=24Hz, J₂=9Hz)および5.68(s, 1H, C4-CH=). MS(EI) m/z(相対強度): 372

(M⁺, 55), 312(68), 271(69), 253(97)および213(100).

(工程4. 17, 21 - ジヒドロキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン(32))

21 - アセトキシ - 17 - ヒドロキシ化合物(31、9.43g、25.32mmol)のMeOH(800mL)懸濁液を、1/2時間にわたって窒素でパージすることにより、脱酸素した。この懸濁液に、KHCO₃(78mL、39mmol)の類似の脱酸素0.5M溶液を添加し、その混合物を、窒素下にて、還流状態にした。KHCO₃の添加の殆ど直後に、溶液が形成された。還流状態で1/2時間後、この反応混合物をTLC(シリカ; CH₂Cl₂中の5%イソプロパノール)で検査した。その反応は、95%よ

り高い割合で完結していた。この反応物を室温まで冷却させ、次いで、氷酢酸 2.24 mL (39 mmol) を添加することにより、中和した。真空中で、 CH_3OH をエバポレートした。その残留物を CH_2Cl_2 (500 mL) に吸収させ、そして H_2O (3×) で洗浄した。合わせた有機抽出物を、 Na_2SO_4 に通した濾過により乾燥し、そして真空中でエバポレートして、収率 100% で、非晶質黄色物質 (32.850 g) を回収した。この物質を、熱アセトン (100 mL) からすぐに結晶化した。それらの結晶をブフナー漏斗上に集め、エーテルでよく倍散し、そして空気乾燥した。収率 57.6% で、4.82 g の 32 を得た。その母液のクロマトグラフィーにより、さらに物質を得た。

【0112】

【数19】

10

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{max} 3517, 2944, 1714, 1657, 1598, 1578 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.82 (s, 3 H, C18- CH_3), 4.53 (dd, 2 H, C21- CH_2 , $J_1 = 42$ Hz, $J_2 = 21$ Hz), 5.72 (s, 1 H, C4- $\text{CH}=\text{CH}_2$). MS (EI) m/z (相対強度): 330 (M^+ , 100), 253 (83), 228 (98), 213 (95), 91 (91).

(工程 5.3, 20 - ビス - エチレンジオキシ - 17, 21 - ジヒドロキシ - 19 - ノルプレグナ - 5 (10), 9 (11) - ジエン (33))

20

p - トルエンスルホン酸の 17, 21 - ジヒドロキシ化合物 (32, 200 mg, 1.05 mmol) - 一定量 (3.8 g (11.5 mmol))、およびエチレングリコール 300 mL を、500 mL の丸底フラスコ (これは、減圧蒸留ヘッドを備えている) に入れた。この混合物を油浴中で加熱し、その温度を 100 ~ 105 で維持した。エチレングリコールを、75 の温度で、真空中 (5 mmHg) で蒸留した。この反応を 3 時間継続し、そして室温まで冷却した。飽和 NaHCO_3 溶液を添加し、その混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。その有機抽出物を、 H_2O (1×) およびブライン (1×) で洗浄した。この有機抽出物を、 Na_2SO_4 に通した濾過により乾燥し、そして真空中でエバポレートした。粗ジケタール (6.2 g) を得た。この物質を TLC (シリカ、 CH_2Cl_2 中の 5% イソプロパノール) で検査すると、殆ど全ての出発物質は、 $R_f = 0.38$ の主要生成物として、 $R_f = 0.63$ の副生成物のような中間生成物として、または $R_f = 0.63$ の第三物質 (これは、もし、この反応を長びかせるなら、多くなる) として、このジケタールに転化される。この粗製物質を、熱 CH_2Cl_2 から結晶化した。それらの結晶を、ブフナー漏斗で集め、エーテルでよく倍散し、そして空気乾燥して、収率 62.5% で、3.01 g の 33 を得た。この生成物を、次の反応にかけるのに十分に純粋であると見なした。フラッシュカラムクロマトグラフィー (これは、 CH_2Cl_2 中の 5% イソプロパノールを使用する) により、非常に純粋な物質を得た。

30

【0113】

【数20】

40

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{max} 3418 および 2896 cm^{-1} ; C=O 領域におけるいずれの吸収の証拠もなかった。NMR (CDCl_3) δ 0.8 (s, 3 H, C18- CH_3), 3.88 (m, 10 H, C3- および C20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -, C21- CH_2), 4.0 (s, 4 H, C3- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 5.58 (br s, 1 H, C11- $\text{CH}=\text{CH}_2$). MS (EI) m/z (相対強度): 418 (M^+ , 2), 387 (1.4), 297 (3) および 103 (100).

50

(工程 6.3, 20 - ビス - (エチレンジオキシ) - 17 - ヒドロキシ - 21 - メトキシ - 19 - ノルプレグナ - 5 (10), 9 (11) - ジエン (34))

17, 21 - ジヒドロキシジケタル (33, 2.0 g, 4.78 mmol) の CH_2Cl_2 (250 mL) 溶液に、固形 1, 8 - ビス (ジメチルアミノ) ナフタレン (「プロトンスポンジ」) 7.20 g (33.6 mmol) を添加し、続いて、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート 4.97 g (33.6 mmol) を添加した。その不均一混合物を、窒素下にて、氷浴中で攪拌し、この浴が融けるにつれて、室温まで除去に暖めた。2.5 時間後、TLC (シリカ; CH_2Cl_2 中の 5% イソプロパノール) によって、この反応が完結したことが示された。この混合物を分液漏斗に移し、そして氷冷 1 N HCl (250 mL)、飽和 NaHCO_3 溶液および H_2O で洗浄した。合わせた有機抽出物を、固形 Na_2SO_4 (3x) に通した濾過により乾燥し、そして真空中でエバポレートした。TLC による検査によって、得られた黄色オイルが塩基で重度に汚染されたことが示された。このオイルを CH_2Cl_2 (75 mL) に吸収させ、そして 15 分間にわたって、Dowex 50x 8 - 200 (80 mL、乾燥容量) と共に激しく攪拌した。これにより、残留している全てのプロトンスポンジを効率的に除去した。この混合物を濾過し、この Dowex を CH_2Cl_2 でよく洗浄した。塩化メチレンを真空中でエバポレートし、その残留物を、高真空下にて、一晚乾燥して、収率 79% で、蒼白色泡状物 1.63 g を得た。この物質は、次の反応にかけるのに十分に純粋であった。フラッシュカラムクロマトグラフィー (これは、 CH_2Cl_2 中の 20% EtOAc で溶出した) に続いて、水と共に少量のメタノールから結晶化することにより、非常に純粋な物質を得た。

【0114】

【数 21】

FTIR (KBr, 錠剤)

反射率 ν_{max} 3510, 2898, 1720, 1450 および 1370 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.8 (s, 3 H, C18- CH_3), 3.43 (s, 3 H, C21- OCH_3), 3.67 (dd, 2 H, C21- CH_2 , $J_1 = 18 \text{ Hz}$, $J_2 = 10.5 \text{ Hz}$), 4.0 (s, 4 H, C3- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.09 (m, 8 H, C3- および C20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$) および 5.58 (br s, 1 H, C11- $\text{CH}=\text{O}$). MS (EI) m/z (相対強度): 432 (M^+ , 1.4), 387 (3), 297 (2.6) および 117 (100).

(工程 7.3, 20 - ビス - (エチレンジオキシ) - 5, 10 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 21 - メトキシ - 19 - ノルプレグナ - 9 (11) - エン (35))
ヘキサフルオロアセトン三水和物 (1.24 g, 0.79 mL, 5.7 mmol) の激しく攪拌した CH_2Cl_2 (13 mL) 溶液に、固形 Na_2HPO_4 (0.45 g, 3.14 mmol) および 30% H_2O_2 (0.84 mL) を添加した。この混合物を、窒素下にて、氷浴中で、1/2 時間攪拌した。21 - メトキシ - 17 - ヒドロキシ化合物 (34, 1.63 g, 3.77 mmol) の CH_2Cl_2 (13 mL) 冷却溶液を、ピペットを経由して、ゆっくりと添加した。この反応物を低温室に移し、そして 4 で、一晚攪拌した。翌朝、TLC (シリカ; CH_2Cl_2 中の 25% EtOAc) での検査によって、全ての出発物質が、2 種のそれより極性が高い成分の混合物に転化されたことが示された。塩化メチレン (25 mL) を添加し、その混合物を 10% Na_2SO_3 (2x)、飽和 NaHCO_3 溶液および H_2O で洗浄した。合わせた有機抽出物 (3x) を、 Na_2SO_4 に通した濾過により乾燥し、真空中で蒸発させ、そして高真空下にて数時間乾燥して、定量収率で、非晶質固形物 1.86 g を得たが、これは、 ^1H NMR により証明される少なくとも 4 個のエポキシドからなっていた。

【 0 1 1 5 】

【 数 2 2 】

NMR (CDCl₃) δ 0.77 (s, 3 H, C18-CH₃), 3.40 (s, 3 H, C21-OCH₃), 3.60 (dd, C21-CH₂, J₁ = 15 Hz, J₂ = 9 Hz), 3.9 (s, C3-OCH₂CH₂O), 4.0 (m, C3-~~及び~~C20-OCH₂CH₂O), 5.83 (br s, C11-CH=~~β-エポキシド~~)~~及び~~6.03 (br s, C11-CH=~~α-エポキシド~~).

10

(工程 8 . 3 , 2 0 - ビス - (エチレンジオキシ) - 5 , 1 7 - ジヒドロキシ - 1 1 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル] - 2 1 - メトキシ - 1 9 - ノルプレグナ - 9 (1 0) - エン (3 6))

1 0 0 m L の丸底フラスコに、マグネチックスターラー、還流冷却器およびゴム製セブタムを備え付け、そして N₂ 蒸気下にて、火炎乾燥した。マグネシウム (0 . 5 0 g 、 2 0 . 7 m m o l) を添加し、続いて、ヨウ素結晶、無水 T H F (2 0 m L) および 1 ~ 2 滴のジブロモメタンを添加した。この混合物を、H₂O 温浴中で、N₂ 下にて、約 1 / 2 時間加熱したが、変化は認められなかった。注射器を経由して、数分間にわたって、4 - 20
ブromo - N , N - ジメチルアニリン (3 . 7 7 g 、 1 8 . 8 5 m m o l) の T H F (1 0 m L) 溶液を添加し、そして追加 T H F (1 0 m L) でリンスした。このマグネシウムが黒くなるにつれて、直ちに、反応の徴候が見られた。1 . 5 時間攪拌した後、固形塩化銅 (I) (0 . 2 1 g 、 2 . 0 7 m m o l) を添加し、その反応混合物を、さらに 1 / 2 時間攪拌した。粗エポキシド (これは、先の反応から得られた 3 . 7 7 m m o l であると推定される) を、T H F (5 m L) 溶液として添加し、そして追加 T H F (5 m L) でリンスした。この反応物を、室温で、1 時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム (5 0 m L) を添加してクエンチした。1 / 2 時間激しく攪拌しつつ、この混合物から空気を引き出した。エーテルを添加し、層分離した。その有機溶液を、1 0 % N H₄ C l (2 ×) 、2 N N H₄ O H (3 ×) およびブライン (1 ×) で洗浄した。有機画分を合わせ、N a 30
2 S O₄ で乾燥し、濾過し、そして真空中でエバポレートして、粗製物質 3 . 3 7 g を得た。T L C (シリカ ; C H₂ C l₂ 中の 2 0 % アセトン) での分析によって、さらに極性が高い新しい化合物の形成が示された。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ ; C H₂ C l₂ 中の 2 0 % アセトン) により、収率 6 3 % で、その純粋生成物 0 . 8 9 0 g を得、これは、その出発物質の 6 6 % が所望の 5 , 1 0 - エポキシドであると推定された。

【 0 1 1 6 】

【数 2 3】

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{\max} 3494, 2936, 1612 および 1518 cm^{-1} .
 NMR (CDCl_3) δ 0.47 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.90 (s, 6 H, -N(CH_3) $_2$), 3.43 (s, 3 H, C21-O CH_3),
 4.03 (m, 10 H, C3-および C20-O $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -部分の C21- CH_2), 6.67 (d, 2 H, 芳香族- CH' s, $J=$
 9 Hz), および 7.10 (d, 2 H, 芳香族- CH' s, $J=9$ Hz). MS (EI) m/z (相対強度) : 569
 (M^+ , 4), 551 (11), 506 (4), 134 (27), 121 (49) および 117 (100). 分析計算値: $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{N}$:
 C, 69.57; H, 8.31; N, 2.46. 実測値: C, 69.40; H, 8.19; N, 2.53.

10

(工程 9 . 1 7 - ヒドロキシ - 2 1 - メトキシ - 1 1 - [4 - (N , N - ジメチル
 アミノ) フェニル] - 1 9 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン (3 7)
)

ジケタール (3 6 、 1 . 8 1 g 、 3 . 1 8 mmol) を THF (2 0 mL) に溶解し、
 その溶液を、窒素下にて、室温で、磁気的に攪拌した。トリフルオロ酢酸 (6 0 mL) を
 添加し、続いて、 H_2O (2 0 mL) を添加した。1 時間後、その反応物を、TLC (シリ
 カ; CH_2Cl_2 中の 2 0 % アセトン; 展開前、濃 NH_4OH で中和した) により、検
 査した。全ての出発物質は、その生成物に転化された。この反応物を、濃 NH_4OH (5
 5 mL) を注意深く添加することにより、中和した。十分なさらなる NH_4OH を追加し
 て、その pH を 6 と 7 との間にした。その生成物を、 CH_2Cl_2 (3 \times) で抽出した。
 その有機抽出物を合わせ、 H_2O (1 \times) で洗浄し、そして Na_2SO_4 に通した濾過に
 より乾燥した。真空中でのエバポレーションに続いて、高真空下にて一晩乾燥して、琥珀
 色ガラス (1 . 4 2 g 、 9 6 . 3 %) として、3 7 を得た。得られたオイルを、 H_2O で
 倍散することにより結晶化し、そしてスクラッチングおよび超音波処理により、微細な山
 吹色粉末が生成した。

20

【 0 1 1 7 】

30

【数 2 4】

FTIR (KBr, 拡散
 反射率) ν_{\max} 3408, 2943, 1722, 1663, 1612 および 1518 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.37 (s,
 3 H, C18- CH_3), 2.90 (s, 6 H, -N(CH_3) $_2$), 3.43 (s, 3 H, C21-O CH_3), 4.43 (dd, 2 H, C21- CH_2 ,
 $J_1=27$ Hz, $J_2=18$ Hz), 5.77 (s, 1 H, C4- $\text{CH}=\text{CH}$), 6.65 (d, 2 H, 芳香族- CH' s, $J=9$ Hz) および
 7.03 (d, 2 H, 芳香族- CH' s, $J=9$ Hz). MS (EI) m/z (相対強度) : 463 (M^+ , 20), 134
 (21) 121 (100). 分析計算値: $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{N}\cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$: C, 73.23; H, 8.12; N, 2.94.
 実測値: C, 73.09; H, 7.88; N, 2.97.

40

(工程 1 0 . 標的化合物 (3 8) の調製)

CH_2Cl_2 (3 5 mL) 、無水トリフルオロ酢酸 (6 . 0 mL) および氷酢酸 (2 .
 4 3 mL) の混合物を、窒素下にて、室温で、攪拌した。1 / 2 時間後、この混合物を、
 氷水浴中にて、0 °C まで冷却し、p - トルエンスルホン酸 (3 5 0 mg) を添加した。1
 7 - ヒドロキシ - 2 1 - メトキシ化合物 (3 7 、 7 3 0 mg 、 1 . 5 7 mmol) の
 CH_2Cl_2 (4 mL) 溶液を添加し、そして CH_2Cl_2 (2 \times 4 mL) でリンスした。
 0 °C で 1 . 5 時間攪拌した後、TLC (シリカ; CH_2Cl_2 中の 1 0 % アセトン、 NH_4
 OH で中和後) による検査によって、その反応が 9 5 % より高い割合で完結したことが

50

示された。この反応混合物を H_2O (35 mL) で希釈し、そして濃 NH_4OH で中和した。その生成物を、 CH_2Cl_2 (3 ×) およびブライン (1 ×) で抽出した。合わせた有機抽出物を、 Na_2SO_4 に通した濾過により乾燥し、そして真空中でエバポレートして、粗生成物 0.91 g を得た。 CH_2Cl_2 中の10%アセトンを使用するシリカ上フラッシュカラムクロマトグラフィーに続いて、真空中でエバポレートし、そして高真空中にて乾燥すると、純粋な淡黄色泡状物 (0.6 g、75.8%) として、38が生成した。ペンタンに続いて超音波処理すると、微粉末が生成した：融点 = 116 で軟化する。Nova Pak C₁₈カラム上のHPLC (これは、1 mL / 分の流速で、 $\lambda = 302$ nmで、0.03% Et₃Nと共に H_2O 中の70% CH_3OH で溶出した) での分析によって、この生成物が、純度98.06%であり、その保持時間 (t_R) が、5.08分間であることが示された。

10

【0118】

【数25】

FTIR (拡散反射率, KBr) ν_{\max}

2940, 1734, 1663, 1612, 1518, 1446, 1370, 1235, 1124 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.38 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.08 (s, 3 H, OAc), 2.90 (s, 6 H, NMe_2), 3.42 (s, 3 H, C21- OCH_3), 4.20 (dd, 2 H, C21- CH_2 , $J_1 = 24$ Hz, $J_2 = 15$ Hz), 5.80 (s, 1 H, C4- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.67 (d, 2 H, 芳香族- $\text{CH}'\text{s}$, $J = 9$ Hz), 7.0 (d, 2 H, 芳香族- $\text{CH}'\text{s}$, $J = 9$ Hz). MS (EI) m/z (相対強度): 505 (M^+ , 75), 445 (1.1), 430 (8%), 372 (2.7), 134 (16), 121 (100). 分析計算値: $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{N}$: C, 73.64; H, 7.77; N, 2.77. 実測値: C, 73.34; H, 7.74; N, 2.70.

20

(実施例10)

本実施例は、17 - アセトキシ - 21 - エトキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (46) の調製および特性を説明する。

30

【0119】

(工程1.3, 20 - ビス - (エチレンジオキシ) - 17 - ヒドロキシ - 21 - エトキシ - 19 - ノルプレグナ - 5 (10), 9 (11) - ジエン (42))

氷浴中、窒素下にて、17, 21 - ジヒドロキシジケタール (33, 5.66 g、13.53 mmol) の CH_2Cl_2 (700 mL) 冷却溶液に、固形1, 8 - ビス (ジメチルアミノ) ナフタレン (「プロトンスポンジ」) 20.3 g (94.7 mmol) を添加し、続いて、トリエチルオキソニウムテトラフルオロボレート (18.0 g、94.7 mmol) を添加した。その反応混合物を、この氷浴が融けるにつれて、室温まで徐々に温めた。1時間後、TLC (シリカ; CH_2Cl_2 中の5%イソプロパノール) によって、この反応が95%より高い割合で完結したことが示された。この反応を、 H_2O の添加により、全体で2時間後、クエンチした。この混合物を分液漏斗に移し、そして H_2O (2 ×) で洗浄した。合わせた有機画分を、固形 Na_2SO_4 に通した濾過により乾燥し、そして真空中でエバポレートした。得られた残留物をEtOAcに吸収させ、そして氷冷1N HCl (2 ×)、飽和 NaHCO_3 および H_2O で洗浄した。合わせた有機画分を Na_2SO_4 で濾過し、そして真空中でエバポレートして、オイル6.86 gを回収した。このオイルを、シリカ上フラッシュカラムクロマトグラフィー (これは、 CH_2Cl_2 中の5%アセトンを使用する) で精製して、収率72.4%で、無色泡状物4.37 gを得た。融点 = 62 で軟化する。

40

【0120】

【数 2 6】

FTIR (KBr,

反射率) ν_{\max} 3485, 2889, 2738, 1440, 1371, 1216, 1120, 1058 cm^{-1} .NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 0.8 (s, 3 H, C18- CH_3), 1.22 (t, 3 H, C21- OCH_2CH_3 , $J = 6.9$ Hz),3.0 (s, 1 H, C17 α -OH), 3.46 - 3.82 (m, 4 H, C21- CH_2 δ C21- OCH_2CH_3), 3.98 (s, 4 H,C3- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.84 - 4.28 (m, 8 H, C3- δ C20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.55 (br s, 1 H, C11-CH=). MS (EI) m/z (相対強度): 446(M^+ , 2), 400 (0.9), 387 (6.6), 369(2.8), 297 (5.5) δ 131 (100).

10

(工程 2 . 3 , 2 0 - ビス - (エチレンジオキシ) - 5 , 1 0 - エポキシ - 1 7
- ヒドロキシ - 2 1 - エトキシ - 1 9 - ノルプレグナ - 9 (1 1) - エン (4 3))

ヘキサフロオロアセトン三水和物 (2 . 0 5 mL 、 1 4 . 7 mmol) の CH_2Cl_2 (3 5 mL) 溶液に、固形 Na_2HPO_4 (1 . 1 7 g 、 8 . 2 4 mmol) を添加し、
続いて、30% H_2O_2 (2 . 2 mL) を添加した。この混合物を、窒素下に、氷浴中
で、1 / 2 時間激しく攪拌した。2 1 - エトキシ - 1 7 - ヒドロキシ化合物 (4 2 、 4
. 3 7 g 、 9 . 7 9 mmol) の CH_2Cl_2 (3 5 mL) 冷却溶液を、ピペットを經由
して、ゆっくりと添加した。この反応物を低温室に移し、そして4 で、一晩攪拌させた
。翌朝、TLC (シリカ; CH_2Cl_2 中の5%アセトン) による反応性生物の検査によ
って、全ての出発物質が、約2 : 1 の比で2種のそれより極性が高い成分の混合物に転化
されたことが示された。この反応混合物を分液漏斗に移し、そして10% Na_2SO_3 (2 x) 、飽和 NaHCO_3 、 H_2O およびブラインで洗浄した。合わせた有機画分を、 Na_2SO_4 で濾過し、そして真空中でエバポレートして、無色泡状物 4 . 8 4 g を回収し
た。この粗生成物を Et_2O で倍散すると、白色固形物が生成した。この固形物をブフナ
ー漏斗で集め、そして真空中で一晩乾燥させて、収率 3 8 . 1 % で、白色結晶 1 . 7 3 g
を得た。この物質の TLC および NMR による検査によって、純粋な 5 、 1 0 - エポ
キシド (4 3) であることが示された。その母液をシリカ上フラッシュカラムクロマトグ
ラフィー (これは、 CH_2Cl_2 中の7%アセトンで溶出した) で精製して、追加 5 、
1 0 - エポキシド (4 3) 0 . 6 g を得た。精製した 5 、 1 0 - エポキシド (4 3)
の全収量は、2 . 3 3 g (5 1 . 3 %) であった、融点 = 1 5 4 ~ 1 6 6 (分解点)
。

20

30

【 0 1 2 1 】

【数 2 7】

FTIR (KBr, 反射

率) ν_{\max} 3566, 2934, 2890, 2441, 1375, 1212, 1118, 1064 cm^{-1} . NMR(CDCl_3) δ 0.78 (s, 3 H, C18- CH_3), 1.2 (t, 3 H, C21- OCH_2CH_3 , $J = 6$ Hz), 2.88 (s, 1 H,C17 α -OH), 3.33 - 3.73 (m, 4 H, C21- CH_2 δ C21- OCH_2CH_3), 3.93 (s, 4 H, C3- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.73 - 4.27 (m, 8 H, C3- δ C20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.03 (br, s, 1 H, C11-CH=).MS (EI) m/z (相対強度): 462 (M^+ , 1.1), 403 (8.9), 385 (5.9), 131 (100) δ 87 (32).

40

(工程 3 . 3 , 2 0 - ビス - (エチレンジオキシ) - 5 , 1 7 - ジヒドロキシ - 1

50

1 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル] - 2 1 - エトキシ - 1 9 - ノルプレグナ - 9 (1 0) - エン (4 4))

丸底三口フラスコ (2 5 0 m L) に、マグネチックスターラー、冷却器、ガラス製ストッパーおよびゴム製セプタムを備え付け、そして N_2 蒸気下にて、火炎乾燥した。マグネシウム (6 5 5 m g , 2 4 . 5 m m o l) を添加し、続いて、ヨウ素結晶、無水 T H F (2 5 m L) および 1 ~ 2 滴のジブロモエタンを添加した。この混合物を、温浴中で、 N_2 下にて、約 1 / 2 時間加熱した後、変化は認められなかった。注射器を経由して、数分間にわたって、4 - プロモ - N , N - ジメチルアニリン (4 . 9 g , 2 4 . 5 m m o l) の無水 T H F (1 3 m L) 溶液を添加し、そして追加 T H F (1 3 m L) でリンスした。この T H F を還流し始めるにつれて、ほとんど直ちに、反応が起こり、このマグネシウムの表面が黒くなった。この 4 - プロモ - N , N - ジメチルアニリンを添加した約 1 0 分後、加熱を停止したが、その浴では、との反応物をそのままにした。1 . 5 時間攪拌した後、固形分として塩化銅 (I) (2 6 7 m g , 2 . 7 m m o l) を添加し、その反応混合物を、さらに 1 / 2 時間、攪拌を継続した。無水 T H F (6 . 5 m L) 溶液として、注射器を経由して、5 , 1 0 - エポキシド (4 3 , 2 . 2 7 g , 4 . 9 m m o l) を添加し、そして T H F (6 . 5 m L) でリンスした。2 時間後、この反応混合物をシリカ上 T L C (CH_2Cl_2 中の 2 0 % アセトン ; 展開前、飽和 NH_4Cl でクエンチした) により、検査することによって、全てのエポキシドは、新しいさらに極性が高い物質に転化されたことが示された。この反応は、飽和 NH_4Cl (6 5 m L) を添加することによりクエンチされ、その混合物から、激しく攪拌しつつ、1 / 2 時間にわたって、空気を引き出した。この反応混合物を分液漏斗に移し、エーテルを添加し、層分離した。その有機画分を、1 0 % NH_4Cl (1 x)、2 N NH_4OH (1 x) およびブライン (1 x) で洗浄した。合わせた有機画分 (3 x) を Na_2SO_4 で濾過し、そして真空中でエバポレートして、粗製物質 5 . 6 2 g を得た。この粗生成物を、シリカ上フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。このカラムを、まず、その生成物を CH_2Cl_2 中の 2 0 % アセトンで溶出する前に、 CH_2Cl_2 で洗浄して、高い R_f を有する不純物を除去した。適当な画分を合わせ、そして真空中でエバポレートして、結晶化オイルを得た。この物質を、最小量の熱エーテルから結晶化して、収率 7 3 % で、淡青色粉末 (4 4) 2 . 0 9 g を得た ; 融点 = 1 9 9 ~ 2 0 1 (分解点)。

【 0 1 2 2 】

【 数 2 8 】

FTIR (KBr, 錠剤)

反射率) ν_{max} 3591, 3529, 3421, 2971, 2882, 1615, 1562, 1519, 1443, 1354, 1190, 1122 cm^{-1} . NMR ($CDCl_3$) δ 0.47 (s, 3 H, C18- CH_3), 1.23 (t, 3 H, C21- OCH_2CH_3 , J = 6 Hz), 2.90 (s, 6 H, -N(CH_3)₂), 3.43-3.80 (m, 4 H, C21- CH_2 および C21- OCH_2CH_3), 3.80 - 4.33 (m, 9 H, C3- および C20- OCH_2CH_2O - および C11 α -CH), 6.67 (d, 2 H, 芳香族- CH 's, J = 9 Hz), 7.10 (d, 2 H, 芳香族- CH 's, J = 9 Hz). MS (EI) m/z (相対強度): 538 (M^+ , 14), 565 (19), 506 (13) および 131 (100). 分析計算値: $C_{34}H_{49}O_7N$: C, 69.96; H, 8.46; N, 2.40. 実測値: C, 69.78; H, 8.37; N, 2.35.

(工程 4 1 7 - ヒドロキシ - 2 1 - エトキシ - 1 1 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル] - 1 9 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン (4 5))

ジヒドロキシジケタール (4 4 , 2 . 0 g , 3 . 4 3 m m o l) を T H F (2 0 m L) に溶解し、そして窒素下にて、室温で、磁氣的に攪拌した。トリフルオロ酢酸 (6 0 m L) を添加し、続いて、 H_2O (2 0 m L) を添加した。4 0 分後、T L C (CH_2Cl_2)

中の20%アセトン；展開前、濃 NH_4OH で中和した）によって、その反応が完結していることが示された。この反応を、さらに1時間継続させた後、濃 NH_4OH （55 mL）を注意深く添加することにより、中和した。 NH_4OH を追加して、そのpHを6と7との間にし、 CH_2Cl_2 を添加し、その混合物を、分液漏斗に移し、そして層分離した。その有機相を、 H_2O （1×）およびブライン（1×）で再度洗浄した。合わせた CH_2Cl_2 抽出物（3×）を、 Na_2SO_4 で濾過し、そして真空中でエバポレートして、琥珀色泡状物1.73 gを得た。シリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィー（これは、 CH_2Cl_2 中の20%アセトンで溶出した）により精製して、収率78%で、山吹色泡状物として、1.28 gの純粋な45を得た：融点 = 96 で軟化する。

【0123】

【数29】

10

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{max} 3440, 2944, 2880, 1721, 1658, 1612, 1518, 1443, 1347, 1211, 1136 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.40 (s, 3 H, C18- CH_3), 1.3 (t, 3 H, C21- OCH_2CH_3 , $J=6$ Hz), 2.93 (s, 6 H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.4-3.8 (m, 3 H, C21- OCH_2CH_3 および C17 α -OH), 4.13 - 4.63 (m, 3 H, C21- CH_2 および C11 α -CH), 5.80 (s, 1 H, C4-CH=), 6.68 (d, 2 H, 芳香族- CH^a s, $J=9$ Hz), 7.05 (d, 2 H, 芳香族- CH^b s, $J=9$ Hz). MS (EI) m/z (相対強度): 477 (M^+ , 42), 280 (14), 134 (26) および 121 (100). 分子計算値: $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 74.50; H, 8.21; N, 2.90. 実測値: C, 74.46; H, 8.21; N, 2.93.

20

（工程5 標的化合物（46）の調製）

CH_2Cl_2 （50 mL）中の無水トリフルオロ酢酸（9.77 mL）および氷酢酸（3.9 mL）の混合物を、窒素下に、室温で、1/2時間攪拌した。この混合物を、氷水浴中に、0℃まで冷却し、トルエンスルホン酸一水和物（0.57 g、3 mmol）を添加した。上記混合物に、17-ヒドロキシ-21-エトキシ化合物（45、1.22 g、2.55 mmol）の CH_2Cl_2 （10 mL）溶液を添加し、次いで、 CH_2Cl_2 （10 mL）でリンスした。0℃で2時間攪拌した後、この反応物をTLC（シリカ； CH_2Cl_2 中の10%アセトン、展開前に、濃 NH_4OH で中和した）で検査することによって、その反応が95%より高い割合で完結していたことを見出した。この反応混合物を H_2O （50 mL）で希釈し、そして濃 NH_4OH を注意深く添加することにより、中和した。さらに CH_2Cl_2 および H_2O を添加し、この混合物を分液漏斗に移し、層分離した。その有機画分を、再度、 H_2O およびブラインで洗浄した。合わせた CH_2Cl_2 抽出物（3×）を、 Na_2SO_4 で濾過し、そして真空中でエバポレートして、琥珀色泡状物1.35 gを得た。この粗生成物を、シリカ上フラッシュカラムクロマトグラフィー（これは、 CH_2Cl_2 中の8%アセトンで溶出した）で2回精製した。適当な画分を合わせ、真空中でエバポレートし、そしてエーテルで追跡して、泡状物0.81 gを得た。ペンタンで処理すると、淡黄色粉末が生成した。この粉末を、真空中で、58℃で一晩乾燥して、溶媒の全ての痕跡を除いた。純粋な46の全収量は、収率37%で、491 mgであった；融点 = 104℃で軟化する。Phenomenex Prodigy 5 ODS-2カラム（150×4.6 mm）上のHPLC（これは、1 mL/分の流速で、 $\lambda = 302$ nmで、 CH_3OH 中の0.03%トリエチルアンモニウムホスフェート（pH 7.0）と共に30% H_2O で溶出した）での分析によって、この生成物が純度98.76%であり、その保持時間（ t_R ）が、16.64分間であることが示された。

30

40

【0124】

【数 3 0】

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{\max} 2945, 2890, 1734, 1663, 1612, 1562, 1518, 1446, 1368, 1235 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.43 (s, 3 H, C18- CH_3), 1.28 (t, 3 H, C21- OCH_2CH_3 , $J=6$ Hz), 2.15 (s, 3 H, C17 α -OAc), 2.95 (s, 6 H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.63 (q, 2 H, C21- OCH_2CH_3 , $J=6$ Hz), 4.03-4.60 (m, 3 H, C21- CH_2 および C11 α -CH), 5.87 (s, 1 H, C4-CH=), 6.72 (d, 2 H, 芳香族-CH's, $J=9$ Hz) および 7.08 (d, 2 H, 芳香族-CH's, $J=9$ Hz). MS (EI) m/z (相対強度): 519 (M^+ , 34), 459 (4.5), 372 (7.4), 134 (18) および 121 (100). 分析計算値: $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{N}$: C, 73.95; H, 7.96; N, 2.70. 実測値: C, 73.84; H, 8.20; N, 2.65.

10

(実施例 1 1)

本実施例は、シン異性体およびアンチ異性体の混合物としての 17 - 21 - ジアセトキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン - 3 - オキシム (47) の調製および特性を説明する:

ジアセテート (15、0.5 g、0.939 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.651 g、937 mmol) の無水エタノール (25 mL) 溶液を、室温で、窒素下にて、攪拌した。2.5 時間後、TLC (CH_2Cl_2 中の 10% アセトン) により、反応が完結したことが明らかとなった。この反応混合物を H_2O (200 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 溶液で pH 7 に調節し、そして CH_2Cl_2 (3x) で抽出した。その有機画分を、 H_2O (2x) およびブライン (1x) で洗浄し、合わせ、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして真空中で濃縮して、泡状物として、残留物 0.56 g を得た。フラッシュクロマトグラフィー (5% アセトン / CH_2Cl_2) で精製することによって、ペンタンでエーテル溶液から沈殿させて、灰白色非晶質粉末として、58% で、オキシム (47) 0.3 g を得た。Nova Pak C_{18} カラム上 HPLC (これは、2 mL / 分の流速で、 $\lambda = 274$ nm で、 $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O} : \text{Et}_3\text{N} = 45 : 55 : 0.033$ で溶出した) により分析すると、約 98% の純度が明らかとなり、これは、シン異性体およびアンチ異性体の 32 : 68 混合物からなっていた。NMR で分析すると、43 : 57 のシン : アンチ比が明らかとなった: 融点 = 151 で焼結し、次いで、分解。

20

30

【0 1 2 5】

【数 3 1】

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{\max}

2946, 1737, 1612 および 1518 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.40 (s, 3 H, C18- CH_3), 3.93 (s, 6 H, NMe_2), 4.40 (br. s, 1 H, C11 α -CH), 4.87 (dd, $J_1=29.7$ Hz, $J_2=18$ Hz, 2 H, C21- CH_2OAc), 5.97 (s, 0.57 H, C4-CH= シン異性体), 6.63 (s, 0.43 H, C4-CH= アンチ異性体), 6.70 (d, 2 H, $J=9$ Hz, 3', 5' 芳香族 -CH's) and 7.10 (d, 2 H, $J=9$ Hz, 2', 6' 芳香族 -CH's). MS (EI) m/z (相対強度): 549 ($(M+H)^+$, 63) および 275 (100).

40

(実施例 1 2)

本実施例は、シン異性体およびアンチ異性体の混合物としての 17 - アセトキシ - 21 - メトキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン - 3 - オキシム (48) の調製および特性を説明する:

21 - メトキシ化合物 (38、0.1 g、0.2 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.139 g、2 mmol) の無水エタノール (5 mL) 溶液を、室温で、窒素下にて、攪拌した。1 時間後、TLC (CH_2Cl_2 中の 10% アセトン) により、反応

50

が完結したことが明らかとなった。この反応混合物を H_2O で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 溶液で $pH 7$ に調節し、そして CH_2Cl_2 (3×)で抽出した。その有機画分を、 H_2O (2×)およびブライン (1×)で洗浄し、合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、泡状物として、粗生成物を得た。この物質を、先のバッチの追加粗生成物 0.12 g と合わせ、全量 (0.21 g) を、フラッシュクロマトグラフィー (15% アセトン/ CH_2Cl_2) で精製することについて、ペンタンでエーテル溶液から倍散して、白色非晶質粉末として、収率 58% で、オキシム (48) 0.12 g を得た。Nova Pak C_{18} カラム上 HPLC (これは、1 mL/分の流速で、 $\lambda = 276$ nm で、 $MeOH : H_2O : Et_3N = 65 : 35 : 0.0033$ で溶出した) により分析すると、約 97% 純度のシン異性体およびアンチ異性体の混合物であることが明らかとなった。これらの 2 種の異性体の保持時間は、近すぎる ($t_R = 8.8$ 分間および 9.2 分間) ので、正確な組み込み割合は得られなかった。NMR で分析すると、26 : 74 のシン : アンチ比が明らかとなった : 融点 = 142 で焼結し、そして 146 ~ 162 で分解。

【0126】

【数32】

FTIR (KBr,

~~拡大図参照~~ ν_{max} 2938, 1733, 1613 ~~と~~ 1517 cm^{-1} . NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.36 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.10 (s, 3 H, 17 α -OAc), 2.89 (s, 6 H, NMe_2), 3.41 (s, 3 H, OCH_3), 4.10 (d, 1 H, C21- CH_2 , $J = 16.8$ Hz), 4.30 (m, 2 H, 11 α -H plus 21- CH_2), 5.88 (s, 0.74 H, C4- $CH =$ ~~7/11 異性体~~), 6.53 (s, 0.26 H, C4- $CH =$ ~~ツル異性体~~), 6.62 (d, 2 H, 3', 5' ~~芳香族~~ - CH 's), $J = 8.7$ (Hz) ~~と~~ 6.99 (d, 2 H, 2', 6' ~~芳香族~~ - CH 's), $J = 8.7$ (Hz). MS (EI) m/z (相対強度): 521 (M^+ , 100) ~~と~~ 261 (67).

(実施例 13)

本実施例は、17 - ホルミルオキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (69A) (図 4) の調製および特性を説明する。17 - ヒドロキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (61、140 mg、0.323 mmol) を、アルゴン雰囲気中で、96% ギ酸 (2.44 g、50.9 mmol) に溶解し、そして氷浴中で、0 まで冷却した (Olive to, E. P. ら、J. Am. Chem. Soc., 77: 3564 ~ 3567 (1955 年))。固形物として P_2O_5 (500 mg、1.76 mmol) を添加し、5 分間攪拌した後、この反応混合物を室温まで暖めた。1.5 時間後、飽和 $NaHCO_3$ を添加し、この混合物を注意深く中和した。この混合物を $EtOAc$ (3×) で抽出し、そして H_2O およびブラインで洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥した。17 - ヒドロキシ化合物 (61) 500 mg (1.15 mmol) で開始して、他の類似の反応を実行した。上記 2 つの反応に由来の 2 種の生成物を合わせ、そしてドライカラムシリカゲル (これは、 $CH_2Cl_2 : CH_3C(O)CH_3$ (9 : 1) を使用する) 上でクロマトグラフィーにかけて、黄色泡状物として、粗生成物 (69A) を得、これは、HPLC により、純度 97% であることが明らかとなった。この物質を、同じ溶媒系を使用して、再度、クロマトグラフィーにかけて、非晶質灰白色固形物として、良好な生成物 (69A) を得た。HPLC により分析すると、98.8% の純度が明らかとなった。その収率は、28% であった ; 融点 = 115 で軟化する。

【0127】

【数 3 3】

FTIR (KBr, 振動吸収率) ν_{\max}

2941, 1722, 1664, 1611 cm^{-1} 及び 1518 cm^{-1} . NMR(CDCl_3): δ 0.38 (s, 3 H, C18-Me), 2.13 (s, 3 H, C21-Me), 2.91 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.44 (d, 1 H, C11 α -CH), 5.8 (br s, 1 H, C4-CH=), 6.68 及び 7.06 (dd, 4 H, 芳香族 -CH's) 及び 8.11 (br s, 1 H, C17 α -HC=O). MS (EI) m/z (相対強度): 461(M^+ , 36.2), 400 (2.1), 134 (15.4), 121(100), 及び 91 (3.0). 分子計算値: $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 74.73; H, 7.68; N, 3.01. 実験値: C, 74.64; H, 7.65; N, 3.05.

10

(実施例 1 4)

本実施例は、17 - プロピオンオキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (69C) (図 4) の調製および特性を説明する。無水トリフルオロ酢酸 (0.48 g、4.29 mmol) およびプロピオン酸 (0.61 g、4.29 mmol) をベンゼンに添加し、この混合物に、固形物として、p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.186 g、1.31 mmol) を添加した。この混合物を、室温で、1/2 時間攪拌した。17 - ヒドロキシステロイド (61、581 mg、1.34 mmol) をベンゼンに溶解し、そして上記混合物に添加した。この混合物を、室温で、6 時間攪拌した。この混合物を、氷冷 NaHCO_3 溶液に注ぎ、そして EtOAc で抽出した。この EtOAc 抽出物を、 H_2O 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして真空中で蒸発させた。得られた生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (これは、溶媒として、EtOAc : ヘキサン (4 : 6) を使用する) により、精製した。この生成物をイソプロパノールから結晶化して、白色結晶として、145 mg の粗 69C を得た。この物質を逆相 HPLC で検査すると、不純物が存在していることが分かり、これは、シリカゲル上クロマトグラフィーにより、所望生成物から分離できなかった。その母液を真空中で濃縮し、そのエステルを、ODS - 3 10 / 50 Whatman カラム上クロマトグラフィー (これは、溶媒として MeOH : H_2O (9 : 1) を使用し、365 nm で、9 mL / 分の流速で、Waters Model 481 可変波長検出器を使用して、その分離をモニターする) により精製した。画分を集め、類似の画分を合わせた。上記 2 種の物質に由来の良好な物質を合わせ、そしてイソプロパノールから再結晶して、収率 80 % で、白色結晶として、299 mg の 69C を得た; 融点 = 125 ~ 126 °。

20

30

【0128】

【数 3 4】

FTIR (KBr, 振動吸収率) ν_{\max} 2946, 2882, 1730, 1662, 1610,

1596 cm^{-1} 及び 1516 cm^{-1} . NMR(CDCl_3): δ 0.363 (s, 3 H, C18-Me), 2.086 (s, 3 H, C21-Me), 2.905 (s, 6 H, NMe_2), 4.386 (d, 1 H, C11 α -CH), 5.775 (s, 1 H, C4-CH=), 6.634 及び 6.979 (d, 4 H, 芳香族 -CH's). MS (EI) m/z (相対強度): 489 (M^+ , 42.2), 400 (6.5), 372 (6.7), 134 (20.2), 121 (100), 及び 57 (11.7). 分子計算値: $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{NO}_4 \cdot 1/2\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$: C, 75.14; H, 8.29; N, 2.70. 実験値: C, 75.03; H, 8.43; N, 2.83.

40

(実施例 1 5)

本実施例は、17 - ヘプタノイルオキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (69D) (図 4) の調製および特性を説明する。17 - ヒドロキシ化合物 (61、581 mg、1.34 mmol) に対して、プロピオン酸に代えてヘプタン酸 (0.56 g、4.29 mmol) を使用して、上記手順に従った。その反応は、室温で、17 時間実行した。作業後、

50

その粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（これは、EtOAc：ヘキサン（4：6）を使用する）により、精製した。この僅かに不純な生成物を、ODS-3 10/50カラム（これは、9 mL/分の流速で、CH₃OHを使用する）上でクロマトグラフィーにかけ、365 nmでモニターした。これは、335 mgのオイル（69D）を48.5%の収率において提供した。このオイルを室温で放置すると、灰白色固形物として固化した；融点 = 68 で軟化する。

【0129】

【数35】

FTIR(KBr, 振動反転): ν_{\max} 2943, 1731, 1664, 1612 cm^{-1}

10

1518 cm^{-1} . NMR(CDCl₃): δ 0.36 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.1 (s, 3 H, C21-CH₃), 2.93 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 4.44 (br d, 1 H, C11 α -CH), 5.82 (br s, 1 H, C4-CH=), 6.68 ~~6.68~~ 7.04 (d, 4 H, 芳香族 -CH's). MS (EI) m/z (相対強度): 545 (M⁺, 37.4), 400 (7.7), 372 (7.4), 134 (18.6) ~~400~~ 121(100). 分析計算値: C₃₅H₄₇NO₄·½ H₂O: C, 75.81; H, 8.66; N, 2.53. 計算値: C, 75.89; H, 8.55; N, 2.71.

（実施例 16）

本実施例は、17 - メトキシメチル - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) フ

20

エニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (91) (図5) の調製および特性を説明する。

【0130】

（工程 1 3 - メトキシ - 19 - ノルプレグナ - 1, 3, 5 (10), 17 (20) - テトラエン (78)）:

水素化ナトリウム（鉱油中で50%、14.72 g、306.6 mmol）を、乾燥三口フラスコに秤量し、そのオイルを、無水ペンタン（3×）で洗浄することにより、除去した。残留ペンタンは、窒素流下にて、除去した。CaH₂から新たに蒸留したDMSO（255 mL）を添加した。この混合物を攪拌し、そして気体の発生が止まるまで、60 ~ 65 で加熱すると、その混合物は、均一になった。そのジミシル（dimethyl）アニオン溶液を室温まで冷却し、ヨウ化エチルトリフェニルホスホニウム（135.0 g、306.6 mmol）のDMSO（510 mL）溶液を添加して、そのイリドの赤レンガ色溶液を得た。このDMSO溶液に、エストロンメチルエーテル（77、19.5 g、68.6 mL）のベンゼン（ナトリウムから新たに蒸留した、390 mL）溶液を添加し、その混合物を、60 で、18時間攪拌した。この溶液を室温まで冷却し、そして氷/水（1000 mL）に注いだ。その水性混合物をヘキサン（3×）で抽出した。これらのヘキサン抽出物を、H₂O（3×）およびブライン（1×）で洗浄した。合わせたヘキサン抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、その溶媒を蒸発すると、油性物質19.17 gが得られた。この物質を石油エーテルに溶解し、そして中性アルミナを通して浸透させた。この溶媒を蒸発させると、固形物（78）が得られた。この物質をメタノール/エーテルから結晶化すると、白色結晶性固形物として、収率54%で、10.95 gの78が得られた；融点 = 70 ~ 75 （融点文献値 = 76.5 ~ 77.5 : Kri b n e r ら、J. O r g . C h e m . , 31: 24 ~ 26 (1966年)）。EtOAcを使ってアルミナカラムで溶出すると、8.0 gの77が回収できた。

30

40

【0131】

【数 3 6】

NMR (CDCl₃): δ 0.9 (s, 3 H, C18-CH₃), 1.70 (d, J = 6 Hz, C21-CH₃), 3.80 (s, 3 H, C3-OCH₃), 5.2 (m, 1 H, C20-CH=), 6.8

(m, 2 H, 2',4'-aromatic-CH's), 7.27 (d, 1 H, J = 8 Hz, 1'-芳香族-CH).

(工程 2 3 - メトキシ - 19 - ノルプレグナ - 1, 3, 5 (10), 16 - テトラエン - 20 - オン (79)) :

6 個の 15 ワット蛍光灯を照らしつつ、16 時間にわたって、17 - エチリデン化合物 (78、4.0 g、13.5 mmol) のピリジン (100 mL) (これは、ヘマトポルフィリン (80 mg、1 mol %) を含有する) 溶液に、細かい酸素流を泡立たせた。このピリジン溶液に、無水酢酸 (20 mL) を添加し、その混合物を、2.5 時間攪拌した。この混合物を冷 H₂O に注ぎ、そして CH₂Cl₂ (3 ×) で抽出した。この塩化メチレン抽出物を、順次、5.0 N HCl (3 ×)、H₂O (1 ×)、飽和 NaHCO₃ (1 ×) およびブライン (1 ×) で洗浄した。合わせた塩化メチレン抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、その溶媒を蒸発させると、黒色固形物が得られた。この物質を熱 EtOAc に溶解し、木炭で処理し、そしてセライトで濾過した。その溶媒を蒸発させると、黄色固形物 4.15 g が得られた。この黄色固形物を EtOAc から結晶化すると、収率 58.5 % で、2.45 g の 79 が得られた ; 融点 = 182 ~ 185 (融点文献値 = 186 ~ 188 : Kribner ら、J. Org. Chem., 34 : 3502 ~ 3505 (1969 年))。

【0132】

(工程 3 3 - メトキシ - 19 - ノルプレグナ - 1, 3, 5 (10) - トリエン - 20 - オン (80)) :

エノン (79、4.0 g、12.89 mmol) のベンゼン (160 mL) (これは、10 % Pd/C (400 mg、3 mol %) を含有する) 溶液を、大気圧で、水素化した。この反応物を、16 時間攪拌させた。この混合物を、窒素下にて、セライトで濾過した。その溶媒を蒸発させると、収率 98 % で、淡黄色固形物として、20 - ケトン (80) (Kribner ら、J. Org. Chem., 34 : 3502 ~ 3505 (1969 年)) 3.96 g が得られた。

【0133】

【数 3 7】

NMR (CDCl₃): δ 0.63 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.15 (s, 3 H, C21-CH₃), 3.80 (s, 3 H, C3-OCH₃), 6.70 (m, 2 H, 2',

4' 芳香族-CH's), 7.2 (d, 2 H, J = 8 Hz, 1' 芳香族-CH).

(工程 4 3 - メトキシ - 20 - アセトキシ - 19 - ノルプレグナ - 1, 3, 5 (10), 17 (20) - テトラエン (81)) :

無水酢酸 (200 mL) 中の 20 - ケトン (80、3.0 g、9.60 mmol) および p - トルエンスルホン酸 (1.13 g、5.94 mmol) の混合物を、油浴中にて、150 で、加熱したが、その間、その溶媒を、5 時間にわたって、短路カラム (Temp. Head = 130 ~ 134) に通して、ゆっくりと蒸留した。その残留物を、冷エーテルと冷飽和 NaHCO₃ 溶液との間で、分割した。層分離し、その水層を、Et₂O (2 ×) で抽出した。その Et₂O 層を、H₂O、ブラインで洗浄し、合わせ、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。その溶媒を蒸発させると、安定な黄色泡状物として、エノールアセテート (81) (Krubiner ら、J. Org. Chem., 34 : 3502 ~

3505 (1969年) 3.67 g が得られた。この生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（これは、20% EtOAc / ヘキサンで溶出した）で精製すると、収率52%で、E 異性体およびZ 異性体の混合物として、1.78 g の81 が得られた。

【0134】

【数38】

NMR (CDCl₃): δ 0.87 (s, 3H, C18-CH₃), 1.80 (brs, 3H, C21-CH₃), 2.13 (s, 3H, C21-OCOCH₃), 6.80 (m, 2H, 2', 4' 芳香族 -CH's), 7.20 (d, J=8 Hz, 1H, 1' 芳香族 -CH). MS (EI) m/z (相対強度): 354 (M⁺), 312, 297(100), 173, 147, 123.

10

(工程5 3-メトキシ-17-メトキシメチル-19-ノルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-20-オン(82)):

エノール-アセレート(81、1.7g、4.8mmol)のエーテル(70mL)溶液を、1/2時間にわたって、メチルリチウム(1.3M溶液8.3mL、10.8mmol)の冷(0)エーテル溶液に滴下した。1/2時間後、重炭酸ナトリウムでクエンチしたアリコートでは、ほんの僅かなエノール-アセレートの残留が認められた。上記リチウムエノレート溶液に、プロモメチルメチルエーテル(2.0M/エーテル溶液7.2mL、14.4mmol)を添加した。この混合物を、0 で、1/2時間攪拌し、次いで、1時間にわたって、室温まで暖めた。この混合物を氷/水に注ぎ、そしてEt₂Oで抽出した。そのエーテル層をH₂Oおよびブラインで洗浄し、合わせ、そして無水Na₂SO₄で乾燥した。その溶媒を蒸発させると、1.78gの82が得られた。その生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、17.5%のEtOAc / ヘキサンで溶出した）により単離すると、収率35%で、黄色泡状物として、600mgの82が得られた。

20

【0135】

【数39】

NMR (300 MHz,

CDCl₃): δ 0.672 (s, 3H, C18-CH₃), 2.171 (s, 3H, C21-CH₃), 3.310 (s, 3H, 17α-CH₂OCH₃), 3.40 (s, 3H, 17β-CH₂OCH₃), 3.761 (s, 3H, C3-OCH₃), 6.82 (m, 2H, 2', 4' 芳香族 -CH's), and 7.20 (d, 1H, J=8 Hz, 1' 芳香族 -CH). MS (EI) m/z (相対強度): 356 (M⁺), 227 (100), 173, 147, 115.

30

(工程6 3-メトキシ-17-メトキシメチル-19-ノルプレグナ-1,3,5(10)-20-オール(83)):

20ケトン(82、600mg、1.68mmol)のTHF/EtOH溶液を、冷H₂O(3mL)に溶解したNaBH₄(135mg、3.5mmol)で処理した。この混合物を、50 で、5時間攪拌した。この混合物を氷浴で冷却し、そして過剰のNaBH₄は、酢酸を注意深く添加して、破壊した。この混合物をH₂Oで希釈し、そしてCH₂Cl₂で抽出した。それらのCH₂Cl₂抽出物をH₂Oおよびブラインで洗浄し、合わせ、そしてNa₂SO₄で乾燥した。その溶媒を蒸発すると、淡黄色オイルとして、20 - (少量)および20 - (主要量)エピマーの混合物として、580mgの83が得られた。小さい試料をフラッシュクロマトグラフィー（これは、2%アセトン/CH₂Cl₂で溶出した）にかけると、20 - エピマー（これは、R_f = 0.35である）および20 - エピマー（これは、R_f = 0.50である）が単離できる。それらの帰属は、300MHz NMR分析に基づいていた。

40

50

【 0 1 3 6 】

【 数 4 0 】

NMR (CDCl₃) for 20 α -OH: δ 0.797 (s, 3 H, C18-CH₃), 1.254 (d, 3 H, J=6.3 Hz, C21-CH₃), 3.376 (s, 3 H, C17 α -CH₂OCH₃), 3.435 and 3.875 (d, 2 H, J=8.7 Hz, C17 α -CH₂OCH₃), 3.769 (s, 3 H, C3-OCH₃), 6.85 (m, 2 H, 2', 4' 芳香族 -CH's), 7.165 (d, 1 H, J=8.4 Hz, 1' 芳香族 -CH). NMR (CDCl₃) for 20 β -OH: δ 0.998 (s, 3 H, C18-CH₃), 1.218 (d, 3 H, J=6.3 Hz, C21-CH₃), 3.311 (s, 3 H, C17 α -CH₂OCH₃), 3.371 and 3.612 (d, 2 H, J=8.7 Hz, C17 α -CH₂OCH₃), 3.755 (s, 3 H, C3-OCH₃), 6.85 (m, 2 H, 2', 4' 芳香族 -CH's), 7.165 (d, 1 H, J=8.4 Hz, 1' 芳香族 -CH). MS (EI) m/z (相対強度): 358 (M⁺), 282, 227, 174 (100) and 147.

10

(工程 7 3 - メトキシ - 17 - メトキシメチル - 19 - ノルプレグナ - 2 , 5 (1 0) - ジエン - 20 - オール (8 4)) :

20 - アルコール (8 3 , 7 6 0 m g , 2 . 1 2 m m o l) の T H F / t - B u O H (1 : 1 , 5 0 m L) 溶液を、再蒸留アンモニア (5 0 m L) に添加した。激しく攪拌しつつ、金属リチウム (2 9 4 m g , 4 2 . 2 m m o l) (これは、小片に切断した) を添加した。2 分以内に、この混合物は青色に変わり、そしてアンモニア還流状態 (- 3 5) で、5 時間攪拌した。その反応を、メタノール (1 5 m L) を添加することにより、クエンチした。このアンモニアを、窒素流下にて、蒸発させた。その残留物を H₂O で希釈し、そして C H₂ C l₂ で抽出した。この C H₂ C l₂ 抽出物を H₂O およびブラインで洗浄し、合わせ、そして N a₂ S O₄ で乾燥した。その溶媒を蒸発させると、安定な黄色泡状物として、8 7 4 m g の 8 4 (理論収率 1 4 . 4 %) が得られた。この 1 , 4 - ジヒドロ誘導体 (8 4) を、次の反応にて、さらに精製することなく、使用した。

20

【 0 1 3 7 】

【 数 4 1 】

NMR (CDCl₃): δ 1.0 (s, 3 H, C18-CH₃), 1.20 (d, 3 H, J=6.3 Hz, C21-CH₃), 3.3 (s, 3 H, C17 α -CH₂OCH₃), 3.56 (s, 3 H, C3-OCH₃) and 4.67 (br, m, 1 H, C2-CH=). FTIR (KBr, 乾燥粉末) ν_{max} 1666 and 1694 cm⁻¹.

30

(工程 8 17 - メチキトメチル - 19 - ノルプレグナ - 5 (1 0) - エン - 3 - オン - 20 - オール (8 5)) :

1 , 4 - ジヒドロ誘導体 (8 4 , 7 1 0 m g , 1 . 9 7 m m o l) の酢酸、T H F、H₂O (3 : 1 : 1 , 5 0 m L) 溶液を、4 0 ~ 4 5 ° で、攪拌した。4 5 分以内に、T L C 分析により、その出発物質が完全に消費されたことが明らかとなった。その溶媒を真空中で除去し、その残留物を H₂O に吸収し、その水性混合物を、C H₂ C l₂ で抽出した。この C H₂ C l₂ 抽出物を H₂O およびブラインで洗浄し、合わせ、そして N a₂ S O₄ で乾燥した。その溶媒を蒸発させると、安定な淡黄色泡状物として、収率 9 6 % で、6 8 4 m g の 8 5 が得られた。

40

【 0 1 3 8 】

【 数 4 2 】

NMR (CDCl₃): δ 1.0 (s, 3 H, C18-CH₃), 1.21 (d, 3 H, J=6.3 Hz, C21-CH₃), 3.31 (s, 3 H, C17 α -CH₂OCH₃), 3.35 and 3.72 (d, 2 H, J=8.4 Hz, C17 α -CH₂OCH₃).

50

(工程 9 17 - メトキシメチル - 19 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 - オン - 20 - オール (86)) :

85 (584 mg , 1.69 mmol) のピリジン (2.5 mL) 溶液を、ピリジニウムプロマイドパープロマイド (594 mg , 1.86 mmol) のピリジン溶液 (5.2 mL) (これは、80 °C まで予備加熱した) に添加した。この混合物を、80 ~ 90 °C で、1 時間加熱した。この混合物を、冷 2.5 N HCl (50 mL) に注いだ。その水性混合物を、EtOAc で抽出した。

【 0139 】

その EtOAc 抽出物を、2.5 N HCl (50 mL) 、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。合わせた EtOAc 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥した。その溶媒を蒸発すると、収率 92.2 % で、黄色泡状物として、540 mg の 86 が得られた。この物質を、次の反応にて、さらに精製することなく、使用した。

【 0140 】

【 数 43 】

NMR (CDCl₃): δ

3.33 (s, 3 H, C17α-CH₂OCH₃), 5.67 (br s, 1 H, C4-CH=).

(工程 10 17 - メトキシメチル - 19 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 20 - ジオン (87)) :

20 および 20 - オール (86 , 540 mg , 1.57 mmol) のアセトン (15 mL) 溶液を、氷浴で冷却し、そして Cr^{VI} の橙色が持続するまで、ジョーンズ試薬で滴下処理した。この混合物を、0 °C で、10 分間攪拌し、次いで、Cr^{VI} の緑色が持続するまで、2 - プロパノールを添加して、過剰な Cr^{VI} を破壊した。この混合物を H₂O で希釈し、その水性混合物を EtOAc で抽出した。その EtOAc 抽出物を、H₂O およびブラインで洗浄し、合わせ、そして Na₂SO₄ で乾燥した。その溶媒を蒸発すると、540 mg の安定な泡状物が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (これは、5 % アセトン / CH₂Cl₂ で溶出した) にかけて、収率 37.6 % で、安定な黄色泡状物として、202 mg の 3 , 20 - ジケトン (87) が得られた。

【 0141 】

【 数 44 】

NMR (CDCl₃): δ 0.83 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.19 (s, 3 H, C21-CH₃), 3.30 (s,

3 H, C17α-CH₂OCH₃), 3.36 and 3.85 (d, 2 H, J = 8.7 Hz, C17α-CH₂OCH₃), 5.72 (br s,

1 H, C4-CH=). FTIR (KBr, 乾燥粉末) ν_{max} 1703, 1662, 1605 cm⁻¹.

(工程 11 3 , 3 - エチレンジオキシ - 17 - メトキシメチル - 19 - ノルプレグナ - 5 (10) , 9 (11) - ジエン - 20 - オン (88)) :

3 , 20 - ジケトン (87 , 202 mg , 0.59 mmol) の CH₂Cl₂ (16 mL) 溶液を、トリエチル - オルトホルメート (123 μL , 0.74 mmol) 、エチレングリコール (81.4 μL , 1.46 mmol) および p - トルエンスルホン酸 (約 1.0 mg) で処理した。この混合物を、1.5 時間攪拌し、氷浴中にて冷却し、そして飽和 NaHCO₃ で希釈した。その水性混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。その CH₂Cl₂ 抽出物を H₂O およびブラインで洗浄し、合わせ、そして Na₂SO₄ で乾燥した。その溶媒を蒸発すると、収率 96 % で、黄色泡状物として、ケタール (88) 219 mg が得られた。

【 0142 】

【数 4 5】

NMR (CDCl₃): δ 0.63 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.17 (s, 3 H, C21-CH₃), 3.30 (s, 3 H, C17α-CH₂OCH₃), 3.37 (s, 3 H, C17β-CH₂OCH₃), 3.82 (d, 2 H, J = 8.7 Hz, C17α-CH₂OCH₃), 4.0 (s, 4 H, C3-OCH₂CH₂O-), 5.57 (br m, 1 H, C11-CH=).

(工程 12 3, 3 - エチレンジオキシ - 5, 10 - エポキシ - 17 - メトキシメチル - 19 - ノルプレグナ - 9 (11) - エン - 20 - オン (89)) :

CH₂Cl₂ (2.0 mL) 中のヘキサフルオロアセトン三水和物 (148.44 mg、0.67 mmol)、30% 過酸化水素 (76 μL、0.67 mmol) およびリン酸二ナトリウム水素 (52.5 mg、0.37 mmol) の混合物を、0 で、1/2 時間攪拌した。上記混合物に、ケタール (88、200 mg、0.52 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液を添加し、その混合物を、4 で、18 時間攪拌した。この混合物を、10% 亜硫酸ナトリウム溶液で希釈し、そして CH₂Cl₂ で抽出した。その CH₂Cl₂ 抽出物を H₂O およびブラインで洗浄し、合わせ、そして Na₂SO₄ で乾燥した。その溶媒を蒸発すると、収率 95.5% で、黄色泡状物として、5, 10 - エポキシドおよび 5, 10 - エポキシドの混合物として、エポキシド (89) 200 mg が得られた。

【0143】

【数 4 6】

NMR (CDCl₃):

δ 0.67 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.17 (s, 3 H, C21-CH₃), 3.33 (s, 3 H, C17α-CH₂OCH₃), 3.94 (br s, 4 H, C3-OCH₂CH₂O-), 5.85 (br m, C11-CH= of 5β,10β-エポキシド), 6.05 (br m, C11-CH= of 5α,10α-エポキシド).

(工程 13 3 - エチレンジオキシ - 5 - ヒドロキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル] - 17 - メトキシメチル - 19 - ノルプレグナ - 9 - エン - 20 - オン (90)) :

オープン乾燥したフラスコに、熱い間に、マグネシウム (604.6 mg、24.88 mmol) を添加した。窒素雰囲気下にて、ヨウ素の単結晶を添加し、このマグネシウムを攪拌して、そのマグネシウムを均一に被覆した。室温まで冷却した後、ジプロモエタン 1 滴を加え、続いて、THF (10 mL) を添加した。この混合物を急速に攪拌しつつ、4 - プロモ - N, N - ジメチルアニリン (2.1 g、10.5 mmol) の THF (10 mL) 溶液を、ゆっくりと添加した。この添加中にて、この混合物を、50 ~ 60 °C まで暖めた。15 分以内に、そのヨウ素の色が消え、この混合物を、外部加熱することなく、還流状態で維持した。この反応混合物を、1.5 時間攪拌し、そして室温まで冷却させた。塩化銅 (I) (249.5 mg、2.52 mmol) を添加し、その混合物を、1/2 時間攪拌した。上記混合物から、注射器を経由して、2.0 mL (1.0 mmol、2 当量) を取り出し、乾燥したフラスコに入れた。上で調製したグリニヤール試薬に、エポキシド (89、200 mg、0.5 mmol) の溶液を添加した。1/2 時間攪拌した後、5% アセトン / CH₂Cl₂ の溶媒系を使用する TLC 分析により、この反応が完結したことが明らかとなった。従って、グリニヤール試薬 2.0 mL を追加した。1/2 時間以内に、TLC により、その出発物質が完全に消費されたことが明らかとなった。この反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液で希釈し、その混合物を、そこに空気を泡立たせつつ、1/2 時間攪拌した。この水性混合物を、CH₂Cl₂ で抽出した。その CH₂Cl₂ 抽出物を、飽和 NH₄OH、H₂O およびブラインで洗浄した。合わせた CH₂Cl₂ 抽出物を、Na₂SO₄ で乾燥した。その溶媒を蒸発させると、その粗生成物 350 mg が得られた。クロマトグラフィーに続いて、収率 48% で、安定な黄色泡状物として、126 mg

の 90 が得られた。

【 0 1 4 4 】

【 数 4 7 】

NMR (CDCl₃): δ 0.28 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.10 (s, 3 H, C21-CH₃), 2.87 (s, 6 H, -N(CH₃)₂), 3.27 (s, 3 H, C17α-CH₂OCH₃), 3.90 (br m, 4 H, C3-OCH₂-CH₂O-), 4.25 (br m, 1 H, C11α-CH), 6.61 & 6.75 (d, 4 H, J=9 Hz, 芳香族 -CH's).

(工程 14 標的化合物 91 の調製)

90 (126 mg, 0.24 mmol) の酢酸 / THF / H₂O (3 : 1 : 1, 5.0 mL) 溶液を、還流状態で、1・1 / 2 時間加熱した。その溶媒を、真空中で除去し、その残留物を、飽和 NaHCO₃ 溶液で希釈した。この水性混合物を、CH₂Cl₂ で抽出した。この CH₂Cl₂ 抽出物を、H₂O およびかん水で洗浄し、合わせ、そして Na₂SO₄ で乾燥した。その溶媒を蒸発させると、安定な泡状物 111 mg が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (これは、7 % アセトン / CH₂Cl₂ で溶出した) により、安定な泡状物として、収率 68 % で、75 mg の 91 が得られた。この物質は、種々の溶媒から結晶化できず、Nova Pak C₁₈ カラム上の HPLC (これは、1 mL / 分の流速で、= 302 nm で、0.033 % TEA を含む 30 % 水性 MeOH で溶出した) で分析すると、この物質が、95 % 純粋であることが明らかとなった。従って、この物質を、Nova Pak C₁₈ カラム (40 × 100 mm RCM) での分離 HPLC (これは、1 mL / 分の流速で、= 330 nm で、0.033 % TEA を含む 30 % 水性 MeOH で溶出した) により精製すると、純度 98.8 % の安定な灰白色泡状物として、47 mg の 91 が得られた; 融点 = 110 で軟化し、115 ~ 117 で融解する。

【 0 1 4 5 】

【 数 4 8 】

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{max} 2940, 2074, 1868, 1704, 1663, 1612, 1560 & 1518 cm⁻¹. NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.356 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.148 (s, 3 H, C21-CH₃), 2.905 (s, 6 H, -N(CH₃)₂), 3.300 (s, 3 H, C17α-CH₂OCH₃), 3.339 & 3.858 (d, 2 H, J=8.1 Hz, C17α-CH₂OCH₃), 4.335 (d, 1 H, J=6.3 Hz, C11α-CH), 5.758 (s, 1 H, C4-CH=) & 6.638 & 6.992 (d, 4 H, J=8.4 Hz, 芳香族 -CH's). MS(EI) m/z (相対強度): 461 (M⁺, 36.6), 134 (25.4) & 121 (100). 分析計算値 (C₃₀H₃₉NO₃): C, 78.05; H, 8.52; N, 3.03. 実測値: C, 77.29; H, 8.40; N, 2.97.

(実施例 17)

本実施例は、17 - アセトキシ - 11 - [4 - (N - ピロリジノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (70) (図 4) の調製および特性を説明する。

【 0 1 4 6 】

(工程 1 3, 20 - ビス - エチレンジオキシ - 17 - ヒドロキシ - 19 - ノルプレグナ - 5 (10), 9 (11) - ジエン (50))

CH₂Cl₂ 中の 17 - ヒドロキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (92, 10 g, 31.8 mmol)、エチレングリコール (11.10 g, 178.7 mmol)、新たに蒸留したオルトギ酸トリエチル (14 g, 94.1 mmol) およびトルエンスルホン酸一水和物 (0.3 g, 1.58 mmol) の混合物 (150 mL) を、室温で、窒素下にて、一晩攪拌した。その時点で、TLC (CH₂Cl₂ 中の 5 % アセトン) による分析により、反応が完結したことが明らかとなった。固形 NaH

CO₃ (約 1 g) を添加し、その混合物を CH₂Cl₂ (約 100 mL) で希釈し、そして H₂O に注いだ。この混合物を、CH₂Cl₂ (3 ×) で抽出した。その有機画分を、H₂O (3 ×) で洗浄し、硫酸ナトリウムで濾過し、合わせて、真空中で濃縮して、黄色泡状物として、12 g の粗生成物 50 を得た。この粗製物質を、ピリジンの痕跡を含有する CH₂Cl₂ / MeOH から結晶化すると、収率 77% で、淡黄色固形物として、9.8 g の純粋なジケタール 50 が得られた；融点 = 169 ~ 171 。

【 0 1 4 7 】

【 数 4 9 】

FTIR(KBr, 拡散反射率) ν_{max} 3484 および

2912 cm⁻¹. NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.792 (s, 3 H, C18-CH₃), 1.378 (s, 3 H, C21-CH₃),

3.816 および 4.047 (m, 4 H, C20-CH₂), 3.983 (s, 4 H, C3-CH₂) および 5.555 (m, 1 H, C11-

CH=). MS (EI) m/z (相対強度): 402 (M⁺, 100.0), 366 (2.5), 340 (20.8) 270 (59.9)

および 99 (50.1).

(工程 2 3, 20 - ビス - エチレンジオキシ - 17 - ヒドロキシ - 5 , 10 - エポキシ - 19 - ノルプレグナ - 9 (11) - エン (51))

ヘキサフルオロアセトン三水和物 (3.34 g、16.17 mmol) の CH₂Cl₂ (53 mL) 溶液 (これは、0 °C まで冷却した) に、過酸化水素 (30%、3.3 mL、31.32 mmol) を添加した。固形 Na₂HPO₄ (1.48 g、10.43 mmol) を添加し、その混合物を、0 °C で、1/2 時間攪拌した。3, 20 - ジケタール (50、6.0 g、14.9 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (45 mL) (これは、0 °C まで予め冷却した) を、10 分間にわたって添加し、その反応混合物を、5 °C で、一晩攪拌した。その時点で、TLC (CH₂Cl₂ 中の 5% アセトン) による分析により、出発物質が存在していないことが明らかとなった。この反応混合物を CH₂Cl₂ で希釈し (約 100 mL)、そして 10% Na₂SO₃ 溶液 (2 ×) および飽和 NaHCO₃ 溶液 (2 ×) で洗浄した。それらの有機画分を、Na₂SO₄ で濾過し、合わせて、そして真空中で濃縮して、白色泡状物として、7 g の 51 を得た。このエポキシド混合物 (および) をエーテルで倍散すると、収率 48.9% で、白色固形物として、3.05 g の純粋な 5, 10 - エポキシド 51 が得られた；融点 = 172 ~ 173 。

【 0 1 4 8 】

【 数 5 0 】

FTIR (KBr, 拡散

反射率) ν_{max} 3439, 2950, 1705, 1642 および 1593 cm⁻¹. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.789

(s, 3 H, C18-CH₃), 1.365 (s, 3 H, C21-CH₃), 3.810 - 4.094 (m, 8 H, C3-CH₂ および C20-CH₂)

および 6.013 (m, 1 H, C11-CH=). MS (EI) m/z (相対強度): 418 (M⁺, 0.5), 400 (1.4),

293 (0.9), 131 (2.5), 99 (4.3) および 87 (100.00).

(工程 3 3, 20 - ビス - エチレンジオキシ - 5 , 17 - ジヒドロキシ - 11 - [4 - (N - ピロリニノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 9 - エン (53))

250 mL の三口フラスコ (これは、マグネチックスターラーおよび還流冷却器を備え付けた) に、マグネシウム (0.98 g、40.31 mmol) を添加した。ヨウ素結晶を添加し、続いて、乾燥 THF (20 mL) および数滴の 1, 2 - ジブロモエタンを添加した。次いで、N - (4 - ブロモフェニル) ピロリジン (Yur'ev, YKら、Izvest Akad Nauk S. S. S. R., Otdel Khim Nauk ,

10

20

30

40

50

166 ~ 171 (1951) : CA, 45 : 10236 f (1951年) (8.3 g、36.71 mmol) の乾燥 THF 溶液を添加し、その混合物を、窒素下にて攪拌し、そして還流状態まで加熱した。45 分間加熱した後、そのマグネシウムの殆どは、反応した。その反応物を室温まで冷却し、そして固形塩化銅 (I) (0.36 g、3.62 mmol) を添加し、1/2 時間後、5, 10 - エポキシド (51、3.05 g、7.29 mmol) の乾燥 THF (20 mL) 溶液を添加した。この反応混合物を、室温で、1 時間攪拌し、次いで、氷浴中にて、0 まで冷却し、そして飽和 NH_4Cl (約 15 mL) を添加することにより、クエンチした。激しく攪拌して、1/2 時間にわたって、この反応混合物から空気を引き出し、 Cu(I) を Cu(II) に酸化した。この混合物を H_2O で希釈し (約 100 mL)、そして CH_2Cl_2 (3×) で抽出した。その有機画分を、 H_2O (3×) で洗浄し、合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、残留物 8.36 g を得た。この物質をペンタンで倍散することについて、その母液をデカントして、フェニルピロリジン副生成物を除去した。その残留物 4 g をエーテルで倍散すると、収率 88.8% で、青灰色の固形物として、そのグリニヤール付加物 (53、3.66 g) が得られた。この物質の少量を、特性付けの目的のために、フラッシュクロマトグラフィー (これは、 CH_2Cl_2 中の 10% アセトンを使用する) により精製し、続いて、 CH_2Cl_2 / エーテルから結晶化した : 融点 = 251 ~ 254 (分解点)。

【0149】

【数51】

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{max} 3580, 3537, 2948, 2871, 2822, 1614 cm^{-1}
 1517 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.484 (s, 3 H, C18- CH_3), 1.383 (s, 3 H, C21- CH_3), 1.977 (m, 4 H, β - CH_2), 3.245 (m, 4 H, α - CH_2), 3.765-4.038 (m, 8 H, C3- γ - CH_2 -C20-ketal), 4.186 (d, 1 H, $J=6.3$ Hz, C11 α -CH), 6.461 (d, 2 H, $J=8.4$ Hz, 3', 5' 芳香族- CH), 7.047 (d, 2 H, $J=8.7$ Hz, 2', 6' 芳香族- CH). MS (EI) m/z (相対強度) : 565 (M^+ , 23.2), 547 (20.5), 160 (14.2), 147 (61.5), 87 (100.00). 分析計算値 ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$) : C, 71.75; H, 8.38; N, 2.47. 実測値 : C, 71.98; H, 8.47; N, 2.52.

(工程 4 17 - ヒドロキシ - 11 - [4 - (N - ピロリジノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (62))

グリニヤール付加物 (53、3.45 g、6.1 mmol) の EtOH 懸濁液 (110 mL) を、約 1/2 時間にわたって、そこを通過して窒素を泡立たせることにより、脱酸素した。同様の脱酸素 8.5% H_2SO_4 溶液 (11 mL、17.53 mmol) を添加し、得られた透明な溶液を、窒素下にて、還流状態まで加熱した。25 分後、TLC (20% アセトン / CH_2Cl_2 ; 濃 NH_4OH でオーバースポットした (overspotted)) により、反応が完結したことが明らかとなった。この反応混合物を、氷浴中にて、0 まで冷却し、 H_2O で希釈し (約 100 mL)、そして濃 NH_4OH 溶液を使用して、約 8.0 の pH まで調節した。

【0150】

得られた懸濁液を、 CH_2Cl_2 (3×) で抽出した。その有機画分を、 H_2O (2×) で洗浄し、 Na_2SO_4 で濾過し、合わせ、そして真空中で濃縮して、粗生成物 2.53 g を得、これを、フラッシュクロマトグラフィー (10% アセトン / CH_2Cl_2) で精製し、続いて、エーテルで倍散して、収率 80% で、灰白色固形物として、純粋な 17 - ヒドロキシ誘導体 (62) 2.24 g を得た ; 融点 = 130 で軟化した。

【0151】

【数 5 2】

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{\max} 3457, 2946, 2892, 2834, 1706, 1662, 1616, 1518 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.490 (s, 3H, C18-CH₃), 1.978 (m, 4H, C^{β} -CH₂'s), 2.254 (s, 3H, C21-CH₃), 3.243 (m, 4H, C^{α} -CH₂'s), 4.361 (d, 1H, J=6.9 Hz, C11 α -CH), 5.752 (s, 1H, C4-CH=), 6.465 (d, 2H, J=8.4 Hz, 3', 5' 芳香族 -CH's), 6.93 (d, 2H, J=8.4 Hz, 2', 6' 芳香族 -CH's). MS (EI) m/z (相対強度): 459 (M^+ , 45.5), 160 (10.8), 147 (100.0). 分析計算値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NO}_3 \cdot 2/5\text{H}_2\text{O}$): C, 77.19; H, 8.16; N, 3.00. 実測値: C, 77.27; H, 8.15; N, 3.12.

10

(工程 5 標的化合物 70 の調製)

窒素下にて、無水トリフルオロ酢酸 (19.37 g、92.22 mmol)、氷酢酸 (5.67 g、94.42 mmol) および乾燥 CH_2Cl_2 (10 mL) を合わせ、そして室温で 1 時間攪拌した。 CH_2Cl_2 (30 mL) 中のトルエンスルホン酸一水和物 (0.9 g、4.73 mmol) を添加し、その混合物を、氷浴中にて、0 °C まで冷却した。17-ヒドロキシ化合物 (62.2.12 g、4.61 mmol) の乾燥 CH_2Cl_2 溶液 (5 mL) を添加し、その反応混合物を、0 °C で、攪拌し、そして TLC (20% アセトン/ CH_2Cl_2 、濃 NH_4OH でオーバースポットした) でモニターすると、1 時間後、反応が完結したことが明らかとなった。この混合物を、 H_2O で希釈し (約 10 mL)、0 °C でさらに 15 分間攪拌し、次いで、pH 紙を使用して、濃 NH_4OH 溶液 (約 16 mL) を滴下して、pH を約 8 に注意深く調節した。この混合物を H_2O で希釈し (約 200 mL)、そして CH_2Cl_2 (3 ×) で抽出した。その有機画分を H_2O (3 ×) で洗浄し、硫酸ナトリウムで濾過し、合わせ、そして真空中で濃縮して、黄色泡状物として、粗生成物 2.3 g を得た。この物質を、フラッシュクロマトグラフィー (5% アセトン/ CH_2Cl_2) で精製し、続いて、90% EtOH から結晶化して、収率 80.7% で、淡黄色固形物として、純粋な 17-アセテート 1.87 g が得られた; 融点 = 149 ~ 154 °C。Waters Nova Pak C_{18} カラムでの逆相 HPLC (これは、 $\lambda = 302 \text{ nm}$ で、1 mL / 分の流速で、0.05 M の KH_2PO_4 緩衝液 [pH = 3.0] / CH_3CN (40 : 60) で溶出した) により、この物質は、純度が 99% より高いことが明らかになり、その保持時間 (t_R) は、8.98 分間であった。

20

30

【0152】

【数 5 3】

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{\max} 2946, 2880, 1734, 1715, 1665, 1614 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.376 (s, 3H, C18-CH₃), 1.978 (m, 4H, C^{β} -CH₂'s), 2.091 (s, 3H, C17 α -OAc), 2.132 (s, 3H, C21-CH₃), 3.241 (m, 4H, C^{α} -CH₂'s), 4.386 (d, 1H, J=7.2 Hz, C11 α -CH), 5.771 (s, 1H, C4-CH=), 6.465 (d, 2H, J=8.4 Hz, 3', 5' 芳香族 -CH's), 6.930 (d, 2H, J=8.4 Hz, 2', 6' 芳香族 -CH's). MS (EI) m/z (相対強度): 501 (M^+ , 33.80), 426 (2.3), 160 (10.7), 147 (100.0). 分析計算値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_4 \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$): C, 74.61; H, 7.92; N, 2.72. 実測値: C, 74.58; H, 7.69; N, 2.87.

40

(実施例 18)

本実施例は、17-アセトキシ-11-[4-(N-ピペリジノ)フェニル]-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオン (71) (図 4) の調製および特

50

性を説明する。

【0153】

(工程1 3, 20 - ビス - エチレンジオキシ - 5, 17 - ジヒドロキシ - 11 - [4 - (N - ピペリジノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 9 - エン(54))
 マグネシウム(1.74 g, 71.7 mmol)を、250 mL 丸底二口フラスコ(これは、還流冷却器、磁気攪拌棒およびゴム製セブタムを備え付けた)に秤量して入れた。ヨウ素の小結晶を添加し、その系を、乾燥窒素でフラッシュした。この系 + 内容物を、窒素下にて、火炎乾燥した。この系を室温まで冷却し、そして注射器を経由して、新たに蒸留したTHF(60 mL)を添加した。少量(約0.1 mL)の乾燥ジブプロモエタンを添加し、この混合物を、室温で、攪拌した。反応の証拠(I_2 の消失、色、マグネシウム表面上での気泡形成)が観察された後、注射器を経由して、N - (4 - ブロモフェニル)ピペリジン(Wolfe, J. P. and Buchwald, S. L., J. Org. Chem., 62: 6066 ~ 6068 (1997); およびVeradro, G. R., Synthesis, 447 ~ 450 (1991))(17.21 g, 71.7 mmol)の乾燥THF(40 mL)溶液を添加した。この混合物を、次いで、温水浴中にて、3.5時間攪拌し、その後の時点で、その金属マグネシウムの大部分は、反応した。この混合物を室温まで冷却し、そして固形物として、塩化銅(I)(710 mg, 7.17 mmol)を添加し、その混合物を、次いで、温水浴中にて、3.5時間攪拌し、その後の時点で、その金属マグネシウムの大部分は、反応した。この混合物を室温まで冷却し、固形物として、塩化銅(I)(710 mg, 7.17 mmol)を添加し、その混合物を、室温で、1/2時間攪拌した。注射器を経由して、乾燥THF(40 mL)中の5, 10 - エポキシド(51.6 g, 14.3 mmol)を添加し、その混合物を、室温で、1/2時間攪拌した。この時点で、この反応混合物の小アリコートを引き出し、飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、そして少量のEtOAcで抽出した。その有機層のTLC(CH_2Cl_2 中の10%アセトン)により、出発物質が存在していないことが明らかとなった。この反応混合物に、飽和 NH_4Cl 溶液(約100 mL)を添加し、そして、混合物を室温で1/2時間攪拌し、この冷却器の上部に部分真空を適用することにより、このゴム製セブタムを通して挿入した6インチ針を経由して、この反応混合物から空気を引き出した(銅を酸化した)。このフラスコの内容物を H_2O で希釈し(約250 mL)、そして CH_2Cl_2 (3×)で抽出した。その有機画分を、飽和 NH_4Cl 溶液(1×)、 H_2O (1×)、ブライン(1×)で洗浄し、次いで、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。その有機画分を濾過し、そして真空中で濃縮して、オイル26.8 gを得た。この物質をフラッシュカラムに入れ、そして CH_2Cl_2 中の10%アセトンを使用して溶出すると、収率63.87%で、灰白色固形物として、5.25 gの54が得られた; 融点 = 211 ~ 214 (封管)。

【0154】

【数54】

FTIR (KBr, 拡散

反射率) ν_{max} 3508, 2933, 2790, 1609 1511, 1441, 1365, 1234 cm^{-1} . NMR ($CDCl_3$) δ

0.45 (s, 3 H, C18- CH_3), 1.38 (s, 3 H, C21- CH_3), 3.05 - 3.2 (m, 4 H, -N-(CH_2) $_2$ -), 3.8 - 4.05 (m, 8 H, 3- CH_2 -), 4.1 (d, 1 H, C11 α -CH), 6.8 - 7.1 (dd, 4 H, 芳族-CH's).
 分析計算値 ($C_{35}H_{45}O_6N$): C, 72.51; H, 8.52; N, 2.41. 実験値: C, 71.84; H, 8.60; N, 2.46. MS (EI) m/z (相対強度): 579 (M^+).

(工程2 17 - ヒドロキシ - 11 - [4 - (N - ピペリジノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン(63))

1 / 2 時間にわたって、EtOH (120 mL) および H₂SO₄ (8 . 5 %、15 mL) の混合物に窒素を泡立たせて、酸素を除去した。攪拌しつつ、固形物として、グリニヤール付加物 (54、4 . 0 g、6 . 89 mmol) を添加した。この混合物を、油浴 (これは、1 / 2 時間にわたって、95 °C まで予備加熱した) に入れた。この混合物を、氷浴中にて冷却し、そして飽和 K₂CO₃ (pH = 約 10) でクエンチした。この反応混合物を H₂O で希釈し (250 mL)、そして CH₂Cl₂ (3 ×) で抽出した。その有機画分を、飽和 NaHCO₃ (1 ×)、H₂O (1 ×)、ブライン (1 ×) で洗浄し、合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、そして真空中で濃縮して、泡状物 3 . 35 g を得た。この物質を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (これは、CH₂Cl₂ 中の 10 % アセトンを使用する) により精製して、粗生成物 (63) 2 . 95 g を得、これを、CH₂Cl₂ およびエーテルから結晶化して、収率 61 . 4 % で、2 個のクロップで、灰白色結晶性生成物 (63) 2 . 45 g を得た ; 融点 = 219 ~ 221 °C。

【 0155 】

【 数 55 】

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{max} 3433, 2942, 1708, 1654, 1605, 1512, 1234 cm⁻¹. NMR (CDCl₃) δ 0.45 (s, 3 H, C18-Me), 2.25 (s, 3 H, C21-Me), 3.05 - 3.2 (m, 4 H, -N-(CH₂)₂-), 4.35 (d, 1 H, C11 α -CH), 5.75 (s, 1 H, C4-CH=), 6.8 - 7.0 (dd, 4 H, 芳香族-CH). MS (EI) m/z (相対強度): 161 (100), 174 (11.43), 473 (75.71, M⁺). 分析計算値 (C₃₁H₃₉O₃N): C, 78.61; H, 8.30; N, 2.96. 実測値: C, 77.59; H, 8.29; N, 3.03.

(工程 3 標的化合物 71 の調製)

ジケトン (63、1 . 7 g、3 . 59 mmol) を、CH₂Cl₂ (50 mL) に溶解し、そして氷浴中にて、0 °C まで冷却した。別の丸底フラスコにて、無水トリフルオロ酢酸 (15 . 11 g、71 . 78 mmol) および酢酸 (4 . 75 g、71 . 78 mmol) を、CH₂Cl₂ (100 mL) に添加し、乾燥窒素でフラッシュし、そして室温で、1 / 2 時間攪拌した。この混合した無水物を、次いで、氷浴に入れ、そして 0 °C まで冷却した。この冷混合無水物溶液を、次いで、このステロイド溶液に添加し、そして p - トルエンスルホン酸 (628 mg、3 . 3 mmol) で処理した。この反応混合物を、0 °C で、2 時間攪拌した。その反応物を、飽和 K₂CO₃ (pH = 約 10) でクエンチし、H₂O で希釈し、そして CH₂Cl₂ (3 ×) で抽出した。その有機層を、H₂O (2 ×) およびブライン (1 ×) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、粗物質 3 . 38 g を得た。フラッシュカラム (これは、CH₂Cl₂ 中の 10 % アセトンを使用する) にかけることにより、収率 54 . 1 % で、灰白色固形物として、1 . 66 g の 71 が得られた。粗生成物 71 を、CH₂Cl₂ および Et₂O から再結晶した。この物質は、CH₂Cl₂ を保持しており、加熱ピストル中で、真空中で、5 日間にわたって、ベンゼンを還流しつつ乾燥して、収率 48 . 4 % で、灰白色固形物として、895 mg の 71 を得た ; 融点 = 175 ~ 182 °C (封管)。

【 0156 】

【数 5 6】

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{max} 2936, 1733, 1717, 1654, 1609, 1512, 1450, 1372, 1259, 1235 cm^{-1} . NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.340 (s, 3 H, C18-Me), 2.091 (s, 3 H, C17-OAc), 2.131 (s, 3 H, C21- CH_3), 3.120 (m, 4H, -N-(CH_2) $_2$ -), 4.370 (m, 1 H, C11 α -CH), 5.778 (s, 1H, C4-CH=) δ 6.810 - 7.000 (m, 4 H, 芳香族 -CH's). MS(ESI) m/z (相対強度): 161(100); 174(11.11); 315 (M^+ , 59.72).

10

Waters NovaPak C_{18} カラムでの逆相 HPLC (これは、260 nm で、1 mL / 分の流速で、0.05% TEA と共に、70 : 30 の比の MeOH : H_2O で溶出した) により、純度が 99.5% であることが明らかになった。

【0157】

【数 5 7】

Anal. Calcd. for $C_{31}H_{41}O_4N \cdot \frac{1}{2}EtOH$: C, 76.86; H, 8.01; N, 2.72. Found: C, 76.64; H, 8.06; N, 2.69.

20

(実施例 19)

本実施例は、17 - アセトキシ - 11 - [4 - (N - モルホリノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (72) (図 4) の調製および特性を説明する。

【0158】

(工程 1 3, 20 - ビス - エチレンジオキシ - 5, 17 - ジヒドロキシ - 11 - [4 - (N - モルホリノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 9 - エン (55))

30

マグネシウム (0.90 g、37.02 mmol) を、250 mL ミットラスコ (これは、マグネチックスターラーおよび還流冷却器を備え付けた) に添加した。ヨウ素結晶を添加し、続いて、乾燥 THF (20 mL) および数滴の 1, 2 - ジブロモエタンを添加した。次いで、N - (4 - プロモフェニル) モルホリン (Jones, D. H., J. Chem. Soc. (C), 132 ~ 137 (1971)) (7.8 g、32.21 mmol) の乾燥 THF (30 mL) 溶液を添加し、その混合物を、窒素下にて攪拌し、そして還流状態まで加熱した。45 分間攪拌した後、このマグネシウムの殆どは、反応した。この反応物を室温まで冷却し、そして固形塩化銅 (I) (0.32 g、32.3 mmol) を添加し、続いて、1/2 時間後、5, 10 - エポキシド (51, 2.7 g、6.45 mmol) の乾燥 THF (20 mL) 溶液を添加した。この反応混合物を、室温で、1 時間攪拌し、次いで、氷浴中にて、0 まで冷却し、そして飽和 NH_4Cl 溶液 (約 10 mL) を添加することにより、クエンチした。激しく攪拌して、1/2 時間にわたって、この反応混合物から空気を引き出して、Cu (I) を Cu (II) に酸化した。この混合物を CH_2Cl_2 (3x) で抽出し、その有機画分を、 H_2O (3x) で洗浄した。この有機画分を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、残留物 8 g を得た。この物質をエーテルで倍散すると、灰白色固形物として、純粋な付加物 (55, 2.1 g) が得られた。その母液を、真空中で濃縮し、その残留物をフラッシュクロマトグラフィー (20% アセトン / CH_2Cl_2) で精製して、追加の生成物 (55) 0.6 g を得た。55 の全収量は、収率 72% で、2.7 g であった；融点 = 243 ~ 24

40

50

5
【 0 1 5 9 】
【 数 5 8 】

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{\max} 3578, 3539, 2978, 2949, 2887, 2868, 2821, 1610, 1511 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.450 (s, 3 H, C18-CH₃), 1.377 (s, 3 H, C21-CH₃), 3.110 (m, 4 H, モルホリノ-O-CH₂CH₂N-), 3.789-4.039 (m, 10 H, C3-CH₂, C20-CH₂, モルホリノ-O-CH₂CH₂N-), 4.202 (d, 1 H, J=6.9 Hz, C11 α -CH), 6.791 (d, 2 H, J=8.7, 3', 5' 芳香族-CH's), 7.107 (d, 2 H, J=2', 6' 芳香族-CH's). MS (EI) m/z (相対強度): 581 (M^+ , 11.0), 563 (8.6), 366 (2.5), 163 (18.5), 87 (100.0). 分析計算値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_7 \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$): C, 68.79; H, 8.20; N, 2.36. 実測値: C, 68.84; H, 8.01; N, 2.36.

10

(工程2 17 - ヒドロキシ - 11 - [4 - (N - モルホリノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 20 - ジオン (64))

グリニヤール付加物 (55、2.56 g、4.4 mmol) の EtOH (80 mL) 懸濁液を、約 1 / 2 時間にわたって、そこを通過して窒素を泡立たせることにより、脱酸素した。類似の脱酸素 8.5 % H_2SO_4 溶液 (8 mL、12.75 mmol) を添加し、得られた透明な溶液を、窒素下にて、還流状態まで加熱した。25分後、TLC (20 % アセトン / CH_2Cl_2 ; 濃 NH_4OH でオーバースポットした) により、反応が完結したことが明らかとなった。この反応混合物を、氷浴中にて、0 °C まで冷却し、 H_2O (約 100 mL) で希釈し、そして濃 NH_4OH 溶液を使用して、約 8.0 の pH まで調節した。得られた懸濁物を CH_2Cl_2 (3 ×) で抽出した。その有機画分を、 H_2O (2 ×) で洗浄し、 Na_2SO_4 で濾過し、合わせ、そして真空中で濃縮して、黄色泡状物 2.2 g を得た。この物質をエーテルで倍散すると、収率 86 % で、白色固形物として、純粋な 17 - ヒドロキシ化合物 (64、1.8 g) が得られた ; 融点 = 218 ~ 220 °C。

20

【 0 1 6 0 】

30

【 数 5 9 】

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{\max} 3426, 2950, 2852, 1710, 1652, 1580, 1511 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.450 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.255 (s, 3 H, C21-CH₃), 3.115 (m, 4 H, モルホリノ-OCH₂CH₂N-), 3.843 (m, 4 H, モルホリノ-OCH₂CH₂N-), 4.373 (d, 1 H, J=7.2 Hz, C11 α -CH), 5.763 (s, 3 H, C4-CH=), 6.804 (d, 2 H, J=8.7 Hz, 3', 5' 芳香族-CH's), 7.028 (d, 2 H, J=8.7 Hz, 2', 6' 芳香族-CH's). MS (EI) m/z (相対強度): 475 (M^+ , 58.5), 374 (4.9), 322 (5.4), 176 (14.2), 163 (100.0). 分析計算値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NO}_4 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$): C, 75.47; H, 7.85; N, 2.93. 実測値: C, 75.46; H, 7.90; N, 3.04.

40

(工程3 標的化合物 72 の調製)

窒素下にて、無水トリフルオロ酢酸 (14.9 g、70.94 mmol)、氷酢酸 (4.31 g、71.7 mmol) および乾燥 CH_2Cl_2 (25 mL) を合わせ、そして室温で、1時間攪拌した。トルエンスルホン酸一水和物 (0.7 g、3.68 mmol) を添加し、その混合物を、氷浴中にて、0 °C まで冷却した。17 - ヒドロキシ化合物 (64、1.66 g、3.49 mmol) の乾燥 CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液を添加し、その反応混合物を、0 °C で、攪拌し、そして TLC (20 % アセトン / CH_2Cl_2 、濃 NH_4OH) により、反応が完結したことが明らかとなった。この反応混合物を、氷浴中にて、0 °C まで冷却し、 H_2O (約 100 mL) で希釈し、そして濃 NH_4OH 溶液を使用して、約 8.0 の pH まで調節した。得られた懸濁物を CH_2Cl_2 (3 ×) で抽出した。その有機画分を、 H_2O (2 ×) で洗浄し、 Na_2SO_4 で濾過し、合わせ、そして真空中で濃縮して、白色固形物として、純粋な 72 (1.1 g) が得られた ; 融点 = 218 ~ 220 °C。

50

4 OHでオーバースポットした)でモニターすると、1時間後に反応が完結したことが明らかとなった。この混合物を、 H_2O (約10 mL)で希釈し、0 でさらに15分間攪拌し、次いで、(pH紙を使用して)濃 NH_4OH 溶液(約16 mL)を滴下して、pHを約8に注意深く調節した。この混合物を H_2O (約200 mL)で希釈し、そして CH_2Cl_2 (3×)で抽出した。その有機画分を水(3×)で洗浄し、 Na_2SO_4 で濾過し、合わせ、そして真空中で濃縮して、黄色泡状物として、残留物1.8 gを得た。この物質を、フラッシュクロマトグラフィー(10%アセトン/ CH_2Cl_2)で精製し、続いて、エーテルで倍散して、収率67.5%で、灰白色固形物として、純粋な17 - アセテート(72) 1.2 gが得られた。NMRにより分析すると、この物質は、大部分のエーテルを保持していることが明らかとなり、これは、真空中で153 で乾燥することにより、除去できた；融点=194~196。

【0161】

【数60】

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{max} 2950, 2885, 1738, 1710, 1663, 1608, 1513 cm^{-1} . NMR ($CDCl_3$) δ 0.342 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.096 (s, 3 H, C21-CH₃), 2.132 (s, 3 H, C17 α -OAc), 3.116 (m, 4 H, モリホリン-OCH₂CH₂N), 3.847 (m, 4 H, モリホリン-OCH₂CH₂N), 4.398 (d, 1 H, J=6.9 Hz, C11 α -CH), 5.785 (s, 1 H, C4-CH=), 6.810 (d, 2 H, J=8.7 Hz, 3', 5' 芳香族-CH's), 7.030 (d, 2 H, J=8.7 Hz, 2', 6' 芳香族-CH's). MS (EI) m/z (相対強度): 517 (M^+ , 51.2), 442(5.1), 414(6.6), 176(16.0), 163(100.0). 分析計算値 ($C_{32}H_{39}NO_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$): C, 74.04; H, 7.60; N, 2.70. 実測値: C, 74.04; H, 7.60; N, 2.84.

Waters NovaPak C₁₈でのHPLC(これは、=302 nmで、1 mL/分の流速で、0.05 Mの KH_2PO_4 緩衝液、pH=3.0/ CH_3CN (55:45)で溶出した)により、この物質は、純度が99%より高く、その保持時間(t_R)は、8.7分間であることが明らかになった。

【0162】

(実施例20)

本実施例は、17 - アセトキシ - 11 - (4 - アセチルフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン(73)(図4)の調製および特性を説明する。

【0163】

(工程13, 20 - ビス - エチレンジオキシ - 5, 17 - ジヒドロキシ - 11 - [4 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 9 - エン(56):)

マグネシウムターニング(435 mg、17.9 mmol)を、100 mL丸底二ツ口フラスコ(これは、還流冷却器、磁気攪拌棒およびゴム製セプタムを備え付けた)に秤量して入れた。ヨウ素の小結晶を添加し、その系を、乾燥窒素でフラッシュし、そして火炎乾燥した。この系を室温まで冷却した後、注射器を通して、新たに蒸留したTHF(20 mL)を導入し、続いて、少量(約0.1 mL)の乾燥ジブロモエタンを導入した。反応の証拠(I_2 の色の消失、金属表面上での気泡形成)が観察された後、注射器を通して、4 - プロモアセトフェノンのケタール(Detty, M. R.ら、J. Am. Chem. Soc., 105:875~882(1983年);およびRao, P. N.ら、Steroids, 63:523~530(1998年)を参照)(435 g、17.9 mmol)の乾燥THF(10 mL)溶液を添加した。この混合物を、次いで、温水浴中に、2時間攪拌した。(35分後、白色沈殿物が形成されて反応混合物が濃厚化するにつれて

、THF (10 mL) を追加した)。この反応物を室温まで冷却し、そして塩化銅 (I) (177 mg、1.79 mmol) を添加し、その混合物を、室温で、1/2 時間攪拌した (この沈殿物は、この塩化銅の添加と共に、溶液に戻った)。注射器を通して、乾燥 THF (10 mL) 中の 5, 10 - エポキシド (51、1.5 g、3.58 mmol) を添加し、その反応混合物を、室温で、45 分間攪拌した。この時点で、TLC (CH₂Cl₂ 中の 10% アセトン) により、出発物質が存在していないことが明らかとなった。飽和 NH₄Cl 溶液 (約 20 mL) を添加し、その混合物を、室温で、1/2 時間攪拌しつつ、その間、この反応混合物を通して空気を引き出し、銅を酸化した。このフラスコの内容物を H₂O (約 100 mL) で希釈し、そして CH₂Cl₂ (3×) で抽出した。その有機画分を、飽和 NH₄Cl 溶液 (1×)、H₂O (1×) およびブライン (1×) で洗淨し、次いで、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、オイルを得た。このオイルをフラッシュカラム (CH₂Cl₂ 中の 10% アセトン) で精製すると、安定な白色発泡体 1.3 g が得られた。この物質をエーテルから結晶化して、収率 42.3% で、白色結晶固形物として、880 mg の 56 が得られた；融点 = 185 ~ 188。FTIR (KBr、拡散反射率) ν_{max} 3501、2940、1609、1443、1371、1181 および 1042 cm⁻¹。NMR (CDCl₃) δ 0.45 (s、3H、C18 - CH₃)、1.4 (s、3H、C11 - におけるアセトフェノンのエチレンケタールの CH₃)、1.6 (s、3H、C21 - CH₃)、3.6 ~ 4.2 (br m、12H、C3 - および C20 - ケタールならびに C11 - におけるアセトフェノンのケタール)、4.3 (br d、1H、C11 - CH)、および 7.05 ~ 7.47 (dd、4H、芳香族 - CH)。MS (EI) m/z (相対強度) : 582 (M⁺)。分析計算値 C₃₄H₄₆O₈ : C, 70.08 ; H, 7.96。実測値 : C, 70.00 ; H, 8.05。

【0164】

(工程 2 17 - ヒドロキシ - 11 - (4 - アセチルフェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (65) :)

1/2 時間にわたって、EtOH (25 mL) および 8.5% H₂SO₄ (2.5 mL) の混合物に窒素をバブリングして、酸素を除去した。攪拌しつつ、固形物として、グリニヤール付加物 (57、750 mg、1.28 mmol) を添加した。この混合物を、油浴 (これは、95℃ まで予備加熱した) に 1 時間入れた。この混合物を、氷浴中にて冷却し、そして飽和 K₂CO₃ で pH を約 10 にして、クエンチした。この混合物を H₂O (125 mL) で希釈し、そして CH₂Cl₂ (3×) で抽出した。その有機画分を、飽和 NaHCO₃ (1×)、H₂O (1×)、ブライン (1×) で洗淨し、合わせ、そして無水 Na₂SO₄ で乾燥した。この物質を、真空中で濃縮して、オイルとして、600 mg の 65 を得た。この物質を、フラッシュカラム (CH₂Cl₂ 中の 10% アセトン) で精製して、560 mg の 65 を得た。この物質を、CH₂Cl₂ およびエーテルから結晶化して、収率 85.9% で、白色固形物として、475 mg の 65 を得た；融点 = 112 ~ 115℃ で発泡体 / ハニカム。FTIR (KBr、拡散反射率) ν_{max} 3390、2976、1709、1679、1655、1601、1360 および 1275 cm⁻¹。NMR (CDCl₃) δ 0.4 (s、3H、C18 - CH₃)、2.25 (s、3H、C21 - CH₃)、2.6 (s、3H、11 - 4 - フェニルアセチル CH₃)、3.25 (s、1H、C17 - OH)、4.5 (br d、1H、C11 - CH)、5.8 (s、1H、C4 - CH =) および 7.2 ~ 8.0 (dd、4H、芳香族 - CH)。MS (EI) m/z (相対強度) : 432 (M⁺、88.7)、414 (11.3)、389 (25.4)、371 (21.1)、346 (100.0)、331 (46.5)、319 (22.5)、280 (15.5)、235 (16.9)、200 (14.1)、147 (18.3)、133 (18.3)、115 (12.7)、105 (15.5) および 91 (21.1)。

【0165】

(工程 3 標的化合物 73 の調製 :)

トリケトン (65、375 mg、0.87 mmol) を、 CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解し、そして氷浴中にて、0℃まで冷却した。別の丸底フラスコにて、無水トリフルオロ酢酸 (3.65 g、17.3 mmol) および酢酸 (1.14 g、17.3 mmol) を、 CH_2Cl_2 (10 mL) に添加し、乾燥窒素でフラッシュし、そして室温で、1/2 時間攪拌した。この混合した無水物を、次いで、氷浴に入れ、そして0℃まで冷却した。この冷混合無水物溶液を、次いで、トリケトン (65) 溶液に添加し、そして p-トルエンスルホン酸 (152 mg、0.79 mmol) で処理した。この反応混合物を、0℃で、45 分間攪拌した。その反応物を、飽和 K_2CO_3 (pH = 10) でクエンチし、 H_2O で希釈し、そして CH_2Cl_2 (3x) で抽出した。その有機層を合わせ、 H_2O (2x)、ブライン (1x) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、425 mg の粗製物 73 を得た。粗生成物 73 をフラッシュカラム (CH_2Cl_2 中の 10% アセトン) で精製して、340 mg の化合物 73 を得た。 CH_2Cl_2 およびエーテルから結晶化すると、収率 73.96% で、白色固形物として、305 mg の 73 が得られた；融点 = 243 ~ 246℃。

【0166】

Waters Nova Pak C_{18} カラム (これは、1 mL / 分の流速で、70 : 30 の比の MeOH : H_2O で溶出した) での逆相 HPLC により、 $\lambda = 260 \text{ nm}$ で分析すると、それは、99.6% の純度であることが明らかになった。FTIR (KBr、拡散反射率) max 2791、1729、1712、1681、1595、1362、および 1257 cm^{-1} 。NMR (CDCl_3) 0.3 (s、3H、 C18-Me)、2.10 (s、3H、 C17-OAc)、2.15 (s、3H、 C21-CH_3)、2.55 (s、3H、11-4-フェニルアセチル CH_3)、4.5 (br d、1H、 C11-CH)、5.8 (s、1H、 C4-CH=) および 7.2 ~ 8.0 (dd、4H、芳香族-CH)。MS (EI) m/z (相対強度) : 474 (M^+ 、2.8)、414 (36.6)、399 (14.0)、389 (8.5) および 371 (100)。分析計算値 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_5$ 1/2 Et_2O : C, 74.85 ; H, 7.44。実測値 : C, 74.94 ; H, 7.19。

【0167】

(実施例 21)

本実施例は、17-アセトキシ-11-(4-メチルチオフェニル)-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオン (74) (図 4) の調製および特性を説明する。

【0168】

(工程 13, 20-ビス-(エチレンジオキシ)-5,17-ジヒドロキシ-11-(4-メチルチオフェニル)-19-ノルプレグナ-9-エン (57) :)
マグネシウム (290 mg、11.9 mmol) を、100 mL 丸底二ツ口フラスコ (これは、還流冷却器、マグネチックスターラーおよびゴム製セプタムを備え付けた) に秤量して入れた。ヨウ素の小結晶を添加し、その系を、乾燥窒素でフラッシュした。この系 + 内容物を、窒素下にて、火炎乾燥した。この系を室温まで冷却し、そして注射器を通して、新たに蒸留した THF (20 mL) を添加した。少量 (約 0.1 mL) の乾燥ジプロモエタンを添加し、この混合物を、室温で、攪拌した。反応の証拠 (I_2 の色の消失、マグネシウム表面上での気泡形成) が観察された後、注射器を通して、4-プロモチオアニソ-ル (Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin) から入手できる) (2.43 g、11.9 mmol) の乾燥 THF (10 mL) 溶液を添加した。この混合物を、次いで、温水浴中にて、1.5 時間攪拌し、その時点の後に、その金属マグネシウムの大部分は、反応した。この混合物を室温まで冷却し、そして固形物として、塩化銅 (I) (118 mg、1.19 mmol) を添加し、その混合物を、室温で、1/2 時間攪拌した。注射器を通して、乾燥 THF (10 mL) 中の 5,10-エポキシド (51、1.0 g、2.38 mmol) を添加し、その混合物を、室温で、1 時間攪拌した。この時点で、この反応混合物を小アリコートを引き出し、飽和

NH₄Cl 溶液でクエンチし、そして少量の EtOAc で抽出した。その有機層の TLC (CH₂Cl₂ 中の 10% アセトン) により、出発物質が存在していないことが明らかとなった。この反応混合物に飽和 NH₄Cl 溶液 (20 mL) を添加し、その混合物を、室温で、1/2 時間攪拌しつつ、その間、この冷却器の上部に部分真空を適用することにより、このゴム製セプタムを通して挿入した 6 インチ針を通して、この反応混合物を通して空気を引き出し (銅を酸化した)。このフラスコの内容物を H₂O (約 100 mL) で希釈し、そして CH₂Cl₂ (3 ×) で抽出した。その有機画分を、飽和 NH₄Cl 溶液 (1 ×)、H₂O (1 ×)、ブライン (1 ×) で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その有機画分を濾過し、そして真空中で濃縮して、オイルとして、5.75 g の 57 を得た。このオイルをフラッシュカラムに入れ、そして CH₂Cl₂ 中の 10% アセトンで溶出すると、白色安定発泡体として、850 mg の 57 が得られた。この発泡体をエーテルから結晶化して、白色固形物として、675 mg の 57 を得た; 融点 = 158 ~ 159。FTIR (KBr、拡散反射率) max 3571、3539、2944、1490、1447、1190 および 1076 cm⁻¹。NMR (CDCl₃) 0.45 (s、3H、C18-CH₃)、1.36 (s、3H、C21-CH₃)、2.45 (s、3H、C11-4-CH₃S-フェニル)、3.8~4.1 (br m、8H、C3-および C20-ケタール)、4.25 (br d、1H、C11-CH) および 7.17 (s、4H、芳香族-CH)。MS (EI) m/z (相対強度): 542 (M⁺)。分析計算値 C₃₁H₄₂O₆S: C, 68.60; H, 7.80; S, 5.91。実測値: C, 68.52; H, 7.76; S, 5.84。

【0169】

(工程 2 17 - ヒドロキシ - 11 - (4 - メチルチオフェニル) - 19 - ノルブレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (66):)

1/2 時間にわたって、EtOH (20 mL) および 8.5% H₂SO₄ (2.0 mL) の混合物に窒素をバブリングして、酸素を除去した。攪拌しつつ、固形物として、グリニヤール付加物 (57、500 mg、0.92 mmol) を添加した。この混合物を、油浴 (これは、95 °C まで予備加熱した) に 1/2 時間入れた。この混合物を、氷浴中にて冷却し、そして飽和 K₂CO₃ (pH = 10) でクエンチした。この反応混合物を H₂O (125 mL) で希釈し、そして CH₂Cl₂ (3 ×) で抽出した。その有機画分を、飽和 NaHCO₃ (1 ×)、H₂O (1 ×)、ブライン (1 ×) で洗浄し、合わせ、次いで、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。それを、真空中で濃縮して、オイルとして、500 mg の 66 を得た。このオイルを、フラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 10% アセトン) により精製して、350 mg の粗 66 を得た。CH₂Cl₂ およびエーテルから結晶化すると、白色の結晶性生成物として、330 mg の 66 を得た; 融点 = 102 ~ 106 °C で発泡体 / ハニカム。FTIR (KBr、拡散反射率) max 3409、2975、2887、1707、1650、1608、1493 および 1207 cm⁻¹。NMR (CDCl₃) 0.45 (s、3H、C18-CH₃)、2.25 (s、3H、C21-CH₃)、2.5 (s、3H、11-4-CH₃S-フェニル)、3.1 (s、1H、C17-OH)、4.4 (br d、1H、C11-CH)、5.8 (s、1H、C4-CH=) および 6.95~7.3 (dd、4H、芳香族-CH)。MS (EI) m/z (相対強度): 436 (M⁺、100)、418 (14.1)、350 (76.1)、335 (35.2)、323 (16.9)、296 (14.1)、281 (16.9)、249 (16.9)、235 (39.4)、211 (18.3)、137 (87.3) および 91 (19.7)。分析計算値 C₂₇H₃₂O₃S: C, 74.28; H, 7.39。実測値: C, 73.01; H, 8.27。

【0170】

(工程 3 標的化合物 74 の調製:)

17 - ヒドロキシ化合物 (66、275 mg、0.63 mmol) を、CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解し、そして氷浴中にて、0 °C まで冷却した。別の丸底フラスコにて、無水トリフルオロ酢酸 (2.65 g、12.6 mmol) および酢酸 (0.83 g、12

10

20

30

40

50

、6 mmol)を、 CH_2Cl_2 (10 mL)に添加し、そしてこの混合物を窒素でフラッシュし、そして室温で、1/2時間攪拌した。この混合した無水物を、次いで、氷浴に入れ、そして0℃まで冷却した。この冷混合無水物溶液を、次いで、17-ヒドロキシ化合物(66)に添加し、そしてp-トルエンスルホン酸(110 mg、0.58 mmol)で処理した。この反応混合物を、0℃で、1時間攪拌した。その反応物を、飽和 K_2CO_3 (pH = 10)でクエンチし、 H_2O で希釈し、そして CH_2Cl_2 (3×)で抽出した。その有機層を、水(2×)、ブライン(1×)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、粗生成物として、320 mgの74を得た。17-アセテート(74)をフラッシュカラム(CH_2Cl_2 中の10%アセトン)で精製して、250 mgの74を得た。 CH_2Cl_2 およびエーテルから結晶化すると、収率70.5%で、白色固形物として、210 mgの純粋な74が得られた；融点 = 234 ~ 236℃。Waters Nova Pak C_{18} カラム(これは、1 mL/分の流速で、70 : 30の比のMeOH : H_2O で溶出した)でのHPLCにより、 $\lambda_{\text{max}} = 260 \text{ nm}$ で分析すると、それは、99.7%の純度であることが明らかになった。FTIR (KBr、拡散反射率) λ_{max} 943、1729、1713、1660、1594、1491、1438、1363および1258 cm^{-1} 。NMR (CDCl_3) δ 0.38 (s、3H、C18- CH_3)、2.10 (s、3H、C17-OAc)、2.15 (s、3H、C21- CH_3)、2.45 (s、3H、11-4- CH_3S -フェニル)、4.45 (d、1H、C11-CH)、5.8 (s、1H、C4-CH=)および7.0 ~ 7.35 (dd、4H、芳香族-CH)。MS (EI) m/z (相対強度) : 478 (M^+ 、28.2)、418 (28.2)、403 (28.2)、375 (100)、347 (11.3)、294 (15.5)、281 (8.5)、265 (18.3)、251 (42.3)、236 (15.5)、151 (18.3)、137 (60.6)および91 (9.9)。分析計算値 $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{S}$: C, 72.77 ; H, 7.16 ; S, 6.70。実測値 : C, 72.07 ; H, 7.07 ; S, 6.81。

【0171】

(実施例22)

本実施例は、17-メトキシ-11-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオン(97a)(図6)の調製および特性を説明する。

【0172】

(工程1 17-ヒドロキシ-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオン(92):)

窒素下にて、ジケタール(50、20.0 g、49.7 mmol)を、THF(333 mL)および H_2O (333 mL)の混合物に溶解し、続いて、トリフルオロ酢酸(1 L、13.46 mmol)に溶解した。この反応混合物を、次いで、室温で、2時間攪拌し、その時点の後、TLC(CH_2Cl_2 中の10%アセトン、濃 NH_4OH でオーバースポットした)により、反応が完結したことが明らかとなった。この反応混合物を、氷浴中にて、冷却し、そして約1時間にわたって、濃(29.5%) NH_4OH (862 mL、約13.46 mol)を滴下することにより、中和した。この反応混合物を H_2O (約500 mL)で希釈し、そして塩化メチレン(3×)で抽出した。その有機画分を、飽和 NaHCO_3 (1×)および H_2O (1×)、ブライン(1×)で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで濾過し、合わせ、そして真空中で濃縮した。その残留物をアセトン/ヘキサンから結晶化すると、収率76.8%で、白色結晶性固体として、12 gの純粋生成物92が得られた；融点 = 203 ~ 205℃。FTIR (KBr、拡散反射率) λ_{max} 3438、2950、1702、1642および1593 cm^{-1} 。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) δ 0.857 (s、3H、C18- CH_3)、2.289 (s、3H、C21- CH_3)および5.669 (s、1H、C4-CH=)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) : 14.703、23.901、25.341、25.714、27.515、27.615、30.260、30.765、33.470、36.971、39

. 086、47.846、50.696、89.565 (C17)、122.015 (C4)、125.440 (C10)、145.632 (C9)、157.339 (C5)、199.824 (C3) および 211.201 (C20)。MS (EI) m/z (相対強度): 314 (M^+ 、100)、296 (13.6)、271 (58.0)、213 (67.0) および 91 (35.9)。分析計算値 $C_{20}H_{26}O_3$: C, 76.40; H, 8.34。実測値: C, 76.23; H, 8.29。

【0173】

(工程2 17 - メトキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (93):)

17 - ヒドロキシジエンジオン (92、19 g、31.80 mmol) の CH_3CN (167 mL) 懸濁液を、窒素下にて、機械的に攪拌した。ヨウ化メチル (134 mL; 新たに開けた) を添加すると、直ちに、溶液が形成された。酸化銀 (8.1 g、35.0 mmol) を添加し、その結合部は、ヨウ化メチルの蒸発を防ぐために、十分にグリースを塗り、そのフラスコを箔で包んで、その内容物を光から保護した。この混合物を、穏やかな還流状態にし、その反応を、一晚、進行させた。翌朝、TLC (CH_2Cl_2 中の5%アセトン) で分析すると、事実上全ての出発物質が単一の極性が低い成分に転化されたことが明らかとなった。この反応物を室温まで冷却し、そして焼結したガラス製漏斗上で、セライト濾過ケーキで濾過した。その濾液を、真空中で蒸発させて、濃厚なシロップを回収した。沸騰 CH_3OH から結晶化すると、小さい白色結晶が得られた。これらの結晶をブフナー漏斗上に集め、冷 CH_3OH で粉碎し、そして真空中で乾燥して、5.74 g を回収した。その母液 (CH_2Cl_2 中の5%アセトン) をフラッシュクロマトグラフィーにかけると、追加物質 1.69 g が得られた。回収した全精製生成物は、収率 71.1% で、白色結晶として、7.43 g の 93 であった; 融点 = 154 ~ 155。FTIR (KBr、拡散反射率) m_{ax} 2952、1704、1660、1614 および 1583 cm^{-1} 。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 0.739 (s、3H、C18- CH_3)、2.164 (s、3H、C21- CH_3)、3.141 (s、3H、C17- OCH_3) および 5.672 (s、1H、C4- $CH=$)。 ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 14.264、23.156、23.431、23.775、25.547、25.753、26.431、27.445、30.755、30.793、37.054、39.220、47.243、51.348、52.258、96.714 (C17)、122.057 (C4)、125.228 (C10)、145.588 (C9)、157.192 (C5)、199.637 (C3) および 210.479 (C20)。MS (EI) m/z (相対強度): 328 (M^+ 、5.8)、285 (66)、253 (64) および 213 (100)。分析計算値 $C_{21}H_{28}O_3$: C, 76.79; H, 8.59。実測値: C, 76.64; H, 8.59。

【0174】

(工程3 3, 3 - エチレンジオキシ - 17 - メトキシ - 19 - ノルプレグナ - 5 (10), 9 (11) - ジエン - 20 - オン (94):)

窒素下にて、乾燥 CH_2Cl_2 (500 mL) 中の 17 - メトキシジオン (93、17.0 g、54.76 mmol)、トリエチルオルトホルメート (42.5 mL、250 mmol)、エチレングリコール (14 mL、250 mmol) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.5 g、2.6 mmol) の混合物を、室温で、2時間攪拌した。その時点の後、TLC (CH_2Cl_2 中の2%アセトン) により、1種の主生成物が形成されて出発物質が存在しないことが明らかとなった。この反応混合物を CH_2Cl_2 (約200 mL) で希釈し、そして飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (1x)、 H_2O (1x) およびブラインで洗浄した。その有機画分を無水硫酸ナトリウムで濾過し、合わせ、そして真空中で濃縮した。その残留物を、微量のピリジンを含む熱メタノールから再結晶すると、収率 84.1% で、白色固形物として、16.2 g の純粋な 3 - ケタール 94 が得られた; 融点 = 123 ~ 125。FTIR (KBr、拡散反射率) m_{ax} 2927 および 1705 cm^{-1} 。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 0.553 (s、3H、C

18 - CH₃)、2.147 (s、3 H、C21 - CH₃)、3.147 (s、3 H、C17 - OCH₃)、3.983 (s、4 H、C3 - ケタール) および 5.568 (br s、1 H、C11 - CH =)。 ¹³C NMR (CDCl₃) : 15.746、23.123、24.026、24.570、26.422、27.972、31.150、31.298、31.839、38.233、41.238、46.079、47.391、52.318、64.325、64.448、96.792、108.131、117.907、126.081、129.914 および 135.998 (信号 / ノイズ比は、約 210 ppm で、C20 を覆い隠した)。分析計算値 C₂₃H₃₂O₄ : C, 74.16 ; H, 8.66。実測値 : C, 74.16 ; H, 8.68。

【0175】

(工程 4 3, 3 - エチレンジオキシ - 5 , 10 - エポキシ - 17 - メトキシ - 19 - ノルプレグナ - 9 (11) - エン - 20 - オン (95) :)

CH₂Cl₂ (70 mL) 中のヘキサフルオロアセトン三水和物 (4.0 mL、28.7 mmol) の激しく攪拌した混合物 (これは、氷浴中にて、0 まで冷却した) に、過酸化水素 (30 %、3.0 mL、29.3 mmol) を添加した。0 で 1 / 2 時間攪拌した後、固形 Na₂HPO₄ (2.1 g、14.8 mmol) を添加し、続いて、3 - ケタール (94、7.0 g、18.8 mmol) の CH₂Cl₂ (70 mL) 溶液 (これは、0 まで予め冷却した) を添加した。次いで、この混合物を、5 で、一晩攪拌した。この反応混合物を、CH₂Cl₂ (約 200 mL) で希釈し、そして 10 % Na₂SO₃ 溶液 (1 x) および H₂O (2 x) で洗浄した。その有機画分を、無水 Na₂SO₄ で濾過し、合わせ、そして真空中で濃縮して、定量的収率で、白色発泡体として、7.29 g の 95 を得た。この 5 , 10 - エポキシドをエーテル / ペンタンまたは CH₂Cl₂ とペンタンとの混合物で粉碎することにより結晶化して取り出す試みは、成功しなかった。NMR で分析すると、この 5 , 10 - エポキシドおよび 5 , 10 - エポキシドの 4 : 1 混合物が明らかとなった。NMR (300 MHz、CDCl₃) : 0.554 (s、3 H、C18 - CH₃)、2.139 (s、3 H、C21 - CH₃)、3.8 ~ 4.0 (m、4 H、C3 - ケタール CH₂)、5.845 (m、0.2 H、 - エポキシドの C11 - CH =) および 6.034 (m、0.8 H、 - エポキシドの C11 - CH =)。

【0176】

(工程 5 3, 3 - エチレンジオキシ - 5 - ヒドロキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル] - 17 - メトキシ - 19 - ノルプレグナ - 9 (10) - エン - 20 - オン (96 a) :)

2.0 L の三口フラスコ (これは、機械攪拌機、添加漏斗および冷却器を備え付けた) に、マグネシウム (2.49 g、102.45 mmol) を添加した。この系を窒素でフラッシュし、そして火炎乾燥した。冷却後、乾燥 THF (100 mL) および 1, 2 - ジプロモエタン (0.2 mL) を添加した。この混合物を、窒素下にて攪拌し、そして反応の形跡が認められるまで、温水浴中にて、加熱した。次いで、この添加漏斗を通して、4 - ブロモ - N, N - ジメチルアニリン (18.81 g、94 mmol) の乾燥 THF (100 mL) 溶液を添加し、この混合物を、攪拌し、そして反応が開始するまで、温水浴中にて加熱した。固形塩化銅 (I) (1.86 g、18.8 mmol) を添加し、続いて、1 / 2 時間後、4 : 1 エポキシド混合物 (95、7.29 g、18.8 mmol = この 5 , 10 - エポキシド混合物 5.47 g (14.10 mmol) であると推定される) の乾燥 THF (125 mL) 溶液を添加した。この反応混合物を、室温で、1.5 時間攪拌し、次いで、飽和 NH₄Cl 溶液 (250 mL) を添加することにより、クエンチした。銅 (I) を銅 (II) に酸化するために、激しく攪拌しつつ、1 / 2 時間にわたって、この反応混合物を通して、空気を引き出した。この混合物を、次いで、エーテル (3 x) で抽出した。その有機画分を H₂O (3 x) で洗浄し、合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、青緑色のオイルとして、残留物 14.5 g を得た。この物質を、フラッシュクロマトグラフィー (これは、CH₂Cl₂ に続いて CH₂

CH_2Cl_2 中の 4 % アセトンを使用する) により精製して、4 : 1 の 比に基づいて、収率 62.7 % で、灰色発泡体として、4.4 g の純粋な化合物 96a を得た。FTIR (KBr、拡散反射率) max 3526、2944、1707、1613、および 1518 cm^{-1} 。NMR (300 MHz、 CDCl_3) 0.223 (s、3H、C18- CH_3)、2.155 (s、3H、C21- CH_3)、2.894 (s、6H、N(CH_3)₂)、3.105 (s、3H、C17- OCH_3)、3.896 ~ 3.995 (m、4H、C3-ケタール CH_2)、4.255 (m、1H、C11-CH)、6.624 (d、2H、 $J = 9.0 \text{ Hz}$ 、3'、5' 芳香族-CH)、および 7.03 (d、2H、 $J = 9.0 \text{ Hz}$ 、2'、6' 芳香族-CH)。分析計算値 $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_5 \cdot 1/5 \text{H}_2\text{O}$: C, 72.54; H, 8.52; N, 2.73。実測値 : C, 72.36; H, 8.52; N, 2.52。

10

【0177】

(工程 6 標的化合物 97a の調製 :)

窒素下にて、グリニヤール付加物 (96a、3.73 g、7.32 mmol) の THF (40 mL) 溶液を、 H_2O (40 mL) および氷 AcOH (120 mL) で処理した。室温で一晩攪拌した後、TLC (CH_2Cl_2 中の 5 % アセトン) により、加水分解が完結していないことが明らかとなった。この混合物を、温水浴中にて、1 時間にわたって、約 50 °C まで加熱し、その時点の後、TLC により、反応が完結したことが明らかとなった。この混合物を、氷浴中にて冷却し、そして濃 NH_4OH (141 mL) を添加して中和した。この混合物を、次いで、 H_2O (約 200 mL) でさらに希釈し、そして CH_2Cl_2 (3 ×) で抽出した。その有機画分を H_2O (2 ×) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で濾過し、合わせ、そして真空中で濃縮して、黄色発泡体として、残留物 4.0 g を得た。この混合物をフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 3 % アセトン) で精製して、発泡体として、純粋な表題化合物 (97a) 1.6 g を得たが、追加物質 1.2 g を伴っており、これは、僅かに高い R_f を有する副生成物で汚染されていた。沸騰ヘプタンから第一画分を結晶化すると、収率 36.6 % で、オフホワイトの固形物として、純粋な表題化合物 (97a、1.2 g) が得られた ; 融点 = 164 ~ 166 °C。FTIR (KBr、拡散反射率) max 2953、1707、1666、1614、1601 および 1520 cm^{-1} 。NMR (300 MHz、 CDCl_3) 0.297 (s、3H、C18- CH_3)、2.18 (s、3H、C21- CH_3)、2.903 (s、6H、N(CH_3)₂)、3.141 (s、3H、C17- OCH_3)、4.355 (d、1H、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、C11-CH)、5.745 (s、1H、C4-CH=)、6.638 (d、2H、 $J = 9.0 \text{ Hz}$ 、3'、5' 芳香族-CH) および 6.994 (d、2H、 $J = 9.0 \text{ Hz}$ 、2'、6' 芳香族-CH)。MS (EI) m/z (相対強度) : 447 (M^+ 、72.8)、372 (6.5)、251 (15.1)、134 (30.2) および 121 (100)。

20

30

【0178】

Waters Assoc. Nova Pak C_{18} カラム上の HPLC (これは、1 mL / 分の流速で、75 : 25 : 0.05 の MeOH / H_2O / Et_3N で溶出した) で、 $\lambda = 302 \text{ nm}$ で分析すると、9.00 分間の t_R で、化合物 97a が 98.33 % で純粋であることが明らかとなった。分析計算値 $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_3 \cdot 1/12 \text{H}_2\text{O}$: C, 77.56; H, 8.34; N, 3.12。実測値 : C, 77.59; H, 8.34; N, 3.10。

40

【0179】

(実施例 23)

本実施例は、17 - メトキシ - 11 - [4 - (N - ピペリジノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (97b) (図 6) の調製および特性を説明する。

【0180】

(工程 1 3, 3 - エチレンジオキシ - 5 - ヒドロキシ - 17 - メトキシ - 11

50

- [4 - (N - ピペリジノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 5 (10) , 9 (11)
- ジエン - 20 - オン (96b) :)

マグネシウム (845 mg、34.7 mmol) を、500 mL 丸底三ツ口フラスコ (これは、還流冷却器、マグネチックスターラーおよびゴム製セプタムを備え付けた) に添加した。ヨウ素の小結晶を添加し、その系を、窒素でフラッシュし、そして火炎乾燥した。冷却後、乾燥 THF (20 mL) および 1, 2 - ジブロモエタン (0.2 mL) を添加した。この混合物を、窒素下にて、攪拌し、そして反応の証拠が観察されるまで、温水浴中にて、加熱した。次いで、注射器を通して、N - (4 - プロモフェニル) ピペリジン (Veradro から、Synthesis, 447 ~ 450 (1991 年)) (8.35 g、34.7 mmol) の乾燥 THF (30 mL) 溶液を添加し、その混合物を、温水浴中にて、3.1 / 2 時間にわたって、攪拌し加熱した。固形塩化銅 (I) (688 mg、6.95 mmol) を添加し、続いて、1 / 2 時間後、エポキシド混合物 (95.2 g、6.95 mmol と推定される) の乾燥 THF (30 mL) 溶液を添加した。この反応混合物を、室温で、45 分間攪拌し、次いで、飽和 NH₄Cl 溶液を添加するとこにより、クエンチした。銅 (I) を銅 (II) に酸化するために、激しく攪拌しつつ、1 / 2 時間にわたって、この反応混合物を通して、空気を引き出した。この混合物を、次いで、CH₂Cl₂ (3 x) で抽出した。その有機画分を、飽和 NH₄Cl 溶液、H₂O およびブラインで洗浄し、合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、暗色オイルとして、残留物 11.3 g を得た。この物質を、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 5 % アセトン) により 2 回精製して、収率 32 % で、白色発泡体として、1.22 g のグリニヤール付加物 96b を得た ; 融点 = 126 ~ 131 (分解点) 。FTIR (KBr、拡散反射率) ν_{max} 3523、2938、1707、1610、1511 および 1447 cm⁻¹。NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.207 (s、3H、C18 - Me)、1.682 (m、6H、ピペリジンの - (CH₂)₃ -)、2.147 (s、3H、C21 - CH₃)、3.103 (s、3H、C17 - OCH₃)、3.05 ~ 3.2 (m、4H、- N (CH₂)₂ -)、3.8 ~ 4.05 (m、4H、C3 - ケタール)、4.23 (m、1H、C11 - CH) および 6.78 ~ 7.05 (dd、4H、芳香族 - CH)。MS (EI) m/z (相対強度) : 549 (M⁺、59.7)、531 (18.1)、174 (20.8)、161 (100) および 99 (11.1)。分析計算値 C₃₄H₄₇O₅N : C, 74.28 ; H, 8.62 ; N, 2.55。実測値 : C, 73.45 ; H, 8.51 ; N, 2.53。

【 0181 】

(工程 2 標的化合物 97b の調製 :)

窒素下にて、グリニヤール付加物 (96b、1.0 g、1.81 mmol) の THF (10 mL) 溶液を、H₂O (10 mL) および氷 HOAc (30 mL) で処理した。室温で一晩攪拌した後、TLC (CH₂Cl₂ 中の 5 % アセトン) により、脱ケタール化および脱水が完結していないことが明らかとなった。この反応混合物を、温水浴中にて、2 時間にわたって、約 50 °C まで加熱し、その時点の後、TLC により、反応が完結したことが明らかとなった。この反応混合物を、氷浴中にて、冷却し、そして濃 NH₄OH (約 35 mL) を添加して中和した。この混合物を、次いで、H₂O (約 100 mL) でさらに希釈し、そして CH₂Cl₂ (3 x) で抽出した。その有機画分を、H₂O、ブラインで洗浄し、合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、そして真空中で濃縮して、泡状物 900 mg を得た。その粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 5 % アセトン) により精製して、泡状物として、630 mg の標的化合物 97b を得た。EtOH から化合物 97b を再結晶すると、収率 35.7 % で、灰白色固形物として、325 mg の標的化合物 97b が得られた。Waters Nova Pak C₁₈ カラム (これは、1 mL / 分の流速および $\lambda = 260 \text{ nm}$ で、0.05 % Et₃N を使って、MeOH / H₂O (80 : 20) で溶出した) 上で 97b を HPLC 分析すると、この化合物が、97.7 % 純粋であることが明らかとなった。

【 0182 】

10

20

30

40

50

【数 6 1】

FTIR

(KBr, 拡散反射率) ν_{\max} 2934, 1708, 1665, 1610, 1512 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.273 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.174 (s, 3 H, C21- CH_3), 3.139 (s, 3 H, C17 α - OCH_3), 4.35 (d, 1 H, C11 α -CH), 5.746 (s, 1 H, C4-CH=) および 6.8 - 7.0 (dd, 4 H, 芳香族 CH). MS (EI) m/z (相対強度): 487 (84.3), 412 (4.3), 318 (8.6), 251 (7.14), 206 (11.4), 174 (15.7) および 161 (100). $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{O}_3$ の分析計算値: C, 78.85; H, 8.42; N, 2.87. 実測値: C, 78.00; H, 8.37; N, 3.00.

10

(実施例 2 4)

本実施例は、17, 21 - ジアセトキシ - 11 - [4 - (N - ピペリジノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (106a) (図 7) の調製および特性を説明する。

【0183】

(工程 1 3, 3 - エチレンジオキシ - 17 - シアノ - 17 - トリメチルシリルオキシエストラ - 5 (10), 9 (11) - ジエン (99):)

20

窒素下にて、シアノヒドリンケタール (98, 25 g, 73.22 mmol) のピリジン (136.9 g, 1740 mmol) 溶液を、クロロトリメチルシラン (44 g, 394 mmol) で処理した。この混合物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を、氷 / 飽和 NaHCO_3 溶液の 50 : 50 混合物 (約 1.2 L) に注ぎ、その氷が融けるまで攪拌し、そしてヘキサン (3 x) で抽出した。その有機抽出物を、 H_2O (3 x)、ブライン (1 x) で洗浄し、合わせて、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、そして真空中で濃縮した。残留しているピリジンを、真空中で、ヘプタンで共沸除去した。この残留物をベンタンから結晶化すると、収率 86.2 % で、白色固形物として、純粋なシリルエーテル (99) 26.1 g が得られた; 融点 = 99 ~ 101。

【0184】

30

【数 6 2】

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{\max} 2944, 2908, 2231 および 1253 cm^{-1} . NMR

(300 MHz, CDCl_3) δ 0.229 (s, 9 H, C17 α - $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 0.894 (s, 3 H, C18- CH_3), 3.987 (s, 4 H, 3- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$) および 5.615 (t, 1 H, $J = 2.55$ Hz, C11-CH=). MS (EI) m/z (相対強度): 413 (M^+ , 100.0), 398 (5.5), 385 (24.0), 371 (6.4), 237 (33.9) および 69.3 (86.0).

40

(工程 2 3, 3 - エチレンジオキシ - 5, 10 - エポキシ - 17 - シアノ - 17 - トリメチルシリルオキシエストラ - 9 (11) - エン (100):)

CH_2Cl_2 (185 mL) 中のヘキサフルオロアセトン三水和物 (20.20 g, 112.5 mmol) の激しく攪拌した混合物 (これは、氷浴中にて、0 まで冷却した) に、過酸化水素 (30%, 12 mL, 117.12 mmol) を添加した。この反応混合物を、0 で 1 / 2 時間攪拌し、そして固形 Na_2HPO_4 (11 g, 77.5 mmol) を添加し、続いて、上記シリルエーテル (99, 25 g, 60.44 mmol) の CH_2Cl_2 (185 mL) 溶液を添加した。次いで、この混合物を、0 で、5 時間攪拌し、次いで、5 で、一晚攪拌した。その時点で、TLC (CH_2Cl_2 中の 5 % アセトン

50

で分析すると、反応が完結したことが明らかとなった。この反応混合物を、 CH_2Cl_2 (約200 mL)で希釈し、そして10% Na_2SO_3 溶液(1×)、 H_2O (1×)およびブライン(1×)で洗浄した。その有機画分を、無水硫酸ナトリウムで濾過し、合わせ、そして真空中で濃縮した。その残留物をエーテルで倍散すると、収率64.16%で、白色固形物として、純粋な5, 10-エポキシド(100)16.66 gが得られた；融点=156~160。

【0185】

【数63】

10

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{max} 2955, ν_{max} 2228 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.219 (s, 9 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 0.894 (s, 3 H, C18- CH_3), 3.85-3.97 (s, 4 H, C3- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$) ν_{max} 6.082 (t, 1 H, $J=2.6$ Hz, C11- $\text{CH}=\text{CH}_2$). MS(EI) m/z (相対強度): 429 (M^+ , 18.5), 401(2.8), 343 (11.1), 238 (9.5), 99 (100.0) ν_{max} 86 (36.2).

(工程3 3, 3-エチレンジオキシ-5-ヒドロキシ-11-[4-(N,N-ピペリジノ)フェニル]-17-シアノ-17-トリメチルシリルオキシエステ-9-エン(101a):)

20

500 mLの三口フラスコ(これは、マグネチックスターラー、ゴム製セプタムおよび冷却器を備え付けた)に、マグネシウム(0.95 g, 39.1 mmol)を添加した。ヨウ素の結晶を添加したのに続いて、無水THF(50 mL)および2滴の1, 2-ジプロモエタンを添加した。次いで、N-(4-プロモフェニル)ピペリジン(実施例23、工程1を参照)(10.24 g, 42.64 mmol)の無水THF(50 mL)溶液を添加し、その混合物を、窒素下にて攪拌し、そして1時間還流した。その時点の最後に、このマグネシウム金属の全てが反応した。この反応物を室温まで冷却し、そして固形塩化銅(I)(0.7 g, 7.07 mmol)を添加し、続いて、1/2時間後、5, 10-エポキシド(100、5.55 g, 12.92 mmol)の無水THF(50 mL)溶液を添加した。この混合物を、室温で、1.5時間攪拌した。 NH_4Cl 溶液でクエンチしEtOAcで抽出した小アリコートでTLCC(CH_2Cl_2 中の5%アセトン)で分析すると、反応が完結したことが明らかとなった。この反応混合物を、氷浴中にて、冷却し、そして飽和 NH_4Cl (15 mL)を添加してクエンチした。この反応混合物を室温まで暖め、そして1/2時間にわたって、この反応混合物から空気を引き出して、Cu(I)をCu(II)に酸化した。この混合物を CH_2Cl_2 (3×)で抽出し、その有機画分を、 H_2O (3×)で洗浄した。この有機画分を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。その残留物をペンタンで倍散すると、収率97%で、灰白色固形物として、7.37 gの101aが得られた；融点=127~130。

30

【0186】

【数64】

40

FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{max} 3510, 2945, 2228, 1611 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.241 (s, 9 H, $17\alpha\text{-OSi}(\text{CH}_3)_3$), 0.533 (s, 3 H, C18- CH_3), 3.107 (t, 4 H, $J=5.6$ Hz, ピペリジン- $\alpha\text{-CH}_2$), 3.884-4.043 (s, 4 H, C3- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$) 4.284 (d, 1 H, $J=6.9$ Hz, C11 α -CH), 6.831 (d, 2 H, $J=8.7$ Hz, 3', 5' 芳香族 CH') ν_{max} 7.060 (d, 2 H, $J=8.7$ Hz, 2', 6' 芳香族 CH'). MS(EI) m/z (相対強度): 590 (M^+ , 38.1), 572 (10.3), 320 (4.0), 174 (12.1), 161 (100.0), 100 (1.7), 99 (7.8) ν_{max} 71 (7.0) $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$; $1/3 \text{ C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ 分析計算値: C, 71.61; H, 8.85; N, 4.56. 実験値: C, 71.79; H, 8.89; N, 4.49.

50

工程 4 17 - シアノ - 11 - [4 - (N - ピペリジノ) フェニル] - 17 - ヒドロキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 3 - オン (102a) :

グリニヤール付加物 (101a、7.27 g、12.3 mmol) の溶液を、THF (25 mL) に溶解し、その系を、窒素でフラッシュした。氷酢酸 (75 mL) および H_2O (25 mL) を添加し、この混合物を、65 °C で、3 時間加熱した。その時点で、TLC (CH_2Cl_2 中の 5 % アセトン) で分析すると、反応が完結したことが明らかとなった。この混合物を、氷浴中にて、0 °C まで冷却し、その酢酸を、濃 NH_4OH 溶液 (28 %、約 90 mL) をゆっくりと添加することにより、pH 紙による約 8 の最終 pH まで中和した。この混合物を H_2O で希釈し、そして CH_2Cl_2 (3 ×) で抽出した。その有機画分を H_2O (3 ×) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で濾過し、合わせ、そして真空中で濃縮した。その残留物をエーテルで倍散すると、白色結晶性固形物として、シアノヒドリン (102a) 3.8 g が得られた。その母液を濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 5 % アセトン) で精製して、ペンタンで倍散した後、0.65 g の追加 102a を得た。シアノヒドリン (102a) の全収量は、収率 79.2 % で、4.45 g であった ; 融点 = 205 ~ 208 °C。

【 0187 】

【 数 65 】

FTIR (KBr, 減散反射率) : ν_{max} 3436, 3211, 2939, 2855, 2234, 1658, 1634, 1609 cm^{-1} . NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.641 (s, 3 H, C18- CH_3), 3.125 (t, 4 H, J = 5.7 Hz, β - γ - γ' - α - CH_2), 4.427 (d, 1 H, J = 5.1 Hz, C11 α -CH), 5.782 (s, 1 H, C4-CH=), 6.862 (d, 2 H, J = 9 Hz, 3', 5' 芳香族 CH'), 7.031 (d, 2 H, J = 9 Hz, 2', 6' 芳香族 CH'). MS (EI) m/z (相対強度) : 456 (M^+ , 0.3), 429 (61.1), 401 (1.5), 174 (6.9), 161 (100.0). $C_{30}H_{31}N_2O_2 \cdot 1/10 H_2O$ の分析計算値 : C, 78.60; H, 7.96; N, 6.11. 実測値 : C, 78.64; H, 7.94; N, 6.11.

(工程 5 17 - シアノ - 11 - [4 - (N - ピペリジノ) フェニル] - 17 - クロロメチルジメチルシリルオキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 3 - オン (103a) :)

窒素下にて、シアノヒドリン (102a、4.39 g、9.61 mmol) およびジメチルアミノピリジン (0.4 g、3.27 mmol) の無水 THF (50 mL) およびトリメチルアミン (1.8 g、17.79 mmol) 溶液を、クロロメチルジメチルシリルクロライド (20 mL = 2.17 g、15.18 mmol) で処理した。室温で一晩攪拌した後、TLC (CH_2Cl_2 中の 2 % アセトン) により、反応が完結したことが明らかとなった。この反応物をエーテル (50 mL) で希釈し、さらに 1 / 2 時間攪拌した。得られた懸濁液をセリットで濾過し、その濾液を、真空中で濃縮した。その残留物をエーテル / CH_2Cl_2 (9 : 1) に吸収し、その溶液 / 懸濁液を、溶離液としてエーテルを使用して、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーカラムに通した。その生成物を含む画分を合わせ、そして真空中で濃縮して、定量収率で、白色泡状物として、クロロメチルシリルエーテル (103a) 5.4 g を得た。その粗生成物を種々の溶媒を使用して結晶化または固化する試みは、成功しなかった。この物質を、さらに精製することなく、引き続き反応に使用した。

【 0188 】

【数 6 6】

NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.403 (s, 6 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$), 0.607 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.904 (s, 2 H, $(\text{CH}_3)_2\text{SiCH}_2\text{Cl}$), 3.123 (t, 4 H, $J=5.6$ Hz, CH_2 '), 4.399 (d, 1 H, $J=6$ Hz, C11 α -CH), 5.775 (s, 1 H, C4-CH=), 6.863 (d, 2 H, $J=8.6$ Hz, 3', 5' 芳香族 CH') δ 7.027 (d, 2 H, $J=8.6$ Hz, 2', 6' 芳香族 CH').

10

(工程 6 17 - ヒドロキシ - 11 - [4 - (N - ピペリジノ) フェニル] 21 - クロロ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (104 a):)

窒素および無水条件下にて、クロロメチルシリルエーテル (103 a、5.1 g、9.05 mmol) の無水 THF (150 mL) 溶液を -78 まで冷却し、そしてリチウムジイソプロピルアミド (LDA) の THF / ヘプタン (19 mL、38 mmol) 2.0 M 溶液で滴下処理した。その反応系を、-78 で、2 時間攪拌し、次いで、4 N HCl (100 mL、400 mmol) をゆっくりと添加することにより、-78 で、クエンチした。この混合物を暖め、そして室温で、1 時間攪拌した。この反応物を 0 まで冷却し、その過剰の酸を、濃 NH_4OH 溶液 (約 25 mL) をゆっくりと添加することにより、中和した。この反応混合物を H_2O (約 100 mL) で希釈し、そして CH_2Cl_2 (3 x) で抽出した。その有機画分を H_2O (2 x) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で濾過し、合わせ、そして真空中で濃縮して、黄色泡状物として、残留物 5.6 g を得た。

20

【0189】

この物質を EtOAc で倍散して、黄色固形物として、純粋な 21 - クロロ生成物 (104 a) 2.64 g を得た。その母液を濃縮することについて、フラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 7.5% アセトン) につけ、そして EtOAc で倍散すると、追加の生成物 0.54 g が得られた。21 - クロロ中間体 (104 a) の全収量は、収率 69.17% で、3.18 g であった；融点 = 231 ~ 234 。

30

【0190】

【数 6 7】

FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{max} 3395,

2939, 1730, 1649, 1602 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.382 (s, 3 H, C18- CH_3), 3.104 (t, 4 H, $J=5.4$ Hz, CH_2 '), 4.343 (dd, 25 H, $J=16.5$ Hz, C21- CH_2), 4.380 (d, 1 H, $J=6.0$ Hz, C11 α -CH), 5.762 (s, 1 H, C4-CH=), 6.826 (d, 2 H, $J=8.9$ Hz, 3', 5' 芳香族 CH') δ 6.981 (d, 2 H, $J=8.9$ Hz, 2', 6' 芳香族 CH'). MS(EI) m/z (相対強度): 507 (M^+ , 23.7), 471 (18.0), 318 (6.5), 161 (100.0). $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{ClNO}_3 \cdot 1/6 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ の計算値: C, 71.06; H, 7.43; N, 2.66; Cl, 8.98. 測定値: C, 71.06; H, 7.55; N, 2.73; Cl, 8.78.

40

(工程 7 17 - ヒドロキシ - 11 - [4 - (N - ピペリジノ) フェニル] 21 - アセトキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (105 a):)

無水 CH_3CN (75 mL) 中の 21 - クロロ中間体 (104 a、3.0 g、5.9 mmol) および無水酢酸カリウム (6.0 g、61.14 mmol) を、窒素下に、還

50

流状態まで加熱し、そしてTLC(CH_2Cl_2 中の10%アセトン)でモニターすると、3時間後、反応が完結したことが明らかとなった。この反応混合物を室温まで冷却し、 CH_2Cl_2 (約50mL)で希釈し、濾過し、そして真空中で濃縮して、黄色固形物として、その残留物4.1gを得た。この物質を CH_2Cl_2 /アセトンから結晶化して、収率83.8%で、灰白色固形物として、純粋な17-オール-21-アセテート(105a)2.63gを得た；融点=277~281。

【0191】

【数68】

FTIR (KBr,

拡散反射率): ν_{max} 3440, 2937, 1742, 1727, 1648, 1601, 1513 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.379 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.174 (s, 3 H, C21-OAc), 3.101 (t, 4 H, $J=5.4$ Hz, β - CH_2), 4.376 (d, 1 H, $J=6.6$ Hz, C11 α -CH), 4.864 (dd, 2 H, $J=17.3$ Hz, C21- CH_2), 5.762 (s, 1 H, C4-CH=), 6.836 (d, 2 H, $J=9$ Hz, 3', 5' 芳香族 CH), 7.016 (d, 2 H, $J=9$ Hz, 2', 6' 芳香族 CH). MS(EI) m/z (相対強度): 531 (M^+ , 28.3), 513 (2.9), 501 (3.2), 471 (7.4), 174 (11.6), 161 (100.0). $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_5$. 1/5 CH_2Cl_2 の分析計算値: C, 72.68; H, 7.61; N, 2.55. 実測値: C, 72.73; H, 7.53; N, 2.70.

(工程8 標的化合物106aの調製:)

無水 CH_2Cl_2 (25mL)中の無水トリフルオロ酢酸(7.9g、37.6mmol)および氷酢酸(2.21g、36.7mmol)の混合物を、室温で、窒素下にて、1時間攪拌した。p-トルエンスルホン酸一水和物(0.79g、4.15mmol)を添加し、その混合物を、氷浴中にて、0℃まで冷却した。17-オール-21-アセテート(105a、2.0g、3.76mmol)の無水 CH_2Cl_2 (35mL)溶液を添加し、その反応混合物を、0℃で、2.5時間攪拌した。その時点で、TLC(CH_2Cl_2 中の5%アセトン)によりアッセイすると、出発物質の90%を超える量が消費されたことが明らかとなった。 H_2O (約10mL)を添加し、その反応物を0℃で10分間攪拌した。さらに H_2O (約50mL)を添加し、その反応物を室温まで暖めた。この反応混合物のpHを、濃 NH_4OH で注意深く調節し、この混合物を、 CH_2Cl_2 (3x)で抽出した。その有機画分を、 H_2O (2x)、ブライン(1x)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で濾過し、合わせ、そして真空中で濃縮して、黄色泡状物2.3gを得た。この粗106aをフラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 中の7.5%アセトン)で精製することについて、エーテルから結晶化すると、2個のクロップ(両方共、白色結晶性固形物である)で、17-オール-21-ジアセテート106aが得られた。クロップ1(0.68g)、融点=188~189℃、クロップ2(0.672g)、融点=186~188℃。全量は、収率62.6%で、1.352gであった。Water Associates Nova Pak C_{18} 上のHPLC(これは、1mL/分の流速および=302nmで、 $\text{CH}_3\text{CN}/0.05\text{M KH}_2\text{PO}_4$ [pH=3.0]で溶出した)で106aを分析すると、第一クロップは、純度99.1%であり、そして第二クロップは、純度98.1%であることが明らかとなった。

【0192】

【数 6 9】

FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{\max} 2939, 2858, 2793, 1748, 1729, 1669, 1600 cm^{-1} 509
 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.417 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.125 (s, 3 H, C17 α -OAc),
 2.168 (s, 3H, C21-OAc), 3.104 (t, 4 H, $J=5.35$ Hz, $\alpha\text{-CH}_2$), 4.386 (d, 1 H, $J=$
 6.6 Hz, C11 α -CH), 4.403-4.946 (dd, 2H, $J=16.8$ Hz, C21- CH_2 -OAc), 5.781 (s, 1 H,
 C4-CH=), 6.832 (d, 2 H, $J=9$ Hz, 3', 5' 芳香族 -CH'), 7.011 (d, 2 H, $J=9$ Hz, 2', 6'
 芳香族 -CH'). MS (EI) m/z (相対強度): 573 (M^+ , 46.3), 513 (11.5), 174 (10.4)
 161 (100.0). $C_{35}H_{31}N_2O_6$ の分析計算値: C, 73.27; H, 7.55; N, 2.44. 実測値: C,
 73.18; H, 7.60; N, 2.50.

10

(実施例 25)

本実施例は、17, 21 - ジアセトキシ - 11 - (4 - アセチルフェニル) - 19
 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (106b) (図 7) の調製および
 特性を説明する。

【0193】

(工程 1, 3, 3 - エチレンジオキシ - 5 - ヒドロキシ - 11 - [4 - (2 - メチ
 ル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル)フェニル] - 17 - シアノ - 17 - トリメチ
 ルシリルオキシエストラ - 9 - エン (101b):)

20

窒素下にて、火災乾燥したガラス器具中で、マグネシウムターニング (2.3 g、94
 .6 mmol) に、無水 THF (240 mL) を添加した。固形プロモアセトフェノケ
 タール (実施例 20、工程 1 を参照) (20.79 g、85.5 mmol) を添加し、そ
 の混合物を還流状態まで加熱した。還流状態で 1/2 時間後、グリニヤール形成の徴候 (例
 えば、曇りおよび色変化) が認められた。加熱を中止し、その混合物を 1 時間攪拌し、
 その時点の後、このマグネシウムの殆どが反応し、相当量の沈殿グリニヤール試薬が認め
 られた。固形 CuCl (4 g、40.4 mmol) を添加し、この混合物を、室温で、1
 5 分間攪拌し、その時点の後、この固形試薬を溶液に戻した。5, 10 - エポキシド
 (100、17.5 g、40.73 mmol) の THF (150 mL) 溶液を添加し、こ
 の反応混合物を、室温で、1 時間攪拌した。その時点の後、飽和 NH_4Cl 溶液でクエン
 チした小アリコートで TLC (CH_2Cl_2 中の 5% アセトン) にかけると、反応が完結
 したことが明らかとなった。この反応を、飽和 NH_4Cl 溶液 (約 50 mL) を添加する
 ことにより、クエンチした。銅 (I) を銅 (II) に酸化するために、1/2 時間にわた
 って、この反応混合物を通して、空気を引き出した。得られた青色混合物を、エーテル (500 mL)
 で希釈し、そして H_2O (2x)、ブライン (1x) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、オイルとして、その残留物 41 g
 を得た。この粗製物質をエーテルから結晶化すると、収率 95% で、白色固形物として、純
 粋な 101b (23.0 g) が得られた; 融点 = 192 ~ 193。

30

40

【0194】

【数 7 0】

FTIR (KBr, 拡散

反射率): ν_{\max} 3515, 2951, 2884, 2230, 1619, 1505 cm^{-1} . NMR (CDCl_3):
 δ 0.25 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.5 (s, 3 H, C18-CH_3), 1.67 (s, 3 H, $\text{C11}\beta$ -(アセチルフェニル
 CH_3), 3.67-4.17 (m, 8 H, $\text{C3-OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$), 4.37 (m, 2 H, $\text{C11}\alpha$ -CH plus OH), 7.17 (d,
 2 H, $J=9$ Hz, 2', 6' 芳香族 CH^a) ppm 7.37 (d, 2 H, $J=9$ Hz, 3', 5' 芳香族 CH^a). MS
 (EI) m/z (相対強度): 593 (M^+ , 3.6), 578 (6.0), 575 (9.1), 560 (2.5), 366 (5.2), 99
 (27.3) ppm 87 (100.0). $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_6$ の分析計算値: C, 68.77; H, 7.98; N, 2.36. 実測値:
 C, 68.69; H, 7.87; N, 2.43.

10

(工程 2 17 - シアノ - 17 - ヒドロキシ - 11 - (4 - アセチルフェニル)
 - エストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オン (102b):)

グリニヤール付加物 (101b、23 g、38.7 mmol) の溶液を、THF (100 mL) に溶解し、その系を、窒素でフラッシュした。氷酢酸 (314.7 g、524 mmol) および H_2O (100 mL) を添加し、その混合物を、室温で、一晚攪拌した。
 その時点で、TLC (10% アセトン / CH_2Cl_2) により、反応が完結していないこ
 とが明らかとなった。この反応混合物を、次いで、1 時間にわたって、還流状態まで加熱
 し、その時点の後、TLC により、反応が完結したことが明らかとなった。

20

【0195】

それらの揮発性物質を、真空中で、50 で、除去し、その残留物を、 H_2O (約 250 mL) および飽和 NaHCO_3 溶液 (約 125 mL) で希釈した。それに続いて生じた沈殿物を EtOAc (5x) で抽出したが、これは、その粗生成物が、使用した殆どの溶媒に比較的に不溶性であるという点で、ある程度困難であった。その有機画分を、 H_2O (2x)、ブライン (1x) で洗浄し、合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。その残留物をエーテルで倍散すると、収率 100% で、淡黄色固形物として、シアノヒドリン (102b、16.3 g) が得られた; 融点 = 141 ~ 143 (分解点)。

30

【0196】

【数 7 1】

FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{\max} 3362,

2966, 2946, 2232, 1619, 1730, 1658 cm^{-1} . NMR ($\text{CDCl}_3 + d_6\text{DMSO}$): δ 0.57 (s, 3 H, C18-CH_3), 2.60 (s, 3 H, $\text{C11}\beta$ -(4-フェニル- $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 4.57 (br s, 1 H, $\text{C11}\alpha$ -CH), 5.80 (s, 1 H, C4-CH=), 7.40 (d, 2 H, $J=9$ Hz, 2', 6' 芳香族 CH^a) ppm 7.97 (d, 2 H, $J=9$ Hz, 3', 5' 芳香族 CH^a). MS (EI) m/z (相対強度): 415 (M^+ , 0.5), 404 (0.4), 388 (100.0), 292 (65) ppm 97 (51.0). $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_3$ の分析計算値: C, 76.93; H, 7.09; N, 3.32. 実測値: C, 77.04; H, 6.99; N, 3.45.

40

(工程 3 11 - (4 - アセチルフェニル) - 17 - シアノ - 17 - プロモメチルジメチルシリルオキシエストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オン (103b):)

窒素下にて、シアノヒドリン (102b、15 g、36.12 mmol)、 Et_3N (6.53 g、64 mmol) および DMA P (2.6 g、21.3 mmol) の無水 TH

50

F (1 8 0 m L) 溶液を、ブロモメチルジメチルシリルクロライド (9 . 7 0 g 、 5 4 m m o l) で処理した。この混合物を、室温で、一晚攪拌し、エーテル (5 0 0 m L) で希釈し、セリットで濾過し、そして真空中で濃縮した。この物質 (1 0 3 b) が相対的に不溶性であるために、溶離液としてエーテルを使用するクロマトグラフィー精製は不可能である。粗製物質 (1 0 3 b) を、さらに精製または特徴付けることなく、引き続いた反応に直接使用した。

【 0 1 9 7 】

(工程 4 1 7 - ヒドロキシ - 1 1 - (4 - アセチルフェニル) - 2 1 - ブロモ - 1 9 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 - オン (1 0 4 b) :)

無水条件下にて、機械的な攪拌を使用して、シリルエーテル (1 0 3 b) (これは、2 0 . 3 4 g 、 3 6 . 1 2 m m o l であると推定される) の無水 T H F (5 0 0 m L) 溶液を 7 8 まで冷却し、そしてリチウムジイソプロピルアミド (L D A) のシクロヘキサン (1 0 0 m L 、 1 5 0 m m o l) 1 . 5 M 溶液で滴下処理した。1 時間後、この反応混合物は、非常に粘稠になり、殆どゲルとなった。この反応を、4 . 4 5 M H B r (5 0 0 m L 、 8 9 0 m m o l) を添加することにより、- 7 8 でクエンチし、その混合物を室温まで暖めた。室温で 1 時間攪拌した後、過剰の酸を、濃 N H ₄ O H 溶液 (約 6 0 m L) をゆっくりと添加することにより、中和した。この混合物を、H ₂ O (約 2 0 0 m L) でさらに希釈し、そして C H ₂ C l ₂ (3 x) で抽出した。その有機画分を H ₂ O (3 x) で洗浄し、合わせ、N a ₂ S O ₄ で濾過し、そして真空中で濃縮して、泡状物として、その残留物 2 0 g を得た。この物質を、フラッシュクロマトグラフィー (これは、C H ₂ C l ₂ 中の 1 0 % アセトンで溶出した) により精製して、収率 1 4 . 1 % で、白色固形物として、2 1 - ブロモ生成物 (1 0 4 b) 2 . 6 g を得た。

【 0 1 9 8 】

【 数 7 2 】

FTIR (KBr,

分散反射率): ν_{\max} 3340, 2946, 1723, 1693, 1679, 1645 および 1601 cm^{-1} . NMR

(CDCl₃): δ 0.33 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.19 (s, 3 H, 11 β -(4-フェニル)C(O)CH₃), 4.30 - 4.70 (m,

3 H, C11 α -CH および C21-CH₂Br), 5.83 (s, 1 H, C4-CH=), 7.33 (d, 2 H, J = 9 Hz, 2', 6'

芳香族 CH') および 7.93 (d, 2 H, J = 9 Hz, 3', 5' 芳香族 CH'). MS (EI) m/z (相対

強度): 512 (M⁺, 24.1), 466 (100), 432 (48.5), 431 (48.5), 430 (86.4), 371 (71.9) および 91 (76.0).

(工程 5 1 7 - ヒドロキシ - 1 1 - (4 - アセチルフェニル) - 2 1 - アセトキシ - 1 9 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン (1 0 5 b) :)

無水 C H ₃ C N (1 0 0 m L) 中の 2 1 - ブロモ誘導体 (1 0 4 b 、 2 . 5 g 、 4 . 8 9 m m o l) 、 無水 K O A c (2 0 g 、 2 0 3 . 8 m m o l) の混合物を、窒素下にて、還流状態まで加熱した。2 時間後、T L C (C H ₂ C l ₂ 中の 1 0 % アセトン) により、反応が完結したことが明らかとなった。この反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、そして真空中で濃縮して、泡状物として、2 . 6 g を得た。この物質を、フラッシュクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ 中の 1 2 % アセトン) で精製するのについて、E t O A c から結晶化して、収率 6 2 . 6 % で、淡黄色固形物として、純粋な 1 7 - オール - 2 1 - アセテート (1 0 5 b) 1 . 5 g を得た ; 融点 = 1 1 0 で軟化した。

【 0 1 9 9 】

【数 7 3】

FTIR (KBr, 拡散

反射率): ν_{\max} 3467, 2948, 1749, 1727, 1727, 1681, 1380, 1664, 1603 cm^{-1} . NMR (CDCl₃): δ 0.31 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.15 (s, 3 H, C17 α -OC(O)CH₃), 2.57 (s, 3 H, 11 β -4-phenyl-C(O)CH₃), 4.5 (br d, 1 H, C11 α -CH), 5.01 (dd, 2 H, $J_1 = 18.7$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, C21-CH₂OAc), 5.81 (s, 1 H, C4-CH=), 7.34 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz, 2', 6' 芳香族 -CH'), 7.35 (d, 1 H, $J = 6.8$ Hz, 2', 6' 芳香族 -CH') および 7.93 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, 3', 5' 芳香族 -CH'). MS (EI) m/z (相対強度): 490 (M^+ , 88.0), 430 (100.0), 344 (80.0), 236 (44.0), および 91 (55.0). C₃₀H₃₆O₆ · 1/5 C₁₂H₂₂Cl₂ の分析計算値: C, 70.99; H, 6.79. 測値: C, 70.83; H, 6.65.

10

(工程 6 標的化合物 106b の調製:)

窒素下にて、無水 CH₂Cl₂ (35 mL) 中の無水トリフルオロ酢酸 (11.15 g、53.2 mmol)、氷酢酸 (3.25 g、54.2 mmol) を合わせ、そして室温で、1/2 時間攪拌した。p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.5 g、2.63 mmol) を添加し、その反応混合物を、氷浴中にて、0 °C まで冷却した。17-オール-21-アセテート (105b、1.28 g、2.61 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液を、0 °C まで予め冷却し、次いで、添加した。その反応混合物を、0 °C で、攪拌した。45 分後、TLC (CH₂Cl₂ 中の 10% アセトン) により、反応が完結したことが明らかとなった。この混合物を、0 °C で、濃 NH₄OH 溶液 (約 10 mL、約 148 mmol) でクエンチして、室温まで暖めて、H₂O (約 50 mL) で希釈した。その水性画分の pH を、濃 NH₄OH 溶液で 5 に調節し、その混合物を、CH₂Cl₂ (3 ×) で抽出した。その有機画分を H₂O (3 ×) で洗浄し、合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、泡状物として、粗生成物 1.8 g を得た。この粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 5% アセトン) で精製して、泡状物として、精製ジアセテート (106b) 1.1 g を得た。この泡状物を EtOAc / ヘプタンから結晶化すると、収率 56.1% で、白色結晶性固形物として、純粋な固形物 (106b) 0.78 g が得られた; 融点 = 197 ~ 199 °C。Phenomenex x Prodigy 5 ODS-2 カラム (これは、1 mL / 分の流速および 302 mm で、H₂O / CH₃CN で溶出した) 上の逆相 HPLC 分析により、この物質は、99% より高い純度であることが分かり、その保持時間 (t_R) は、5.6 分間であった。FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{\max} 2951, 1757, 1678, 1664、および 1604 cm^{-1} 。NMR (CDCl₃): δ 0.33 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.07 (s, 3 H, C17-OC(O)CH₃)、2.10 (s, 3 H, C21-OAc)、2.50 (s, 3 H, C11-4-フェニル-C(O)CH₃)、4.43 (m, 1 H, C11-CH)、4.77 (dd, 2 H, $J_1 = 32.9$ Hz, $J_2 = 14.9$ Hz, C21-CH₂OAc)、5.77 (s, 1 H, C4-CH=)、7.23 (d, 2 H, $J = 8$ Hz, 2', 6' 芳香族 -CH's) および 7.83 (d, 2 H, $J = 8$ Hz, 3', 5' 芳香族 -CH's)。MS (EI) m/z (相対強度): 532 (M^+ , 6.2)、472 (17.3)、412 (11.3)、371 (100.0) および 91 (14.3)。分析計算値 C₃₂H₃₆O₇ · 1/7 H₂O: C, 71.81; H, 6.83. 実測値: C, 71.89; H, 6.87.

20

30

40

【0200】

(実施例 26)

本実施例は、17-アセトキシ-11-(4-アセチルフェニル)-21-チオアセトキシ-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオン (106c) (図 7

50

）の調製および特性を説明する。

【0201】

（工程1 17 - ヒドロキシ - 11 - (4 - アセチルフェニル) - 21 - チオアセトキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (105c) :)

無水アセトン (600 mL) 中の 21 - ブロモ誘導体 (104b、5.746 g、11.23 mmol)、ヨウ化ナトリウム (16.84 g、112.3 mmol) およびチオ酢酸カリウム (12.83 g、112.3 mmol) の混合物を、窒素下にて、還流状態まで加熱した。4 時間後、TLC (ヘキサン中の 50% EtOAc) により、反応が完結したことが明らかとなった。その反応物を室温まで冷却し、濾過し、真空中で濃縮し、 H_2O (約 200 mL) で希釈し、そして CH_2Cl_2 (3x) で抽出した。その有機画分を H_2O (1x) およびブライン (1x) で洗浄し、合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮して、黄色泡状物として、粗生成物を得た。その物質を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 50% EtOAc) での精製に続いて、EtOAc / ヘキサンから結晶化すると、白色結晶性固形物として、純粋な 17 - オール - 21 - チオアセテート (105c、3.25 g、57.1%) が得られた。; m.p. = 159 - 160 °C. FTIR (KBr, 拡散反射率): V_{max} 3325, 2950, 1723, 1688, 1637、および 1590 cm^{-1} 。NMR ($CDCl_3$): 0.33 (s, 3 H, C18 - CH_3)、2.4 (s, 3 H, C21 - $SC(O)CH_3$)、2.57 (s, 3 H, C11 - 4 - フェニル - $C(O)CH_3$)、4.0 (dd, 2 H, $J_1 = 48.6\text{ Hz}$, $J_2 = 18\text{ Hz}$, C21 - CH_2SAc)、4.57 (br d, 1 H, C11 - CH)、5.8 (s, 1 H, C4 - $CH=$)、7.37 (d, 2 H, $J = 9\text{ Hz}$, 2', 6' 芳香族 - $CH's$)、および 7.93 (d, 2 H, $J = 9\text{ Hz}$, 3', 5' 芳香族 - $CH's$)。MS (EI) m/z (相対強度): 506 (M^+ , 29.1)、488 (14.4)、474 (16.6)、431 (100.0) および 346 (78.1)。分析計算値: $C_{30}H_{34}O_5S \cdot H_2O$: C, 68.68; H, 6.92; S, 6.11。実測値: C, 68.99; H, 6.73; S, 6.06。

【0202】

（工程2 標的 106c の調製:）

窒素下にて、無水トリフルオロ酢酸 (17.43 g、82.89 mmol)、氷酢酸 (7.17 g、118.45 mmol)、p - トルエンスルホン酸一水和物 (1.0 g、5.3 mmol) および無水 CH_2Cl_2 (100 mL) を合わせ、そして室温で、1 / 2 時間攪拌した。その混合物を、氷浴中にて、0 °C まで冷却し、そして 17 - オール - 21 - チオアセテート (105c、3.0 g、5.92 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (50 mL) 溶液を添加した。この混合物を、0 °C で、6 時間攪拌し、その後、TLC (4% アセトン / CH_2Cl_2) により、反応が完結したことが明らかとなった。この混合物を冷飽和 $NaHCO_3$ で中和し、そして CH_2Cl_2 (3x) で抽出した。その有機画分をブライン (2x) で洗浄し、合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮して、泡状物として、粗生成物を得た。4% アセトン / CH_2Cl_2 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより、この物質を精製した後、EtOAc / ヘキサンから結晶化すると、黄色結晶性固形物として、2.34 g の純粋化合物 106c を得た; 融点 = 204 ~ 205 °C。FTIR (KBr, 拡散反射率): V_{max} 2948, 1734, 1702, 1676, 1663 および 1602 cm^{-1} 。NMR ($CDCl_3$): 0.30 (s, 3 H, C18 - CH_3)、2.15 (s, 3 H, C17 - $OC(O)CH_3$)、2.33 (s, 3 H, C21 - $SC(O)CH_3$)、2.57 (s, 3 H, C11 - 4 - フェニル - $C(O)CH_3$)、3.94 (dd, 2 H, $J_1 = 20.7\text{ Hz}$, $J_2 = 14.4\text{ Hz}$, C21 - CH_2SAc)、4.53 (br d, 1 H, C11 - CH)、5.83 (s, 1 H, C4 - $CH=$)、7.37 (d, 2 H, $J = 9\text{ Hz}$, 2', 6' 芳香族 - $CH's$)、および 7.93 (d, 2 H, $J = 9\text{ Hz}$, 3', 5' 芳香族 - $CH's$)。MS (EI) m/z (相対強度): 548 (M^+ , 6.3)

、488(18.4)、413(27.4)、371(100.0)および280(24.0)。分析計算値： $C_{32}H_{36}O_6S \cdot 1/10H_2O$ ：C, 69.82；H, 6.63；S, 5.82。実測値：C, 68.83；H, 6.67；S, 5.59。

【0203】

(実施例27)

本実施例は、17, 21-ジメトキシ-11-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-19-ノルプレグナ-4, 9-ジエン-3, 20-ジオン(113a)(図8)の調製および特性を説明する：

(工程1 3, 3-エチレンジオキシ-17-メトキシ-21-ヒドロキシ-19-ノルプレグナ-5(10), 9(11)-ジエン-20-オン(107)：)

17-メトキシ-3-ケタール(94, 10.0g, 27.1mmol)の無水THF(150mL)溶液に、固形物として、ヨードベンゼンジアセテートを添加した(Moriartyら、J. Chem. Soc., Chem. Commun., 641~642(1981年)；Velerioら、Steroids, 60:268~271(1995年))(34.59g, 4x)。その懸濁液を、窒素下にて、攪拌し、そして0℃まで冷却した。 H_2O (7.73mL, 429.6mmol, 16x)を添加し、続いて、移動針を経由して、0.5M KO-tBu溶液(1400mL, 700mmol, 26x)を添加した。(THF(700mL；Aldrich)中の新たに開栓したメタノール(700mL)および1.0Mカリウムt-ブトキシドの50:50(v/v)混合物を調製し、そして0℃まで冷却して、0.5M塩基溶液を得た)。添加が完了すると、この反応混合物を氷浴から除去し、その溶液を、室温まで暖めた。この反応物をTLC(CH_2Cl_2 中の5%アセトン)で毎時間モニターし、4時間後、事実上全ての出発物質を、さらに2種の極性成分の約80:20混合物に転化した。この反応混合物を H_2O (500mL)およびブライン(500mL)で希釈し、そしてエーテル(3x)に抽出した。有機画分を H_2O およびブラインで再度洗浄した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で濾過することにより乾燥し、真空中でエバポレートさせ、高真空下にて、さらに乾燥して、13.84gの有機オイルを回収した。フラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 中の5%アセトン)により精製すると、収率57.5%で、淡黄白色泡状物(107)6.0gが得られた。ペンタンで粉碎すると、107が生成され、これを、真空下にて乾燥して、収率51.0%で、白色粉末5.36gが得られた；融点=147~152℃。FTIR(KBr, 拡散反射率)： ν_{max} 3478, 2900, 2825, 1712, 1437, 1384, および1372 cm^{-1} 。NMR(300 MHz, $CDCl_3$)：0.550(s, 3H, C18- CH_3)、3.159(s, 3H, C17-O CH_3)、3.981(s, 4H, C3-O CH_2CH_2O)、4.251、および4.471(AB, 2H, J_{AB} = 19.81 Hz, C21- CH_2 、および5.544(br s, 1H, C11- CH)。MS(EI)m/z(相対強度)：388(M^+ , 54.8)、356(13.8)、297(100.0)、211(65.0)、169(51.1、および99(56.3)。分析計算値： $C_{23}H_{32}O_5 \cdot 1/4H_2O$ ：C, 70.29；H, 8.34。実測値：C, 70.21；H, 8.12。

【0204】

(工程2 3, 3-エチレンジオキシ-17, 21-ジメトキシ-19-ノルプレグナ-5(10), 9(11)-ジエン-20-オン(108)：)

3-ケタール-21-ヒドロキシ化合物(107, 5.0g, 12.87mmol)の1, 2-ジメトキシエタン(DME)(500mL)溶液に、固形物として、Proton-Sponge(登録商標)[1, 8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン](13.79g, 64.35mmol, 5x)を添加した。この溶液を、氷浴中にて、0℃まで冷却し、そして固形物として、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート(9.52g, 64.35mmol, 5x)を添加した。その懸濁液を、窒素下にて、0℃で、3時間保持した。その時点で、TLC(CH_2Cl_2 中の5%アセトン)により、全ての出発

物質は、正確に、それより僅かに極性が低い3-ケタール-17, 21-ジメトキシ化合物(108)に転化されたことが明らかとなった。 H_2O およびEtOAcを添加し、その混合物を分液漏斗に移動し、層分離した。その有機画分を、氷冷1N HCl(2x)、 H_2O (1x)、飽和NaHCO₃(1x)、 H_2O (1x)およびブライン(1x)で洗浄した。合わせたEtOAc抽出物(3x)をNa₂SO₄で濾過することにより乾燥し、そして真空中でエバポレートさせた。得られた無色オイルを、高真空下にて、一晚乾燥して、定量収率で、白色泡状物(108、5.28g)を回収した。TLCおよびNMRで分析すると、その粗製物質は、次の反応に直接持っていくのに十分に純粋であることが明らかとなった。少量をペンタンで粉碎し、そして高真空下にて、一晚乾燥して、白色固形物として、120mgの108を得た；融点=104~110。FTIR(KBr, 拡散反射率): V_{max} 2926, 2884, 2828, 1722, 1447, 1380, 1322、および1252 cm⁻¹。NMR(300 MHz, CDCl₃): 0.585(s, 3H, C18-CH₃)、3.175(s, 3H, C17a-CH₃)、3.442(s, 3H, C21-OCH₃)、3.983(s, 4H, C3-OCH₂CH₂O)、4.182、および4.367(AB, 2H, J_{AB}=18.01 Hz, C21-CH₂)および5.555(br s, 1H, C11-CH=)。MS(EI)m/z(相対強度): 402(M⁺, 27.7)、370(7.2)、297(100.0)、211(62.1)、169(41.6、および99(62.7)。分析計算値: C₂₄H₃₄O₅・3/5H₂O: C, 69.74; H, 8.58。実測値: C, 69.82; H, 8.43。

【0205】

(工程3, 3-エチレンジオキシ-17, 21-ジメトキシ-19-ノルプレグナ-5(10), 9(11)-ジエン-20-オール(109):)

この3-ケタール17, 21-ジメトキシ-20-オン(108、5.0g、12.42mmol)を、無水THF(100mL)に溶解し、注射器を経由して、2当量のLiAlH₄(25mL、25mmol、エーテル中で1.0M)を添加した。この溶液を、室温で、窒素下にて、磁石で攪拌した。15分後、TLC(CH₂Cl₂中の5%アセトン)で検査すると、その出発物質は、正確に、単一のさらに極性が高い生成物(109)に転化されていることが明らかとなった。この反応混合物を、氷浴中にて、冷却し、そしてピペットを経由して、飽和Na₂SO₄(約2~3mL)を滴下した。この反応をクエンチしたとき、数さじのNa₂SO₄を添加し、その混合物を、1時間攪拌させた。焼結ガラス製漏斗で濾過することについて、真空中でエバポレートさせると、濃厚なシロップが生成した。このシロップをH₂OおよびCH₂Cl₂に溶解し、分液漏斗に移し、層分離させた。その有機画分を、ブラインで再度洗浄した。合わせたCH₂Cl₂抽出物(3x)を、Na₂SO₄で濾過することにより乾燥し、そして真空中でエバポレートさせた。得られた白色泡状物を、高真空下にて、さらに乾燥して、4.69gの粗109を回収した。この粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の5%イソプロパノール)で精製すると、収率84.4%で、白色泡状物として、4.24gの109を得た。

【0206】

2個の最も純粋な画分を合わせ、そして最低量のアセトン/ヘキサンに溶解した。室温で6日間放置した後、大きい無色の結晶が形成された。これらの結晶を遠心分離で集め、数部分のヘキサンで洗浄し、そして高真空下にて乾燥して、177mgを回収した。TLC(CH₂Cl₂中の10%アセトン)で分析すると、これらの結晶は、最も高い純度であった。この物質をNMRで分析すると、単一の異性体が明らかとなった。この単一異性体の同定には、それ以上の作業は行わなかった。母液から、微量の不純物だけの第二クロップ78mgを得た；融点=111~115。FTIR(KBr, 拡散反射率): V_{max} 3576, 3456, 2930, 2891, 2827, 1460、および1372 cm⁻¹。NMR(300 MHz, CDCl₃): 0.824(s, 3H, C18

CH₃)、3.298 (s, 3 H, C17 - OCH₃)、3.392 (s, 3 H, C21 - OCH₃)、3.416 (dd, 1 H, J₁ = 9.30 Hz, J₂ = 8.10 Hz, C21 - CH₂)、3.490 (dd, 1 H, J₁ = 9.30 Hz, J₂ = 3.30 Hz, C21 - CH₂)、3.923 (dd, 1 H, J₁ = 8.10 Hz, J₂ = 3.30 Hz, C20 - CH)、3.980 (s, 4 H, C3 - OCH₂CH₂O、および5.595 (br s, 1 H, C11 - CH=)。MS (EI) m/z (相対強度) : 404 (M⁺, 2.1)、372 (5.7)、329 (1.7)、297 (100.0、および211 (35.7)。分析計算値 : C₂₄H₃₆O₅・1/5 C₆H₁₄ : C, 71.76 ; H, 9.27。実測値 : C, 71.83 ; H, 9.04。

【0207】

(工程4 3, 3 - エチレンジオキシ - 5 , 10 - エポキシ - 17 , 21 - ジメトキシ - 19 - ノルプレグナ - 9 (11) - エン - 20 - オ - ル (110) :)

ヘキサフルオロアセトン (2.01 mL、14.39 mmol) の CH₂Cl₂ (50 mL) 溶液に、固形 Na₂HPO₄ (1.36 g、9.59 mmol) および 30% H₂O₂ (2.16 mL、21.1 mmol) を添加した。この混合物を低温室に移し、そして4 で、1/2 時間にわたって、激しく攪拌させた。この20 - アルコール (109、3.88 g、9.59 mmol) の CH₂Cl₂ (25 mL) 冷却溶液を、ピペットを経由して添加し、そして追加 CH₂Cl₂ (25 mL) でリンスした。4 で一晩攪拌した後、TLC (CH₂Cl₂ 中の 7.5% アセトン) により、事実上全ての出発物質は、微量の副生成物だけで、1つの主要なさらに極性が高い生成物に転化された。この反応混合物を分液漏斗に移し、そして10% Na₂SO₃ (1x)、H₂O (1x) およびブライン (1x) で洗浄した。合わせた CH₂Cl₂ 抽出物 (3x) を、Na₂SO₄ で濾過することにより乾燥し、そして真空中でエバポレートさせて、泡状物を回収した。その粗製物質のNMRで分析すると、その および エポキシドが9 : 1の比で存在していることが明らかとなった。エーテルで粉砕すると、収率56.3%で、白色粉末として、純粋な5 , 10 エポキシド (110) 2.27 g が生成した ; 融点 = 146 ~ 153 。FTIR (KBr, 拡散反射率) ; V_{max} 3558, 2939, 1638, 1446, 1373、および1247 cm⁻¹。NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.824 (s, 3 H, C18 - CH₃)、3.273 (s, 3 H, C17 - OCH₃)、3.389 (s, 3 H, C21 - OCH₃)、3.402 (dd, 1 H, J₁ = 9.61 Hz, J₂ = 8.10 Hz, C21 - CH₂)、3.476 (dd, 1 H, J₁ = 9.1 Hz, J₂ = 3.30 Hz, C21 - CH₂)、3.908 (m, 5 H, C3 - OCH₂CH₂O、およびC20 - CH)、および6.053 (br s, 1 H, C11 - CH=)。MS (EI) m/z (相対強度) : 420 (M⁺, 1.7)、402 (6.0)、370 (6.2)、345 (20.0)、313 (77.8)、295 (100.0、および99 (95.4)。分析計算値 : C₂₄H₃₆O₅・1/10 H₂O : C, 68.25 ; H, 8.64。実測値 : C, 68.31 ; H, 8.71。

【0208】

(工程5 3, 3 - エチレンジオキシ - 5 - ヒドロキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル] - 17 , 21 - ジメトキシ - 19 - ノルプレグナ - 9 - エン - 20 - オ - ル (111) :)

50 mL の乾燥二口フラスコに、攪拌機、還流冷却器およびゴム製セプタムを備え付けた。マグネシウム (191 mg、7.85 mmol) を添加し、その装置全体を、窒素流下にて、ヒートガンでさらに乾燥した。僅かに冷却した後、1個のヨウ素結晶を添加した。この装置を完全に冷却し、そして無水THF (4 mL) に続いて1, 2 - ジブロモエタン1滴を添加した。移動針を経由して、4 - ブロモ - N, N - ジメチルアニリン (1.43 g、7.14 mmol) のTHF (2 mL) 溶液を添加し、そして追加のTHF (2.0 mL) でリンスした。この混合物をヒートガンで穏やかに暖めて、反応 (これは、色の退色により証明される) を開始し、次いで、室温で、1時間攪拌させた。塩化銅 (I) (78.2 mg、0.79 mmol) を固形物として添加し、そして攪拌を20分間継続

10

20

30

40

50

した。移動針を経由して、5 , 10 - エポキシド (110、1.0 g、2.38 mmol) の THF (4.0 mL、溶液を得るために穏やかに加熱する) 溶液を添加し、そして追加の THF (2 × 2.0 mL) でリンスした。室温で 2 時間攪拌した後、この反応を、飽和 NH₄Cl (16 mL) の添加により、クエンチした。激しく攪拌しつつ、1 / 2 時間にわたって、この混合物から空気を引き出した。この混合物を分液漏斗に移し、エーテルを添加し、層分離させた。その有機画分を、再度、H₂O (1 ×) およびブライン (1 ×) で洗浄した。合わせたエーテル抽出物 (3 ×) を、Na₂SO₄ で濾過することにより乾燥し、そして真空中でエバポレートさせて、油性残留物を回収した。エーテルで粉碎すると、固形物 111a が生成した。それらの結晶をプフナー漏斗で集め、追加のエーテルで粉碎し、そして高真空下にて乾燥して、収率 79 % で、ベージュ色固形物 (111a) 1.02 g を得た；融点 = 195 ~ 199 。 FTIR (KBr , 拡散反射率) : ν_{max} , 3534 , 3418 , 2938 , 2875 , 2820 , 1868 , 1614 , 1560 , 1519 , 1443 , 1353、および 1328 cm⁻¹。NMR (300 MHz , CDCl₃) : 0.493 (s , 3 H , C18 - CH₃)、2.896 (s , 6 H , - N (CH₃)₂)、3.289 (s , 3 H , C17 - OCH₃)、3.362 (s , 3 H , C21 - OCH₃)、3.340 - 3.448 (m , 2 H , C21 - CH₂)、3.747 - 4.075 (m , 5 H , C3 - OCH₂CH₂O、および C20 - CH)、4.171 (br s , 1 H , C11 - CH)、6.635 (d , 2 H , J = 8.70 Hz , 3' , 5' 芳香族 - CH' s、および 7.070 (d , 2 H , J = 8.70 Hz , 2' , 6' 芳香族 - CH' s)。MS (EI) m / z (相対的強度) : 541 (M⁺ , 61.0)、523 (19.7)、416 (7.6)、134 (37.4)、121 (100.0、および 99 (20.2)。分析計算値 : C₃₂H₄₇NO₆ : C , 70.95 ; H , 8.74 ; N , 2.59。実測値 : C , 70.92 ; H , 8.77 ; N , 2.65。

【 0209 】

(工程 6.3 , 3 - エチレンジオキシ - 5 - ヒドロキシ - 11 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル] - 17 , 21 - ジメトキシ - 19 - ノルプレグナ - 9 (10) - エン - 20 - オン (112) :)

(a) o - ヨードキシ安息香酸の調製 (Dess ら、J : Org Chem , 48 : 4155 ~ 4156 (1983)) : IBX の初期調製により、¹³C NMR により証明されるように混合物と見える物質が得られる。その酸化剤は、均一でないものの、この物質 (100 % IBX と想定される) の 3 当量は、明らかに、20 - OH (111a) を 20 - ケトン (112a) に転化した。IBX の調製は、それ以来、報告されたスペクトルと同じ ¹H NMR および ¹³C NMR で、均一な物質を得るように変性された (Frigerio ら、Tet. Letters , 35 : 8019 ~ 8022 (1994 年))。酸化には、1.5 当量だけが必要である (Frigerio ら、Tet. Letters , 35 : 8019 ~ 8022 (1994 年) ; Frigerio ら、J. Org. Chem , 60 : 7272 ~ 7276 (1995 年))。この新しい物質を、112b および 112c の調製に使用した。

【 0210 】

0.73 M H₂SO₄ (150 mL) 中の 2 - ヨード安息香酸 (8.52 g、34.4 mmol) の激しく攪拌した懸濁液に、10 分間にわたって、臭素酸カリウム (7.6 g、45.5 mmol) を添加した。添加が完了すると、この混合物を、水浴中にて、65 °C まで暖めた。1 時間にわたって、色が橙色から白色に変化することにより証明されるように、臭素が発生した。その時点で、臭素酸カリウムの第二アリコート (7.6 g、45.5 mmol) を添加し、65 °C で、さらに 2 時間にわたって、攪拌を継続した。この混合物を室温まで冷却し、プフナー漏斗で濾過し、そして H₂O に続いてアセトンで洗浄した。得られた白色固形物を真空中で乾燥して、収率 80.2 % で、7.74 g を回収した。¹H NMR (300 MHz , DMSO) : 7.845 (t , 1 H , J = 7.20 Hz)、7.96 - 8.06 (m , 2 H、および 8.148 (d , 1 H , J = 7

．80 Hz)。 ^{13}C NMR (300 MHz, DMSO): 125.011, 130.093, 131.398, 132.963, 133.406, 146.525、および167.499。

【0211】

(b) 20 - オール (111a) の20 - オン (112a) への酸化: IBX (2.42 g、8.64 mmol) のDMSO (16.0 mL) 溶液に、室温で、窒素下にて、移動針を経由して、グリニヤール生成物 (111a、1.56 g、2.88 mmol) のDMSO (16.0 mL) 溶液を添加した。追加DMSO (2 × 4.0 mL) を使用して、残留ステロイド中でリンスした。得られた紫色溶液を、1/2時間攪拌した。その時点で、TLC (CH_2Cl_2 中の10%アセトン; アリコートは、 H_2O で希釈し、そしてEtOAcに抽出した) で検査することにより、全ての出発物質は、明確に、単一のそれより極性が低い生成物に転化されたことが明らかとなった。この反応物を分液漏斗に移し、 H_2O および CH_2Cl_2 を添加し、層分離した。その有機画分を、再度、 H_2O (1 ×) で洗浄し、次いで、ブライン (1 ×) で洗浄した。合わせた CH_2Cl_2 抽出物 (3 ×) を、 Na_2SO_4 で濾過することにより乾燥し、そして真空中でエバポレートさせた。得られた残留物を、高真空下にて、一晚乾燥して、褐紫色ゴム状物質 (1.79 g) を回収した。このゴム状物質を CH_2Cl_2 に吸収させ、そして焼結したガラス製漏斗上で、シリカ (約250 mL) で濾過した。 CH_2Cl_2 で溶出してDMSO (2 × 250 mL) を除去した後、その純粋な生成物を、 CH_2Cl_2 中の10%アセトン (2 × 250 mL) で溶出した。その生成物を含有する画分を合わせ、真空中でエバポレートさせ、そして高真空下にて簡単に乾燥して、収率83%で、無色泡状物として、1.29 gの112aを得た。少量の試料 (サンプル) (約100 mg) を取っておき、ペタンで粉碎し、そして乾燥して、白色結晶固形物を得た; 融点 = 160 ~ 165。FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{max} 3514, 2938, 2824, 1724, 1616, 1521, 1520, 1447、および1354 cm^{-1} 。NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.250 (s, 3H, C18- CH_3)、2.894 (s, 6H, -N(CH_3)₂)、3.137 (s, 3H, C17-O CH_3)、3.435 (s, 3H, C21-O CH_3)、3.998 (m, 4H, C3-O $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$)、4.231、および4.363 (AB, 2H, J_{AB} = 18.01 Hz, C21- CH_2)、4.250 (br d, 1H, C11-CH)、4.288 (br s, 1H, C5-OH)、6.619 (d, 2H, J = 8.85 Hz, 3', 5' 芳香族- CH' s)、および7.016 (d, 2H, J = 8.85 Hz, 2', 6' 芳香族- CH' s)。MS (EI) m/z (相対強度): 539 (M^+ , 71.4)、521 (34.8)、134 (52.9)、121 (100.0、および99 (23.5)。分析計算値: $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NO}_6$: C, 71.21; H, 8.40; N, 2.60。実測値: C, 71.41; H, 8.60; N, 2.63。

【0212】

(工程7 標的化合物113aの調製:)

3 - ケタール - 5 - ヒドロキシ - 20 - オン (112a、1.20 g、2.22 mmol) のTHF (15.0 mL) 溶液に、氷酢酸 (45.0 mL、783 mmol) に続いて H_2O (15.0 mL) を添加した。この混合物を、窒素下にて、還流状態にした。1時間後、TLC (CH_2Cl_2 中の25% EtOAc) により、この3 - ケタールは加水分解されて僅かに極性が低いケトンが得られたことが明らかとなった。この反応物を室温まで冷却させ、窒素下にて、一晚、そのままにした。濃 NH_4OH (53.0 mL、783 mmol) を添加して、この反応物を中和し、追加の NH_4OH を添加して、この混合物をpH 7.0 (紙) にした。この混合物を分液漏斗に移し、そして CH_2Cl_2 (3 ×) で抽出した。その有機画分を、再度、 H_2O (1 ×) およびブライン (1 ×) で洗浄した。合わせた CH_2Cl_2 抽出物を、 Na_2SO_4 で濾過することにより乾燥し、そして真空中でエバポレートさせて、黄色油状物1.21 gを得た。その粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の7.5%アセトン) で2回精製した。こ

の純粋な生成物を含有する画分を合わせ、そして蒸発させて、黄色ゴム状物質 350 mg を得た。ヘプタンでの粉碎によって 350 mg の淡黄色粉末を生成した。残留している全ての物質（不純な画分 + 母液）を合わせ、そして再度クロマトグラフィーにかけて、追加量 305 mg を得た：全収量は、収率 61.7% で、655 mg の 113a を得た；融点 = 132 ~ 136 °C。Waters Assoc. Nova Pak C₁₈ カラム上で 113a を HPLC 分析（これは、1 mL / 分の流速で、 $\lambda = 302$ nm で、MeOH 中の 30% の 50 mM KH₂PO₄ (pH = 3.0) で溶出した）で分析すると、7.87 分間の保持時間 (t_R) で、97.9% の純度が明らかとなった。FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{max} 2946, 1724, 1665, 1599, 1518, 1445, および 1348 cm⁻¹。NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.322 (s, 3 H, C18-CH₃)、2.904 (s, 6 H, -N(CH₃)₂)、3.173 (s, 3 H, C17-OCH₃)、3.453 (s, 3 H, C21-OCH₃)、4.234、および 4.375 (AB, 2 H, J_{AB} = 17.86 Hz, C21-CH₂)、4.367 (s, 1 H, C11-CH)、5.750 (s, 1 H, C4-CH=)、6.634 (d, 2 H, J = 8.55 Hz, 3', 5' 芳香族-CH's)、および 6.979 (d, 2 H, J = 8.55 Hz, 2', 6' 芳香族-CH's)。MS (EI) m/z (相対強度): 477 (M⁺, 83.2)、372 (10.3)、251 (17.1)、209 (20.4)、134 (35.3)、および 121 (100.0)。分析計算値: C₃₀H₃₉NO₄: C, 75.44; H, 8.23; N, 2.93。実測値: C, 75.54; H, 8.14; N, 2.94。

(実施例 28)

本実施例は、17, 21-ジメトキシ-11-[4-(N-ピロリジノ)フェニル]-19-ノルプレグナ-4, 9-ジエン-3, 20-ジオン(113b) (図 8) の調製および特性を説明する。

【0213】

(工程 13, 3-エチレンジオキシ-5-ヒドロキシ-11-[4-(N-ピロリジノ)フェニル]-17, 21-ジメトキシ-19-ノルプレグナ-9-エン-20-オール(111b):)

100 mL の乾燥ニッコフラスコに、攪拌棒、還流冷却器およびゴム製セブタムを備え付けた。マグネシウム (248 mg、10.2 mmol) を添加し、その装置全体を、窒素流下にて、ヒートガンでさらに乾燥した。僅かに冷却した後、1 個のヨウ素結晶を添加した。

【0214】

この装置を完全に冷却し、そして無水 THF (5.0 mL) に続いて 1, 2-ジブロモエタン 1 滴を添加した。移動針を経由して、N-(4-ブロモフェニル)ピロリジン (実施例 17、工程 3 を参照) (2.1 g、9.27 mmol) の THF (2.5 mL) 溶液（これは、穏やかに暖めて、溶液を得た）を添加し、そして追加の THF (2.5 mL) でリンスした。この混合物を還流状態にし、2 時間後、そのマグネシウムの殆ど全てが消費された。その濁った暗灰色混合物を室温まで冷却し、塩化銅 (I) (101 mg、1.02 mmol) を固形物として添加した。室温で 1.5 時間攪拌した後、移動針を経由して、5, 10-エポキシド (110, 1.3 g、3.09 mmol) の THF (5.0 mL) 溶液（これは、穏やかに加熱して、溶液を得た）を添加し、そして追加 THF (5.0 mL) 中で、リンスした。室温で 1 時間攪拌した後、この反応を、飽和 NH₄Cl (20 mL) の添加により、クエンチした。激しく攪拌しつつ、1/2 時間にわたって、この混合物から空気を引き出した。この混合物を分液漏斗に移し、H₂O およびエーテルを添加し、層分離した。その有機画分を、再度、H₂O (1x) およびブライン (1x) で洗浄した。合わせたエーテル抽出物 (3x) を、Na₂SO₄ で濾過することにより乾燥し、真空中でエバポレートさせ、そして高真空中にて、さらに乾燥して、緑褐色オイル (2.47 g) を回収した。TLC (CH₂Cl₂ 中の 15% アセトン) で検査することにより、1 種の主要な僅かに極性の低い生成物および微量の不純物が明らかとなった。ペ

ンタンまたはペンタン/エーテルでの粉碎では、固形物を生成できなかった。フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 15% アセトン) で精製すると、白色泡状物として、978 mg の純粋な 111b が得られた。その不純生成物 410 mg を含有する画分を、再び、クロマトグラフィーにかけて、152 mg の純粋な追加物質 111b を回収した。精製した生成物 111b の全収量は、収率 64.4% で、白色泡状物として、1.13 g であった。この泡状物をペンタンで粉碎することに続いて、ヘプタンで洗浄すると、白色粉末が生成した。この白色粉末を、乾燥ピストル中にて、ベンゼンで一晩乾燥して、収率 41.5% で、727.1 mg の 111b を得た；融点 = 135 ~ 143 。FTIR (KBr, 拡散反射率) ν_{max} 3469, 2945, 2820, 1614, 1517, 1487, 1462, 1442, 1371, 1239, 1192, 1122, および 1076 cm^{-1} 。NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.505 (s, 3 H, C18- CH_3)、3.247 (m, 4 H, ピロリジル- CH_2)、3.288 (s, 3 H, C17- OCH_3)、3.364 (s, 3 H, C21- OCH_3)、3.339-3.448 (m, 2 H, C21- CH_2)、3.808 (m, 1 H, C20-CH)、4.000 (m, 4 H, C3- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$)、4.12-4.21 (m, 1 H, C11-CH)、4.392 (s, 1 H, C5-OH)、6.460 (d, 2 H, $J = 8.70 \text{ Hz}$, 3', 5' 芳香族- CH' s)、および 7.056 (d, 2 H, $J = 8.70 \text{ Hz}$, 2', 6' 芳香族- CH' s)。MS (EI) m/z (相対強度): 567 (M^+ , 34.0)、549 (33.1)、442 (12.9)、160 (30.3)、147 (100.0、および 99 (14.9)。分析計算値: $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{NO}_6$: C, 71.93; H, 8.70; N, 2.47。実測値: C, 72.03; H, 8.71; N, 2.46。

【0215】

(工程 23, 3-エチレンジオキシ-5-ヒドロキシ-11-[4-(N-ピロリジノ)フェニル]-17, 21-ジメトキシ-19-ノルプレグナ-9-エン-20-オン (112b):)

IBX (実施例 27、工程 6(a)) (501 mg、1.79 mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO) 懸濁液に、グリニヤール付加物 (111b、677 mg、1.19 mmol) の DMSO (6.0 mL) 溶液を添加した。追加 DMSO (2 x 2.0 mL) を使用して、残留 111b 中でリンスした。111b を添加すると殆どすぐに、緑色溶液が形成され、これは、急速に、紫色に変わった。1時間後、TLC (CH_2Cl_2 中の 15% アセトン; アリコートは、 H_2O で希釈し、そして EtOAc に抽出した) で検査することにより、全ての出発物質は、きれいに、単一のより極性が低い生成物に転化されたことが明らかとなった。この反応混合物を 500 mL 分液漏斗に移し、そして H_2O およびブラインで希釈した。その生成物を EtOAc (3 x) で抽出した。その有機画分を、再度、 H_2O (1 x) で洗浄し、次いで、ブライン (1 x) で洗浄した。合わせた EtOAc 抽出物 (3 x) を、無水 Na_2SO_4 で濾過することにより乾燥し、そして真空中で蒸発させた。得られた残留物を、高真空下にて、一晩乾燥して、紫色泡状物 0.85 g を回収した。フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 15% アセトン) で精製すると、収率 73.1% で、淡黄色泡状物として、494 mg の 112b が得られた。少量をヘプタンで粉碎し、そして乾燥ピストル中にて、ベンゼンとともに一晩乾燥して、分析用の淡黄色固形物 51 mg を得た；融点 = 120 ~ 125 。

【0216】

【数 7 4】

FTIR (KBr, 透過率):

 ν_{\max} 3540, 2946, 2830, 1722, 1666, 1613, 1517, 1488, 1462, 1445, 1372, 1188 cm^{-1} .NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.264 (s, 3 H, C18- CH_3), 3.135 (s, 3 H, C17 α - OCH_3), 3.242(m, 4 H, α - CH_2), 3.433 (s, 3 H, C21- OCH_3), 3.997 (m, 4 H, C3- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$),4.232 \sim 4.381 (AB, 2 H, $J_{AB} = 17.86$ Hz, C21- CH_2), 4.366 (br s, 1 H, C11 α -CH), 5.747(s, 1 H, C4-CH=), 6.463 (d, 2 H, $J = 8.40$ Hz, 3', 5' $-\text{CH}'\text{s}$) \sim 7.002 (d, 2 H, $J =$ 8.40 Hz, 2', 6' $-\text{CH}'\text{s}$). MS (EI) m/z (相対強度): 565 (M^+ , 14.9), 547 (72.7),503 (7.7), m/z 147 (100.0). 分子式 $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_6 \cdot 1/3 \text{C}_3\text{H}_6\text{O} \cdot 1/20 \text{C}_7\text{H}_{16}$: C, 72.51;

H, 8.34; N, 2.33. 元素分析 C, 72.67; H, 8.13; N, 2.31.

10

(工程 3 標的化合物 113b の調製:)

3 - ケタール - 20 - ケトン (112b、443 mg、0.78 mmol) の THF (5.0 mL) 溶液に、氷酢酸 (15 mL、261 mmol) に続いて水 (5.0 mL) を添加した。5 時間後、TLC (CH_2Cl_2 中の 10% アセトン; 展開前に、濃 NH_4OH で中和をした) により、この 3 - ケタールの大部分は加水分解されて僅かに極性が低いケトンが得られたことが明らかとなった。この反応を一晩継続させた。翌朝、全ての出発物質は、痕跡量の不純物だけで、その生成物に転化された。この反応混合物を、濃 NH_4OH (17.6 mL、261 mmol、pH 紙による pH 7) の添加により、中和した。この混合物を分液漏斗に移し、そして CH_2Cl_2 (3 \times) で抽出した。その有機画分を、再度、 H_2O (1 \times) およびブライン (1 \times) で洗浄した。合わせた CH_2Cl_2 抽出物を、無水 Na_2SO_4 で濾過することにより乾燥し、そして真空中で蒸発させて、黄色フィルム 450 mg を得た。その粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 10% アセトン) で 2 回精製した。非常に純粋な生成物を含有する画分を合わせ、そして蒸発させて、淡黄色ガラス 311 mg を得た。

20

【0217】

ヘプタンで粉砕すると、淡黄色固形物 264 mg が生成した。この時点で、この物質を HPLC で検査すると、95.7% の純度が明らかとなった。この生成物を、再び、クロマトグラフィーにかけ (CH_2Cl_2 中の 7.5% アセトン)、再度、ヘプタンで粉砕して、淡黄色粉末 190 mg を生成した。それ以上の精製は行わなかった。

30

【0218】

また、この試料を順相 HPLC によりさらに精製しようと試みたが、うまくいかなかった。最終的に、この試料を熱ヘプタンから再結晶し、そして乾燥ピストル中にて、ヘプタンで一晩乾燥して、収率 24.4% で、ベージュ色粉末 97.1 mg を得た; 融点 = 122.5 ~ 126。Waters Assoc. Nova Pak C_{18} カラム上で HPLC 分析 (これは、1 mL / 分の流速で、 $\lambda = 302$ nm で、MeOH 中の 30% の 50 mM KH_2PO_4 (pH = 3.0) で溶出した) で分析すると、21.475 分間の保持時間 (t_R) で、94.97% の純度が明らかとなった。

40

【0219】

【数 7 5】

FTIR (KBr,

赤外吸収率): ν_{\max} 2944, 2826, 1726, 1667, 1614, 1518, 1488, 1465, 1379 cm^{-1} .NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.339 (s, 3 H, C18- CH_3), 3.172 (s, 3 H, C17 α - OCH_3), 3.242(m, 4 H, α - CH_2), 3.450 (s, 3 H, C21- OCH_3), 4.232 and 4.381 (AB, 2 H, J_{AB} = 18.01 Hz, C21- CH_2), 4.366 (br s, 1 H, C11 α -CH), 5.747 (s, 1 H, C4-CH=), 6.463 (d, 2 H, J = 8.55 Hz, 3', 5' 芳香族 -CH's) and 6.962 (d, 2 H, J = 8.55 Hz, 2', 6' 芳香族 -CH's).MS(ESI) m/z (相対強度): 503 (M^+ , 59.3), 398 (4.9), 251 (8.6), 160 (17.6) and 147(100.0). 分析計算値: $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{NO}_4 \cdot 1/6\text{C}_7\text{H}_{16} \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$: C, 76.11; H, 8.47; N, 2.68 実験値:

C, 76.04; H, 8.40; N, 2.69.

10

(実施例 2 9)

本実施例は、1 7 , 2 1 - ジメトキシ - 1 1 - [4 - (N - ピペリジノ) フェニル] - 1 9 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン (1 1 3 c) (図 8) の調製および特性を説明する。

【 0 2 2 0 】

(工程 1 3 , 3 - エチレンジオキシ - 5 - ヒドロキシ - 1 1 - [4 - (N - ピロリジノ) フェニル] - 1 7 , 2 1 - ジメトキシ - 1 9 - ノルプレグナ - 9 - エン - 2 0 - オール (1 1 1 c) :)

20

5 0 m L の乾燥二ツ口フラスコに、攪拌棒、還流冷却器およびゴム製セプタムを備え付けた。マグネシウム (1 3 7 m g 、 5 . 6 4 m m o l) を添加し、その装置全体を、窒素流下にて、ヒートガンでさらに乾燥した。僅かに冷却した後、1 個のヨウ素結晶を添加した。この装置を完全に冷却し、そして無水 T H F (4 m L) に続いて 1 , 2 - ジブロモエタン 1 滴を添加した。移動針を経由して、N - (4 - ブロモフェニル) ピペリジン (実施例 2 3 、工程 1 を参照) (1 . 2 3 g 、 5 . 1 3 m m o l) の T H F (2 . 0 m L) 溶液を添加し、そして追加の T H F (2 . 0 m L) でリンスした。この混合物を、1 時間にわたって、還流状態にした。その時点で、このマグネシウムの殆ど全てが消費されたことおよびヨウ素の色の退色により証明されるように、そのグリニヤール試薬が形成された。その濁った暗灰色混合物を室温まで冷却し、塩化銅 (I) (5 5 . 4 m g 、 0 . 5 6 m m o l) を固形物として添加した。1 / 2 時間攪拌した後、移動針を経由して、5 , 1 0 - エポキシド (1 1 0 、 1 . 0 g 、 2 . 3 8 m m o l) の T H F (4 . 0 m L ; 穏やかに加熱して、溶液を得た) 溶液を添加し、そして追加 T H F (4 . 0 m L) 中で、リンスした。室温で 2 時間攪拌した後、この反応を、飽和 NH_4Cl (1 6 m L) の添加により、クエンチした。激しく攪拌しつつ、1 / 2 時間にわたって、この混合物から空気を引き出した。この混合物を分液漏斗に移し、 H_2O およびエーテルを添加し、層分離した。その有機画分を、 H_2O (1 x) およびブライン (1 x) で洗浄した。合わせたエーテル抽出物 (3 x) を、無水 Na_2SO_4 で濾過することにより乾燥し、真空中で蒸発させ、そして高真空下にて、さらに乾燥して、琥珀色ゴム状物質 1 . 7 3 g を回収した。T L C (CH_2Cl_2 中の 1 5 % アセトン) でこのゴム状物を検査することにより、単一の僅かに極性の高い生成物および痕跡量のエポキシドが明らかとなった。エーテルでの粉碎では、固形物を生成できなかった。その粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 1 5 % アセトン) で精製した。純粋生成物 1 1 1 c を含有する画分を合わせて、蒸発させ、白色泡状物 0 . 3 6 g を得た。その生成物 + エポキシドを含有する画分を、再び、クロマトグラフィーにかけて、0 . 4 3 g の純粋な追加純粋生成物 1 1 1 c を回収した。得られた精製した生成物の全収量は、収率 5 6 . 7 % で、白色泡状物として、0 . 7 9 g の 1 1 1 c であった。少量をヘプタンで粉碎し、そして乾燥ピストル中にて、アセトンで一晩乾燥して、白色粉末 (1 1 1 c) 7 3 . 8 m g を得、これを、分析用に保存した ;

30

40

50

融点 = 162 ~ 171 。

【 0 2 2 1 】

【 数 7 6 】

FTIR (KBr, 固体): ν_{\max} 3470, 2934, 2868, 2816, 1610, 1511, 1440
 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.475 (s, 3 H, C18-CH₃), 3.091 (m, 4 H,
 ピペリジン- α -CH₂), 3.285 (s, 3 H, C17 α -OCH₃), 3.361 (s, 3 H, C21-OCH₃), 3.34-3.45 (m, 2
 H, C21-CH₂), 3.794 (m, 1 H, C20-CH), 3.998 (m, 5 H, C3-OCH₂CH₂O および C20-OH),
 4.178 (br s, 1 H, C11 α -CH), 4.389 (s, 1 H, C5 α -OH), 6.810 (d, 2 H, J = 8.85 Hz, 3', 5'
 芳香族 -CH's) および 7.073 (d, 2 H, J = 8.85 Hz, 2', 6' 芳香族 -CH's). MS (EI) m/z (相対
 強度): 581 (M^+ , 39.0), 563 (24.4), 456 (5.9), 174 (24.9), 161 (100.0) および 99 (12.1).
 分析計算値 C₃₅H₅₁NO₆: C, 72.26; H, 8.84; N, 2.41. 実測値: C, 72.31; H, 8.78; N,
 2.36.

10

(工程 2 3, 3 - エチレンジオキシ - 5 - ヒドロキシ - 11 - [4 - (N - ピペ
 リジノ)フェニル] - 17, 21 - ジメトキシ - 19 - ノルプレグナ - 9 - エン - 20
 - オン (112c):)

20

IBX (0.49 g, 1.76 mmol) の DMSO (7.0 mL) 懸濁液に、グリニ
 ヤール付加物 (111c, 0.68 g, 1.17 mmol) の DMSO (6.0 mL) 溶
 液を添加した。追加 DMSO (2 x 2.0 mL) を使用して、残留 111c 中でリンスし
 た。111c を添加すると殆どすぐに、紫色溶液が形成された。この反応物を、酸素また
 は湿気に対する注意を払うことなく、室温で、2 時間攪拌した。その時点で、その色は、
 紫色から深紅色に変わった。この溶液を TLC (CH_2Cl_2 中の 15% アセトン; アリ
 コートは、 H_2O で希釈し、そして EtOAc に抽出した) で検査することにより、全て
 の出発物質は、きれいに、単一のより極性が低い生成物に転化されたことが明らかとなっ
 た。この反応混合物を分液漏斗に移し、そして H_2O および CH_2Cl_2 を添加し、層分
 離した。その有機画分を、再度、 H_2O (1 x) およびブライン (1 x) で洗浄した。合
 わせた CH_2Cl_2 抽出物 (3 x) を、無水硫酸ナトリウムで濾過することにより乾燥し
 、そして真空中で蒸発させた。得られた残留物を、高真空下にて、一晚乾燥して、紫色ゴ
 ム状物質 0.72 g を回収した。フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 15
 % アセトン) で精製すると、572 mg の無色ゴム状物が得られた。ヘプタンで粉碎する
 と、収率 77.8% で、白色固形物として、529 mg の 112c が得られた。少量を保
 存し、そして乾燥ピストル中にて、分析用にアセトンでさらに乾燥した; 融点 = 107 ~
 111 。

30

【 0 2 2 2 】

【数 7 7】

FTIR (KBr, 振動反射率): ν_{\max}
 3534, 2931, 2823, 1721, 1609, 1511 および 1450 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.234 (s, 3 H, C18- CH_3), 3.089 (m, 4 H, β - CH_2), 3.134 (s, 3 H, C17 α - OCH_3), 3.429 (s, 3 H, C21- OCH_3), 3.995 (m, 4 H, C3- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.213 および 4.355 (AB, 2 H, J_{AB} = 18.01 Hz, C21- CH_2), 4.212 - 4.306 (m, 2 H, C11 α -CH および C5 α -OH), 6.803 (d, 2 H, J = 8.70 Hz, 3', 5' 芳香族 -CH's) および 7.021 (d, 2 H, J = 8.70 Hz, 2', 6' 芳香族 -CH's). MS (EI) m/z (相対強度): 579 (M^+ , 38.7), 561 (16.1), 174 (23.7), 161 (100.0) および 99 (12.1). 元素分析 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_6$: C, 72.51; H, 8.52; N, 2.42. 測定値: C, 72.47; H, 8.58; N, 2.35.

10

(工程 3 標的化合物 113c の調製:)

3 - ケタール - 20 - ケトン (112c, 471 mg, 0.81 mmol) の THF (5.0 mL) 溶液に、氷酢酸 (15 mL, 261 mmol) に続いて H_2O (5.0 mL) を添加した。この混合物を、窒素下に、還流状態にした。3 時間後、TLC (CH_2Cl_2 中の 10% アセトン; 展開前に、 NH_4OH で中和をした) により、この 3 - ケタールは加水分解されて僅かに極性が低いケトンが得られたことが明らかとなった。この反応混合物を室温まで冷却し、そして濃 NH_4OH (17.6 mL, 261 mmol, pH 紙による pH 7) の添加により、中和した。この混合物を分液漏斗に移し、そして CH_2Cl_2 (3 \times) で抽出した。その有機画分を、再度、 H_2O (1 \times) およびブライン (1 \times) で洗浄した。合わせた CH_2Cl_2 抽出物を、無水 Na_2SO_4 で濾過することにより乾燥し、そして真空中で蒸発させて、黄色ガラス 426 mg を得た。この粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 5% アセトン) で精製した。非常に純粋な生成物を含有する画分を合わせ、そして蒸発させて、淡黄色ガラス 113c を得た。113c をヘプタンで粉碎すると、淡黄色固形物が生成した。この生成物を、乾燥ピストル中に、ベンゼンで一晩乾燥して、収率 45.7% で、淡黄色固形物として、189.6 mg の 113c を得た; 融点 = 108 ~ 112 °C。Waters Assoc. Nova Pak C_{18} カラム上で HPLC 分析 (これは、1 mL / 分の流速で、 $\lambda = 302 \text{ nm}$ で、MeOH 中の 30% の 50 mM KH_2PO_4 (pH 3.0) で溶出した) で分析すると、3.73 分間の保持時間 (t_R) で、97.22% の純度が明らかとなった。

20

30

【0223】

【数 7 8】

FTIR (KBr, 振動反射率): ν_{\max} 2935, 2822, 1723, 1664, 1609, 1511, 1488, 1451 および 1386 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.304 (s, 3 H, C18- CH_3), 3.100 (m, 4 H, β - CH_2), 3.172 (s, 3 H, C17 α - OCH_3), 3.450 (s, 3 H, C21- OCH_3), 4.227 および 4.370 (AB, 2 H, J_{AB} = 18.01 Hz, C21- CH_2), 4.366 (br s, 1 H, C11 α -CH), 5.753 (s, 1 H, C4-CH=), 6.821 (d, 2 H, J = 8.70 Hz, 3', 5' 芳香族 -CH's) および 6.985 (d, 2 H, J = 8.70 Hz, 2', 6' 芳香族 -CH's). MS (EI) m/z (相対強度): 517 (M^+ , 57.8), 412 (4.6), 318 (6.6), 174 (15.8), および 161 (100.0). 元素分析 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4$: C, 76.56; H, 8.37; N, 2.71. 測定値: C, 76.45; H, 8.37; N, 2.70.

40

(実施例 30)

本実施例は、17, 21 - ジメトキシ - 11 - (4 - アセチルフエニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (113d) (図 8) の調製および特

50

性を説明する。

【0224】

(工程1 3, 3-エチレンジオキシ-5-ヒドロキシ-11-[4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]-17, 21-ジメトキシ-19-ノルプレグナ-9-エン-20-オール(111d):)

マグネシウムターニング(289mg、11.89mmol)を、100mL丸底二口フラスコ(これは、還流冷却器、磁気攪拌棒およびゴム製セプタムを備え付けた)に秤量して入れた。ヨウ素の小結晶を添加し、その系を、窒素でフラッシュし、そして火炎乾燥した。室温まで冷却した後、注射器を経由して、新たに蒸留したTHF(10mL)を導入し、続いて、少量(約0.1mL)の無水ジプロモエタンを導入した。反応の証拠(I₂色の消失、金属上での気泡形成)が観察された後、注射器を経由して、4-プロモアセトフェノンのケタール(実施例20、工程1を参照)(2.89g、11.89mmol)の無水THF(10mL)溶液を添加した。この混合物を、次いで、このマグネシウムの大部分が消費されるまで、温水浴中にて、2時間攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、そして固形塩化銅(I)(11.8mg、1.19mmol)を添加し、その混合物を、室温で、1/2時間攪拌した。注射器を経由して、無水THF(10mL)中のエポキシド(110、1.0g、2.38mmol)を添加した。その反応混合物を、室温で、1時間攪拌し、次いで、飽和NH₄Cl溶液(約20mL)を添加してクエンチし、その混合物を、室温で、1/2時間攪拌しつつ、その間、この反応混合物を通して空気を引き出し、Cu(I)をCu(II)に酸化した。このフラスコの内容物を水(約100mL)で希釈し、そしてCH₂Cl₂(3×)で抽出した。その有機抽出物を、飽和NH₄Cl溶液(1×)、水(1×)およびブライン(1×)で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、オイル4.3gを得た。これをフラッシュカラム(CH₂Cl₂中の10%アセトン)で精製して、白色泡状物として、850mgの111dを得、これを、エーテルで粉碎して、収率61.2%で、白色結晶性固形物を生成した; 融点=145~150 (物質は、琥珀色ゲルに変化した)であり、ゲルは、173~177 で融解する。

【0225】

【数79】

FTIR (KBr, 塩酸反射率): ν_{\max} 3461, 2946, 2877, 2812, 1663, 1602, 1540, 1505, 1457, 及び 1372 cm⁻¹. NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.443 (s, 3H, C18-CH₃), 1.636 (s, 3H, α -CH₃), 3.289 (s, 3H, C17 α -OCH₃), 3.358 (s, 3H, C21-OCH₃), 3.741-4.015 (m, 8H, C3-及びC11 β -4-プロモアルケン), 4.244 (br s, 1H, C11 α -CH), 7.165-7.327 (dd, 4H, α -CH's). MS (EI) m/z (相対強度): 584 (M⁺). 分析計算値 C₃₄H₄₈O₈: C, 69.86; H, 8.22. 実測値: C, 69.63; H, 8.28.

(工程2 3, 3-エチレンジオキシ-5-ヒドロキシ-11-[4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]-17, 21-ジメトキシ-19-ノルプレグナ-9-エン-20-オン(112d):)

窒素下にて、IBX(1.149g、4.104mmol)を、10分間にわたって、DMSO(8mL)に溶解した。ピペットを経由して、上記溶液に、グリニヤール生成物(111d、800mg、1.368mmol)のDMSO(8mL)溶液を添加し、この反応混合物を、室温で、1/2時間攪拌した。その時点で、TLC(CH₂Cl₂中の10%アセトン; アリコートは、H₂Oで希釈し、そしてEtOAcに抽出した)により、その出発物質は、単一のより極性が低い生成物に転化されたことが明らかとなった。この反応物をH₂O(約150mL)で希釈し、そしてCH₂Cl₂(3×)で抽出した。その有機層をH₂O(1×)およびブライン(1×)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾

燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、灰白色泡状物として、820 mg の 112 d を得た。これを、フラッシュカラム (CH_2Cl_2 中の 10 % アセトン) で精製した。その生成物を、最初は、泡状物として得、ペンタンで粉碎し、そして真空中で乾燥して、収率 73 % で、白色固形物として、540 mg の 112 d を得た；融点 = 102 ~ 106 (琥珀色ゲルに収縮)；111 ~ 113 (ゲルは、泡立つ)；123 ~ 133 (ゲルは、融解する)。

【0226】

【数80】

FTIR (KBr, 溶解)

10

溶解性): ν_{max} 3526, 2939, 2884, 2825, 1722, 1665 および 1604 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.190 (s, 3 H, C18- CH_3), 1.625 (s, 3 H, ペンタメチルシクロヘキサン-1-イル CH_3), 3.146 (s, 3 H, C17 α - OCH_3), 3.445 (s, 3 H, C21- OCH_3), 3.742 および 4.015 (m, C3 および C11 β -4-ペンタメチルシクロヘキサン-1-イル), 4.310 (d, 1 H, C11 α -CH), 7.119 - 7.332 (dd, 4 H, 芳香族 -CH's) MS (EI) m/z (相対強度): 582 (M^+). 分析計算値 $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_8$: C, 70.08; H, 7.96 実験値: C, 70.11; H, 8.01. FTIR (KBr, 溶解): ν_{max} 3526, 2939, 2884, 2825, 1722, 1665 および 1604 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.190 (s, 3 H, C18- CH_3), 1.625 (s, 3 H, ペンタメチルシクロヘキサン-1-イル CH_3), 3.416 (s, 3 H, C17 α - OCH_3), 3.445 (s, 3 H, C21- OCH_3), 3.742 および 4.015 (m, C3 および C11 β -4-ペンタメチルシクロヘキサン-1-イル), 4.310 (d, 1 H, C11 α -CH), 7.119 - 7.332 (dd, 4 H, 芳香族 -CH). MS (EI) m/z (相対強度): 582 (M^+). 分析計算値 $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_8$: C, 70.08; H, 7.96 実験値: C, 70.11; H, 8.01.

20

(工程 3 標的化合物 113 d の調製:)

1 / 2 時間にわたって、EtOH (925 mL) および 8.5 % 硫酸の混合物に窒素を泡立たせて、酸素を除去した。上記溶液に、攪拌しつつ、固形物として、20-ケトン (112 d、520 mg、0.892 mmol) を添加した。この混合物を、油浴 (これは、95 °C まで予備加熱した) に入れ、そして窒素下に、1 時間還流した。この反応混合物を、氷浴中にて冷却し、そして飽和 K_2CO_3 溶液 (pH = 約 10) でクエンチし、水 (約 125 mL) で希釈し、そして CH_2Cl_2 (3 x) で抽出した。その有機画分を、水およびブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、粗生成物 460 mg を得た。フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 10 % アセトン) により、灰白淡黄色固形物 377 mg を得た。これを、蒸留エーテルおよび CH_2Cl_2 の混合物から結晶化して、2 個のバッチで、白色結晶性固形物として、収率 81 % で、360 mg の 113 d を得た。生成物 113 d は、 CH_2Cl_2 を保持しており、相当な乾燥が必要であった：融点 = 133 ~ 136 (泡状物) および 172 ~ 178 (泡状物が融解する)。

30

【0227】

【数 8 1】

FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{\max} 2942, 1719, 1681, 1665, 1600, 1409, 1359 および 1272 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ 0.264 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.571 (s, 3 H, アセトキシ-エーテルの CH_3), 3.185 (s, 3 H, C17a- OCH_3), 3.449 (s, 3 H, C21- OCH_3), 4.183 および 4.385 (dd, 2 H, C21- CH_2 -), 4.456 および 4.481 (d, 1 H, C11a-CH), 5.90 (s, 1 H, C4-CH=), 7.247-7.7883 (dd, 4 H, 芳香族 -CH's).

MS (EI) m/z (相対強度): 476 (M^+ , 35), 403 (93), 371 (100), 331 (67) および 91 (26).

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_5$: C, 75.63; H, 7.56. 実験値: C, 74.78; H, 7.58.

10

(実施例 31)

本実施例は、17 - アセトキシ - 11 - [4 - (N - ピペリジノ)フェニル] - 21 - メトキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (123a) の調製および特性を説明する。

【0228】

(工程 1 17 - ヒドロキシ - 21 - クロロ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (115):)

3 - ケタールシアノヒドリン (98, 50 g, 73.22 mmol) を、窒素下にて、室温で、新たに蒸留した THF (550 mL) で磁氣的に攪拌した。固形物として、4 - ジメチルアミノピリジン (DMAP) (4.47 g, 36.59 mmol) を添加した。注射器を経由して、新たに蒸留した Et_3N (27.60 mL, 197.68 mmol) に続いて新たに蒸留したクロロ (クロロメチル) ジメチルシラン (25.1 mL, 190.36 mmol) を添加した。この反応物を、室温で、一晚攪拌した。翌日、シリカ上の TLC (CH_2Cl_2 中の 2% アセトン) により、全ての出発物質がそのシリルエーテルに転化されたことが明らかとなった。この反応混合物を、イソプロパノールを使ったドライアイス浴中にて、 -78°C まで冷却し、次いで、THF (800 mL) で希釈した。この反応物に、添加漏斗を経由して、45 分間にわたって、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) (2.0 M, 300 mL, 600 mmol) を滴下した。一旦、添加が完了すると、その反応物を、 -78°C で、1.5 時間攪拌した。この添加漏斗を経由して、HCl (4 N, 1250 mL, 5 mol) を添加した。このドライアイス浴を取り除き、その反応物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を、次いで、 0°C まで冷却し、そして濃 NH_4OH (305 mL) を添加することにより、中和した。この混合物を分液漏斗に移し、そして EtOAc (3x) で抽出し、 H_2O (2x) およびブライン (1x) で洗浄した。その有機画分を合わせ、 Na_2SO_4 で濾過し、そして真空中で蒸発させた。得られた固形物をエーテル (1000 mL) で粉砕し、ブフナー漏斗上で集め、そして追加エーテルで洗浄した。真空中で一晩乾燥した後、収率 76.61% で、暗黄色固形物として、38.90 g の 115 を回収した。シリカ上の TLC (CH_2Cl_2 中の 5% アセトン) により分析すると、この物質は、次の反応に直接持っていくのに適切であることが明らかとなった; 融点 = $204 \sim 207^\circ\text{C}$ 。

【0229】

20

30

40

【数 8 2】

FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{\max} 3465, 2946, 1729, 1664, 1599 and 1573 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.833 (s, 3 H, C18- CH_3), 4.352 および 4.655 (AB, 2 H, $J_{AB} = 16.8$ Hz, C21- CH_2) および 5.687 (s, 1 H, C4- $\text{CH}=\text{CH}_2$) MS (EI) m/z (相対強度): 350 (M^+ , 33.1), 348 (100.0), 253 (63.7), 213 (71.5) および 91 (62.6).

(工程 2 17 - ヒドロキシ - 21 - アセトキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (116)): 10

21 - クロロ化合物 (115, 37.90 g, 108.64 mmol), KOAc (111.83 g, 1139.63 mmol) およびアセトニトリル (927 mL) を、機械的に攪拌した。その懸濁液を、窒素下にて、還流状態にした。2.5 時間後、シリカ上の TLC (塩化メチレン中の 5% アセトン) により、この反応は、完結したことが明らかとなった。その反応混合物を室温まで冷却し、そして沈殿した KCl を、焼結したガラス製漏斗に通して、濾過により除いた。アセトニトリルを真空中で蒸発させ、得られた残留物を、 CH_2Cl_2 および H_2O で吸収した。この混合物を分液漏斗に移し、 CH_2Cl_2 (3x) で抽出し、そして H_2O (2x) およびブライン (1x) で洗浄した。その有機画分を合わせ、 Na_2SO_4 で濾過し、そして真空中で蒸発して、粗収率 89.61% で、36.26 g の 116 を得た。その固形物質を、熱アセトン (150 mL) および CH_2Cl_2 (150 mL) で溶かした。その溶液をかき集め、種を入れ、そして冷蔵庫で 4 時間保存した。それらの結晶を、次いで、プフナー漏斗で濾過し、そして真空中で乾燥して、収率 52.14% で、10.71 g の 17 - オール - 21 - アセテート (116) を回収した。その母液を真空中で蒸発させ、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (これは、 CH_2Cl_2 中の 10% アセトンで溶出した) で精製した。17 - オール - 21 - アセテート (116) を含有する画分を合わせ、そして真空中で蒸発して、12.61% で、山吹色固形物 2.58 g を回収した。精製した 17 - オール - 21 - アセテート (116) の全収量は、収率 64.7% で、山吹色固形物 13.29 g であった; 融点 = 213 ~ 218。 20

【0230】

【数 8 3】

FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{\max} 3475, 2947, 2951, 1744, 1720, 1646, 1606, 1578, 1367 および 1235 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.841 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.182 (s, 3 H, C21-OAc), 4.868 および 5.081 (AB, 2 H, $J_{AB} = 17.4$ Hz, C21- CH_2) および 5.683 (s, 1 H, C4- $\text{CH}=\text{CH}_2$) MS (EI) m/z (相対強度): 372 (M^+ , 78.3), 354 (9.7), 312 (75.6), 253 (100.0) および 91 (69.3).

(工程 3 17, 21 - ジヒドロキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (117)): 40

17 - オール - 21 - アセテート (116) (35.15 g, 94.37 mmol) を、新たに開けた MeOH (2870 mL) に懸濁し、その混合物に、45 分間にわたって、窒素を泡立たせることにより、脱酸素した。KHCO₃ (脱酸素した、0.5 M、283 mL, 141.74 mmol) を添加し、その懸濁液を、機械的に攪拌し、そして窒素下にて、還流状態にした。還流状態で 10 分後、シリカ上の TLC (CH_2Cl_2 中の 5% イソプロパノール) により、この反応が完結したことが明らかとなった。この反応混合物を室温まで冷却し、HOAc (8.15 mL) を添加することにより中和し、そして MeOH を真空中で蒸発した。この反応混合物を CH_2Cl_2 (3x) で抽出し、そして 50

H₂O (2×) およびブライン (1×) で洗浄した。合わせた有機画分を Na₂SO₄ で濾過し、そして真空中で蒸発して、収率 95.7% で、その固形物 29.83 g を回収した。この固形物を、少量の CH₂Cl₂ を使って、アセトンに溶かした。その溶液をかき集め、種を入れ、そして冷蔵庫で 1 時間保存した。得られた結晶をブフナー漏斗上で集め、アセトンでリンスし、そして真空中で乾燥して、第一クロップを回収した。その母液を濃縮し、そして冷蔵庫に一晩保存して、第二クロップの結晶を得た。回収し合わせた固形物は、粗収率 51.8% で、16.15 g であった。これらの母液を真空中で蒸発させ、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (これは、CH₂Cl₂ 中の 5% イソプロパノールで溶出した) で精製した。ジオール (117) を含有する画分を合わせ、そして真空中で蒸発して、4.86 g を回収した。117 の全収量は、76.7% で、淡黄色固形物 19.75 g であった；融点 = 197 ~ 204。

【0231】

【数84】

FTIR (KBr, 拡散反射率)

); ν_{\max} 3917, 2954, 2869, 1715, 1635, 1590 cm⁻¹. NMR (300 MHz,

CDCl₃): δ 0.827 (s, 3 H, C18-CH₃), 4.323 (dd, 4.690 (AB, 2 H, J_{AB} = 19.81 Hz, C21-CH₂)

5.686 (s, 1 H, C4-CH=), MS (EI) m/z (相対強度): 330 (M⁺, 100.0), 312 (10.1),

253 (61.7), 213 (64.5), 174 (26.1) 91. (38.5).

(工程 4. 3, 20 - ビス - エチレンジオキシ - 17, 21 - ジヒドロキシ - 19 - ノルプレグナ - 5 (10), 9 (11) - ジエン (118) :)

ジオール (117, 9.88 g, 29.89 mmol) および新たに開栓したエチレングリコール (750 mL) を、機械的に攪拌した。その懸濁液に、固形物として、p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.49 g, 2.60 mmol) を添加した。このエチレングリコールを、真空中にて、81 で、2 mmHg 下にて、蒸留した。3 時間蒸留した後、その混合物を室温まで冷却し、そして飽和 NaHCO₃ (250 mL) および H₂O (250 mL) に注いだ。この混合物を CH₂Cl₂ (3×) で抽出し、H₂O (2×) およびブライン (1×) で洗浄した。それらの有機画分を合わせ、硫酸ナトリウムを通過させて濾過し、そして真空中でエバポレートさせて、固形物を回収した。シリカ上の TLC (CH₂Cl₂ 中の 5% イソプロパノール) で分析すると、全ての出発物質が、少量の副生成物と共に、3, 20 - ジケタール : 3 - ケタールの 85 : 15 混合物に転化されたことが明らかとなった。得られた固形物をエーテルで倍散し、ブフナー漏斗で集め、追加エーテルで洗浄し、そして真空中で乾燥して、収率 51.46% で、6.46 g の 118 を回収した。その母液を真空中でエバポレートさせ、そしてフラッシュクロマトグラフィー (これは、CH₂Cl₂ 中の 4% イソプロパノールで溶出する) で精製した。これにより、収率 4.8% で、薄いベージュ色固形ジケタール 0.6 g を回収した。この固形ジケタール (118) の全収量は、収率 56.44% で、薄いベージュ色固形物 7.06 g であった；融点 = 173 ~ 176。FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{\max} 3452, 2892, 1652, 1436, 1370, 1223 および 1055 cm⁻¹. NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.795 (s, 3 H, C18-CH₃), 3.686 および 3.894 (AB, 2 H, J_{AB} = 12.61 Hz, C21-CH₂), 3.987 (s, 4 H, C3-OCH₂CH₂O-), 4.130 (m, 4 H, C20-OCH₂CH₂O-) および 5.555 (br s, 1 H, C11-CH=). MS (EI) m/z (相対強度): 418 (M⁺, 5.6), 400 (0.7), 387 (3.9), 314 (3.5), 211 (4.6) および 103 (100.0)。

【0232】

(工程 5. 3, 20 - ビス - エチレンジオキシ - 17 - ヒドロキシ - 21 - メトキシ - 19 - ノルプレグナ - 5 (10), 9 (11) - ジエン (119) :)

ジケタール (118、0.5 g、1.19 mmol) の CH_2Cl_2 (50 mL) 溶液に、1,8-ビス-(ジメチルアミノ)ナフタレン(「Proton Sponge」、1.28 g、5.97 mmol)を添加し、続いて、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート(0.88 g、5.97 mmol)を添加した。この混合物を、氷浴中で、窒素下に、機械的に攪拌した。この氷浴を融解させて、その反応物を室温にした。この反応混合物を3時間攪拌し、その時点で、TLC(CH_2Cl_2 中の5%イソプロパノール)により、その反応が完結したことが明らかとなった。この混合物を分液漏斗に注ぎ、そして H_2O (2×)で洗浄した。その CH_2Cl_2 抽出物(3×)を合わせ、 Na_2SO_4 を通過させて濾過し、そして真空中でエバポレートさせた。得られた残留物をEtOAcで吸収し、氷冷1N HCl(2×)、 H_2O (1×)、飽和 NaHCO_3 (1×)、 H_2O (1×)およびブライン(1×)で洗浄した。合わせたEtOAc画分(3×)を Na_2SO_4 を通過させて濾過し、そして真空中でエバポレートさせて、収率97.14%で、黄色泡状物として、0.5 gの119を得た。その物質は、引き続くエポキシ化を進めるのに十分に純粋であった。この反応を繰り返して、全体で13.57 gの21-メトキシ化合物(119)を生成した。NMR(300 MHz, CDCl_3): 0.798 (s, 3H, C18- CH_3), 3.415 (s, 3H, C21- OCH_3), 3.546および3.715 (AB, 2H, $J_{AB} = 10.51 \text{ Hz}$, C21- CH_2), 3.985 (s, 4H, C3- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 4.05 (m, 4H, C20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -)および5.54 (br s, 1H, C11- $\text{CH}=\text{CH}_2$)。分析試料が分解したので、それ以上の分析をすることができなかった。

【0233】

(工程6.3, 20-ビス-エチレンジオキシ-5,10-エポキシ-17-ヒドロキシ-21-メトキシ-19-ノルプレグナ-9(11)-ジエン(120):)

ヘキサフルオロアセトン三水和物(6.49 mL、46.64 mmol)および CH_2Cl_2 (100 mL)を、4で、激しく機械的に攪拌した。固形 Na_2HPO_4 (3.67 g、25.91 mmol)および30% H_2O_2 (7.01 mL、68.39 mmol)を添加し、そして4で、15分間攪拌した。この混合物に、添加漏斗を経由して、1時間にわたって、21-メトキシ化合物(119、13.45 g、31.09 mmol)の CH_2Cl_2 (100 mL)冷却溶液を添加した。この反応混合物を、4で、一晚攪拌した。TLC(CH_2Cl_2 中の25%EtOAc)で検査すると、全ての出発物質は、約2:1の比の および エポキシド混合物に転化されたことが明らかとなった。この混合物を分液漏斗に移し、そして10% Na_2SO_3 (1×)、飽和 NaHCO_3 (1×)および H_2O (1×)で洗浄した。合わせた CH_2Cl_2 抽出物(3×)を Na_2SO_4 を通過させて濾過し、そして真空中でエバポレートさせて、定量収率で、白色泡状物として、エポキシド(120)14.06 gを回収した。この - および - エポキシドの2:1混合物を、引き続くグリニヤール反応に直接使用した。NMR(300 MHz, CDCl_3): 0.700 (s, 3H, C18- CH_3), 3.407 (s, 3H, C21- OCH_3), 3.539および3.692 (AB, 2H, $J_{AB} = 10.51 \text{ Hz}$, C21- CH_2), 4.051 (m, 8H, C3- および C20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 5.819 (br s, 0.3H, C11- $\text{CH}=\text{CH}_2$ (-エポキシド)), および5.997 (br s, 0.6H, C11- $\text{CH}=\text{CH}_2$ (-エポキシド))。分析試料が分解したので、それ以上の分析をすることができなかった。

【0234】

(工程7.3, 20-ビス-エチレンジオキシ-5,17-ジヒドロキシ-11-[4-(N-ピペリジノ)フェニル]-21-メトキシ-19-ノルプレグナ-9-エン(121a):)

マグネシウム(1.27 g、52.25 mmol)、ヨウ素の結晶、無水THF(55 mL)および1,2-ジブromoエタン1滴を、窒素で、乾燥ガラス器具中に、共に攪拌した。N-(4-ブromoフェニル)ピペリジン(実施例23、工程1を参照)(13.80 g、57.48 mmol)の無水THF(45 mL)溶液を、その反応フラスコに添加

し、次いで、追加THF(10 mL)でリンスした。この混合物を、全てのマグネシウム金属がなくなるまで、加熱した。この反応物を、1.5時間にわたって、還流状態にし、次いで、室温まで冷却した。塩化銅(I)(0.57 g、5.75 mmol)を添加し、そして攪拌を1時間継続した。この反応物に、エポキシド(120、4.69 g、10.45 mmol)の無水THF溶液を添加し、そして追加THF(10 mL)でリンスした。この反応物を、窒素下にて、室温で、1時間攪拌した。この反応物を、飽和NH₄Cl(138 mL)でクエンチした。20分間にわたって激しく攪拌しつつ、この混合物から、空気を引き出した。この混合物を分液漏斗に移し、エーテル(3×)で抽出し、H₂O(2×)およびブライン(1×)で洗浄した。合わせた有機画分を、1/2時間にわたって、Na₂SO₄で乾燥し、そして真空中でエバポレートして、粗生成物12.97 gを回収した。TLC(CH₂Cl₂中の20%アセトン)で分析すると、多くの不純物が明らかとなった。その粗製物質をペンタンで倍散して、淡緑色固形物4.45 gを回収した。TLC(CH₂Cl₂中の20%アセトン)で分析すると、少量の副生成物が依然として存在していることが分かった。その沈殿物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の10%アセトン)でさらに精製した。純粋なグリニヤール付加物(121a)を含有する画分を合わせ、そして真空中でエバポレートして、収率40.17%で、淡緑青色固形物2.56 gを回収した。倍散による母液を合わせ、そして真空中でエバポレートさせて、物質8.15 gを回収した。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の20%アセトン)で精製すると、緑色ゴム状物質0.29 gが得られた。回収した全生成物を合わせ、そしてエーテルで倍散して、収率33.9%で、全体で2.16 gのグリニヤール付加物(121a)を回収した；融点=218~220。FTIR(KBr, 拡散反射率): ν_{max} , 3508, 2940, 1609および1509 cm⁻¹。NMR(CDC1₃): 0.449(s, 3H, C18-CH₃), 3.094(t, 10H, -NC₅H₁₀), 3.437(s, 3H, C21-OCH₃), 3.989(m, 10H, C3およびC20-OCH₂CH₂O-およびC21-CH₂-), 6.822(d, 2H, J=8.85, 3', 5' 芳香族-CH)および7.067(d, 2H, J=8.85 Hz, 2', 6' 芳香族-CH)。MS(EI)m/z(相対強度): 609(M⁺, 29.1), 591(46.6), 364(8.6), 174(29.2), 161(100.0)および117(96.4)。分析・計算値C₃₆H₅₁N₇・1/3H₂O: C, 70.22; H, 8.46; N, 2.27。実測値: C, 70.10; H, 8.33; N, 2.40。

【0235】

(工程8.17 - ヒドロキシ-11 - [4-(N-ピペリジノ)フェニル]-21 - メトキシ-19 - ノルプレグナ-4, 9 - ジエン-3, 20 - ジオン(122a):)
グリニヤール付加物(121a、2.10 g、3.44 mmol)のTHF(20 mL)溶液を、窒素下にて、室温で、機械的に攪拌した。トリフルオロ酢酸(60 mL、764.26 mmol)およびH₂O(20 mL)を添加し、その混合物を、窒素下にて、3時間攪拌した。TLC(CH₂Cl₂中の20%アセトン)で検査すると、その反応が完結したことが明らかとなった。この反応混合物を氷浴中で冷却し、そしてNH₄OH(51.46 mL)をゆっくりと添加して、その反応物を、pH7(pH紙による)まで中和した。この混合物を分液漏斗に移し、EtOAc(3×)で抽出した。その有機画分を、H₂O(2×)およびブライン(1×)で洗浄した。合わせたEtOAc画分をNa₂SO₄で乾燥し、そして真空中でエバポレートさせて、琥珀色泡状物1.70 gを得た。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の20%アセトン)で精製して、収率66.95%で、山吹色泡状物として、1.16 gの122aを得た；融点=211~216。FTIR(KBr, 拡散反射率): ν_{max} 3429, 2941, 1721, 1648, 1601および1511 cm⁻¹。NMR(CDC1₃): 0.391(s, 3H, C18-CH₃), 2.979(t, 10H, -NC₅H₁₀), 3.454(s, 3H, C21-OCH₃), 4.243および4.383(AB, 2H, J_{AB}=17.71 Hz, C21-CH₂-), 5.762(s, 1H, C4-CH=),

10

20

30

40

50

6.820 (d, 2H, J = 8.55 Hz, 3', 5' 芳香族 - CH) および 6.980 (d, 2H, J = 8.55 Hz, 2', 6' 芳香族 - CH). MS (EI) m/z (相対強度): 503 (M⁺, 57.9), 318 (5.8), 174 (12.3) および 161 (100.0). 分析・計算値 C₃₂H₄₁NO₄ · 1/3 H₂O: C, 75.42; H, 8.24; N, 2.75. 実測値: C, 75.23; H, 8.04; N, 2.94.

【0236】

(工程9. 標的化合物123aの調製:)

CH₂Cl₂ (50 mL)、無水トリフルオロ酢酸 (11.70 g、55.65 mmol) および氷酢酸 (3.35 g、55.59 mmol) の混合物を、窒素下にて、室温で、1/2時間攪拌した。この混合物を、氷浴中にて、冷却し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.47 g、2.45 mmol) を添加した。その反応フラスコに、CH₂Cl₂ (7.5 mL) に溶解した 17-OH (122a、1.12 g、2.22 mmol) を移し、次いで、追加のCH₂Cl₂ (8 mL) でリンスした。この反応混合物を、0で、2時間攪拌した。TLC (CH₂Cl₂ 中の10%アセトン) で検査すると、その反応が完結したことが明らかとなった。この反応物を0で保持し、そしてH₂O (30 mL) で希釈し、次いで、NH₄OH (11.45 mL) を添加することにより、中和した。pH 6~7 (pH紙による) に達するまで、NH₄OHを追加した。この混合物を分液漏斗に移し、層分離して、次いで、CH₂Cl₂ 画分をH₂O (1×) およびブライン (1×) で洗浄した。その有機画分をNa₂SO₄を通過させて濾過し、そして真空中でエバポレートして、暗黄色泡状物 1.21 gを得た。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の10%アセトン) で精製して、山吹色泡状物として、1.08 gの123aを得た。次いで、精製した生成物をペンタンで倍散して、収率76%で、淡黄色粉末として、0.92 gの123aを得た; 融点 = 142~144。FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{max} 2941, 2360, 2338, 1737, 1664, 1608 および 1512 cm⁻¹。NMR (CDCl₃): 0.378 (s, 3H, C18-CH₃), 2.105 (s, 3H, C17-OAc), 3.095 (t, 10H, -NC₅H₁₀), 3.413 (s, 3H, C21-OCH₃), 4.099 および 4.307 (AB, 2H, J_{AB} = 17.11 Hz, C21-CH₂-), 4.377 (d, 1H, J = 6.60 Hz, C11-CH), 5.779 (s, 1H, C4-CH=), 6.810 (d, 2H, J = 8.70 Hz, 3', 5' 芳香族 - CH) および 6.973 (d, 2H, J = 8.70 Hz, 2', 6' 芳香族 - CH)。MS (EI) m/z (相対強度): 545 (M⁺, 34.5), 485 (8.6), 412 (2.2), 174 (10.1), 161 (100.0) および 105 (2.5)。分析・計算値 C₃₄H₄₃NO₅ · 1/10 H₂O: C, 74.59; H, 7.95; N, 2.56. 実測値: C, 74.58; H, 7.89; N, 2.65.

【0237】

(実施例32)

本実施例は、17-アセトキシ-11-(4-アセチルフェニル)-21-メトキシ-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオン (123b) の調製および特性を説明する (図9)。

【0238】

(工程1. 3,20-ビス-エチレンジオキシ-5,17-ジヒドロキシ-11-[4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]-21-メトキシ-19-ノルプレグナ-9-エン (121b):)

1 Lの三口フラスコに、機械攪拌機、添加漏斗および還流冷却器を備え付け、そして窒素流下にて、火災乾燥した。マグネシウム (3.90 g、146 mmol) を添加し、続いて、1個のヨウ素結晶、無水THF (150 mL) および1~2滴の1,2-ジブromoエタンを添加した。この混合物を、窒素下にて攪拌し、そして温浴中で加熱したが、反応は起こらなかった。添加漏斗を経由して、THF (100 mL) 溶液として、4-ブromoアセトフェノンエチレンケタール (実施例20、工程1を参照) (35.5 g、146

10

20

30

40

50

mmol)を添加し、次いで追加THF(40mL)でリンスした。添加が完了すると、その混合物を還流状態まで加熱して、そのグリニヤール試薬の形成を開始した。加熱を中断し、その水浴を徐々に室温まで冷却しつつ、この混合物を1.5時間攪拌した。固形物として、塩化銅(I)(1.59g、16.06mmol)を添加し、さらに1/2時間にわたって、攪拌を続けた。添加漏斗を経由して、THF(50mL)溶液として、エポキシドの混合物(120、13.11g、29.2mmol、約66%の - エポキシド)を添加し、そして追加THF(20mL)でリンスした。室温で1.5時間攪拌した後、TLC(CH_2Cl_2 中の20%アセトン; 飽和 NH_4Cl でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した)により、この反応が95%より高い割合まで完結したことが明らかとなった。この反応を、飽和 NH_4Cl (200mL)の添加によりクエンチし、激しく攪拌しつつ、1/2時間にわたって、この混合物から空気を引き出した。エーテルを添加し、この混合物を分液漏斗に移し、層分離した。その有機層を、10% NH_4Cl 、 H_2O およびブラインで洗浄した。合わせたエーテル抽出物(3x)を Na_2SO_4 を通過させて濾過し、そして真空中でエバポレートさせて、粗生成物(121b)35.23gを得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 中の20%アセトン)で精製すると、蒼白色泡状物7.24gが得られた。この泡状物をエーテルおよびペンタンで倍散すると、収率50.2%(- エポキシドとして、この混合物66%を基準にして)で、ベージュ色粉末として、生成物(121b)5.93gが生成した。NMR(CDCl_3): 0.4(s, 3H, C18-CH_3), 1.63(s, 3H, CH_3 ($\text{C11-4-C}_6\text{H}_4\text{C(O)CH}_3$)), 3.45(s, 3H, C21-OCH_3), 3.57-4.40(m, 15H, $\text{C3-OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$, $\text{C11-OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ および $\text{C20-OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$, C11-CH および C21-CH_2), 7.2(d, 2H, $J=9\text{Hz}$, 2', 6' 芳香族-CH) および 7.83(d, 2H, $J=9\text{Hz}$, 3', 5' 芳香族-CH)。MS(EI) m/z (相対強度): 612(M^+ , 0.1), 594(3.3), 549(15.0), 459(2.7), 117(100.0) および 87(74.7)。分析試料が分解したので、それ以上の分析をすることができなかった。

【0239】

(工程2.17 - ヒドロキシ-11 - (4-アセチルフェニル)-21-メトキシ-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオン(122b):)

グリニヤール付加物(121b、5.81g、9.48mmol)をTHF(60mL)に溶解し、そして窒素下にて、室温で、磁気的に攪拌した。トリフルオロ酢酸(180mL)に続いて H_2O (60mL)を添加した。1.5時間後、TLC(CH_2Cl_2 中の20%アセトン; 展開前に NH_4OH で中和した)で検査すると、全ての出発物質は、それより僅かに極性が低い生成物に転化されたことが明らかとなった。この反応混合物を、添加漏斗を経由して、 NH_4OH (165mL)を注意深く添加することにより、中和した。 NH_4OH を十分に追加して、pHを7.0(pH紙による)にした。 H_2O を添加し、その混合物を分液漏斗に移して、EtOAcで抽出した。その有機面分を、再度、 H_2O およびブラインで洗浄した。合わせたEtOAc画分(3x)を Na_2SO_4 で濾過し、そして真空中でエバポレートさせて、泡状物6.60gを得た。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 中の20%アセトン)で精製すると、黄色固形物(122b)が得られた。最低量の熱EtOAcから結晶化すると、大きな山吹色結晶が得られた。これらの結晶をブフナー漏斗上に集め、そして高真空下にて、70 で、一晚乾燥して、2.84gの122bを回収した。それらの母液をTLCにかけることにより、それらは、引き続く反応を進めるのに十分に純粋であることが明らかとなった。これらの母液を真空中でエバポレートし、そして高真空下にて、週末にわたって乾燥して、0.46gを回収した。17 - OH(122b)の全収量は、収率75.25%で、山吹色結晶として、3.3gであった。この少量の結晶性生成物を、結晶化の目的のために、真空中にて、110 で、週末にわたって乾燥した。これらの結晶を融合し、そしてスパチュラで微粉碎した; 融点 = 105 ~ 109 (軟化点)。Phenomenex P

10

20

30

40

50

Prodigy 5 ODS-2 カラム (150 × 4.6 mm) の HPLC (これは、1 mL / 分の流速で、 $\lambda = 302 \text{ nm}$ で、 H_2O 中の 50% CH_3CN で溶出した) で分析すると、5.02 分間の保持時間 (t_R) で、99% より高い純度が明らかとなった。FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{max} 3444, 2944, 1722, 1662, 1602, 1407, 1359 および 1271 cm^{-1} 。NMR (CDCl_3): 0.33 (s, 3H, C18- CH_3), 2.57 (s, 3H, C11-4- C_6H_4 -C(O) CH_3), 3.47 (s, 3H, C21- OCH_3), 4.23-4.47 (AB, 2H, $J_{AB} = 18 \text{ Hz}$, C21- CH_2 -), 4.52 (br d, 1H, C11-CH), 5.48 (s, 1H, C4-CH=), 7.3 (d, 2H, $J = 9 \text{ Hz}$, 2', 6' 芳香族-CH) および 7.92 (d, 2H, $J = 9 \text{ Hz}$, 3', 5' 芳香族-CH)。MS (EI) m/z (相対強度): 462 (M^+ , 100.0), 430 (11.2), 389 (27.0), 346 (97.9) および 91 (22.3)。分析・計算値 $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_5 \cdot 9/20 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$: C, 73.66; H, 7.55。実測値: C, 73.66; H, 7.29。

【0240】

(工程3. 標的化合物 123b の調製:)

CH_2Cl_2 (100 mL) 中の無水トリフルオロ酢酸 (32.78 g、156 mmol) および酢酸 (9.38 g、156 mmol) の混合物を、室温で、窒素下にて、1/2 時間攪拌した。この混合物を、氷 H_2O 浴中にて、0 °C まで冷却し、そして固形物として、p-トルエンスルホン酸一水和物 (1.30 g、6.86 mmol) を添加した。 CH_2Cl_2 (25 mL) の溶液として、17-OH (122b, 2.89 g、6.24 mmol) を添加し、そして追加 CH_2Cl_2 (25 mL) でリンスした。45 分後、TLC (CH_2Cl_2 中の 10% アセトン) により、この反応が完結したことが明らかとなった。この反応物を、 NH_4OH (31.6 mL、416 mmol) を注意深く添加することにより、中和した。 NH_4OH を追加して、pH を 7 (pH 紙による) にした。水を添加し、その混合物を分液漏斗に移した。それらの有機面分を、 H_2O およびブラインで洗浄した。合わせた CH_2Cl_2 抽出物 (3 ×) を Na_2SO_4 で濾過し、そして真空中でエバポレートして、粗製物質 3.13 g を回収した。フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 10% アセトン) により精製すると、結晶性オイル 1.56 g が得られた。少量のそれより極性が低い不純物を含有する追加画分もまた合わせ、そしてエバポレートさせて、オイル 1.04 g を得た。純粋な画分を少量の沸騰 EtOAc から結晶化し、ペンタンで倍散し、そして乾燥ピストル中にて、110 °C で、3 晩乾燥して、淡黄色結晶として、0.99 g の 123b を得た。これらの結晶を、この温度で融合したが、分析用に簡単に微粉碎した。それらの不純物に母液を合わせ、EtOAc から結晶化して、追加の 0.9 g を得た。123b の全収量は、収率 60.1% で、淡黄色固形物として、1.89 g であった; 融点 = 113 °C (軟化点)。

【0241】

Phenomenex Prodigy 5 ODS-2 カラム (150 × 4.6 mm) の HPLC (これは、1 mL / 分の流速で、 $\lambda = 302 \text{ nm}$ で、 H_2O 中の 50% CH_3CN で溶出した) で分析すると、7.69 分間の保持時間 (t_R) で、99.7% より高い純度が明らかとなった。FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{max} 2942, 1730, 1680, 1602, 1432, 1408, 1368 および 1266 cm^{-1} 。NMR (CDCl_3): 0.33 (s, 3H, C18- CH_3), 2.10 (s, 3H, C17-OAc), 2.57 (s, 3H, C11-4- C_6H_4 -C(O) CH_3), 3.42 (s, 3H, C21- OCH_3), 4.07 および 4.37 (AB, 2H, $J_{AB} = 18 \text{ Hz}$, C21- CH_2 -), 4.50 (br d, 1H, C11-CH), 5.83 (s, 1H, C4-CH=), 7.28 (d, 2H, $J = 9 \text{ Hz}$, 2', 6' 芳香族-CH) および 7.92 (d, 2H, $J = 9 \text{ Hz}$, 3', 5' 芳香族-CH)。MS (EI) m/z (相対強度): 504 (M^+ , 3.3), 447 (17.9), 389 (28.4), 371 (100.0) および 91 (13.8)。分析・計算値: $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_6 \cdot 1/6 \text{ C}$

$\text{H}_2\text{Cl}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 70.92; H, 7.13。実測値 : C, 71.06; H, 6.91。

【0242】

(実施例33)

本実施例は、17 - アセトキシ - 11 - { 4 - [2' - (N, N - ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 21 - メトキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (123c) の調製および特性を説明する。

【0243】

(工程1.3, 20 - ビス - (エチレンジオキシ) - 5, 17 - ジヒドロキシ - 11 - { 4 - [2' - (N, N - ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 21 - メトキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (121c) :)

マグネシウム (0.58 g、23.85 mmol)、ヨウ素結晶、蒸留THF (27 mL) および 1, 2 - ジクロロメタン 1 滴を、窒素で、乾燥ガラス器具中にて、共に攪拌した。その反応フラスコに、4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニルプロマイド (Robertsonら、J. Org. Chem., 47: 2387~2393 (1982年)) (6.41 g、26.24 mmol) の蒸留THF 溶液を添加し、次いで、追加THF (5 mL) でリンスした。この混合物を、全てのマグネシウムがなくなるまで、加熱した。この反応物を、2 時間にわたって、還流状態にし、次いで、室温まで冷却した。塩化銅 (I) (0.26 g、2.63 mmol) を添加し、そして攪拌を 1 時間継続した。5, 10 - エポキシド (120, 14 g、2.63 mmol) の蒸留THF 溶液を、追加THF (5 mL) でリンスした。この反応物を、窒素で、室温で、1 時間攪拌した。この反応フラスコを氷水浴中で冷却した後、その反応を水 (79 mL) でクエンチした。20 分間激しく攪拌しつつ、この混合物から、空気を引き出した。この混合物を分液漏斗に移し、エーテル (3 x) で抽出し、水 (2 x) およびブライン (1 x) で洗浄した。合わせた有機画分を、1/2 時間にわたって、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中でエバポレートさせて、濃厚な琥珀色オイル 3.21 g を回収した。この物質に、エーテル (50 mL) を添加すると、小さい沈殿物が見えるようになった。その有機生成物は、母液中に残っていることが分かった。このエーテルを除去した後、その粗製物質を、ヘキサンおよび少量のエーテルで倍散した。小さい沈殿物が形成されたが、今度も、この生成物は、TLC (CH_2Cl_2 中の 10% イソプロパノール) により、その濾液中にあることが分かった。回収した粗製物質 1.27 g は、暗い琥珀色オイルであった。この物質を、さらに、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0.1% Et_3N を含む、 CH_2Cl_2 中の 10% イソプロパノール) で精製した。全ての副生成物を除去し、その生成物を、1% Et_3N を含む、 CH_2Cl_2 中の 10% イソプロパノールで、このカラムをフラッシュして、黄色ゴム状物質 0.76 g を回収した。この物質を、エーテルおよび少量の CH_2Cl_2 で倍散した。冷蔵庫で一晩保存した後、小さい沈殿物が形成され、このエーテル (これは、この生成物を含有する) をデカントで除いて、物質 0.56 g を得た。その粗生成物を、さらに、他のフラッシュカラム (1% Et_3N を含む、 CH_2Cl_2 中の 10% イソプロパノール) で精製して、黄色オイル 0.50 g を回収した。この物質を、Nova Pak C_{18} カラム上の HPLC (これは、0.5 mL / 分の流速で、 $\lambda = 280$ nm で、0.05% Et_3N を含む、 H_2O 中の 55% CH_3CN で溶出した) で分析すると、純度 17.83% であることが明らかになった。この物質を、次いで、Waters Assoc. Prep Nova - Pak HR C_{18} (6 μ) カラム (40 x 10 mm) (これは、2.5 mL / 分の流速で、 $\lambda = 280$ nm で、0.05% Et_3N を含む、 H_2O 中の 55% CH_3CN で溶出した) の分取用 HPLC で精製した。Waters Assoc. Nova Pak C_{18} カラムの HPLC によるさらなる分析 (これは、0.4 mL / 分の流速で、 $\lambda = 280$ nm で、0.05% Et_3N を含む、 H_2O 中の 55% CH_3CN で溶出した) により、10.21 分間の t_R で、99.99% より高い純度が明らかとなった。この生成物を含有する画分から、 CH_3CN を除去し、生成物質を有する水層を、EtOAc (3 x) で抽出した。その有機画分を、次いで、 H_2O (x)

10

20

30

40

50

およびブライン (×) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして真空中でエバポレートさせて、収率 11.95% で、白色泡状物 (121c) 0.35 g を回収した。この物質の少量を、分析用試料として使用するために、ペンタンで倍散し、その残りは、加水分解に進めた；融点 = 179 ~ 183 。FTIR (KBr, 拡散反射率) : ν_{max} 3508, 2942, 2894, 2818, 2772, 1610, 1580 および 1509 cm^{-1} 。NMR (300 MHz, CDCl_3) : 0.443 (s, 3H, C18-Me), 3.435 (s, 3H, C21-OMe), 4.048 (m, 10H, C3- および C20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ - および C21- CH_2), 6.803 (d, 2H, J = 8.70 Hz, 芳香族-CH) および 7.099 (d, 2H, J = 8.70 Hz, 芳香族-CH's)。MS (EI) m/z (相対強度) : 614 (M^+ , 0.3), 595 (1.3), 568 (4.3), 550 (5.5), 117 (20.1), 71 (3.6) および 58 (100.0)。

【0244】

(工程 2.17 - ヒドロキシ-11 - {4-[2'-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 21-メトキシ-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオン (122c) :)

THF (3 mL) 中のグリニヤール生成物 (121c, 0.30 g, 0.49 mmol) を、窒素下にて、室温で、機械的に攪拌した。トリフルオロ酢酸 (9 mL, 121.14 mmol) および水 (3 mL) を添加し、その混合物を、窒素下にて、2.5 時間攪拌した。TLC (シリカ, 0.1% Et_3N を含む、 CH_2Cl_2 中の 10% イソプロパノール) による検査では、分析が困難であった；従って、この反応物を、室温で、窒素下にて、一晚攪拌した。他の TLC (シリカ, 0.1% Et_3N を含む、 CH_2Cl_2 中の 10% イソプロパノール) を行ったが、その結果は、その生成物が依然として非常に極性であるという事実に起因して、読み取るのが困難であった。この反応は、完結したと推定され、水 (35 mL) で希釈した。次いで、そのフラスコを氷浴中にて冷却し、この混合物は、素早く、pH 12 になったものの、2M NaOH (61 mL) の冷却溶液を添加して、その反応物を pH 7 (pH 紙による) に中和した。この反応混合物を CH_2Cl_2 (3×) で抽出し、そして水 (2×) およびブライン (1×) で洗浄した。合わせた有機画分を硫酸ナトリウムを通過させて濾過し、そして真空中でエバポレートさせて、黄色オイル (122c) 0.19 g (0.38 mmol) を回収した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (0.2% Et_3N を含む、 CH_2Cl_2 中の 20% イソプロパノール) で精製し、黄色の泡状物 (122c) 0.15 g を回収した。この物質の少量を、分析用試料として使用するために、ペンタンで倍散し、その残りは、アセチル化に進めた；融点 = 78 ~ 82 。FTIR (KBr, 拡散反射率) : ν_{max} 2944, 1722, 1665, 1607, 1509, 1461 および 1237 cm^{-1} 。NMR (300 MHz, CDCl_3) : 0.376 (s, 3H, C18-Me), 3.454 (s, 3H, C21-OMe), 5.770 (s, 1H, C4-CH=), 6.821 (d, 2H, 芳香族-CH) および 7.099 (d, 2H, 芳香族-CH)。MS (EI) m/z (相対強度) : 505 (M^+ , 1.5), 473 (0.5), 436 (3.8), 72 (13.8) および 58 (100.0)。

【0245】

(工程 3. 標的化合物 123c の調製)

CH_2Cl_2 (6 mL)、無水トリフルオロ酢酸 (0.90 mL, 6.44 mmol) および氷酢酸 (0.37 mL, 6.44 mmol) の混合物を、室温で、窒素下にて、1/2 時間攪拌した。この混合物を氷浴中にて冷却し、そして p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.05 g, 0.28 mmol) を添加した。この反応フラスコに、 CH_2Cl_2 (2 mL) に溶解した 17-OH (122c, 0.13 g, 0.26 mmol) を移し、次いで、追加の CH_2Cl_2 (0.5 mL) でリンスした。この反応物を、0 で、5 時間攪拌した。TLC (0.2% Et_3N を含む CH_2Cl_2 中 20% イソプロパノール) で検査すると、この反応が完結したことが明らかとなった。この氷浴を維持し、そして水

10

20

30

40

50

(20 mL) を添加した。この反応物を、7 ~ 8 の pH (pH 紙による) に達するまで、冷 2 M NaOH (14 mL) を添加することにより、中和した。この混合物を分液漏斗に移し、層分離し、次いで、CH₂Cl₂ 画分を、水 (2 ×) およびブライン (1 ×) で洗浄した。その有機画分を硫酸ナトリウムを通して濾過し、そして減圧下でエバポレートして、暗黄色の泡状物 0.15 g を回収した。この粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0.2 % Et₃N を含む CH₂Cl₂ 中 20 % イソプロパノール) で精製して、山吹色の泡状物 0.08 g を得た。これらの精製した画分を、次いで、エーテルで粉碎して、淡黄色の粉末 (123 c) 0.02 g を回収した。その母液を、さらに、ペンタンで粉碎して、0.04 g の追加 123 c を得た。NMR で分析すると、この物質は、ストップコックグリースで汚染されていることが明らかとなった；従って、収集した全ての物質を合わせ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0.2 % Et₃N を含む CH₂Cl₂ 中の 20 % イソプロパノール) でさらに精製して、収率 33.78 % で、黄色の粉末状泡状物 0.05 g を得た。この物質を、次いで、ペンタンで粉碎して、収率 19.10 % で、淡黄色の粉末 (123 c) 0.03 g を得た；融点 = 115 ~ 127 (73 ~ 78 で焼結した)。

【0246】

【数85】

10

20

FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{\max} 2947, 1728, 1665, 1607 および 1509 cm⁻¹.

NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.365 (s, 3 H, C18-Me), 2.105 (s, 3 H, C17-OAc), 2.332 (s,

6 H, -N(CH₃)₂), 3.414 (s, 3 H, C21-OMe), 5.793 (s, 1 H, C4-CH=), 6.808 (d, 2 H,

芳香族-CH) and 7.030 (d, 2 H, 芳香族-CH). 分析、計算値: C₃₃H₄₃NO₆ · 1/5 H₂O:

C, 72.10; H, 7.88; N, 2.55. 実験値: C, 71.63; H, 7.91; N, 2.53.

(実施例 34)

(17 - アセトキシ - 11 - {4 - [2' - (N - ピペリジノ) エトキシ] フェニル} - 21 - メトキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (123 d):)

本手順は、123 c の生成に使用したものと類似していた。

【0247】

(工程 1. 3, 20 - ビス - (エチレンジオキシ) - 5, 17 - ジヒドロキシ - 11 - {4 - [2' - (N - ピペリジノ) エトキシ] フェニル} - 21 - メトキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (121 d):)

マグネシウム (1.11 g, 45.59 mmol)、ヨウ素結晶、蒸留 THF (52 mL、Na およびベンゾフェノンを入れて蒸留した) および 1, 2 - ジブromoエタン 1 滴を、窒素下にて、乾燥ガラス器具中にて、共に攪拌した。この反応フラスコに、4 - [2 - (N - ピペリジノフェニル) エトキシ] フェニルプロミド (Lednicer ら、J. Med. Chem., 8, 52 ~ 57 (1965) (14.26 g, 50.16 mmol) の蒸留 THF (50 mL) 溶液を添加し、次いで、追加の THF (10 mL) でリンスした。この混合物を、全てのマグネシウムがなくなるまで、加熱した。この反応物を、2 時間還流し、次いで、室温まで冷却した。塩化銅 (I) (0.50 g, 5.03 mmol) を添加し、攪拌を 1 時間継続した。この反応容器に、エポキシド (120, 7.50 g, 16.72 mmol) の蒸留 THF (74 mL) 溶液を移した。この反応物を、窒素下にて、室温で、1 時間攪拌した。この反応物を、氷水浴中で冷却し、そして水 (186 mL) でクエンチした。20 分間にわたって激しく攪拌しつつ、この混合物から空気を脱気し

30

40

50

た。この混合物を分液漏斗に移し、エーテル(3×)で抽出し、そして水(2×)およびブライン(1×)で洗浄した。合わせた有機画分を、硫酸ナトリウムで、1/2時間乾燥し、そして減圧下でエバポレートして、濃厚琥珀色のオイル17.32g(26.49mmol)を回収した。TLC(シリカ、数滴のEt₃Nを含む塩化メチレン中10%イソプロパノール)で分析すると、非常に極性の高いストリーキング(streaking)生成物が明らかとなった。この粗物質全部を、直接加水分解に使用した。その粗グリニャール生成物の極性が非常に高いために、分析作業を実行しなかった。

【0248】

(工程2. 17 - ヒドロキシ - 11 - {4 - [2' - (N - ピペリジノ)エトキシ]フェニル} - 21 - メトキシ - 19 - ノルブレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン(122d):)

THF(103mL)に溶解したグリニャール生成物(121d、10.93g、16.72mmol)を、窒素下にて、室温で、機械的に攪拌した。トリフルオロ酢酸(307.10mL、4133.60mmol、13.46M)および水(103mL)を添加し、この混合物を、窒素下にて、室温で、一晩攪拌した。この反応物を水(750mL)で希釈し、そして氷水浴で冷却した。氷冷4M NaOH(1030mL)をゆっくりと添加して、この反応物をpH7~8(pH紙による)に中和した。この混合物を分液漏斗に移し、塩化メチレン(3×)で抽出し、そして水(2×)およびブライン(1×)で洗浄した。合わせた塩化メチレン画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下でエバポレートして、収率16.8%で、金色の泡状物として、15.33gの粗製物122dを回収した。

【0249】

(工程3. 標的化合物123dの調製:)

CH₂Cl₂中の17 - ヒドロキシ化合物(122d、0.25g、0.46mmol)を混合無水物(11.28mmol)(0 で、4.5時間にわたって、CH₂Cl₂中の無水トリフルオロ酢酸、酢酸およびp - トルエンスルホン酸から調製した)で処理し、そして通常の様式で後処理し、続いて、粗生成物(123d)をWaters Assoc. Prep Nova Pak HR C₁₈(6μm、4×100mm)の分離用HPLC(これは、25mL/分の流速および = 302nmで、0.05%のEt₃Nを含むH₂O中50%CH₃CNで溶出した)で精製して、収率9.4%で、淡黄色の粉末として、0.10gの123dを得た; 融点 = 85~89 (74~78 で焼結した)。

【0250】

【数86】

FTIR(KBr, 拡散反射率): ν_{\max} 2938, 1730, 1662, 1608 および 1509 cm⁻¹

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 0.369(s, 3H, C18-CH₃), 2.106(s, 3H, C17α-OAc), 2.501(m, 4H, ヒドロキシ - α-CH₂), 2.748(t, 2H, OCH₂CH₂N), 3.413(s, 3H, 21-OCH₃), 4.055(t, 2H, OCH₂CH₂N), 5.787(s, 1H, C4-CH=), 6.783(d, 2H, J=9.00 Hz, 芳香族 -CH), および 7.010(d, 2H, J=9.00 Hz, 芳香族 -CH). MS(EI) m/z (相対強度): 590(M⁺, 87), 445(41), 371(100), 355(71), 299(39) および 269(26). 分析, 計算値 C₃₆H₄₇NO₆ 75/100 H₂O: C, 73.15; H, 8.04; N, 2.37. 実測値: C, 72.96; H, 8.11; N, 2.27.

Waters Assoc. Prep Nova Pak C₁₈ カラムのHPLC(これは、1mL/分の流速および = 302nmで、0.05%のEt₃Nを含むH₂O中50%CH₃CNで溶出した)で分析すると、9.95分のt_Rで、99.16%の123dの純度が明らかとなった。

【 0 2 5 1 】

(実施例 3 5)

本実施例は、17 - , 21 - ジホルミルオキシ - 11 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 20 - ジオン (139) の調製および特性を例示する。

【 0 2 5 2 】

窒素下にて、ジオール (124、1.0 g、2.22 mmol) のギ酸 (96 %、50 mL) 溶液を、過塩素酸 (Olive toら、J. Am. Chem. Soc., 77: 3564 ~ 3567 (1955)) (70 %、0.5 mL、5.816 mmol) で処理し、この反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。冷 NH_4OH で中和し EtOAc で抽出した小アリコートの TLC (10 % アセトン / CH_2Cl_2) で分析すると、その出発物質が存在していないこと、およびほぼ同割合のそれより極性が低い2種の生成物の形成が明らかとなった。この反応物を H_2O (約 200 mL) で希釈し、氷浴で冷却し、そして濃 NH_4OH で、pH 7.5 まで、注意深く調整した。得られた懸濁液を、 CH_2Cl_2 (3 x) で抽出した。その有機画分を H_2O (2 x) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを通して濾過し、合わせ、そして減圧下で濃縮して、黄色の泡状物として、残渣 1.3 g を得た。NMR で分析すると、その粗混合物は、主に、ほぼ 45 : 55 の比で、17 - ヒドロキシ - 21 - ホルメート (140) および所望の 17 - , 21 - ジホルメート (139) からなることが明らかとなった。これらの2種の生成物の分離は、フラッシュクロマトグラフィー (8 % アセトン / CH_2Cl_2) で達成して、ジホルメート (139) 0.62 g およびモノホルメート (140) 0.49 g を得た。ジホルメート (139) をエーテルにとり、ブローダウン (blow down) し、そしてペンタンで粉砕して、0.53 g の黄色の固体を得、これは、Waters Nova Pak C_{18} カラムの HPLC (これは、1 mL / 分の流速および $\lambda = 302 \text{ nm}$ で、 $\text{CH}_3\text{CN} / 0.05 \text{ M KH}_2\text{PO}_4$ (45 : 55) (pH = 3.0) で溶出した) により、97 % の純度にすぎないことが明らかとなった。この物質を、再度、7 % アセトン / CH_2Cl_2 を使用してクロマトグラフィーにかけ、そして Et_2O / ペンタンから再沈殿して、収率 20.9 % で、黄色の非晶質固体として、純粋なジホルメート (139) 0.235 g を得た；融点 = 110 ~ 112 で軟化する。Waters Nova Pak C_{18} カラムの HPLC (これは、1 mL / 分の流速および $\lambda = 302 \text{ nm}$ で、 $\text{CH}_3\text{CN} / 0.05 \text{ M KH}_2\text{PO}_4$ (45 : 55) [pH = 3.0] で溶出した) により、6.56 分間の保持時間 (t_R) で、98.6 % の純度であることが明らかとなった。

【 0 2 5 3 】

【 数 8 7 】

FTIR (KBr , 拡散反射率): ν_{max} 2948, 1726, 1662,

1612, 1518, 1169 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.460 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.908 (s, 6 H, - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.407 (d, 1 H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, C11 α -CH), 4.816 (dd, 2 H, C21- CH_2), 5.781 (s, 1 H, C4-CH=), 6.651 (d, 2 H, 3', 5' 芳香族 -CH), 7.006 (d, 2 H, 2', 6' 芳香族 -CH), 8.029 (s, 1 H, C17 α -OC(O)H) および 8.165 (s, 1 H, C21-OC(O)H). MS (EI) m/z (未確認): 505 (M^+ , 21.0), 459 (8.6), 431 (7.6) 134 (13.1) および 121 (100). 分析, 計算値.

$\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$: C, 70.76; H, 7.01; N, 2.85. 実験値: C, 70.76; H, 7.01; N, 2.85.

このクロマトグラフィーからのモノホルメート画分を粉砕して、淡黄色の固体として、0.265 g の化合物 140 を得た。NMR により、8.172 ppm で、20 - ホルメート (140) の存在が明らかとなった。

【 0 2 5 4 】

10

20

30

40

50

【数 8 8】

NMR (CDCl₃): δ 0.39 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.902 (s, 6 H, -N(CH₃)₂), 4.384 (d, 1 H, J = 6.9 Hz, C11α-CH), 5.031 (s, 1 H, C21-CH₂-), 5.193 (dd, 2 H, J = 17.71 Hz, C21-CH₂-), 5.759 (s, 1 H, C4-CH=), 6.656 (d, 2 H, 3', 5' 芳香族 -CH), 7.015 (d, 2 H, 2', 6' 芳香族 -CH), 8.172 (s, 1 H, C21-OC(O)H).

10

(実施例 3 6)

本実施例は、17 - アセトキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 21 - プロピオニルオキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (126 a) の調製および特性を例示する (図 11)。

【0255】

(工程 1. 17 - ヒドロキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 21 - プロピオニルオキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (125 a) :)

20

窒素下にて、ジオール (124、1.0 g、2.22 mmol) の無水ベンゼン (20 mL) およびピリジン (1 mL、12.4 mmol) 溶液を、プロピオニルクロリド (0.22 mL、2.53 mmol) で処理した。この添加により、おそらく、出発物質の塩酸塩および生成物の混合物が形成されたことが原因で、大きいゴム状の塊が直ちに沈殿した。そのジメチルアミノフェニル部分は、おそらく、ピリジンよりも塩基性が高いので、その反応中に形成された任意の HCl は、ピリジンよりも 11 - (4 - N, N - ジメチルアミノフェニル) 基をプロトン化する。トリメチルアミン (1 mL、7.11 mmol) を添加すると、少量の固形沈殿物の形成を伴い、沈殿した塊が溶解した。この反応混合物を、次いで、室温で攪拌し、そして TLC (CH₂Cl₂ 中 10% アセトン) でモニターすると、1 時間後、ほぼ 60% 反応したことが明らかとなった。追加のプロピオニルクロリド (0.22 mL、2.53 mmol) を導入して、この反応物を、室温で、さらに 1 時間攪拌した。その時点で、TLC で分析すると、反応が完了したことが明らかとなった。この反応混合物を、窒素流下にて、減圧下で濃縮し、その残渣を H₂O で希釈した。この混合物を、CH₂Cl₂ (3 ×) で抽出した。その有機画分を、H₂O (2 ×)、ブライン (1 ×) で洗浄し、次いで濃縮し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣 1.2 g を黄色の泡状物として得た。この物質をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 10% アセトン) で精製して、21 - プロピオニルオキシ - 17 - オール (125 a) 1.1 g を得た。この物質を EtOAc / ヘプタンから結晶化して、収率 67% で、0.43 g の純粋な 125 a を得た。

30

【0256】

40

【数 8 9】

FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{\max} 3331, 2940, 1749, 1734, 1640, 1612, 1518 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.37 (s, 3 H, C18-CH₃), 1.17 (t, 3 H, $J=7.5$ Hz, 7'-オキシ-CH₃), 2.90 (s, 6 H, -N(CH₃)₂), 4.40 (br d, $J=6$ Hz, C11 α -CH), 5.03 (dd, 2 H, $J_1=30$, $J_2=18$ Hz, C21-CH₂-O), 5.77 (br s, 1 H, C4-CH=), 6.67 (d, 2 H, $J=9$ Hz, 3', 5' 芳香族 -CH), 7.07 (d, 2 H, $J=9$ Hz, 2', 6' 芳香族 -CH).

10

(工程 2. 標的化合物 126a の調製:)

窒素下にて、無水トリフルオロ酢酸 (11.18 g, 53.2 mmol)、氷酢酸 (3.26 g, 54.2 mmol) および乾燥 CH_2Cl_2 (35 mL) を合わせ、そして室温で、1/2 時間攪拌した。この混合物を、氷浴中にて、0 °C まで冷却し、そしてトルエンスルホン酸一水和物 (0.5 g, 2.63 mmol) を添加した。21-プロピオニルオキシ-17-オール (125a, 1.28 g, 2.61 mmol) の乾燥 CH_2Cl_2 溶液を、次いで、導入し、その混合物を、0 °C で、攪拌し、そして TLC (CH_2Cl_2 中 10% アセトン) でモニターしたところ、2 時間後に反応が完了したことが明らかとなった。この氷浴を取り除き、この反応物を、室温まで加温した。この混合物を、次いで、 H_2O (100 mL) で希釈し、濃 NH_4OH 溶液で pH 6.5 に調節し、そして CH_2Cl_2 (3 x) で抽出した。その有機画分を、 H_2O (2 x)、ブライン (1 x) で洗浄し、合わせ、硫酸ナトリウムを通して濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣 1.1 g を得た。フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 5% アセトン) で精製し、続いて、ヘプタンで粉碎して、収率 55% で、淡黄色の非晶質固体として、純粋な 21-プロピオニルオキシ-17-アセテート (126a) 0.49 g を得た; 融点 = 86 °C で軟化。

20

【0257】

【数 9 0】

30

NMR (CDCl_3): δ 0.43 (s, 3 H, C18-CH₃), 1.11 (t, 3 H, $J=8$ Hz, 7'-オキシ-CH₃), 2.07 (s, 3 H, OAc), 2.89 (s, 6 H, -N(CH₃)₂), 4.43 (br d, C11 α -CH, $J=6$ Hz), 4.85 (dd, 2 H, $J_1=28$ Hz, $J_2=17$ Hz, C21-CH₂-O), 5.77 (s, 1 H, C4-CH=), 6.63 (d, 2 H, $J=7.8$ Hz, 3', 5' 芳香族 -CH), 7.0 (d, 2 H, $J=7.8$ Hz, 2', 6' 芳香族 -CH). 分析計算値: $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_6$: C, 72.37; H, 7.55; N, 2.56. 実測値: C, 72.23; H, 7.71; N, 2.50.

(実施例 37)

40

本実施例は、17-アセトキシ-11-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-21-(2'-メトキシアセチル)オキシ-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオン (126b) の調製および特性を例示する (図 11)。

【0258】

(工程 1. 17-ヒドロキシ-11-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-21-(2'-メトキシアセチル)オキシ-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオン (125b):)

窒素下にて、17-ヒドロキシ-21-ジオール (124, 1.0 g, 2.22 mmol)、ピリジン (1 mL, 12.41 mmol) およびトリエチルアミン (1 mL, 7.11 mmol) の乾燥ベンゼン (40 mL) 溶液を、メトキシアセチルクロリド (0.5 mL, 5.

50

47 mmol) で処理した。この反応混合物を、室温で、4 時間攪拌し、その時点の後、TLC (CH_2Cl_2 中 5 % イソプロパノール) により、反応が完結したことが明らかとなった。室素流下にて、減圧下で、溶媒を除去し、この残渣を H_2O (約 50 mL) で希釈し、そして CH_2Cl_2 (3 ×) で抽出した。その有機画分を H_2O (3 ×) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 を通して濾過し、合わせ、そして減圧下で濃縮して、黄色の固体として、残渣 1.4 g を得た。この物質をフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 3 % イソプロパノール) で精製して、黄色の泡状物として、生成物 1.05 g を得た。少量の CH_2Cl_2 を含有するエーテルから結晶して、収率 62.9 % で、オフホワイトの固体として、純粋な 21 - (2' - メトキシ) - アセチルオキシ誘導体 125b を得た；融点 = 197 ~ 199 。

【0259】

【数91】

10

FTIR (KBr, 拡散反射率) : ν_{max} 3329, 2948, 2888, 1754, 1729, 1637, 1602, 1518 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.399 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.906 (s, 6 H, - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.488 (s, 3 H, C21- OCH_3), 4.181 (s, 2 H, C21- $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2$), 4.384 (d, 1 H, $J=4.384$, C11 α -CH), 4.975, 5.234 (both d, 2 H, $J=17.4$ Hz, C21- CH_2), 5.760 (s, 1 H, C4-CH=), 6.654 (d, 2 H, $J=8.7$ Hz, 3', 5' 芳香族 -CH), 7.012 (d, 2 H, $J=8.7$ Hz, 2', 6' 芳香族 -CH). MS(ESI) m/z (相対強度): 521 (M^+ , 26.4), 431 (7.1), 134 (17.3), 121 (100.0). 分析値: $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{NO}_3$: C, 71.38; H, 7.54; N, 2.69. 測定値: C, 71.48; H, 7.59; N, 2.64.

20

(工程 2 . 標的化合物 126b の調製 :)

室素下にて、無水トリフルオロ酢酸 (2.98 g, 14.16 mmol)、氷酢酸 (0.84 g, 13.98 mmol) および乾燥 CH_2Cl_2 (5 mL) を合わせ、そして室温で、1/2 時間攪拌した。トルエンスルホン酸一水和物 (0.15 g, 0.79 mmol) を添加し、その混合物を、氷浴中にて、0 ° まで冷却した。21 - (2' - メトキシ) アセチルオキシ - 17 - オール (125b, 0.612 g, 1.173 mmol) の乾燥 CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液を添加し、この反応物を、0 ° で、攪拌し、そして TLC (CH_2Cl_2 中 3 % イソプロパノール) でモニターすると、4 時間後、反応が完結したことが明らかとなった。この混合物を H_2O (約 10 mL) で希釈し、0 ° で、さらに 15 分間攪拌し、次いで、濃 NH_4OH 溶液 (約 3 mL) を滴下して、注意深く中和した。この混合物を、 CH_2Cl_2 (3 ×) で抽出した。その有機画分を H_2O (2 ×) およびブライン (1 ×) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 を通して濾過し、合わせ、そして減圧下で濃縮して、油状物として、残渣 0.72 g を得た。この物質をフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 20 % EtOAc) で精製して、黄色の泡状物として、0.34 g の 126b を得た。この物質をペンタンで粉碎して、収率 39.3 % で、淡黄色の非晶質固体として、0.26 g の純粋な表題化合物 (126b) を得た；融点 = 110 ~ 113 。

30

40

【0260】

Waters NovaPak, C_{18} カラムの HPLC (これは、1 mL / 分の流速および $\lambda = 302$ nm で、0.05 M KH_2PO_4 緩衝液 [pH = 3.0] / MeOH、35 : 65 で溶出した) で 126b を分析すると、この物質は、 $t_R = 6.04$ 分の保持時間で、99 % より高い純度であることが明らかとなった。

【0261】

【数 9 2】

FTIR

(KBr, 拡散反射率): ν_{\max} 2947, 1766, 1737, 1663, 1612 および 1518 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.447 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.129 (s, 3 H, C17 α -OAc), 2.907 (s, 6 H, -N(CH_3) $_2$), 3.473 (s, 3 H, C21-OC(O) CH_2 OCH $_3$), 4.176 (s, 2 H, C21-OC(O) CH_2 -), 4.392 (d, 1 H, J=6 Hz, C11 α -CH), 4.792 および 5.029 (both d, 2 H, J=17.4 Hz, C21- CH_2), 5.777 (s, 1 H, C4-CH=), 6.644 (d, 2 H, J=9 Hz, 3', 5' 芳香族 -CH), および 7.002 (d, 2 H, J=9 Hz, 2', 6' 芳香族 -CH). MS (EI) m/z (相対強度): 563 (M^+ , 42.8), 503 (12.6), 134 (17.2) および 121 (100.0). 分析 計算値: $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_7$: C, 70.32; H, 7.33; N, 2.48. 実測値 C, 70.14; H, 7.59; N, 2.41.

10

(実施例 38)

本実施例は、17 - アセトキシ - 21 - ヒドロキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン - 21 - メチルカーボネート (126c) の調製および特性を例示する (図 11)。

【0262】

(工程 1. 17 , 21 - ジヒドロキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン - 21 - メチルカーボネート (125c):)

20

17 , 21 - ジオール (10) (124、250 mg、1.80 mmol) を CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解し、そしてピリジン (0.2 mL) を添加し、続いて、メチルククロホルメート (0.245 g、2.59 mmol) を添加した。この混合物を、室温で、20 分間攪拌した。5 分後の TLC により、この反応が完結したことが明らかとなった。この混合物を減圧下でエバポレートし、そして CH_2Cl_2 に溶解した。このジクロロメタンを、 H_2O (2x)、ブラインで洗浄し、そして無水 Na_2SO_4 で乾燥した。この溶媒を、減圧下でエバポレートした。ベンゼンを添加し、そしてエバポレートして、微量のピリジンを除去した。 CH_2Cl_2 を添加し、そしてエバポレートして、収率 29.9% で、17 - ヒドロキシ - 21 - メチルカーボネート (125c) 273 mg を得た。

30

【0263】

【数 9 3】

NMR (CDCl_3): δ 0.381 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.899 (s, 6 H, -N(CH_3) $_2$), 3.820

(s, 3 H, C21-OC(O)OCH $_3$), 4.369 (m, 1 H, C11 α -CH), 4.914 および 5.178 (dd, 2 H, C21- CH_2 -), 5.747 (br s, 1 H, C4-CH=), 6.644 (d, 2 H, 3', 5' 芳香族 -CH) および 7.002 (d, 2 H, 2', 6' 芳香族 -CH).

40

(工程 2 標的化合物 126c の調製:)

CH_2Cl_2 (15 mL) を室温で攪拌し、そして無水トリフルオロ酢酸 (2.29 g、10.9 mmol) および酢酸 (0.714 g、11.8 mmol) を添加した。この混合物を、室温で、窒素雰囲気下で、1/2 時間攪拌した。p - トルエンスルホン酸一水和物 (1.90 g、1.1 mmol) を添加し、そしてこの混合物を氷浴中に、0 まで冷却した。17 - ヒドロキシ - 21 - メチルカーボネート (125c、273 mg、0.54 mmol) を CH_2Cl_2 に溶解し、そして 0 まで冷却し、次いで、上記の攪拌し混合した無水物に添加した。この反応は、6 時間で完了した。飽和 Na_2HCO_3 を

50

添加して、この反応物を中和し、そしてこの混合物を、 CH_2Cl_2 (3×) で抽出した。この CH_2Cl_2 抽出物を、 H_2O 、ブラインで洗浄し、そして無水 Na_2SO_4 で乾燥した。この溶媒をエバポレートし、ベンゼンを添加して、再度、エバポレートした。 CH_2Cl_2 を添加し、そして再度、エバポレートした。フラッシュカラムシリカゲルのクロマトグラフィー (これは、 CH_2Cl_2 : アセトン、95 : 5 を使用する) にかけて、わずかに 95 % 純度の生成物を得た。同じシステムを使用してクロマトグラフィーにかけ、続いて、Nova Pak C_{18} カラムの HPLC (これは、1 mL / 分の流速および $\lambda = 260 \text{ nm}$ で、 $\text{MeOH} : \text{H}_2\text{O} : \text{Et}_3\text{N}$ (70 : 30 : 0.05) で溶出した) で各画分を検査した。良好な画分を集め、そして合わせて、116.1 mg の良好な生成物を得た。この生成物の残りを、再度、 CH_2Cl_2 : EtOAc (90 : 10) を使用するクロマトグラフィーにかけ、上記のように HPLC で画分を検査して、追加の良好な生成物 38.1 mg を得た。この良好な生成物を合わせ、そして減圧下で乾燥して泡状物を得、そして 45 ° で乾燥した。この生成物中には、少量のエーテルが存在していた。この泡状物を、減圧下、80 ° で乾燥して、収率 44.3 % で、黄色の泡状物として、131.6 mg の 126 c を得た。融点 = 130 ~ 160 °。

【0264】

【数94】

FTIR (KBr, 拡散反射率) : ν_{max} 2961, 1759, 1731, 1663, 1612, 1518 および 1278 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.436 (s, 3 H, C18-CH_3), 2.125 (s, 3 H, $\text{C17}\alpha$ -OAc), 2.907 (s, 6 H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.828 (s, 3 H, C21-OC(O)OCH_3), 4.391 (d, 1 H, $\text{C11}\alpha$ -CH), 4.735 および 4.961 (dd, 2 H, C21-CH_2), 5.778 (s, 1 H, C4-CH=), 6.638 (d, 2 H, 3', 5' 芳香族 CH) および 6.995 (d, 2 H, 2', 6' 芳香族 -CH). MS (EI) m/z (相対強度) : 549 (M^+ , 32), 489 (7.0), 134 (16.0) および 121 (100.0). 分析値: 計算値: $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_7$: C, 69.92; H, 7.15; N, 2.55. 実測値: C, 69.62; H, 7.25; N, 2.61.

(実施例 39)

本実施例は、17 - アセトキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル] - 21 - (1' - エテニルオキシ) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (129) の調製および特性を例示する (図 11)。

【0265】

(工程 1. 17, 21 - (1' - エトキシエチリデンジオキシ) - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (127) :)

17, 21 - ジオール (10) (124, 1.6 g, 3.56 mmol)、トリエチルオルトアセテート (5.59 g, 3.45 mmol) およびピリジントシレート (200 mg, 0.93 mmol) を、窒素雰囲気下にて、乾燥ベンゼンに溶解し、そしてディーン - スタークトラップを使用して、75 分間加熱灌流して、水を除去した。この反応は、この時点で、完結した。ピリジン (1 mL) を添加し、その溶媒を、窒素および真空を使用して、エバポレートした。水を添加し、その混合物を、 CH_2Cl_2 (3×) で抽出した。この CH_2Cl_2 抽出物を、 H_2O 、ブラインで洗浄し、そして無水 Na_2SO_4 で乾燥した。その溶媒を、減圧下でエバポレートした。ドライカラムクロマトグラフィー、再結晶および最終的にフラッシュカラムクロマトグラフィー (これは、 CH_2Cl_2 : アセトン (97 : 3) を使用する) で精製して、収率 55.8 % で、オルトエステル (127) 1.028 g を得た。

【0266】

【数 9 5】

NMR (CDCl₃):

δ 0.334 (s, 3 H, C18-CH₃), 1.620 (s, 3 H, C17α,21-イタリデンジオキシ-CH₃), 2.909 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.55 (q, 2 H, C21-イタリデンジオキシ-OCH₂CH₃), 4.404 (br d, 1 H, C11α-CH), 5.769 (s, 1 H, C4-CH=), 6.641 (d, 2 H, 3', 5' 芳香族 -CH) および 7.003 (d, 2 H, 2', 6' 芳香族 -CH).

10

(工程 2. 17 - アセトキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 21 - ヒドロキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (128))

環状オルトエステル (127、1.028 g、1.99 mmol) を、窒素雰囲気下にて、メタノール (60 mL) に懸濁し、NaOAc 溶液 (8.2 mL、0.1 M) および HOAc 溶液 (16.4 mL、0.2 M) を添加した。この混合物を、還流状態で、3 時間加熱した。その溶媒を、窒素および真空を使用して、蒸発させた。H₂O (約 50 mL) を添加し、その混合物を CH₂Cl₂ (3 ×) で抽出した。その有機画分を、H₂O、ブラインで洗浄し、そして無水 Na₂SO₄ で乾燥して、灰白色粉末として、17 - アセトキシ - 21 - ヒドロキシ化合物 (128) 1.0112 g を得たが、これは、痕跡量の 17 - ヒドロキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 21 - アセトキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン化合物 (8) を含有していた。その粗生成物を、フラッシュカラムシリカゲル (これは、溶媒として、CH₂Cl₂ : アセトン (8 : 2) を使用する) でクロマトグラフィーにかけた。画分を集め、各画分を TLC で検査した。5 ~ 7 番目の画分は、事実上、純粋な 128 であり、これらを合わせて、良好な生成物 108.5 mg を得た。その残留物をエーテルから結晶化して、75 mg の追加の純粋な 128 を得た。生成物 128 の全量は、収率 18.8 % で、灰白色粉末として、183.5 mg であった；融点 = 205 ~ 210 °。

20

【0267】

30

【数 9 6】

NMR (CDCl₃): δ 0.364 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.112 (s, 3 H, C17α-OAc), 2.902

(s, 6 H, N(CH₃)₂), 4.190 - 4.405 (br d, 3 H, C11α-CH および C21-CH₂), 5.779 (br s, 1 H, C4-CH=), 6.629 (d, 2 H, 3', 5' 芳香族 -CH) および 6.967 (d, 2 H, 2', 6' 芳香族 -CH).

40

(工程 3 標的化合物 129 の調製:)

21 - ヒドロキシ化合物 (128、682 mg、1.39 mmol) を、窒素雰囲気下にて、CH₂Cl₂ (14 mL) に溶解し、そしてエチルビニルエーテル (5.27 g、7.32 mmol) を添加した。トリフルオロ酢酸水銀 (II) (25 mg、0.059 mmol) を添加し、その混合物を、窒素雰囲気下にて、室温で、22 時間攪拌した。この混合物を、乾燥カラムシリカゲル (これを、焼結したガラス製漏斗にて、CH₂Cl₂ で洗浄した) 上に注いだ。この化合物を EtOAc で溶出し、その溶媒を、真空中にて、蒸発させた。その残留物 (744 mg) を、フラッシュカラムシリカゲル (これは、溶媒

50

として、 CH_2Cl_2 : アセトン (95 : 5) を使用する) 上で、クロマトグラフィーにかけた。収率 19.6% で、黄色泡状物として、全体で 141 mg の良好な生成物 129 を得た。化合物 129 を乾燥して、エーテルを除去した; 融点 = 114 ~ 116。Nova Pak C_{18} カラム上の HPLC (これは、1 mL / 分の流速および $\lambda = 260 \text{ nm}$ で、 $\text{MeOH} : \text{H}_2\text{O} : \text{Et}_3\text{N}$ (70 : 30 : 0.05) で溶出した) で分析すると、それは、99% より良好な純度であることが明らかとなった。

【0268】

【数97】

10

FTIR (KBr, 吸収反射率): ν_{max} 2948, 1733, 1662, 1613, 1560, 1518, 1446, 1369, 1278, 1235 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.408 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.118 (s, 3 H, C17 α -OAc), 2.901 (s, 6 H, -N(CH_3)₂), 4.096 - 4.662 (m, 6 H, C21-O- CH_2 -H, C11 α -CH- CH_2 -), 5.779 (br s, 1 H, C4-CH=), 6.625 (d, 2 H, 3', 5' 芳香族 -CH's), 6.967 (d, 2 H, 2', 6' 芳香族 -CH's). MS (EI) m/z (相対強度): 517 (M^+ , 73), 134 (18.0), 121 (100.0). 分析計算値 $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{NO}_6 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: C, 73.40; H, 7.64; N, 2.67. 実測値: C, 73.49; H, 7.62; N, 2.84.

20

(実施例 40)

本実施例は、17 - アセトキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル] - 21 - (2' - N, N - ジメチルアミノ) アセトキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (133) の調製および特性を説明する (図 10)。

【0269】

(工程 1 17 - ヒドロキシ - 21 - (2' - クロロアセトキシ) - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (130):)

17, 21 - ジオール (124, 500 mg, 1.15 mmol) をピリジン (7 mL) に溶解し、そしてアルゴン雰囲気下にて、0 °C まで冷却した。無水クロロ酢酸 (705 mg, 4.12 mmol) をピリジンに溶解し、そして攪拌ジオール (124) 溶液に滴下した。この混合物を、0 °C で、2 時間攪拌した。TLC により、非常に僅かな反応が明らかとなった。この反応物を、室温まで暖めた。追加クロロ酢酸無水物 (200 mg, 1.17 mmol) を添加し、その反応を継続した。この反応が完結したとき、 H_2O (2 mL) を添加し、続いて、追加の水 (70 mL) を添加した。この混合物を EtOAc (3x) で抽出した。これらの EtOAc を、 H_2O 、ブラインで洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その溶媒を、真空中で蒸発させた。この混合物をベンゼン (2x) と共沸蒸留し、 EtOAc に溶解し、セライトで濾過し、そして真空中で蒸発させて、収率 78.3% で、21 - クロロアセテート (130) 475 mg を得た。それを、精製することなく、次の反応に使用した。

【0270】

30

40

【数 9 8】

NMR (DCI₃): δ 0.381 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.908 (s, 6 H, -N(CH₃)₂), 4.201 (s, 2 H, CH₂Cl), 4.999 (s, 2 H, C21-CH₂-), 5.754 (s, 1 H, C4-CH=), 6.669 (d, 2 H, 3', 5' 芳香族 -CH'), 7.016 (d, 2 H, 2', 6' 芳香族 -CH').

10

(工程 2 17 - アセトキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 21 - (2' - クロロアセトキシ) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (131):)

無水トリフルオロ酢酸 (4.12 g, 19.62 mmol) および酢酸 (1.21 g, 20.15 mmol) を、アルゴン雰囲気下にて、CH₂Cl₂ (35 mL) に添加し、そして室温で、1/2 時間攪拌した。

【0271】

p - トルエンスルホン酸一水和物 (155 mg, 5.26 mmol) を添加し、その混合物を 0 °C まで冷却した。17 - ヒドロキシ - 21 - クロロアセテート (130, 475 mg, 0.97 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解し、0 °C まで冷却し、そして混合した無水物溶液に添加した。この混合物を、0 °C で、一晩攪拌した。この反応は、完結した。飽和 NaHCO₃ を添加して、この混合物を中和し、その混合物を、CH₂Cl₂ (3 ×) で抽出した。この CH₂Cl₂ 抽出物を、H₂O、ブラインで洗浄し、そして無水 Na₂SO₄ で乾燥した。その溶媒を、真空中で蒸発させた。乾燥カラムシリカゲル (これは、溶媒として、CH₂Cl₂: アセトン (9:1) を使用する) 上でクロマトグラフィーにかけると、収率 56% で、286.2 mg の 17 - アセトキシ化合物 131 を得た。

20

【0272】

【数 9 9】

30

NMR (CDCl₃): δ 0.437 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.130 (s, 3 H, 17α-OAc), 2.923 (s, 6 H, -N(CH₃)₂), 4.201 (s, 2 H, C21-OC(O)CH₂Cl), 4.395 (d, 1 H, C11α-CH), 4.804 (s, 2 H, C21-CH₂O-), 5.779 (s, 1 H, C4-CH=), 6.697 (d, 2 H, 3', 5' 芳香族 -CH'), 7.017 (d, 2 H, 2', 6' 芳香族 -CH's).

(工程 3 17 - アセトキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル] - 21 - (2' - ヨードアセトキシ) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (132):)

40

17 - アセトキシ - 21 - (2' - クロロアセトキシ) 化合物 (131, 286 mg, 0.47 mmol) を、アルゴン雰囲気下にて、CH₃CN (50 mL) に溶解した。NaI (650 mg, 4.34 mmol) を添加し、その混合物を、還流状態で、アルゴン雰囲気下にて、45 分間加熱した。1/2 時間後、アリコートを取り出し、そして NMR で検査した。この反応は、1/2 時間後、完結した。この混合物を室温まで冷却し、そして濾過した。その溶媒を真空中で蒸発させた。その残留物を CH₂Cl₂ に溶解し、そして濾過して、固形塩を除去した。この固形物を CH₂Cl₂ でよく洗浄し、その溶媒を真空中で蒸発させて、収率 73% で、328.5 mg の ヨードアセトキシ化合物 132 を得た。

50

【 0 2 7 3 】

【 数 1 0 0 】

NMR (CDCl₃):

δ 0.431 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.133 (s, 3 H, C17α-OAc), 2.911 (s, 6 H, -N(CH₃)₂), 3.812 (d, 2 H, C21-CH₂O), 4.394 (d, 1 H, C11α-CH), 4.741 and 4.996 (d, 2 H, C21-CH₂O-), 5.777 (s, 1 H, C4-CH=), 6.677 (d, 2 H, 3', 5' 芳香族 -CH-), 6.700 (d, 2 H, 2', 6' 芳香族 -CH-).

10

(工程 4 . 標的化合物 1 3 3 の調製 :)

2 1 - ヨードアセテート (1 3 2、3 2 8 m g、0 . 5 2 m m o l) を T H F (2 5 m L) に溶解し、そしてアルゴン雰囲気下にて、0 °C まで冷却した。ジメチルアミン (2 . 5 m L、T H F 中の 2 M) を添加し、その混合物を、0 °C で、アルゴン雰囲気下にて、攪拌した。1 0 分後、T L C により、この反応が完結したことが明らかとなった。その溶媒を、ロータリーエバポレーターにて、室温で、真空中で蒸発させた。H₂O を添加し、その混合物を、E t O A c (3 ×) で抽出した。これらの E t O A c 抽出物を、H₂O、ブラインで洗浄し、そして無水 N a₂ S O₄ で乾燥した。この溶媒を真空中で蒸発させて、2 7 6 . 8 m g の粗化合物 1 3 3 を得た。この粗生成物を、E t O A c : C H₃ C N (7 0 : 3 0) を使用するフラッシュカラム上で、クロマトグラフィーにかけた。2 個の画分を得た。第一画分は、8 4 . 5 m g であり、これは、H P L C 分析により、9 5 % 純度であり、また、他の画分は、6 6 . 8 m g であり、これは、H P L C 分析により、9 0 % 純度であった。1 3 3 の全収量は、収率 5 8 % で、黄色泡状物として、1 5 1 . 3 m g であった。

20

【 0 2 7 4 】

【 数 1 0 1 】

FTIR (KBr, 拡散

反射率): ν_{\max} 2947, 1737, 1663, 1612, 1518 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 0.440 (s, 3 H, C18-CH₃), 2.126 (s, 3 H, 17α-OAc), 2.386 (s, 6 H, -C(O)CH₂N(CH₃)₂), 2.906 (s, 6 H, -N(CH₃)₂), 3.308 (t, 2 H, C21-OC(O)CH₂NMe₂), 4.393 (d, 1 H, C11α-CH), 4.754 (dd, 2 H, 21-CH₂), 5.773 (s, 1 H, C4-CH=), 6.643 (d, 2 H, 3', 5' 芳香族 -CH-), 6.700 (d, 2 H, 2', 6' 芳香族 -CH-). 分析計算値 C₃₄H₄₄N₂O₆·1 H₂O: C, 68.69; H, 7.74; N, 4.71. 実測値 C, 68.66; H, 7.80; N, 4.70.

30

(実施例 4 1)

本実施例は、1 7 - アセトキシ - 1 1 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル] - 2 1 - チオシアナト - 1 9 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン (1 3 8) の調製および特性を説明する (図 1 1) 。

40

【 0 2 7 5 】

(工程 1 . 1 7 - ヒドロキシ - 1 1 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル] - 2 1 - メタンスルホニルオキシ - 1 9 - ノルプレグナ - 4 , 9 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン (1 3 6) :)

窒素下にて、ジオール (1 2 4、1 . 0 g、2 . 2 2 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 7 2 g、7 . 1 1 m m o l) の無水ピリジン (2 0 m L) 溶液を、メタンスルホニルクロライド (0 . 7 4 g、6 . 4 6 m m o l) で処理した氷浴中にて、0 °C まで冷却した。この反応混合物を、0 °C で、攪拌し、そして T L C (1 0 % アセトン / C H₂ C l₂) でモニターしたところ、2 時間後、反応が完結したことが明らかとなった。この反応

50

混合物を H_2O (約100 mL)で希釈し、そして CH_2Cl_2 (3×)で抽出した。その有機抽出物を H_2O (2×)で洗浄し、 Na_2SO_4 で濾過し、合わせ、そして真空中で濃縮して、黄色オイルとして、その残留物1.3 gを得た。この物質を、フラッシュクロマトグラフィー (これは、10%アセトン/ CH_2Cl_2 を使用した)で精製し、続いて、エーテルで倍散して、収率63.6%で、黄色固形物として、21-メシレート-17-オール (136) 0.83 gを得た；融点 = 143 ~ 146。

【0276】

【数102】

FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{max}

3298, 2947, 1738, 1630, 1614, 1518, 1174 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.375 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.899 (s, 6 H, - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.190 (s, 3 H, C21- OSO_2CH_3), 4.371 (br d, 1 H, $J = 6.6$ Hz, C11 α -CH), 5.128 (dd, 2 H, $J = 18$ Hz, C21- CH_2), 5.746 (s, 1 H, C4-CH=), 6.645 (d, 2 H, $J = 9$ Hz, 3', 5' 芳香族 -CH's), 6.994 (d, 2 H, $J = 9$ Hz, 2', 6' 芳香族 -CH's).

(工程2. 17-ヒドロキシ-11-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-21-チオシアナト-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオン (137):)

窒素下にて、21-メシレート-17-オール (136, 0.65 g, 1.23 mmol) および無水チオシアン酸カリウム (0.3 g, 3.09 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (DMF) (15 mL) 溶液を、95 ~ 105 °C まで加熱した。約15分間加熱した後、非常に細かい沈殿物が観察された。この反応混合物を室温まで冷却し、 H_2O (約100 mL)で希釈し、まず、 CH_2Cl_2 (3×)で抽出し、次いで、その生成物が CH_2Cl_2 にあまり溶解しなくなったことが明らかになると、EtOAc (3×)で抽出した。その有機画分を H_2O (2×)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で濾過し、合わせ、そして真空中で濃縮して、黄色固形残留物を得た。この物質をエーテルで倍散すると、収率99%で、淡黄色固形物として、純粋な17-オール-21-チオシアネート (137) 0.598 g が得られた；融点 = 226 (分解点)。

【0277】

【数103】

FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{max} 3360, 2940, 2145, 1728, 1640,

1597, 1518 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.356 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.907 (s, 6 H, - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.188 (dd, 2 H, $J = 17.1$ Hz, C21- CH_2), 4.403 (br d, 1 H, $J = 6.0$ Hz, C11 α -CH), 5.762 (s, 1 H, C4-CH=), 6.696 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, 3', 5' 芳香族 -CH's), 7.023 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, 2', 6' 芳香族 -CH's). MS (EI) m/z (相対強度): 490 (M^+ , 25.90), 465 (3.8), 414 (7.8), 389 (6.5), 134 (15.6), 121 (100.0). 分析計算値: $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 4/5 \text{H}_2\text{O}$: C, 68.96; H, 7.10; N, 5.55; S, 6.35. 実測値: C, 68.90; H, 6.92; N, 5.58; S, 5.96.

(工程3 標的化合物138の調製:)

窒素下にて、無水トリフルオロ酢酸 (5.20 g, 24.79 mmol)、氷酢酸 (1.57 g, 26.23 mmol) および無水 CH_2Cl_2 (5 mL) を合わせ、そして室温で、1時間攪拌した。p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.05 g, 0.26 mmol)

10

20

30

40

50

1) を添加し、その反応混合物を、氷浴中にて、0℃まで冷却した。17-オール-21-チオシアネート(137、0.4 g、0.815 mmol)の無水 CH_2Cl_2 (2 mL)溶液を添加し、その反応混合物を、0℃で、攪拌し、そしてTLC(CH_2Cl_2 中の10%アセトン)でモニターしたところ、2時間後、反応が完結したことが明らかとなった。この混合物を H_2O (約10 mL)で希釈し、0℃で約1/2時間攪拌し、次いで、濃 NH_4OH 溶液(約5 mL)を滴下して、注意深く中和した。この混合物を、 CH_2Cl_2 (3×)で抽出した。その有機画分を H_2O (2×)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で濾過し、合わせ、そして真空中で濃縮して、黄色オイルとして、その残留物0.43 gを得た。この物質を、先の2バッチ(粗生成物の全量 = 0.675 gであり、全体で0.6 gの137)から得た生成物と合わせた。この物質をフラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 中の7.5%アセトン)で精製して、淡黄色泡状物として、0.3 gの138を得た。この物質を、最小量の CH_2Cl_2 で溶解し、吹き落とし、その残留物をエーテルで倍散して、収率39.3%で、灰白色固形物として、0.256 gの純粋な表題化合物138を得た；融点 = 181℃(分解点)。

【0278】

Waters NovaPak, C_{18} カラム上のHPLC(これは、1 mL/分の流速および $\lambda = 302 \text{ nm}$ で、0.05 M KH_2PO_4 緩衝液[pH = 3.0]/MeOH、35:65で溶出した)で分析すると、この物質は、99%より高い純度であることが明らかとなった。

【0279】

【数104】

FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{max}

2935, 2158, 1736, 1658, 1611, 1518 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.401 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.153 (s, 3 H, C17 α -OAc), 2.914 (s, 6 H, -N(CH_3) $_2$), 4.060 and 4.236 (dd, 2 H, J = 16.2 Hz, C21- CH_2), 4.407 (br d, 1 H, J = 6.9 Hz, C11 α -CH), 5.783 (s, 1 H, C4-CH=), 6.649 (d, 2 H, J = 9 Hz, 3', 5' 芳香族 CH 's), 6.985 (d, 2 H, J = 9 Hz, 2', 6' 芳香族 CH). MS(ESI) m/z (相対強度): 532 (M^+ , 29.9), 134 (13.5), 121 (100.0). 分析計算値: $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 1/9\text{H}_2\text{O}$: C, 69.64; H, 6.83; N, 5.24; S, 6.00. 実測値: C, 69.63; H, 6.95; N, 5.12; S, 5.84.

(実施例42)

本実施例は、17-アセトキシ-11-[(4-(N-ピペリジノ)フェニル]-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオン3-オキシム(141)の調製および特性を説明する(図4)。

【0280】

室温下にて、ジエンジオン(71、200 mg、0.38 mmol)の無水EtOH(25 mL)溶液を、10倍過剰な固形ヒドロキシルアミン塩酸塩(269 mg、3.87 mmol)で処理した。この反応混合物を、室温で、1・1/4時間攪拌した。その時点で、TLC(CH_2Cl_2 中の10%アセトン)により、出発物質がなく2個の主要な極性の高いスポットがあることが明らかとなった。この反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(100 mL)で希釈し、そして塩化メチレン(3×)で抽出した。その有機画分を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、灰白色粉末290 mgを得た。フラッシュクロマトグラフィー(塩化メチレン中の10%アセトン)により、この物質177 mgを得た。超音波を使ってペンタンで倍散すると、乾燥後、収率80.8%で、灰白色固形物として、163 mgの141を得た。HPLC分析により、1:3.2のsyn:anti比が明らかとなった；融点 = 167~17

2。

【0281】

【数105】

FTIR (KBr, 粉末)

強度): ν_{\max} 3237, 2932, 2855, 1735, 1714, 1610, 1512, 1452, 1369, 1236 cm^{-1} .NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0306 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.086 (s, 3 H, C17 α -OAc), 2.125 (s,3 H, C21- CH_3), 3.10 (m, 4 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-(\text{ヘヘ})$), 4.33 (m, 1 H, C11 α -CH),5.869 (s, 1 H, C4-CH=(*anti*-オキシム)), 6.525 (s, 1 H, C4-CH=(*syn*-オキシム)), 6.805 -6.975 (dd, 4 H, 芳香族 $-\text{CH}$'s). MS (EI) m/z (相対強度): 530 (M^+). 分析計算値 $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{N}_2$: C, 74.72; H, 7.92; N, 5.28. 実測値 C, 73.73; H, 8.16; N, 5.16.

(実施例43)

本実施例は、17 - メトキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル]
] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン3 - オキシム (142a)
 の調製および特性を説明する (図6)。

【0282】

窒素下にて、ジエンジオン (97a、0.4 g、0.89 mmol) の無水 EtOH (25 mL) 溶液を、10倍過剰な固形ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.62 g、8.92 mmol) で処理した。この反応混合物を、室温で、1時間攪拌し、その時点の後、TLC (10%アセトン/塩化メチレン、濃 NH_4OH でオーバースポットした) により、反応が完結したことが明らかとなった。この反応混合物を水 (約100 mL) で希釈し、濃 NH_4OH 溶液で約8.0のpHに調節し、そして塩化メチレン (3×) で抽出した。その有機画分をフラッシュクロマトグラフィー (10%アセトン/塩化メチレン) で精製することに続いてペンタンで倍散すると、収率53%で、灰白色の無定形固形物として、精製オキシム (142a、0.22 g) が得られた; 融点 = 148 ~ 162。

【0283】

NMRで分析すると、この物質は、その *syn* 異性体および *anti* 異性体の39:61比の混合物からなることが明らかとなった。Waters NovaPak C_{18} ODSカラム上のHPLC (これは、1 mL / 分の流速および $\lambda = 276 \text{ nm}$ で、アセトニトリル / 0.05 M KH_2PO_4 緩衝液 [pH = 3.0] 1:1で溶出した) で分析すると、96.5%の純度であることが明らかとなった。

【0284】

【数 1 0 6】

FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{\max} 3270, 2942, 1708, 1613, 1517 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.259 (s, 3 H, C18- CH_3 (anti-異性体)), 0.269 (s, 3 H, C18- CH_3 (syn-異性体)), 2.176 (s, 3 H, C21- CH_3 (syn-異性体)), 2.182 (s, 3 H, C21- CH_3 (anti-異性体)), 2.898 (s, 6 H, $-\text{NMe}_2$), 3.150 (s, 3 H, C17 α - OCH_3), 4.298 (br d, 1 H, $J=7.2$ Hz, C11 α -CH), 5.840 (s, 0.64 H, C4-CH= (anti-異性体)), 6.490 (s, 0.37 H, C4-CH= (syn-異性体)), 6.638 (m, 2 H, 3', 5' 芳香族 -CH), 7.012 (m, 2 H, 2', 6' 芳香族 CH). MS (EI) m/z (相対強度): 462 (100, M^+), 446 (43.4), 431 (15.9), 134 (38.5), 121 (48.3). 分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$; C, 74.71; H, 8.30; N, 6.01. 実測値 C, 74.65; H, 8.31; N, 6.03.

10

(実施例 44)

本実施例は、17 - メトキシ - 11 - [4 - (N - ピペリジノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン 3 - オキシム (142b) の調製および特性を説明する (図 6)。

【0285】

20

窒素下にて、ジエンジオン (97b、250 mg、0.513 mmol) の無水 EtOH (25 mL) 溶液を、10 倍過剰な固形ヒドロキシルアミン塩酸塩 (38 mg、5.13 mmol) で処理した。この反応混合物を、室温で、1.1 / 4 時間攪拌した。その時点で、TLC (塩化メチレン中の 10% アセトン) により、出発物質がなく 2 個の主要な極性の高い生成物があることが明らかとなった。この反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (100 mL) で希釈し、そして塩化メチレン (3 \times) で抽出した。その有機画分を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、黄色泡状物 260 mg を得た。フラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中の 10% アセトン) により、この物質 186 mg を得た。スクラッチングおよび超音波処理してペンタンで倍散すると、乾燥後、172 mg の生成物 142b が得られた。HPLC 分析により、この物質は、純度 94% であることが明らかとなった。2 回の追加フラッシュクロマトグラフィー、ペンタンでの倍散および真空中での再度の乾燥により、収率 55.5% で、灰白色固形物として、143 g の 142b が得られた; 融点 = 157 ~ 162 (琥珀色ゲル) および 195 ~ 200 (ゲルが融解)。Waters Nova Pak C₁₈ ODS カラム上の HPLC (これは、1 mL / 分の流速および $\lambda = 260$ nm で、0.05% の Et₃N を使って、MeOH : 水 (80 : 20) で溶出した) で分析すると、97.9% の純度であることが明らかとなった。

30

【0286】

【数 1 0 7】

FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{\max} 3183, 2934, 1707, 1610, 1511, 1450, 1385, 1349 and 1234 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.239 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.175 (s, 3 H, C21- CH_3), 3.07-3.150 (m, 4 H, -N- CH_2CH_2 - (ベンジルジメチルアミン)), 3.13 (s, 3 H, C17 α - OCH_3), 4.28 - 4.30 (d, 1 H, C11 α -CH), 5.840 (s, 0.69 H, C4-CH= (α,β-不飽和)), 6.493 (s, 0.31 H, C4-CH= (γ,δ-不飽和)), 6.8 - 7.0 (dd, 4 H, 芳香族-CH's). MS (EI) m/z (相対強度): 502 (M^+). 分析計算値 $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{N}_2$: 76.46; H, 8.42; N, 5.57. 測定値: C, 75.38; H, 8.60; N, 5.39

10

(実施例 45)

本実施例は、17, 21 - ジメトキシ - 11 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン 3 - オキシム (143) の調製および特性を説明する (図 8)。

【0287】

17, 21 - ジメトキシジエンジオン (113a, 0.3 g、0.63 mmol) の無水 EtOH (20 mL) 溶液を、10 倍過剰な固形ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.44 g、6.3 mmol) で処理した。この反応混合物を、室温で、2.5 時間攪拌し、その時点の後で、TLC (塩化メチレン中の 10% アセトン、濃 NH_4OH でオーバースポットした) により、反応が完結したことが明らかとなった。この反応混合物を水 (約 100 mL) で希釈し、濃 NH_4OH 溶液で約 8.0 の pH に調節し、そして塩化メチレン (3 ×) で抽出した。その有機画分を水 (3 ×) で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで濾過し、合わせ、そして真空中で濃縮して、黄色泡状物として、粗生成物 (143) 0.37 g を得た。この物質を、フラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中の 10% アセトン) で精製することによってペンタンで倍散すると、精製したオキシム (143) 0.17 g が得られた。Waters Nova Pak C_{18} ODS カラム上の HPLC (これは、1 mL / 分の流速および $\lambda = 276 \text{ nm}$ で、アセトニトリル / 0.05 M KH_2PO_4 緩衝液 [pH = 3.0] 1 : 1 で溶出した) で分析すると、92% の純度にすぎないことが明らかとなった。この物質を、フラッシュクロマトグラフィー (10% アセトン / 塩化メチレン) で再精製し、続いて水を含むアセトニトリルから沈殿させると、収率 35.5% で、白色粉末として、0.11 g の 143 が得られ、これを HPLC 分析にかけると、96.2% の純度であることが明らかとなった; 融点 = 129 ~ 135。

20

30

【0288】

【数 1 0 8】

FTIR

40

(KBr, 拡散反射率): ν_{\max} 3290, 2938, 1722, 1613 and 1518 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.288 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.898 (s, 6 H, NMMe_2), 3.165 (s, 3 H, C17 α - OCH_3), 3.454 (s, 3 H, C21- OCH_3), 4.245 and 4.380 (dd, 2 H, $J = 17.9 \text{ Hz}$, C21- CH_2) 4.301 (d, 1 H, $J = 6.9 \text{ Hz}$, C11 α -CH), 5.842 (s, 0.82 H, C4-CH= (α,β-不飽和)), 6.496 (s, 0.18 H, C4-CH= (γ,δ-不飽和)), 6.633 (m, 2 H, 3', 5' 芳香族-CH) and 6.997 (m, 2 H, 2', 6' 芳香族-CH). MS (EI) m/z (相対強度): 492 (M^+ , 100), 476 (12.9), 134 (59.8) and 121 (65.0). 分析計算値 $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$: C, 72.87; H, 8.19; N, 5.67. 測定値: C, 72.97; H, 8.18; N, 5.44.

50

(実施例 46)

本実施例は、17 - アセトキシ - 11 - [4 - (N - メチルアミノ)フェニル] - 21 - メトキシ - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (145) の独特で新規な酸化的 N - 脱メチル化方法および特性を説明する (図 3)。

【0289】

THF (4 mL) およびメタノール (3 mL) 中のジメチルアミノフェニル化合物 (38、500 mg、0.98 mmol) および酸化カルシウム (471 mg、8.40 mmol) の混合物を、氷浴中にて、冷却した。THF (2 mL) 中のヨウ素 (1.255 g、4.94 mmol) を添加した。この反応物を、0 で、1.5 時間攪拌し、そして CH_2Cl_2 で希釈した。この混合物を濾過し、その濾液から、引き続いて、粗製物質 591 mg が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (これは、 CH_2Cl_2 中の 10% アセトンを使用した) により、収率 49% で、灰白色固形物として、204 mg の 145 が得られた。これを、他の反応に由来の物質 (全体で 170 mg) と合わせ、そして 1 バッチとして精製した。2 回のフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけると、物質 296 mg が得られ、これを、スクラッチングおよび超音波処理と共に、ペンタンで倍散した。真空中で乾燥した後、280 mg の 145 を得た; 融点 = 177 ~ 182 。

【0290】

【数 109】

FTIR (KBr, 抗酸反降): ν_{max} 3407, 2949, 1733,

1662, 1615, 1519, 1448, 1370 and 1236 cm^{-1} . NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.403 (s, 3 H, C18- CH_3), 2.105 (s, 3 H, C17 α -OAc), 2.796 (s, 3 H, - NCH_3), 3.412 (s, 3 H, 21- OCH_3), 4.073 - 4.333 (dd, 2 H, 21- CH_2OMe), 4.352 - 4.376 (d, 1 H, C11 α -CH), 5.775 (s, 1 H, C4-CH=), 6.489 - 6.933 (dd, 4 H, 芳香族 CH). MS (EI) m/z (相対強度): 491 (M^+). 分析計測値: $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NO}_5$; C, 73.29; H, 7.59; N, 2.85. 実測値: C, 73.22; H, 7.84; N, 2.87.

Waters Assoc. Nova Pak C_{18} カラム上の HPLC (これは、1 mL / 分の流速および $\lambda = 260 \text{ nm}$ で、0.05% の Et_3N を含む、 $\text{MeOH} / \text{H}_2\text{O}$ (65 : 35) で溶出した) で分析すると、純度 98.1% の 145 が明らかとなった。

【0291】

(実施例 47)

本実施例は、17 , 21 - ジアセトキシ - 11 - [4 - (N - メチルアミノ)フェニル] - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (144) の独特で新規な酸化的 N - 脱メチル化方法および特性を説明する。

【0292】

この化合物は、上記実施例 46 と類似した様式で、調製した。本発明者の最初の懸念は、その 21 - アセテートが脱メチル化反応条件に晒したときに加水分解を受けるのではないかということだった。THF / MeOH 中でのヨウ素 - 酸化カルシウムでのジメチルアミノフェニル化合物 (15) の処理は、その 21 - アセテートの加水分解なしに、実施例 46 と同様に滑らかに進行した。

【0293】

THF (6.4 mL) および MeOH (4.8 mL) 中のジメチルアミノフェニル化合物 (15、775 mg、1.45 mmol) および酸化カルシウム (692 mg、12.34 mmol) の混合物を、氷浴中にて、冷却した。固形物として、ヨウ素 (1.84 g、7.25 mmol) を添加し、その混合物を、窒素下にて、氷浴中で、2 時間攪拌した。その時点で、この反応物を CH_2Cl_2 で希釈し、そして濾過した。その濾液を、15

%チオ硫酸ナトリウム溶液、 H_2O 、ブラインで洗浄し、次いで、 Na_2SO_4 で乾燥した。その溶媒を蒸発すると、粗生成物(144)1.38gが得られた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(これは、 CH_2Cl_2 中で10%アセトンを使用した)にかけると、収率65%で、灰白色固形物として、生成物(144)490mgが得られ、これは、HPLCにより、90%の純度であった。これを、他のバッチからの物質(135mg)と合わせ、2回のフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけた後、482gが得られ、これは、92%の純度であった。さらに、フラッシュカラムクロマトグラフィーを実行し、続いて、その物質をペンタンで粉碎し、超音波処理およびスクラッチングした。330mgの脱メチル化生成物(144)が得られた；融点 = 135 ~ 142。

【0294】

【数110】

10

FTIR (KBr, 拡散反射率): ν_{max} 3394, 2942, 2883, 1737, 1662, 1613, 1519, 1370および1234 cm^{-1} . NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.448 (s, 3 H, C18- CH_3), 1.266 (s, 1 H, -NH), 2.134 - 2.176 (s, 6 H, C17 α -OAcおよびC21-OAc), 2.810 (s, 3 H, -N CH_3), 4.375 - 4.399 (d, 1 H, C11 α -CH), 4.670-4.981 (dd, 2 H, 21- CH_2 OAc), 5.787 (s, 1 H, C4-CH=), および 6.523 - 6.980 (dd, 4 H, 芳香族CH). MS (EI) m/z (相対強度): 519 (M^+).
分析計算値 $C_{31}H_{37}NO_6$: C, 71.65; H, 7.18; N, 2.70. 実測値: C, 71.59; H, 7.31; N, 2.59.

20

Waters Assoc. Nova Pak C_{18} カラム上のHPLC(これは、1 mL / 分の流速および $\lambda = 260 nm$ で、0.05%の Et_3N を使って、 CH_3CN/H_2O (50:50)で溶出した)で分析すると、純度98.8%の144が示された。

【0295】

(式Iの化合物の生物学的特性)

(材料および方法)

(統計学的分析)

SUN Microsystems OS 4.4.1で作動するPROPHETデータ管理システムおよび標準方法を使用して、統計的分析を実行した(Bliss, C.L., The Statistics of Bioassay, New York, Academic Press (1952年); Hollister, C., Nucleic Acids Research, 16: 1873 ~ 1875 (1988年))。未処理データ、統計的分析および回帰分析が利用できる。

30

【0296】

(抗McGinty試験(McGintyら、Endocrinology, 24: 829 ~ 832 (1939年)))

ニュージーランドホワイト種の若いメスウサギ(約1kgの体重)を、標準的な実験室条件下で維持し、そして連続6日間にわたって、毎日、10%エタノール/ゴマ油中の5 μg のエストラジオールを皮下注射した。エストラジオールの最後の注射(7日目)の24時間後、動物を滅菌開腹手術して、両方の子宮角の3 ~ 4 cmセグメントを結紮した。1本の子宮角の結紮セグメントには、適当な溶媒(通常、10%エタノール/ゴマ油)中の実験化合物を管内注射し、そして、対側角の結紮セグメントには、ビヒクルだけを管内注射した。注射容量は、0.1 mLに限定し、漏れを防止するように注意を払った。子宮内膜増殖を誘発する目的のために、次の3日間(7日目、8日目および9日目)毎日、各ウサギに、刺激容量のプロゲステロン(0.8 mg / 日)を皮下投与した。全ての動物を10日目で殺し、そのとき、それらの結紮の中心となるセグメントを取り除いて10%中性緩衝化ホルマリン中で固定し、そして組織学的処理に供した。ヘマトキシリンおよびエオシン(H & E)で染色した5ミクロン部分を、McPhail (McPhail, J. Physiol, 83: 145 (1934年))の方法に従って、子宮内膜腺増殖の程度について、顕微鏡で評価した。各ウサギに対する子宮内膜増殖の阻害割合を計算し、

40

50

5匹の動物群の平均値を記録した。

【0297】

(抗Clauberg試験(Clauberg, C., Zentr. Gynakol, 54: 2757~2770 (1930年)))

ニュージーランドホワイト種の若いメスウサギ(約1kgの体重)を、標準的な実験室条件下で維持し、そして連続6日間にわたって、毎日、10%エタノール/ゴマ油中の5μgのエストラジオールを皮下注射した。エストラジオールの最後の投与(7日目)の24時間後、動物に、皮下注射(0.8mg/日)により、プロゲステロンを投与し、そして、5日間連続して、適当なビヒクル(通常、10%エタノール/ゴマ油)中の実験化合物を経口投与または皮下投与した。1群のウサギには、プロゲステロンだけを投与した。最後の投与の24時間後、子宮を取り除くために、全ての動物を殺し、その子宮の全脂肪組織および結合組織を清浄して秤量すると、0.2mg近辺であり、そして次の組織学的処理のために、10%中性緩衝化ホルマリンに入れた。ヘマトキシリンおよびエオシン(H & E)で染色した5ミクロン部分を、McPhail(McPhail, 上記)の方法に従って、子宮内膜腺増殖の程度について、顕微鏡で評価した。この実験化合物の各用量レベルでの子宮内膜増殖の阻害割合を、そのプロゲステロンのみで刺激した動物の値との比較によって、誘導した。

10

【0298】

(交尾後試験)

Sprague-Dawley種の成体メスラットを、標準的な実験室条件(毎日、14時間の光および10時間の闇)下で維持し、発情前期に、生殖能力があると証明されたオスと同室にした。精子陽性(sperm-positive)動物を、対照群および実験群にランダムに割当てた。膣洗浄時に膣内精子が発見された日を、妊娠0日目とした。ラットに、0~3日目または4~6日目で、経口経路により、毎日、実験化合物またはビヒクル(対照)を投与し、10日目と17日目の間に殺して、受胎産物の数および状態を記録した。

20

【0299】

(抗排卵試験)

体重200~250gのSprague-Dawley種の若いメスラットを、標準的な実験室条件(毎日、14時間の光および10時間の闇)下で維持した。毎日、膣洗浄を行い、顕微鏡で評価して、各動物の発情サイクルを確立した。この試験には、2つの連続した4日サイクルを示す動物を使用した。各用量群は、8匹のラットからなっており、1群は、ビヒクル対照とした。発情前期の日の昼間に、動物に投薬して、24時間後、卵管の膨張した膨大部で解剖用顕微鏡を使って卵子を普通に見ることができたとき、殺した。これらの卵管を切除し、その膨張した膨大部にある切開部および卵子を、流れ出た数が数えられるように、顕微鏡スライド上の1滴の水に引き出した。組織学的には、対照動物は、各発情周期中にて、12個と14個の間の卵子が流れ出した。排卵を示す試薬は、通常、「悉無(all or none)」効果を示す; 排卵が「部分的に」阻害されることは稀である。95%分割表を使用して、処理群を対照群と比較するか、または、追加用量レベルを使って、ED₁₀₀を確立した。

30

40

【0300】

(プロゲステロンレセプタおよびグルココルチコイドレセプタに関する相対的結合親和性)

それぞれ、プロゲステロンおよびグルココルチコイドレセプタアッセイ用に細胞質ゾルを調製するために、ニュージーランドホワイト種のエストラジオール感作した若いメスウサギから、子宮および胸腺を得た。組織を切除し、直ちに、氷冷TEGDM緩衝液(10mM Tris, pH 7.4; 1.5mM EDTA; 10容量%グリセロール; 1mMジチオスレイトール[DTT]; および20mMモリブデン酸ナトリウム)に入れた。これらの組織を解剖して結合組織および脂肪を切り離し、秤量し、そして細かく切り刻んだ。切り刻んだ組織を、VirTis Cyclone(これは、破裂間で30秒間の冷却

50

期間（水中）を置いて、最大の半分の速度に設定した）の4回の10秒間破裂を使用して、3容量のTEGDM/gmでホモジナイズした。ホモジネートを、109,663gで、4で、1時間にわたって遠心分離して、その溶解性細胞質ゾル画分を得た。細胞質ゾルのアリコート素早く凍結し、そして-75で保存した。

【0301】

2~6で、16~18時間にわたって、全ての結合アッセイを実行した。以下の放射性リガンドを使用した：プロゲステロンレセプタ（PR）用の[1,2-³H（N）]-プロゲステロン（50.0Ci/mmol）、グルココルチコイドレセプタ（GR）用の[6,7-³H（N）]-デキサメタゾン（39.2Ci/mmol）およびエストロゲンレセプタ用の[2,4,6,7-³H（N）]-エストラジオール。プロゲステロンレセプタRBAアッセイを行うために、二連チューブに、0.02mlの子宮細胞質ゾルまたはTEDGM緩衝液、0.05mlの種々の濃度の試験化合物またはプロゲステロン、0.13mlのTEGDM緩衝液および0.05mlの[³H]-プロゲステロンを添加した。グルココルチコイドRBAアッセイを行うために、二連チューブに、0.1mlの胸腺細胞質ゾルまたはTEDGM緩衝液、0.05mlの種々の濃度の試験化合物またはデキサメタゾン、0.05mlのTEGDM緩衝液および0.05mlの[³H]-デキサメタゾンを添加した。エストロゲンレセプタRBAアッセイを行うために、二連チューブに、0.05mlの子宮細胞質ゾル、0.1mlのTEGDM緩衝液、0.05mlの種々の濃度の試験化合物またはエストラジオールおよび0.05mlの[³H]-エストラジオールを添加した。これらの試験化合物、プロゲステロン、デキサメタゾンおよびエストラジオールの濃度は、0.05~100nMの範囲であり、そして競合剤の濃度は、0.5~500nMの範囲であった。全ての結合は、3.5nMの放射性リガンド濃度で測定し、非特異的結合は、それぞれ、200倍過剰の非標識プロゲステロン（PR）、デキサメタゾン（GR）またはジエチルスチルベストロール（ER）の存在下にて、測定した。

【0302】

全てのインキュベーションでは、デキストラ（dextra）被覆した木炭（DCC）を使用して、結合したリガンドおよび遊離のリガンドを分離した。各チューブに、DCC（0.5%木炭/0.05%Dextran T-70）の0.1mlアリコートを添加した。これらのチューブをボルテックスし、氷上で、10分間インキュベートした。5/10mlのTEG緩衝液（DTTまたはモリブデン酸塩なし）を、次いで、全てのチューブに添加して、遠心分離に続く上澄み液の回収を改善した。この木炭を、4で、15分間にわたって、2,100gで遠心分離することにより、ペレット化した。[³H]-ステロイドレセプタ複合体を含有する上澄み液を、4mlのOptifluor（Packard Instrument Co.）を含有するバイアルにデカントし、ボルテックスし、30分間にわたって、液体シンチレーションカウンタで平衡にし、次いで、2分間にわたって、数えた。これにより、各競合剤濃度で、レセプタ結合した[³H]-ステロイドの量が得られた。

【0303】

それらの標準曲線および各標準曲線に対するEC₅₀（有効濃度）および各試験化合物に対する曲線は、その計数データ（レセプタ結合[³H]-プロゲステロン、[³H]-デキサメタゾンまたは[³H]-エストラジオール）を4パラメータS字形コンピュータプログラム（RiaSmart（登録商標）Immunoassay Data Reduction Program, Packard Instrument Co., Meriden, Connecticut）に入力することにより、決定した。各試験化合物のRBAは、以下の等式を使用して、計算した：

【0304】

【数 1 1 1】

$$RBA = \frac{EC_{50} \text{ 標準}}{EC_{50} \text{ 試験化合物}} \times 100$$

ここで、「EC₅₀ 標準」とは、結合した[³H]-プロゲステロン(P R)、[³H]-デキサメタゾン(G R)または[³H]-エストラジオールを各個の緩衝液対照(100%結合した放射性リガンド)の50%まで低下させるのに必要な非標識プロゲステロン、デキサメタゾンまたはエストラジオールのモル濃度であり、そして「EC₅₀ 試験化合物」とは、結合した[³H]-プロゲステロン(P R)、[³H]-デキサメタゾン(G R)または[³H]-エストラジオールを各個の緩衝液対照(100%結合した放射性リガンド)の50%まで低下させるのに必要な試験化合物の濃度である。

【0305】

(結果)

(実施例1)

これらの化合物の抗McGinty試験および経口抗Clauberg試験ならびに相対的結合親和性の結果を、表1(下記)に示す。リード化合物(CDB-2914, 21-H)と比較して、21-アセトキシ(15)および21-メトキシ(38)類似物は、グルココルチコイド結合親和性の実質的な低下を伴って、経口抗Clauberg試験で評価したとき、それぞれ、2.79倍および3.61倍の抗プロゲステロン効力を示した。さらに、管内投与に続いた21-アセトキシ類似物(15)の抗McGinty試験の結果は、経口投薬に続いた抗Clauberg試験で観察された結果と非常に似ていた。ミフェプリストン(CDB-2477)は、しばしば、参照標準として使用されるので、表2(下記)は、この標準を使ってCDB-2914のプロゲステロンおよびグルココルチコイドレセプタの抗プロゲステロン活性および相対的結合親和性を比較しているデータを含む。最近の研究では、副腎摘出したオスラットにおいて、デキサメタゾンで誘発した胸腺退縮の拮抗作用に基づいて、グルココルチコイドの相対的結合親和性と生体試験との間の良好な相関が明らかとなった。

【0306】

ハロゲン化類似物(13、14A、14B)は、リード化合物CDB-2914のプロゲステロンレセプタに対する抗プロゲステロン活性も相対的結合親和性も、いずれにも著しい差がないことが明らかとなった。他の21-置換類似物は、一般に、サイピオネート(cypionate)(40)(これは、抗Clauberg試験において、約50%高い効力がある)を例外として、低下した抗プロゲステロン活性を示した。このことは、対応する21-ヒドロキシ化合物の加水分解が原因であり得る。しかしながら、21位置でさらに嵩張っていると、生体活性の増大には、常に好ましい訳ではなく(14Bを参照)、そして、このプロゲステロンレセプタに対する増強された相対的結合親和性は、必ずしも、大きい抗プロゲステロン活性の指標ではなかった(12を参照)。それゆえ、このリード化合物(CDB-2914)の21-置換類似物に対するグルココルチコイドレセプタの相対的結合親和性の低下と共に、増強された抗プロゲステロン活性が得られる機会、非常に制約されており、膨大な数の類似物を合成して試験した後でのみ、確認された。

【0307】

【表 1】

表 1

プロゲステロンレセプタおよびグルココルチコイド
レセプタに対する、抗プロゲステロン活性および
相対的結合親和性

化合物		抗プロゲステロン活性 ¹		相対的結合親和性 ²	
適用 番号	CDB 番号	抗McGinty	抗Clauberg	プロゲステロン	グルココルチコイド
69B	2914	100	100	122	114
12	4062	26	29	261	32
13	4058	103	80	125	109
14A	3876	75	68	127	90
14B	4031	71		130	175
15	4059	300	279	103	51
16	4102	>2		6	77
17	4101	65		37	54
28	4030	32		129	126
38	4124		361	103	52
40	4125		155	74	37
41	4152		140	62	71
46	4167		130-210	83	46

¹ 抗プロゲステロン活性

抗McGinty：本文参照；CDB - 2914 = 100（割当て）

抗Clauberg、経口：本文参照；CDB - 2914 = 100（割当て）

² 相対的結合親和性

プロゲステロンレセプタ（エストロゲン感作したウサギの子宮）プロゲステロン = 100 %

グルココルチコイドレセプタ（エストロゲン感作したウサギの胸腺）デキサメタゾン = 100 %。

【0308】

10

20

30

【表 2】

表 2

CDB番号	化合物番号	結合親和性		生物学的活性		
		プロゲステロン	グルココルチコイド	抗Clauberg ²	交尾後 ³	抗排卵 ⁴
2914	69B	122 (234)	114	100	2	1
3875	69A	164	30	97		
3247	69C	91	49	~10	2*	
3248	69D	40	89	弱い(皮下)	不活性 @2*	
4243	91	171	59	不活性		
4418	70	79	72	~25		
4363	71	123 (203)	20	253	0.5	>16
4399	72	109	110	35		
4176	74	131	32	<10		
4324	97a	120	52	110		
4398	97b	47	38	99		
4455	106a					
4241	106b	136 (172)	14	34		
4400	113A	117 (237)	62	229		
4454	113B	59	34			
4417	113c	63	45	70		
4239	123a	174 (140)	11	45-83		
4416	123b	64	45	77		
4393	139	30	79	不活性		
4247	126a	95	43	170		
4362	126b	76	15	125		
4374	126c	68	67	224		
4361	129	155	20	303		
4306	133	82	13	95		
4352	138	63	14	57		

¹ プロゲステロンレセプタ (エストロゲン感作したウサギの子宮) ; プロゲステロン = 100%

括弧内の数字は、ヒトのアイソフォーム A プロゲステロンレセプタの相対的結合親和性である

グルココルチコイドレセプタ (エストロゲン感作したウサギの胸腺) デキサメタゾン = 100%

² 抗Clauberg - 表示した場合以外は、経口 ; CDB - 2914 = 100 (割当て)

³ 交尾後 - 経口、0 ~ 3日目または4 ~ 6日目* のラットMED₁₀₀ (mg/日) (皮下) ; 膣洗浄において精子があった日 = 0日目

⁴ 抗排卵 - 経口、発情前期の日の昼間におけるラットMED₁₀₀ (mg) 単一用量。

【0309】

【表 3】

表 3

CDB-2914およびミフェプリストン（CDB-2477）の相対的結合親和性および抗プロゲステロン活性

薬物	相対的結合親和性		抗プロゲステロン活性	
	プロゲステロン ¹	グルココルチコイド ²	抗McGinity ³	抗Clauberg ⁴
CDB-2914	114- (n=18)	127-24 (n=12)	0.56	3.27
CDB-2477	150-17 (n=11)	221-35 (n=5)	1.0 (割当て)	1.0 (割当て)

10

¹ プロゲステロン = 100% ; 若いエストロゲン感作したウサギの子宮

² デキサメタゾン = 100% ; 若いエストロゲン感作したウサギの胸腺

³ エストロゲン感作した若いウサギへの管内投与 ; CDB - 2477 = 1.0 (割当て)

⁴ エストロゲン感作した若いウサギへの経口投与 ; CDB - 2477 = 1.0 (割当て)

【0310】

(実施例 2)

(抗Clauberg)

経口投与に続いた抗Clauberg試験のデータを、表1および2で示す。化合物15、38、40、41、46、71、97a、113a、126a、126b、126cおよび129は、標準69Bよりも高い活性を示した。以前の研究により、69Bは、この試験では、ミフェプリストン(3.27X; 95% C.I. = 1.47~7.58)よりも著しく強力であることが明らかとなった。化合物15、38、71および129は、公知の最も強力な抗プロゲステロン化合物のうちの4種を表わし、このグルココルチコイドレセプタに対するそれらの低い結合親和性から、最小の抗グルココルチコイド活性が予測される。

20

【0311】

(交尾後)

化合物71は、妊娠の0~3日目で経口投与した後、標準化合物69Bの交尾後避妊活性の約4倍の活性を示した。

30

【0312】

(抗排卵)

化合物71は、標準化合物69Bの16倍の用量レベルMED₁₀₀においても、十分に活性ではなく、そして化合物113aは、この標準の抗排卵活性の約6%にすぎない活性を示した。

【0313】

(プロゲステロンレセプタおよびグルココルチコイドレセプタに対する相対的結合親和性)

このプロゲステロンレセプタ(エストロゲン感作したウサギの子宮の細胞質ゾル)およびグルココルチコイドレセプタ(エストロゲン感作したウサギの胸腺の細胞質ゾル)に対する相対的結合親和性を、表1で示す。数種の化合物もまた、ヒトのアイソフォームAプロゲステロンレセプタに対する結合親和性について、試験した。化合物12、13、14A、14B、15、28、38、69A、91、71、72、73、97a、106b、113a、113d、122bおよび129は、標準化合物69Bに対して観察されたよりも高い結合親和性を示した。他方、試験した化合物の殆どは、このプロゲステロンレセプタおよびグルココルチコイドレセプタの両方について、低下した結合親和性を示した。

40

【0314】

(考察)

19-ノルプロゲステロンの一連の誘導体の多くのメンバーは、実験動物において、経

50

口投与後、強力な抗プロゲステロン活性を有する。それらは、このプロゲステロンレセプタ（ウサギの子宮）に対して、高い結合親和性を示し、そして、このグルコルチコイドレセプタ（ウサギの胸腺）に対して、中程度の相対的結合親和性しか示さない。このことは、標準抗プロゲステロンアッセイで反映されており、これは、ウサギの子宮内膜のプロゲステロン誘発変化の強力な阻害を示す。このグルコルチコイドレセプタに対する低下した結合親和性は、減少した生物学的抗グルコルチコイド活性を反映していると予測される。

【0315】

表3は、標準化合物69Bおよびミフェプリストン（CDB-2477）について抗Clauberg試験および抗McGinty試験によって測定した、プロゲステロンレセプタおよびグルコルチコイドレセプタに対する相対的結合親和性ならびに抗プロゲステロン活性を比較している。ミフェプリストンは、両方のレセプタタンパク質に対して高い結合親和性を示し、抗McGinty試験では、標準化合物69Bよりも強力であった。しかしながら、この標準は、経口投与に続いた抗Clauberg試験では、ミフェプリストンの3倍も強力であった。この発見は、うまく説明できないが、経口投与に続いたこれらの2種のステロイドの異なる薬物動態が原因であり得る。69Bの高い血液レベルは、いくつかの種への経口投与に続いて観察され、このことは、それゆえ、この標準に対して経口利用能が高いことを示している。

【0316】

ミフェプリストンを含有する抗プロゲステロン薬は、ラット（Dao, B.ら、Contraception, 54:243~258（1996年）；Reel, J.ら、Contraception, 58:129~136（1998年））、モルモット（Batista, M.ら、Am. J. Obstet. Gynecol., 165:82~86（1991年））およびヒト（Baulieu, E., Clinical Applications of Mifepristone (RU486) and Other Antiprogestins (Donaldson, M., Dorflinger, L., Brown, S. and Benet, L. (著)、National Academy Press, 72~119ページ（1993年））における着床を阻止することが知られている。化合物71は、推定的妊娠の0~3日目で経口投与したときの妊娠を阻止する際に、標準化合物69Bよりも4倍も強力であった。興味深いことに、化合物71は、排卵を阻止する際に、この標準の約5%強力であるにすぎなかった。化合物69Bおよびミフェプリストンの両方は、ラット（Daoら、上記）において排卵を阻止することが明らかとなっており、そして、ミフェプリストンは、ヒト被験体（Baulieuら、上記）において、排卵に影響を与えることが明らかとなっている。化合物69Bは、単一経口用量に続いて、卵胞の発達および排卵の両方ならびにヒト被験体での子宮内膜の成熟に影響を与えることが明らかとなっている（未公開データ）。

【0317】

化合物113aは、ウサギのプロゲステロンレセプタ（アイソフォームB）およびヒトのプロゲステロンレセプタ（アイソフォームA）の両方に対して、高い結合親和性を示した。このことは、それが標準化合物69Bの活性の2倍よりも高い活性である場合、インビボでの強力な抗プロゲステロン活性で反映された。それはまた、このグルコルチコイドレセプタに対する低下した結合親和性を示し、その交尾後試験で妊娠を阻止する際に、化合物69Bの約半分しか有効ではなかった。奇妙なことに、この化合物は、排卵を阻止する際に、この標準の活性の、6%活性であるにすぎなかった。それゆえ、化合物113aは、高い組織特異性を有する抗プロゲステロンステロイドを示し得る。

【0318】

本明細書中で記述した実施例および実施形態は、例示目的のみのためであり、それに関する種々の改良または変更は、当業者に示唆され、そして本願の精神および範囲および添付の請求の範囲の範囲に含まれることが理解される。本明細書中に引用される全ての刊行物、特許および特許出願は、全ての目的のために本明細書中で参考として援用される。

10

20

30

40

50

【図 1】 図 1 は、式 I の化合物を調製するために使用する合成スキームを図示している

【図 2】 図 2 は、式 I の化合物を調製するために使用する合成スキームを図示している

【図 3】 図 3 は、式 I の化合物を調製するために使用する合成スキームを図示している

【図 4】 図 4 は、式 I の化合物を調製するために使用する合成スキームを図示している

【図 5】 図 5 は、式 I の化合物を調製するために使用する合成スキームを図示している

10

【図 6】 図 6 は、式 I の化合物を調製するために使用する合成スキームを図示している

【図 7】 図 7 は、式 I の化合物を調製するために使用する合成スキームを図示している

【図 8】 図 8 は、式 I の化合物を調製するために使用する合成スキームを図示している

【図 9】 図 9 は、式 I の化合物を調製するために使用する合成スキームを図示している

【図 10】 図 10 は、式 I の化合物を調製するために使用する合成スキームを図示している。

20

【図 11】 図 11 は、式 I の化合物を調製するために使用する合成スキームを図示している。

【图 2】

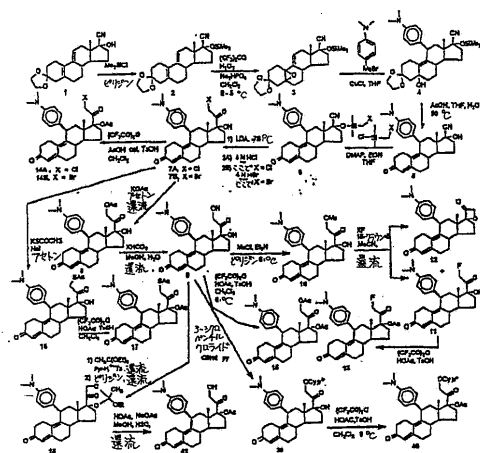


FIGURE 1 .

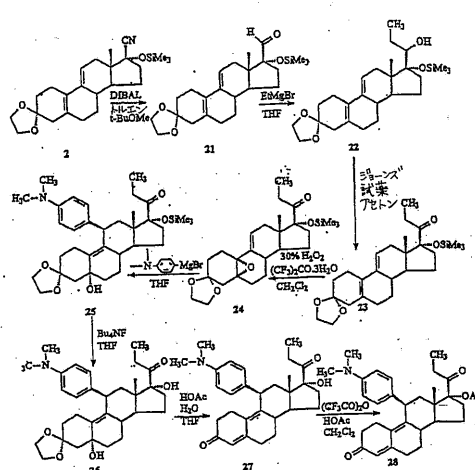


FIGURE 2

【図 3】

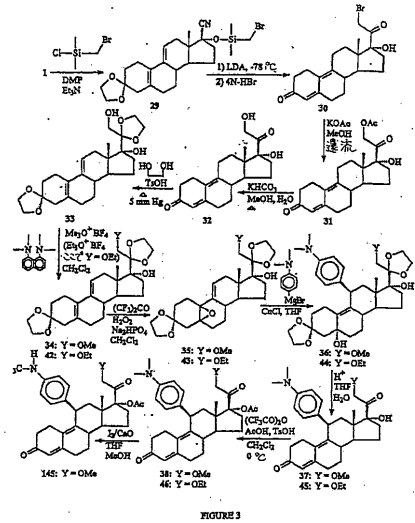


FIGURE 3

【図 4】

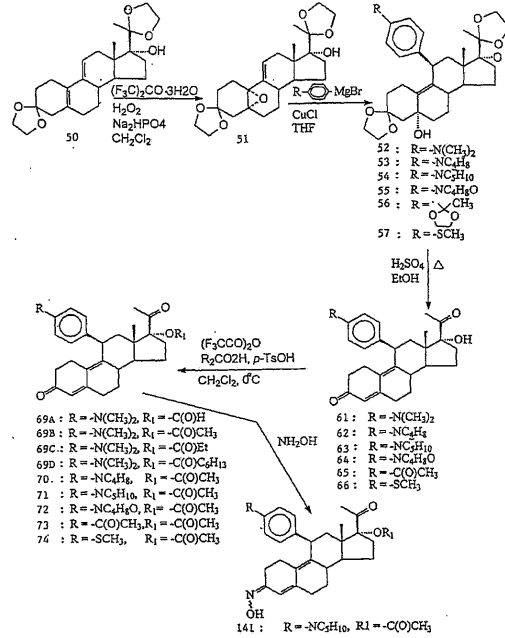


Figure 4

【図 5】

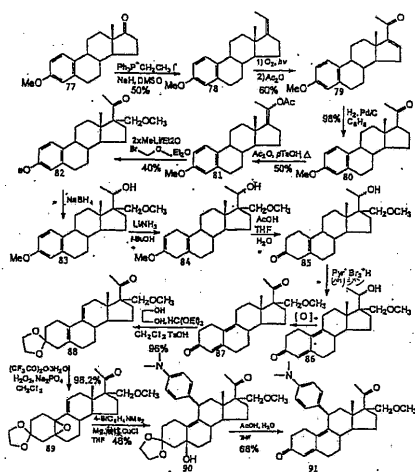


Figure 5

【図 6】

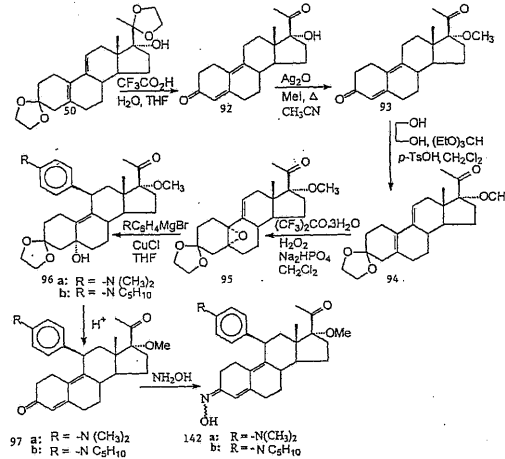


Figure 6

【図 7】

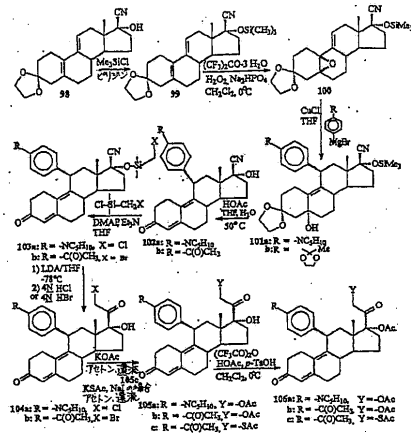
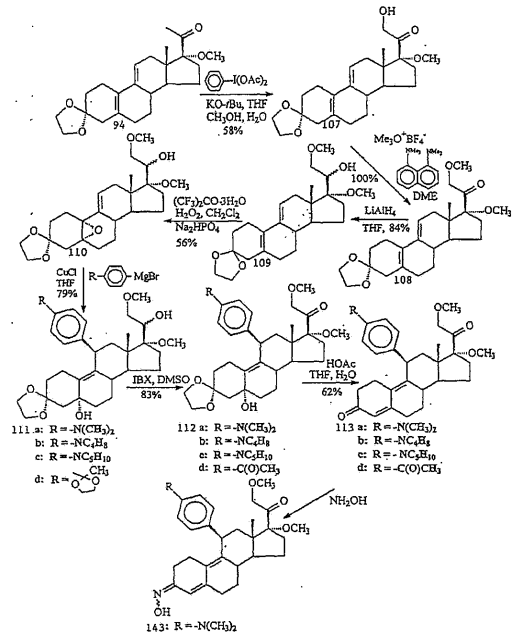


Figure 7

【図 8】



【 図 11 】

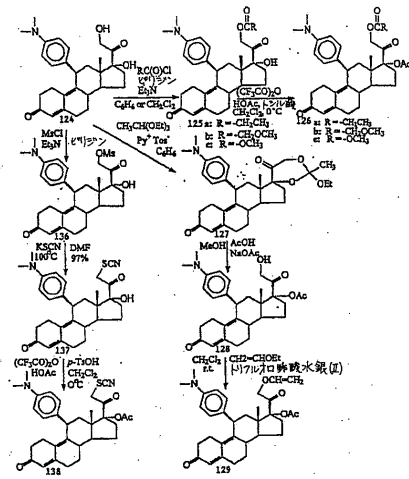


Figure 11

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 15/04	(2006.01)	A 6 1 P 15/04
A 6 1 P 15/18	(2006.01)	A 6 1 P 15/18
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
C 0 7 J 31/00	(2006.01)	C 0 7 J 31/00
C 0 7 J 41/00	(2006.01)	C 0 7 J 41/00
C 0 7 J 43/00	(2006.01)	C 0 7 J 43/00

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 キム, ヒュン ケイ.

アメリカ合衆国 メリーランド 2 0 8 1 7, ベセスダ, メアリーウッド ロード 6 3 0 8

(72)発明者 ブライ, リチャード ピー.

アメリカ合衆国 メリーランド 2 0 7 7 7, ハイランド, ミンク ホロウ ロード 7 3 5 2

(72)発明者 ラオ, ペマラジュ エヌ.

アメリカ合衆国 テキサス 7 8 2 2 8, サン アントニオ, ノース ウェストベリー ドライブ 4 3 0 7

(72)発明者 セサック, ジェイムズ ダブリュー.

アメリカ合衆国 テキサス 7 8 2 3 0, サン アントニオ, バンス ジャクソン 1 1 8 1 5, ナンバー 6 0 2

(72)発明者 アコスタ, カーミー ケイ.

アメリカ合衆国 テキサス 7 8 2 1 3, サン アントニオ, アダックス 3 1 8

(72)発明者 シモンズ, アン マリー

アメリカ合衆国 テキサス 7 8 2 0 1, サン アントニオ, ウェスト ミスルトウ 2 0 3 2

合議体

審判長 中田 とし子

審判官 門前 浩一

審判官 齋藤 恵

(56)参考文献 国際公開第 9 7 / 4 1 1 4 5 (WO, A 1)

国際公開第 9 9 / 4 5 0 2 2 (WO, A 1)

特表平 3 - 5 0 5 5 8 2 (JP, A)

特開昭 5 8 - 2 0 1 8 0 0 (JP, A)

特開昭 6 0 - 4 1 6 9 5 (JP, A)

特開昭 6 1 - 1 8 3 2 9 6 (JP, A)

国際公開第 9 6 / 3 0 3 9 0 (WO, A 2)

Steroids, 63 (1), 1998, p. 50 - 57

Steroids, 63 (10), 1998, p. 523 - 530

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 401/00

C07J 41/00

CA/STN

REGISTRY/STN