

(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2016-519085

(P2016-519085A)

(43) 公表日 平成28年6月30日(2016.6.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 J 15/00 (2006.01)	C 0 7 J 15/00 C S P	4 C 0 2 2
C 0 7 C 401/00 (2006.01)	C 0 7 C 401/00	4 C 0 9 1
C 0 7 C 19/075 (2006.01)	C 0 7 C 19/075	4 H 0 0 6
C 0 7 F 9/54 (2006.01)	C 0 7 F 9/54	4 H 0 3 9
C 0 7 F 7/08 (2006.01)	C 0 7 F 7/08 C	4 H 0 4 9
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 73 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-503314 (P2016-503314)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月15日 (2014. 3. 15)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年11月4日 (2015. 11. 4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/030040
 (87) 国際公開番号 W02014/145302
 (87) 国際公開日 平成26年9月18日 (2014. 9. 18)
 (31) 優先権主張番号 61/790, 366
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013. 3. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 515254998
 ザ フロリダ ステイト ユニバーシティ
 ー リサーチ ファウンデーション, イン
 コーポレイテッド
 THE FLORIDA STATE U
 NIVERSITY RESEARCH
 FOUNDATION, INCORPO
 RATED
 アメリカ合衆国 フロリダ州 32310
 タラハシー, レビー アベニュー 2
 000, スイート 351

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 e n t - プログステロンおよびその中間体の合成

(57) 【要約】

本発明は e n t - プログステロンとその中間体の合成に関する。

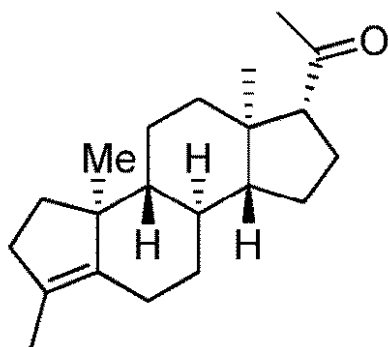
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ent - プロゲステロンを製造するために、式：

【化 1】



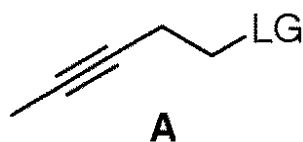
10

で表される化合物をルテニウム触媒及び酸化剤と反応させる工程を含む、ent - プロゲステロンを製造する方法。

【請求項 2】

式 A：

【化 2】



20

(式中、LG は脱離基を表す)

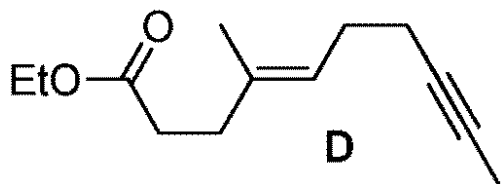
で表される化合物を金属臭化物と反応させて、5 - プロモペンタ - 2 - インを生成する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の ent - プロゲステロンを製造する方法。

30

【請求項 3】

式 D：

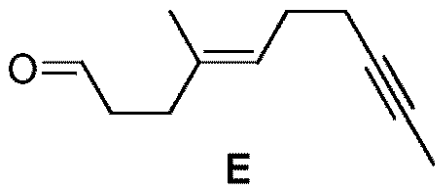
【化 3】



40

で表される化合物を水素化ジイソブチルアルミニウムと反応させて、式 E：

【化 4】



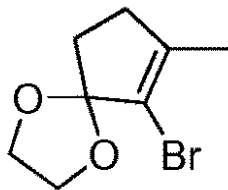
10

で表される化合物を形成する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の e n t - プロゲステロンを製造する方法。

【請求項 4】

式 K :

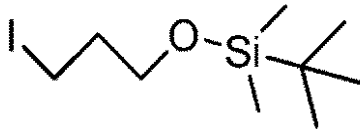
【化 5】

K

20

で表される化合物を、式 M :

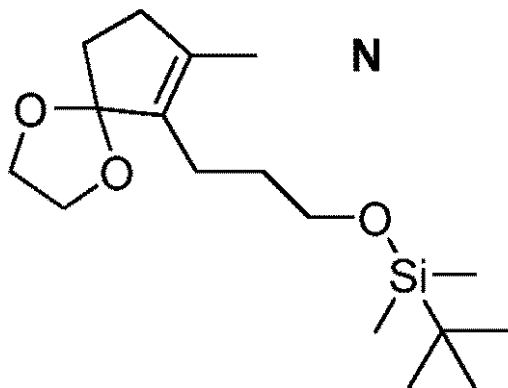
【化 6】

M

30

で表される化合物と反応させて、式 N :

【化 7】

N

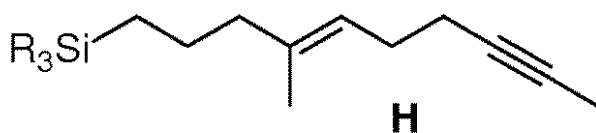
40

で表される化合物を形成する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の e n t - プロゲステロンを製造する方法。

【請求項 5】

50

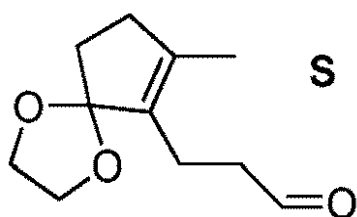
式 H :
【化 8】



(式中、R の各例はそれぞれ独立して C 1 - C 4 直鎖状若しくは分枝状アルキル基又は C 3 - C 8 シクロアルキル基である)

で表される化合物を、式 S :

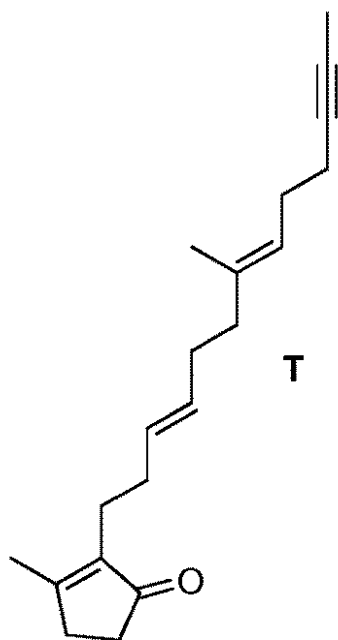
【化 9】



20

で表される化合物と反応させて、式 T :

【化 10】



30

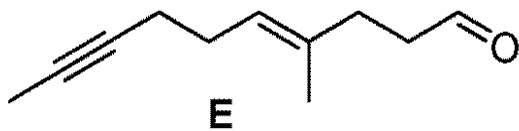
40

で表される化合物を形成する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の e n t - プロゲステロンを製造する方法。

【請求項 6】

式 E :

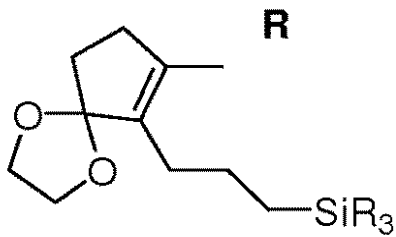
【化 1 1】



で表される化合物を、式 R :

【化 1 2】

10

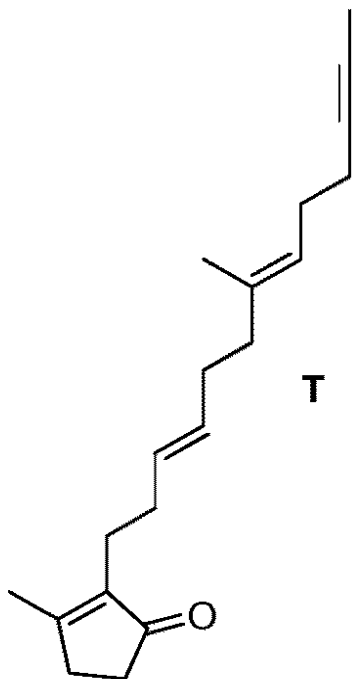


(式中、R の各例はそれぞれ独立して C 1 - C 4 直鎖状若しくは分枝状アルキル基又は C 3 - C 8 シクロアルキル基である)

20

で表される化合物と反応させて、式 T :

【化 1 3】



30

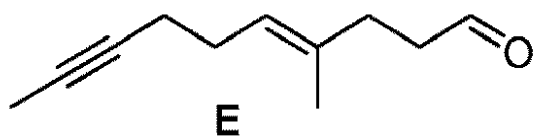
40

で表される化合物を形成する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の e n t - プロゲステロンを製造する方法。

【請求項 7】

式 E :

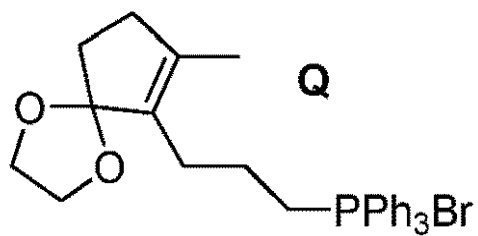
【化 1 4】



で表される化合物を、式 Q :

【化 1 5】

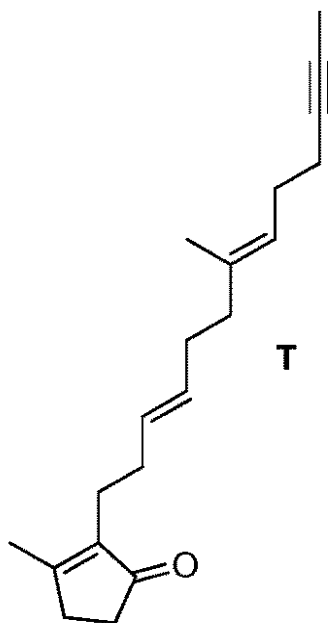
10



で表される化合物と反応させて、式 T :

【化 1 6】

20



30

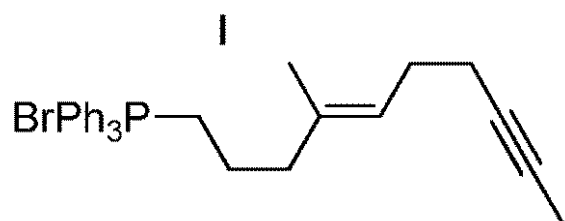
で表される化合物を形成する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の ent - プロゲステロンを製造する方法。

40

【請求項 8】

式 I :

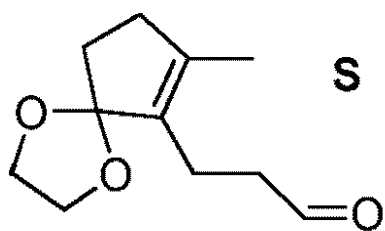
【化 1 7】



10

で表される化合物を、式 S :

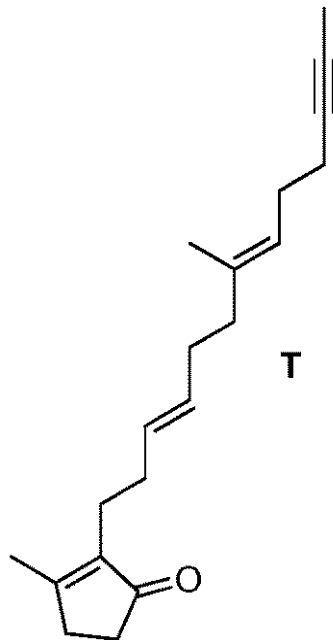
【化 1 8】



20

で表される化合物と反応させて、式 T :

【化 1 9】



30

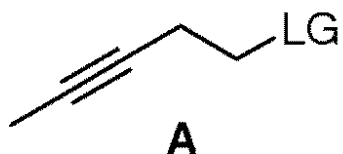
40

で表される化合物を形成する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の e n t - プロゲステロンを製造する方法。

【請求項 9】

式 A :

【化 2 0】



(式中、L Gは脱離基を表す)

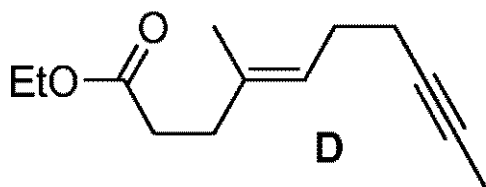
で表される化合物を金属臭化物と反応させて、5 - プロモペンタ - 2 - インを生成する工程を含む、e n t - プロゲステロンを製造する方法。

10

【請求項 1 0】

式 D :

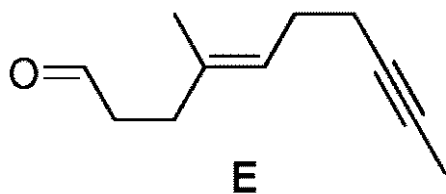
【化 2 1】



20

で表される化合物を水素化ジイソブチルアルミニウムと反応させて、式 E :

【化 2 2】



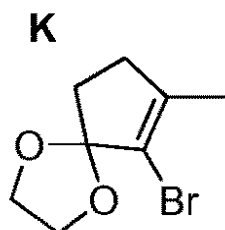
30

で表される化合物を形成する工程を含む、e n t - プロゲステロンを製造する方法。

【請求項 1 1】

式 K :

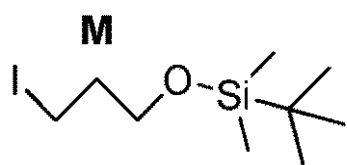
【化 2 3】



40

で表される化合物を、式 M :

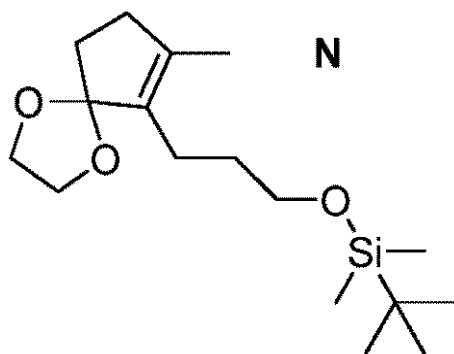
【化 2 4】



で表される化合物と反応させて、式 N :

【化 2 5】

10



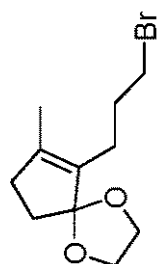
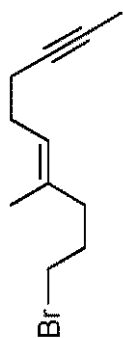
20

で表される化合物を形成する工程を含む、e n t - プロゲステロンを製造する方法。

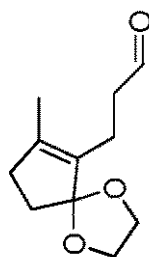
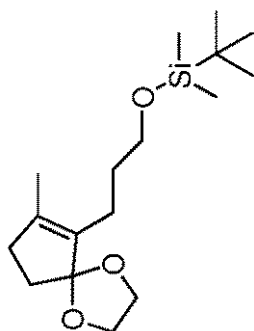
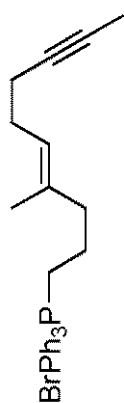
【請求項 1 2】

式 :

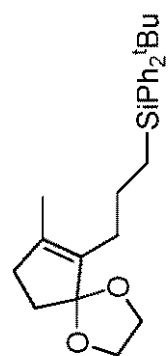
【化 2 6】



10

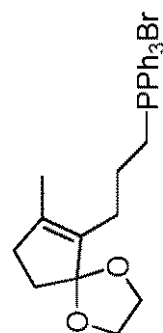
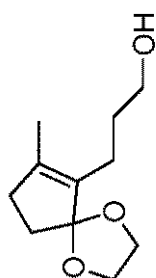
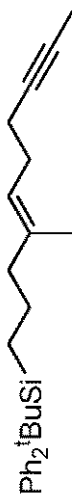
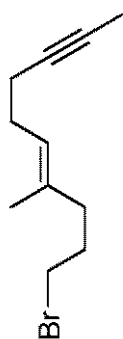


20



または

30



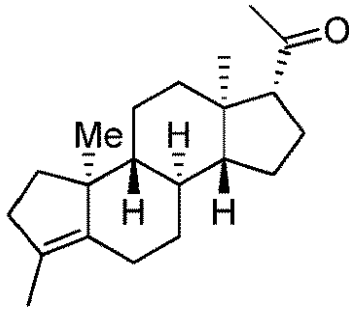
40

で表される化合物。

【請求項 13】

ent-プロゲステロンを製造するために、式：

【化 2 7】



10

で表される化合物をルテニウム触媒及び酸化剤と反応させる工程を含む、*ent*-プロゲステロンのトリエノン前駆体を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本出願は、2013年3月15日出願の米国特許仮出願第61/790,366号の利益と優先権を主張し、その内容を参照により本明細書に組み込む。

【0002】

20

本発明は、*ent*-プロゲステロンおよびその中間体の合成に関する。

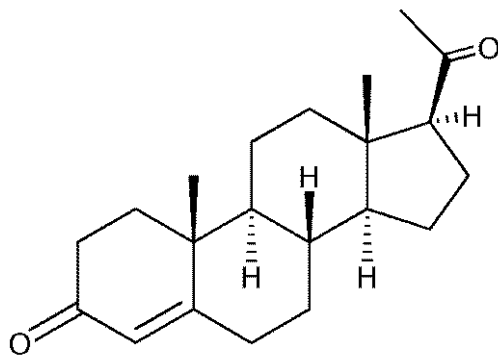
【背景技術】

【0003】

プロゲステロンは、ヒトおよび他の種の女性の月経周期、妊娠および胚形成に関与するC-21ステロイドホルモンである。プロゲステロンはプロゲステゲンと呼ばれるホルモンの種類に属し、自然に分泌される主要なヒトプロゲステゲンである。

【0004】

【化1】



30

プロゲステロン

40

【0005】

プロゲステロンは哺乳類の卵巣によって自然に生成されるが、一部の植物および酵母によっても生成されることができる。ヤムイモから単離された植物ステロイド・ジオスゲニン由来のプロゲステロンの経済的な半合成は、パーク・デービス製薬会社のために、1940年にラッセル・マーカーによって開発された[Marker RE, Krueger J (1940), "Sterols, CXII, Sapogenins, XLI. The Preparation of Trillin and its Conversion to Progesterone", J. Am. Chem. Soc. 62 (

50

12) : 3349 - 3350]。この合成は、マーカー分解として知られている。種々のステロイドから出発して、さらなるプロゲステロンの半合成も、報告されている。その例として、クロロホルムに溶解したヨードトリメチルシランによる処置によって、コルチゾンをC - 17とC - 21位で同時に脱酸素化して、11 - ケト - プロゲステロン (ケトゲスチン) を生成することができ、これを次に11位で還元してプロゲステロンを得ることができる [Numazawa M, Nagaoka M, Kunitama Y (September 1986). 「Regiospecific deoxygenation of the dihydroxyacetone moiety at C - 17 of corticoid steroids with iodotrimethylsilane」. Chem. Pharm. Bull. 34 (9) : 3722 - 6]。10

【0006】

プロゲステロンの全合成は、W. S. ジョンソンによって1971年に報告された [Johnson WS, Gravestock MB, McCarry BE (August 1971). 「Acetylenic bond participation in biogenetic-like olefinic cyclizations. II. Synthesis of dl - progesterone」. J. Am. Chem. Soc 93 (17) : 4332 - 4]。10

【0007】

緊急状況の対処、および自然のプロゲステロンレベルの長期的減少の対処の両目的で、プロゲステロンおよびその類似体は多くの医療用途を有している。プロゲステロンの他の用途としては、早産の予防、無排卵性出血の抑制、皮膚弾力性と骨強度の増加、および多発性硬化症の治療が挙げられる。20

【0008】

プロゲステロンは、外傷性脳損傷の治療にも有用であり、炎症性因子 (TNF - およびIL - 1) を阻害し、続いて脳浮腫を減少させることによって損傷後の不良転帰を軽減する (Pan, D., ら (2007), Biomed Environ Sci 20, 432 - 438; Jiang, C., ら (2009), Inflamm Res 58, 619 - 624)。損傷後、プロゲステロン処置したラットは、神経学的重症度スコア (運動機能と認知機能の評価) で著しい改善を示した (Roof, R. L., ら (1992), Restor Neurol Neurosci 4, 425 - 427)。プロゲステロンは、損傷後、雄雌を含む25匹の齧歯動物において浮腫を効果的に減少させた (Djebaili, M., ら (2005), J Neurotrauma 22, 106 - 118)。損傷後、プロゲステロンまたはその誘導体アロプレグナノロン (ALLO) を投与することによっても細胞死 (カスパーゼ - 3) 因子および神経膠症 (GFAP) 因子の存在を減少させる結果をもたらす (Cutler, S. M., ら (2007), J Neurotrauma 24, 1475 - 1486) (VanLandingham, J. W., ら (2007), Neurosci Lett 425, 94 - 98; Wright, D. W., ら (2007), Ann Emerg Med 49, 391 - 402, 402 e391 - 392)。また、Progesterone for the Treatment of Traumatic Brain Injury (ProTECT III), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00822900; Efficacy and Safety Study of Intravenous Progesterone in Patients With Severe Traumatic Brain Injury (SYNAPSe), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01143064; Progesterone Treatment of Blunt Traumatic Brain Injury, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00048646; およびBlood Tests to Study Injury Severity and Outcome in Traumatic Brain Injury Patients (BioProTECT), 30 40 50

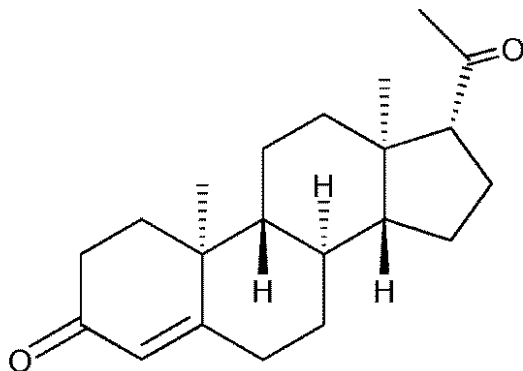
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01730443も参照されたい。さらに、<http://sitemaker.umich.edu/protect/home>でProTECT(登録商標)III, Progesterone for the Treatment of Traumatic Brain Injury; <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/02/100219204407.htm>でProgesterone for Traumatic Brain Injury Tested in Phase III Clinical Trial; <http://finance.yahoo.com/news/bhr-pharma-investigational-traumatic-brain-151600948.html>でBHR Pharma Investigational Traumatic Brain Injury Treatment Receives European Medicines Agency Orphan Medicinal Product Designation; および<http://www.prnewswire.com/news-releases/bhr-pharma-synapse-trial-dsmb-data-analyses-determine-no-safety-issues-study-should-continue-to-conclusion-187277871.html>でBHR Pharma SYNAPSe(登録商標) Trial DSMB Data Analyses Determine No Safety Issues; Study Should Continue to Conclusionを参照されたい。

【0009】

プロゲステロンは、*ent*-プロゲステロンとして知られている非天然のエナンチオマー型に存在する。

【0010】

【化2】



ent-プロゲステロン

【0011】

ent-プロゲステロンは、細胞死、脳腫脹および炎症の減少においてラセミ体プロゲステロンと同様の効果を有することを示しているが、抗酸化活性においてこのエナンチオマーは、ラセミ体プロゲステロンのその3倍の効果を有する。同様に、*ent*-プロゲステロンは、性的な副作用、例えば、精子形成の抑制、テストステロンのジヒドロテストステロンへの転換の抑制、精巣、精巣上体とライディッヒ細胞の大きさの縮小が少なく、およびラセミ体プロゲステロンで見られることがある凝固亢進はないことが分かっている。加えて、*ent*-プロゲステロンに関する有用性は、2012年10月5日出願、表題「軽度の外傷脳損傷の治療におけるプロゲステロンおよび/またはそのエナンチオマーの

予防的使用および急性後使用のための経鼻送達機序」の米国特許出願第13/645,881号、2012年10月12日出願、表題「脳震盪に関連する良好な転帰へのプロゲステロンおよびそのエナンチオマーの予防的使用および急性後使用」の米国特許出願第13/645,854号、および2012年10月12日出願、表題「外傷脳損傷の治療においてプロゲステロンとそのエナンチオマーとの組み合わせでの予防的使用および急性後使用」の米国特許出願第613/645,925号に記述されており、これら特許出願それぞれの全内容および開示は、その全体を参照により本明細書に取り込む。また、Van L andinghamら, *Neuropharmacology*, The enantiomer of progesterone acts as a molecular neuroprotectant after traumatic brain injury, 2006, 51, 1078-1085も参照されたい。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

それでも、*ent*-プロゲステロンを合成することは困難であった。*ent*-プロゲステロンを合成する以前の試みは、諸問題点、例えば低い収率、危険な条件、危険な反応ステップ、多数の反応ステップおよび高コストの反応ステップに悩まされていた。*ent*-プロゲステロンを合成する際のこれらの問題点により、*ent*-プロゲステロンの商用利用および*ent*-プロゲステロン生産のスケールアップは実現不可能であった。

20

【0013】

したがって、*ent*-プロゲステロンの効果的な合成の必要性が存在する。

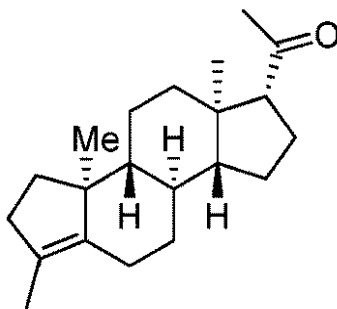
【課題を解決するための手段】

【0014】

一態様において、本発明は、式：

【0015】

【化3】



30

【0016】

の化合物をルテニウム触媒および酸化剤と反応させ*ent*-プロゲステロンのトリエノン前駆体を調製するステップを含む、*ent*-プロゲステロンを調製する方法を提供する。特定の実施形態において、この反応は、ジクロロエタンを含むがこれに限定されない溶媒の存在下で行われる。他の実施形態において、ルテニウム触媒は、塩化ルテニウムIIIである。さらに他の実施形態において、酸化剤は、過ヨウ素酸ナトリウムを含むがこれに限定されない、金属過ヨウ素酸塩である。

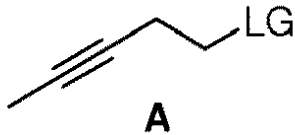
40

【0017】

別の態様において、本発明は、式A：

【0018】

【化 4】



【 0 0 1 9 】

(式中：L Gは脱離基を表す)の化合物を金属臭化物と反応させて、5 - プロモペント - 2 - インを生成するステップを含む、e n t - プロゲステロンを調製する方法を提供する。特定の実施形態において、脱離基はトシラート基である。

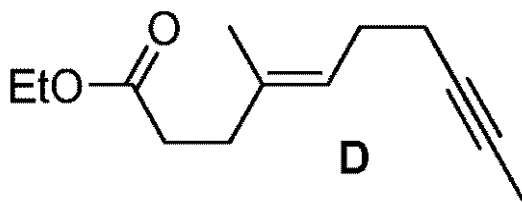
10

【 0 0 2 0 】

さらに別の態様において、本発明は、式 D :

【 0 0 2 1 】

【化 5】



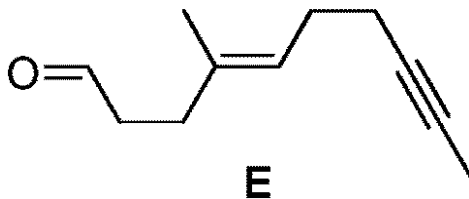
20

【 0 0 2 2 】

の化合物を水素化ジイソブチルアルミニウムと反応させて、式 E :

【 0 0 2 3 】

【化 6】



30

【 0 0 2 4 】

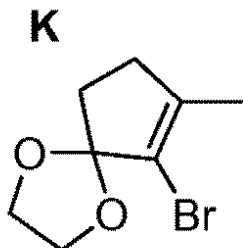
の化合物を形成するステップを含む、e n t - プロゲステロンを調製する方法を提供する。

【 0 0 2 5 】

さらに別の態様において、本発明は、式 K :

【 0 0 2 6 】

【化 7】



40

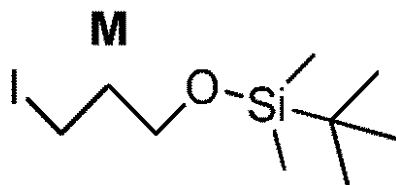
【 0 0 2 7 】

の化合物を式 M :

【 0 0 2 8 】

50

【化 8】



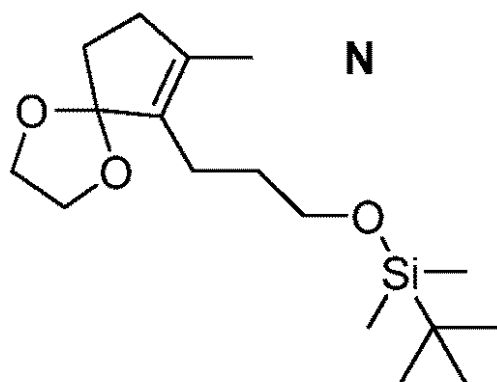
【 0 0 2 9】

の化合と反応させて、式 N：

10

【 0 0 3 0】

【化 9】



20

【 0 0 3 1】

の化合物を形成するステップを含む、e n t - プロゲステロンを調製する方法を提供する。

【 0 0 3 2】

特定の実施形態において、KとMの反応は、リチウム化合物の存在下で行われる。他の実施形態において、KとMの反応は、溶媒の存在下で行われる。特定の他の実施形態において、溶媒は、ジメチル - 2 - イミダゾリジノンもしくは 1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - ピリミジノンもしくはヘキサメチルホスホルアミドまたはそれらの混合物である。

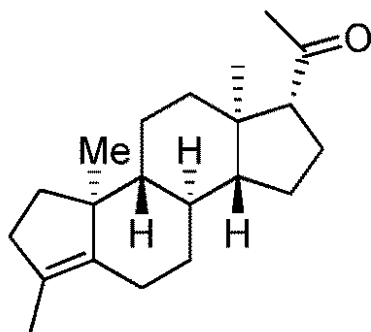
30

【 0 0 3 3】

一実施形態において、本発明は、式：

【 0 0 3 4】

【化 1 0】



40

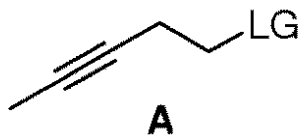
【 0 0 3 5】

の化合物をルテニウム触媒および酸化剤と反応させて、e n t - プロゲステロンのトリエノン前駆体を調製するステップを含み、次いで式 A：

50

【 0 0 3 6 】

【 化 1 1 】



【 0 0 3 7 】

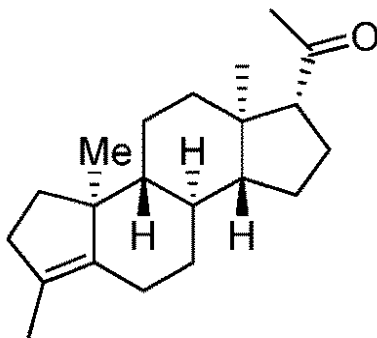
(式中：L Gは脱離基を表す)の化合物を金属臭化物と反応させて、5 - プロモペント - 2 - インを生成するステップをさらに含む、e n t - プロゲステロンを調製する方法を提供する。特定の実施形態において、脱離基はトシラート基である。

【 0 0 3 8 】

別の実施形態において、本発明は、式：

【 0 0 3 9 】

【 化 1 2 】

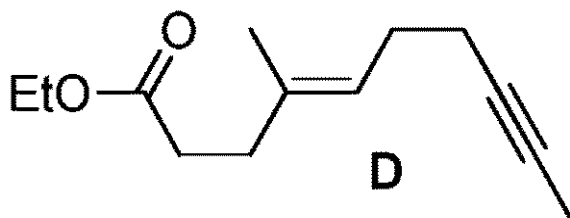


【 0 0 4 0 】

の化合物をルテニウム触媒および酸化剤と反応させて、e n t - プロゲステロンのトリエノン前駆体を調製するステップを含み、次いで式 D：

【 0 0 4 1 】

【 化 1 3 】

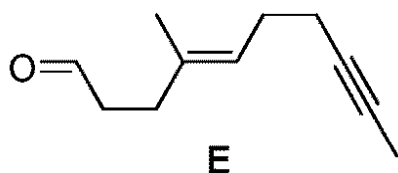


【 0 0 4 2 】

の化合物を水素化ジイソブチルアルミニウムと反応させて、式 E：

【 0 0 4 3 】

【 化 1 4 】



【 0 0 4 4 】

10

20

30

40

50

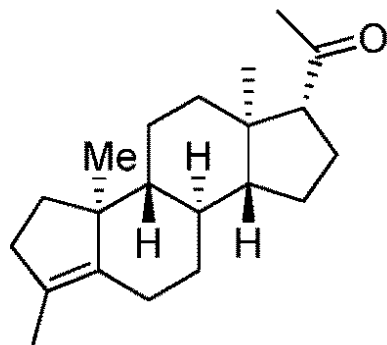
の化合物を形成するステップをさらに含む、*ent*-プロゲステロンを調製する方法を提供する。

【0045】

さらに別の実施形態において、本発明は、式：

【0046】

【化15】



10

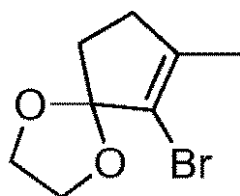
【0047】

の化合物をルテニウム触媒および酸化剤と反応させて、*ent*-プロゲステロンのトリエノン前駆体を調製するステップを含み、さらに式 K：

【0048】

【化16】

K



20

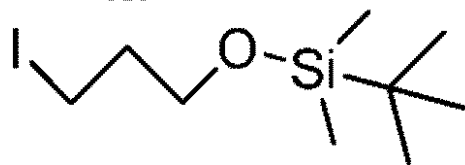
【0049】

の化合物を式 M：

【0050】

【化17】

M



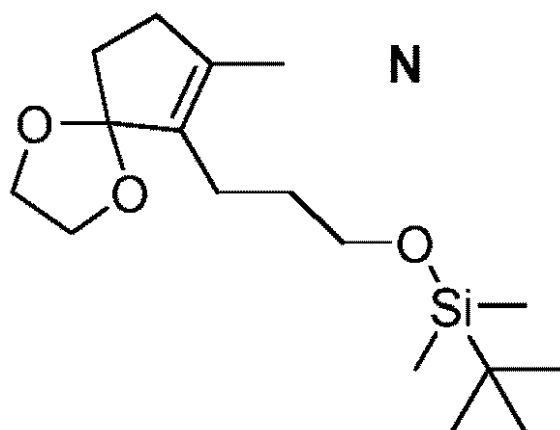
40

【0051】

の化合物と反応させて式 N：

【0052】

【化 1 8】



10

【 0 0 5 3】

の化合物を形成するステップをさらに含む、*ent*-プロゲステロンを調製する方法を提供する。

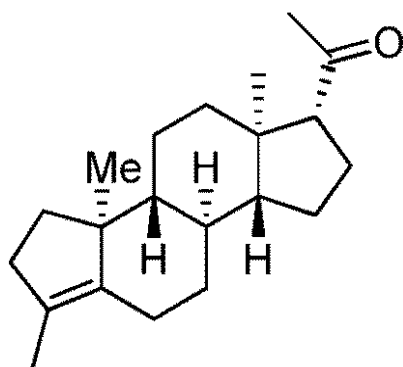
【 0 0 5 4】

20

さらに別の実施形態において、本発明は、式：

【 0 0 5 5】

【化 1 9】



30

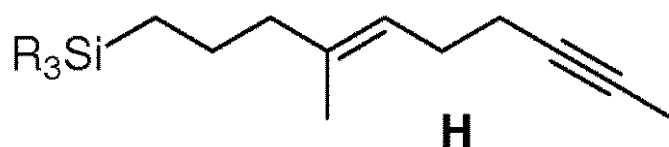
【 0 0 5 6】

の化合物をルテニウム触媒および酸化剤と反応させて、*ent*-プロゲステロンのトリエノン前駆体を調製するステップを含み、さらに式 H：

【 0 0 5 7】

【化 2 0】

40

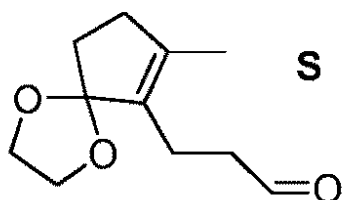


【 0 0 5 8】

(式中：Rの各例はそれぞれ独立してC 1 - C 4 直鎖状もしくは分枝状アルキル基またはC 3 - C 8 シクロアルキル基である)の化合物を式 S：

【 0 0 5 9】

【化 2 1】



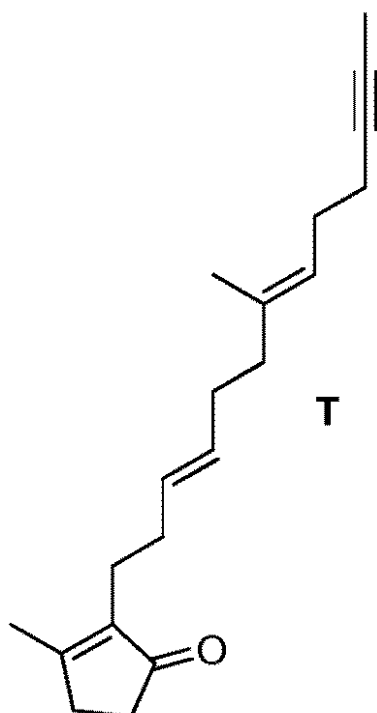
【 0 0 6 0】

10

の化合物と反応させて式 T :

【 0 0 6 1】

【化 2 2】



20

30

【 0 0 6 2】

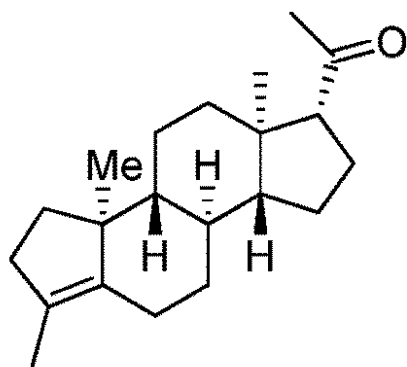
の化合物を形成するステップをさらに含む、*ent*-プロゲステロンを調製する方法を提供する。

【 0 0 6 3】

さらなる実施形態において、本発明は、式：

【 0 0 6 4】

【化 2 3】



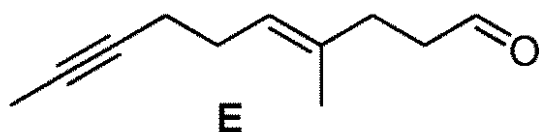
10

【 0 0 6 5】

の化合物をルテニウム触媒および酸化剤と反応させて、*ent*-プロゲステロンのトリエノン前駆体を調製するステップを含み、さらに式 E :

【 0 0 6 6】

【化 2 4】



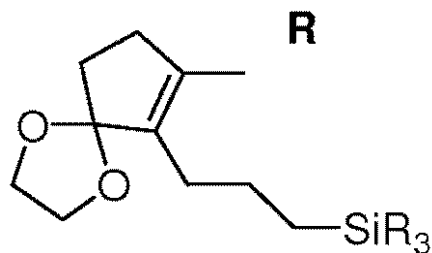
20

【 0 0 6 7】

の化合物を式 R :

【 0 0 6 8】

【化 2 5】



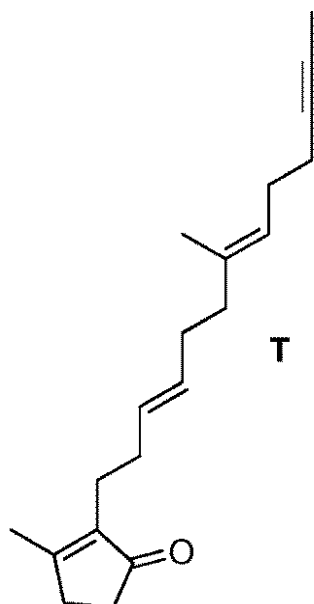
30

【 0 0 6 9】

(式中：R の各例はそれぞれ独立して C 1 - C 4 直鎖状もしくは分枝状アルキル基または C 3 - C 8 シクロアルキル基である) の化合物と反応させて式 T :

【 0 0 7 0】

【化 2 6】



10

【 0 0 7 1】

の化合物を形成するステップをさらに含む、*ent*-プロゲステロンを調製する方法を提供する。

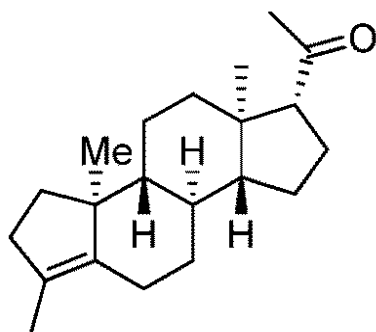
20

【 0 0 7 2】

別のさらなる実施形態において、本発明は、式：

【 0 0 7 3】

【化 2 7】



30

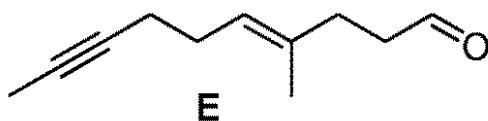
【 0 0 7 4】

の化合物をルテニウム触媒および酸化剤と反応させて、*ent*-プロゲステロンのトリエノン前駆体を調製するステップを含み、さらに式 E：

【 0 0 7 5】

40

【化 2 8】

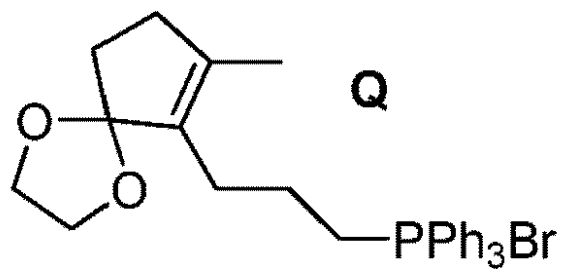


【 0 0 7 6】

の化合物を式 Q：

【 0 0 7 7】

【化 2 9】



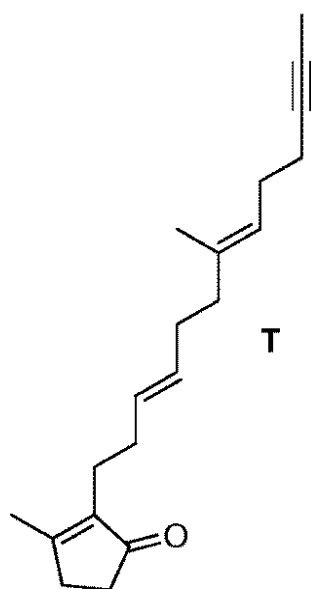
10

【 0 0 7 8】

の化合物と反応させて式 T :

【 0 0 7 9】

【化 3 0】



20

30

【 0 0 8 0】

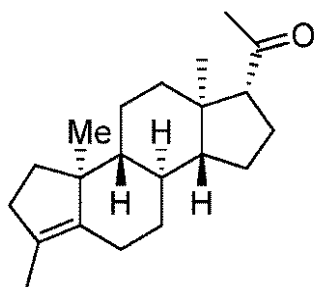
の化合物を形成するステップをさらに含む、*ent*-プロゲステロンを調製する方法を提供する。

【 0 0 8 1】

さらに別の実施形態において、本発明は、式：

【 0 0 8 2】

【化 3 1】



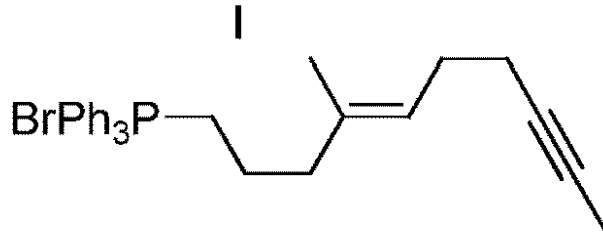
40

【 0 0 8 3】

の化合物をルテニウム触媒および酸化剤と反応させて、*ent*-プロゲステロンのトリエノン前駆体を調製するステップを含み、さらに式 I :

【 0 0 8 4】

【化 3 2】



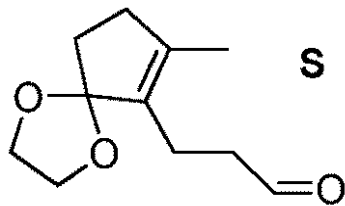
【 0 0 8 5】

10

の化合物を式 S：

【 0 0 8 6】

【化 3 3】



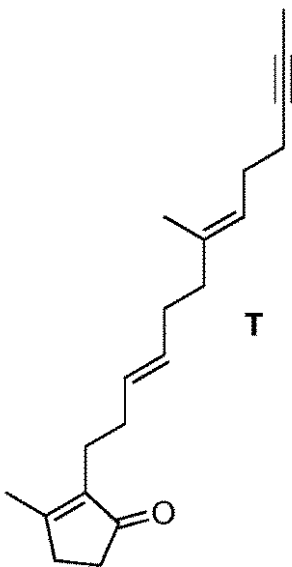
20

【 0 0 8 7】

の化合物と反応させて式 T：

【 0 0 8 8】

【化 3 4】



30

【 0 0 8 9】

の化合物を形成するステップをさらに含む、*ent*-プロゲステロンを調製する方法を提供する。

【 0 0 9 0】

特定の実施形態において、本発明は、上記ステップのうちの2つ以上を含む、*ent*-プロゲステロンを調製する方法を提供する。他の実施形態において、本発明は、上記ステップのうちの3つ以上を含む、*ent*-プロゲステロンを調製する方法を提供する。さらに他の実施形態において、本発明は、上記ステップのうちの4つ以上を含む、*ent*-プロゲステロンを調製する方法を提供する。特定の実施形態において、上記ステップのうち

50

の5つ以上を含む、e n t - プログステロンを調製する方法を提供する。

【0091】

本発明の方法に従って、エナンチオマー濃縮 e n t - プログステロンは、ラセミ中間体またはラセミ体プロゲステロンのいずれかのエナンチオマーの分離によって得ることができる。このように、本発明はさらに、ラミセ体プロゲステロンから e n t - プログステロンを単離することによって e n t - プログステロンを調製する方法を可能とみなす。また、本発明は、エナンチオマー濃縮中間体、例えば本明細書に開示する中間体Uを反応させることによって e n t - プログステロンを調製し、1または複数の反応ステップを介してエナンチオマー濃縮中間体を変換させて e n t - プログステロンをもたらすことを可能とみなす。

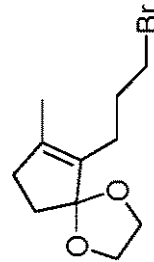
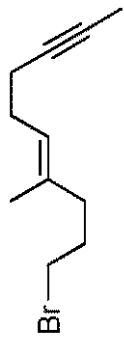
10

【0092】

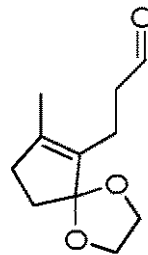
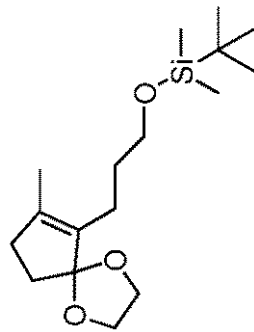
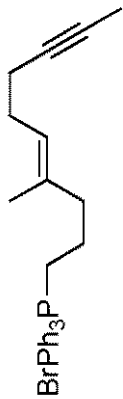
別の態様において、本発明は、本発明の合成方法の1または複数の中間体を提供する。特定の態様において、該中間体は、以下の式のうちの1つを有する化合物である。

【0093】

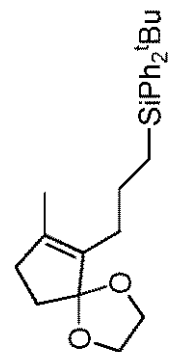
【化 3 5】



10

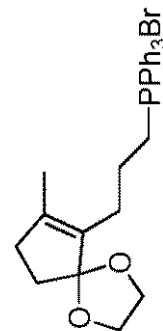
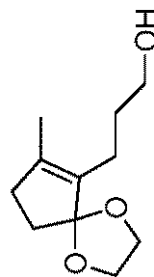
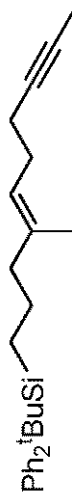
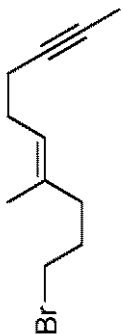


20



または

30



40

【 0 0 9 4 】

本発明の上記概要は開示した各実施形態または本発明のあらゆる実施を説明することを意図していないことをさらに理解されたい。該説明はさらに、例示的な実施形態を例示する。明細書の全体を通していくつかの箇所では、諸例を通してガイダンスを提供し、該諸例は種々の組み合わせで用いることができる。それぞれの例において、諸例は代表的なグループとしてのみ役立ち、排他的な例として解釈されてはならない。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 9 5 】

50

本発明とその付随する多くの利点のより完全な認識を例示し、提供することによって、本発明の *ent*-プロゲステロンを生成する新規の総合的な合成、該総合的な合成での個々の新規ステップ、および該新規の総合的な合成中に形成される個々の新規中間体に関する、発明を実施するための形態および実施例を示す。

【0096】

本発明の説明および添付の特許請求の範囲で用いる場合、文脈上明らかに別の意味を示していない限り、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、互いに交換できるように用いられ、複数形も含み、各意味の範囲に入ることを意図する。また、本明細書で用いる場合、「および/または」は、リストした項目のうちの1または複数の任意およびすべての可能な組み合わせを指し、および包含し、ならびに選択肢(「または」)で説明された場合、組み合わせがないことを指す。

10

【0097】

本明細書で使用する場合、「少なくとも1つ」とは、リストされた要素のうちの「1または複数」を意味することを意図する。

【0098】

「アルキル」という用語は、炭素原子および水素原子だけからなり、不飽和を含まず、1~8個の炭素原子を有し、例えば例として、メチル、エチル、*n*-プロピル1-メチルエチル(イソプロピル)、*n*-ブチル、*n*-ペンチルおよび1,1-ジメチルエチル(*tert*-ブチル)の単結合によって、残りの分子に結合している、直鎖状または分枝状の炭化水素ラジカルを指す。

20

【0099】

「シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの3~12炭素原子の非芳香族単環系または多環系を意味し、多環式シクロアルキル基の例としては、ペルヒドロナフチル基、アダマンチル基およびノルボルニル基架橋環式基またはスピロ二環式基、例えばスピロ(4,4)ノン-2-イルが挙げられる。

【0100】

本明細書で用いる場合、「脱離基」または「LG」という用語は、その基を含む化学反応の過程で離れるいずれの基を指し、例えば、ハロゲン基、プロシラート基、メシラート基、トシラート基、トリフラート基、*p*-ニトロベンゾアート基、ホスホナート基を含むが、これらに限定されるものではない。

30

【0101】

明示的に別段の定めをした場合を除き、単数の語形は複数の語形を含むことを意図し、同様に、各意味を充当し、各意味の範囲に入る場合、本明細書では互いに交換できるように用いられる。

【0102】

さもなければ注記がある場合を除き、用語の大文字表記または非大文字表記は、その用語の意味の範囲に入る。

【0103】

特に明記しない限り、本明細書および特許請求の範囲で用いられているすべての量、比率を表す数値および成分、反応条件の数値的特性などは、すべての場合「約」という用語によって修飾されることができると見なしていることを理解されたい。

40

【0104】

特に明記しない限り、本明細書での部、パーセンテージ、比率などのすべては、重量による。

【0105】

一般的な調製方法

本発明のこの実施形態で使用する化合物の調製で利用される特定の方法は、所望の特定の化合物に依存する。特定の置換基の選択のような要素は、本発明の特定の化合物の調製において従うべき過程で役割を果たす。それらの要素は、当業者によって容易に認識され

50

る。

【0106】

本発明の化合物は、既知の化学的反応および手法を用いて調製することができる。それでも、読者が本発明の化合物を合成する際の手助けとなるように、以下の一般的な調製方法を提供するとともに、例示的な実施例を説明する以下の実験の節で、より詳細な特定の例を提示する。

【0107】

本発明の化合物は、従来の化学方法によって、および/または以下に開示する市販の出発材料または所定の従来の化学方法によって生成できる出発材料から生成してもよい。化合物の調製のための一般的な方法を以下に表し、および代表的な化合物の調製を特に実施例で示す。

10

【0108】

本発明の特定の化合物の合成において、および本発明の化合物の合成に關与する特定の中間体の合成において利用できる合成変換は、当業者にとって既知である、または利用可能である。合成変換の収集は、編纂において見出すことができ、例えば、

20

J. March. Advanced Organic Chemistry, 第4版; John Wiley: New York (1992)

R. C. Larock. Comprehensive Organic Transformations, 第2版; Wiley-VCH: New York (1999)

F. A. Carey; R. J. Sundberg. Advanced Organic Chemistry, 第2版; Plenum Press: New York (1984)

T. W. Greene; P. G. M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版; John Wiley: New York (1999)

L. S. Hegedus. Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules, 第2版; University Science Books: Mill Valley, CA (1994)

L. A. Paquette, 編. The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis; John Wiley: New York (1994)

30

A. R. Katritzky; O. Meth-Cohn; C. W. Rees, 編. Comprehensive Organic Functional Group Transformations; Pergamon Press: Oxford, UK (1995)

G. Wilkinson; F. G. A. Stone; E. W. Abel, 編. Comprehensive Organometallic Chemistry; Pergamon Press: Oxford, UK (1982)

B. M. Trost; I. Fleming. Comprehensive Organic Synthesis; Pergamon Press: Oxford, UK (1991)

40

A. R. Katritzky; C. W. Rees 編. Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Pergamon Press: Oxford, UK (1984)

A. R. Katritzky; C. W. Rees; E. F. V. Scriven, 編. Comprehensive Heterocyclic Chemistry 11; Pergamon Press: Oxford, UK (1996)

C. Hansch; P. G. Sammes; J. B. Taylor, 編. Comprehensive Medicinal Chemistry; Pergamon Press

50

s : Oxford , UK (1990) がある。これらのそれぞれはその全体を参照によって本明細書に組み込む。

【 0109 】

加えて、合成法について繰り返される概説および関連トピックスとしては、Organic Reactions ; John Wiley : New York ; Organic Syntheses ; John Wiley : New York ; Reagents for Organic Synthesis : John Wiley : New York ; The Total Synthesis of Natural Products ; John Wiley : New York ; The Organic Chemistry of Drug Synthesis ; John Wiley : New York ; Annual Reports in Organic Synthesis ; Academic Press : San Diego CA ; および Methoden der Organischen Chemie (Houben - Weyl) ; Thieme : Stuttgart , Germany が挙げられる。さらに、合成変換のデータベースとしては、ケミカルアブストラクツが挙げられ、データベースのそれぞれは、その全体を参照によって本明細書に組み込み、CAS OnLineまたはSciFinder , Handbuch der Organischen Chemie (Beilstein) のいずれかを用いて検索することができ、およびSpotFireとREACCSを用いて検索することができる。

10

【 0110 】

20

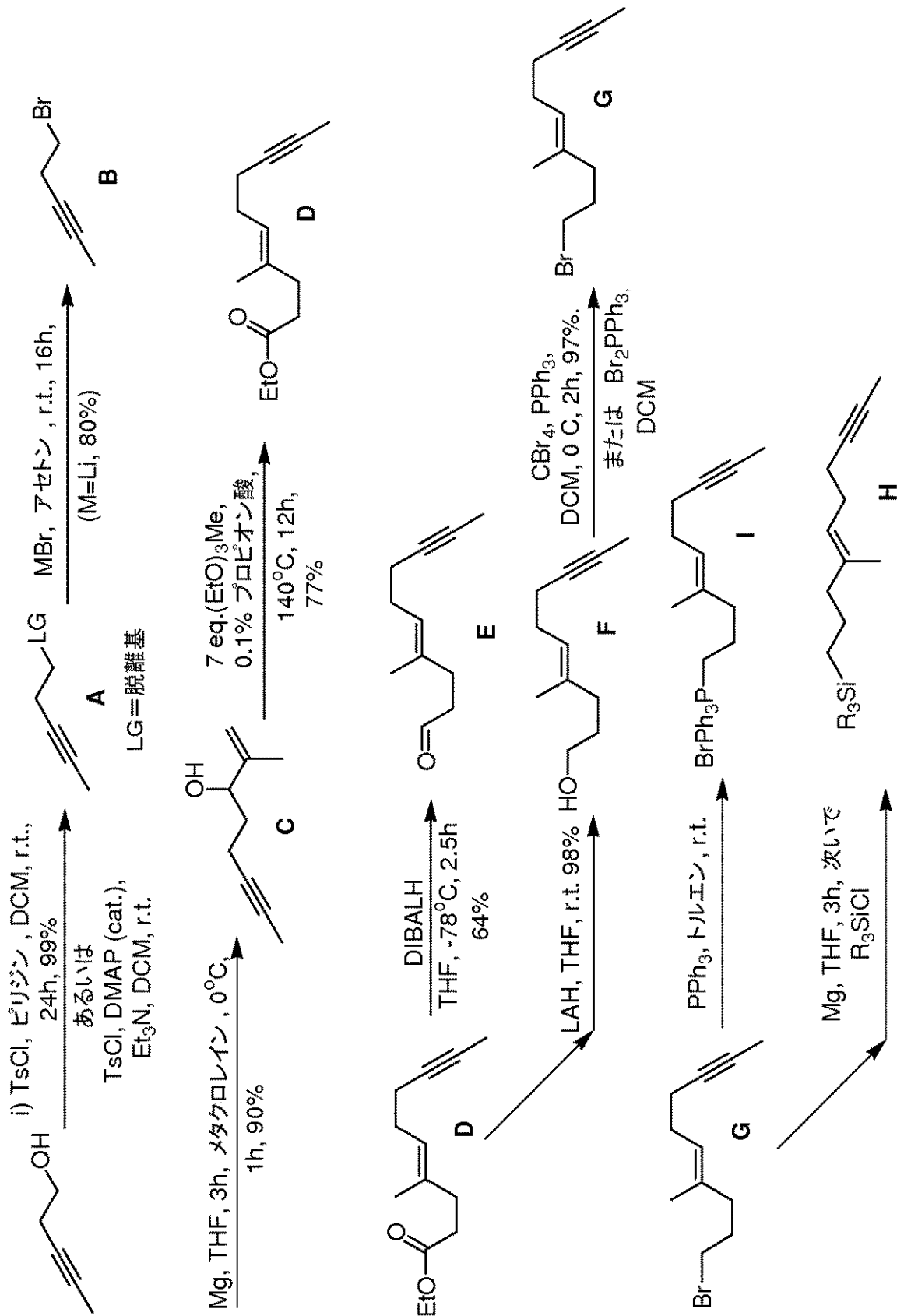
ent - プロゲステロンを作製する本発明の発明方法は、反応スキーム1 ~ 8 に例示する。本発明方法は、これまで知られている合成よりも、より効果的でかつコストが低い合成を可能にする、いくつかの中間体と反応方法を含む。

【 0111 】

スキーム1

【 0112 】

【化 3 6】



10

20

30

40

【0113】

スキーム 1 において、3 - ペンチン - 1 - オールを水酸基のトシル化によって、ペン
ト - 3 - イニル 4 - メチルベンゼンスルホナート (中間体 A) に変換する。次いで、中間

50

体 A のトシル基を臭素化して、5 - ブルモペンチン - 2 - イン (中間体 B) を形成する。グリニャール反応を介して中間体 B をメタクロレインと反応させて、2 - メチルオクト - 1 - エン - 6 - イン - 3 - オール (中間体 C) を生成する。中間体 C をトリメチルオルトアセタートと反応させて、(E) - エチル 4 - メチルデク - 4 - エン - 8 - イノアート (中間体 D) を生成する。

【 0 1 1 4 】

次に、中間体 D を還元して、(E) - 4 - メチルデク - 4 - エン - 8 - イナール (中間体 E) または (E) - 4 - メチルデク - 4 - エン - 8 - イン - 1 - オール (中間体 F) を形成し、これらのうちのいずれかを臭素化して、(E) - 10 - ブロモ - 7 - メチルデク - 6 - エン - 2 - イン (中間体 G) を形成する。

10

【 0 1 1 5 】

最終的に、中間体 G を反応させて、嵩高いリン酸基またはケイ素基を有する中間体、中間体 I または中間体 H を形成する。

【 0 1 1 6 】

スキーム 1 b

【 0 1 1 7 】

【 0 1 1 8 】



上記スキーム 1 の代替案として、中間体 H をスキーム 1 b に示すように調製してもよい。スキーム 1 b において、置換マロナートを生成するために、水素化ナトリウムの存在下で 1 - ブルモプト - 2 - インをジメチルマロナートと反応させることによって中間体 C を調製し、次いで中間体 C を塩化リチウム、続いてグリニャール試薬と反応させる。同様に、中間体 F のトシル化、続いて臭素化によって中間体 G を調製する。

【 0 1 1 9 】

以下のスキーム 2 に示す、合成の第 2 段階において、ケトンの二重結合の臭素化、続いてグリコール化を介して、メチルシクロペンテノンに *tert* - ブチルジメチル (3 - (7 - メチル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノン - 6 - エン - 6 - イル) プロポキシ) シラン (中間体 N) に変換する。

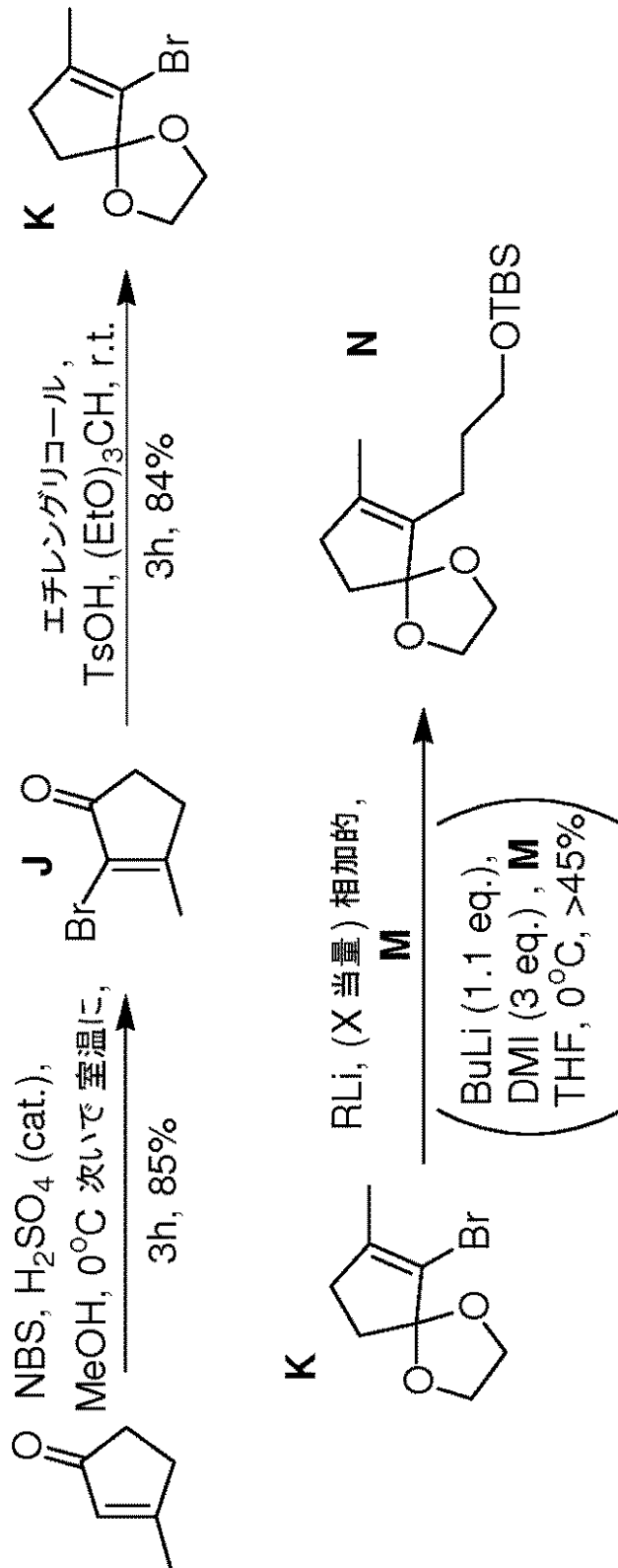
10

【 0 1 2 0 】

スキーム 2

【 0 1 2 1 】

【化 3 8】



【0122】

6 - プロモ - 7 - メチル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノン - 6 - エン (中間体 K) からの中間体 N への変換は、下記のスキーム 3 に示すように生成された t e r t - プチル (3 - ヨードプロポキシ) ジメチルシラン (中間体 M) を利用する。

【0123】

スキーム 3

【0124】

10

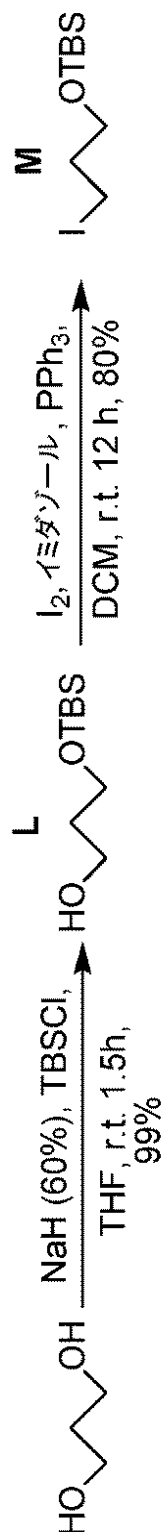
20

30

40

50

【化 3 9】



10

20

30

40

【 0 1 2 5】

スキーム 3 において、1,3-プロパンジオールを塩化tert-ブチルジメチルシリルと反応させ、続いてヨウ素と反応させて、tert-ブチル(3-ヨードプロポキシ)ジメチルシラン(中間体 M)を生成する。

【 0 1 2 6】

化合物 N も、下記のスキーム 4 に示す代替調製を用いて調製してもよい。

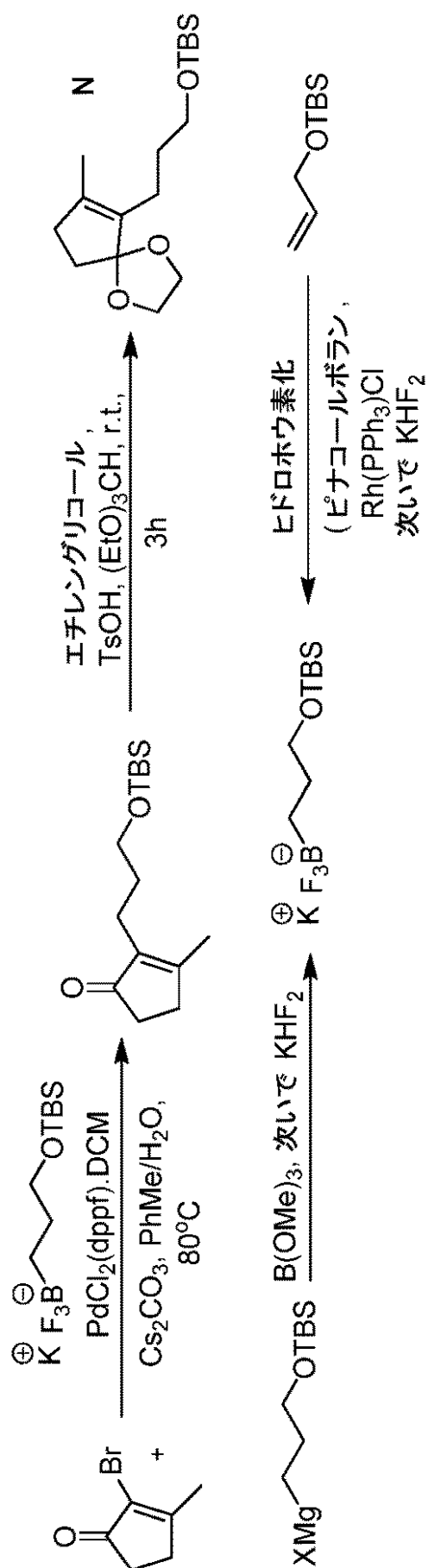
【 0 1 2 7】

スキーム 4

50

【 0 1 2 8 】

【 化 4 0 】



10

20

30

40

50

【0129】

スキーム4において、ホウ素試薬 (Molander, G. A.; Ham, J.; Seapy, D. G. Tetrahedron, 2007, 63, 768-775 を参照されたい) を用いて臭素基をプロピルシラン基に変換することによって、2-ブロモメチルシクロペンテノン *tert*-ブチルジメチル(3-(7-メチル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノン-6-エン-6-イル)プロボキシ)シラン(中間体N)に変換し、これにケトンのグリコール化が続く。

【0130】

下記に示すスキーム5において、中間体Nをヒドロキシル中間体(中間体O)に変換する。次いで、中間体Oを以下の3つの中間体の一つに変換する：3-(7-メチル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノン-6-エン-6-イル)プロパナール(中間体S)、または嵩高いリン酸基もしくはケイ素基を有する中間体、中間体Qまたは中間体R。これらのそれぞれは反応の次の段階で利用してもよい。

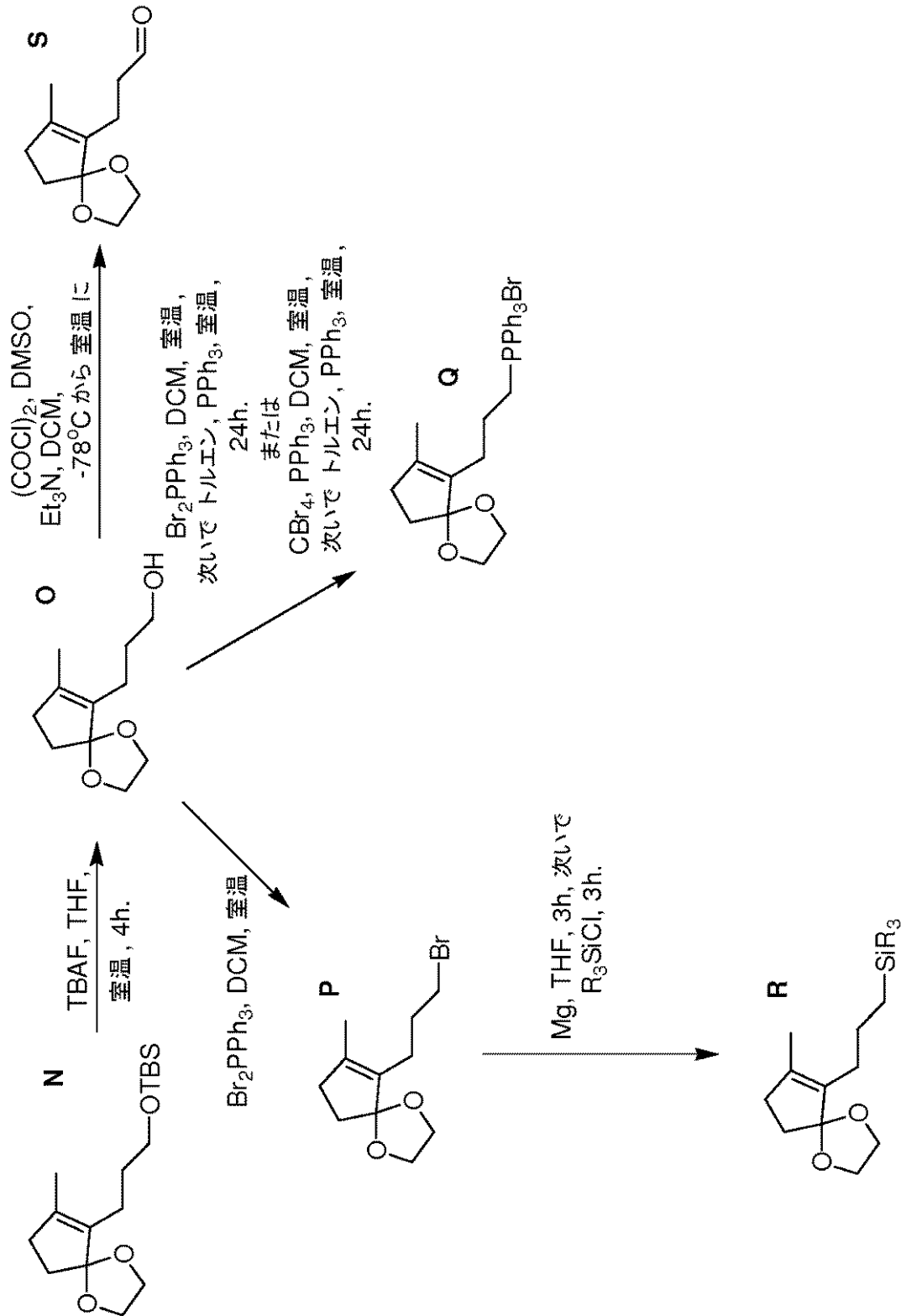
10

【0131】

スキーム5

【0132】

【化 4 1】



【 0 1 3 3 】

下記に示すスキーム 6 において、3 - メチル - 2 - ((3 E 、 7 E) - 7 - メチルトリデカ - 3 , 7 - ジエン - 1 1 - イニル) シクロペント - 2 - エノン (中間体 T) は、2 つの反応アプローチのうちの 1 つで生成してもよい。

【 0 1 3 4 】

スキーム 6

【 0 1 3 5 】

10

20

30

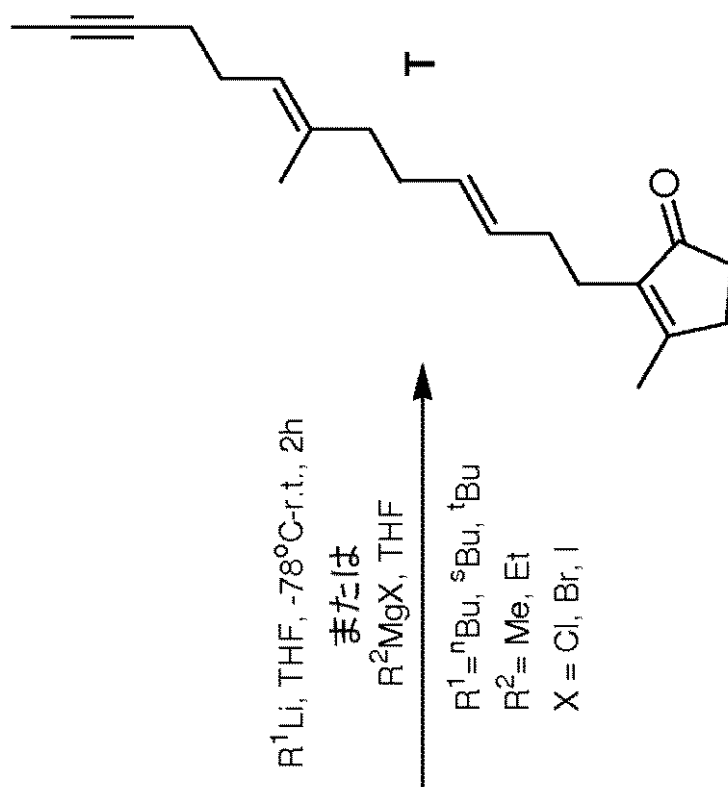
40

50

ピーターソン・アプローチ

【 0 1 3 6 】

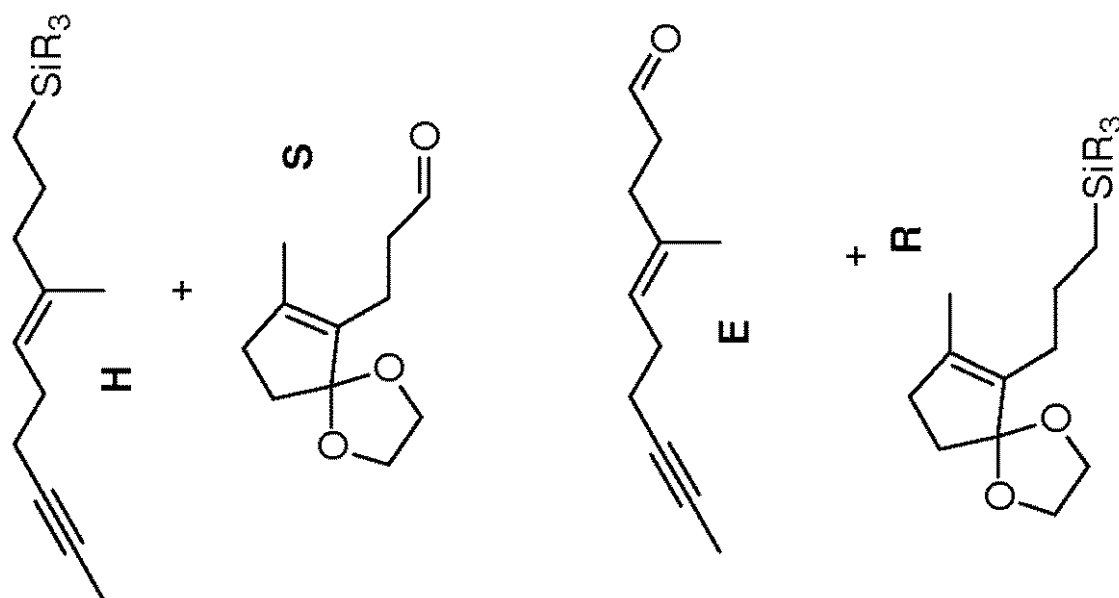
【 化 4 2 】



10

20

30



40

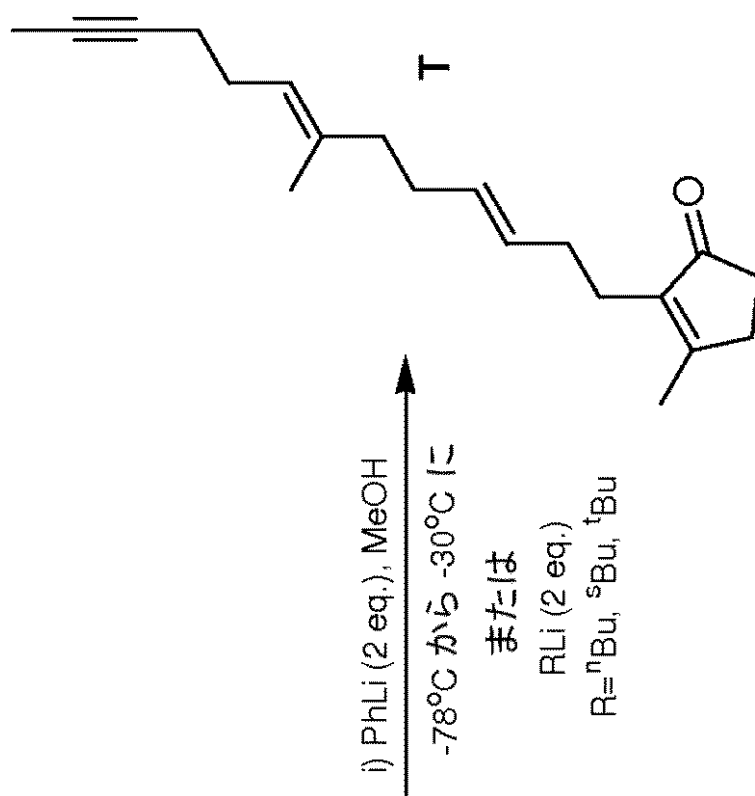
【 0 1 3 7 】

ウィッティヒ・アプローチ

【 0 1 3 8 】

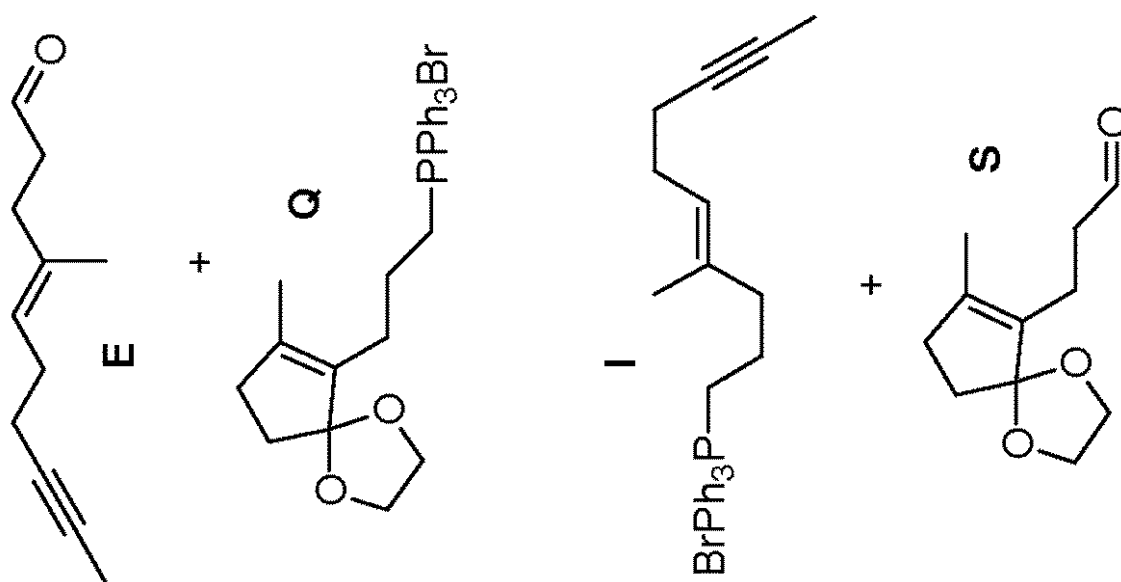
50

【化 4 3】



10

20



30

40

【 0 1 3 9 】

その全体を参照によって本明細書に組み込んでいる、ピーターソン・アプローチ (W. Adam, C. M. Ortega-Schulte, Synlett, 2003, 414-416 および A. Barbero, Y. Blanco, C. Garcia, Synthesis, 2000, 1223-1228) において、中間体 H と S または中間体 E と

50

Rをs - ブチルリチウムの存在下で反応させて、中間体Tを生成する。これは、プロゲステロンの合成における新しい方法を表している。

【0140】

その全体を参照によって本明細書に組み込んでいる、ウィッティヒ・アプローチ (Johnson, W. S. ; Gravesstock, M. B. ; McCarry, B. E. J. Am. Chem. Soc. , 1971, 93, 4332) において、中間体EとQまたは中間体IとSをフェニルリチウムの存在下で反応させて、中間体Tを生成する。

【0141】

下記のスキーム7に示す、合成の最終段階において、中間体Tを環化させて、
1 - ((1 R , 3 a R , 3 b R , 8 a S , 8 b R , 1 0 a R) - 6 , 8 a , 1 0 a - トリ
メチル - 1 , 2 , 3 , 3 a , 3 b , 4 , 5 , 7 , 8 , 8 a , 8 b , 9 , 1 0 , 1 0 a -
テトラデカヒドロジシクロペンタ [a , f] ナフタレン - 1 - イル) エタノンと、1 -
((1 S , 3 a S , 3 b S , 8 a R , 8 b S , 1 0 a S) - 6 , 8 a , 1 0 a - トリメチ
ル 1 - 1 , 2 , 3 , 3 a , 3 b , 4 , 5 , 7 , 8 , 8 a , 8 b , 9 , 1 0 , 1 0 a - テト
ラデカヒドロジシクロペンタ [a , f] ナフタレン - 1 - イル) エタン - 1 - オンのラセ
ミ混合物を形成する (中間体U、1 エナンチオマーを示す) 。

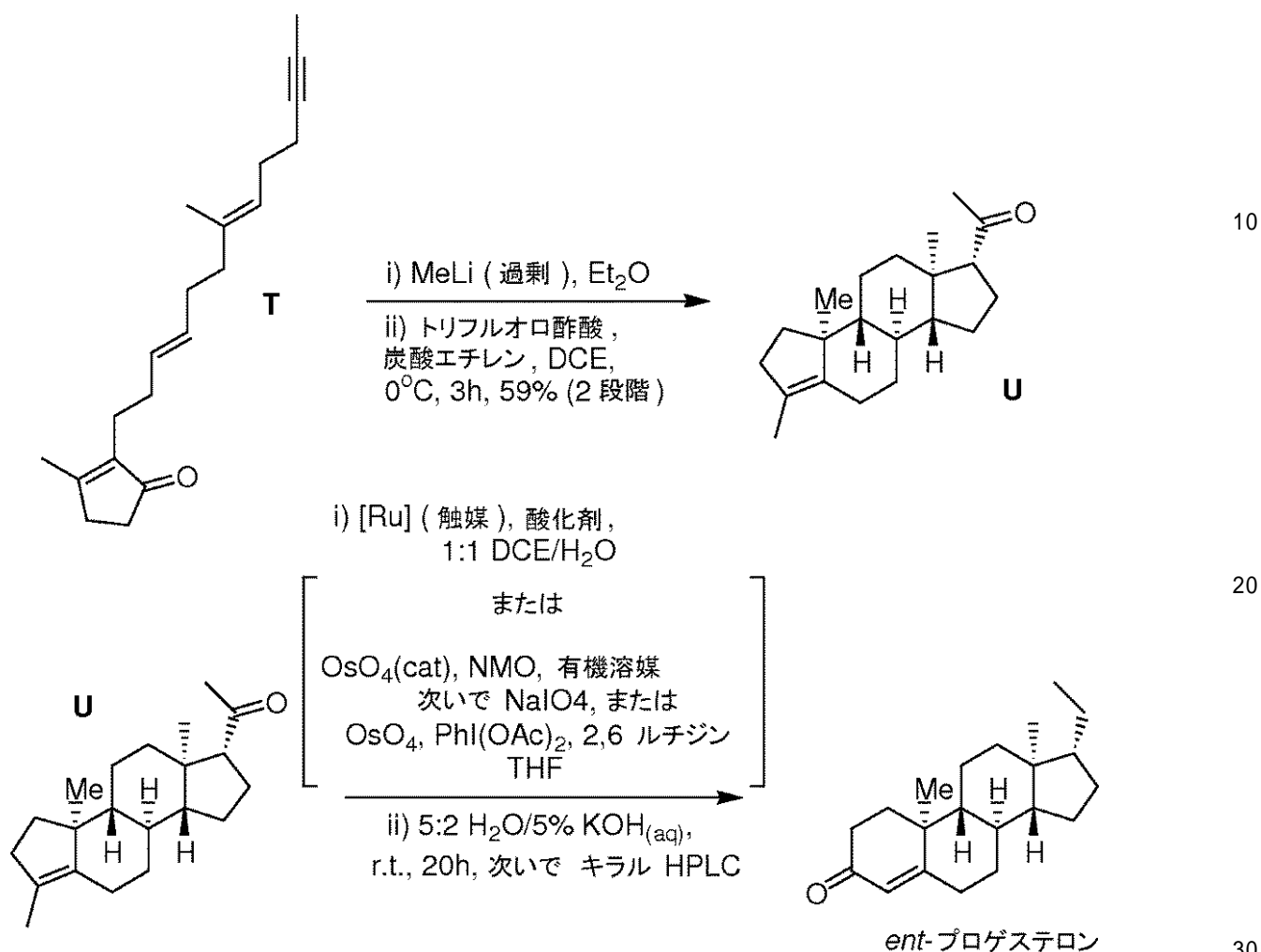
10

【0142】

スキーム7

【0143】

【化 4 4】



【0144】

次いで、触媒量の塩化ルテニウム(III)および過ヨウ素酸ナトリウムの存在下で、ジクロロエタン中で中間体Uを反応させ、続いて水に溶解させた水酸化カリウムで処理して、最終キラル生成物のent-プロゲステロンを形成する。

【0145】

上述のように、エナンチオマー濃縮ent-プロゲステロンは、エナンチオマーの分離、すなわちラセミ中間体またはラセミ体プロゲステロンのいずれかによって得ることができる。このように、本発明はさらに、ラセミ体プロゲステロンからent-プロゲステロンを単離することによってent-プロゲステロンを調製する方法を可能とみなす。本発明は、エナンチオマー濃縮中間体（例えば、本明細書で開示した中間体U）を反応させ、次いで1または複数の反応段階を介してエナンチオマー濃縮中間体を転換させてent-プロゲステロンを調製することも可能とみなす。

【0146】

ラセミ混合物からのエナンチオマー濃縮化合物、例えば、中間体またはプロゲステロンの分離は、種々の方法により実行することができ、その一部は当技術分野で既知である。例えば、キラル高速液体クロマトグラフィ(HPLC)を用いて、エナンチオマーを分離することができる。キラルHPLCに適したキラル固定相を有するHPLCカラムは、市

販されている。あるいは、エナンチオマーは、諸方法、例えば (i) キラル物質による再結晶化または錯体化、(ii) キラル補助剤による誘導体化とジアステレオマーの分離、それに続くキラル補助剤の切断とエナンチオマーの回収、(iii) 1つのエナンチオマーを修飾するが、他のエナンチオマーを実質的に変化させずに残す、エナンチオマー濃縮試薬、例えば、酵素または酸化試薬のキラル還元剤での選択反応による分割、それに続く所望のエナンチオマーの分離によって分離させてもよい。

【0147】

本発明以前の方法は、中間体Uからのent-プロゲステロンの調製は、危険で高コストのオゾン分解段階の使用が必要であった。本発明の発明方法は、容易に利用できる材料を利用して、約>98%の純度を有する化合物をもたらす。

10

【実施例】

【0148】

略語および頭字語

当業者の有機化学者によって用いられている略語の総合的なリストは、The ACS Style Guide (第3版) または the Guidelines for Authors for the Journal of Organic Chemistry に記載されている。前記リストに含まれる略語および当業者の有機化学者によって利用される略語のすべては、参照によって本明細書に組み込む。本発明のために、化学元素は、Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 第67版, 1986-87の周期表に従って同一であるとし、それぞれはその全体を参照によって本明細書に組み込む。

20

【0149】

より詳しくは、下記の略語が本開示全体を通じて用いられるとき、その略語は下記の意味を有する：

atm	雰囲気	
brs	ブロードー重項	
Buchi	ロータリーエバポレーター (登録商標) BUCHI	
hnik AG		
C	摂氏	
CDCl ₃	重水素化トリクロロメタン	30
Celite	珪藻土濾過剤 セライト (登録商標) Celite Corp.	
d	二重項	
dd	二重二重項	
DIBAL-H	水素化ジイソブチルアルミニウム	
DCM	ジクロロメタン	
DMI	ジメチル-2-イミダゾリジノン	
g	グラム	
h	時間、複数時間	
¹ H NMR	プロトン核磁気共鳴	
HPLC	高速液体クロマトグラフィ	40
J	結合定数 (NMR分光分析法)	
L	リットル	
LAH	水素化アルミニウムリチウム	
LG	脱離基	
M	モル L - 1 (モル)	
m	多重項	
MHz	メガヘルツ	
min	分、複数分	
mL	ミリリットル	
μM	マイクロモル	50

m o l	モル
M S	質量スペクトル、質量分析
m / z	質量電荷比
N	当量 L - 1 (規定濃度)
N B S	N - プロモスクシンイミド
N M O	N - メチルモルホリン - N - オキシド
N M R	核磁気共鳴
p H	水素イオン濃度の負の対数
q	四分体
R B F	丸底フラスコ
r . t .	室温
R T	持続時間 (H P L C)
r t	室温
s	一重項
t	三重項
T H F	テトラヒドロフラン
T L C	薄層クロマトグラフィ
T s C l	トシルクロリド

10

【 0 1 5 0 】

以下の実施例で報告したパーセンテージ収率は、最も低いモル量で用いる出発成分に基づく。空気および水分に感度の良い液剤および溶液剤は、シリンジまたはカニユーレで移し、ゴム隔膜を通して反応器に導入する。商業用の試薬と溶媒は、さらに精製せずに用いる。「減圧下で濃縮」という用語は、B u c h i ロータリーエバポレーターを 1 5 m m H g で用いることを指す。すべての温度は、摂氏温度 () で訂正せずに報告する。薄層クロマトグラフィ (T L C) は、シリカゲル 6 0 A F - 2 5 4 2 5 0 μ m をプレコートしたガラスプレート上で行う。本発明の化合物の構造は、下記の手法のうちの 1 または複数を用いて確認する。

20

【 0 1 5 1 】

N M R

下記の手法で示すとき、N M R スペクトルは各化合物に対して得られる。得られた N M R スペクトルは、示した構造と整合していた。ルーチンの一次元 N M R 分光分析は、3 0 0 M H z または 5 0 0 M H z のいずれかの V a r i a n (登録商標) M e r c u r y - p l u s スペクトロメーターで行った。試料は、重水素化溶媒に溶解させた。化学シフトは p p m スケールで記録し、例えば、¹H スペクトルの場合、D M S O - d 6 について 2 . 4 9 p p m、C D 3 C N については 1 . 9 3 p p m、C D 3 O D については 3 . 3 0 p p m、C D 2 C l 2 については 5 . 3 2 p p m および C D C l 3 については 7 . 2 6 p p m と適切な溶媒信号にリファレンスを付けた。

30

【 0 1 5 2 】

材料

すべての反応では V W R D y a s t i r マグネチックスターラーを用いる。特に明記しない限り、P y r e x (登録商標) ブランドのガラス製品を用いる。実験の後処理で使用する化学物質および溶媒は、特に明記しない限り S i g m a A l d r i c h、F i s h e r S c i e n t i f i c または E M D から購入し、使用した溶媒は、互いに交換できるように用いられる 2 つのグレードを有する A C S または H P L C のいずれかのグレードである。T L C 分析のために、シリカ 6 0 ゲルをコートしたガラス T L C プレートは、E M D から購入する。

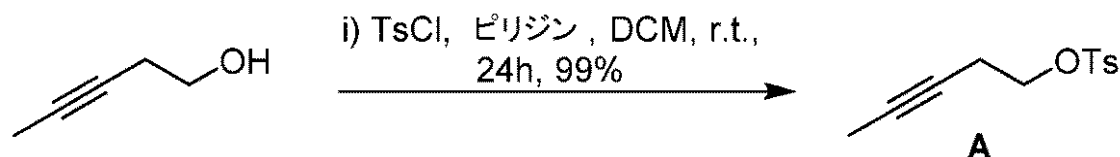
40

【 0 1 5 3 】

中間体 A の合成

【 0 1 5 4 】

【化 4 5】



10

【0155】

化合物 A は、Battenberg, O. A.; Nodwell, M. B.; Sieber, S. A. J. Org. Chem., 2011, 76, 6075 - 6087 の方法によって調製した。アルゴン雰囲気下で、スターラーバーを備えた乾いた 1 L 丸底フラスコ (RBF) に、ACS グレードのジクロロメタン (DCM) (Fisher Chemicals) を 250 mL、200 mmol の 3 - ペンチン - 1 - オール (Sigma - Aldrich) を 18.5 mL、400 mmol の塩化トルエンシルホニル (TsCl) を 76 g、およびピリジン (Fisher Chemicals) を 45 mL、順に加えた。次いで、反応混合物を 18 時間攪拌し、薄層クロマトグラフィ (TLC) でモニターした。反応が完了したことを TLC 分析が示した後、飽和硫酸銅水溶液 200 mL で反応混合物をクエンチさせた。二相混合物を勢いよく振盪し、次いで 1 L 分液漏斗を用いて分離した。有機相を収集し、水相をさらに、75 mL の DCM を 2 度用いて抽出した。次いで、混合した有機相を炭酸水素ナトリウム (NaHCO₃) で洗浄し、水層を分離し、以前の通り 75 mL の DCM を 2 度用いて抽出した。混合した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、250 mL の焼結式漏斗を通して 1 L の RBF に濾過する。濾過した残渣をさらに 100 mL の DCM 用いて洗浄し、RBF に収集した溶液をロータリーエバポレーター (Buchi) 上、真空下で還元して、透明な油として化合物 A を得た。重水素化クロロホルム (CDCl₃) 中のプロトン核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、これまでに報告されたデータに合致した。(Fang, F.; Vogel, M.; Hines, J. V.; Bergmeier, S. C.; Org. Biomol. Chem., 2012, 10, 3080 - 3091 を参照されたい。)

20

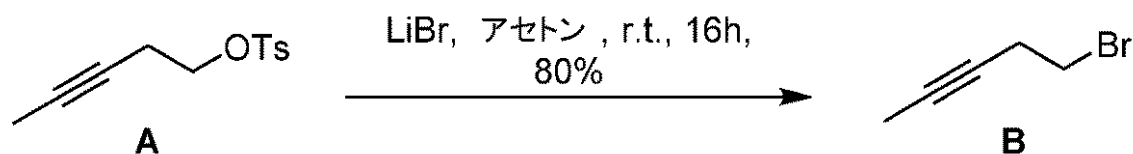
30

【0156】

中間体 B の合成

【0157】

【化 4 6】



40

【0158】

50

化合物Bは、Snider, B. B.; Kirk, T. C.; J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 2364-2368の方法によって調製した。アルゴン雰囲気下で、スターラーバーを備えた乾いた500 mLのRBFに、ACSグレードのアセトン(Fisher Chemicals)を200 mLと200 mmolの化合物Aを48 g加えた。溶液を勢いよく攪拌し、次いで氷浴で0℃まで冷却し、その後臭化リチウム35 gを5分かけて少しずつ加えた。さらに10分後に氷浴を取り除き、反応を室温まで昇温させ、さらに24時間攪拌した。反応が完了したことをTLC分析が示した後、反応混合物をヘキサン(EMI)200 mLで希釈し、希釈混合物は1インチのセライトプラグ(Sigma-Aldrich)を備えた250 mLの焼結式漏斗を通して500 mLのRBFに濾過した。次いで、収集した濾液をロータリーエバポレーター(Buchi)上、真空下で還元して、透明な油として化合物Bを得た。白色の沈殿物が存在する場合、この粗生成物をヘキサンに再溶解させ、後処理手法を繰り返した。CDCl₃中のプロトン核磁気共鳴(NMR)スペクトルは、これまでに報告されたデータに合致した。(Lubell, W. D.; Jamison, T. F.; Rapoport, H. J. Org. Chem., 1990, 55, 3511-3522を参照されたい。)

10

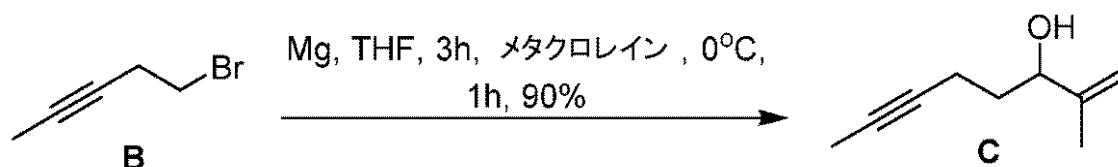
【0159】

中間体Cの合成

【0160】

【化47】

20



30

【0161】

化合物Cは、Johnson, W. S.; Gravestock, M. B.; McCarry, B. E. J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 4332-4334の方法によって調製した。アルゴン雰囲気下で、スターラーバーを備えた乾いた500 mLのRBFに、蒸留THFを120 mL、続いて31 mmolの削り状マグネシウム(Sigma Aldrich)を0.62 g加え、次いでこの混合物を室温で勢いよく攪拌した。化合物B(4.41 g、30 mmol)をシリンジで一度にフラスコに加え、反応混合物を室温で、3時間、すなわちマグネシウムがほとんど消費されるまで攪拌し、その後反応混合物を氷浴で0℃まで冷却した。その間、別の乾いた25 mLのRBFに、蒸留THF 10 mLに溶解させた31 mmolのメタクロレイン2.56 mLを氷浴で0℃まで冷却した。次いで、メタクロレイン溶液をカニューレでグリニャール溶液に10分かけて加えた。次いで、反応混合物を室温まで昇温させて、1時間放置しておいた。その後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液75 mLでクエンチさせ、酢酸エチル150 mLで希釈した。勢いよく振盪して、次いで二相混合物を分液漏斗で分離し、水相をさらに、75 mLの酢酸エチルを2度用いて抽出した。次いで、混合した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で100 mL焼結式漏斗を用い1インチのセライトプラグと1インチのフラッシュシリカ(シリカゲル60、EMD)を通して1 LのRBFに濾過し、硫酸ナトリウム残渣はさらに75 mLの酢酸エチルを用いて洗浄した。次いで収集した溶液は、Buchiロータリーエバポレーター上、真空下で還元して、90%収率で、>95%純度の淡黄色の油として化合物Cを得た。CDCl₃中のプロトン核磁気共鳴ス

40

50

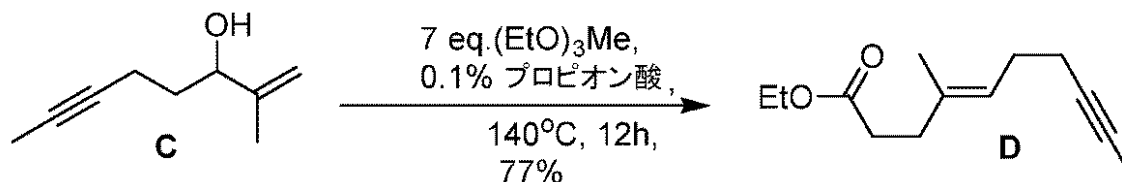
ペクトルは、これまでに報告されたデータに一致した。(Apparu, M.; Barreille, M. Bulletin de la Societe Chimique de France, 1983, 3-4, Pt. 2, 83-86を参照されたい。)

【0162】

中間体 D の合成

【0163】

【化48】



10

【0164】

化合物 D は、Johnson, W. S.; Gravestock, M. B.; McCarry, B. E. J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 4332-4334の方法によって調製した。アルゴン雰囲気下で、スターラーバーを備えた乾いた150 mLのRBFに、7モル当量のトリメチルオルトアセテート(Sigma-Aldrich)に溶解した30 mmolの化合物 C 4.14 gの溶液をシリジンで加え、続いてプロピオン酸(Sigma-Aldrich) 1モル%を加えた。反応器には、還流冷却器が取り付けられており、次いで、1200 mLのInstatherm(登録商標)油浴を用いてこの混合物を加熱して12時間還流させた。次いで、反応混合物を油浴から取り出し、室温まで冷却させておいた。粗生成混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(100 mL)で洗浄し、水相を1 Lの分液漏斗で取り除き、さらに100 mLの酢酸エチルを用いて抽出し、続いて生成混合物と混合させ、次いでBuchiロータリーエバポレーター上、真空下で還元させた。減圧下、短工程蒸留による精製で、71%収率で、>95純度の化合物 D を得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): δ 5.19 (tq, J = 6.8, 1.2, 1H), 4.10 (q, J = 7.2, 2H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.32-2.27 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 4H), 1.76 (t, J = 2.4, 3H), 1.61 (bs, 3H), 1.23 (t, J = 7.10, 3H)。

20

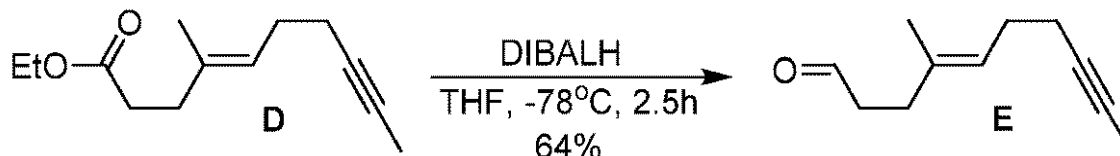
30

【0165】

中間体 E の合成

【0166】

【化49】



40

50

【0167】

化合物Eは、Johnson, W. S.; Gravestock, M. B.; McCarry, B. E. J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 4332-4334の方法によって調製した。アルゴン雰囲気下で、スターラーバーを備えた乾いた150 mLのRBFに、蒸留THFを50 mL、10 mmolの化合物Dを2.08 g加え、次いでこの混合物をドライアイス/アセトン浴中で-78℃まで冷却した。15分後に、THFに溶解した12 mmolの水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL-H) 1 M溶液12 mLを10分かけて加え、次いで、反応混合物を2.5時間、撹拌させておいた。次いで、5 mLのメタノールを用いて-78℃で、反応混合物を10分かけてクエンチさせ、次いで室温まで昇温させ、水を20 mL加えた。反応混合物は、酢酸エチルを100 mL用いて1 Lの分液漏斗で抽出し、水相をさらに50 mLの酢酸エチルを2度用いて抽出し、混合した抽出物を100 gの硫酸ナトリウムで乾燥させ、Buchiiロータリーエバポレーター上、真空下で還元して、淡黄色油として粗生成物、化合物Eを得た。フラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカゲル60、EMD、10:1のヘキサン/酢酸エチル)による精製で、64%収率で、>95%純度の透明な油として化合物Eを得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ = 9.75 (t, J = 1.8, 1H), 5.20 (m, 1H), 2.52 (tm, J = 7.5, 2H), 2.32 (t, J = 7.5, 2H), 2.22 - 2.07 (m, 4H), 1.76 (t, J = 2.4, 3H), 1.62 (bs, 3H)。

10

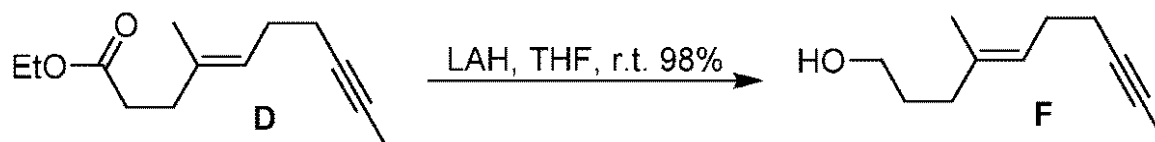
20

【0168】

中間体Fの合成

【0169】

【化50】



30

【0170】

化合物Fは、Johnson, W. S.; Gravestock, M. B.; McCarry, B. E. J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 4332-4334の方法によって調製した。アルゴン雰囲気下で、スターラーバーを備えた乾いた1 LのRBFに、エーテルを250 mL、続いて90 mmolの水素化アルミニウムリチウム(LAH, Sigma-Aldrich)を3.42 g加えた。混合物は、氷浴で0℃まで冷却し、15分後に、50 mLのエーテルに溶解した化合物D(9.0 g、45 mmol)を10分かけて加えた。さらに1時間後、すなわち反応が完了したことをTLC分析が示したとき、10重量%の水酸化ナトリウム水溶液100 mLを用いて、反応を5分かけてクエンチさせ、次いで水50 mLを加えて室温にした。反応混合物は、100 mLの酢酸エチルを用いて抽出し、次いで1 Lの分液漏斗を用いて水相をさらに酢酸エチル(2 x 100 mL)で抽出した。混合した有機相を50 gの硫酸ナトリウムで乾燥させ、100 mLの焼結式漏斗を通して濾過し、ロータリーエバポレーター(Buchii)上、真空下で還元して透明な油として粗生成物、化合物Fを得た。フラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカゲル60、EMD、5:1のヘキサン/酢酸エチル)による精製で、92%収率で、>95%純度の透明な油として化合物Fを得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): δ = 5.22 (t, J = 6.8, 1H), 3.64 (t, J = 6.4, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 4H), 2.08 (t, J = 7.5, 2H), 1.77

40

50

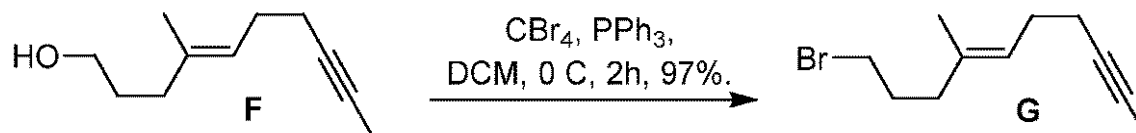
(bs, 3H), 1.68 (tt, J = 6.9, 6.9, 2H), 1.63 (s, 3H)。

【0171】

中間体 G の合成

【0172】

【化51】



10

【0173】

化合物 G は、Baughman, T. W.; Sworen, J. C.; Wagener, K. B. *Tetrahedron*, 2004, 60, 10943 - 10948 の方法によって調製した。アルゴン雰囲気下で、スターラーバーを備えた乾いた RBF に、DCM を 35 mL、続いて四臭化炭素 (Sigma-Aldrich) を 3.88 g およびトリフェニルホスフィン (Sigma-Aldrich) を 2.56 g 加えた。反応混合物は、氷浴で 0 °C まで冷却し、15 分後に、10 mL の DCM に溶解した化合物 F 1.06 g を 5 分かけて加えた。さらに 2 時間後、すなわち反応が完了したことを TLC 分析が示したとき、反応混合物を 100 mL のヘキサンで希釈し、100 mL の焼結式漏斗を用い 1 インチのセライトを通して 500 mL の RBF に濾過した。溶液は、Buchi ロータリーエバポレーター上、真空下で還元して、透明な油として化合物 G を得た。白色の沈殿物が存在する場合、この粗生成物をヘキサンに再溶解させ、1 インチのフラッシュシリカ (シリカゲル 60、EMD) 上 1 インチのセライトプラグを通して濾過し、真空下で還元し、97% 収率で、> 95% 純度の透明な油として化合物 G を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.21 (t, J = 6.8, 1H), 3.38 (t, J = 6.8, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 6H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.77 (bs, 3H), 1.61 (s, 3H)。

20

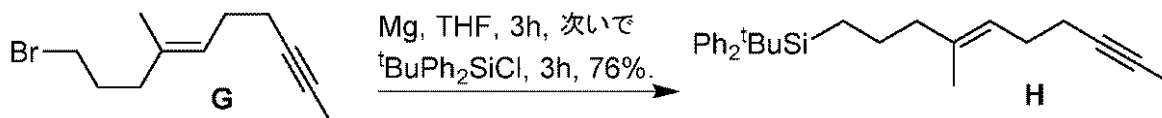
30

【0174】

中間体 H の合成

【0175】

【化52】



40

【0176】

化合物 H は、Dixon, T. A.; Steele, K. P.; Weber, W. P. J. *Organomet. Chem.* 1982, 231, 299 - 305 の方法によって調製した。アルゴン雰囲気下で、スターラーバーを備えた乾いた 100 mL の RBF に

50

、蒸留THFを20 mL、続いて削り状マグネシウム(Sigma-Aldrich)を50 mg 加え、次いでこの混合物を室温で勢いよく撹拌した。5 mLの蒸留THFに溶解した化合物G(0.46 g、2 mmol)をシリンジで一度にフラスコに加え、反応混合物を室温で3時間、すなわちほとんどのマグネシウムが消費されるまで、撹拌した。その後、5 mLの蒸留THFに溶解した2 mmolの塩化tert-ブチルジフェニルシリル0.5 mLをシリンジで一度に加え、室温でさらに3時間、反応を撹拌させておいた。反応混合物は、続いて50 mLの飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチさせ、100 mLの酢酸エチルで希釈し、次いで分液漏斗に移した。勢いよく振盪してから、二相混合物を分液漏斗で分離し、水相をさらに、50 mLの酢酸エチルを2度用いて抽出した。次いで、混合した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で、100 mLの焼結式漏斗を用い1インチのセライトプラグと1インチのフラッシュシリカ(シリカゲル60、EMD)を通して500 mLのRBFに濾過し、硫酸ナトリウム残渣をさらに50 mLの酢酸エチルを用いて洗浄した。次いで、収集した溶液をBuchロータリーエバポレーター上、真空下で還元して、透明な油として粗生成物、化合物Hを得た。フラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカゲル60、EMD、ヘキサン)による精製で、76%収率で、>95%純度の透明な油として化合物Hを得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃):

= 7.79 - 7.73 (m, 4H), 7.49 - 7.36 (m, 6H), 5.16 (t, J = 6.3, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 4H), 1.96 (t, J = 7.5, 2H), 1.78 (t, J = 2.4, 3H), 1.60 (bs, 3H), 1.48 - 1.33 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 0.87 (t, J = 7.2, 2H)。

10

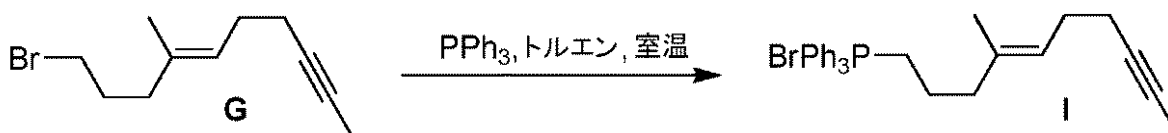
20

【0177】

中間体Iの合成

【0178】

【化53】



30

【0179】

化合物Iは、Byrne, P. A.; Gilheany, D. G. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, 9225 - 9239の方法を応用して調製することができる。アルゴン雰囲気下で、乾いた250 mLのRBFに、蒸留トルエンを100 mL、続いて10 mmolの化合物Gを2.28 gと20 mmolのトリフェニルホスフィン(Sigma-Aldrich)を5.27 g 加え、次いで反応混合物を室温で撹拌し、TLC分析によってモニターする。完了後、反応混合物をBuchロータリーエバポレーター上、真空下で還元する。残渣は、5:1のヘキサン/酢酸エチルに溶解し、フラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカゲル60、EMD、ヘキサン)で精製し、白色固体になると予想される、化合物Iを得る。

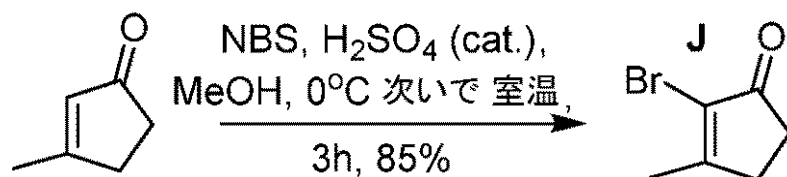
40

【0180】

中間体Jの合成

【0181】

【化 5 4】



10

【0182】

化合物 J は、Bliese, M.; Cristiano, D.; Tsanaktsidis, J. Aust. J. Chem., 1997, 50, 1043 - 1045 の方法によって調製した。アルゴン雰囲気下で、スターラーバーを備えた乾いた 1 L の RBF に、メタノール (Aldrich、HPLC グレード) を 60 mL、続いて 10 mmol の 3-メチルシクロペンテノン を 0.99 mL と 9.9 mmol の N-ブロモスクシンイミド を 1.762 g 加えた。反応混合物は、氷浴で 15 分かけて、0 °C まで冷却し、その後、濃縮硫酸 (0.2 当量) を加え、反応混合物を 3 時間、攪拌し、この時間内に室温まで昇温させた。続いて、飽和炭酸水素ナトリウムを 50 mL と DCM を 40 mL 加え、混合物を分液漏斗に移した。勢いよく振盪し、次いで、二相混合物を分離し、水相をさらに、50 mL の DCM を 2 度用いて抽出した。次いで、混合した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で、100 mL の焼結式漏斗で 1 インチのセライトプラグと 1 インチのフラッシュシリカ (シリカゲル 60、EMD) を通して 500 mL の RBF に濾過し、硫酸ナトリウム残渣をさらに 50 mL の DCM を用いて洗浄した。次いで、収集した溶液を Buchi ローターエバポレーター上、真空下で還元して、淡黄色の固体として粗生成物、化合物 J を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカゲル 60、EMD、ヘキサン) による精製で、85% 収率で、>98% 純度のクリーム色の結晶として化合物 J を得た。CDCl₃ 中の ¹H NMR スペクトルは、これまでに報告されたデータに一致した。(Bliese, M.; Cristiano, D.; Tsanaktsidis, J. Aust. J. Chem., 1997, 50, 1043 - 1045 を参照されたい。)

20

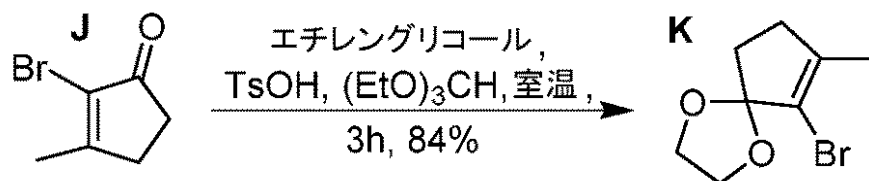
30

【0183】

中間体 K の合成

【0184】

【化 5 5】



40

【0185】

化合物 K は、Richter, A.; Hedberg, C.; Waldmann, H. J. Org. Chem., 2011, 76, 6694 - 6702 の方法によって調製した。アルゴン雰囲気下で、スターラーバーを備えた 500 mL の RBF に、トリメチルオ

50

ルトアセタート (Aldrich) を 200 mL、40 mmol の化合物 J を 7.8 g および 0.2 mmol の p - トルエンスルホン酸を 38 mg 加えた。反応混合物を室温で 3 時間、すなわち反応が完了したことを TLC 分析が示すまで攪拌し、生成物を真空下で蒸留して、透明な油として化合物 K を得た。これを冷却して、88 % 収率で、> 96 % 純度の白色固体に凝固させた。CDCl₃ 中の ¹H NMR スペクトルは、これまでに報告されたデータに一致した。(Richter, A.; Hedberg, C.; Waldmann, H. J. Org. Chem., 2011, 76, 6694 - 6702 を参照されたい。)

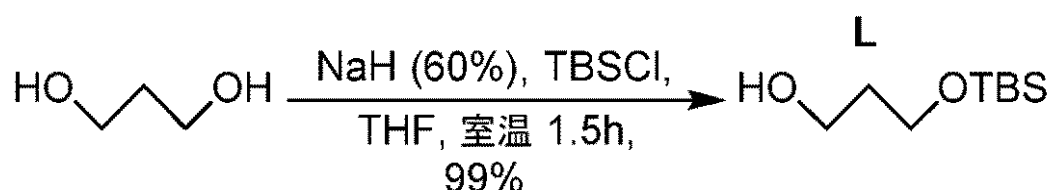
【0186】

中間体 L の合成

10

【0187】

【化56】



20

【0188】

化合物 L は、McDougal, P. G.; Rico, J. G.; Oh, Y. - I.; Condon, B. J. Org. Chem., 1986, 51, 3388 - 3390 の手法によって調製した。アルゴン雰囲気下、室温で、乾いた 250 mL の RBF に、蒸留 THF を 100 mL と、水素化ナトリウム (60%、鉱油に分散; Aldrich) 2.1 g を加えた。混合物を勢いよく攪拌し、1, 3 - プロパンジオール (4.0 g、50 mmol; Aldrich) をシリンジで 10 分かけて加えた。反応混合物を 45 分間攪拌させて、塩化 tert - ブチルジメチルシリル (7.9 g、52.7 mmol; Aldrich) を 5 分かけて少しずつ加えた。次いで、反応混合物を室温でさらに 45 分間攪拌させてから、20 mL の炭酸ナトリウム水溶液でゆっくりとクエンチさせた。次いで、この混合物を分液漏斗に移した。勢いよく振盪させてから、二相混合物を分離し、水相をさらに、50 mL のエーテルを 2 度用いて抽出した。次いで、混合した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で、100 mL の焼結式漏斗を用い 1 インチのセライトプラグと 1 インチのフラッシュシリカ (シリカゲル 60、EMD) を通して 500 mL の RBF に濾過し、硫酸ナトリウム残渣をさらに 50 mL のエーテルを用いて洗浄した。次いで、収集した溶液を Buchi ロータリーエバポレーター上、真空下で還元して、99 % 収率で、> 95 % 純度の淡黄色の油として化合物 L を得た。CDCl₃ 中の ¹H NMR スペクトルは、これまでに報告されたデータに一致した。(McDougal, P. G.; Rico, J. G.; Oh, Y. - I.; Condon, B. J. Org. Chem., 1986, 51, 3388 - 3390 を参照されたい。)

30

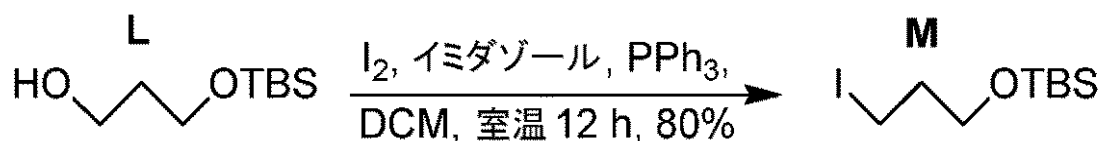
40

【0189】

中間体 M の合成

【0190】

【化 5 7】



10

【0191】

化合物 M は、Jakobsche, C. E.; Peris, G.; Miller, S. J. *Angew. Chemie., Int. 編*, 2008, 47, 6707 の手法によって調製した。アルゴン雰囲気下、室温で、乾いた 100 mL の RBF に、HPLC グレードの DCM を 25 mL、化合物 L を 0.81 g (5 mmol)、イミダゾール (Aldrich) を 0.37 g (5.5 mmol)、トリフェニルホスフィン (Aldrich) を 1.45 g (5.5 mmol) およびヨウ素 (Fisher Chemicals) を 1.4 g (5.5 mmol) 加えた。次いで、反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、その後、ヘキサン (100 mL) で希釈し、真空下で、100 mL の焼結式漏斗を用い 1 インチのセライトプラグと 2 インチのフラッシュシリカ (シリカゲル 60、EMD) を通して 500 mL の RBF に濾過した。次いで、収集した溶液を Buchi ロータリーエバポレーター上、真空下で還元して、80% 収率で、>95% 純度の明るい透明な油として化合物 M を得た。残渣のトリフェニルホスフィン は、上述のように、ヘキサンに再溶解させ、別のセライト/シリカプラグを通して濾過することによって除去することができる。CDCl₃ 中の ¹H NMR スペクトルは、これまでに報告されたデータに一致した。(Jakobsche, C. E.; Peris, G.; Miller, S. J. *Angew. Chemie., Int. 編*, 2008, 47, 6707 を参照されたい。)

20

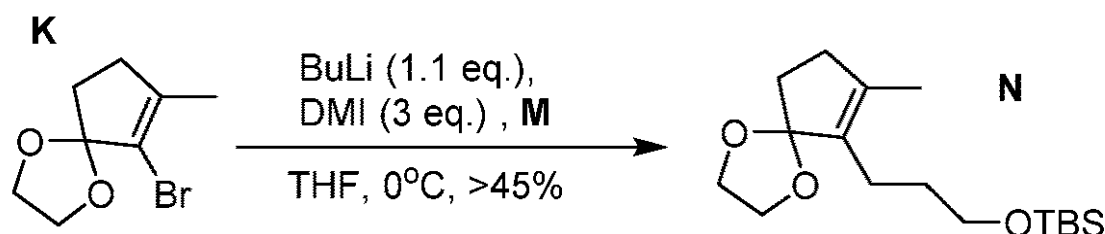
【0192】

30

中間体 N の合成

【0193】

【化 5 8】



40

【0194】

化合物 N は、Smith III, A. B.; Branca, S. J.; Pillai, N. N.; Guaciaro, M. A. *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 1855-1869 の手法によって、DMI の代わりに HMPA で適応させて、調製した。(Lo, C.-C.; Chao, P.-M. *J. Chem. Ecology*, 1990,

50

16, 3245 - 3253を参照されたい。) アルゴン雰囲気下で、スターラーバーを備えた乾いた100 mLのRBFに、蒸留THFを25 mL加え、次いでこの混合物をドライアイス浴で-78℃まで冷却した。次いで、ヘキサン(Aldrich)に溶解した5.5 mmolのn-ブチルリチウム1.6 M溶液3.44 mLをシリンジで加え、この溶液をさらに15分間撹拌させておいた。次いで、5 mLの蒸留THFに化合物K(1.1 g、5 mmol)を5分かけて加え、反応混合物をさらに1時間、-78℃で撹拌させておいた。その後、3当量の1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)(1.71 mL、15 mmol)を反応混合物に滴下して加え、続いて30分後に、5 mLのTHFに溶解した5 mmolの化合物M1.36 gを10分かけて加えた。次いで、出発物質が完全に消費されたことをTLC分析が示すまで、反応混合物を撹拌させておき、その間-55℃まで温め、続いて25 mLの飽和リン酸二水素ナトリウム水溶液でクエンチさせた。次いで、反応混合物を室温まで温め、75 mLのエーテルで希釈し、この混合物を分液漏斗に移した。勢いよく振盪し、次いで二相混合物を分離し、水相をさらに、50 mLのエーテルを2度用いて抽出した。次いで、混合した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で、100 mLの焼結式漏斗を用い1インチのセライトプラグと1インチのフラッシュシリカ(シリカゲル60、EMD)を通して500 mLのRBFに濾過し、硫酸ナトリウム残渣をさらに50 mLの酢酸エチルを用いて洗浄した。次いで、収集した溶液をBuchiroタリーエバポレーター上、真空下で還元して、淡黄色の油として粗生成物、化合物Nを得た。フラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカゲル60、EMD、5:1のヘキサン/酢酸エチル)による精製で、GC-MS. GC-MS: 10.57 min, m[H]⁺ = 313.2によって45%収率で、>98%純度の淡黄色の油として化合物Nを得た。

10

20

【0195】

中間体Nの組み合わせ合成

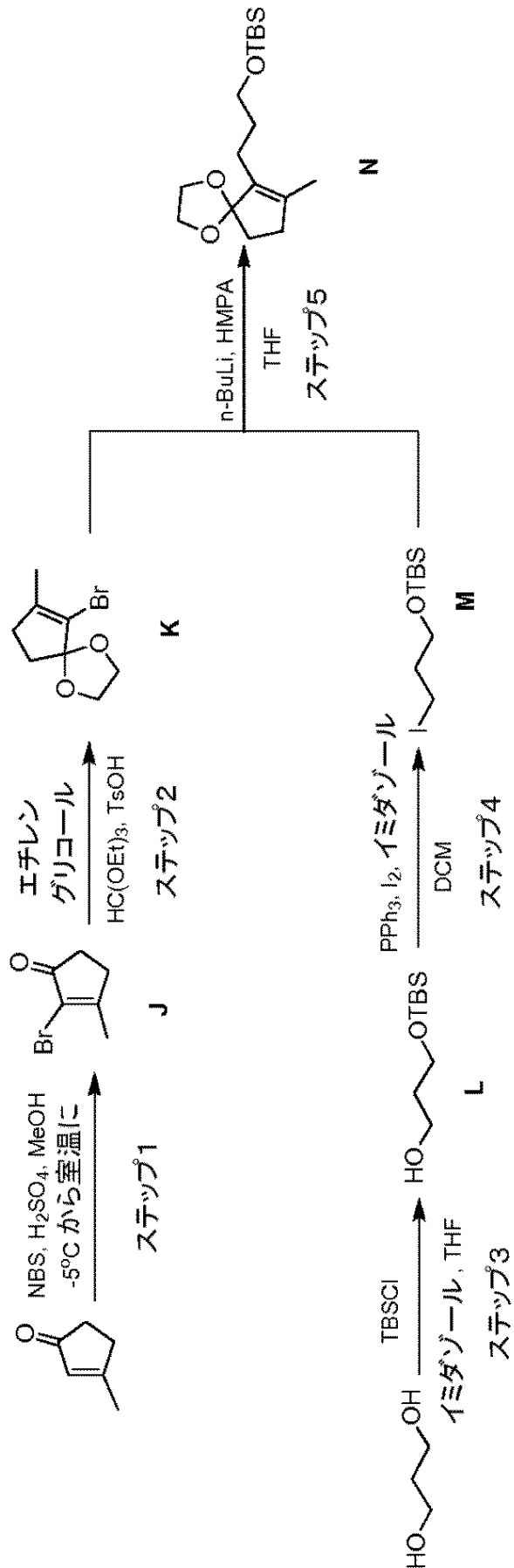
「組み合わせ合成」と称することができる、化合物Nの代替混合を以下のスキーム8に示す。

【0196】

スキーム8

【0197】

【化 5 9】



【 0 1 9 8 】

スキーム 8 の 5 ステップのそれぞれの詳細な説明を以下に示す：

【 0 1 9 9 】

(ステップ 1)

窒素雰囲気下で、3 - メチル - 2 - シクロペンテン - 1 - オン (1 . 0 当量) と Me O H (6 . 0 v) を撹拌しながら反応器に充填する。15 ~ 25 で、NBS (0 . 9 9 当量) をバッチ式に充填し、次いで T L C が、反応が完了したことを示すまで、濃縮 H₂ S O₄ (0 . 0 2 当量) を 5 以下で充填する。この系に飽和 Na H C O₃ (6 . 0 v) と D C M (4 . 0 v) を充填し、10 分間撹拌する。分離し、次いで水相を D C M (2 . 0 v) で 2 回抽出する。有機層を混合し、塩水 (6 . 0 v) で洗浄する。有機層を分離して、収集する。有機層に濃縮 H C l (2 . 5 v) を充填し、室温で 20 時間撹拌し、次いで水層を D C M (2 . 0 v) で 2 回抽出する。有機層を混合して、塩水 (6 . 0 v) で洗浄する。有機層を Na₂ S O₄ で乾燥させる。濾過し、濾液を真空下、30 ~ 35 で濃縮する。残渣物を P E / E S = 0 . 8 v / 1 . 2 v 中で再結晶化させて、中間体 J の固体生成物を得る。収率は 85 % であった。

10

【 0 2 0 0 】

(ステップ 2)

窒素下で反応器に中間体 J (1 . 0 当量) 、トリエチルオルトホルマート (3 . 5 当量) 、グリコール (7 . 0 当量) および T s O H (0 . 0 1 当量) を充填する。20 ~ 25 で 16 時間、撹拌する。この系に飽和 Na H C O₃ (5 . 0 v) とシクロヘキサン (4 . 0 v) を充填する。10 分間撹拌し、次いで分離する。水層をシクロヘキサン (3 . 0 v) で 2 回抽出して、有機層を混合する。有機層を塩水 (4 . 0 v) で洗浄する。Na₂ S O₄ で有機層を乾燥させる。濾過し、濾液を真空下で濃縮する。5 mm H g 下で、残渣を蒸留して、生成物の中間体 K を得る。収率は 88 % であった。

20

【 0 2 0 1 】

(ステップ 3)

反応器にプロパンジオール (4 . 0 当量) 、T H F (8 . 0 v) およびイミダゾール (1 . 0 当量) を充填する。T B S C l (1 . 0 当量) を - 2 ~ 2 で滴下して加え、- 2 ~ 2 で 2 時間撹拌し、次いで 20 ~ 25 で 3 時間撹拌する。水 (10 . 0 v) と E A (5 . 0 v) を系に充填する。10 分間撹拌し、次いで分離する。水層を E A (2 . 0 v) で 2 回抽出し、有機層を混合する。有機層を塩水 (4 . 0 v) で洗浄し、Na₂ S O₄ で乾燥させる。濾過し、真空下で濾液を濃縮して、次のステップで直接使用する、中間体 L の粗生成物を得る。

30

【 0 2 0 2 】

(ステップ 4)

粗中間体 L (1 . 0 当量) 、D C M (10 . 0 v) 、イミダゾール (1 . 5 当量) および P P h₃ (1 . 5 当量) を反応器に充填する。I₂ (1 . 5 当量) を 0 ~ 5 で充填し、0 ~ 5 で 0 . 5 時間撹拌し、次いで 20 ~ 25 で 0 . 5 時間撹拌する。水 (5 . 0 v) を系に充填し、10 分間撹拌する。有機層を分離し、塩水 (5 . 0 v) で 2 回洗浄する。有機層を Na₂ S O₄ で乾燥させる。濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をカラムで精製して、中間体 M の油生成物を得る。2 段階の収率は 80 % であった。

40

【 0 2 0 3 】

(ステップ 5)

窒素下で中間体 K (1 . 0 当量) と T H F (10 . 0 v) を反応器に充填する。系を - 78 以下に冷却する。- 70 以下で n - B u L i (1 . 5 当量) を滴下して充填し、1 時間撹拌する。- 65 以下で H M P A (3 . 0 当量) を滴下して充填し、0 . 5 時間撹拌する。- 65 以下で P H - P R V - 1301 - 102 (1 . 0 当量) を滴下して充填し、- 60 ~ - 50 で 5 時間撹拌する。水 (20 . 0 v) と E A (5 . 0 v) を充填する。10 分間撹拌し、次いで分離する。水層を E A (2 . 0 v) で 2 回抽出し、有機層を混合する。有機層を塩水 (5 . 0 v) で洗浄する。有機層を Na₂ S O₄ で乾燥させる。濾過し、真空下で濾液を濃縮して、中間体 M の粗生成物を得る (粗収率 = 約 96 % 、純

50

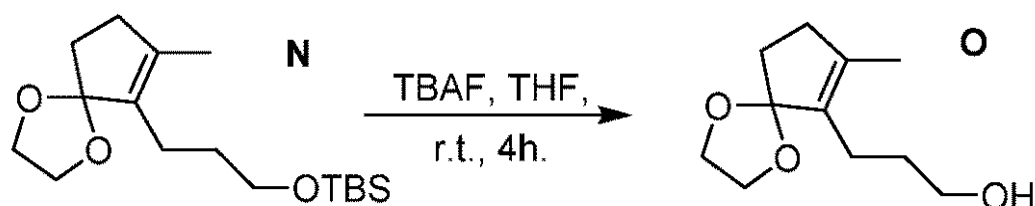
度 = 約 55%)。

【0204】

中間体 O の合成

【0205】

【化60】



10

【0206】

アルゴン雰囲気下、室温で、スターラーバーを備えた500 mLのRBFに、THF (ACSグレード)を150 mL、50 mmolの化合物Nを15.6 gおよびTHFに溶解した1 M溶液のテトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) (Sigma-Aldrich)を100 mL加える。反応混合物を室温で4時間、すなわち反応が完了したことをTLC分析が示すまで攪拌し、その後150 mLの水と150 mLの酢酸エチルを順に加える。次いで、この混合物を分液漏斗に移す。勢いよく振盪してから、二相混合物を分離し、水相をさらに、50 mLの酢酸エチルを2度用いて抽出する。次いで、混合した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で、100 mLの焼結式漏斗を用い1インチのセライトプラグを通して500 mLのRBFに濾過し、硫酸ナトリウム残渣をさらに50 mLの酢酸エチルを用いて洗浄した。次いで、収集した溶液をBuchіロータリーエバポレーター上、真空下で還元して、化合物Oを得る。

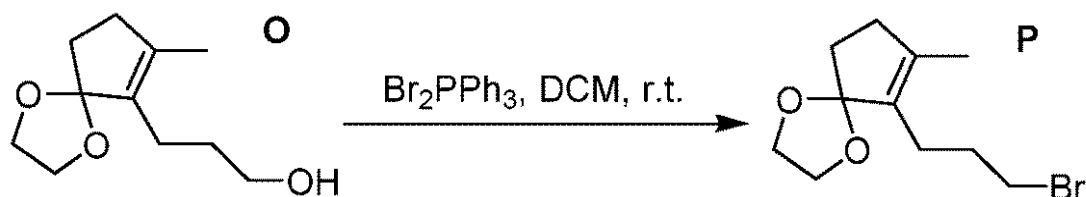
20

【0207】

中間体 P の合成

【0208】

【化61】



30

【0209】

化合物Pは、Lubell, W. D.; Jamison, T. F.; Rapoport, H. J. Org. Chem., 1990, 55, 3511-3522の手法を応用して調製することができる。アルゴン雰囲気下、室温で、スターラーバーを備えた500 mLのRBFに、蒸留DCMを200 mL、50 mmolの化合物Oを9.9 g、100 mmolのジプロモトリフェニルホスホラン (Sigma-Aldrich)を42.2 g加える。反応混合物を室温で攪拌し、TLC分析によってモニターする。最初に氷浴を加えて、発熱を予防してもよい。反応が完了したことをTLC分析が示した時点で、真空下で、100 mLの焼結式漏斗を用い1インチのセライトプラグと1インチのフラッシュシリカ (シリカゲル60、EMD)を通して500 mLのRBFに濾過する。次いで、収集した溶液をBuchіロータリーエバポレーター上、真空下で還元して、化合物Pを得る。白色の沈殿物が存在する場合、粗生成物をヘキサンに再溶解させ、1インチのフラッシュシリカ (シリカゲル60、EMD)上1インチのセライトのプラグを通して濾過し、真空下で還元して、化合物Pを得る。

40

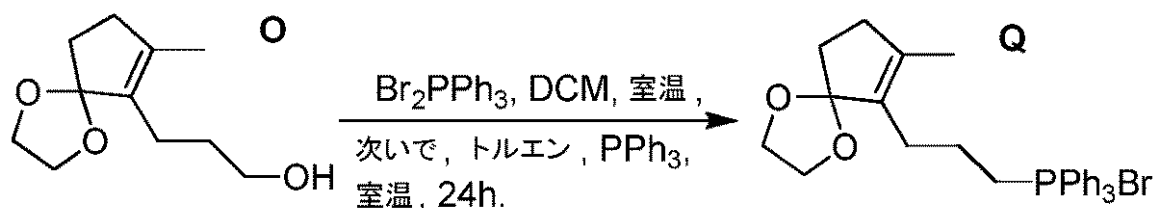
【0210】

中間体 Q の合成

50

【 0 2 1 1 】

【 化 6 2 】



10

【 0 2 1 2 】

化合物 Q は、Lubell, W. D. ; Jamison, T. F. ; Rapoport, H. J. Org. Chem., 1990, 55, 3511 - 3522 および Byrne, P. A. ; Gilheany, D. G. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, 9225 - 9239 の手法を応用して調製することができる。アルゴン雰囲気下、室温で、スターラーバーを備えた 500 mL の RBF に、蒸留 DCM を 200 mL、50 mmol の化合物 O を 9.9 g、100 mmol のジブモトリフェニルホスホラン (Sigma-Aldrich) を 42.2 g 加える。反応混合物を室温で攪拌し、TLC 分析によってモニターする。最初に氷浴を加えて、発熱を予防してもよい。反応が完了したことを TLC 分析が示した時点で、反応混合物を Buchi ロータリーエバポレーターに直接移し、真空下で還元する。残渣は 200 mL の ACS グレードのトルエンに溶解し、100 mmol のトリフェニルホスフィン を 26.2 g 加える。反応混合物をさらに 24 時間、すなわち反応が完了したことを TLC 分析が示すまで攪拌する。次いで、反応混合物を Buchi ロータリーエバポレーターに直接移し、真空下で還元する。次いで、残渣をヘキサン / 酢酸エチルの 5 : 1 混合物に溶解し、フラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカゲル 60、EMD、ヘキサン / 酢酸エチル溶媒系) で精製して、化合物 Q を得る。

20

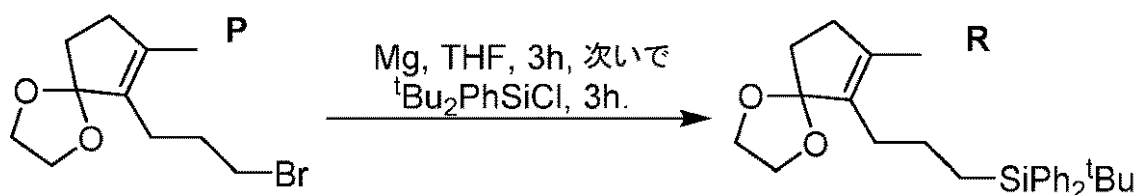
30

【 0 2 1 3 】

中間体 R の合成

【 0 2 1 4 】

【 化 6 3 】



40

【 0 2 1 5 】

化合物 R は、Dixon, T. A. ; Steele, K. P. ; Weber, W. P. J. Organomet. Chem. 1982, 231, 299 - 305 の手法を応

50

用して調製することができる。アルゴン雰囲気下で、マグネチックスターラーバーを備えた乾いた250 mLのRBFに、蒸留THFを100 mL、続いて20 mmolの削り状マグネシウム(Sigma-Aldrich)を0.48 g加え、次いでこの混合物を室温で勢いよく撹拌する。10 mLの蒸留THFに溶解した化合物P(4.96 g、19 mmol)をシリンジで一度にフラスコに加え、反応混合物を室温で3時間、すなわちほとんどのマグネシウムが消費されるまで撹拌する。その後、10 mLの蒸留THFに溶解した21 mmolの塩化tert-ブチルジフェニルシリル4.47 mLをシリンジで一度に加え、室温でさらに3時間、反応を撹拌させておく。反応混合物は、続いて50 mLの飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチさせ、100 mLの酢酸エチルで希釈し、次いで分液漏斗に移す。勢いよく振盪し、次いで二相混合物を分離し、水相をさらに、50 mLの酢酸エチルを2度用いて抽出する。次いで、混合した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で、100 mLの焼結式漏斗を用い1インチのセライトプラグと1インチのフラッシュシリカ(シリカゲル60、EMD)を通して500 mLのRBFに濾過し、硫酸ナトリウム残渣をさらに50 mLの酢酸エチルを用いて洗浄した。次いで、収集した溶液をBuchロータリーエバポレーター上、真空下で還元する。次いで、残渣をヘキサン/酢酸エチルの5:1混合物に溶解し、フラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカゲル60、EMD、ヘキサン/酢酸エチル溶媒系)で精製して、化合物Rを得る。

10

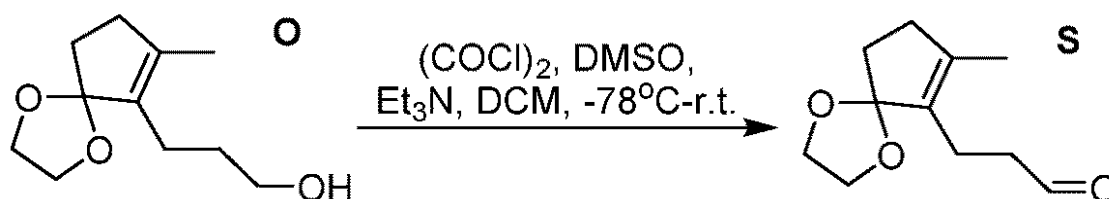
【0216】

中間体Sの合成

20

【0217】

【化64】



30

【0218】

化合物Sは、Miyata, O.; Muroya, K.; Kobayashi, T.; Yamanaka, R.; Kajisa, S.; Koide, J.; Naito, T. Tetrahedron, 2002, 58, 4459-4479の手法を応用して調製することができる。アルゴン雰囲気下で、スターラーバーを備えた250 mLのRBFに、蒸留DCMを40 mLと9 mmolの塩化シュウ酸(Sigma-Aldrich)を0.77 mL加え、次いでこの混合物をドライアイス浴で-78℃まで冷却した。次いで、17.6 mmolのジメチルスルホキシド(Sigma-Aldrich)1.25 mLをシリンジで滴下しながら加え、反応混合物をさらに10分間撹拌する。その後、4.5 mmolの化合物N 0.87 gを10 mLのDCMに溶解させた溶液をシリンジで加え、反応混合物をさらに15分間撹拌し、その後トリエチルアミン(Sigma-Aldrich)2.5 mLをシリンジで5分かけて加える。反応混合物をさらに15分間撹拌して、0℃まで温める。反応が完了したことをTLC分析が示した後、混合物をシリカゲルカラム(シリカゲル60、EMD)の上に直接移して、フラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル溶媒系)によって化合物Sを単離する。

40

【0219】

中間体Tの合成(中間体EとQから)

【0220】

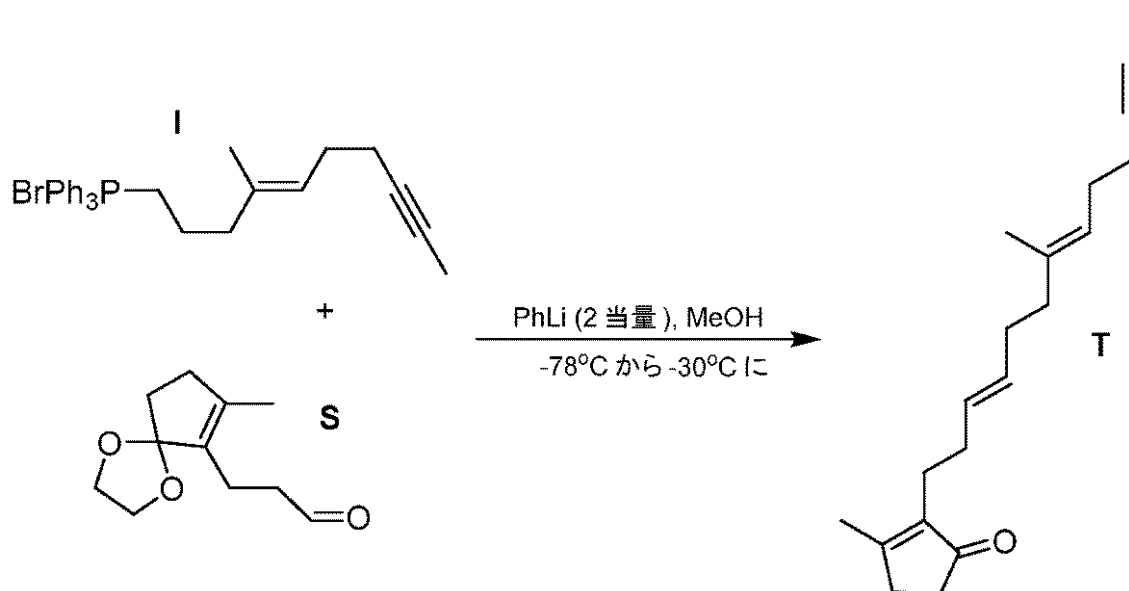
20

30

40

【 0 2 2 3 】

【化 6 6】



10

20

【0224】

化合物 T は、Johnson, W. S.; Gravestock, M. B.; McCarry, B. E. J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 4332-4334 の手法を応用し、異なる出発物質で調製することもできる。アルゴン雰囲気下、室温で、乾いた 250 mL の RBF に、蒸留 THF を 100 mL と 20 mmol の化合物 I を 7.76 g 加える。次いで、生じた溶液をジブチルエーテル (Sigma-Aldrich) に溶解した 20 mmol の 1.8 M フェニルリチウム 11.11 mL で処理し、15 分後、ドライアイス浴で -78 まで冷却する。さらに 15 分後、5 mL の脱水 THF に溶解した 20 mmol の化合物 S 3.92 g をシリンジで加え、装置をクリオスタットに移して反応混合物を -30 まで温める。次いで、温度を -30 で維持して、1.8 M フェニルリチウムの第 2 の等量を加え、続いて過剰メタノールを加える。5 分間攪拌した後に、反応混合物を室温まで戻し、40 mL の水を加え、反応混合物を 1 L の分液漏斗に移して、200 mL の酢酸エチルを加える。勢いよく振盪してから、二相混合物を分離し、水相をさらに、50 mL の酢酸エチルを 2 度用いて抽出する。次いで、混合した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で、100 mL の焼結式漏斗を用い 1 インチのセライトプラグを通して 1 L の RBF に濾過し、硫酸ナトリウム残渣をさらに 50 mL のエーテルを用いて洗浄する。次いで、収集した溶液を Buchi ロータリーエバポレーター上、真空下で還元する。次いで、残渣をヘキサン/酢酸エチルの 5:1 混合物に溶解し、フラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカゲル 60、EMD、ヘキサン/酢酸エチル溶媒系) で精製して、化合物 T を得る。

30

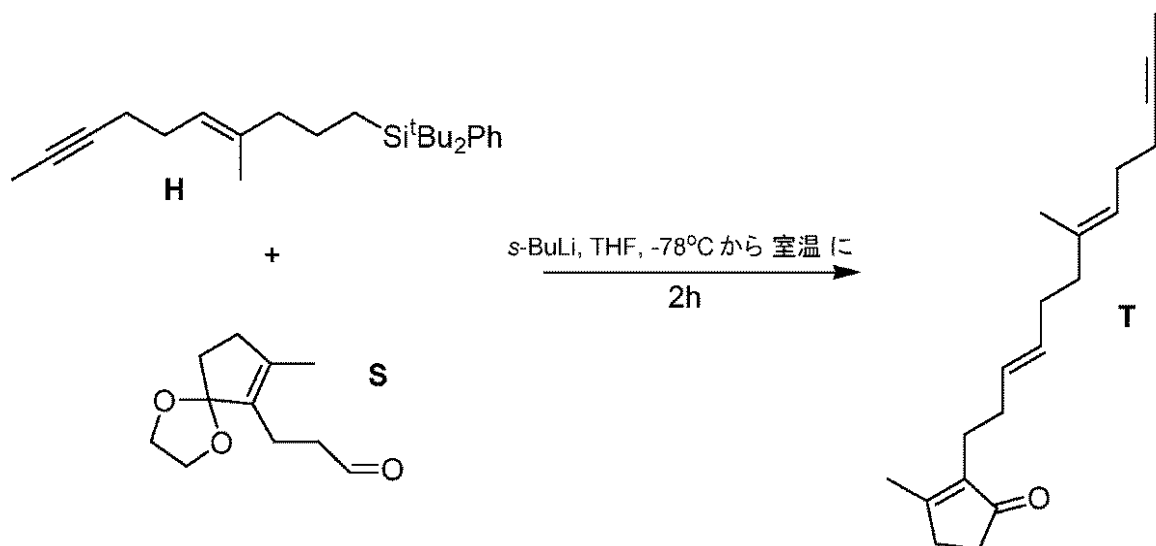
40

【0225】

中間体 T の合成 (中間体 H と S から)

【0226】

【化 6 7】



10

【 0 2 2 7】

20

化合物 T は、W. Adam, C. M. Ortega-Schulte, Synlett, 2003, 414-416 および A. Barbero, Y. Blanco, C. Garcia, Synthesis, 2000, 1223-1228 の手法を応用して調製できる。アルゴン雰囲気下、室温で、乾いた 250 mL の RBF に、蒸留 THF 100 mL と 20 mmol の化合物 H 9.82 g を加える。次いで、生じた溶液をドライアイス浴で -78 まで冷却し、シクロヘキサン (Sigma-Aldrich) に溶解した 20 mmol の 1.4 M *sec*-ブチルリチウム 14.29 mL を 5 分かけて加える。さらに 45 分後、5 mL の脱水 THF に溶解した 20 mmol の化合物 S 3.92 g をシリンジで加え、装置をクリオスタットに移して反応混合物を室温まで温める。さらに 2 時間攪拌した後に、反応混合物を 150 mL のエーテルで希釈し、次いで 40 mL の水を加え、反応混合物を 1 L の分液漏斗に移す。勢いよく振盪してから、二相混合物を分離し、水相をさらに、50 mL のエーテルを 2 度用いて抽出する。次いで、混合した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で、100 mL の焼結式漏斗を用い 1 インチのセライトプラグを通して 1 L の RBF に濾過し、硫酸ナトリウム残渣をさらに 50 mL のエーテルを用いて洗浄する。次いで、収集した溶液を Buchi ロータリーエバポレーター上、真空下で還元する。次いで、残渣をヘキサン/酢酸エチルの 5 : 1 混合物に溶解し、フラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカゲル 60、EMD、ヘキサン/酢酸エチル溶媒系) で精製して、化合物 T を得る。

30

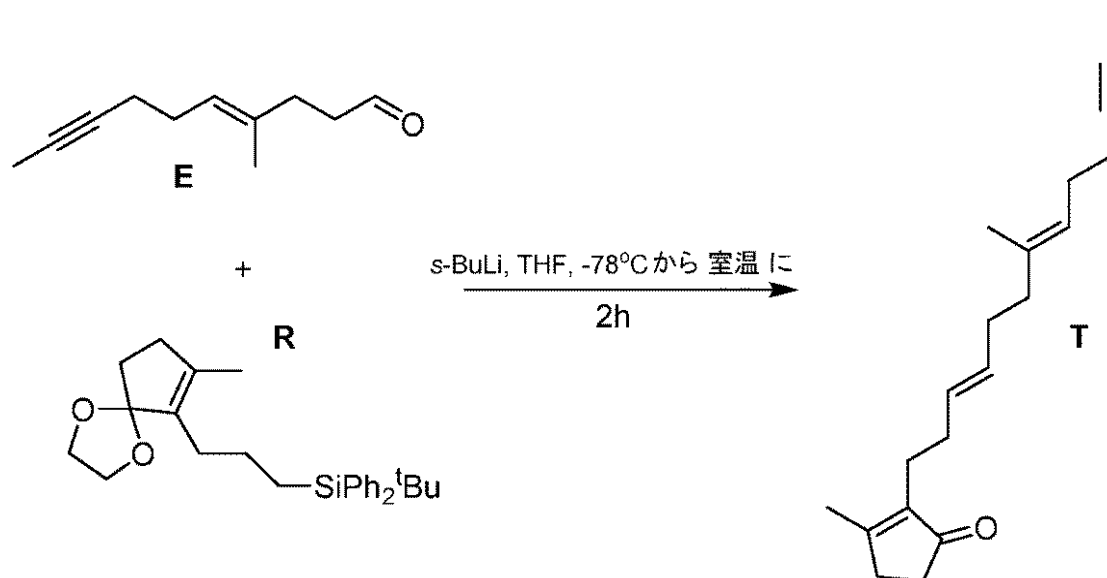
【 0 2 2 8】

中間体 T の合成 (中間体 E と R から)

40

【 0 2 2 9】

【化 6 8】



10

20

【0230】

化合物 T は、W. Adam, C. M. Ortega-Schulte, Synlett, 2003, 414-416 および A. Barbero, Y. Blanco, C. Garcia, Synthesis, 2000, 1223-1228 の手法を応用し、異なる出発物質で調製することもできる。アルゴン雰囲気下、室温で、乾いた 250 mL の RBF に、蒸留 THF 100 mL と 20 mmol の化合物 R 8.4 g を加える。次いで、生じた溶液をドライアイス浴で -78 °C まで冷却し、シクロヘキサン (Sigma-Aldrich) に溶解した 20 mmol の 1.4 M sec-ブチルリチウム 14.29 mL を 5 分かけて加える。さらに 45 分後、5 mL の脱水 THF に溶解した 20 mmol の化合物 E 2.68 g をシリンジで加え、反応混合物を室温まで温める。さらに 2 時間撹拌した後に、反応混合物を 150 mL のエーテルで希釈し、次いで 40 mL の水を加え、反応混合物を 1 L の分液漏斗に移す。勢いよく振盪してから、二相混合物を分離し、水相をさらに、50 mL のエーテルを 2 度用いて抽出する。次いで、混合した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で、100 mL の焼結式漏斗を用い 1 インチのセライトプラグを通して 1 L の RBF に濾過し、硫酸ナトリウム残渣をさらに 50 mL のエーテルを用いて洗浄する。次いで、収集した溶液を Buchi ロータリーエバポレーター上、真空下で還元する。次いで、残渣をヘキサン / 酢酸エチルの 5 : 1 混合物に溶解し、フラッシュカラムクロ

30

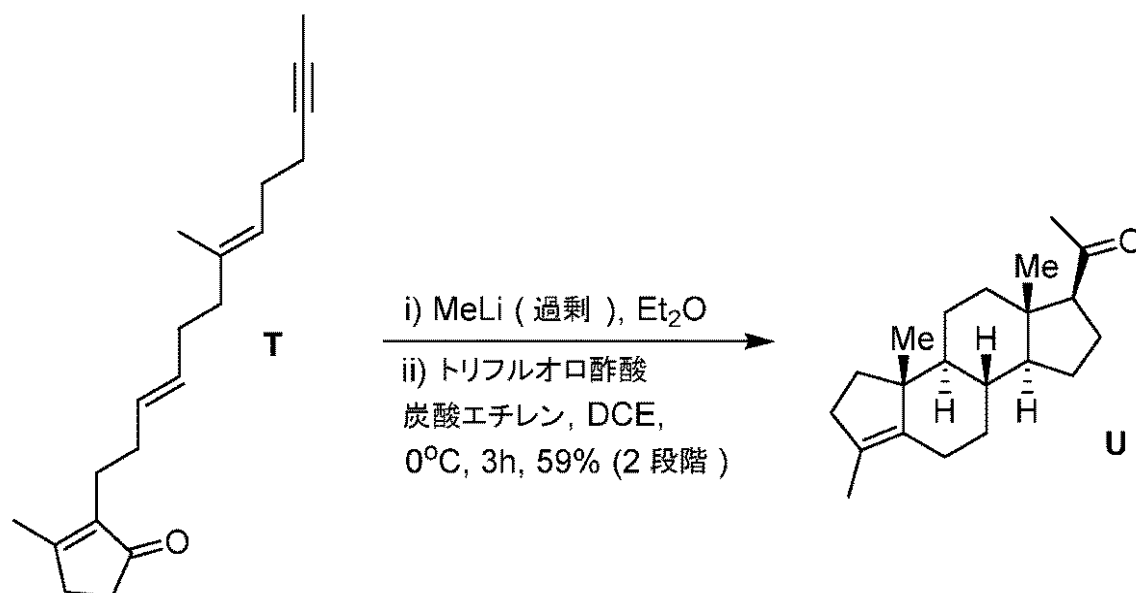
40

【0231】

中間体 U の合成

【0232】

【化 6 9】



10

20

【0233】

化合物Uは、Johnson, W. S.; Gravestock, M. B.; McCarry, B. E. J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 4332-4334の手法を応用して調製することができる。アルゴン雰囲気下、室温で、スターラーバーを備えた乾いた250 mLのRBFに、蒸留エーテル100 mLと20 mmolの化合物T 5.68 gを加える。次いで、生じた溶液を室温で、エーテル(Sigma-Aldrich)に溶解した40 mmolの1.6 Mメチルリチウム25 mLで処理し、反応混合物をTLC分析によってモニターする。すべての出発物質が消費された時点で、反応混合物を25 mLの飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、1 Lの分液漏斗に移して、200 mLのエーテルをさらに加える。勢いよく振盪してから、二相混合物を分離し、水相をさらに、50 mLのエーテルを2度用いて抽出する。次いで、混合した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で、100 mLの焼結式漏斗を用い1インチのセライトプラグを通して1 LのRBFに濾過し、硫酸ナトリウム残渣をさらに50 mLのエーテルを用いて洗浄する。次いで、収集した溶液をBuchロータリーエバポレーター上、真空下で還元し、安定性の理由で、さらに精製せずに、粗留アルコールを使用する。このように、アルゴン雰囲気下で、スターラーバーを備えた500 mLのRBF中で、蒸留ジクロロエタン(DCE) 200 mLに粗留アルコールを溶解し、それに炭酸エチレン59.5 gを加える。次いで、この混合物を氷浴で0℃まで冷却し、トリフルオロ酢酸37 mLをシリンジで加える。反応混合物を3時間攪拌してから、メタノール水溶液(50 mL)に溶解した過剰炭酸カリウムを加えて、反応混合物を1 Lの分液漏斗に移す。勢いよく振盪してから、二相混合物を分離し、水相をさらに、50 mLのエーテルを2度用いて抽出する。次いで、混合した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で、100 mLの焼結式漏斗を用い1インチのセライトプラグを通して1 LのRBFに濾過し、硫酸ナトリウム残渣をさらに50 mLのエーテルを用いて洗浄する。次いで、収集した溶液をBuchロータリーエバポレーター上、真空下で還元する。次いで、残渣をヘキサン/酢酸エチルの5:1混合物に溶解し、フラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカゲル60、EMD、ヘキサン/酢酸エチル溶媒系)で精製して、ラミセ混合物として化合物Uを得る。

30

40

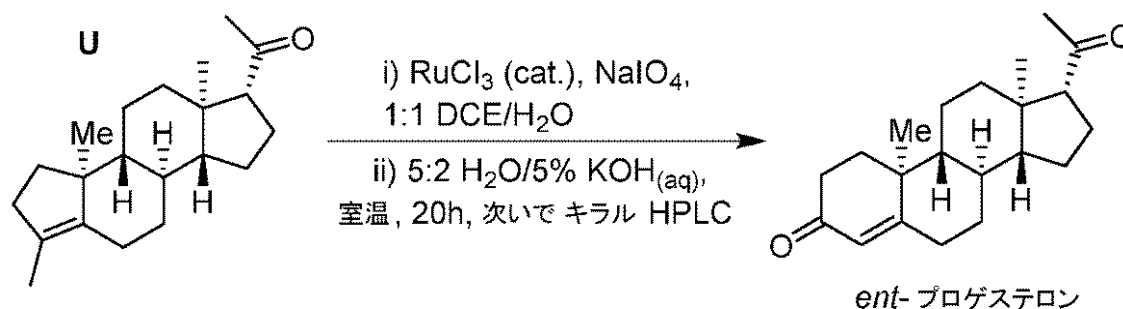
【0234】

50

ent-プロゲステロンの合成 (中間体 U から)

【0235】

【化70】



10

【0236】

ステップ i は、Yang, D.; Zhang, C. J. Org. Chem., 2001, 66, 4814-4818 の手順を応用して調製することができ、ステップ ii は、Johnson, W. S.; Gravesstock, M. B.; McCarry, B. E. J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 4332-4334 の手法を応用して調製することができる。アルゴン雰囲気下、室温で、スターラーバーを備えた 250 mL の RBF に、DCE/H₂O の 1:1 混合を 100 mL、20 mmol の化合物 U を 5.68 g、0.7 mmol の塩化ルテニウム(III) (Sigma-Aldrich) を 0.145 g および 40 mmol の過ヨウ素酸ナトリウム (Sigma-Aldrich) を 8.56 g 加える。反応混合物を室温で攪拌し、TLC 分析によってモニターする。完了後、反応混合物を 100 mL のエーテルで希釈し、500 mL の分液漏斗に移し、エーテルをさらに加える。勢いよく振盪してから、二相混合物を分離し、水相をさらに、50 mL のエーテルを 2 度用いて抽出する。次いで、混合した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で、100 mL の焼結式漏斗を用い、1 インチのフラッシュシリカ (シリカゲル 60、EMD) 上の 1 インチのセライトプラグを通して 1 L の RBF に濾過し、硫酸ナトリウム残渣をさらに 50 mL のエーテルを用いて洗浄する。次いで、収集した溶液を Buchi ロータリーエバポレーター上、真空下で還元し、さらに精製せずに、粗製トリケトンを使用する。このように、アルゴン雰囲気下で、スターラーバーを備えた 100 mL の RBF 中室温で、粗製トリケトンを 50 mL の 5:2 の水/5% 水酸化カリウム溶液で 20 時間処理する。その後、酢酸エチル 100 mL を反応混合物に加え、次いでそれを 1 L の分液漏斗に移す。勢いよく振盪してから、二相混合物を分離し、水相をさらに、50 mL の酢酸エチルを 2 度用いて抽出する。次いで、混合した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で、100 mL の焼結式で 1 インチのセライトプラグを通して 1 L の RBF に濾過し、硫酸ナトリウム残渣をさらに 50 mL の酢酸エチルを用いて洗浄する。次いで、収集した溶液を Buchi ロータリーエバポレーター上、真空下で還元する。次いで、残渣をヘキサン/酢酸エチルの 5:1 混合物に溶解し、フラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカゲル 60、EMD、ヘキサン/酢酸エチル溶媒系) で精製して、ラミセ体プロゲステロンを得る。続いて、これらのエナンチオマーをキラル HPLC で分離して、ent-プロゲステロンを得る。

20

30

40

【0237】

引用文献

1. US Publication No. US 2005/0187188 to Stein et al., published August 25, 2005 - "Methods for the Treatment of a Traumatic Central Nervous System Injury"

50

2. US Publication No. US 2007/0078117 to Hoffman et al., published April 5, 2007
- "Methods for the Treatment of a Traumatic Central Nervous System Injury"

3. US Publication No. US 2008/0318914 to Hoffman et al., published December 25, 2008- "Methods for the Treatment of a Traumatic Central Nervous System Injury"

4. US Publication No. US 2009/0221544 to Stein et al., published September 3, 2009- "Methods for the Treatment of a Traumatic Central Nervous System Injury via a Tapered Administration Protocol" 10

5. US Publication No. US 2009/0325920 to Hoffman et al., published December 31, 2009- "Methods for the Treatment of a Traumatic Central Nervous System Injury"

6. US Publication No. US 2011/0306579 to Stein et al., published December 15, 2011- "Methods of Neuroprotection using Neuroprotective Steroids and a Vitamin D"

7. R. J. Auchus et al. "The Enantiomer of Progesterone (ent-progesterone) is a Competitive Inhibitor of Human Cytochromes P450c17 and P450c21," Archives of Biochemistry and Biophysics 409 (2003) 134-144 20

8. S. D. Rychnovsky et al. "Synthesis of ent-Cholesterol, the Unnatural Enantiomer," J. Org. Chem. 57 (1992) 2732-2736

9. S. Talengaonkar et al. "Intranasal Delivery: An Approach to Bypass the Blood Brain Barrier," Indian J. Pharmacol, Vol 36, Issue 3, (2004), 140-147

10. H. Nemoto et al. "First Enantioselective Total Synthesis of (+)-Cortisone," J. Org. Chem. 55 (1990) 5625-5631 30

11. W. S. Johnson et al. "Synthesis of dl-Progesterone," Journal of the American Chemical Society, Vol 93, Issue 17, (1971) 4332-4334

12. M. Weimar et al. "Enantioselective Synthesis of (+)-Estrone Exploiting a Hydrogen Bond-Promoted Diels-Alder Reaction," J. Org. Chem 75 (2010) 2718-2721

13. Herrmann et al. "Formal Total Synthesis of (\pm)-Estrone and Zirconocene-Promoted Cyclization of 2-Fluoro-1,7-octadienes and Ru-Catalyzed Ring Closing Metathesis," J. Org. Chem 73 (2008) 6202-6206 40

14. Q. Hu et al. "Simple, Catalytic Enantioselective Synthesis of Estrone and Desogestrel," J. Am Chem Soc 126 (2004) 5984-5986

15. Y. Horiguchi et al. "Total Synthesis of (\pm)-Cortisone. Double Hydroxylation Reaction for the Construction of Corticoid Side Chain," J. Org. Chem. 51 (1986) 4323-4325

16. US Patent Application No. 13/645,854 to VanLandingham et al. "Prophylactic and Post-Acute Use of Progesterone to Better Outcomes Associates with Concussion" 50

17. US Patent Application No. 13/645,881 to VanLandingham et al. "Nasal Delivery Mechanism for Prophylactic and Post-Acute Use for Progesterone and/or Its Enantiomer for Use in Treatment of Mild Traumatic Brain Injuries"
18. US Patent Application No. 13/645,925 to VanLandingham et al. "Prophylactic and Post-Acute Use of Progesterone in Conjunction with its Enantiomer for Use in Treatment of Mild Traumatic Brain Injuries"
19. International PCT Patent Application No. PCT/US2012/59030 to VanLandingham et al. "Prophylactic and Post-Acute Use of Progesterone to Better Outcomes Associated with Concussion" 10
20. International PCT Patent Application No. PCT/US2012/59087 to VanLandingham et al. "Nasal Delivery Mechanism for Prophylactic and Post-Acute Use for Progesterone and/or Its Enantiomer for Use in Treatment of Mild Traumatic Brain Injuries"
21. International PCT Patent Application No. PCT/US2012/59083 to VanLandingham et al. "Prophylactic and Post-Acute Use of Progesterone in Conjunction with its Enantiomer for Use in Treatment of Mild Traumatic Brain Injuries" 20
22. Anand Kumar, T.C., David, G.F.X., Sankaranarayanan, A., Puri, V. and Sundram, K. R., 1982. Pharmacokinetics of progesterone after its administration to ovariectomized rhesus monkeys by injection, infusion or intranasal spraying. *Proceedings of the National Academy of Science* 79, 4185-4189.
23. Anand Kumar, T.C., David, G.F.X., Kumar, K., Umberkoman, B. and Krishnamoorthy, M.S., 1974b. A new approach to fertility regulation by interfering with neuroendocrine pathways. In: *Neuroendocrine Regulation of Fertility*. Karger, Basel, 314-322. 30
24. Anand Kumar, T.C., David, G.F., Umberkoman, B. and Saini, K.D., 1974a. Uptake of radioactivity by body fluids and tissues in rhesus monkeys after intravenous injection or intranasal spray of tritium-labelled oestradiol and progesterone. *Curr. Sci.* 43, 435-439.
25. Cincinelli et al., "Effects of the repetitive administration of progesterone by nasal spray in postmenopausal women," *Fertil. Steril.* 60(6): 1020-1024 (1993).
26. Cincinelli et al., "Nasal spray administration of unmodified progesterone: evaluation of progesterone serum levels with three different radioimmunoassay techniques," *Maturitas J. of the Climacteric & Postmenopause* 19(1): 43-52 (1994).
27. Cincinelli et al., "Nasally-administered progesterone: comparison of ointment and spray formulations," *Maturitas* 13(4): 313-317 (1991).
28. Cincinelli et al., "Progesterone administration by nasal spray in menopausal women: comparison between two different spray formulations," *Gynecol. Endocrinol.* 6(4): 247-251 (1992). 50

29. Cincinelli et al., "Progesterone administration by nasal spray," *Fertil. & Steril.* 56(1): 139-141 (July 1991).

30. Provasi et al., "Nasal Delivery Progesterone Powder Formulations Comparison with Oral Administration," *Boll. Chim. Farm.* 132(10): 402-404 (1993).

31. van Wingen GA, van Broekhoven F, Verkes RJ, Petersson KM, Backstrom T, Buitelaar JK, Fernandez G. Progesterone selectively increases amygdala reactivity in women. *Mol Psychiatry*. 2007:in press.

10

32. Buitelaar JK, et al., Progesterone selectively increases amygdala reactivity in women. *Mol Psychiatry*: 13,325-333 (2008); doi:10.1038/sj.mp.4002030; published online 19 June 2007.

33. Steege et al., "Bioavailability of nasally administered progesterone," *Fertil. Steril.* 46(4): 727-729 (1986).

34. Grace Rathnam, N. Narayanan, and R. Ilavarasan, Carbopol-Based Gels for Nasal Delivery of Progesterone. *AAPS PharmSciTech*. 2008 December; 9(4): 10781082.

20

35. S.K. Jain, A. Jain, Y. Gupta, U. Gupta: Progesterone bearing mucoadhesive carriers for nasal delivery. *J. Drug Del. Sci. Tech.*, 17 (2) 137-143 2007.

36. Diane C. Corbo, Yih C. Huang, Yie W. Chien: Nasal delivery of progestational steroids in ovariectomized rabbits: I. progesterone - comparison of pharmacokinetics with intravenous and oral administration, *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 46, Issues 1-2, September 1988, Pages 133-140.

37. Bioadhesive Drug Delivery Systems: Fundamentals, Novel Approaches. Edith Mathiowitz, Donald E. Chickering, Claus-Michael Lehr - 1999 - 670 pages, (1996) in which the effect of particle size of nasal powders of [3-cyclodextrin containing progesterone on delivery behavior (including bioavailability) was studied). See Page 525.

30

38. Brittebo & Rafter, "Steroid Metabolism by Rat Nasal Mucosa: Studies on Progesterone and Testosterone," *J. Steroid Biochem.* 20(5): 1147-1151 (1984).

【 0 2 3 8 】

参照による取込み

本明細書に引用した公開された特許出願のすべての特許および他の引用文献の全内容は、参照によってその全体を本明細書に明示的に組み込む。

40

【 0 2 3 9 】

均等物

当業者は、日常の実験法だけを用いて、本明細書に記述した特定の方法の種々の均等物を認識する、または確認することができる。そのような均等物は、本発明の範囲内であると考えられ、以下の特許請求の範囲によって包含される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US14/30040																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - B01J 23/46; C07J 75/00 (2014.01) USPC - 540/2, 111; 552/595 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(8): B01J 23/46; C07J 75/00 (2014.01) USPC: 540/2, 111; 552/595 CPC: B01J 23/46; C07J 75/00 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 practicable, search terms used) MicroPatent (US Granted, US Applications, EP-A, EP-B, WO, JP, DE-G, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); ProQuest; Google Advanced Search; IP.com; KEYWORDS: steroid*, process*, prepar*, syntheses*, oxidat*, cataly*, ruthenium*, RuCl3, sodium periodate, progesteron*, RuO*, NaIO4, enone*, five member* ring*, intern* doubl* bond*, progesteron* enantiomer*, syntheses*, ent progesteron*																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>US 6,369,247 B1 (MILLER, RA et al.) 09 April 2002; column 25, lines 10-45; claim 1</td> <td>1-8, 13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>YANG, Z et al., Studies Directed toward Asymmetric Synthesis of Cardioactive Steroids via Anionic Polycyclization, Organic Letters 4(26), pages 4693-4696, 2002; page 4695, Scheme 4</td> <td>1-8, 13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>MUSUMECI, D et al., The oxidation of delta2, delta2,4 and delta4,6 steroids with RuO4, Steroids 69, pages 173-179, 2004; [retrieved on 2014-06-25]. Retrieved from the Internet: <URL: file:///gpc-fs01/RDSFolderRedirection/sanford.schmolka/Downloads/Ox%20D2,%20D2,4%20D4,6%20RuO4%20(3).pdf> <DOI: 10.1016/j.steroids.2003.11.003>; page 174, column 1, Scheme 1; page 174, column 2, paragraph 2</td> <td>1-8, 13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>HU, Y, Studies Toward The Synthesis Of Dumsin, Doctoral Dissertation, The Ohio State University, pages 1-229, 2008; [retrieved on 2014-06-25]. Retrieved from the Internet: <URL: https://etd.ohiolink.edu/etd/document/get/osu1226415494/inline>; page 22, see Scheme 16; page 23, paragraph 2</td> <td>1-8, 13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>AUCHUS, RJ et al., The enantiomer of progesterone (ent-progesterone) is a competitive inhibitor of human cytochromes P450c17 and P450c21, Archives of Biochemistry and Biophysics 409, pages 134-144, 2003; page 136, column 2, paragraphs 2-4; page 137, column 1, paragraph 1 - column 2, paragraph 3; page 138, column 2, paragraph 2; page 139, column 1, paragraph 1</td> <td>1-8, 13</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	US 6,369,247 B1 (MILLER, RA et al.) 09 April 2002; column 25, lines 10-45; claim 1	1-8, 13	A	YANG, Z et al., Studies Directed toward Asymmetric Synthesis of Cardioactive Steroids via Anionic Polycyclization, Organic Letters 4(26), pages 4693-4696, 2002; page 4695, Scheme 4	1-8, 13	A	MUSUMECI, D et al., The oxidation of delta2, delta2,4 and delta4,6 steroids with RuO4, Steroids 69, pages 173-179, 2004; [retrieved on 2014-06-25]. Retrieved from the Internet: <URL: file:///gpc-fs01/RDSFolderRedirection/sanford.schmolka/Downloads/Ox%20D2,%20D2,4%20D4,6%20RuO4%20(3).pdf> <DOI: 10.1016/j.steroids.2003.11.003>; page 174, column 1, Scheme 1; page 174, column 2, paragraph 2	1-8, 13	A	HU, Y, Studies Toward The Synthesis Of Dumsin, Doctoral Dissertation, The Ohio State University, pages 1-229, 2008; [retrieved on 2014-06-25]. Retrieved from the Internet: <URL: https://etd.ohiolink.edu/etd/document/get/osu1226415494/inline>; page 22, see Scheme 16; page 23, paragraph 2	1-8, 13	A	AUCHUS, RJ et al., The enantiomer of progesterone (ent-progesterone) is a competitive inhibitor of human cytochromes P450c17 and P450c21, Archives of Biochemistry and Biophysics 409, pages 134-144, 2003; page 136, column 2, paragraphs 2-4; page 137, column 1, paragraph 1 - column 2, paragraph 3; page 138, column 2, paragraph 2; page 139, column 1, paragraph 1	1-8, 13
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
A	US 6,369,247 B1 (MILLER, RA et al.) 09 April 2002; column 25, lines 10-45; claim 1	1-8, 13																		
A	YANG, Z et al., Studies Directed toward Asymmetric Synthesis of Cardioactive Steroids via Anionic Polycyclization, Organic Letters 4(26), pages 4693-4696, 2002; page 4695, Scheme 4	1-8, 13																		
A	MUSUMECI, D et al., The oxidation of delta2, delta2,4 and delta4,6 steroids with RuO4, Steroids 69, pages 173-179, 2004; [retrieved on 2014-06-25]. Retrieved from the Internet: <URL: file:///gpc-fs01/RDSFolderRedirection/sanford.schmolka/Downloads/Ox%20D2,%20D2,4%20D4,6%20RuO4%20(3).pdf> <DOI: 10.1016/j.steroids.2003.11.003>; page 174, column 1, Scheme 1; page 174, column 2, paragraph 2	1-8, 13																		
A	HU, Y, Studies Toward The Synthesis Of Dumsin, Doctoral Dissertation, The Ohio State University, pages 1-229, 2008; [retrieved on 2014-06-25]. Retrieved from the Internet: <URL: https://etd.ohiolink.edu/etd/document/get/osu1226415494/inline>; page 22, see Scheme 16; page 23, paragraph 2	1-8, 13																		
A	AUCHUS, RJ et al., The enantiomer of progesterone (ent-progesterone) is a competitive inhibitor of human cytochromes P450c17 and P450c21, Archives of Biochemistry and Biophysics 409, pages 134-144, 2003; page 136, column 2, paragraphs 2-4; page 137, column 1, paragraph 1 - column 2, paragraph 3; page 138, column 2, paragraph 2; page 139, column 1, paragraph 1	1-8, 13																		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>																				
* 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 application or patent 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 29 August 2014 (29.08.2014)		Date of mailing of the international search report 24 SEP 2014																		
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-1114																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US14/30040

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: Claims 1-8 and 13 are directed toward method for preparing ent-progesterone and trienone precursor to ent-progesterone with a dicyclopentanaphthalene compound.

Group II: Claims 9-12 are directed toward another a method for preparing ent-progesterone.

-Continued Within the Next Extra Page-.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-8, 13

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US14/30040

-Continued from Box No. III: Observations where unity of invention is lacking-

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the special technical features of Group I include preparing an ent-progesterone comprising the step of reacting a dicyclopentanaphthalene with a ruthenium catalyst and an oxidizing agent to prepare ent-progesterone, which are not present in Group II; the special technical features of Group II include preparing an ent-progesterone comprising the step of reacting a pentynol (formula A) with metal bromide to produce 5-bromopent-2-yne, wherein LG represents a leaving group, reacting a compound of formula D with diisobutylaluminum hydride to form a compound of formula E; and reacting a compound of formula K (a dioxaspiroonene compound) with a compound of formula M to form a compound of formula N, which are not present in Group I.

The common technical features of Groups I-II are a method for preparing ent-progesterone.

These common technical features are disclosed by the article 'The enantiomer of progesterone (ent-progesterone) is a competitive inhibitor of human cytochromes P450c17 and P450c21' by Auchus, et al. (hereinafter 'Auchus'). Auchus discloses a method for preparing ent-progesterone (to probe the active site topologies of these related enzymes, we synthesized the enantiomer of progesterone and determined if ent-progesterone is a substrate or inhibitor of CYP17 and CYP21; abstract).

Since the common technical features are previously disclosed by Auchus, these common features are not special and so Groups I-II lack unity.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 J 75/00 (2006.01)	C 0 7 J 75/00	4 H 0 5 0
C 0 7 J 61/00 (2006.01)	C 0 7 J 61/00	
C 0 7 D 317/72 (2006.01)	C 0 7 D 317/72	
C 0 7 C 17/093 (2006.01)	C 0 7 C 17/093	
C 0 7 C 21/22 (2006.01)	C 0 7 C 21/22	
C 0 7 C 45/41 (2006.01)	C 0 7 C 45/41	
C 0 7 C 47/20 (2006.01)	C 0 7 C 47/20	
C 0 7 C 403/02 (2006.01)	C 0 7 C 403/02	
C 0 7 F 7/18 (2006.01)	C 0 7 F 7/18	V
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

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

(71)出願人 515255009

プレヴァカス , インコーポレイテッド

P R E V A C U S , I N C .

アメリカ合衆国 フロリダ州 3 2 3 0 8 タラハシー , ケア ドライブ 2 5 8 0 , # 3

(74)代理人 100102668

弁理士 佐伯 憲生

(74)代理人 100147289

弁理士 佐伯 裕子

(74)代理人 100182486

弁理士 中村 正展

(74)代理人 100189131

弁理士 佐伯 拓郎

(74)代理人 100158872

弁理士 牛山 直子

(72)発明者 クラン , ジョン ダブリュー .

アメリカ合衆国 フロリダ州 3 2 3 0 1 タラハシー , チェロキー ドライブ 1 0 4 1

(72)発明者 ハン , インリン

中華人民共和国 1 0 0 1 7 6 ベイジン , ジウゴン , チェンヘユアン レジデンシャル コ
ンプレックス , ビルディング 2 ユニット 2 - 8 0 1

(72)発明者 チャン , ファリヤン

中華人民共和国 1 0 1 1 0 2 ベイジン , トンチョウ , シンハイ レジデンシャル コン
プレックス , ビルディング 2 2 ユニット 4 - 6 0 1

F ターム(参考) 4C022 FA03

4C091 AA01 AA04 BB02 BB05 CC01 DD01 EE02 EE07 FF01 GG01

HH01 JJ03 KK01 LL01 MM03 NN01 PA02 PA05 PB02 QQ01

RR03

4H006 AA01 AA02 AB20 AC44 BA23 BD70

4H039 CA62 CC50 CJ90

4H049	VN01	VP01	VQ07	VR24	VS07	VU36	VW02
4H050	AA01	AB84	WA26				