

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

特許第3310301号
(P3310301)

(45) 発行日 平成14年 8 月 5 日 (2002. 8. 5)

(24) 登録日 平成14年 5 月 24 日 (2002. 5. 24)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I
C 0 7 J 3/00		C 0 7 J 3/00
C 0 7 C 41/03		C 0 7 C 41/03
43/184		43/184
401/00		401/00

請求項の数30(全 41 頁)

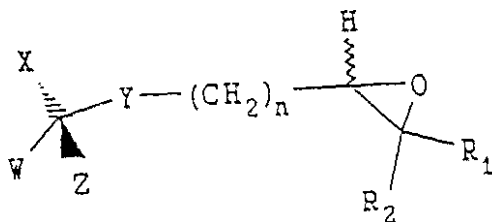
(21) 出願番号	特願平10-512795	(73) 特許権者	999999999 ザ・トラスティーズ・オブ・コロンビア・ユニバーシティ・イン・ザ・シティ・オブ・ニューヨーク アメリカ合衆国ニューヨーク州10027, ニューヨーク, ウエスト・ワンハンドレッドアンドシックスティーンズ・ストリート・アンド・ブロードウェイ
(86) (22) 出願日	平成9年9月3日(1997.9.3)	(73) 特許権者	999999999 中外製薬株式会社 東京都北区浮間5丁目5番1号
(65) 公表番号	特表2000-514463(P2000-514463A)	(74) 代理人	999999999 弁理士 社本 一夫 (外5名)
(43) 公表日	平成12年10月31日(2000.10.31)	審査官	富永 保
(86) 国際出願番号	PCT/US 97/15393		
(87) 国際公開番号	WO 98/09935		
(87) 国際公開日	平成10年3月12日(1998.3.12)		
審査請求日	平成12年3月8日(2000.3.8)		
(31) 優先権主張番号	60/025,361		
(32) 優先日	平成8年9月3日(1996.9.3)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

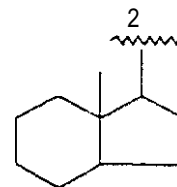
(54) 【発明の名称】 ビタミンDおよびステロイド誘導体の合成用中間体およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

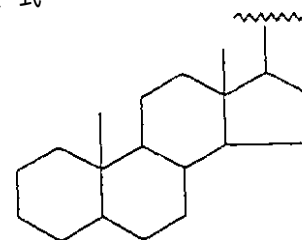
【請求項1】 下記構造を有する化合物の製造方法であつて:



(式中、nは1～5の整数であり;R₁およびR₂は各々独立に、所望により置換されたC1-C6アルキルであり;WおよびXは各々独立に水素またはC1-C6アルキルであり;YはO、SまたはNR₃であり、ここでR₃は水素、C1-C6アルキルまたは保護基であり;そしてZは、式

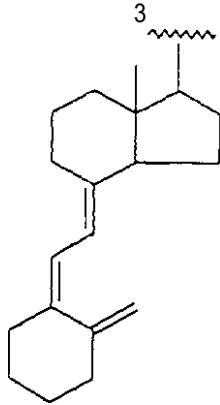


のCD環構造、式



のステロイド環構造、または式

(2)

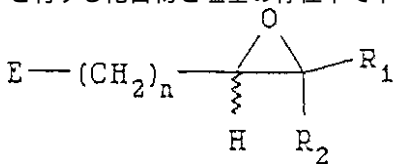


のビタミンD構造であり、Zの構造の各々は、1以上の保護または未保護の置換基および/または1以上の保護基を所望により有していてもよく、Zの構造の環はいずれも1以上の不飽和結合を所望により有していてもよい

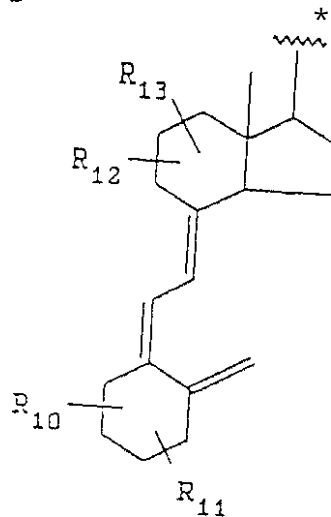
(a) 下記構造：



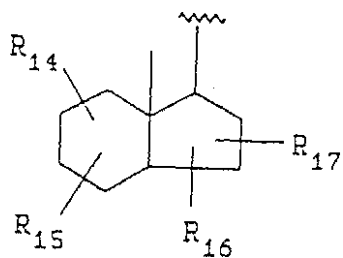
(式中、W、X、YおよびZは上記定義の通りである) を有する化合物を塩基の存在下で下記構造：



または

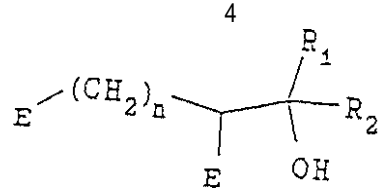


、または



(式中、R4、R5、R8、R9、R10、R11、R12、R13、R14、R

*

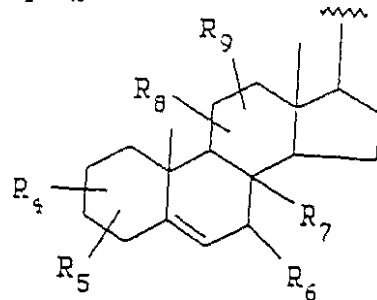


(式中、n、R1およびR2は上記定義の通りであり、そしてEは脱離基である)

を有する化合物と反応させて化合物を製造すること；並びに

10 (b) かくして製造された化合物を回収すること、を含む方法。

【請求項2】Zが



20

15、R16およびR17は各々独立に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキソ、ヒドロキシル、または保護されたヒドロキシルであり；そしてR6およびR7は各々独立に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキソ、ヒドロキシル、保護されたヒドロキシルであるか、または一緒に二重結合を形成する)

50

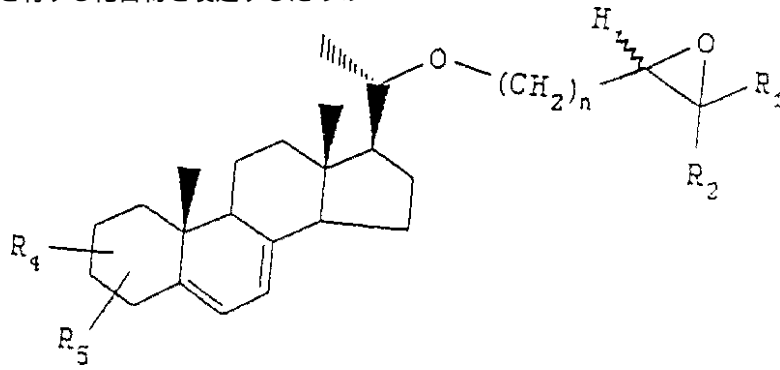
5

6

である請求の範囲第1項記載の方法。

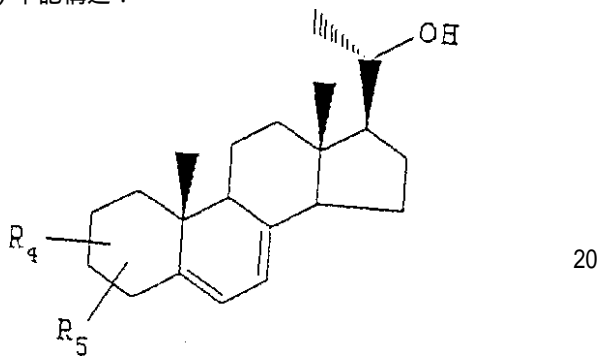
*方法であって:

【請求項3】下記構造を有する化合物を製造するための*

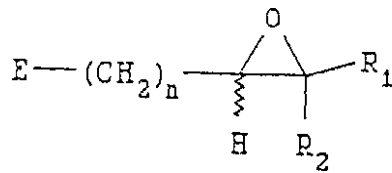


(a)下記構造:

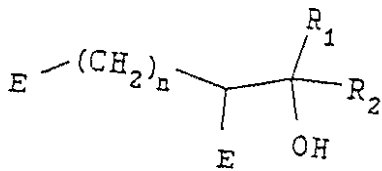
を有する化合物を塩基の存在下で下記構造:



20



または

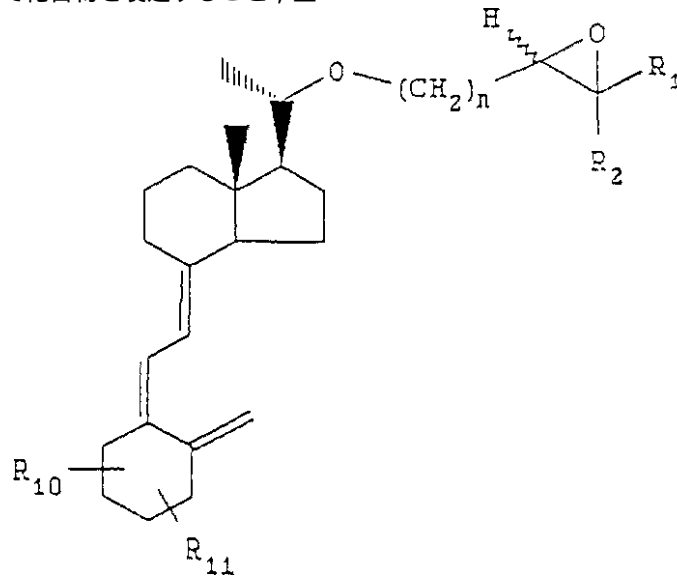


びに

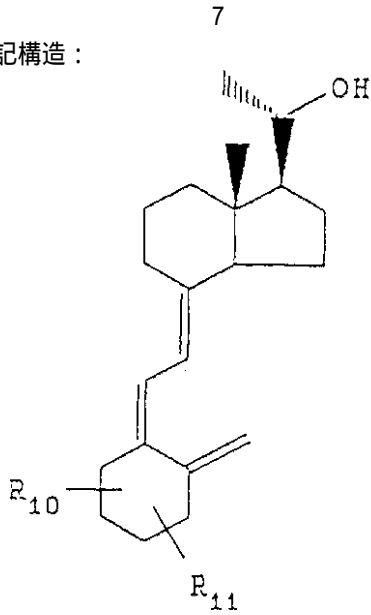
30 (b)かくして製造された化合物を回収すること、を含む、請求の範囲第1項記載の方法。

【請求項4】下記構造を有する化合物を製造するための方法であって:

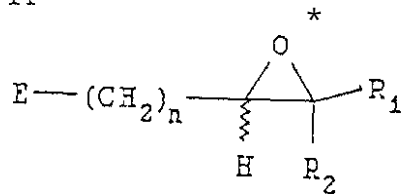
を有する化合物と反応させて化合物を製造すること;並



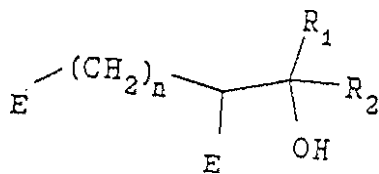
(a) 下記構造：



* を有する化合物を塩基の存在下で下記構造：



または

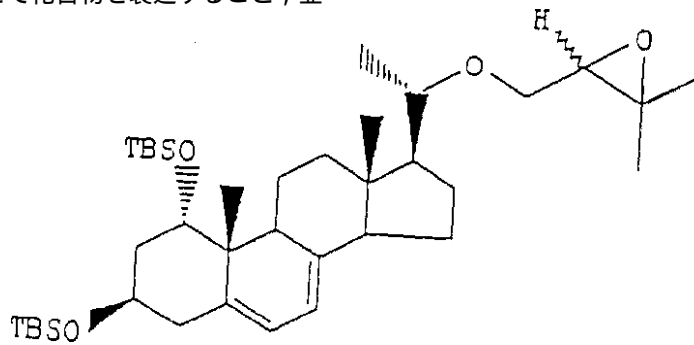


びに

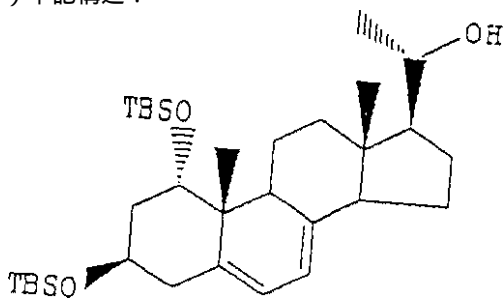
(b) かくして製造された化合物を回収すること、を含む、請求の範囲第 1 項記載の方法。

【請求項 5】 下記構造を有する化合物を製造するための方法であって：

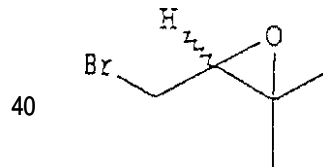
を有する化合物と反応させて化合物を製造すること；並



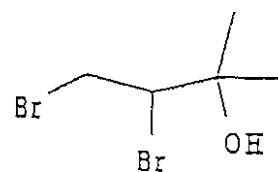
(a) 下記構造：



を有する化合物を塩基の存在下で下記構造：



または



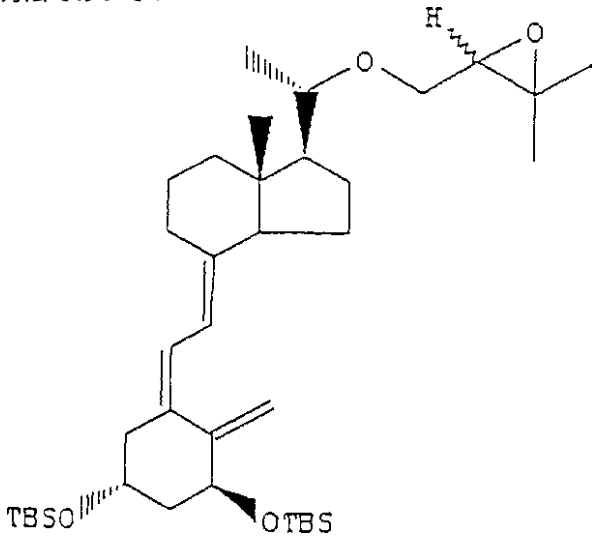
を有する化合物と反応させて化合物を製造すること；並
びに

50 (b) かくして製造された化合物を回収すること、

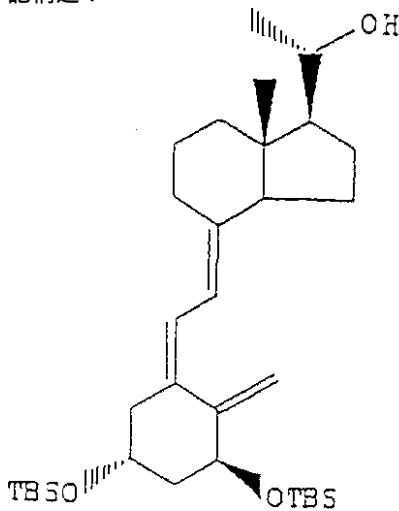
9

を含む、請求の範囲第1項記載の方法。

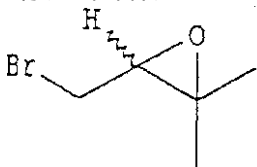
【請求項6】下記構造を有する化合物を製造するための方法であって：



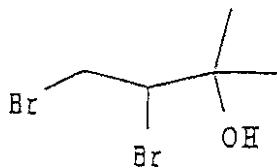
(a) 下記構造：



を有する化合物を塩基の存在下で下記構造：



または



を有する化合物と反応させて化合物を製造すること；並びに

(b) かくして製造された化合物を回収すること、を含む、請求の範囲第1項記載の方法。

【請求項7】化合物の回収が濾過またはクロマトグラフィーを含む、請求の範囲第1項記載の方法。

10

【請求項8】脱離基がハロゲン、メシル、トシル、イミデート、トリフルオロメタンスルホニル、またはフェニルスルホニルである、請求の範囲第1項記載の方法。

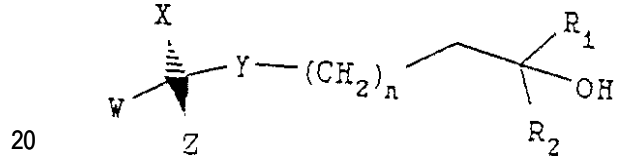
【請求項9】ハロゲンが臭素である、請求の範囲第8項記載の方法。

【請求項10】塩基がアルカリ金属水素化物、アルカリ金属水酸化物、またはアルカリ金属アルコキッドである、請求の範囲第1項記載の方法。

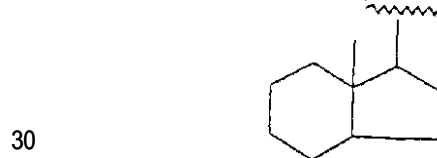
10 【請求項11】アルカリ金属水素化物がNaHまたはKHである、請求の範囲第10項記載の方法。

【請求項12】塩基がNaOR₂₀、KOR₂₀、R₂₀Li、NaN(R₂₁)₂、KN(R₂₁)₂、またはLiN(R₂₁)₂であり；R₂₀はアルキルであり；そしてR₂₁はイソプロピルまたは(CH₃)₃Siである、請求の範囲第1項記載の方法。

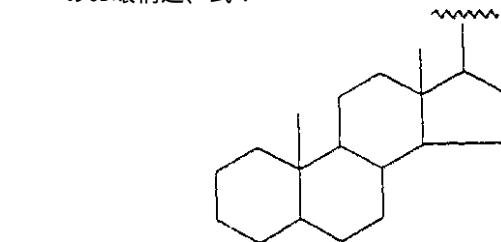
【請求項13】下記構造を有する化合物の製造方法であって：



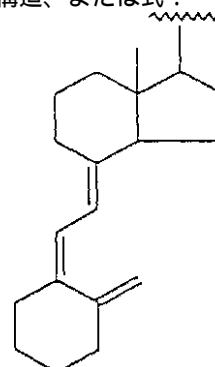
(式中、nは1～5の整数であり；R₁およびR₂は各々独立に、所望により置換されたC1-C6アルキルであり；WおよびXは各々独立に水素またはC1-C6アルキルであり；YはO、SまたはNR₃であり、ここでR₃は水素、C1-C6アルキルまたは保護基であり；そしてZは、式：



のCD環構造、式：



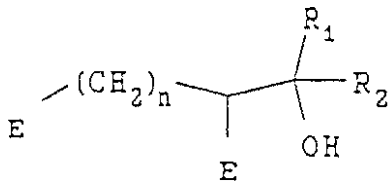
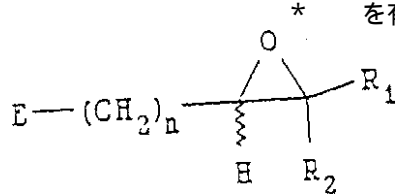
40 のステロイド環構造、または式：



11

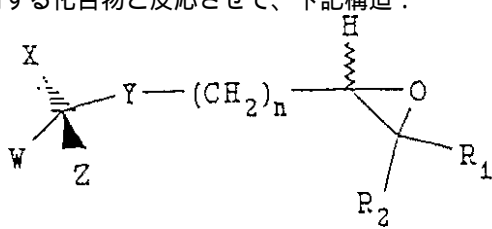
のビタミンD構造であり、Zの構造の各々は、1以上の保護または未保護の置換基および/または1以上の保護基を所望により有していてもよく、Zの構造の環はいつでも1以上の不飽和結合を所望により有していてもよい

(a) 下記構造:

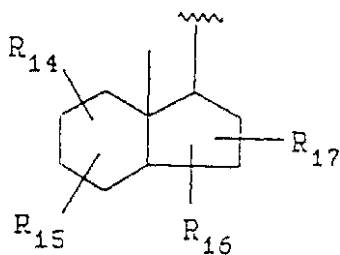
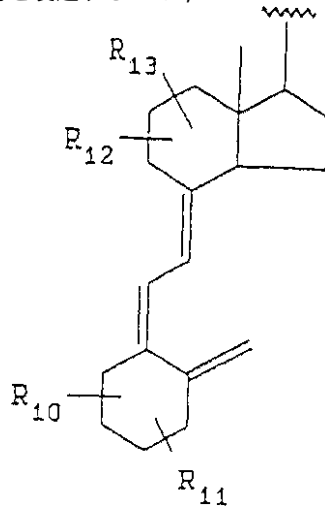


(式中、n、R₁およびR₂は上記定義の通りであり、そしてEは脱離基である)

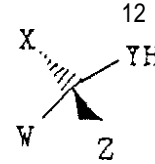
を有する化合物と反応させて、下記構造:



を有するエポキシド化合物を製造すること;



(式中、R₄、R₅、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆およびR₁₇は各々独立に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデ



(式中、W、X、YおよびZは上記定義の通りである)を有する化合物を塩基の存在下で下記構造:

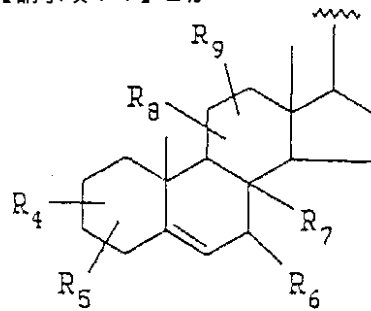
または

(b) そのエポキシド化合物を還元剤で処理して化合物を製造すること;および

(c) かくして製造された化合物を回収すること;を含む方法。

【請求項14】Zが

20

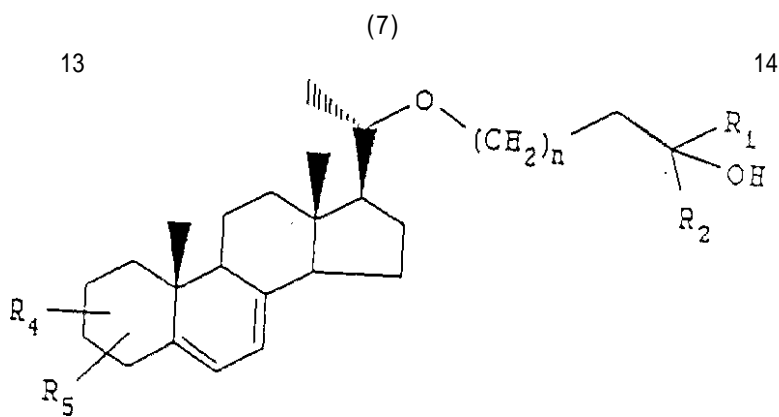


または

ン、カルボニル、オキシ、ヒドロキシル、または保護されたヒドロキシルであり;そしてR₆およびR₇は各々独立に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキシ、ヒドロキシル、保護されたヒドロキシルであるか、または一緒になって二重結合を形成する);

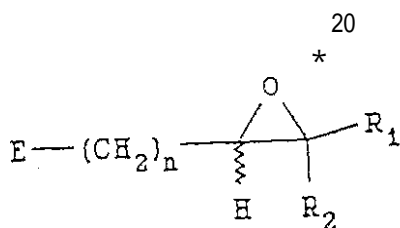
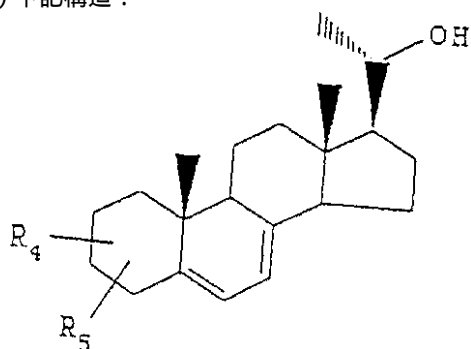
である、請求の範囲第13記載の方法。

【請求項15】下記構造を有する化合物の製造方法であって:

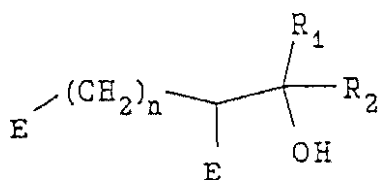


(a) 下記構造：

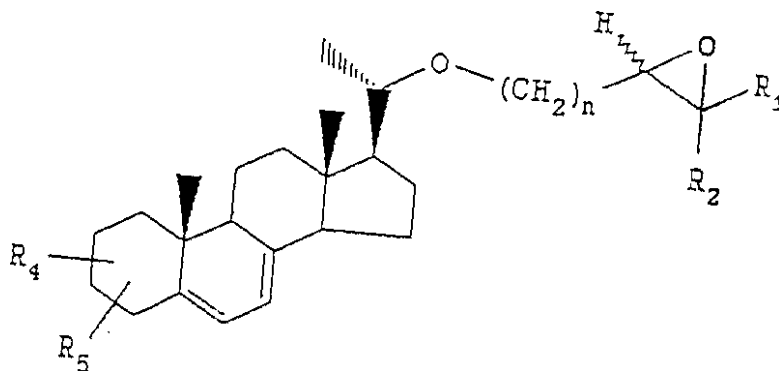
* を有する化合物を塩基の存在下で下記構造：



または

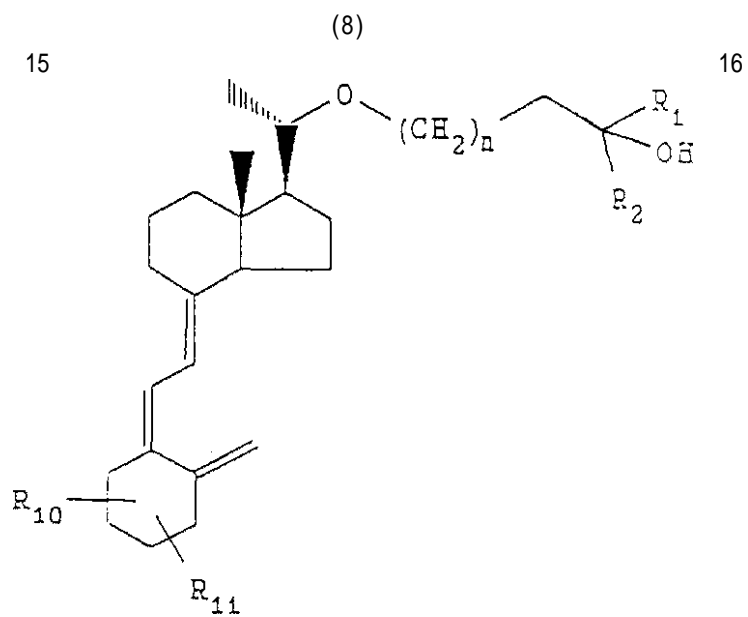


を有する化合物と反応させて、下記構造：



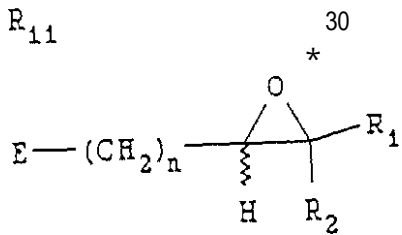
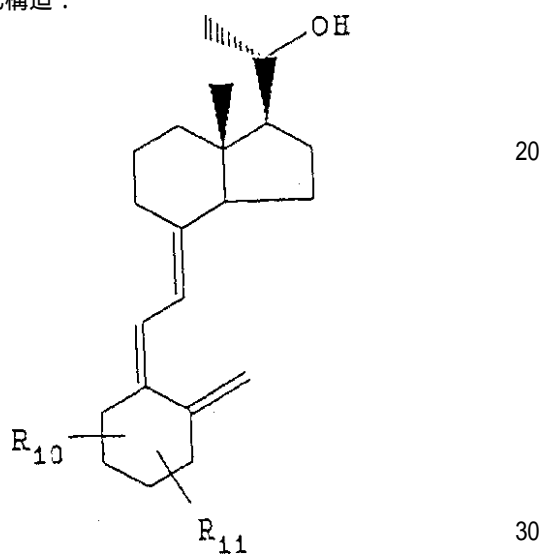
- を有するエポキシド化合物を製造すること；
- (b) そのエポキシド化合物を還元剤で処理して化合物を製造すること；および
- (c) かくして製造された化合物を回収すること；

を含む請求の範囲第13項記載の方法。
【請求項16】 下記構造を有する化合物の製造方法であって：

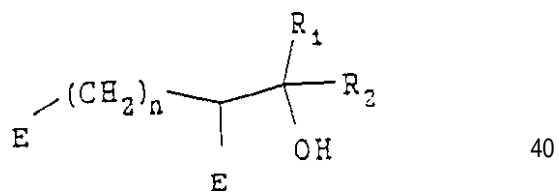


(a) 下記構造:

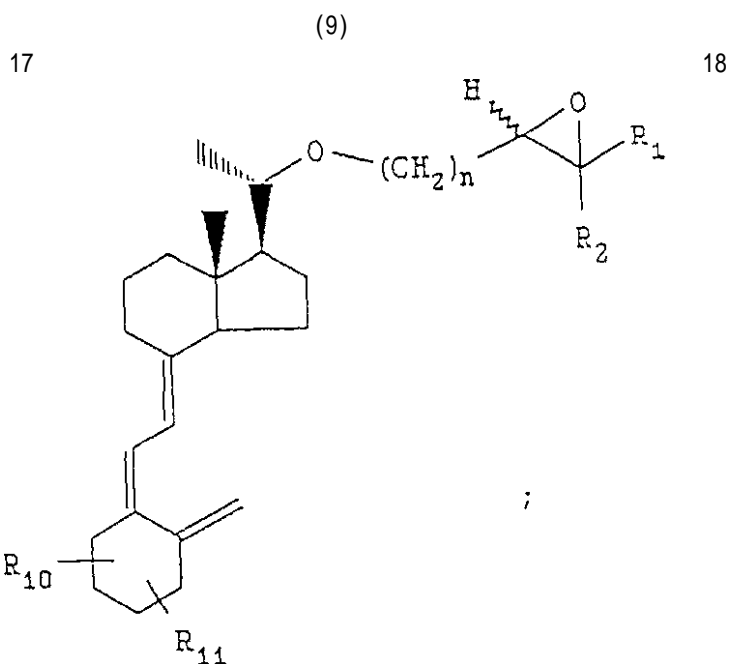
* を有する化合物を塩基の存在下で下記構造:



または

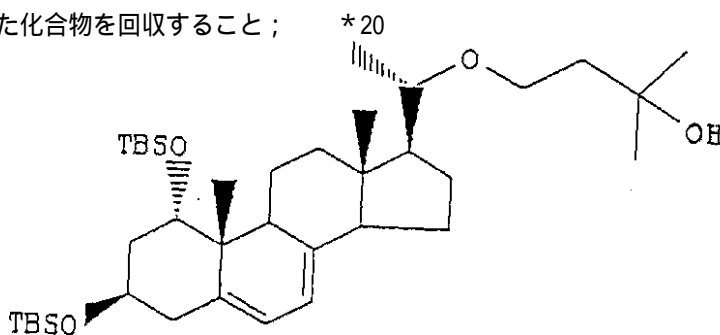


を有する化合物と反応させて、下記構造:

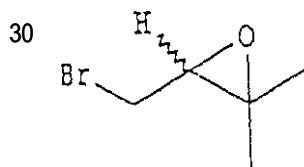
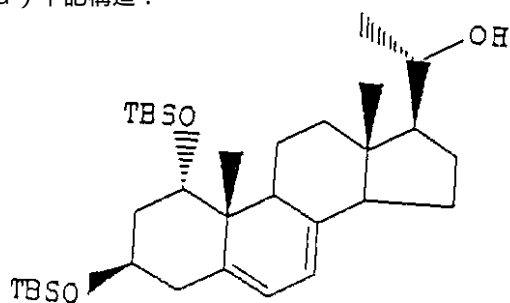


を有するエポキシド化合物を製造すること；
 (b) そのエポキシド化合物を還元剤で処理して化合物を製造すること；および
 (c) かくして製造された化合物を回収すること；

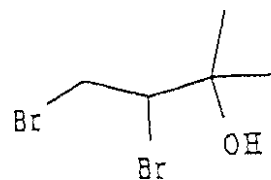
* を含む請求の範囲第13項記載の方法。
 【請求項17】 下記構造を有する化合物の製造方法であつて：



(a) 下記構造：

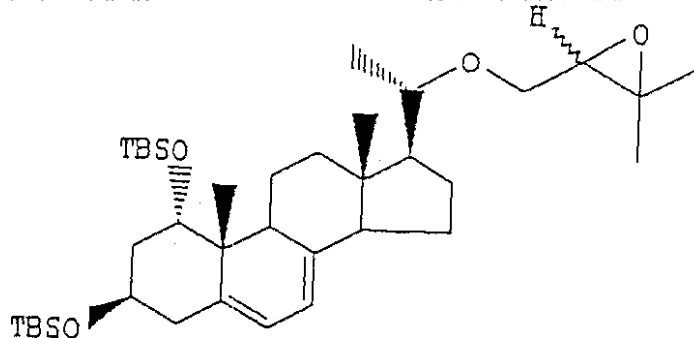


または



を有する化合物を塩基の存在下で下記構造：

40 を有する化合物と反応させて、下記構造：

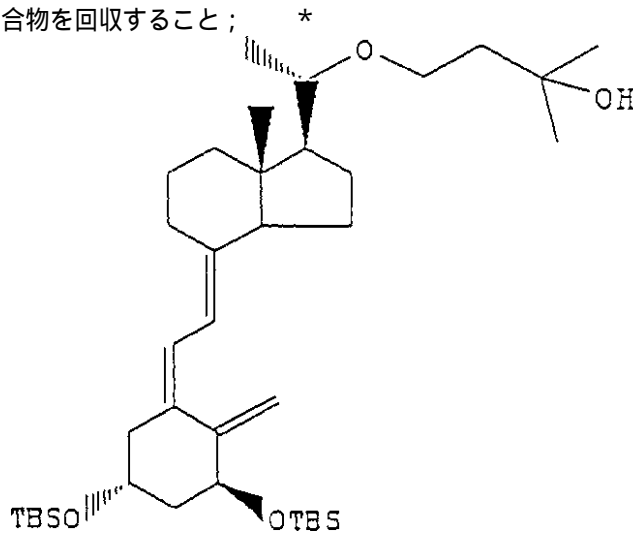


19

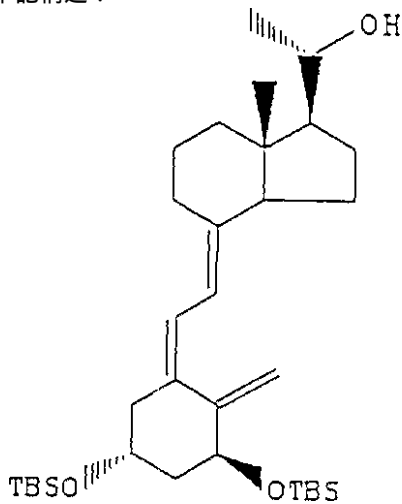
20

を有するエポキシド化合物を製造すること；
 (b) そのエポキシド化合物を還元剤で処理して化合物
 を製造すること；および
 (c) かくして製造された化合物を回収すること；

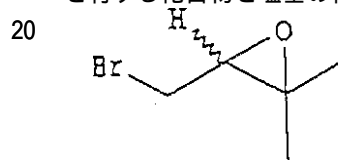
* を含む請求の範囲第13項記載の方法。
 【請求項 18】 下記構造を有する化合物の製造方法であ
 って：



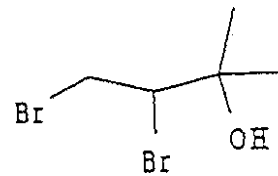
(a) 下記構造：



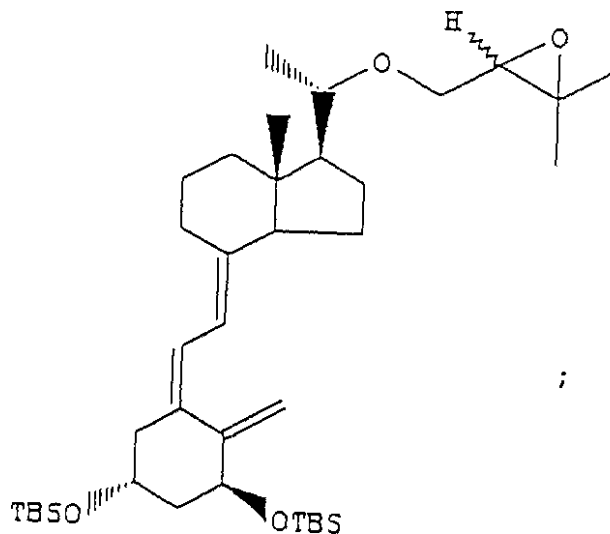
を有する化合物を塩基の存在下で下記構造：



または



30 を有する化合物と反応させて、下記構造：



を有するエポキシド化合物を製造すること；
 (b) そのエポキシド化合物を還元剤で処理して化合物

を製造すること；および
 (c) かくして製造された化合物を回収すること；

50

を含む請求の範囲第13項記載の方法。

【請求項 1 9】化合物の回収が濾過またはクロマトグラフィを含む、請求の範囲第13項記載の方法。

【請求項 2 0】脱離基がハロゲン、メシル、トシル、イミデート、トリフルオロメタンスルホニル、またはフェニルスルホニルである、請求の範囲第13項記載の方法。

【請求項 2 1】ハロゲンが臭素である、請求の範囲第20項記載の方法。

【請求項 2 2】塩基がアルカリ金属水素化物、アルカリ金属水酸化物、またはアルカリ金属アルコキシドである、請求の範囲第13項記載の方法。

【請求項 2 3】アルカリ金属水素化物がNaHまたはKHである、請求の範囲第22項記載の方法。

【請求項 2 4】塩基がNaOR₂₀、KOR₂₀、R₂₀Li、NaN(R₂₁)₂、KN(R₂₁)₂、またはLiN(R₂₁)₂であり；R₂₀はアルキルであり；そしてR₂₁はイソプロピルまたは(CH₃)₃Siである、請求の範囲第13項記載の方法。

【請求項 2 5】還元剤が、LiAlH₄、Li(s-Bu)₃BH、またはLiEt₃BHである、請求の範囲第13項記載の方法。

【請求項 2 6】上記工程 (b) が工程 (a) の反応生成物から工程 (a) で生成したエポキシド化合物を分離することなく行われる、請求の範囲第13項記載の方法。

【請求項 2 7】上記工程 (a) および (b) が溶媒としてのテトラヒドロフランの存在中で行われる、請求の範囲第26項記載の方法。

【請求項 2 8】上記還元剤が、リチウムトリ-sec-ブチルポロハイドライド、カリウムトリ-sec-ブチルポロハイドライド、リチウムトリエチルポロハイドライド、およびリチウム9-BBNハイドライドから成る群から選択される、請求の範囲第27項記載の方法。

【請求項 2 9】n = 1である、請求の範囲第1項記載の方法。

【請求項 3 0】n = 1である、請求の範囲第13項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

本出願を通じて、各種刊行物が引用される。これらの刊行物の開示はその全てが、本発明が属する技術の水準を十分に記載するために本出願中に引用により取り込まれる。

発明の背景

ビタミンDおよびその誘導体は、重要な生理学的機能を有する。例えば、1,25-ジヒドロキシビタミンD₃は、カルシウム代謝調節活性、増殖阻害活性、腫瘍細胞等の細胞に対する分化誘導活性、および免疫調節活性などの広範な生理学的機能を示す。しかし、ビタミンD₃誘導体は高カルシウム血症などの望ましくない副作用を示す。

特定の疾患の治療における効果を保持する一方で付随する副作用を減少させるために、新規ビタミンD誘導体が開発されている。

例えば、日本特許公開公報昭和61-267550号(1986年11月27日発行)は、免疫調節活性と腫瘍細胞に対する分化誘導活性を示す9,10-セコ-5,7,10(19)-プレグナトリエン誘導体を開示している。さらに、日本特許公開公報昭和61-267550号(1986年11月27日発行)は、最終産物を製造するための2種類の方法も開示しており、一方は出発物質としてプレグネノロンを使用する方法で、他方はデヒドロエピアンドロステロンを使用する方法である。

1,25-ジヒドロキシ-22-オキサビタミンD₃(OCT)、即ち、1,25-ジヒドロキシビタミンD₃の22-オキサアナログ体は、強力なインビトロ分化誘導活性を有する一方、低いインビボカルシウム上昇作用(calcemic liability)を有する。OCTは、続発性上皮小体機能亢進症および幹癬の治療の候補として臨床的に試験されている。

日本特許公開公報平成6-072994(1994年3月15日発行)は、22-オキサコレカルシフェール誘導体およびその製造方法を開示している。この公報は、20位に水酸基を有するプレグネン誘導体をジアルキルアクリルアミド化合物と反応させてエーテル化合物を得て、次いで得られたエーテル化合物を有機金属化合物と反応させて所望の化合物を得ることを含む、オキサコレカルシフェール誘導体の製造方法を開示している。

日本特許公開公報平成6-080626号(1994年3月22日発行)は、22-オキサビタミンD誘導体を開示している。この公報はまた、出発物質としての1,3-ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-プレグネ-5,7-ジエン-20(S又はR)-オールを塩基の存在下でエポキシドと反応させて20位からエーテル結合を有する化合物を得ることを含む方法を開示している。

さらに、日本特許公開公報平成6-256300号(1994年9月13日発行)およびKubodera他(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,4(5):753-756,1994)は、1,3-ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-プレグナ-5,7-ジエン-20(S)-オールを4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-3-メチル-2-ブテン-1-プロミドと反応させてエーテル化合物を得て、それを脱保護し、そして脱保護されたエーテル化合物をシャープレス酸化することを含む、エポキシ化合物を立体特異的に製造する方法を開示している。しかし、上記方法は、ステロイド基の側鎖にエーテル結合およびエポキシ基を導入するのに1工程より多くの工程を必要とし、従って所望の化合物の収率が低くなる。

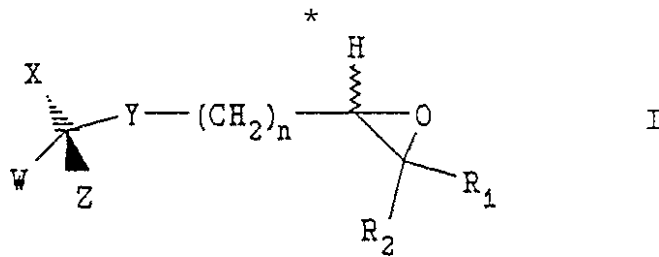
さらに、上記文献のいずれにも、アルコール化合物を末端に脱離基を有するエポキシ炭化水素化合物と反応させて、それによりエーテル結合を形成する合成方法は開示されていない。また、上記文献には、側鎖にエーテル結合およびエポキシ基を有するピシクロ[4.3.0]ナン構造(本明細書中以下においてCD環構造と称する)、

23

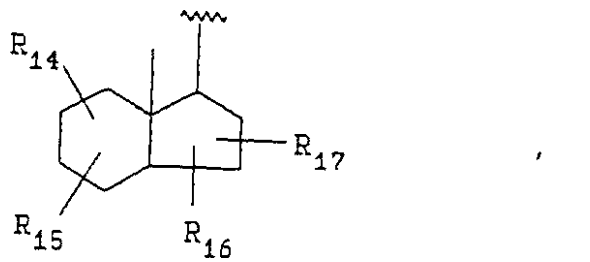
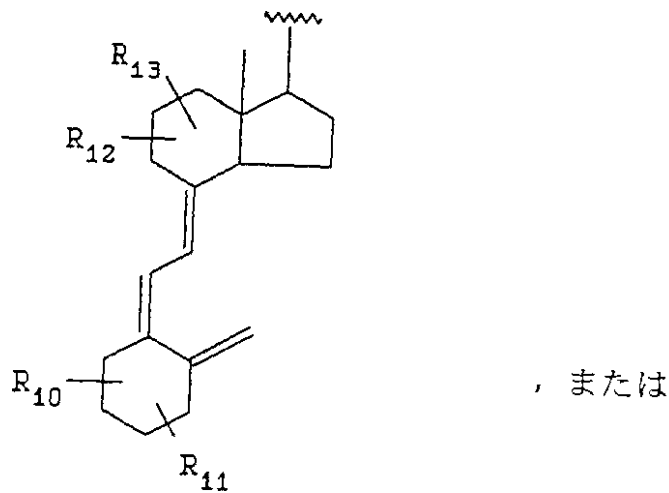
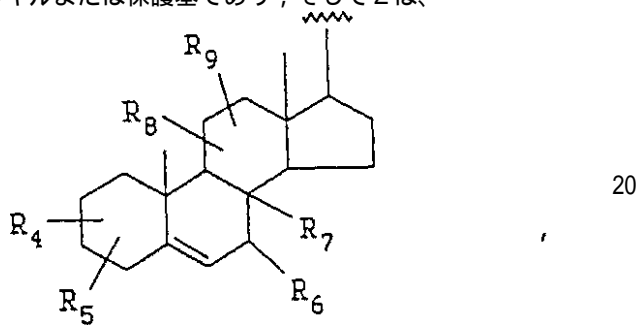
24

ステロイド構造またはビタミンD構造は開示されていない。
 発明の概要

* 本発明は、以下の式 I の構造を有する化合物の製造方法であって：



(式中、nは1～5の整数であり；R₁およびR₂は各々独立に、所望により置換されたC1 - C6アルキルであり；WおよびXは各々独立に水素またはC1 - C6アルキルであり；YはO、SまたはNR₃であり、ここでR₃は水素、C1 - C6アルキルまたは保護基であり；そしてZは、



40 ン、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキソ、ヒドロキシル、保護されたヒドロキシルであるか、または一緒になって二重結合を形成する)；

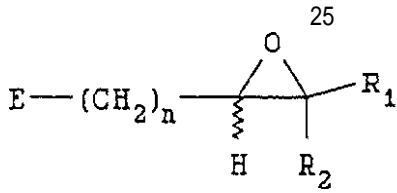
(a) 以下の式 IV:



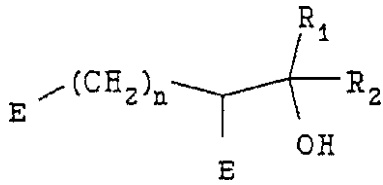
(式中、W、X、YおよびZは上記定義の通りである) を有する化合物を塩基の存在下で以下の式 V または V' :

であり、R₄、R₅、R₆、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆ およびR₁₇ は各々独立に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキソ、ヒドロキシル、または保護されたヒドロキシルであり；そしてR₆ およびR₇ は各々独立に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミ

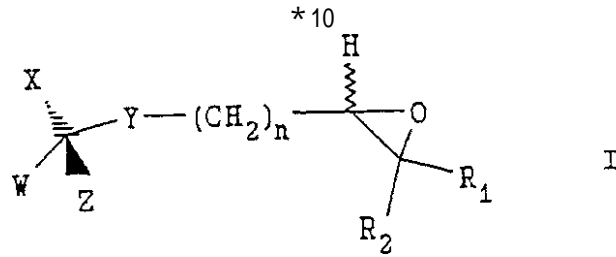
50



V

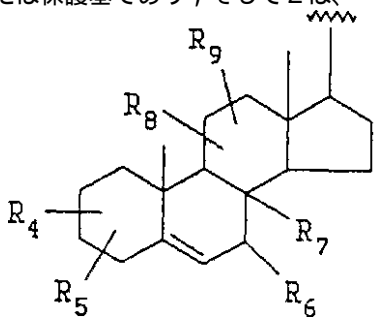


V'

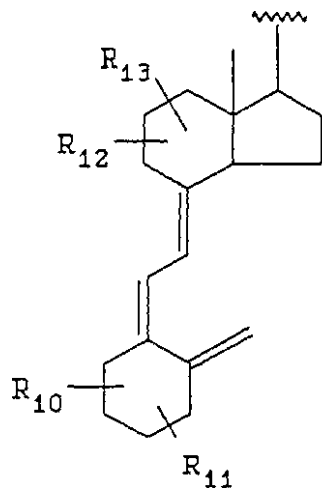


I

(式中、 n は1～5の整数であり; R_1 および R_2 は各々独立に、所望により置換されたC1 - C6アルキルであり; W および X は各々独立に水素またはC1 - C6アルキルであり; Y はO、Sまたは NR_3 であり、ここで R_3 は水素、C1 - C6アルキルまたは保護基であり;そして Z は、

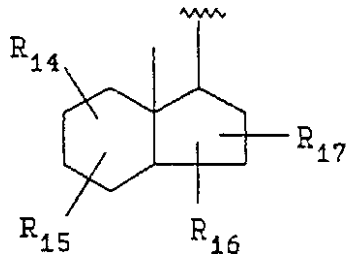


30



, または

27

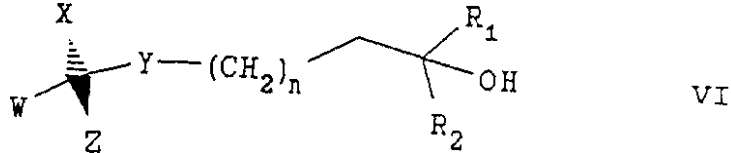


であり、R₄、R₅、R₆、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆ およびR₁₇ は各々独立に水素、置換または未置換*

28

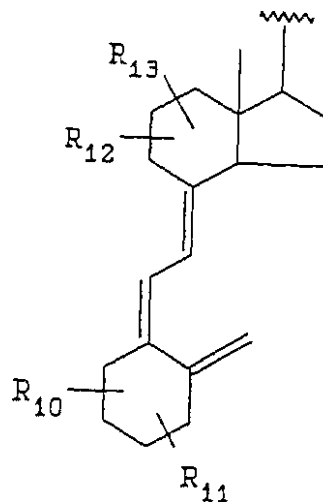
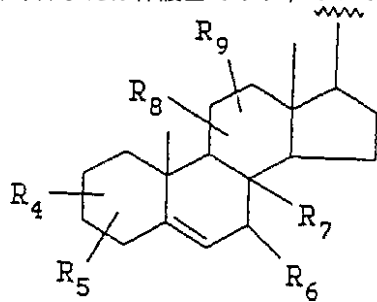
*の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキソ、ヒドロキシル、または保護されたヒドロキシルであり；そしてR₆およびR₇は各々独立に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキソ、ヒドロキシル、保護されたヒドロキシルであるか、または一緒になって二重結合を形成する)

本発明はさらに、以下の式VIの構造を有する化合物の製造方法であって：

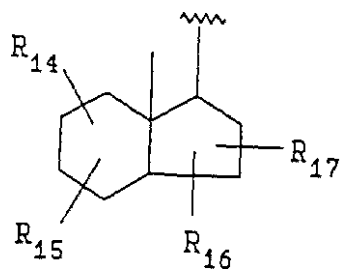


(式中、nは1～5の整数であり；R₁およびR₂は各々独立に、所望により置換されたC1 - C6アルキルであり；WおよびXは各々独立に水素またはC1 - C6アルキルであり；YはO、SまたはNR₃であり、ここでR₃は水素、C1 - C6アルキルまたは保護基であり；そしてZは、

20



、または

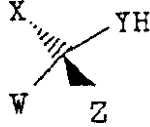


であり、R₄、R₅、R₆、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆ およびR₁₇ は各々独立に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキソ、ヒドロキシル、または保護されたヒドロキシルであり；そしてR₆およびR₇は各々独立に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキソ、ヒドロキシル、保護されたヒドロキシルであるか、または

29

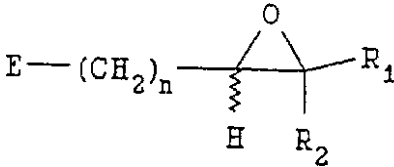
一緒になって二重結合を形成する) ;

(a) 以下の式IV:

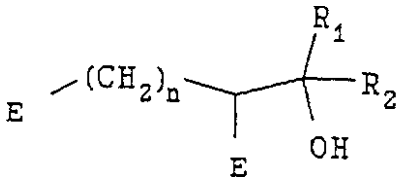


IV

(式中、W、X、YおよびZは上記定義の通りである)
を有する化合物を塩基の存在下で以下の式Vまたは式V' :



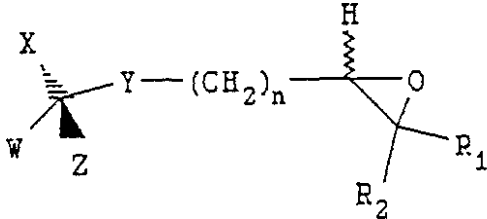
V



V'

(式中、n、R₁ およびR₂は上記定義の通りであり、そしてEは脱離基である)

の構造を有する化合物と反応させて式I:



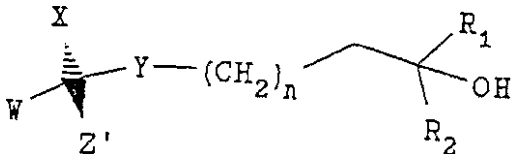
I;

の構造を有するエポキシド化合物を製造すること ;

(b) そのエポキシド化合物を還元剤で処理して式VIの化合物を製造すること ; および

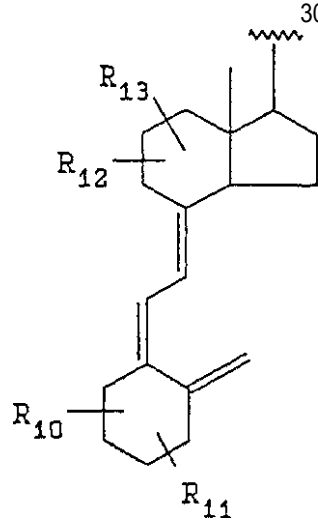
(c) かくして製造された化合物を回収すること ;
を含む方法を提供する。

本発明はさらに、以下の構造を有する化合物の製造方法であって :



(式中、nは1 ~ 5の整数であり ; R₁ およびR₂ は各々独立に、所望により置換されたC1 - C6アルキルであり ; WおよびXは各々独立に水素またはC1 - C6アルキルであり ; YはO、SまたはNR₃であり、ここでR₃は水素、C1 - C6アルキルまたは保護基であり ; そしてZ'は、1以上の保護された未保護の置換基および / または1以上の保護基を所望により有するビタミンD構造であり、ここでZ'は好ましくは :

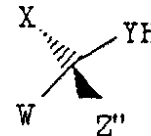
30



10

であり、R₁₀、R₁₁、R₁₂ およびR₁₃ は各々独立に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキソ、ヒドロキシル、または保護されたヒドロキシルである) ;

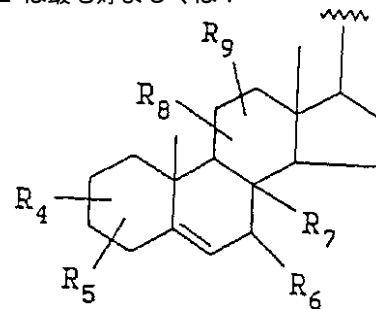
(a) 下記構造 :



20

(式中、W、XおよびYは上記定義の通りであり、そしてZ''は、1以上の保護または未保護の置換基および / または1以上の保護基を所望により有するステロイド構造を示し、Z''は最も好ましくは :

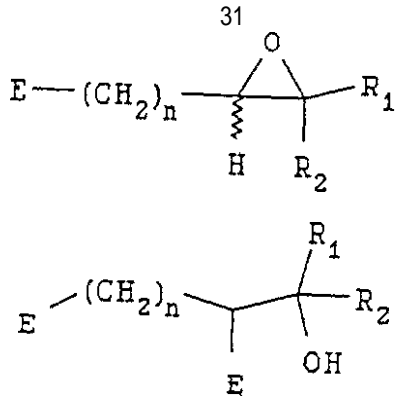
30



40

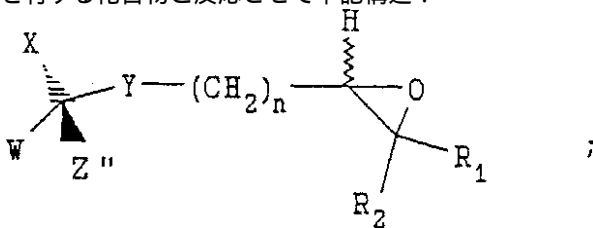
であり、ここでR₄、R₅、R₆、およびR₉は各々独立に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキソ、ヒドロキシル、または保護されたヒドロキシルであり ; そしてR₆ およびR₇ は各々独立に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキソ、ヒドロキシル、保護されたヒドロキシルであるか、または一緒になって二重結合を形成する) ;

を有する化合物を塩基の存在下で下記構造 :



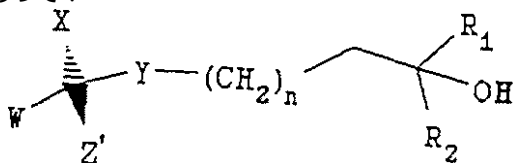
(式中、n、R₁ および R₂ は上記定義の通りであり、そして E は脱離基である)

を有する化合物と反応させて下記構造：



- を有するエポキシド化合物を製造すること；
- (b) かくして得られたエポキシド化合物を還元剤で処理して還元された化合物VIを製造すること；
- (c) かくして得られた還元されたステロイド化合物を、Z''のステロイド構造をZ'のビタミンD構造に転換させるような条件下で紫外線照射および熱異性化に付すること；および
- (d) かくして製造された化合物を回収すること；を含む方法を提供する。

本発明はさらに、下記構造を有する化合物の製造方法であって：



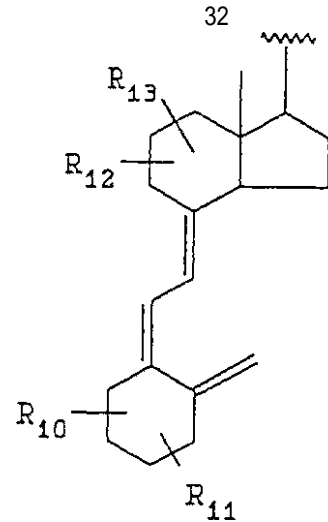
(式中、nは1～5の整数であり；R₁ および R₂ は各々独立に、所望により置換されたC1 - C6アルキルであり；WおよびXは各々独立に水素またはC1 - C6アルキルであり；YはO、SまたはNR₃であり、ここでR₃は水素、C1 - C6アルキルまたは保護基であり；そしてZ'は、1以上の保護または未保護の置換基および/または1以上の保護基を所望により有するビタミンD構造であり、ここでZ'は好ましくは：

10

20

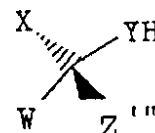
30

40

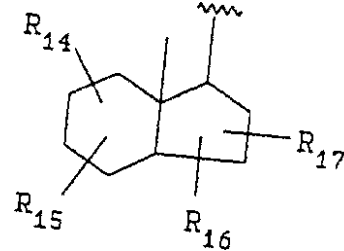


であり、R₁₀、R₁₁、R₁₂ および R₁₃ は各々独立に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキソ、ヒドロキシル、または保護されたヒドロキシルである)；

(a) 下記構造：

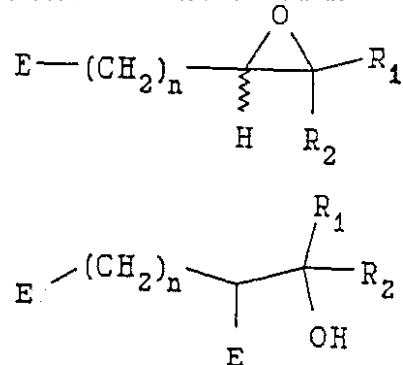


(式中、W、XおよびYは上記定義の通りであり、そしてZ'''は、1以上の保護または未保護の置換基および/または1以上の保護基を所望により有するCD環構造を示し、Z'''は最も好ましくは：



であり、ここでR₁₄、R₁₅、R₁₆、およびR₁₇ は各々独立に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキソ、ヒドロキシル、または保護されたヒドロキシルである)

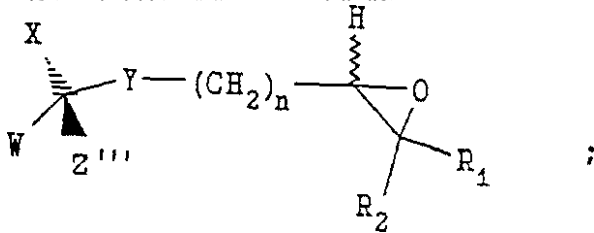
を有する化合物を塩基の存在下で下記構造：



50 (式中、n、R₁ および R₂ は上記定義の通りであり、そし

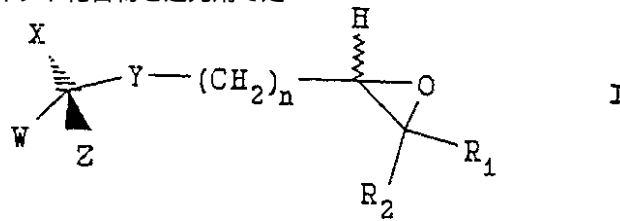
てEは脱離基である)

を有する化合物と反応させて下記構造:

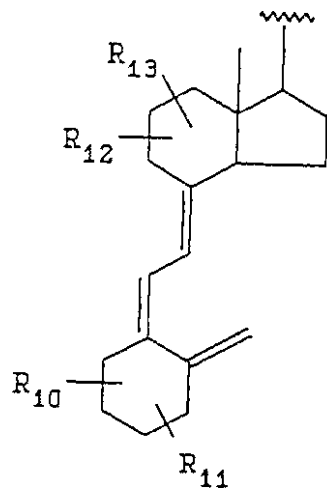
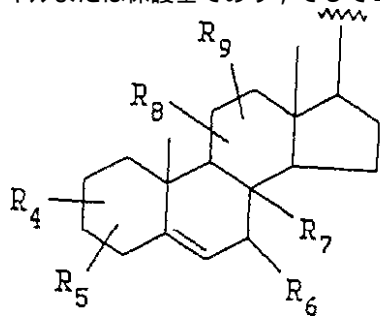


を有するエポキシド化合物を製造すること;

(b) かくして得られたエポキシド化合物を還元剤で処*



(式中、nは1~5の整数であり;R₁およびR₂は各々独立に、所望により置換されたC1-C6アルキルであり;WおよびXは各々独立に水素またはC1-C6アルキルであり;YはO、SまたはNR₃であり、ここでR₃は水素、C1-C6アルキルまたは保護基であり;そしてZは、



または

* 理して還元された化合物を製造すること;

(c) かくして得られた還元されたCD環化合物をビタミンDの環構造を製造できる構築ブロックとZ'''のCD環構造をZ'のビタミンD構造に転換させるような条件下で反応させること;および

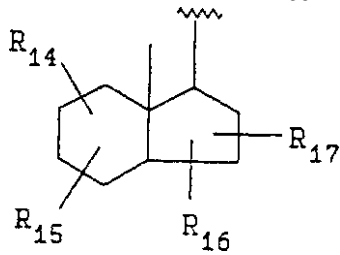
(d) かくして製造された化合物を回収すること;を含む方法を提供する。

発明の詳細な説明

本発明は、下記構造を有する化合物の製造方法であっ

10 て:

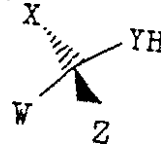
35



であり、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} および R_{17} は各々独立に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキシ、ヒドロキシル、または保護されたヒドロキシルであり；そして R_6 および R_7 は各々独立*

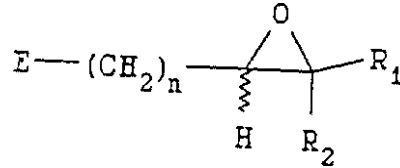
* に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキシ、ヒドロキシル、保護されたヒドロキシルであるか、または一緒になって二重結合を形成する)；

(a) 下記構造：

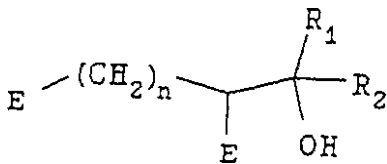


IV

(式中、 W 、 X 、 Y および Z は上記定義の通りである) を有する化合物を塩基の存在下で下記構造：



V または



V'

(式中、 n 、 R_1 および R_2 は上記定義の通りであり、そして E は脱離基である)

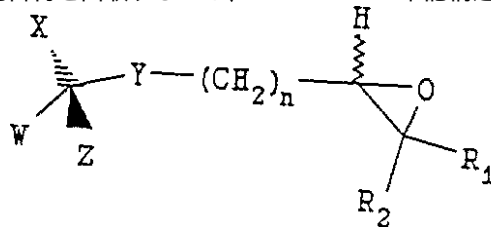
を有する化合物と反応させて化合物を製造すること；並びに

(b) かくして製造された化合物を回収すること、

を含む方法を提供する。

本明細書で使用する「脱離基」という用語は、上記定義した - YH 基と反応して HE を脱離して - Y - 結合を形成することができる基を意味する。脱離基の例としては、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素などのハロゲン原子、トシル基、メシル基、トリフルオロメタンスルホニル基、メタンスルホニルオキシ基、*p*-トルエンズルホニルオキシ基、およびイミデート基が挙げられ、ハロゲン原子が好ましく、臭素原子が特に好ましい。

下記構造：

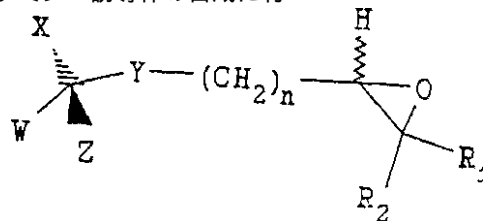


VI

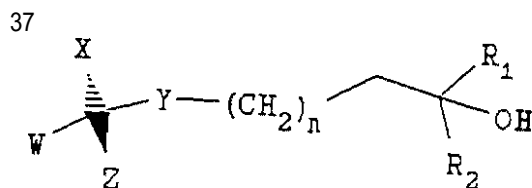
を有する化合物の製造方法は新規であり、細胞に対する分化誘導活性および増殖阻害活性などの多様な生理学的活性を有することができるビタミン D 誘導体の合成に有

用である。

本発明はまた、下記構造：



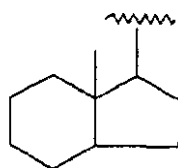
、または



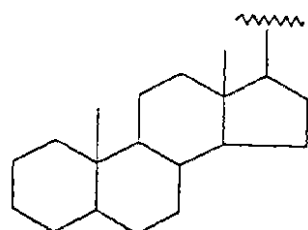
(式中、ZはCD環構造、ステロイド構造またはビタミンD構造を示し、これらは各々、1以上の保護または未保護の置換基および/または1以上の保護基を所望により有していてもよい)

を有する化合物を提供する。本発明に関するCD環構造、ステロイド構造およびビタミンD構造は各々、特に下記する構造を意味し、これらの環は何れも1以上の不飽和結合を所望により有していてもよい。ステロイド構造においては、1個または2個の不飽和結合を有するものが好ましく、5-エンステロイド化合物、5,7-ジエンステロイド化合物、またはそれらの保護された化合物が特に好ましい。

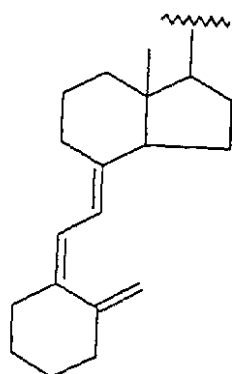
CD環：



ステロイド構造：



ビタミンD構造：



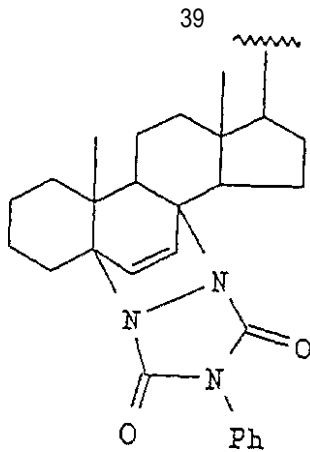
CD構造、ステロイド構造、またはビタミンD構造であるZ上の置換基は特に限定されず、水酸基、置換または未置換の低級アルキルオキシ基、置換または未置換のアミノ基、置換または未置換のアルキル基、置換または未

置換のアルキリデン基、カルボニル基およびオキソ基(=O)などを例示することができ、水酸基が好ましい。これらの置換基は保護されていてもよい。有用な保護基は特に限定されないが、アシル基、置換シリル基および置換または未置換アルキル基を挙げることができ、アシル基および置換シリル基が好ましい。アシル基の例としては、アセチル基、ベンゾイル基、置換アセチル基および置換ベンゾイル基、並びにカーボネート型およびカルバメート型のものが挙げられ、アセチル基が好ましい。アセチル基およびベンゾイル基上の置換基の例としては、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基およびアリール基が挙げられ、フッ素原子、塩素原子、メチル基、フェニル基およびエチリデン基が好ましい。置換されたアセチル基の好ましい例としては、クロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ピバロイル基およびクロトノイル基が挙げられる。置換ベンゾイル基の好ましい例としては、p-フェニルベンゾイル基および2,4,6-トリメチルベンゾイル基が挙げられる。置換シリル基の例としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル(TBS)基およびtert-ブチルジフェニルシリル基が挙げられ、tert-ブチルジメチルシリル(TBS)基が好ましい。置換または未置換のアルキル基の例としては、メチル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、tert-ブチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基、p-メトキシベンジルオキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、tert-ブチル基、アリル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、およびo-またはp-ニトロベンジル基が挙げられる。

ステロイド構造における不飽和結合のための保護基の例としては、4-フェニル-1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオンおよびマレイン酸ジエチルが挙げられる。そのような保護基を有する付加物の例は以下のものである：

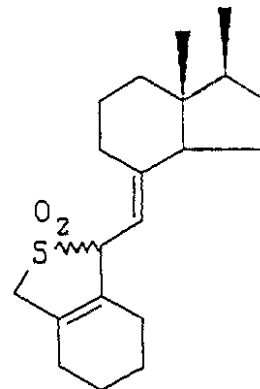
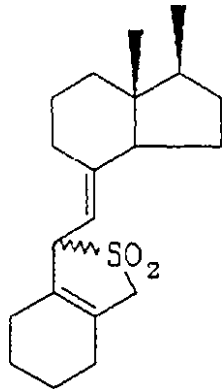
40

50



10

*



本発明による式 I、V、V' および VI において、 R_1 および R_2 は、同一でも異なってもよく、各々置換された未置換の低級アルキル基を示し、未置換の低級アルキル基が好ましい。 R_1 および R_2 の定義において、低級アルキル基とは、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキル基を意味する。低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基が挙げられ、メチル基およびエチル基が特に好ましい。 R_1 および R_2 の定義において、置換されたアルキル基上の置換基の例としては水酸基およびアミノ基を例示することができ、水酸基が好ましい。

本発明による式 I、IV および VI において、W および X は、同一でも異なってもよく、各々水素原子または直鎖または分枝の低級アルキル基を示す。好ましくは、W および X の一方はアルキル基、最も好ましくはメチル基であり、他方は水素原子である。特に好ましくは、W

本発明による式 I、IV および VI において、Y は O、S または NR_3 を示し、ここで R_3 は水素原子または保護基を示す。 R_3 における保護基の例としては、置換または未置

40
* さらに、ビタミン D 構造は SO_2 の付加によって保護されていてもよい。そのような保護されたビタミン D 構造の例を下記に示す：

30

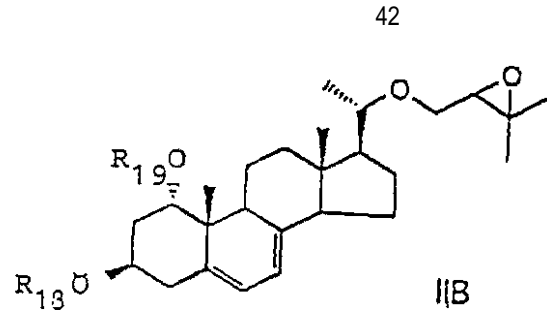
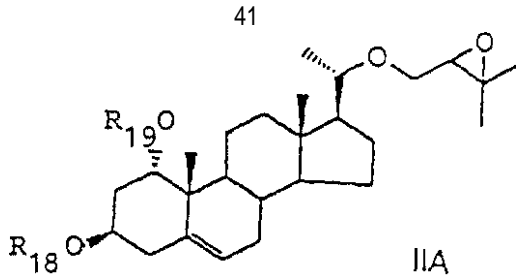
40

換のカルバメート基、置換または未置換のアミド基および置換または未置換のアルキル基が挙げられ、アルキルは好ましくは C1 - C6 アルキルであり、メチルカルバメート基、エチルカルバメート基、トリクロロエチルカルバメート基、*t*-ブチルカルバメート基、ベンジルカルバメート基、アセトアミド基、トリフルオロアセトアミド基、メチル基およびベンジル基が好ましい。Y は好ましくは O または S であり、O が特に好ましい。

本発明による式 I、V、V' および VI において、n は 1、2、3 または 4 であり、好ましくは 1 または 2 であり、特に好ましくは 1 である。好ましくは、n が 1 であり、 R_1 および R_2 の一方がメチル基である場合、他方はヒドロキシメチル基ではない。

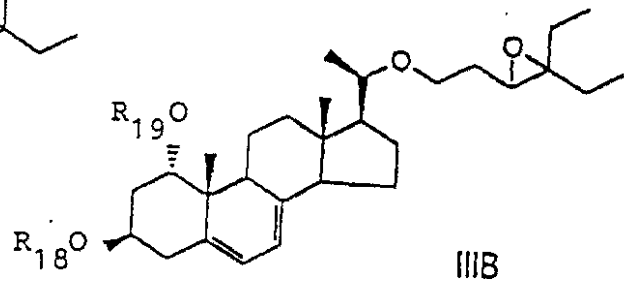
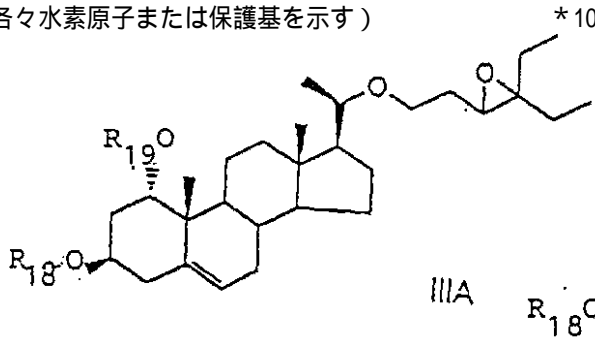
本発明による式 I で表される化合物の特に好ましい態様は、式 I において、 R_1 および R_2 は同一であり、各々メチル基またはエチル基を示し、W および X は異なり、各々水素原子またはメチル基を示し、Y は O を示し、そして n は 1 または 2 を示すものである。

本発明による式 I で表される化合物のより好ましい例は、以下の式 II A および II B:



(式中、R₁₈ およびR₁₉ は、同一でも異なってもよく、各々水素原子または保護基を示す)

* または以下の式III AおよびIII B:

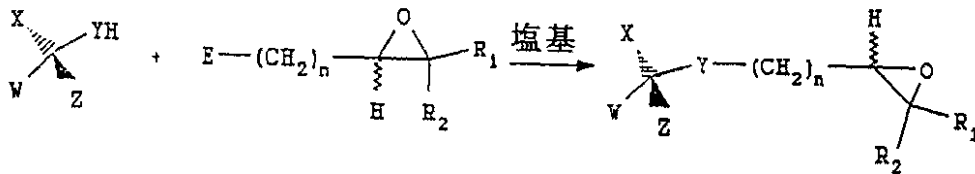


(式中、R₁₈ およびR₁₉ は、同一でも異なってもよく、各々水素原子または保護基を示す) で表される。

20 は、上記式II AおよびII Bで表される。

式Iの化合物の製造について本明細書に開示した反応の概略を以下の反応図Aに示す。

本発明による式Iで表される化合物の最も好ましい例 反応図A :



本発明による上記方法で出発化合物として使用される化合物の幾つかは、公知化合物である。例えば、「Y」がOである場合、以下のものを出発化合物として使用することができる：日本特許公開公報昭和61-267550号（1986年11月27日発行）に記載された1,3-ビス（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-プレグナ-5,7-ジエン-20(S)-オール；日本特許公開公報昭和61-267550号（1986年11月27日発行）および国際特許公開公報W090-09991（1990年9月7日）およびW090/09992（1990年9月7日）に記載された所望により水酸基が保護されている9,10-セコ-5,7,10(19)-プレグナトリエン-1,3,20-トリオール；J.Org.Chem., 57, 3173（1992）に記載されたオクタヒドロ-4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-7-メチル-1H-インデン-1-オール；並びにJ.Am.Chem.Soc., 104, 2945（1982）に記載されたオクタヒドロ-4-(アセチルオキシ)-7-メチル-1H-インデン-1-オール。

「Y」がSである場合、20位にチオール基(-SH-基)を有する出発化合物(式IV)を20位に水酸基を有す

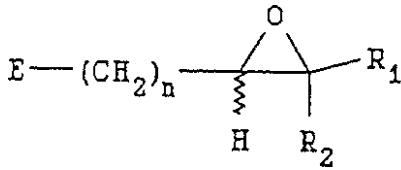
る上記化合物の代わりに使用することができる。そのような化合物は、例えば、先に記載された方法（Journal of the American Chemical Society, 102:10 [1980] pp. 3577 - 3583）に従ってケトン化合物をチオール化合物に転換することによって得ることができる。より具体的には、ケトン化合物を触媒の存在下で1当量の1,2-エタンジチオールと反応させて対応するエチレンチオエタール化合物を製造し、次いでかくして得られたエチレンチオエタール化合物を3~4当量のn-ブチルリチウムと反応させて対応するチオール化合物を産生させる。あるいは、そのようなチオール化合物は、国際特許公開公報W094/14766（1994年7月7日）に記載された方法に従って20位にアルデヒド基または保護された水酸基を有する化合物から合成することができる。

さらに、「Y」がNR₃（ここでR₃は水素原子または保護基を示す）である出発化合物もまた公知であり、開示されている（Chem.Pharm.Bull. Vol. 32, pp. 1416 - 1422 [1984]）。

50 本発明による上記方法で反応物質として使用される下

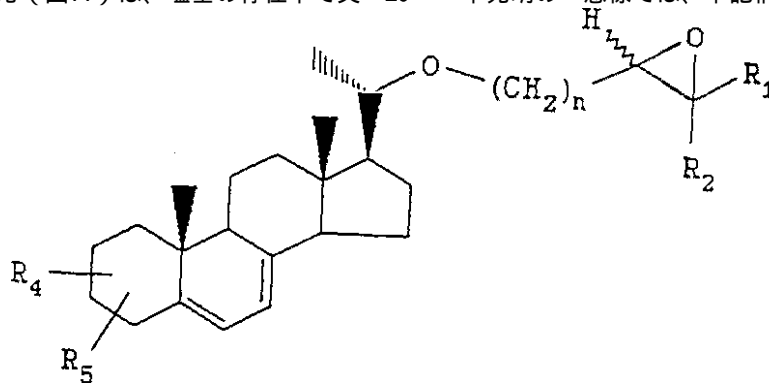
43

記構造：

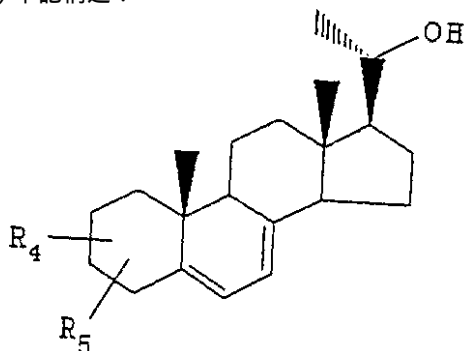


を有する化合物の幾つかは公知化合物であり、末端に脱離基を有するアルケニル化合物を *m*-クロロ過安息香酸 (*m*-CPBA) などの有機過酸と不活性有機溶媒中で反応させることにより公知の方法に従って製造することができる。「E」は脱離基を示す。本明細書で使用する「脱離基」という用語は、式IVの -YH基と反応してHEを脱離して -Y- 結合を形成することができる基を意味する。脱離基の例としては、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素などのハロゲン原子、トシル基、メシル基、トリフルオロメタンスルホニル基、メタンスルホニルオキシ基、*p*-トルエンスルホニルオキシ基、およびイミデート基が挙げられ、ハロゲン原子が好ましく、臭素原子が特に好ましい。

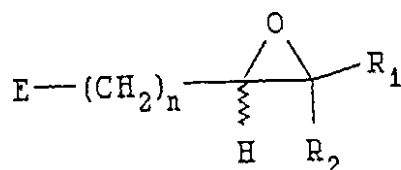
本発明による上記反応 (図A) は、塩基の存在下で実*20



を有する化合物の製造方法は、
(a) 下記構造：



40



または

44

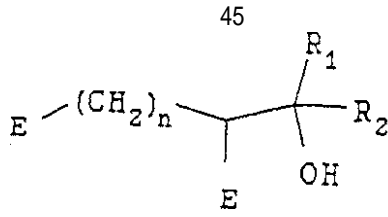
* 施される。使用できる塩基の例としては、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属水酸化物およびアルカリ金属アルコキシドが挙げられ、アルカリ金属水素化物が好ましく、水素化ナトリウムが特に好ましい。

反応は好ましく不活性溶媒中で実施される。使用できる溶媒の例としては、エーテル系溶媒、飽和脂肪族炭化水素系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、アミド系溶媒、およびそれらの組み合わせを挙げることができ、ジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン (THF)、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、およびDMFとジエチルエーテルの混合物が好ましく、ジメチルホルムアミドおよびテトラヒドロフランがより好ましい。

反応温度は適切に調節することができ、一般的には25から溶媒の還流温度、好ましくは40 から65 の範囲内である。

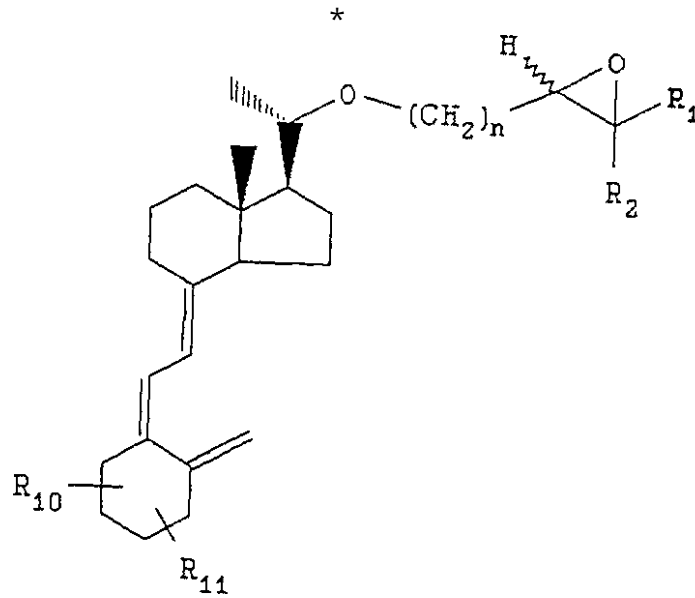
反応時間は適切に調節することができ、一般的には1時間から30時間、好ましくは2時間から5時間の範囲内である。反応の進行は薄層クロマトグラフィー (TLC) で監視することができる。

本発明の一態様では、下記構造：



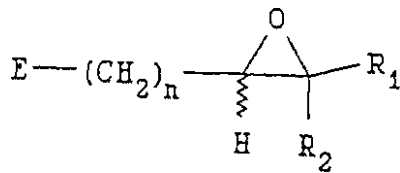
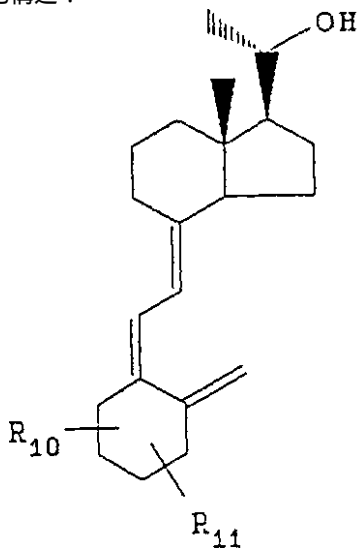
* を有する化合物と反応させて化合物を製造すること；および
 (b) かくして製造された化合物を回収すること；
 を含む。

本発明の別の態様では、下記構造：

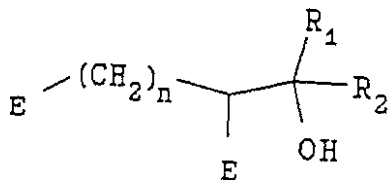


を有する化合物の製造方法は、
 (a) 下記構造：

を有する化合物を塩基の存在下で下記構造：



または

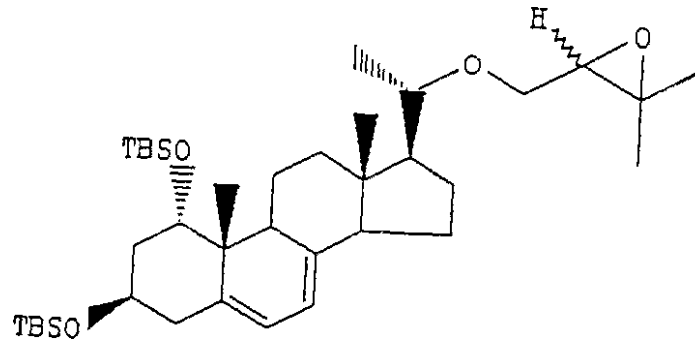


を有する化合物と反応させて化合物を製造すること；そして
 (b) かくして製造された化合物を回収すること；
 を含む。

本発明のさらに別の態様では、下記構造：

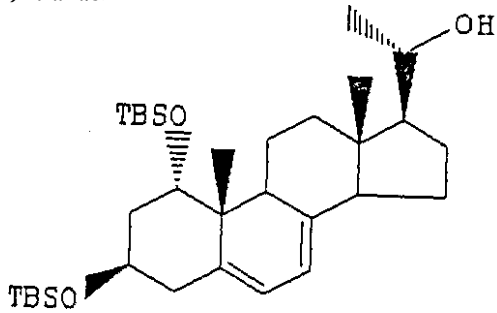
47

48

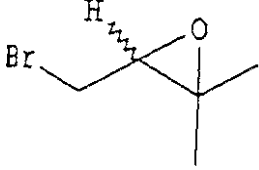


を有する化合物の製造方法は、

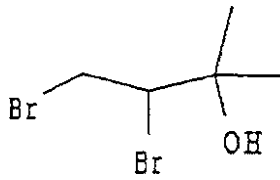
(a) 下記構造：



を有する化合物を塩基の存在下で下記構造：



または

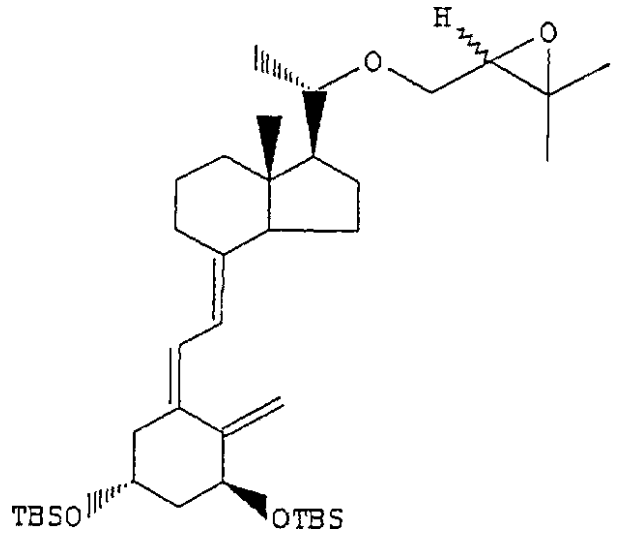


を有する化合物と反応させて化合物を製造すること；そして

(b) かくして製造された化合物を回収すること；を含む。

本発明の別の態様では、下記構造：

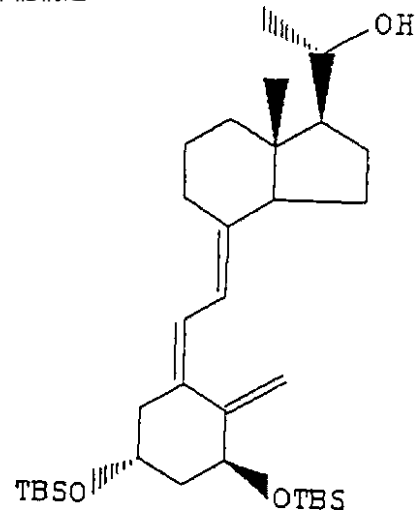
20



を有する化合物の製造方法は、

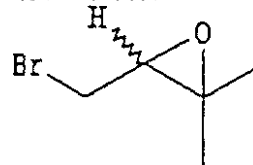
(a) 下記構造：

30

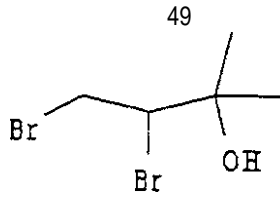


40

を有する化合物を塩基の存在下で下記構造：



または



を有する化合物と反応させて化合物を製造すること；そして
 (b) かくして製造された化合物を回収すること；
 を含む。

本発明のさらに別の態様では、化合物の回収は濾過またはクロマトグラフィーを含む。

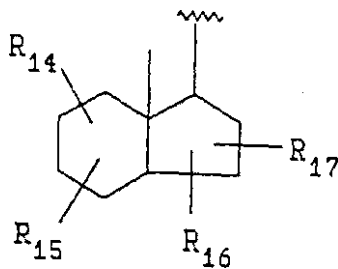
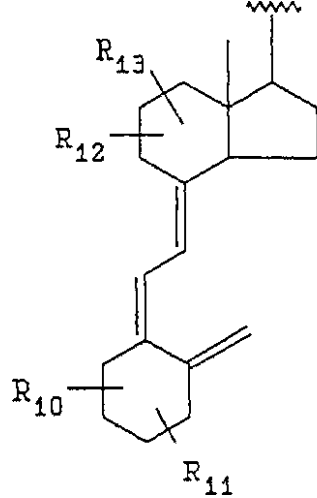
本発明の別の態様では、脱離基はハロゲン、メシル、トシル、イミデート、トリフルオロメタンスルホニル、またはフェニルスルホニルである。

本発明のさらに別の態様では、ハロゲンは臭素である。

本発明の別の態様では、塩基はアルカリ金属水素化物、アルカリ金属水酸化物、またはアルカリ金属アルコキシドである。

本発明のさらに別の態様では、アルカリ金属水素化物は、NaHまたはKHである。

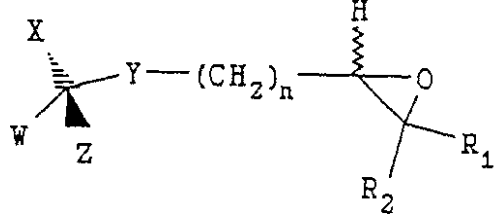
本発明の別の態様では、塩基はNaOR₂₀、KOR₂₀、R₂₀Li、NaN(R₂₁)₂、KN(R₂₁)₂、またはLiN(R₂₁)₂で*



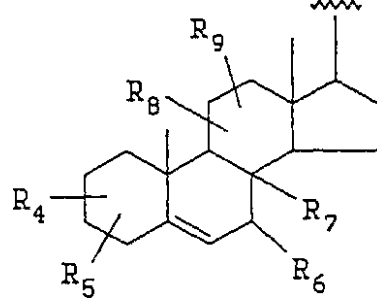
であり、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆ およびR₁₇ は各々独立に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキソ、ヒドロキシル、または保護されたヒドロキシルであり；そしてR₆ およびR₇ は各々独立

* あり；R₂₀ はアルキルであり；そしてR₂₁ はイソプロピルまたは(CH₃)₃Siである。

本発明はまた、下記構造を有する化合物を提供する：



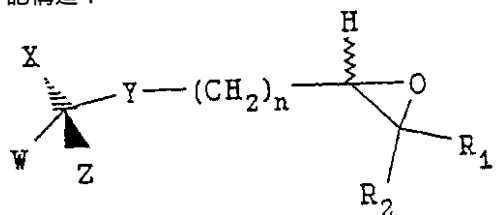
(式中、nは1～5の整数であり；R₁ およびR₂ は各々独立に、所望により置換されたC1 - C6アルキルであり；WおよびXは各々独立に水素またはC1 - C6アルキルであり；YはO、SまたはNR₃であり、ここでR₃は水素、C1 - C6アルキルまたは保護基であり；そしてZは、



、または

に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキソ、ヒドロキシル、保護されたヒドロキシルであるか、または一緒になって二重結合を形成する)

下記構造：



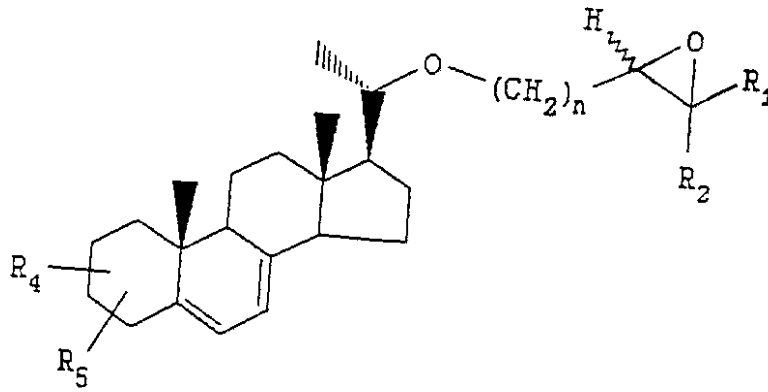
を有する化合物は新規化合物であり、細胞に対する分化誘導活性および増殖阻害活性などの多様な生理学的活性

51

52

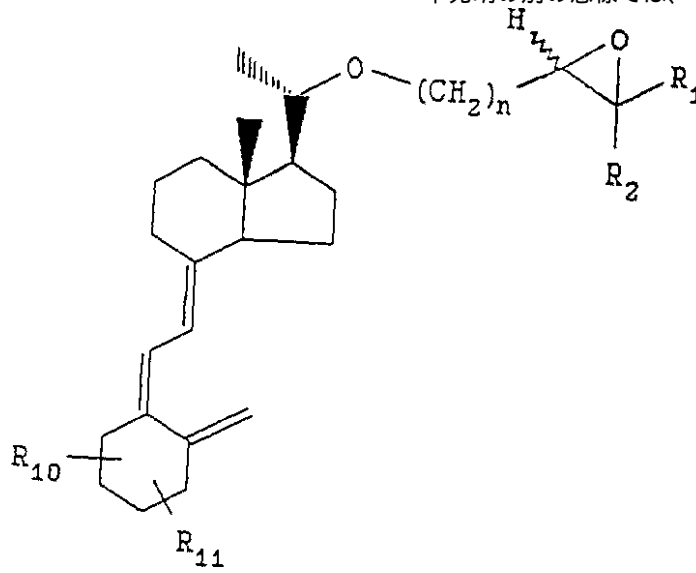
を有することができるビタミンD誘導体の合成のための
有用な中間体である。

* 本発明の一態様では、本化合物は下記構造：



を有する。

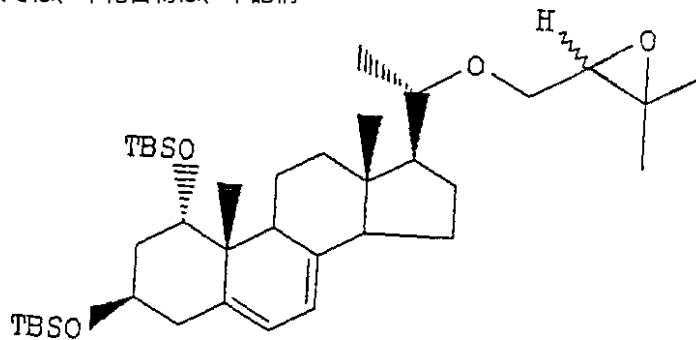
本発明の別の態様では、本化合物は、下記構造：



を有する。

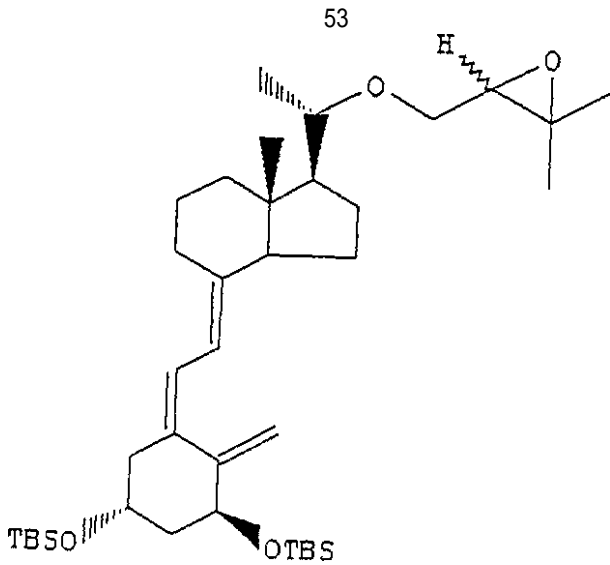
造：

本発明のさらに別の態様では、本化合物は、下記構造：



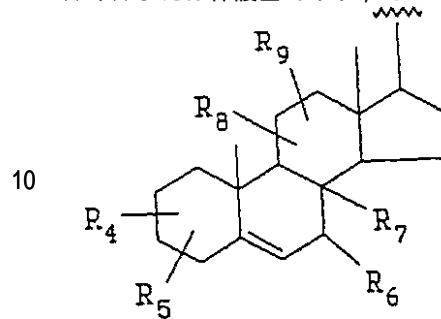
を有する。

本発明の別の態様では、本化合物は、下記構造：



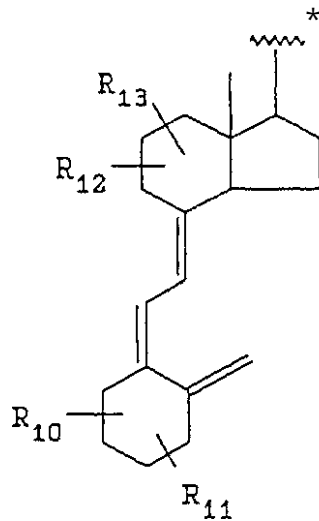
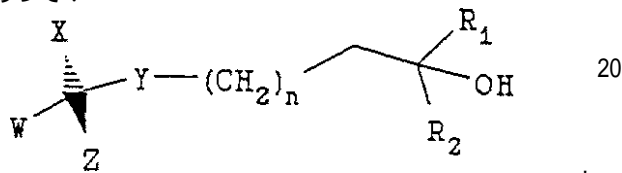
54

* (式中、nは1～5の整数であり;R₁ およびR₂ は各々独立に、所望により置換されたC1 - C6アルキルであり;WおよびXは各々独立に水素またはC1 - C6アルキルであり;YはO、SまたはNR₃であり、ここでR₃ は水素、C1 - C6アルキルまたは保護基であり;そしてZは、

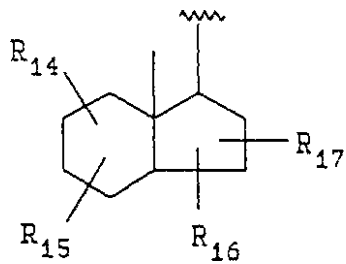


を有する。

本発明はさらに、下記構造を有する化合物の製造方法であって:



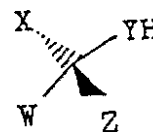
, または



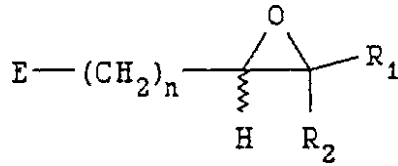
であり、R₄、R₅、R₆、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆ およびR₁₇ は各々独立に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキソ、ヒドロキシル、または保護されたヒドロキシルであり;そしてR₆ およびR₇ は各々独立

に水素、置換または未置換の低級アルキルオキシ、アミノ、アルキル、アルキリデン、カルボニル、オキソ、ヒドロキシル、保護されたヒドロキシルであるか、または一緒になって二重結合を形成する);

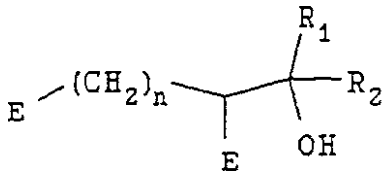
(a) 下記構造:



(式中、W、X、YおよびZは上記定義の通りである)を有する化合物を塩基の存在下で下記構造:

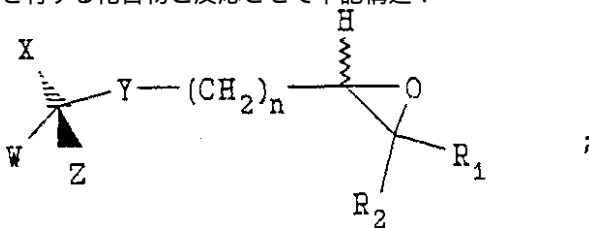


または



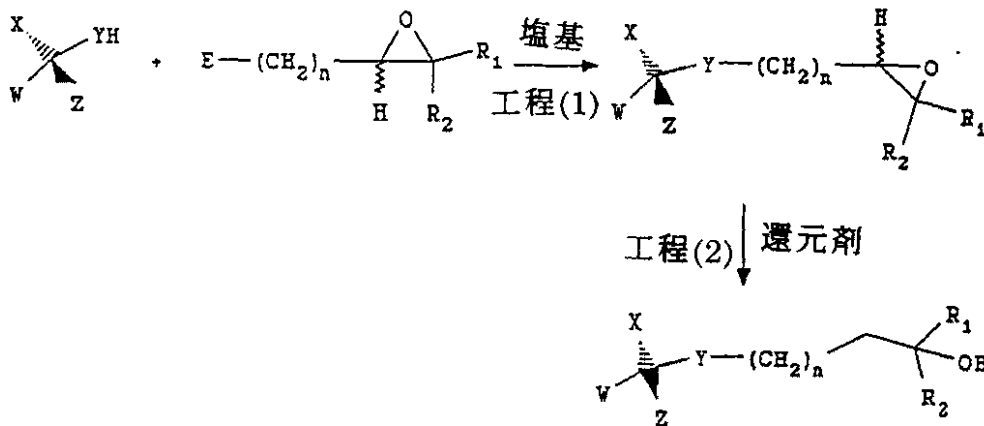
(式中、n、R₁ および R₂ は上記定義の通りであり、そして E は脱離基である)

を有する化合物と反応させて下記構造：



*20

反応図 B :



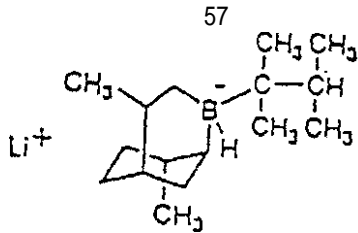
本発明による上記 2 工程の反応の工程 (1) の反応は、本明細書中に既に記載した反応図 A の方法と同様に実施できる。

工程 (2) の反応は工程 (1) で得られたエポキシ化合物中のエポキシ環を開環する反応であり、これは還元剤を使用して実施される。工程 (2) で使用できる還元剤は、工程 (1) で得られたエポキシ化合物の環を開環して水酸基を生成できるもの、好ましくは第 3 アルコールを選択的に形成できるものである。

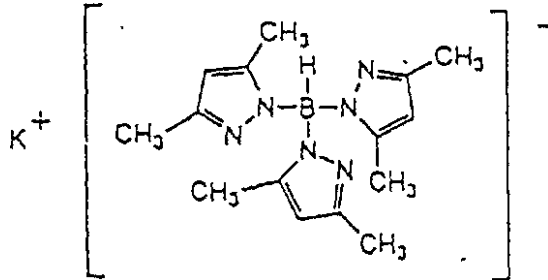
還元剤の例を下記に列挙する：

- リチウムアルミニウムヒドライド [LiAlH₄] ；
- リチウムトリエチルボロヒドライド [LiEt₃BH、スーパーヒドライド] ；
- リチウムトリ - sec - ブチルボロヒドライド [Li (s - Bu)₃BH、L - セレクトライド] ；

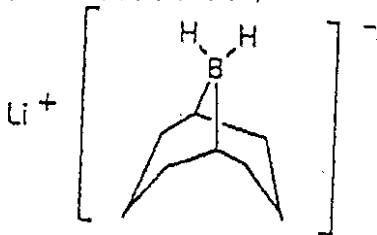
- カリウムトリ - sec - ブチロボロヒドライド [K (s - Bu)₃BH、K - セレクトライド] ；
- リチウムトリアミルボロヒドライド [LiB [CH (C H₃) CH (CH₃)₂]₃H、LS - セレクトライド] ；
- カリウムトリアミルボロヒドライド [KB [CH (CH₃) CH (CH₃)₂]₃H、KB [Sia]₃H、KS - セレクトライド] ；
- リチウムジメチルボロヒドライド [LiB (CH₃)₂H₂] ；
- リチウムテキシルボロヒドライド [Li [(CH₃)₂CH C (CH₃)₂] BH₃] ；
- リチウムテキシルリモニルボロヒドライド ；



リチウムトリ - tert - ブトキシアリミノハイドライド
 $[LiAl[OC(CH_3)_3]_3H]$;
 カリウムトリス (3,5 - ジメチル - 1 - ピラゾリル)
 ボロハイドライド ;



$KB(C_6H_5)_3H$;
 リチウム 9 - BBNハイドライド ;



$NaBH_4$;
 $NaBH_3CN$;

さらに、特に還元剤がカリウムを含む場合には、リチウム塩、好ましくは臭化リチウム (LiBr) およびヨウ化リチウム (LiI) などのハロゲン化リチウム、特に好ましくはLiIなどの添加剤を還元剤に添加してもよい。

還元剤の好ましい例を下記に列挙する :

リチウムアルミニウムハイドライド $[LiAlH_4]$;
 カリウムトリ - sec - ブチルボロハイドライド $[K(s-Bu)_3BH, K\text{-セレクトライド}] + LiI$;
 リチウムトリエチルボロハイドライド $[LiEt_3BH, \text{スーパーハイドライド}]$;
 リチウムトリ - sec - ブチルボロハイドライド $[Li(s-Bs)_3BH, L\text{-セレクトライド}]$;
 リチウム 9 - BBNハイドライド ;

還元剤の特に好ましい例を下記に列挙する :

リチウムトリエチルボロハイドライド $[LiEt_3BH, \text{スーパーハイドライド}]$;
 リチウムトリ - sec - ブチルボロハイドライド $[Li(s-Bu)_3BH, L\text{-セレクトライド}]$;
 リチウム 9 - BBNハイドライド ;

例えば、ジイソブチルアルミニウムハイドライド (DI BAL - H) などの好適な還元剤を選択することによって

ビタミンD化合物の24位に水酸基を有する化合物を優先的に得ることもできる。

工程 (2) の反応は好ましく不活性溶媒中で実施される。使用できる溶媒の例としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ベンゼンおよびトルエンが挙げられ、ジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランが好ましい。

工程 (2) の反応温度は適切に調節することができ、一般的には10 から100、好ましくは室温から65 の範囲内である。

工程 (2) の反応時間は適切に調節することができ、一般的には30分から10時間、好ましくは1時間から5時間の範囲内である。反応の進行は薄層クロマトグラフィー (TLC) で監視することができる。

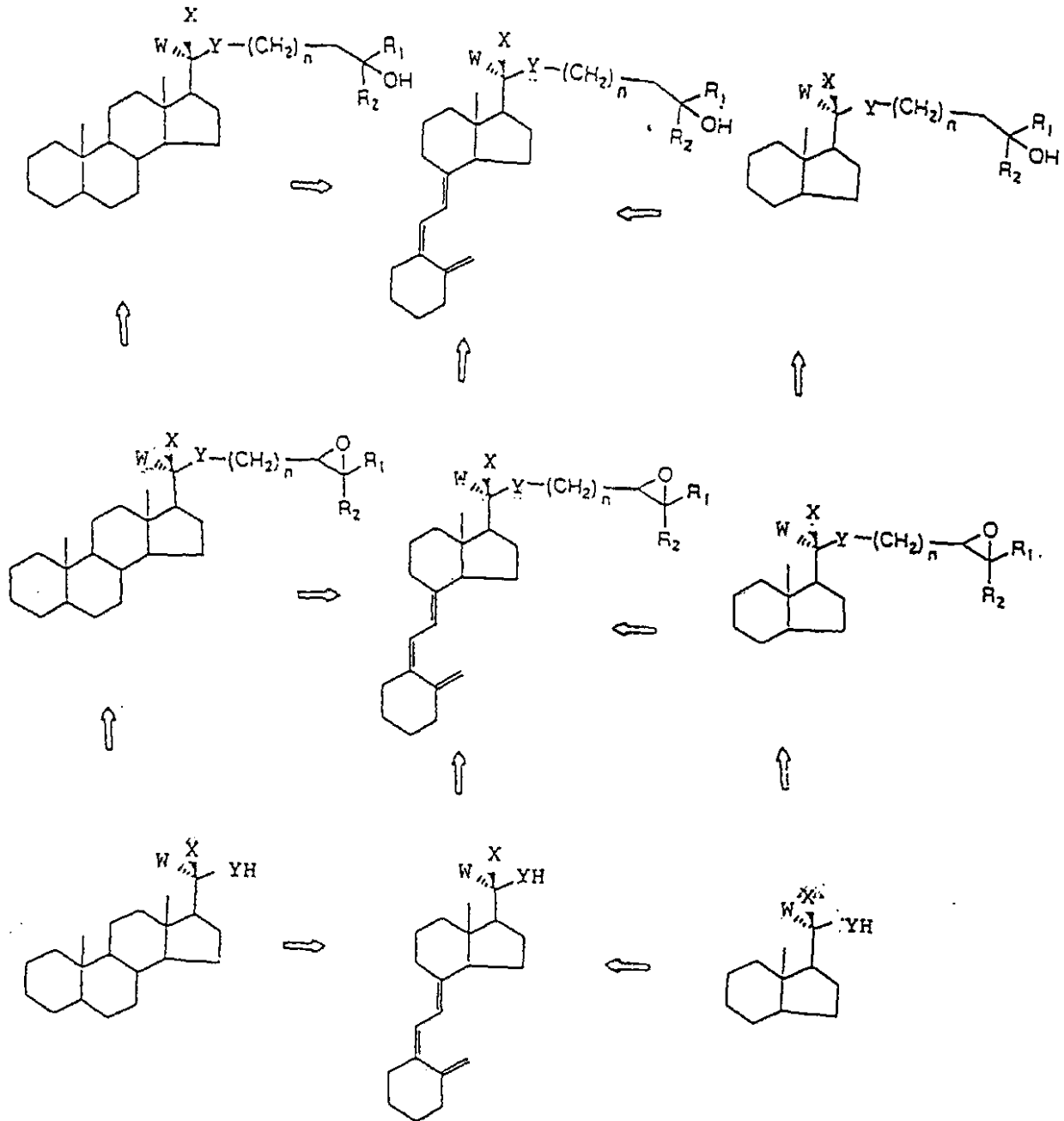
工程 (2) の反応は工程 (1) の後に、より具体的にはシリカゲルクロマトグラフィーなどの適切な方法によって工程 (1) の反応生成物を精製した後に実施することができ、あるいはまたそれは、工程 (1) の反応生成物を精製することなくそれを含む混合物に還元剤を直接添加することによって実施することもできる。工程 (2) を工程 (1) の後に生成物を精製することなく実施する方法は「ワンポット反応」と称され、この方法は操作上の冗長さが少ないので好ましい。

比較的少量の式Vの反応物質並びに比較的少量の塩基を使用して、中間体化合物IVを最初に精製することなく、化合物Iから直接化合物VIを高い収率で得ることができる、非常に好ましく意外なほど優れたワンポット反応が見い出された。この改良された方法は、THFを溶媒として使用することによって得られる。DMFやDMFとジメチルエーテルの組み合わせではワンポット転換は生じない。還元剤の選択も最高のワンポット収率を達成するためには重要である。好ましいワンポット方法のためには、好ましい還元剤はL - セレクトライド ; 添加剤としてLiIを含むK - セレクトライド ; リチウム 9 - BBNハイドライドまたはスーパーハイドライドである。LiAlH₄もまた改良されたワンポット反応の還元剤として使用できるが、後者の還元剤を使用した場合、所望の生成物への転換率はそれほど高くはないであろう。好ましい塩基および溶媒 (THF) を使用することによって、反応で使用する塩基のモル当量を1.5まで低下させることができ、基質に対する式Vの試薬のモル当量をわずかに1.3まで低下させることができ、この場合でも所望の立体特異的生成物へのほぼ100%の転換が得られる。

以下の反応図Cは、本発明の化合物および方法を使用する反応経路を示す。対応するステロイド化合物からのビタミンD化合物の合成方法は、紫外線照射および熱異性化などの慣用的方法によって実施できる。対応するCD環化合物からのビタミンD化合物の合成方法もまた慣用的である。そのような方法は、例えば、E.G.Baggiolini他、J. Am. Chem. Soc., 104, 2945 - 2948 (1982) およびWovk

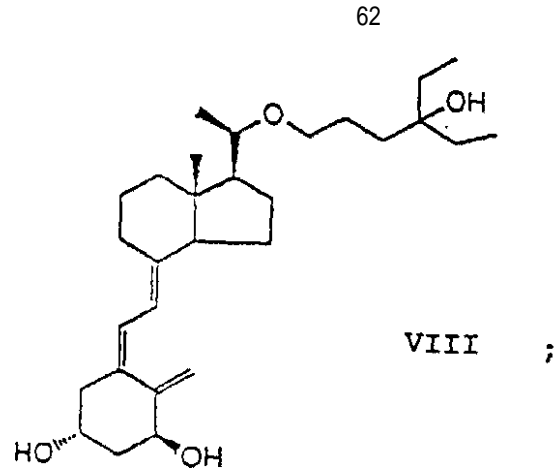
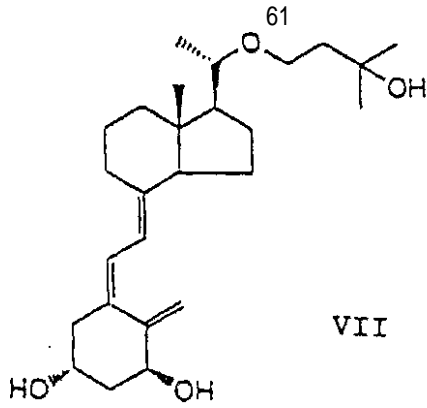
ulich他、Tetrahedron, 40, 2283 (1984)に記載されてい
 る。反応図Cに示した方法の一部または全部は本発明の*
 反応図C:

* 範囲内であるものと理解すべきである。



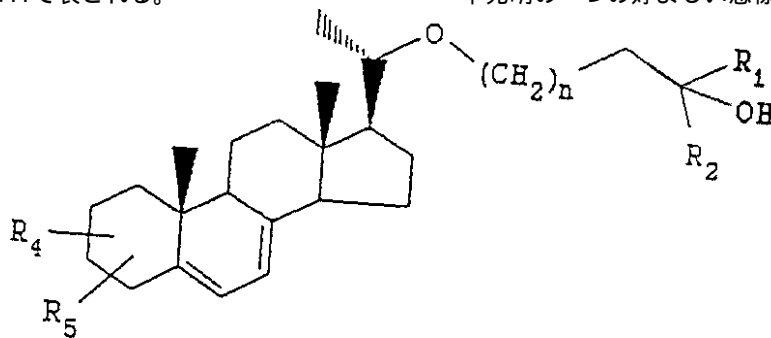
(式中、W、X、Y、O、R₁およびR₂は上記定義と同一
 であり、構造の環は何れも1または2個の不飽和結合を
 所望により有していてもよい)

本発明を利用して得ることができる最終生成物のピタ
 ミンD誘導体の特に好ましい例は、以下の式VIIおよびV
 IIIで表される:



最も好ましい例は、式VIIで表される。

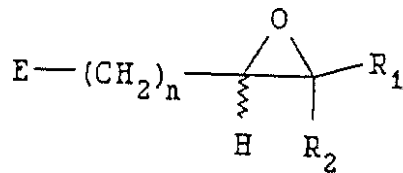
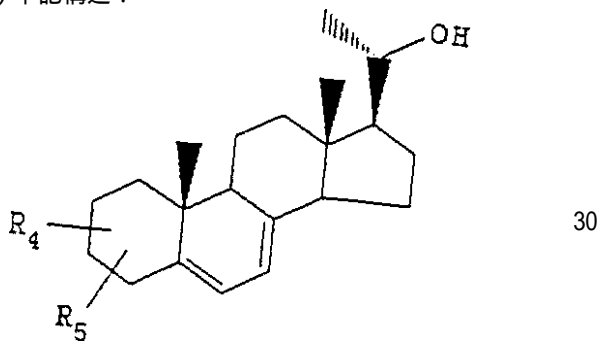
* * 本発明の一つの好ましい態様では、下記構造：



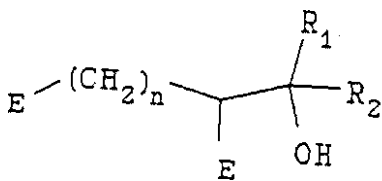
を有する化合物の製造方法は：

を有する化合物を塩基の存在下で下記構造：

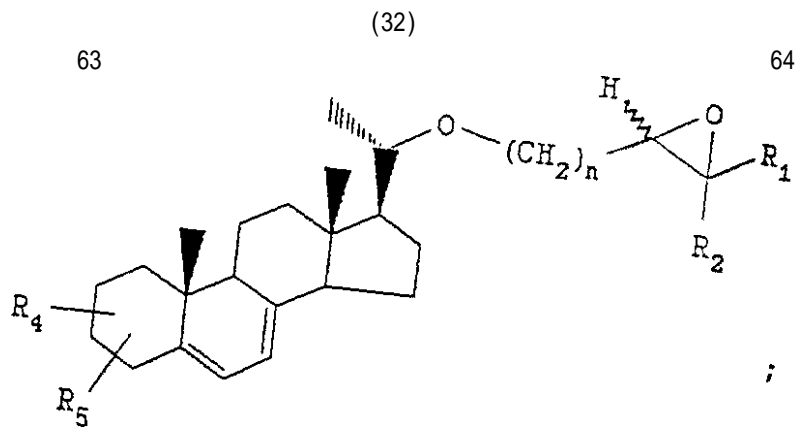
(a) 下記構造：



または



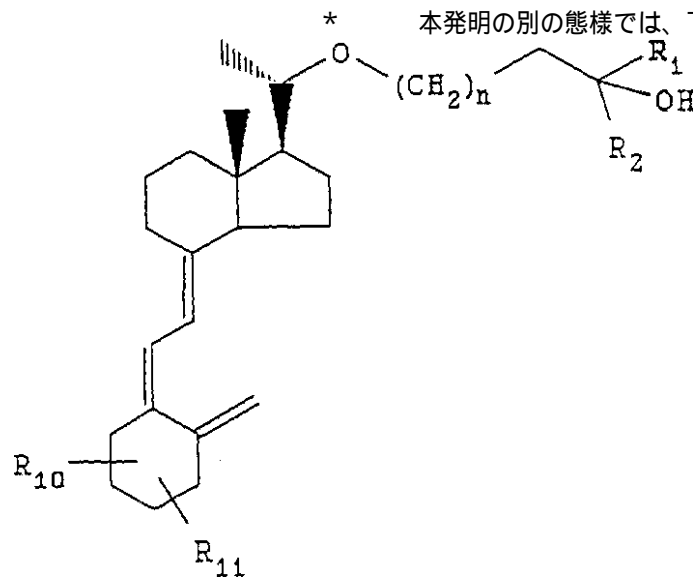
40 を有する化合物と反応させて下記構造：



を有するエポキシド化合物を製造すること；
 (b) エポキシド化合物を還元剤で処理して化合物を製造すること；および

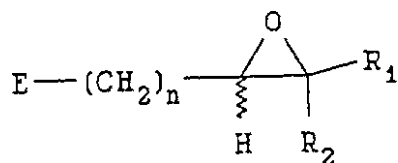
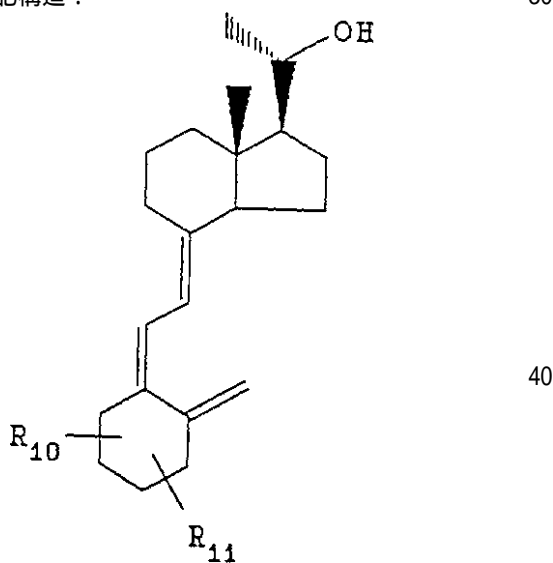
* (c) かくして製造された化合物を回収すること；
 を含む。

本発明の別の態様では、下記構造：

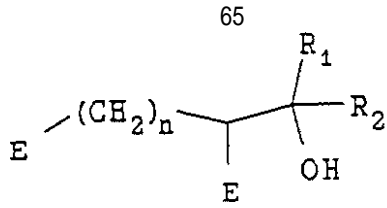


を有する化合物の製造方法は、
 (a) 下記構造：

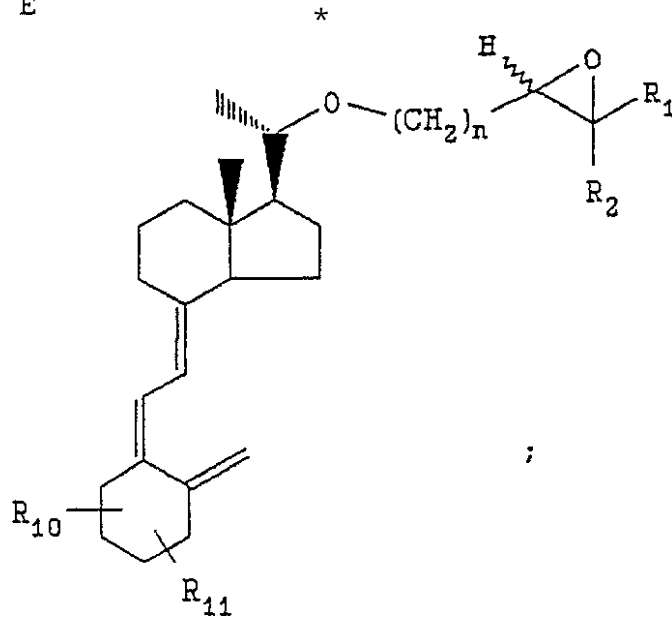
を有する化合物を塩基の存在下で下記構造：



または



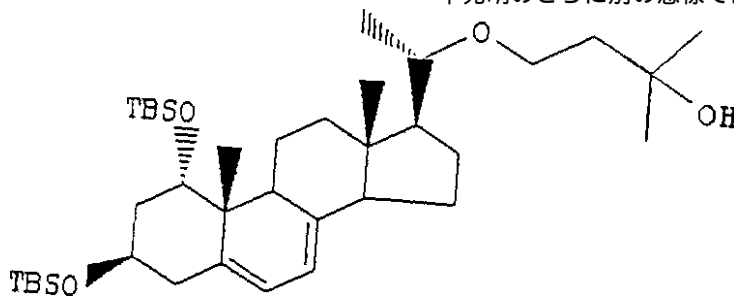
* を有する化合物と反応させて下記構造 :



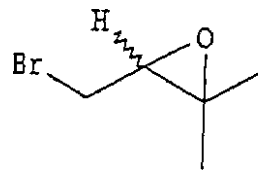
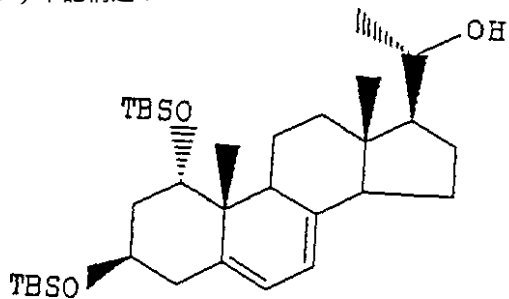
を有するエポキシド化合物を製造すること ;
 (b) エポキシド化合物を還元剤で処理して化合物を製造すること ; および

(c) かくして製造された化合物を回収すること ;
 を含む。

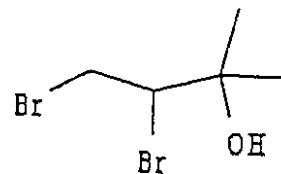
本発明のさらに別の態様では、下記構造 :



を有する化合物の製造方法は、
 (a) 下記構造 :



または

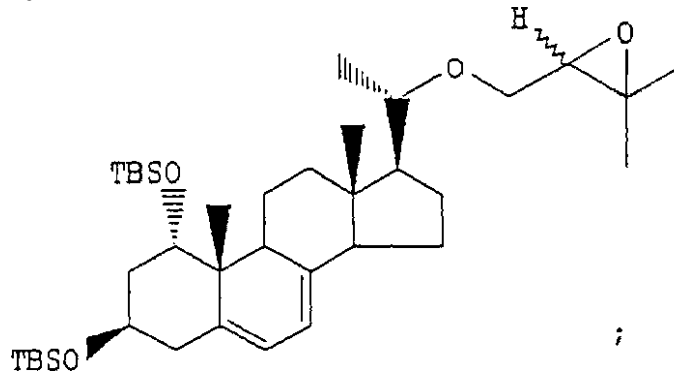


を有する化合物と反応させて下記構造 :

を有する化合物を塩基の存在下で下記構造 :

67

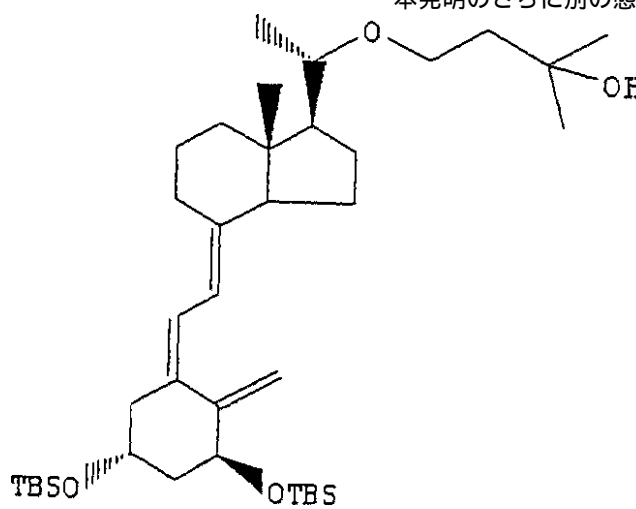
68



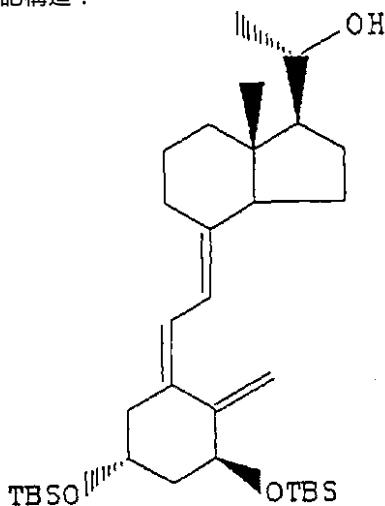
を有するエポキシド化合物を製造すること；
 (b) エポキシド化合物を還元剤で処理して化合物を製造すること；および

* (c) かくして製造された化合物を回収すること；
 を含む。

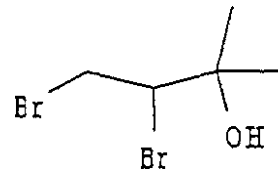
本発明のさらに別の態様では、下記構造：



を有する化合物の製造方法は、
 (a) 下記構造：

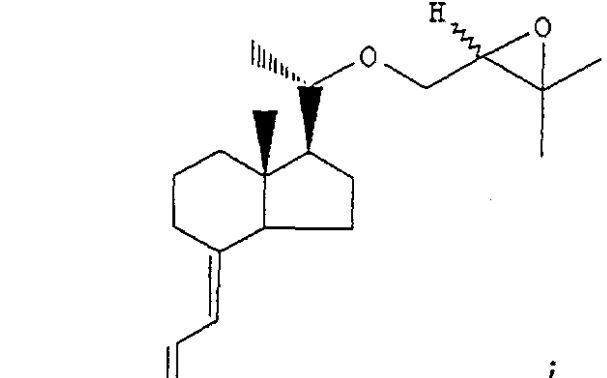


30

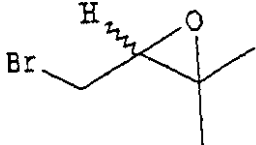


を有する化合物と反応させて下記構造：

40



を有する化合物を塩基の存在下で下記構造：



または



を有するエポキシド化合物を製造すること；

50 (b) エポキシド化合物を還元剤で処理して化合物を製

造すること；および

(c) かくして製造された化合物を回収すること；を含む。

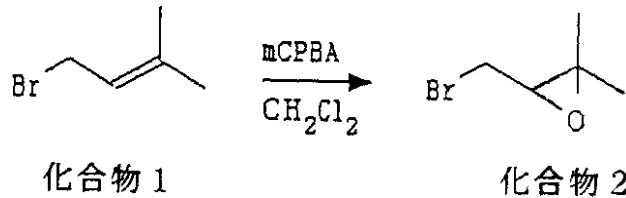
本発明のさらに別の態様では、化合物の回収は濾過またはクロマトグラフィーを含む。

本発明のさらに別の態様では、脱離基はハロゲン、メシル、トシル、イミデート、トリフルオロメタンスルホンニル、またはフェニルスルホンニルである。

本発明の別の態様では、ハロゲンは臭素である。

本発明のさらに別の態様では、塩基はアルカリ金属水素化物、アルカリ金属水酸化物、またはアルカリ金属アルコキシドである。

本発明の別の態様では、アルカリ金属水素化物は、NaHまたはKHである。



300mLの塩化メチレン (CH₂Cl₂) 中の市販の (96%) 4 - プロモ - 2 - メチルブテン (化合物 1) (10g、0.064モル) の攪拌溶液に m - クロロ過安息香酸 (mCPBA) (80 - 85%) (20g、0.093 - 0.099モル) を室温で徐々に添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、得られた固体を濾過によって除去した。5% Na₂S₂O₄ 溶液 (100mL) を濾液に添加し、30分間攪拌した。塩化メチレン層を分離し、飽和 NaHCO₃ (200mL、2 回) 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した。溶媒の蒸発後、残存する液体を蒸留して 8.9g (85%) の標題化合物 (化合物 2) を純粋な生成物として得た (無色液体、bp55 / 2

* 本発明のさらに別の態様では、塩基は NaOR₂₀、KO R₂₀、R₂₀ Li、NaN (R₂₁)₂、KN (R₂₁)₂、または LiN (R₂₁)₂ であり；R₂₀ はアルキルであり；そして R₂₁ はイソプロピルまたは (CH₃)₃Si である。

本発明の別の態様では、還元剤は、LiAlH₄、Li (s - Bu)₃BH、または LiEt₃BH である。

本発明は以下の詳細な実験からさらに良く理解されるであろう。しかし、当業者は記載した具体的方法および結果が実施例の後に続く請求の範囲においてより十分に記載される本発明の単なる例示にすぎないことを容易に理解するであろう。

実施例 1: 4 - プロモ - 2,3 - エポキシ - 2 - メチルブタン の合成

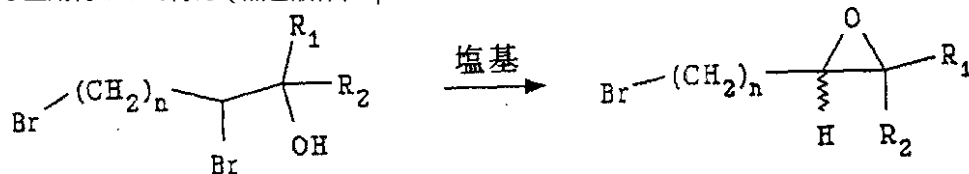
9mmHg)。

標題化合物 (化合物 2) のプロトン核磁気共鳴スペクトルは以下のシグナルを与えた。

400MHz ¹H NMR (CDCl₃) :

3.52 (dd, J = 10.3, 6.0Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 10.3, 7.5Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 7.5, 6.0Hz, 1H), 1.37 (3, 3H), 1.33 (s, 3H) .

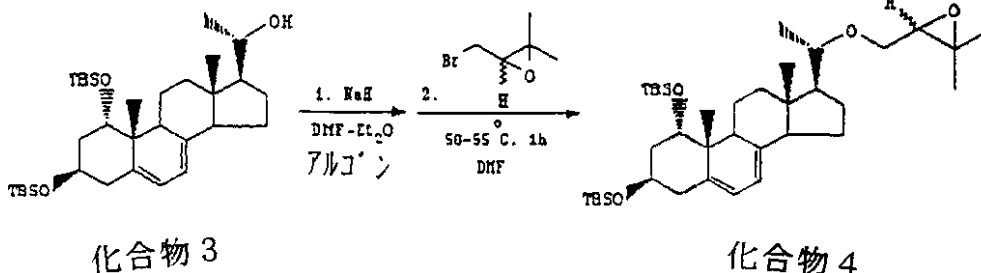
エポキシドは塩基条件下でジプロモ化合物から製造できる (Journal of American Chemical Society, 76, p.4374; 1954)。以下の反応図は例示のものである。



従って、反応が塩基条件下である場合は上記反応図のジプロモ化合物をエポキシド化合物の代わりに使用することができる。上記定義した他の脱離基を、プロモヒドリンの一方または両方の Br 原子の代わりに使用してもよ

い。

実施例 2: 1,3 - ビス (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 20 (S) - 2,3 - エポキシ - 3 - メチルブチルオキシ) プレグナ - 5,7 - ジエンの合成

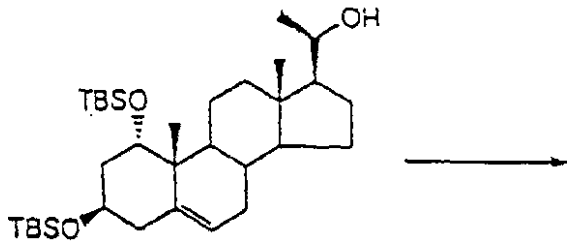


氷水浴で冷却した 20ml の DMF / ジエチルエーテル (1:1) の溶液中のアルコール化合物 3 (0.5g、0.89mmol)

の激しく攪拌した溶液に、アルゴン下で水素化ナトリウム (60% オイル分散物、0.2g、5.0mmol) を添加した。

71

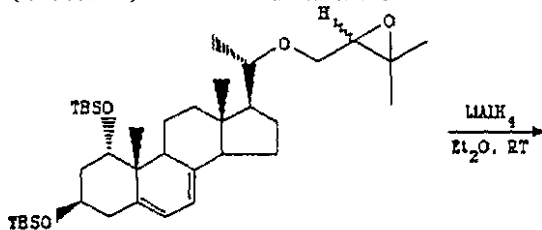
一定の1:1DMF/ジエチルエーテル混合物を維持するために(蒸発のため)30分後に追加のジエチルエーテル(～5ml)を添加した。1時間攪拌した後、反応混合物を室温まで暖め、強流のアルゴンを激しく攪拌した反応混合物上に吹き付け、ジエチルエーテルを除去した。ジエチルエーテルの除去後、アルゴン流を低レベルまで減少させ、実施例1で得た化合物2(1.5g、8.9mmol)を一度に添加した。反応混合物を50～55℃の間に加熱した。30分後、さらに1gの化合物2を添加した。薄層クロマトグラフィー(TLC)は1時間後に反応の終結を示した。反応混合物を飽和NaCl水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水MgSO₄で乾燥した。溶媒を濃縮した後、ヘキサン:酢酸エチル(19:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより0.58g(90%)の標題化合物*



化合物 5

アルコール化合物5(5.0g、8.88mmol)、4-プロモ-2,3-エポキシ-2-メチルブタン(2.2g、13.32mmol)、次いで水素化ナトリウム(乾燥95%、561mg、22.2mmol)を100mlの丸底ナス型フラスコに加えた。次いでTHF(20ml)をそれに添加した。反応を還流下で2時間行った。反応混合物を冷却後、反応を飽和NH₄Cl水溶液の添加により停止した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥して濃縮した。n-ヘキサン/酢酸エチル(20:1)を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる単離および精製により、5.5g(95.7%)の標題化合物(化合物6)を白色粉末として得た。

標題化合物(化合物6)のプロトン核磁気共鳴スペク



化合物 4

20mLの乾燥ジエチルエーテル中のエポキシステロイド化合物4(実施例2で得たもの、200mg、0.3mmol)の攪拌溶液に、アルゴン下で室温でリチウムアルミニウム水素化物(LiAlH₄、22mg、3.0mmol)を添加した。薄層クロマトグラフィー(TLC)は数時間後に出発物質(化

10

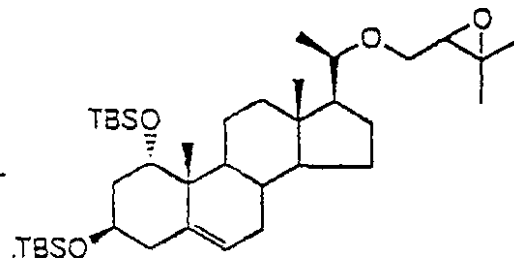
*物(化合物4)が無色のオイルとして得られた(ジアステレオマーの混合物)。

標題化合物(化合物4)のプロトン核磁気共鳴スペクトルは以下のシグナルを与えた。

400MHz¹H NMR(CDCl₃):

5.57(1H), 5.31(1H), 4.01(1H), 3.65(2H), 3.42-3.20(2H), 2.90(1H), 2.90(1H), 2.77(1H), 2.31(2H), 1.31(sx2, 3H), 1.28(sx2, 3H), 1.19(dx2, 3H), 0.88(3Hx7), 0.59(sx2, 3H), 0.10(3H), 0.06(3H), 0.05(3H), 0.00(3H).

実施例3:1,3-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-20(R)-(2,3-エポキシ-3-メチルブチルオキシ)プレグナ-5-エンの合成



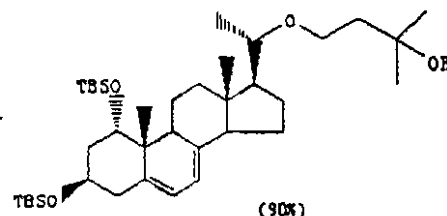
化合物 6

トルは以下のシグナルを与えた。

270MHz¹H NMR(δ:ppm)

5.42-5.44(m, 1H), 3.99-3.95(m, 1H), 3.75(br, 1H), 3.71-3.61(m, 1H), 3.41-3.28(m, 2H), 2.96-2.92(t, 1H, J=5.61), 2.28-2.06(m, 3H), 1.32(s, 3H), 1.28-1.27(3H), 1.10-1.06(3H), 0.95(3H, s), 0.86(18H, s), 0.72-0.63(3H), 0.04, 0.03, 0.02, 0.01(12H, Si-CH₃).

実施例4:1,3-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-20(S)-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチルオキシ)プレグナ-5,7-ジエンの合成



化合物 7

物4)の完全かつ明白な転換を示した。反応混合物を100mLの酢酸エチル/飽和NaCl水溶液(1:1)の間で分画した。有機層を分離し、無水MgSO₄で乾燥した。濃縮およびヘキサン/酢酸エチル(9:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより582mg(90%)の標題化合物

50

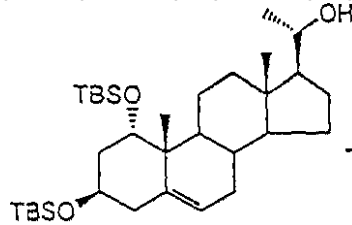
73

(化合物7)が無色固体として得られた。

標題化合物(化合物7)のプロトン核磁気共鳴スペクトルは以下のシグナルを与えた。

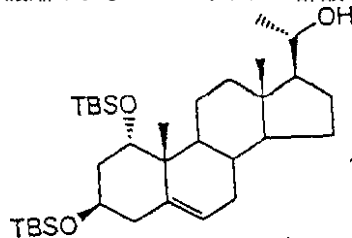
400MHz ¹H NMR (CDCl₃):

5.56 (1H), 5.30 (1H), 4.02 (1H), 3.82 (1H), 3.73 (1H, OH), 3.67 (1H), 3.47 (1H), 3.24 (1H), 2.75 *



化合物 8

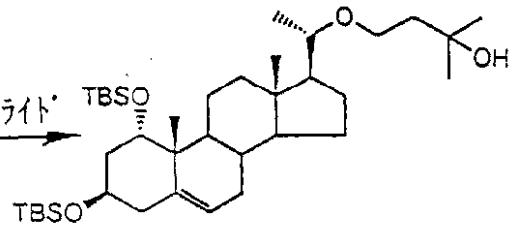
容器にアルコール化合物8 (0.5g, 0.89mmol)、水素化ナトリウム (60%オイル分散物、71.2mg, 1.78mmol)、THF (3ml) および 4 - プロモ - 2,3 - エポキシ - 2 - メチルブタン (220mg, 1.34mmol) を順番に添加した。混合物を50~60 の反応温度で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、混合物を精製することなく、1.8ml (1.8mmol) のLi (s - Bu)₃BH (L - セレクトライド、THF中1.0M溶液) を添加し、反応を室温で2時間行った。反応を飽和NH₄Cl水溶液の添加により停止した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液、次いで飽和NaCl水溶液で洗浄し、有機層を無水MgSO₄で乾燥した。有機層の濃縮およびn - ヘキサン / 酢酸エチル (8:1) を使用



化合物 8

容器に水素化ナトリウム (アッセイ95%、179.5g、7.10mol)、THF (8L)、アルコール化合物8 (2kg、3.55mol) 次いで 4 - プロモ - 2,3 - エポキシ - 2 - メチルブタン (762g、4.62mol) を順番に添加した。反応を還流下で3時間行った。反応混合物を室温まで冷却した後、Li (s - Bu)₃BH (L - セレクトライド、9.9L、8.88mol) をこれに添加し、反応を還流下で3時間行った。次いで、3NのNaOH水溶液および35%の過酸化水素水溶液を反応混合物に順番に添加し、反応を室温で2時間行っ

(ワノット反応)



化合物 9

* (1H), 2.33 (2H), 1.22 (3H), 1.21 (3H), 1.18 (d, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.86 (s, 3Hx6), 0.59 (3H), 0.08 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).
実施例5:1 3 - ビス (t - プチルジメチルシリルオキシ) - 20 (S) - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルオキシ) プレグナ - 5 - エンのワノット合成

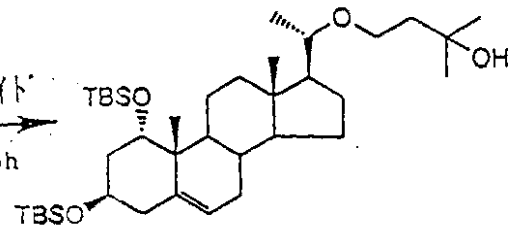
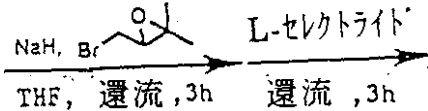
するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製により537mg (93%) の標題化合物(化合物9)が得られた。

270MHz ¹H (CDCl₃):

6.43 (1H), 3.97 (1H), 3.82 (1H), 3.77 (1H), 3.75 (1H, OH), 3.46 (1H), 3.23 (1H), 2.27 - 2.14 (2H), 1.21 (6H), 1.17 (d, 3H, J = 6.3Hz), 0.94 (3H), 0.86 (9H), 0.65 (3H), 0.054 (3H), 0.036 (3H), 0.026 (3H), 0.006 (3H):

実施例6:1 3 - ビス (t - プチルジメチルシリルオキシ) - 20 (S) - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルオキシ) プレグナ - 5 - エンのワノット合成

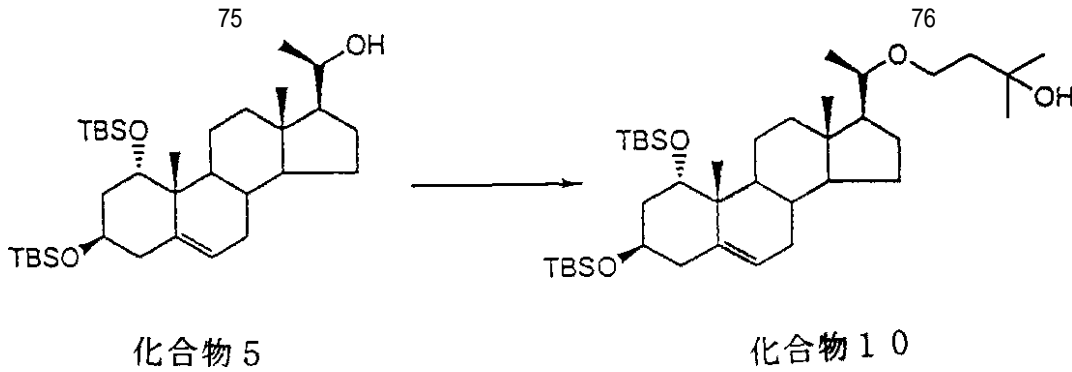
(ワノット反応)



化合物 9

た。この反応混合物をNa₂S₂O₃水溶液に注入し、反応を1時間行った。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液、次いで飽和NaCl水溶液で洗浄した。洗浄後、有機層を濃縮し、メタノールから再結晶して標題化合物 (2.16kg、収率93.7%) が得られた。

実施例7:1 3 - ビス (t - プチルジメチルシリルオキシ) - 20 (R) - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルオキシ) プレグナ - 5 - エンのワノット合成



アルコール化合物 5 (25g, 44.4mmol)、水素化ナトリウム (2.24g)、4 - ブロモ - 2,3 - エポキシ - 2 - メチルブタン (9.5g)、次いで THF (100ml) をナス型フラスコに添加し、混合物を 2.5 時間還流した。混合物を冷却した後、L - セレクトライド (THF 中 1.0M 溶液、100ml) をこれに添加し、反応を還流下で 2 時間行った。反応混合物を冷却した後、3N の NaOH 水溶液 (50ml) をこれに徐々に添加し、次いで 35% の H₂O₂ 溶液 (150ml) を徐々に滴加した。添加後、混合物を 1 時間撹拌した。次いで 20% Na₂S₂O₃ 水溶液 (100ml) を添加し、混合物を 1 時間撹拌した。

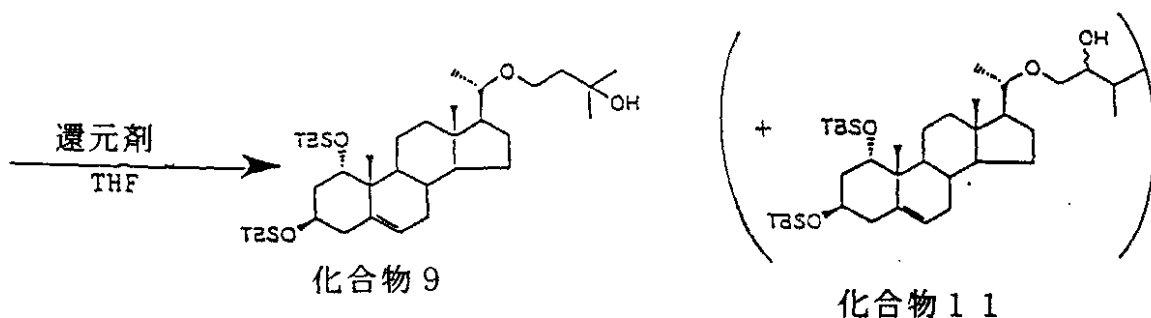
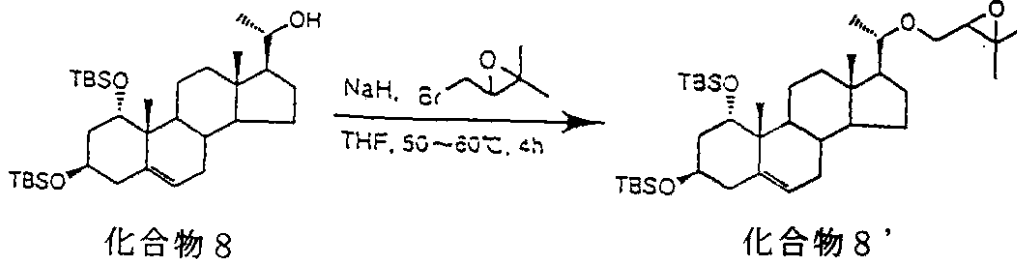
混合物の分離後、有機層を飽和 NaCl 水溶液 (100ml で 3 回) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した。MgSO₄ を濾去し、有機層を減圧下で濃縮した。アセトニトリル (300ml)*

* 1) をこれに添加した。混合物を還流し、次いで室温まで冷却し、結晶化させた。得られた結晶を濾過し、乾燥して 25.0g (86.7%) の標題化合物 (化合物 10) を白色結晶として得た。

270MHz ¹H NMR (:ppm)

5.45 - 5.43 (1H, m), 4.02 - 3.94 (1H, m), 3.85 - 3.76 (1H, m), 3.78 - 3.76 (1H, m), 3.48 - 3.41 (1H, m), 3.29 - 3.23 (1H, m), 1.23 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.12 - 1.09 (3H, d, J = 5.94Hz), 0.95 (3H, s), 0.87 (9H, s, t - Bu - Si), 0.86 (9H, s, t - Bu - Si), 0.69 (3H, s), 0.05 (3H, s, Si - CH₃), 0.04 (3H, s, Si - CH₃), 0.03 (3H, s, Si - CH₃), 0.01 (3H, s, Si - CH₃)

実施例 8 - 21: エポキシ化合物と各種還元剤との反応の試験



実施例 5 と同様に、アルコール化合物 8 (0.5g, 0.89mmol)、水素化ナトリウム (60% オイル分散物、71.2mg, 1.78mmol)、THF (3ml) および 4 - ブロモ - 2,3 - エポキシ - 2 - メチルブタン (220mg, 1.34mmol) を順番に容器に添加した。混合物を 50 ~ 60 の反応温度で 4 時間撹拌した。反応を飽和 NaCl 水溶液の添加により停止した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水 MgSO₄ で乾燥した。有機層の濃縮および n - ヘキサン / 酢酸エチル (20:1) を使用するシリカゲルカラムクロマト

グラフィーによる精製により化合物 8' が得られた。

次いで、試験用の各還元剤を、上記で得たエポキシ化合物 (化合物 8') (100mg, 0.155mmol) を充填した容器に添加し、反応を以下の表 1 に記載した条件下で行った。反応混合物を後処理した後、生成物への転換率 (%) および 25 - ヒドロキシ化合物 (化合物 9、最終生成物) および 24 - ヒドロキシ化合物 (化合物 11、副生物) の生成比を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定した。

得られた結果を表1に示す。

表1

実施例 番号	還元剤(eq.)	添加剤(eq.)	温度 (°C)	時間 (時間)	転換率 ^{b)} (%)	比率 ^{a)b)}
8	LiAlH ₄ (LAH) (3)		r.t.	4	93.5	92.6:7.4
9	LiAlH ₄ (LAH) (3)		50-60	4	>99	75.3:24.7
10	NaBH ₄ (10)		還流	5	5.3	- ^{e)}
11	NaBH ₃ CN (5)		還流	4	未反応	-
12	NaBH ₃ CN (10)	BF ₃ ·OEt ₂ (2)	r.t.	18	66.2	- ^{d)}
13	NaBH ₃ CN (10)	AlCl ₃ (1)	r.t.	3.5	73.2	- ^{e)}
14	LiEt ₃ BH (5) (λ-π°-Nイトライド)		r.t.	3	>99	98.2:1.8
15	LiEt ₃ BH (5) (λ-π°-Nイトライド)		50-60	1	>99	98.4:1.6
16	LiB[CH(CH ₃)C ₆ H ₅] ₃ H (10) (L-テクトライド)		r.t.	2.5	>99	99.6:0.4 ^{d)}
17	KB(Sia) ₃ H (10) (KS-テクトライド)		r.t.	18	未反応	-
18	KB(Sia) ₃ H (10) (KS-テクトライド)		還流	8	4.2	-
19	KB(C ₆ H ₅) ₃ H (10)		r.t.	18	2.8	-
20	Lithium 9-BBN Nイトライド		r.t.	27	>99	99.3:0.7
21	K(s-Bu) ₃ BH (10) (K-テクトライド)	LiI (20)	r.t.	23	>99	99.4:0.6

a) 所望化合物(化合物9):副生物(化合物11)の生成比

b) HPLCにより測定

c) 所望化合物9が約5%の収率で産生し、副生物化合物11も僅かに産生した。

d) 副生物化合物11が28.3%の収率で産生し、所望化合物

9は産生しなかった。2種類の他の未知物質が産生した。

e) 副生成物11は42%の収率で産生し、所望化合物9は産生しなかった。他の未知物質が31.2%の収率で産生した。

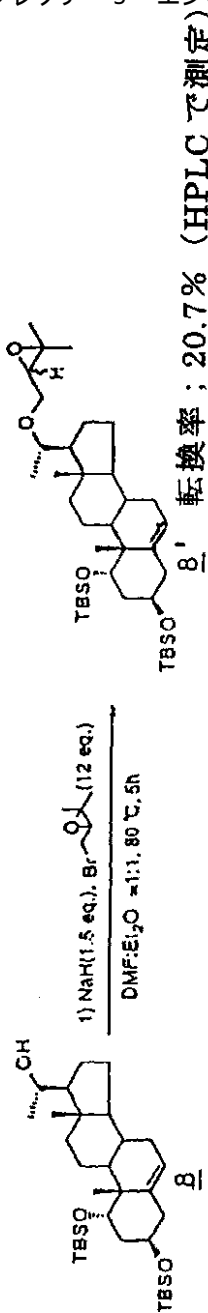
f) シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる単離および精製後に、得られた化合物が所望化合物9であることをNMR測定により確認した。

注:r. t.は室温を意味する。

上記データから分かるように、本発明の方法により、反応を完結して、還元的位置に関して高い選択性を有する所望化合物を合成することができた。

実施例22: (1S,3R,20S) - 1,3 - ビス (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - (2,3 - エポキシ - 3 - メチルブチルオキシ) プレグナ - 5 - エンの合成

10 実施例23: (1S,3R,20S) - 1,3 - ビス (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - (2,3 - エポキシ - 3 - メチルブチルオキシ) プレグナ - 5 - エンの合成



20

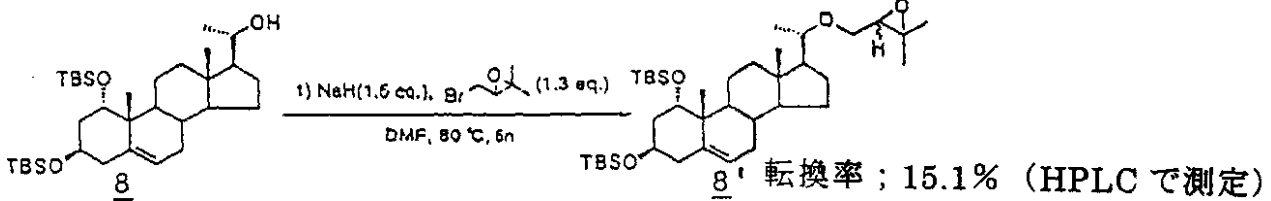
30

40

50

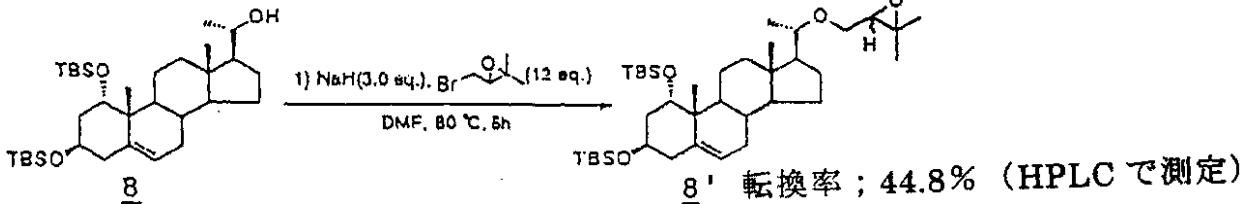
81

82



DMF (5ml) 中のアルコール (8) (1.0g, 1.78mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (67mg, 2.66mmol) および 4 - プロモ - 2,3 - エポキシ - 2 - メチルブタン (0.38g, 2.31mmol) を室温で添加した。反応混合物を激しく 10 攪拌しながら 5 時間 80 で加熱し、次いでブラインで停*

* 止した。転換率を逆相HPLCで測定した (8' ; 15.1%) 。
実施例24: (1S, 3R, 20S) - 1,3 - ビス (tert - プチルジメチルシリルオキシ) - (2,3 - エポキシ - 3 - メチル
10 プチルオキシ) プレグナ - 5 - エンの合成



DMF (5ml) 中のアルコール (8) (1.0g, 1.78mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (90mg, 5.34mmol) および 4 - プロモ - 2,3 - エポキシ - 2 - メチルブタン (0.44g, 2.67mmol) を室温で添加した。反応混合物を激しく 20 攪拌しながら 2 時間 80 で加熱した。2 時間後、追加量の 4 - プロモ - 2,3 - エポキシ - 2 - メチルブタン (0.44g, 2.67mmol) を添加した。さらに 1 時間後、0.88g の 4 - プロモ - 2,3 - エポキシ - 2 - メチルブタン (5.34mmol) を 80 で添加した。さらに 1 時間後、1.76g の 4 - プロモ - 2,3 - エポキシ - 2 - メチルブタン (10.7mmol) を 80 で添加した。反応混合物を激しく攪拌しながら 2 時間 80 に加熱し、次いでブラインで停止した。転換率を逆相HPLCで測定した (8' ; 44.8%) 。

具体的態様の上記記載は本発明の一般的性質を十分に明らかにするので、他者は現在の知識を適用することによって、過度の実験なしにかつ一般的概念から離れることなく上記のような具体的態様を多様な応用のために容易に改良および/または改造できるであろう。従って、そのような改造および改良は開示した態様の均等の意味および範囲内のものであるべきであり、またそのように意図される。各種の開示した機能を実施するための手段および材料は本発明から離れることなく多様な代替形態を取ることができる。本明細書で使用した表現または用語は説明のためのものであり限定のためのものではないことを理解すべきである。

30

フロントページの続き

(72)発明者 ホーン, デービッド・エイ
アメリカ合衆国ニューヨーク州10027,
ニューヨーク, リバーサイド・ドライブ
560, アパートメント 16 エル

(56)参考文献 特開 平6 - 256300 (J P , A)
Bioorg. Med. Chem. Lett., (1994), 4 (5), p.
753 - 6

(72)発明者 久保寺 登
東京都中央区京橋2丁目1番9号 中外
製薬株式会社内

(72)発明者 鈴木 裕史
東京都中央区京橋2丁目1番9号 中外
製薬株式会社内

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B名)

(72)発明者 清水 仁
東京都中央区京橋2丁目1番9号 中外
製薬株式会社内

C07J 3/00
C07C 41/03
C07C 43/184
C07C 401/00
C A (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)