

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4008024号
(P4008024)

(45) 発行日 平成19年11月14日(2007.11.14)

(24) 登録日 平成19年9月7日(2007.9.7)

(51) Int. Cl.		F I	
C07J	5/00	(2006.01)	C O 7 J 5/00
C07J	7/00	(2006.01)	C O 7 J 7/00
A61K	31/57	(2006.01)	A 6 1 K 31/57
A61K	31/573	(2006.01)	A 6 1 K 31/573
A61P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00

請求項の数 6 (全 69 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平7-500892
(86) (22) 出願日	平成6年5月23日(1994.5.23)
(65) 公表番号	特表平8-511771
(43) 公表日	平成8年12月10日(1996.12.10)
(86) 国際出願番号	PCT/US1994/005820
(87) 国際公開番号	W01994/027608
(87) 国際公開日	平成6年12月8日(1994.12.8)
審査請求日	平成13年4月23日(2001.4.23)
(31) 優先権主張番号	08/068,378
(32) 優先日	平成5年5月24日(1993.5.24)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	08/196,919
(32) 優先日	平成6年2月14日(1994.2.14)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	パーデュー、ファーマ、リミテッド、パートナーシップ アメリカ合衆国コネチカット州、スタンフォード、ワン、スタンフォード、フォーラム
(74) 代理人	弁理士 佐藤 一雄
(74) 代理人	弁理士 小野寺 捷洋
(74) 代理人	弁理士 紺野 昭男
(72) 発明者	ギー、ケルビン ダブリュ. アメリカ合衆国カリフォルニア州、アービン、ユーリー、コート、47

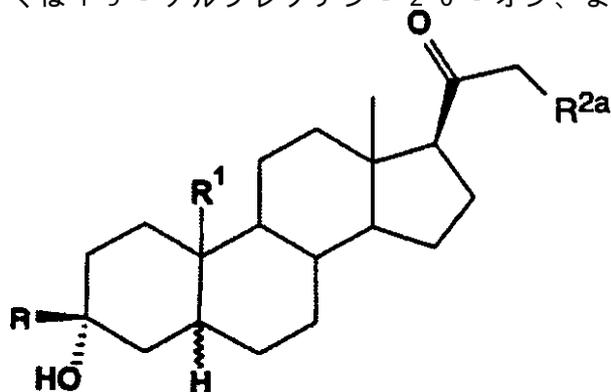
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 GABA Aレセプター複合体と相互作用させるための化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

3 で置換された、下記構造式IIを有する3 - ヒドロキシプレグナン - 20 - オンもしくは19 - ノルプレグナン - 20 - オン、またはそのナトリウム塩：



〔上記式中：

Rは、単一のアリール基、ヒドロキシ基、ハロ基もしくはケト基で置換されていてもよい低級アルキニル基、または低級トリフルオロアルキル基であり、

R¹は水素または低級アルキル基であり、

R^{2a}は水素、ヒドロキシ、ピリド - 4 - イルチオ基、ヘミサクシノイルオキシ基またはホスホリルオキシ基であり、但し、

II

10

20

(1) R¹が水素であるとき、Rはトリフルオロ(低級)アルキル基であり、
 (2) R^{2a}が水素またはピリジ-4-イルチオ基以外であるとき、Rはトリフルオロ(低級)アルキル基である]。

【請求項2】

Rが、トリフルオロメチルおよび2', 2', 2'-トリフルオロエチルからなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^{2a}が、ヘミサクシノイルオキシ基、ホスホリルオキシ基およびそれらのナトリウム塩からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

化合物が、3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-5-プレグナン-20-オン、21-ホスフェート二ナトリウム塩、3-エチニル-3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン、3, 21-ジヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-5-プレグナン-20-オン、21-ヘミサクシネートナトリウム塩、3-ヒドロキシ-3-エチニル-5-プレグナン-20-オン、3, 21-ジヒドロキシ-3-エチニル-5-プレグナン-20-オン、21-ヘミサクシネート、3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-19-ノル-5-プレグナン-20-オン、および3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-5-19-ノルプレグナン-20-オン、21-ホスフェート二ナトリウム塩からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

以下の化合物からなる群より選択される、3-ヒドロキシ-5-還元ステロイド化合物：

3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-5-19-ノル-プレグナン-20-オン；

3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-5-19-ノル-プレグナン-20-オン-21-ホスフェート二ナトリウム塩；

3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-21-プロモ-5-プレグナン-20-オン；

3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-5-プレグナン-20-オン；

3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-5-プレグナ-(Z)17(20)-エン；

3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-19-ノル-5-プレグナン-20-オン；

3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-19-ノル-5-プレグナン-20-オン；

3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-19-ノル-5-プレグナ-17(20)-エン；

3-ヒドロキシ-21-メトキシ-3-トリフルオロメチル-5-19-ノル-プレグナン-20-オン；

3, 21-ジヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-5-プレグナン-20-オン、21-アセテート；

3, 21-ジヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-5-プレグナン-20-オン、21-ヘミサクシネートナトリウム塩；

3, 21-ジヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-5-プレグナン-20-オン、21-ヘミサクシネート；

3, 21-ジヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-5-プレグナン-20-オン、21-ジベンジルホスフェート；

3, 21-ジヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-5-プレグナン-20-オン；

3, 21-ジヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-5-プレグナン-20-オン

10

20

30

40

50

21 - ホスフェート二ナトリウム塩；
 3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 19 - ノル - 5 - プレグナン - 20 - オン；
 3 - トリフルオロメチル - 3 - ヒドロキシ - 21 - プロモ - 5 - 19 - ノル - プレグナン - 20 - オン；および
 3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - 19 - ノル - プレグナン - 20 - オン 21 - ジベンジルホスフェート。

【請求項6】

以下の化合物からなる群より選択される、3 - ヒドロキシ - 5 - 還元ステロイド化合物

3 - (3' - プロモ - 1 - プロピニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン；

3 - ヒドロキシ - 3 - (2' - プロピニル) - 5 - プレグナン - 20 - オン；

3 - ヒドロキシ - 3 - (6 - オキソ - 1 - ヘプチニル) - 5 - プレグナン - 20 - オン；

3 - ヒドロキシ - 3 - (プロピ - 2' - イニル) - 5 - プレグナン - 20 - オン；

3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルエチニル - 5 - プレグナン - 20 - オン；

3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - エチニル - 5 - プレグナン - 20 - オン 21 - ヘキサクシネート；

3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - エチニル - 5 - プレグナン - 20 - オン；

3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - エチニル - 5 - プレグナン - 20 - オン 21 - アセテート；

21 - プロモ - 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン；

3 - (1 - ヘプチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン；

3 - (1 - ヘキシニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン；

3 - (1 - オクチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン；

3 - (3' - プロモ - 1 - プロピニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン；

3 - (5' - シアノペンチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン；

3 - (クロロエチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン；

3 - クロロエチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン；

3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン 20 - ケタール；

3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン；

3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン；

3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 21 - メトキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン；

3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - 19 - ノル - プレグナン - 17 (Z) - エン；

3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 19 - ノル - 5 - プレグナン - 20 - オン；

3 - エチニル - 3 , 20 - ジヒドロキシ - 5 - プレグナン；

3 - エチニル - 3 , 20 - ジヒドロキシ - 5 - プレグナン；および

3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - エチニル - 5 - プレグナン - 20 - オン 21 - ヘキサクシネートナトリウム塩。

【発明の詳細な説明】

関連出願との関係

この出願は1993年5月24日付で出願された同時係属出願第08/068,378号の一部継続であり；更にこれは1991年8月13日付で出願されて1993年8月3日付で特許第5,232,917号として発行された第745,216号の一部継続であり；更にこれは1990年5月10日付で出願されて1992年6月9日付で特許第5,120,723号として発行された出願第521,724号の一部継続であり；更にこれは1989年7月13日付で出願されて現在放棄されている出願第379,047号の一部

10

20

30

40

50

継続であり；更にこれは1987年8月25日付で出願されて現在放棄されている第089,362号の一部継続である。しかも、この出願は1994年2月14日付で出願された第196,919号の一部継続であり；更にこれは1992年3月4日付で出願された第846,193号の一部継続であって、これは優先日が上記されている1993年8月3日付で発行された特許第5,232,917号の一部継続である。しかも、1994年2月14日付で出願された第196,919号は1993年8月2日付で出願された第101,497号の一部継続であり、更にこれは優先日が上記されている特許第5,232,917号の一部継続である。しかも、この出願は1994年2月14日付で出願された第196,972号の一部継続であり、更にこれは優先日が上記されている1993年8月2日付で出願された第101,497号の一部継続である。

10

背景

本発明は、ヒトで睡眠を誘導するために、 - アミノ酪酸レセプター - 塩化物イオノホア複合体 ("GABA_Aレセプター複合体") と相互作用させる方法に関する。更に詳しくは、本発明は不眠症の治療におけるある3 - ヒドロキシ - 5 - 還元ステロイドおよびその誘導体の用途に関する。

ステロイド、GABA_Aレセプター複合体および脳興奮性の関係は米国特許第5,120,723号および第5,232,917号明細書で既に記載されており、これらはそれら全ては引用することにより本明細書の開示の一部される。本発明者らは、このレセプター複合体のステロイド部位で作用する、神経作用ステロイドと称されるあるステロイドが、睡眠を誘導するため、特に不眠症を治療するために使用できることを発見した。例えば、本発明者らは、3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン ("プレグナノロン") が経口投与されたときに睡眠を誘導できることを発見した。Arafatとその共同研究者らは、プロゲステロン代謝産物プレグナノロンおよび3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンとヒトでプロゲステロン投与後の睡眠との関係について明らかにした。Arafat, E.S., Hargrove, J.T., Maxson, W.G., Desiderio, D.M., Wentz, A.C. and Anderson, R.N., "Sedative and Hypnotic Effects of Oral Administration of Micronized Progesterone May Be Mediated Through Its Metabolites", *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 159:1203-1209(1988)。プレグナノロンの経口活性は意外であり、Laszlo Gyermekはそれが "Highly Potent, Naturally Occurring Hypnotic-Anesthetic Agent", *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 1967, 125:1058-1062において経口でほとんど不活性であることを見出していたからである。

20

30

しかしながら、初期の研究者らは、神経作用ステロイドがバルビツレート類のように作用して、睡眠を誘導するために用いられたとき麻酔の望ましくない副作用、低い治療インデックス、乱用可能性と、リバウンド不眠症のような有害副作用を表すことを示したため、プレグナノロンの経口活性処方を作る誘因は存在しなかった。Majewska, M.D., Harrison, N.L., Schwartz, R.D., Barker, J.L. and Paul, S.M., "Steroid Hormone Metabolites Are Barbiturate-Like Modulators of the GABA Receptor", *Science*, 232:1004-1007, 1986。

麻酔ステロイドのプロゲステロンは麻酔用量以下で投与されたときネコで睡眠を誘導することが、1967年以来知られている。Heuser, G., "Induction of Anesthesia, Seizures and Sleep by Steroid Hormones", *Anesthesiology*, 28:173-183(1967)。Heuserはプロゲステロンがネコで "自然" 睡眠を起こすと結論付けたが、その理由はREM睡眠が薬物の投与中に抑制されず、しかもREM睡眠が薬物の投与中止で増加しなかったからである。重要なことに、Heuserはすべての麻酔ステロイドがこの "自然" 睡眠を起こせるわけではないことを発見した。

40

The National Commission on Sleep Disorders Researchは、4千万のアメリカ人が不眠症、睡眠発作および睡眠無呼吸のような慢性睡眠障害にかかっているとみている。2~3千万のアメリカ人が断続的睡眠関連問題を経験しているとみている。"Wake Up America: A National Sleep Alert", Vol.1, p.vi; Draft Report of the National Commission on Sleep Disorders Research, 1992。不眠症および他の睡眠問題の大きな発生率は、正常な睡眠 - 覚醒パターンが情緒的苦痛、薬物、ジェットラグ、シフト作業、病気、そして痛みま

50

たは空腹のような強い感覚刺激により遮断されうるとみている場合には、意外ではない。睡眠障害および眠気のこの高発生率の社会的コストは重大である。これらのコストには生産性低下、知覚機能低下、アクシデント可能性増加、高い罹患および死亡リスクと、生活の質劣化がある(前掲)。このコミッションは、1990年だけで、睡眠障害および眠気のせいで、Exxon Valdezに基づくような睡眠関連事故による間接的コストを含めない直接的コストだけでも、米国において少なくとも159億ドルを費やしている見積もった(前掲)。社会は切実に睡眠障害にとり安全で有効な治療法を要している。

現在、不眠症は様々な薬物で治療されているが、それらはすべてある欠点を有している。一般的治療は商品名Halcionで知られる薬物Triazolamの使用である。その欠点にはリバウンド不眠症と限定的な睡眠増加効力がある。リバウンド不眠症とは、薬物が消失するときにおける、あるいは薬物耐性または治療が停止されたときの禁断症状の結果としての、異常睡眠パターンの再発である。新規不眠症薬物Zolpidemもリバウンド不眠症を起こす傾向がある。

本発明による化合物は現行薬物より優れた特徴を有している。本発明は睡眠の速い開始、高い効能および効力と、最少のリバウンド不眠症を示す不眠症治療法を提供する。

本発明を十分に理解する上で役立つため、睡眠の概要およびその研究の方法を下記に記載する。睡眠は2組の基準: 1) 電気生理学的、および2) 挙動的基準を用いてしばしば規定される。電気生理学的基準には脳電図(EEG)、眼電図(EOG)および筋電図(EMG)がある。睡眠について研究する上で用いられる最も普通の基準は、脳の電気活動の記録であるEEGである。眠っている個体の皮質EEGを研究することにより、科学者は異なる電氣的波形パターンの出現で示される2つの大きな睡眠段階があることをみつけた。これらの2段階はノンREM(NREM)およびREMと呼ばれる。NREM睡眠は慣例的に4つの段階に分けられ、EEGパターンは睡眠紡錘波、K複合波および高電圧徐波のような特徴的波形と同期して通常記載される。Kryger, M.H., Roth, T. and Dement, W.C., Principles and Practice of Sleep Medicine, p.3, 1989(以下"PPSM"という)。REM睡眠は通常それより大きなEEG活動、筋肉アトニーおよび一過性の急速眼運動を示す(前掲)。

ヒトが睡眠のために目を閉じているとき、皮質電気リズムは8~13Hzのリズムで同期している。これは δ -リズムとして知られる。睡眠の第一段階で取られるEEGはそれより遅いリズム(4~6Hz)および低い振幅を示す。Bowman, W.C. and Rand, M.J., Textbook of Pharmacology, p.6.24, 2nd ed., 1980(以下、Bowman and Rand)。睡眠の第二段階では、1~5Hzのより不規則で遅いEEG波がより大きな振幅で現れる。これらの不規則で遅い波は睡眠紡錘波と呼ばれるより速い波の出現で分散される。この第二段階の睡眠には、小さな鋭い波、その後1または2つのより大きな波、次いで約12Hzのより速い波からなるK複合波もある(前掲)。段階2は睡眠時間の45~55%に相当する。PPSM, p.9。

段階3の睡眠は高電圧で特徴付けられ、遅いEEG波活動はこの段階でEEG活動の20~50%に相当する。PPSM, p.7。段階4において、高電圧、徐波活動はEEGの>50%に相当し、K複合波は治験者の名前を呼ぶような刺激により喚起できない。PPSM, p.7; Bowman and Rand, p.6.24。

約1時間の睡眠後に、EEGパターンは同期していない4~10Hzリズムの低振幅波までスピードアップする。これはREM睡眠であり、しばしばパラ睡眠と呼ばれ、その理由はEEGが覚醒の場合と似ているためであるが、それは非常に深い睡眠である。Bowman and Rand, p.6.24。REM睡眠の生物学的重要性はまだ不明である。しかしながら、REM睡眠の強いアルコール阻害は睡眠破壊と関係していた。Triazolamと他の不眠症薬物はREM睡眠を減少させるが、本発明による化合物はREM睡眠を最少で壊すにすぎないという利点を更に有している。

発明の要旨

本発明はヒトにおいて睡眠を誘導するための方法に関する。更に詳しくは、本発明は、不眠症を治療するための、GABA_Aレセプター複合体における最近特定された部位で作用

10

20

30

40

50

するある3 - ヒドロキシル化 - 5 - 還元ステロイド誘導体およびそのプロドラッグの使用に関する。

本発明者らによる実験では、本発明を実施するとき用いられる化合物が睡眠の速い開始を行い、高い効能と効力を有することを明らかにした。それらは不眠症を治療するために用いられる既知催眠薬よりも少ないリバウンド不眠症および少ない体温への影響を示す。

【図面の簡単な説明】

本発明の上記および他の特徴、態様および利点は、以下の記載、添付された請求の範囲および添付図面からもっと良く理解されるようになるであろう。

図1 Aおよび1 Bは、日周期18時(CT-18)で各々投与された30 mg/kgおよび3 & 10 mg/kgのプレグナノロンに関する、ラットのNREM睡眠率/hr vs.時計時間のプロットである。 10

図1 Cは、CT-5で投与された10 mg/kgのプレグナノロンに関する、ラットのNREM睡眠率/hr vs.時計時間のプロットである。

図2 Aおよび2 Bは、CT-18で各々投与された30 mg/kgおよび3 & 10 mg/kgのプレグナノロンに関する、睡眠に費やすmin vs.時計時間のプロットである。

図2 Cは、CT-5で投与された10 mg/kgのプレグナノロンに関する、睡眠に費やすmin vs.時計時間のプロットである。

図3 Aおよび3 Bは、CT-18で各々投与された30 mg/kgおよび3 & 10 mg/kgのプレグナノロンに関する、体温の平均偏差vs.時計時間のプロットである。

図3 Cは、CT-5で投与された10 mg/kgのプレグナノロンに関する、体温の平均偏差vs.時計時間のプロットである。 20

図4 Aおよび4 Bは、CT-18で各々投与された30 mg/kgおよび3 & 10 mg/kgのプレグナノロンに関する、動いた回数/hr(運動活動) vs.時計時間のプロットである。

図4 Cは、CT-5で投与された10 mg/kgのプレグナノロンに関する、動いた回数/hr(運動活動) vs.時計時間のプロットである。

図5 Aおよび5 Bは、CT-18で各々投与された30 mg/kgおよび3 & 10 mg/kgのプレグナノロンに関する、REM睡眠率/hr vs.時計時間のプロットである。

図5 Cは、CT-5で投与された10 mg/kgのプレグナノロンに関する、REM睡眠率/hr vs.時計時間のプロットである。

図6 A、6 Bおよび6 Cは、CT-5で投与された0.4 mg/kgのTriazolam、CT-18で投与された0.4 mg/kgのTriazolamと、CT-18で投与された0.4 mg/kgおよび1.6 mg/kgのTriazolamに各々関する、NREM睡眠率/hr vs.時計時間のプロットである。 30

図6 Dは、CT-18で投与された0.4 mg/kgおよび1.6 mg/kgのTriazolamに関する、睡眠に費やすmin vs.時計時間のプロットである。

図6 Eは、CT-18で投与された0.4 mg/kgおよび1.6 mg/kgのTriazolamに関する、体温の平均偏差vs.時計時間のプロットである。

図6 Fは、CT-18で投与された0.4 mg/kgおよび1.6 mg/kgのTriazolamに関する、体動回数/hr(運動活動) vs.時計時間のプロットである。

図6 Gは、CT-18で投与された0.4 mg/kgおよび1.6 mg/kgのTriazolamに関する、REM睡眠率/hr vs.時計時間のプロットである。 40

図7 Aおよび7 Bは10 mg/kgのプレグナノロンに関するNREM睡眠中のEEGパターンについて示す。図7 Bは図7 Aの一部の拡大図である。

図7 Cおよび7 Dは30 mg/kgのZolpidemに関するNREM睡眠中のEEGパターンについて示す。図7 Dは図7 Cの一部の拡大図である。

図8 A、8 Bおよび8 Cは、CT-5およびCT-18で各々投与された10 mg/kgのZolpidemと、CT-18で投与された30 mg/kgのZolpidemに関する、NREM睡眠率/hr vs.時計時間のプロットである。

図8 Cは、CT-18で投与された10 mg/kgおよび30 mg/kgのZolpidemに関する、睡眠に費やすmin vs.時計時間のプロットである。 50

図 8 D は、C T - 1 8 で投与された 1 0 mg/kg および 3 0 mg/kg の Zolpidem に関する、体温の平均偏差 vs. 時計時間のプロットである。

図 8 E は、C T - 1 8 で投与された 1 0 mg/kg および 3 0 mg/kg の Zolpidem に関する、体動回数 / hr (運動活動) vs. 時計時間のプロットである。

図 8 F は、C T - 1 8 で投与された 1 0 mg/kg および 3 0 mg/kg の Zolpidem に関する、R E M 睡眠率 / hr vs. 時計時間のプロットである。

図 9 A および 9 B は、C T - 5 および C T - 1 8 で各々投与された 4 0 μ g/kg の Dexmedetomidine に関する、N R E M 睡眠率 / hr vs. 時計時間のプロットである。

図 1 0 A、1 0 B および 1 0 C は、C T - 5 で各々投与された プレグナノロン、Zolpidem および Triazolam に関する、総力率 (N R E M 睡眠中の活動) vs. 処置後 min のプロットである。

10

図 1 1 A、1 1 B および 1 1 C は、C T - 5 で各々投与された プレグナノロン、Zolpidem および Triazolam に関する、総力率 (N R E M 睡眠中の活動) vs. 振動数のプロットである。

図 1 2 は様々な薬物で処置後最初の 1 時間における運動活動に関するベースラインからの変化を示した棒グラフである。運動活動は回数 / hr で測定される。

図 1 3 は様々な薬物で処置後 2 ~ 3 時間における R E M 睡眠の変化を示した棒グラフである。

図 1 4 A および 1 4 B は、C T - 1 8 で各々投与された プレグナノロン および Zolpidem に関する、5 分間当たりで動いた回数 vs. 処置後 min のプロットを示す。

20

図 1 5 A ~ 1 5 H は、5 % プレグナノロン、9 4 % ポリビニルピロリドン および 1 % ラウリル硫酸ナトリウムからなる処方 1 に関する、経時的なプレグナノロンのヒト血漿濃度のプロットである。矢印は睡眠が観察された時点を示す。

図 1 6 A ~ 1 6 H は、1 2 . 3 % プレグナノロン および 8 7 . 7 % シクロデキストリンの包接複合体である処方 2 に関する、経時的なプレグナノロンのヒト血漿濃度のプロットである。矢印は睡眠が観察された時点を示す。

図 1 7 A ~ 1 7 H は、超臨界液体核形成によりナノサイズ化された 9 9 % プレグナノロンと 1 % ラウリル硫酸ナトリウムからなる処方 3 に関する、経時的なプレグナノロンのヒト血漿濃度のプロットである。矢印は睡眠が観察された時点を示す。

図 1 8 A ~ 1 8 H は、AKZO 製の微粉碎 9 9 % プレグナノロンと 1 % ラウリル硫酸ナトリウムからなる処方 4 に関する、経時的なプレグナノロンのヒト血漿濃度のプロットである。矢印は睡眠が観察された時点を示す。

30

図 1 9 は 4 種すべての処方に関するプレグナノロンのヒト治験者血漿濃度 vs. 時間のプロットである。

図 2 0 は半時間間隔で 2 種の処方に関するプレグナノロンのヒト平均血漿濃度を示した表である。

図 2 1 は、2 種のプレグナノロン処方について半時間間隔で、5 分間ポリグラフ記録期間中における男性治験者の平均覚醒時間を示した表である。

図 2 2 A は男性治験者による睡眠試行回数 vs. プレグナノロンの血漿濃度についてプロットした図である。

40

図 2 2 B は、試験日の男性治験者による睡眠試行回数がプレグナノロンの血漿濃度と関連していることを示した表である。

図 2 3 A ~ C は、3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - プレグナン - 2 0 - オン 2 1 - ホスフェートナトリウム塩、3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 2 0 - オン、3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - プレグナン - 2 0 - オン、3 , 2 1 - ジヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - プレグナン - 2 0 - オン 2 1 - ヘミサクシネートナトリウム塩、3 - ヒドロキシ - 3 - エチニル - 5 - プレグナン - 2 0 - オン、3 , 2 1 - ジヒドロキシ - 3 - エチニル - 5 - プレグナン - 2 0 - オン 2 1 - ヘミサクシネート、3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 1 9 - ノル - 5 - プレグナン - 2 0 - オン、3 - ヒドロキシ - 2 1 - (

50

ピリジ - 4 - イルチオ) - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - 19 - ノルプレグナン - 20 - オン 21 - ホスフェートニナトリウム塩またはコントロールをうけたラットで、NREM睡眠の平均変化、REMリバウンドの平均変化およびREM睡眠の平均変化について各々示した表である。

図24Aおよび24Bは、日周期18時(CT-18)で投与された18mg/kgの3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン(CCD-3093)に関する、ラットのNREM睡眠およびREM睡眠の各率/hr vs.時計時間のプロットである。

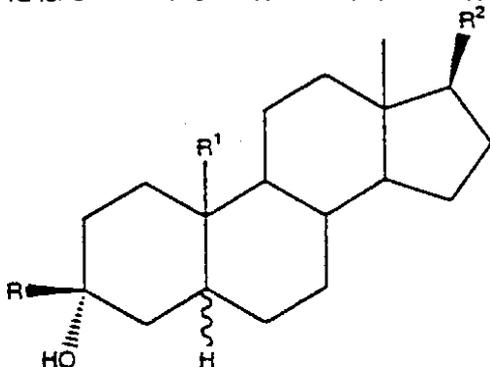
図25は、CT-18で投与された18mg/kgの3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンに関する、睡眠に費やすmin vs.時計時間のプロットである。

図26Aおよび26Bは、CT-18で投与された18mg/kgの3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンに関する、体温の平均偏差vs.時計時間および動いた回数/hr(運動活動)vs.時計時間のプロットである。

発明の具体的説明

本発明で用いられる化合物は、GABA_Aレセプター複合体と相互作用する3 - ヒドロキシル化 - 5 - 還元ステロイドである。これらの化合物には様々な3 - ヒドロキシル化 - 5 - プレグナン - 20 - オン類、3 - ヒドロキシル化 - 5 - アンドロスタン類および3 - , 21 - プレグナンジオール - 20 - オン類および、プロドラッグと称されるそれらのケトン、エステル、エーテル、スルホン酸、硫酸、ホスホン酸、リン酸、オキシムおよびチアゾリジン誘導体がある。“プロドラッグ”という表現は直接の作用薬物、ここでは本発明で用いられる薬物の誘導体を表し、その誘導体はその薬物と比較して高いデリバリー特性および治療価を有し、患者体内で酵素的または化学的プロセスにより活性薬物に変換される。Notari, R.E., "Theory and Practice of Prodrug Kinetics", *Methods in Enzymology*, 112:309-323(1985); Bodor, N., "Novel Approaches in Prodrug Design", *Drugs of the Future*, 6(3):165-182(1981); Bundgaard, H., "Design of Prodrugs: Bioreversible Derivatives for Various Functional Groups and Chemical Entities", *Design of Prodrugs* (H. Bundgaard, ed.), Elsevier, New York(1985)参照。本発明の方法で有用な合成誘導体の一部は真のプロドラッグではないことがあることに注意すべきであり、その理由は上記特徴に加えてそれらが固有の活性も有するからである。しかしながら、本目的から、それらもプロドラッグと称される。

本発明の方法で有用な3 - ヒドロキシプレグナン類および3 - ヒドロキシアンドロスタン類の中には、下記構造式Iを有する3 - ヒドロキシ - 3 - R - 5 または5 - 19 - R¹ - 17 - R² - プレグナン類、および3 - ヒドロキシ - 3 - R - 5 または5 - 19 - R¹ - 17 - R² - アンドロスタン類：



I

〔上記式中：

Rは水素、低級アルキル基、例えばメチルおよびメトキシメチル、低級アルキニル基、例えばエチニル、4 - ヒドロキシペント - 1 - イニルおよび(4 - アセチルフェニル)エチニル、低級トリハロアルキル基、例えばトリフルオロメチル、低級モノハロアルキル基、例えばクロロメチル、低級アルケニル基、例えばエテニルおよび2 - フェニルエテニル

10

20

30

40

50

、アリアル基、例えばフェニル、またはアラルキル基、例えばベンジルであり、

R^1 は水素またはメチルであり、

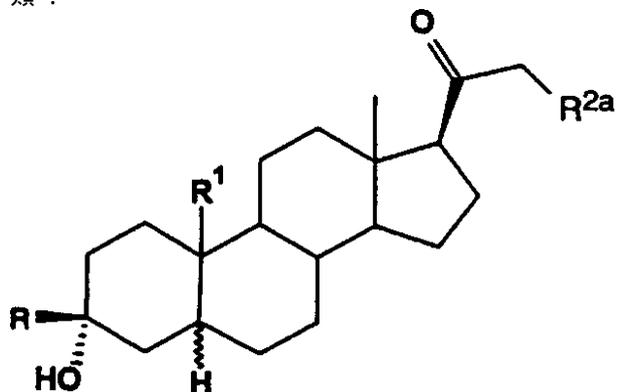
R^2 はメチレン (=CH₂)、シアノ、ヒドロキシメチル、メトキシメチレン (=CHOC₂H₅)、アセチル、2 - ヒドロキシアセチル、2 - ヒドロキシアセチルアセテート、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシアセチルヘミサクシネート、2 - メトキシアセチル、ピリジ - 4 - イルチオアセチル、エチレン (=CHCH₂)、プロピレン (=CHCH₂CH₃)、2 - ヒドロキシアセチルヘミサクシネートナトリウム塩、1 - ヒドロキシブチル、1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル、1 - ヒドロキシプロピル、1 - プロピオニル、3 - メトキシプロピオニル、エチニル、2 - メシルオキシアセチルまたは 1 - (エチレンジオキシ)エチルである]

10

および、それらの薬学上許容される 3 - エステル、20 - エステル、21 - エステル、3 , 20 - ジエステルおよび 3 , 21 - ジエステルがあるが、但し 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン類は 21 - ヒドロキシ置換基を有しない。

化合物の好ましい群には R が水素でない場合を含み、その化合物は [³⁵S] T B P S 結合のアロステリックモジュレーターとして 300 nM の IC₅₀ 値を有し、しかもその化合物は経口上活性である。

本発明の方法で使用できる化合物の他の好ましい群は、下記構造式 II を有する 3 - ヒドロキシ - 3 - R - 5 または 5 - 19 - R¹ - 21 - R^{2a} - プレグナン - 20 - オン類：



20

II

[上記式中：

30

R は低級アルキル基、例えばメチル、低級アルキニル基、例えばエチニル、またはトリハロ (低級) アルキル基、例えばトリフルオロメチルであり、

R^1 は水素または低級アルキル基であり、

R^{2a} は水素、ヒドロキシ、ピリジ - 4 - イルチオ基、ヘミサクシノイルオキシ基またはホスホリルオキシ基と、それらのナトリウム塩であるが、但し

(1) R^1 が水素であるとき、R はトリハロ (低級) アルキル基であり、および

(2) R^{2a} が水素またはピリジ - 4 - イルチオ基以外であるとき、R はトリハロ (低級) アルキル基である]

である。

式 II の化合物の好ましい群は、R が低級アルキニル基またはトリハロ (低級アルキル) 基である場合である。

40

式 II の化合物の他の好ましい群は、 R^{2a} がヘミサクシノイルオキシ基またはホスホリルオキシ基、あるいはそれらのナトリウム塩である場合である。

本発明の好ましい神経活性ステロイドには、3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (プレグナノロン) (Diosynthより入手可)、3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン 21 - ホスフェート二ナトリウム塩、3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン 21 - ヘミサクシネートナトリウム塩、3 - ヒドロキシ - 3 - エチニル - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 , 21 - ジヒ

50

ドロキシ - 3 - エチニル - 5 - プレグナン - 20 - オン 21 - ヘミサクシネート、
3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 19 - ノル - 5 - プレグナン - 20 -
オン、3 - ヒドロキシ - 21 - (ピリジ - 4 - イルチオ) - 5 - プレグナン - 20 -
オン、および 3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - 19 - ノルプレグナ
ン - 20 - オン 21 - ホスフェート二ナトリウム塩がある。

定 義

本発明に従いここで用いられる以下の用語は、特に断らないかぎり、下記の意味で定義される。

“アルキル”という用語は、炭素原子 1 ~ 10 の直鎖、分岐鎖および環状基を含めた飽和脂肪族基に関する。アルキルには置換低級アルキルを含む。

10

“アルキニル”という用語は少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を含む不飽和基に関し、直鎖、分岐鎖および環状基を含む。アルキニルには置換低級アルキニルを含む。

“トリハロアルキル”という用語は、3 つのハロゲン原子 (F、Br、Cl または I) で置換されたアルキル基に関する。好ましいトリハロアルキル基にはトリフルオロメチルおよび 2, 2, 2 - トリフルオロエチルがある。

有機基または化合物に関してここで用いる“低級”という用語は、例えば 8 以内、好ましくは 6 以内、有利には 1、2、3 または 4 つの炭素原子を表す。

“アルケニル”という用語は少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を含む不飽和基に関し、直鎖、分岐鎖および環状基を含む。アルケニルとは 2 つの連続二重結合を有するアレニル基 $>C=C=C<$ を含めた意味である。アルケニルはアリールで置換されていてもよい。

20

“アリール”という用語は共役電子系をもつ少なくとも 1 つの環を有した芳香族基に関し、炭素環式アリールおよびビアリール基を含み、それらすべてが置換されていてもよい。

“炭素環式アリール”基とは、芳香族環の環原子が炭素原子である基である。

“ビアリール”という用語は、他のアリール基で置換されたアリール基を表す。

“置換低級アルキル”という用語は、アジド、シアノまたは低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基に関する。

“アルコキシ”とは、酸素エーテル結合鎖で炭素原子に結合されたアルキル基に関する。

“モノハロアルキル”という用語は、1 つのハロゲン原子 (F、Br、Cl または I) で置換されたアルキル基に関する。

“置換アリール”という用語は、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、ハロ、低級アシル、ニトロ、低級トリハロアルキル、シアノ、カルボキシおよび低級アシルオキシアセチルから独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基で置換されたアリール基に関する。

30

“アミノ”という用語は、R および R' が水素または低級アルキルから独立して選択される -NR₂ に関するか、またはそれはモルホリノ基に関する。

“ハロ”という用語はハロゲン原子 F、Br、Cl および I に関する。

“アシル”という用語は、R が低級アルキルである -C(O)R に関する。

“カルボキシ”という用語は基 -C(O)OH に関する。

“アシルオキシアセチル”という用語は、R が低級アルキルである -C(O)CH₂OC(O)R に関する。

40

“置換低級アルキニル”という用語は、アリール、ヒドロキシ、ハロおよびケトからなる群より選択される 1 つの置換基で置換された低級アルキニル基に関する。

“アラルキル”という用語はアリール基で置換されたアルキル基に関する。適切なアラルキル基にはベンジルがあり、アリール上で置換されていてもよい。

“薬学上許容される”という用語は本発明で用いられるステロイドと有機または無機酸との組合せから誘導されるエステルまたは塩に関する。3、20 および / または 21 位におけるヒドロキシ基の好ましいエステルは、それらの対応酸：酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、フマル酸、アスコルビン酸、ピメリン酸、コハク酸、グルタル酸、ビスメチレンサリチル酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、酒石酸、サリチル酸、クエン酸、グルコン酸、イタコン酸、グリコール酸、p - アミノ安息香酸、アスパラギン酸

50

、グルタミン酸、 α -アミノ酪酸、 β -（2-ヒドロキシエチルアミノ）プロピオン酸、グリシンおよび他の α -アミノ酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、グルクロン酸と、1-メチル-1,4-ジヒドロニコチン酸により記載される場合である。特に好ましいのは酢酸、コハク酸およびリン酸のエステルである。

プロドラッグが薬物形に変換されるときエステルが開裂されるという事実により、3位の置換基はヒドロキシルでもまたはエステルでもよいと考えられる。これらは開裂性エステルとしてここでは称される。

下記合成方法および例は、本発明で用いられる化合物の製造に関する。

合成方法

本発明による化合物は、いずれかの常法により、例えば"Steroid Reactions", Djerassi, H. 10
olden-Day, Inc. 1963発行, San Franciscoまたは"Organic Reactions in Steroid Chemistry", Fried and Edwards, Van Nostrand-Reinhold Co. 1972発行, New Yorkで記載されるような慣用的技術を用いて製造される。

本発明による化合物は、当業界で知られるいずれか適切な技術により製造しても、またはそれから誘導してもよい。

一般的方法

20-ヒドロキシプレグナン類は、慣用的な還元剤で20-ケトプレグナン類の還元により製造された。

21-ヘミサクシネート類は、対応21-プロモプレグナン類を得るため最初に臭素分子で臭素化されたプレグナン-20-オン誘導体から製造された。次いでプロモ化合物はア 20
ミンの存在下でコハク酸のような様々な二酸と反応させ、21-ヒドロキシエステルを生じる。次いで二酸から得たエステルは慣用的手段でそれらのナトリウム塩に変換された。そのエステルは上記化合物のヒドロキシル基と有機および無機酸、酸ハライド、酸無水物またはエステルとの当業界で周知の反応を用いて形成してもよい。

3-置換基

ハロメチル

本発明による3-モノハロメチル化合物は、不活性溶媒中ハライドイオン源、例えばトルエン中テトラメチルアンモニウムハライドと、好ましくは酢酸のようなプロトン源による3-スピロ-2-オキシランステロイドの処理で製造される。

飽和または不飽和アルキル

他の3-置換ステロイドは、他の反応性官能基が必要に応じて保護された3-ケトステロイドへの有機金属試薬の付加により製造される。このため、3-アルキニル化合物は、有機金属試薬として不活性溶媒中でリチウムアセチリド、または1,2-ジプロモエチレンおよびブチルリチウムからその場で製造された試薬の使用により製造される。同様に、Rがアルケニル基である式Iの化合物は、3-ケトステロイドとビニルマグネシウムプロミドのようなビニル有機金属試薬との反応により製造してもよい。2-プロペニル基のような不飽和が反応の部位から除去された化合物も、アリルマグネシウムプロミドのような試薬で製造される。同様に、メチルマグネシウムヨージドのようなアルキルグリニャールの使用は3-アルキル化合物を生じる。

トリフルオロメチル

トリフルオロメチル基は、フッ化物イオンで触媒される3-ケトステロイドとトリメチルトリフルオロメチルシランとの反応により製造される。

21-酸素化合物

21-メチルの四酢酸鉛酸化

このタイプの様々な化合物は、プレグナン-20-オンが四酢酸鉛で酸化されて21-アセトキシ誘導体を生じ、そのアセテートの加水分解で21-アルコールを生じる反応順序により製造される。次いで21-アルコールは酸無水物または酸クロリドのような適切なカルボン酸誘導体、あるいはヒドロキシル基の水素を代えることができる他の試薬、例えばメタンスルホニルクロリドでアシル化される。

C-21の臭素化

10

20

30

40

50

一方、プレグナン - 20 - オンはメタノール中において臭素のような臭素化剤で処理されて、21 - プロモプレグナン - 20 - オンを生じる。次いで臭素はコハク酸アニオンのような酸素求核剤と置き換えられて、他の21 - 置換プレグナン - 20 - オンを生じる。

プレグナン - 17 - エン

これらは、カリウム t - ブトキシドのような強塩基による n - プロピルトリフェニルホスホニウムプロミドの処理から誘導されるイリドのような Wittig 試薬と 17 - ケトステロイドとの反応により形成される。

3, 20 - ジオール

プレグナン - 3, 20 - ジオールは、20 - ヒドロキシを形成するために、プレグナン - 17 - エンの二重結合へのジボランのような水素化ホウ素の付加、その後例えば過酸化水素でこうして形成された有機ボランの酸化により形成される。一方、プレグナン - 3, 20 - ジオールは 20 - オン基から 20 - ヒドロキシ基への還元により形成してもよい。適切な試薬は水素化ホウ素ナトリウムのような水素化試薬、または n - プロパノール等の中におけるナトリウムのような溶解金属である。

例 1

a. 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン 環状 20 - (1, 2 - エタンジイルケタール)

3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (10.8 g, 34 mmol)、エチレングリコール (45 ml) およびトリエチルオルトホルメート (30 ml) の混合液を室温で 5 分間攪拌した。次いで p - トルエンスルホン酸 (pTSA) (200 mg) を加え、攪拌を室温で 1.5 時間続けた。得られた濃厚ペーストを飽和 NaHCO₃ 溶液 (250 ml) 中に注いだ。沈殿固体物を濾取し、冷水で十分に洗浄し、乾燥させた。この半乾燥生成物を CH₂Cl₂ (350 ml) に溶解し、無水 K₂CO₃ で乾燥させた。次いでケタールの溶液を濾過し、次の工程にそのまま用いた。

b. 5 - プレグナン - 3, 20 - ジオン 環状 20 - (1, 2 - エタンジイルケタール)

CH₂Cl₂ 中 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン 環状 20 - (1, 2 - エタンジイルケタール) の上記溶液を N₂ 下で 15 分間にわたり N - メチルモルホリン - N - オキシド (8.8 g, 75 mmol) および粉末 4 - モレキュラーシーブ (58 g) と共に攪拌した。次いで過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム (400 mg) を加え、攪拌を室温で 2 時間続けた。得られた暗緑色混合液を Florisil の短カラムに通して、CH₂Cl₂ で溶出させた。生成物を含む (TLC による) 分画を合わせ、蒸発させた。次いで粗生成物を EtOAc : ヘキサン (1 : 1) の混合液から結晶化させ、長い棒状物として標題化合物 (10.3 g) を得た。

同様の方法を用いて、5 - プレグナン - 3, 20 - ジオン 環状 20 - (1, 2 - エタンジイルケタール) を製造した。

c. 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルエチニル - 5 - プレグナン - 20 - オン

乾燥 THF (15 ml) 中 5 - プレグナン - 3, 20 - ジオン 環状 20 - (1, 2 - エタンジイルアセタール) (180 mg, 0.5 mmol) の溶液を -70 °C でリチウムフェニルアセチリド (THF 中 1 M, 1.5 mmol, 1.5 ml) で処理した。混合液をこの温度で 1 時間、その後室温で 2 時間攪拌した後、それを 2 N HCl (1 ml) で反応停止させた。溶媒を除去し、残渣をアセトン (20 ml) に溶解した。1 N HCl (5 ml) を加えた後、溶液を室温で 15 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を水、希 NaHCO₃ 溶液、水および塩水で洗浄した。無水 MgSO₄ で乾燥させた後、溶液を濾過し、蒸発させて、粗生成物 (300 mg) を得た。次いでこの粗生成物を少量の CH₂Cl₂ に溶解し、シリカゲルのカラムに注いだ。トルエン : アセトン混合液 (95 : 5) による溶出で、第一分画として 3 - フェニルエチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (70 mg) を得た。更に、同溶媒混合液による溶出で、3 - フェニルエチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (160 mg) を得た。mp 188 - 190

10

20

30

40

50

例 2

a . 3 - ヒドロキシ - 3 - (2 - フェニルエチル) - 5 - プレグナン - 20 - オン

3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルエチニル - 5 - プレグナン - 20 - オン (44 mg) の溶液を E t O A c (12 ml) に溶解し、P d / C (5 % , 12 mg) を加え、混合液に 400 Kpa 圧力で一夜にわたり室温で水素付加した。触媒の濾過、その後溶媒の蒸発により粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、純粋な標題化合物 (33 mg) を単離した。m p 153 - 154 ; T L C R f (ヘキサン : アセトン 7 : 3) = 0 . 4

例 3

a . 3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニルエチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン

乾燥 T H F (15 ml) 中 2 , 2 - ジブプロモ - 1 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エテン (トリフェニルホスフィンの存在下で 3 , 4 - ジメトキシベンズアルデヒドと四臭化炭素との Wittig 反応により製造) (966 mg , 3 mmol) の溶液を N₂ 下 - 78 で n - B u L i (T H F 中 2 . 5 M , 6 mmol , 2 . 4 ml) で処理した。混合液をこの温度で 2 時間攪拌し、乾燥 T H F (10 ml) 中 5 - プレグナン - 3 , 20 - ジオン 環状 20 - (1 , 2 - エタンジイルアセタール) (720 mg , 2 mmol) の溶液を 30 分間かけて滴下した。得られた混合液を - 78 で 2 時間攪拌した後、冷却浴を取除き、攪拌を室温で更に 1 時間続けた。次いでそれを - 10 で 2 N H C l 溶液 (1 ml) で反応停止させた。溶媒を除去し、その後残渣をアセトン (25 ml) に溶解した。2 N H C l (10 ml) を加えた後、溶液を室温で 2 時間攪拌した。飽和 N a H C O₃ 溶液を加えて、酸を中和させた。溶液を除去し、残渣を E t O A c で抽出した。有機層を水、希 N a H C O₃ 溶液、水および塩水で洗浄した。無水 M g S O₄ で乾燥させた後、溶液を濾過し、蒸発させて、粗生成物 (1 . 2 g) を得た。次いでこの粗生成物を少量の C H₂ C l₂ に溶解し、シリカゲルのカラムに注いだ。トルエン : アセトン混合液 (96 : 4) による溶出でフェニルアセチレン化合物を得たが、これは特徴を明らかにしなかった。更に同溶媒による溶出で、第一分画として 3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニルエチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (120 mg) および第二分画として 3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニルエチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (430 mg) を得た。m p 82 - 88

同様の方法を用いて、3 - (4 - メトキシフェニルエチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 - (4 - クロロフェニルエチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 - (2 - メトキシフェニルエチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 - (4 - ビフェニルエチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 - (4 - ジメチルアミノフェニルエチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 - (4 - シアノフェニルエチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンを製造した。

例 4

3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニルエチル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン

P d / C (5 % , 28 mg) および E t O A c (12 ml) の混合液を水素下で 10 分間攪拌することにより水素で前飽和させた。次いで E t O A c (5 ml) 中 3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニルエチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (185 mg) の溶液を加え、混合液に 300 Kpa 圧力で一夜にわたり室温で水素付加した。触媒の濾過、その後溶媒の蒸発により粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン 4 : 1) により精製して、純粋な標題化合物 (135 mg) を単離した。T L C R f (ヘキサン : アセトン 4 : 1) = 0 . 14

例 5

10

20

30

40

50

3 - (4 - ニトロフェニルエチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン

乾燥 THF (20 ml) 中 2, 2 - ジブromo - 1 - (4 - ニトロフェニル) エテン (トリフェニルホスフィンの存在下で 4 - ニトロベンズアルデヒドと四臭化炭素との Wittig 反応により製造) (296 mg、1 mmol) の溶液を N₂ 下 - 95 で n - BuLi (THF 中 2.5 M、2 mmol、0.8 ml) で処理した。混合液を - 80 ~ - 100 で 0.5 時間攪拌し、その後乾燥 THF (10 ml) 中 5 - プレグナン - 3, 20 - ジオン 環状 20 - (1, 2 - エタンジイルアセタール) (720 mg、2 mmol) の溶液を 10 分間かけて滴下した。得られた混合液を - 80 で 1 時間、その後 0 で更に 1 時間攪拌した後、それを NH₄Cl 溶液 (3 ml) で反応停止させた。溶媒を除去し、その後残渣をアセトン (25 ml) に溶解した。2 N HCl (10 ml) を加えた後、溶液を室温で 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 溶液を加えて、酸を中和させた。溶媒を除去し、残渣を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を水および塩水で洗浄した。無水 MgSO₄ で乾燥させた後、溶液を濾過し、蒸発させて、粗生成物 (400 mg) を得た。次いでこの粗生成物を少量の CH₂Cl₂ に溶解し、シリカゲルのカラムに注いだ。トルエン : アセトン混合液 (96 : 4) による溶出で褐色固体物として標題化合物 (70 mg) を得た。TLC Rf (トルエン : アセトン 95 : 5) = 0.18

10

例 6

3 - ヒドロキシ - 3 - フェニル - 5 - プレグナン - 20 - オン

乾燥 THF 中 5 - プレグナン - 3, 20 - ジオン 環状 20 - (1, 2 - エタンジイルアセタール) (720 mg、2 mmol) の溶液を - 70 でフェニルマグネシウムブロミド (THF 中 3 M、6 mmol、2 ml) で処理した。混合液をこの温度で 3 時間、その後室温で 2 時間攪拌した後、それを 2 N HCl (10 ml) で反応停止させた。溶媒を除去し、残渣をアセトン (20 ml) に溶解した。1 N HCl (5 ml) を加えた後、溶液を室温で 15 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を水、希 NaHCO₃ 溶液、水および塩水で洗浄した。無水 MgSO₄ で乾燥させた後、溶液を濾過し、蒸発させて、粗生成物 (1.3 g) を得た。次いでこの粗生成物を少量の CH₂Cl₂ に溶解し、シリカゲルのカラムに注いだ。トルエン : アセトン混合液 (95 : 5) による溶出で、第一分画として 3 - フェニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (420 mg) を得た。更に、同溶媒混合液による溶出で、3 - フェニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (185 mg) を得た。mp 182 - 184

20

30

例 7

3 - ヒドロキシ - 3 - ベンジル - 5 - プレグナン - 20 - オン

ベンジルマグネシウムブロミド (THF 中 2 M、2 mmol、1 ml) の溶液を THF (15 ml) で希釈し、- 60 で乾燥 THF (15 ml) 中 5 - プレグナン - 3, 20 - ジオン 環状 20 - (1, 2 - エタンジイルアセタール) (360 mg、1 mmol) の溶液で滴下処理した。混合液をこの温度で 1 時間、その後室温で 15 時間攪拌した後、それを 2 N HCl (10 ml) で反応停止させた。溶媒を除去し、残渣をアセトン (20 ml) に溶解した。1 N HCl (5 ml) を加えた後、溶液を室温で 30 分間攪拌した。それを 2 N NaOH で中和した。沈殿固体物を濾取し、水洗し、乾燥させて、3 - ヒドロキシ - 3 - ベンジル - 5 - プレグナン - 20 - オン (238 mg) を得た。濾液を EtOAc で抽出した。有機層を水、希 NaHCO₃ 溶液、水および塩水で洗浄した。無水 MgSO₄ で乾燥させた後、溶液を濾過し、蒸発させて、粗生成物 (160 mg) を得た。次いでこの粗生成物を少量の CH₂Cl₂ に溶解し、シリカゲルのカラムに注いだ。トルエン : アセトン混合液 (95 : 5) による溶出で、第一分画として 3 - ヒドロキシ - 3 - ベンジル - 5 - プレグナン - 20 - オン (40 mg) を得た。更に、同溶媒混合液による溶出で、3 - ヒドロキシ - 3 - ベンジル - 5 - プレグナン - 20 - オン (30 mg) を得、無色棒状物としてヘキサン : CH₂Cl₂ (4 : 1) から結晶化させた。mp 133 - 141 ; TLC Rf (トルエン : アセトン 9 : 1) = 0.5

40

例 8

50

3 - (1 - ヘプチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン

乾燥 THF (15 ml) 中 1 - ヘプチン (0.327 ml, 2.5 mmol) の溶液を -78 で n - BuLi (THF 中 2.5 M, 2.5 mmol, 1 ml) で処理した。混合液をこの温度で 1 時間攪拌した後、乾燥 THF (15 ml) 中 5 - プレグナン - 3, 20 - ジオン 環状 20 - (1, 2 - エタンジイルアセタール) (360 mg, 1 mmol) の溶液を加え、混合液を -78 で 1 時間攪拌した。次いでそれを 2 N HCl 溶液 (1 ml) で反応停止させた。溶媒を除去し、その後残渣をアセトン (10 ml) に溶解した。2 N HCl (10 ml) を加えた後、溶液を室温で 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 溶液を加えて、酸を中和させた。溶媒を除去し、残渣を EtOAc で抽出した。有機層を水、希 NaHCO₃ 溶液、水および塩水で洗浄した。無水 MgSO₄ で乾燥させた後、溶液を濾過し、蒸発させて、粗生成物 (400 mg) を得た。次いでこの粗生成物を少量の CH₂Cl₂ に溶解し、シリカゲルのカラムに注いだ。トルエン : アセトン混合液 (93 : 7) による溶出で、無色固体物として 3 - (1 - ヘプチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (260 mg) を得た。mp 121 - 123

10

同様の方法を用いて、1 - ヘプチン - 6 - オン 環状 (1, 2 - エタンジイルアセタール) から 3 - (1 - ヘキシニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 - (1 - オクチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 - ヒドロキシ - 3 - (6 - オキソ - 1 - ヘプチニル) - 5 - プレグナン - 20 - オンを製造した。

例 9

20

3 - [3 (R/S) - ヒドロキシブチニル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン

乾燥 THF (15 ml) 中 3 (R/S) - ヒドロキシブチン (0.470 ml, 6 mmol) の溶液を -70 で n - BuLi (THF 中 2.5 M, 12 mmol, 4 ml) で処理した。混合液をこの温度で 0.5 時間攪拌した後、乾燥 THF (30 ml) 中 5 - プレグナン - 3, 20 - ジオン 環状 20 - (1, 2 - エタンジイルアセタール) (1.08 g, 3 mmol) の溶液を加え、混合液を -78 で 1 時間攪拌した。冷却浴を取除き、混合液を室温で更に 1.5 時間攪拌した。次いでそれを NH₄Cl 溶液 (3 ml) で反応停止させた。溶媒を除去し、その後残渣をアセトン (10 ml) に溶解した。2 N HCl (5 ml) を加えた後、溶液を室温で 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 溶液を加えて、酸を中和させた。溶媒を除去し、残渣を EtOAc で抽出した。有機層を水、希 NaHCO₃ 溶液、水および塩水で洗浄した。無水 MgSO₄ で乾燥させた後、溶液を濾過し、蒸発させて、粗生成物 (1.4 g) を得た。次いでこの粗生成物を少量の CH₂Cl₂ に溶解し、シリカゲルのカラムに注いだ。トルエン : アセトン混合液 (85 : 15) による溶出で、無色固体物として 3 - [3 (RS) - ヒドロキシブチニル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (145 mg) を得た。TLC R_f (トルエン : アセトン 4 : 1) = 0.24 同様の方法を用いて、3 - [4 (R/S) - ヒドロキシペンチニル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンを製造した。

30

例 103 - (4 - アセチルフェニルエチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン

40

乾燥脱気ピロリジン (3 ml) 中 4 - ヨードアセトフェノン (95 mg, 0.39 mmol)、3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (106 mg, 0.39 mmol) の溶液をアルゴン下室温で攪拌した。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド (5 mg) および CuI (5 mg) を加え、混合液を室温で 15 時間攪拌した。TLC では出発物質の 100% 変換を示し、このため混合液に NH₄Cl 溶液 (15 ml) を加えて反応停止させ、EtOAc で抽出した。有機層を水、希 NaHCO₃ 溶液、水および塩水で洗浄した。無水 MgSO₄ で乾燥させた後、溶液を濾過し、蒸発させて、粗生成物 (150 mg) を得た。次いでこの粗生成物を少量の CH₂Cl₂ に溶解し、シリカゲルのカラムに注いだ。ヘキサン : アセトン混合液 (4 : 1) による溶出で、無色固体物として 3

50

- (4 - アセチルフェニルエチニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (3.5 mg) を得た。TLC Rf (ヘキサン : アセトン 7 : 3) = 0.4
 同様の方法を用いて、3 - ヒドロキシ - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニルエチニル) - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチルフェニルエチニル) - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 - ヒドロキシ - 3 - (4 - アセトキシアセチルフェニルエチニル) - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 - ヒドロキシ - 3 - (ペンタフルオロフェニル)エチニル - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 - (2 - ヒドロキシフェニル)エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 - (3 - ヒドロキシフェニル)エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンおよび 3 - ヒドロキシ - 3 - (4 - カルボキシフェニルエチニル) - 5 - プレグナン - 20 - オン、エチルエステルを製造した。

10

例 1 1

3 - ヒドロキシ - 3 - メトキシメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン

3 (R) - エポキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンを THF 中カリウム t - ブトキシドのような強塩基の存在下で 5 - プレグナン - 3, 20 - ジオンとトリメチルスルホキソニウムメチルヨージドとの反応により製造した。

CH₃OH (600 ml) 中 3 (R) - エポキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (5.145 g、15.57 mmol) の溶液 (未溶解固体粒子はほとんどなかった) に切断したばかりの Na (~600 mg) を加えた。注意: H₂ ガス発生。すべての Na が反応した後、透明溶液が得られた。反応溶液を一夜攪拌した。TLC (3 : 1 ヘキサン / アセトン) が主として出発物質を示したため、混合液を 8 時間 (沸点近くまで) 加熱し、その後室温で一夜おいた。TLC が 2 つの新たな低極性側スポット以外にもなお少量の出発物質を示した。したがって、混合液を更に 8 時間加熱したところ、未反応出発エポキシドはなかった。反応溶液が室温に戻った後、氷酢酸 (3 ml) を滴下した。次いで溶媒を減圧下で除去し、CH₂Cl₂ および水を加えた。水層を CH₂Cl₂ で逆抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、(MgSO₄) 乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて白色固体物 (5.55 g) を得たが、これはその ¹H NMR に基づくと 3 - ヒドロキシ - 3 - メトキシメチル - 5 - プレグナン - 20 - オンおよびその 17 - エピマーの 84 : 16 混合物であることがわかった。加温 1 : 1 ヘキサン : アセトンからの再結晶化で、白色結晶として 3 - ヒドロキシ - 3 - メトキシメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン (3.270 g、58%) のみを得た。mp 163 - 4。予想通り、母液はほぼ等量で双方の 17 - エピマーを含有していた。

20

30

同様の方法を用いて、3 - ヒドロキシ - 3 - エトキシメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 - ヒドロキシ - 3 - プロポキシメチル - 5 - プレグナン - 20 - オンを製造した。

例 1 2

3 - ヒドロキシ - 3 - シアノメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン

シアン化カリウム (210 mg、3.2 mmol) および 20, 20 - エチレンジオキシ - 3 R - スピロ - 2 - オキシラン - 5 - プレグナン - 20 - オン (1.0 g、2.7 mmol) をエタノール (175 ml) 中で 2 日間攪拌し、5 時間還流し、その後一夜冷却させた。エーテル (100 ml) および塩水 (100 ml) を反応混合液に加えた。分離した水相をエーテルで洗浄し、合わせた有機相を塩水で洗浄した。水性 HCl (1 M、6 ml) および THF (15 ml) を有機相に加え、溶液を一夜攪拌した。水性 NaHCO₃ (20 ml)、その後水 (15 ml) を加えた。分離した水相をエーテルで洗浄し、合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥し、蒸発させた。白色固体残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (40 : 20 : 1 CH₂Cl₂ / ヘキサン / アセトン) により精製して、白色固体物 (493 mg、52%) を得た。mp 218.5 - 220

40

例 1 3

3 - ヒドロキシ - 3 - アジドメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン

乾燥 DMF (Aldrich; 50 ml) 中 3 (R) - エポキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (

50

1.012 g、3.06 mmol) の溶液に NaN_3 (226 mg、3.48 mmol) を加えたが、そのすべてが溶解したわけではなかった。次いで氷酢酸 (1.05 ml、17.5 mmol) を加え、得られた混合液をヒートガンでわずかに加熱して、すべての固体物を溶解させた。混合液をしばらく攪拌して、透明な溶液を得た。TLC (100 : 1 CH_2Cl_2 / アセトンまたは 3 : 1 ヘキサン / アセトン) では、混合液を4時間攪拌した後で、出発物質の存在をなお示した。次いで反応混合液を 35 ~ 50 °C で3日間攪拌しながら加熱した。TLCによると反応は完了していた。 CH_2Cl_2 および水を加えた。水層を CH_2Cl_2 で逆抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 で洗浄し、(MgSO_4) 乾燥し、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、多量のDMFを含有した液体を得た。更に高真空下の蒸留による蒸発で固体物 (1.09 g) を得た。この固体物の ^1H NMR では主に望ましい 3 - ヒドロキシ - 3 - アジドメチル - 5 - プレグナン - 20 - オンの存在を示し、その17 - エピマーの存在はほとんど示されなかった。溶出液として CH_2Cl_2 を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製で、白色固体物として 3 - ヒドロキシ - 3 - アジドメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン (834 mg、73%) を得た。mp 147 - 8

10

例 1 4

3 , 20 - ジヒドロキシ - 5 - 19 - ノルプレグナン

THF (20 ml) 中 3 - ヒドロキシ - 5 - 19 - ノル - 17 (Z) - プレグネ - 17 (20) - エン (下記のような Wittig 試薬でアンドロスタン - 17 - オンから製造) (232 mg、0.81 mmol) の溶液に 0 °C でジボラン THF 錯体 (THF 中 1 M 溶液、3.0 ml) を滴下した。反応液を 25 °C に 2.5 時間加温した。次いで水酸化ナトリウムの溶液 (2 N、15 ml) を 0 °C で非常にゆっくり加え、その後過酸化水素 (30%、8 ml) を加えた。次いで水を加え、THF 層を分液漏斗で分離した。水層を酢酸エチル (2 x 40 ml) で抽出した。有機溶液を炭酸カリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。アセトンおよび塩化メチレンのヘキサン溶液 (8 : 8 : 84) を用いたカラムクロマトグラフィーで、少量の純粋生成物 (15 mg) を得た。

20

例 1 5

3 , 21 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - プレグナン - 20 - オン , 21 - ヘミサクシネート

ピリジン 12 ml 中 3 , 21 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - プレグナン - 20 - オン (600 mg、1.72 mmol) および無水コハク酸 (388 mg、3.88 mmol) の混合液を室温で 23 時間攪拌した。反応液を真空下で濃縮し、残渣を EtOAc と水性 HOAc 溶液 (pH 4) に分配した。有機層を分離し、飽和 NaCl 溶液で洗浄し、濃縮した。粗製ヘミサクシネートをフラッシュクロマトグラフィー (3.5 cm 径カラム中シリカ 12 cm、45 / 55 EtOAc / CH_2Cl_2 400 ml と 50 / 50 および 60 / 40 EtOAc / CH_2Cl_2 各々 200 ml で溶出) により精製した。MeOH / 水からの再結晶化で、白色固体物としてヘミサクシネート 346 mg (45%) を得た。

30

ヘミサクシネートのナトリウム塩は、その酸をメタノールに溶解して、1当量の炭酸水素ナトリウムの水溶液を加えることにより製造した。溶媒を真空下で除去し、残渣をエーテル / 石油エーテルで摩砕して、白色固体物を得た。

40

例 1 6

a . トリフェニルプロポ - 2 - イニルスタナン

臭化プロパルギル (トルエン中 80 w% 溶液、1.7 ml、11.43 mmol) を Mg (471 mg、19.38 mmol) および乾燥 Et_2O (25 ml) の混合液に加えた。次いで HgCl_2 (少しの結晶) を加えた。混合液を ~ 5 分間攪拌した。反応が生じないため、更に HgCl_2 (15 mg) を加えた。得られた混合液を最初に室温で攪拌し、その後短時間加温した。混合液は混濁するようになり、反応が生じた。混合液を < 20 °C (冷水浴) で ~ 1 時間攪拌すると、ほとんどの Mg は反応した。未反応 Mg の量は ~ 30 分間にわたり未変化のままであった。そのため、臭化プロパルギル (トルエン中 80 w% 溶液、0.4 ml、2.69 mmol) を加えた。混合液を < 20 °C で ~ 1 時間攪拌した。その後、 Et_2O (5

50

0 ml) 中トリフェニルスズクロリド (95%、5.045 g、12.43 mmol) の懸濁液をカニューレでプロパルギルマグネシウムブロミドの上記溶液に滴下した。得られた混合液は白色固体物を含有しており、室温で~3時間攪拌した。TLC (3:1ヘキサン:アセトン) では出発塩化スズの完全消費を示した。混合液に飽和水性NH₄Cl (10 ml) を加えて反応停止させた。白色固体物が生成した。有機層を白色固体物含有の水層から分離した。最後に、有機相を(MgSO₄) 乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、白色固体物(4.78 g) を得た。加温ヘキサン(50 ml) から固体物の再結晶化で、白色板状結晶としてトリフェニルプロピ-2-イニルスタナン(3.92 g、81%) を得た。

b. 3 - ヒドロキシ - 3 - (ブタジ - 2 , 3 - エニル) - 5 - プレグナン - 20 - オン (参考文献: Baldwin, J.E., Adlington, R.M., Basak, A., J.Chem.Soc., Chem. Commun., 1984, 1284)

3 - ヨードメチル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (234 mg、0.51 mmol)、トリフェニルプロピ-2-イニルスタナン (795 mg、2.04 mmol)、アゾビスイソブチロニトリル (18 mg、0.11 mmol) および乾燥ベンゼン (2 ml) を含有した混合液を~10分間脱気させた。次いで上記混合液を2時間還流した。TLC (100:1 CH₂Cl₂/アセトン) で示されるように、未反応出発物質がなお一部 (~33%) 存在し、その量は2時間にわたり未変化のままであった。TLCでは出発物質以外に2つのスポットを~1:1比で示し、低極性側スポットは新しいスポットであり、他方は3 - メチル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンに相当した。反応混合液を室温まで冷却した。溶媒を除去した後、残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付

例 17

3 - ヒドロキシ - 3 - (プロポ - 2 - イニル) - 5 - プレグナン - 20 - オン Mg (268 mg、11.02 mmol)、臭化プロパルギル (80 w% 溶液、1.5 ml、10.09 mmol) および乾燥 Et₂O (15 ml) の混合液にHgCl₂ (10 mg) を加えた。得られた混合液を水浴でわずかに加温して、反応を開始させた。混合液は混濁するようになり、反応が生じた。混合液をすべてのMgが反応するまで (~1時間) < 20 で攪拌した。

乾燥 Et₂O (20 ml) および乾燥 THF (10 ml) 中 20 , 20 - エチレンジオキシ - 5 - プレグナン - 3 - オン (711 mg、1.97 mmol) の溶液を - 78 に冷却した。出発物質の一部は冷却時に沈殿した。その後、上記で製造されたプロパルギルマグネシウムブロミド溶液 (~0.6 M、6.5 ml) を - 78 で滴下した。得られた混合液を - 78 で~1時間攪拌した。次いで混合液を1時間攪拌して、室温まで加温させた。1 N HCl、p - トルエンスルホン酸一水和物およびアセトンを加えて、ケタール官能基を加水分解した。2相混合液を室温で一夜攪拌した。TLC (7:1ヘキサン:アセトン) では反応の完了を示した。Et₂O および水を加えた。水層をEt₂Oで逆抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaHCO₃ および塩水で洗浄し、(MgSO₄) 乾燥し、減圧下で蒸発させて、白色固体物(690 mg) を得た。粗製固体物の¹H NMRでは、それが望ましい3 - ヒドロキシ - 3 - (プロピ - 2 - イニル) - 5 - プレグナン - 20 - オンおよびその3 - エピマーの各々1:2混合物であることを示した。混合物を10:1ヘキサン:アセトンで2回フラッシュクロマトグラフィーに付して、白色固体物として3 - ヒドロキシ - 3 - (プロピ - 2 - イニル) - 5 - プレグナン - 20 - オン (70 mg、11%) を得た。mp 220 - 225 (分解)

例 18

3 - ヒドロキシ - 3 - (プト - 3 - エニル) - 5 - プレグナン - 20 - オン (参考文献: Keck, G.E., Yates, J.B., J.Am.Chem.Soc., 1982, 104, 5829)

乾燥ベンゼン (3 ml) に15分間Arを吹き込むことにより脱気させた。次いで3 - ヨードメチル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (263 mg、0.574 mmol)、アリルトリブチルスズ (97%、0.5 ml、1.56 mmol)、1, 2 - アゾビ

10

20

30

40

50

スイソブチロニトリル (20 mg、0.122 mmol) を連続的に加えた。得られた混合液を 3.5 時間還流した。TLC (100 : 1 CH₂Cl₂ / アセトン) では出発ヨード誘導体の完全消費を示し、2つの新たなスポットの出現が ~ 1 : 1 比でみられ、高極性側スポットは 3 - メチル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オンに相当した。反応混合液を室温まで冷却した。溶媒を除去した後、残渣を CH₂Cl₂ と 7 : 1 ヘキサン : アセトンで 2 回フラッシュクロマトグラフィーに付した。3 - ヒドロキシ - 3 - (ブテ - 3 - エニル) - 5 - プレグナン - 20 - オンを白色固体物として得た (75 mg、35%)。mp 140 - 141

例 19

a. 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン, 20 - ケタール

3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (10.8 g、34 mmol)、エチレングリコール (45 ml) およびトリエチルオルトホルメート (30 ml) の混合液を室温で 5 分間攪拌した。次いで p - トルエンスルホン酸 (200 mg) を加え、攪拌を室温で 1.5 時間続けた。得られた濃厚ペーストを飽和 NaHCO₃ 溶液 (250 ml) 中に注いだ。沈殿固体物を濾取し、冷水で十分に洗浄し、乾燥させた。この半乾燥生成物を CH₂Cl₂ (350 ml) に溶解し、無水 K₂CO₃ で乾燥させた。次いでケタールの溶液を濾過し、次の工程でそのまま用いた。

b. 5 - プレグナン - 3, 20 - ジオン, 20 - ケタール

CH₂Cl₂ 中 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン, 20 - ケタールの上記溶液を N₂ 下で 15 分間にわたり N - メチルモルホリン - N - オキシド (8.8 g、75 mmol) および粉末 4 - モレキュラーシーブ (58 g) と共に攪拌した。次いで過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム (400 mg) を加え、攪拌を室温で 2 時間続けた。得られた暗緑色混合液を Florisil の短カラムに通して、CH₂Cl₂ で溶出させた。生成物を含有した分画 (TLC) を合わせ、蒸発させた。次いで粗生成物を EtOAc : Hx (1 : 1) の混合液から結晶化させ、長い棒状物として標題化合物 (10.3 g) を得た。

c. 1, 2 - ジブromoエチレンからリチウム試薬の製造

N₂ ガスバブラー、温度計および滴下漏斗を装備した 100 ml 3 首フラスコに 1, 2 - ジブromoエチレン (シス/トランス混合物、98%、Aldrich、0.164 ml、2 mmol、mw = 186、d = 2.246) を入れた。乾燥 THF (15 ml) を加え、溶液をドライアイス - アセトン浴で - 78 に冷却した。n - BuLi (THF 中 2.5 M、1.6 ml、4 mmol) を 10 分間かけて滴下した。混合液をこの温度で 1 時間攪拌し、得られた試薬を次の工程に直ちに用いた。

d. 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン

- 78 で維持された THF 中試薬の上記溶液を THF (15 ml) 中 5 - プレグナン - 3, 20 - ジオン, 20 - ケタール (180 mg、0.5 mmol) の溶液で滴下処理した。温度を滴下中 - 70 に維持した。攪拌をこの温度で 15 分間続けた (TLC で検査したところ 100% 変換)。冷却浴を取除き、得られた溶液に 2 N HCl (pH 6) を加えて反応停止させた。溶媒を除去し、残渣をアセトン (10 ml) に溶解した。2 N HCl (4 ml) を加えた後、溶液を環境温度で 0.5 時間攪拌した。混合液を希 NaHCO₃ 溶液で中和させた。沈殿固体物 (158 mg、93%) を濾取し、水洗し、乾燥させた。次いで粗生成物を EtOAc またはアセトン - ヘキサンの混合液からの結晶化により精製して、標題化合物を得た。mp 196 - 197 ; TLC - Rf 0.45 (ヘキサン : アセトン 7 : 3)

e. 3 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン

Pd/C (5%、24 mg) および MeOH (12 ml) の混合液を水素下で 10 分間攪拌することにより水素で前飽和させた。次いで MeOH (5 ml) 中 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (155 mg) の溶液を加え、混合液に 200 Kpa 圧力で 1.5 時間にわたり室温で水素付加した。触媒の濾過、その後溶媒の蒸発により標題化合物を得、これをヘキサン : アセトン (9 : 1) からの結晶化により精製した。収量 105 mg ; mp 115 - 117 ; TLC Rf (ヘキサン : アセトン 7 : 3) = 0.

10

20

30

40

50

48

f. 3 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン

アルゴン下で -60 に冷却されたヨウ化第一銅 570 mg (3 mmol) および乾燥エーテル 10 ml の混合液に 1.5 M メチルリチウム 4 ml を加えた。反応混合液を 0 に加温し、無色溶液が得られるまで攪拌し、その後 -60 まで再冷却した。更に 0.5 ~ 1 ml のメチルリチウム溶液を加えて、溶液を無色に保った。エーテル 20 ml 中 3 R - スピロ - 2 - オキシラン - 5 - プレグナン - 20 - オン 0.5 g (1.5 mmol) の冷却 (0) 溶液を上記反応混合液にゆっくり加え、その際に温度を -60 に維持した。更に 0.2 ml のメチルリチウムを加え、反応混合液を -60 で 1 時間攪拌した。次いでそれを飽和塩化アンモニウムの添加で反応停止させ、室温まで加温し、エーテルおよび塩化アンモニウム溶液で希釈した。有機相を分離した。水相をエーテルで抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥し、濃縮して、粗生成物 450 mg を得た。5% アセトン / ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで、356 mg の生成物を得た。

10

例 20

3 , 20 - ジヒドロキシ - 5 - プレグナンニナトリウム, ビス(ヘミサクシネート)

乾燥ピリジン 5 ml 中 3 , 20 - ジヒドロキシ - 5 - プレグナン (Steraloids、250 mg、0.78 mmol) の懸濁液を無水コハク酸 (200 mg、2.0 mmol) で処理した。混合液を 100 で合計 10 時間加熱した。更に 6 mmol の無水コハク酸を 3 回に分けて加え、同時に反応液を加熱した。暗色混合液を濃縮 (0.05 mmHg、30) して溶媒を除去し、その後 90 (0.05 mmHg) で加熱して過剰の無水コハク酸を除去した。残渣をエーテル / ヘキサンから再結晶化して、主にコハク酸からなる固体物を得た。母液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (フラッシュシリカゲル、95 / 5 / 0.1 CH₂Cl₂ / MeOH / HOAc で溶出) に付して白色固体物を得、これをエーテル / ヘキサンから再結晶化した。ビス(ヘミサクシネート)、mp 81 - 90 に続いて、ビス(ナトリウム塩)を得た。

20

ビス(ヘミサクシネート) (100 mg、0.192 mmol) を少量のメタノールに溶解した。水 0.6 ml 中 NaHCO₃ (2 eq、33 mg、0.393 mmol) の溶液を滴下した。3 時間後に溶液を真空下で濃縮して、白色固体物を得た。

例 21

a. 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - アンドロスタン - 17 - カルボン酸

臭素 (2.0 ml、38.8 mmol) を 0 で NaOH (水 30 ml 中 3.746 g) の水溶液に滴下した。その後、ジオキサン (250 ml) および水 (30 ml) 中 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - プレグナン - 20 - オンの溶液を 0 で 1 時間かけて上記溶液に加えた。少し固体物を含有する得られた黄色混合液を室温まで加温した。しばらくして、すべての固体物が溶解した。反応溶液を一夜攪拌したところ、無色になった。次いで CH₂Cl₂ (150 ml)、水 (100 ml) および 1 N HCl (50 ml) を加えた。塩水も加えて、2 液相の分離を容易にさせた。水層を分離し、CH₂Cl₂ (200 ml) で逆抽出した。2 つの有機相を合わせ、水洗し、(MgSO₄) 乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、白色固体物 (3.851 g) を得た。加温 1 : 1 ヘキサン : アセトン (500 ml) からこの固体物の再結晶化で、白色固体物として 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - アンドロスタン - 17 - カルボン酸 (1.838 g、50%) を得た。mp 222.5 - 224。母液の蒸発、その後加温メタノールからの再結晶化で、白色結晶として更に生成物 (1.50 g、40%) を得た。mp 223 - 225

30

40

b. 17 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル - 5 - アンドロスタン - 3 - オー

乾燥 THF (30 ml) 中 LiAlH₄ (95%、546 mg、13.67 mmol) の攪拌懸濁液に乾燥 THF (50 ml + 洗浄用 10 ml) 中 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - アンドロスタン - 17 - カルボン酸 (1.633 g、4.88 mmol) の溶液を均圧漏斗から 30 分間かけて加えた。次いで得られた混合液を室温まで加温した。攪拌を一夜続けた

50

。TLC (7:1ヘキサン:アセトン)では反応の完了を示した。反応混合液を0 に冷却し、1N HCl (25 ml)を滴下した。その後、Et₂O (100 ml)、水 (25 ml) および濃HCl (5 ml)を加えた。水層はまだ完全に透明ではなかった。2つの相を分離した。濃HCl (15 ml)を水層に加え、その後Et₂O (100 ml)で抽出した。2つの有機層を合わせ、飽和水性NaHCO₃で洗浄し、(MgSO₄)乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、白色固体物として17 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル - 5

- アンドロスタン - 3 - オール (1.605 g)を得た。生成物の¹H NMRでは、それが一部(4%)の未反応出発物質とTHF (4%)を含有していることを示した。

c. 17 - ホルミル - 3 - メチル - 5 - アンドロスタン - 3 - オール
乾燥CH₂Cl₂ (90 ml)中17 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル - 5 - ア
ンドロスタン - 3 - オール (純度96%、1.58 g、4.73 mmol)の溶液に室温で
クロクロム酸ピリジニウム (98%、1.115 g、5.07 mmol)を加えた。得られ
た混合液を室温で7時間攪拌した。TLC (7:1ヘキサン:アセトン)では出発酸の完
全消費を示した。次いで混合液を中性Florisolで濾過し、CH₂Cl₂ (250 ml)およ
び5:1ヘキサン:アセトン (100 ml)で連続洗浄した (濾液は生成物の存在について
TLCによりチェックした)。溶媒を除去して淡黄色固体物 (1.390 g)を得、これ
を溶出液としてCH₂Cl₂を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、白色
固体物として17 - ホルミル - 3 - メチル - 5 - アンドロスタン - 3 - オール (1.081 g、72%)を得た。mp 156 - 166

d. 17 - シアノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - アンドロスタン 20

1, 2 - ジメトキシエタン (DME) 135 ml中3 - ヒドロキシ - 5 - アンドロスタ
ン - 17 - オン (1.511 g、5.20 mmol)の溶液にTHF中カリウムtert - ブトキ
シドの1M溶液 (52 ml、52 mmol)を加えた。得られた混濁橙色溶液をDME 30 ml中
P - トルエンスルホニルメチルイソシアニド 2.06 g (10.6 mmol)の溶液で2.5
時間処理した。更に2.5時間後、反応液をエーテル100 mlで希釈し、水100 mlを加
えた。水層をエーテル (2 x 50 ml)で抽出し、プールされた有機層を塩水溶液で洗浄し
、(MgSO₄)乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液とし
て100%のCH₂Cl₂)によりやや不純な生成物860 mgを得た。EtOAcからの
再結晶化で純粋なニトリル300 mg (19%)を得た。mp 159 - 160

例 2 2 30

3 - ヒドロキシ - 5 - プレグン - 17 (20) - エン

エチルトリフェニルホスホニウムプロミド (Aldrich、1.606 g、4.33 mmol)お
よび固体カリウムtert - ブトキシド (475 mg、4.23 mmol)から製造されたイリドに
3 - ヒドロキシ - 5 - アンドロスタン - 17 - オン (Steraloids、503 mg、1.7
3 mmol)を一度で加えた。赤橙色混合液を3.5時間還流下で加熱し、その後冷却させた
。それを更に0 に冷却し、その後氷冷飽和NH₄Cl溶液/エーテル混合液に加えた。
水層を分離し、エーテルで2回洗浄した。次いでエーテル層を飽和NaCl溶液で抽出し
、(MgSO₄)乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (4 cm径カラム中シ
リカ17.5 cm、2%アセトン/CH₂Cl₂ 400 mlおよび2.5%アセトン/CH₂
Cl₂ 200 mlで溶出)により白色固体物としてアルケン530 mg (100%)を得た。40
¹H NMRによると、その化合物はZ - およびE - 異性体の8:1混合物であった。

例 2 3

3 - ヒドロキシ - 3 - エテニル - 5 - プレグナン - 20 - オン

乾燥THF (20 ml)中5 - プレグナン - 3, 20 - ジオン, 20 - ケタール (1.1
8 g、3.3 mmol)の溶液を - 70 でビニルマグネシウムプロミド (THF中1M、3
.7 mmol、3.7 ml)で処理した。混合液をこの温度で5分間、その後室温で2.5時間
攪拌した後、それを飽和NH₄Cl溶液 (10 ml)で反応停止させた。溶媒を除去し、残
渣をEtOAcで抽出した。有機層を水、希NaHCO₃溶液、水および塩水で洗浄した
。無水MgSO₄で乾燥させた後、溶液を濾過し、蒸発させて、粗生成物 (1.2 g)を
得た。次いでこの粗生成物をアセトン (20 ml)に溶解した。1N HCl (10 ml)を 50

加えた後、溶液を室温で15時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を水、希 NaHCO_3 溶液、水および塩水で洗浄した。無水 MgSO_4 で乾燥させた後、溶液を濾過し、蒸発させて、粗生成物(890mg)を得た。次いでこの粗生成物を少量の CH_2Cl_2 に溶解し、シリカゲルのカラムに注いだ。トルエン：アセトン混合液(94：6)による溶出で、第一分画として3-エテニル-3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン(126mg)を得た。更に、同溶媒混合液による溶出で、3-エテニル-3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン(189mg)を得た。

mp 113 - 116

例 2 4

a. 3-ヒドロキシ-5-アンドロスタン-17-オン

THF(50ml)中3-ヒドロキシ-5-アンドロスタン-17-オン(6g)およびアゾジカルボン酸ジエチル(5.04g)の溶液にトリフルオロ酢酸(3.3g)を加えたところ、混合液は黄色になった。次いでトリフェニルホスフィン(7.6g)を加えた。反応液は無色になり、発熱した。安息香酸ナトリウムを5分間後に加え、その後水(100ml)を加えた。混合液を塩化メチレン($3 \times 80\text{ml}$)で抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を真空下で除去し、粗生成物をメタノール(150ml)中水酸化カリウム(10%、10ml)で1時間かけて加水分解した。次いでほとんどのメタノールを真空下で除去し、残留物質を塩化メチレンと塩化アンモニウムに分配した。生成物(4.7g、78%)をクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 ：アセトン=9：1)により精製した。

b. 3-ヒドロキシ-21-メチル-5-プレグネ-17(Z)-エン

3-ヒドロキシ-5-アンドロスタン-17-オン(2g、6.9mmol)をTHF(20ml)中プロピルトリフェニルホスホニウムプロミド(13.3g)およびカリウムt-ブトキシド(3.9g)から製造されたWittig試薬に加えた。反応液を12時間還流し、25℃まで冷却した。次いで塩化アンモニウムの溶液(60ml)を加え、有機層を分液漏斗で分離した。水層を塩化メチレン($2 \times 50\text{ml}$)で抽出した。有機溶液を炭酸カリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。粗生成物をクロマトグラフィー(アセトン：塩化メチレン：ヘキサン=1：2：7)により精製して、0.84gの生成物(39%)を得た。それはZおよびE異性体の混合物(Z：E=13：1)であった。

同様の操作を用いて、メチルトリフェニルホスホニウムプロミドから製造されたWittig試薬で3-ヒドロキシ-17-メチレン-5-アンドロスタンを製造した。

c. 3-t-ブチルジメチルシロキシ-21-メチル-5-プレグネ-17(Z)-エン

塩化メチレン(10ml)およびDMF(30ml)中3-ヒドロキシ-21-メチル-5-プレグネ-17(Z)-エン(0.84g、2.66mmol)、TBDMSCl(1.2g、8.0mmol)およびイミダゾール(0.91g、13.3mmol)の混合液を12時間攪拌し、その後塩化アンモニウムを加えた。次いでそれを塩化メチレン($3 \times 40\text{ml}$)で抽出し、塩水(50ml)で洗浄した。有機溶液を炭酸カリウムで乾燥させ、その後溶媒を除去したところ、まだ一部のDMFがあることがわかった。次いでそれをエーテルに再溶解し、塩水($2 \times 50\text{ml}$)で洗浄し、その後炭酸カリウムで乾燥させた。ヘキサンによるクロマトグラフィーで、純粋生成物1.14g(100%)を得た。

d. 3-t-ブチルジメチルシロキシ-20-ヒドロキシ-21-メチル-5-プレグナン

THF(30ml)中3-t-ブチルジメチルシロキシ-21-メチル-5-プレグネ-17(Z)-エン(1.14g、2.66mmol)の溶液に0でジボランTHF錯体(THF中1M溶液、5.3ml)を滴下した。反応液を25℃に1時間加温した。次いで水酸化ナトリウムの溶液(20%、10ml)を0で非常にゆっくり加え、その後過酸化水素(30%、10ml)を加えた。次いで水性塩化アンモニウムを加え、THF層を分液漏斗で分離した。水層をエーテル($2 \times 40\text{ml}$)で抽出した。有機溶液を炭酸カリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。純粋生成物をカラムクロマトグラフィーにより得た(

10

20

30

40

50

0.52 g、4.4%)。

e. 3, 20 - ジヒドロキシ - 21 - メチル - 5 - プレグナン

HF (4.8%, 5 ml) および CH₃CN (30 ml) を混合することで得た溶液を 3 - t - プチルジメチルシロキシ - 20 - ヒドロキシ - 21 - メチル - 5 - プレグナン (0.51 g) 含有のフラスコに加えたところ、白色沈殿物が出現した。反応液を1時間攪拌し、その後濾過した。白色固体物をエーテルで3回洗浄したところ、それは満足できる分析結果を示した (0.3 g、7.9%)。mp 227 - 231

例 2 5

3, 21 - ジヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - 19 - ノルプレグナン - 20 - オン

トルエン (15 ml) 中 3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - 19 - ノルプレグナン - 20 - オン (300 mg、0.87 mmol) の溶液に MeOH (1 ml) および BF₃·OEt₂ (1.4 ml、11.3 mmol) を加えた。得られた混合液を 0 に冷却し、Pb(OAc)₄ (0.54 g、1.21 mmol) を加えた。反応液を攪拌下で 25 に 45 分間加温し、その後 NaHCO₃ 溶液 (飽和、30 ml) を加え、混合液を1時間攪拌した。それを水 (50 ml) 含有の分液漏斗に注ぎ、エーテル (3 × 40 ml) で抽出した。エーテル溶液を塩水 (50 ml) で洗浄し、その後 K₂CO₃ で乾燥させた。溶媒の除去で得られた粗生成物を MeOH (25 ml) に溶解し、K₂CO₃ (飽和、8 ml) を加えた。反応液を5時間攪拌し、その後反応混合液を水 (50 ml) 含有の分液漏斗に注いだ。次いでそれを CH₂Cl₂ (3 × 30 ml) で抽出した。合わせた抽出液を K₂CO₃ で乾燥し、得られた粗製物質をクロマトグラフィーにより精製して、21 - メトキシ副生成物 (40 mg) と共に本生成物 (160 mg) を得た。その生成物をヘキサン中 10% アセトンからの再結晶化で更に精製し、白色固体物として純粋生成物 88 mg (2.8%) を得た。mp 140 - 142

例 2 6

a. 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - 19 - ノルプレグナン - (Z) 17 (20) - エン

THF (20 ml) 中 5 - 19 - ノルプレグナン - 17 (Z) - エン - 3 - オン (600 mg、2.1 mmol) の溶液にメチルマグネシウムブロミド (エーテル中 3 M、1 ml、3 mmol) を加えた。反応液を 25 に加温した。塩化アンモニウム溶液 (50 ml) を加え、混合液をエーテル (3 × 30 ml) で抽出した。クロマトグラフィー (ヘキサン中 10% アセトン) により精製された生成物 (577 mg、9.1%) を白色ロウ状固体物として得た。

b. 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - 19 - ノルプレグナン - 20 - オン

THF (30 ml) 中 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - 19 - ノル - 17 (Z) - プレグナン - 17 (20) - エン (0.57 g、1.9 mmol) の溶液に 25 で BH₃·THF 溶液 (THF 中 1 M、3.8 ml、3.8 mmol) を加えた。反応は 30 分間で終了し、NaOH 溶液 (20%、8 ml) を非常に慎重に加え、その後過酸化水素溶液 (30%、8 ml) を加えた。混合液を 20 分間攪拌し、その後 NH₄Cl 溶液を加えた。混合液を CH₂Cl₂ (3 × 30 ml) で抽出し、合わせた抽出液を K₂CO₃ で乾燥させた。溶媒の除去により粗製物質 (760 mg) を得、これを CH₂Cl₂ (40 ml) に溶解した。4 - メチルモルホリン N - オキシド (0.6 g、4.75 mmol) および粉碎したばかりのモレキュラーシーブ (4、5 g) を加え、得られた混合液を 20 分間攪拌した。過ルテニウム酸テトラプチルアンモニウム触媒 (100 mg) を加えた。酸化は 40 分間で完了し、反応混合液を Florisil のパッドで濾過し、エーテルおよび CH₂Cl₂ の 2 : 1 混合液 (60 ml) で洗浄した。溶媒の除去により得られた粗製物質 (0.62 mg) をクロマトグラフィー (ヘキサン中 20% EtOAc) により精製し、白色固体物として生成物 (53 mg、9%) を得た。

例 2 7

3 - エチニル - 3, 20 - ジヒドロキシ - 5 - プレグナン および 3 - エチニル - 3, 20 - ジヒドロキシ - 5 - プレグナン

10

20

30

40

50

メタノール (20 ml) 中 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (0.31 g, 0.91 mmol) の溶液に水素化ホウ素ナトリウム (200 mg, 5.3 mmol) を加え、それを 25 で 1 時間攪拌した。次いで塩化アンモニウム (50 ml) 溶液を加え、混合液を CH_2Cl_2 (3 × 30 ml) で抽出した。クロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン = 3 : 7) により主生成物として 3 - エチニル - 3 , 20 - ジヒドロキシ - 5 - プレグナン (200 mg, 65%) を得た : mp 221 - 223 。副生成物 3 - エチニル - 3 , 20 - ジヒドロキシ - 5 - プレグナンを更に別のクロマトグラフィーにより精製した (ヘキサン中 25 ~ 30% 酢酸エチル、16 mg, 5%) : mp 187 - 188

例 2 8

a . 3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - エチニル - 5 - プレグナン - 20 - オン
メタノール 45 ml 中 3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - エチニル - 5 - プレグナン - 20 - オン , 21 - アセテート (725 mg, 1.81 mmol) の溶液に 0 で 10% K_2CO_3 水溶液 (3.75 ml) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、混合液を 0 に再冷却し、2N HOAc 水溶液 (1.8 ml) を加えた。反応液を EtOAc / 水混合液に加えた。水層を EtOAc で 2 回抽出し、プールされた有機層を塩水溶液で抽出し、(Na_2SO_4) 乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (4 cm 径カラム中シリカ 20 cm、20% アセトン / ヘキサン 2 l で溶出) による精製で、白色固体物としてジオール 582 mg (90%) を得た。mp 155.5 - 157

b . 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 21 - メトキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン

メタノール (4 ml) およびトルエン (17 ml) 中 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (503 mg, 1.47 mmol) の溶液を氷 / 水浴で冷却し、ニート $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2.9 ml, 3.35 g, 23.6 mmol) とその後に固体四酢酸鉛 1.0 g (2.25 mmol) を加えた。混合液を室温まで加温し、その後 80 分間攪拌した。次いで反応液を氷冷飽和 NaHCO_3 溶液 25 ml に加えた。水層を EtOAc (2 × 10 ml) で抽出し、合わせた有機層を飽和 NaCl 溶液で抽出し、(Na_2SO_4) 乾燥し、濃縮した。2つのフラッシュカラム (シリカゲル、2.5% アセトン / CH_2Cl_2 で溶出) により白色固体物として標題化合物 148 mg (27%) を得た。mp 198.5 - 199.5

例 2 9

(3R) - 20 , 20 - エチレンジオキシ - 5 - プレグナン - スピロ - 2 - オキシランの製造

乾燥 THF 125 ml 中トリメチルスルホキソニウムヨージド (Aldrich、8.79 g, 39.9 mmol) および固体カリウム t - ブトキシド (Aldrich、95%、4.3 g, 36.6 mmol) の混合液を還流下で 1.5 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、20 , 20 - エチレンジオキシ - 5 - プレグナン - 3 - オン (12.0 g, 33.3 mmol) を固体として一度に加えた。得られた混合液を室温で 20 時間攪拌し、その後真空下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 に溶解し、水で抽出した。水層を CH_2Cl_2 で逆抽出し、合わせた有機層を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、(MgSO_4) 乾燥し、濃縮した。得られた白色固体物 (12.0 g, 96%、mp 160 - 165) を 60 / 40 アセトン / メタノールから再結晶化した。

例 3 0

3 , 20 - ジヒドロキシ - 3 , 20 - ジメチル - 5 - プレグナン
5 - プレグナン - 3 , 20 - ジオン (1.5 g, 4.7 mmol) を乾燥ベンゼン 250 ml に溶解し、3M メチルマグネシウムプロミド 15 ml を加えた。反応混合液を室温で 30 分間攪拌した。過剰のメチルマグネシウムプロミドを 0 で硫酸 100 ml の滴下により分解させた。生成物溶液をジエチルエーテル 250 ml で抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて、3 - メチルおよび 3 - メチル異性体の 60 : 40 混合物を得た。生成物混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより溶出液

10

20

30

40

50

として70 : 30ヘキサン : 酢酸エチルおよび1%メタノールを用いて分離させ、望ましい生成物0.476g(収率24%)を得た。

例31

3, 21-ジヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-5-プレグナン-20-オン
MeOH(75ml)中3, 21-ジヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-5-プレグナン-20-オン, 21-アセテート(1.36g, 3.06mmol)の溶液を0に冷却した。次いでK₂CO₃の溶液(10%水性、6.45ml, 4.67mmol)を滴下した。0で1.5時間攪拌した後、酢酸の溶液(2N水性、2.5ml, 5.0mmol)を滴下し、混合液を室温まで加温した。EtOAc、CH₂Cl₂および水(各々100ml)を加え、十分に混合した。有機相を分離し、水性NaHCO₃およびNaCl溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc3:1)により精製して、白色固体物(973mg, 79%)を得た。mp148-150

10

例32

a. 3-ヒドロキシ-5-21-エチル-プレグネン-17(Z)-エン
THF(10ml)中n-ブチルトリフェニルホスホニウムブロミド(3.9g, 9.66mmol)およびカリウムt-ブトキシド(1.1g, 9.66mmol)の混合液を30分間攪拌することにより製造されたWittig試薬に3-ヒドロキシ-5-アンドロスタン-17-オン(0.7g, 2.4mmol)を加え、混合液を16時間加熱還流した。次いで反応を塩化アンモニウム溶液で停止させ、CH₂Cl₂で抽出した。純粋生成物(230mg, 29%)をクロマトグラフィー(ヘキサン中10%アセトン)により得た。

20

b. 3-t-ブチルジメチルシロキシ-5-21-エチル-プレグネン-17(Z)-エン

t-ブチルジメチルシリルクロリド(0.32g, 2.1mmol)、イミダゾール(0.24g, 3.5mmol)および3-ヒドロキシ-5-21-エチル-プレグネン-17(Z)-エン(0.23g, 0.7mmol)の混合液を25で12時間攪拌した。次いで塩化アンモニウム溶液を加え、抽出をエーテル(3×30ml)で行った。得られた抽出液を塩水(3×30ml)で洗浄した。次いで純粋生成物(0.27g, 87%)をクロマトグラフィー(ヘキサン)により得た。

c. 3, 20-ジヒドロキシ-5-21-エチルプレグナン

30

THF(20ml)中3-t-ブチルジメチルシロキシ-5-21-エチル-プレグネン-17(Z)-エン(0.27g, 0.6mmol)の溶液に25でBH₃·THF(THF中1M, 1.2ml)を加えた。次いで反応液を1時間攪拌してから、水酸化ナトリウム(20%、5ml)を慎重に加えた。次いで過酸化水素溶液(30%、5ml)を加え、混合液を更に1時間攪拌した。次いで塩化アンモニウム溶液を加え、それをCH₂Cl₂で抽出した。20-ヒドロキシ-3-シリルエーテル化合物をクロマトグラフィー(ヘキサン中5%アセトン)により得た。この化合物60mgをアセトニトリル中フッ化水素酸で脱シリル化した。クロマトグラフィー(ヘキサン中20~30%酢酸エチル)により純粋標題化合物11mgを得た(mp229-232、Rf=0.28、EtOAc:ヘキサン=3:7)。

40

例33

3-フルオロメチル-3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン

n-Bu₄NF·xH₂O(7.873g)およびベンゼン(50ml)の混合液をDean-Starkトラップで一夜還流した。次いで透明溶液でない混合液を~10mlまで濃縮(常圧)し、室温まで冷却した。乾燥ベンゼン(15ml+洗浄用5ml)中3(R)-5-プレグナン-3-スピロ-2-オキシラン-20-オン エチレンケタール(2.55g, 6.81mmol)の溶液を二重末端針で上記濃縮溶液に加えた。得られた溶液を短絡蒸留装置で~10mlに濃縮し、15分間還流した。濃縮反応溶液をTLCプレートにスポットすることが非常に困難であったため、乾燥ベンゼン(5ml)を加えた。TLC(100:1CH₂Cl₂/アセトンまたは3:1ヘキサン/アセトン)では2つの新たな低極性側スポ

50

ット以外にも一部の未反応出発物質を示した。反応混合液を再び濃縮し、その後30分間還流した。TLC(混合液をベンゼンで希釈した後)では出発エポキシドのほぼ完全な消費を示した。前のように、混合液を濃縮し、しばらく還流した。この反応は混合液が高度に濃縮されたときだけ生じることには注意しなければならない。混合液が室温に戻った(淡黄色固体物を生じた)後、エーテルおよび水を加えた。すべての固体物が溶解するわけではないため、 CH_2Cl_2 を加えた。水層を CH_2Cl_2 で逆抽出した。合わせた有機抽出液を水($\times 2$)で洗浄し、(Na_2SO_4)乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、白色固体物(3.33g)を得たが、これは ^1H NMRによると3-フルオロメチル-3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン エチレンケタールおよび3-フルオロ-3-ヒドロキシメチル-5-プレグナン-20-オン エチレンケタールの4:1混合物であることを示した。

ケタールを加水分解するために、アセトン(100ml)、水(5ml)およびp-TsOH $\cdot\text{H}_2\text{O}$ (143mg、0.752mmol)を上記固体物に加えた。pHはやや酸性になるまでHClを加えることで調整した。混合液をヒートガンでしばらく加熱して透明溶液を得、これを室温で2時間攪拌した。混合液は混濁するようになるため、 CH_2Cl_2 を加えて透明溶液を得た。TLCでは反応の完了を示した。溶媒を減圧下で除去して白色固体物を得、これに CH_2Cl_2 および水を加えた。水層を CH_2Cl_2 で逆抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 で洗浄し、(MgSO_4)乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、白色結晶固体物(2.5g)を得た。溶出液として CH_2Cl_2 による粗生成物のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより望ましい3-フルオロメチル-3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン(1.41g、59%)を得た。mp 201-3

例 3 4

3-ヒドロキシ-3-メチル-5-プレグナン-17(20)-エン

乾燥THF 8ml中5-プレグナン-17(20)-エン-3-オン(207mg、0.689mmol)の溶液に-30で(-78では、すべてのステロイドが溶解しない)エーテル中MeMgBrの3M溶液(Aldrich、0.34ml、1.02mmol)をシリンジで滴下した。-30で4.75時間攪拌した後、反応液を飽和 NH_4Cl 溶液/エーテル混合液に加えた。水層をエーテル($3 \times 30\text{ml}$)で抽出し、有機層を合わせ、塩水溶液で洗浄し、(MgSO_4)乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製物質を CH_2Cl_2 に溶解し、2cmカラム中3.2cmのフラッシュシリカゲルに加えた。カラムを未反応ケトン(8.7mg、4%)が溶出するまで100% CH_2Cl_2 で溶出させた。各々100mlの2.5および5%アセトン/ CH_2Cl_2 による溶出で、38mg(18%)の3-ヒドロキシ-3-メチル-5-プレグナン-17(20)-エン(Rf 0.35、100% CH_2Cl_2)および3-ヒドロキシ-3-メチル-5-プレグナン-17(20)-エン(Rf 0.16、100% CH_2Cl_2)を得た。

例 3 5

3-ヒドロキシ-17Z-および17E-メトキシメチレン-5-アンドロスタン

固体3-ヒドロキシ-5-アンドロスタン-17-オン(504mg、1.74mmol)をメトキシメチルトリフェニルホスホニウムプロミド(Aldrich、1.484g、4.33mmol)およびカリウムtert-ブトキシド(479mg、4.27mmol)から製造されたイリドに何回かに分けて加えた。この混合液を7時間還流し、その後0に冷却し、氷冷飽和 NH_4Cl 溶液/エーテル混合液に加えた。水層をエーテルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、(MgSO_4)乾燥し、濃縮した。粗製アルケンを CH_2Cl_2 に溶解し、3.5cm径カラム中1.3cmのフラッシュシリカに加えた。カラムを5%アセトン/ CH_2Cl_2 400mlおよび7.5%アセトン/ CH_2Cl_2 200mlで溶出させた。望ましいアルケンは回収された17-オン(220mg、44%)と共にZ-およびE-異性体の1:1混合物(158mg、28%)として単離した。アルケン異性体の混合物をフラッシュクロマトグラフィー(3.5cm径カラム中シリカ1.5cm、4%アセトン/トルエン500mlおよび5、6および7%アセトン/トルエン各々200mlで溶出

)に再び付したが、うまく分離できなかった。プレパラティブHPLC(21.4mm径×25cm Microsorb 5mカラム; 溶媒系2.5%アセトン/CH₂Cl₂、10ml/min; RI検出)によりZ-異性体、mP150-152(高極性側)およびE-異性体、mp151-153(低極性側)を分離した。

例36

3, 20 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - プレグナンおよび3, 20 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - プレグナン

参考文献: House, H.O., Miller, H.C., Pitt, C.G., Wickam, P.P., J.Org.Chem., 1963, 28, 2407
切断したばかりのナトリウム(250mg、10.87mmol)および沸騰トルエン(5ml)の混合液にイソプロピルアルコール(3ml、39.18mmol)およびトルエン(4ml+洗浄用2ml)中3-ヒドロキシ-3-メチル-5-プレグナン-20-オン(340mg、1.022mmol)の溶液を30分間かけて滴下した。得られた混合液を2.5時間還流したが、そのときのTLC(3:1ヘキサン:アセトン)では反応の完了を示し、出発ケトンよりも低いR_fを有してほぼ同様の強度を有する2つの新たなスポットを現した。反応溶液を室温に戻し、その後氷浴で冷却した。1N HCl(10ml)を滴下した。混合液をCH₂Cl₂(~50ml)で希釈した後、水層を分離し、CH₂Cl₂(×2)で逆抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃で洗浄し、(MgSO₄)乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、白色固体物(354mg)を得た。これら2生成物の精製は溶出液として15:1および10:1ヘキサン/アセトンを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより行った。

初期分画の蒸発により、白色固体物として3, 20 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - プレグナン(80mg)を得た。¹H NMRおよびキャピラリーGCを用いて、純度を調べた。

更に溶出により3, 20 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - プレグナンおよび3, 20 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - プレグナンの9:1混合物(GCに基づく)(合計248mg)を得た。この混合物を加温エタノール(~10ml)からの再結晶化に付したが、結晶は得られなかった。次に加温5:1ヘキサン/アセトン(~50ml)で試みたところ、白色結晶(110mg)を得た。GCによると、これらの結晶は96%の純度を有するだけであった。最後に、純粋な3, 20 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - プレグナン(80mg)を更に加温エタノールからの再結晶化で得ることができた。

例37

3 - ヒドロキシ - 3 - ヨードメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン

アセトン(3ml)中3(R)-スピロ-2-オキシラン-5-プレグナン-20-オン(40mg、0.12mmol)の溶液にNaI(39mg、0.26mmol)を加えた。得られた溶液を室温で~4時間攪拌した。TLC(3:1ヘキサン/アセトン)では新たな遅移動スポットの出現と共にほんの少量の出発物質の消費を示し、これら2スポットの相対強度は経時的に変化せず、出発物質とヨードメチル生成物(アルコキシドとして)との平衡の存在を示唆した。その後酢酸(~0.02ml)を上記反応溶液に加えた。混合液を室温で一夜攪拌した。そのときTLCでは出発エポキシドの完全消失を示した。反応混合液は少量の白色結晶(酢酸ナトリウム)を含有していた。溶媒を減圧下で除去し、その後エーテルおよび水を加えた。水相を分離し、エーテルで逆抽出した。合わせたエーテル溶液を水および塩水で連続洗浄し、(MgSO₄)乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、白色固体物として3-ヒドロキシ-3-ヨードメチル-5-プレグナン-20-オン(51mg、92%)を得た。

例38

a. 3, 3 - エチレンジオキシ - 5 - プレグナン - 17 (20) - エン

5, 3 - エチレンジオキシ - アンドロスタン - 17 - オン(6g)をTHF(15ml)中エチルトリフェニルホスホニウムプロミド(15g)およびカリウムt-ブトキシド(4.5g)から製造されたWittig試薬に加えた。反応液を2時間還流し、25℃まで冷却

した。次いで塩化メチレン(80 ml)および塩化アンモニウム(60 ml)の溶液を加え、有機層を分液漏斗で分離した。水層を塩化メチレン(2×50 ml)で抽出した。有機溶液を炭酸カリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。ほとんどのホスホロキシドはヘキサンで洗浄することにより除去した。得られた生成物(6 g)をアセトン(100 ml)に溶解し、塩酸(2 N、10 ml)を加えた。塩基性後処理とその後塩化メチレン抽出により得られた粗生成物(5.5 g)をクロマトグラフィーにより精製して、4.5 gの生成物(83%)を得た。純粋な立体異性体をヘキサンからの反復再結晶化により得た。

b. 3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - プレグン - (Z) 17 (20) - エン

THF(15 ml)中5 - プレグン - (Z) - 17 (20) - エン - 3 - オン(950 mg、3.17 mmol)の溶液に0 でトリフルオロメチルトリメチルシラン(THF中0.5 M溶液、9.5 ml)を加えた。溶液は徐々に褐色になり、反応は30分間で終了した。水(30 ml)を加え、有機層を集めた。水層をエーテル(3×50 ml)で抽出し、有機溶液を炭酸カリウムで乾燥させた。純粋生成物(680 mg、58%)をカラムクロマトグラフィーにより溶出液として酢酸エチルおよびヘキサン(1:9)を用いて単離した。

例 3 9

a. 3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - エチニル - 5 - プレグナン - 20 - オン , 21 - アセテート

トルエン35 ml中3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン(1.00 g、2.92 mmol)の懸濁液をメタノール2 mlで処理した。得られた溶液を氷/水浴で冷却し、ニートBF₃ - Et₂O(Aldrich、5.8 ml、5.02 g、35.4 mmol)を加えた。固体四酢酸鉛1.0 g(Aldrich、1.96 g、4.42 mmol)を数回に分けて加えた。淡紫色溶液が最初に生じ、攪拌を0 で続けたとき淡褐色になった。混合液を室温で3時間攪拌し、その後0 に再冷却した。冷反応液を飽和NaHCO₃溶液、水および碎氷混合液52 mlに加えた。得られた混合液をEtOAc(2×75 ml)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaCl溶液で抽出し、(Na₂SO₄)乾燥し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(5 cm径カラム中フラッシュシリカゲル25 cm、20%アセトン/ヘキサン31で溶出)により精製して、アセテート749 mg(64%)を得た。mp 196 - 198

b. 3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - エチニル - 5 - プレグナン - 20 - オン , 21 - ヘミサクシネート

アセトン50 ml中21 - プロモ - 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン(1.5 g、3.56 mmol)の攪拌溶液にコハク酸(2.1 g、17.8 mmol)およびトリエチルアミン(3 ml、21.4 mmol)を加えた。反応液を3.5時間加熱還流し、その後室温まで冷却してから、酢酸エチルと希水性HClに分配した。有機層を飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮して、粗製固体物を得た。固体物をジクロロメタンで摩砕して、固体物としてコハク酸を除去し、液体を真空下で濃縮して、泡状物(1.36 g)を得た。3 cmカラム中シリカゲル6 inでフラッシュクロマトグラフィーにより、1:3 3:1酢酸エチル:ヘキサンで勾配を徐々に調整して溶出させて50 ml分画を集め、標題化合物830 mg(51%)を得た。

c. 3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - エチニル - 5 - プレグナン - 20 - オン , 21 - ヘミサクシネートナトリウム

ヘミサクシネート633 mg、mp 62 - 68 をメタノールに溶解し、NaHCO₃ 116 mg(0.253 mmol)の水溶液を加えた。3.5時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、残渣をエーテル/ヘキサン混合液で摩砕した。得られた淡黄色固体物616 mgは>20 mg/mlで水溶性であった。

例 4 0

3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン , 21 - アセテート

無水アルゴン雰囲気下で、3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - プレグ

ナン - 20 - オン (1.94 g、5.02 mmol) をトルエン (86 ml) および MeOH (5.2 ml) に溶解した。三フッ化ホウ素エーテル錯体 (10.4 ml、84.3 mmol) をシリンジで加えた。次いで四酢酸鉛 (2.89 g、6.51 mmol) を加えた。混合液を70分間攪拌し、水中に注ぎ、CH₂Cl₂ で3回抽出した。有機相を合わせ、水性 NaHCO₃ および NaCl 溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、真空下で蒸発させ、淡黄色固体物 (2.18 g) を得た。この固体物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / EtOAc 150 : 1 およびヘキサン / EtOAc 4 : 1) により精製して、白色固体物 (1.54 g、69%) を得た。mp 167 - 168.5

例 4 1

3 - クロロメチル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン

3 (R) - スピロ - 2 - オキシラン - 5 - プレグナン - 20 - オン (46 mg、0.14 mmol)、テトラメチルアンモニウムクロリド (25 mg、0.23 mmol) および乾燥 DMF (Aldrich、5 ml) の混合液を ~ 130 で加熱した。透明溶液をしばらくして得た。TLC (7 : 1 ヘキサン / アセトン) では、出発物質以外にも、出発エポキシドより遅く移動する新たなスポットを示した。2時間後に反応の進行はもうなかった。更にテトラメチルアンモニウムクロリド (~ 25 mg) を反応混合液に加えた。得られた混合液を 130 ~ 150 で1時間攪拌した。すべての固体物は溶解しなかった。TLC に変化はなかった。おそらく、クロロメチル生成物 (アルコキシドとして) と出発エポキシドとの平衡があるのだろう。次いで混合液がまだ非常に熱いうちに酢酸 (0.1 ml、1.75 mmol) を反応混合液に加えた。混合液中に存在するすべての固体粒子が溶解し、透明溶液が生じた。この溶液を ~ 100 で2時間加熱したところ、TLC は反応の完了を示し、1つだけのスポットを現した。溶媒を真空蒸留により除去した。得られた固体物に CH₂Cl₂ および水を加えた。水層を CH₂Cl₂ で逆抽出した。合わせた有機層を (MgSO₄) 乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、固体物 (46 mg) を得た。この固体物の ¹H NMR では望ましい位置異性体 (regioisomer) (即ち、3 - クロロメチル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン) のみを示した。最後に、溶出液として 9 : 1 ヘキサン / アセトンを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより白色固体物として標題化合物 (35 mg、68%) を得た。mp 209 - 10 (分解)

例 4 2

a . 3 - (3 - プロモ - 1 - プロピニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン

乾燥 THF (7 ml) 中臭化プロパルギル (トルエン中 80% 溶液、0.4 ml、3.6 mmol) の溶液を - 78 で n - BuLi (THF 中 2.5 M、3 mmol、1.2 ml) で処理した。混合液をこの温度で10分間攪拌した後、5 - プレグナン - 3 , 20 - ジオン , 20 - ケタール (360 mg、1 mmol) の溶液を加え、混合液を - 78 で2時間攪拌した。次いでそれを飽和 NH₄Cl 溶液 (1 ml) で反応停止させた。溶媒を除去し、その後残渣をアセトン (40 ml) に溶解した。2N HCl (10 ml) を加えた後、溶液を室温で 3.5 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 溶液を加えて、酸を中和させた。溶媒を除去し、残渣を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を水、希 NaHCO₃ 溶液、水および塩水で洗浄した。無水 MgSO₄ で乾燥させた後、溶液を濾過し、蒸発させて、粗生成物 (360 mg) を得た。次いでこの粗生成物を少量の CH₂Cl₂ に溶解し、シリカゲルのカラムに注いだ。ヘキサン : アセトン混合液 (90 : 10) による溶出で、第一分画として 3 - (3 - プロモ - 1 - プロピニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (50 mg) を得た。更に同溶媒混合液による溶出で 3 - (3 - プロモ - 1 - プロピニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (181 mg) を得た。

例 4 3

3 - プロモメチル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン

3 (R) - スピロ - 2 - オキシラン - 5 - プレグナン - 20 - オン (362 mg、1.10 mmol)、テトラメチルアンモニウムプロミド (322 mg、2.16 mmol)、酢酸 (1.0 ml、17.5 mmol) および乾燥 DMF (Aldrich、30 ml) の混合液を ~ 130 で

10

20

30

40

50

加熱した。混合液中にはまだ一部の未溶解テトラメチルアンモニウムブロミドが存在し、110～120 で攪拌した。110～120 で30分間加熱した後のTLC(3:1ヘキサン/アセトン)では、出発物質以外にも、新たな高極性側スポットを示した。主生成物スポットより遅く移動する他の2つの非常に淡いスポットもあり、これら2つの非常に淡いスポットの強度は経時的に増加した。110～120 で3時間後、TLCでは経時的に量が変化しない未反応出発物質に相当するスポット以外にも3つのほぼ等しい強度のスポットを示した。溶媒を真空蒸留により除去した。得られた固体物に CH_2Cl_2 、水および塩水(エマルジョン形成を防ぐため)を加えた。有機層を飽和 NaHCO_3 で洗浄し、(MgSO_4)乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、固体物(380mg)を得た。この固体物の ^1H NMRでは3種の生成物、即ち3-ブロモメチル-3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン、3-ヒドロキシメチル-5-プレグネ-2-エン-20-オンおよび3-(アセトキシメチル)-3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンと未反応出発物質の存在を示した。最後に、溶出液として9:1ヘキサン/アセトンを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより、白色固体物として純粋な3-ブロモメチル-3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン(98mg、22%)を得た。mp 196-97 (分解)

10

例 4 4

a. 3-ヒドロキシ-19-ノル-5-17-メトキシメチレンアンドロスタン
THF(20ml)中19-ノル-5-17-メトキシメチレンアンドロスタン-3-オン(200mg、0.65mmol)の溶液に-78 でシリンジによりK-selectride(THF中1M)を加え、反応液をこの温度で4.5時間攪拌した。次いで混合液を塩化アンモニウム溶液(飽和、20ml)および塩化メチレン(40ml)含有の分液漏斗中に注いだ。水層を塩化メチレン($2 \times 15\text{ml}$)で抽出した。有機溶液を炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中4%アセトン、4%塩化メチレン)により生成物130mg(64%)を得た。

20

b. 3-ヒドロキシ-19-ノル-5-アンドロスタン-17-カルボキサリド

THF(10ml)中3-ヒドロキシ-19-ノル-5-17-メトキシメチレンアンドロスタン(130mg、0.43mmol)の溶液に25 で塩酸の溶液(1N、1ml)を加え、反応液を6時間攪拌した。次いで炭酸水素ナトリウム溶液(NaHCO_3 、飽和、20ml)および塩化メチレン(30ml)を加えた。有機層を分離し、水層を塩化メチレン($2 \times 20\text{ml}$)で抽出した。有機溶液を炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。純粋生成物(80mg、65%)をカラムクロマトグラフィーにより溶出液としてアセトンおよびヘキサン(1:4)を用いて単離した。

30

例 4 5

3, 21-ジヒドロキシ-3-メチル-5-プレグナン-20-オン, 21-リン酸二ナトリウム

THF 10ml中21-ブロモ-3-ヒドロキシ-3-メチル-5-プレグナン-20-オン(1.0g、2.43mmol)の溶液に室温で攪拌しながらリン酸水素ジベンジル(2.1g、7.3mmol)およびトリエチルアミン(1.085ml、7.53mmol)を加えた。次いで反応液を4.5時間加熱還流し、その後室温まで冷却した。次いでジクロロメタン(25ml)を加え、溶液を分液漏斗に移し、1N HCl、飽和水性 NaHCO_3 で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、真空下で濃縮して、粗製油状物としてジベンジルホスフェート(1.205g)を得た。ジベンジルホスフェート(790mg、1.3mmol)を数滴の硫酸と共に2:1 EtOH:THF(30ml)に溶解し、5% Pd/C(180mg、20重量%)を加え、反応がTLCで終了するまで室温で50psi(約 $3.5\text{kg}/\text{cm}^2$)の H_2 に付した。触媒を濾去し、濾液を濃縮した。残渣を4:1 MeOH:水(10ml)に溶解し、1M NaOHでpH 11まで滴定した(溶液は混濁した)。溶液を易濾過性固体物が沈殿するまでアセトンで処理してから、混合液を0 に冷却し、濾過して、粗製固体物260mgを単離した。固体物を水20mlに溶解して混濁溶液を形成し、それを濾過し

40

50

、その後濃縮して、白色固体物として標題化合物 220 mg を得た。

例 4 6

a. 3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン , 21 - ヘミサクシネート

コハク酸 (20 g、170 mmol) およびトリエチルアミン (19 ml、140 mmol) をアセトン (200 ml) 中粗製 21 - プロモ - 3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン (5.36 g、10.9 mmol) の溶液に加えた。混合液を 1.75 時間還流した。残渣を氷水 (350 ml) に注いだ。次いで更に水 (100 ml) を加えた。混合液を攪拌し、その後 CH_2Cl_2 (200 ml、200 ml および 100 ml) で 3 回抽出した。合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥し、真空下で蒸発させて半固体残渣 (5.71 g) を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH 、勾配 90 : 1 ~ 20 : 1) により精製して、白色固体物 (2 工程で 3.63 g、66%) を得た。mp : 分解 (広範囲)

10

b. 3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン , 21 - ヘミサクシネート , ナトリウム塩

3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン , 21 - ヘミサクシネート (859 mg、1.71 mmol) を MeOH (35 ml) に溶解した。次いで水 (10 ml) 中 NaHCO_3 (143 mg、1.70 mmol) を滴下した。更に MeOH (10 ml) を加えた。2.5 時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。トルエンを加え、真空下で蒸発させた。残渣をエーテル / ヘキサン、その後ヘキサンで処理して、白色固体物 (878 mg、98%) を得た。

20

例 4 7

a. 21 - (N, N - ジメチルアミノ)メチル - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - プレグナン - 20 - オン

アセトニトリル (15 ml) 中 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - プレグナン - 20 - オン (3.32 g、10 mmol) および $\text{N, N - ジメチルメチレンアンモニウムクロリド}$ (1.6 g、17 mmol) の溶液を 2.5 時間還流した。冷却した後、溶媒を除去し、残渣を飽和 NaHCO_3 溶液の添加で塩基性化した。次いで混合液を CH_2Cl_2 で抽出し、塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、蒸発させて粗生成物を得た。この生成物をアセトンから結晶化し、無色棒状物として 21 - (N, N - ジメチルアミノ)メチル - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - プレグナン - 20 - オン (550 mg) を得た。

30

母液を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : アセトン (2 : 3、1 : 4) による溶出で、無色固体物として 21 - (N, N - ジメチルアミノ)メチル - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 21 - メチレン - 5 - プレグナン - 20 - オン (200 mg) を得た。更にアセトンによる溶出で、無色固体物として 21 - (N, N - ジメチルアミノ)メチル - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - プレグナン - 20 - オン (1 g) を更に得た。

b. 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 21 - メチレン - 5 - プレグナン - 20 - オン

21 - (N, N - ジメチルアミノ)メチル - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - プレグナン - 20 - オン (500 mg) および MeI (4 ml) の混合液を室温で 1.5 時間攪拌した。 CH_2Cl_2 4 ml を加え、攪拌を更に 15 時間続けた。 MeI および CH_2Cl_2 を除去し、残渣を CH_2Cl_2 (20 ml) に溶解し、飽和 NaHCO_3 溶液 (15 ml) で処理した。室温で 2.5 時間攪拌した後、有機層を分離し、塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、蒸発させた。残渣 (500 mg) をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。 CH_2Cl_2 : アセトン (95 : 5) による溶出で 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 21 - メチレン - 5 - プレグナン - 20 - オン (300 mg) を得た。

40

c. 3 - ヒドロキシ - 3 , 21 - ジメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン

EtOAc (30 ml) 中 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 21 - メチレン - 5 - プレグナン - 20 - オン (250 mg) の溶液に Pd/C (27 mg、5%) の存在下室温で 1 時

50

間 (2 . 5 atm の H_2) 水素付加した。濾過、その後溶媒の除去後に、無色固体物として標題化合物 (198 mg) を得た。mp 190 - 192

例 48

a . 21 - (N , N - ジメチルアミノ) メチル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン

アセトニトリル (3 ml) 中 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (318 mg 、 1 mmol) および N , N - ジメチルメチレンアンモニウムクロリド (100 mg 、 1 . 1 mmol) の溶液を 2 時間還流した。冷却した後、溶媒を除去し、残渣を 2 N HCl 5 ml の添加で酸性化した。次いで混合液を EtOAc で抽出した。水層を分離し、2 N NaOH で中和した。沈殿固体物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥し、蒸発させて、無色固体物として粗製 21 - (N , N - ジメチルアミノ) メチル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (200 mg) を得、これを次の工程でそのまま用いた。

b . 3 - ヒドロキシ - 21 - メチレン - 5 - プレグナン - 20 - オン および 3 - ヒドロキシ - 21 - メトキシメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン

21 - (N , N - ジメチルアミノ) メチル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (550 mg) 、 CH_2Cl_2 (2 ml) および MeI (4 ml) の混合液を室温で 1 時間攪拌した。MeI および CH_2Cl_2 を除去し、残渣を MeOH 中で 72 時間還流した。冷却した後、混合液を氷水で処理し、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥し、蒸発させた。残渣 (500 mg) をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。 CH_2Cl_2 : アセトン (95 : 5) による溶出で 3 - ヒドロキシ - 21 - メチレン - 5 - プレグナン - 20 - オン (150 mg) を得た。更に同溶媒による溶出で無色固体物として 3 - ヒドロキシ - 21 - メトキシメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン (120 mg) を得た。

例 49

a . 3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン , 21 - ホスフェート二ナトリウム

エタノール (20 ml) 中 3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン , 21 - ジベンジルホスフェート (712 mg 、 1 . 07 mmol) および活性炭担持パラジウム (5 % Pd 、 180 mg) を (Parr 装置で) 水素の 50 psi 雰囲気下で 2 時間おいた。炭素担持パラジウムを濾去し、濾液を蒸発させて、油状物を得た。この油状物をメタノール : 水 4 : 1 (10 ml) に溶解した。1 . 00 M NaOH (1 . 97 ml) を滴下して、pH を 11 (± 1) にした。少量の固体物を濾去し、濾液からほとんどの溶媒を蒸発により除去した。残留物 (ほとんど水) を凍結乾燥により除去して、白色固体物 (494 mg 、 88 %) を得た。mp 224 分解。 1H NMR あり

b . 3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン , 21 - ジベンジルホスフェート

3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 21 - ブロモ - 5 - プレグナン - 20 - オン (1 . 20 g 、 2 . 58 mmol) 、 ジベンジルホスフェート (2 . 15 g 、 7 . 74 mmol) およびトリエチルアミン (1 . 08 g 、 7 . 74 mmol) を THF (10 ml) 中で攪拌し、その後 3 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、EtOAc および 0 . 5 M HCl を加えた。有機相を分離し、水性 $NaHCO_3$ および NaCl で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、真空下で蒸発させて、褐色油状物を得た。この油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / アセトン 4 : 1) により精製して、透明油状物 (712 mg 、 42 %) を得た。

c . 3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 21 - ブロモ - 5 - プレグナン - 20 - オン

臭化水素酸 (48 % 、 2 滴) をメタノール (100 ml) 中 3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン (4 . 20 g 、 10 . 9 mmol) の攪拌溶液に加えた。次いでメタノール (60 ml) 中臭素 (2 . 17 g 、 13 . 6 mmol) の溶液を

10

20

30

40

50

10分間かけて滴下した。30分間攪拌した後、固体NaHCO₃を(すべての臭化水素酸が中和されるまで)加え、溶媒を蒸発させた。残渣をCH₂Cl₂と水に分配した。有機相を分離し、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空下で蒸発させて、黄色半固体残渣(5.36g)を得、これを更に精製せずに用いた。

d. 3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロ - 5 - プレグナン - 20 - オン

(参考文献: Krishnamurti, R., Bellew, D.R., Surya, Prakash, G.K., J. Org. Chem., 56, 984(1991))

乾燥THF(3ml)中5 - プレグナン - 3, 20 - ジオン, 20 - エチレンケタール(60mg, 0.166mmol)の溶液にTHF中0.5M F₃CSi(CH₃)₃(0.5ml, 0.25mmol)を加えた。得られた無色溶液を0℃に冷却し、n-Bu₄NF×H₂O(少量の結晶)を加えた。冷却浴を取除き、混合液を室温まで加温した。5 - プレグナン - 3, 20 - ジオン, 20 - エチレンケタールに関する同様の反応とは異なり、上記反応混合液は黄色にならず、ガス発生がなかった。更にTHF中0.5M F₃CSi(CH₃)₃(0.5ml, 0.25mmol)を加えた。得られた混合液を室温で数分間攪拌した。TLC(3:1ヘキサン:アセトン)ではRf1に近い新たなスポットを示したが、一部の未反応出発物質がまだ存在していた。したがって、更にTHF中0.5M F₃CSi(CH₃)₃(0.5ml, 0.25mmol)を加えた。混合液を再び室温でしばらく攪拌した。未反応出発物質はみられなかった。1N HCl(~3ml)を加え、得られた2相混合液を室温で一夜攪拌した。トリフルオロメチル化の結果として形成されたスポットは完全に消失し、2つの新たな低極性側スポットが存在して、低い方が主生成物であった。次いで混合液をエーテルおよび水で希釈した。水層を分離し、エーテルで抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃および塩水で洗浄し、(MgSO₄)乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、白色結晶(泡状)固体物を得た。2種のエピマーをフラッシュクロマトグラフィーにより15:1ヘキサン:アセトンで分離した。初期分画の蒸発により副異性体を得た。更にカラムの溶出で標題化合物50mgを得た。

例 50

a. 3 - トリフルオロメチル - 3 - ヒドロキシ - 21 - ブロモ - 5 - 19 - ノルプレグナン - 20 - オン

メタノール(10ml)中3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - 19 - ノルプレグナン - 20 - オン(0.65g, 1.75mmol)の溶液を含有したフラスコに、褐色を維持するような速度でこの色が続くまで、メタノール(10ml)中臭素の溶液(0.15ml)を滴下した。次いで水(50ml)を加え、混合液をCH₂Cl₂(3×40ml)で抽出した。合わせた抽出液をK₂CO₃で乾燥した。溶媒の除去により泡状白色固体物として生成物(0.805g)を得た。

b. 3 - トリフルオロメチル - 3 - ヒドロキシ - 5 - 19 - ノルプレグナン - 20 - オン, 21 - ジベンジルホスフェート

THF(10ml)中3 - トリフルオロメチル - 3 - ヒドロキシ - 21 - ブロモ - 5 - 19 - ノルプレグナン - 20 - オン(0.805g)の溶液にジベンジルホスフェート(1.48g, 5.32mmol)およびトリエチルアミン(538mg, 5.32mmol)を加え、混合液を1.5時間加熱還流した。HCl(0.5N, 40ml)を加え、それをCH₂Cl₂(3×40ml)で抽出した。合わせた抽出液をNa₂SO₄で乾燥した。溶媒の除去により粗製物質を得、これをクロマトグラフィーにより精製して、生成物733mg(65%)を得た。

c. 3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - 19 - ノルプレグナン - 20 - オン, 21 - リン酸二ナトリウム

エタノール(20ml)中3 - トリフルオロメチル - 3 - ヒドロキシ - 5 - 19 - ノルプレグナン - 20 - オン, 21 - ジベンジルホスフェート(733mg)およびPd/C(5%, 200mg)の混合液をParr水素付加機に入れた。水素付加分解を約50psi下で30分間以内に行い、得られた混合液を#5濾紙で濾過して、触媒を除去した。溶媒を除去して、白色泡状固体物(494mg)を得た。この固体物をメタノール(10ml)に溶解

10

20

30

40

50

し、水 (8 ml) 中 NaHCO_3 (190 mg) の溶液を 0 で加えた。次いでメタノールを真空下で除去し、得られた水溶液を凍結乾燥して、生成物 (530 mg、92%) を得た。

例 5 1

3 - ヒドロキシ - 21 - (ピリジ - 4 - イルチオ) - 5 - プレグナン - 20 - オン
乾燥 THF 30 ml 中 21 - ブロモ - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (2.8 g、7.05 mmol) および 4 - メルカプトピリジン (940 mg、8.46 mmol) の溶液に 25 でトリエチルアミン (1 ml) を滴下し、混合液を 60 に加熱し、1.5 時間攪拌した。次いで溶液を酢酸エチルと 1 : 1 飽和 NaHCO_3 および水に分配した。次いで有機層を飽和 NaCl で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、真空下で濃縮して、粗製固体物 3.19 g を得た。5.5 cm カラム中シリカゲル 6 in でフラッシュクロマトグラフィーにより、10 ~ 15% アセトン : CH_2Cl_2 で溶出させて 50 ml 分画を集め、黄色固体物として標題化合物 2.246 g (75%) を得た。mp 192 - 4

10

例 5 2

a . 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン , 20 - ケタール

ガス導入口、温度計およびコンデンサーを装備した 250 ml 3 首フラスコにリチウムアセチリド - EDA 錯体 (2.75 g、90%、27.5 mmol) を入れた。乾燥ベンゼン (60 ml) を加え、アセチレンガスを適度な速度で混合液に吹き込んだ。次いで混合液を油浴で 50 ~ 55 に加熱し、5 - プレグナン - 3 , 20 - ジオン , 20 - ケタール (9 g、25 mmol) で少しずつ処理した。攪拌をこの温度で 5 時間、その後室温で更に 17 時間続けた。得られた懸濁液を 10 に冷却し、飽和 NaCl 溶液 (5 ml) で処理した。溶媒を除去し、水を残渣に加えた。非水溶性生成物を濾取し、水洗し、真空下で乾燥させた。次いでこの粗生成物を EtOAc から結晶化して、3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン , 20 - ケタール (3.35 g) を得た。母液を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。トルエン : アセトン混合液 (92 : 8) による溶出で、未反応出発ケトン (1.3 g)、その後に第二分画として 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン , 20 - ケタール (1.3 g) を得た。更に同溶媒混合物による溶出でより高極性の 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン , 20 - ケタール (270 mg) を得た。

20

b . 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン

30

3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン , 20 - ケタール (550 mg) をアセトン (20 ml) および 2 N HCl (10 ml) の混合液に溶解し、混合液を室温で 15 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を水、希 NaHCO_3 溶液、水および塩水で洗浄した。無水 MgSO_4 で乾燥した後、溶液を濾過し、蒸発させて、粗生成物 (414 mg) を得た。次いでこの粗生成物を少量の CH_2Cl_2 に溶解し、シリカゲルカラムに注いだ。トルエン : アセトン混合液 (92 : 8) による溶出で標題化合物 (280 mg) を得た。mp 175 - 177

c . 3 - エチニル - 3 - ニトロオキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン

CHCl_3 (45 ml) 中 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン , 20 - ケタール (2.15 g) の溶液を -20 に冷却し、無水酢酸 (20 ml) で処理した。次いで発煙硝酸 (4 ml) を加え、混合液をこの温度で 45 分間攪拌した。-5 まで加温した後、黄色溶液を 2 N NaOH (70 ml) および水 (150 ml) の混合液に注いで、pH 3 ~ 4 の溶液を得、その後これを CHCl_3 で抽出し、水、飽和 NaHCO_3 溶液、塩水で洗浄し、(MgSO_4) 乾燥し、蒸発させて、粘稠物質として標題化合物 (3 g) を得、これを次の工程でそのまま用いた。

40

d . 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン

上記工程からの粗製 3 - エチニル - 3 - ニトロオキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン (3 g) を THF および水 (30 ml、1 : 1) の混合液に溶解した。AgNO₃ (516 mg) を加えた。室温で 15 時間攪拌した後、溶媒を除去し、残渣を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を水、希 NaHCO_3 溶液、水および塩水で洗浄した。無水 MgSO_4 で乾

50

燥した後、溶液を濾過し、蒸発させて、粗生成物（2 g）を得た。次いでこの粗生成物を少量の CH_2Cl_2 に溶解し、シリカゲルカラムに注いだ。トルエン：アセトン混合液（93：7）による溶出で、第一分画として 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン（550 mg）を得た。

例 5 3

a . 1 , 2 - ジブプロモエチレンからリチウム試薬の製造

N_2 ガスバブラー、温度計および滴下漏斗を装備した 250 ml 3 首フラスコに 1 , 2 - ジブプロモエチレン（シス/トランス混合物、98%、Aldrich、2 . 1 ml、26 mmol、mw = 186、d = 2 . 246）を入れた。乾燥 THF（40 ml）を加え、溶液をドライアイス - アセトン浴で - 78 に冷却した。n - BuLi（THF 中 2 . 5 M、20 ml、50 mmol）を 35 分間かけて滴下した。混合液をこの温度で 40 分間攪拌し、得られた試薬を次の工程に直ちに用いた。

10

b . 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン , 20 - ケタール

- 78 に維持された THF 中の上記試薬溶液を THF（50 ml）中 5 - プレグナン - 3 , 20 - ジオン , 20 - ケタール（4 . 68 g、13 mmol）の溶液で 1 時間にわたり滴下処理した。温度は添加中 - 70 以下に維持した。攪拌をこの温度で 15 分間続けた（TLC による検査では 100% 変換）。冷却浴を取除き、得られた溶液に 2 N HCl を加えて反応停止させた（pH 6 ~ 7）。溶媒を除去し、残渣をクロロホルムで抽出し、有機層を分離し、水洗し、無水 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒の除去により、標題生成物（3 . 9 g）を対応 3 - ヒドロキシエピマーとのエピマー混合物（85：15）として得た。

20

例 5 4

3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - 19 - ノルプレグナン - 20 - オン

THF（80 ml）中 3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - 19 - ノルプレグネ - 17（20） - エン（2 . 6 g、7 . 3 mmol）の溶液に 25 でジボラン THF 錯体（THF 中 1 M 溶液、22 ml）を滴下した。反応は 1 時間で完了し、その後水酸化ナトリウムの溶液（20%、50 ml）を 0 で非常にゆっくり加え、その後過酸化水素（30%、30 ml）を加えた。次いで水を加え、THF 層を分液漏斗により分離した。水層を塩化メチレン（2 x 40 ml）で抽出した。有機溶液を炭酸カリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。速いカラム（ヘキサン：アセトン = 1：1）で生成物 1 . 8 g を得、これを PCC 酸化に付した（PCC、2 . 1 g、9 . 6 mmol；酢酸ナトリウム、0 . 8 g、9 . 6 mmol）。純粋生成物（700 mg、26%）をカラムクロマトグラフィーにより溶出液として酢酸エチルおよびヘキサン（15：85）を用いて精製した。mp 151 . 5 - 153 . 0

30

例 5 5

a . ベンジルフェニルスルホキシドの合成

CH_2Cl_2 25 ml 中 ベンジルフェニルスルフィド（Aldrich、1 . 068 g、5 . 33 mmol）の溶液に - 78 で CH_2Cl_2 10 ml 中 m - クロロ過安息香酸（Aldrich、50 ~ 60%；60% のとき 760 mg、2 . 64 mmol）の溶液をゆっくり加えた。室温まで加温して一夜攪拌した後、溶液を飽和 NaHCO_3 溶液 20 ml に加えた。水層を分離し、 CH_2Cl_2 （2 x 10 ml）で抽出した。次いでプールされた有機層を（ MgSO_4 ）乾燥し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、10% アセトン / ヘキサンおよび 15% アセトン / ヘキサン）に付して、白色固体物としてスルホキシド（632 mg、55%）を得た。mp 123 - 126

40

b . 20 , 20 - エチレンジオキシ - 3 - ヒドロキシ - 3 - [[2 - (フェニルスルフィニル) - 2 - フェニル] エチル] - 5 - プレグナン

乾燥 THF 2 ml 中 ジイソプロピルアミン（Aldrich、 C_6H_2 から蒸留したばかり；0 . 5 ml、361 mg、3 . 57 mmol）の溶液を - 10 に冷却し、シリンジで滴下されるヘキ

50

サン中 n - B u L i の 1 . 6 M 溶液 (Aldrich、1 . 0 ml、1 . 6 mmol) で処理した。1 0 分間後に反応液を - 7 5 に冷却し、乾燥 T H F 5 ml 中ベンジルフェニルスルホキシド (3 4 7 mg、1 . 6 0 mmol) の溶液をシリンジで 3 0 分間かけて滴下した。得られた深黄色溶液に固体 2 0 , 2 0 - エチレンジオキシ - 3 (R) - 5 - プレグナン - 3 - スピロ - 2 - オキシラン 2 9 7 mg (0 . 7 9 mmol) を加えた。反応液を室温まで加温し、その後 5 0 に加温した。5 時間後に反応液を室温まで冷却し、氷冷水 3 0 ml に加えた。得られた混合液を E t O A c (3 × 2 0 ml) で抽出した。合わせた E t O A c 層を飽和 N a C l 溶液で逆抽出し、(N a ₂ S O ₄) 乾燥し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、1 0 0 % C H ₂ C l ₂ ~ 2 0 % アセトン / C H ₂ C l ₂ の勾配) により精製して、2 種ジアステレオマーの混合物としてスルホキシド (4 0 5 mg、8 6 %)

10

c . 3 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (E) - フェニルエテニル] - 5 - プレグナン - 2 0 - オン

2 , 4 , 6 - コリジン (C a H ₂ から蒸留) 0 . 2 ml 含有 p - イソプロピルトルエン 1 . 5 ml 中スルホキシド (2 0 0 mg、0 . 3 3 9 mmol) の懸濁液を油浴中 1 3 5 で 6 0 分間加熱した。室温まで冷却した後、溶液を一夜攪拌した。白色沈殿物が生成し、これを単離して、p - イソプロピルトルエン (3 × 1 ml) で洗浄した。¹ H N M R および T L C によると、沈殿物 (6 9 mg、4 4 %) は望ましい 2 0 , 2 0 - エチレンジオキシ - 3 - ヒドロキシ - 2 (E) - フェニルエテニル - 5 - プレグナンであった。アセトン中ケタールの溶液を 0 で 1 M H C l で処理し、冷却下で 1 時間攪拌した。反応液を E t O A c / 水混合液中に注ぎ、有機層を水および飽和 N a C l 溶液で洗浄した。(N a ₂ S O ₄) 乾燥した後、溶媒を真空下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、1 % アセトン / C H ₂ C l ₂ で溶出) により精製した。

20

例 5 6

3 - ヒドロキシ - 3 - (2 - プロペニル) - 5 - プレグナン - 2 0 - オン

乾燥 T H F (2 0 ml) 中 5 - プレグナン - 3 , 2 0 - ジオン , 2 0 - ケタール (1 8 0 mg、0 . 5 mmol) の溶液を - 7 0 でアリルマグネシウムプロミド (T H F 中 2 M、1 mmol、0 . 5 ml) で処理した。混合液をこの温度で 5 分間、その後室温で 1 . 5 時間攪拌した後、2 N H C l (1 ml) で反応停止させた。溶媒を除去し、残渣をアセトン (1 5 ml) に溶解した。Dowex-40 樹脂 (2 g) を加えた後、溶液を室温で 2 0 分間攪拌した。樹脂を濾去し、溶媒を除去した。残渣を C H ₂ C l ₂ で抽出した。有機層を水、希 N a H C O ₃ 溶液、水および塩水で洗浄した。無水 M g S O ₄ で乾燥させた後、溶液を濾過し、蒸発させて、粗生成物 (2 5 0 mg) を得た。次いでこの粗生成物を少量の C H ₂ C l ₂ に溶解し、シリカゲルのカラムに注いだ。トルエン : アセトン混合液 (9 5 : 5) による溶出で、第一分画として 3 - (2 - プロペニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 2 0 - オン (4 5 mg) を得た。更に同溶媒混合液による溶出で 3 - (2 - プロペニル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 2 0 - オン (8 5 mg) を得た。m p 1 1 9 - 1 2 0

30

例 5 7

a . 3 - ヒドロキシ - 1 7 b - エチニル - 5 - アンドロスタン

40

3 - tert - ブチルジメチルシリルオキシ - 1 7 b - エチニル - 5 - アンドロスタン (1 0 0 mg、0 . 2 4 mmol) をアセトニトリル / T H F (3 0 ml、2 : 1 v/v) に溶解し、0 に冷却した。無水フッ化水素酸 (4 8 %、2 ml、6 0 mmol) を滴下し、反応溶液を室温まで加温した。2 時間後に反応溶液を水中に注ぎ、C H ₂ C l ₂ で抽出した。有機相を水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、真空下で蒸発させて白色固体物 (6 9 mg) を得た。この固体物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / アセトン 1 2 : 1) により精製して、白色固体物 (5 9 mg、8 2 %) を得た。m p 1 5 8 - 1 6 0

b . 3 - tert - ブチルジメチルシリルオキシ - 1 7 b - エチニル - 5 - アンドロスタン

50

乾燥アルゴン雰囲気下でジイソプロピルアミン (125 ml, 0.95 mmol, $C_6H_{15}N$ から蒸留) を THF (2 ml) に溶解し、溶液を 0 °C に冷却した。n-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M, 380 ml, 0.95 mmol) を滴下した。この温度で 5 分間攪拌した後、溶液を -78 °C に冷却した。3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-5-プレグナン-20-オン, 20-エノールジエチルホスフェート (164 mg, 0.288 mmol) を THF (1 ml) に溶解し、この溶液を既に製造されたリチウムジイソプロピルアミドの溶液 (まだ -78 °C) に滴下した。反応混合液を室温まで 2.5 時間かけて加温した。水 (1 ml) を加え、その後混合液をエーテル 75 ml で希釈した。有機相を 1 M HCl、水および水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、真空下で蒸発させて半固体残渣 (100 mg, 83%) を得、これを更に精製せずに用いた。

10

c. 3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-5-プレグナン-20-オン, 20-エノールジエチルホスフェート

乾燥アルゴン雰囲気下でリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中 1.0 M 溶液、1.02 ml, 1.02 mmol) を THF (1 ml) で希釈した。橙色溶液を -78 °C に冷却した。3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-5-プレグナン-20-オン (400 mg, 0.92 mmol) を THF (1 ml) に溶解し、既に製造されたリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液 (まだ -78 °C) に滴下した。この温度で 45 分間攪拌した後、ジエチルクロロホスフェート (140 ml, 0.97 mmol) を滴下し、得られた溶液を室温まで加温した。水 (1 ml)、その後エーテルを加えた。有機相を 1 N HCl、水および水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、真空下で蒸発させて黄色油状物 (394 mg) を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/アセトン 10:1) により精製して、透明油状物 (164 mg, 31%) を得た。

20

d. 3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-5-プレグナン-20-オン

乾燥アルゴン雰囲気下で 3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン (1.1 g, 3.5 mmol) を無水 DMF (17 ml) に溶解した。イミダゾール (0.94 g, 13.8 mmol) を加え、混合液をすべてが溶解するまで攪拌した。次いで tert-ブチルジメチルシリルクロリド (1.04 g, 6.91 mmol) を加え、反応混合液を一夜攪拌した。エーテル (約 50 ml) を加え、有機相を 1 N HCl、水および水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、真空下で蒸発させて白色固体物 (1.93 g) を得た。この固体物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100% CH_2Cl_2) により精製して、白色固体物 (1.16 g, 78%) を得た。

30

例 5 8

3, 21-ヒドロキシ-3-メチル-5-プレグナン-20-オン, 21-メシレート

ピリジン (1 ml) 中 3, 21-ヒドロキシ-3-メチル-5-プレグナン-20-オン (77 mg, 0.22 mmol) の溶液に 0 °C でメタンスルホニルクロリド 29 ml (42 mg, 0.37 mmol) を加えた。冷却下で 2 時間 40 分攪拌した後、反応液を水中に注ぎ、得られた沈殿物を集めた。フラッシュクロマトグラフィー (20 mm 径カラム中シリカ 60、0~5% EtOAc/ヘキサンの勾配で溶出) により白色固体物としてメシレート 54 mg (57%) を得た。

40

例 5 9

21-プロモ-3-エチニル-3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン

メタノール 125 ml 中 3-エチニル-3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン (2.5 g, 7.3 mmol) の攪拌溶液に 0 °C で数滴の HBr を加え、その後メタノール 25 ml 中臭素の溶液 (1.28 g, 8.0 mmol) をゆっくり滴下した。反応液を 25 °C にゆっくり加温し、完全脱色したら、溶液を少量の $NaHCO_3$ 含有の氷水に加えた。沈殿物を濾過し、ジクロロメタンに溶解し、 $MgSO_4$ で乾燥し、真空下で濃縮して、粗製泡状物 (2.837 g) を得た。5.5 cm カラム中シリカゲル 6 in でフラッシュクロマトグラフィーにより、1% アセトン: CH_2Cl_2 で溶出させて 50 ml 分画を集め、泡状物として標題化合物 1.96 g (64%) を得た。

50

例 6 0

3 - クロロエチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン

乾燥 THF (7 ml) 中シス - 1, 2 - ジクロロエチレン (194 mg, 0.16 ml, 2 mmol) の溶液を N₂ 下 - 10 で n - BuLi (THF 中 2.5 M, 4 mmol, 1.4 ml) で処理した。混合液を - 30 で 20 分間、その後 - 5 で 10 分間攪拌した。それを - 30 に再冷却し、乾燥 THF (10 ml) 中 5 - プレグナン - 3, 20 - ジオン, 20 - ケタール (360 mg, 1 mmol) の溶液を 10 分間かけて滴下した。冷却浴を取除き、混合液を室温で 0.5 時間攪拌した。NH₄Cl 溶液 (3 ml) を加えて、反応を停止させた。溶媒を除去し、その後残渣をアセトン (25 ml) に溶解した。2 N HCl (10 ml) を加えた後、溶液を室温で 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 溶液を加えて、酸を中和させた。溶媒を除去し、残渣を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を水、その後塩水で洗浄した。無水 MgSO₄ で乾燥させた後、溶液を濾過し、蒸発させて、粗生成物 (427 mg) を得た。次いでこの粗生成物を少量の CH₂Cl₂ に溶解し、シリカゲルのカラムに注いだ。トルエン : アセトン混合液 (95 : 5) による溶出で無色固体物として標題化合物 (130 mg) を得た。

10

例 6 1

3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - プレグナン - 20 - オン

無水 1, 2 - ジメトキシエタン (DME) (5 ml) 中 3 (R) - 5 - プレグナン - 3 - スピロ - 2 - オキシラン - 20 - オン (101 mg, 0.305 mmol) および NaI (115 mg, 0.767 mmol) の溶液 (淡黄色) に室温で n - Bu₃SnH (0.22 ml, 0.238 g, 0.818 mmol) を加えた。反応溶液は無色になった。次いでアゾビスイソブチルニトリル (AIBN) (10 mg, 0.061 mmol) を加えた。得られた溶液を窒素雰囲気下で 2 時間還流したところ、TLC (3 : 1 ヘキサン : アセトン) では反応の完了を示した。反応をメタノールで停止させ、混合液を室温でしばらく攪拌した。溶媒を真空下で除去して油状物を得たが、これはどちらにも溶解しなかった。CH₂Cl₂ の添加で溶液を得、これを水、1 N HCl および飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機層を (MgSO₄) 乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、白色固体物を得た。勾配フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン、7 : 1 ヘキサン / アセトン、5 : 1 ヘキサン / アセトン) による精製で標題化合物 (93 mg, 92%) を得た。

20

上記化合物が個別のジアステレオマーに分離できるジアステレオマーの混合物として存在しているかもしれないことは、当業者にとり明らかであろう。ジアステレオマーの分割は、好ましくはガスまたは液体クロマトグラフィーあるいは天然源からの単離により行える。他で指摘されないかぎり、前記のような本発明による化合物に関する明細書およびクレームでの言及は、分離されていようとまたはその混合物であろうと、すべての異性体を含めた意味である。

30

異性体を分離してみると、望ましい薬理活性はジアステレオマーの 1 つで優れていることが多い。ここで開示されるように、これら化合物の生物活性は高度の立体特異性を示す。

TBPS 結合アッセイを Gee, K.W., Lawrence, L.J. and Yamamura, H.I., "Modulation of the Chloride Ionophore by Benzodiazepine Receptor Ligands Influence of Gamma-Aminobutyric Acid and Ligand Efficacy", *Molecular Pharmacology*, 30:218, 1986 で記載された

40

操作に従い行った。雄性 Sprague-Dawley ラット (200 ~ 250 g) を二酸化炭素で麻酔し、断頭した。ラットの脳を取出し、大脳皮質を切り刻んで、10 倍容量の 0.32 M スクローズ中でホモゲナイズした。組織を 1000 × g で 10 分間遠心し、得られた上澄を 9000 g で 20 分間遠心した。得られたペレットを 10 倍容量の 200 mM NaCl / 50 mM リン酸 Na - K pH 7.4 緩衝液 (結合用緩衝液) に再懸濁し、その後 9000 × g で 10 分間遠心した。この洗浄操作を 2 回繰返し、最終 P2 ペレットを結合用緩衝液に再懸濁した。結合アッセイでは、[³⁵S] TBPS (2 nM) を P2 膜、5 μM GABA および、1) 全結合量を測定するために無添加; 2) 非特異的結合を測定するために 2 μM 未標識 TPBS; 3) 濃度 1 nM ~ 10 μM 範囲内の神経ステロイドと共に、結合用緩衝液中で同時インキュベートした。22 で 90 分間のインキュベート後に、懸濁液を濾

50

過し、結合放射能を液体シンチレーションカウントにより調べた。T B P S 結合の 50% 障害を示す神経ステロイドの濃度である IC_{50} を、Microsoft の Excel Solver で非線形曲線フィッティングルーチンを用いて計算した。低い IC_{50} ほど、G A B A_A レセプター - 塩化物チャンネル複合体のステロイド部位と高い親和性を示す。表 1 は本発明で用いられた代表的ステロイド類の IC_{50} 値を示している。

表 1

神経活性ステロイド	IC_{50} (nM)	
3 β - (4' - アセチルフェニル) エチニル - 3 α - ヒドロキシ - 5 α - プレグナン - 20 - オン	5	10
3 β - (4' - カルボキシフェニル) エチニル - 3 α - ヒドロキシ - 5 α - プレグナン - 20 - オン エチルエステル	8	
3 β - (4' - アセチルフェニル) エチニル - 3 α - ヒドロキシ - 5 β - プレグナン - 20 - オン	14	
3 α - ヒドロキシ - 21 - (ピリト - 4 - イルチオ) - 5 α - プレグナン - 20 - オン	23	20
3 α - ヒドロキシ - 5 β - プレグナン - 20 - オン	25	
3 β - (クロロエチニル) - 3 α - ヒドロキシ - 5 β - プレグナン - 20 - オン	26	
3 α - ヒドロキシ - 3 β - メチル - 5 β - 19 - ノルプレグナン - 20 - オン	26	30
3 α , 20a - ジヒドロキシ - 21 - エチル - 5 α - プレグナン	27	
3 β - (4' - ジメチルアミノフェニル) エチニル - 5 β - プレグナン - 20 - オン	28	
3 β - アジドメチル - 3 α - ヒドロキシ - 5 α - プレグナン - 20 - オン	34	40
3 α , 20a - ジヒドロキシ - 21 - メチル - 5 α - プレグナン	35	
3 α - ヒドロキシ - 5 α - プレグナン - 20 - オン	37	

3 β -エチニル-3 α -ヒドロキシ-5 β -プレグナン-20-オン	39	
3 α -ヒドロキシ-3 β -メトキシメチル-5 β -プレグナン- 20-オン	40	
3 β -(4'-ビフェニル)エチニル-3 α -ヒドロキシ-5 β - プレグナン-20-オン	43	
3 β -エチニル-3 α -ヒドロキシ-19-ノル-5 β -プレグナン- 20-オン	44	10
3 β -(1-ヘキシニル)-3 α -ヒドロキシ-5 β -プレグナン- 20-オン	44	
3 β -エテニル-3 α -ヒドロキシ-5 β -プレグナン-20-オン	46	
3 α -ヒドロキシ-3 β -(4'-ニトロフェニル)エチニル-5 β - プレグナン-20-オン	46	20
3 α -ヒドロキシ-3 β -(4'-メトキシフェニル)エチニル- 5 β -プレグナン-20-オン	47	
3 β -(4'-トリフルオロメチルフェニル)エチニル-3 α - ヒドロキシ-5 β -プレグナン-20-オン	52	
3 α -ヒドロキシ-3 β -エチニル-5 α -プレグナン-20-オン	53	
3 α -ヒドロキシ-3 β (E)-(2-フェニルエテニル)-5 α - プレグナン-20-オン	53	30
3 α -ヒドロキシ-3 β -(2'-プロピニル)-5 α -プレグナン- 20-オン	56	
3 β -(4'-クロロフェニル)エチニル-3 α -ヒドロキシ-5 β - プレグナン-20-オン	58	40
3 α -ヒドロキシ-21-(ピリド-4-イルチオ)-5 β - プレグナン-20-オン	59	
3 α -ヒドロキシ-3 β -メチル-5 α -プレグナン-20-オン	62	

3β - (1 - オクチニル) - 3α - ヒドロキシ - 5β - プレグナン - 20 - オン	63	
3β - (1 - ヘプチニル) - 3α - ヒドロキシ - 5β - プレグナン - 20 - オン	65	
3α - ヒドロキシ - 3β - メトキシメチル - 5α - プレグナン - 20 - オン	67	10
3α - ヒドロキシ - 17b - シアノ - 5α - アンドロスタン	67	
3β - (4' - シアノフェニル) エチニル - 3α - ヒドロキシ - 5β - プレグナン - 20 - オン	73	
3α, 21 - ジヒドロキシ - 5α - プレグナン - 20 - オン, 21 - アセテート	75	20
3α - ヒドロキシ - 3β - (2' - プロペニル) - 5β - プレグナン - 20 - オン	75	
3α - ヒドロキシ - 21 - メチル - 5β - プレグナン - 20 - オン	78	
3α - ヒドロキシ - 3β - (ペンタフルオロフェニル) エチニル - 5β - プレグナン - 20 - オン	79	
3α - ヒドロキシ - 3β - トリフルオロメチル - 19 - ノル - 5β - プレグナン - 20 - オン	80	30
3α - ヒドロキシ - 3β - (4' - メチルフェニル) エチニル - 5β - プレグナン - 20 - オン	88	
3α - ヒドロキシ - 3β, 21 - ジメチル - 5α - プレグナン - 20 - オン	89	
3α - ヒドロキシ - 3β - (6 - オキソ - 1 - ヘプチニル) - 5β - プレグナン - 20 - オン	90	40
3α - ヒドロキシ - 3β - メチル - 5α - 19 - ノルプレグナン - 20 - オン	91	

3 α - ヒドロキシ - 3 β - クロロメチル - 5 α - プレグナン - 20 - オン	93	
3 β - (3' - ブロモ - 1 - プロピニル) - 3 α - ヒドロキシ - 5 β - プレグナン - 20 - オン	94	
3 α - ヒドロキシ - 21 - メトキシメチル - 5 β - プレグナン - 20 - オン	96	
3 α , 20a (S) - ジヒドロキシ - 5 α - プレグナン	97	10
3 α - ヒドロキシ - 3 β - (フェニルエチニル) - 5 β - プレグナン - 20 - オン	98	
3 β - ベンジル - 3 α - ヒドロキシ - 5 β - プレグナン - 20 - オン	109	
3 β - (2, 4 - ジフルオロフェニル) エチニル - 3 α - ヒドロキシ - 5 β - プレグナン - 20 - オン	109	
3 α , 21 - ジヒドロキシ - 5 α - プレグナン - 20 - オン, 21 - ヘミサクシネート	117	20
3 α , 21 - ジヒドロキシ - 5 β - プレグナン - 20 - オン, 21 - アセテート	119	
3 α - ヒドロキシ - 3 β - (2' - フェニルエチル) - 5 β - プレグナン - 20 - オン	135	
3 β - エチル - 3 α - ヒドロキシ - 5 β - プレグナン - 20 - オン	136	30
3 α - ヒドロキシ - 3 β - (3' - ヒドロキシプロピニル) - 5 β - プレグナン - 20 - オン	137	
3 α - ヒドロキシ - 3 β - [3' (RS) - ヒドロキシブチニル] - 5 α - プレグナン - 20 - オン	140	
3 α , 20 - ジヒドロキシ - 20 - メチル - 5 α - プレグナン	151	40
3 α - ヒドロキシ - 3 β - [4' (R/S) - ヒドロキシペンチニル] - 5 β - プレグナン - 20 - オン, 4' (R/S) - ヘミサクシネート ナトリウム塩	153	

3 β - (エトキシメチル) - 3 α - ヒドロキシ - 5 α - プレグナン - 20 - オン	154	
3 α - ヒドロキシ - 3 β - メチル - 5 β - 19 - ノルプレグネ - 17 (Z) - エン	154	
3 β - (5' - シアノペンチニル) - 3 α - ヒドロキシ - 5 β - プレグナン - 20 - オン	158	10
3 α , 20a - ジヒドロキシ - 5 β - メチル - 5 α - プレグナン	166	
3 β - (4' - アセトキシアセチルフェニル) エチニル - 3 α - ヒドロキシ - 5 β - プレグナン - 20 - オン	171	
20, 20 - エチレンジオキシ - 3 α - ヒドロキシ - 5 α - プレグナン - 20 - オン	176	20
3 α - ヒドロキシ - 3 β - [4' (R/S) - ヒドロキシペンチニル] - 5 α - プレグナン - 20 - オン	178	
3 α , 21 - ジヒドロキシ - 5 β - プレグナン - 20 - オン (5 β - THDOC)	180	
3 α - ヒドロキシ - 5 β - プレグナン - シス (Z) - 17 (20) - エン	180	30
3 β - (プロモメチル) - 3 α - ヒドロキシ - 5 α - プレグナン - 20 - オン	190	
3 β - (2' - ヒドロキシフェニル) エチニル - 3 α - ヒドロキシ - 5 β - プレグナン - 20 - オン	192	
3 α - ヒドロキシ - 3 β - フルオロメチル - 5 α - プレグナン - 20 - オン	200	40
3 α , 20b - ジヒドロキシ - 5 β - プレグナン	206	
3 α - ヒドロキシ - 5 β - 19 - ノルプレグン - 17 (Z) - エン	209	

3 α , 21 - ジヒドロキシ - 3 β - メチル - 5 α - プレグナン -	211	
20 - オン, 21 - ヘミサクシネート, ナトリウム塩		
3 α , 21 - ジヒドロキシ - 3 β - エチニル - 5 β - プレグナン -	216	
20 - オン		
3 α - ヒドロキシ - 21 - メチル - 5 α - プレグナン -	217	
17 (20) (Z) - エン		10
3 α , 21 - ジヒドロキシ - 5 β - プレグナン - 20 - オン,	224	
21 - ヘミサクシネート		
3 α - ヒドロキシ - 3 β - (2' - メトキシフェニル) エチニル -	238	
5 β - プレグナン - 20 - オン		
3 α , 21 - ジヒドロキシ - 3 β - メチル - 5 α - プレグナン -	241	20
20 - オン, 21 - ヘミサクシネート		
3 β - (プト - 3 - エニル) - 3 α - ヒドロキシ - 5 α -	242	
プレグナン - 20 - オン		
3 α , 21 - ジヒドロキシ - 5 α - プレグナン - 20 - オン,	251	
21 - ヘミサクシネート, ナトリウム塩		
3 α - ヒドロキシ - 3 β - トリフルオロメチル - 19 - ノル - 5 α -	251	30
プレグナン - 20 - オン		
3 α , 21 - ジヒドロキシ - 3 β - エチニル - 5 β - プレグナン -	251	
20 - オン, 21 - アセテート		
3 α - ヒドロキシ - 21 - メトキシ - 3 β - トリフルオロメチル -	252	
5 β - 19 - ノルプレグナン - 20 - オン		40
3 α - ヒドロキシ - 5 α - アンドロスタン	252	
3 α - ヒドロキシ - 17b - エチニル - 5 α - アンドロスタン	254	

3 α , 21 - ジヒドロキシ - 3 β - メチル - 5 α - プレグナン - 20 - オン, 21 - メシレート	255	
3 α , 20 - ジヒドロキシ - 3 β , 20 - ジメチル - 5 α - プレグナン	264	
3 α - ヒドロキシ - 3 β - エチル - 5 α - プレグナン - 20 - オン	265	
3 α , 21 - ジヒドロキシ - 3 β - トリフルオロメチル - 19 - ノル - 5 β - プレグナン - 20 - オン	265	10
3 β - [(3', 4' - ジメトキシフェニル) エチニル] - 3 α - ヒドロキシ - 5 β - プレグナン - 20 - オン	283	
3 α , 20a - ジヒドロキシ - 5 β - プレグナン	292	
3 β - (ブタ - 2, 3 - ジエニル) - 3 α - ヒドロキシ - 5 α - プレグナン - 20 - オン	347	20
3 α - ヒドロキシ - 17 (Z) - メトキシメチレン - 19 - ノル - 5 α - アンドロスタン	350	
3 α - ヒドロキシ - 3 β - メチル - 5 α - 19 - ノルプレグン - (Z) 17 (20) - エン	364	
3 α , 21 - ジヒドロキシ - 3 β - トリフルオロメチル - 5 β - プレグナン - 20 - オン, 21 - アセテート	370	30
3 α - ヒドロキシ - 19 - ノル - 5 α - プレグナン - シス - 17 (20) - エン	373	
3 α - ヒドロキシ - 3 β - フェニル - 5 β - プレグナン - 20 - オン	382	
3 β - (3' - ヒドロキシフェニル) エチニル - 3 α - ヒドロキシ - 5 β - プレグナン - 20 - オン	407	40
3 β - シアノメチル - 3 α - ヒドロキシ - 5 α - プレグナン - 20 - オン	439	

3 α -ヒドロキシ-17 β -ヒドロキシメチル-5 α - アンドロスタン	455
3 β -エチニル-3 α -ヒドロキシ-5 β -19-ノルプレグン- 17(Z)-エン	460
3 α -ヒドロキシ-3 β -トリフルオロメチル-5 β -19- ノルプレグン-17(20)-エン	482

10

本発明による化合物は既知の技術により製造される。例えば、プロゲステロンの天然代謝産物は様々な動物排泄源、例えば尿から抽出しても、あるいは大豆またはヤマノイモのような植物産品から抽出してもよい。このような抽出は下記工程：(i) HCl による加水分解；(ii) トルエンによる抽出；(iii) トルエン抽出物から酸性物質の除去；(iv) 希 NaOH および水でエタノール溶液からの沈殿により中性トルエン可溶性分画からプレグナン類以外の物質の除去、および(v) 得られた精製プレグナン類の秤量という工程を用いて行われる。Marrian et al., "The Isolation of Pregnane-3 β -ol-20-one", Biochem, 40:376-380(1947)参照。次いでこれらの抽出化合物は望ましい誘導体を形成するため化学的に変換されるか、または直接用いられる。

20

本発明の医薬組成物は、被治療体、動物またはヒトで望ましい薬学的活性を示すために十分な無毒性量で、本発明による活性化合物またはこのような化合物の混合物を無毒性製薬キャリアと配合することにより、慣用的な単位剤形で製造される。好ましくは、組成物は活性成分約5～約250mg/投薬単位から選択される活性だが無毒性の量で活性成分を含有している。本発明による組成物および方法は不眠症を防止して、睡眠を生じさせる。用いられる製薬キャリアには、例えば固体、液体または経時放出物質がある(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 14th Edition, 1970参照)。代表的固体キャリアはラクトース、白土、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアガム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、微結晶セルロース、ポリマーヒドロゲルなどである。典型的な液体キャリアはプロピレングリコール、 β -シクロデキストリンの水溶液、シロップ、ピーナツ油、オリーブ油および類似エマルジョンである。同様に、キャリアまたは希釈物にはグリセロールモノステアレートまたはグリセロールジステアレート単独、あるいはワックス、マイクロカプセル、微小球、リボソームまたはヒドロゲルと一緒にしたような、当業界に周知の遅延物質がある。

30

様々な薬剤形態が使用できる。このため、固体キャリアを用いるとき、製剤はブレインミル化され、微粉碎化され、油中にあるか、打錠され、微粉碎粉末またはペレット形で硬ゼラチンまたは腸溶性カプセル中に入れられ、あるいはトローチ、ロゼンジまたは坐剤の形をとる。本発明による化合物が直腸投与用坐剤の形で投与されるとき、化合物はカカオ脂およびポリエチレングリコール、または室温で固体だが直腸温度で液体の他の適切な無刺激物質のような物質と混合される。液体キャリアを用いるとき、製剤はアンプルのような液体、あるいは水性または非水性液体懸濁液の形をとる。液体剤形は薬学上許容される保存剤なども通常含有する。加えて、非経口投与、鼻スプレー、舌下および経口腔投与と、経時的放出皮膚パッチも本発明による化合物の局所投与用に適した薬剤形態である。

40

好ましい処方経路は経口投与である。本発明者らは、水に不溶性であり、したがって経口投与後にほとんど吸収されない傾向がある神経活性ステロイドの活性を特定の処方が有意に変えることを発見した。例えば、プレグナノロンは経口で不活性であると考えられた。L. Gyermek, "Pregnanolone: a Highly Potent, Naturally Occurring Hypnotic-Anesthetic Agent", Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 125:1058-1062, 1967

本発明者らは、体が経口投与後に睡眠を誘導するために十分な量で胃腸管から吸収できるプレグナノロンの様々な処方を発見した。薬物のバイオアベイラビリティは投与前およ

50

び後に血清血液レベルを測定することにより定量される。この定量方法は、その全体を引用することにより本明細書の開示の一部とする、Robert H.Purdy et al., "Radioimmunoassay of 3 β -hydroxy-5 α -pregnan-20-one in rat and human plasma", Steroids, 55:290-296 (1990) で記載されている。通常、血液サンプルが採取された後、血清が分離され、その後凍結される。血清は内在ステロイドを含めた競合物質を除去するためクロマトグラフィーにかけられる。プレグナノロンは、それが 8 cm Radial-Pak-5- μ m シリカカラム (Waters Associates) で HPLC 技術を用いて 3 ml/min の流速でジクロロメタン中 0.2% エタノール (95%) の溶媒系を用いてクロマトグラフィーにかけられたとき、19.0 分間の保持時間を有する。次いでラジオイムノアッセイがクロマトグラフィーにかけた物質の血清血液レベルを定量するためにランされる。

10

プレグナノロンがある処方で経口投与されたときヒトで睡眠を誘導する上で経口活性であることを証明するため、本発明者らは 18 ~ 35 歳の健常男性ボランティア 8 例を用いて試験を行った。研究は、治験者が薬物投与前および直後に隔離される、非盲検単一用量クロスオーバー研究であった。

ベースライン病歴、実験価値、薬物およびアルコールスクリーンを各治験者で行った。研究中、治験者は 1 日目から薬物投与後 48 時間日まで医療施設に留めた。病院では、カフェイン、アルコールまたは他の薬物の摂取を治験者に禁止した。

一夜絶食後、規定高脂肪朝食を各治験者に与え、15 分以内で食べ終えさせた。0900 GMT に始め、治験者にプロトコールで規定されたランダム化に従いプレグナノロンを投与した。プレグナノロン (500 mg、顆粒粉末) を 4 処方のうち 1 つを経口投与した。処方 1 はプレグナノロン (微粉碎、AKZO, Arnheim, The Netherlands から入手) (5%)、ポリビニルピロリドン (ポリビニルピロリドンまたは PDP) (Luviskol K-30, BASF, Germany 製) (94%) およびラウリル硫酸ナトリウム (SLS) (Nomeco, Copenhagen, Denmark 製) (1%) を含有していた。処方 2 はプレグナノロン (12.3%) および β -シクロデキストリン (シクロデキストリン 1 モル当たり H₂O 7 モル、Sigma, St. Louis 製) (87.7%) を含有していた。処方 3 はプレグナノロン (99%、ナノサイズ化) およびラウリル硫酸ナトリウム (1%) を含有していた。処方 4 はプレグナノロン (99%) およびラウリル硫酸ナトリウム (1%) を含有していた。研究で用いたプレグナノロンは、ナノサイズ化 (サブミクロン粒度) した処方 3 を除き、すべての場合で均一に微粉碎化した (AKZO から入手)。薬物投与直後の 1 時間以外は、随意に水を与えた。食事は研究中適時に

20

30

とるよう標準化させた。処方 1 はすべての成分をエタノールに溶解することにより作った。混合液を攪拌し、ほとんどのエタノールが蒸発するまで加熱した。生成物を真空下で 24 時間かけて完全に乾燥させ、乳鉢ですりつぶした。

処方 2 は水 50 ml 中プレグナノロン 1.23 g、シクロデキストリン 6.77 g を 37 で数時間振盪することにより作った。混合液を濾過し、真空下で 24 時間乾燥させ、乳鉢ですりつぶした。

処方 3 は高温および高圧 (700 bar 以内) で二酸化炭素に諸成分を溶解させることにより作った。圧力を放出したところ、粒子が沈殿し、少量のサブミクロン粒子を生じた。

処方 4 は、微粉碎プレグナノロンをラウリル硫酸ナトリウムと乾燥混合し、その後篩にかけることにより作った。

40

プレグナノロンレベル分析用の血清サンプルを薬物投与前および直後に得て、24 時間続けた。血清を分離し、凍結し、ラジオイムノアッセイで分析するまで貯蔵した。

研究中に得たサンプルはラジオイムノアッセイを用いてプレグナノロンに関し分析し、結果は適切な非区画薬物動態パラメーターを用いて分析した。相対的バイオアベイラビリティ評価はプレグナノロンの観察された血清濃度に基づき処方間で行った。

薬物投与に対する臨床応答の評価は、医療施設スタッフおよび訓練された観察者により行われた観察を通して得た。睡眠の開始および見掛け深さに関する観察は 4 時間の処置期間中記録し、その後血清プレグナノロン濃度と相関させた。睡眠の継続時間は、治験者が生命徴候および血液サンプルを得るプロセスでしばしば妨害されたため、調べなかった。

50

各個人は、3週間の試験中、薬物がなくなり排出された日(drug-free wash-out)により分けられた4種の処方を受けた。重度または予期せぬ有害作用はいずれの処置群でもみられなかった。体温は薬物投与前と薬物投与後0.5、1.0、1.5、2.5、3、4、8および12時間目に詳しくモニターおよび記録した。体温の低下はどの処方の研究でいずれの治験者でも観察されなかった。

約1時間後に、眠気および/または睡眠の徴候が観察された。シクロデキストリン中プレグナノロン(処方2)を受けたボランティアでは、8例中7例の治験者が薬物投与後<1時間から3時間までの範囲内で眠り始めることが観察された。睡眠の継続時間は、治験者が血液採取および生命徴候のため30分間毎に目覚めたため、調べることが不可能であった。主観的評価では軽い~目覚め困難の範囲内で睡眠の深さを示した。結果は図16 A~16 Hでまとめられ、そこでは睡眠の観察が記録された時点を矢印が示している。1例の治験者だけはシクロデキストリン中で処方されたプレグナノロンを受けた後の研究期間中目覚めたままであることが観察された。図16 A~16 Hはこの処方に関する血漿血液レベルも示している。ボランティア8例のピーク血漿レベルは約40~120 ng/mlの範囲であった。表2はこの処方の平均ピーク濃度が61.7 ng/mlであったことを示す。

表2

CCD3045処方4種の相対的吸収

CCD3045処方	AUC (ng. h/ml)	ピーク濃度 (ng/ml)
PVP処方	136.2 (61.1)*	60.9 (28.7)*
βCD処方	136.4 (53.8)	61.7 (28.5)
ナノサイズ化粉末+1% SLS	59.8 (23.8)	22.0 (9.9)
微粉碎粉末+1% SLS	117.1 (36.6)	59.4 (21.0)

*平均 (SD)

同様の結果は、ポリビニルポピドンおよびラウリル硫酸ナトリウムで処方されたプレグナノロンを受けた治験者で観察された。全8例の治験者は<1~3時間の範囲内の時点で催眠の徴候を示すことが観察された。図15 A~15 Hは、この処方のピーク血漿レベルが約20~110 ng/mlの範囲であったことを示す。表2はPVP処方の平均ピーク濃度が60.9 ng/mlであったことを示す。

微粉碎プレグナノロンと1%ラウリル硫酸ナトリウムからなる処方4は、約40~110 ng/ml範囲のピーク血漿レベルを示した。表2は微粉碎処方の平均ピーク濃度が59.4 ng/mlであったことを示す。

処方3は10~35 ng/ml範囲のピーク血漿レベルを示した。表2はナノサイズ化処方の平均ピーク濃度が22.0 ng/mlであったことを示す。

相対的吸収またはバイオアベイラビリティの評価は、ナノサイズ化処方を除くすべてが吸収の速度および程度の双方に関して同等の吸収性を有することを証明している。血清サンプルを各治験者について48時間の間隔にわたり分析した。図19は4種の異なる処方について観察された平均血清レベルを示している。3種の処方、PVP、βCDおよび微粉碎粉末+SLSはすべて同等の平均血清濃度-時間プロファイルを有していたが、ナノサイズ化プレグナノロン処方はかなり低いレベルを有して、そのピークは他の約35%であった。平均血清レベルを調べることに加えて、吸収のピークおよび程度の相対評価は、ピーク濃度と血清濃度-時間(AUC)プロファイル下の面積を調べることにより行える。表1はそれらの結果について示す。

図15A~H、16A~H、17A~Hおよび18A~Hは各治験者に関する血清濃度vs.時間のプロットである。鎮静効果が観察された各時点で、矢印がちょうどその箇所に示されている。観察されるように、血清濃度が高いほど、通常30 ng/ml以上で、鎮静効果を観察できる。

もう一つのヒト研究では、血漿濃度および睡眠傾向を1回分のプレグナノロンの経口投与後2時間にわたり若い健康な男性ボランティア18例で測定した。2種の異なる処方を経験した。処方Iでは賦形剤として β -シクロデキストリンを用いた。処方IIでは賦形剤としてラウリル硫酸ナトリウムを用いた。 β -シクロデキストリンおよびラウリル硫酸ナトリウム双方は公知の製薬賦形剤であり、化合物の毒性プロファイルに影響せずにプレグナノロンの吸収を高めるために選択された。

処方Iは1000 mlエルレンマイヤーフラスコ内でプレグナノロン15.0 gおよび β -シクロデキストリン82.57 gを蒸留水610 mlに懸濁することにより製造された β -シクロデキストリン包接複合体であった。懸濁液を磁気棒スターラーにより37°Cで36時間攪拌した。次いで懸濁液を0.22 μ mフィルター(Millipore、タイプGV)で濾過して、そこに複合体を集めた。得られた複合体を乾燥カップボード中50°Cで12時間乾燥させ、その後塊を磁器乳鉢で粉碎し、顆粒を300 μ m篩に通した。顆粒を真空下P₂O₅により50°Cで24時間乾燥させた。この処方物をプレグナノロン150 mg含有の薬包にパッケージ化した。

処方IIは、125 μ m篩に通したプレグナノロン49.50 gとラウリル硫酸ナトリウム0.50 gを乳鉢および乳棒で30分間混合することにより製造された、プレグナノロンおよびラウリル硫酸ナトリウムの99:1物理的混合物であった。次いで混合物を300 μ m篩に通した。この処方物を250 mgプレグナノロンカプセルおよび500 mgプレグナノロン薬包としてパッケージ化した。

候補治験者は、病歴およびベースライン臨床実験価値を決めるために初回投薬の21日前に調べた。治験者には研究前または中にどんな処方薬または非処方薬をとっているか話さなかった。各治験者は2週間以内に2回参加した。連続した1回分処置は1週間隔で離れた。

試験治験者は一夜絶食し、投薬の3時間前に研究センターに出向いた。軽食を投薬の2時間前に与えた。標準FDA承認高脂肪朝食を投薬の20分前に治験者に与え、投薬の5分前に終わらせた。朝食後、治験者に液体ヨーグルトで2つのうち一方の処方を与えた。薬包の内容物を液体ヨーグルト100 mlに加え、20~30秒間攪拌した。次いで治験者はそのヨーグルトを飲んだ。更に30 mlのヨーグルトをカップ内の残りとの混合して、全部の投与を確実に与えた。これを飲んだ後、カップの側面および底をかきとり、治験者に与えた。液体は投薬後最初の1時間飲ませなかった。治験者は摂取後最初の1時間座るかまたは立ったままでいなければならなかった。

平均血漿濃度は、 β -シクロデキストリン処方の場合、投薬後1時間で82.08 \pm 57.18 ng/mlのピーク値に達した。平均血漿濃度は1.5時間で79.33 \pm 49.71 ng/ml、2時間で74.21 \pm 37.21 ng/mlであった。

ラウリル硫酸ナトリウム処方ではもっと後にそのピーク平均血漿濃度に達した。平均値は投薬後1.5時間で64.06 \pm 54.91 ng/ml、2時間で66.63 \pm 49.60 ng/mlであった。これらの統計は図20で示されている。

治験者はEEG、EOGおよびEMGでモニターしたが、これらは暗室で目を閉じて10分間記録した。記録は反応時間条件下で5分間行った。治験者は、彼等の左または右親指でボタンを押すことにより、ランダムな順序および間隔で与えられる2つの異なる調子のうち1つにできるだけ速く応答するように教えられていた。治験者を中断せずに5分間記録した。

図21で示されるように、覚醒時間は投薬後減少した。睡眠試行回数も調べた。睡眠試行とは、5分記録期間内で覚醒から何らかの睡眠段階への移行として規定した。各研究日に、治験者は5回のポリグラフ記録期間があった。したがって睡眠試行の最大回数は0~5と様々である。5は睡眠が5分間投薬前記録期間中であっても観察されたことを示す。睡

10

20

30

40

50

眠試行の回数を図 2 2 A で最大血漿濃度 (C_{max}) に対してプロットした。低血漿濃度は通常少ない睡眠試行と符号し、高血漿濃度は睡眠試行の多い回数と符号した。図 2 2 B は異なる回数の睡眠試行毎に 3 平均血漿濃度レベルを示す。

これらヒト研究からのデータは、(1) プレグナノロンが経口投与で適切な血中レベルを示すように処方でき、および (2) ボランティアでみられるプレグナノロンの血中レベルが眠気および/または睡眠の観察と相関していたことを示している。

本発明で用いられた化合物の薬理性質を明らかにするために、本発明者らは脳 EEG、運動活動および体温に関するプレグナノロン、3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン 21 - ホスフェート二ナトリウム塩、3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - プレグナン - 20 - オン 21 - ヘミサクシネートナトリウム塩、3 - ヒドロキシ - 3 - エチニル - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 , 21 - ジヒドロキシ - 3 - エチニル - 5 - プレグナン - 20 - オン 21 - ヘミサクシネート、3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 19 - ノル - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 - ヒドロキシ - 21 (ピリジ - 4 - イルチオ) - 5 - プレグナン - 20 - オン、3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - 19 - ノルプレグナン - 20 - オン 21 - ホスフェート二ナトリウム塩の効果が測定されるインビボ実験をラットで行った。ラットはヒト睡眠の適切なモデルであるが、その理由はヒトで催眠薬であるすべての化合物がラットで催眠効果を有し、逆もまた同じだからである。Edgar, D.M., "Drug Discovery and Evaluation Using the Advanced Technology Sleep-Wake Bioassay Laboratory at Atan

dard University", p.4, December 1992。加えて、ヒト睡眠用のラットモデルは NIH でピア - レビュー (peer-review) 委員会により承認されていた。同上、p 5。更に、ラット睡眠およびヒト睡眠は基本的に同じである。同上、p 4。例えば、NREM vs. REM 睡眠に費やされる時間の割合はラットおよびヒト双方で約 4 : 1 である。同上、p 5。ラットの準備、モニタリングおよびデータの分析は下記のように行った。成熟雄性 Wistar ラット (外科処置時 275 ~ 350 g、Charles River Laboratories) を麻酔し (Nembutal、60 mg/kg)、断続的 EEG および EMG 記録を行える頭蓋インプラントで外科的に処置した。体温および運動活動は腹部に外科的に設置された小型発信機 (Minimitter) でモニターした。頭蓋インプラントは EEG 記録用のステンレススチールネジ (2 個の前頭部 (+ 3.9 AP 型 プレグマ、± 2.0 ML) および 2 個の後頭部 (- 6.4 AP、± 5.5 ML)) からなっていた。2 本のテフロンコートスチールワイヤを EMG 記録用に頂部台形筋肉下に置いた。すべてのリード線を外科処置前に小型連結器にはんだ付けし、Glutarex (3M Co.) で化学的に滅菌した。インプラントアセンブリーを歯科用アクリルで頭蓋骨に固定した。最低 3 週間を回復に見込んだ。

各ラットを注文設計ステンレススチールキャビネットの分かれた換気区画内に位置するそれ自体の個別記録ケージで永続的に飼育した。個別記録ケージである各 Nalgene マイクロアイソレーターケージは、フィルター - トップ・ライザー (filter-top riser) および回転整流器で上げた。食物および水は随意に入手できた。24 時間明暗サイクル (12 時間オン、12 時間オフ) をケージから 5 cm の 4 ワット蛍光灯を用いて研究中維持した。動物を処置前後双方の 3 日間平静にした。実際には、動物を週末中平静にした。処置を月曜朝または火曜朝に行い、動物を再び金曜まで平静にし、それからケージをきれいにして、データをコンピューターからコピーした。

コンピューターは同時にラット 48 匹から遠隔測定で EEG、EMG、体温および非特異的運動活動 (LMA) と飲水活動についてモニターした。コンピューターは拳動依存性前後関係ルールを含めたパターンマッチアルゴリズムを用いて 10 秒毎に覚醒状態を分類した。飲水および LMA は 10 秒毎に記録し、体温は 1 分毎に記録した。

夜行動物としてラットは明かりが消えているとき最も活発であり、ヒトのように、活動優勢期間の最後に催眠効果を最も受けやすい。したがって、処置時間は重要である。ラット活動優勢期間のピークである CT - 18 で薬物を投与すれば、(3 : 00 時計時間または

10

20

30

40

50

日周期時間 C T - 0) に照明下で眠るラットの自然な性質は薬物の催眠活性を遮蔽できない。REM睡眠の傾向が最大である C T - 5 で薬物を投与すれば、REM睡眠に対する薬物効果はより正確に測定できる。活動優勢期間は、明かりが図で C T - 1 2 または 1 5 : 0 0 時計時間に消されたときに始まる。

化合物は、ステロイドの物理的性質に応じて、無菌 0 . 2 5 % メチルセルロース、2 0 ~ 5 0 % ヒドロキシプロピルシクロデキストリンまたは水に懸濁した。これらのビヒクルは現在まで試験されたすべての催眠薬に向けたバイオアベイラビリティを示す。薬物およびコントロールは、C T - 1 8 研究では暗赤色照明下でまたは C T - 5 研究では標準光下で、各々 1 mg/kg または 1 0 mg/kg の容量で腹腔内注射または経口投与した。

対抗コントロール群 N = 2 0 は 6 0 匹の利用できるコントロール候補のプールから選択した。これらの対抗コントロール群は下記のように作った。可変要素 (N R E M、R E M、L M A、体温および睡眠期間) の各々について、時間平均値の曲線を注射前 2 4 時間にわたり候補毎に調べた。曲線が処置群の平均曲線と最も良く (最小二乗法で) 合う候補 2 0 匹を選択した。したがって、対抗ペア操作は用いなかったが、かなり匹敵する処置前ベースラインデータを有した並行処置群を用いた。

図 1 A、1 B および 1 C は、C T - 5 または C T - 1 8 で投与されたプレグナノロンが、それが投与された時間とは無関係に、N R E M 睡眠を促進する上で有効であることを照明している。双方の時間で、速やかな開始と高い効力がある。C T - 5 の方がラットは横になっていて、睡眠を誘導することが困難である。これらの結果は、シフト作業およびジェットラグで生じるような、睡眠が通常より早く誘導されねばならないときに、本発明による神経活性ステロイドが望ましい催眠剤であることを示している。更に、催眠薬を処方する医者は患者の睡眠負荷を確信できないため、患者の睡眠負荷とは無関係に予測できる催眠作用のある本ステロイドのような催眠薬を有することが有利である。

図 1 A ~ C はプレグナノロンがリバウンド作用を欠くことも示している。リバウンド作用は、処置の催眠作用がコントロールレベルに戻った後における N R E M 睡眠の減少として規定される。プレグナノロンは C T - 5 または C T - 1 8 だどどの用量でも N R E M 睡眠のリバウンド減少を生じなかった。図 2 4 A で示されるように、3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 2 0 - オンも C T - 1 8 で N R E M 睡眠のリバウンド減少を生じなかった。Triazolam は C T - 1 8 で投与されたとき N R E M 睡眠のリバウンド減少を示した。図 6 B は右手側で星印 (" * ") を示しているが、これは N R E M 睡眠で統計上有意な減少を示す。

プレグナノロンは、C T - 5 および C T - 1 8 双方で有効であり、リバウンド覚醒を生じないという点で、催眠剤の中では独特である。我々の研究では Zolpidem がリバウンド不眠症を生じなかったことを示すが、図 8 A で示されるように C T - 5 で N R E M 睡眠を有効に誘導することもできなかった。この特徴は、リバウンド不眠症を生じないプレグナノロンまたは他の神経活性ステロイドが最も重要な制限である耐性、禁断症状およびリバウンド不眠症を現行 B Z レセプターリガンドと比較して臨床的に少なく生じることを、おそらく示唆している。

図 2 A、2 B、2 C および 2 5 は、プレグナノロンの投与および 3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 2 0 - オンの投与が非断続的 N R E M 睡眠の期間または " 睡眠期間長さ " に強い増加を起こすことを証明している。睡眠期間長さは夜間周期的に目覚めるヒト傾向と平行であることから興味あり、それはヒトで睡眠の回復価値を決める上で重要なファクターであることが示された。睡眠のこの強い関連性は、年齢関連不眠症の治療にとり大きな可能性を有している。

図 3 A、3 B および 3 C は、プレグナノロンの筋肉内投与がヒトで発熱作用を起こすことを見つけた Attallah Kappas らの開示とは対照的に、プレグナノロンが体温に影響しない傾向を有することを示している。" Fever-Producing Steroids of Endogenous Origin in Man", 105:68/701-68/708, A.M.A. Archives of Internal Medicine, 1960。注射前に何時間も、体温は近シヌソイドリズムで変動することに注意せよ。取扱いおよび注射で体温に短時間の増加を起こす。図 2 6 A も、3 - エチニル - 3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナ

10

20

30

40

50

ン - 20 - オンが体温に最小の作用しか有しないことを示している。TriazolamおよびZolpidemは図6Eおよび8Dで各々示されるように体温に影響を与える。体温作用の欠如は、プレグナノロンおよび本発明による神経活性ステロイドのNREM誘導メカニズムが恒常性コントロール機能に望ましくない副作用を示さないことを示唆している。

プレグナノロンは、図4A~C、6Fおよび8Eで示されるように、TriazolamおよびZolpidemと比較して、30mg/kgのとき経時的に運動活動(LMA)の適度に小さな減少を生じ、10mg/kgのときには減少を生じない。3-エチニル-3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンも、図26Bで示されるように、経時的にLMAで適度に小さな減少を生じた。TriazolamおよびZolpidemは双方とも、図12の棒グラフで示されるように、CT-5で投与されたときビヒクルコントロールレベル以下にLMAを減少させたが、それにもかかわらずTriazolamはCT-5で催眠効果を有しなかった。図14Aおよび14Bは、ラットが眠っているプレグナノロンおよびZolpidemの有効期間中に、それらが動いていないことを証明している。しかしながら、Zolpidemは催眠作用が消失した後であってもLMAを抑制し続ける。運動協調不能は比較的減少するようであり、それは年長者で用いられる催眠薬にとり貴重な特色である。

図5A~5Cおよび24Bは、プレグナノロンおよび3-エチニル-3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンが各々、確かにREM睡眠を減少させるベンゾジアゼピン類のような他の催眠薬と比較して、REM睡眠に対する阻害作用を欠くことを示している。図6Fおよび8Fは、CT-18で投与されたTriazolamおよびZolpidemが各々投与後最初の数時間にREM睡眠を減少させたことを示している。例えば、図13の棒グラフは、Zolpidemがプレグナノロンよりも有意に少なくNREM睡眠を誘導した用量でCT-5に投与したときREM睡眠を妨げることを証明している。

プレグナノロン、3-エチニル-3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンおよび本発明による他の神経活性ステロイドは、それらが有効なNREM促進効果とわずかなREM妨害性とを合せ持っているという点で独特である。アルコールおよびバルビツレート類のようなヒトにおけるREM睡眠の強い阻害は、薬物効果が消失してREMリバウンドが起こるような睡眠破壊と関連していた。REM睡眠の生物学的機能は未知であるが、本発明による神経活性ステロイドがREMをわずかにしか妨げず、強く睡眠を誘導するという発見は、好ましい属性である。

プレグナノロンはNREM睡眠中に高振動数、高振幅EEGパターンを示した。このEEGパターンは図7A~Bで再現されている。逆に、深い正常NREM睡眠は通常高振動数、高振幅EEG波を有する。EEGスペクトルプロファイルに関するプレグナノロン効果はCT-5およびCT-18処置双方の後で非常に類似していた。このEEGパターンは図7C~Dで示されるように他の催眠薬とは異なる。

図10Aで示されるように、プレグナノロンはNREM EEGデルタ活性(力)に特徴的な効果を有していた。NREM睡眠の“深さ”は0.1~4.0Hzの低(デルタ)振動数で生じるEEG活性の割合として定量される。NREM睡眠であると決められたEEG活性の各10秒間毎に、EEGデルタ力を測定し、20分間隔で平均化し、その後ビヒクルコントロールと比較した。図10Aは、プレグナノロンが投与後少くとも5時間にわたり低デルタ範囲でデルタ力のパーセンテージを減少させたことを示している。逆に、図10Cおよび10Bは、TriazolamおよびZolpidemが各々処置後少くとも1時間にわたりデルタ範囲でEEG力のパーセンテージを増加させたことを示している。

プレグナノロンはピーク薬物効果期間中にEEGで振動数の特徴的分布を生じることでもわかった。薬物の“EEGスペクトルプロファイル”を調べる目的は、振動数が処置後かなり増加または減少したかを調べるためである。図11Aは、プレグナノロンが低い振動数(0.1~8Hz)から高い振動数(10Hz)に力をシフトさせたことを示している。逆に、ZolpidemおよびTriazolamは低いデルタ振動数範囲でEEG力のパーセンテージを増加させた。各々、図11Bおよび11C参照。

プレグナノロンの場合に用いたのと同様の実験法を用いて、本発明の様々な構造的修正を受けた9種の他の神経活性ステロイドをラットで試験した。9種すべての合成神経活性ス

10

20

30

40

50

テロイドはプレグナノロンと類似したプロフィルを生じた。REM、NREM、リバウンド不眠症、運動活動、体温およびカスベクトルに対する効果はプレグナノロンおよび3-エチニル-3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オンについて上記された場合と類似していた。これらの実験におけるREM、リバウンド不眠症およびNREM睡眠の変化は、各々図23A~Cでまとめられている。プレグナノロンのように、9種すべてのステロイドはわずかなREM妨害を示しただけにすぎず、強いNREM促進効果を生じた(図23A&C)。これらのステロイドはリバウンド作用をほとんどまたは全く生じなかったことにも注意せよ。図23B参照。

要約すると、プレグナノロンと9種の他の合成神経活性ステロイドはNREM睡眠を強く増加させたが、温度降下をおこさず、REM睡眠を少し妨げるだけであり、催眠作用が消失した後運動活動を有意には減少させず、リバウンド覚醒も続かなかった。逆に、ZolpidemおよびTriazolamは催眠作用が消失した後に体温および運動活動を減少させた。ZolpidemおよびDexmedetomidine(眠気を起こすことが知られた薬物のクラスに属する抗ヒスタミン剤)はREM睡眠を強く妨げた。Dexmedetomidineは強いリバウンド作用を生じた。一緒にすると、これらの結果は、本発明による神経活性ステロイドがBZレセプターリガンドよりも特異的な催眠作用様式を有し、それにより他の重要な機能(即ち、体温と、おそらく運動協調性または動機)の障害を少なくすることを示している。逆に、ベンゾジアゼピン類は催眠作用が消失した後にLMAを損ない、これは睡眠誘導薬物療法で望ましくない特徴である。

本発明により睡眠を誘導する方法は、睡眠を生じさせるために十分な無毒性量で、製薬キャリアと共に前記のように組成物として通常製造された本発明による化合物を、誘導睡眠の必要性のある被治療体に投与することからなる。正確な用量は活性化合物5~250mgである。

好ましい態様が記載および説明されてきたが、様々な置換および修正を本発明の範囲から逸脱せずにそれに加えることができる。したがって、本発明が制限ではなく説明のために記載されていると理解するべきである。

10

20

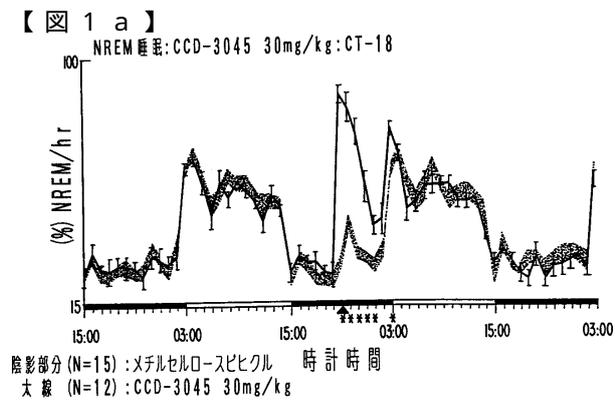


FIG. 1 a

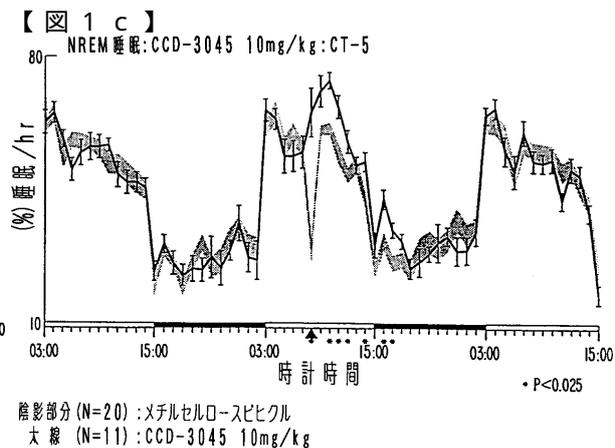


FIG. 1 c

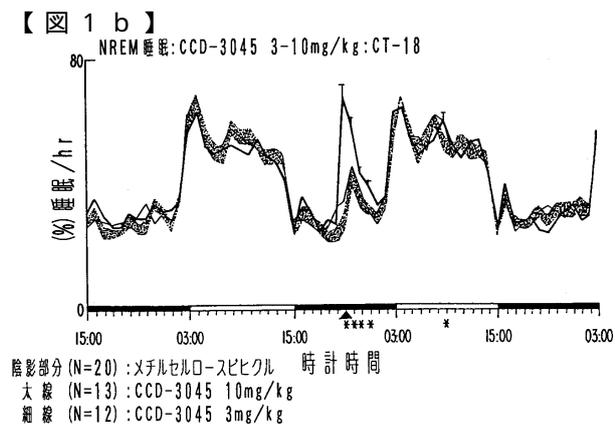


FIG. 1 b

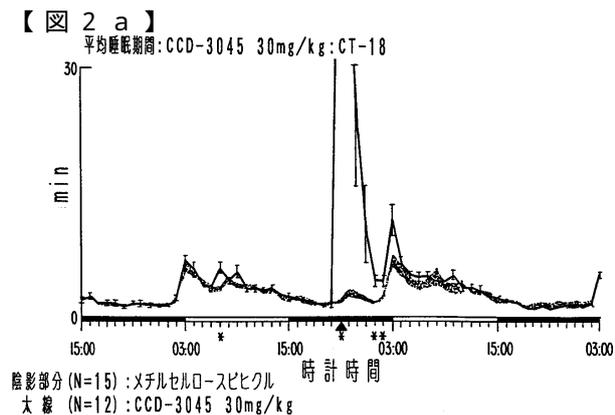


FIG. 2 a

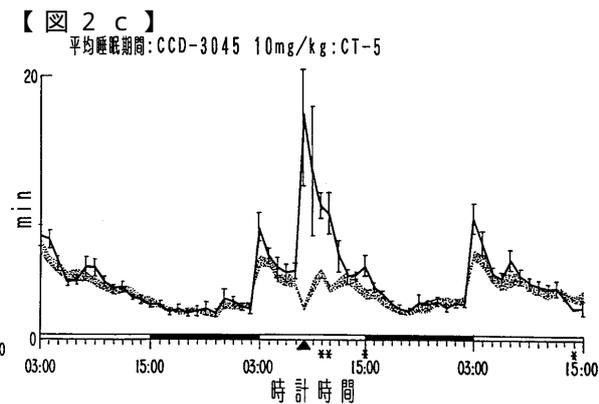


FIG. 2 c

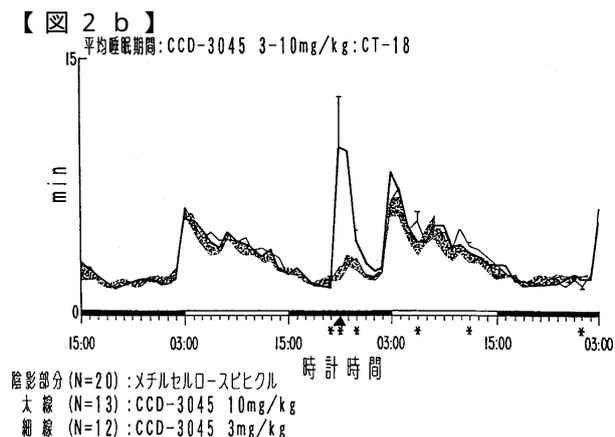
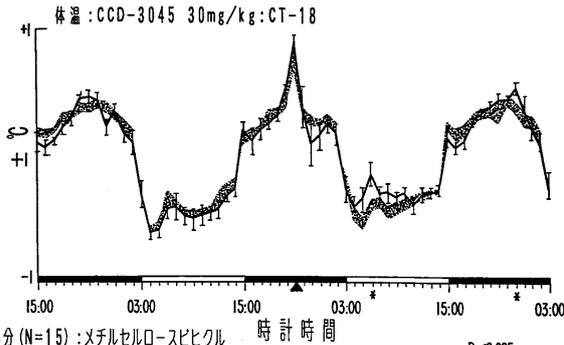


FIG. 2 b

【 図 3 a 】

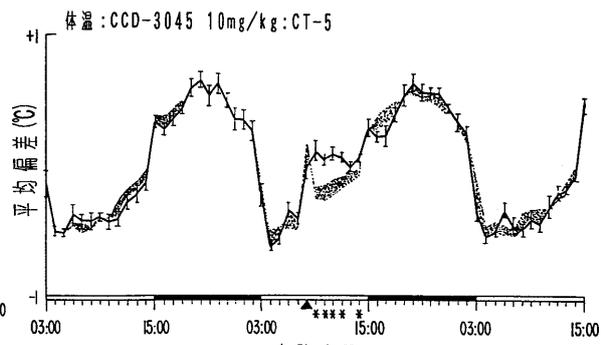
FIG. 3 a



陰影部分 (N=15) :メチルセルロースビヒクル
 大線 (N=8) : CCD-3045 30mg/kg
 * P<0.025

【 図 3 c 】

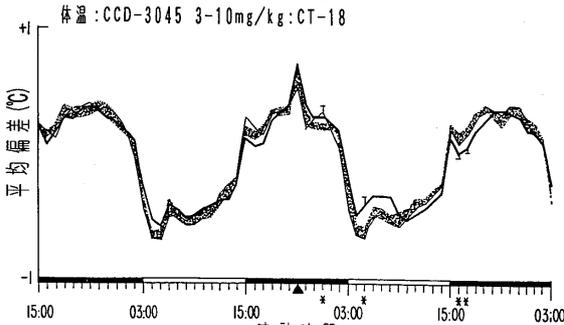
FIG. 3 c



陰影部分 (N=20) :ビヒクル
 大線 (N=10) : CCD-3045 10mg/kg
 * P<0.025

【 図 3 b 】

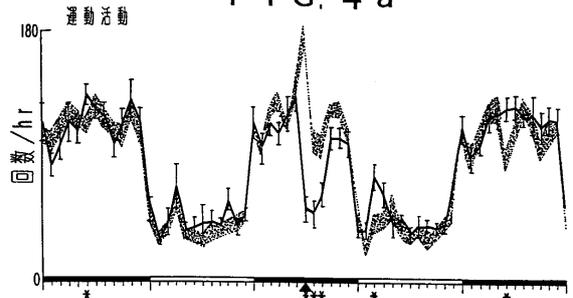
FIG. 3 b



陰影部分 (N=20) :メチルセルロースビヒクル
 大線 (N=10) : CCD-3045 10mg/kg
 細線 (N=12) : CCD-3045 3mg/kg
 * P<0.025 (vs. 陰影部分)

【 図 4 a 】

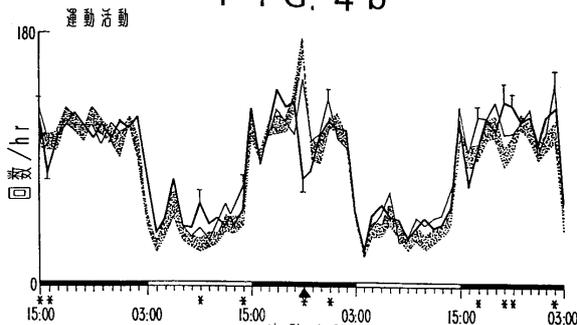
FIG. 4 a



陰影部分 (N=15) :メチルセルロースビヒクル
 大線 (N=12) : CCD-3045 30mg/kg
 * P<0.025

【 図 4 b 】

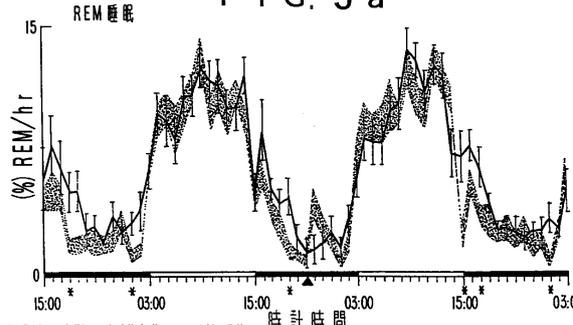
FIG. 4 b



陰影部分 (N=20) :メチルセルロースビヒクル
 大線 (N=12) : CCD-3045 10mg/kg
 細線 (N=13) : CCD-3045 3mg/kg
 * P<0.025 (vs. 陰影部分)

【 図 5 a 】

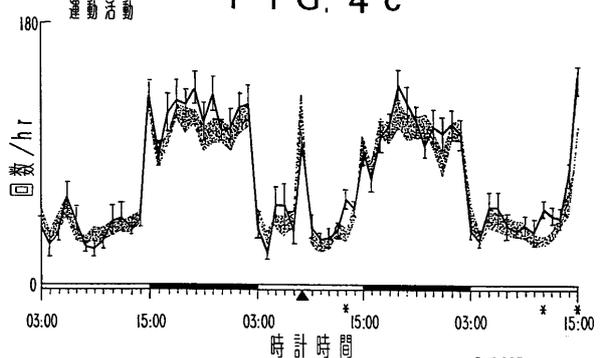
FIG. 5 a



陰影部分 (N=15) :メチルセルロースビヒクル
 大線 (N=12) : CCD-3045 30mg/kg
 * P<0.025

【 図 4 c 】

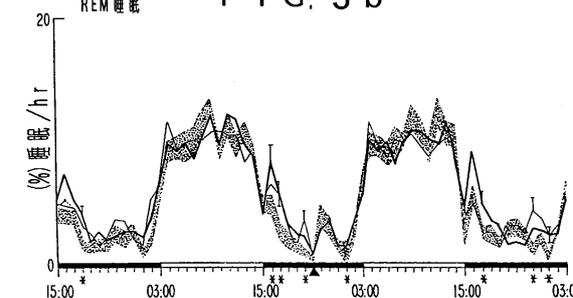
FIG. 4 c



陰影部分 (N=20) :ビヒクル
 大線 (N=11) : CCD-3045 10mg/kg
 * P<0.025

【 図 5 b 】

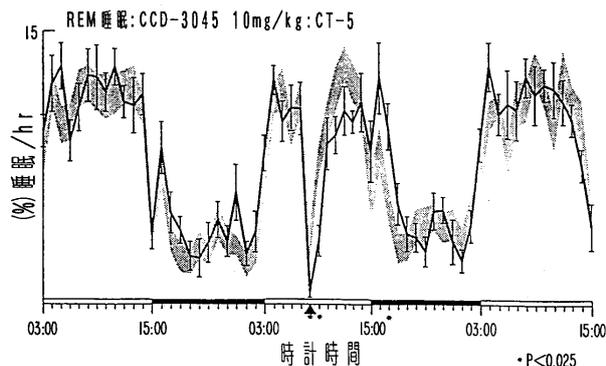
FIG. 5 b



陰影部分 (N=20) :メチルセルロースビヒクル
 大線 (N=13) : CCD-3045 10mg/kg
 細線 (N=12) : CCD-3045 3mg/kg
 * P<0.025 (vs. 陰影部分)

【 図 5 c 】

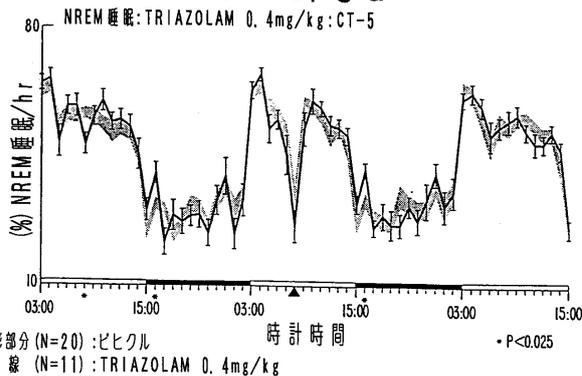
FIG. 5 c



陰影部分 (N=20) : ピヒクル
 太線 (N=11) : CCD-3045 10mg/kg

【 図 6 a 】

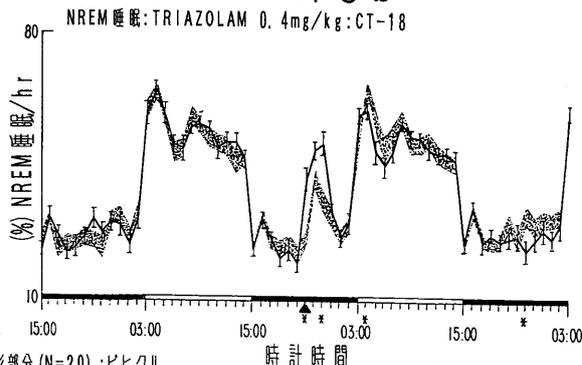
FIG. 6 a



陰影部分 (N=20) : ピヒクル
 太線 (N=11) : TRIAZOLAM 0.4mg/kg

【 図 6 b 】

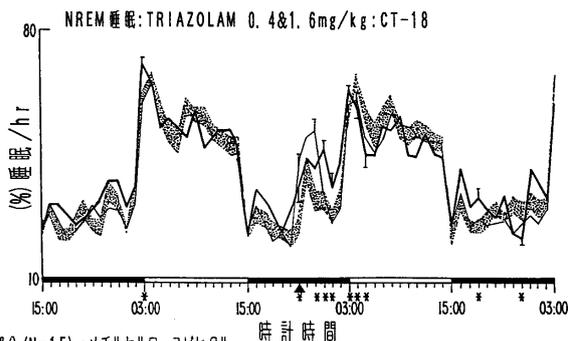
FIG. 6 b



陰影部分 (N=20) : ピヒクル
 太線 (N=18) : TRIAZOLAM 0.4mg/kg

【 図 6 c 】

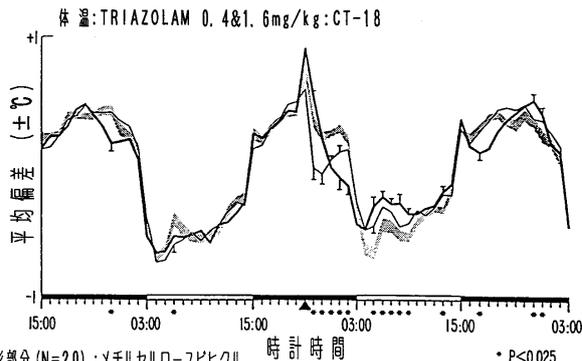
FIG. 6 c



陰影部分 (N=15) : メチルセルロースピヒクル
 太線 (N=12) : CCD-3045 30mg/kg

【 図 6 e 】

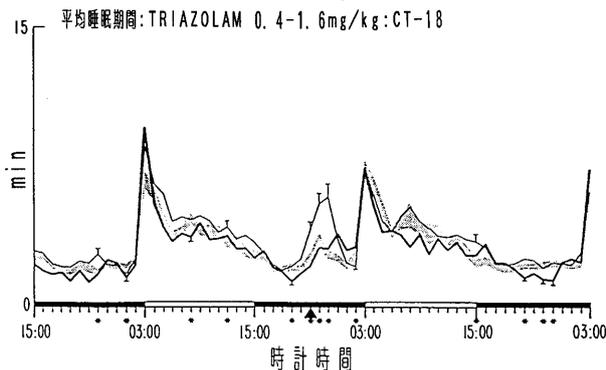
FIG. 6 e



陰影部分 (N=20) : メチルセルロースピヒクル
 太線 (N=11) : TRZ1. 6mg/kg
 細線 (N=15) : TRZ0. 4mg/kg

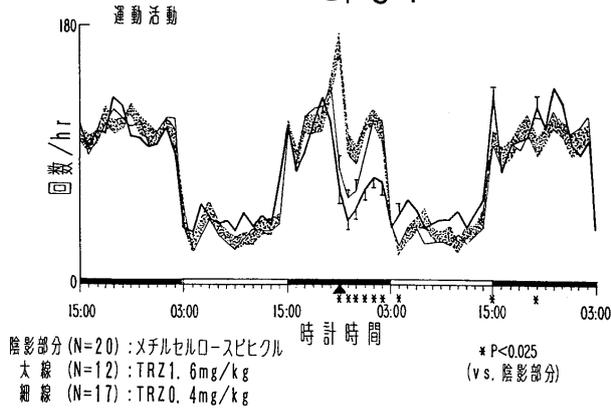
【 図 6 d 】

FIG. 6 d



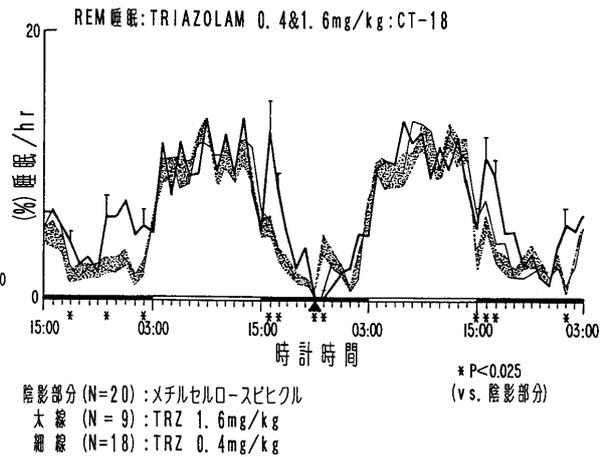
【図 6 f】

FIG. 6 f

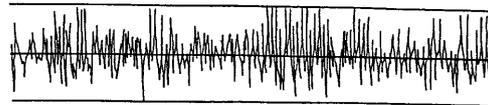


【図 6 g】

FIG. 6 g

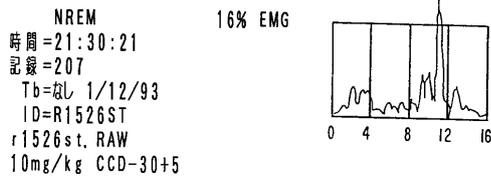


【図 7 a】
FIG. 7 a

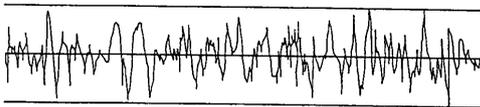


【図 7 b】

FIG. 7 b

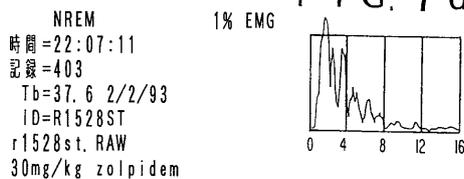


【図 7 c】
FIG. 7 c



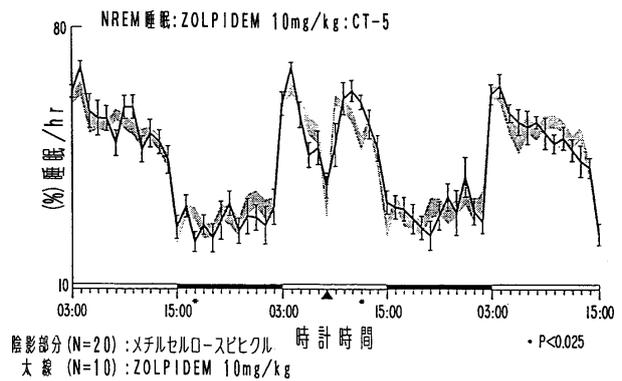
【図 7 d】

FIG. 7 d



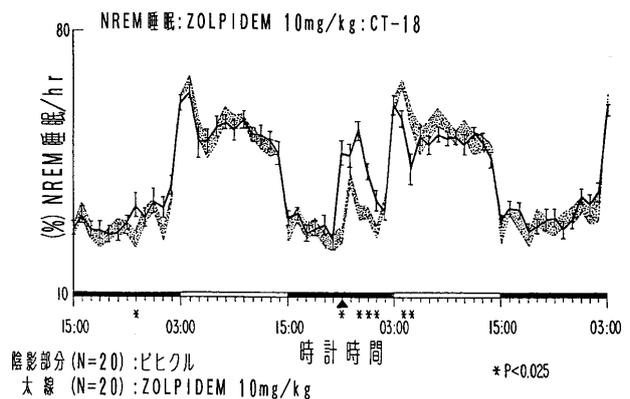
【図 8 a】

FIG. 8 a



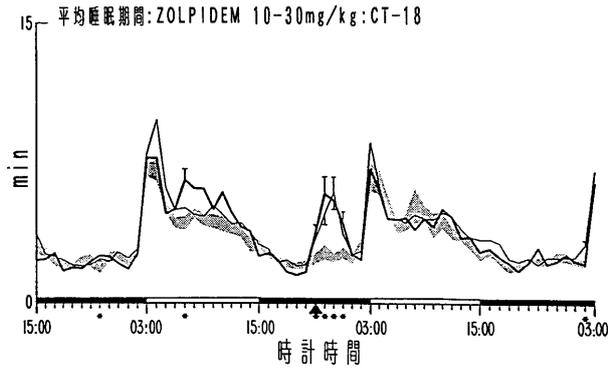
【図 8 b】

FIG. 8 b



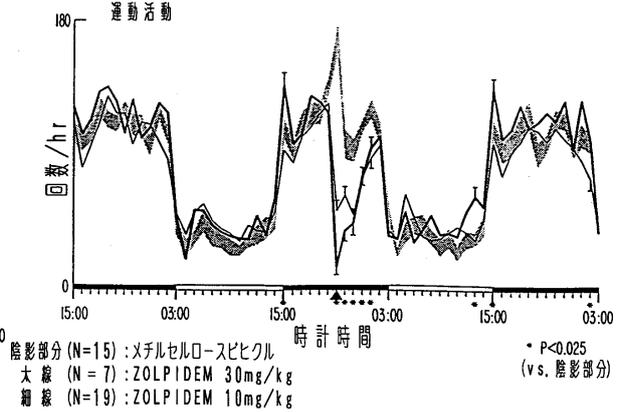
【 図 8 c 】

FIG. 8 c



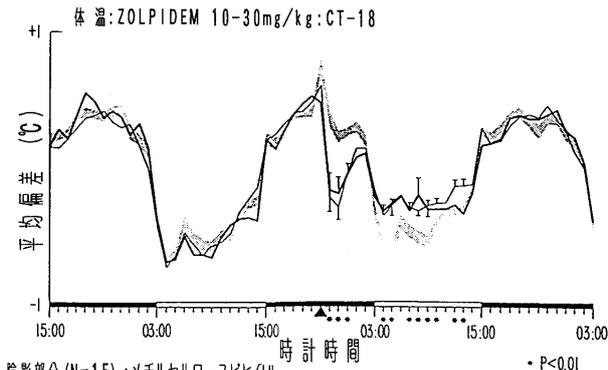
【 図 8 e 】

FIG. 8 e



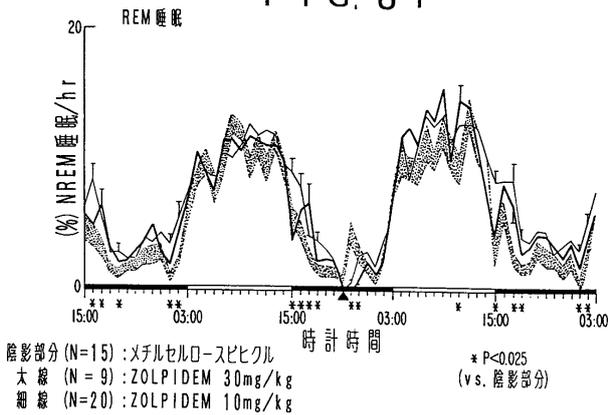
【 図 8 d 】

FIG. 8 d



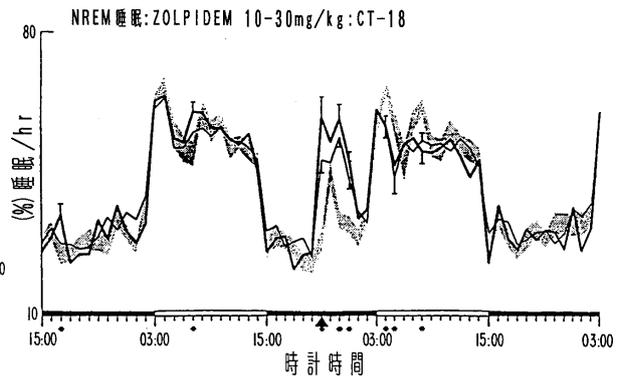
【 図 8 f 】

FIG. 8 f



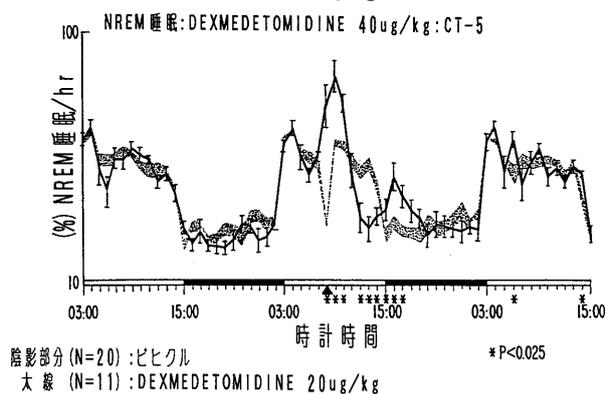
【 図 8 g 】

FIG. 8 g



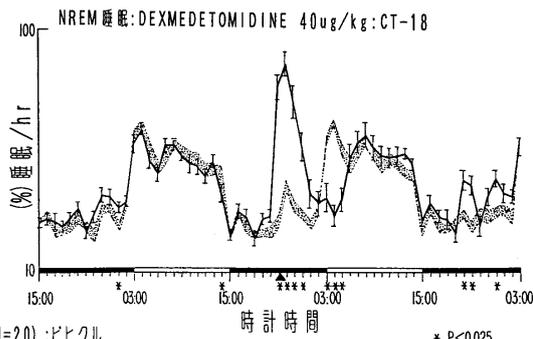
【 図 9 a 】

FIG. 9 a



【 図 9 b 】

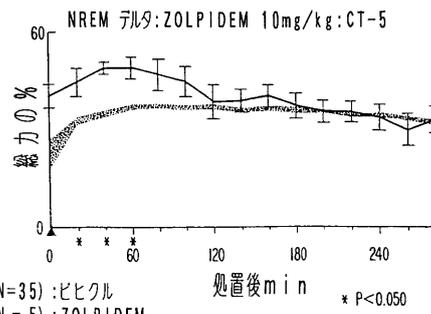
FIG. 9b



陰影部分 (N=20) :ピヒクル
 太線 (N=14) :DEXMEDETOMIDINE 40ug/kg

【 図 10 b 】

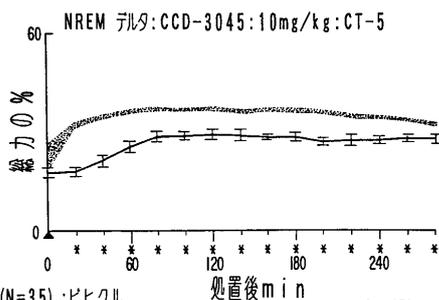
FIG. 10b



陰影部分 (N=35) :ピヒクル
 太線 (N=5) :ZOLPIDEM

【 図 10 a 】

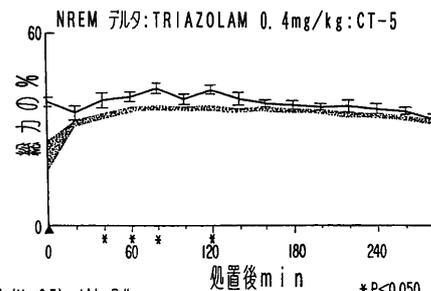
FIG. 10a



陰影部分 (N=35) :ピヒクル
 太線 (N=11) :CCD-3045

【 図 10 c 】

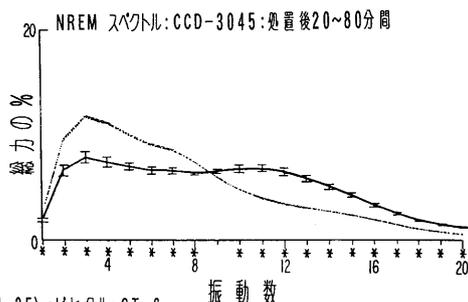
FIG. 10c



陰影部分 (N=35) :ピヒクル
 太線 (N=8) :TRIAZOLAM

【 図 11 a 】

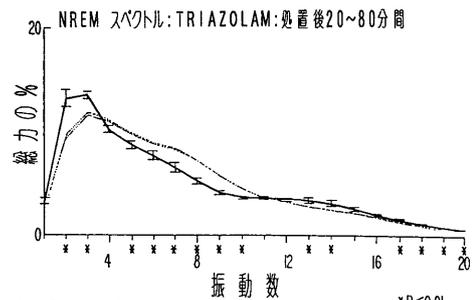
FIG. 11a



陰影部分 (N=35) :ピヒクル:CT-6
 太線 (N=11) :CCD-3046:10mg/kg:CT-5

【 図 11 c 】

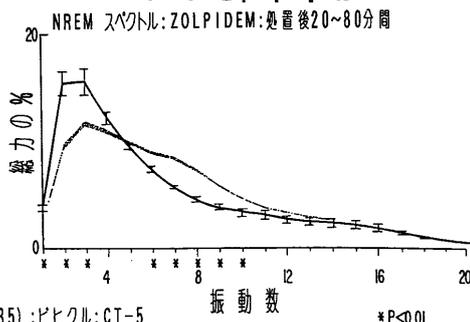
FIG. 11c



陰影部分 (N=35) :ピヒクル:CT-6
 太線 (N=8) :TRIAZOLAM 0.4mg/kg:CT-6

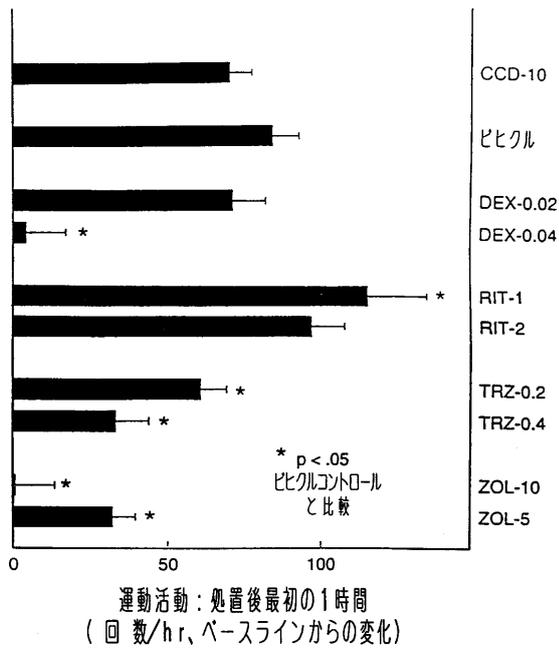
【 図 11 b 】

FIG. 11b

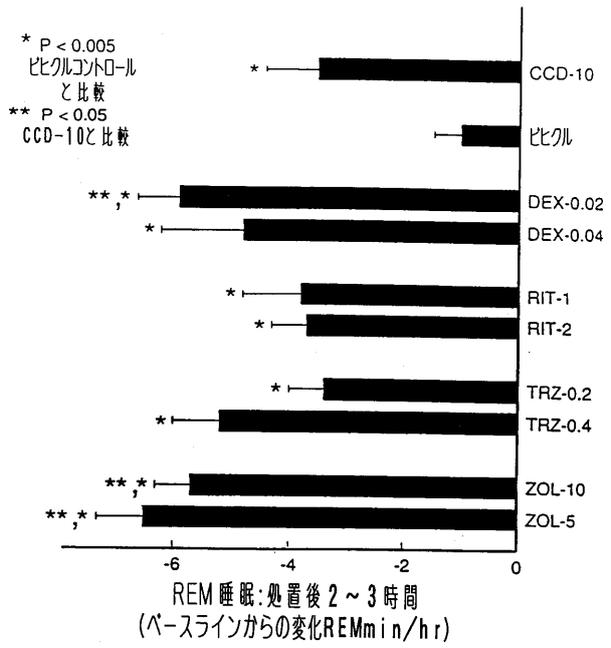


陰影部分 (N=35) :ピヒクル:CT-5
 太線 (N=5) :ZOLPIDEM 10mg/kg:CT-5

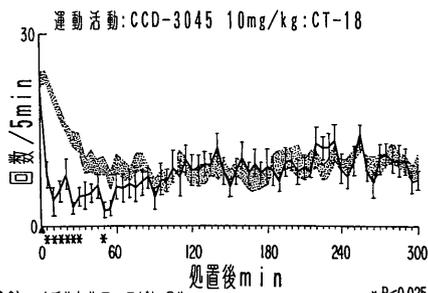
【 図 1 2 】 FIG. 12



【 図 1 3 】 FIG. 13

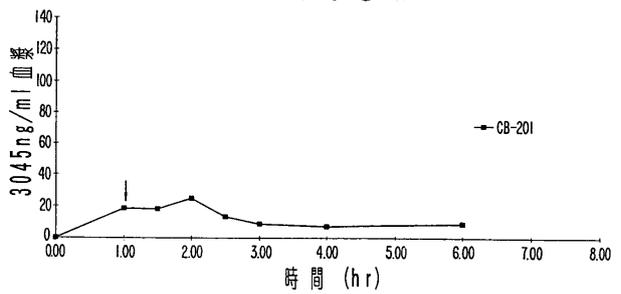


【 図 1 4 a 】 FIG. 14 a

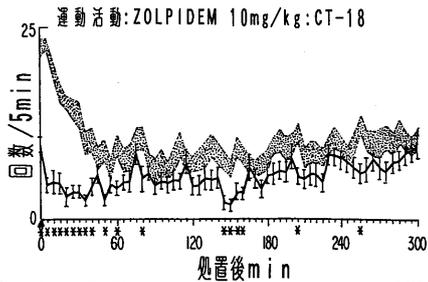


陰影部分 (N=20) :メチルセルロースビヒクル
太線 (N=13) : CCD-3045 10mg/kg

【 図 1 5 a 】 FIG. 15 a

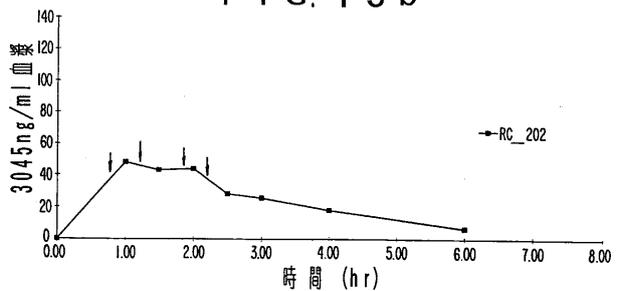


【 図 1 4 b 】 FIG. 14 b

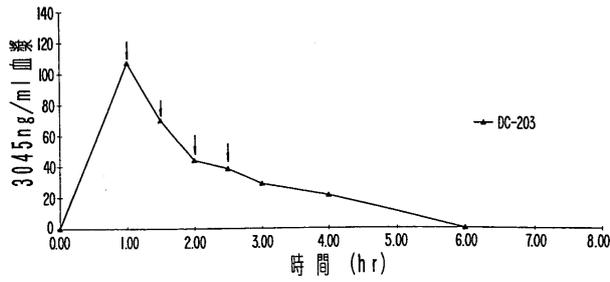


陰影部分 (N=20) :メチルセルロースビヒクル
太線 (N=19) : ZOLPIDEM 10mg/kg

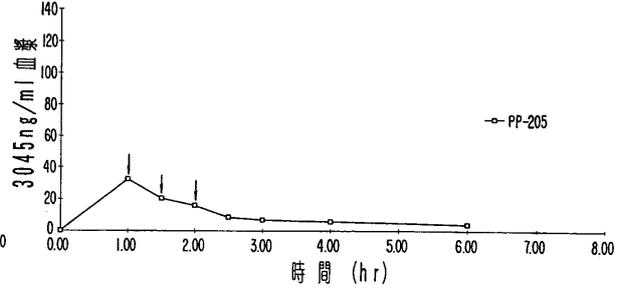
【 図 1 5 b 】 FIG. 15 b



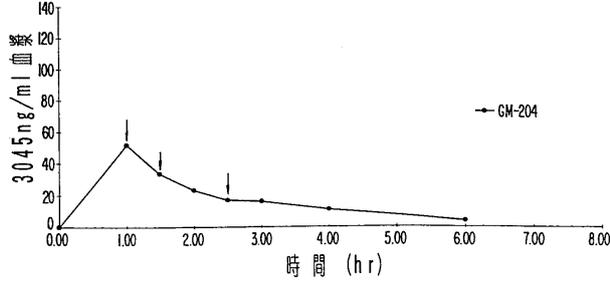
【 図 1 5 c 】
FIG. 15 c



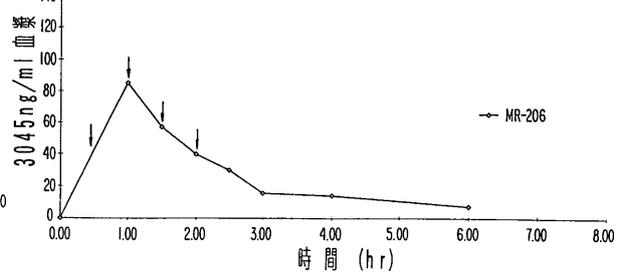
【 図 1 5 e 】
FIG. 15 e



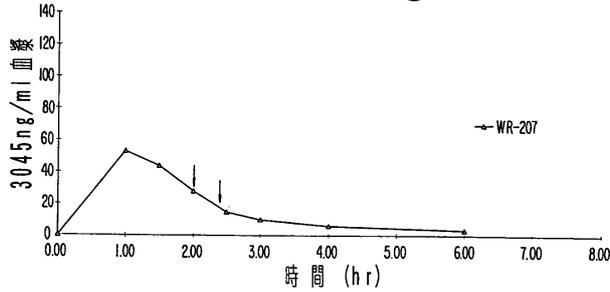
【 図 1 5 d 】
FIG. 15 d



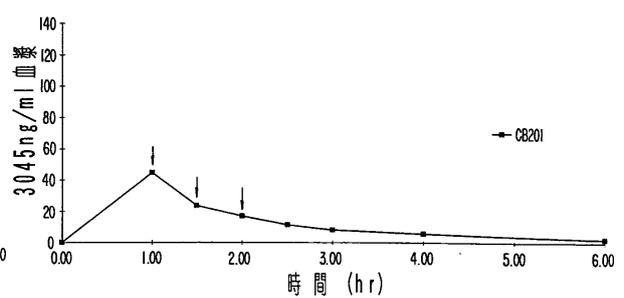
【 図 1 5 f 】
FIG. 15 f



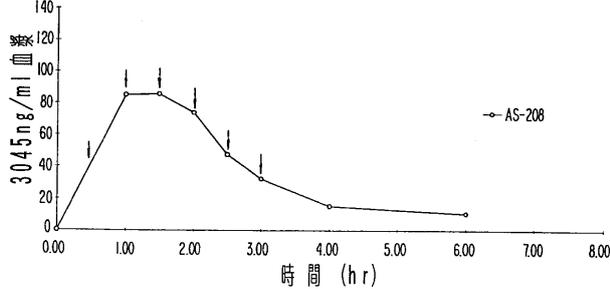
【 図 1 5 g 】
FIG. 15 g



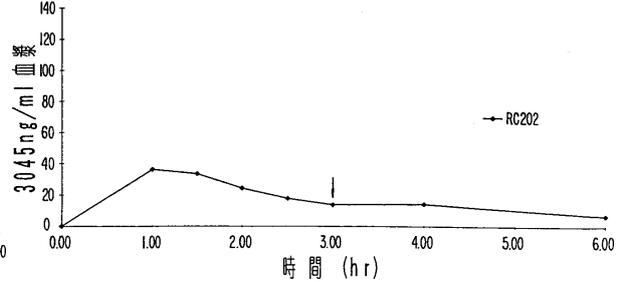
【 図 1 6 a 】
FIG. 16 a



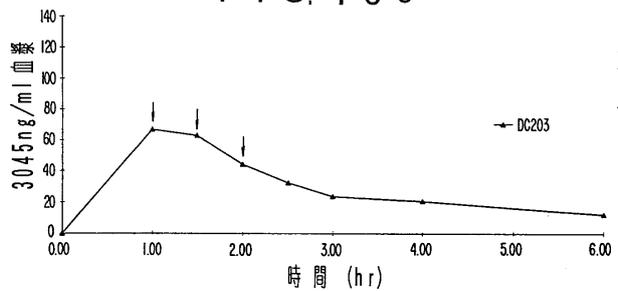
【 図 1 5 h 】
FIG. 15 h



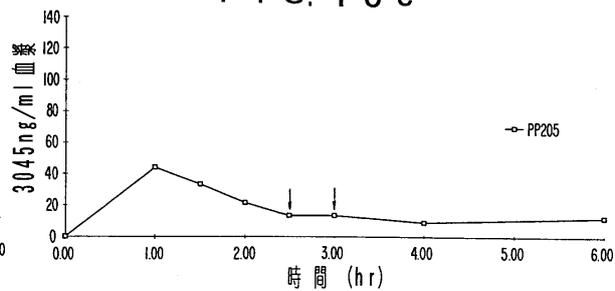
【 図 1 6 b 】
FIG. 16 b



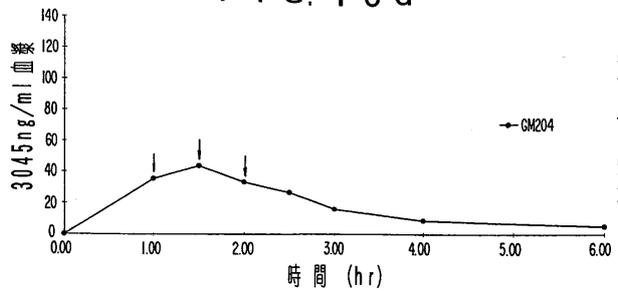
【 図 1 6 c 】 FIG. 16 c



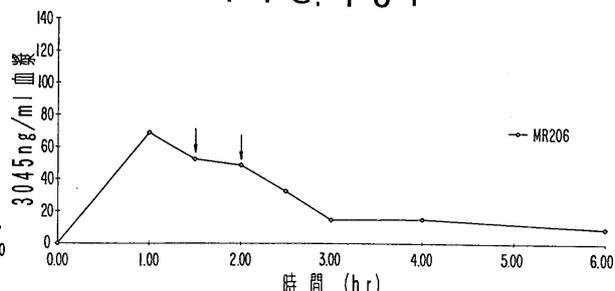
【 図 1 6 e 】 FIG. 16 e



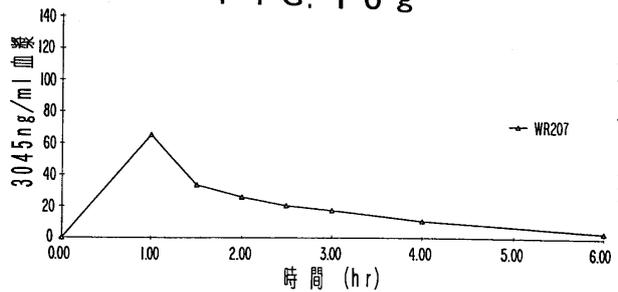
【 図 1 6 d 】 FIG. 16 d



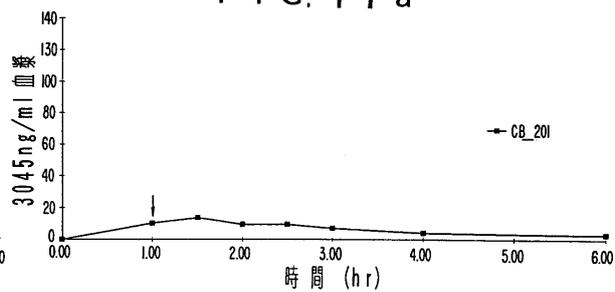
【 図 1 6 f 】 FIG. 16 f



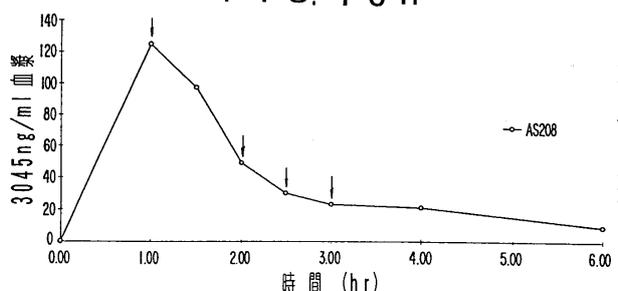
【 図 1 6 g 】 FIG. 16 g



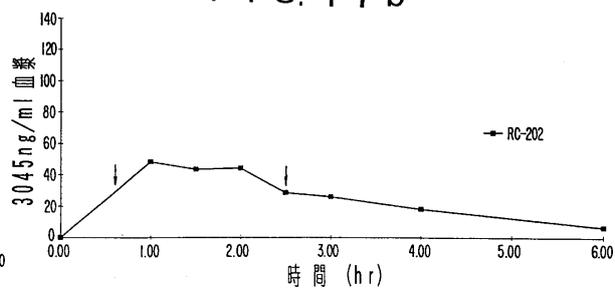
【 図 1 7 a 】 FIG. 17 a



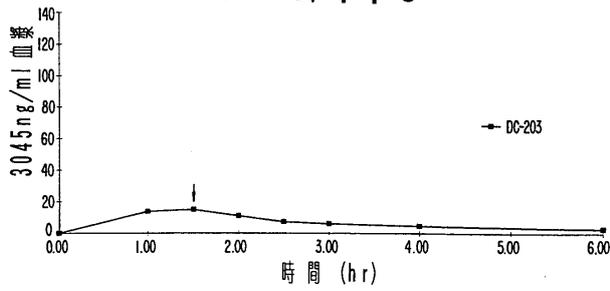
【 図 1 6 h 】 FIG. 16 h



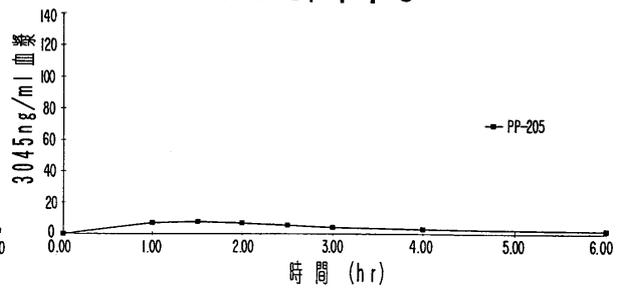
【 図 1 7 b 】 FIG. 17 b



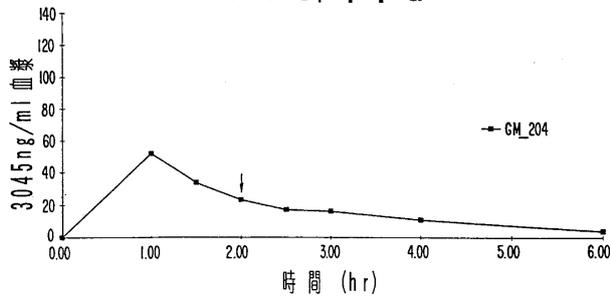
【 図 17 c 】 FIG. 17 c



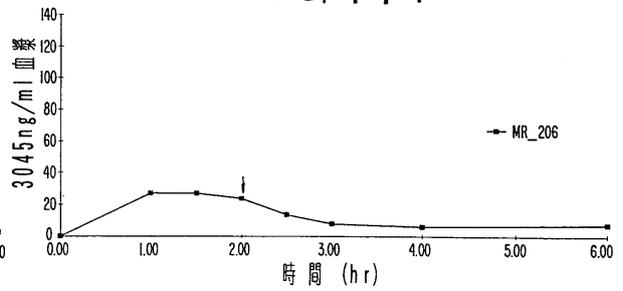
【 図 17 e 】 FIG. 17 e



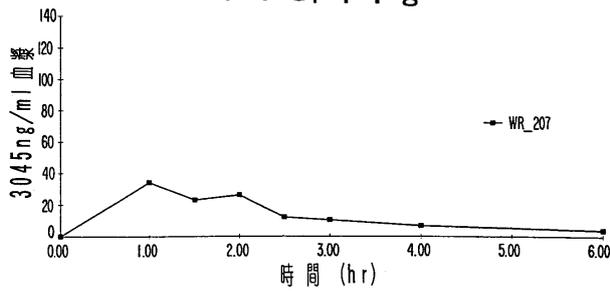
【 図 17 d 】 FIG. 17 d



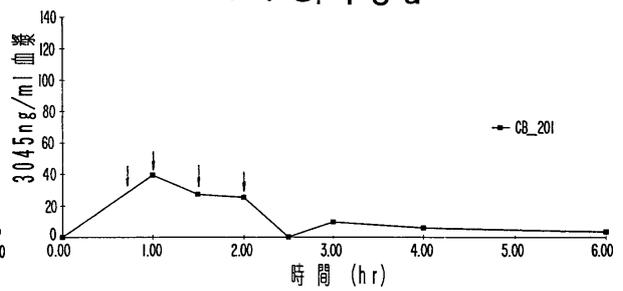
【 図 17 f 】 FIG. 17 f



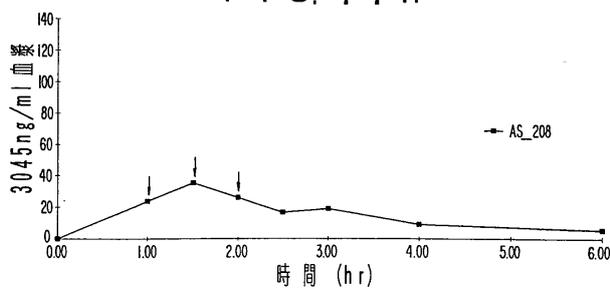
【 図 17 g 】 FIG. 17 g



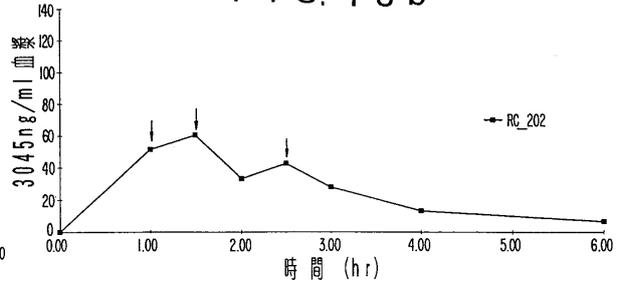
【 図 18 a 】 FIG. 18 a



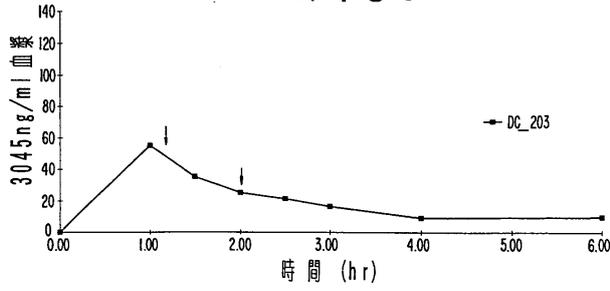
【 図 17 h 】 FIG. 17 h



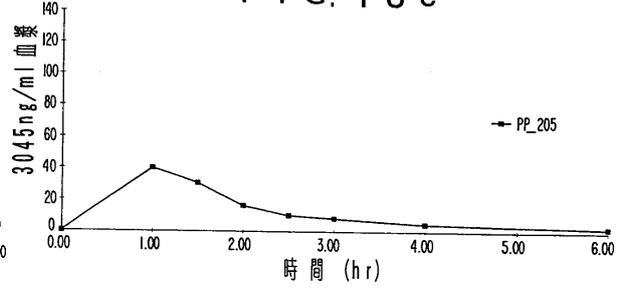
【 図 18 b 】 FIG. 18 b



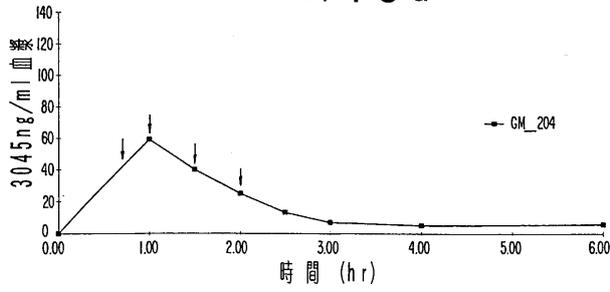
【 図 18 c 】 FIG. 18 c



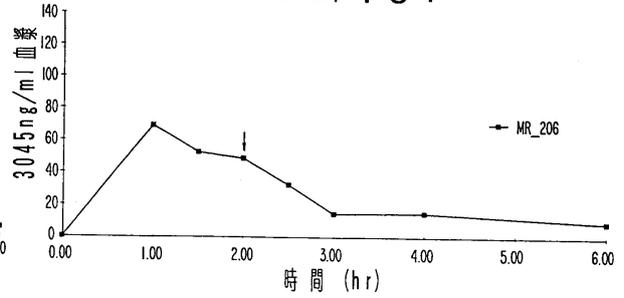
【 図 18 e 】 FIG. 18 e



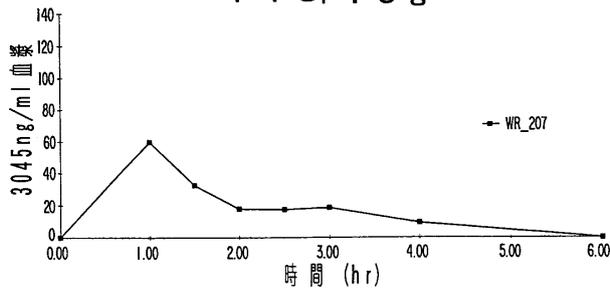
【 図 18 d 】 FIG. 18 d



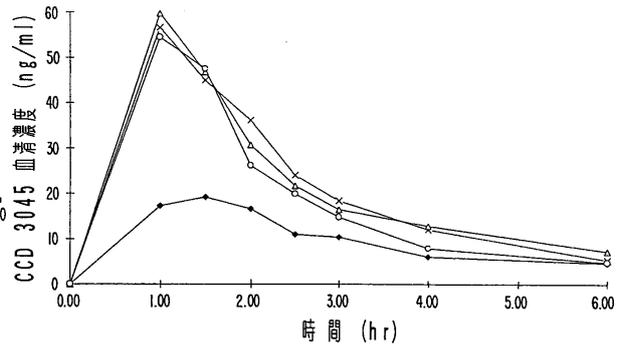
【 図 18 f 】 FIG. 18 f



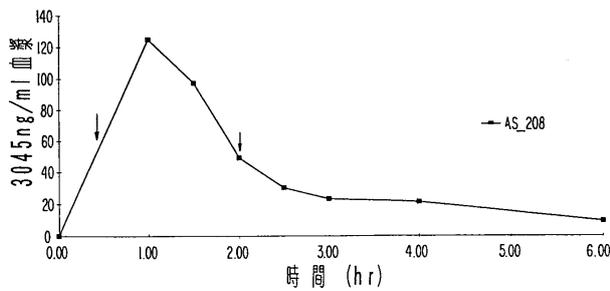
【 図 18 g 】 FIG. 18 g



【 図 19 】 FIG. 19



【 図 18 h 】 FIG. 18 h



× PVP 処方
 △ β CD 処方
 ● ナノサイズ化 Pdr+1% SLS
 ○ 微粉砕 Pdr+1% SLS

FIG. 20

【図 20】

血漿濃度 (ng/ml) 記述統計

採取後の時間 (hr)	平均	SD	n	最低	中央値	最高
処方 A						
0	1.22	0.66	18	0.0	1.31	2.2
0.5	48.92	42.20	18	8.9	35.21	176.6
1	82.09	57.18	18	20.5	77.79	239.5
1.5	79.33	49.71	18	24.5	71.06	173.7
2	74.21	37.21	18	28.6	66.81	148.2
処方 B						
0	1.29	0.71	18	0.0	1.18	2.8
0.5	21.27	25.21	18	2.0	6.80	82.8
1	47.58	47.37	18	5.5	18.59	170.0
1.5	64.06	54.91	18	9.8	41.60	192.2
2	66.63	49.60	18	13.8	48.05	164.9

付録 12.5 の表 2 に基づく

処方 A: β -ソングロキストリンを利用した CCD-3045 包被合体

処方 B: CCD-3045+ラリル糖ナトリウム

FIG. 21

【図 21】

5分間ポリグラフ記録中の覚醒時間

ポリグラフ記録: 覚醒

時間間隔	平均	SD	N	3 平均	1クオート	中央値	3クオート
R1	4.87	0.35	18	5.00	5.00	5.00	5.00
R2	3.89	1.43	18	4.33	3.33	4.50	5.00
R3	2.92	1.95	18	3.04	1.33	2.92	5.00
R4	3.68	1.71	18	4.17	2.00	4.83	5.00
R5	3.98	1.51	18	4.54	3.50	4.84	5.00
A							
R1	4.48	1.21	18	4.96	4.83	5.00	5.00
R2	4.02	1.48	18	4.50	3.00	5.00	5.00
R3	3.28	2.01	18	3.75	1.00	4.50	5.00
R4	3.63	1.46	18	3.84	2.50	3.92	5.00
R5	3.43	1.90	18	4.04	1.17	5.00	5.00

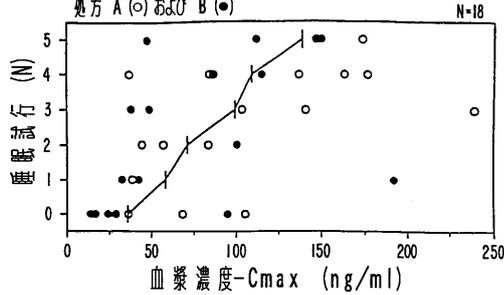
表の左欄欄における A および B は 2 つの処方を表す (A=処方 I、B=処方 II)

R1~R2 は測定時間を表す

(R1=時間 0、R2=投薬 30 分後、R3=60 分後、R4=90 分後および R5=120 分後)

【図 22 a】

処方 A (○) および B (●)



5分記録期間における Cmax と睡眠試験との関係。
○ は処方 A、● は処方 B を表す。
加えて 3 平均が縦棒で表されている。

FIG. 22 a

【図 22 b】

睡眠試験の回数	サンプル数	血漿濃度 (3 平均)
0	N=10	35.5
1	N=4	58.2
2	N=4	71.0
3	N=5	99.3
4	N=8	109.6
5	N=5	139.1

FIG. 22 b

FIG. 23 a

【図 23 a】

ラットの EEG NREM 記録 (min)

化合物	経路	用量 (mg/kg)	平均	SEM
3 α -ヒドロキシ-3 β -トリオロステロン-5 β -アルグアノ-20-オン、21-ホスフェートナトリウム塩	PO	60	9.2	1.69
3 β -エチル-3 α -ヒドロキシ-5 β -アルグアノ-20-オン	PO	18	26.7	4.05
3 α -ヒドロキシ-3 β -エチル-5 α -アルグアノ-20-オン	IP	15	21.7	1.61
3 α , 21-ジヒドロキシ-3 β -トリオロステロン-5 β -アルグアノ-20-オン、21-ホスフェートナトリウム塩	PO	60	13.2	1.64
3 α -ヒドロキシ-3 β -エチル-5 α -アルグアノ-20-オン	PO	10	8.4	2.12
3 α -ヒドロキシ-3 β -エチル-5 α -アルグアノ-20-オン	PO	25	34.7	2.19
3 α , 21-ジヒドロキシ-3 β -エチル-5 β -アルグアノ-20-オン、21-ホスフェート	PO	30	11.6	1.67
3 α -ヒドロキシ-3 β -トリオロステロン-19-ル-5 β -アルグアノ-20-オン	PO	30	16.1	2.28
3 α -ヒドロキシ-21-(ヒジ)-4-(ヒジ)-5 β -アルグアノ-20-オン	IP	30	33.2	3.5
3 α -ヒドロキシ-3 β -トリオロステロン-5 β -19-ル-5 β -アルグアノ-20-オン、21-ホスフェートナトリウム塩	PO	30	9.3	1.4
10 α -ヒドロキシ- β -ソングロキストリン	PO	n/a	1.7	0.71
水	PO	n/a	2.1	0.42

定義:
NREM (min): NREM 睡眠に属する投薬後最初の 5 時間のにおけるベースラインからの時間平均値

FIG. 23b

ラットの EEG リバウンド記録 (min)

化合物	経路	用量 (mg/kg)	平均	SEM
3 α -ヒドロキシ-3 β -トリフルオロメチル-5 β -フルグナン-20-オン, 21-ホスフェート二ナトリウム塩	P0	60	-0.25	0.39
3 β -エチル-3 α -ヒドロキシ-5 β -フルグナン-20-オン	P0	18	-0.34	0.60
3 α -ヒドロキシ-3 β -メチル-5 α -フルグナン-20-オン	1P	15	0.76	0.24
3 α , 21-ジヒドロキシ-3 β -トリフルオロメチル-5 β -フルグナン-20-オン, 21-ヘキサフルオロネオトノリウム塩	P0	60	-0.02	0.37
3 α -ヒドロキシ-3 β -エチル-5 α -フルグナン-20-オン	P0	10	-0.10	0.50
3 α -ヒドロキシ-3 β -エチル-5 α -フルグナン-20-オン	P0	25	0.74	0.64
3 α , 21-ジヒドロキシ-3 β -エチル-5 β -フルグナン-20-オン, 21-ヘキサフルオロネオトノリウム塩	P0	30	0.22	0.74
3 α -ヒドロキシ-3 β -トリフルオロメチル-19-ル-5 β -フルグナン-20-オン	P0	30	0.07	0.46
3 α -ヒドロキシ-21-(ヒンジ-4-イルチカ)-5 β -フルグナン-20-オン	1P	30	1.45	0.60
3 α -ヒドロキシ-3 β -トリフルオロメチル-5 β -19-ルフルグナン-20-オン, 21-ホスフェート二ナトリウム塩	P0	30	-0.39	0.40
10%ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン	P0	n/a	1.10	0.60
水	P0	n/a	0.13	0.18

リバウンド (min) : "リバウンド期間" 中におけるベータスライプからの時間平均変化
 ベータスライプ : 24時間測定時間期間
 リバウンド期間 : 該化合物 NREM 状態の終了後、連続 30 時間測定時間
 活性的停止は時間平均 NREM 状態の終了後により決定

FIG. 23c

ラットの EEG REM 記録 (min)

化合物	経路	用量 (mg/kg)	平均	SEM
3 α -ヒドロキシ-3 β -トリフルオロメチル-5 β -フルグナン-20-オン, 21-ホスフェート二ナトリウム塩	P0	60	-0.35	0.68
3 β -エチル-3 α -ヒドロキシ-5 β -フルグナン-20-オン	P0	18	-0.82	0.43
3 α -ヒドロキシ-3 β -メチル-5 α -フルグナン-20-オン	1P	15	-0.16	0.39
3 α , 21-ジヒドロキシ-3 β -トリフルオロメチル-5 β -フルグナン-20-オン, 21-ヘキサフルオロネオトノリウム塩	P0	60	-1.02	0.42
3 α -ヒドロキシ-3 β -エチル-5 α -フルグナン-20-オン	P0	10	-0.63	0.32
3 α -ヒドロキシ-3 β -エチル-5 α -フルグナン-20-オン	P0	25	-0.67	0.34
3 α , 21-ジヒドロキシ-3 β -エチル-5 β -フルグナン-20-オン, 21-ヘキサフルオロネオトノリウム塩	P0	30	-1.17	0.46
3 α -ヒドロキシ-3 β -トリフルオロメチル-19-ル-5 β -フルグナン-20-オン	P0	30	-0.61	0.26
3 α -ヒドロキシ-21-(ヒンジ-4-イルチカ)-5 β -フルグナン-20-オン	1P	30	-0.65	0.36
3 α -ヒドロキシ-3 β -トリフルオロメチル-5 β -19-ルフルグナン-20-オン, 21-ホスフェート二ナトリウム塩	P0	30	-0.75	0.36
10%ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン	P0	n/a	-0.35	0.31
水	P0	n/a	-0.19	0.21

REM (min) : REM 状態に関する測定後最初の 5 時間におけるベータスライプからの時間平均変化

FIG. 24a

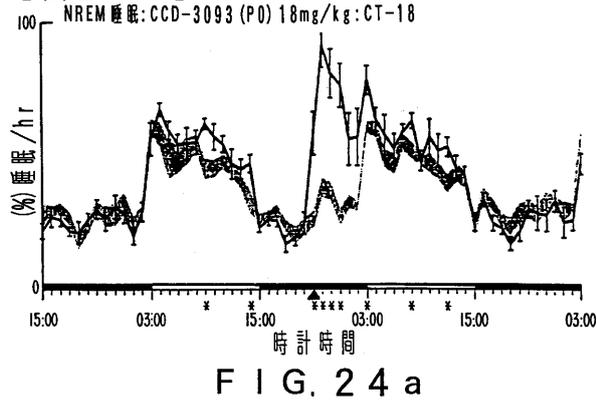


FIG. 25

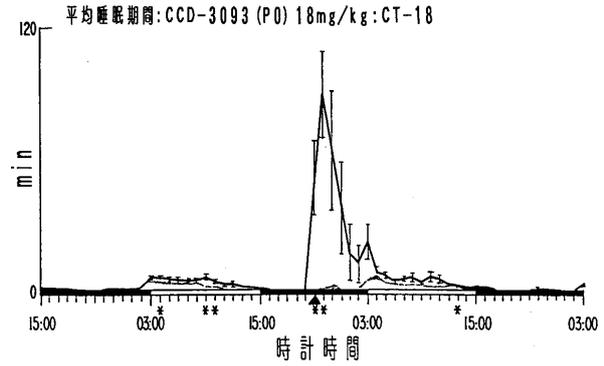
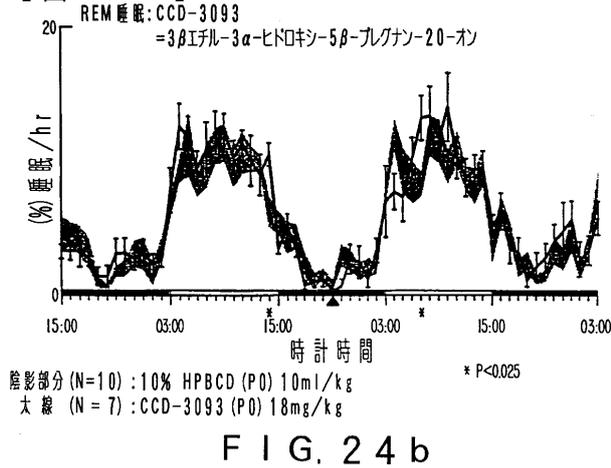
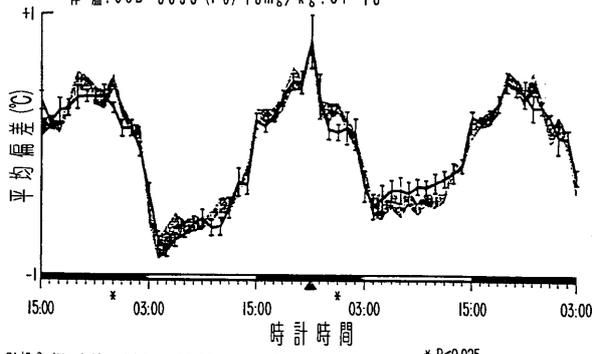


FIG. 24b



【 図 26 a 】

体温: CCD-3093 (P0) 18mg/kg: CT-18

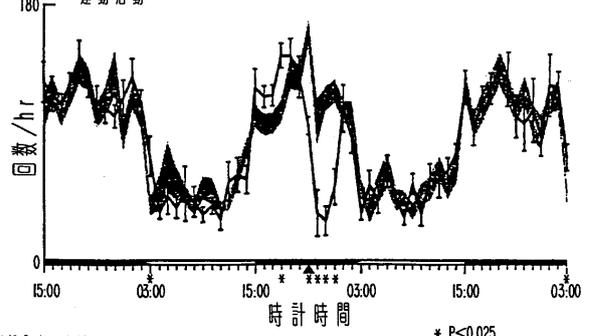


陰影部分 (N=10) : 10% HPBCD (P0) 10ml/kg
大線 (N=6) : CCD-3093 (P0) 18mg/kg

FIG. 26 a

【 図 26 b 】

呼吸活動



陰影部分 (N=11) : 10% HPBCD (P0) 10ml/kg
大線 (N=7) : CCD-3093 (P0) 18mg/kg

FIG. 26 b

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(31) 優先権主張番号 08/196,972

(32) 優先日 平成6年2月14日(1994.2.14)

(33) 優先権主張国 米国(US)

(31) 優先権主張番号 08/246,275

(32) 優先日 平成6年5月19日(1994.5.19)

(33) 優先権主張国 米国(US)

(72) 発明者 ラン, ナンシー ツサイ コン

アメリカ合衆国カリフォルニア州、サウス、パサディーナ、ハーモウサ、ストリート、5 2 2

(72) 発明者 ウパサニ, ラビンドラ ビー .

アメリカ合衆国カリフォルニア州、フットヒル、ランチ、モンテチロ、6 3

(72) 発明者 ホゲンガンブ, デーク ジェイ .

アメリカ合衆国カリフォルニア州、カールズバッド、パーク、ドライブ、4 5 1 0

(72) 発明者 バディ, ロバート

アメリカ合衆国カリフォルニア州、ナンバー、3 3 0 4 サンディエゴ、ショーアライン、ドライブ、7 1 5 0

(72) 発明者 ボルガー, マイケル ビー .

アメリカ合衆国カリフォルニア州、ロスアラミトス、ロウィーナ、ドライブ、3 4 1 1

(72) 発明者 タヒール, ハサン

インド国ニューデリー、サリータ、ビハール、エフ 3 9 6

審査官 早乙女 智美

(56) 参考文献 西独国特許出願公告第 0 1 0 4 6 0 3 9 (D E , B)

国際公開第 9 3 / 0 0 3 7 3 2 (W O , A 1)

国際公開第 9 3 / 0 0 5 7 8 6 (W O , A 1)

The action of haloform on the steroid-carbonyl function, Chemical Abstracts, 53(9), 82 01-8202 (1959)

MENDELSON, W.B., et al., Sleep induction by an adrenal steroid in the rat, Psychopharmacology, 93, pp.226-229 (1987)

BOWERS, B.J., et al., Biochemical and Behavioral Effects of Steroids on GABAA Receptor Function in Long-and Short-Sleep..., Brain Res. Bull., 29, pp.57-68 (1992)

MAJEWSKA, M.D., et al., Steroid Hormone Metabolites Are Barbiturate-Like Modulators of the GABA Receptor, Science, 232, pp.1004-1007 (1986)

ARAFAT, E.S., et al., Sedative and hypnotic effects of oral administration of micronized progesterone may be mediated..., Am. J. Obstet Gynecol., 159, pp.1203-1209 (1988)

MELCHIOR, C.L., et al., Interaction of Pregnanolone and Pregnenolone Sulfate With Ethanol and Pentobarbital, Pharmacol. Biochem. Behavior, 42, pp.605-611 (1992)

GYERMEK, L., Pregnanolone: A Highly Potent, Naturally Occurring Hypnotic-Anesthetic Agent, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 125, pp.1058-1062 (1967)

SOYKA, L.F., et al., DISTRIBUTION AND HEPATIC AND HEPATIC METABOLISM OF PREGNANOLONE IN THE RAT, Biochem. Pharmacol., 21, pp.657-671 (1972)

(58) 調査した分野(Int. Cl., D B 名)

C07J 1/00 - 75/00

A61P 1/00 - 43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)

WPI(DIALOG)

MEDLINE(STN)

EMBASE(STN)

BIOSIS(STN)