

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6453337号
(P6453337)

(45) 発行日 平成31年1月16日 (2019. 1. 16)

(24) 登録日 平成30年12月21日 (2018. 12. 21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 J 7/00 (2006. 01)
 C O 7 J 3/00 (2006. 01)
 C O 7 C 401/00 (2006. 01)
 C O 7 F 7/18 (2006. 01)

C O 7 J 7/00 C S P
 C O 7 J 3/00
 C O 7 C 401/00
 C O 7 F 7/18 P

請求項の数 19 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2016-539916 (P2016-539916)
 (86) (22) 出願日 平成26年12月15日 (2014. 12. 15)
 (65) 公表番号 特表2017-501159 (P2017-501159A)
 (43) 公表日 平成29年1月12日 (2017. 1. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2014/066907
 (87) 国際公開番号 W02015/092647
 (87) 国際公開日 平成27年6月25日 (2015. 6. 25)
 審査請求日 平成29年10月16日 (2017. 10. 16)
 (31) 優先権主張番号 P1300722
 (32) 優先日 平成25年12月16日 (2013. 12. 16)
 (33) 優先権主張国 ハンガリー (HU)

(73) 特許権者 310008859
 リヒター ゲデオン エヌワイアールティ
 ー.
 ハンガリー共和国 ブダペスト ギョムロ
 イ ウット 19-21
 (74) 代理人 100094640
 弁理士 紺野 昭男
 (74) 代理人 100103447
 弁理士 井波 実
 (74) 代理人 100111730
 弁理士 伊藤 武泰
 (74) 代理人 100180873
 弁理士 田村 慶政

最終頁に続く

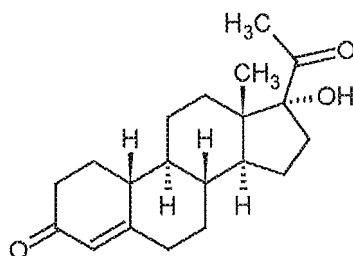
(54) 【発明の名称】 19-ノルプレグナー-4-エン-3, 20-ジオン-17. α . -オール (ゲストロン) の合成方法及びその中間体

(57) 【特許請求の範囲】

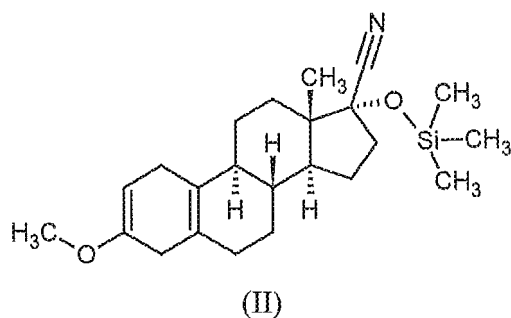
【請求項 1】

式 (I I) の化合物を、置換1,2-ジアミノ-エタンのエーテル又はホルムアルデヒド・ジアセタール系溶媒もしくはそれらの混合物の溶液の存在下、温度 - 78 ~ - 10 で、1.5 ~ 10 モル当量のメチルリチウムと反応させ、その後、中間体として得られる保護化イミン誘導体を、0 ~ 用いる有機溶媒の沸点までの温度で、塩酸、硫酸、硫酸水素カリウム、硫酸水素ナトリウム、p-トルエンスルホン酸、過塩素酸からなる群から選ばれる無機酸又は強有機酸と反応させることを特徴とする、式 (I) の (17 α)-17-アセチル-17-ヒドロキシ-エストラ-4-エン-3-オンの合成方法。

【化 1】



(I)



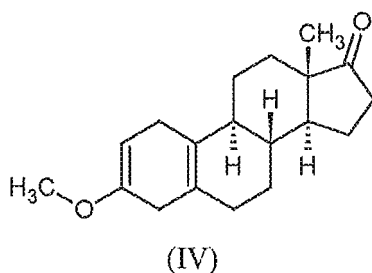
【請求項 2】

10

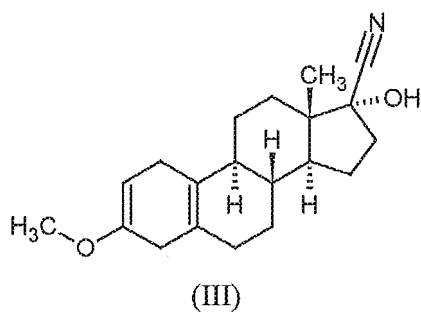
i) 式 (I V) の化合物を、酢酸の存在下、メタノール又はエタノール中で、1 . 5 ~ 1 0 モル当量のシアン化アルカリと反応させ、その後、

i i) 得られた式 (I I I) の化合物を、温度 0 ~ + 4 0 で、エーテル系溶媒中、イミダゾールの存在下、2 ~ 1 0 モル当量のトリメチルクロロシランと反応させ、式 (I I) の化合物を合成することを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【化 2】



20



30

【請求項 3】

工程 i) の反応をエタノール中で行うことを特徴とする請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

工程 i) の試薬としてシアン化カリウム又はシアン化ナトリウムを用いることを特徴とする請求項 2 記載の方法。

【請求項 5】

40

工程 i) のシアン化試薬を 2 ~ 4 モル過剰で用いることを特徴とする請求項 2 記載の方法。

【請求項 6】

工程 i) の酢酸を 1 . 5 ~ 3 モル過剰に用いることを特徴とする請求項 2 記載の方法。

【請求項 7】

工程 i i) の反応を 0 ~ + 1 0 の温度で行うことを特徴とする請求項 2 記載の方法。

【請求項 8】

工程 i i) の反応をメチルtert-ブチルエーテル又はテトラヒドロフラン中で行うことを特徴とする請求項 2 記載の方法。

【請求項 9】

50

工程 i i) の試薬を 2 . 5 ~ 4 モル用いることを特徴とする請求項 2 記載の方法。

【請求項 1 0】

メチルリチウムを 2 . 5 ~ 5 モル過剰に用いることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 1 1】

置換 1,2-ジアミノ-エタンとして N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミンを用いることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 1 2】

温度 - 40 ~ - 20 で反応を行うことを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 1 3】

中間体として得られる保護化イミンから式 (I) の化合物への変換に塩酸を用いることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 1 4】

溶媒として水と tert-ブチルメチルエーテルの混合物、又はジエトキシメタン中で、中間体として得られる保護化イミンから式 (I) の化合物への変換を行うことを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 1 5】

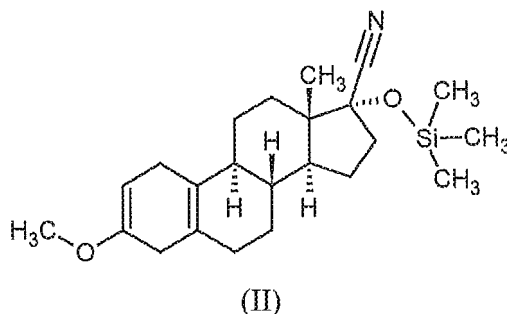
温度 + 5 ~ + 40 で加水分解及び酸性転位 (acidic rearrangement) を行うことを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 1 6】

式 (I I) の (17 α)-3-メトキシ-17-[(トリメチルシリル)-オキシ]-エストラ-2,5(10)-ジエン-17-カルボニトリル。

20

【化 3】

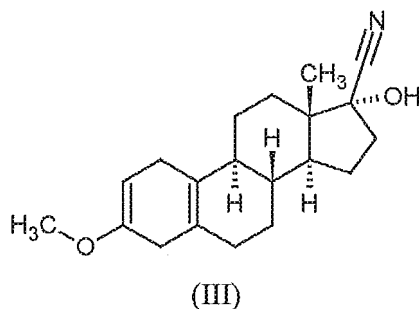


30

【請求項 1 7】

式 (I I I) の化合物を、温度 0 ~ + 40 で、エーテル系溶媒中、イミダゾールの存在下、2 ~ 10 モル当量のトリメチルクロロシランと反応させることを特徴とする、式 (I I) の (17 α)-3-メトキシ-17-[(トリメチルシリル)-オキシ]-エストラ-2,5(10)-ジエン-17-カルボニトリルの合成方法。

【化 4】

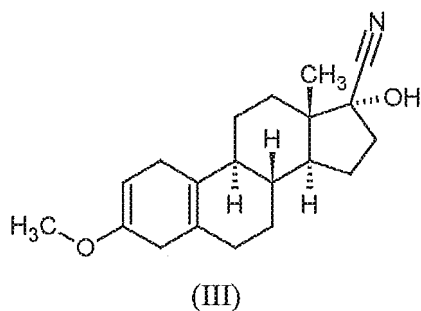


40

【請求項 1 8】

式 (I I I) の (17 α)-17-ヒドロキシ-3-メトキシエストラ-2,5(10)-ジエン-17-カルボニトリル。

【化 5】

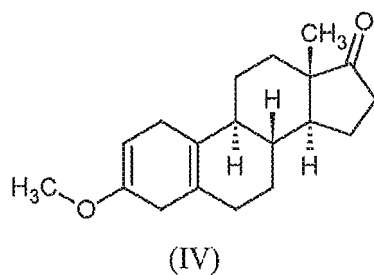


10

【請求項 19】

式 (I V) の化合物を、酢酸の存在下、メタノール又はエタノール中、1.5 ~ 10 モル当量のシアン化アルカリと反応させることを特徴とする、式 (I I I) の (17 α)-17-ヒドロキシ-3-メトキシエストラ-2,5(10)-ジエン-17-カルボニトリルの合成方法。

【化 6】



20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

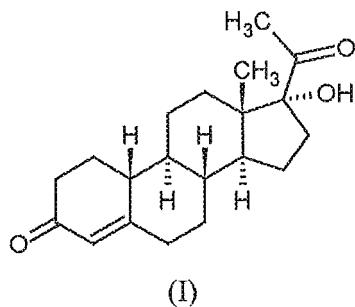
【0001】

本発明は、出発材料として式 (I V) の化合物を用いる式 (I) の 17(α)-17-アセチル-17-ヒドロキシ-エストラ-4-エン-3-オン (17(α)-17-acetyl-17-hydroxy-estr-4-en-3-one) の合成のための新規立体選択的方法、及び該方法の新規中間体に関する。

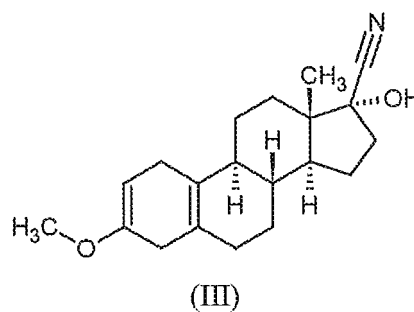
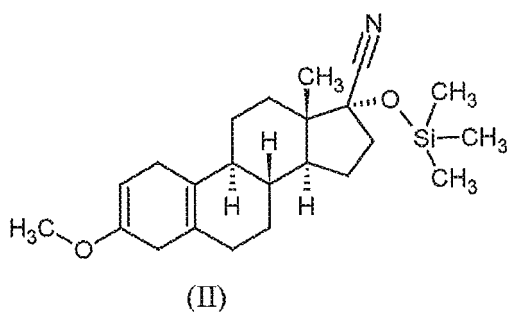
【0002】

30

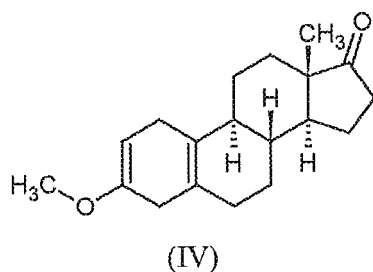
【化 1】



10



20



30

【 0 0 0 3 】

17(α)-17-アセチル-17-ヒドロキシ-エストラ-4-エン-3-オン（以後、ゲストノロン（gestonorone））は、カブロン酸ゲストノロン（gestonorone capronate）及びノメゲストロール酢酸エステル（norgestrol acetate）などのプロゲステーゲン活性を有する有効成分の合成における重要な中間体である。その合成について文献において種々の知られた方法がある。第 1 は、1953 年（MX762308、US2,781,365 号、GB762,308 号）に記載される。この方法において、ゲストノロンは、17-アセチル-3-ヒドロキシ-エストラ-1,3,5(10), 16-テトラエンから出発して、20 位をエチレンケタールで保護した 17β-アセチル-17α-ヒドロキシ-3-メトキシ-エストラ-1,3,5(10)-トリエンの誘導体を介して合成された。

40

【 0 0 0 4 】

US 特許第 3,381,003 号において、ゲストノロンは、エストロン-3-アルキルエーテル（Figure.1）から出発して合成される。17 位のプレグナン（pregnane）側鎖は、複雑且つ時間のかかる 7 つの工程の方法で合成される。20 位のオキシ基は、エチレンケタールとして保護され、その後、A リングにおいて、必要な変換が行われる。

【 0 0 0 5 】

エストロン-3-アルキルエーテルは 17 位でエチニル化され、得られた化合物の 17 ヒドロキシル基はアシル化され、エチニル基は、tert-ブタノール及び水の存在下、有機溶媒中、N-プロモアセトアミドでプロモ化される。次の脱プロモ化反応において、亜鉛及び酢酸の存在下、17α-アセチル-3-アルコキシ-17β-ヒドロキシ-ゴナ-1,3,5(10)-トリエン

50

-17 β -イル-アセテートが形成され、その後、液体アンモニア中、金属カルシウムで還元される。得られた化合物のイソプレグナン側鎖を、亜鉛の存在下、還流温度で24時間、酢酸中で異性化する。17位にヒドロキシル基を次のように導入する：20位のオキシ基を、触媒量のp-トルエンスルホン酸の存在下、無水酢酸でエノールアセテートに変換し、形成される $\Delta^{17(20)}$ -二重結合を過安息香酸で酸化する。最終的に、20位のオキシ基を、触媒量のp-トルエンスルホン酸の存在下、エチレングリコールでエチレンケタールへと変換する。次の2つの反応工程を、ポイント1に記載するように行う。即ち、エチレンケタールで20位を保護化した17 β -アセチル-17 α -ヒドロキシ-3-メトキシ-エストラ-1,3,5(10)-トリエンの誘導体を、液体アンモニア中、金属リチウムで還元し、得られた化合物を酸加水分解でゲストロンへ変換する。

【0006】

【化2】

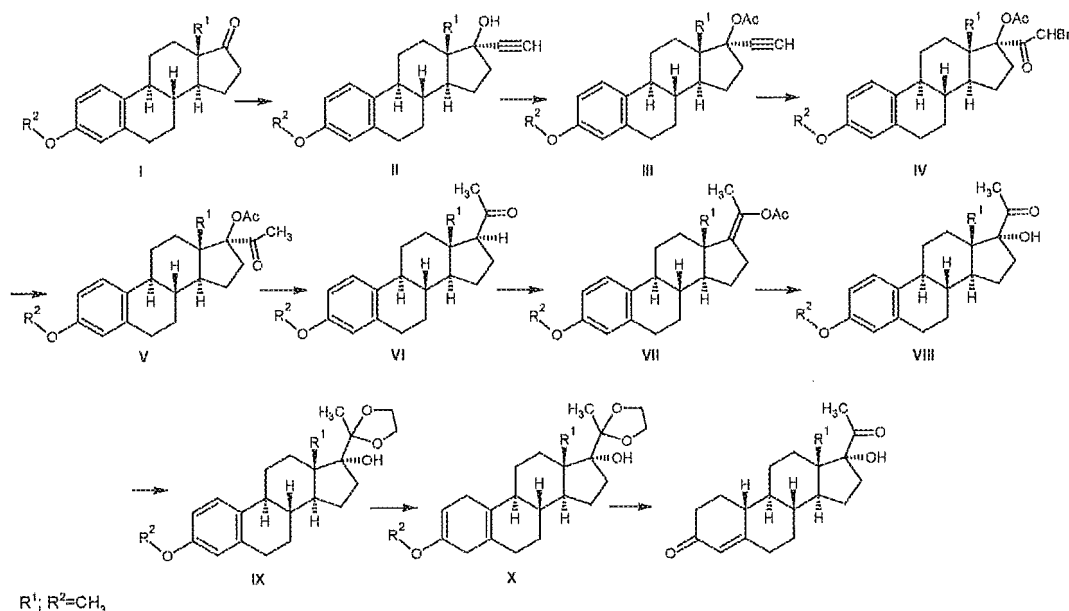


Figure 1.

【0007】

US特許第3,423,435号によると、17-シアノ-17-ヒドロキシ-メトキシ-エストラ-2,5(10)-ジエン（異性体/ジアステレオマーの混合物）を、3-メトキシ-エストラ-2,5(10)-ジエン-17-オンから出発して、無水酢酸のピリジン溶液でアシル化するアセトシアノヒドリンにより合成する。このヒアノヒドリンの合成は、19-ノル-アンドロステン-ジオンから出発することとしても記載される。

【0008】

【化3】

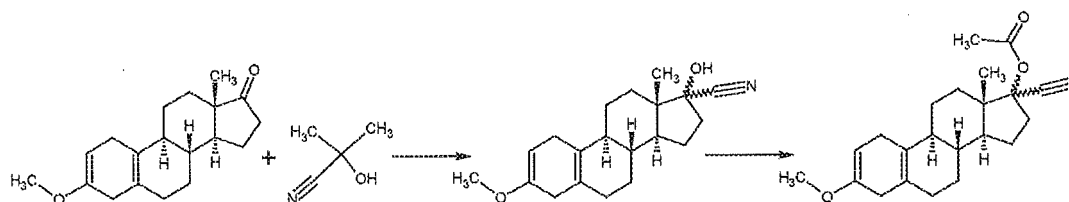


Figure 2.

【0009】

以下の2つの方法の際、17 α -ヒドロキシ-プレグナン側鎖は、エストラ-4-エン-3-オン又はエストラ-4-エン-3-オン誘導体群から出発して合成される。

【 0 0 1 0 】

US特許第3,764,615号において、17 α -ヒドロキシ-プレグナン誘導体群の合成が記載されている (Figure 3)。プレグナン側鎖は、17 α -エチニル-17 β -ヒドロキシステロイド群の亜硫酸エステル誘導体を介して、次のように合成される：エチニル基は、水銀塩の存在下、加水反応を介してプレグナン側鎖へと変換される。この方法の欠点は、環境汚染物質である水銀塩を用いることにある。

【 0 0 1 1 】

【 化 4 】

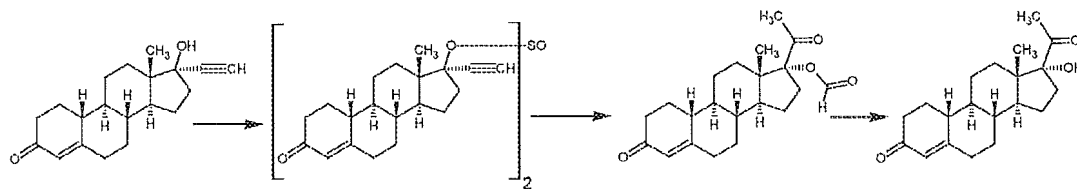


Figure 3.

【 0 0 1 2 】

Journal of Central South University of Technology (English Edition) (2004), 11 (3), 300-303で刊行された中国語文献において、エストラ-4-エン-3-オン-17-シアノヒドリンは、エストラ-4-エン-3,17-ジオンを、シアン化カリウムの水性メタノール溶液で処理し、その後、得られた生成物のオキシ基を、エチレングリコール及び触媒としての三フッ化ホウ素を用いてケタルとして保護化することにより合成される。第三級水酸基を、ブチルビニルエーテルで保護化し、プレグナン側鎖を、溶媒としてのジエチルエーテル中、メチルリチウムで形成する。保護基を塩酸加水分解で除去する。6工程の全収率は63%である (Figure 4)。

【 0 0 1 3 】

【 化 5 】

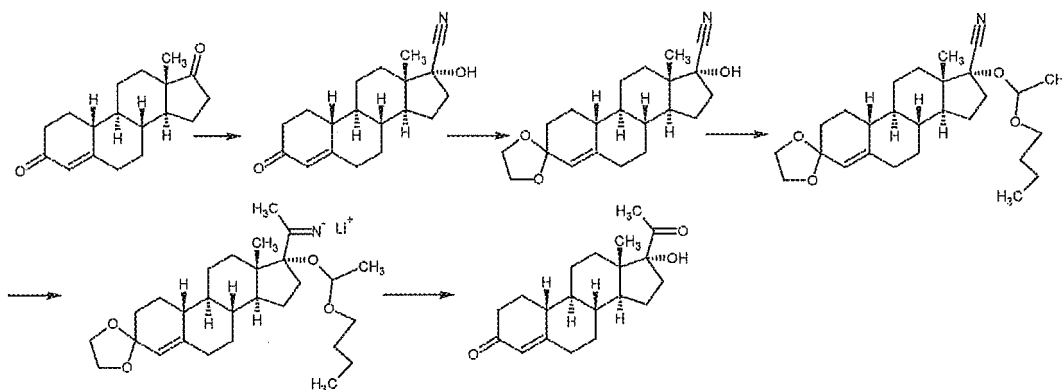


Figure 4.

【 0 0 1 4 】

驚くべきことに、我々の研究の際、プレグナン側鎖を、上記の方法と比較して、より少ない工程で且つより温和な反応条件で合成できることが見出された。適切な立体配置を有するシアノヒドリン前駆体化合物が、該プレグナン側鎖の形成のために必要である。式 (III) の β -シアノヒドリンを、出発材料から高エピ異性体純度 (epimeric purity) で得られ、その後、17位のヒドロキシル基をシリルエーテルとして保護する。出発材料は、酸に不安定なエノールエーテル部位を含むが、17位のシリルエーテル系保護基は、我々の方法で用いる中性反応条件下で合成することができる。

【 0 0 1 5 】

この方法はまた、化合物が酸に不安定な部位 (例えば、エノールエーテル) を含む場合に適用できる一方、アルコキシエーテル系保護基は、この目的では適切ではない。

【 0 0 1 6 】

10

20

30

40

50

我々の発明の基礎は、シリルエーテル保護化シアノヒドリン類が、適切な反応条件下で、メチルリチウムと反応することができ、プレグナン側鎖が簡単に合成できることにある。

【0017】

出発材料、式(IV)の3-メトキシ-エストラ-2,5(10)-ジエン-17-オンは、例えばUS特許第3,423,435号に記載される方法によって(Birch還元によるエストロン-3-メチルエーテルから)、又は他の芳香族中間体のBirch還元及び酸化での処理から合成することができるが、これを3-オキソ-4-エン誘導体へと容易に変換することができる一方、適切な保護基を有し、そのため、式(I)の(17 α)-17-アセチル-17-ヒドロキシ-エストラ-4-エン-3-オンをより少ない反応工程で合成することができる。温和な反応条件のため、3-オキソ-4-エン中間体から出発する合成と比較して、ケタール又はエノールエーテル系保護基のような選択的な保護基を用いる必要がない。

【0018】

適切に選択された反応条件下で、化合物(IV)から、式(III)の17 α -ヒドロキシ-17 β -ニトリル(β -シアノヒドリン)が、優れた収率且つ高エビ異性体純度で得られるのも有利である。この説明は、反応の第一フェーズで、正しい特別な反応条件を選択することにより、出発原料の量が1%未満へ減少させ、その後、反応の第二フェーズで、 β -シアノヒドリンの結晶化が、反応条件の適切な選択により、形成されるシアノヒドリンの異性体混合物から誘導され、異性化反応平衡が β -シアノヒドリンへとシフトするようになる。

【0019】

17位がシリルエーテルで好ましくは保護される式(II)のシアノヒドリンのメチル化は、メチルリチウムで行うことができず、実際、副産物のみが過酷な反応条件下で形成される。好適な錯形成剤、例えばテトラアルキルエチレンジアミン、好ましくはN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミンを用いて、メチルリチウムオリゴマーを含む試薬をモノマーに変換すると、17位がシリルエーテルで保護されるシアノヒドリンのメチル化反応を良好な収率及び良品質で行うことができる。

【0020】

本発明は、方法の式(II)及び(III)の中間体にも関連する。

【0021】

上記事実によると、我々の合成の方策はとても精巧であったので、ステロイド類の現代の工業合成を計画するガイドラインの必要性が考慮され、十分に満たされていた。

【0022】

本発明の方法はより簡潔且つより短く、得られる最終生成物は、適切に選択した出発材料のお陰で、高品質の要求を満たす。

【0023】

【化6】

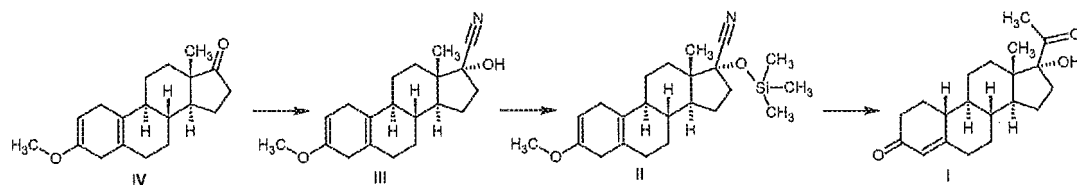


Figure 5.

【0024】

本発明の方法(Figure 5)を以下に詳細に説明する。

化合物(IV)からの化合物(III)の合成は、次のように行われる：

短鎖脂肪族アルコール類、好ましくはメタノール又はエタノールを溶媒として用いる。

【0025】

シアン化アルカリ類(alkali cyanides)、好ましくはシアン化カリウム又はシアン化

ナトリウムを試薬として用い、モル比を 1 . 5 ~ 1 0、好ましくは 2 ~ 4 モルで選択し、温和な有機酸 (mild organic acid)、好ましくは酢酸を、遊離シアン化水素のためのさらなる試薬として用い、そのモル比を 1 . 3 ~ 8、好ましくは 1 . 5 ~ 3 モルから選択する。

反応の温度を + 2 0 ~ 6 3 に保つ、好ましくは実施例 1 に記載する温度プログラムに保つのがよい。

【 0 0 2 6 】

化合物 (I I I) から化合物 (I I) の合成は、次のように行われる：

エーテル、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、好ましくはメチルtert-ブチルエーテル又はテトラヒドロフランを溶媒として用いる。

トリメチルクロロシランを、イミダゾールの存在下、試薬として用い、該試薬のモル過剰を 2 ~ 1 0 モル、好ましくは 2 . 5 ~ 4 モルとする。

反応の温度を、 0 ~ + 4 0 に、好ましくは 0 ~ + 1 0 に保つのがよい。

【 0 0 2 7 】

化合物 (I I) の化合物 (I) の合成は、次のように行われる：

エーテル類又はホルムアルデヒドジアルキルアセタール類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジエトキシメタン、ジメトキシメタン、好ましくはメチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジエトキシメタンを溶媒として用いる。

【 0 0 2 8 】

メチルリチウム試薬の過剰は、 1 . 5 ~ 1 0 モル当量、好ましくは 2 . 5 ~ 5 モル当量であるのがよい。

メチルリチウムオリゴマーの安定性は、置換1,2-ジアミノエタン類、好ましくはN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミンで減少させることができる。

反応の温度を、 - 7 8 ~ - 1 0 に、好ましくは - 4 0 ~ - 2 0 に保つのがよい。

中間体として得られる保護化イミンを、無機酸又は強有機酸、例えば塩酸、硫酸、硫酸水素カリウム、硫酸水素ナトリウム、p-トルエンスルホン酸、過塩素酸、好ましくは塩酸で、式 (I) の最終生成物へと変換する。

【 0 0 2 9 】

加水分解の際、アルコール類又はエーテル類、好ましくはメタノール、エタノール又はメチルtert-ブチルエーテル、ジエトキシメタンを溶媒として用いる。

加水分解を、温度 0 から適用する溶媒の沸点までの温度で、好ましくは + 5 ~ + 4 0 で行うのがよい。

本発明の方法は、限定されない、次の実施例で例示する。

【 実施例 】

【 0 0 3 0 】

実施例 1

(17 α)-17-ヒドロキシ-3-メトキシエストラ-2,5(10)-ジエン-17-カルボニトリルの合成

不活性雰囲気下、3-メトキシエストラ-2,5(10)-ジエン-17-オン 5 0 . 0 g を、エタノール 5 0 0 m l に懸濁させ、シアン化カリウム 3 4 . 2 5 g 及び2,6-ジtert-ブチル-メチル-フェノールを、攪拌しながら、加えた。攪拌 1 0 分後、酢酸 2 0 . 0 m l を 1 0 分以上かけて滴下した。反応混合物を 3 0 ~ 3 5 から 5 8 ~ 6 3 へと加温し、1 時間この温度で攪拌し、その後 2 0 ~ 2 5 へ降温し、1 6 時間攪拌した。水 5 0 m l を反応混合物に加え、スラリーを 1 時間攪拌した。沈殿した結晶をろ過し、水 1 5 0 m l $\times$ 5 に懸濁させ、水 1 0 0 m l $\times$ 2 で洗浄した。湿った結晶を、不活性雰囲気下、イオン交換水 3 0 0 m l で 1 5 分間攪拌し、ろ過し水 1 0 0 m l $\times$ 2 で洗浄した。湿った結晶を冷エタノール 7 5 m l 及びメチルtert-ブチルエーテル 5 0 m l $\times$ 3 で洗浄した。

【 0 0 3 1 】

収量： 5 3 . 0 g (9 6 . 9 %)

純度 (HPLC) : 97.49%。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 6.26 (s, 1H), 4.64 (t, $J=3.3$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.70-2.87 (m, 1H), 2.49-2.63 (m, 2H), 2.37-2.49 (m, 1H), 2.22-2.34 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H), 1.76-1.96 (m, 3H), 1.61-1.75 (m, 4H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.24-1.36 (m, 2H), 1.11-1.25 (m, 2H), 0.83 (s, 3H)。

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 151.8, 127.3, 124.3, 121.8, 90.4, 76.5, 53.4, 48.9, 46.6, 44.3, 38.7, 37.4, 33.6, 29.8, 27.8, 26.9, 24.6, 22.9, 16.2。

【0032】

実施例 2

(17 α)-3-メトキシ-17-[(トリメチルシリル)-オキシ]-エストラ-2.5(10)-ジエン-17-カルボニトリルの合成

10

不活性雰囲気下、(17 α)-17-ヒドロキシ-3-メトキシエストラ-2.5(10)-ジエン-17-カルボニトリル 53.0 g、2,6-ジtert-ブチル-4-メチル-フェノール 0.15 g 及びメチルtert-ブチルエーテル 900 ml の攪拌混合物に、イミダゾール 36.0 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を加えた。反応混合物を 0 ~ 5 に冷却し、トリメチルクロロシラン 60.0 ml を、温度が 5 以下に保持するような速度で滴下した。2 時間攪拌後、水 50 ml を反応混合物に加え、10 分間攪拌後、有機相を分離し、水 50 ml $\times$ 3 で洗浄した。有機相を MgSO_4 7.5 g 上で乾燥し、ろ過し、ろ過した乾燥剤をメチルtert-ブチルエーテル 25 ml $\times$ 2 で洗浄した。体積が半分となるまでろ液を濃縮し、メチルtert-ブチルエーテル 300 ml $\times$ 3 を 30 ~ 35 で留去した。溶液を 600 ml に希釈し次の工程で用いた。

20

乾燥物質含量 : 58.9 g (90.4%)。

【0033】

水含量 : 0.09 g / 100 ml。

純度 (HPLC) : 96.53%。

^1H NMR (CD_2Cl_2 , 500 MHz) δ : 4.65 (t, $J=3.3$ Hz, 1H), 3.50-3.57 (m, 3H), 2.80-2.95 (m, 1H), 2.56-2.69 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.09 (br. s., 1H), 2.01 (ddd, $J=14.8, 9.2, 5.6$ Hz, 1H), 1.95 (dd, $J=13.3, 2.8$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J=6.4, 0.7$ Hz, 1H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.60-1.76 (m, 4H), 1.49-1.55 (m, 1H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.20-1.32 (m, 2H), 0.92 (s, 3H), 0.25 (s, 9H)。

30

^{13}C NMR (CD_2Cl_2 , 125 MHz) δ : 153.1, 128.1, 125.4, 121.6, 91.0, 79.4, 54.2, 51.0, 47.6, 45.3, 40.0, 39.5, 34.6, 31.0, 30.8, 28.8, 27.9, 25.8, 24.0, 16.7, 1.3。

【0034】

実施例 3

(17 α)-17-アセチル-17-ヒドロキシ-エストラ-4-エン-3-オンの合成

(17 α)-3-メトキシ-17-[(トリメチルシリル)-オキシ]-エストラ-2.5(10)-ジエン-17-カルボニトリルのメチルtert-ブチルエーテル 600 ml の攪拌溶液を -40 に冷却し、その後、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン 80 ml 及びメチルリチウム溶液 (3 M ジエトキシメタン溶液) 180 ml を、温度が -30 以下に保持するような速度で加えた。反応混合物をこの温度で 1 時間攪拌し、その後、-15 ~ -10 に冷却した 4 N 塩酸溶液に激しく冷却しながら加えた。反応混合物を 20 ~ 25 で 16 時間攪拌し、その後、3 M 酢酸ナトリウムを約 800 ml 加えることにより、溶液の pH を 4 ~ 5 に調節した。揮発性有機成分を留去し、残渣を 20 ~ 25 で 1 時間攪拌した。沈殿粗生成物をろ過し、水 500 ml $\times$ 5 で懸濁し、冷メタノール 100 ml で洗浄し、真空オーブンで乾燥させた。

40

収量 : 32.42 g (67.1%)

純度 (HPLC) : 89.66%。

【0035】

不活性雰囲気下、粗生成物 32.42 g を、60 でメタノール 97 ml に加え、透明溶液を得た後、混合物を 20 ~ 25 に冷却した。攪拌スラリーに水 16.2 ml を 2 ~

50

3 分間以上かけて加え、その後、0 ~ 5 に冷却した。1 時間攪拌後、結晶をろ過し、水 11.2 ml 及びメタノール 67.1 ml の混合物で懸濁させ、その後、真空オープンで乾燥した。

【 0 0 3 6 】

収量：25.67 g (79.2%)

純度 (HPLC)：98.47%。

^1H NMR (CDCl_3 , 800 MHz) δ : 5.82-5.85 (m, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.69 (ddd, $J=14.9$, 11.5, 3.1 Hz, 1H), 2.47-2.51 (m, 1H), 2.39-2.43 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.23-2.31 (m, 3H), 2.06-2.11 (m, 1H), 1.89-1.93 (m, 1H), 1.81-1.88 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.61 (ddd, $J=15.2$, 9.2, 6.3 Hz, 1H), 1.52-1.58 (m, 1H), 1.35-1.44 (m, 3H), 1.22-1.29 (m, 1H), 1.12-1.18 (m, 1H), 0.90 (dtd, $J=12.0$, 10.6, 4.2 Hz, 1H), 0.78 (s, 3H)。

10

^{13}C NMR (CDCl_3 , 201 MHz) δ : 211.6, 199.9, 166.4, 124.6, 89.8, 49.2, 49.0, 48.4, 42.4, 40.2, 36.5, 35.5, 33.5, 31.1, 30.0, 27.9, 26.6, 25.9, 23.8, 15.5。

フロントページの続き

- (72)発明者 チェルゲイ、ヤーノシュ
ハンガリー国 ハ - 1 2 1 3 ブダペスト パールナーシュ ウ . 5 / ア
- (72)発明者 ホルバース、アニタ
ハンガリー国 ハ - 8 8 0 0 ナジカニジャ トロクバーリ ウット 1 2 0 .
- (72)発明者 シャーンタ、チャバ
ハンガリー国 ハ - 1 1 4 4 ブダペスト セントミハーイ ウット 2 5 - 2 7 .
- (72)発明者 マホー、シャーンドル
ハンガリー国 ハ - 1 1 8 3 ブダペスト リーム ウ . 2 0 .
- (72)発明者 ペーニ、ゾルターン
ハンガリー国 ハ - 2 2 3 4 マグロード ベルチャーニ ウトツァー 2 0 .
- (72)発明者 ホルバース、ヤーノシュ
ハンガリー国 ハ - 1 0 9 8 ブダペスト エチェリ ウット 6 .

審査官 神谷 昌克

- (56)参考文献 米国特許第 0 3 4 2 3 4 3 5 (U S , A)
旧東ドイツ国経済特許第 2 8 9 5 4 0 (D D , A 1)
特開昭 4 8 - 0 2 6 7 5 1 (J P , A)
米国特許第 0 3 3 8 1 0 0 3 (U S , A)
米国特許第 0 2 7 8 1 3 6 5 (U S , A)
ARBEZ-GINDRE, C. et al. , Methyl exchange on silicon during the addition of methylmagnesium iodide to a cyanohydrin O-silyl ether , Chemical Communications(Cambridge) , 1 9 9 9 年 , No.5 , p.431-432
CROCQ, V. et al. , Synthesis of trimegestone: the first industrial application of baker's yeast mediated reduction of a ketone , Organic Process Research & Development , 1 9 9 7 年 , Vol.1, No.1 , p.2-13
GASC, J.C. et al. , New approach to corticoid total synthesis , Tetrahedron Letters , 1 9 7 1 年 , No.22 , p.2005-2008

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 J
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)