

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4226552号
(P4226552)

(45) 発行日 平成21年2月18日(2009.2.18)

(24) 登録日 平成20年12月5日(2008.12.5)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 J 73/00	(2006.01)	C O 7 J 73/00	
C O 7 J 75/00	(2006.01)	C O 7 J 75/00	
C O 7 B 61/00	(2006.01)	C O 7 B 61/00	3 0 0

請求項の数 6 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2004-528926 (P2004-528926)	(73) 特許権者	599139534
(86) (22) 出願日	平成15年8月13日 (2003. 8. 13)		ハンミ ファーム. シーオー. , エル
(65) 公表番号	特表2006-501221 (P2006-501221A)		ディーディー.
(43) 公表日	平成18年1月12日 (2006. 1. 12)		大韓民国 キョンギド ファソングン パ
(86) 国際出願番号	PCT/KR2003/001629		ルタンミョン ハゾリ 8 9 3 - 5
(87) 国際公開番号	W02004/016595	(74) 代理人	100058479
(87) 国際公開日	平成16年2月26日 (2004. 2. 26)		弁理士 鈴江 武彦
審査請求日	平成17年2月21日 (2005. 2. 21)	(74) 代理人	100091351
(31) 優先権主張番号	10-2002-0048784		弁理士 河野 哲
(32) 優先日	平成14年8月19日 (2002. 8. 19)	(74) 代理人	100088683
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		弁理士 中村 誠
		(74) 代理人	100108855
			弁理士 蔵田 昌俊
		(74) 代理人	100075672
			弁理士 峰 隆司

最終頁に続く

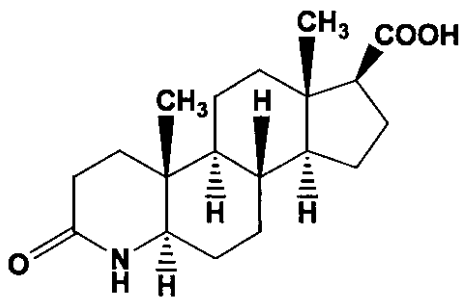
(54) 【発明の名称】 3-オキソ-4-アザ-5 α -アンドロスタン化合物の選択的製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

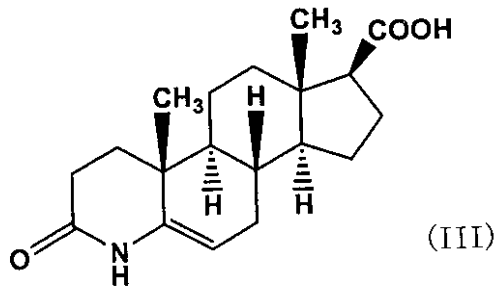
【請求項 1】

亜鉛の存在下で下記式(III)の化合物を蟻酸とアルカンジオールとの混合物中で加熱することを含む、下記式(I)の化合物の製造方法：

【化 1】



10



20

【請求項 2】

前記蟻酸が式(III)の化合物 1.0 g に対して 3 ~ 30 ml の量で用いられることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記アルカンジオールがエチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオール、1,2-ブタンジオール、1,3-ブタンジオール、1,4-ブタンジオール及び 2,3-ブタンジオールからなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

前記アルカンジオールが式(III)の化合物 1.0 g に対して 2 ~ 20 ml の量で用いられることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

前記亜鉛が式(III)の化合物 1 モルに対して 4 ~ 10 当量で用いられることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

前記加熱が 80 ~ 130 の温度で 4 ~ 8 時間行われることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、穏やかな条件下で 3 - オキシ - 4 - アザ - 5 - アンドロスタン化合物を選択的に製造するための改善された方法に関する。

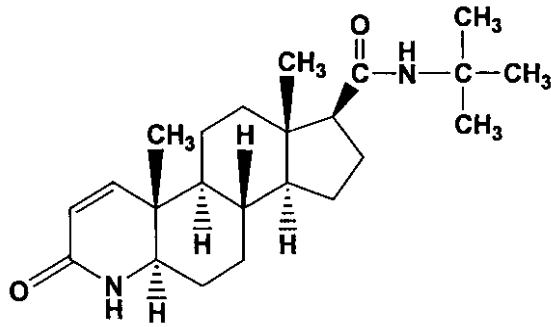
【背景技術】

【0002】

アンドロスタン主鎖を有する下記式(II)の化合物、フィナステライド(17 - (N - tert - ブチルカルバモイル) - 5 - 4 - アザ - アンドロスト - 1 - エン - 3 - オン)は、陽性前立腺肥大症及び男性型脱毛症の治療に効能がある：

【0003】

【化2】



10

【0004】

前立腺肥大症及び男性型脱毛症は、テストステロンから得られる5 β -ジヒドロテストステロン(DHT)がアンドロゼン受容体と結合することに起因する。テストステロンの5 β -ジヒドロテストステロンへの転換は、テストステロン5 β -還元酵素(reductase)によって媒介されるが、これはフィナステライドによって抑制される。フィナステライドによる5 β -ジヒドロテストステロンの抑制作用は、前立腺を急速に回復させ、毛髪を増加させる。このように、フィナステライドは前立腺肥大症に効果的であり、副作用が軽くて一時的な男性型脱毛に対する優れた治療剤であって、米国のFDAが承認した二つの脱毛治療剤のうち、唯一の経口投与用製品である。

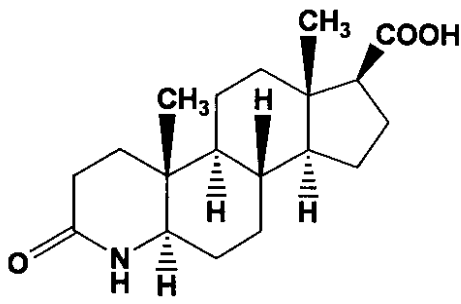
20

【0005】

フィナステライドは、通常下記式(I)の3-オキソ-4-アザ-5 β -アンドロスタン-17-カルボン酸の17位のカルボキシル基をt-ブチルカルバモイル基に転換させた後、1,2-位の脱水素化を行うか、或いは1,2-位の脱水素化を行った後、17位のカルボキシル基をt-ブチルカルバモイル基に転換することによって製造できる。

【0006】

【化3】



30

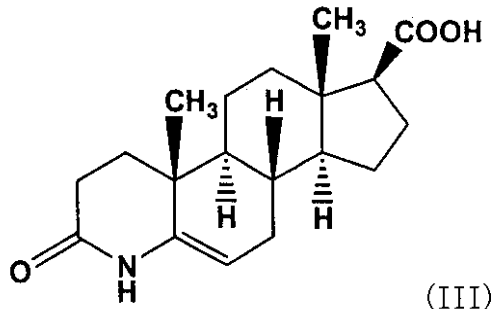
【0007】

例えば、上記式(I)の3-オキソ-4-アザ-5 β -アンドロスタン-17-カルボン酸の製造方法は、米国特許第4,760,071号及び文献[J. Med. Chem., 29, p2298(1986)]に開示されているが、この方法によれば、式(III)の3-オキソ-4-アザ-5 β -アンドロステン化合物を40psiの水素大気下、PtO₂触媒の存在下で水素で還元して、式(I)の化合物を生成する。

40

【0008】

【化4】



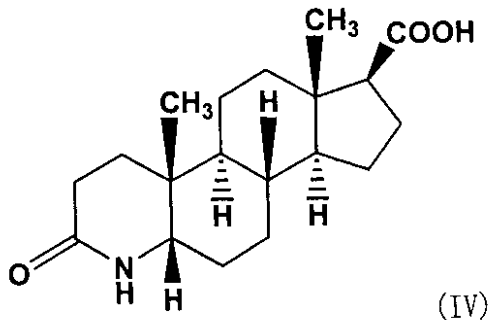
10

【0009】

上記還元方法は、5 位に配向された5 - 水素を有する式(I)の化合物のみを選択的に生成し、上記化合物の異性体、即ち5 位に配向された5 - 水素を有する下記式(IV)の化合物は生成しない。しかし、このような不斉還元方法は、高压条件下で爆発危険性のある水素及び高価な触媒であるPtO₂の使用を要する。

【0010】

【化5】



20

【0011】

また、文献[J. of Pharmaceutical Sciences. 63, p19(1974)]には、式(III)の化合物と類似する構造を有する他のステロイド化合物を蟻酸とN - メチルホルムアミドを用いて還元して、5 - 化合物を得る方法が開示されている。しかし、この方法は、高温及び高压条件下で行われるため、大量生産に適しない。

30

【0012】

【特許文献1】米国特許第4,760,071号

【非特許文献1】J. Med. Chem., 29, p2298 (1986)

【非特許文献2】J. of Pharmaceutical Sciences. 63, p19 (1974)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明の目的は、穏やかな条件下で式(I)の化合物を選択的に製造する改善された方法を提供することである。

40

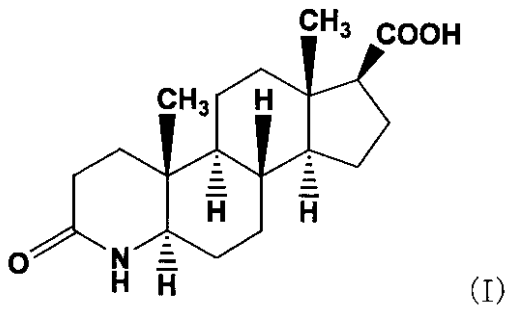
【課題を解決するための手段】

【0014】

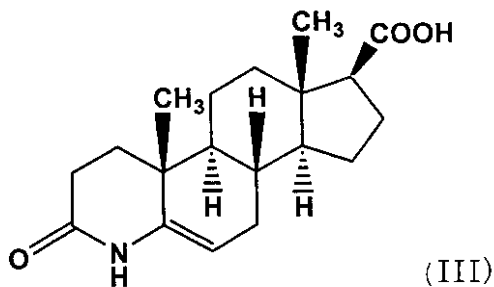
本発明は、亜鉛の存在下で下記式(III)の化合物を蟻酸とアルカンジオールとの混合物中で加熱することを含む、下記式(I)の化合物の製造方法を提供する：

【0015】

【化6】



10



20

【発明の効果】

【0016】

本発明によれば、目的とする式(I)の化合物を穏やかな条件下で選択的に高収率で製造できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本発明の出発物質である式(III)の化合物は、公知の方法(米国特許第4,760,071号及び文献[J. Med. Chem., 29, p2298(1986)])によって製造できる。

30

【0018】

本発明によれば、式(I)の化合物は、式(III)の化合物を蟻酸とアルカンジオールとの混合物に溶解し、これに活性化された亜鉛を添加した後、生成した混合物を加熱することによって製造できる。

【0019】

本発明の方法において、蟻酸は式(III)の化合物1.0gに対して3~30ml、好ましくは5~15mlの量で用いられ得、アルカンジオールは式(III)の化合物1.0gに対して2~20ml、好ましくは5~10mlの量で用いられ得る。

【0020】

本発明で用いられ得るアルカンジオールとしては、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-プロパンジオール、1,2-ブタンジオール、1,3-ブタンジオール、1,4-ブタンジオール及び2,3-ブタンジオールなどが含まれ、これらの中でエチレングリコールが好ましい。

40

【0021】

本発明で用いられる亜鉛は、目的とする5-化合物に対する選択性及び反応収率を共に向上させ、しかも反応時間を減少させる。亜鉛は、式(III)の化合物1モルに対して4~10当量、好ましくは6~8当量で用いられ得、この場合、異性体である5-副産物を生成することなく目的とする5-化合物が80%の高収率で生成される。亜鉛を用いない場合、目的とする5-化合物が約50%の収率で生成されると共に異性体である5

50

- 副産物が10～20%も生成される。

【0022】

本発明による還元反応は80～130、好ましくは100～110の温度で4～8時間行われ得る。

【0023】

このように、本発明の簡単な方法によれば、目的とする式(I)の化合物が穏やかな条件下で選択的に高収率で製造できる。

【実施例】

【0024】

以下、本発明を下記実施例によってより詳しく説明する。但し、下記実施例は本発明を例示するためのものであり、これらに限定されない。

【0025】

[製造例1]: 17-カルボキシ-5-オキソ-A-ノル-3,5-セコアンドロスタン-3-オン酸の製造

3-オキソ-4-アンドロステン-17-カルボン酸16g(50mmol)をt-ブタノール240mlに溶解して、これに水40mlに溶解した炭酸ナトリウム16g(150mmol)を添加した後、80に加熱した。これに、メタ過よう素酸ナトリウム53.5g(250mmol)及び過マンガン酸カリウム4.0g(25mmol)を水300mlに溶解して、60に予備加熱した溶液を徐々に滴下した。生成した混合物を3時間還流した後、室温で一晩放置した。無機物をセライトでろ過して、ろ液を水及び10%亜硫酸水素ナトリウム250mlで連続的に洗浄した後、t-ブタノールを減圧下で除去し、残留物を濃塩酸で酸性化させた。次いで、酸性化された残留物を塩化メチレン320mlで抽出し、5%亜硫酸水素ナトリウム320ml及び塩水320mlで連続的に洗浄した後減圧蒸留し、淡黄色の固形物の標題化合物14.5g(収率:86%)を得た。

【0026】

H-NMR(, $CDCl_3$): 0.82(3H, 19- CH_3), 1.16(3H, 18- CH_3), 1.20~2.30(15H, 鎖型-CH), 1.53(2H, 1- CH_2), 2.40(2H, 2- CH_2), 2.50(1H, 17-CH), 11.85(1H, COOH)

【0027】

[製造例2]: 3-オキソ-4-アザ-5-アンドロステン-17-カルボン酸(式(III)の化合物)の製造

製造例1で得た17-カルボキシ-5-オキソ-A-ノル-3,5-セコアンドロスタン-3-オン酸10g(30mmol)をエチレングリコール30mlに溶解し、これに2.0Mのアンモニア・エタノール溶液75ml(150mmol)を加えた後、40～50で1時間攪拌してから12時間還流した。生成した混合物を室温に冷却した後、エタノールを減圧蒸留した。残留物に水150mlを加え、生成した混合物を10%塩酸でpH1.5まで酸性化させた。形成された沈殿物をろ過し、水で洗浄した後、45で乾燥して白色の固形物の標題化合物6.6g(収率:70%)を得た。

【0028】

H-NMR(, $DMSO-d_6$): 0.57(3H, 19- CH_3), 0.91(3H, 18- CH_3), 0.95~2.30(18H, 鎖型-CH), 4.76(1H, 6-CH), 9.17(1H, NH), 11.85(1H, COOH)

【0029】

[実施例1]: 3-オキソ-4-アザ-5-アンドロスタン-17-カルボン酸(式(I)の化合物-1)

製造例2で得た3-オキソ-4-アザ-5-アンドロステン-17-カルボン酸3.2g(10mmol)を蟻酸45mlとエチレングリコール15mlとの混合物に溶解し、これに活性化された亜鉛2.6g(80mmol)を加えた。混合物を100～105

10

20

30

40

50

で8時間反応させ、室温に冷却した。懸濁した固形物をろ過して除去し、ろ液中の溶媒を減圧下で除去した。残留物にN-メチルホルムアミド13mlを加え、生成した混合物を氷浴で30分間攪拌した。次いで、形成された沈殿物をろ過し、45℃で乾燥して白色の固形物の標題化合物2.6g(収率:81%)を得た。

【0030】

このようにして得られた生成物をHPLCで分析し、その結果を図1に示す。図1から分かるように、目的とする5 β -化合物(保有時間:11.996)だけが検出され、異性体である5 α -化合物は検出されなかった。

【0031】

H-NMR(δ , DMSO- d_6): 0.56(3H, 19-CH₃), 0.72(3H, 18-CH₃), 0.80~1.30(8H, 鎖型-CH), 1.40~1.70(7H, 鎖型-CH), 1.87(2H, 16-CH), 2.10(2H, 2-CH₂), 2.30(1H, 17-CH), 3.0(1H, 5-CH), 7.15(1H, NH), 11.85(1H, COOH)

10

【0032】

[実施例2]: 3-オキソ-4-アザ-5 β -アンドロスタン-17 β -カルボン酸(式(I)の化合物-2)

製造例2で得た3-オキソ-4-アザ-5 β -アンドロステン-17 β -カルボン酸3.2g(10mmol)を蟻酸16mlとエチレングリコール32mlとの混合物に溶解し、これに活性化された亜鉛2.6g(80mmol)を加えた。混合物を110~120℃で8時間反応させ、室温に冷却した。懸濁した固形物をろ過して除去し、蟻酸を減圧下で除去した。残留物をクロロホルム300mlに溶解し、5%炭酸ナトリウム水溶液150mlずつで2回及び水150mlずつで3回連続的に洗浄した。クロロホルム層を分離した後、乾燥させてろ過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物にN-メチルホルムアミド13mlを加え、氷浴で30分間攪拌した。次いで、形成された沈殿物をろ過し、45℃で乾燥して、白色の固形物の標題化合物2.7g(収率:83%)を得た。

20

【0033】

このようにして得られた生成物をHPLCで分析し、その結果、目的とする5 β -化合物(保有時間:11.996)だけが検出された。H-NMRデータは上記実施例1と同様である。

30

【0034】

[比較例1]: 亜鉛の不在下で3-オキソ-4-アザ-5 β -アンドロスタン-17 β -カルボン酸(式(I)の化合物)の製造

製造例2で得た3-オキソ-4-アザ-5 β -アンドロステン-17 β -カルボン酸3.2g(10mmol)を蟻酸45mlとエチレングリコール15mlとの混合物に溶解した後、100~105℃で8時間反応させた。反応混合物を室温に冷却した後、残留固形物をろ過して除去し、溶媒を減圧蒸留した。生成した残留物にN-メチルホルムアミド13mlを加え、氷浴で30分間攪拌した。次いで、形成した沈殿物をろ過し、45℃で乾燥して、白色の固形物の標題化合物1.7g(収率:53%)を得た。

【0035】

このようにして得られた生成物をHPLCで分析し、その結果を図2に示す。図2では、5 β -化合物ピーク(保有時間:12.956)の領域が15%を、5 α -化合物ピーク(保有時間:12.187)の領域が85%を占めた。即ち、目的としない5 α -化合物が相当量生成した。

40

【0036】

[比較例2]: 蟻酸とN-メチルホルムアミドとの混合物を用いた、3-オキソ-4-アザ-5 β -アンドロスタン-17 β -カルボン酸(式(I)の化合物)の製造

製造例2で得た3-オキソ-4-アザ-5 β -アンドロステン-17 β -カルボン酸3.2g(10mmol)を蟻酸45mlとN-メチルホルムアミド15mlとの混合物に溶解した後、100~105℃で8時間反応させた。反応物を室温に冷却した後、残留固形

50

物をろ過し、蟻酸を減圧下で除去した後、残留溶液を氷浴で30分間攪拌した。次いで、形成された沈殿物をろ過し、45℃で乾燥して、白色の固形物の標題化合物1.9g(収率:59%)を得た。

【0037】

このようにして得られた生成物をHPLCで分析し、その結果を図3に示す。図3では5-化合物ピーク(保持時間:12.770)の領域が35%を、5-化合物ピーク(保持時間:12.046)の領域が65%を占めた。即ち、目的としない5-化合物が相当量生成した。

【図面の簡単な説明】

【0038】

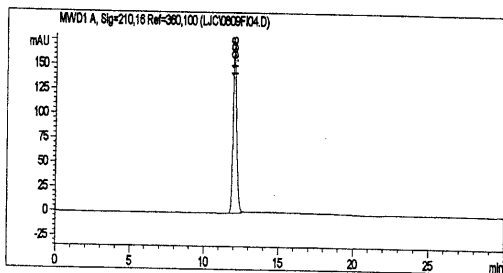
【図1】本発明の方法によって製造された式(I)の化合物に対する高性能液体クロマトグラフィー(HPLC)のスキャンである。

【図2】亜鉛の不在下で比較例1で製造された式(I)の化合物のHPLCスキャンである。

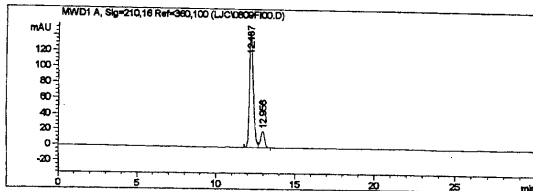
【図3】蟻酸及びメチルホルムアミドを用いて比較例2で製造した式(I)の化合物のHPLCスキャンである。

10

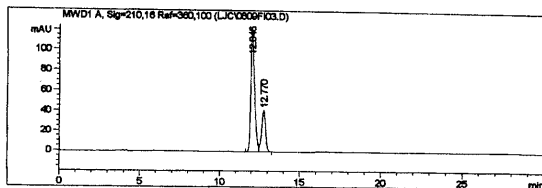
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

- (74)代理人 100109830
弁理士 福原 淑弘
- (74)代理人 100084618
弁理士 村松 貞男
- (74)代理人 100092196
弁理士 橋本 良郎
- (72)発明者 モン、ユン - ホ
大韓民国、キュンキ - ド 442 - 470、スウォン - シ、パルダル - グ、ユントン - ドン、ホワ
ンゴルメウル・ジュゴン・アパートメント 146 - 1203
- (72)発明者 リ、キュン - イク
アメリカ合衆国、キュンキ - ド 431 - 070、アンヤン - シ、ドンガン - グ、ピョンチョン -
ドン、チョリン・ブユン・アパートメント 707 - 704
- (72)発明者 パーク、ガ - スン
大韓民国、キュンキ - ド 449 - 846、ヨンギン - シ、スジ - ユプ、ポンドウクチョン - リ、
ハンソン・アパートメント 103 - 501
- (72)発明者 パーク、チュル - ヒュン
大韓民国、キュンキ - ド 463 - 911、ソンナム - シ、ブンダン - グ、ジョンジャ - ドン、ハ
ンソルジュゴン・アパートメント・5 - ダンジ 511 - 1005
- (72)発明者 リ、ジェ - チョル
大韓民国、キュンキ - ド 440 - 200、スウォン - シ、ジャンガン - グ、ジョウォン - ドン、
ナンバー781、キュンウォンヨンリップ・ラ - 101
- (72)発明者 リ、グワン - スン
大韓民国、ソウル 138 - 739、ソンパ - グ、オクム - ドン、ウォチャン・アパートメント
3 - 404
- (72)発明者 チャン、ユン - キル
大韓民国、ソウル 138 - 180、ソンパ - グ、サムジョン - ドン、ナンバー34 - 4

審査官 齋藤 恵

- (56)参考文献 特開平1 - 93600 (JP, A)
米国特許第5693809 (US, A)
国際公開第93 / 23039 (WO, A1)
国際公開第02 / 46207 (WO, A1)
特開昭61 - 257996 (JP, A)
RASMUSSEN, G.H. et al., Azasteroids: structure-activity relationships for inhibition o
f 5.alpha.-reductase and of androgen receptor binding, J. Med. Chem., 1986年, Vol
.29, No.11, p.2298-2315
Solomons, W.E. et al., Synthesis and antimicrobial properties of 7beta-amino-4-aza-5al
pha-androstane and derivatives, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1974年, Vol.63
, No.1, p.19-23

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07J 73/00
C07J 75/00
C07B 61/00