

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-524680

(P2005-524680A)

(43) 公表日 平成17年8月18日(2005.8.18)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 07 J 75/00	C O 7 J 75/00	4 C O 9 1
// C 07 B 55/00	C O 7 B 55/00	4 H O O 6
		B

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2003-580360 (P2003-580360)	(71) 出願人	501199254 ファルマビオス ソシエタ ペル アチオ ニ
(86) (22) 出願日	平成15年3月31日 (2003. 3. 31)		
(85) 翻訳文提出日	平成16年9月29日 (2004. 9. 29)		
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/003328		イタリア、27027 グロッペロー カ イロリー、ヴィア パヴィア 1
(87) 国際公開番号	W02003/082896	(74) 代理人	100065385 弁理士 山下 穰平
(87) 国際公開日	平成15年10月9日 (2003. 10. 9)		
(31) 優先権主張番号	MI2002A000676	(72) 発明者	カイネッリ・ジャンフランコ イタリア国、40013 カステルマッジ オレ、ヴィア グラマスチ、214
(32) 優先日	平成14年3月29日 (2002. 3. 29)	(72) 発明者	ウマニーロンチ・アチッレ イタリア国、40137 ボローニャ、ヴ ィア ガウデンゾィ、4
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 6 α -フルオロステロイドの調製のための方法

(57) 【要約】

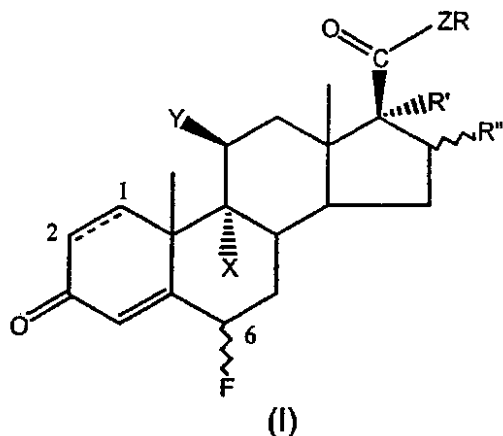
対応する 6 - フルオロステロイド、又は 6 / 6 異性体混合物の適切に選択された有機溶媒中でジアゾイミン基を有する有機塩基との反応を含んで成る、6 - フルオロステロイドの調製のための方法が記載されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

6-フルオロステロイド、又は 6 / 6 異性体混合物を有機塩基と反応させ、6 : 6 比が 90 : 10 よりも大きい 6 異性体が豊富な 6 / 6 を得る工程を含んで成る式 (I) のアンドロスタン化合物の対応する 6-フルオロ誘導体への 6-フルオロ誘導体の異性化方法であって、

【化 1】



10

20

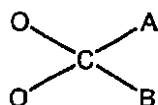
[式中、

Z は O 又は S であり、

二重結合が位置 1 と 2 との間に存在しうると共に、

R は H 又は場合により置換された C 1 - C 6 アルキル基であり、R' は OH 又は C 1 - C 5 アルキル鎖を有するアシルオキシ基であり、R'' は H 又はメチル基であり、もしくは R' と R'' は、共に、

【化 2】



30

[式中、A と B は、等しく又は互いに異なり、H 又は C 1 - C 4 アルキル基である]、基を形成し、

X は H であり、かつ Y は O 又はカルボニル基から選択され、もしくは X と Y は、共に、エポキシド基である。]

該異性化方法が、有機塩基がジアゾイミン基を有し、かつ反応が極性非プロトン性有機溶媒中で行われることを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記アンドロスタンの式 (I) の化合物において、X と Y が、共にエポキシ基である、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 3】

式 (I) の前記アンドロスタン誘導体において、X と Y が、共にエポキシ基であり、R = H 又は Me、R'' = Me、R''' = OAc、Z = O であると共に、二重結合が位置 1 と 2 の間に存在し、6 : 6 比が 95 : 5 よりも大きい 6 / 6 混合物が得られる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記有機塩基が、1, 8-ジアザジシクロ [5 . 4 . 0 .] ウンデク - 7 - エン (1 , 5 - 5) (DBU)、1, 5-ジアザジシクロ [4 . 3 . 0 .] ノン - 5 - エン (DBN

50

)、及び 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジンより成る群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記有機塩基が、1, 8 - ジアザジシクロ [5 . 4 . 0 .] ウンデク - 7 - エン (1 , 5 - 5) (DBU) である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記極性非プロトン有機溶媒が、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン、及びアセトニトリルより成る群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

反応温度が、 $-20 \sim +50$ の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 8】

反応時間が、3 ~ 48 時間の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記有機塩基と前記式 (I) のアンドロスタン化合物との間のモル比が、1 : 1 ~ 2 : 1 の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

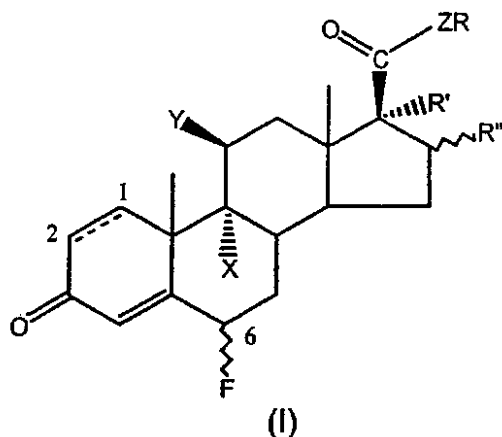
有機塩基と式 (I) のアンドロスタン化合物との間の前記比が、1.3 : 1 である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

90 : 10 よりも大きい 6 : 6 比を有する、式 (I) のアンドロスタンの 6 - フルオロ誘導体の 6 / 6 異性体混合物の調製方法であって、

20

【化 3】



30

[式中、

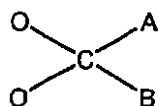
Z は O 又は S であり、

二重結合が位置 1 と 2 との間に存在しうると共に、

R は H 又は場合により置換された C 1 - C 6 アルキル基であり、R' は OH 又は C 1 - C 5 アルキル鎖を有するアシルオキシ基であり、R'' は H 又はメチル基であり、もしくは R' と R'' は、共に、

40

【化 4】



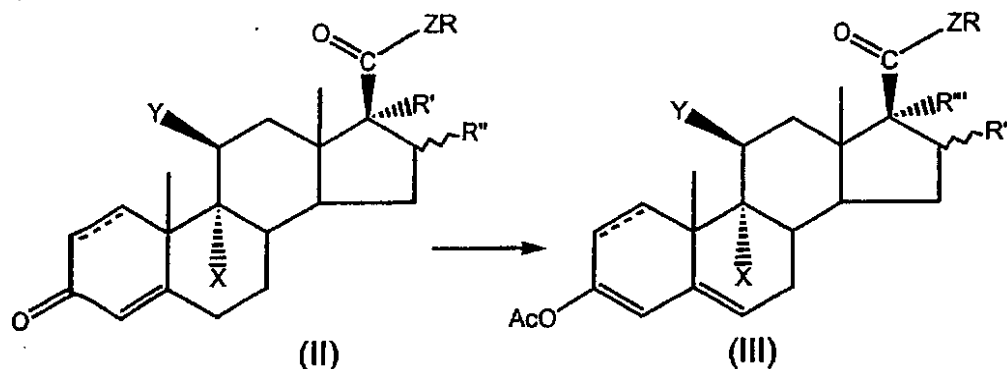
[式中、A と B は、等しく又は互いに異なり、H 又は C 1 - C 4 アルキル基である]、基を形成し、

50

XはHであり、かつYはO又はカルボニル基から選択され、もしくはXとYは、共に、エポキシド基である。]

酢酸イソプロペニルによる式(II)の化合物のアセチル化により式(III)の化合物を得た後、

【化5】



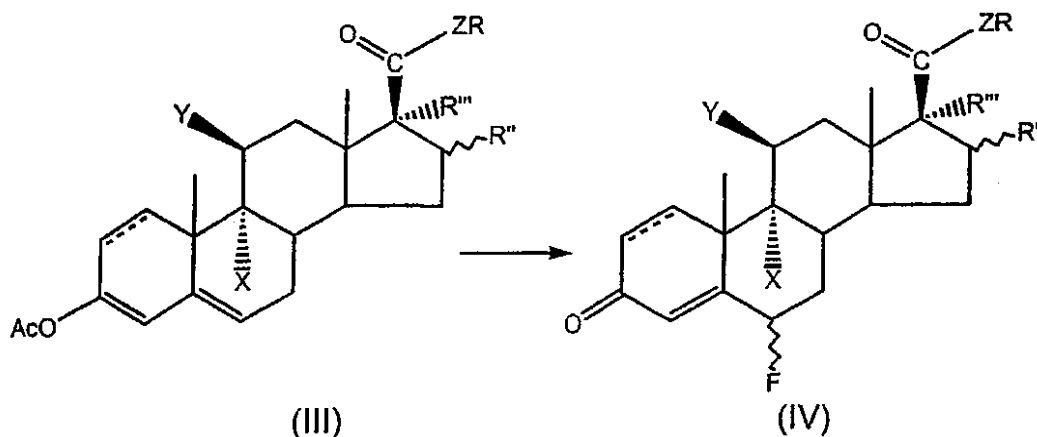
10

[式中、Z、X、Y、R、R'、及びR''は上記定義のとおりであり、Acはアセチル基であり、R'''は、R'がOHである場合にアセトキシ基OAcであるが、他の全ての場合にはR''' = R'である。]

式(III)の化合物のフッ素化により、6-フルオロ誘導体の形又は6/6異性体混合物の形で式(IV)の化合物を得、

20

【化6】



30

[式中、Z、X、Y、R、R'、R''、R'''、及びAcは上記定義のとおりである。]

次いで、6-フルオロ誘導体又は式(IV)の6/6異性体混合物を、極性非プロトン性有機溶媒中でジアゾイミン基を有する有機塩基との反応によってアンドロスタンの式(I)の化合物の対応する6-フルオロ誘導体へ異性化する工程を含んで成る方法。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗炎症作用を有する医薬製剤の調製用の中間体として有用である、以下で報告される式(I)のアンドロスタン化合物の6-フルオロ誘導体の調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

アンドロスタン誘導体の6-フルオロ異性体は、抗炎症作用を有する医薬製剤の調製において有用となる薬理活性を有し、これに反して、対応する6-フルオロ誘導体は薬理活性を有することがない。

【0003】

50

出願人は、出願人の名義で特許文献 1 に記載されている、6 - フルオロステロイド誘導体の対応する 6 - フルオロ誘導体への異性化の問題にすでに取り組んでいるが、これはプレグナン化合物の 6 - フルオロ誘導体に適用される異性化法であり、これらの化合物についても、実際に、薬理活性は 6 - フルオロ誘導体においてのみ存在するが、これらの化合物の調製法はつねに程度の差こそあれ高い 6 / 6 比を有する 2 つの異性体の混合物を生じさせる。

【特許文献 1】米国特許第 6,369,218 号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

10

現在、出願人は、以下で報告される式 (I) のアンドロスタン誘導体について、ジアゾイミン基を有する有機塩基と適切に選択された有機溶媒中での出発混合物の簡単な処理によって、純粋な 6 から、又は 6 異性体が優位を占める混合物から出発しても 6 : 6 比が 90 : 10 を超える異性体の混合物を得ることが可能であることを意外にも見出した。

【0005】

穏やかな反応条件のおかげで、本発明の異性化法は、エポキシド、エステル、又はアセタールなど激しい条件下で不安定である官能基を有する基質上でも行うことができ、反応時間は、どんな場合でも低い値で維持される。

【課題を解決するための手段】

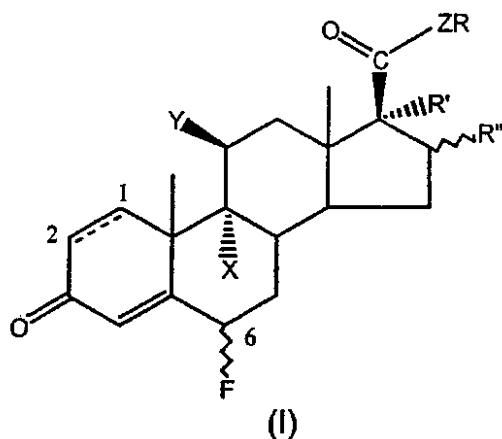
20

【0006】

したがって、本発明の主題は、6 - フルオロステロイド、又は 6 / 6 異性体混合物を有機塩基と反応させ、6 : 6 比が 90 : 10 よりも大きい 6 異性体が豊富な 6 / 6 を得る工程を含んで成る式 (I) のアンドロスタン化合物の対応する 6 - フルオロ誘導体への 6 - フルオロ誘導体の異性化方法であって、

【0007】

【化 7】



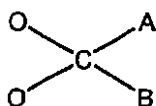
30

40

[式中、ZはO又はSであり、二重結合が位置1と2との間に存在しうると共に、RはH又は場合により置換されたC1 - C6アルキル基であり、R'はOH又はC1 - C5アルキル鎖を有するアシルオキシ基であり、R''はH又はメチル基であり、もしくはR'とR''は、共に、

【0008】

【化 8】



[式中、A と B は、等しく又は互いに異なり、H 又は C 1 - C 4 アルキル基である]、基を形成し、

X は H であり、かつ Y は O 又はカルボニル基から選択され、もしくは X と Y は、共に、エポキシド基である。]

該異性化方法は、有機塩基がジアゾイミン基を有し、かつ反応が極性非プロトン性有機溶媒中で行われることを特徴とする。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

本発明の手順は、純粋な 6 異性体から、又は任意の 6 : 6 比を有する混合物から出発する最終生成物をもたらす簡単な基本的異性化反応によって、6 : 6 比が 90 : 10 よりも大きい 6 が豊富な異性体混合物の形態で置換された 6 - フルオロである式 (I) のアンドロスタン誘導体を得ることを可能にする。

【0010】

最終生成物の 6 : 6 比は NMR 測定を用いることによって測定され、90 : 10 よりも大きく、かつ特に、X と Y が、共にエポキシ基であり、R = H、Me、R' = Me、R'' = OAc、Z = O であると共に、二重結合が位置 1 と 2 との間に存在する式 (I) の化合物については 95 : 5 よりも大きい結果となっている。

【0011】

上記で報告された式 (I) の化合物において、基 R は、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシル基、C 1 - C 5 アルキル基を有するアシル基、及びスルホン基より成る群から選択される 1 つもしくはそれ以上の基によって場合により置換されうる。

【0012】

本発明による方法は、X と Y が、共にエポキシド基を形成する上記で報告された式 (I) のアンドロスタン化合物で実行されることが好ましい。

【0013】

本発明の条件下の反応の進行は、穏やかな反応条件下及び短い反応時間により、高収量で式 (I) の高純度の 6 - フルオロステロイドの獲得を可能にするため、驚くほど有利である。

【0014】

本発明によれば、出発化合物は、例えば、1, 8 - ジアザジシクロ [5 . 4 . 0 .] ウンデク - 7 - エン (1 , 5 - 5) (本明細書中では以下、DBU と称される)、1, 5 - ジアザジシクロ [4 . 3 . 0 .] ノン - 5 - エン (本明細書中では以下、DBN と称される)、及び 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジンより成る群から選択されるジアゾイミノ基を有する有機塩基と反応される。

【0015】

本発明の方法の好ましい実施形態によれば、使用される有機塩基は DBU である。

【0016】

好ましくは、有機塩基と式 (I) の化合物とのモル比は、1 : 1 ~ 2 : 1 であり、より好ましくは、1 . 3 : 1 である。

【0017】

本発明の異性化方法は、溶媒として任意の極性非プロトン有機溶媒を使用して行われ、更に、上述された有利な結果を伴う本発明の方法を達成するには、非無水形態の溶媒も使用することができる。

【0018】

10

20

30

40

50

本発明の好ましい実施形態によれば、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン、及びアセトニトリルより成る群から選択される溶媒が反応溶媒として使用される。

【0019】

本発明の異性化方法が行われる温度は、 $-20 \sim +50$ である。

【0020】

本発明による反応時間は、3～48時間である。

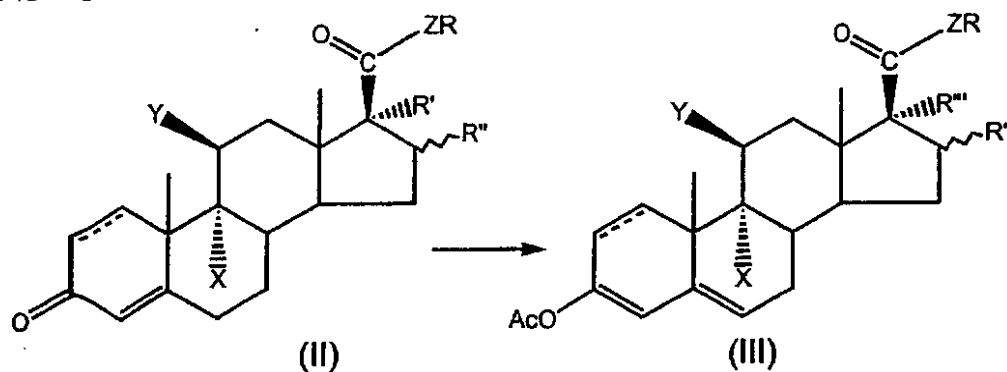
【0021】

6 -フルオロ誘導体の形又は6 / 6 異性体混合物の形でのアンドロスタンの式(I)の化合物の6 -フルオロ誘導体は、例えば、3位におけるケトン官能基の保護が生じる酢酸イソプロペニルとの反応によって以下の式(II)の化合物から出発することにより調製されうる。

10

【0022】

【化9】



20

[式中、Z、X、Y、R、R'、及びR''は上記定義のとおりであり、Acはアセチル基であり、R'''は、R'がOHである場合にアセトキシ基OAcであるが、他の全ての場合にはR''' = R'である。]

【0023】

実際に、式(II)の化合物において、R'がOHであればいつでも、酢酸イソプロペニルとの化合物(II)の反応は、このヒドロキシル基の保護をも可能にし、この反応により、R'''がOAcである式(III)の3,17-二酢酸塩の形成がもたらされる。

30

【0024】

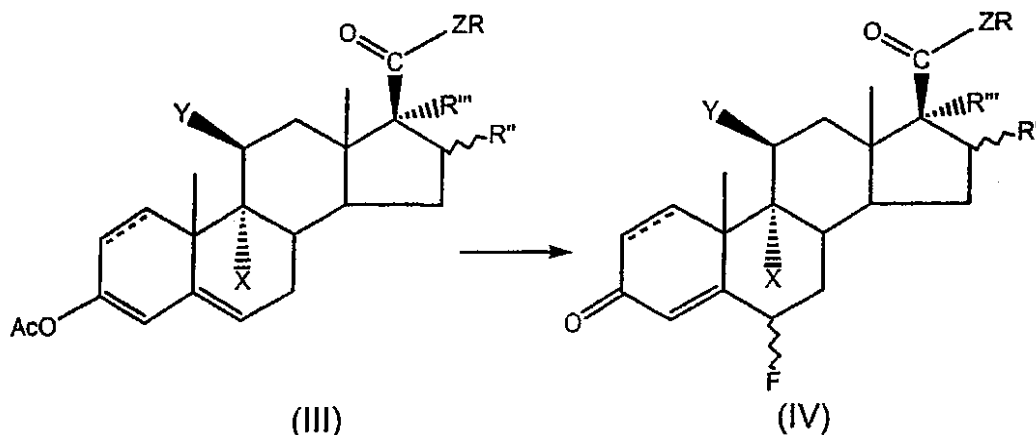
このアセチル化反応において、酢酸イソプロペニルは、試薬及び唯一の反応溶媒の両方として作用することができ、又は反応は、試薬として酢酸イソプロペニルを用いることによって、かつ溶媒を添加することによって実行されうる。

【0025】

次いで、式(III)の化合物では、フッ素化反応が行われ、6 -フルオロ誘導体の形又は6 / 6 混合物の形で式(IV)の化合物を得る。

【0026】

【化10】



10

[式中、Z、X、Y、R、R'、R''、R'''、及びAcは上記定義のとおりである。]

【0027】

R''' = R'である場合、式(IV)の化合物は式(I)の所望の化合物に対応するが、その代わりに、R'''がOAcである場合、R'がOHである所望の式(I)の化合物は、式(IV)の化合物を加水分解反応にかけることによって得ることができる。

【0028】

求電子性フッ素化剤をフッ素化剤として用いることができ、好ましくは、反応はフッ素化剤として、フッ素化ペルクロリル、N-フルオロN-クロロメチルトリエチレンジアミンピステトラフルオロホウ酸塩(Selectfluor(登録商標)の商品名で市販されている製品)、1-フルオロ-4-ヒドロキシ-1,4-ジアザジシクロ[2.2.2]オクタン-ジ-テトラフルオロホウ酸塩(Accufluor(登録商標)NFTHの商品名で市販されている製品)、及び1-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド(Accufluor(登録商標)NFSiの商品名で市販されている製品)より成る群から選択される化合物を使用して行われ、より好ましくは、Selectfluor(登録商標)がフッ素化剤として使用される。

20

【0029】

フッ素化剤が可溶性である任意の溶媒を反応溶媒として用いることができ、反応は、例えば、溶媒としてジメチルホルムアミド又はアセトニトリルを用いて、Accufluor(登録商標)NFTH又はSelectfluor(登録商標)と実行されうる。

30

【0030】

かかるフッ素化反応は、-20 ~ +50 の範囲、かつ好ましくは0 ~ 30 の範囲の温度で実行されうる。

【0031】

フッ素化反応のための上述された条件下で、3-ケトン官能基の同時の脱保護が生じる。

【0032】

フッ素化反応によって得られる式(I)の化合物におけるフッ素は、6 異性体の割合が30%以上になるように位置する。

40

【0033】

次に、上記の式(II)の化合物は、例えば、ルーセル・ウクラフ(Roussel Uclaf)の名義で米国特許第5,556,965号に記載されているとおり、又は当技術分野で既知の手順によりどんな場合でも調製されうる。

【0034】

以下の実施例は、本発明の非限定的例示を示すために報告されている。

【実施例1】

【0035】

50

9、11 - エポキシ - 16 - メチル - 17 - メトキシカルボニル - 1, 3, 5 - アンドロスタトリエン - 3, 17 - 二酢酸塩 (X と Y が、共にエポキシ基であり、R ' ' が Me であり、Z が O であり、R が - Me であり、R ' ' ' が OAc であると共に、二重結合が位置 1 と 2 との間に存在する式 (III) の化合物) の調製。

【0036】

酢酸イソプロペニル 3.5 ml に p - トルエンスルホン酸 0.31 mmol を添加し、溶液を 60 °C で 10 分間加熱する。次いで、9、11 - エポキシ - 16 - メチル - 17 - ヒドロキシ - 3 - ケト - 17 - メトキシカルボニル - 1, 4 - アンドロスタジエン 1 mmol を添加し、反応混合物を 1 時間 60 °C で絶えず加熱し、TLC によって反応進行をモニタリングする。次いで、トリエチルアミン 0.31 mmol を添加し、得られた溶液を Rotavapor によって濃縮し、こうして得られた粗生成物を溶離剤としてシクロヘキサン : 酢酸エチル 9 : 1 混合物を用いてクロマトグラフィーカラムで精製する。¹H - NMR 分析では、標記生成物の形成が確認される (CDCl₃ 200 MHz) 0.92 (s, 3 H, 19 CH₃) ; 1.27 (s, 3 H, 18 CH₃) ; 1.43 (d, 3 H, J = 6.9 Hz, 16 CH₃) ; 2.12 (s, 3 H, OAc) ; 2.22 (s, 3 H, OAc) ; 3.10 (s, 1 H, 11 H) ; 3.69 (s, 3 H, OCH₃) ; 5.51 (d, 1 H, J = 10.1 Hz, 1 H) ; 5.73 (dd, 1 H, J = 1.8, 10.1 Hz, 2 H) ; 5.82 (dd, 1 H, J = 2.7, 7.5 Hz, 6 H) ; 5.85 (bs, 1 H, 4 H)。

10

【実施例 2】

20

【0037】

6 - フルオロ - 9, 11 - エポキシ - 16 - メチル - 17 - メトキシカルボニル - 3 - ケト - 17 - アセトキシ - 1, 4 - アンドロスタジエン (X と Y が、共にエポキシ基であり、R ' ' が - Me であり、Z が O であり、R が Me であり、R ' ' ' が OAc であると共に、二重結合が位置 1 と 2 との間に存在する式 (IV) の化合物) の調製。

【0038】

DMF 5 ml に実施例 1 に記載されたとおり得られた化合物 1 mmol を添加し、次いで、溶液を約 - 5 °C に冷却する。Selectfluor (登録商標) 1.1 mmol を添加し、混合物を約 4 時間攪拌し続け、温度を上昇させ、TLC 及び HPLC によって反応の進行をモニタリングする。

30

【0039】

反応の完了と同時に、混合物をゆっくり氷水に滴下し、得られた固体生成物を真空下でろ過によって収集する。¹H - NMR 分析では、標記のフルオロ - 誘導体の形成が確認され (CDCl₃ 200 MHz) 5.20 - 5.43 (m, 1 H, 6 H) ; 5.39 - 5.6 (m, 1 H, 6 H)、これは 2 つの異性体 6 - フルオロ と 6 - フルオロ の混合物の形であり、6 : 6 ジアステレオ異性体比が 70 : 30 に相当する。

【実施例 3】

【0040】

6 - フルオロ - 9, 11 - エポキシ - 16 - メチル - 17 - メトキシカルボニル - 3 - ケト - 17 - アセトキシ - 1, 4 - アンドロスタジエン (X と Y が、共にエポキシ基であり、R ' ' が - Me であり、Z が O であり、R が Me であり、R ' ' ' が OAc であると共に、二重結合が位置 1 と 2 との間に存在する式 (I) の化合物) の調製。

40

【0041】

実施例 2 において得られた 6 / 6 異性体の混合物 1 mmol を DMF 5 ml 中に溶解し、こうして得られた溶液に DBU 1.3 mmol を室温下で添加し、反応を攪拌下で維持し、TLC 及び HPLC によって反応の進行をモニタリングする。

【0042】

5 時間後、異性化の完了と同時に、溶液を弱酸性氷水に滴下し、沈殿物を真空下でろ過

50

する。¹H-NMR分析では、標記のフルオロ-誘導体の形成が確認される(CDCI₃ 200MHz) 0.92 (s, 3H, 19CH₃); 1.42 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 16CH₃); 1.44 (s, 3H, 18CH₃); 2.07 (s, 3H, OAc); 3.34 (s, 1H, 11H); 3.68 (s, 3H, OCH₃); 5.48 (ddd, 1H, J = 1.8, 6.6, 12.0, 49.2 Hz, 6H); 6.29 (dd, 1H, J = 1.6, 10.9 Hz, 1H); 6.45 (t 1H, J = 2.0 Hz, 4H); 6.56 (dd, 1H, J = 1.6, 10.9 Hz, 2H)。

【実施例4】

【0043】

9, 11 - エポキシ - 16 - メチル - 17 - メトキシカルボニル - 1, 3, 5 - アンドロスタトリエン - 3, 17 - 二酢酸塩 (XとYが、共にエポキシ基であり、R' ' 'が - Meであり、ZがOであり、RがMeであり、R' ' 'がOAcであると共に、二重結合が位置1と2との間に存在する式(III)の化合物)の調製。 10

【0044】

出発化合物として9, 11 - エポキシ - 16 - メチル - 17 - ヒドロキシ - 3 - ケト - 17 - メトキシカルボニル - 1, 4 - アンドロスタジエンを用いて、実施例1に記載された手順を上述された同じ操作条件下で繰り返す。¹H-NMR分析では、標記化合物の形成が確認される(CDCI₃ 200MHz) 0.93 (s, 3H, 19CH₃); 0.97 (d, 3H, J = 7.4 Hz, 16CH₃); 1.25 (s, 3H, 18CH₃); 2.15 (s, 3H, OAc); 2.21 (s, 3H, OAc); 3.07 (s, 1H, 11H); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 5.48 (d, 1H, J = 10.7 Hz, 1H); 5.71 (dd, 1H, J = 2.2, 10.7 Hz, 2H); 5.78 (m, 1H, 6H); 5.83 (bs, 1H, 4H)。 20

【実施例5】

【0045】

6 - フルオロ - 9, 11 - エポキシ - 16 - メチル - 17 - メトキシカルボニル - 3 - ケト - 17 - アセトキシ - 1, 4 - アンドロスタジエン (XとYが、共にエポキシ基であり、R' ' 'が - Meであり、ZがOであり、RがMeであり、R' ' 'がOAcであると共に、二重結合が位置1と2との間に存在する式(IV)の化合物)の調製。 30

【0046】

実施例4で得られた化合物を実施例2に記載された操作条件下でフッ素化にかける。

【0047】

こうして得られた生成物で行われた¹H-NMR分析では、標記のフルオロ-誘導体の形成が確認されており(CDCI₃ 200MHz) 5.18 - 5.35 (m, 1H, 6H); 5.34 - 5.53 (m, 1H, 6H)、これは2つの異性体6 - フルオロと6 - フルオロの混合物の形であり、6 : 6 ジアステレオ異性体比が50 : 50に相当する。

【実施例6】

【0048】

6 - フルオロ - 9, 11 - エポキシ - 16 - メチル - 17 - メトキシカルボニル - 3 - ケト - 17 - アセトキシ - 1, 4 - アンドロスタジエン (XとYが、共にエポキシ基であり、R' ' 'が - Meであり、ZがOであり、RがMeであり、R' ' 'がOAcであると共に、二重結合が位置1と2との間に存在する式(I)の化合物)の調製。 40

【0049】

実施例5で得られた異性体の混合物を、実施例3ですでに上述された同じ条件下で異性化にかけた。¹H-NMR分析では、標記の6 - フルオロ誘導体の形成が確認される(CDCI₃ 200MHz) 0.92 (s, 3H, 19CH₃); 1.42 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 16CH₃); 1.44 (s, 3H, 18CH₃); 2.07 (s, 3H 50

, OAc); 3.34 (s, 1H, 11H); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 5.45 (dddd, 1H, J = 1.8, 6.0, 10.8, 49, 2Hz, 6H); 6.45 (m, 1H, 4H); 6.56 (dd, 1H, J = 2.0, 10.0Hz, 2H)。

【実施例7】

【0050】

9, 11 - エポキシ - 17 - メトキシカルボニル - 1, 3, 5 - アンドロスタトリエン - 3, 17 - 二酢酸塩 (XとYが、共にエポキシ基であり、R'がHであり、ZがOであり、RがMeであり、R''がOAcであると共に、二重結合が位置1と2との間に存在する式 (III) の化合物) の調製。

【0051】

出発化合物として9, 11 - エポキシ - 17 - ヒドロキシ - 3 - ケト - 17 - メトキシカルボニル - 1, 4 - アンドロスタジエンを用いて、実施例1に記載された方法を上述された同じ操作条件下で繰り返す。¹H NMR分析では、標記化合物の形成が確認される (CDCl₃ 200MHz) 0.87 (s, 3H, 19CH₃); 1.24 (s, 3H, 18CH₃); 2.09 (s, 3H, OAc); 2.19 (s, 3H, OAc); 3.09 (s, 1H, 11H); 3.70 (s, 3H, OCH₃); 5.48 (d, 1H, J = 10.1Hz, 1H); 5.70 (dd, 1H, J = 1.8, 10.1Hz, 2H); 5.77 (m, 2H, 4H, 6H)。

【実施例8】

【0052】

6 - フルオロ - 9, 11 - エポキシ - 17 - メトキシカルボニル - 3 - ケト - 17 - アセトキシ - 1, 4 - アンドロスタジエン (XとYが、共にエポキシ基であり、R'がHであり、ZがOであり、RがMeであり、R''がOAcであると共に、二重結合が位置1と2との間に存在する式 (IV) の化合物) の調製。

【0053】

実施例7で得られた化合物を実施例2に記載された操作条件下でフッ素化にかけた。

【0054】

こうして得られた生成物で行われた¹H - NMR分析では、標記のフルオロ - 誘導体の形成が確認されており (CDCl₃ 200MHz) 5.17 - 5.45 (m, 1H, 6H); 5.25 - 5.62 (m, 1H, 6H)、これは2つの異性体6 - フルオロと6 - フルオロの混合物の形であり、6 : 6 ジアステレオ異性体比が60 : 40に相当する。

【実施例9】

【0055】

6 - フルオロ - 9, 11 - エポキシ - 17 - メトキシカルボニル - 3 - ケト - 17 - アセトキシ - 1, 4 - アンドロスタジエン (XとYが、共にエポキシ基であり、R'がHであり、ZがOであり、RがMeであり、R''がOAcであると共に、二重結合が位置1と2との間に存在する式 (I) の化合物) の調製。

【0056】

実施例8で得られた異性体の混合物を、実施例3ですでに上述された同じ条件下で異性化にかけた。¹H NMR分析では、標記の6 - フルオロ誘導体の形成が確認される (CDCl₃ 200MHz) 0.88 (s, 3H, 19CH₃); 1.43 (s, 3H, 18CH₃); 2.07 (s, 3H, OAc); 3.34 (s, 1H, 11H); 3.71 (s, 3H, OCH₃); 5.50 (dddd, 1H, J = 1.8, 6.0, 10.8, 49.2Hz, 6H); 6.29 (dd, 1H, J = 1.8, 10.2Hz, 1H); 6.40 (m, 1H, 4H); 6.56 (dd, 1H, J = 1.8, 10.2Hz, 2H)。

【実施例10】

【0057】

XとYが、共にエポキシ基であり、R'が -Meであり、ZがSであり、RがCH

10

20

30

40

50

2 Fであり、R' ' 'が - O C O E tであると共に、二重結合が位置1と2との間に存在する式 (I I I) の化合物の調製。

【 0 0 5 8 】

XとYが、共にエポキシ基であり、R' ' 'が - M eであり、ZがSであり、RがC H 2 Fであり、R' ' 'が - O C O E tであると共に、二重結合が位置1と2との間に存在する式 (I I) の化合物 2 . 9 3 0 g (6 . 3 m m o l) に、酢酸イソプロペニル 2 . 2 5 m l (2 2 5 m m o l) 及び p - トルエンスルホン酸 0 . 3 7 g (3 1 . 9 m m o l) を 4 0 ° 下で添加する。反応混合物を 4 時間 6 0 ° 下で加熱する。T L C によって出発生物を確認した後、反応混合物を室温に冷却し、トリエチルアミン 0 . 3 m l (2 . 2 m m o l) を添加する。反応混合物を約半分の容積に濃縮し、C H 2 C l 2 5 0 m l を添加し、次いで水で2回洗浄する。有機相を N a 2 S O 4 上で無水化し、r o t a v a p o r で濃縮する。こうして得られた標記の化合物を、更に精製することなく、次のフッ素化反応にかける。

10

【 実施例 1 1 】

【 0 0 5 9 】

XとYが、共にエポキシ基であり、R' ' 'が - M eであり、ZがSであり、RがC H 2 Fであり、R' ' 'が - O C O E tであると共に、二重結合が位置1と2との間に存在する式 (I V) の化合物の調製。

【 0 0 6 0 】

D M F 2 0 m l (2 0 m l) 中、不活性雰囲気下、- 1 0 ° 下で、実施例 1 0 で上述されたとおり調製された式 (I I I) の化合物 3 . 1 8 g (6 . 3 m m o l) に、攪拌しながら S e l e c t f l u o r (登録商標) 2 . 6 6 g (7 . 5 m m o l) を添加する。温度を室温に戻し、5時間にわたり、反応混合物を水 / 氷 5 0 m l に注ぎ込み、溶液のp H をアンモニア性溶液で中性に調整する。得られた沈殿物をろ過し、C H 2 C l 2 中に溶解し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥させる。真空下での溶媒の蒸発後、6 : 6 ジアステレオ異性体比が 4 4 : 5 6 に相当する2つの 6 - フルオロと 6 - フルオロ異性体の混合物 2 . 6 9 g を得る。次いで、混合物をシリカゲルカラムでの分取クロマトグラフィーによって精製し、4 2 : 5 8 の 6 : 6 比を有するジアステレオ異性体混合物 1 . 5 g (全体的収率 = 5 1 %) を得る。

20

【 実施例 1 2 】

【 0 0 6 1 】

XとYが、共にエポキシ基であり、R' ' 'が - M eであり、ZがSであり、RがC H 2 Fであり、R' ' 'が - O C O E tであると共に、二重結合が位置1と2との間に存在する式 (I) の化合物の調製。

30

【 0 0 6 2 】

D N F 1 0 m l 中、- 1 0 ° 下で、実施例 1 1 で調製された式 (I V) の化合物のジアステレオ異性体混合物 1 . 0 2 0 g (2 . 1 m m o l) に、不活性雰囲気下、攪拌下で D B U 0 . 4 1 m l (2 . 7 m m o l) を添加する。温度を室温に戻し、変換を H P L C によって見守り、5時間後、反応混合物をゆっくり水 / 氷 1 0 0 m l に注ぎ込み、M e O H 1 0 m l を添加し、次いで反応物を中性p H に達するまで希釈 H C l で酸性にする。沈殿物を得てこれをろ過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させる。6 と 6 異性体の混合物 0 . 9 1 g が 9 3 / 7 の比で得られる。

40

【 0 0 6 3 】

1 H - N M R (異性体 6) 、C D C l 3 中 2 0 0 M H z ; 0 . 9 7 (d , 3 H , M e 1 6 , J = 7 . 0 H z) ; 1 . 0 2 (s , 3 H , M e 1 8) ; 1 . 1 5 (t , 3 H , O C H 2 M e , J = 7 . 4 H z) ; 1 . 4 1 (s , 3 H , M e 1 9) ; 2 . 3 9 (q , 2 H , O C H 2 M e , J = 7 . 4 H z) ; 2 . 6 5 (m , 1 H , H 1 6) ; 3 . 2 4 (s , 1 H , H 1 1) ; 5 . 1 4 - 5 . 4 4 (m , 1 H , C H F) ; 5 . 6 7 - 6 . 0 4 (d q A B , 2 H , S C H 2 F , J = 9 . 2 , 5 0 . 2 H z) ; 6 . 2 4 (d d , 1 H , H 2 , J = 1 . 8 , 1 0 . 1 H z) ; 6 . 4 0 (m , 1 H , H 4) ; 6 . 6 1 (d , 1 H , H 1 ,

50

$J = 10.1 \text{ Hz}$)。他の陽子のシグナルは、 $1.3 \sim 3.4 \text{ ppm}$ である。

【0064】

$^1\text{H-NMR}$ (異性体 6)、 CDCl_3 中 200 MHz ; 0.96 (d, 3H, Me 16, $J = 7.0 \text{ Hz}$); 1.01 (s, 3H, Me 18); 1.16 (t, 3H, OCH_2Me , $J = 7.8 \text{ Hz}$); 1.42 (s, 3H, Me 19); 2.41 (q, 2H, OCH_2Me , $J = 7.8 \text{ Hz}$); 2.65 (m, 1H, H 16); 3.34 (s, 1H, H 11); $5.29 - 5.63$ (dddd, 1H, CHF, $J = 1.4, 5.8, 10.6, 49.0$); $5.67 - 6.04$ (dqAB, 2H, SCH_2F , $J = 9.2, 50.2 \text{ Hz}$); 6.28 (dd, 1H, H 2, $J = 1.8, 10.2 \text{ Hz}$); 6.48 (dd, 1H, H 4, $J = 1.6, 1.8 \text{ Hz}$); 6.55 (dd, 1H, H 1, $J = 1.6, 10.2 \text{ Hz}$)。他の陽子のシグナルは、 $1.3 \sim 3.4 \text{ ppm}$ である。

【実施例 13】

【0065】

XとYが、共にエポキシ基であり、R'が -Meであり、ZがSであり、Rが CH_3 であり、R''が -OCOEtであると共に、二重結合が位置1と2との間に存在する式(III)の化合物の調製。

【0066】

XとYが、共にエポキシ基であり、R'が -Meであり、ZがSであり、Rが CH_3 であり、R''が -OCOEtであると共に、二重結合が位置1と2との間に存在する式(III)の化合物 3.293 g (7.7 mmol)に、酢酸イソプロペニル 30 ml (270 mmol)及びp-トルエンスルホン酸 0.45 g (2.3 mmol)を添加する。反応混合物を 4 時間 60°C 下で加熱する。TLCによって出発生成物を確認した後、室温に冷却し、トリエチルアミン 0.34 ml (2.5 mmol)を添加する。反応混合物を約半分の容積に濃縮し、 CH_2Cl_2 30 ml を添加し、次いで水で2回洗浄する。有機相を Na_2SO_4 上で無水化し、rotavaporを用いて濃縮する。こうして得られた標記の化合物を、更に精製することなく、次のフッ素化反応にかける。

【実施例 14】

【0067】

XとYが、共にエポキシ基であり、R'が -Meであり、ZがSであり、Rが CH_3 であり、R''が -OCOEtであると共に、二重結合が位置1と2との間に存在する式(IV)の化合物の調製。

【0068】

DMF 15 ml 中、不活性雰囲気下、 -10°C 下で、実施例13で上述されたとおり調製された式(III)の化合物 3.73 g (7.7 mmol)に、攪拌しながら Selectfluor (登録商標) 3.01 g (8.5 mmol)を添加する。温度を室温に戻し、5時間30分後、反応混合物を水/氷 50 ml に注ぎ込み、溶液のpHをアンモニア性溶液中性に調整する。得られた沈殿物をろ過し、これを CH_2Cl_2 中に溶解し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させる。真空下での溶媒の蒸発後、6:6 ジアステレオ異性体比が56:44に相当する2つの6-フルオロと6-フルオロ異性体の混合物 2.69 g を得る。次いで、混合物をシリカゲルカラムでの分取クロマトグラフィーによって精製し、58:42の6:6比を有するジアステレオ異性体混合物 1.52 g (全体的収率 = 43%)を得る。

【実施例 15】

【0069】

XとYが、共にエポキシ基であり、R'が -Meであり、ZがSであり、Rが CH_3 であり、R''が -OCOEtであると共に、二重結合が位置1と2との間に存在する式(I)の化合物の調製。

【0070】

DNF 10 ml 中、 -10°C 下、不活性雰囲気下、かつ攪拌しながら、実施例14で上述されたとおり調製された式(IV)の化合物のジアステレオ異性体混合物 0.77 g (

1.7 mmol) に、DBU 0.33 ml (2.2 mmol) を添加する。温度を室温に戻し、変換を HPLC によって見守り、5 時間後、反応混合物をゆっくり水/氷 100 ml に注ぎ込み、MeOH 10 ml を添加し、次いで反応物を中性 pH に達するまで希釈 HCl で酸性にする。沈殿物を得てこれをろ過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させる。7% の異性体 6 を含有する標記化合物 0.36 g が得られる。

【0071】

¹H-NMR (異性体 6)、CDCl₃ 中 200 MHz; 0.99 (s, 3H, Me 18); 1.00 (d, 3H, Me 16, J = 7.0 Hz); 1.13 (t, 3H, OCH₂Me, J = 7.2 Hz); 1.42 (s, 3H, Me 19); 2.35 (s, 3H, SCH₃); 2.37 (q, 2H, OCH₂Me, J = 7.2 Hz); 2.65 (m, 1H, H 16); 3.23 (s, 1H, H 11); 5.14 - 5.45 (m, 1H, CHF); 6.24 (dd, 1H, H 2, J = 1.8, 10.2 Hz); 6.41 (m, 1H, H 4); 6.62 (d, 1H, H 1, J = 10.2 Hz)。他の陽子のシグナルは、1.3 ~ 3.4 ppm である。

10

【0072】

¹H-NMR (異性体 6)、CDCl₃ 中 200 MHz; 0.97 (s, 3H, Me 18); 0.98 (d, 3H, Me 16, J = 7.0 Hz); 1.14 (t, 3H, OCH₂Me, J = 7.4 Hz); 1.42 (s, 3H, Me 19); 2.34 (s, 3H, SCH₃); 2.38 (q, 2H, OCH₂Me, J = 7.4 Hz); 2.65 (m, 1H, H 16); 3.33 (s, 1H, H 11); 5.28 - 5.62 (dddd, 1H, CHF, J = 1.8, 5.8, 10.6, 49.0); 6.27 (dd, 1H, H 2, J = 1.8, 10.2 Hz); 6.47 (dd, 1H, H 4, J = 1.4, 1.8 Hz); 6.54 (dd, 1H, H 1, J = 1.4, 10.2 Hz)。他の陽子のシグナルは、1.3 ~ 3.4 ppm である。

20

【0073】

種々の反応の進行は、シクロヘキサン/AcOEt 1:1 又は CH₂Cl₂/AcOEt 95:5 の混合物を溶離剤として用いる薄層クロマトグラフィー、及び以下の表に示された勾配法を用いる HPLC 分析を用いて見守られた。

【0074】

【表 1】

30

時間 (分)	H ₂ O	CH ₃ CN	流量 (ml/分)
0.00	45	55	1.000
5.00	45	55	1.000
30.00	10	90	1.000
40.00	10	90	1.000

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP 03/03328

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07J3/00 C07J31/00 C07J71/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07J		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 1 514 476 A (GLAXO LAB LTD) 14 June 1978 (1978-06-14) page 3, column 2, line 63-75; example 4E -----	1-11
A	US 5 543 417 A (WALDSTREICHER JOANNE) 6 August 1996 (1996-08-06) column 15, line 35-50 -----	1-11
P, X	EP 1 207 165 A (FARMABIOS S R L) 22 May 2002 (2002-05-22) the whole document -----	1-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 September 2003		Date of mailing of the international search report 17/09/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 03/03328

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1514476	A	14-06-1978	AU 8440475 A	03-03-1977
			BE 832889 A1	01-03-1976
			CH 612686 A5	15-08-1979
			DE 2538595 A1	11-03-1976
			DK 389175 A ,B,	01-03-1976
			FR 2282899 A1	26-03-1976
			IE 41663 B1	27-02-1980
			JP 51048649 A	26-04-1976
			NL 7510226 A	02-03-1976
			SE 405976 B	15-01-1979
			SE 7509651 A	01-03-1976
			US 4093721 A	06-06-1978
			ZA 7505553 A	29-09-1976
			US 5543417	A
AU 3896495 A	15-05-1996			
CA 2199980 A1	02-05-1996			
EP 0792371 A1	03-09-1997			
JP 10507759 T	28-07-1998			
WO 9612817 A1	02-05-1996			
EP 1207165	A	22-05-2002	CA 2348206 A1	15-05-2002
			EP 1207165 A2	22-05-2002
			JP 2002155097 A	28-05-2002
			US 6369218 B1	09-04-2002

フロントページの続き

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

(72)発明者 サンドリ・セルジオ

イタリア国、47100 フォルリ、ヴィアピストッチ、13

(72)発明者 コンテント・ミッチェレ

イタリア国、40127 ボローニャ、ヴィアイー・デュセ、15

(72)発明者 ダ・コル・マルコ

イタリア国、40139 ボローニャ、ヴィアエミリアレヴァンテ170

Fターム(参考) 4C091 AA01 BB03 BB05 CC01 DD01 EE03 FF04 FF13 GG01 HH04

JJ03 KK12 LL01 MM03 NN01 NN04 PA03 PA09 PA12 PB01

QQ02 QQ07 QQ18 RR10 RR11

4H006 AA02 AC82