

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5129899号

(P5129899)

(45) 発行日 平成25年1月30日(2013.1.30)

(24) 登録日 平成24年11月9日(2012.11.9)

(51) Int.Cl.

C07J 21/00 (2006.01)

F I

C O 7 J 21/00

請求項の数 14 (全 38 頁)

(21) 出願番号	特願2007-543937 (P2007-543937)	(73) 特許権者	591180314
(86) (22) 出願日	平成17年10月11日(2005.10.11)		リヒター ゲデオン ニルバーノシャン
(65) 公表番号	特表2008-521876 (P2008-521876A)		ミーケデーレスベニュタールシャシャグ
(43) 公表日	平成20年6月26日(2008.6.26)		ハンガリー国、ハー-1103 ブダペス
(86) 国際出願番号	PCT/HU2005/000111		ト、ジェムローイ ウート 19-21
(87) 国際公開番号	W02006/059168	(74) 代理人	100064012
(87) 国際公開日	平成18年6月8日(2006.6.8)		弁理士 浜田 治雄
審査請求日	平成20年8月1日(2008.8.1)	(72) 発明者	ガリク, ジェルギー
(31) 優先権主張番号	P0402466		ハンガリー国、ハー-2730 アルベル
(32) 優先日	平成16年11月30日(2004.11.30)		ティルサ、ペスティ ウート 185
(33) 優先権主張国	ハンガリー (HU)	(72) 発明者	ホルバス, ユーディット
			ハンガリー国、ハー-1125 ブダペス
			ト、フェルセ スヴァブヘギイ ウート
			1/アー

最終頁に続く

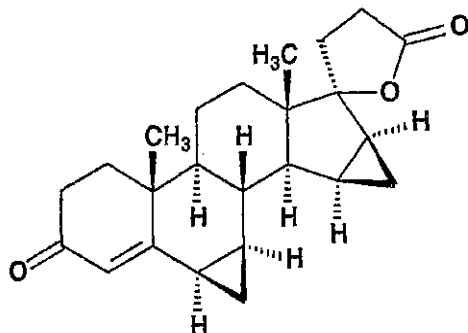
(54) 【発明の名称】 17-ヒドロキシ-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-17 α -プレグネ-4-エン-3-オン-21-カルボン酸 γ -ラク톤の製造方法およびこの方法のための重要中間体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】

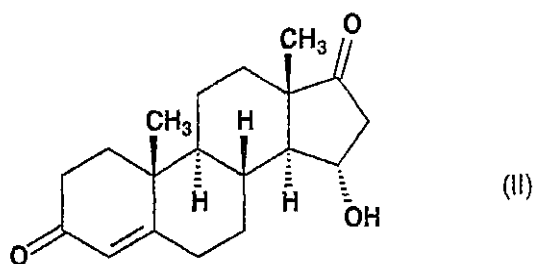


(I)

10

の17-ヒドロキシ-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21-カルボン酸 γ -ラク톤を、式(II)

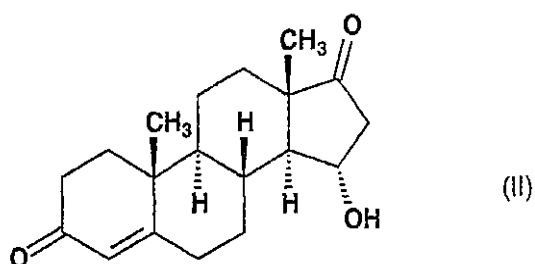
【化 2】



の 15α-ヒドロキシアンドロスト-4-エン-3, 17-ジオンから製造する方法に 10
 おいて、

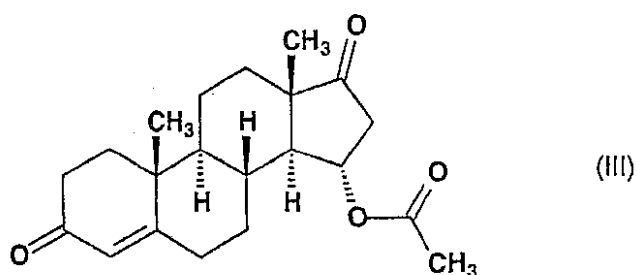
式 (I I)

【化 3】



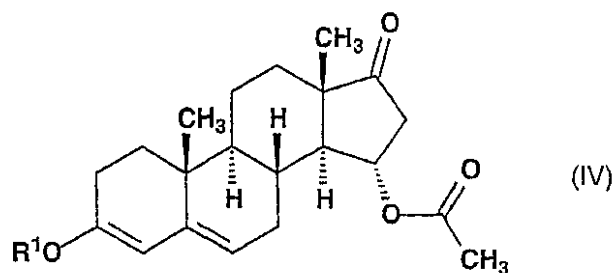
の 15α-ヒドロキシアンドロスト-4-エン-3, 17-ジオンを乾燥テトラヒドロ 20
 フラン中にて 4-ジメチルアミノピリジン触媒の存在下に室温で無水酢酸によりアセチル
 化して、式 (I I I)

【化 4】



の 15α-アセトキシアンドロスト-4-エン-3, 17-ジオンを得、乾燥テトラヒ 30
 ドロフランにおける式 (I I I) の前記化合物を 1~5 個の炭素原子を有するアルキル基
 を持ったトリアルコキシオルトホルミエートと硫酸触媒の存在下に 0~10℃の温度で反
 応させて、一般式 (I V)

【化 5】

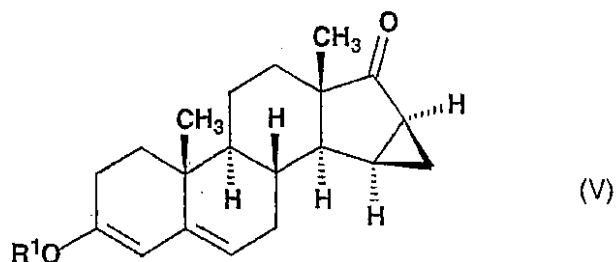


[式中、R¹ は 1~4 個の炭素原子を有するアルキル基を示す]

の 15α-アセチルオキシ-3-アルコキシアンドロスター-3, 5-ジエン-17-オン 40
 を得、一般式 (I V) の前記化合物をトリメチルスルホニウム塩とアルカリ金属水 50

酸化物とからジメチルスルホキシド中で現場で作成されたトリメチルスルホキソニウムメチリドと反応させて、一般式 (V)

【化 6】



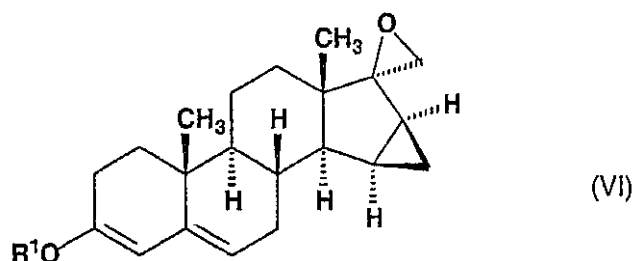
10

の 15β, 16β-メチレン-3-アルコキシ-アンドロスター-3, 5-ジエン-17-オンを得、一般式 (V)

[式中、R¹ は 1~4 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する]

の前記化合物をジメチルスルホキシド中でカリウムテ-ブチラートの存在下に 15~25℃の温度でトリメチルスルホニウムイオダイドと反応させて、一般式 (VI)

【化 7】



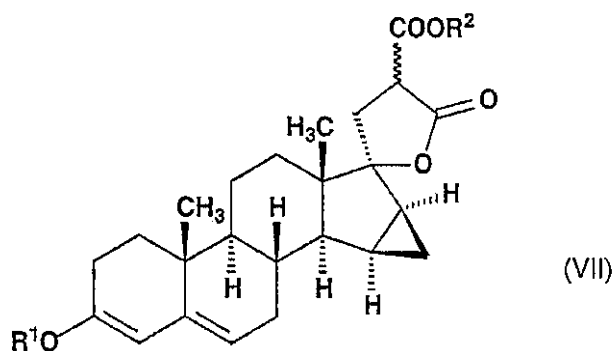
20

[式中、R¹ は 1~4 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する]

の 15β, 16β-メチレン-3-アルコキシ-スピロ [アンドロスター-3, 5-ジエン-17β-2'-オキシラン] を得、エタノールにおける一般式 (VI) の前記化合物をナトリウムエトキシドの存在下にジ (C₁-₄アルキル) マロネートと沸騰下に反応させて、一般式 (VII)

30

【化 8】

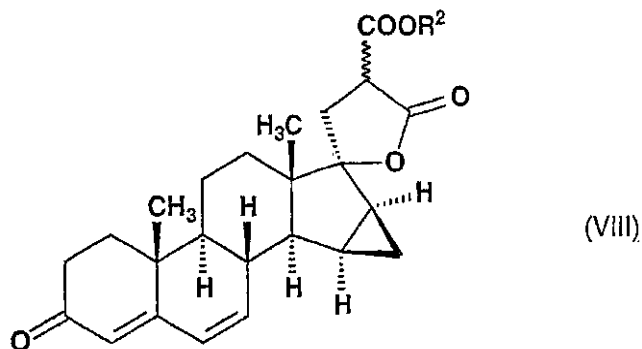


40

[式中、R¹ および R² は 1~4 個の炭素原子を有するアルキル基を示し、~結合は α および β 配置を示す]

の 17-ヒドロキシ-15β, 16β-メチレン-3-アルコキシ-17α-プレグナ-3, 5-ジエン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステル γ-ラク톤を生成させ、一般式 (VII) の前記化合物をアセトン中でテトラクロロベンゾキノンで脱水素化して、一般式 (VIII)

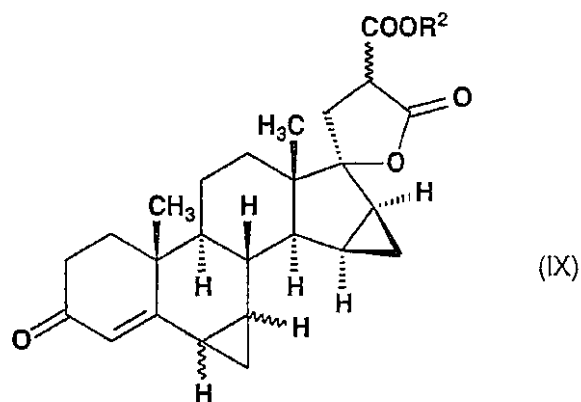
【化 9】



10

[式中、R² は1～4個のアルキル基を示し、～結合はαおよびβ配置を示す]
 の17-ヒドロキシ-15β, 16β-メチレン-3-オキソ-17α-プレグナ-4, 6-ジエン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステルγ-ラク톤を得、式(VII I I)の前記化合物をトリメチルスルホキシニウム塩とアルカリ金属水酸化物とからジメチルスルホキシド中で現場で作成されたトリメチルスルホキシニウムメチリドと反応させて、一般式(I X)

【化 10】

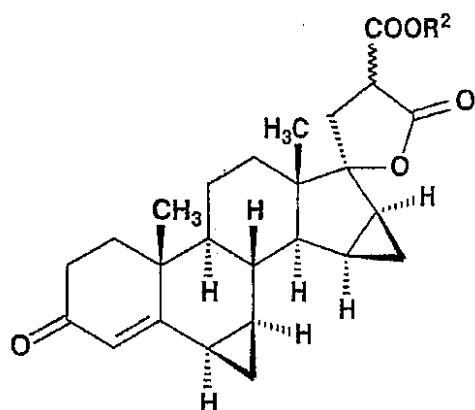


20

30

[式中、R² は1～4個の炭素原子を有するアルキル基であり、～結合はαおよびβ配置を示す]
 の17-ヒドロキシ-6ξ, 7ξ; 15β, 16β-ビスメチレン-3-オキソ-17α-プレグネ-4-エン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステルγ-ラク톤を得、一般式(I X)の前記化合物から17-ヒドロキシ-6β, 7β; 15β, 16β-ビスメチレン-3-オキソ-17α-プレグネ-4-エン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステルγ-ラクトン(一般式(I X a)の異性体)をクロマトグラフおよび再結晶化により単離し、

【化 1 1】



(IXa)

10

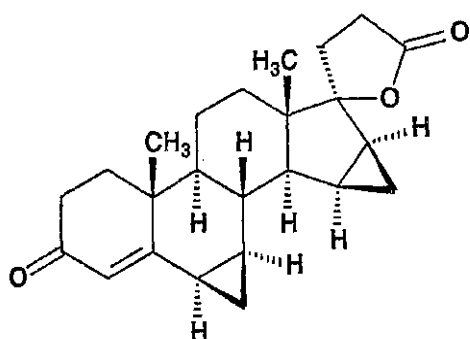
〔一般式 (IXa) において R^2 および $\sim$ 結合は上記の意味を有する〕
 更にジメチルホルムアミドにおける一般式 (IXa) の前記異性体を反応混合物の沸点に近い温度で脱カルボキシル化して、一般式 (I) の 17-ヒドロキシ-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21-カルボン酸 γ -ラク톤を得ることを特徴とする式 (I) の化合物の製造方法。

【請求項 2】

式 (I)

20

【化 1 2】

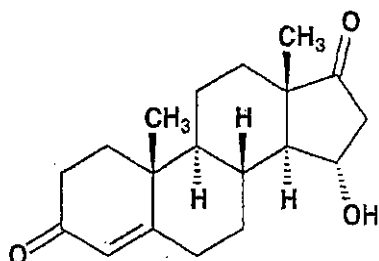


(I)

30

の 17-ヒドロキシ-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21-カルボン酸 γ -ラク톤を、式 (II)

【化 1 3】

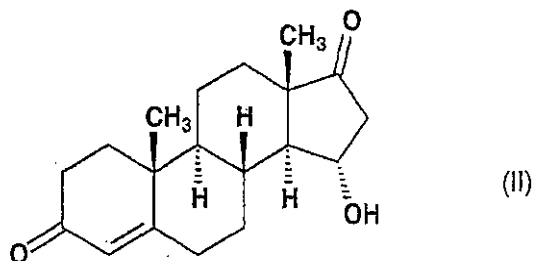


(II)

40

の 15 α -ヒドロキシ-アンドロスト-4-エン-3, 17-ジオンから製造する方法において、
 式 (II)

【化 1 4】

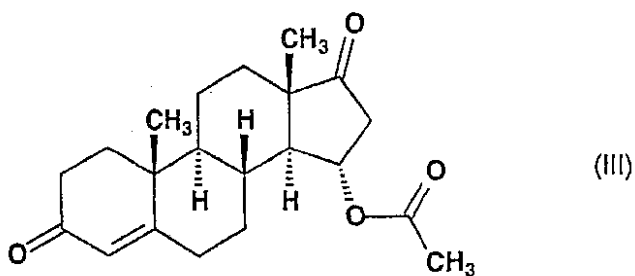


の 15 α -ヒドロキシアンドロスト-4-エン-3, 17-ジオンを乾燥テトラヒドロフラン中にて 4-ジメチルアミノピリジン触媒の存在下に室温で無水酢酸によりアセチル

10

化して、式 (I I I)

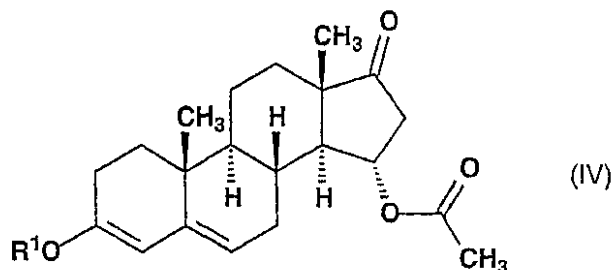
【化 1 5】



20

の 15 α -アセトキシアンドロスト-4-エン-3, 17-ジオンを得、乾燥テトラヒドロフランにおける式 (I I I) の前記化合物を 1~5 個の炭素原子を有するアルキル基を持ったトリアルコキシオルトホルミエートと硫酸触媒の存在下に 0~10 $^{\circ}$ C の温度で反応させて、一般式 (I V)

【化 1 6】



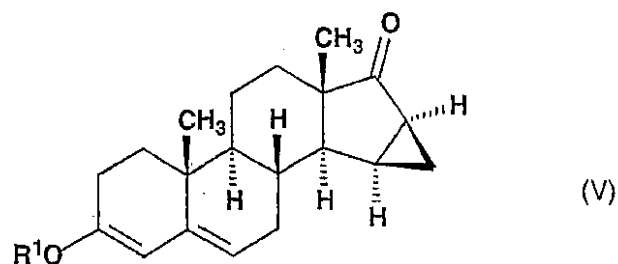
30

[式中、R¹ は 1~4 個の炭素原子を有するアルキル基を示す]

の 15 α -アセチルオキシ-3-アルコキシアンドロスター-3, 5-ジエン-17-オンを得、一般式 (I V) の前記化合物をトリメチルスルホキソニウム塩とアルカリ金属水酸化物とからジメチルスルホキソニウム中で現場で作成されたトリメチルスルホキソニウムメチリドと反応させて、一般式 (V)

40

【化 1 7】

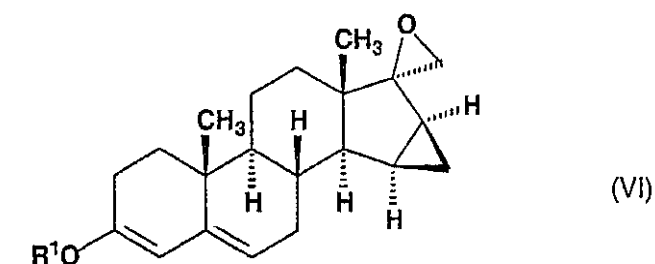


の 15 β , 16 β -メチレン-3-アルコキシアンドロスター-3, 5-ジエン-17-

50

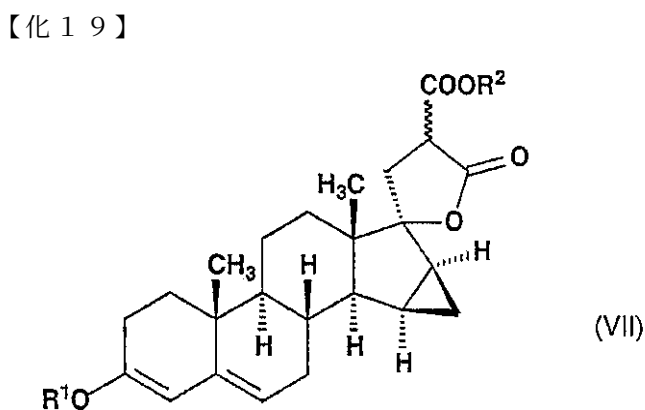
オンを得、一般式 (V)

[式中、 R^1 は 1 ～ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する]
 の前記化合物をジメチルスルホキシド中でカリウム t -ブチラートの存在下に 15 ～ 25
 $^{\circ}\text{C}$ の温度でトリメチルスルホニウムイオダイドと反応させて、一般式 (VI)



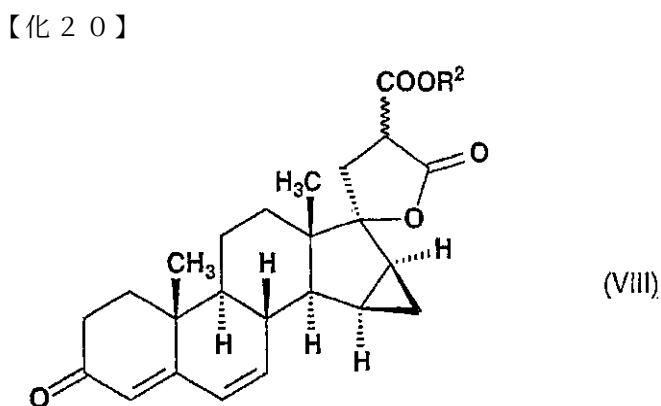
10

[式中、 R^1 は 1 ～ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する]
 の 15 β , 16 β -メチレン-3-アルコキシスピロ [アンドロスター 3, 5-ジエン-17 β -2'-オキシラン] を得、エタノールにおける一般式 (VI) の前記化合物を
 ナトリウムエトキシドの存在下にジ (C_{1-4} アルキル) マロネートと沸騰下に反応させ
 て、一般式 (VII)



20

[式中、 R^1 および R^2 は 1 ～ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を示し、 $\sim$ 結合は α および β 配置を示す]
 の 17-ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレン-3-アルコキシ-17 α -プレグナ-3, 5-ジエン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステル γ -ラク톤を生成させ、
 一般式 (VII) の前記化合物をアセトン中でテトラクロロベンゾキノンで脱水素化して、
 一般式 (VIII)



30

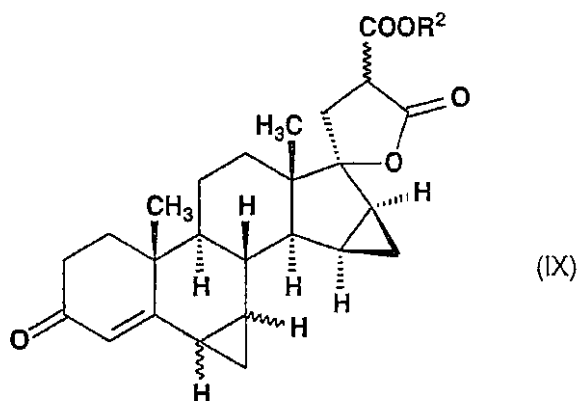
40

[式中、 R^2 は 1 ～ 4 個のアルキル基を示し、 $\sim$ 結合は α および β 配置を示す]
 の 17-ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレン-3-オキソ-17 α -プレグナ-4,

50

6-ジェン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステル γ -ラク톤を得、式(VII)の前記化合物をトリメチルスルホキソニウム塩とアルカリ金属水酸化物とからジメチルスルホキシド中で現場で作成されたトリメチルスルホキソニウムメチリドと反応させて、一般式(IX)

【化21】



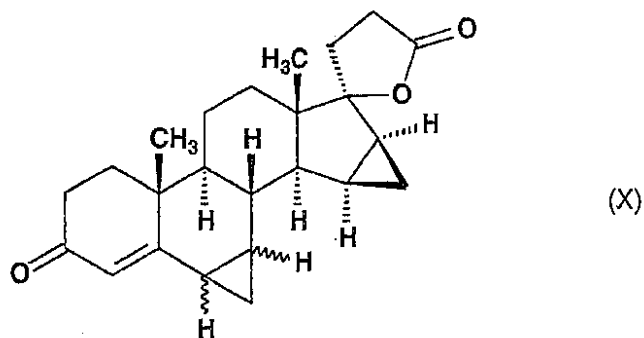
10

[式中、 R^2 は1～4個の炭素原子を有するアルキル基であり、～結合は α および β 配置を示す]

の17-ヒドロキシ-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステル γ -ラク톤を得、反応混合物の沸点に近い温度で脱カルボキシル化して、式(X)

20

【化22】



30

[式中、～結合は α および β 配置を示す]

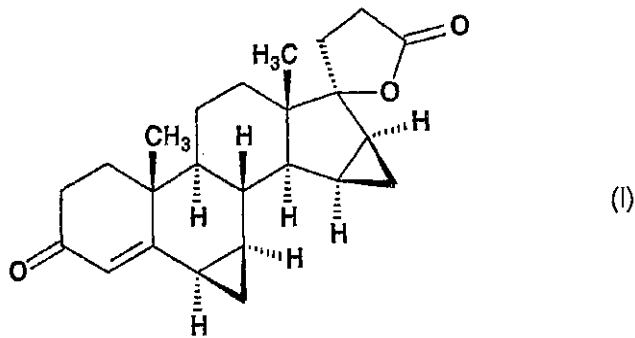
の17-ヒドロキシ-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21-カルボン酸 γ -ラク톤を得、そこから式(I)の17-ヒドロキシ-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21-カルボン酸 γ -ラク톤をクロマトグラフおよび再結晶化により分離することを特徴とする式(I)の化合物の製造方法。

【請求項3】

40

式(I)

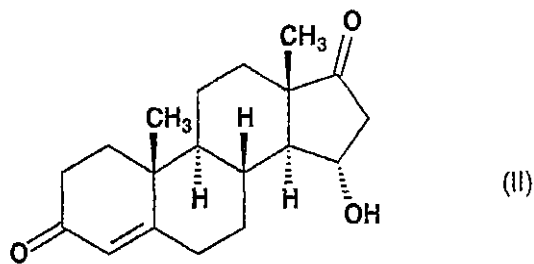
【化 2 3】



10

の 17-ヒドロキシ-6β, 7β; 15β, 16β-ビスメチレン-3-オキソ-17α-プレグネ-4-エン-21-カルボン酸 γ-ラク톤を、式 (I I)

【化 2 4】

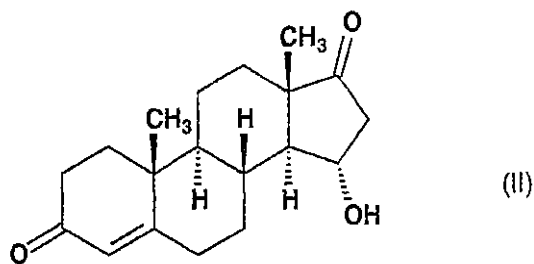


20

の 15α-ヒドロキシアンドロスト-4-エン-3, 17-ジオンから製造する方法において、

式 (I I)

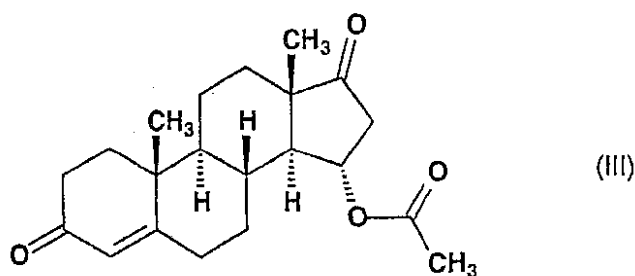
【化 2 5】



30

の 15α-ヒドロキシアンドロスト-4-エン-3, 17-ジオンを乾燥テトラヒドロフラン中にて 4-ジメチルアミノピリジン触媒の存在下に室温で無水酢酸によりアセチル化して、式 (I I I)

【化 2 6】



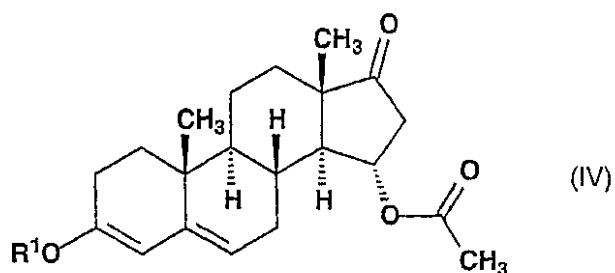
40

の 15α-アセトキシアンドロスト-4-エン-3, 17-ジオンを得、乾燥テトラヒドロフランにおける式 (I I I) の前記化合物を 1~5 個の炭素原子を有するアルキル基を持ったトリアルコキシオルトホルミエートと硫酸触媒の存在下に 0~10℃の温度で反

50

応させて、一般式 (I V)

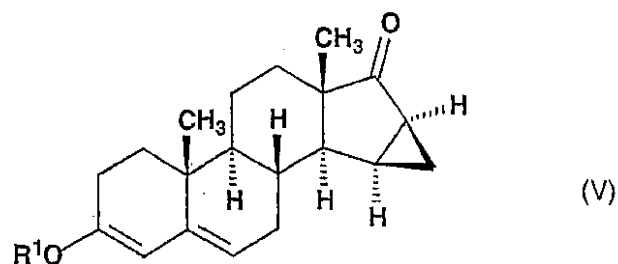
【化 2 7】



10

[式中、 R^1 は 1 ～ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を示す]
 の 15 α -アセチルオキシ-3-アルコキシ-アンドロスター-3, 5-ジエン-17-オンを得、一般式 (I V) の前記化合物をトリメチルスルホキソニウム塩とアルカリ金属水酸化物とからジメチルスルホキソニウム中で現場で作成されたトリメチルスルホキソニウムメチリドと反応させて、一般式 (V)

【化 2 8】

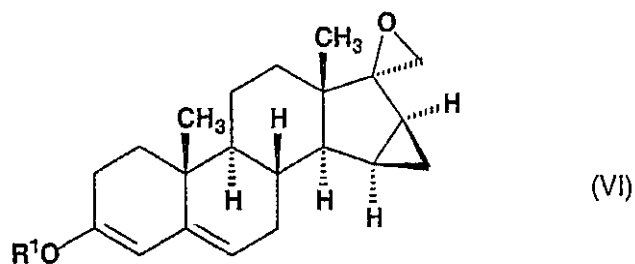


20

の 15 β , 16 β -メチレン-3-アルコキシ-アンドロスター-3, 5-ジエン-17-オンを得、一般式 (V)

[式中、 R^1 は 1 ～ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する]
 の前記化合物をジメチルスルホキソニウム中でカリウム *t*-ブチラートの存在下に 15 ～ 25 °C の温度でトリメチルスルホニウムイオダイドと反応させて、一般式 (V I)

【化 2 9】

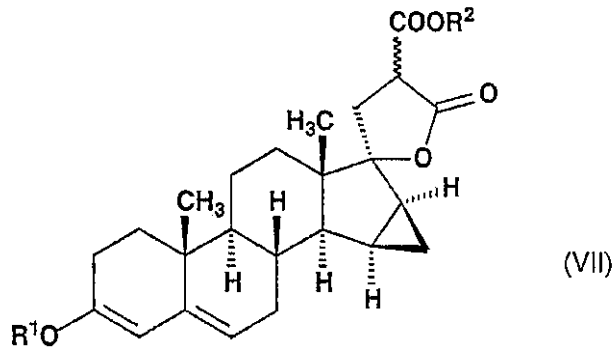


30

[式中、 R^1 は 1 ～ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する]
 の 15 β , 16 β -メチレン-3-アルコキシースピロ [アンドロスター-3, 5-ジエン-17 β -2'-オキシラン] を得、エタノールにおける一般式 (V I) の前記化合物をナトリウムエトキシドの存在下にジ (C₁₋₄ アルキル) マロネートと沸騰下に反応させて、一般式 (V I I)

40

【化 3 0】

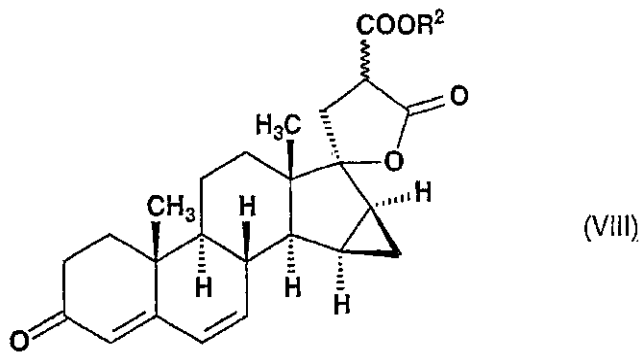


10

[式中、R¹ および R² は 1～4 個の炭素原子を有するアルキル基を示し、～結合は α および β 配置を示す]

の 17-ヒドロキシ-15β, 16β-メチレン-3-アルコキシ-17α-プレグナ-3, 5-ジエン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステルγ-ラク톤を生成させ、一般式 (V I I) の前記化合物をアセトン中でテトラクロルベンゾキノンで脱水素化して、一般式 (V I I I)

【化 3 1】

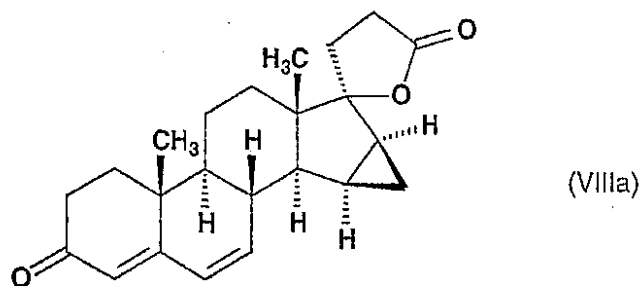


20

[式中、R² は 1～4 個のアルキル基を示し、～結合は α および β 配置を示す]

の 17-ヒドロキシ-15β, 16β-メチレン-3-オキソ-17α-プレグナ-4, 6-ジエン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステルγ-ラク톤を得、式 (V I I I) の前記化合物を反応混合物の沸点に近い温度で脱カルボキシル化して、式 (V I I I a)

【化 3 2】

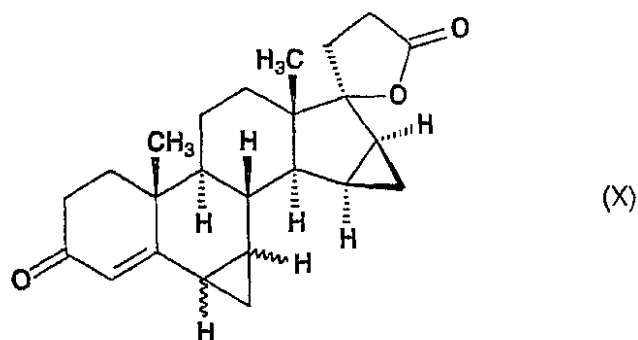


40

の 17-ヒドロキシ-15β, 16β-メチレン-3-オキソ-17α-プレグナ-4, 6-ジエン-21-カルボン酸アルキルエステルγ-ラク톤を得てこれを単離し、式 (V I I I a) の前記化合物をトリメチルスルホキシニウム塩とアルキル金属水酸化物とから現場でジメチルスルホキシド中で作成されたトリメチルスルホキシニウムメチリドと反応させて、式 (X)

50

【化 3 3】



10

〔式中、～結合は α および β 配置を示す〕

の17-ヒドロキシ-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21-カルボン酸 γ -ラクトンを得、式(X)の前記化合物から式(I)の17-ヒドロキシ-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21-カルボン酸 γ -ラクトンをクロマトグラフおよび再結晶化により分離することを特徴とする式(I)の化合物の製造方法。

【請求項4】

式(X)〔式中、～結合は α および β 配置を示す〕の異性体生成物のクロマトグラフ分離をシリカゲルにて行うことを特徴とする請求項2または3に記載の方法。

20

【請求項5】

式(X)〔式中、～結合は α および β 配置を示す〕の異性体生成物のクロマトグラフ分離をシリカゲルにて事前および微細クロマトグラフ工程を用いる2段階にて行うことを特徴とする請求項2または3に記載の方法。

【請求項6】

式(X)〔式中、～結合は α および β 配置を示す〕の異性体生成物のクロマトグラフ分離を、各成分の64:18:18容量%で構成されるシロヘキサン/酢酸エチル/アセトン混合物または各成分の55:35:10容量%で構成されるシクロヘキサン/酢酸エチル/アセトニトリル混合物または各成分の50:30:20容量%で構成されるシクロヘキサン/メチルtertブチルエーテル/アセトン混合物または各成分の73:27容量%で構成されるシクロヘキサン/アセトン混合物を溶出剤として用いて行うことを特徴とする請求項2または3に記載の方法。

30

【請求項7】

プロセスにて得られる式(I)のドロスピレノンをメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、酢酸エチル、10容量%までの水を含有する水性混合物(メタノール/水、エタノール/水、プロパノール/水、イソプロパノール/水)もしくは50容量%までのアセトンを含むアセトン/ジイソプロピルエーテル混合物; 50容量%までの酢酸エチルを含むシクロヘキサン/酢酸エチル混合物; 10容量%までのジクロロメタンを含むジクロロメタン/ジイソプロピルエーテル混合物または10容量%までのジクロロメタンを含むジクロロメタン/ヘキサン混合物から結晶化させることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の方法。

40

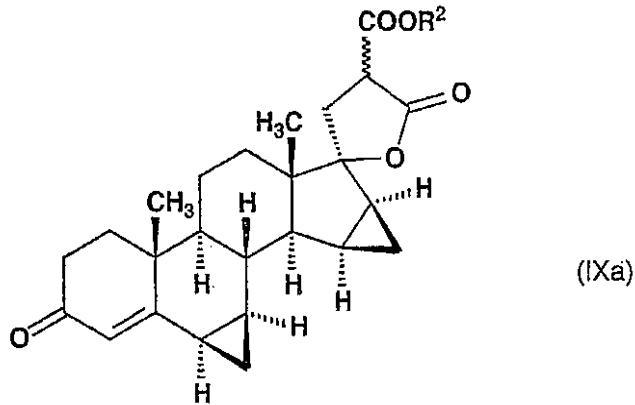
【請求項8】

一般式(I X)〔式中、 R^2 は1～4個の炭素原子を有するアルキル基を示し、～結合は α および β 配置を示す〕の17-ヒドロキシ-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステル γ -ラクトン異性体のクロマトグラフを、各成分の55:45容量%で構成される酢酸エチル/シクロヘキサン混合物で行うことを特徴とする請求項2に記載の方法。

【請求項9】

本発明による中間体として使用される一般式(I X a)

【化 3 4】



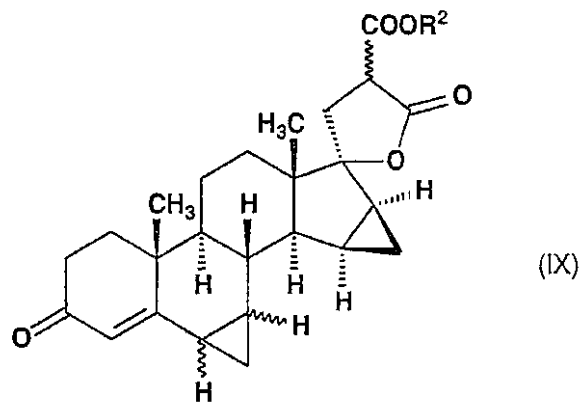
10

[式中、R² および～結合は請求項 1～8 のいずれかに規定された通りである]
 の 17-ヒドロキシ-6β, 7β; 15β, 16β-ビスメチレン-3-オキソ-17α-
 プレグネ-4-エン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステルγ-ラクトン。

【請求項 10】

本発明による中間体として使用される一般式 (IX)

【化 3 5】



20

30

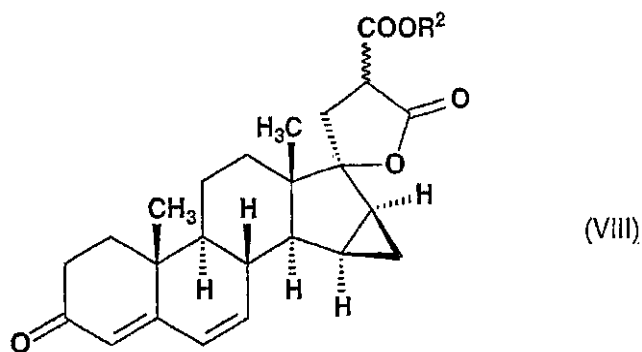
[式中、R² は 1～4 個の炭素原子を有するアルキル基を示し、～結合はαおよびβ配置を示す]

の 17-ヒドロキシ-6ξ, 7ξ; 15β, 16β-ビスメチレン-3-オキソ-17α-
 プレグネ-4-エン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステルγ-ラクトン。

【請求項 11】

本発明による中間体として使用される一般式 (VIII)

【化 3 6】



40

[式中、R² は 1～4 個の炭素原子を有するアルキル基を示し、～結合はαおよびβ配置

50

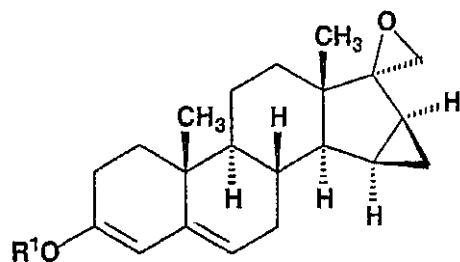
を示す]

の 17-ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレン-3-オキソ-17 α -pregna-4, 6-ジエン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステル γ -ラクトン。

【請求項 12】

本発明による中間体として使用される一般式 (VI)

【化 37】



(VI)

10

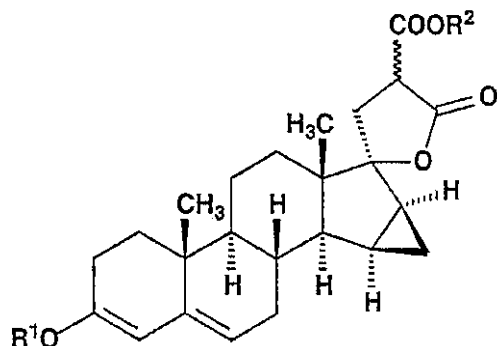
[式中、R¹ は 1～4 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する]

の 15 β , 16 β -メチレン-3-アルコキシスピロ [アンドロスター-3, 5-ジエン-17 β 2'-オキシラン]。

【請求項 13】

本発明による中間体として使用される一般式 (VII)

【化 38】



(VII)

20

30

[式中、R¹ および R² は 1～4 個の炭素原子を有するアルキル基を示し、～結合は α および β 配置を示す]

の 17-ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレン-3-アルコキシ-17 α -pregna-3, 5-ジエン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステル γ -ラクトン。

【請求項 14】

本発明による方法にて使用する次の中間体：

15 β , 16 β -メチレン-3-メトキシ-スピロ [アンドロスター-3, 5-ジエン-17 β , 2'-オキシラン]、

17-ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレン-3-メトキシ-17 α -pregna-3, 5-ジエン-21, 21-ジカルボン酸エチルエステル γ -ラクトン、

17-ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレン-3-オキソ-17 α -pregna-4, 6-ジエン-21, 21-ジカルボン酸エチルエステル γ -ラクトン、

17-ヒドロキシ-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -pregna-4-エン-21, 21-ジカルボン酸エチルエステル γ -ラクトン、

17-ヒドロキシ-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -pregna-4-エン-21, 21-ジカルボン酸エチルエステル γ -ラクトン (カルブエトキシードロスピレノン)。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

40

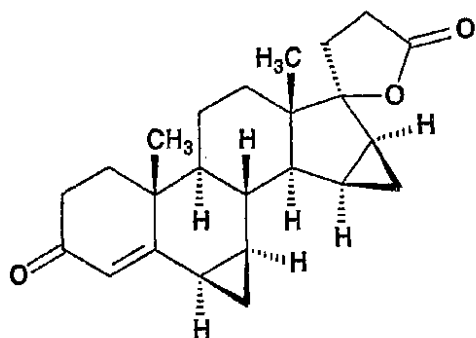
50

【0001】

本発明の課題は、式（I）

【0002】

【化1】



(I)

10

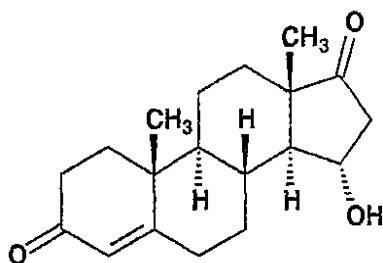
【0003】

の公知の17-ヒドロキシ-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21-カルボン酸 γ -ラクトン（以下、ドロスピレノンと称する）を、式（II）

【0004】

【化2】

20



(II)

【0005】

の15 α -ヒドロキシ-アンドロスト-4-エン-3, 17-ジオンから製造する方法である。

30

【0006】

療法においてドロスピレノンは抗-ミネラルコルチコイド作用および抗アンドロゲン作用をも有する合成プロゲスチンとして使用される。エチニルエストラジオールと組み合わせて、Yasminの名称下に経口避妊薬として市販されている。

【0007】

式（I）のドロスピレノンの製造につき、幾つかの方法が化学文献にて公知である。これらは使用する出発物質および反応工程の順序にて相違する。官能基の導入は公知の化学方法により達成される。

【0008】

40

ドロスピレノンの合成は、先ず最初に独国特許第2, 652, 761号明細書に開示された。この合成は3 β -ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレンアンドロスト-5-エン-17-オンから出発し、これをリチウムの存在下にテトラヒドロフラン中で1-ブロモ-3-ジメトキシプロパンと反応させ、次いで70%酢酸中で行われる位置7における環化によって「ラクトール-エーテル」を生成させる。分子に存在するヒドロキシ基およびエーテル基はアルミニウムイソプロピレート存在下にシクロヘキサノンで酸化され、次いで二重結合は2N硫酸により異性化されて17-ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21-カルボン酸 γ -ラクトンを生成させた。

【0009】

50

このように得られた「 γ -ラクトン」を t -ブタノール中でクロラニル（テトラクロルベンゾキノ）と反応させて「3-オキソ-アンドロスター-4, 6-ジエン」を生成させ、ここでメチレン基を位置6, 7に導入し（トリメチルスルホキソニウムイオダイドおよびナトリウム水素化物を用いて現場で「メチリド」を生成させることによる）、ドロスピレノンを生成させた。

【0010】

3 β -ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレンアンドロスター-5-エン-17-オン（上記合成のための出発物質）の製造のため、独国特許第1, 593, 500号明細書には5工程反応ルートが開示されている。

【0011】

ドロスピレノンの最初の合成は典型的には実施困難な反応により行われ、貧弱な収率を与えた。クロマトグラフィーにより達成される中間体および最終生成物の精製も低収率（それぞれ49%、26%および16%）を与えた。

【0012】

独国特許第2, 746, 298号明細書には、ドロスピレノンの製造にも使用しうる中間体が記載されている。二重結合（メチレン基の導入には必要とされる）を形成させるため、第1ヒドロキシル基を微生物学的プロセスにより分子中に取り入れる。デヒドロエピアンドロステロン（合成のための出発物質）を微生物的にヒドロキシル化して3 β , 7 α , 15 α -トリヒドロキシアンドロスター-5-エン-17-オンを得、次いでこれを追加発酵工程で酸化させて7 α , 15 α -ジヒドロキシアンドロスター-4-エン-3, 17-ジオンを得る。位置15におけるヒドロキシ基の除去をp-トルエンスルホン酸触媒で達成して、「4, 6, 15-トリエン」を生成させる。

【0013】

7 α , 15 α -ジヒドロキシ誘導体をピリジン中で無水酢酸によりアセチル化する場合、3 β -アセトキシ-7 α -ヒドロキシアンドロスター-5, 15-ジエン-17-オンが1工程で得られた。メチレン基を上記のように位置15, 16中へ導入し、得られた化合物を微生物学的に酸化させた。次いで水の除去は15 β , 16 β -メチレンアンドロスター-4, 6-ジエン-3, 17-ジオンを与えた。次いでステロイドのAB環中に「ジエン」構造を有する化合物をオルト蟻酸トリアルキルエステルおよびp-トルエンスルホン酸触媒の存在下にエチレングリコールで処理してそれ自体公知の方法でケタールを得、前記ケタールを上記のようにリチウムの存在下にジメトキシプロモプロパンと反応させて「17-アセタール」を得、次いでこれを環化させて対応の「ラクトール-メチルエーテル」を生成させると共に、これをジョーンズ酸化にかけて対応の「ラクトン」を得る。このように得られた中間体は、メチレン基をも公知方法で導入しうる位置6, 7に二重結合を有する。

【0014】

理論的に、欧州特許第051, 143号明細書およびその均等物（米国特許第4, 416, 985号明細書および米国特許第4, 614, 616号明細書）には、ドロスピレノンの製造につき他の合成ルートが記載されている。この方法はアンゲバンテ・ヘミー、第94巻、第718~719頁（1982）にも記載されている。新規であることは、6 β , 7 β -メチレン基が立体特異的にシモンズ-スミス反応により生成される点である。

【0015】

プロセスの出発物質は3 β -ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレンアンドロスター-5-エン-17-オンである。7 β 位置におけるヒドロキシをボツリオジプロジア・マロルムを用いる発酵プロセスにて導入し、得られる化合物をレシオセレクトブ（regioselective）に無水ピバリン酸により4-ジメチルアミノピリジンの存在下にアセチル化して、対応の3 β -ピバロイルオキシ誘導体を生成させる。前記ピバロイルオキシ誘導体をVO（アセトニルアセトネート）₂触媒の存在下に t -ブチルヒドロペルオキシドと反応させて5 β , 6 β -エポキシ誘導体を生成させ、次いでこれをトリフェニルホスフィンおよび四塩化炭素とジクロルメタン中で反応させて7 α -クロル誘導体を生成させ

10

20

30

40

50

る。前記 7 α -クロル誘導体を酢酸とテトラヒドロフランとの混合物にて亜鉛と反応させて、5 β -ヒドロキシ-15 β ，16 β -メレン-3 β -ピバロイルオキシアンドロスタン-6-エン-17-オンを生成させ、次いでこれを水酸化カリウムで加水分解させて3 β ，5 β -ジヒドロキシ-15 β ，16 β -メチレンアンドロスト-6-エン-17-オンを得る。

【0016】

位置 6 に二重結合を有する化合物には、エチレングリコールジメチルエーテル溶剤中で亜鉛の存在下にジイオドメタンを用いてメチレン基を導入し、得られた「6 β ，7 β ；15 β ，16 β -ジメチレン」誘導体をテトラヒドロフラン中でカリウムエチラートの存在下に位置 17 にてプロビニル化させる。前記 17 α -（3-ヒドロキシ-1-プロビニル）-6 β ，7 β ；15 β ，16 β -ジメチレンアンドロスタン-3 β ，5 β ，17 β -トリオールをテトラヒドロフランとメタノールとピリジンとの混合物中で Pd/CaCO₃ もしくは Pd/C 触媒の存在下に水素化し、得られた化合物を水性ピリジン中の三酸化クロムを用いることにより 1 工程で酸素化、ラクトン化および脱水させた。

10

【0017】

欧州特許第 0，051，143 号明細書によれば、ピバロイルオキシ保護基の代わりに *t*-ブチルジメチルシリル、ジメチルー（3-メチルブチル）シリルもしくはトリベンジルシリル置換基も適している。

【0018】

合成は 15 工程で構成される。エポキシド化工程においては、*t*-ブチルヒドロペルオキシドの使用が危険なしに可能である。亜鉛粉末を激しい攪拌下に不均質系で用いる場合は特殊な装置が必要である。ナトリウムペルクロレートは危険な物質であり、反応体として四塩化炭素は実験室規模でさえ既に使用することができないのに対し、カリウムエチラートは可燃性である。実験に基づき、エチニル基を水素化される場合、完全水素化生成物の他に常に部分水素化不純物も存在し、前記不純物はこれが直鎖であっても環式であっても有用化合物の相当な損失を伴ってのみ分離することができる。

20

【0019】

欧州特許第 075，189 号明細書および米国特許第 4，435，327 号明細書の両者は組合せ合成／微生物プロセスに関するものである。合成のための出発物質はここでもデヒドロエピアンドロステロンであり、これは発酵プロセス（コレトリウム・ホモイデス）によりジヒドロキシ化されて、3 β ，7 α ，15 α -トリヒドロキシアンドロスト-5-エン-17-オンを得る。この化合物の位置 7 におけるヒドロキシ置換基を次いで触媒としての 35% 過塩素酸を用いてたとえばアセトンとジクロルメタンとの混液中でエピマー化させる。最終的に 3 β ，7 β ，15 α -トリヒドロキシ誘導体をピリジン中で 4-ジメチルアミノピリジン触媒の存在下に塩化ピバロイルと反応させて 3，15-ピバロイル化された誘導体を得る。化合物を製造するための代案方法も開示されている。

30

【0020】

合成の次の工程は欧州特許第 051，143 号明細書に記載された工程と同じである。

【0021】

プロセスを 12 工程を介して達成しうる他に、これは危険なしの反応体および反応条件を必要とする前記反応をも使用する。

40

【0022】

独国特許第 3，626，832 号明細書には、 γ -ラクトン環を形成させる異なる新規な方法が開示されている。合成は 15 β ，16 β -メチレン-3-メトキシ-アンドロスター-3，5-ジエン-17-オンから出発し、これを 2-（1-エトキシエトキシ）-3-2-ブテンニトリルと反応と反応させ、得られる「不飽和ニトリル」誘導体を環化させて 2 工程で γ -ラクトン構造を形成させる。この方法の困難性は特殊な試薬の合成および位置 6 におけるブロム化から生ずる。

【0023】

独国特許第 1，963，368 号明細書（＝米国特許第 6，121，465 号明細書

50

）によれば公知中間体から、すなわち17 α -(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-6 β , 7 β , 15 β , 16 β -ビスメチレンアンドロスタン-3 β , 5 β , 17 β -トリオールおよび6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-5 β , 17 β -ジヒドロキシ-3-オキソ-17 α -プログナン-21-カルボン酸 γ -ラクトンから、新規な方法によりドロスピレノンが作成される。17 α -(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -ビスメチレンアンドロスタン-3 β , 5 β , 17 β -トリオールをテトラヒドロフラン中でパラジウム/炭素の存在下に水素化させる。得られる「ビスメチレンプロパノール」をアセトニトリルに懸濁させ、この懸濁物を45℃まで加熱し、次いで1モルの三塩化ルテニウムを水溶液にて添加する。次いで臭化ナトリウムの水溶液を滴下し、反応混合物を50℃に2時間保ち、次いで抽出方法により後処理する。得られる6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-5 β , 17 β -ジヒドロキシ-3-オキソ-17 α -プログナン-21-カルボン酸 γ -ラクトンを再結晶化させ、p-トルエンスルホン酸で脱水すると共にクロマトグラフィーにより精製する。明細書によれば水素化および酸化の工程は65～72%収率で行うことができる。このプロセスの最大利点は、無毒性のクロム化合物を使用する点である。しかしながらプロセスの事前の工程においては、上記したように安全性の要件に合致するのが困難であると共に可能なプロセスの規模拡大を不確実にするような幾つかの問題が存在する。

10

【0024】

欧州特許第0, 150, 702号明細書には、アンドロスト-4-エン-3-17-ジオンから出発するプロセスが開示されている。15 α -ヒドロキシ誘導体は発酵工程により作成され、この化合物がベンゾイル化されて油性生成物を得、これをトリメチルスルホニウムメトリード（トリメチルスルホニウムイオダイドから現場で作成される）と反応させる。40gの15 α -ヒドロキシ-アンドロスト-4-エン-3, 17-ジオンからクロマトグラフィーによる精製の後に22.7gの15 β , 16 β -メチレンアンドロスト-4-エン-3, 17-ジオンが得られた。この化合物をカリウムエチレートのエチラートの存在下にプロパルギルアルコールと反応させることによりプロパルギル化が行われる。化合物混合物が得られ、ここで17 β -ヒドロキシ-17 α -(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-15 β , 16 β -メチレンアンドロスト-5-エン-3-オン成分の二重結合を追加反応工程にて「3-オキソ-アンドロスト-4-エン」まで異性化させる。前記「プロピニル」誘導体をトリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）クロライド触媒の存在下に水素化させ、ラクトン環の形成がピリジン中で三酸化クロムを用いて行われる。得られる「 γ -ラクトン」をオルト蟻酸トリエチルエステルと反応させて、3-エトキシ-17-ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレン-17 α -プレグナ-3, 5-ジエン-21-カルボン酸 γ -ラクトンを生成させ、これを6位置にてクロム化し、得られる油性生成物を臭化リチウムおよび炭酸リチウムとジメチルホルムアミド中で100℃で反応させて、17-ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレン-3-オキソ-17 α -プレグナ-4, 6-ジエン-21-カルボン酸 γ -ラクトン中間体をクロマトグラフによる精製の後に得る。プロピニル化合物からの水素化および位置6における臭素化から生ずる困難性が検討された。

20

30

【0025】

独国特許第1, 920, 145号明細書によれば、3-メトキシ-15 β , 16 β -メチレンアンドロスタ-3, 5-ジエン-17-オンを15 β , 16 β -メチレンアンドロスタ-4-エン-17-オンから合成し、これを触媒量のp-トルエンスルホン酸および2, 2-ジメトキシプロパンと共にジメチルホルムアミド中でメタノールの存在下に還流させる。前記「3-メトキシ」誘導体をドロスピレノンの作成につき中間体として使用することができる。

40

【0026】

最近の薬理学的要求によれば、薬物の純度を調節すべく数種の試験（たとえばTLCもしくはHPLC）が特性化され、これは限定数の不純物しか限量にて含有することができない。これに要件を満足させるため、どの不純物およびどのような量が中間体に存在す

50

るかを知ることが実用的である。この目的で充分量における中間体の分析的調節が良好な品質にてプラント規模で薬物を得るのに必要であり、どの精製工程が必要とされ或いはどのプロセス工程を組み合わせるこのプロセスを有利にするかどうかを決定するのに必要である。

【0027】

上記の面を考慮に入れて、本発明の目的は安全であると共に従来の方法の欠点を持たず更に得られる薬物が純粋であると共に全ての薬理学的要件に合致する工業用途に適するプロセスを提供することである。添付フローシート 1 / 1 は、追従するのが容易な形態で全合成ルートを示す (1 / 2 および 2 / 2 ページで示す)。

【0028】

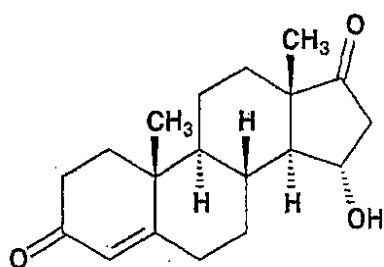
驚くことに今回、全ての要件は以下に示す方法により満たされうることを突き止めた：

【0029】

式 (I I)

【0030】

【化 3】



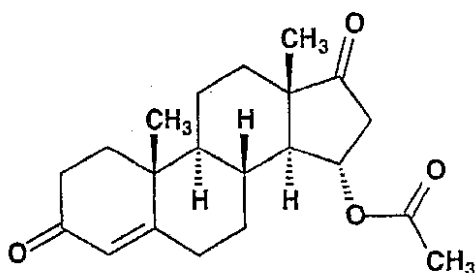
(II)

【0031】

の 15α-ヒドロキシアンドロスト-4-エン-3, 17-ジオンを乾燥テトラヒドロフラン中にて 4-ジメチルアミノピリジン触媒の存在下に室温で無水酢酸によりアセチル化して、式 (I I I)

【0032】

【化 4】



(III)

【0033】

の 15α-アセトキシアンドロスト-4-エン-13, 17-ジオンを得、乾燥テトラヒドロフランにおける式 (I I I) の前記化合物を 1~5 個の炭素原子を有するアルキル基を持ったトリアルコキシオルトホルミエートと硫酸触媒の存在下に 0~10℃の温度で反応させて、一般式 (I V)

【0034】

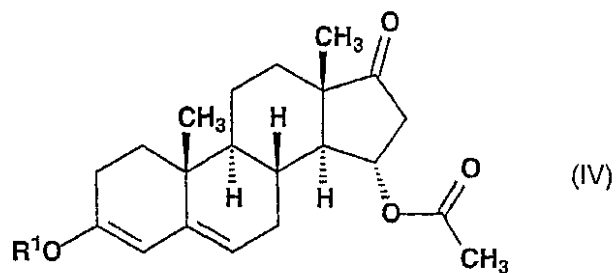
10

20

30

40

【化 5】



【0035】

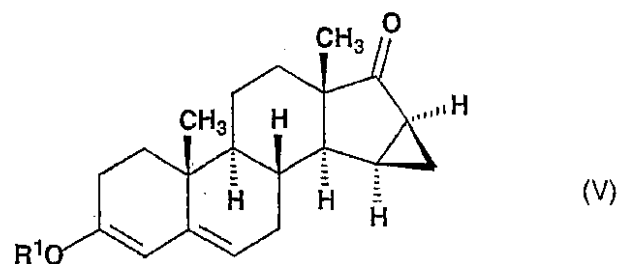
10

[式中、 R^1 は 1～4 個の炭素原子を有するアルキル基を示す]

の 15 α -アセトキシ-3-アルコキシ-オンドロスター-3, 5-ジエン-17-オンを得、一般式 (VI) の前記化合物をトリメチルスルホキソニウム塩とアルカリ金属水酸化物とからジメチルスルホキソニウム中で現場で作成されたトリメチルスルホキソニウムメチリドと反応させて、一般式 (V)

【0036】

【化 6】



20

【0037】

の 15 β , 16 β -メチレン-3-アルコキシ-アンドロスター-3, 5-ジエン-17-オンを得、一般式 (V)

[式中、 R^1 は 1～4 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する]

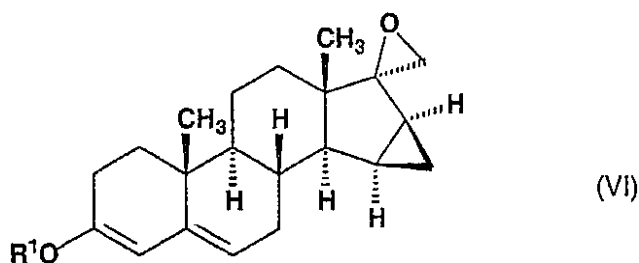
の前記化合物をジメチルスルホキソニウム中でカリウムメトチラートの存在下に 15～25

30

°C の温度でトリメチルスルホニウムイオダイドと反応させて、一般式 (VI)

【0038】

【化 7】



40

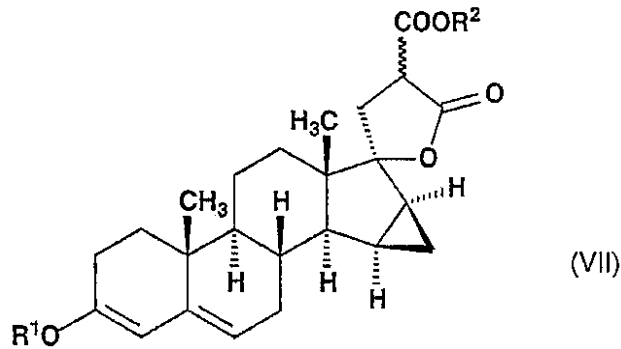
【0039】

[式中、 R^1 は 1～4 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する]

の 15 β , 16 β -メチレン-3-アルコキシアスピロ [アンドロスター-3, 5-ジエン-17 β -2'-オキシラン] を得、エタノールにおける一般式 (VI) の前記化合物をナトリウムエトキシドの存在下にジ (C₁₋₄ アルキル) マロネートと沸騰下に反応させて、一般式 (VII)

【0040】

【化 8】



10

【0041】

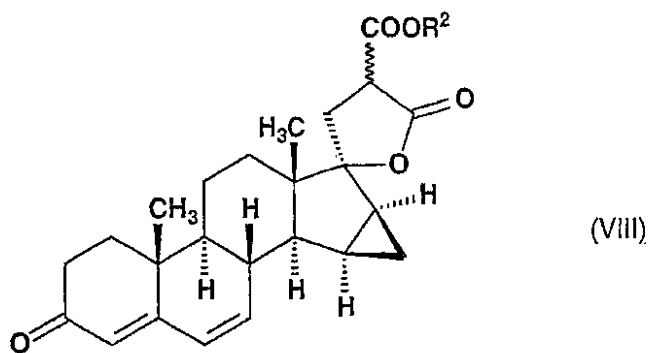
[式中、R¹ はおよび R² は 1～4 個の炭素原子を有するアルキル基を示し、～結合は α および β 配置を示す]

の 17-ヒドロキシ-15β, 16β-メチレン-3-アルコキシ-17α-プレグナ-3, 5-ジエン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステル γ-ラク톤を生成させ、一般式 (VII) の前記化合物をアセトン中でテトラクロロベンゾキノンで脱水素化して、一般式 (VII I)

【0042】

20

【化 9】



30

【0043】

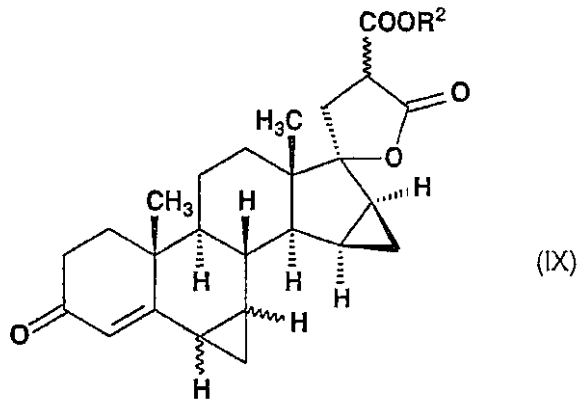
[式中、R² は 1～4 個のアルキル基を示し、～結合は α および β 配置を示す]

の 17-ヒドロキシ-15β, 16β-メチレン-3-オキソ-17α-プレグナ-4-エン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステル γ-ラク톤を得、式 (VII I) の前記化合物をトリメチルスルホキシソニウム塩とアルカリ金属水酸化物とからジメチルスルホキシド中で現場で作成されたトリメチルスルホキシソニウムメチリドと反応させて、一般式 (IX)

【0044】

40

【化 1 0】



10

【0 0 4 5】

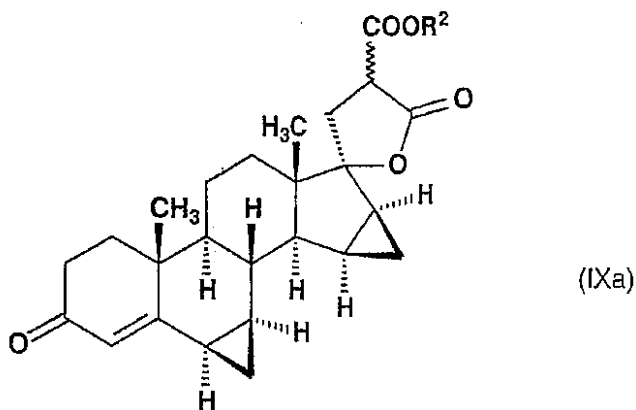
[式中、R²は1～4個の炭素原子を有するアルキル基であり、～結合はαおよびβ配置を示す]

の17-ヒドロキシ-6ξ, 7ξ; 15β, 16β-ビスメチレン-3-オキソ-17α-プレグネ-4-エン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステルγ-ラクトンを得、一般式 (IX) の前記化合物から17-ヒドロキシ-6β, 7β; 15β, 16β-ビスメチレン-3-オキソ-17α-プレグネ-4-エン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステルγ-ラクトン (一般式 (IXa) の異性体) をクロマトグラフおよび再結晶化により単離し、

20

【0 0 4 6】

【化 1 1】



30

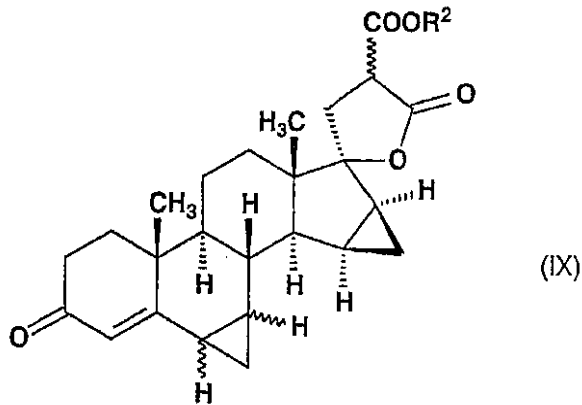
【0 0 4 7】

[一般式 (IXa) においてR²および～結合は上記の意味を有する]、更にジメチルホルムアミドにおける一般式 (IXa) の前記異性体を反応混合物の沸点に近い温度で脱カルボキシル化して、一般式 (I) の17-ヒドロキシ-6β, 7β; 15β, 16β-ビスメチレン-3-オキソ-17α-プレグネ-4-エン-21-カルボン酸γ-ラクトンを得てこれを単離し、またはジメチルホルムアミドにおける一般式 (IX)

40

【0 0 4 8】

【化 1 2】



10

【0049】

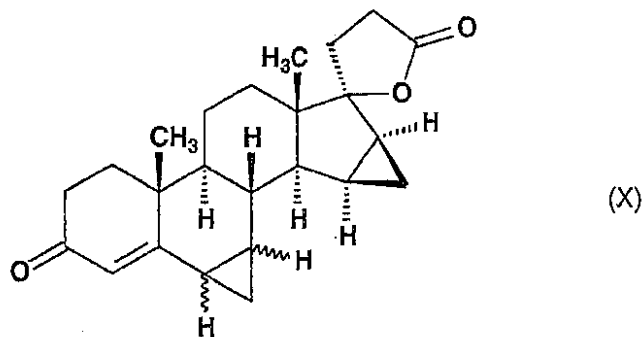
[式中、 R^2 は 1～4 個の炭素原子を有するアルキル基を示し、～結合は α および β 配置を示す]

の 17-ヒドロキシ-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステル γ -ラク톤を反応混合物の沸点に近い温度で脱カルボキシル化して、式 (X)

【0050】

20

【化 1 3】



30

【0051】

[式中、～結合は α および β 配置を示す]

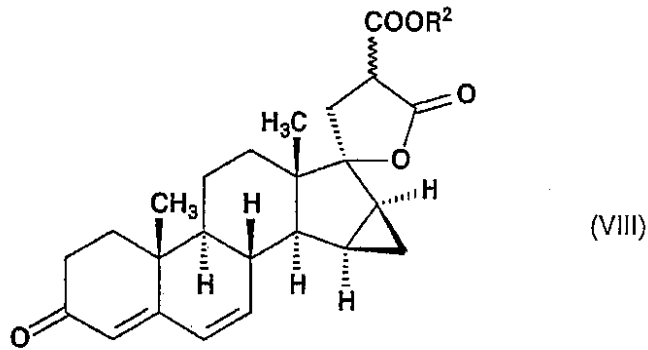
の 17-ヒドロキシ-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21-カルボン酸 γ -ラク톤を得、そこから式 (I) の 17-ヒドロキシ-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21-カルボン酸 γ -ラク톤をクロマトグラフおよび再結晶化により分離し;

またはジメチルホルムアミドにおける一般式 (VII I)

【0052】

40

【化 1 4】



10

【0053】

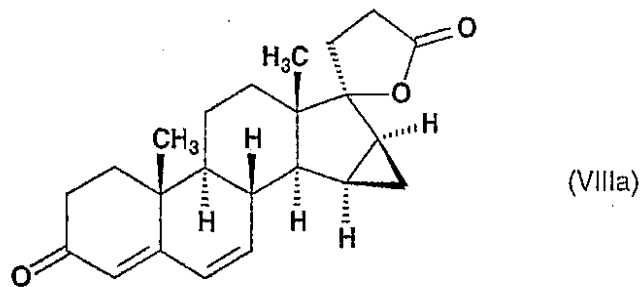
[式中、 R^2 は 1～4 個の炭素原子を有するアルキル基を示し、～結合は α および β 配置を示す]

の 17-ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレン-3-オキソ-17 α -プレグナ-4, 6-ジエン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステル γ -ラク톤を反応混合物の沸点に近い温度で脱カルボキシル化して、式 (VIIIa)

【0054】

【化 1 5】

20



【0055】

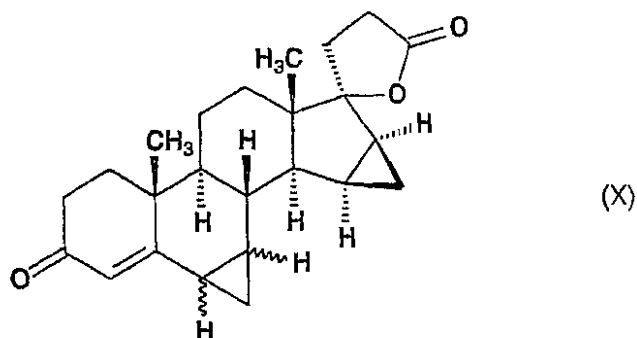
30

の 17-ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレン-3-オキソ-17 α -プレグナ-4, 6-ジエン-21-カルボン酸アルキルエステル γ -ラク톤を得て、これを単離し、式 (VIIIa) の前記化合物をトリメチルスルホキシニウム塩とアルキル金属水酸化物とから現場でジメチルスルホキシド中で作成されたトリメチルスルホキシニウムメチリドと反応させて、式 (X)

【0056】

【化 1 6】

40



【0057】

[式中、～結合は α および β 配置を示す]

の 17-ヒドロキシ-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α

50

ープレグネー４－エンー２１－カルボン酸 γ －ラク톤を得、式（X）の前記化合物から式（I）の１７－ヒドロキシ－６ β ，７ β ；１５ β ，１６ β －ビスメチレンー３－オキシ－１７ α －プレグネー４－エンー２１－カルボン酸 γ －ラク톤をクロマトグラフおよび再結晶化により分離する。

【００５８】

本発明によれば、式（I I）の１５ α －ヒドロキシ－アンドロスター４－エンー３，１７－ジオン（ケミカル・インダストリー、１９５６，第１１１巻）を、好ましくは乾燥テトラヒドロフラン中でジメチルアミノピリジンの存在下に４０℃の温度未満で無水酢酸と反応させ、反応が完結した後に反応混合物を水に添加し、沈殿物が濾過するのに充分であるほど濃密になった際、母液がなくなるまで洗浄すると共に乾燥させる。式（I I I）の

10

【００５９】

式（I I I）の１５ α －アセトキシ－アンドロスター４－エンー３，１７－ジオンを次いで乾燥テトラヒドロフラン中に溶解させ、この溶液を０℃まで冷却すると共に硫酸触媒の存在下に好ましくはトリメチルもしくはトリエチルオルトホルミエートと反応させる。反応が完結すれば、この溶液にピリジンを添加すると共にテトラヒドロフランを溶媒補充技術を用いて留去する（THFをアセトニトリルに変化させる）。結晶生成物を濾過すると共に乾燥させる。１５ α －アセトキシ－３－アルコキシ－アンドロスター３，５－ジエンー１７－オン（ここでR¹はメチルもしくはエチル基である）（一般式（I V））が９５％収率で得られる。

20

【００６０】

一般式（I V）の１５ α －アセトキシ－３－アルコキシ－アンドロスター３，５－ジエンー１７－オンをトリメチルスルホキソニウムイオダイドおよび水酸化カリウムから溶剤中で現場で作成された試薬で処理し、反応混合物を６時間にわたり攪拌し、次いで水に添加する。沈殿物を濾別し、洗浄して、母液を除去し、次いで乾燥させる。

【００６１】

得られた１５ β ，１６ β －メチレンー３－アルコキシ－アンドロスター３，５－ジエンー１７－オン（一般式（V））〔ここでRはメチル基もしくはエチル基を示す〕を乾燥ジメチルスルホキシドに溶解させると共に、窒素雰囲気中でトリメチルスルホニウムイオダイドおよびカルウムt－ブチラートと１８～２２℃にて反応させる。約１５時間の反応時間の後、溶液を水に添加し、生成した沈殿物を濾過し、洗浄して母液を除去し、脱水し、かつメタノール中で攪拌して精製する。

30

【００６２】

得られた１５ β ，１６ β －メチレンー３－アルコキシースピロ〔アンドロスター３，５－ジエンー１７ β ，２′－オキシラン（一般式（V I））〔式中、R¹はメチル基もしくはエチル基を示す〕を窒素雰囲気下にナトリウムとエタノールとから現場で作成されたナトリウムエチラートを含有する溶液に添加し、更にジエチルもしくはジメチルマロネート（この溶液は予め３０分間にわたり還流させる）を含有する溶液に添加し、６時間にわたり５５～６０℃にて反応させる。溶液を次いで室温まで冷却し、酢酸で中和し、更に水で希釈する。生成した沈殿物を中性になるまで洗浄し、次いで乾燥させる。

40

【００６３】

１７－ヒドロキシ－１５ β ，１６ β －メチレンー３－アルコキシ－１７ α －プレグナー３，５－ジエンー２１，２１－ジカルボン酸アルキルエステル γ －ラク톤（一般式（V I I）の化合物）〔式中、R¹およびR²はメチル基もしくはエチル基を示す〕（事前の工程で得られる）を、水性アセトン中でテトラクロロベンゾキノンと激しく攪拌しながら窒素雰囲気中で室温にて反応させる。反応が完結した後、過剰のベンゾキノン水性ナトリウムピロサルファイト溶液で分解させ、更に水溶液からアセトンを減圧除去する。標的

50

化合物をジクロルメタンで抽出し、有機層を洗浄し、かつ乾燥させ、次いで溶剤を蒸発させる。残留物にメタノールを添加し、これを再び蒸発させると共に残留生成物を濾過により単離して17-ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレン-3-オキソ- α -プレグナ-4, 6-ジエン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステル γ -ラクトン(一般式(VIII)) [ここでR²はメチル基もしくはエチル基を示す]を得る。

【0064】

窒素雰囲気下に一般式(VIII)の得られた「ラクトン」をジメチルスルホキシド中でトリメチルスルホキソニウムイオダイドおよび水酸化カリウムから現場で作成されたトリメチルスルホキソニウムメチリドと反応させる。この反応混合物を24時間にわたり室温で攪拌し、次いで塩酸を含有する水に添加する。生成された沈殿物を濾過し、中性になるまで洗浄し、次いで室温にて乾燥させる。

10

【0065】

式(IX)の17-ヒドロキシ-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステル γ -ラクトン混合物を予備的かつ微細(fine)なクロマトグラフ工程(実施例8に記載)(シリカゲルカラムを用いる)にて精製し、次いで既に位置6, 7で β 配置にて β -メチレン基を有する一般式(IXa)の得られた化合物を脱カルボキシル化してドロスピレノンを得る。

【0066】

本発明の他の具体例においては、先ず最初に一般式(IX)の異性体混合物を脱カルボキシル化して一般式(X)の「6 α , 7 α および6 β , 7 β 」メチレン異性体混合物を得、これをクロマトグラフにかける。

20

【0067】

一般式(IX)もしくは(IXa)のいずれかの異性体混合物の脱カルボキシル化を同様に行う。混合物を塩化ナトリウムおよび若干の水を含有するジメチルホルムアミド中で8時間にわたり窒素雰囲気下で還流させる。次いで溶液を室温まで冷却し、水で希釈し、沈殿した生成物をジクロルメタンで抽出する。抽出物からジクロルメタンを大気圧下での蒸留により除去する一方、ジメチルホルムアミドを13.3 Pa (0.1 mmHg)にて留去する。残留物を水中で摩擦(trituration)し、洗浄して母液を除去し、次いで乾燥させる。

30

【0068】

得られる式(X)の17-ヒドロキシ-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21-カルボン酸 γ -ラクトンを、キーゼルゲルSi60 (0.040~0.063 mm、メルク社)および酢酸エチル/シクロヘキサンの1:1混合物を用いるカラムクロマトグラフィーにかける。同じ組成のフラクションを合し、溶剤を蒸発させると共に残留物にシクロヘキサンに添加する。沈殿物を濾過し、減圧乾燥させる。カラムをアセトンで再生させ、次いでシクロヘキサン/アセトン混液(73:27の比)で状態調節し、更に同じ比の混合物を用いて予備クロマトグラフ生成物を再びクロマトグラフにかけ、これには90分間隔で2 gずつを反復添加する。同じ組成のフラクションを合し、溶剤を蒸留により除去し、残留物を10:90の比(v/v)のジクロルメタン/ジイソプロピルエーテルの混合物から結晶化させる。

40

【0069】

他の具体例においては一般式(VIII)の17-ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレン-3-オキソ-17 α -プレグナ-4, 6-ジエン-21, 21-ジカルボン酸アルキルエステル γ -ラクトンを脱カルボキシル化する。前記化合物を塩化ナトリウムと若干の水とを含有するジメチルホルムアミド中で8時間にわたり窒素雰囲気下で還流させる。次いで溶液を室温まで冷却し、水で希釈すると共に沈殿した生成物をジクロルメタンで抽出する。抽出物からジクロルメタンを蒸留により大気圧にて除去する一方、ジメチルホルムアミドを13.3 Pa (0.1 mmHg)にて留去する。残留物を水で摩擦し、洗浄して母液を除去し、乾燥させる。式(VIIIa)の17-ヒドロキシ-15 β , 16 β -

50

メチレン-3-オキソ-1,7- α -プレグナ-4,6-ジエン-2,1-カルボン酸 γ -ラク
トンが得られ、これを現場で作成されたトリメチルスルホキシニウムメチリドと反応
させて、式 (X) の 1,7-ヒドロキシ-6,7- ξ ; 1,5- β , 1,6- β -ビスメチレン-3-
オキソ-1,7- α -プレグネ-4-エン-2,1-カルボン酸 γ -ラクトンを得、これから
式 (I) の化合物が上記のように作成される。

【0070】

本発明の工程は次の特徴により支持される：

(a) 合成 (1,5- α -ヒドロキシアンドロスト-4-エン-3, 1,7-ジオン) の出発
物質をアンドロスト-4-エン-3, 1,7-ジオンから発酵プロセスにより容易に作成す
ることができる。

(b) 本方法は8工程で構成される一方、当業界で公知の他のプロセスはそれぞれ15工
程、12工程および10工程で構成される。

(c) 本発明によれば中間体が極めて良好な収率で得られる。実施例1においては収率は
88%であり、実施例2においては95%であり、実施例3においては76%であり、実
施例4においては95.7%であり、実施例5では83.1%であり、実施例6では77.
2%であり、実施例7では94.6%であり、実施例9では79.8%である。当業界
で知られたプロセスはずっと低い収率を有する。

(d) 当業界で知られたプロセスとは異なり、本発明による方法においては既に禁止され
ている試薬 (たとえば四塩化炭素) も他の危険な物質 (たとえばト-ブチルヒドロペルオ
キシド、ナトリウムエチラート、ナトリウムハイドライド、ブチルリチウムおよびナトリ
ウムパークロレート) のいずれをも使用しない。特殊な装置も本発明による方法では必要
とされず、たとえば垂鉛を使用するものは不均質システムで行う反応につき特殊な攪拌器
を必要とする。

(e) 本発明の方法で得られる中間体は精製が容易であり、或いは精製なしに次の反応工
程に使用することができる。

(f) 本発明の方法にて戦略的に重要である中間体は新規である。この種の新規な化合物
は一般式 (VI)、(VII)、(VIII)、(IX) および (IXa) である。

(g) 公知中間体の作成の場合でさえ、化学文献で公知の方法よりも簡単な方法を使用す
ると共に、一層良好な収率を達成すべく努力が払われる。たとえば1,5- α -アセトキシ
-アンドロスト-4-エン-3, 1,7-ジオンは規模拡大が88%の収率にて容易である
良好な再現性をもって作成されるのに対し、文献では62%の収率が得られる。

(h) 最後の合成工程において、生成物混合物は45%収率をもって事前-および微細-
クロマトグラフィーの組合せにより分離され、これは独国特許第2,652,751号明
細書に示された16%と比較して優秀な結果である。

【0071】

以下、本発明を非限定的な実施例により説明する。

【0072】

実施例1

5- α -アセトキシ-アンドロスト-4-エン-3,7-ジオン

84.5 g の 1,5- α -ヒドロキシアンドロスト-4-エン-3,7-ジオンを 270
ml の乾燥テトラヒドロフラン中に窒素雰囲気下で激しく攪拌しながら室温にて懸濁させ
、次いで 0.50 g の 4-ジメチルアミノピリジンを添加した。この懸濁物に 42.25
ml の無水酢酸を添加すると共に温度を 40°C 未満に保つ。反応に際し混合物は透明にな
る。無水酢酸の添加後、反応混合物を 30 分間攪拌し、次いでゆっくり 2700 ml の水に
添加し、更に 2 時間にわたり生成沈殿物が濃密になるまで攪拌する。沈殿物を濾過し、
何回か水で中性になるまで洗浄し、次いで一定重量まで乾燥させる。得られた表記化合物
は次の反応工程に更に精製することなく使用することができる。

【0073】

10

20

30

40

【数 1】

収率 : 84.5 g (88 %)

Mp: 149-151 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +176^\circ$ (c=1 %, エタノール).

$^1\text{H NMR}$ {500 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 1.00 (3H,s,18-Me); 1.05 (1H,m,H-9); 1.22 (3H,d,19-Me); 1.61 (1H,t,H-14); 1.94 (1H,m,H-8); 2.02 & 3.17 (2H,dd & dd,H-16); 2.05 (3H,s, O-CO-CH₃); 5.24 (1H,m,H-15); 5.75 (1H,m,H-4).

$^{13}\text{C NMR}$ {125 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 15.2 (C-18); 17.5 (C-19); 21.2 (-O-CO-CH₃); 35.2 (C-8); 43.4 (C-16); 53.6 (C-9); 53.8 (C-14); 71.6 (C-15); 124.1 (C-4); 169.6 (C-5); 170.7 (-O-CO-CH₃); 199.0 (C-3); 214.3 (C-17).

10

【0074】

実施例 2

15 α -アセトキシ-3-メトキシアンドロスター-3, 5-ジエン-17-オン

84. 5 g の 5 α -アセトキシアンドロスター-4-エン-3, 7-ジオンを 500 ml の乾燥テトラヒドロフラン中に窒素雰囲気下で攪拌しながら溶解させる。この溶液を 0 °C まで冷却し、40 ml のトリメチルオルトホルメートおよび 1 容量%の硫酸を含有する 8.5 ml のテトラヒドロフランを順次に添加する。反応混合物を 5 時間にわたり 0 ~ 2 °C にて攪拌し、この時点で 27 ml のピリジンを添加すると共に攪拌を更に 20 分間にわたり持続する。テトラヒドロフランを蒸留により除去し、初期容積の 1 / 3 が得られるまでアセトニトリルを連続的に補充する。残留アセトニトリルは結晶懸濁物を含有し、これを 0 °C まで冷却し、濾別し、0 °C に冷却されたアセトニトリルで洗浄して母液を除去し、次いで一定重量になるまで 40 °C にて減圧乾燥させて、83.8 g (95 %) の表記化合物を得た。

20

【0075】

【数 2】

Mp. 206-211 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -14^\circ$ (c=1 %, ジオキサン).

$[\alpha]_D^{25} = -13.5^\circ$ (c=0.5 %, クロロホルム).

$^1\text{H NMR}$ {500 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 0.99 (3H,s,18-Me); 1.00 (1H,m,H-9); 1.13 (1H,m,H-9); 1.66 (1H,t,H-14); 2.02 & 3.14 (2H,dd & dd,H-16); 2.05 (1H,m,H-8); 2.07 (3H,s,-O-CO-CH₃); 3.58 (3H,s,-O-CH₃); 5.13 (1H,m,H-4); 5.20 (1H,m,H-6); 5.26 (1H,m,H-15).

$^{13}\text{C NMR}$ {125 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 15.0 (C-18); 19.0 (C-19); 21.2 (-O-CO-CH₃); 31.6 (C-8); 43.4 (C-16); 48.0 (C-9); 54.3 (-O-CH₃); 54.4 (C-14); 72.2 (C-15); 98.3 (C-4); 117.4 (C-6); 140.5 (C-5); 155.4 (C-3); 170.8 (-O-CO-CH₃); 214.9 (C-17).

40

【0076】

実施例 3

15 β , 16 β -メチレン-3-メトキシアンドロスター-3, 5-ジエン-17-オン

64. 8 g のトリメチルスルホキシニウムイオダイドを 900 ml のジメチルスルホキシド中に窒素雰囲気下で攪拌しながら溶解させ、この溶液に 27.55 g の水酸化カリウムを 25 ~ 30 °C にて添加する。反応混合物を 1 時間攪拌し、次いで 81.1 g の 15 α

50

ーアセトキシ-3-メトキシアンドロスター-3, 5-ジエン-17-オンを添加すると共に、攪拌を25～30℃にて反応が完了するまで継続する（更に約6時間）。この溶液をゆっくり4500mlの水に添加し、沈殿物を攪拌（30分間）により圧縮し、濾過し、中性になるまで水洗し、次いで一定量になるまで40℃未満にて減圧乾燥させる。表記化合物をメタノールから結晶化させる。

【0077】

【数3】

収率: 53.8 g (76 %)

Mp: 159-161 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -177.6^\circ$ (c=1 %, ジオキサン).

$^1\text{H NMR}$ {500 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 1.00 (6H,s,18-Me & 19-Me); 1.12 & 1.64 (2H,m & m,CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 1.15 (1H,m,H-9); 1.74 (1H,m,H-16); 1.97 (1H,m,H-15); 1.98 (1H,m,H-8); 2.00 (1H,m,H-14); 3.58 (3H,m, -O- CH_3); 5.16 (1H,d,H-4); 5.29 (1H,m,H-6).

$^{13}\text{C NMR}$ {125 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 17.1 (CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 18.9 (C-19); 20.1 (C-18); 22.1 (C-15); 25.8 (C-16); 30.4 (C-8); 49.3 (C-9); 52.4 (C-14); 54.3 (-O- CH_3); 98.4 (C-4); 117.3 (C-6); 141.5 (C-5); 155.5 (C-3); 216.5 (C-17).

【0078】

実施例 4

15 β , 16 β -メチレン-3-メトキシアンドロスター-3, 5-ジエン-17 β 2'-オキシラン]

50 g (0.16 mol) の15 β , 16 β -メチレン-3-メトキシアンドロスター-3, 5-ジエン-17-オンを500mlの乾燥ジメチルスルホキシド中に窒素雰囲気下で攪拌しながら溶解させ、この溶液を18～22℃まで冷却し、71.4 g (0.35 mol) のトリメチルスルホニウムイオダイドを添加し、次いで50 g (0.446 mol) のカリウムt-ブチラートを少しずつ添加しながら、温度を同じレベルに保つ。混合物を15時間にわたり攪拌し、ゆっくり5リットルの水に添加し、生成沈殿物を濾過し、200mlの水で中性になるまで3回洗浄し、一定重量になるまで40℃未満にて減圧乾燥させて51.86 gの粗製生成物を生成させ、これを260mlのメタノール中で攪拌しながら精製する。

【0079】

10

20

30

【数 4】

収率 : 50.0 g (95.71 %)

Mp: 163-165 °C.

 $[\alpha]_D^{25} = -149.18^\circ$ (c=1 %, クロロホルム).

$^1\text{H NMR}$ {500 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 0.48 & 1.25 (2H,m & m,CP(15 β ,16 β)(CH_2));
 0.96 (3H,s,18-Me); 0.99 (3H,s,19-Me); 1.04 (1H,m,H-16); 1.10 (1H,m,H-9); 1.47 (1H,m,H-
 15); 1.89 (2H,m,H-8 & H-14); 2.84 & 2.95 (2H,d & d,oxiran(CH_2)); 3.58 (3H,m, -O- CH_3);
 5.16 (1H,m,H-4); 5.29 (1H,m,H-6).

10

$^{13}\text{C NMR}$ {125 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 9.6 (CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 17.2 (C-15); 18.7 (C-
 16); 18.9 (C-19); 20.4 (C-18); 30.9 (C-8); 49.1 (C-9); 53.1 (oxiran(CH_2)); 54.3 (-O- CH_3); 54.6
 (C-14); 71.6 (C-17); 98.5 (C-4); 117.9 (C-6); 141.3 (C-5); 155.4 (C-3).

【0080】

実施例 5

17-ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレン-3-メトキシ-17 α -プレグナ-3,
 5-ジエン-21, 21-ジカルボン酸エチルエステル γ -ラクトン

20

2. 3 g (0. 1 モル) のナトリウムチップを 230 ml のエタノール中へ窒素雰囲気
 下に激しく攪拌しながら約 40 分間かけて添加する。現場で作成されたこのナトリウムエ
 チラート溶液に 23 ml (0. 152 モル) のジエチルマロネートを添加し、溶液を 30
 分間還流させ、次いで温度を 55~60 °C まで減少させ、23 g (70. 45 ミリモル)
 の 15 β , 16 β -メチレン-3-メトキシアンドロスター 3, 5-ジエン-
 17 β 2'-オキシラン] を添加し、この混合物を 8 時間にわたり反応が完結するまで還流
 させる。溶液を室温まで冷却し、pH を 6 ml の酢酸 (0. 105 ミル) で 7 に調整し、
 100 ml の水を添加し、微細な生成沈殿物を濾過すると共に水で中性になるまで洗浄す
 る。湿潤な沈殿物を 150 ml のメタノール中で攪拌しながら精製し、20 ml の 0 °C ま
 で冷却されてメタノールで 2 回洗浄して母液を除去し、濾過し、次いで一定重量になるま
 で 40 °C 未満にて減圧乾燥させて 25. 8 g (83. 12 %) の表記化合物を得た。

30

【0081】

【数 5】

Mp: 152-155 °C.

 $[\alpha]_D^{25} = -109.7^\circ$ (c=0.5 %, ピリジン)

【0082】

生成物は約 2 : 1 のモル比にて 2 種の異性体含有する。

【0083】

40

【数 6】

$^1\text{H NMR}$ {500 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)[メジャー/マイナー]}: 0.48 & 1.26 / 0.45 & 1.24 (2H,m & m,CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 0.991 / 1.01 (3H,s,19-Me); 0.994 / 1.06 (3H,s,18-Me); 1.08 (1H,m,H-9); 1.321 / 1.322 (3H,t,-O- CH_2 - CH_3); 1.34 / 1.33 (1H,m,H-16); 1.43 / 1.41 (1H,m,H-15); 1.66 / 1.70 (1H,m,H-14); 1.90 / 1.94 (H-1,m,H-8); 2.57 & 2.68 / 2.29 & 2.86 (2H,m & m,H-20); 3.58 (3H,m, -O- CH_3); 3.62 / 3.87 (1H,m,H-21); 4.27 (2H,m,-O- CH_2 - CH_3); 5.15 (1H,m,H-4); 5.27 (1H,m,H-6).

10

$^{13}\text{C NMR}$ {125 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)[メジャー/マイナー]}: 10.0 / 9.1 (CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 14.1 (-O- CH_2 - CH_3); 16.7 / 17.1 (C-15); 18.88 / 18.16 (C-19); 19.7 / 20.1 (C-18); 24.6 / 23.6 (C-16); 30.77 / 30.85 (C-8); 34.9 / 33.9 (C-20); 47.4 / 47.5 (C-21); 48.6 / 48.7 (C-9); 52.3 / 53.1 (C-14); 54.312 / 54.303 (-O- CH_3); 62.12 / 62.07 (-O- CH_2 - CH_3); 95.5 / 95.7 (C-17); 98.5 (C-4); 117.5 (C-6); 141.2 / 141.34 (C-5); 155.46 / 155.50 (C-3); 168.05 / 168.06 (-CO-O- CH_2 - CH_3); 171.5 / 171.3 (C-22).

【0084】

実施例 6

20

17-ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレン-3-オキソ-17 α -プレグナ-4, 6-ジエン-21, 21-ジカルボン酸エチルエステル γ -ラクトン

12 g (27.23ミリモル)の17-ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレン-3-メトキシ-17 α -プレグナ-3, 5-ジエン-21, 21-ジカルボン酸エチルエステル γ -ラクトンを300mlのアセトン中に窒素雰囲気下で激しく攪拌しながら室温にて溶解させ、36mlの水および7.2g (29.28ミリモル)のテトラクロロベンゾキノン添加し、更に反応混合物を反応が完結するまで4時間にわたり攪拌する。過剰のテトラクロロベンゾキノン200mlの水に溶解された16gのナトリウムピロサルファイトの添加により分解させ、混合物を0.5時間にわたり攪拌する。アセトン溶剤を蒸留により減圧下で除去した。残留物に240mlのジクロロメタンを添加し、沈殿した「ヒドロキノン」を濾過により除去すると共に、これを50mlのジクロロメタンに懸濁させることにより洗浄する。ジクロロメタン溶液を合し、80mlの10%水酸化ナトリウム溶液で抽出し、水で洗浄してこれを中性にし、次いでジクロロメタンを蒸発させる。残留物に100~100mlのメタノールを2回添加し、これらは再び蒸留により除去する。残留物を30mlのメタノールと共に30分間にわたり攪拌し、結晶物質を10mlの0℃まで冷却されたメタノールで2回洗浄して母液を除去し、更に一定重量になるまで40℃未満の温度で減圧乾燥させて8.93g (77.25%)の表記化合物を得た。

30

【0085】

【数 7】

Mp:158-161℃

40

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -17.0^\circ$ (c=1%, クロロホルム)

【0086】

この生成物は約4:1のモル比にて2種の異性体を含有する。

【0087】

【数 8】

^1H NMR {500 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)[メジャー/マイナー]}: 0.60 & 1.35 / 0.56 & 1.34 (2H,m & m,CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 1.06 / 1.12 (3H,s,18-Me); 1.13 / 1.14 (3H,s,19-Me); 1.26 (1H,m,H-9); 1.32 (3H,t,-O- CH_2 - CH_3); 1.35 / 1.42 (1H,m,H-16); 1.58 / 1.56 (1H,m,H-15); 1.82 / 1.85 (1H,m,H-14); 2.44 / 2.50 (H-1,m,H-8); 2.63 / 2.29 & 2.86 (2H,m & m,H-20); 3.60 / 3.88 (1H,m,H-21); 4.27 (2H,m,-O- CH_2 - CH_3); 5.71 (1H,m,H-4); 6.20 (1H,m,H-6); 6.34 (1H,m,H-7).
 ^{13}C NMR {125 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)[メジャー/マイナー]}: 10.4 / 9.5 (CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 14.11 / 14.12 (-O- CH_2 - CH_3); 16.23/ 16.6 (C-15); 16.28 / 16.25 (C-19); 19.7 / 20.1 (C-18); 24.9 / 23.9 (C-16); 34.8 / 33.7 (C-20); 36.39 / 36.37 (C-8); 47.25/ 47.29 (C-21); 49.6 / 50.3 (C-14); 51.0 / 51.1 (C-9); 62.22 / 62.16 (-O- CH_2 - CH_3); 94.8 / 94.9 (C-17); 124.18 / 124.13 (C-4); 128.66 / 128.64 (C-6); 139.4 / 139.7 (C-7); 162.9 / 163.1 (C-5); 167.82 / 167.86 (-CO-O- CH_2 - CH_3); 171.2 / 171.0 (C-22); 199.2 / 199.3 (C-3).

10

【0088】

実施例 7

17-ヒドロキシ-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグナ-4-エン-21, 21-ジカルボン酸エチルエーテル γ -ラクトン (粗製カルブエトキシードロスピレノン)

20

20 g (90.88 mol) のトリメチルスルホキシニウムイオダイドを400 ml のジメチルスルホキシド中に窒素雰囲気下で激しく攪拌しながら溶解させ、次いで5 g (89.28 mmol) の水酸化カリウムを25~30℃にて添加し、溶液を10分間にわたり攪拌する。8 g (18.84 mmol) の17-ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレン-3-オキソ-17 α -プレグナ-4, 6-ジエン-21, 21-ジカルボン酸エチルエーテル γ -ラクトンを添加し、混合物を24時間にわたり室温にて攪拌し、次いでゆっくり水(4リットル)と濃塩酸(10 ml)との混液に添加する。生成沈殿物を0.5時間後に濾過し、何回かの水で中性になるまで洗浄し、次いで一定重量まで40℃未満の温度で減圧乾燥させて7.82 g (94.67%) の表記化合物を得た。

30

【0089】

【数 9】

Mp: 125/135-140 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -87.33^\circ$ (c=0.5 %, クロロホルム).

【0090】

実施例 8

17-ヒドロキシ-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21, 21-ジカルボン酸エチルエステル γ -ラクトン (カルブエトキシードロスピレノン)

40

3 g の粗製カルブエトキシードロスピレノンをカラムクロマトグラフィーにかけた。68 g のシリカゲル Si 60 (0.040~0.063 mm/製造業者; メルク社) および酢酸エチル/シクロヘキサン混合物の55:45容量比を使用する。ほぼ同じ組成を有すると共にカルブエトキシードロスピレノンのリッチなフラクションを合し、溶出剤を蒸留により除去する。カラムをアセトンで再生し、3:1の容量比のシクロヘキサン/アセトン混液で状態調節し、次いで上記で得られた2 g の残留物を0.67 g ずつ(上記と同じ溶出剤を用いる)にて前記各部分をカラムに90分間間隔で注入することによりクロマトグラフにかけた。各フラクションをTLCにより監視し、95%より大のカルブエトキシ

50

ードロスピレノンを含むものを合し、蒸発させ、かつ残留物からエタノールを留去し、最終的に残留物をエタノール／蒸留水混液（30：70の容量比）から結晶化させて0.76 gの固体を得、これは96%より大のカルブエトキシードロスピレノンを含むした（HPLC）。

Mp：106～108℃

エトキシカルボニル基は2つの異なる立体配置で存在しうるので、生成物は約3：2のモル比にて2種の異性体を含むする。

【0091】

【数10】

¹H NMR {500 MHz, CDCl₃(TMS), δ (ppm)[メジャー/マイナー]}: 0.58 & 1.36 / 0.54 & 1.33 (2H,m & m,CP(15β,16β)(CH₂)); 0.87 & 1.20 (2H,m & m,CP(6β,7β)(CH₂)); 0.98 / 1.04 (3H,s,18-Me); 1.10 / 1.11 (3H,d,19-Me); 1.12 (1H,m,H-9); 1.33 (3H,t,-O-CH₂-CH₃); 1.41 / 1.43 (1H,m,H-16); 1.49 (1H,m,H-7); 1.63 / 1.61 (1H,m,H-15); 1.64 (1H,m,H-6); 1.77 / 1.82 (1H,m,H-8); 1.94 / 1.97 (1H,m,H-14); 2.64 / 2.32 & 2.87 (2H,m & m,H-2); 3.60 / 3.89 (1H,m,H-21); 4.28 (2H,m & m,-O-CH₂-CH₃); 6.03 (1H,m,H-4).

¹³C NMR {125 MHz, CDCl₃(TMS), δ(ppm)[メジャー/マイナー]}: 10.4 / 90.5 (CP(15β,16β)(CH₂)); 14.11 / 14.12 (-O-CH₂-CH₃); 16.8 / 17.2 (C-15); 17.64 / 17.59 (C-19); 18.76 / 18.78 (CP(6β,7β)(CH₂)); 18.98 / 18.95 (C-6); 19.62 / 19.73 (C-7); 19.62 / 20.0 (C-18); 24.7 / 23.7 (C-16); 34.292 / 34.285 (C-8); 34.8 / 33.7 (C-20); 47.3 / 47.1 (C-21); 51.63 / 51.66 (C-9); 51.66 / 52.4 (C-14); 62.2 / 62.1 (-O-CH₂-CH₃); 95.0 / 95.1 (C-17); 125.91 / 125.90 (C-4); 167.88 / 167.92 (-CO-O-CH₂-CH₃); 170.9 / 171.03 (C-5); 171.2 / 171.04 (C-22); 197.7 / 197.8 (C-3).

【0092】

ほぼ同じ品質を有すると共に6α, 7α異性体のリッチな各フラクションを合し、次いで蒸発させる。残留物をエタノール／水1：10容量%から結晶化させる。

【0093】

【数11】

¹H NMR {500 MHz, CDCl₃(TMS), δ (ppm)[メジャー/マイナー]}: 0.54 & 1.33 / 0.51 & 1.30 (2H,m & m,CP(15β,16β)(CH₂)); 0.56 & 0.94 (2H,m & m,CP(6α,7α)(CH₂)); 0.81 (1H,m,H-9); 1.05 / 1.11 (3H,s,18-Me); 1.15 / 1.16 (3H,s,19-Me); 1.32 (3H,t,-O-CH₂-CH₃); 1.39 / 1.37 (1H,m,H-16); 1.52 (1H,m,H-7); 1.58 / 1.56 (1H,m,H-15); 1.71 / 1.73 (1H,m,H-14); 1.82 (1H,m,H-6); 2.23 / 2.29 (1H,m,H-8); 2.63 / 2.31 & 2.84 (2H,m & m,H-20); 3.59 / 3.88 (1H,m,H-21); 4.27 (2H,m,-O-CH₂-CH₃); 5.96 (1H,m,H-4)

¹³C NMR {125 MHz, CDCl₃(TMS), δ (ppm)[メジャー/マイナー]}: 8.56 / 8.52 (CP(6α,7α)(CH₂)); 10.1 / 9.2 (CP(15β,16β)(CH₂)); 14.1 (-O-CH₂-CH₃); 14.5 / 14.6 (C-7); 15.7 (C-6); 16.5 / 16.9 (C-15); 17.1 (C-19); 19.9 / 20.4 (C-18); 24.6 / 23.6 (C-16); 30.4 / 30.3 (C-8); 34.9 / 33.7 (C-20); 41.93 / 41.89 (C-9); 47.28 / 47.34 (C-21); 50.4 / 51.1 (C-14); 62.18 / 62.12 (-O-CH₂-CH₃); 95.13 / 95.23 (C-17); 126.90 / 126.87 (C-4); 167.88 / 167.93 (-CO-O-CH₂-CH₃); 171.26 / 171.44 (C-5); 171.26 / 171.07 (C-22); 197.77 / 197.85 (C-3)

【0094】

実施例9

17-ヒドロキシ-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21, 21-カルボン酸 γ -ラクトン (粗製ドロスピレノン)

4. 8 g (10.94ミリモル)の17-ヒドロキシ-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21, 21-ジカルボン酸エチルエステル γ -ラク톤をジメチルホルムアミド(15ml)中に窒素雰囲気下で激しく攪拌しながら溶解させる。この溶液に2gの塩化ナトリウムおよび0.4mlの水を添加し、混合物を8時間にわたり還流させ、次いで室温まで冷却すると共に100mlの水で希釈する。粘性の得られた生成物を100mlのジクロルメタンに溶解し、15mlの飽和塩化ナトリウム溶液で抽出し、ジクロルメタンを蒸留により除去する。残留物からジメチルホルムアミドの残部を13.33Pa(0.1mmHg)にて除去し、次いで残留物を10mlの水でトリチル化し、濾過し、洗浄して母液を除去すると共に、一定重量になるまで40℃未満の温度で乾燥させて3.2g(79.8%)の化合物を得た。

Mp: 96~130℃。

【0095】

生成物は6 β , 7 β および6 α , 7 α の各異性体の混合物(比: 69:26)である。

【0096】

実施例10

17-ヒドロキシ-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21-カルボン酸 γ -ラクトン

21.5gの実施例9に従って作成された粗製ドロスピレノンを、220gのシリカゲルSi60(0.040~0.063ミリ;メルク社)および酢酸エチル/シクロヘキサン混液(1:1の容量比)を使用することによりクロマトグラフにかけた。各フラクションをTLCにより監視し、同じ組成を有するものを合すると共に溶剤を蒸留により除去する。残留物にシクロヘキサンを滴下し、沈殿物(プレクロマトグラフされたドロスピレノン)を濾過すると共に40℃未満の温度にて減圧乾燥させた。14.9gのプレクロマトグラフされた生成物が得られ、これはドロスピレノンの80%を含有し、これをアセトンでのシリカゲルカラムの再生およびシクロヘキサン/アセトン(73:27の容量比)での状態調節の後に2gずつカラムに90分間隔でシクロヘキサン/アセトン溶出剤(容量比: 73:27)を用いて注入する。

【0097】

同じ組成の各フラクションを合し、蒸発させ、かつ残留物をジクロルメタン/ジイソプロピルエーテル混液(10:90の容量%)から結晶化させて、9.7g(45%)の純ドロスピレノンを得た。

【0098】

【数 1 2】

Mp: 199-201 °C.

$^1\text{H NMR}$ {500 MHz, $\text{CDCl}_3(\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$ }: 0.53 & 1.33 (2H,m & m,CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 0.87 & 1.22 (2H,m & m,CP(6 β ,7 β)(CH_2)); 1.00 (3H,s,18-Me); 1.10 (3H,d,19-Me); 1.12 (1H,m,H-9); 1.36 (1H,m,H-16); 1.50 (1H,m,H-7); 1.59 (1H,m,H-15); 1.64 (1H,m,H-6); 1.79 (1H,m,H-8); 1.95 (1H,m,H-14); 2.11 & 2.44 (2H,m & m,H-20); 2.53 & 2.64 (2H,m & m,H-21); 6.03 (1H,m,H-4).

$^{13}\text{C NMR}$ {125 MHz, $\text{CDCl}_3(\text{TMS})$, $\delta(\text{ppm})$ }: 10.0 (CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 16.6 (C-15); 17.6 (C-19); 18.8 (CP(6 β ,7 β)(CH_2)); 19.0 (C-6); 19.73 (C-18); 19.75 (C-7); 24.6 (C-16); 29.3 (C-21); 30.7 (C-20); 34.3 (C-8); 51.7 (C-9); 51.9 (C-14); 96.1 (C-17); 125.9 (C-4); 171.1 (C-5); 176.5 (C-22); 197.8 (C-3).

10

【0 0 9 9】

実施例 1 1

1 7-ヒドロキシ-1 5 β , 1 6 β -メチレン-3-オキソ-1 7 α -プレグナ-4, 6-ジエン-2 1-カルボン酸 γ -ラクトン

20

6. 8 g (1 6. 4 8 ミリモル) の 1 7-ヒドロキシ-1 5 β , 1 6 β -メチレン-3-オキソ-1 7 α -プレグナ-4, 6-ジエン-2 1, 2 1-ジカルボン酸エチルエーテル γ -ラクトンをジメチルホルムアミド (2 0 m l) 中に窒素雰囲気下で攪拌しながら溶解させる。この溶液に 1. 4 g の塩化ナトリウムおよび 0. 4 5 m l の水を添加し、混合物を 8 時間にわたり還流させる。反応混合物を 6 0 °C まで冷却すると共に、3 0 m l の水を極めてゆっくり添加する。沈殿物を濾過し、水で洗浄して母液を除去すると共に、一定重量まで 4 0 °C で乾燥させて 4 g (7 1. 2 7 %) の表記化合物を得た。

【0 1 0 0】

【数 1 3】

Mp: 164-166 °C.

30

$[\alpha]_D^{25} = 36.6^\circ$ (c=1 %, クロロホルム).

$^1\text{H NMR}$ {500 MHz, $\text{CDCl}_3(7.27\text{ppm})$, $\delta(\text{ppm})$ }: 0.54 & 1.30 (2H,m & m,CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 1.06 (3H,s,18-Me); 1.12 (3H,s,19-Me); 1.25 (1H,m,H-9); 1.35 (1H,m,H-16); 1.52 (1H,m,H-15); 1.81 (1H,m,H-14); 2.08 & 2.40 (2H,m & m,H-20); 2.44 (H-1,m,H-8); 2.51 & 2.61 (2H,m & m,H-21); 5.68 (1H,m,H-4); 6.18 (1H,m,H-6); 6.34 (1H,m,H-7).

$^{13}\text{C NMR}$ {125 MHz, $\text{CDCl}_3(77.03\text{ppm})$, $\delta(\text{ppm})$ }: 9.9 (CP(15 β ,16 β)(CH_2)); 16.0 (C-15); 16.2 (C-19); 19.7 (C-18); 24.5 (C-16); 29.2 (C-21); 30.6 (C-20); 36.3 (C-8); 49.7 (C-14); 51.0 (C-9); 95.9 (C-17); 124.0 (C-4); 128.5 (C-6); 139.7 (C-7); 163.1 (C-5); 176.4 (C-22); 199.2 (C-3).

40

【0 1 0 1】

実施例 1 2

1 7-ヒドロキシ-6 ξ , 7 ξ ; 1 5 β , 1 6 β -ビスメチレン-3-オキソ-1 7 α -プレグネ-4-エン-2 1-カルボン酸 γ -ラクトン (粗製ドロスピレノン)

6 0 g のトリメチルスルホキシニウムイオダイドを 1 2 0 0 m l の乾燥ジメチルスルホキシド中に窒素雰囲気下に 5 ~ 1 0 分間にわたり攪拌し、次いで 1 6 g の水酸化カリウムを添加し、攪拌を更に 1 時間にわたり持続する。水酸化カリウムの溶解は完結させない。

50

この試薬に 20 g の 17-ヒドロキシ-15 β , 16 β -メチレン-3-オキソ-17 α -プレグナ-4, 6-ジエン-21-カルボン酸 γ -ラク톤を添加する。攪拌を窒素雰囲気下で持続する（不均質混合物は 2~4 時間後に均質となる）。反応を HPLC により監視する。20~24 時間の後、反応混合物をゆっくり 10 リットルの 10~12 $^{\circ}$ C まで冷却された水に添加し、前記混合物を沈殿物が濾過に十分な密度となるまで攪拌し、結晶を中性になるまで水洗し、次いで一定重量まで 40 $^{\circ}$ C 未満の温度にて減圧乾燥させる。

収率：19 g（82.97%）粗製ドロスピレノン

生成物は 6 β , 7 β および 6 α , 7 α の各異性体の混合物である（比：68：25）

【0102】

実施例 13

17-ヒドロキシ-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21-カルボン酸 γ -ラクトン（ドロスピレノン）

2 g（4.56 ミリモル）の 17-ヒドロキシ-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21, 21-ジカルボン酸エチルエステル γ -ラク톤を 6 ml のジメチルホルムアミド中に窒素雰囲気下で激しく攪拌しながら溶解させる。この溶液に 0.8 g の塩化ナトリウムおよび 0.15 ml の水を添加すると共に、溶液を 8 時間にわたり還流させる。反応混合物を室温まで冷却し、40 ml の水で希釈する。粘稠な沈殿物を 40 ml のジクロロメタンに溶解させ、この溶液を 6 ml の飽和塩化ナトリウム水溶液で抽出する。ジクロロメタンを蒸留により除去する。残留物からジメチルホルムアミドの残部を 13.33 Pa（0.1 mmHg）にて除去する。残留物を 120 ml の水でトリチル化し、濾過し、洗浄して母液を除去すると共に、一定重量まで 40 $^{\circ}$ C 未満の温度にて減圧乾燥させる。乾燥生成物をアセトン/イソプロピルエーテル（10：90 容量%）から再結晶化させて、0.95 g（55.02%）の表記化合物を得る。

【0103】

【数 14】

Mp: 199-201 $^{\circ}$ C.

$^1\text{H NMR}$ {500 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 0.53 & 1.33 (2H, m & m, CP(15 β , 16 β)(CH_2));

0.87 & 1.22 (2H, m & m, CP(6 β , 7 β)(CH_2)); 1.00 (3H, s, 18-Me); 1.10 (3H, d, 19-Me); 1.12

(1H, m, H-9); 1.36 (1H, m, H-16); 1.50 (1H, m, H-7); 1.59 (1H, m, H-15); 1.64 (1H, m, H-6); 1.79

(1H, m, H-8); 1.95 (1H, m, H-14); 2.11 & 2.44 (2H, m & m, H-20); 2.53 & 2.64 (2H, m & m, H-

21); 6.03 (1H, m, H-4).

$^{13}\text{C NMR}$ {125 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}: 10.0 (CP(15 β , 16 β)(CH_2)); 16.6 (C-15); 17.6 (C-

19); 18.8 (CP(6 β , 7 β)(CH_2)); 19.0 (C-6); 19.73 (C-18); 19.75 (C-7); 24.6 (C-16); 29.3 (C-21);

30.7 (C-20); 34.3 (C-8); 51.7 (C-9); 51.9 (C-14); 96.1 (C-17); 125.9 (C-4); 171.1 (C-5); 176.5

(C-22); 197.8 (C-3).

【0104】

実施例 14

17-ヒドロキシ-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -ビスメチレン-3-オキソ-17 α -プレグネ-4-エン-21-カルボン酸 γ -ラクトン

シクロヘキサン/酢酸エチル/アセトン溶出混液（比：64：18：18 容量%）での予備精製

ガラスカラム（長さ 46 cm、直径 2.6 cm）に 120 g のシリカゲル（ウエチコン G-ゲル、C-490, 粒子寸法 15~35 μm ）を乾燥充填技術により充填し、シクロヘキサン/酢酸エチル/アセトン溶出液（64：18：18 容量%）で濡らすと共に状態

10

20

30

40

50

調節する。4 gの粗製ドロスピレノンを30 mlの酢酸エチルに溶解させ、この溶液を溶出ポンプによりカラムに充填する。次いで溶出液を4.5 ml/minの流速にてカラムに充填する。このプロセスにてUV検出を行う。標的物質を含有する各フラクションをTLCにより分析する。TLCの結果に基づき、ドロスピレノンを含有する各フラクションをいわゆる「予備精製」されかつ「混合され」た各フラクションに合する。前記各フラクションを蒸発乾固させると共に、固体物質をジクロルメタン/ジイソプロピルエーテル(10:90容量%)から結晶化させる。「混合された」フラクションは、標的物質ドロスピレノンの他に、6 α , 7 α -異性体を出発物質に存在するような量とほぼ近い量(25~30%)にて含有する一方、「予備精製」されたフラクションはドロスピレノンを最高2%の6 α , 7 α -異性体の他に含有する。4 gの充填されたドロスピレノンから、約1.75 gの「予備精製」されたドロスピレノンが得られる。「混合された」フラクションは0.95 gの乾燥固体を与え、これをプレクロマトグラフ手順に再循環することができる。

10

【0105】

HP LCによる微細(fine)精製

HP LCカラム(圧縮パッケージ長さ:約60 cm、直径5 cm)に510 gのシリカゲル(ウエチコン C-ゲルC-490、粒子寸法15~35 μ m)をスラリー技術により充填し、次いでシクロヘキサン/酢酸エチル/アセトン溶出剤混液(64:18:18容量%)で状態調節する。5.1 gの予備精製されたドロスピレノン(6 α , 7 α -異性体含有量、最大2%)を80 mlの酢酸エチルに溶解させ、カラムに注入する。溶出を40 ml/minの流速で行う。カラムから流出する溶出液をUV検出にかける。検出された端部へのドロスピレノンの流出から80 mlのフラクションを集め、これらをHP LCにより品質決定する。HP LC分析に基づき、各フラクションを「混合され」および「微細クロマトグラフにかけ」たフラクションまで合し、前記各フラクションを蒸発させると共に、ジクロルメタン/ジイソプロピルエーテル混液(10:90容量%)から結晶化させる。「混合された」結晶物質は0.2~0.3 gの重量であって、これを微細クロマトグラフプロセスに再循環することができる。「微細クロマトグラフにかけた」フラクションは4.4~4.5 gのドロスピレノンを与えると共に、0.1%未満の6 α , 7 α -異性体含有量を有した。反復微細クロマトグラフィーに、より同じ純度を有する生成物が得られる。

20

30

フロントページの続き

- (72)発明者 セレス, ベラ
ハンガリー国、ハー—1161 ブダペスト、ナドール ウー 41
- (72)発明者 マホ, サンドール
ハンガリー国、ハー—1183 ブダペスト、リム ウー 20
- (72)発明者 チューバ, ゴルタン
ハンガリー国、ハー—1022 ブダペスト、ボガール ウー 20/ベー
- (72)発明者 バロー, ガボール
ハンガリー国、ハー—1183 ブダペスト、コルポナ ウー 14

審査官 吉住 和之

- (56)参考文献 国際公開第2003/082894 (WO, A1)
国際公開第98/025948 (WO, A1)
NORMAN P, DRUGS OF THE FUTURE, ES, 2000年12月, V25 N12, P1247-1256
D.BITTLER, ANGEWAND CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., 1982年, V21 N9, P696-697
K.PETZOLDT, ANGEWAND CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., 1983年, V22 N5, P406-407
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
CA/REGISTRY(STN)