

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5000294号  
(P5000294)

(45) 発行日 平成24年8月15日(2012.8.15)

(24) 登録日 平成24年5月25日(2012.5.25)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 J 1/00 (2006.01)

C O 7 J 1/00

C O 7 J 41/00 (2006.01)

C O 7 J 41/00 C S P

C O 7 J 43/00 (2006.01)

C O 7 J 43/00

C O 7 J 17/00 (2006.01)

C O 7 J 17/00

C O 7 J 33/00 (2006.01)

C O 7 J 33/00

請求項の数 23 (全 265 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-505995 (P2006-505995)  
 (86) (22) 出願日 平成16年3月22日 (2004.3.22)  
 (65) 公表番号 特表2006-521338 (P2006-521338A)  
 (43) 公表日 平成18年9月21日 (2006.9.21)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2004/001234  
 (87) 国際公開番号 W02004/085457  
 (87) 国際公開日 平成16年10月7日 (2004.10.7)  
 審査請求日 平成19年2月14日 (2007.2.14)  
 (31) 優先権主張番号 0306718.8  
 (32) 優先日 平成15年3月24日 (2003.3.24)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 500232695  
 ステリックス リミテッド  
 イギリス国 エスエル1 3エックスイー  
 パークシャー, スラウ, バス ロード  
 190  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

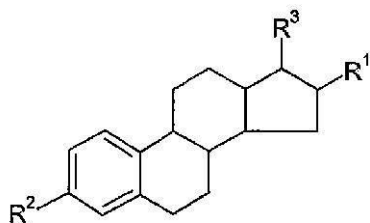
(54) 【発明の名称】 化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I V

【化12】



式 IV

の化合物であって、

(I) R¹は、

(x) アミドまたはアルキルアミドであって、(a) 前記アルキルアミドのアルキルは -CH₂- または -CH₂CH₂- であり、(b) 前記アミドは二置換であり、そして / または (c) 前記アミドは、アルキル複素環基、アルケニル複素環基、アルキルヘテロアリール基、アルケニルヘテロアリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミン基、アルキルオキシアルキル基、アルキルアリール基、直鎖または分岐アルキル基の少なくとも一つで置換されているアミドまたはアルキルアミド、

から選ばれ、

( I I )  $R^2$  は、

- OHおよびスルファミン酸エステル基

から選ばれ、

( I I I )  $R^3$  は、

- OH、および = O

から選ばれる、

化合物。

【請求項 2】

前記アミドは、 $-C(=O)NR^5R^6$  または  $-N(CO-R^7)R^8$  の式であり、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、独立に、Hおよびヒドロカルビル基から選ばれる、請求項 1 に記載の化合物。 10

【請求項 3】

前記アミドまたはアルキルアミドは、アルキルアミドである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記二置換アミドの置換基は、一緒に環状構造を形成する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

前記二置換アミドの置換基は、一緒にアリール環を形成する、請求項 4 に記載の化合物 20

【請求項 6】

前記二置換アミドの置換基は、一緒に複素環を形成する、請求項 4 または 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^3$  は = O である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

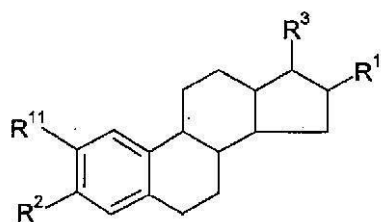
【請求項 8】

前記化合物は、式 I X

【化 1 3】

式 IX

30



の化合物であり、 $R^{11}$  は、アルコキシ基またはアルキル基である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

40

$R^{11}$  は、アルコキシ基である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

$R^{11}$  は、メトキシ基である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

$R^{11}$  は、アルキル基である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 12】

$R^{11}$  は、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル基である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

$R^{11}$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル基である、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

50

$R^{11}$  は、 $C_1 \sim C_3$  アルキル基である、請求項 12 に記載の化合物。

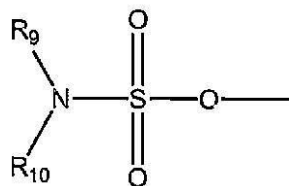
【請求項 15】

$R^{11}$  は、 $-CH_3$  または  $-CH_2CH_3$  である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 16】

前記スルファミン酸エステルは、式

【化 14】



10

で表され、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、独立に、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニルおよびアリールまたはそれらの組み合わせから選ばれるか、あるいは一緒にアルキレンを表し、前記アルキル、前記シクロアルキルまたは前記アルケニルは、それぞれは任意に一つ以上のヘテロ原子または基を含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

$R^9$  および  $R^{10}$  の少なくとも一つは、H である、請求項 16 に記載の化合物。

20

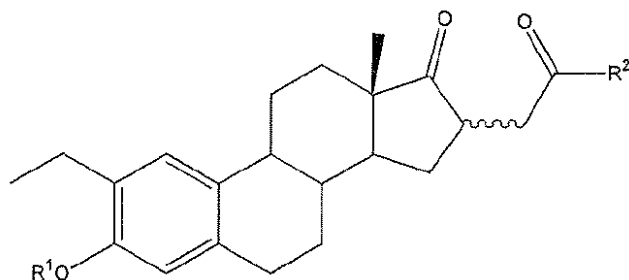
【請求項 18】

$R^9$  および  $R^{10}$  は両方とも H である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 19】

前記化合物は、以下の式

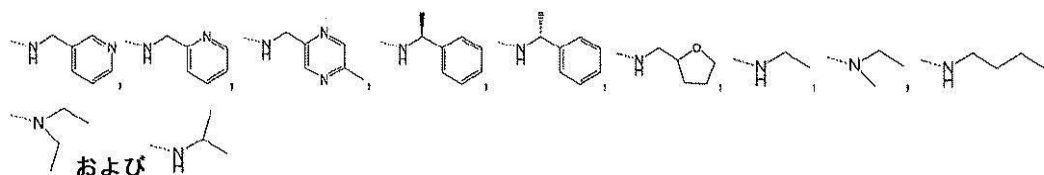
【化 15】



30

を有し、ここで、 $R^1$  が、H または  $SO_2NH_2$  であり、そして  $R^2$  が、

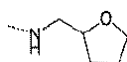
【化 16】



40

からなる群より選択され、ただし、 $R^2$  が

【化 17】



である場合、 $R^1$  は、 $SO_2NH_2$  であり；そして  $R^2$  が

【化 18】



である場合、 $R^1$  は、H である、

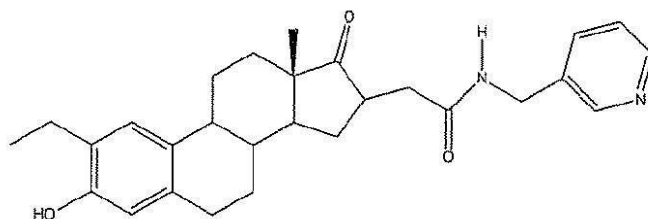
50

請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 20】

前記化合物が

【化 19】



10

である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

薬学的に許容される担体、希釈剤、医薬品添加剤またはアジュバントと必要に応じて混合される、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬品用組成物。

【請求項 22】

医薬における使用のための、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 23】

乳癌および子宮内膜癌の治療に用いられる薬物の製造における化合物の使用であって、前記化合物は、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物である、使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、化合物に関する。詳しくは、本発明は、17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (17 - HSD) を阻害することができる化合物を提供する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

乳癌は、ほとんどの西欧諸国でいまだに女性の主要な死因である恐るべき疾患である。乳癌は、世界中で年間約 100 万人の女性に影響を及ぼすと見積もられている<sup>1</sup>。

30

【0003】

英国の乳癌による死亡率は、世界で最も高いものの一つであり、毎年 35,000 人を超える女性が乳癌と診断され、すべての癌症例の 5 分の 1 近くを算える。英国では、85 歳まで生きる女性の 10 人に 1 人が生涯の間に乳癌を発症すると推定されている。この疾患に対する最新の治療法ならびに早期発見によって生存率は大いに改善したが、乳癌は、依然 35 ~ 54 歳の女性の第一の死因である<sup>2</sup>。

【0004】

多数の危険因子が特定され、そのほとんどは女性たちのホルモンおよび出産に関する履歴ならびに乳癌に関わる家系に関連するが、すべての女性は、乳癌の危険にさらされている。一般に、危険性が高い女性は、強い乳癌の家系、早い初潮年齢、高い閉経年齢または 30 歳過ぎの最初の満期妊娠歴を有する女性である<sup>2</sup>。

40

【0005】

乳癌の最早期段階では、外科手術が選ぶべき治療法のように見える。症例のほとんどで、乳房切除術でなく、乳房 (片方または両方) 内部のしこり (単数または複数) の局部切除など、乳房保存外科手術が選択される。乳癌の再発を完全に予防するため、多くの場合、特に乳房保存手術を行なった場合、放射線治療が処方される<sup>3</sup>。放射線治療は、乳房保存のための外科手術が実行できるよう、大きな腫瘍を手術可能な大きさに縮小させるためにも用いられる<sup>4</sup>。

【0006】

50

転移した腫瘍の場合、または再発した進行乳癌の場合、治療の目的はもはや治癒させることではなく、苦痛緩和制御を施すことである。これは、この腫瘍の転移が骨、皮膚、リンパ、結節または脳などの部位に達した場合である。治療法は、患者のホルモン状態（治療を受けるのが閉経前女性であるか閉経後女性であるか）によって、および腫瘍の種類によって変化する。実際、ある種の腫瘍の成長および発症は、エストロゲンに依存することが証明され、ホルモン依存乳癌（HDBC、I - 1 参照）と呼ばれるものに至る。非HDBCは、細胞毒薬物<sup>5</sup>の組み合わせを用いて腫瘍細胞を区別して殺すことを目的とする化学療法によって治療されるが、HDBCは内分泌療法に比べると予測される。

【0007】

ホルモン依存腫瘍の概念は、エストロゲン作用のモデルが最初に導入された<sup>6</sup> 1960年代初期に現れた。エストロゲンが人間の細胞成長および機能を調節するためには、ヒトエストロゲン受容体（HER）と呼ばれる特定の蛋白質<sup>7</sup>が存在しなければならない。この蛋白質は、核に局在し、エストロゲンと相互作用して結合複合体を生成する。これは、特定の遺伝子からのm-RNAの産生を活性化することによって転写因子として作用し、効率的な腫瘍細胞成長のためにこの複合体の一つ以上がおそらく必須である。

【0008】

測定可能なレベルの受容体蛋白質を有する患者は、エストロゲン受容体陰性（ER）に対して、エストロゲン受容体陽性（ER+）として分類される。閉経前女性の約50%および閉経後女性の75%がER+群に分類され<sup>8</sup>、乳癌の発症をエストロゲンの存在に直接関連づけることができる。薬物の使用によって細胞に対するエストロゲン様刺激の妨害を起す内分泌療法は、HDBCの治療への有効な手法であることが証明された。当初、さまざまな戦略に応じて二種類の薬物、すなわち抗エストロゲン薬およびアロマターゼ阻害薬が開発された。

【0009】

エストロゲン受容体の拮抗薬としての抗エストロゲン薬は、HDBCに対して考案された最初の治療法の一つであった。抗エストロゲン薬の作用は、特定の受容体蛋白質HERに競争結合し、従って特定の結合部位への内因性エストロゲンのアクセスを妨げる能力に依存する。従って、内因性エストロゲンは、腫瘍増殖を維持できない。

【0010】

乳癌治療において通常用いられる抗エストロゲン薬の中で、タモキシフェン（下式）は、その分子の非常に低い毒性プロフィルのため最も広く使われている。タモキシフェンは、その非ステロイド性骨格にもかかわらず、その治癒力を限定する作動薬 - 拮抗薬混合活性<sup>9</sup>を有する。さらに、長期のタモキシフェン治療後の患者で、何らかの形の薬剤耐性<sup>10</sup>が報告されている。

【0011】

その後、ICI 164384（下式）などの新規な純抗エストロゲン薬物が発見されたが、タモキシフェンと比較すると効力が低いため、さらに高い効力のターゲットを設計する必要性が示唆された<sup>11</sup>。

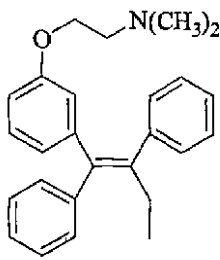
【0012】

10

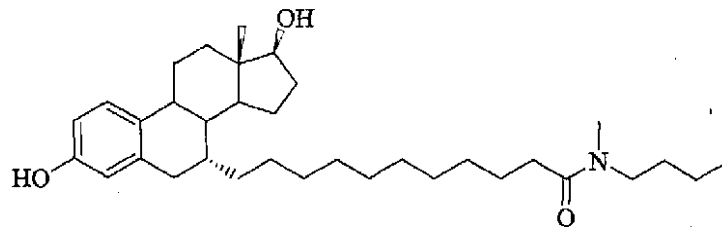
20

30

## 【化 15】



タモキシフェン



ICI 164384

10

今から数年前に、骨または肝臓などの標的組織に対するエストロゲン作動性と、乳房または子宮などの生殖組織中での拮抗作用および/または最小の作動性とを併せもつ新しい種類の抗エストロゲン薬<sup>1 2</sup>が出現した。選択エストロゲン受容体修飾物質 (SERM) として設計されたこれらの化合物は、患者の乳房上皮癌の危険性を低下させるのに有効な可能性があるだけでなく、骨無機質密度を高めて閉経後女性の骨粗しょう症を予防することも示された。ラモキシフェンは、臨床的に使われたこの種類の化合物の最初のもの<sup>1 3</sup>である。さらに多くのSERMが現在臨床試験段階にあり、これらの分子がいつかHDB Cの女性の第一線治療法としてタモキシフェンに取って代わるかもしれない。

20

## 【0013】

ステロイド生合成経路の一つまたは数個の酵素を阻害する治療薬の使用は、エストロゲン依存腫瘍の発症の抑制をめざす別の重要な戦略<sup>1 4</sup>を代表する。アンドロゲンC<sub>19</sub>ステロイドをエストロゲンC<sub>18</sub>ステロイドに変換する酵素アロマターゼは、エストロゲンレベルを低下させるための第一目標であった。チトクロームP450ヘム蛋白質を含有するこの酵素複合体は、アンドロゲンA環の芳香族化と、続くC19メチル基の脱離とを触媒してエストロゲンを生成させる。

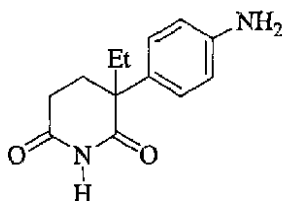
## 【0014】

アミノグルテチミド(下式)は、乳がん治療に使われた最初のアロマターゼ阻害薬であった。しかし、アミノグルテチドは、他のP450依存性酵素に対する抑制効果のスペクトルが広いため、多数の望ましくない副作用を示し、その最初の構造を改善する試みから、臨床試験段階に入りつつある多数の非ステロイド化合物<sup>1 5</sup>が生まれた。その最新世代から、酵素に対する高い効力と高い選択性とを併せもち、より良好な許容性も有するレトロゾールなどの化合物が開発された。

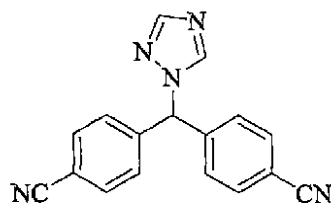
30

## 【0015】

## 【化 16】



AG



レトロゾール

40

いろいろな種類のアロマターゼ阻害薬の構造。第I世代 アミノグルテチミド (AG)、第III世代、レトロゾール

伝統的に、アロマターゼ阻害薬は、疾患がタモキシフェンではもはや制御されない進行HDB C患者の第二線治療法とされ、すぐには使用されない。しかし、最新のアロマターゼ阻害薬のいくつかのものの極めて良好な毒性プロファイルを契機として、HDB Cに対する第一線治療法としての適格性を評価するために、臨床試験が最近行なわれた。

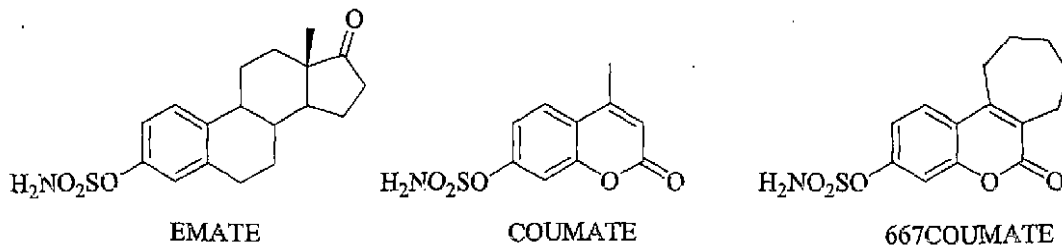
50



スルファミン酸エステルも開発され、非エストロゲン様特性を保持しながらもCOUMATEよりはるかに効力が強い<sup>2 1</sup>ことが判明した。現在、インビトロで効力がEMATEより約3倍強い667COUMATEが前臨床試験段階<sup>2 2</sup>にある。

【0020】

【化18】



10

ステロイドスルファターゼ阻害剤EMATE、COUMATEおよび667COUMATEの構造

国際出願PCT/GB92/01587号明細書には、新規なステロイドスルファターゼ阻害剤およびそれらを含有するエストロン依存性腫瘍、特に乳癌の治療用の医薬品組成物が教示されている。これらのステロイドスルファターゼ阻害剤は、N,N-ジメチルエストロン-3-スルファミン酸エステルおよび、好ましくはエストロン-3-スルファミン酸エステル(EMATE)などのスルファミン酸エステルである。EMATEは、0.1 mMでMCF-7健常細胞中のE1-STS活性の99%を超える阻害率を示す強力なE1-STS阻害剤であることが知られている。EMATEは、E1-STS酵素を時間および濃度依存性様式でも阻害し、活性部位指向不活性化剤として作用することが示唆される。EMATEは、本来E1-STSの阻害のために設計されたが、エストロゲンステロイドであるアンドロステンジオール<sup>1</sup>の生合成を調節する上で中心的な役割を果たすと考えられる酵素であるデヒドロエピアンドロステロンスルファターゼ(DHA-STS)も阻害する。現在では、アンドロステンジオールが乳房腫瘍増殖の促進因子としてさらに重要である可能性さえ示唆する証拠もある。EMATEは、経口または皮下のどちらかで投与されると、ラット肝臓E1-STS(99%)およびDHA-STS(99%)というほとんど完全な阻害活性を示すので、生体内でも活性である。さらに、EMATEは、ラットで記憶増強効果を有することが示された。マウスでの研究によって、DHA-STS活性と免疫応答系の一部の制御との間の関連が示唆された。これはヒトでも起こり得ると考えられる。EMATEのスルファミン酸エステル部分の橋かけO原子が阻害活性にとって重要である。従って、エストロン-3-N-スルファミン酸エステルおよびエストロン-3-S-スルファミン酸エステルのように、3-O-原子を他のヘテロ原子で置換すると、これらの類似物は、効力のより弱い非時間依存性不活性化剤になる。

20

30

【0021】

E1-STS阻害の最適な効力がEMATEで達成されてしまった可能性はあるが、スルファターゼ阻害に際してエストロンが放出され、EMATEおよびそのエストラジール同属種はエストロゲン様活性を具えている可能性がある。

40

【0022】

エストロゲンおよびアンドロゲン生合成の最終段階を触媒する17β-HSDも、エストロゲン妨害戦略の標的であるように見える。この酵素は、ステロイドの酸化形(低活性)と還元形(高活性)との相互変換を引き起こす。その活性は、エストロンをエストラジール<sup>2 5</sup>に有利に還元するので、エストロゲン依存性腫瘍の増殖および発達を直接支援するが、アンドロゲンDHEAのアンドロステンジオール(Aジオール)への変換を介して副次的に支援する。Aジオールは、エストロゲン様の性質を有し、エストロゲン受容体に結合できることが最近証明された<sup>2 6</sup>。

【0023】

17β-HSDは、アイソエンザイムのファミリーに属し、これまでのところ11種類

50



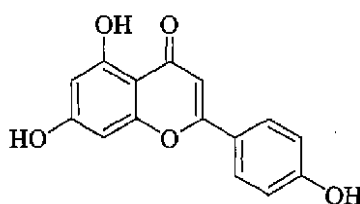
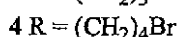
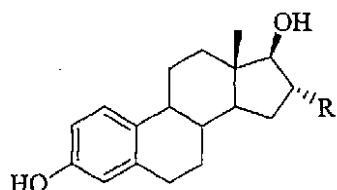
が特定され、クローン化されている<sup>27</sup>。それぞれのタイプが選択的基質親和性および特異的活性を有する。これは、薬物作用の選択性を実現しなければならないことを意味する。17 - HSDタイプ1は、エストロンとエストラジオールとの相互変換を触媒するアイソタイプである。

#### 【0024】

STS阻害剤とは異なり、小数の17 - HSD阻害剤だけが報告されている。17 - HSDタイプ1のためのステロイド阻害剤のほとんどは、共通してD環修飾構造を有する。良好な脱離基を有する側鎖を16 - 位に備えるエストラジオール誘導体は、強力な種類の阻害剤であることが示された。特に、側鎖が酵素の活性部位の求核性アミノ酸残基に対して高い反応性を示す16 - (プロモアルキル) - エストラジオール<sup>28</sup>は、有望な不可逆阻害剤であることが見いだされた。16 - 位に短いプロモアルキル部分を含む類似体が最も高い活性を示し、この系列の中で16 - (プロモプロピル) - エストラジオール、次いで16 - (プロモブチル) - エストラジオール(3および4)が最も強力であった。しかし、これらの化合物はエストロゲン受容体の純作動薬であることが判明した。

#### 【0025】

#### 【化19】



アピゲニン

17 - HSDタイプ1阻害剤 16 - (プロモプロピル) - エストラジオール 3、16 - (プロモプロピル) - エストラジオール、4およびフラボン誘導体アピゲニン。強力な阻害剤の固有エストロゲン活性を取り除き、あわよくば同時に抗エストロゲン性を分子に組み込む試みとして、既知の抗エストロゲン薬ICI 164384のC7 - アルキルアミド側鎖を有するいくつかの16 - (広範な置換) - エストラジオール誘導体が合成された<sup>29</sup>。しかし、むしろ貧弱な17 - HSDタイプ1の阻害しか得られず、エストロゲン活性および抗エストロゲン性は、それぞれ完全に消失することも導入されることもなかった。

#### 【0026】

並行して、17 - HSDタイプ1の非ステロイド阻害剤が設計された。構造的にエストロゲンに類似するフラボノイドは、エストロゲン受容体に結合して、エストロゲンまたは抗エストロゲン活性を有する<sup>30</sup>。アロマターゼ活性に対するそれらの作用は、十分に詳細に記録されており、最近の研究では、17 - HSDタイプ1によって触媒されるエストロンのエストラジオールへの変換を低下させることが見いだされた<sup>31</sup>。阻害濃度でエストロゲン様になることなく、17 - HSDタイプ1に対して若干の阻害活性を有する有望な化合物として、アピゲニンなどのフラボン誘導体が、SAR研究から登場した<sup>32</sup>。

#### 【0027】

Ahmedら(Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999年1月27日、254巻(3号)811~5頁)は、STSのステロイドおよび非ステロイド阻害剤の構造活性相関研究について報告している。

#### 【0028】

エストラジオール17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(E2HSD)などのステロイドデヒドロゲナーゼ(DH)は、エストロゲン受容体と相互作用するリガンド

10

20

30

40

50

の利用しやすさを調節する上で中心的な役割を果たしている。E 2 H S D タイプ I は、エストロン (E 1) を生物的に活性なエストロゲン、エストラジオール (E 2) に還元し、一方 E 2 H S D タイプ I I は、E 2 の E 1 への酸化を触媒することによって、E 2 を不活性化する。従って、D H 阻害活性を有する化合物、特に E 2 H S D タイプ I の阻害剤の特定は、E 2 の生成を阻害して治療上の価値を有する可能性がある。

【 0 0 2 9 】

( 本発明の様相の要約 )

本発明は、有効な 1 7 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ ( 1 7 - H S D ) 阻害剤として作用できる新規な化合物を提供する。本発明は、本出願の化合物が、有効な 1 7 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ ( 1 7 - H S D ) 阻害剤であることを明らかにする。

10

【 0 0 3 0 】

図 1 は、硫酸エストロンおよびエストラジオールからのエストロンのインサイチュ合成に関与する酵素のいくつかを示す。「 S T S 」は、エストロンスルファターゼを示し、「 E 2 D H タイプ I 」は、エストラジオール 1 7 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ 1、またはエストラジオール 1 7 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ 1、3、5 および / または 7 を示し、「 E 2 D H タイプ I I 」は、エストラジオール 1 7 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ I I、またはエストラジオール 1 7 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ 2 および / または 8 を示す。

【 0 0 3 1 】

20

図から明らかなように、エストロゲンの周辺合成に関与する二つの酵素は、酵素エストラジオール 1 7 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼおよび酵素エストロンスルファターゼである。

【 0 0 3 2 】

エストロゲンのインサイチュ合成は、腫瘍におけるエストロゲンの高いレベルに重要な寄与をすると考えられ、従ってエストロゲン生合成の特異的阻害剤は、内分泌依存腫瘍の治療に潜在的な価値を有する。

【 0 0 3 3 】

さらに、たとえ、悪性乳房および子宮内膜組織において、スルファターゼ経路を経るエストロゲン生成がエストロゲンの高い濃度に主要な寄与をしているとしても、エストロゲンの生体内合成に寄与する他の酵素経路は、他にもある。

30

【 0 0 3 4 】

従って、これらの癌の治療のための新しい治療法を開発する緊急な必要がある。

【 0 0 3 5 】

従って、本発明は、乳癌および子宮内膜癌を治療する先行技術の方法に付随する一つ以上の問題を克服することを目的とする。

【 0 0 3 6 】

従って、一つの様相では、本発明は、ステロイドデヒドロゲナーゼ経路、すなわちエストロンをエストラジオールに、およびエストラジオールをエストロンに変換する経路を実質的に阻害するか、または該経路に影響を及ぼす薬物の調製のための化合物の使用を提供する。

40

【 0 0 3 7 】

本発明のこの様相は、一つの種類の化合物の投与によってエストロンからのエストラジオールの合成を妨害することが可能なので、有利である。従って、本発明は、特に乳癌および子宮内膜癌を治療するために、多くの治療上の利点を有する化合物を提供する。

【 0 0 3 8 】

本発明の化合物は、他の置換基を含むことがある。これらの他の置換基は、例えば、本発明の化合物の活性をさらに高めることがあり、および / または安定性 ( エクスピボおよび / または生体内 ) を高めることがある。

【 0 0 3 9 】

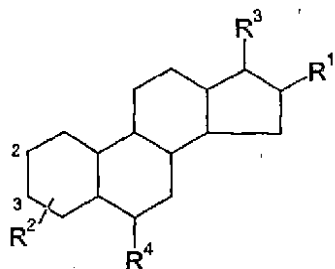
50

(本発明の詳細な様相)

本発明の一つの様相によれば、式 I

【0040】

【化20】



式 I

10

を有する化合物が提供される。式中、

(I) R<sup>1</sup> は、

(i) アルキルオキシアルキル基、

(ii) ニトリル基、なお、R<sup>2</sup> が水素結合を形成できるのはこのときであり、

(iii) アルキルアリール基であって、該アリール基はC<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> 以外によって置換されているアルキルアリール基、

(iv) アルケニルアリール基であって、該アリール基は置換されているアルケニルアリール基、

20

(v) アルキルヘテロアリール基であって、ヘテロアリール基が環の中にCおよびNだけを含むとき、該アリール基はメチル基以外によって置換されているものとするアルキルヘテロアリール基、

(vi) アルケニルヘテロアリール基、

(vii) =N-O-アルキル基または=N-O-H基、

(viii) 分岐アルケニル、

(ix) アルキル-アルコール基、

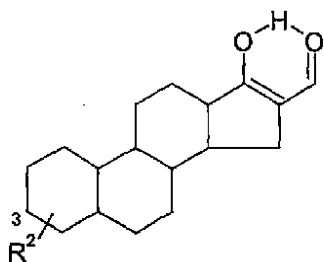
(x) アミドまたはアルキルアミドであって、(a) 前記アルキルアミドのアルキルは-CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり、(b) 前記アミドは二置換であり、および/または(c) 前記アミドは、アルキル複素環基、アルケニル複素環基、アルキルヘテロアリール基、アルケニルヘテロアリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミン基、アルキルオキシアルキル基、アルキルアリール基、直鎖または分岐アルキル基の少なくとも一つで置換されているアミドまたはアルキルアミド、

30

(xi) -CHOであって、R<sub>1</sub>はR<sub>3</sub>とともに式

【0041】

【化21】



40

のエノール互変異性体を提供する -CHO

から選ばれるか、あるいはR<sub>1</sub>はR<sub>3</sub>とともに、

(xii) ピラゾール基であって、(a) R<sup>4</sup>は=N-O-アルキル基または=N-O-H基であり、(b) 前記ピラゾール基は、アルキル-OH基、アルキルエステル基、アルキルオキシアルキル基、分岐アルキル基、およびアミドの一つで置換され、および/または(c) ステロイド環2-位は、-OHおよび-O-ヒドロカルビルから選ばれる基で置換

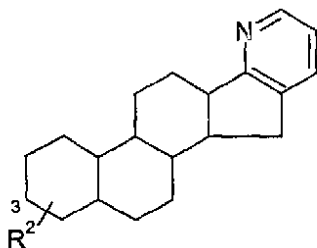
50

されているものとする、ピラゾール、

( x i i i ) 式

【 0 0 4 2 】

【 化 2 2 】



10

の化合物を提供するヘテロアリール環を形成し、

( I I )  $R^2$  は、

水素結合を形成できる基、スルファミン酸エステル基、ホスホン酸エステル基、チオホスホン酸エステル基、スルホン酸エステル基およびスルホンアミド基から選ばれ、

( I I I )  $R^3$  は、

- O H、= O または - C ( = O ) 模倣物

から選ばれる。

20

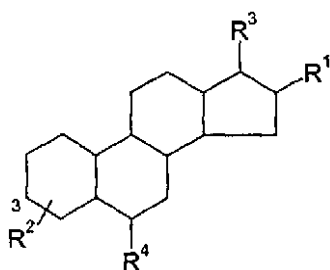
【 0 0 4 3 】

本発明の一つの様相によれば、17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ ( 17 - H S D ) に関連する状態あるいは疾患の治療に用いられる薬物の製造における化合物の使用が提供される。ここで、前記化合物は式 I

【 0 0 4 4 】

【 化 2 3 】

式 I



30

の化合物であり、式中、

( I )  $R^1$  は、

( i ) アルキルオキシアリール基、

( i i ) ニトリル基、

( i i i ) アルキルアリール基であって、該アリール基はメチル基以外によって置換されているアルキルアリール基、

40

( i v ) アルケニルアリール基、

( v ) アルキルヘテロアリール基であって、ヘテロアリール基が環の中に C および N だけを含むとき、該アリール基はメチル基以外によって置換されているものとするアルキルヘテロアリール基、

( v i ) アルケニルヘテロアリール基、

( v i i ) = N - O - アルキル基または = N - O - H 基、

( v i i i ) カルボン酸エステルであって、( a )  $R^3$  は = O であり、および / または ( b ) 前記エステルは、- C O <sub>2</sub> X、- C H <sub>2</sub> C O <sub>2</sub> X および - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C O <sub>2</sub> X から選ばれ、ここで X はヒドロカルビル基であるカルボン酸エステル、

( i x ) C O <sub>2</sub> H 基またはアルキル - C O <sub>2</sub> H 基であって、アルキルは C H <sub>2</sub> または C

50

$\text{H}_2\text{CH}_2$  基である  $\text{CO}_2\text{H}$  基またはアルキル -  $\text{CO}_2\text{H}$  基、

(x) 分岐アルケニル、

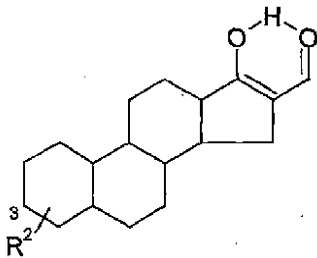
(xi) アルキル - アルコール基あるいはアルケニル - アルコール基、

(xii) アミドまたはアルキルアミドであって、(a) 前記アルキルアミドのアルキルは  $-\text{CH}_2-$  または  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  であり、(b) 前記アミドは二置換であり、および/または (c) 前記アミドは、アルキル複素環基、アルケニル複素環基、アルキルヘテロアリール基、アルケニルヘテロアリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミン基、アルキルオキシアルキル基、アルキルアリール基、直鎖または分岐アルキル基の少なくとも一つで置換されているアミドまたはアルキルアミド、

(xiv)  $-\text{CHO}$  であって、 $\text{R}_1$  は  $\text{R}^3$  とともに式

【0045】

【化24】



10

20

のエノール互変異性体を提供する  $-\text{CHO}$

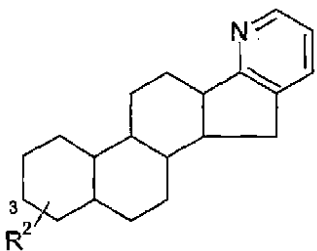
から選ばれるか、あるいは、 $\text{R}_1$  は  $\text{R}^3$  とともに

(xii) ピラゾールであって、(a)  $\text{R}^4$  は  $=\text{N}-\text{O}$  - アルキル基または  $=\text{N}-\text{O}-\text{H}$  基であり、(b) 前記ピラゾールは置換され、および/または (c) ステロイド環 2 - 位は  $-\text{OH}$  および  $-\text{O}-$  ヒドロカルビルから選ばれる基で置換されているものとする、ピラゾール、

(xiii) 式

【0046】

【化25】



30

の化合物を提供するヘテロアリール環を形成し、

(II)  $\text{R}^2$  は、

水素結合を形成できる基、スルファミン酸エステル基、ホスホン酸エステル基、チオホスホン酸エステル基、スルホン酸エステル基およびスルホンアミド基から選ばれ、

(III)  $\text{R}^3$  は、

$-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$  または  $-\text{C}(=\text{O})$  模倣物

から選ばれる。

【0047】

本発明の一つの様相によれば、17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (17 -  $\text{HSD}$ ) に関連する状態あるいは疾患の治療に用いられる薬物の製造における化合物の使用が提供される。ここで、前記化合物は、式 I

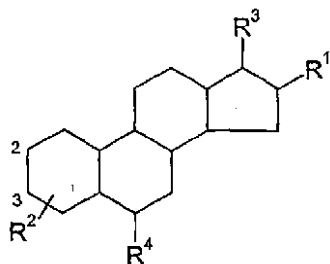
【0048】

40

50

## 【化 2 6】

式 I



の化合物であり、式中、

( I )  $R^1$  は、

( i ) アルキルオキシアルキル基、  
 ( i i ) ニトリル基、なお、 $R^2$  が水素結合を形成できるのはこのときであり、  
 ( i i i ) アルキルアリール基であって、該アリール基は  $C_{1-10}$  以外によって置換されているアルキルアリール基、

( i v ) アルケニルアリール基であって、該アリール基は置換されているアルケニルアリール基、

( v ) アルキルヘテロアリール基であって、ヘテロアリール基が環の中に C および N だけを含むとき、該アリール基はメチル基以外によって置換されているものとするアルキルヘテロアリール基、

( v i ) アルケニルヘテロアリール基、

( v i i )  $=N-O$  - アルキル基または  $=N-O-H$  基、

( v i i i ) 分岐アルケニル、

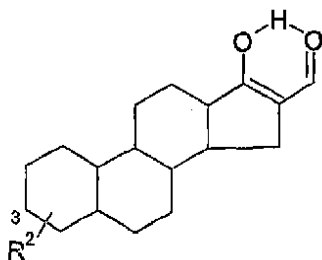
( i x ) アルキル - アルコール基、

( x ) アミドまたはアルキルアミドであって、( a ) 前記アルキルアミドのアルキルは  $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であり、( b ) 前記アミドは二基置換であり、および / または ( c ) 前記アミドは、アルキル複素環基、アルケニル複素環基、アルキルヘテロアリール基、アルケニルヘテロアリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミン基、アルキルオキシアルキル基、アルキルアリール基、直鎖または分岐アルキル基の少なくとも一つで置換されているアミドまたはアルキルアミド、

( x i )  $-CHO$  であって、 $R_1$  は  $R_3$  とともに

## 【 0 0 4 9】

## 【化 2 7】



のエノール互変異性体を提供する  $-CHO$

から選ばれるか、あるいは  $R_1$  は  $R^3$  とともに

( x i i ) ピラゾールであって、( a )  $R^4$  は  $=N-O$  - アルキル基または  $=N-O-H$  基であり、( b ) 前記ピラゾールは、アルキル -  $OH$  基、アルキルエステル基、アルキルオキシアルキル基、分岐アルキル基、およびアミドの一つで置換され、および / または ( c ) ステロイド環 2 - 位は、 $-OH$  および  $-O$  - ヒドロカルビルから選ばれる基で置換されているものとする、ピラゾール、

( x i i i ) 式

## 【 0 0 5 0】

10

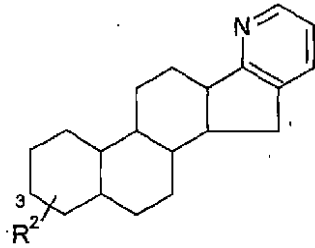
20

30

40

50

## 【化 28】



の化合物を提供するヘテロアリール環  
を形成し、

10

( I I )  $R^2$  は、

水素結合を形成できる基、スルファミン酸エステル基、ホスホン酸エステル基、チオホ  
スホン酸エステル基、スルホン酸エステル基およびスルホンアミド基  
から選ばれ、

( I I I )  $R^3$  は、

- OH、= O または - C ( = O ) 模倣物  
から選ばれる。

## 【 0 0 5 1 】

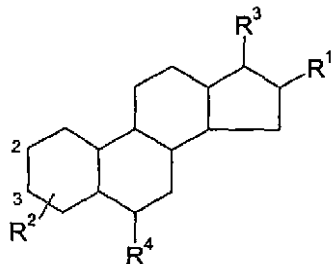
本発明の一つの様相によれば、式 I

20

## 【 0 0 5 2 】

## 【化 29】

式 I



30

を有する化合物を含む医薬品組成物が提供される。式中、

( I )  $R^1$  は、

( i ) アルキルオキシアリール基、

( i i ) ニトリル基、なお、 $R^2$  が水素結合を形成できるのはこのときであり、

( i i i ) アルキルアリール基であって、該アリール基は  $C_{1-10}$  以外によって置換  
されているアルキルアリール基、

( i v ) アルケニルアリール基であって、該アリール基は置換されているアルケニルア  
リール基、

( v ) アルキルヘテロアリール基であって、ヘテロアリール基が環の中に C および N だ  
けを含むとき、該アリール基はメチル基以外によって置換されているものとするアルキル  
ヘテロアリール基、

40

( v i ) アルケニルヘテロアリール基、

( v i i ) = N - O - アルキル基または = N - O - H 基、

( v i i i ) 分岐アルケニル、

( i x ) アルキル - アルコール基、

( x ) アミドまたはアルキルアミドであって、( a ) 前記アルキルアミドのアルキルは  
-  $CH_2$  - または -  $CH_2CH_2$  - であり、( b ) 前記アミドは二基置換であり、および  
/ または ( c ) 前記アミドは、アルキル複素環基、アルケニル複素環基、アルキルヘテロ  
アリール基、アルケニルヘテロアリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミン基、アル

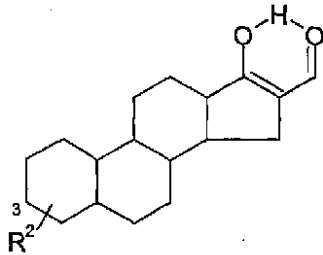
50

キルオキシアルキル基、アルキルアリール基、直鎖または分岐アルキル基の少なくとも一つで置換されているアミドまたはアルキルアミド、

(x i) - C H Oであって、 $R_1$  は  $R_3$  とともに式

【 0 0 5 3 】

【 化 3 0 】



10

のエノール互変異性体を提供する - C H O

から選ばれるか、あるいは  $R_1$  は  $R^3$  とともに

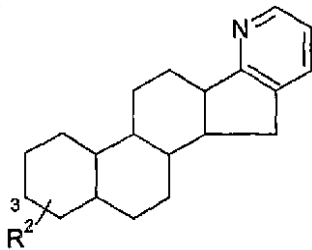
(x i i) ピラゾールであって、( a )  $R^4$  は = N - O - アルキル基または = N - O - H 基であり、( b ) 前記ピラゾールは、アルキル - O H 基、アルキルエステル基、アルキルオキシアルキル基、分岐アルキル基、およびアミドの一つで置換され、および / または ( c ) ステロイド環 2 - 位は、- O H および - O - ヒドロカルビルから選ばれる基で置換されているものとする、ピラゾール、

20

(x i i i) 式

【 0 0 5 4 】

【 化 3 1 】



30

の化合物を提供するヘテロアリール環を形成し、

( I I )  $R^2$  は、

水素結合を形成できる基、スルファミン酸エステル基、ホスホン酸エステル基、チオホスホン酸エステル基、スルホン酸エステル基およびスルホンアミド基から選ばれ、

( I I I )  $R^3$  は、

オプションとして、

薬学上許容される担体、希釈剤、医薬品添加物またはアジュバントと混合される - O H 、 = O または - C ( = O ) 模倣物から選ばれる。

40

【 0 0 5 5 】

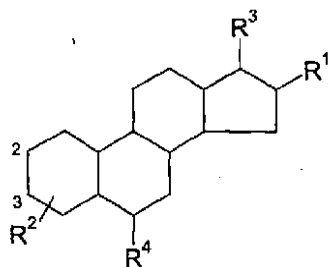
本発明の一つの様相によれば、式 I

【 0 0 5 6 】



## 【化 3 2】

式 1



を有する化合物が提供される。式中、

( I )  $R^1$  は、

( i ) アルキルオキシアルキル基、

( i i ) ニトリル基、なお、 $R^2$  が水素結合を形成できるのはこのときであり、

( i i i ) アルキルアリール基であって、該アリール基は  $C_{1-10}$  以外によって置換されているアルキルアリール基、

( i v ) アルケニルアリール基であって、該アリール基は置換されているアルケニルアリール基、

( v ) アルキルヘテロアリール基であって、ヘテロアリール基が環の中に C および N だけを含むとき、該アリール基はメチル基以外によって置換されているものとするアルキルヘテロアリール基、

( v i ) アルケニルヘテロアリール基、

( v i i )  $=N-O$  - アルキル基または  $=N-O-H$  基、

( v i i i ) 分岐アルケニル、

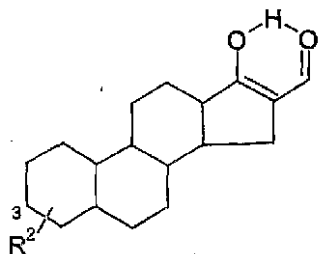
( i x ) アルキル - アルコール基、

( x ) アミドまたはアルキルアミドであって、( a ) 前記アルキルアミドのアルキルは  $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であり、( b ) 前記アミドは二基置換であり、および / または ( c ) 前記アミドは、アルキル複素環基、アルケニル複素環基、アルキルヘテロアリール基、アルケニルヘテロアリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミン基、アルキルオキシアルキル基、アルキルアリール基、直鎖または分岐アルキル基の少なくとも一つで置換されているアミドまたはアルキルアミド、

( x i )  $-CHO$  であって、 $R_1$  は  $R_3$  とともに式

## 【 0 0 5 7】

## 【化 3 3】



のエノール互変異性体を提供する  $-CHO$

から選ばれるか、あるいは  $R_1$  は  $R^3$  とともに

( x i i ) ピラゾールであって、( a )  $R^4$  は  $=N-O$  - アルキル基または  $=N-O-H$  基であり、( b ) 前記ピラゾールは、アルキル -  $OH$  基、アルキルエステル基、アルキルオキシアルキル基、分岐アルキル基、およびアミドの一つで置換され、および / または ( c ) ステロイド環 2 - 位は、 $-OH$  および  $-O$  - ヒドロカルビルから選ばれる基で置換されているものとする、ピラゾール、

( x i i i ) 式

## 【 0 0 5 8】

10

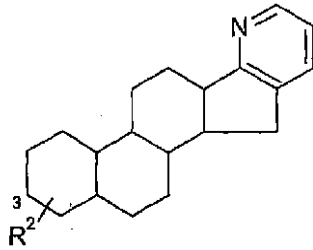
20

30

40

50

## 【化 3 4】



の化合物を提供するヘテロアリール環  
を形成し、

10

( I I )  $R^2$  は、

水素結合を形成できる基、スルファミン酸エステル基、ホスホン酸エステル基、チオホスホン酸エステル基、スルホン酸エステル基およびスルホンアミド基  
から選ばれ、

( I I I )  $R^3$  は、

医療で用いられる - OH、= O または - C ( = O ) 模倣物  
から選ばれる。

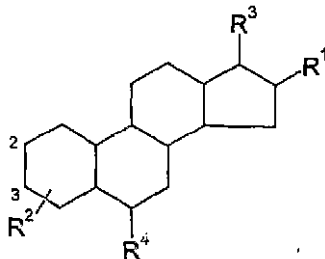
## 【 0 0 5 9 】

本発明の一つの様相によれば、有害 1 7 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ ( 20  
1 7 - H S D ) レベルに関連する状態または疾患の治療に用いられる薬物の製造における  
化合物の使用が提供される。ここで前記化合物は、式 I

## 【 0 0 6 0 】

## 【化 3 5】

式 I



30

の化合物である。式中、

( I )  $R^1$  は、

( i ) アルキルオキシアルキル基、

( i i ) ニトリル基、なお、 $R^2$  が水素結合を形成できるのはこのときであり、

( i i i ) アルキルアリール基であって、該アリール基は  $C_{1-10}$  以外によって置換  
されているアルキルアリール基、

( i v ) アルケニルアリール基であって、該アリール基は置換されているアルケニルア  
リール基、

40

( v ) アルキルヘテロアリール基であって、ヘテロアリール基が環の中に C および N だ  
けを含むとき、該アリール基はメチル基以外によって置換されているものとするアルキル  
ヘテロアリール基、

( v i ) アルケニルヘテロアリール基、

( v i i ) = N - O - アルキル基または = N - O - H 基、

( v i i i ) 分岐アルケニル、

( i x ) アルキル - アルコール基、

( x ) アミドまたはアルキルアミドであって、( a ) 前記アルキルアミドのアルキルは  
- C H <sub>2</sub> - または - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> - であり、( b ) 前記アミドは二基置換であり、および  
/ または ( c ) 前記アミドは、アルキル複素環基、アルケニル複素環基、アルキルヘテロ

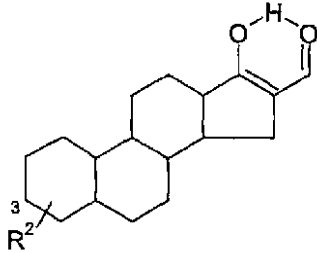
50

アリール基、アルケニルヘテロアリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミン基、アルキルオキシアルキル基、アルキルアリール基、直鎖または分岐アルキル基の少なくとも一つで置換されているアミドまたはアルキルアミド、

( x i ) - C H Oであって、 $R_1$ は $R_3$ とともに式

【 0 0 6 1 】

【 化 3 6 】



10

のエノール互変異性体を提供する - C H O、

から選ばれるか、あるいは $R_1$ は $R_3$ とともに

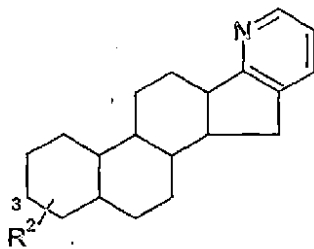
( x i i ) ピラゾールであって、( a )  $R^4$ は = N - O - アルキル基または = N - O - H 基であり、( b ) 前記ピラゾールは、アルキル - O H 基、アルキルエステル基、アルキルオキシアルキル基、分岐アルキル基、およびアミドの一つで置換され、および / または ( c ) ステロイド環 2 - 位は、- O H および - O - ヒドロカルビルから選ばれる基で置換されているものとする、ピラゾール、

20

( x i i i ) 式

【 0 0 6 2 】

【 化 3 7 】



30

の化合物を提供するヘテロアリール環を形成し、

( I I )  $R^2$ は、

水素結合を形成できる基、スルファミン酸エステル基、ホスホン酸エステル基、チオホスホン酸エステル基、スルホン酸エステル基およびスルホンアミド基から選ばれ、

( I I I )  $R^3$ は、

- O H、= O または - C ( = O ) 模倣物から選ばれる。

40

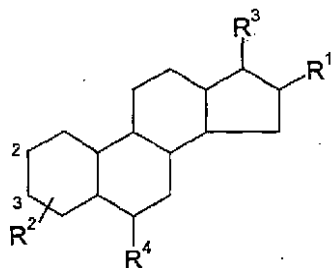
【 0 0 6 3 】

本発明の一つの様相によれば、式 I

【 0 0 6 4 】

## 【化 3 8】

式 1



を有する化合物の使用が提供される。式中、

( I )  $R^1$  は、

( i ) アルキルオキシアルキル基、  
 ( ii ) ニトリル基、なお、 $R^2$  が水素結合を形成できるのはこのときであり、  
 ( iii ) アルキルアリール基であって、該アリール基は  $C_{1-10}$  以外によって置換されているアルキルアリール基、

( iv ) アルケニルアリール基であって、該アリール基は置換されているアルケニルアリール基、

( v ) アルキルヘテロアリール基であって、ヘテロアリール基が環の中に C および N だけを含むとき、該アリール基はメチル基以外によって置換されているものとするアルキルヘテロアリール基、

( vi ) アルケニルヘテロアリール基、

( vii )  $=N-O$  - アルキル基または  $=N-O-H$  基、

( viii ) 分岐アルケニル、

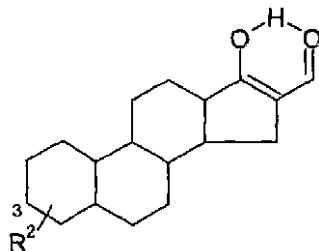
( ix ) アルキル - アルコール基、

( x ) アミドまたはアルキルアミドであって、( a ) 前記アルキルアミドのアルキルは  $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であり、( b ) 前記アミドは二基置換であり、および / または ( c ) 前記アミドは、アルキル複素環基、アルケニル複素環基、アルキルヘテロアリール基、アルケニルヘテロアリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミン基、アルキルオキシアルキル基、アルキルアリール基、直鎖または分岐アルキル基の少なくとも一つで置換されているアミドまたはアルキルアミド、

( xi )  $-CHO$  であって、 $R_1$  は  $R_3$  とともに式

## 【 0 0 6 5】

## 【化 3 9】



のエノール互変異性体を提供する  $-CHO$

から選ばれるか、あるいは  $R_1$  は  $R^3$  とともに

( xii ) ピラゾールであって、( a )  $R^4$  は  $=N-O$  - アルキル基または  $=N-O-H$  基であり、( b ) 前記ピラゾールは、アルキル  $-OH$  基、アルキルエステル基、アルキルオキシアルキル基、分岐アルキル基、およびアミドの一つで置換され、および / または ( c ) ステロイド環 2 - 位は、 $-OH$  および  $-O$  - ヒドロカルビルから選ばれる基で置換されているものとする、ピラゾール、

( xiii ) 式

## 【 0 0 6 6】

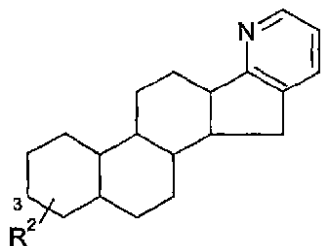
10

20

30

40

## 【化 4 0】



の化合物を提供するヘテロアリール環を形成し、

10

( I I )  $R^2$  は、

水素結合を形成できる基、スルファミン酸エステル基、ホスホン酸エステル基、チオホスホン酸エステル基、スルホン酸エステル基およびスルホンアミド基から選ばれ、

( I I I )  $R^3$  は、

17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ ( 17 - H S D ) 活性を阻害する医薬品の製造における - O H、= O または - C ( = O ) 模倣物から選ばれる。

## 【 0 0 6 7 】

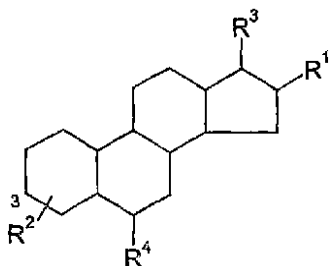
本発明の一つの様相によれば、患者の体内における 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ ( 17 - H S D ) 活性を、必要とされるときに、阻害する方法が提供される。前記方法は、式 I

20

## 【 0 0 6 8 】

## 【化 4 1】

式 I



30

を有する化合物を投与することを含む。式中、

( I )  $R^1$  は、

( i ) アルキルオキシアルキル基、

( i i ) ニトリル基、

( I I I ) アルキルアリール基であって、該アリール基はメチル基以外によって置換されているアルキルアリール基、

( i v ) アルケニルアリール基、

( v ) アルキルヘテロアリール基であって、ヘテロアリール基が環の中に C および N だけを含むとき、該アリール基はメチル基以外によって置換されているものとするアルキルヘテロアリール基、

40

( v i ) アルケニルヘテロアリール基、

( v i i ) = N - O - アルキル基または = N - O - H 基、

( v i i i ) カルボン酸エステルであって、( a )  $R^3$  は、= O であり、および / または ( b ) 前記エステルは、- C O <sub>2</sub> X、- C H <sub>2</sub> C O <sub>2</sub> X および - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C O <sub>2</sub> X から選ばれ、ここで X はヒドロカルビル基であるカルボン酸エステル、

( i x ) C O <sub>2</sub> H 基またはアルキル - C O <sub>2</sub> H 基であって、アルキルは C H <sub>2</sub> または C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> 基である C O <sub>2</sub> H 基またはアルキル - C O <sub>2</sub> H 基、

( x ) 分岐アルケニル、

50

( x i ) アルキル - アルコール基あるいはアルケニル - アルコール基、

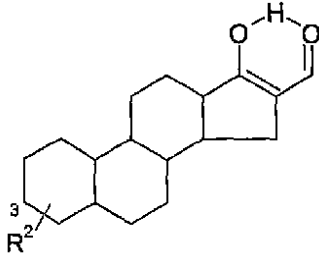
( x i i ) アミドまたはアルキルアミドであって、( a ) 前記アルキルアミドのアルキルは  $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であり、( b ) 前記アミドは二基置換であり、および/または ( c ) 前記アミドは、アルキル複素環基、アルケニル複素環基、アルキルヘテロアリール基、アルケニルヘテロアリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミン基、アルキルオキシアルキル基、アルキルアリール基、直鎖または分岐アルキル基の少なくとも一つで置換されているアミドまたはアルキルアミド、

( x i v )  $-CHO$  であって、 $R_1$  は  $R_3$  とともに式

【 0 0 6 9 】

【 化 4 2 】

10



のエノール互変異性体を提供する  $-CHO$

から選ばれるか、あるいは  $R_1$  は  $R^3$  とともに

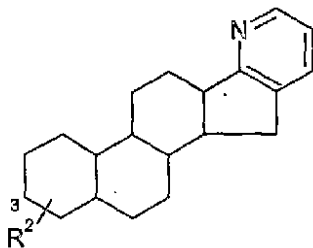
20

( x i i ) ピラゾールであって、( a )  $R^4$  は  $=N-O-$  アルキル基または  $=N-O-H$  基であり、( b ) 前記ピラゾールは置換され、および/または ( c ) ステロイド環 2 - 位は  $-OH$  および  $-O-$  ヒドロカルビルから選ばれる基で置換されているものとする、ピラゾール、

( x i i i ) 式

【 0 0 7 0 】

【 化 4 3 】



30

の化合物を提供するヘテロアリール環を形成し、

( I I )  $R^2$  は、

水素結合を形成できる基、スルファミン酸エステル基、ホスホン酸エステル基、チオホスホン酸エステル基、スルホン酸エステル基およびスルホンアミド基から選ばれ、

40

( I I I )  $R^3$  は、

$-OH$ 、 $=O$  または  $-C(=O)$  模倣物

から選ばれる。

【 0 0 7 1 】

( いくつかの利点 )

本発明の一つの主な利点は、本発明の化合物が、17 - HSD 阻害剤として作用することである。

【 0 0 7 2 】

本発明の化合物の別の利点は、それらの化合物が、生体内で強力なことである。

【 0 0 7 3 】

50

本発明の化合物のいくつかは、非エストロゲン様化合物のことがある。ここで、用語「非エストロゲン様」は、エストロゲン活性をまったく示さないか、または実質的に示さないことを意味する。

【0074】

別の利点は、これらの化合物のいくつかは、代謝されて、ホルモン活性を示すかまたはホルモン活性を誘導する化合物に変わることができないことである。

【0075】

本発明の化合物のいくつかは、経口で活性なことがある点でも有利である。

【0076】

本発明の化合物のいくつかは、乳癌などの癌、ならびに（または、あるいは）自己免疫疾患の予防などの非悪性状態の治療に、特に早期年齢から医薬品を投与する必要があるときに有用なことがある。

10

【0077】

従って、本発明の化合物のいくつかは、自己免疫疾患の治療など、内分泌依存癌の治療目的以外の用途も有すると考えられる。

【0078】

参照を容易にするために、次に、本発明のこれらの様相およびさらに別の様相を、適切なセクション標題の下で考察する。しかし、各セクションの教示は、必ずしもそれぞれの特定のセクションに限定されない。

【0079】

20

（さらに別の様相 / 好ましい様相）

本明細書で用いられる用語「水素結合を形成できる」は、水素結合の一部を形成できる負電荷の領域を有する基を意味する。

【0080】

本明細書で用いられる用語「ヒドロカルビル基」は、少なくともCおよびHを含み、オプションとして一つ以上のその他の適当な置換基を含むことがある基を意味する。そのような置換基の例は、ハロ、アルコキシ、ニトロ、アルキル基、環状基等を含むことがある。置換基が環状基である可能性に加えて、置換基の組み合わせが環状基を形成することがある。ヒドロカルビル基が二つ以上のCを含むなら、それらの炭素は必ずしも互いに結合している必要はない。例えば、これらの炭素の少なくとも二つが適当な元素または基を介して結合していることがある。従って、ヒドロカルビル基はヘテロ原子を含むことがある。適当なヘテロ原子は当業者にとって自明であり、例えば、硫黄、窒素および酸素を含む。ヒドロカルビル基の非限定的な例は、アシル基である。

30

【0081】

一般的なヒドロカルビル基は、炭化水素基である。ここで、用語「炭化水素」は、直鎖状、分岐状または環状またはアリール基のことがあるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基の任意のものを意味する。炭化水素という用語は、オプションとして置換された場合以外の基も含む。炭化水素が置換基（単数または複数）を有する分岐構造なら、置換は、炭化水素主鎖上または側鎖上のどちらかのことがあり、あるいは、置換は、炭化水素主鎖上および側鎖上のことがある。

40

【0082】

本発明のいくつかの様相では、ヒドロカルビル基は、置換される場合があるアルキル基、置換される場合があるハロアルキル基、アリール基、アルキルアリール基、アルキルアリールアルキル基およびアルケン基から選ばれる。

【0083】

本発明のいくつかの様相では、ヒドロカルビル基は、置換される場合があるアルキル基である。

【0084】

本発明のいくつかの様相では、ヒドロカルビル基は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル基および  $C_1 \sim C_3$  アルキル基などの  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル基から選ばれる。一般的なアルキル基は、

50

C<sub>1</sub> アルキル、C<sub>2</sub> アルキル、C<sub>3</sub> アルキル、C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>7</sub> アルキルおよびC<sub>8</sub> アルキルを含む。

【0085】

本発明のいくつかの様相では、ヒドロカルビル基は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ハロアルキル基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> ハロアルキル基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ブロモアルキル基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ブロモアルキル基およびC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> ブロモアルキル基から選ばれる。一般的なハロアルキル基は、C<sub>1</sub> ハロアルキル、C<sub>2</sub> ハロアルキル、C<sub>3</sub> ハロアルキル、C<sub>4</sub> ハロアルキル、C<sub>5</sub> ハロアルキル、C<sub>7</sub> ハロアルキル、C<sub>8</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> ブロモアルキル、C<sub>2</sub> ブロモアルキル、C<sub>3</sub> ブロモアルキル、C<sub>4</sub> ブロモアルキル、C<sub>5</sub> ブロモアルキル、C<sub>7</sub> ブロモアルキルおよびC<sub>8</sub> ブロモアルキルを含む。

10

【0086】

本発明のいくつかの様相では、ヒドロカルビル基は、アリール基、アルキルアリール基、アルキルアリールアルキル基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-アリール、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-Ph、(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-Ph-C<sub>1-10</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-Ph、(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-Ph-C<sub>1-5</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-Ph、(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-Ph-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CH<sub>2</sub>-Phおよび-CH<sub>2</sub>-Ph-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>から選ばれる。

【0087】

ヒドロカルビル基がアリール基であるとき、またはアリール基を含むとき、このアリール基またはこれらのアリール基の一つ以上は、ヘテロ原子を含むことがある。従って、このアリール基またはこれらのアリール基の一つ以上は、炭素環化合物または複素環のことがある。一般的なヘテロ原子は、O、NおよびS、特にNを含む。

20

【0088】

本発明のいくつかの様相では、ヒドロカルビル基は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-7</sub>-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-C<sub>3-5</sub>シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C<sub>3-5</sub>シクロアルキルおよび-CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>シクロアルキルから選ばれる。

【0089】

本発明のいくつかの様相では、ヒドロカルビル基は、アルケン基である。一般的なアルケン基は、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>またはC<sub>7</sub>アルケン基などのC<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>アルケン基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルケン基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルケン基を含む。好ましい様相では、アルケン基は、1個、2個または3個のC=C結合を含む。好ましい様相では、アルケン基は、1個のC=C結合を含む。いくつかの好ましい様相では、少なくとも一つのC=C結合、または唯一のC=C結合は、アルケン鎖の末端Cにある。すなわち、この結合は環構造に対して側鎖の遠位端にある。

30

【0090】

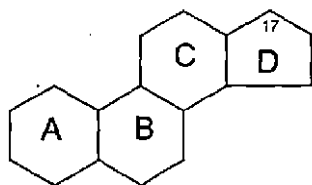
(環構造)

本化合物がステロイド環構造を含むこと、またはステロイド環構造にもとづくこと/ステロイド環構造から導かれることは、当業者には明らかであろう。当分野において公知のように、古典的なステロイド環構造は一般式

40

【0091】

【化44】



を有する。

50



## 【 0 0 9 2 】

上記の式では、通常の方式によって環に記号を付けた。

## 【 0 0 9 3 】

バイオ同配体の例は、環 A、B、C および D の任意の一つ以上が複素環のとき、および / または、環 A、B、C および D の任意の一つ以上が置換されたとき、および / または、環 A、B、C および D の任意の一つ以上が修飾されたときであるが、これらのバイオ同配体がステロイド的な性質を有する場合である。

## 【 0 0 9 4 】

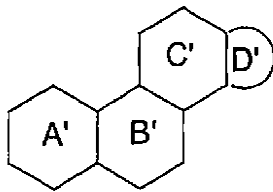
この点に関して、本発明の環構造は、ステロイド環構造に類似し、ステロイド環構造のバイオ同配体のことがある。

## 【 0 0 9 5 】

本多環構造の構造は、

## 【 0 0 9 6 】

## 【 化 4 5 】



のように表すことができる。ここで、各環 A、B および C は、独立に、複素環または非複素環を表し、各環は、独立に、置換、非置換、飽和または非飽和のことがある。

## 【 0 0 9 7 】

例として、環 A、B、C および D の任意の一つ以上は、独立に、例えばアルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、ハロ基、ヒドロカルビル基、オキシヒドロカルビル基等の適当な基で置換されることがある。

## 【 0 0 9 8 】

A、B および C の少なくとも一つは、複素環基（複素環）または非複素環基のことがある。

## 【 0 0 9 9 】

A、B、C および D の少なくとも一つは、飽和環構造または不飽和環構造（アリール基など）のことがある。

## 【 0 1 0 0 】

好ましくは、A、B、C および D の少なくとも一つはアリール環である。

## 【 0 1 0 1 】

好ましくは、本化合物は、すべての置換基を含んで、約 50 個を超えない炭素原子、より普通には約 30 から 40 個を超えない炭素原子を含む。

## 【 0 1 0 2 】

D の例は、5 員環または 6 員環である。

## 【 0 1 0 3 】

本発明の化合物の基礎を形成する好ましいステロイド核環 A ~ D は、以下の化合物の環 A ~ D を含む。すなわち、

（エストロン類および置換エストロン類）すなわち、

エストロン	16 - OH - エストロン
4 - OH - エストロン	17 - デオキシエストロン
6 - OH - エストロン	2 - OH - エストロン
7 - OH - エストロン	2 - MeO - エストロン
16 - OH - エストロン	エストロン

（エストラジオール類および置換エストラジオール類）すなわち、

4 - OH - 17 - エストラジオール	16 - OH - 17 - エストラジオール
------------------------	-------------------------

10

20

30

40

50

6	- O H - 1 7	- エストラジオール	1 7	- エストラジオール
7	- O H - 1 7	- エストラジオール	1 7	- エストラジオール
4	- O H - 1 7	- エストラジオール	1 7	- エチニル - 1 7 - エストラジオール
6	- O H - 1 7	- エストラジオール	1 7	- エチニル - 1 7 - エストラジオール
7	- O H - 1 7	- エストラジオール	1 7	- デオキシエストラジオール
1 6	- O H - 1 7	- エストラジオール	2	- O H - 1 7 - エストラジオール
1 6	- O H - 1 7	- エストラジオール	2	- O H - 1 7 - エストラジオール
1 6	- O H - 1 7	- エストラジオール	2	- M e O - 1 7 - エストラジオール
			2	- M e O - 1 7 - エストラジオール

(エストリオール類および置換エストリオール類)すなわち、

エストリオール	17 - デオキシエストリオール
4 - OH - エストリオール	2 - OH - エストリオール
6 - OH - エストリオール	2 - MeO - エストリオール
7 - OH - エストリオール	

(デヒドロエピアンドロステロンおよび置換デヒドロエピアンドロステロン)すなわち

デヒドロエピアンドロステロン類 16 - O H - デヒドロエピアンドロステ  
 ロン

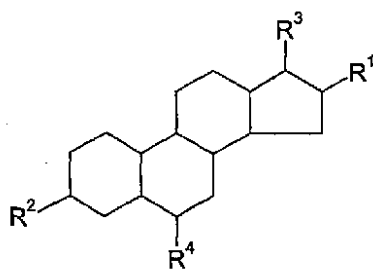
6 - O H - デヒドロエピアンドロステロン 16 - O H - デヒドロエピアンドロステ  
ロン

7 - OH - デヒドロエピアンドロステロン    5 - アンドロステンジオール

本発明の一つの好ましい様相では、本化合物は式 I I

**【 0 1 0 4 】**

【化 4 6】



式 11

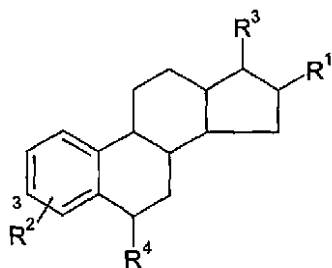
の化合物である。

【 0 1 0 5 】

本発明の一つの好ましい様相では、本化合物は式 I I I

**【 0 1 0 6 】**

【化 4 7】



式 Ⅲ

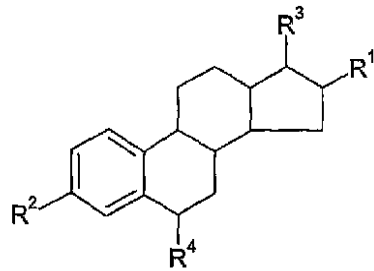
の化合物である。

【 0 1 0 7 】

本発明の一つの好ましい様相では、本化合物は式 I V

【 0 1 0 8 】

【 化 4 8 】



式 IV

10

の化合物である。

【 0 1 0 9 】

( R  <sup>1</sup>  )

( アルキルオキシアルキル基 )

本発明の一つの好ましい様相では、式 I の R  <sup>1</sup>  は、アルキルオキシアルキル基である。

【 0 1 1 0 】

アルキルオキシアルキル基は、 - アルキル - O - アルキル基である。

【 0 1 1 1 】

この基の各アルキルは、好ましくは独立に、1個から20個の炭素、好ましくは1個から10個の炭素、好ましくは1個から5個の炭素、好ましくは1、2または3個の炭素を有する。

20

【 0 1 1 2 】

この基の各アルキルは、独立に、分岐または直鎖のことがある。好ましくは、一つのアルキルまたは各アルキルは直鎖である。

【 0 1 1 3 】

特に好ましいアルキルオキシアルキル基は、 - Et O Et、 - Et O Me、 - Me O Et および - Me O Me である。

【 0 1 1 4 】

( ニトリル基 )

本発明の一つの好ましい様相では、R  <sup>1</sup>  はニトリル基のことがあり、あるいはニトリル基を含むことがある。ニトリル基は、 - C N 基を意味するものとする。

30

【 0 1 1 5 】

本発明の一つの好ましい様相では式 I の R  <sup>1</sup>  は、ニトリル基である。

【 0 1 1 6 】

一つの好ましい様相では、R  <sup>1</sup>  がニトリル基のとき、R  <sup>2</sup>  は - OH である。

【 0 1 1 7 】

一つの好ましい様相では、式 I の R  <sup>1</sup>  はニトリル基であり、R  <sup>2</sup>  は - OH である。

【 0 1 1 8 】

( アルキルアリール基 )

本発明の一つの好ましい様相では、式 I の R  <sup>1</sup>  は、アルキルアリール基である。

40

【 0 1 1 9 】

アルキルアリール基は、アルキル - アリールで示される基を意味するものとする。

【 0 1 2 0 】

アルキル基は、好ましくは1個から20個の炭素、好ましくは1個から10個の炭素、好ましくは1個から5個の炭素、好ましくは1個、2個または3個の炭素を有する。

【 0 1 2 1 】

アルキル基は、分岐または直鎖のことがある。好ましくは、アルキル基は直鎖である。

【 0 1 2 2 】

アリール基は、一般に6員環を有する。

50

## 【 0 1 2 3 】

アリール基は、置換されている。好ましい様相では、アルキルアリール基のアリール基は、N, N - ジアルキル、アルコキシ、ニトロ ( - NO<sub>2</sub> )、ニトリルおよびアザアルキル基から選ばれる基で置換される。

## 【 0 1 2 4 】

好ましくは、N, N - ジアルキルは、- N ( C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル )<sub>2</sub>、- N ( C<sub>1</sub> ~ 5 アルキル )<sub>2</sub>、または - N ( C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル )<sub>2</sub> である。特に好ましいのは、NMe<sub>2</sub> である。

## 【 0 1 2 5 】

好ましくは、アルコキシ基は、C<sub>1</sub> ~ 10 アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシおよび C<sub>1</sub> ~ 3 アルコキシである。特に好ましいのは、メトキシである。 10

## 【 0 1 2 6 】

非常に好ましい様相では、アルキルアリール基は - CH<sub>2</sub> - Ph である。

## 【 0 1 2 7 】

( アルケニルアリール基 )

本発明の一つの好ましい様相では、式 I の R<sup>1</sup> は、アルケニルアリール基である。

## 【 0 1 2 8 】

アルキルアリール基は、アルケニル - アリールで示される基を意味するものとする。

## 【 0 1 2 9 】

本発明の一つの好ましい様相では、本使用または本方法において、アルケニルアリール基のアリール基は、置換されている。 20

## 【 0 1 3 0 】

アルケニル基は、好ましくは 1 個から 20 個の炭素、好ましくは 1 個から 10 個の炭素、好ましくは 1 個から 5 個の炭素、好ましくは 1 個、2 個または 3 個の炭素を有する。

## 【 0 1 3 1 】

アルケニル基は、分岐または直鎖のことがある。好ましくは、アルケニル基は直鎖である。

## 【 0 1 3 2 】

アリール基は、一般に 6 員環を有する。

## 【 0 1 3 3 】

アリール基は、置換されている。好ましい様相では、アルキルアリール基のアリール基は、N, N - ジアルキル、アルコキシ、ニトロ ( - NO<sub>2</sub> )、ニトリルおよびアザアルキル基から選ばれる基によって置換される。 30

## 【 0 1 3 4 】

好ましくは、N, N - ジアルキルは、- N ( C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル )<sub>2</sub>、- N ( C<sub>1</sub> ~ 5 アルキル )<sub>2</sub>、または - N ( C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル )<sub>2</sub> である。特に好ましいのは、NMe<sub>2</sub> である。

## 【 0 1 3 5 】

好ましくは、アルコキシ基は、C<sub>1</sub> ~ 10 アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシおよび C<sub>1</sub> ~ 3 アルコキシである。特に好ましいのは、メトキシである。 40

## 【 0 1 3 6 】

非常に好ましい様相では、アルキルアリール基は = CH - Ph である。

## 【 0 1 3 7 】

( アルキルヘテロアリール基 )

本発明の一つの好ましい様相では、式 I の R<sup>1</sup> は、アルキルヘテロアリール基である。

## 【 0 1 3 8 】

アルキル基は、好ましくは 1 個から 20 個の炭素、好ましくは 1 個から 10 個の炭素、好ましくは 1 個から 5 個の炭素、好ましくは 1 個、2 個または 3 個の炭素を有する。

## 【 0 1 3 9 】

アルキル基は、分岐または直鎖のことがある。好ましくは、アルキル基は直鎖である。 50

## 【 0 1 4 0 】

アリール基は、一般に 6 員環を有する。

## 【 0 1 4 1 】

ヘテロアリール基は、炭素およびヘテロ原子を含む。一般的なヘテロ原子は、O、N および S、特に N を含む。

## 【 0 1 4 2 】

アリール基は置換、非置換のことがある。好ましくは、アリール基は、置換されている。好ましい様相では、アルキルアリール基のアリール基は、N、N - ジアルキル、アルコキシ、ニトロ ( $-NO_2$ )、ニトリルおよびアザアルキル基から選ばれる基で置換される。

10

## 【 0 1 4 3 】

好ましくは、N、N - ジアルキルは、 $-N(C_{1-10} \text{アルキル})_2$ 、 $-N(C_{1-5} \text{アルキル})_2$ 、または  $-N(C_{1-3} \text{アルキル})_2$  である。特に好ましいのは、 $NMe_2$  である。

## 【 0 1 4 4 】

好ましくは、アルコキシ基は、 $C_{1-10}$  アルコキシ、 $C_{1-5}$  アルコキシおよび  $C_{1-3}$  アルコキシである。特に好ましいのは、メトキシである。

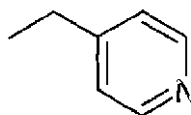
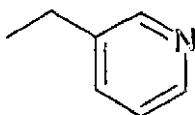
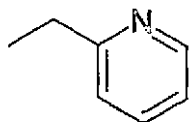
## 【 0 1 4 5 】

非常に好ましい様相では、アルキルヘテロアリール基は

## 【 0 1 4 6 】

20

## 【 化 4 9 】



から選ばれる。

## 【 0 1 4 7 】

(アルケニルヘテロアリール基)

本発明の一つの好ましい様相では、式 I の  $R^1$  は、アルケニルヘテロアリール基である。一つの好ましい様相では、式 I の  $R^1$  は、アルケニルヘテロアリール基であり、該アリール基は、置換されている。好ましくは、式 I の  $R^1$  は、アルケニルヘテロアリール基であり、該アリール基は、非置換である。

30

## 【 0 1 4 8 】

本発明の一つの好ましい様相では、式 I の  $R^1$  は、アルキルヘテロアリール基である。

## 【 0 1 4 9 】

アルケニル基は、好ましくは 1 個から 20 個の炭素、好ましくは 1 個から 10 個の炭素、好ましくは 1 個から 5 個の炭素、好ましくは 1 個、2 個または 3 個の炭素を有する。

## 【 0 1 5 0 】

アルケニル基は、分岐または直鎖のことがある。好ましくは、アルケニル基は直鎖である。

40

## 【 0 1 5 1 】

アリール基は、一般に 6 員環を有する。

## 【 0 1 5 2 】

ヘテロアリール基は、炭素およびヘテロ原子を含む。一般的なヘテロ原子は、O、N および S、特に N を含む。

## 【 0 1 5 3 】

アリール基は置換、または非置換のことがある。好ましくは、アリール基は、置換されている。好ましい様相では、アルキルアリール基のアリール基は、N、N - ジアルキル、アルコキシ、ニトロ ( $-NO_2$ )、ニトリルおよびアザアルキル基から選ばれる基で置

50

換される。

【0154】

好ましくは、N, N - ジアルキルは、 $-N(C_{1-10} \text{アルキル})_2$ 、 $-N(C_{1-5} \text{アルキル})_2$ 、または $-N(C_{1-3} \text{アルキル})_2$ である。特に好ましいのは、 $NMe_2$ である。

【0155】

好ましくは、アルコキシ基は、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{1-5}$ アルコキシおよび $C_{1-3}$ アルコキシである。特に好ましいのは、メトキシである。

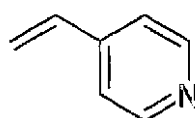
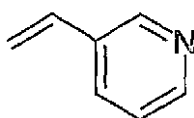
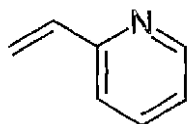
【0156】

非常に好ましい様相では、アルキルヘテロアリール基は

10

【0157】

【化50】



から選ばれる。

【0158】

20

(オキシム基 ( $=N-O$ -アルキルまたは $=N-O-H$ 基))

本発明の一つの好ましい様相では、式 I の  $R^1$  は、オキシム基、すなわち $=N-O$ -アルキル基または $=N-O-H$ 基である。

【0159】

好ましくは、オキシム基は $=N-O$ -アルキル基である。

【0160】

一つの好ましい様相では、 $R^1$  が $=N-O$ -アルキル基および $=N-O-H$ 基から選ばれるとき、 $R^3$  は $=N-O$ -アルキル基または $=N-O-H$ 基である。

【0161】

アルキル基は、好ましくは1個から20個の炭素、好ましくは1個から10個の炭素、好ましくは1個から5個の炭素、好ましくは1個、2個または3個の炭素を有する。

30

【0162】

アルキル基は、分岐または直鎖のことがある。好ましくは、アルキル基は直鎖である。

【0163】

驚くべきことに、 $R^3$  が $=N-O$ -アルキル基または $=N-O-H$ 基であるとき、 $R^4$  が $=N-O$ -アルキル基または $=N-O-H$ 基であるなら、 $R^1$  は $=N-O$ -アルキルまたは $=N-O-H$ 基でなくてもよいことも見いだした。 $R^3$  および  $R^4$  が独立に $=N-O$ -アルキルおよび $=N-O-H$ 基から選ばれるとき、17-HSD 阻害剤が提供されることがあることを見いだした。従って、本発明のさらに別の様相は

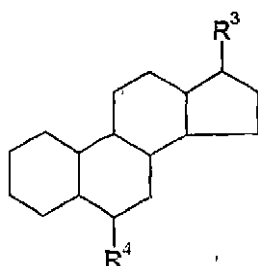
式 V

40

【0164】

【化51】

式 V



50

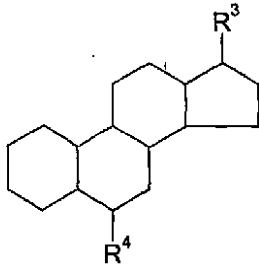
(式中、 $R^3$  および  $R^4$  は独立に、 $=N-O$ -アルキル基または  $=N-O-H$  基から選ばれる)を有する化合物、

17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (17 - HSD) に関連する状態あるいは疾患の治療に用いられる薬物の製造における式 V

【0165】

【化52】

式 V



10

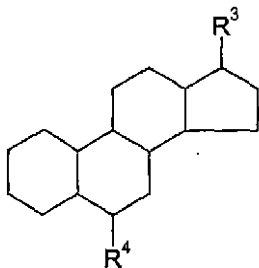
(式中、 $R^3$  および  $R^4$  は独立に、 $=N-O$ -アルキル基または  $=N-O-H$  基から選ばれる)を有する化合物の使用、

式 V

【0166】

【化53】

式 V



20

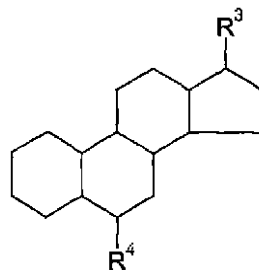
(式中、 $R^3$  および  $R^4$  は独立に、 $=N-O$ -アルキル基または  $=N-O-H$  基から選ばれる)を有する化合物を含む医薬品組成物、

式 V

【0167】

【化54】

式 V



30

40

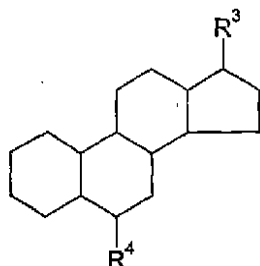
(式中、 $R^3$  および  $R^4$  は独立に、 $=N-O$ -アルキル基または  $=N-O-H$  基から選ばれる)を有する医療に使用するための化合物、

17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (17 - HSD) の有害レベルに関連する状態あるいは疾患の治療に用いられる医薬品の製造における式 V

【0168】

【化 5 5】

式 V



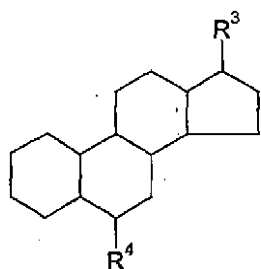
(式中、 $R^3$  および  $R^4$  は独立に、 $=N-O$ -アルキル基または  $=N-O-H$  基から選ばれる) の化合物の使用、 10

17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (17 - HSD) 活性を阻害する医薬品の製造における式 V

【0169】

【化 5 6】

式 V



20

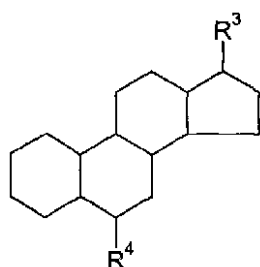
(式中、 $R^3$  および  $R^4$  は独立に、 $=N-O$ -アルキル基または  $=N-O-H$  基から選ばれる) を有する化合物の使用、

被験者の体内において、17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (17 - HSD) 活性を、必要とされるときに、阻害する方法であって、前記方法は、式 V

【0170】

【化 5 7】

式 V



30

(式中、 $R^3$  および  $R^4$  は独立に、 $=N-O$ -アルキル基または  $=N-O-H$  基から選ばれる) を有する化合物を投与することを含む方法を提供する。 40

【0171】

(カルボン酸エステル)

本発明の一つの好ましい様相では、式 I の  $R^1$  は、カルボン酸エステルである。

【0172】

いくつかの様相では、式 I の  $R^1$  がカルボン酸エステルのとき、 $R^3$  は  $=O$  であり、および/または、エステルは  $-CO_2X$ 、 $-CH_2CO_2X$  および  $-CH_2CH_2CO_2X$  (式中、 $X$  はヒドロカルビル基である) から選ばれる。

【0173】

本発明の一つの好ましい様相では、本使用または本方法において、カルボン酸エステルは、 $-CO_2X$ 、 $-CH_2CO_2X$  および  $-CH_2CH_2CO_2X$  (式中、 $X$  はヒドロカル 50



ビル基である)から選ばれる。

【0174】

いくつかの様相では、式 I の  $R^1$  がカルボン酸エステルであるとき、 $R^3$  は  $=O$  であり、エステルは、 $-CO_2X$ 、 $-CH_2CO_2X$  および  $-CH_2CH_2CO_2X$  (式中、 $X$  はヒドロカルビル基である)から選ばれる。

【0175】

好ましくは、 $X$  は炭化水素基である。さらに好ましくは、 $X$  は、好ましくは 1 個から 20 個の炭素、好ましくは 1 個から 10 個の炭素、好ましくは 1 個から 5 個の炭素、好ましくは 1 個、2 個または 3 個の炭素を有するアルキル基などのアルキル基である。

【0176】

アルキル基は、分岐または直鎖のことがある。好ましくは、アルキル基は直鎖である。

【0177】

( $CO_2H$  またはアルキル- $CO_2H$  基)

本発明の一つの好ましい様相では、式 I の  $R^1$  は、 $-CO_2H$  またはアルキル- $CO_2H$  基である。

【0178】

アルキル基は、分岐鎖または直鎖のことがある。好ましくは、アルキル基は直鎖である。

【0179】

アルキル基は、好ましくは 1 個から 20 個の炭素、好ましくは 1 個から 10 個の炭素、好ましくは 1 個から 5 個の炭素、好ましくは 1 個、2 個または 3 個の炭素を有する。

【0180】

(分岐アルケニル)

本発明の一つの好ましい様相では、式 I の  $R^1$  は、分岐アルケニル基である。

【0181】

アルケニル基は、好ましくは 1 個から 20 個の炭素、好ましくは 1 個から 10 個の炭素、好ましくは 1 個から 5 個の炭素、好ましくは 1 個、2 個、3 または 4 個の炭素を有する。

【0182】

(アルキル-アルコール基またはアルケニル-アルコール基)

本発明の一つの好ましい様相では、式 I の  $R^1$  は、アルキル-アルコール基またはアルケニル-アルコール基である。

【0183】

アルキル基は、分岐または直鎖のことがある。好ましくは、アルキル基は直鎖である。

【0184】

アルキル-アルコール基またはアルケニル-アルコール基は、式  $C_xH_{2x-2n-y}(OH)_y$  (式中、 $x$  は整数、 $y$  は整数、 $n$  は不飽和の度合いである)の基を意味する。

【0185】

一般に、 $x$  は 1 から 20、好ましくは 1 から 10、好ましくは 1 から 5、好ましくは 1、2、3 または 4 である。一般に、 $y$  は 1、2 または 3 である。一般に、 $n$  は 0、1、2 または 3 である。

【0186】

好ましくは、アルケニル-アルコールは、次の構造式

【0187】

【化58】



10

20

30

40

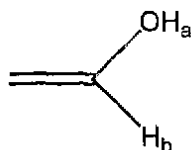
を有する。

【0188】

一つの好ましい様相では、アルケニルアルコールは置換される。この様相では、好ましくは、次の構造式

【0189】

【化59】



10

において、 $H_a$  および / または  $H_b$  は置換基で置換される。

【0190】

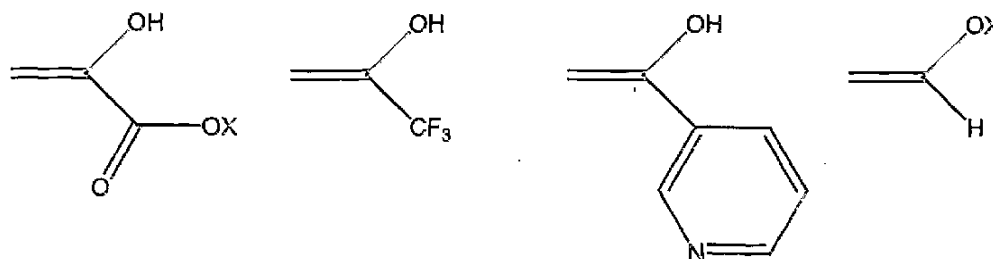
適当な置換基は、エステル基、ハロアルキル基、ヘテロアリール基などのアリール基およびアルキル基を含む。

【0191】

好ましい置換アルケニル - アルコール基は、

【0192】

【化60】



20

を含む。Xは、ヒドロカルビル基、好ましくは炭化水素、より好ましくはアルキル基であり、好ましくは1個から20個の炭素、好ましくは1個から10個の炭素、好ましくは1個から5個の炭素、好ましくは1個、2個または3個の炭素を有する。非常に好ましい様相では、Xはエチル基である。

30

【0193】

(アミドまたはアルキルアミド)

本発明の一つの好ましい様相では、式Iの $R^1$ は、アミドまたはアルキルアミド基である。

【0194】

一つの様相では、式Iの $R^1$ は、アミドまたはアルキルアミドであり、ここで、(a)アルキルアミドのアルキルは、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ であり、(b)アミドは、二置換であり、および / または (c)アミドは、アルキル複素環基、アルケニル複素環基、アルキルヘテロアリール基、アルケニルヘテロアリール基、アルキルアミン基、アルキルオキシアルキル基、アルキルアリール基、直鎖または分岐アルキル基の少なくとも一つで置換されている。

40

【0195】

好ましくは、一つの様相では、式Iの $R^1$ は、アミドまたはアルキルアミドであり、ここで、(a)アルキルアミドのアルキルは、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ であり、(b)アミドは、二基置換であり、および / または (c)アミドは、アルキル複素環基、アルケニル複素環基、アルキルヘテロアリール基、アルケニルヘテロアリール基、ヘテロアリール基、アルキルアミン基、アルキルオキシアルキル基、アルキルアリール基、直鎖または分岐アルキル基の少なくとも一つで置換されている。

【0196】

一つの好ましい様相では、アミドは、式 $-C(=O)NR^5R^6$ または $-N(CO-R$

50

<sup>7</sup> ) R<sup>8</sup> の化合物であり、ここで、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、独立に、H および ヒドロカルビル基から選ばれる。

【0197】

好ましいアミド基は、NHCO - C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル、CONH - C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル、NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> ~ 10 CH<sub>3</sub>、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> ~ 10 CH<sub>3</sub>、NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ~ 7 CH<sub>3</sub>、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ~ 7 CH<sub>3</sub>、NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> CH<sub>3</sub>、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> CH<sub>3</sub> を含む。

【0198】

一つの好ましい様相では、アミドまたはアルキルアミドは、アルキルアミドである。

【0199】

好ましいアルキルアミド基は、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル - NHCO - C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル - CONH - C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル - NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> ~ 10 CH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル - CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> ~ 10 CH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル - NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ~ 7 CH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル - CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ~ 7 CH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル - NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> CH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル - CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> CH<sub>3</sub> を含む。

【0200】

一つの好ましい様相では、二置換アミドの置換基は、一緒に環構造を形成する。

【0201】

一つの好ましい様相では、二置換アミドの置換基は、一緒にアリール環を形成する。

【0202】

一つの好ましい様相では、二置換アミドの置換基は、一緒に複素環を形成する。

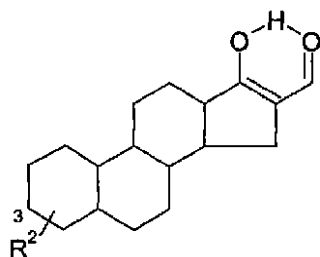
【0203】

( - CHO (エノール互変異性体) )

本発明の一つの好ましい様相では、式 I の R<sup>1</sup> は、R<sup>3</sup> と一緒にエノール互変異性体

【0204】

【化61】



を提供する。

【0205】

( R<sup>1</sup> と R<sup>3</sup> とが一緒に - ピラゾール )

本発明の一つの好ましい様相では、式 I の R<sup>1</sup> は、R<sup>3</sup> と一緒にピラゾールを形成する。

【0206】

本発明の一つの好ましい様相では、本使用または本方法において、ピラゾールは置換される。好ましくは、ピラゾールは、アルキル - OH 基、アルキルエステル基、アルキルオキシアルキル基、分岐アルキル基およびアミドの一つで置換される。

【0207】

本発明の一つの好ましい様相では、式 I の R<sup>1</sup> は、R<sup>3</sup> と一緒にピラゾールを形成し、ここで、ピラゾールは、本明細書で説明するように、( i ) アルキルオキシアルキル基、( ii ) ニトリル基、( iii ) アルキルアリール基、( iv ) アルケニルアリール基、( v ) アルキルヘテロアリール基、( vi ) アルケニルヘテロアリール基、( vii ) カルボン酸エステル、( ix ) CO<sub>2</sub>H またはアルキル - CO<sub>2</sub>H 基、( x ) 分岐アルケ

10

20

30

40

50

ニル、(x i) アルキル - アルコール基またはアルケニル - アルコール基、(x i i) アミドまたはアルキルアミドの一つ以上で置換される。

【0208】

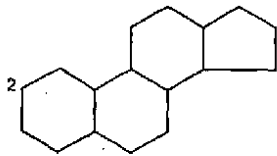
本発明の一つの好ましい様相では、 $R^1$  と  $R^3$  とがピラゾールを形成するとき、環構造の2 - 位は、-OHおよび-O-ヒドロカルビル、好ましくは-OHおよび-O-アルキルから選ばれる基で置換される。アルキル基は、好ましくは1個から20個の炭素、好ましくは1個から10個の炭素、好ましくは1個から5個の炭素、好ましくは1個、2個、3または4個の炭素を有する。

【0209】

用語「環構造の2位」は、下式

【0210】

【化62】



で「2」と表示されたステロイド環構造上の位置を意味する。

【0211】

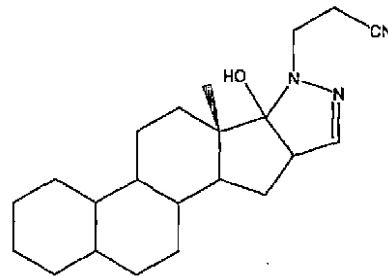
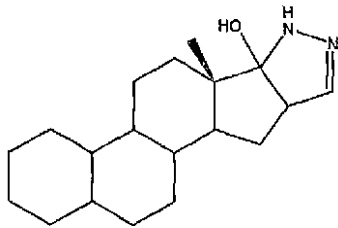
本発明の一つの好ましい様相では、 $R^1$  と  $R^3$  とがピラゾールを形成するとき、ピラゾールは置換される。この様相では、ピラゾール環への置換基の追加によって、不飽和がなくなることがある。

【0212】

置換ピラゾール環の例は、

【0213】

【化63】



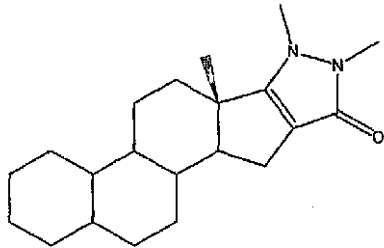
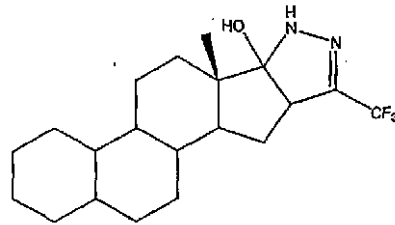
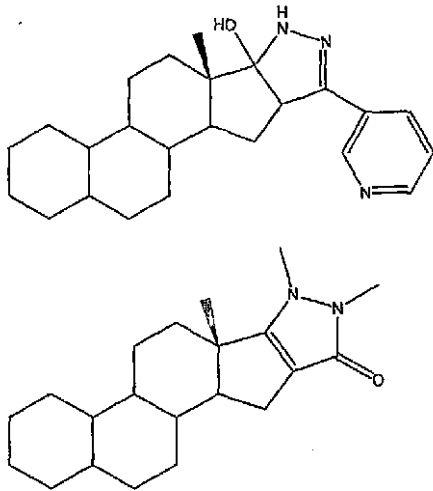
【0214】

10

20

30

## 【化 6 4】



10

を含む。

## 【 0 2 1 5 】

( R<sub>1</sub> と R<sup>3</sup> とが一緒に - ヘテロアリール環 )

本発明の一つの好ましい様相では、式 I の R<sup>1</sup> は、R<sup>3</sup> と一緒にヘテロアリール環を形成する。

20

## 【 0 2 1 6 】

アリール基は、一般に 6 員環を有する。

## 【 0 2 1 7 】

ヘテロアリール基は、炭素およびヘテロ原子を含む。一般的なヘテロ原子は、O、N および S、特に N を含む。

## 【 0 2 1 8 】

アリール基は、置換または非置換のことがある。好ましくは、アリール基は、非置換である。

## 【 0 2 1 9 】

( R<sup>2</sup> )

R<sup>2</sup> は、水素結合を形成できる基、スルファミン酸エステル基、ホスホン酸エステル基、チオホスホン酸エステル基、スルホン酸エステル基およびスルホンアミド基から選ばれる。

30

## 【 0 2 2 0 】

好ましくは、R<sup>2</sup> は、水素結合を形成できる基およびスルファミン酸エステル基から選ばれる。

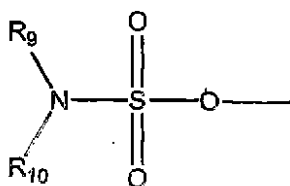
## 【 0 2 2 1 】

好ましくは、スルファミン酸エステル基は、式

## 【 0 2 2 2 】

## 【化 6 5】

40



の化合物であり、ここで、R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> は、独立に、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニルおよびアリールまたはそれらの組み合わせから選ばれ、または一緒にアルキレンを表わし、これらのアルキル、シクロアルキルまたはアルケニルの両方またはそれぞれは、あるいオプションとして、一つ以上のヘテロ原子またはヘテロ基を含むことがある

50

。

## 【0223】

一つの好ましい様相では、 $R^9$  および  $R^{10}$  の少なくとも一つは、Hである。

## 【0224】

一つの好ましい様相では、 $R^9$  および  $R^{10}$  の両方がHである。

## 【0225】

好ましくは、水素結合を形成できる基は、-OHから選ばれる。

## 【0226】

( $R^3$ )

$R^2$  は -OH、=O または -C(=O) 模倣物から選ばれる。

10

## 【0227】

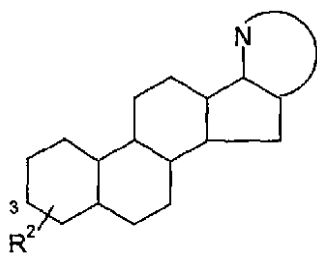
用語「-C(=O) 模倣物」は、当業者には自明であろう。

## 【0228】

好ましくは、-C(=O) 模倣物は、-CN、=N-O-アルキル基、=N-O-H 基、ピリジン、ピリミジンおよび式

## 【0229】

## 【化66】



20

の基から選ばれる。

## 【0230】

一つの好ましい様相では、 $R^3$  は、-OH および =O から選ばれる。

## 【0231】

一つの好ましい様相では、 $R^3$  は、=O である。

30

## 【0232】

(置換基)

本発明の化合物は、本明細書に示した環構造の置換基以外の置換基を有することがある。さらに、本明細書では、環構造は一般式として表され、そのように解釈すべきである。所定の環上に特定して示したなんらかの置換基がないとき、その環は、Hが一つの例に過ぎない任意の基で置換されることがあることを示す。環構造は、一つ以上の不飽和度を含むことがあり、例えばいくつかの様相では、環構造の一つ以上の環は、芳香族である。環構造は炭素環のことがあり、または一つ以上のヘテロ原子を含むことがある。

## 【0233】

本発明の化合物、詳しくは、本発明の発明の環構造化合物は、本明細書に示した置換基以外の置換基を含むことがある。例として、これらその他の置換基は、一つ以上のスルファミン酸エステル基(単数または複数)、一つ以上のホスホン酸エステル基(単数または複数)、一つ以上のチオホスホン酸エステル基(単数または複数)、一つ以上のスルホン酸エステル基(単数または複数)、一つ以上のスルホンアミド基(単数または複数)、一つ以上のハロ基、一つ以上のO基、一つ以上のヒドロキシ基、一つ以上のアミノ基、一つ以上の硫黄含有基(単数または複数)、一つ以上のヒドロカルビル基(単数または複数)の一つ以上、例えば、オキシヒドロカルビル基のことがある。

40

## 【0234】

一般的には、本化合物の環構造 A B C D は、さまざまな非干渉置換基を含むことがある。詳しくは、環構造 A B C D は、一つ以上のヒドロキシ、アルキルとり

50

わけ低級 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルおよびその他のペンチル異性体、*n*-ヘキシルおよびその他のヘキシル異性体、アルコキシとりわけ低級 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等、アルキニル、例えばエチニル、またはハロゲン、例えばフルオロ置換基を含むことがある。

【0235】

本発明のいくつかの化合物の場合、環構造は、オキシヒドロカルビル基で置換されることが好ましい。より好ましくは、環構造の A 環はオキシヒドロカルビル基で置換される。

【0236】

本発明のいくつかの化合物の場合、少なくとも環構造の A 環の 2 - 位は、オキシヒドロカルビル基で置換されることが非常に好ましい。

【0237】

本明細書で用いられる用語「オキシヒドロカルビル基」は、少なくとも C、H および O を含み、一つ以上のその他の適当な置換基を含む場合もある基を意味する。そのような置換基の例は、ハロ、アルコキシ、ニトロ、アルキル基、環状基等を含むことがある。置換基が環状基である可能性に加えて、置換基の組み合わせによって環状基が形成されることがある。オキシヒドロカルビル基が二個以上の C を含むなら、それらの炭素は、必ずしも互いに結合する必要はない。例えば、炭素の少なくとも二つは、適当な元素または基を通して結合することがある。従って、オキシヒドロカルビル基は、ヘテロ原子を含むことがある。適当なヘテロ原子は、当業者には自明であり、例えば硫黄および窒素である。

【0238】

本発明の一つの実施態様では、オキシヒドロカルビル基は、オキシ炭化水素基である。

【0239】

ここで、用語「オキシ炭化水素」は、アルコキシ基、オキシアルケニル基、オキシアルキニル基、またはオキシアリール基の任意の一つを意味し、最初の 3 つの基は直鎖、分岐または環状のことがある。オキシ炭化水素という用語は、任意に置換された場合を除いて、それらの基も含む。オキシ炭化水素が置換基（単数または複数）を有する分岐構造なら、置換は炭化水素主鎖上または側鎖上のことがある。あるいは、置換は炭化水素主鎖上および側鎖上のことがある。

【0240】

一般に、オキシヒドロカルビル基は、式  $C_1 \sim 6 O (C_1 \sim 3 O \text{ など})$  の基である。

【0241】

本発明のいくつかの化合物の場合、環構造の A 環は、アルコキシ基で置換されることが非常に好ましい。

【0242】

本発明のいくつかの化合物の場合、少なくとも環構造の A 環の 2 - 位は、アルコキシ基で置換されることが非常に好ましい。

【0243】

好ましくは、アルコキシ基は、メトキシである。

【0244】

本発明のいくつかの化合物の場合、環構造は、ヒドロカルビルスルファニル基で置換されることが好ましい。より好ましくは、環構造の A 環は、ヒドロカルビルスルファニル基で置換される。用語「ヒドロカルビルスルファニル」は、少なくともヒドロカルビル基（本明細書で定義される）および硫黄、好ましくは - S - ヒドロカルビル、より好ましくは - S - 炭化水素を含む基を意味する。その硫黄基は、酸化されている場合もある。

【0245】

本発明のいくつかの化合物の場合、少なくとも環構造の A 環の 2 - 位は、ヒドロカルビルスルファニル基で置換されることが非常に好ましい。

【0246】

好ましくは、ヒドロカルビルスルファニル基は、 $-S-C_{1\sim 10}$  アルキル、より好ましくは  $-S-C_{1\sim 5}$  アルキル、より好ましくは  $-S-C_{1\sim 3}$  アルキル、より好ましくは  $-S-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-S-CH_2CH_3$  または  $-SCH_3$  である。

【0247】

本発明のいくつかの化合物の場合、少なくとも環構造の A 環は、ヒドロカルビル基で置換されることが非常に好ましい。

【0248】

本発明のいくつかの化合物の場合、少なくとも環構造の A 環の 2 - 位は、アルキル基で置換されることが非常に好ましい。

【0249】

好ましくは、アルキル基はエチルである。

【0250】

本発明のいくつかの化合物の場合、その化合物が、少なくとも二つ以上のスルファミン酸エステル基、ホスホン酸エステル基、チオホスホン酸エステル基、スルホン酸エステル基またはスルホンアミド基を含むことは非常に好ましい。

【0251】

本発明のいくつかの化合物の場合、その化合物が、少なくとも二つのスルファミン酸エステル基を含むことは非常に好ましい。

【0252】

本発明のいくつかの化合物の場合、その化合物が、少なくとも二つのスルファミン酸エステル基を含み、前記スルファミン酸エステル基が同一環上にないことは非常に好ましい。

【0253】

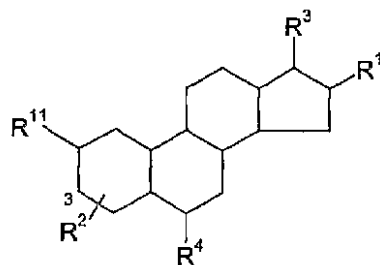
本発明のいくつかの化合物の場合、環構造の A 環が、少なくとも一つのスルファミン酸エステル基を含み、環構造の D 環が、少なくとも一つのスルファミン酸エステル基を含むことは非常に好ましい。

【0254】

本発明のいくつかの様相では、好ましくは A 環は、アルコキシ置換基およびアルキル置換基の一つ以上を含む。従って、本発明のさらに別の様相によれば、本化合物は、以下の式

【0255】

【化67】



式 VI

【0256】

10

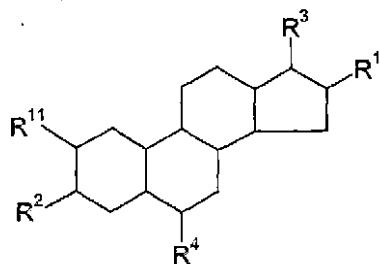
20

30

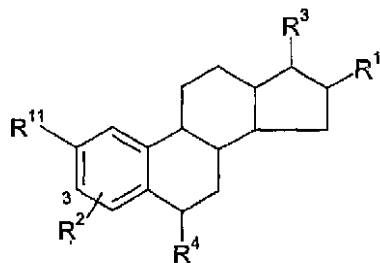
40



【化 6 8】

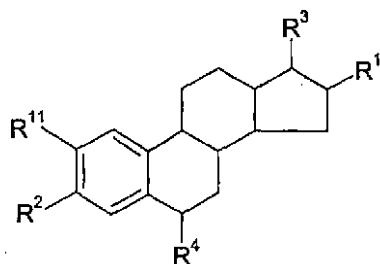


式 VII



式 VIII

10



式 IX

20

(式中、 $R^{11}$  は、アルコキシ基またはアルキル基である) の一つを有する。

【0257】

好ましくは、 $R^{11}$  は、アルキル基である。好ましくは、 $R^{11}$  は、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル基、好ましくは  $C_1 \sim C_6$  アルキル基、好ましくは  $C_1 \sim C_3$  アルキル基である。好ましくは、 $R^{11}$  は、 $-CH_3$  または  $-CH_2CH_3$  である。

【0258】

30

別の好ましい様相では、 $R^{11}$  は、アルコキシ基である。好ましくは、 $R^{11}$  は、メトキシである。

【0259】

(さらに別の様相)

本発明のさらに別の様相によれば、(a) 本明細書で定義した式を有する一つ以上の候補化合物を用いて、ステロイドデヒドロゲナーゼアッセイを実施すること、(b) 前記候補化合物の一つ以上は、ステロイドデヒドロゲナーゼ活性を変調できるか否かを決定すること、および(c) ステロイドデヒドロゲナーゼ活性を変調できる前記候補化合物の一つ以上を選抜することを含む方法が提供される。

【0260】

40

本発明のさらに別の様相によれば、(a) 本明細書で定義した式を有する一つ以上の候補化合物を用いて、ステロイドデヒドロゲナーゼアッセイを実施すること、(b) 前記候補化合物の一つ以上は、ステロイドデヒドロゲナーゼ活性を阻害できるか否かを決定すること、および(c) ステロイドデヒドロゲナーゼ活性を阻害できる前記候補化合物の一つ以上を選抜することを含む方法が提供される。

【0261】

本発明の方法の任意の一つにおいて、一つ以上の追加の工程が存在することがある。例えば、本方法は、特定した候補化合物を修飾する(化学的技法および/または酵素的技法によるなど)工程およびその修飾した化合物のステロイドデヒドロゲナーゼ阻害効果を試験する(その効果がより大きいまたは異なるかを見るための)オプションの追加工程も

50

含むことがある。さらに別の例として、本方法は、特定した候補化合物の構造を決定し（結晶学的技法の使用によるなど）、例えばさらにそのステロイドデヒドロゲナーゼ阻害作用を高めるために、コンピュータモデル化研究を実行する工程も含むことがある。従って、本発明は、前記特定した候補化合物のデータセット（結晶学的座標値など）を有するコンピュータも包含する。本発明は、蛋白質結合研究など、解析のためにコンピュータスクリーン上に示されるとき、特定した候補化合物も包含する。

【0262】

本発明の一つの様相によれば、本発明の方法によって特定される化合物が提供される。

【0263】

本発明の一つの様相によれば、医療に用いるために本発明による化合物が提供される

10

本発明の一つの様相によれば、薬学上許容できるキャリア、希釈剤、医薬品添加物またはアジュバントと混合される場合もある、本発明による化合物を含む医薬品組成物が提供される。

【0264】

本発明の一つの様相によれば、ステロイドデヒドロゲナーゼに関連する状態または疾患の治療に用いられる薬物の製造における本発明による化合物の使用が提供される。

【0265】

本発明の一つの様相によれば、ステロイドデヒドロゲナーゼ有害レベルに関連する状態または疾患の治療に用いられる薬物の製造における本発明による化合物の使用が提供される。

20

【0266】

いくつかの用途では、好ましくは、本化合物は、エストロゲン様効果をまったく有さないか、またはほとんど有さない。

【0267】

いくつかの用途では、好ましくは、本化合物は、エストロゲン様効果を有する。

【0268】

いくつかの用途では、好ましくは、本化合物は、可逆的な作用を有する。

【0269】

いくつかの用途では、好ましくは、本化合物は、非可逆的な作用を有する。

【0270】

一つの実施態様では、本発明の化合物は、乳がん治療に有用である。

30

【0271】

本発明の化合物は、塩の形のことがある。

【0272】

本発明は、本発明の化合物を合成するために有用な新規中間体も包含する。例えば、本発明は本化合物用の新規アルコール前駆体を包含する。さらに別の例として、本発明は、本化合物用のビス保護前駆物質を包含する。これらの前駆体のそれぞれの例を本明細書中に示す。本発明は、本発明の化合物の合成用の前駆体のそれぞれまたは両方を含むプロセスも包含する。

【0273】

本発明のいくつかの様相において、本化合物は、ステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD）の活性を阻害することがあることも明らかにした。

40

【0274】

ステロイドデヒドロゲナーゼまたはHSDは、17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼを意味する。一つの様相では、17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼは、EC 1.1.1.62である。

【0275】

好ましくは、前記HSDは、タイプ1、3、5および/または7のものである。好ましくは、前記HSDは、エストロン（ケトン）をエストラジオール（ヒドロキシ）に変換する。

50

## 【 0 2 7 6 】

好ましくは、前記 H S D は、タイプ 2 および / または 8 のものである。好ましくは、前記 H S D は、エストラジオール ( ヒドロキシ ) をエストロン ( ケトン ) に変換する。

## 【 0 2 7 7 】

本発明のいくつかの様相では、ステロイドデヒドロゲナーゼは、ステロイドデヒドロゲナーゼタイプ I であることが好ましい。

## 【 0 2 7 8 】

本発明のいくつかの様相では、ステロイドデヒドロゲナーゼは、ステロイドデヒドロゲナーゼタイプ I I であることが好ましい。

## 【 0 2 7 9 】

好ましくは、前記 H S D は、タイプ 1、3、5 および / または 7 のものである。好ましくは、前記 H S D は、エストロン ( ケトン ) をエストラジオール ( ヒドロキシ ) に変換する。

## 【 0 2 8 0 】

好ましくは、前記 H S D は、タイプ 2 および / または 8 のものである。好ましくは、前記 H S D は、エストラジオール ( ヒドロキシ ) をエストロン ( ケトン ) に変換する。

## 【 0 2 8 1 】

( ステロイドデヒドロゲナーゼ )

ステロイドデヒドロゲナーゼまたは略して「 D H 」は、タイプ I およびタイプ I I の二つのタイプからなるとして分類されることがある。エストラジオール 1 7 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ ( E 2 H S D ) など、これらの二つのタイプの酵素は、エストロゲン受容体と相互作用するリガンドの利用可能性を調節する上で中心的な役割を果たしている。タイプ I は、エストロン ( E 1 ) を生物学的に活性なエストロゲンであるエストラジオール ( E 2 ) に還元し、一方 E 2 H S D タイプ I I は、E 2 の E 1 への酸化を触媒することによって、E 2 を不活性化する。

## 【 0 2 8 2 】

( D H 阻害 )

D H 活性に関連するいくつかの疾患状態は、非活性なエストロンの活性なエストラジオールへの変換に起因すると考えられている。D H 活性に関連する疾患状態では、D H 活性を阻害することは望ましいと思われる。

## 【 0 2 8 3 】

ここで、用語「阻害する」は、D H の有害な作用を弱めること、および / または除くこと、および / またはマスクすること、および / または予防することを含む。

## 【 0 2 8 4 】

( D H 阻害剤 )

本発明によれば、本発明の化合物は、D H 阻害剤として作用できる。

## 【 0 2 8 5 】

ここで、本明細書で本発明の化合物に対して用いられる用語「阻害剤」は、D H 活性を阻害できる、例えば D H の有害な作用を弱め、および / または除き、および / またはマスクし、および / または予防することができる化合物を意味する。D H 阻害剤は、拮抗薬として作用することがある。

## 【 0 2 8 6 】

ステロイドデヒドロゲナーゼ活性を阻害する化合物の能力は、E 2 H S D タイプ I 活性に豊む T 4 7 D 乳がん細胞か、タイプ I I 阻害剤研究用の M D A - M B - 2 3 1 細胞のどちらかを用いて評価できる。両方の細胞系統において、産物の生成は、時間および細胞数に対して線型である。適当なアッセイプロトコルに関する詳細は、実施例のセクションに示す。

## 【 0 2 8 7 】

本発明の化合物は、D H 活性を阻害するその能力に加えて、またはその能力の代わりに、その他の有益な性質を有することがあることに注意すべきである。

## 【 0 2 8 8 】

(ステロイドスルファターゼ)

いくつかの様相では、本明細書に定義される化合物は、ステロイドスルファターゼを阻害することもある。

## 【 0 2 8 9 】

時に、ステロイドスルファターゼ、ステリルスルファターゼまたは省略して「STS」と呼ばれるステロイドスルファターゼは、硫酸エストロン、硫酸デヒドロエアピンドロステロンおよび硫酸コレステロールなど、いくつかの硫酸エステル化ステロイドを加水分解する。STSには、酵素番号E C 3 . 1 . 6 . 2が割り当てられている。

## 【 0 2 9 0 】

STSは、クローン化され、発現された。例えば、Steinら(J. Biol. Chem. 第264巻13865~13872頁(1989年))およびYenら(Cell 第49巻443~454頁(1987年))を参照すること。

## 【 0 2 9 1 】

STSは、多数の疾患状態への関与が推測されている酵素である。

## 【 0 2 9 2 】

例を挙げると、研究者たちは、STSがまったく欠落すると、魚鱗癬(せん)となることを見いだした。一部の研究者たちによれば、STS欠乏症は、日本ではかなり一般的である。同じ研究者たち(Sakuraら、J. Inherit. Metab. Dis. 1997年11月、第20巻(6)号807~10頁)は、気管支喘息、アレルギー性鼻炎またはアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患がステロイドスルファターゼ欠損に関連する可能性があるとも報告している。

## 【 0 2 9 3 】

STS活性の全欠損によって表面化する疾患状態に加えて、増進したSTS活性のレベルも疾患症状をもたらすことがある。例を挙げると、上記で示したように、乳癌増殖および転移におけるSTSの役割を支持する強力な証拠がある。

## 【 0 2 9 4 】

STSは、その他の疾患状態においても関与が示唆された。例を挙げると、LeRoyら(Behav. Genet. 1999年3月、第29巻(2)号131~6頁)は、マウスのステロイドスルファターゼ濃度と攻撃行動の始まりとの間に遺伝相関がある可能性を報告した。これらの著者は、ステロイドの硫酸エステル化が、突然変異誘発による攻撃性への関与を示唆される遺伝子を含む複雑なネットワークの主要な駆動力かもしれないと結論している。

## 【 0 2 9 5 】

(STS阻害)

STS活性に関連する一部の疾患状態は、非活性な、硫酸エステル化エストロンの活性な、非硫酸エステル化エストロンへの変換に起因すると考えられている。STS活性に関連する疾患状態では、STS活性を阻害することは望ましいと思われる。

## 【 0 2 9 6 】

ここで、用語「阻害する」は、STSの有害な作用を弱めること、および/または除くこと、および/またはマスクすること、および/または予防することを含む。

## 【 0 2 9 7 】

(STS阻害剤)

本発明によれば、本発明の化合物は、STS阻害剤として作用できる。

## 【 0 2 9 8 】

ここで、本明細書で本発明の化合物に関して用いられる用語「阻害剤」は、STS活性を阻害できる、例えば、STSの有害な作用を弱め、および/または除き、および/またはマスクし、および/または予防することができる化合物を意味する。STS阻害剤は、拮抗薬として作用することがある。

## 【 0 2 9 9 】

エストロンスルファターゼ活性を阻害する化合物の能力は、健常MCF-7乳がん細胞または胎盤ミクロソームのどちらかを用いて評価できる。さらに、動物モデルを用いることがある。適当なアッセイプロトコルに関する詳細を、以下のセクションに示す。STS活性を測定し、従ってSTS阻害を測定するためにその他のアッセイを用いることも可能であることに注意すべきである。例えば、国際公開第99/50453号明細書の教示が参照されることもある。

#### 【0300】

好ましくは、いくつかの用途の場合、本化合物は、スルファミン酸エステル基を硫酸エステル基で置換して硫酸エステル誘導体を生成させたら、硫酸エステル誘導体は、ステロイドスルファターゼ(E.C.3.1.6.2)活性を有する酵素によって、つまりpH 7.4、37でステロイドスルファターゼEC3.1.6.2とインキュベートすると、加水分解できるであろうという特徴をさらに備える。

10

#### 【0301】

一つの好ましい実施態様では、本化合物のスルファミン酸エステル基を硫酸エステル基で置換して、硫酸エステル化合物を生成させたら、硫酸エステル化合物は、ステロイドスルファターゼ(E.C.3.1.6.2)活性を有する酵素によって加水分解でき、pH 7.4、37でステロイドスルファターゼEC3.1.6.2とインキュベートすると、200ミリモル濃度未満、好ましくは150ミリモル濃度未満、好ましくは100ミリモル濃度未満、好ましくは75ミリモル濃度未満、好ましくは50ミリモル濃度未満のKm値を示すであろうと考えられる。

20

#### 【0302】

一つの好ましい実施態様では、本化合物のスルファミン酸エステル基を硫酸エステル基で置換して、硫酸エステル化合物を生成させたら、硫酸エステル化合物は、ステロイドスルファターゼ(E.C.3.1.6.2)活性を有する酵素によって加水分解でき、pH 7.4、37でステロイドスルファターゼEC3.1.6.2とインキュベートすると、200マイクロモル濃度未満、好ましくは150マイクロモル濃度未満、好ましくは100マイクロモル濃度未満、好ましくは75マイクロモル濃度未満、好ましくは50マイクロモル濃度未満のKm値を示すであろうと考えられる。

#### 【0303】

好ましい実施態様では、本発明の化合物は、ステロイドスルファターゼ(E.C.3.1.6.2)活性を有する酵素によって加水分解できない。

30

#### 【0304】

いくつかの用途では、好ましくは、本発明の化合物は、所望の標的(例えばSTS)に対する少なくとも約100倍の選択性、好ましくは、所望の標的(例えばSTS)に対する少なくとも約150倍の選択性、好ましくは、所望の標的(例えばSTS)に対する少なくとも約200倍の選択性、好ましくは、所望の標的(例えばSTS)に対する少なくとも約250倍の選択性、好ましくは、所望の標的(例えばSTS)に対する少なくとも約300倍の選択性、好ましくは、所望の標的(例えばSTS)に対する少なくとも約350倍の選択性を有する。

#### 【0305】

本発明の化合物は、HSD活性を阻害するその能力に加えて、またはその能力の代わりに、その他の有益な性質を有することがあることに注意すべきである。

40

#### 【0306】

(スルファミン酸エステル基)

一つの実施態様では、環Xは、置換基としてスルファミン酸エステル基を有する。本明細書で用いられる用語「スルファミン酸エステル」は、スルファミン酸のエステル、またはスルファミン酸のN-置換誘導体のエステルまたはそれらの塩を含む。

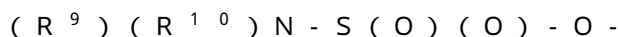
#### 【0307】

R<sup>1</sup>がスルファミン酸エステル基なら、本発明の化合物は、スルファミン酸エステル化合物と呼ばれる。

50

## 【0308】

一般に、スルファミン酸エステル基は、



を有し、ここで、好ましくは、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、独立に、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニルおよびアリールまたはそれらの組み合わせから選ばれ、あるいは一緒に、アルキレンを示し、これらのアルキル、シクロアルキル、アルケニルは、オプションとして一つ以上のヘテロ原子または基を含む。

## 【0309】

置換されるとき、本発明のN-置換化合物は、好ましくは全体としてまたはそれぞれが最大10個の炭素原子を含有する一個または二個のN-アルキル、N-アルケニル、N-シクロアルキルまたはN-アリール置換基を含むことがある。 $R^9$  および/または  $R^{10}$  がアルキルであるとき、好ましい値は、 $R^9$  および  $R^{10}$  がそれぞれ独立に1から6個の炭素原子を含む低級アルキル基、すなわちメチル、エチル、プロピル等から選択される場合のものである。 $R^4$  および  $R^5$  は、両方がメチルのことがある。 $R^9$  および/または  $R^{10}$  がアリールのとき、一般的な値はフェニルおよびトリル( $PhCH_3$ 、 $o$ )である。 $R^9$  および  $R^{10}$  がシクロアルキルを表す場合、一般的な値は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等である。一体化されるとき、一般に  $R^9$  および  $R^{10}$  は、オプションとして一つ以上のヘテロ原子または基によって中断され、例えば5員複素環、例えばモルホリノ、ピロリジノまたはピペリジノを提供する4から6個の炭素原子の鎖を提供するアルキレン基を表す。

## 【0310】

これらの値の範囲内には、置換基として問題の化合物のHSD阻害活性と干渉しない一つ以上の基を含むアルキル、シクロアルキル、アルケニルおよびアリール置換された基が含まれる。例となる非干渉置換基は、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、アルコキシ、アルキルおよびアリールを含む。

## 【0311】

いくつかの実施態様では、スルファミン酸エステル基は、基Xの中のまたは基Xの上の一つ以上の原子に融合する(または会合して)ことによって環構造を形成することがある。

## 【0312】

いくつかの実施態様では、二つ以上のスルファミン酸エステル基がある。例として、二つのスルファミン酸エステル(すなわちビス-スルファミン酸エステル化合物)がある。これらの化合物がステロイド核に基づくなら、好ましくは、第二の(または追加されるものの少なくとも一つの)スルファミン酸エステル基はステロイド核の17-位に位置する。これらの基は、同じである必要はない。

## 【0313】

いくつかの好ましい実施態様では、 $R^9$  および  $R^{10}$  の少なくとも一つはHである。

## 【0314】

いくつかのさらに好ましい実施態様では、 $R^9$  および  $R^{10}$  のそれぞれはHである。

## 【0315】

(ホスホン酸エステル基)

$R^1$  がホスホネート基であれば、本発明の化合物は、ホスホネート化合物と呼ばれる。

## 【0316】

一般に、ホスホネート基は、式を有する。

## 【0317】



を有する。ここで、好ましくは、 $R^{12}$  はH、アルキル、シクロアルキル、アルケニルまたはアリール、あるいはそれらの組み合わせであり、これらのアルキル、シクロアルキル、アルケニルは、オプションとして一つ以上のヘテロ原子または基を含む。

## 【0318】

置換されるとき、本発明のN-置換化合物は、好ましくは全体としてまたはそれぞれが最大10個の炭素原子を含有する一個または二個のN-アルキル、N-アルケニル、N-シクロアルキルまたはN-アリール置換基を含むことがある。R<sup>1 2</sup>がアルキルであるとき、R<sup>1 2</sup>は、1から6個の炭素原子を含む低級アルキル基、すなわちメチル、エチル、プロピル等のことがある。例として、R<sup>1 2</sup>はメチルのことがある。R<sup>6</sup>がアリールのとき、一般的な値は、フェニールおよびトリル(PhCH<sub>3</sub>、o)である。R<sup>6</sup>がシクロアルキルを表すとき、一般的な値は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等である。R<sup>1 2</sup>は、オプションとして一つ以上のヘテロ原子または基によって中断され、例えば5員複素環、例えばモルホリノ、ピロリジノまたはピペリジノを提供する4から6個の炭素原子の鎖を提供するアルキレン基を含むことさえある。

10

#### 【0319】

これらの値の範囲内には、置換基として問題の化合物のHSD阻害活性と干渉しない一つ以上の基を含むアルキル、シクロアルキル、アルケニルおよびアリール置換された基が含まれる。例となる非干渉置換基は、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、アルコキシ、アルキルおよびアリールを含む。

#### 【0320】

いくつかの実施態様では、ホスホネート基は、基Xの中のまたは基Xの上の一つ以上の原子に融合する(または会合して)ことによって環構造を形成することがある。

#### 【0321】

いくつかの実施態様では、二つ以上のホスホネート基がある。例として、二つのホスホネート(すなわちビス-ホスホネート化合物)がある。これらの化合物がステロイド核に基づくなら、好ましくは、第二の(または追加されるものの少なくとも一つの)ホスホネート基はステロイド核の17-位に位置する。これらの基は、同じである必要はない。

20

#### 【0322】

(チオホスホン酸エステル基)

R<sup>2</sup>がチオホスホネート基であるなら、本発明の化合物はチオホスホネート化合物と呼ばれる。

#### 【0323】

一般に、チオホスホネート基は、式

(R<sup>1 3</sup>)-P(S)(OH)-O-

30

を有し、ここで、好ましくは、R<sup>1 3</sup>はH、アルキル、シクロアルキル、アルケニルまたはアリール、あるいはそれらの組み合わせであり、これらのアルキル、シクロアルキル、アルケニルは、オプションとして一つ以上のヘテロ原子または基を含む。

#### 【0324】

置換されるとき、本発明のN-置換化合物は、好ましくは全体としてまたはそれぞれが最大10個の炭素原子を含有する一個または二個のN-アルキル、N-アルケニル、N-シクロアルキルまたはN-アリール置換基を含むことがある。R<sup>7</sup>がアルキルであるとき、R<sup>7</sup>は、1から6個の炭素原子を含む低級アルキル基、すなわちメチル、エチル、プロピル等のことがある。例として、R<sup>7</sup>はメチルのことがある。R<sup>1 3</sup>がアリールのとき、一般的な値は、フェニールおよびトリル(PhCH<sub>3</sub>、o)である。R<sup>1 3</sup>がシクロアルキルを表すとき、一般的な値は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等である。R<sup>1 3</sup>は、オプションとして一つ以上のヘテロ原子または基によって中断され、例えば5員複素環、例えばモルホリノ、ピロリジノまたはピペリジノを提供する4から6個の炭素原子の鎖を提供するアルキレン基を含むことさえある。

40

#### 【0325】

これらの値の範囲内には、置換基として問題の化合物のHSD阻害活性と干渉しない一つ以上の基を含むアルキル、シクロアルキル、アルケニルおよびアリール置換された基が含まれる。例となる非干渉置換基は、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、アルコキシ、アルキルおよびアリールを含む。

#### 【0326】

50

いくつかの実施態様では、チオホスホネート基は、基 X の中のまたは基 X の上の一つ以上の原子に融合する（または会合して）ことによって環構造を形成することがある。

【0327】

いくつかの実施態様では、二つ以上のチオホスホネート基がある。例として、二つのチオホスホネート（すなわちビス - チオホスホネート化合物）がある。これらの化合物がステロイド核に基づくなら、好ましくは、第二の（または追加されるものの少なくとも一つの）チオホスホネート基はステロイド核の 17 - 位に位置する。これらの基は、同じである必要はない。

【0328】

（スルホン酸エステル基）

R<sup>2</sup> がスルホネート基であるなら、本発明の化合物はスルホネート化合物と呼ばれる。

【0329】

一般に、スルホネート基は、式

(R<sup>1-4</sup>) - S(O)(O) - O -

を有し、ここで、好ましくは、R<sup>1-4</sup> は H、アルキル、シクロアルキル、アルケニルまたはアリール、あるいはそれらの組み合わせであり、これらのアルキル、シクロアルキル、アルケニルは、オプションとして一つ以上のヘテロ原子または基を含む。

【0330】

置換されるとき、本発明の N - 置換化合物は、好ましくは全体としてまたはそれぞれが最大 10 個の炭素原子を含有する一個または二個の N - アルキル、N - アルケニル、N - シクロアルキルまたは N - アリール置換基を含むことがある。R<sup>1-4</sup> がアルキルであるとき、R<sup>1-4</sup> は、1 から 6 個の炭素原子を含む低級アルキル基、すなわちメチル、エチル、プロピル等のことがある。例として、R<sup>1-4</sup> はメチルのことがある。R<sup>1-4</sup> がアリールのとき、一般的な値は、フェニールおよびトリル (PhCH<sub>3</sub>, o) である。R<sup>1-4</sup> がシクロアルキルを表すとき、一般的な値は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等である。R<sup>1-4</sup> は、オプションとして一つ以上のヘテロ原子または基によって中断され、例えば 5 員複素環、例えばモルホリノ、ピロリジノまたはピペリジノを提供する 4 から 6 個の炭素原子の鎖を提供するアルキレン基を含むことさえある。

【0331】

これらの値の範囲内には、置換基として問題の化合物の HSD 阻害活性と干渉しない一つ以上の基を含むアルキル、シクロアルキル、アルケニルおよびアリール置換された基が含まれる。例となる非干渉置換基は、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、アルコキシ、アルキルおよびアリールを含む。

【0332】

いくつかの実施態様では、スルホネート基は、基 X の中のまたは基 X の上の一つ以上の原子に融合する（または会合して）ことによって環構造を形成することがある。

【0333】

いくつかの実施態様では、二つ以上のスルホネート基がある。例として、二つのスルホネート（すなわちビス - スルホネート化合物）がある。これらの化合物がステロイド核に基づくなら、好ましくは、第二の（または追加されるものの少なくとも一つの）スルホネート基はステロイド核の 17 - 位に位置する。これらの基は、同じである必要はない。

【0334】

（スルホン酸エステル / ホスホン酸エステル / チオホスホン酸エステル / スルファミン酸エステルの組み合わせ）

本発明のいくつかの化合物については、本明細書に定義されるスルホネート、または本明細書に定義されるホスホネート、または本明細書に定義されるチオホスホネート、または本明細書に定義されるスルファミン酸エステルの一つと、本明細書に定義されるスルホネート、または本明細書に定義されるホスホネート、または本明細書に定義されるチオホスホネート、または本明細書に定義されるスルファミン酸エステルの別の一つとが存在することがある。例として、本発明の化合物は、一つのスルファミン酸エステル基と、一つ

10

20

30

40

50



のホスホネート基とを含むことがある。

【0335】

本発明のこれらの化合物がステロイド核にもとづくなら、好ましくは、前記基のその他のものは、ステロイド核の17-位に位置する。

【0336】

(癌細胞を用いてSTS活性を決定するアッセイ(プロトコル1))

(MCF-7細胞中のステロイドスルファターゼ活性の阻害)

ステロイドスルファターゼ活性は、健常MCF-7ヒト乳がん細胞を用いてインビトロで測定される。このホルモン依存細胞系統は、ヒト乳癌細胞成長の制御を研究するために広く用いられている。それは、顕著なステロイドスルファターゼ活性を有し(Macindoeら、Endocrinology、第123巻、1281~1287頁(1988年)、Purohit & Reed、Int. J. Cancer、第50巻、901~905頁(1992年))、米国内でAmerican Type Culture Collection(ATCC)から、および英国内で入手できる(例えばImperial Cancer Research Fundから)。

【0337】

細胞は、20mMのHEPES、5%ウシ胎児血清、2mMグルタミン、非必須アミノ酸類および0.075%炭酸水素ナトリウムを含む最小必須培地(MEM)(Flow Laboratories, Irvine, Scotland)中で維持される。上記の培地を用いて、25cm<sup>2</sup>組織培養フラスコを、最大30複製まで約1×10<sup>5</sup>細胞/フラスコで接種する。細胞は80%飽和密度まで成長させ、3日目ごとに培地を変えた。

【0338】

三連25cm<sup>2</sup>組織培養フラスコ中のMCF-7細胞の無傷の単層をEarleの均衡塩溶液(英国High WycombeのICN FlowからのEBSS)で洗浄し、5ピコモル(7×10<sup>5</sup>dpm)の[6,7-3H]エストロン-3-硫酸エステル(米国マサチューセッツ州ボストンNew England Nuclear製、比活性60Ci/ミリモル)を加えて、エストロン-3-スルファミン酸エステル(0、1fM、0.01pM、0.1pM、1pM、0.01nM、0.1nM、1nM、0.01mM、0.1mM、1mMの11段階の濃度)とともに、無血清MEM(2.5ml)中37で3~4時間培養する。培養後、各フラスコを冷却し、[14C]エストロン(7×10<sup>3</sup>dpm)(英国AmershamのAmersham International Radiochemical Centre製、比活性97Ci/ミリモル)を含む別々の試験管中にピペットで培地(1ml)を移す。この混合物をトルエン(5ml)とともに30秒間強く振とうする。実験によると、この処理によって>90%の[14C]エストロンおよび<0.1%の[3H]エストロン-3-硫酸エステルが水相から抽出されることが分かっている。有機相の一部(2ml)を取って蒸発させ、シンチレーション分光分析によって、残留物の3Hおよび14C含量を決定した。得られる3Hカウントおよび基質の比活性から、加水分解したエストロン-3-硫酸エステルの質量を計算した(使用した培地および有機相の体積、および加えた[14C]エストロンの回収率について補正した)。実験の各バッチは、スルファターゼ陽性ヒト胎盤から調製したミクロソーム(陽性対照)および細胞を入れないフラスコ(基質の見かけの非酵素加水分解を評価するための)の培養を含む。フラスコあたりの細胞核の数は、細胞単層をザポニンで処理した後、Coulterカウンタを用いて決定される。各バッチにおいて、一つのフラスコは、トリパンブルー除去法(Kruse, D. F. およびPatterson, M. K. 編のTissue culture and applications, ニューヨーク、Academic Press(1973年)406~408頁のPhillips, H. J.)を用いて、細胞膜の状態および生育力を評価するために用いられる。

【0339】

ステロイドスルファターゼ活性の結果は、10<sup>6</sup>個の細胞について計算した、培養期間(20時間)中に生成した全産物(エストロン+エストラジオール)の平均値±1S.D

10

20

30

40

50

として、統計的有意を示す値については、エストロン - 3 - スルファミン酸エステルをまったく含まない培養に対する百分率減少（阻害）として表される。結果の統計的有意性を試験するために、不對スチューデント t 検定を用いた。

#### 【 0 3 4 0 】

（胎盤ミクロソームを用いて S T S 活性を決定するアッセイ（プロトコル 2 ））

（胎盤ミクロソームにおけるステロイドスルファターゼ活性の阻害）

正常期間妊娠からのスルファターゼ陽性ヒト胎盤をはさみで十分細かく切り、冷リン酸緩衝液（pH 7.4、50 mM）で一度洗浄してから、冷リン酸緩衝液（5 ml / g 組織）中に再懸濁した。Ultra - Turrax ホモジナイザーによる 10 秒間のバーストを、間に氷で冷却する 2 分間の冷却期間において、3 回行なうことによって、ホモジナイゼーションを行なう。2000 G、30 分間の遠心分離（4 ）によって、核および細胞破壊片を取り除き、上清の部分（2 ml）を 20 で保管する。上清の蛋白質濃度は、Bradford（Anal. Biochem.、第 72 巻、248 ~ 254 頁（1976 年））の方法によって決定される。

#### 【 0 3 4 1 】

蛋白質濃度 100 mg / ml、基質 [ 6 , 7 - 3 H ] エストロン - 3 - 硫酸エステル（米国マサチューセッツ州ボストンの New England Nuclear 製、比活性 60 Ci / ミリモル）濃度 20 mM および 37 でインキュベーション時間 20 分間を用いて、培養（1 ml）を行なう。必要なら、0（すなわち対照）、0.05 mM、0.1 mM、0.2 mM、0.4 mM、0.6 mM、0.8 mM、1.0 mM の 8 つの化合物濃度を使用する。培養後、各試料を冷却し、[ 14 C ] エストロン（ $7 \times 10^3$  dpm）（英国 Amersham の Amersham International Radiochemical Centre 製、比活性 97 Ci / ミリモル）を含む別々の試験管中にピペットで培地（1 ml）を移した。この混合物をトルエン（5 ml）とともに 30 秒間強く振とうする。実験によると、この処理によって > 90 % の [ 14 C ] エストロンおよび < 0.1 % の [ 3 H ] エストロン - 3 - 硫酸エステルが水相から抽出されることが分かっている。有機相の一部（2 ml）を取って蒸発させ、シンチレーション分光分析によって、残留物の 3 H および 14 C 含量を決定した。得られる 3 H カウントおよび基質の比活性（使用した培地および有機相の体積、および加えた [ 14 C ] エストロンの回収率について補正してある）から、加水分解したエストロン - 3 - 硫酸エステルの質量が計算される。

#### 【 0 3 4 2 】

（S T S 活性を決定する動物アッセイモデル（プロトコル 3 ））

（生体内におけるエストロンスルファターゼ活性の阻害）

本発明の化合物は、動物モデルを用いて、詳しくは卵巣切除されたラットで研究されることがある。このモデルでは、エストロゲン活性を有する化合物は、子宮増殖を活性化する。

#### 【 0 3 4 3 】

ラットに化合物（10 mg / Kg / 日で 5 日間）を経口投与し、別の群の動物にはベヒクル（プロピレングリコール）だけを投与した。さらに別の群は、化合物 E M A T E を 10  $\mu$ g / 日の量で 5 日間皮下投与された。研究の終わりに肝臓組織の試料を取得し、既に説明した（P C T / G B 9 5 / 0 2 6 3 8 号明細書参照）ように、3 H エストロン硫酸エステルを基質として用いて、エストロンスルファターゼ活性をアッセイした。

#### 【 0 3 4 4 】

（エストロゲン活性を決定する動物アッセイモデル（プロトコル 4 ））

（生体内のエストロゲン性の欠如）

本発明の化合物は、動物モデルを用いて、詳しくは卵巣切除されたラットで研究されることがある。このモデルでは、エストロゲン活性を有する化合物は、子宮増殖を活性化する。

#### 【 0 3 4 5 】

ラットに化合物（ $10\text{ mg/Kg/日}$ で5日間）を経口投与し、別の群の動物にはベヒクル（プロピレングリコール）だけを投与した。さらに別の群は、エストロゲン性化合物 E M A T E を  $10\text{ }\mu\text{g/日}$ の量で5日間皮下投与された。研究の終わりに、子宮を取得して重さを量り、結果を子宮重量/全身重量 $\times 100$ として表した。

【0346】

子宮増殖に対して有意な効果を有さない化合物は、エストロゲン性ではない。

【0347】

（STS 活性を決定するバイオテクノロジー的なアッセイ（プロトコル5））

エストロンスルファターゼ活性を阻害する化合物の能力は、例えば高スループット検索において、STS、あるいは活性フラグメント、誘導体、ホモログまたはそれらの変異形をコードするアミノ酸配列またはヌクレオチド配列を用いて評価することもできる。

10

【0348】

STSを調節する能力がある作用物質を特定するために、さまざまな薬物スクリーニング技法の任意のものにおいて、アミノ酸配列および/またはヌクレオチド配列などの任意の一つ以上の適切な標的が用いられることがある。そのような試験で使用される標的は、溶液中に遊離し、固体担体に結合され、細胞表面上に固定化され、あるいは細胞内に位置することがある。標的活性の消失または試験される標的と作用物質との間の結合複合体の生成が測定されることがある。

【0349】

本発明のアッセイは、多数の作用物質を試験する検索試験のことがある。一つの様相では、本発明のアッセイ方法は、高スループット検索試験である。

20

【0350】

薬物スクリーニング技法は、1984年9月13日に公開されたGeysonのヨーロッパ特許出願84/03564号明細書に記載されている方法にもとづくことがある。要約すると、プラスチックピンまたはその他の表面などの固体基板上で多数のさまざまな小ペプチド試験化合物を合成する。ペプチド試験化合物は、適当な標的またはそのフラグメントと反応し、洗浄される。次に、当分野で公知の技術を適切に採用することによって、結合した実体を検出する。薬物スクリーニング技法用のプレート上に、精製した標的を直接塗布することもできる。あるいは、非中和抗体を用いてペプチドを補足し、固体担体上にそれを固定することもできる。

30

【0351】

本発明は、標的と結合できる中和抗体が、試験化合物と特異的に標的への結合を競合する競合薬物スクリーニングアッセイの使用も意図する。

【0352】

別のスクリーニング技法は、基質に対する適当な結合親和力を有する作用物質の高スループットスクリーニング（HTS）を提供し、国際特許出願84/03564号明細書に詳細に記載されている方法にもとづく。

【0353】

本発明のアッセイ方法は、試験化合物の小規模および大規模スクリーニングならびに定量的アッセイに適すると予想される。

40

【0354】

一つの好ましい様相では、本発明は、STSを選択的に調節する作用物質を特定する方法に関し、それらの化合物は式（Ia）を有する。

【0355】

（レポーター）

本発明のアッセイ方法（ならびにスクリーニング）では、非常に多様なレポーターが用いられることがあり、好ましいレポーターは、検出可能な信号を簡便に提供する（例えば分光法によって）。例を挙げると、レポーター遺伝子は、光吸収特性を変化させる反応を触媒する酵素をコードすることがある。

【0356】

50

その他のプロトコルは、酸素結合免疫吸着検査法 (E L I S A)、ラジオイムノアッセイ (R I A) および蛍光活性化細胞選別法 (F A C S) を含む。二つの非干渉性エピトープに対して反応するモノクローナル抗体を利用する、二部位モノクローナルベースのイムノアッセイが用いられることさえある。これらのアッセイおよびその他のアッセイは、とりわけ、Hampton, R. ら (1990、Serological Methods A Laboratory Manual、APS Press、St. Paul, MN) および Maddox, D. E. ら (1983年、J. Exp. Med., Vol. 15, (8) 121-1) に記載されている。

【0357】

レポーター分子の例は、( - ガラクトシダーゼ、インベルターゼ、緑色蛍光蛋白質、ルシフェラーゼ、クロラムフェニコール、アセチルトランスフェラーゼ、( - グルクロニダーゼ、エキソ - グルカナーゼおよびグルコアミラーゼを含むが、これらに限定されない。あるいは、発生する転写産物に放射性同位元素標識化または蛍光タグ標識化ヌクレオチドを組み込み、オリゴヌクレオチドプローブに結合したときそれらの標識を特定することもできる。

【0358】

さらに別の例として、Pharmacia Biotech (Piscataway, NJ)、Promega (Madison, WI) および US Biochemical Corp. (Cleveland, OH) など、多数の会社が、市販キットおよびアッセイ手順のプロトコルを提供している。適当なレポーター分子または標識は、それらの放射性核種、酵素、蛍光試薬、化学発光試薬、または発色性試薬ならびに基質、補因子、阻害剤、磁粉その他同種のものを含む。そのような標識の使用を教示する特許は、米国特許第3,817,837、米国特許第3,850,752、米国特許第3,939,350、米国特許第3,996,345、米国特許第4,277,437、米国特許第4,275,149および米国特許第4,366,241号明細書を含む。

【0359】

(宿主細胞)

本発明に関連する用語「宿主細胞」は、本発明の作用物質の標的を含む可能性のある任意の細胞を含む。

【0360】

従って、本発明のさらに別の実施態様は、本発明の標的である、または本発明の標的を発現するポリヌクレオチドで変換または形質転換された宿主細胞を提供する。好ましくは、前記ポリヌクレオチドは、標的となるか、または標的を発現するポリヌクレオチドの複製および発現のためのベクター中に保持される。細胞は前記ベクターとの相性のよさで選ばれ、例えば、原核生物 (例えば細菌)、菌類、酵母または植物細胞のことがある。

【0361】

グラム陰性細菌である大腸菌は、非相同の遺伝子発現のホストとして広く用いられている。しかし、この細胞の内部には、大量の非相同蛋白質が蓄積される傾向がある。後で行なう大腸菌の菌体内蛋白質のバルクからの目的の蛋白質の精製は、時に困難なことがある。

【0362】

大腸菌と比べると、バチルス属に属するバクテリアは蛋白質を培地中に分泌する能力があるので、非相同ホストとして非常に適している。ホストとして適するその他のバクテリアは、ストレプトマイセス属およびシュードモナス属に属するものである。

【0363】

本発明のポリペチドをコードするポリヌクレオチドの性質および/または発現した蛋白質のその後の処理の望ましさによっては、酵母またはその他の菌類などの真核生物宿主が好ましいことがある。一般に、酵母細胞は取り扱いがより簡単なので菌類細胞より好ましい。しかし、いくつかの蛋白質は、酵母菌から分泌されにくい、または場合によって適切に処理されない (例えば、酵母のハイパーグリコシル化)。このような場合には、別の

菌類の宿主生物を選ぶべきである。

【0364】

本発明の範囲にある適当な発現ホストの例は、アスペルギルス（欧州特許出願公開第01 8 4 4 3 8号および欧州特許出願公開第02 8 4 6 0 3号明細書に記載されているものなど）およびトリコデルマなどの菌類、バチルス（欧州特許出願公開第01 3 4 0 4 8号および欧州特許出願公開第02 5 3 4 5 5号明細書に記載されているものなど）、ストレプトミセスおよびシュードモナスなどのバクテリア、およびクルーベロミセス（欧州特許出願公開第00 9 6 4 3 0号および欧州特許出願公開第03 0 1 6 7 0号明細書に記載されているものなど）およびサッカロミセスなどの酵母である。例として、一般的な発現ホストは、黒色麹菌、黒色麹菌チュービゲニス変異株、黒色麹菌アワモリ変異株、アスペルギルス・アクレアティス、アスペルギルス・ニドゥランス、米麹菌、トリコデルマ・レエセイ、枯草菌、バチルス・リケニホルミス、バチルス・アミロリケファシエンス、クルーベロミセス・ラクティスおよび *Saccharomyces cerevisiae* から選ばれることがある。

10

【0365】

酵母、菌類および植物宿主細胞などの適当な宿主細胞の使用によって、本発明の組み換え発現産物に最適な生物活性を与えるために必要なときには、翻訳後修飾（例えば、ミリスチル化、グリコシル化、トランケーション、切断およびチロシン、セリンまたはスレオニンリン酸化）を提供することがある。

20

【0366】

（生物）

本発明に関連する用語「生物」は、本発明による標的および／または本発明によって得られる生成物を含む可能性のある任意の生物を含む。生物の例は、菌類、酵母または植物を含むことがある。

【0367】

本発明に関連する用語「トランスジェニック生物」は、本発明による標的および／または本発明によって得られる生成物を含む任意の生物を含む。

【0368】

（宿主細胞／宿主生物の転換）

既に示したように、宿主生物は原核生物または真核生物であってよい。適当な原核生物宿主の例は、大腸菌および枯草菌を含む。当分野では、原核生物宿主の転換に関する教示は十分に文書化されている。例えば、Sambrookら（*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*、第2版、1989年、Cold Spring Harbor Laboratory Press）およびAusbelら、*Current Protocols in Molecular Biology*（1995年）、John Wiley & Sons, Inc. を参照すること。

30

【0369】

原核生物宿主が用いられる場合、ヌクレオチド配列は、イントロンを除去するなどして、変換前に十分な修正が必要なことがある。

【0370】

別の実施態様では、トランスジェニック生物は酵母であってよい。この点について、酵母は、非相同遺伝子発現用のベヒクルとしても広く使われてきた。*Saccharomyces cerevisiae* は、非相同遺伝子発現のための使用を含めて、長い産業的な利用の歴史を有する。

40

【0371】

*Saccharomyces cerevisiae* における異種遺伝子の発現については、Goodeyら（1987年、*Yeast Biotechnology*、D. R. Berryら編、401～429頁、Allen and Unwin、ロンドン）およびKingら（1989年、*Molecular and Cell Biology of Yeasts*、F. T. WaltonおよびG. T. Yarronton編、1

50

07～133頁、Blackie、グラスゴー)が解説している。

【0372】

いくつかの理由によって、*Saccharomyces cerevisiae*は非相同遺伝子の発現に十分適している。まず、それは人間に対して非病原性であり、ある種の毒素を産生できない。第二に、それはさまざまな目的による何世紀もの商業利用とともに歩んだ長い安全な使用の歴史を有する。これによって、広く一般に受け入れられている。第三に、広範囲な商用利用およびこの生物にさげられた研究によって、*Saccharomyces cerevisiae*の遺伝学および生理学ならびに大規模発酵の特性についての豊かな知識が蓄積されている。

【0373】

*Saccharomyces cerevisiae*における異種遺伝子発現および遺伝子産物の分泌の原理の概説は、E Hinchcliffe E Kenny (1993, 「Yeast as a vehicle for the expression of heterologous genes」、Yeasts, 第5巻、Anthony H RoseおよびJ Stuart Harrison編、第2版、Academic Press Ltd.)によって与えられている。

【0374】

維持のために宿主ゲノムとの遺伝子組み換えを必要とし、自律的にプラスミドベクターを複製する統合ベクターを含む数種類の酵母ベクターが入手できる。

【0375】

トランスジェニックなサッカロミセスを調製するために、酵母中の発現のために設計した構成体にヌクレオチド配列を挿入することによって発現構成体を調製する。非相同発現のために用いられる数種類の構成体が開発された。これらの構造物は、ヌクレオチド配列に融合した酵母中で活性なプロモータ、を含む。通常はGAL1プロモータなど酵母起源のプロモータが用いられる。通常、SUC2シグナルペプチドをコードする配列など、酵母起源のシグナル配列が用いられる。酵母中で活性なターミネータで発現系を終了させる

酵母の形質転換のために、いくつかの形質転換プロトコルは開発された。例えば、本発明によるトランスジェニックなサッカロミセスは、Hinnenら(1978年、Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA、第75巻、1929頁)、Beggs, J. D. (1978年、Nature, London、第275巻、104頁)およびItoh, Hら(1983年、J. Bacteriology、第153巻、163～168頁)の教示に従うことによって調製することができる。

【0376】

形質転換された酵母細胞は、さまざまな選択マーカーを用いて選ばれる。形質転換のために用いられるマーカーには、LEU2、HIS4およびTRP1などの多数の栄養要求性マーカーおよびアミノグリコシド抗生物質マーカー、例えばG418などの優勢抗生物質耐性マーカーがある。

【0377】

別の宿主生物は、植物である。遺伝子組み替え植物の構築の基本原理は、挿入した遺伝物質の安定な維持が得られるように、遺伝情報を植物ゲノムに挿入することである。遺伝情報を挿入するためにいくつかの技法が存在するが、二つの主要な原理は、遺伝情報の直接導入およびベクターシステムの使用による遺伝情報の導入である。一般的技法の概説は、Potrykusの論文(Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol. [1991] 第42巻、205～225頁)およびChristou (Agro-Food-Industry Hi-Tech 3月号/4月号、1994年、12～27頁)中に見いだされる。植物形質転換に関するさらに別の教示が欧州特許第04 49375号明細書中に見いだされる。

【0378】

従って、本発明は、標的であるか、または標的を発現するヌクレオチド配列で宿主細胞

10

20

30

40

50

を形質転換する方法も提供する。ヌクレオチド配列で形質転換された宿主細胞は、コードされた蛋白質の発現に適する条件下で培養されることがある。組み換え細胞によって産生される蛋白質は、細胞の表面に表示されることがある。望むなら、当業者には理解されることであるが、コード配列を含む発現ベクターは、特定の原核または真核細胞膜を通してコード化配列の分泌を制御するシグナル配列を有するように設計することができる。その他の組み換え構造物は、可溶性蛋白質の精製を容易にするポリペプチドドメインをコードするコード化配列をヌクレオチド配列に結合することがある (Kroil D. J. ら (1993年、DNA Cell Biol、第12巻、441~53頁)。

#### 【0379】

(変異菌/相同体/誘導体)

本明細書で言及する特定のアミノ酸配列およびヌクレオチド配列に加えて、本発明は、それらの変異株、相同体および誘導体の使用を包含する。ここで、用語「相同性」は「同一性」と同等に考えてよい。

#### 【0380】

この状態では、相同配列は、少なくとも75、85または90%同一、好ましくは少なくとも95または98%同一であるアミノ酸配列を含むと理解される。類似性(すなわち類似の化学的性質/機能を有するアミノ酸残基)によって相同性を考慮することもできるが、本発明の状況では、配列同一性によって相同性を表す方が好ましい。

#### 【0381】

相同性比較は、眼によって、あるいはさらに一般的には容易に入手できる配列比較プログラムを用いて実行できる。これらの市販コンピュータプログラムは、二つ以上の配列の間の%相同性を計算することができる。

#### 【0382】

%相同性は、隣り合わせの配列上で計算されることがある。すなわち一つの配列を他の配列と並べて置き、一方の配列中の各アミノ酸を他方の配列中の対応するアミノ酸と一度に一残基ずつ直接比較する。これは、「ギャップなし」配列と呼ばれる。一般に、このようなギャップなし配列は比較的短い数の残基の場合にだけ実行される。

#### 【0383】

これは非常に簡単で確実な方法であるが、例えば、他は同一の配列の対において、一個の挿入または削除によってそれ以降のアミノ酸残基が整列から外れ、従って全体にわたって整列を実行すると、可能性として%相同性が大幅に低下することを考慮していない。従って、ほとんどの配列比較法は、総合相同性スコアを過大に減点することなくあり得る挿入および削除を考慮する最適な整列を生み出すように設計されている。これは、配列整列にギャップを挿入して局所相同性の最大化を試みることによって実現される。

#### 【0384】

しかし、これらの複雑な方法は、同じ数の同一アミノ酸の場合、比較される二つの配列の間のより高い相関性を反映して、できるだけ少ないギャップを有する配列整列が、多数のギャップを有するものより高い得点を獲得できるように、配列中に発生する各ギャップに「ギャップ減点」を割り当てる。一般に、ギャップの存在に対しては比較的高いコストを課し、ギャップ中のその後の各残基に対しては小さなペナルティしか課さない「アフィンギャップコスト」が用いられる。これは最も普通に用いられているギャップスコアリングシステムである。高いギャップペナルティは、もちろんギャップの少ない最適化配列を生み出す。ほとんどの配列プログラムは、ギャップペナルティの修正ができる。しかし、配列比較のためにそのようなソフトウェアを用いるときには、既定値を用いることが好ましい。例えば、Wisconsin Bestfitパッケージ(下記参照)を用いるとき、アミノ酸配列のギャップペナルティ既定値は、ギャップあたり-12、延長あたり-4である。

#### 【0385】

従って、最大%相同性の計算には、第一にギャップペナルティを考慮して最適整列をつくる必要がある。そのような整列を実行する適切なコンピュータプログラムが、G

10

20

30

40

50

CG Wisconsin Bestfit パッケージ (ウィスコンシン大学、米国、D  
evereux ら、1984 年、Nucleic Acids Research、第 1  
2 巻、387 頁) である。配列比較を実行できるその他のソフトウェアの例は、BLAST  
パッケージ (Ausubel ら、1999 年、前出、第 18 章参照のこと)、FAST  
A (Atschul ら、1990 年、J. Mol. Biol.、403~410 頁) および  
比較ツールの GENWORKS スイーツを含むがそれらに限定されない。BLAST お  
よび FASTA の両方は、オフラインおよびオンライン検索に利用できる (Ausubel  
ら、1999 年、前出、7-58 から 7-60 頁を参照のこと)。しかし、GCG B  
estfit プログラムを用いる方が好ましい。

【0386】

10

さらに別の有用な参考文献が FEMS Microbiol. Lett.、199  
9 年 5 月 15 日、第 174 巻 2 号 247~50 頁に見いだされる (FEMS Micro  
biol. Lett.、1999 年 8 月 1 日、第 177 巻 1 号 187~8 頁に訂正が公表  
されている)。

【0387】

同一性に関して、最終的な % 相同性を測定できるが、一般に、整列プロセスそれ自体は  
すべてか無かの比較にもとづいていない。代わって、一般に、化学的な類似性または進化  
的な隔たりにもとづいて、それぞれの対の間の比較にスコアを割り当てる比例類似性スコ  
アマトリックスが用いられる。一般に用いられるそのようなマトリックスの例が、BLA  
ST プログラムスイート用の既定マトリックスである BLOSUM62 マトリックスである  
。一般に、GCG ウィスコンシンプログラムは、公開既定値または供給されれば専用シ  
ンボル比較テーブルのどちらかを用いる (詳細についてはユーザマニュアル参照のこと)  
。GCG パッケージについては公開既定値を用い、その他のソフトウェアの場合には BL  
OSUM62 などの既定マトリックスを用いることが好ましい。

20

【0388】

ソフトウェアが最適整列を作成したら、% 相同性、好ましくは % 配列同一性を計算する  
ことが可能である。一般に、ソフトウェアは、配列比較の一部としてこれを実行し、数値  
的な結果を生成する。

【0389】

配列は、サイレント変化を生ずるアミノ酸残基の欠失、挿入または置換も含み、結果と  
して機能的に等価な物質を生み出す。その物質の二次的な結合活性が保持される限り、残  
基の極性、電荷、溶解度、疎水性、親水性および / または両親媒性の性質の類似性にもと  
づいて、故意のアミノ酸置換が施されることがある。例えば、負電荷を有するアミノ酸は  
アスパラギン酸およびグルタミン酸を含み、正電荷を有するアミノ酸はリシンおよびアル  
ギニンを含み、類似の親水性値を有する非荷電の極性頭基を有するアミノ酸はロイシン、  
イソロイシン、バリン、グリシン、アラニン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレ  
オニン、フェニルアラニンおよびチロシンを含む。

30

【0390】

下記の表によって、保存的置換が施されることがある。第二列の同じブロック内にあっ  
て、好ましくは第三列の同一行にあるアミノ酸は、互いに置換されることがある。

40

【0391】



【表 1】

脂肪族	非極性	GAP
		ILV
	極性 非荷電	CSTM
		NQ
	極性 荷電	DE
		KR
芳香族		HFWY

10

## (発現ベクター)

標的として用いるため、または標的を発現させるためのヌクレオチド配列を、組換え型複製可能ベクター中に組み込むことができる。適合する宿主細胞中に、および/または適合する宿主細胞から、ヌクレオチド配列を発現させるために、ベクターを用いることがある。プロモータ/エンハンサおよびその他の発現制御信号を含む制御配列を用いて、発現を制御することがある。原核生物のプロモータおよび真核細胞中の機能プロモータを用いることがある。組織特異的または刺激特異的プロモータを用いることがある。上記で説明した二つ以上の異なるプロモータからの配列要素を含むキメラプロモータを用いることもある。

20

## 【0392】

ヌクレオチド配列の発現によって宿主組換え細胞が産生する蛋白質は、配列および/または用いられるベクターによって、分泌され、または細胞内に保持されることがある。特定の原核生物または真核生物細胞膜を通して、物質コード配列の分泌を指示するシグナル配列を有するコード配列を設計することができる。

## 【0393】

## (融合蛋白質)

例えば、抽出および精製を支援するように標的アミノ酸配列を融合蛋白質として産生することがある。融合蛋白質のパートナーの例は、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST)、6xHis、GAL4 (DNA結合および/または転写活性化ドメイン) および(-ガラクトシダーゼを含む。融合蛋白質配列の除去を可能にするために、融合蛋白質パートナーと対象となる蛋白質配列との間に蛋白質分解切断部位を含むと便利なこともある。好ましくは、融合蛋白質は標的の活性を妨げない。

30

## 【0394】

融合蛋白質は、本発明の物質に融合した抗原または抗原決定基を含むことがある。この実施態様では、融合蛋白質は、免疫系の一般化刺激を提供するという意味でアジュバントとして作用する物質を含む非天然融合蛋白質のことがある。抗原または抗原決定基は、物質のアミン末端またはカルボキシ末端のどちらかに結合される。

## 【0395】

本発明の別の実施態様では、融合蛋白質をコードするために、アミノ酸配列を非相同配列に結合することがある。例えば、物質活性に影響を及ぼすことができる作用物質のペプチドライブラリのスクリーニングのために、市販の抗体によって認識される非相同エピトープを発現するキメラ物質をコードすると有用なことがある。

40

## 【0396】

## (治療)

本発明の化合物は、治療薬として用いられる、すなわち治療用途で用いられることがある。

## 【0397】

用語「治療」は、治療効果、軽減効果および予防効果を含む。

## 【0398】

50

治療はヒトに、動物に関わり、好ましくは雌の動物に関わることがある。

【0399】

(医薬品組成物)

一つの様相では、本発明は、医薬品組成物を提供する。本医薬品組成物は、本発明による化合物、およびオプションとして、薬学上許容されるキャリア、希釈剤または医薬品添加物(それらの組み合わせを含む)を含む。

【0400】

医薬品組成物は、ヒトおよび獣医科医薬品中であって、ヒトまたは動物への使用のためにあり、一般に、任意の一つ以上の薬学上許容される希釈剤、キャリアまたは医薬品添加物を含む。治療用に許容されるキャリアまたは希釈剤は、医薬品分野では公知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Co.(A.R.Gennaro編、1985年)に記載されている。医薬品キャリア、添加物または希釈剤は、意図する投与の経路および標準的な薬務実務によって選ぶことができる。医薬品組成物は、キャリア、添加剤または希釈剤として、あるいはキャリア、添加剤または希釈剤に加えて、任意の適当なバインダ(単数または複数)、潤滑剤(単数または複数)、懸濁剤(単数または複数)、コーティング剤(単数または複数)、可溶化剤(単数または複数)を含むことがある。

10

【0401】

医薬品組成物中には、防腐剤、安定剤、色素および香味料まで提供されることがある。防腐剤の例は、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸およびp-ヒドロキシ安息香酸のエステルを含む。酸化防止剤および懸濁化剤が用いられることもある。

20

【0402】

さまざまなデリバリシステムに依存して、さまざまな組成物/製剤要件がある。例を挙げると、本発明の医薬品組成物は、ミニポンプを用いて、または粘膜経路、例えば鼻噴霧として、または吸入用のエアゾルまたは経口摂取可能な溶液によって、あるいは非経口的に供給されるよう製剤化されることがある。非経口的な場合には、本組成物は、例えば静脈、筋肉または皮下経路によるデリバリーのために、注射可能な形に製剤化される。あるいは、製剤は、両方の経路によって供給されるように設計されることがある。

【0403】

薬剤が胃腸の粘膜を通して粘膜経路で供給される場合には、薬剤は、消化管内の移動時に安定である必要があり、例えば、蛋白質分解劣化に抵抗し、酸性pHにおいて安定で、胆汁の界面活性剤効果に抵抗する必要がある。

30

【0404】

必要に応じて、本医薬品組成物は、吸入によって、坐薬またはペッサリーの形で、ローション、溶液、クリーム、軟膏または散粉剤の形で塗布薬として、皮膚パッチの使用によって、デンプンまたはラクトースなどの添加剤を含む錠剤の形で経口で、または単独または添加剤との混合物でカプセルまたは胚珠で、または香味料または着色剤を含むエリキシル剤、溶液または懸濁液の形で投与することができ、あるいは非経口的に、例えば静脈、筋肉または皮下注射することができる。非経口投与の場合、本組成物は、他の物質、例えば溶液を血液と等張性にするために十分な塩類または単糖類を含む無菌水溶液の形で最も良く使われることがある。パッカル剤または舌下投与の場合、本組成物は、従来の方法で製剤化できる錠剤またはトローチ剤の形で投与されることがある。

40

【0405】

(組み合わせ医薬品)

本発明の化合物は、一つ以上の薬学上活性な他の作用物質など、一つ以上の活性な他の作用物質と組み合わせ、用いられることがある。

【0406】

例を挙げると、本発明の化合物は、他のSTS阻害剤、および/またはアロマターゼ阻害薬(例えば4-ヒドロキシアンドロステンジオン(4-OHA))などの他の阻害剤、および/または天然物ステルニューロステロイドのデヒドロエピアンドロステロンスルフ

50

エート (R H E A S) およびプレグネノロンスルフェート (P S) などのステロイド、および / またはその他の構造的に類似の有機化合物と組み合わせて用いられることがある。その他の S T S 阻害剤の例は、上記参考文献中に見られる。例を挙げると、本発明に用いられる S T S 阻害剤は、E M A T E、および本明細書に示す化合物 5 に類似する 2 - エチルおよび 2 - メトキシ 17 - デオキシ化合物の一方または両方を含む。

【 0 4 0 7 】

さらに、あるいは、本発明の化合物は、生体応答調節剤と組み合わせて用いられることがある。

【 0 4 0 8 】

用語「生体応答調節剤 (B R M)」は、サイトカイン、免疫調節因子、増殖因子、造血調節因子、コロニー刺激因子、走化性、溶血性および血栓溶解因子、細胞表面受容体、リガンド、白血球接着分子、モノクローナル抗体、予防および治療ワクチン、ホルモン類、細胞外基質成分、フィブロネクチンなどを含む。いくつかの用途の場合、好ましくは、生体応答調節剤はサイトカインである。サイトカインの例は、I L - 1、I L - 2、I L - 3、I L - 4、I L - 5、I L - 6、I L - 7、I L - 8、I L - 9、I L - 10、I L - 11、I L - 12、I L - 19 などのインターロイキン (I L)、T N F - 、インターフェロンアルファ、ベータおよびガンマ、T G F - などの腫瘍壊死因子 (T N F) を含む。いくつかの用途では、好ましくは、サイトカインは腫瘍壊死因子 (T N F) である。いくつかの用途では、T N F は、T N F - 、T N F - など、それらの誘導体または混合物を含む T N F の任意の種類のことがある。より好ましくは、サイトカインは T N F - である。T N F に関する教示は、W O 特許 9 8 / 0 8 8 7 0 号および W O 特許 9 8 / 1 3 3 4 8 号明細書など当分野において見いだされる。

【 0 4 0 9 】

(投与)

一般に、医師が個々の被験者に最も適する実際の投与量を決定し、それは特定の患者の年齢、体重および応答によって変化する。下記の投与量は、平均事例の例である。もちろん、これらより高い、または低い投与量範囲が相当する個々の事例があり得る。

【 0 4 1 0 】

本発明の組成物は、直接注射によって投与されることがある。組成物は、非経口、粘膜、筋肉内、静脈内、皮下、眼内または経皮投与のために製剤化されることがある。必要によって、薬剤は、0 . 0 1 から 3 0 m g / k g 体重、例えば 0 . 1 から 1 0 m g / k g、より好ましくは 0 . 1 から 1 m g / k g 体重の用量で投与されることがある。

【 0 4 1 1 】

さらに別の例を挙げると、本発明の薬剤は、一日あたり 1 回から 4 回、好ましくは一日あたり 1 回または 2 回の投薬計画に従って投与されることがある。任意の特定の患者のための特定の投薬量レベルおよび投薬の頻度はさまざまであり、使用する特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、健康状態、性別、食生活、投薬のモードおよび回数、排出速度、薬剤の組み合わせ、特定の病態の重篤さおよび治療を受けている宿主を含むさまざまな因子に依存する。

【 0 4 1 2 】

上記で示した投薬の一般的なモードを除いて、用語「投与される」は、脂質媒介形質移入、リポソーム、免疫リポソーム、リポフェクチン、カチオン性界面両親媒性物質 (C F A) およびそれらの組み合わせなどの技法による投薬を含む。そのような投薬機構の経路は、粘膜、鼻、経口、非経口、胃腸、局部または舌下経路を含むが、それらに限定されない。

【 0 4 1 3 】

用語「投与される」は、例えば鼻内噴霧または吸入用エアロゾル剤としてまたは消化可能な溶液としての粘膜経路による投薬、投薬が例えば静脈、筋肉または皮下経路などの注射可能な形による非経口経路を含むがそれらに限定されない。

【 0 4 1 4 】

従って、医薬品投薬については、本発明のSTS阻害剤は、通常の医薬品製剤技法および医薬品キャリア、アジュバント、添加剤、希釈剤等を利用して、任意の適当な方法で、通常は経口投与用に製剤化することができる。近似的な有効用量率は、問題の化合物の個々の活性によって平均体重(70Kg)の患者のために1から1000mg/日、例えば10から900mg/日または100から800mg/日の範囲のことがある。好ましいおよびより活性化合物のためのもっと普通の投薬率は、200から800mg/日、より好ましくは、200から500mg/日、もっとも好ましくは200から250mg/日の範囲である。それらは、数日間にわたって続く一回投与体制、分割投与体制および/または多回投与体制で与えられることがある。経口投与の場合、それらは1単位投与量あたり100から500mgの化合物を含む錠剤、カプセル、溶液または懸濁液に製剤化されることがある。あるいは、好ましくは、本化合物は、適当な非経口的に投薬可能なキャリア中に非経口投与用に製剤化され、200から800mg、好ましくは200から500、より好ましくは200から250mgの範囲で単一の1日投薬率を提供する。しかし、そのような有効日用量は、活性成分の固有の活性および患者の体重によって変化し、そのような変動は医師の技術および判断の範囲内である。

10

## 【0415】

(細胞周期)

本発明の化合物は、細胞周期障害の治療法で有用なことがある。

## 【0416】

「分子細胞生物学」第3版、Lodishら、177~181頁で考察されているように、種々の真核細胞は、非常に異なる速度で成長し分裂できる。例えば、酵母細胞は、120分ごとに分裂することができ、ウニおよび昆虫の胚細胞の受精卵の最初の分裂には、一つの大きな既存の細胞が再分割されるので、1530分しか要しない。しかし、ほとんどの成長する植物および動物細胞は、二倍の数になるのに10~20時間を要し、あるものははるかに遅い速度で複製する。成体中の多くの細胞、神経細胞および横紋筋細胞などはまったく分裂せず、傷の治癒を支援する繊維芽細胞のような他の細胞は、要求があると成長するが、さもなければ休止している。

20

## 【0417】

それでも、分裂するあらゆる真核細胞は、二つの娘細胞に等しい遺伝物質を与えられる体制でなければならない。真核生物内のDNA合成は、細胞分裂周期全体を通して起こるわけではなく、細胞分割の前のその一部分に限定されている。

30

## 【0418】

真核生物のDNA合成と細胞分裂との間の関係は、成長および分裂の能力をすべて備える哺乳類細胞の培養物中で、綿密に分析された。バクテリアとは対照的に、真核細胞はその時間のほんの一部をDNA合成に費やし、細胞分裂の数時間前には完結する(有糸分裂)ことが見いだされた。従って、DNA合成後と細胞分裂前との間に時間のギャップがある。分裂の後と次の回のDNA合成の前との間に別のギャップがあることが見いだされた。この分析は、真核生物の細胞周期は、M(有糸分裂)期、G<sub>1</sub>期(第一ギャップ)、S(DNA合成)期、G<sub>2</sub>期(第二ギャップ)および再びMからなるという結論を導いた。有糸分裂の間の期(G<sub>1</sub>、SおよびG<sub>2</sub>)は、まとめて間期として知られている。

40

## 【0419】

組織中の多くの非分裂細胞(例えば、すべての休止繊維芽細胞)は、有糸分裂後、DNA合成の直前にサイクルを停止し、そのような「休止」細胞は、細胞周期から外れてG<sub>0</sub>状態にあると言われる。

## 【0420】

細胞が細胞周期の三つの間期段階の一つにあるとき、細胞の相対的DNA含量を測定する蛍光標式細胞分取器(FACS)を用いて細胞を特定することが可能である。G<sub>1</sub>(DNA合成前)にある細胞は、DNAの定められた量xを有し、S(DNA複製)の間にはxと2xとの間の量を有し、G<sub>2</sub>(またはM)にあるときには2xのDNAを有する。

## 【0421】

50

動物細胞の有糸分裂および細胞質分裂の段階は、次のようである

(a) 間期。間期の  $G_2$  段階は、有糸分裂の開始の直前である。S 期の間に、染色体 DNA は複製され、蛋白質に結合しているが、染色体は明瞭な構造としてまだ見られない。核小体は、光学顕微鏡下で見える唯一の核下部構造である。DNA 複製前の二倍体細胞には、それぞれのタイプの二つの形態学的染色体があり、この細胞は  $2n$  であると言われる。 $G_2$  では、DNA 複製後、細胞は  $4n$  である。各染色体 DNA の四つのコピーがある。姉妹染色体は互いにまだ分裂していないので、姉妹染色分体と呼ばれる。

【0422】

b) 前期初期。それぞれ新たに形成された娘中心小体を有する中心小体が、細胞の両極の方へ移動し始め、染色体は、長い糸として見る事ができる。核膜は、小さなベシクルに分裂し始める。

【0423】

(c) 前期中期および終期。染色体凝縮は完結し、目に見える染色体構造はそれぞれ中心体と一緒に保持された二つの染色分体で構成されている。各染色分体は、新たに複製された二つの娘 DNA 分子の一方を含んでいる。極に接近しつつある中心小体に隣接する領域から、微小管紡錘体が広がり始める。いくつかの紡錘体繊維は極から極に達し、大部分は染色分体へ伸び動原体に付く。

【0424】

(d) 中期。染色体は細胞の赤道の方へ移動し、赤道面に整列する。姉妹染色分体は、まだ分裂しない。

【0425】

(e) 後期。二つの姉妹染色分体は、独立の染色体に分かれる。それぞれが、紡錘体繊維によって一つの極につながれた中心体を含み、極の方に移動する。従って、各染色体の一つのコピーが、各娘細胞に与えられる。同時に、細胞は伸張し、極間紡錘体も伸張する。分裂溝が形成し始め、それにつれて、細胞質分裂が始まる。

【0426】

(f) 終期。娘核の周りに新しい膜が形成され、染色体はほどけて目立たなくなり、核小体が再び見えるようになり、各娘核の回りに核膜が形成される。細胞質分裂はほとんど完結し、微小管およびその他の繊維が解重合するにつれて、紡錘体は消える。有糸分裂を通して、各極の「娘」中心小体は全長に達するまで成長する。終期において、元の中心小体のそれぞれの複製が完結し、次の間期の間に新しい娘中心小体が発生する。

【0427】

(g) 間期。細胞質分裂の完結と同時に、細胞は細胞周期の  $G_1$  期に入り、再び周期を続ける。

【0428】

細胞周期が極めて重要な細胞プロセスであることは自明である。正常な細胞周期からの逸脱は、多数の医学的障害を引き起こす。増進したおよび/または無制限の細胞周期は、癌に至ることがある。低下した細胞周期は、退行性の状態を生じることがある。本発明の化合物の使用は、そのような障害および条件を治療する手段を提供することがある。

【0429】

従って、本発明の化合物は、ホルモン依存性およびホルモン非依存性癌を含む癌などの細胞周期障害の治療に適することがある。

【0430】

さらに、本発明の化合物は、乳癌、卵巣癌、子宮体癌、肉腫、メラノーマ、前立腺癌、膵臓癌等およびその他の固体腫瘍などのガンの治療に適することがある。

【0431】

いくつかの用途では、細胞周期を阻害し、および/または妨害し、および/または停止させ、好ましくは、細胞周期を妨害し、および/または停止させる。一つの様相では、細胞周期を  $G_2$  / M 期で阻害し、および/または妨害し、および/または停止させることがある。一つの様相では、細胞周期を不可逆的に妨害し、および/または阻害し、および/

10

20

30

40

50

または停止させ、好ましくは、細胞周期を不可逆的に妨害し、および／または停止させる。

【0432】

用語「不可逆的に妨害し、および／または阻害し、および／または停止させる」によって、本発明の化合物の服用後に、化合物を取り除いても、化合物の効果、すなわち細胞周期の妨害および／または阻害および／または停止が依然観測できることを意味する。より詳しくは、用語「不可逆的に妨害し、および／または阻害し、および／または停止させる」によって、本明細書に提示する細胞周期アッセイプロトコルに従ってアッセイするときに、興味の対象である化合物で処理した細胞は、プロトコルⅠの段階２の後で、対照細胞より少ない成長を示すことを意味する。このプロトコルに関する詳細を、下記に示す。

10

【0433】

従って、本発明は、細胞周期を妨害し、および／または阻害し、および／または停止させることによって、試験管内で、エストロゲン受容体陽性（ER<sup>+</sup>）およびER陰性（ER<sup>-</sup>）乳がん細胞の成長の阻害の原因となり、および／または健常動物（すなわち、非卵巣切除）におけるニトロソメチル尿素（NMU）誘発乳腺腫瘍の退行の原因となり、および／または、癌細胞における細胞周期を妨害し、および／または阻害し、および／または停止させ、および／または、生体内で、細胞周期を妨害し、および／または阻害し、および／または停止させることによって作用し、および／または細胞周期作動薬として作用する化合物を提供する。

【0434】

20

（細胞周期アッセイ（プロトコル6））

（手順）

（段階1）

マルチウェル培養物プレートにMCF-7乳がん細胞を10<sup>5</sup>細胞／ウェルの密度で接種する。以下のように処理して、細胞を付着させ、約30％密度まで成長させた。

【0435】

（対照 無処理）

（対象化合物（COI） 20 μM）

3日ごとに培地／COIを変え、COIを含む成育培地中で6日間細胞を成長させる。この期間の終わりに、Coulter細胞カウンタを用いて細胞数を数えた。

30

【0436】

（段階2）

COIによる6日間の細胞処理後、10<sup>4</sup>細胞／ウェルの密度で細胞を再接種する。それ以上の処理はまったく加えない。成育培地の存在下、さらに6日間細胞に成長を続けさせる。この期間の終わりに、再び細胞数を数える。

【0437】

（癌細胞を用いてDH活性を決定するアッセイ（プロトコル7））

エストロンからエストラジオール（E1 E2、E2DHタイプⅠ）、およびエストラジオールからエストロン（E2 E1、E2DHタイプⅡ）への変換を、T47DおよびMDA-MB-231乳がん細胞の健常細胞単層中で測定した。80～90％密度になるまでフラスコ中で細胞を培養した。2.5 ml 培地中のさまざまな試験化合物（10 μM）の非存在下（対照）または存在下で、<sup>3</sup>H-E<sub>1</sub>または<sup>3</sup>H-E<sub>2</sub>（6ピコモル、～90 Ci／ミリモル）を各フラスコに加えた。細胞の入っていないフラスコにも基質を加え、平行して培養した（ブランク）。

40

【0438】

T47D細胞で30分間、またはMDA細胞で3時間、37℃で培養後、<sup>14</sup>C-E<sub>2</sub>または<sup>14</sup>C-E<sub>1</sub>（～5000 cpm）および50 μgのE<sub>2</sub>またはE<sub>1</sub>をそれぞれ含む試験管に2 mlの培地を加えた。ジエチルエーテル（4 ml）で水性培地からステロイドを抽出した。固体二酸化炭素-メタノール混合物中で水相を凍結した後、エーテル相を別の試験管に移した。空気流下、40℃でエーテルを蒸発乾固した。残留物を少量のジエ

50

チルエーテルに溶解して、蛍光指示薬を含むTLCプレートに塗布した。DCM-酢酸エチル(4:1、体積/体積)を用いてTLCでE<sub>1</sub>およびE<sub>2</sub>を分離した。紫外線灯下での可視化後、TLCプレート上の各培養フラスコからの生成物の位置をマークした。マークした部分を切り取り、メタノール(0.5ml)を含むシンチレーションバイアル中に入れて生成物を溶出させた。シンチレーション分光分析後、生成した<sup>3</sup>H-産物および回収した<sup>14</sup>C-E<sub>1</sub>または<sup>14</sup>C-E<sub>2</sub>の量を計算した。生成した産物の量を、手順中の損失および各フラスコ中の細胞の数で補正した。

【0439】

(癌)

前記のように、本発明の化合物は、細胞周期障害の治療において有用なことがある。特定の細胞周期障害は、癌である。

【0440】

癌は、ほとんどの西欧諸国において、依然として、主な死亡原因である。これまでに開発された癌治療は、ホルモン依存性腫瘍の成長を阻害するためにホルモン類の作用または合成を妨害することを含む。しかし、ホルモン非依存腫瘍の治療のためには、現在、より積極的な化学療法が使用されている。

【0441】

従って、化学療法に関連する副作用のいくつかまたはすべてをさらに欠く、ホルモン依存および/またはホルモン非依存腫瘍の抗癌治療のための医薬品の開発は、大きな治療上の進歩を表す。

【0442】

エストロゲンは、合成された後、多数のヒドロキシル化および抱合反応を受けることが知られている。最近まで、そのような反応は、エストロゲンを最終的には水溶性にして、身体からのエストロゲンの排出を促進する代謝プロセスの一部であると考えられていた。いくつかのヒドロキシ代謝物(例えば2-ヒドロキシおよび16アルファ-ヒドロキシ)および抱合体(例えばエストロンスルフェート、E1S)が、エストロゲンが身体の中で有する複雑な作用のいくつかを決定する上で重要であることは、今や明らかである。

【0443】

研究者たちは、乳癌の危険性を変える条件に関連して、2-および16-ヒドロキシル化エストロゲンの生成を検討した。今では、2-ヒドロキシラーゼ活性を増加させる因子は発癌リスクの低下と関連し、16アルファ-ヒドロキシル化を増加させる因子は乳癌の危険性を高めることがあるという証拠がある。エストロゲン代謝物の生物学的役割におけるさらに別の関心は、2-メトキシエストラジオールが抗有糸分裂の性質を有する内因性の代謝物であるという強力になりつつある証拠の集積によって刺激された。2-MeOE2は、体内に広く分布する酵素であるカテコールエストロゲンメチルトランスフェラーゼによって、2-ヒドロキシエストラジオール(2-OHE2)から形成される。

【0444】

研究者たちは、生体内で、Meth Aサルコーマ、B16メラノーマまたはMDA-MB-435エストロゲン受容体陰性(ER-)乳癌細胞の皮下注射から発生する腫瘍の成長を、2-MeOE2が阻害することを示した。それは、内皮細胞増殖および移動、ならびに試験管内での血管新生も阻害する。生体内で腫瘍増殖を阻害する2-MeOE2の能力は、腫瘍細胞の増殖の直接の抑制ではなく、腫瘍によって誘起される血管新生を阻害するその能力による可能性があることが示唆された。

【0445】

2-MeOE2がその強い抗有糸分裂効果および抗血管新生効果を及ぼす機構は、まだ解明されていない。高濃度では、それは微小管の重合を阻害し、チューブリンへのコルヒチン結合の弱い阻害剤として作用できるという証拠がある。しかし、最近、有糸分裂を妨害する濃度で、細胞中のチューブリンフィラメントは、解重合することは見いだされなかったが、タキソール処理後に見られるのと同じ形態を有することが見いだされた。従って、タキソールのように、乳癌および卵巣乳癌治療のために用いられる薬物、2-MeOE

10

20

30

40

50

2 が微小管動態力学を安定させることによって作用することはあり得る。

【0446】

癌のための新しい治療としての 2 - M e O E 2 の特定は、重要な進歩を表すが、経口投与したエストロゲンの生物学的利用能は貧弱である。さらに、エストロゲンは肝臓を通る初回の通過の間に広範囲な代謝を受ける可能性がある。乳癌治療のためのステロイドスルファターゼ阻害剤を開発する研究計画の一部として、エストロン - 3 - O - スルファミン酸エステル ( E M A T E ) が強い活性部位特異的阻害剤として特定された。意外にも、E M A T E は強いエストロゲン様性質を備え、ラットにおけるその経口子宮肥大活性はエストラジオールのそれより 100 倍高いことが立証された。その増進したエストロゲン性は、肝臓通過中に失活から保護し、徐放のための貯槽として長期間にわたって作用する赤血球 ( r b c s ) による吸収によるものと考えられる。2 - メトキシエストロン - 3 - O - スルファミン酸エステルを含む多数の A - 環修飾類似体が合成され、試験された。この化合物は、ステロイドスルファターゼ阻害剤としては、E M A T E と等効力だったが、エストロゲン性が欠けていた。

10

【0447】

我々は、本発明の化合物が癌、特に、乳癌の治療のための手段を提供すると信じる。

【0448】

さらにまたはあるいは、本発明の化合物は、白血病および乳房、子宮内膜、前立腺、卵巣および膵臓腫瘍などの固形腫瘍を含む癌の成長の阻害において有用なことがある。

【0449】

20

(エストロゲンに関わる治療)

本発明の化合物のいくつかは、特に女性において、体内のエストロゲンレベルの制御において有用なことがあると考えられる。従って、本化合物のあるものは、経口避妊薬錠剤、丸剤、溶液またはトローチ剤などの避妊の手段を提供するとして有用なことがある。あるいは、本化合物は、インプラントの形であってもよく、またはパッチとしてであってもよい。

【0450】

従って、本発明の化合物は、エストロゲンに関連するホルモン状態を治療する際に有用なことがある。

【0451】

30

さらにまたはあるいは、本発明の化合物は、エストロゲンに関連するものに加えて、ホルモン状態を治療する際に有用なことがある。従って、本発明の化合物は、ホルモン活性に影響を及ぼす能力もあり、免疫応答に影響を及ぼすことができる場合がある。

【0452】

(神経変性疾患)

本発明の化合物のいくつかは、神経変性疾患および類似の状態の治療において有用なことがあると考えられる。

【0453】

例を挙げると、S T S 阻害剤は、記憶喪失症、頭部損傷、アルツハイマー型痴呆、癲癇性痴呆、初老性痴呆、心的外傷後ストレス精神障害、老人性痴呆、血管痴呆および卒中後痴呆などの疾患に苦しむ患者または他の理由で記憶増進を求めている個人の記憶機能を高めることにおいて有用なことがあると考えられている。

40

【0454】

(T H 1)

本発明の化合物のいくつかは、T H 1 実体化において有用なことがあると考えられる。

【0455】

例を挙げると、マクロファージまたはその他の抗原提示細胞中の S T S 阻害剤の存在によって、T H 1 応答 (高 I L - 2、I F N  $\gamma$ 、低 I L - 4) を実行する感作 T 細胞の能力の低下につながるがあると考えられる。従って、グルココルチコイドなどの他のステロイドの正常な調節性の影響が優勢になる。

50



## 【 0 4 5 6 】

## (炎症性状態)

我々は、本発明の化合物のあるものは、例えば、リウマチ性関節炎、Ⅰ型およびⅡ型糖尿病、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、重症筋無力症、甲状腺炎、脈管炎、潰瘍性大腸炎およびクローン病を含む自己免疫状態、皮膚疾患例えば乾せん症および接触性皮膚炎、対宿主性移植片病、皮膚炎、気管支ぜん息および移植後の臓器拒絶反応の任意の一つ以上のものを伴う状態などの炎症性の状態を治療する際に有用なことがあると考えている。

## 【 0 4 5 7 】

例を挙げると、STS阻害剤は、免疫性および/または炎症性応答に対するDHEAまたは関連するステロイドの正常な生理作用を妨げることがあると考えられている。

10

## 【 0 4 5 8 】

本発明の化合物は、内因性グルココルチコイド類似の結果を顕す医薬品の製造において有用なことがある。

## 【 0 4 5 9 】

## (その他の治療)

本発明の化合物/組成物は、他の重要な医学的な意味を有することがあることも理解されるものとする。

## 【 0 4 6 0 】

例えば、本発明の化合物または組成物は、国際公開第99/52890号明細書に列举されている疾患の治療において有用なことがある。下記参照。

20

## 【 0 4 6 1 】

さらに、またはあるいは、本発明の化合物または組成物は、国際公開第98/05635号明細書に列举されている疾患の治療において有用なことがある。次に、参照を容易にするために、そのリストの一部を提供する。すなわち、癌、炎症または炎症性疾患、皮膚病学的な疾患、熱、心血管影響、出血、凝血および急性相応答、悪液質、食欲減退、急性感染症、HIV感染症、ショック様、対宿主移植片反応、自己免疫性疾患、再かん流損傷、髄膜炎、偏頭痛およびアスピリン依存抗血せん症、腫瘍増殖、侵襲および展開、血管形成、転移、悪性腫瘍、腹水症および悪性胸水、脳虚血、虚血性心臓疾患、骨関節炎、リウマチ性関節炎、骨粗鬆症、気管支喘息、多発性硬化症、神経変性、アルツハイマー型痴呆、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、脈管炎、クローン病および潰瘍性大腸炎、歯周炎歯肉炎、乾せん症、アトピー性皮膚炎、慢性潰瘍、表皮水疱症、角膜潰瘍、網膜症および外科的創傷治癒、鼻炎、アレルギー性結膜炎、皮膚炎、過敏症、再狭窄、うっ血性心不全、子宮内膜症、アテローム性動脈硬化症またはエンドスクレローシス。

30

## 【 0 4 6 2 】

さらに、またはあるいは、本発明の化合物または組成物は、国際公開第98/07859号明細書に列举されている疾患の治療において有用なことがある。次に、参照を容易にするために、そのリストの一部を提供する。すなわち、サイトカインおよび細胞増殖/分化活性、免疫抑制薬または免疫賦活薬活性(例えば、ヒト免疫不全ウイルスによる感染を含む免疫不全を治療するため、リンパ球成長の調節のため、癌および多くの自己免疫性疾患を治療するため、および移植拒絶を予防または腫瘍免疫を誘導するため)、造血の調節、例えば脊髄またはリンパ系の疾患の治療、例えば、傷を治癒するために骨、軟骨、腱、靱帯および神経組織の成長を促進すること、火傷、潰瘍および歯周疾患および神経変性の治療、卵胞刺激ホルモンの阻害または活性化(受精能力の変調)、化学走性/化学的運動性活性(例えば、創傷または感染部位に特定の細胞型を動員するため)、止血および血栓溶解活性(例えば、血友病および脳卒中を治療するため)、抗炎症活性(例えば敗血症性ショックまたはクローン病を治療するため)、抗菌物質として、例えば代謝または拳動の修飾物質、鎮痛薬として、特定の欠乏疾患を治療すること、例えば乾せん症の治療などのヒトの医学または獣医学的において。

40

## 【 0 4 6 3 】

50

さらに、またはあるいは、本発明の組成物は、国際公開第 98/09985 号明細書に列挙されている疾患の治療において有用なことがある。次に、参照を容易にするために、そのリストの一部を提供する。すなわち、マクロファージ抑制および/または T 細胞阻害活性および、従って抗炎症作用、抗免疫活性、すなわち炎症に関連しない応答を含む細胞および/または体液免疫応答に対する抑制効果、細胞外マトリックス成分およびフィブロネクチンに付着するマクロファージおよび T 細胞の能力ならびに T 細胞中の増加調節された f a s 受容体発現を阻害すること、リウマチ性関節炎を含む関節炎を含む望ましくない免疫反応および炎症、過敏症、アレルギー性反応、気管支ぜん息、全身性エリテマトーデス、膠原病および他の自己免疫性疾患と関連する炎症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、アテローム硬化性心臓疾患、再かん流損傷、心停止、心筋梗塞、脈管炎症性の疾患、呼吸障害症候群または他の心肺性疾患と関連する炎症、消化性潰瘍と関連する炎症、潰瘍性大腸炎およびその他の消化管の疾患、肝線維症、肝硬変またはその他の肝臓疾患、甲状腺炎またはその他の腺疾患、腎炎またはその他の腎臓および泌尿器科疾患、耳炎またはその他の耳鼻咽喉科疾患、皮膚炎またはその他の皮膚疾患、歯周疾患またはその他の歯科疾患、睾丸炎または睾丸副睾丸炎、不妊性、睾丸外傷またはその他の免疫関連する睾丸疾患、胎盤機能障害、胎盤機能不全、習慣性流産、子癇、子癇前症およびその他の免疫および/または炎症性の関連する婦人科疾患、後部ブドウ膜炎、中部ブドウ膜炎、前部ブドウ膜炎、結膜炎、脈絡網膜炎、ブドウ膜網膜炎、視神経炎、眼内炎症、例えば網膜炎または嚢様黄斑水腫、交感性眼炎、強膜炎、色素性網膜炎、変性フォンデュ疾患の免疫および炎症性の成分、眼球損傷の炎症性成分、感染によって引き起こされる眼球炎症、増殖性硝子体網膜症、急性虚血性視覚神経障害、例えば緑内障手術後の過剰瘢痕化、眼球インプラントに対する免疫および/または炎症反応、およびその他の免疫および炎症性関連眼科疾患、中枢神経系 (C N S) または任意の他の臓器のどちらにおいても、免疫および/または炎症抑制は有益である自己免疫性疾患または状態または障害と関連する炎症、パーキンソン病、パーキンソン病の治療からの合併症および/または副作用、A I D S 関連痴呆複合 H I V 関連脳障害、デビック病、シデナム舞踏病、アルツハイマー型痴呆およびその他の変性疾患、C N S の状態または障害、脳卒中の炎症性成分、ポリオ後症候群、精神障害の免疫性および炎症性成分、脊髄炎、脳炎、亜急性硬化性全脳炎、脳脊髄炎、急性神経障害、亜急性の神経障害、慢性神経障害、Guillain-Barré 症候群、シデナム舞踏病、重症筋無力症、偽性脳腫瘍、ダウン症候群、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、C N S 圧迫または C N S 損傷または C N S 感染の炎症性成分、筋萎縮症および筋ジストロフィーの炎症性成分、ならびに免疫および炎症関連疾患、中枢および末梢神経系の状態または障害、外傷後炎症、敗血症性ショック、感染症、炎症性合併症または外科手術の副作用、骨髄移植またはその他の移植合併症および/または副作用、例えばウィルスキャリアによる感染、または A I D S と関連する炎症に起因する遺伝子治療の炎症性および/または免疫合併症および副作用を阻害すること、体液および/または細胞免疫反応を抑制または阻害すること、単核白血球またはリンパ球の量を低下させることによって単核白血球または白血球増殖性疾患 (例えば白血病) を治療または改善すること、角膜、骨髄、臓器、水晶体、ペースメーカー、天然または人工皮膚組織などの天然または人工の細胞、組織および臓器の移植の場合に、移植片拒絶の予防および/または治療のため。

#### 【 0 4 6 4 】

(スルファミン酸エステル化合物合成)

本発明のスルファミン酸エステル化合物は、適切なアルコールを適当な塩化物と反応させることによって合成されることがある。例を挙げると、本発明のスルファミン酸エステル化合物は、適切なアルコールを式  $R^9 R^{10} N S O_2 C l$  の適当な塩化スルファモイルと反応させることによって合成されることがある。

#### 【 0 4 6 5 】

この反応を実行するための一般的な条件は次のようである。

#### 【 0 4 6 6 】

無水ジメチルホルムアミド中のアルコールの攪拌溶液に、0 で水素化ナトリウムおよ

10

20

30

40

50

び塩化スルファモイルを加える。続いて、反応混合物を室温に戻し、そのままさらに24時間撹拌を続ける。冷たい炭酸水素ナトリウムの飽和溶液上に反応混合物を注ぎ、得られた水相をジクロロメタンで抽出する。有機抽出液を合わせ、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥する。ろ過およびそれに続く減圧での溶媒蒸発およびトルエンとの共沸で粗製残留物を得る。これをフラッシュクロマトグラフィーによってさらに精製する。

【0467】

好ましくは、塩化スルファモイルとの反応の前に、アルコールを適切に誘導体化する。必要な場合には、既知の方法でアルコール中の官能基を保護することがあり、反応の終わりに単数または複数の保護基を除去することがある。

【0468】

好ましくは、スルファミン酸エステル化合物は、Pageらの(1990年、Tetrahedron第46巻2059~2068頁)の教示によって合成される。

【0469】

ホスホン酸エステル化合物は、Pageら(1990年Tetrahedron第46巻2059~2068頁)および国際出願GN92/01586号明細書の教示を適当に組み合わせることによって、合成されることがある。

【0470】

スルホン酸エステル化合物は、Pageら(1990年Tetrahedron第46巻2059~2068頁)およびPCT/GN92/01586号明細書の教示を適当に応用することによって、合成されることがある。

【0471】

チオホスホン酸エステル化合物は、Pageら(1990年Tetrahedron第46巻2059~2068頁)およびPCT/GN91/00270号明細書の教示を適当に応用することによって、合成されることがある。

【0472】

以下の文中にも、好ましい合成方法が示される。

【0473】

(要約)

要約すると、本発明は、ステロイドデヒドロゲナーゼ阻害剤としての使用のための化合物および同使用のための医薬品組成物を提供する。

【実施例】

【0474】

次に、実施例によってのみ本発明を説明する。

【0475】

(実施例)

(セクション1)

(16-(4-ジメチルアミノ-ベンジリデン)-3-ヒドロキシ-13-メチル-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-デカヒドロ-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-オン

STX477(CAB02143、GMA01044))

【0476】

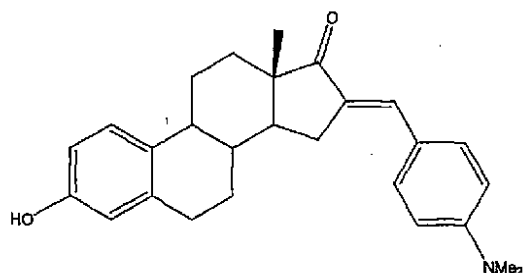
10

20

30

40

## 【化 6 9 - 1】



エタノール (120 cm<sup>3</sup>) 中のエストロン (4.05 g、15 ミリモル) および 4 - ジメチルアミノベンズアルデヒド (2.24 g、15 ミリモル) の攪拌懸濁液に、水酸化ナトリウム (3.0 g、75 ミリモル) を加え、得られた黄色の溶液を室温で 72 時間攪拌した。この溶液に氷酢酸 (20 cm<sup>3</sup>) を加え、生成した黄色の沈澱物をろ過によって集め、水 (100 cm<sup>3</sup>)、エタノール (50 cm<sup>3</sup>)、ジエチルエーテル (50 cm<sup>3</sup>) およびヘキサン (100 cm<sup>3</sup>) で洗浄した後、減圧で乾燥した。収率 66%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>)

【0477】

## 【化 6 9 - 2】

δ 0.86 (s, 3H), 1.34-1.61 (m, 6H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.98-2.02 (m, 1H), 2.15-2.19 (m, 1H), 2.32-2.34 (m, 1H), 2.73-2.86 (m, 3H), 2.97 (s, 6H), 6.45 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.51 (appdd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.6Hz, 2H), 9.02 (s, 1H);

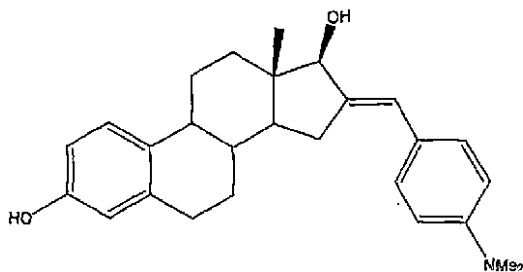
、MS (FAB+) 計算値 401.2、実測値 402.2 (M + H<sup>+</sup>)

16 - (4 - ジメチルアミノ - ベンジリデン) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール

STX511 (CAB02158、GMA01006)

【0478】

## 【化 7 0 - 1】



THF (20 cm<sup>3</sup>) およびエタノール (20 cm<sup>3</sup>) 中の 16 - (4 - ジメチルアミノベンジリデン) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール (0.402 g、1 ミリモル) の冷却 (氷浴) 溶液に、NaBH<sub>4</sub> (0.100 g、2.6 ミリモル) を加え、反応混合物を室温に戻して一夜攪拌した。この混合物を、沈澱物が析出し始めるまで減圧で濃縮した後、水 (50 cm<sup>3</sup>) を加えて、生成物を白色の粉末として沈澱させた。ろ過によってこの粉末を集め、水 (50 cm<sup>3</sup>)、メタノール (20 cm<sup>3</sup>) およびジエチルエーテル (50 cm<sup>3</sup>) で洗浄した後、減圧で乾燥した。収率 86%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>)

【0479】

## 【化 7 0 - 2】

$\delta$  0.59 (s, 3H), 1.24-1.43 (m, 6H), 1.84-1.95 (m, 1H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 3.95 (s, 1H), 4.99 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H), 6.27 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.45 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 6.51 (appdd,  $J=8.4, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.05 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 9.01 (s, 1H);

、HPLC (98%、 $R_t = 3.52$ 、10:90  $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ )、MS (FAB+) 計算値 403.3、実測値 403.2 ( $M^+$ )

(水素化反応の一般手順)

10

原料 16 - メチレンエストラジオールを所定体積の THF に溶解し、同じ体積のエタノールをこの溶液に加えた。次に、窒素をバブリングさせて 40 分間流すことによってこの溶液を脱気した後、Pd/C (5 重量%、触媒量) を加え、反応混合物上に水素ガス (風船) を流した。水素下室温で反応混合物を一夜撹拌した後、セライトを通してろ過した。

## 【0480】

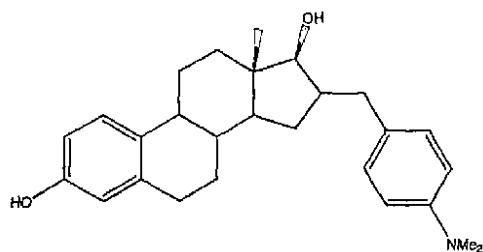
(16 - (4 - ジメチルアミノ - ベンジル) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール

STX594 (GMA01008))

## 【0481】

20

## 【化 7 1 - 1】



ヘキサン、次いでヘキサン中 20% 酢酸エチルを溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーによって精製し、 $R_f 0.33$  (ヘキサン中 20% EtOAc) の生成物を収率 45% で得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ )

30

## 【0482】

## 【化 7 1 - 2】

$\delta$  0.75 (s, 3H), 0.92-1.08 (m, 2H), 1.10-1.36 (m, 4H), 1.49-1.55 (m, 1H), 1.66-1.71 (m, 1H), 1.87 (d,  $J=12.1\text{Hz}$ , 1H), 2.13 (d,  $J=13.3\text{Hz}$ , 1H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.58-2.73 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.88-2.93 (m, 1H), 3.63-3.66 (m, 1H), 4.60 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 6.41 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.49 (dd,  $J=8.2, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 6.64 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 6.99 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.03 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 8.98 (s, 1H, OH);

40

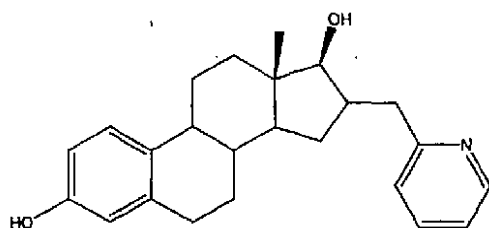
、HPLC (92%、 $R_t = 3.28$ 、10:90  $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ )、MS (FAB+) 計算値 405.2、実測値 405.2 ( $M^+$ )、高精度質量 (FAB+) 計算値 405.2668、実測値 405.2668 ( $M^+$ )

(13 - メチル - 16 - ピリジン - 2 - イルメチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [ ] フェナントレン - 3 - 17 - ジオール

STX567 (GMA01018))

## 【0483】

## 【化 7 2 - 1】



100%ヘキサンから100%酢酸エチルまでを溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーによって精製し、 $R_f$  0.1 (25% EtOAc、75%ヘキサン)の生成物を収率57%で得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ )

【0484】

## 【化 7 2 - 2】

$\delta$  0.76 (s, 3H), 1.04-1.07 (m, 2H), 1.15-1.36 (m, 6H), 1.55-1.60 (m, 1H), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.87 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 2.20-2.25 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 3H), 3.12 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 3.68-3.71 (m, 1H), 4.97 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 6.41 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 6.49 (dd,  $J=8.4, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.04 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.25 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (dt,  $J=7.6, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.44-8.465 (m, 1H), 8.99 (s, 1H);

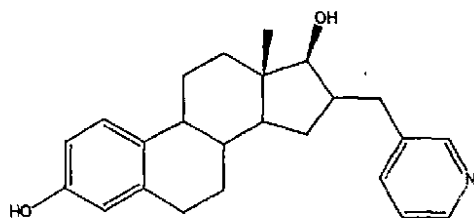
、HPLC (98%、 $R_t = 2.62$ 、10:90  $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ )、MS (FAB+) 計算値 363.2、実測値 364.1 ( $M+H^+$ )、高精度質量 (FAB+) 計算値 364.2276、実測値 364.2297 ( $M+H^+$ )

(13-メチル-16-ピリジン-3-イルメチル-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3, 17-ジオール

STX 542 (GMA 01022))

【0485】

## 【化 7 3 - 1】



100%ヘキサンから100%酢酸エチルまでを溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーによって精製し、生成物 ( $R_f$  0.1 (ヘキサン中25% EtOAc)) を収率88%で得た。 $^1\text{H}$  NMR (270 MHz、DMSO- $d_6$ )

【0486】

## 【化 7 3 - 2】

$\delta$  0.76 (s, 3H), 1.00-1.04 (m, 2H), 1.20-1.35 (m, 5H), 1.54-1.56 (m, 1H), 1.73-1.90 (m, 2H), 2.13-2.32 (m, 3H), 2.64 (m, 2H), 3.01 (d,  $J=9.4\text{Hz}$ , 1H), 4.77 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 6.41 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.49 (dd,  $J=8.4, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 8.34-8.39 (m, 1H), 8.41 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 9.02 (s, 1H);

10

20

30

40

50

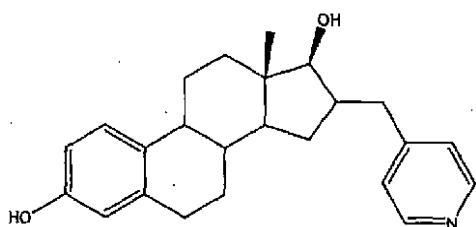
、HPLC (97%、 $R_t = 2.50$ 、10:90  $H_2O : MeOH$ )、MS (FAB+) 計算値 363.2、実測値 364.1 ( $M + H^+$ )。高精度質量 (FAB+) 計算値 364.2276、実測値 364.2287 ( $M + H^+$ )

(13-メチル-16-ピリジン-4-イルメチル-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3, 17-ジオール

STX543 (GMA01020))

【0487】

【化74-1】



10

100%ヘキサンから100%酢酸エチルまでを溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物 ( $R_f 0.1$  (25% EtOAc、75%ヘキサン)) を収率96%で得た。 $^1H$  NMR (400MHz、DMSO- $d_6$ )

20

【0488】

【化74-2】

$\delta$  0.76 (s, 3H), 0.94-1.10 (m, 2H), 1.12-1.36 (m, 5H), 1.54-1.60 (m, 1H), 1.65-1.71 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 1H), 2.20-2.42 (m, 3H), 2.64-2.68 (m, 2H), 2.98-3.02 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 1H), 4.75 (d,  $J=4.7$ Hz, 1H), 6.40 (d,  $J=2.3$ Hz, 1H), 6.49 (dd,  $J=8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.03 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.23 (d,  $J=6.2$ Hz, 2H), 8.41 (d,  $J=5.9$ Hz, 2H), 8.99 (s, 1H);

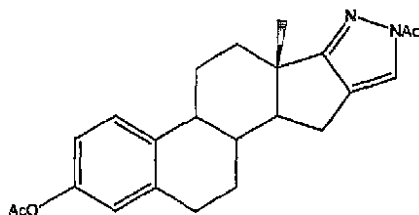
、HPLC (92%、 $R_t = 2.44$ 、10:90  $H_2O : MeOH$ )、MS (FAB+) 計算値 363.2、実測値 364.1 ( $M + H^+$ )。高精度質量 (FAB+) 計算値 364.2276、実測値 364.2294 ( $M + H^+$ )

30

(酢酸 8-アセチル-6a-メチル-4b, 5, 6, 6a, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12-デカヒドロ-7, 8-ジアザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナンテン-2-イルエステル (GMA01110))

【0489】

【化75-1】



40

乾燥ピリジン (8  $cm^3$ ) 中の原料ピラゾール (0.598 g、2ミリモル) の溶液に無水酢酸 (2  $cm^3$ ) を加え、この混合物を窒素下で16時間還流した。次に、この混合物を冷却して氷の上へ注ぎ、析出したクリーム色の沈殿物をろ過によって集め、酢酸エチル/ヘキサン (1/1) を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製した。 $R_f 0.48$ 、収率40%。 $^1H$  NMR (270MHz、 $CDCl_3$ )

50

【 0 4 9 0 】

【 化 7 5 - 2 】

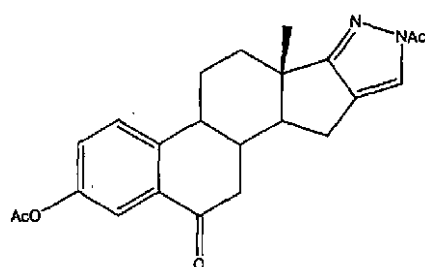
$\delta$  □1.07 (s, 3H),  
 1.40-1.60 (m, H), 1.62-2.10 (m, 5H), 2.28 (s, 3H, OAc), 2.28-2.48 (m, 4H), 2.64 (s, 3H, OAc), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.87-2.96 (m, 2H), 6.82 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.86 (appdd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 7.30 (d=8.4Hz, 1H), 7.86 (s, 1H);

、 LCMS (ES+) 380.23 (M+2H<sup>+</sup>)

( 酢酸 8 - アセチル - 6a - メチル - 12 - オキソ - 4b, 5, 6, 6a, 8, 10  
 , 10a, 10b, 11, 12 - デカヒドロ - 7, 8 - ジアザ - ペンタレノ - [2, 1 -  
 a] フェナントレン - 2 - イルエステル (GMA01120) )

【 0 4 9 1 】

【 化 7 6 - 1 】



アセトニトリル (2.5 cm<sup>3</sup>) 中のビス - 酢酸エステル保護ピラゾール出発物質 (0.121 g、0.32 ミリモル) の溶液に、t - ブチルヒドロペルオキシド (70 重量% 水溶液 0.14 cm<sup>3</sup>、1 ミリモル) およびヘキサカルボニルクロム (0.021 g、0.09 ミリモル) を加えた。この溶液を 24 時間加熱還流した後、室温に冷却した。水 (10 cm<sup>3</sup>) を加え、生成物をジエチルエーテル (3 × 10 cm<sup>3</sup>) で抽出した。エーテル抽出液を合わせ、水、飽和炭酸水素塩水溶液およびブラインで洗浄した後、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) して減圧で濃縮した。酢酸エチル / ヘキサン (1 / 1) を溶離液 (R<sub>f</sub> 0.4) として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、目的生成物を単離した。収率 23%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【 0 4 9 2 】

【 化 7 6 - 2 】

$\delta$  □1.09 (s, 3H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.2-2.5 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.5-2.9 (m, 5H), 2.65 (s, 3H), 7.34 (dd, J=2.5, 8.4Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.79 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.88 (s, 1H)

( 2 - ヒドロキシ - 6a - メチル - 5, 6, 6a, 8, 10, 10a, 10b, 11 -  
 オクタヒドロ - 4bH - 7, 8 - ジアザ - ペンタレノ [2, 1 - a] フェナントレン - 1  
 2 - オン STX737 (GMA01138) )

【 0 4 9 3 】

10

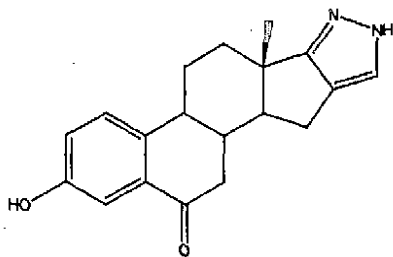
20

30

40



## 【化 77 - 1】



ビス - 酢酸エステル保護出発物質 ( 0 . 0 1 3 7 g ) をエタノール ( 1 c m <sup>3</sup> ) に溶解した。K O H ( 0 . 0 0 4 g ) のエタノール / 水 ( 1 / 1 の 2 c m <sup>3</sup> ) 溶液をこれに加え、この混合物を振とうした後、室温に 3 0 分間静置した。この段階で T L C によって残存出発物質をまったく検出しなかったため、この混合物を氷酢酸で酸性にし、減圧で濃縮して水を加えた。この溶液を一夜静置したところ、薄いオレンジ色の沈澱物が生成した。この粉末をろ過によって集めた。収率 4 6 % 。 <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - d <sub>6</sub> )

【 0 4 9 4 】

## 【化 77 - 2】

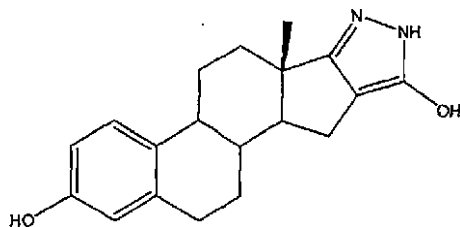
$\delta$  0.91 (s, 3H), 1.60-1.82 (m, 2H), 2.1-2.35 (m, 4H), 2.4-2.7 (m, 5H), 7.02 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.6Hz, 1H), 9.65 (s, 1H), 12.04 (bs, 1H);

、 L C M S ( E S + ) 3 0 9 . 9 9 ( M + 2 H <sup>+</sup> ) 、高精度質量 ( F A B + ) 計算値 3 0 9 . 1 6 0 3 0 、実測値 3 0 9 . 1 6 1 3 2 ( M + H <sup>+</sup> )

( 6 a - メチル - 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - デカヒドロ - 7 , 8 - ジアザ - ペンタレノ [ 2 , 1 - a ] フェナントレン - 2 , 9 - ジオール S T X 8 2 0 ( G M A 0 2 0 2 4 ) )

【 0 4 9 5 】

## 【化 78 - 1】



トルエン ( 1 0 c m <sup>3</sup> ) 中の原料エステル ( 0 . 6 5 7 g 、 2 ミリモル ) の懸濁液に、ヒドラジン - 水和物 ( 0 . 1 1 c m <sup>3</sup> 、 2 . 2 ミリモル ) を加え、この混合物を封管中 1 5 0 で 4 時間加熱した。この間に出発物質は溶解し、別の白色の沈澱物が生成した。次に、反応混合物を室温に冷却して氷酢酸で酸性にし、すべての生成物が確実に沈澱するように水を加えた。白色の粉末をろ過によって集め、水、少量のエタノール、ジエチルエーテルおよびヘキサンで洗浄した。L C M S によると、目的生成物 ( 3 1 2 ) およびエストロンのヒドラゾン誘導体 ( 2 8 5 ) に対応する質量を有する二つの化合物が見いだされた。D C M 中 1 0 % メタノールから 1 0 0 % メタノールまでを用いるフラッシュクロマトグラフィーを試みたが、これらを分離することはできなかった。この固体をエタノール中に懸濁させ、次に固体が溶解するまで N a O H 水溶液をゆっくり加えてから、氷酢酸で p H 3 の酸性にすることによって再結晶を試みた。当初、沈澱物はまったく生成しなかったため、微細な白色の粉末が沈澱するまで少量の水を加えた。L C M S および H P L C によ

て、これは目的の生成物であることが示された。純粋な生成物の収率 18%、回収した生成物の全収率 50%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)

【0496】

【化78-2】

$\delta$  0.89 (s, 3H), 1.30-1.70 (m, 4H), 1.80-1.87 (m, 1H), 1.93-2.11 (m, 3H), 2.17-2.40 (m, 3H), 2.71-2.78 (m, 2H), 6.43 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.50 (dd, J=8.1, 2.6Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.3 (bs, 1H);

、HPLC (100%、R<sub>t</sub> = 2.33、20:80 H<sub>2</sub>O:MeOH)、LCMS (APCI) 311.29 (M+H<sup>+</sup>)、高精度質量 (FAB+) 計算値 311.1759

10

、実測値 311.1761 (M+H<sup>+</sup>)  
(Radleys GreenHouse Synthesiserを用いるアミドカップリングの一般手順)

窒素下で、乾燥DCM (2 cm<sup>3</sup>) およびトリエチルアミン (0.02 cm<sup>3</sup>、0.18ミリモル) 中の酸出発物質 (0.107 g、0.25ミリモル) の溶液に、乾燥DCM (1 cm<sup>3</sup>) 中のEDC (0.058 g、0.3ミリモル) トリエチルアミン (0.017 cm<sup>3</sup>、0.16ミリモル) およびDMA P (触媒量) の溶液を加え、この反応混合物を室温で30分間撹拌した。次に、この溶液にアミン (1.1当量) を加え、窒素下での撹拌を12時間続け、その後窒素下に14時間静置した。次に、この溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した後、有機層を分離および濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

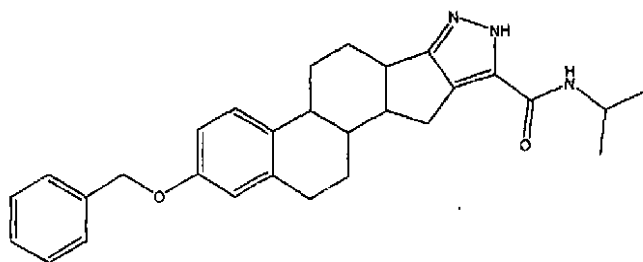
20

【0497】

(2-ベンジルオキシ-6a-メチル-4b, 5, 6, 6a, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12-デカヒドロ-7, 8-ジアザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-9-カルボン酸イソプロピルアミド GMA02038-6)

【0498】

【化79-1】



30

収率 16%。R<sub>f</sub> 0.72 (EtOAc)、<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0499】

【化79-2】

$\delta$  0.97 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.37-1.92 (m, 5H), 2.08-2.46 (m, 5H), 2.71 (dd, J=13.9, 6.2Hz, 1H), 2.83-2.90 (m, 2H), 4.13-4.26 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 5.83 (bs, 1H), 6.68 (d, J=2.9Hz, 1H), 6.73 (dd, J=8.4, 2.9Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.22-7.38 (m, 5H);

40

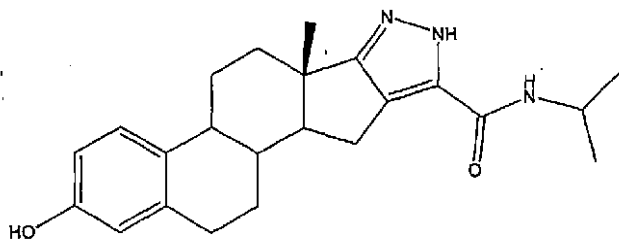
、LCMS (ES+) 470.37 (M+H<sup>+</sup>)

(2-ヒドロキシ-6a-メチル-4b, 5, 6, 6a, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12-デカヒドロ-7, 8-ジアザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-9-カルボン酸イソプロピルアミド STX857 (GMA02046))

【0500】

50

## 【化 8 0 - 1】



窒素を30分間バブリングさせることによって、THF (5 cm<sup>3</sup>) およびエタノール (5 cm<sup>3</sup>) 中のベンジル保護出発物質 (0.020 g、0.04ミリモル) の溶液を脱気した後、Pd/C (5重量%、触媒量) を加え、反応混合物上に水素ガス (風船) を流した。水素雰囲気下、室温での撹拌を一夜続けた後、セライトを通して混合物をろ過し、セライトを酢酸エチルおよびメタノールで洗った。濾液を減圧で濃縮し、R<sub>f</sub> 0.60 (EtOAc) の白色の固体を得た。収量 0.096 g、63%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

## 【0501】

## 【化 8 0 - 2】

δ 0.97 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.47-1.95 (m, 4H), 2.13-2.53 (m, 6H), 2.77 (dd, J=13.9, 6.2Hz, 1H), 2.87-2.94 (m, 2H), 4.19-4.30 (m, 1H), 5.88 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.93Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.3, 2.93Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 1H);

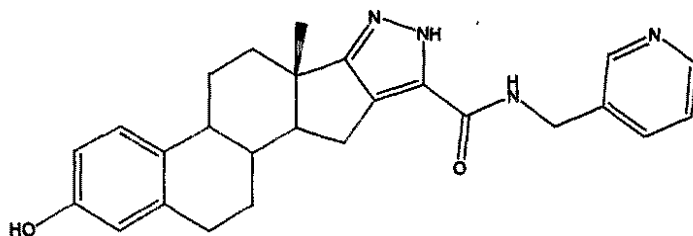
、HPLC (95%、R<sub>t</sub> = 1.72、4:96 H<sub>2</sub>O:MeOH)、LCMS (AP-) 378.35 (M-H<sup>+</sup>)。

## 【0502】

(2-ヒドロキシ-6a-メチル-4b, 5, 6, 6a, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12-デカヒドロ-7, 8-ジアザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-9-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド STX 860 (GMA 0205 6/3))

## 【0503】

## 【化 8 1 - 1】



窒素下で、乾燥DCM (10 cm<sup>3</sup>) 中の酸出発物質 (0.170 g、0.5ミリモル) の懸濁液に、DMAP (触媒量)、EDC (0.116 g、0.6ミリモル) およびトリエチルアミン (0.06 cm<sup>3</sup>、0.55モル) を加え、この溶液を室温で20分間撹拌した。この混合物に3-(アミノメチル)ピリジン (0.06 cm<sup>3</sup>、0.55ミリモル)、続いて出発物質の完全溶解を確実にするために乾燥DMF (10 cm<sup>3</sup>) を加え、この反応溶液を窒素下室温で24時間撹拌した。この溶液を炭酸水素塩の飽和水溶液で洗浄し、有機層を分液して減圧で濃縮した。得られた濃縮溶液 (DMF中) にヘキサン、次いで少量のDCMを加えた。得られたクリーム色の沈殿物をろ過によって集め、DCM、続いてDCM中10% MeOHを溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、白色の結晶固体を得た。R<sub>f</sub> 0.40 (DCM中10% MeOH)、収量 0

. 034 g、16%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)

【0504】

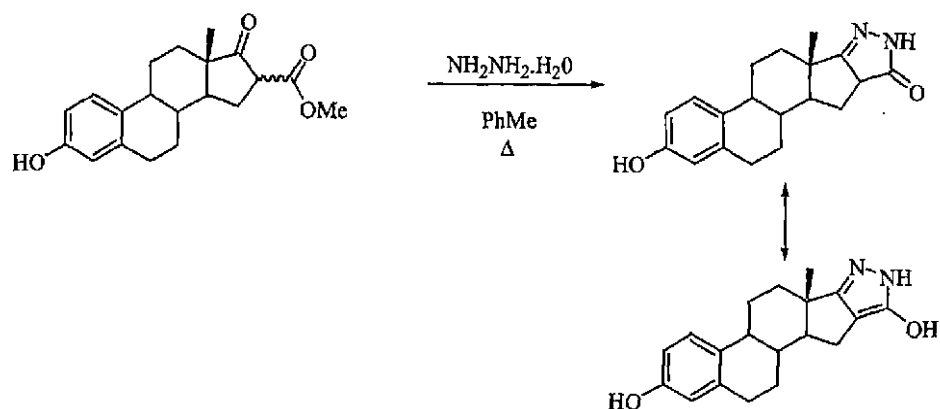
【化81-2】

$\delta$  0.92 (s, 3H), 1.37-2.36 (m, 10H), 2.63-2.89 (m, 3H), 4.41 (appd, J=22.3Hz, 2H), 6.44 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.33 (apps, 1H), 7.69 (apps, 1H), 7.69-8.63 (m, 3H), 9.02 (s, 1H), 12.65 & 12.92 (s, 0.5H, ピラゾール環のNH互変体 );

、HPLC (98%、R<sub>t</sub> = 2.04、10:90 H<sub>2</sub>O:MeOH)。LCMS (E 10 S+) 429.19 (M+H<sup>+</sup>)

【0505】

【化82】

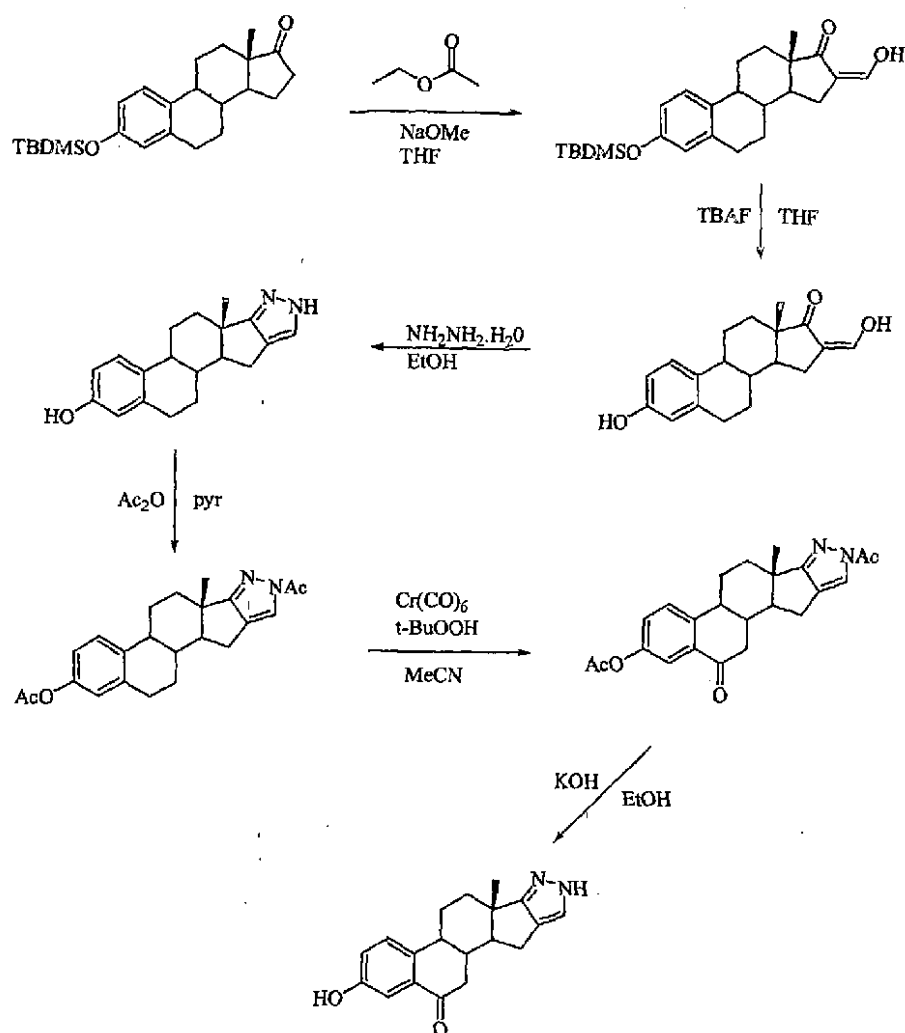


20

STX820への経路

【0506】

【化 8 3】



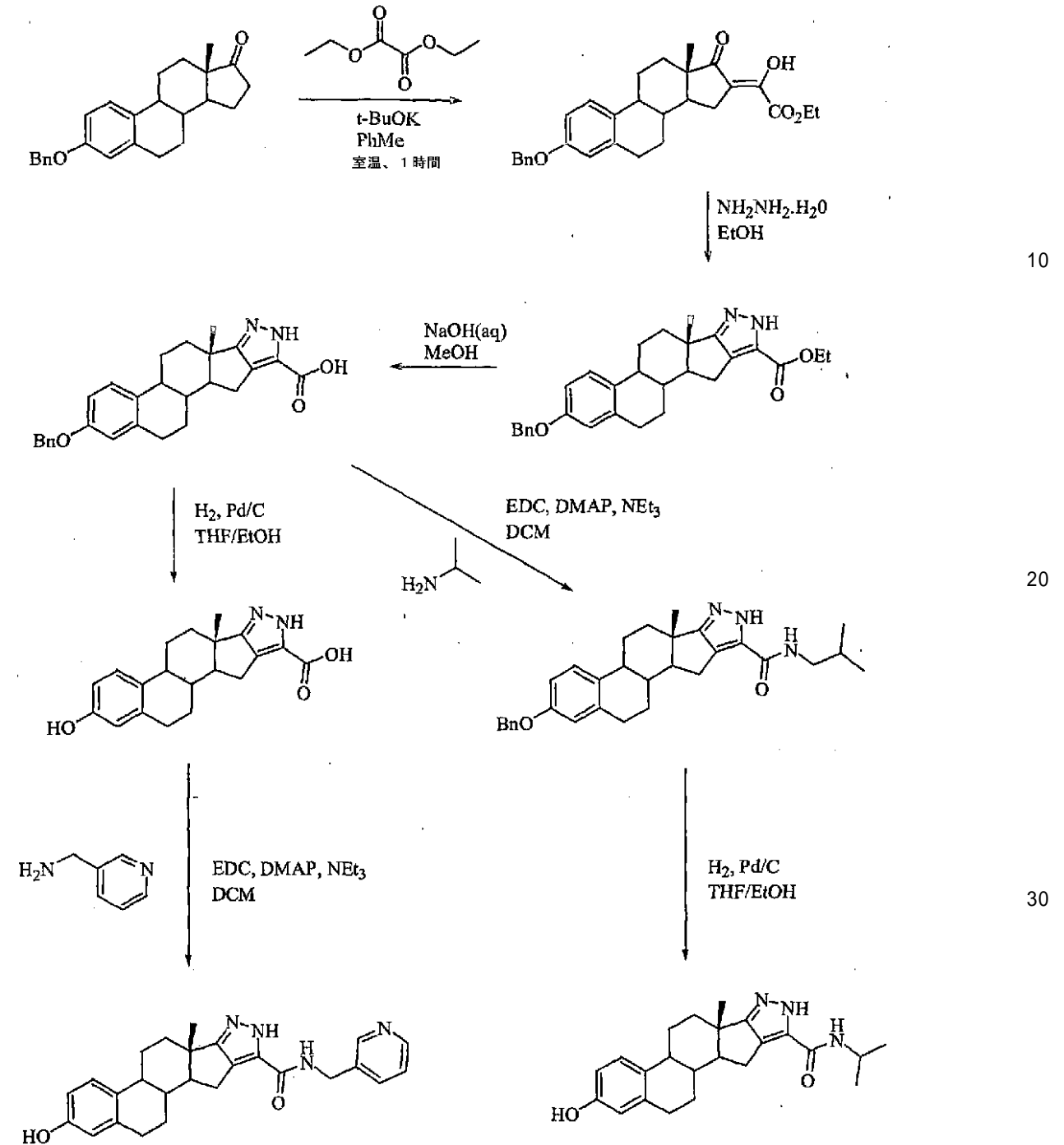
10

20

STX737への経路  
【0507】

30

## 【化 8 4】



STX 857 および STX 860 への経路

(GMA 03034 [3-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-エチル-13-メチル-17-オキソ-6,7,8,9,11,12,13,14,15,17-デカヒドロ-シクロペンタ[a]フェナントレン-16-イリデン]-ヒドロキシ-酢酸 エチルエステル)

【0508】

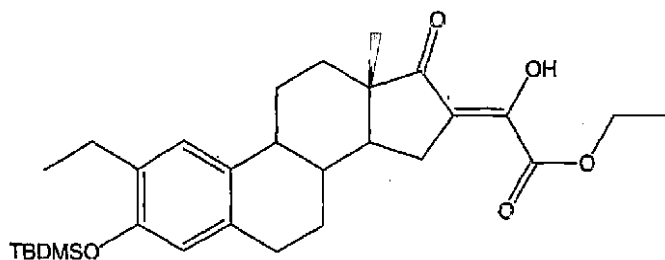
10

20

30

40

## 【化 8 5 - 1】



トルエン (30 cm<sup>3</sup>) 中の TBDMS 保護エストロン (1.275 g、3.1 ミリモル) の攪拌溶液に、シュウ酸ジエチル (0.84 cm<sup>3</sup>、6.2 ミリモル) およびカリウム t - ブトキシド (0.45 g、4 ミリモル) を加え、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷酢酸で酸性にし、減圧で濃縮した後、酢酸エチル (30 cm<sup>3</sup>) を加えた。この溶液を水 (30 cm<sup>3</sup>) およびブライン (30 cm<sup>3</sup>) で洗浄した後、減圧で濃縮して白色の粉末を得た。この粉末をエタノール / 水で洗浄し、ろ過によって集めた。収率は定量的。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0509】

## 【化 8 5 - 2】

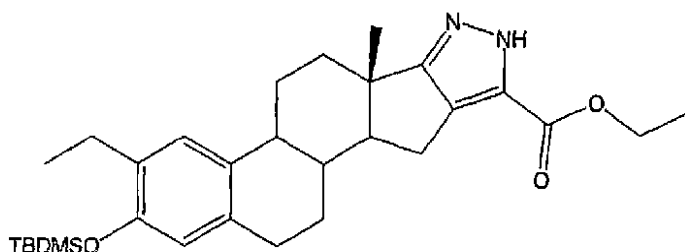
0.21 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.98 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.99 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.54-1.69 (m, 6H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.27-2.47 (m, 3H), 2.55 (q, J = 7.5 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.80-2.86 (m, 2H), 3.03-3.11 (m, 1H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.48 (s, 1H, 4-H), 7.03 (s, 1H, 1-H);

、FAB - LRMS (MH<sup>+</sup>) 513.3 m/z、FAB - HRMS C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>Si 計算値 512.2958、実測値 (M<sup>+</sup>) 512.2965 m/z

(GMA03035 2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 3 - エチル - 6a - メチル - 4b, 5, 6, 6a, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12 - デカヒドロ - 7, 8 - ジアザ - ペンタレノ [2, 1 - a] フェナントレン - 9 - カルボン酸エチルエステル)

【0510】

## 【化 8 6 - 1】



エタノール (25 cm<sup>3</sup>) 中の出発物質 (1.53 g、3 ミリモル) の攪拌懸濁液に、ヒドラジン - 水和物 (0.17 cm<sup>3</sup>、3.4 ミリモル) を加えたところ、出発物質は溶解した。室温での攪拌を一晩続け、この間に溶液は濁った。これに p - トルエンスルホン酸 (~0.1 g) を加え、この混合物を 5 分間加熱してピラゾール環を芳香族化させた。この溶液を沈澱物が生成し始めるまで減圧で濃縮した後水を加え、白色の粉末をろ過によって集め、水で洗浄して風乾した。収率 ~ 定量的。 <sup>1</sup>H NMR

【0511】

【化 8 6 - 2】

 $\delta$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.22

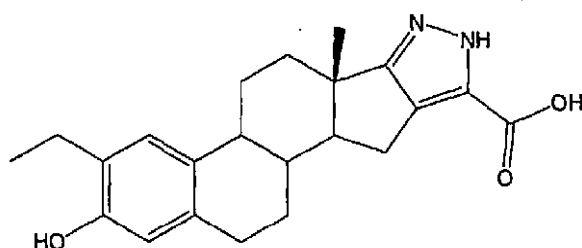
(s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.98 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.99 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 1.16 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.40-2.18 (6H), 2.30-2.50 (4H), 2.56 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.81-2.96 (m, 3H), 4.35 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.49 (s, 1H, 4-H), 7.06 (s, 1H, 1-H);

、HPLC  $> 96\%$  ( $R_t = 6.69$ 、 $100\%$  MeCN)、FAB-LRMS ( $\text{MH}^+$ ) 509.2 m/z、FAB-HRMS  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3$  計算値 509.3168、実測値 ( $\text{MH}^+$ ) 509.3178 m/z

(STX1066、GMA02187 3-エチル-2-ヒドロキシ-6a-メチル-4b,5,6,6a,8,10,10a,10b,11,12-デカヒドロ-7,8-ジアザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-9-カルボン酸)

【0512】

【化 8 7 - 1】



MeOH ( $30\text{ cm}^3$ ) 中の出発物質 (1.27 g、2.64 ミリモル) の攪拌懸濁液に、NaOH 水溶液 ( $16\text{ cm}^3$  中 0.211 g) を加え、この混合物を一夜還流した (出発物質は加熱すると溶解した)。反応混合物を冷却して氷酢酸で酸性にし、沈澱物が生成し始めるまで減圧で濃縮 (~ 半分の体積) した。水 ( $20\text{ cm}^3$ ) を加え、析出した沈澱物をろ過によって集めた。これをメタノールに溶解し、濃縮して減圧で乾燥した。収率 57%。

(400 MHz、 $\text{CD}_3\text{OD}$ )

【0513】

【化 8 7 - 2】

1.02 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.36-1.47 (m, 1H), 1.56-1.83 (3H), 1.93-1.99 (m, 1H), 2.02-2.15 (m, 1H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.36-2.43 (m, 2H), 2.55 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.72-2.90 (m, 3H), 6.44 (s, 1H, 4-H), 6.95 (s, 1H, 1-H);

、HPLC  $> 92\%$  ( $R_t = 1.49$ 、 $\text{H}_2\text{O}$  中 70% MeCN)、ESI-MS ( $\text{M} - \text{H}^+$ ) 365.16 m/z、FAB-HRMS  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$  計算値 367.2022、実測値 ( $\text{MH}^+$ ) 367.2010 m/z

(アミドカップリングの一般手順)

$\text{N}_2$  下で、乾燥 DCM ( $8\text{ cm}^3$ ) 中の酸出発物質 (0.045 g、0.123 ミリモル) の攪拌懸濁液に、DMAP (触媒量)、EDC (0.071 g、0.37 ミリモル) および  $\text{NEt}_3$  ( $0.02\text{ cm}^3$ ) を加え、この溶液を室温で 30 分間攪拌した。次に、これにアミン ( $0.02\text{ cm}^3$ ) を加え、攪拌を 4 日間続けた。この溶液を飽和炭酸水素塩で洗浄して有機層を分液し、水層を DCM で洗浄した。有機層を合わせて減圧で濃縮し、DCM から DCM 中 10% MeOH までの溶離液グラジエントを用いるフラッシュクロマトグラフィー (Flashmaster II) によって生成物を精製した。

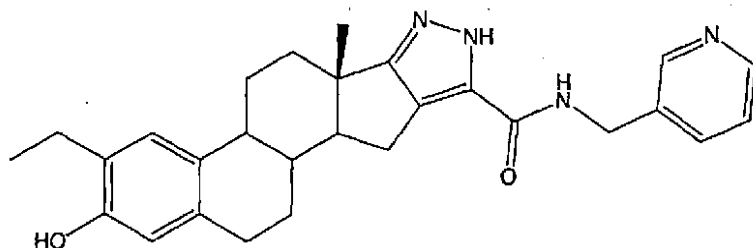


【0514】

(STX1013、GMA02188 3-エチル-2-ヒドロキシ-6a-メチル-4b,5,6,6a,8,10,10a,10b,11,12-デカヒドロ-7,8-ジアザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-9-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド)

【0515】

【化88-1】



10

収率39%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CD<sub>3</sub>OD)

【0516】

【化88-2】

1.03 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.39-1.52 (m, 1H), 1.59-1.87 (m, 3H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.14-2.50 (5H), 2.55 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.78-2.90 (3H), 4.58 (s, 2H), 6.45 (s, 1H, 4-H), 6.97 (s, 1H, 1-H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H);

20

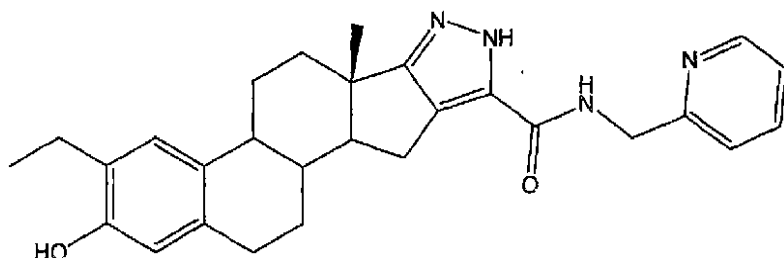
、HPLC > 97% (R<sub>t</sub> 2.11、H<sub>2</sub>O中70% MeCN)、ES+ve-MS (M<sup>+</sup>) 457.38 m/z、FAB-HRMS C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 計算値 457.2603、実測値 (M<sup>+</sup>) 457.2589 m/z

(STX1144、GMA03074-1 3-エチル-2-ヒドロキシ-6a-メチル-4b,5,6,6a,8,10,10a,10b,11,12-デカヒドロ-7,8-ジアザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-9-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)-アミド)

30

【0517】

【化88-3】



40

収率41%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CD<sub>3</sub>OD)

【0518】

【化 8 8 - 4】

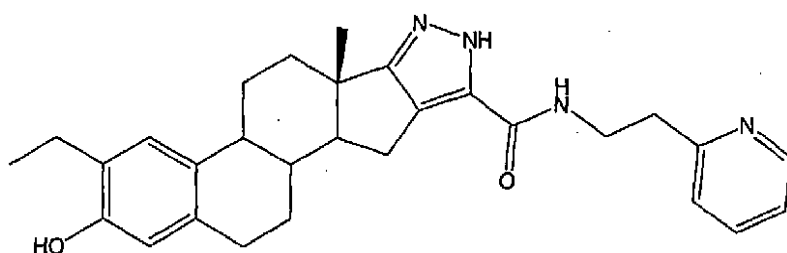
1.01 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.14 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.31-1.47 (m, 1H), 1.57-1.83 (m, 3H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.14-2.50 (5H), 2.54 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.71-2.86 (3H), 4.64 (s, 2H), 6.44 (s, 1H, 4-H), 6.95 (s, 1H, 1-H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.78 (dt,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H);

、HPLC > 92% ( $R_t$  2.15、H<sub>2</sub>O中80%MeCN)、Es-ve-MS (M - H<sup>+</sup>) 455.36 m/z、FAB-HRMS C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 計算値 457.2603、実測値 (MH<sup>+</sup>) 457.2607 m/z

(STX1084、GMA03056-2 3-エチル-2-ヒドロキシ-6a-メチル-4b,5,6,6a,8,10,10a,10b,11,12-デカヒドロ-7,8-ジアザ-ペントレノ[2,1-a]フェナントレン-9-カルボン酸(2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド)

【0519】

【化 8 9 - 1】



収率 46%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CD<sub>3</sub>OD)

【0520】

【化 8 9 - 2】

1.00 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.14 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.33-1.49 (m, 1H), 1.54-1.83 (3H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.04-2.43 (5H), 2.54 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.71-2.90 (3H), 3.07 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.70 (dt,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 6.45 (s, 1H, 4-H), 6.96 (s, 1H, 1-H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.77 (dt,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 8.47-8.50 (m, 1H);

、HPLC > 97% ( $R_t$  3.41、H<sub>2</sub>O中70%MeCN)、Es-ve-MS (M - H<sup>+</sup>) 469.55 m/z、FAB-HRMS C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 計算値 471.2760、実測値 (MH<sup>+</sup>) 471.2747 m/z

(STX1085、GMA03056-1 3-エチル-2-ヒドロキシ-6a-メチル-4b,5,6,6a,8,10,10a,10b,11,12-デカヒドロ-7,8-ジアザ-ペントレノ[2,1-a]フェナントレン-9-カルボン酸(2-ピリジン-3-イル-エチル)-アミド)

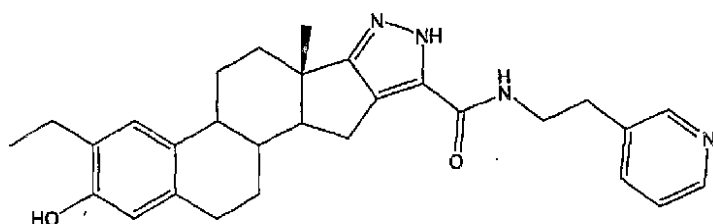
【0521】

20

30

40

## 【化90-1】



収率51%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CD<sub>3</sub>OD)

【0522】

## 【化90-2】

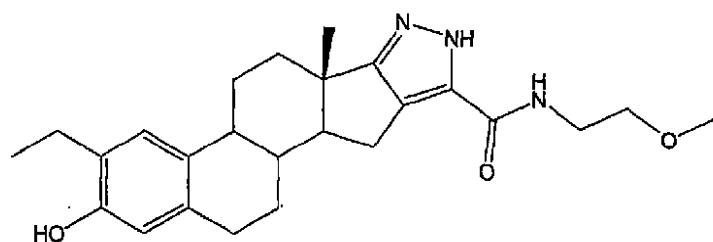
1.02 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30-1.49 (m, 1H), 1.59-1.86 (m, 3H), 1.93-2.01 (m, 1H), 2.10-2.45 (5H), 2.55 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.72-2.85 (3H), 2.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 6.46 (s, 1H, 4-H), 6.97 (s, 1H, 1-H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H);

、HPLC > 98% (R<sub>t</sub> 3.09、H<sub>2</sub>O中70% MeCN)、Es - ve - MS (M - H<sup>+</sup>) 469.49 m/z、FAB - HRMS C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 計算値 471.2760、実測値 (MH<sup>+</sup>) 471.2756 m/z

(STX1145、GMA03074-2 3-エチル-2-ヒドロキシ-6a-メチル-4b, 5, 6, 6a, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12-デカヒドロ-7, 8-ジアザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-9-カルボン酸(2-メトキシ-エチル)-アミド)

【0523】

## 【化91-1】



収率36%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CD<sub>3</sub>OD)

【0524】

## 【化91-2】

1.02 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.34-1.50 (m, 1H), 1.53-1.85 (m, 3H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.17-2.47 (5H), 2.54 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.73-2.87 (3H), 3.3-3.4 (4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.53 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 6.45 (s, 1H, 4-H), 6.96 (s, 1H, 1-H),

、HPLC > 96% (R<sub>t</sub> 2.11、H<sub>2</sub>O中80% MeCN)。Es - ve - MS (M - H<sup>+</sup>) 422.35 m/z、FAB - HRMS C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 計算値 424.2600、実測値 (MH<sup>+</sup>) 424.2606 m/z

(STX1146、GMA03074-4 3-エチル-2-ヒドロキシ-6a-メチル-4b, 5, 6, 6a, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12-デカヒドロ-7, 8

10

20

30

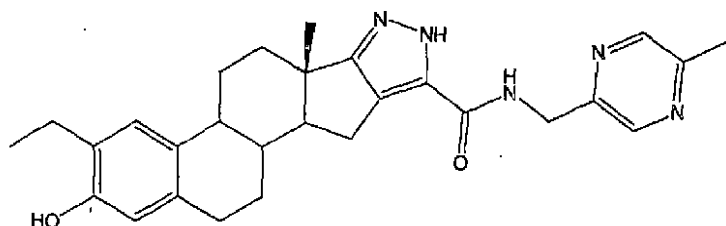
40

50

- ジアザ - ペンタレノ [ 2 , 1 - a ] フェナントレン - 9 - カルボン酸 ( 5 - メチル - ピラジン - 2 - イルメチル ) - アミド )

【 0 5 2 5 】

【 化 9 2 - 1 】



10

収率 42%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

【 0 5 2 6 】

【 化 9 2 - 2 】

1.01 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.14 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.31-1.47 (m, 1H), 1.52-1.83 (m, 3H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.15-2.58 (7H), 2.52 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.69-2.86 (3H), 4.64 (s, 2H), 6.44 (s, 1H, 4-H), 6.95 (s, 1H, 1-H), 7.27-7.31 (m, 1H), 8.46 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H);

20

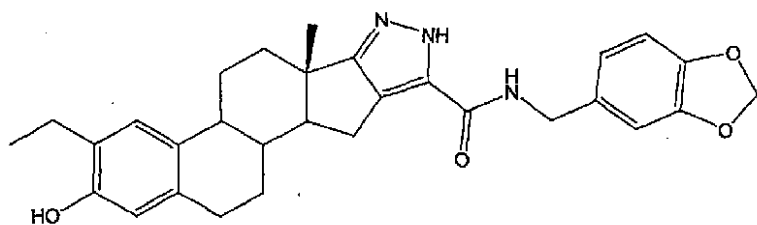
、HPLC > 94% (R<sub>t</sub> 2.08、H<sub>2</sub>O中80%MeCN)、ESI-MS (M - H<sup>+</sup>) 470.35 m/z、FAB-HRMS C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 計算値 472.2713、実測値 (MH<sup>+</sup>) 472.2718 m/z。

【 0 5 2 7 】

(STX1166、GMA03092 3-エチル-2-ヒドロキシ-6a-メチル-4b,5,6,6a,8,10,10a,10b,11,12-デカヒドロ-7,8-ジアザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-9-カルボン酸(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)-アミド)

【 0 5 2 8 】

【 化 9 3 - 1 】



収率 56%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

40

【 0 5 2 9 】

【 化 9 3 - 2 】

1.08 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.48-2.52 (10H), 2.59 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.80 - 2.95 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.79-6.89 (m, 3H), 7.01 (s, 1H);

、HPLC > 98% (R<sub>t</sub> 7.29、H<sub>2</sub>O中90%MeCN)、APCI (M - H<sup>+</sup>) 498.32 m/z、FAB-HRMS C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 計算値、実測値 (MH<sup>+</sup>) m/z。

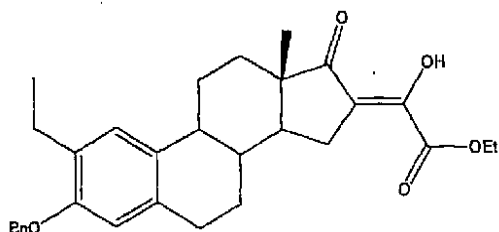
50

## 【0530】

(GMA03028 (3-ベンジルオキシ-2-エチル-13-メチル-17-オキソ-6,7,8,9,11,12,13,14,15,17-デカヒドロ-シクロペンタ[*a*]フェナントレン-16-イリデン)-ヒドロキシ-酢酸 エチルエステル)

## 【0531】

## 【化94-1】



10

トルエン (20 cm<sup>3</sup>) 中のベンジル保護 2-エチルエストロン (2.00 g、5.15 ミリモル) の攪拌溶液に、シュウ酸ジエチル (1.40 cm<sup>3</sup>、10.20 ミリモル)、続いてカリウム *t*-ブトキシド (0.693 g、6.18 ミリモル) を加え、この反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。この溶液を氷酢酸で酸性にした後、減圧で濃縮した。残留物に酢酸エチル (30 cm<sup>3</sup>) を加え、この溶液を水 (30 cm<sup>3</sup>) およびブライン (30 cm<sup>3</sup>) で洗浄した。有機層を減圧で濃縮して白色の粉末とし、エタノール/水で

20

## 【0532】

## 【化94-2】

0.99 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.41-1.69 (6H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 3H), 2.66 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.88-2.91 (m, 2H), 3.04-3.10 (m, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.04 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O), 6.64 (s, 1H, 4-H), 7.09 (s, 1H, 1-H), 7.26-7.45 (m, 5H);

30

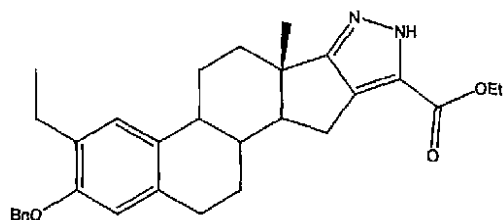
、HPLC > 97% (*R*<sub>t</sub> = 2.86、H<sub>2</sub>O 中 98% MeCN)、ES-ve-MS (*M* - *H*<sup>+</sup>) 487 *m/z*、FAB-HRMS C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> 計算値 488.2563、実測値 (*MH*<sup>+</sup>) 488.2569 *m/z*。

## 【0533】

(GMA03029 2-ベンジルオキシ-3-エチル-6*a*-メチル-4*b*, 5, 6, 6*a*, 8, 10, 10*a*, 10*b*, 11, 12-デカヒドロ-7, 8-ジアザ-ペンタレノ[2, 1-*a*]フェナントレン-9-カルボン酸 エチルエステル)

## 【0534】

## 【化95-1】



40

エタノール (50 cm<sup>3</sup>) 中の出発物質 (2.44 g、5 ミリモル) の攪拌懸濁液に、ヒドラジン-水和物 (0.3 cm<sup>3</sup>、6 ミリモル) を加えたところ、出発物質は溶解した。室温での攪拌を一夜続けた後、白色の結晶をろ過によって集め、水で洗浄した。ろ液を氷酢酸で酸性にし、さらに沈殿物を析出させて集めた。沈殿物を合わせてエタノール中に

50

懸濁させた後、p - トルエンスルホン酸 ( ~ 0 . 1 g ) を加えた。この混合物を 5 分間加熱してピラゾール環を芳香族化させてから、室温で 1 時間撹拌した。この微黄色の溶液を沈澱物が析出し始めるまで減圧で濃縮した後、水を加えて白色の粉末をろ過によって集め、水で洗浄して風乾した。収率 9 6 % 。  $^1\text{H}$  NMR ( 270 MHz、 $\text{CDCl}_3$  )

【 0 5 3 5 】

【 化 9 5 - 2 】

1.03 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.21 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.37 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.45-2.20 (6H), 2.32-2.50 (m, 4H), 2.67 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.82-2.96 (m, 3H), 4.35 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.05 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{O}$ ), 6.65 (s, 1H, 4-H), 7.12 (s, 1H, 1-H), 7.28-7.46 (m, 5H);

10

、HPLC > 92 % (  $R_t = 5.17$ 、 $\text{H}_2\text{O}$  中 94 %  $\text{MeCN}$  )、ES - ve - MS (  $\text{M} - \text{H}^+$  ) 483 m/z、FAB - HRMS  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$  計算値 484.2726、実測値 (  $\text{M}^+$  ) 484.2730 m/z。

【 0 5 3 6 】

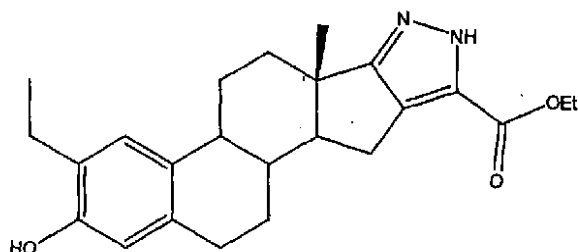
( STX1057、GMA03032 / 2、GMA03062

3 - エチル - 2 - ヒドロキシ - 6a - メチル - 4b, 5, 6, 6a, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12 - デカヒドロ - 7, 8 - ジアザ - ペンタレノ [ 2, 1 - a ] フェナントレン - 9 - カルボン酸エチルエステル)

20

【 0 5 3 7 】

【 化 9 6 - 1 】



30

窒素をバブリングして流すことによって、 $\text{MeOH}$  ( 70  $\text{cm}^3$  ) 中の出発物質 ( 3 . 40 g、7 ミリモル ) の懸濁液を 30 分間脱気した。これに  $\text{Pd/C}$  ( 5 重量 %、触媒量 ) を加え、さらに 10 分間脱気を続けた後、反応混合物上に水素気体を通し、水素下で撹拌をさらに 3 日間続けた。セライトを通してこの混合物をろ過し、セライトを酢酸エチルおよびメタノールで洗って濾液を減圧で濃縮した。ヘキサンから酢酸エチル : ヘキサンの 1 : 1 までのグラジエント溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー ( Flashmaster II ) によって、生成物を精製した。  $R_f$  ( 酢酸エチル / ヘキサンの 1 / 1 ) 0.24。収率 89 % 。  $^1\text{H}$  NMR ( 270 MHz、 $\text{CD}_3\text{OD}$  )

【 0 5 3 8 】

【 化 9 6 - 2 】

1.03 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.15 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.36 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.39-2.20 (6H), 2.26-2.44 (m, 4H), 2.53 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.79-2.86 (m, 3H), 4.34 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.46 (s, 1H, 4-H), 6.97 (s, 1H, 1-H);

、FAB - HRMS  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$  計算値 395.2335、実測値 (  $\text{M}^+$  ) 395.2312 m/z。

【 0 5 3 9 】

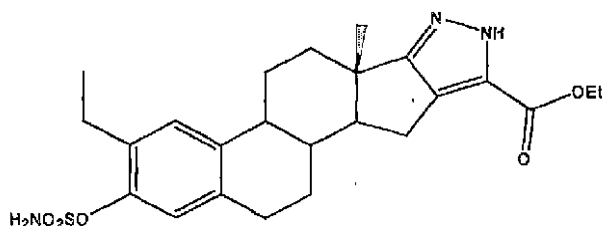
( STX1024、GMA03008、GMA03044 / 3、GMA03063 3

50

- エチル - 6 a - メチル - 2 - スルファモイルオキシ - 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 10 ,  
10 a , 10 b , 11 , 12 - デカヒドロ - 7 , 8 - ジアザ - ペンタレノ [ 2 , 1 - a ]  
フェナントレン - 9 - カルボン酸エチルエステル)

【 0 5 4 0 】

【 化 9 7 - 1 】



10

塩化スルファモイルの溶液 (トルエン中 0.68 M 溶液の 30 cm<sup>3</sup>、20.4 ミリモ  
ル) を加熱せず減圧で濃縮し、次いで窒素下氷の上で冷却した。これに DMA (15 cm<sup>3</sup>) を加え、この混合物を冷却 (氷/アセトン浴) した DMA (10 cm<sup>3</sup>) 中  
の出発物質 (2.42 g、6.13 ミリモル) の溶液に加えた。この溶液を一夜攪拌して室温に戻  
した後、水 (60 cm<sup>3</sup>) で希釈し、生成物を酢酸エチル (100 cm<sup>3</sup>) で抽出して、  
オイル状の DMA 溶液を得た。これを酢酸エチルに再溶解して水で洗浄した後、濃度して  
クリーム色の結晶固体を得た。DCM/ヘキサンから再結晶して 2 g、収率 69% の生成  
物を得た。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CD<sub>3</sub>OD)

20

【 0 5 4 1 】

【 化 9 7 - 2 】

1.04 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.36 (t, J = 7.1  
Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.39-2.20 (6H), 2.29-2.50 (m, 4H), 2.71 (q, J = 7.5 Hz, 2H,  
ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.81-2.92 (m, 3H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.09 (s, 1H, 4-H),  
7.22 (s, 1H, 1-H);

、HPLC > 97% (R<sub>t</sub> = 2.40、H<sub>2</sub>O 中 80% MeCN)、FAB-LRMS (MH<sup>+</sup>) 474 m/z、FAB-HRMS C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S 計算値 474.2063、実測値 (MH<sup>+</sup>) 474.2067 m/z。

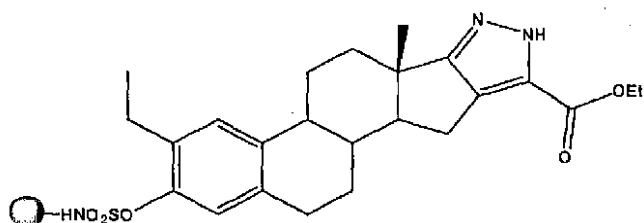
30

【 0 5 4 2 】

(GMA03064)

【 0 5 4 3 】

【 化 9 8 】



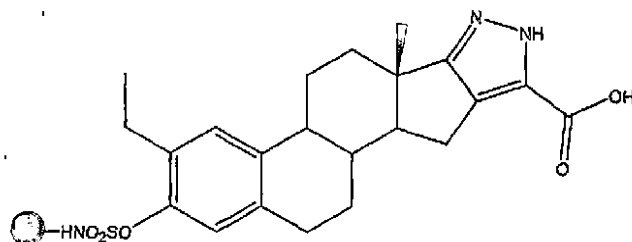
40

窒素下、無水 DCM (12 cm<sup>3</sup>) および DIPEA (5.34 cm<sup>3</sup>、29.5 ミリ  
モル) 中の膨潤した塩化 2 - クロロトリチル樹脂 (2.27 g、1.1 ミリモル/g 理論  
担持量) の懸濁液に、出発物質 (2.00 g、4.22 ミリモル) を固体として少しずつ  
加え、続いて追加の DCM (5 cm<sup>3</sup>) を加えた。この反応混合物を室温で 96 時間振  
とうした後、樹脂をろ過によって集め、DCM、メタノールおよび再び DCM で 3 回洗浄  
した。

【 0 5 4 4 】

50

( G M A 0 3 0 6 8 )  
 【 0 5 4 5 】  
 【 化 9 9 】



10

T H F ( 2 5 c m <sup>3</sup> ) 中の膨潤した担持樹脂 ( 3 . 7 4 g ) に水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 N の 3 0 c m <sup>3</sup> ) をゆっくり加え、この混合物を室温で 2 4 時間振とうした。樹脂をろ過によって集め、T H F / 水 ( 1 / 1 ) で洗浄し、M e O H および D C M で洗浄した後、減圧で乾燥した。

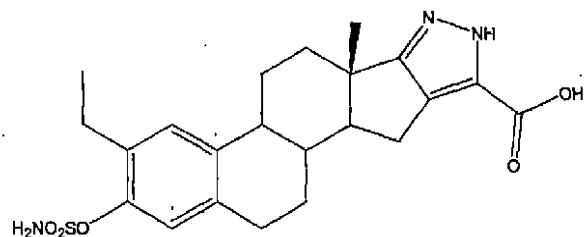
【 0 5 4 6 】

( S T X 1 0 8 0 、 G M A 0 3 0 5 2 - 1 3 - エチル - 6 a - メチル - 2 - スルファモイルオキシ - 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - デカヒドロ - 7 , 8 - ジアザ - ペンタレノ [ 2 , 1 - a ] フェナントレン - 9 - カルボン酸 )

【 0 5 4 7 】

20

【 化 1 0 0 - 1 】



フリット付き注射器の中に担持樹脂 ( 0 . 0 3 g ) を入れ、T F A / D C M ( 1 / 1 の 2 0 c m <sup>3</sup> 、洗浄間隔を 5 分間あけて少量ずつ加えた)、次に D C M で洗浄した。洗液を合わせて減圧で濃縮した。粗生成物の重量からの樹脂担持率を計算したところ、0 . 8 ミリモル / g であった。D C M から D C M 中 1 0 % M e O H までのグラジエント溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー ( F l a s h m a s t e r I I ) によって精製し、R <sub>f</sub> 0 . 6 ( D C M 中 1 0 % M e O H ) の生成物を得た。

30

【 0 5 4 8 】

<sup>1</sup> H N M R ( 2 7 0 M H z 、 C D <sub>3</sub> O D )

【 0 5 4 9 】

【 化 1 0 0 - 2 】

1.04 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.46-1.90 (5H), 1.99-2.07 (m, 1H), 2.12-2.23 (m, 1H), 2.31-2.51 (4H), 2.71 (q, J = 7.5 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.82-2.92 (3H), 7.09 (s, 1H, 4-H), 7.22 (s, 1H, 1-H);

40

、H P L C > 9 3 % ( R <sub>t</sub> 1 . 4 5 、 H <sub>2</sub> O 中 7 0 % M e C N ) 、 E S + v e - M S ( M H <sup>+</sup> ) 4 6 8 m / z 、 F A B - H R M S C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S 計算値 4 4 6 . 1 7 5 0 、実測値 ( M H <sup>+</sup> ) 4 4 6 . 1 7 1 3 m / z 。

【 0 5 5 0 】

( 樹脂に結合した出発物質上でのアミドカップリングの一般手順 )

N <sub>2</sub> 下で、乾燥 D C M ( 3 c m <sup>3</sup> ) 中の膨潤した担持樹脂 ( 0 . 2 0 0 g ) に、プロモ - トリス - ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート ( P y B O P 、 0 . 2 6

50



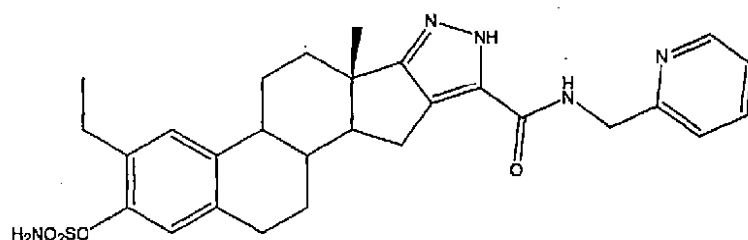
0 g、0.5ミリモル)およびN-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT、0.070 g、0.5ミリモル)、続いてDIPEA(0.18 cm<sup>3</sup>、1.0ミリモル)を加えた。この混合物を10分間振とうした後、アミン(0.06 cm<sup>3</sup>)を加え、N<sub>2</sub>下室温で72時間振とうし続けた。フリット付き注射器中に樹脂を集め、DMF、DCMおよびMeOH(×3)、さらに再びDCM(×3)で洗浄した後、TFA/DCM(1/1)を用いて生成物を開裂させた。DCMからDCM中10% MeOHまでのグラジエント溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(Flashmaster II)によって精製し、収率1~53%およびHPLC純度88~98%でスルファミン酸エステルを得た。

【0551】

(STX1083、GMA03052-2/3 スルファミン酸 3-エチル-6a-メチル-9-[(ピリジン-2-イルメチル)-カルバモイル]-4b,5,6,6a,8,10,10a,10b,11,12-デカヒドロ-7,8-ジアザ-ペントレノ[2,1-a]フェナントレン-2-イルエステル)

【0552】

【化101-1】



収率53%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CD<sub>3</sub>OD)

【0553】

【化101-2】

1.04 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.39-1.55 (m, 1H), 1.59-1.88 (m, 3H), 1.98-2.04 (m, 1H), 2.14-2.58 (5H), 2.70 (q, J = 7.5 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.78-2.98 (3H), 4.64 (s, 2H), 7.08 (s, 1H, 4-H), 7.20 (s, 1H, 1-H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H);

、HPLC > 97% (R<sub>t</sub> 2.11、H<sub>2</sub>O中70% MeCN)、ES-ve-MS (M-H<sup>+</sup>) 534 m/z、FAB-HRMS C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S 計算値536.2332、実測値(MH<sup>+</sup>) 536.2330 m/z。

【0554】

(STX1082 GMA03052-3/3 スルファミン酸 3-エチル-6a-メチル-9-(2-ピリジン-3-イル-エチルカルバモイル)-4b,5,6,6a,8,10,10a,10b,11,12-デカヒドロ-7,8-ジアザ-ペントレノ[2,1-a]フェナントレン-2-イルエステル)

【0555】

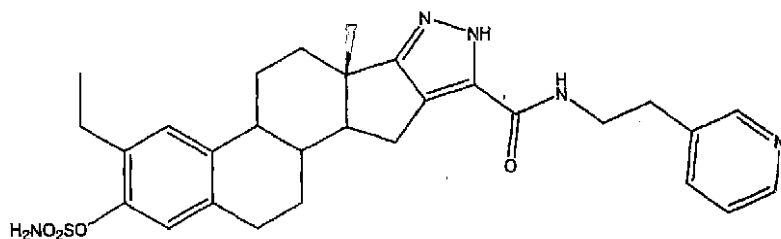
10

20

30

40

## 【化102-1】



収率 7 %。  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

【0556】

## 【化102-2】

1.02 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.20 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.46-1.89 (4H), 1.98-2.04 (m, 1H), 2.15-2.52 (5H), 2.65-2.98 (7H), 3.60 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 7.04 (s, 1H, 4-H), 7.21 (s, 1H, 1-H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.78 (dt,  $J = 6.2, 1.7$  Hz, 1H), 8.39 (dd,  $J = 4.8, 1.7$  Hz, 1H), 8.44 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H);

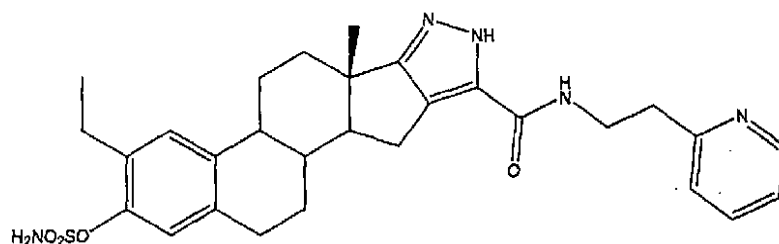
、LC 純度 > 95 %、ES - ve - MS ( $\text{M} - \text{H}^+$ ) 548  $m/z$ 、FAB - HRMS  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  計算値 550.2488、実測値 ( $\text{MH}^+$ ) 550.2499  $m/z$ 。

【0557】

(STX1081、GMA03052-4/3 スルファミン酸 3-エチル-6a-メチル-9-(2-ピリジン-2-イル-エチルカルバモイル)-4b, 5, 6, 6a, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12-デカヒドロ-7, 8-ジアザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-2-イルエステル)

【0558】

## 【化103-1】



収率 25 %。  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

【0559】

## 【化103-2】

1.02 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.20 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.46-1.88 (4H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.12-2.52 (5H), 2.71 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.77-2.92 (3H), 3.07 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.71 (dt,  $J = 7.2, 1.8$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 7.09 (s, 1H, 4-H), 7.20 (s, 1H, 1-H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.77 (dt,  $J = 7.7, 1.9$  Hz, 1H), 8.47-8.50 (m, 1H);

、HPLC > 98 % ( $R_t$  1.96、 $\text{H}_2\text{O}$  中 90 % MeCN)、ES - ve - MS ( $\text{M} - \text{H}^+$ ) 548  $m/z$ 、FAB - HRMS  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  計算値 550.2488、実測値 ( $\text{MH}^+$ ) 550.2483  $m/z$ 。

【0560】

(STX1123 GMA03072-1/2 スルファミン酸 3-エチル-6a-

10

20

30

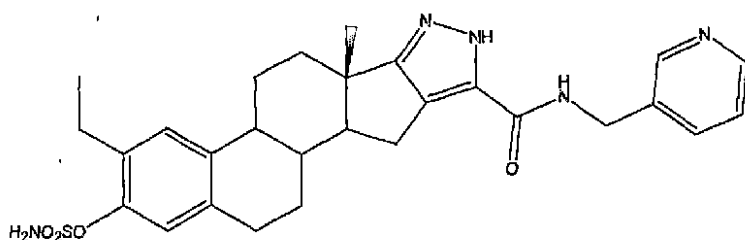
40

50

メチル - 9 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 10 , 10 a , 10 b , 11 , 12 - デカヒドロ - 7 , 8 - ジアザ - ペンタレノ [ 2 , 1 - a ] フェナントレン - 2 - イルエステル )

【 0 5 6 1 】

【 化 1 0 4 - 1 】



10

収率 8 % . 1 H NMR ( 4 0 0 M H z 、 C D <sub>3</sub> O D )

【 0 5 6 2 】

【 化 1 0 4 - 2 】

1.06 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.65-1.90 (3H), 2.04-2.07 (m, 1H), 2.14-2.33 (2H), 2.39-2.53 (3H), 2.72 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.90-2.94 (3H), 4.58 (s, 2H), 7.09 (s, 1H, 4-H), 7.21 (s, 1H, 1-H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H);

20

、 H P L C > 9 9 % ( R <sub>t</sub> 1 . 9 1 、 H <sub>2</sub> O 中 8 0 % M e C N ) 、 E S + v e - M S ( M H <sup>+</sup> ) 5 3 6 . 3 1 m / z 、 F A B - H R M S C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S 計算値 5 3 6 . 2 3 3 2 , 実測値 ( M H <sup>+</sup> ) 5 3 6 . 2 3 3 0 m / z .

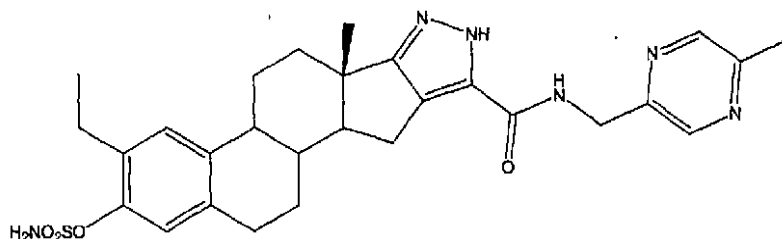
【 0 5 6 3 】

( S T X 1 1 2 4 、 G M A 0 3 0 7 2 - 2 / 2 スルファミン酸 3 - エチル - 6 a - メチル - 9 - [ ( 5 - メチル - ピラジン - 2 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 10 , 10 a , 10 b , 11 , 12 - デカヒドロ - 7 , 8 - ジアザ - ペンタレノ [ 2 , 1 - a ] フェナントレン - 2 - イルエステル )

30

【 0 5 6 4 】

【 化 1 0 5 - 1 】



40

収率 8 % . 1 H NMR ( 4 0 0 M H z 、 C D <sub>3</sub> O D )

【 0 5 6 5 】

【 化 1 0 5 - 2 】

1.06 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.65-1.90 (3H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.14-2.55 (5H), 2.72 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.90-2.94 (3H), 4.66 (s, 2H), 7.09 (s, 1H, 4-H), 7.21 (s, 1H, 1-H), 8.48 (s, 1H), 8.49 (s, 1H);

、 H P L C > 9 9 % ( R <sub>t</sub> 1 . 9 3 、 H <sub>2</sub> O 中 8 0 % M e C N ) 、 E S + v e - M S ( M

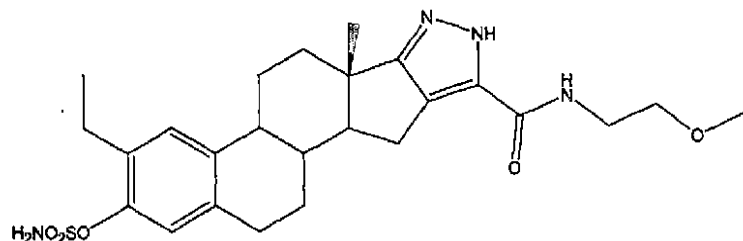
50

$H^+$ ) 551.58 m/z、FAB-HRMS  $C_{28}H_{35}N_6O_4S$  計算値 551.2441、実測値 ( $MH^+$ ) 551.2447 m/z

(STX1125、GMA03072-4a スルファミン酸 3-エチル-9-(2-メトキシ-エチルカルバモイル)-6a-メチル-4b, 5, 6, 6a, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12-デカヒドロ-7, 8-ジアザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-2-イルエステル)

【0566】

【化106-1】



10

収率 10%。 $^1H$  NMR (400 MHz、 $CD_3OD$ )

【0567】

【化106-2】

1.06 (s, 3H, 18- $CH_3$ ), 1.22 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $ArCH_2CH_3$ ), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.65-1.90 (3H), 2.03-2.09 (m, 1H), 2.18-2.55 (5H), 2.72 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $ArCH_2CH_3$ ), 2.84-2.95 (3H), 3.3-3.55 (7H), 7.09 (s, 1H, 4-H), 7.22 (s, 1H, 1-H);

20

、HPLC > 88% ( $R_t$  3.28、10分間かけて  $H_2O$  中 5% MeCN から 95% MeCN)、ES+ve-MS ( $MH^+$ ) 503.24 m/z、FAB-HRMS  $C_{25}H_{35}N_4O_5S$  計算値 503.2328、実測値 ( $MH^+$ ) 503.2325 m/z。

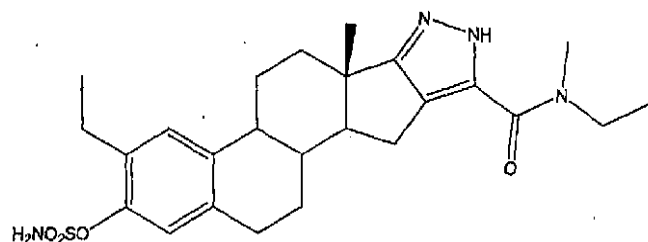
【0568】

30

(STX1126、GMA03072-5/2 スルファミン酸 3-エチル-9-(エチル-メチル-カルバモイル)-6a-メチル-4b, 5, 6, 6a, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12-デカヒドロ-7, 8-ジアザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-2-イルエステル)

【0569】

【化107-1】



40

収率 5%。 $^1H$  NMR (400 MHz、 $CD_3OD$ )

【0570】

【化107-2】

1.08 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.20-1.25 (6H), 1.30-1.6 (1H), 1.65-1.90 (3H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.16-2.50 (5H), 2.72 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.84-2.93 (3H), 3.06-3.26 (3H), 3.46-3.64 (m, 2H), 7.09 (s, 1H, 4-H), 7.22 (s, 1H, 1-H);

、HPLC > 98% ( $R_t$  2.43、10分間かけてH<sub>2</sub>O中5%MeCNから95%MeCN)、ES+ve-MS ( $MH^+$ ) 487.24 m/z、FAB-HRMS C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S計算値487.2379、実測値 ( $MH^+$ ) 487.2396 m/z。

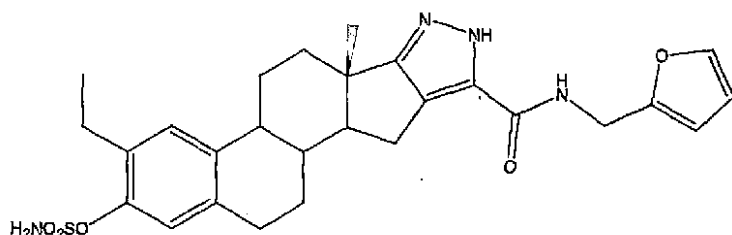
10

【0571】

(STX1152、GMA03076-1 スルファミン酸 3-エチル-9-[(フラン-2-イルメチル)-カルバモイル]-6a-メチル-4b, 5, 6, 6a, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12-デカヒドロ-7, 8-ジアザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-2-イルエステル)

【0572】

【化108-1】



20

収率6%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

【0573】

【化108-2】

1.02 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.20 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.46-1.89 (4H), 1.95-2.06 (m, 1H), 2.12-2.52 (5H), 2.71 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.81-2.91 (3H), 4.52 (s, 2H), 6.28-6.36 (m, 2H), 7.09 (s, 1H, 4-H), 7.21 (s, 1H, 1-H), 7.43 (s, 1H);

30

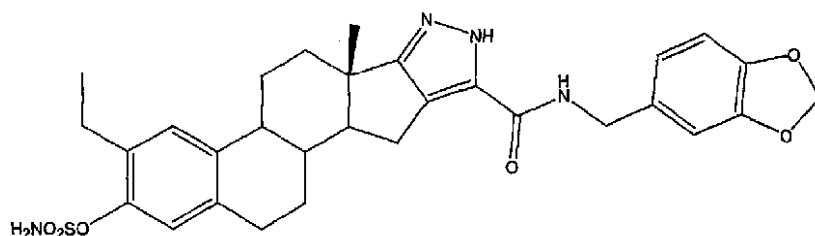
、HPLC > 91% ( $R_t$  2.17、H<sub>2</sub>O中70%MeCN)、ES-ve-MS ( $MH^+$ ) 523.27 m/z、FAB-HRMS C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S計算値525.2172、実測値 ( $MH^+$ ) 525.2176 m/z

(STX1153、GMA03076-3 スルファミン酸 9-[(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)-カルバモイル]-3-エチル-6a-メチル-4b, 5, 6, 6a, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12-デカヒドロ-7, 8-ジアザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-2-イルエステル)

40

【0574】

【化109-1】



50

収率 1 %。  $^1\text{H}$  NMR  
 【 0 5 7 5 】  
 【 化 1 0 9 - 2 】

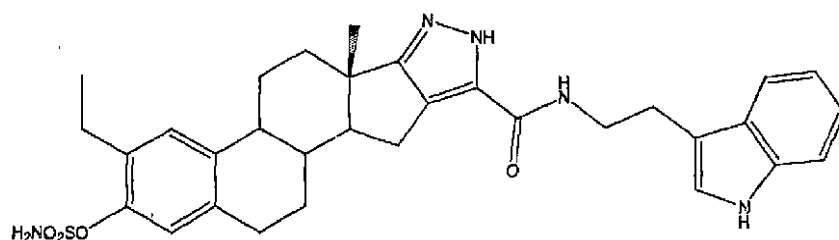
$\delta$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 1.06 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.20 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.46-2.54 (10H), 2.71 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.81-3 (3H), 4.45 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.74-6.85 (2H), 7.09 (s, 1H, 4-H), 7.21 (s, 1H, 1-H);

、HPLC > 93 % ( $R_t$  5.39、10分間かけて  $\text{H}_2\text{O}$  中 5 % MeCN から 95 % MeCN)、ES - ve - MS ( $\text{M} - \text{H}^+$ ) 577.26 m/z、FAB - HRMS  $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$  計算値 579.2277、実測値 ( $\text{MH}^+$ ) 579.2257 m/z

10

(STX1154、GMA03076-4 スルファミン酸 3 - エチル - 9 - [2 - (1H - インドール - 3 - イル) - エチルカルバモイル] - 6a - メチル - 4b, 5, 6, 6a, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12 - デカヒドロ - 7, 8 - ジアザ - ペンタレノ [2, 1 - a] フェナントレン - 2 - イルエステル)

【 0 5 7 6 】  
 【 化 1 1 0 - 1 】



20

収率 3 %。  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  
 【 0 5 7 7 】  
 【 化 1 1 0 - 2 】

1.00 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.20 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.46-2.52 (11H), 2.71 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.90-2.92 (2H), 3.03-3.08 (2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.63-3.67 (2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 6.95-7.12 (4H), 7.21 (s, 1H, 1-H), 7.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.56-7.59 (1H);

30

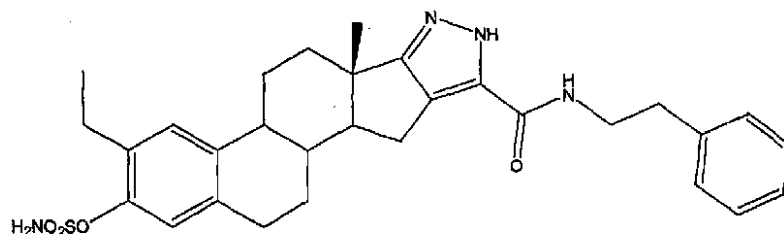
、HPLC > 98 % ( $R_t$  2.22、 $\text{H}_2\text{O}$  中 70 % MeCN)、ES - ve - MS ( $\text{M} - \text{H}^+$ ) 586.33 m/z、FAB - HRMS  $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  計算値 588.2645、実測値 ( $\text{MH}^+$ ) 588.2659 m/z

(STX1155、GMA03076-6 スルファミン酸 3 - エチル - 6a - メチル - 9 - フェネチルカルバモイル - 4b, 5, 6, 6a, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12 - デカヒドロ - 7, 8 - ジアザ - ペンタレノ [2, 1 - a] フェナントレン - 2 - イルエステル)

【 0 5 7 8 】

40

## 【化 1 1 1 - 1】



収率 9%。 $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

【0579】

## 【化 1 1 1 - 2】

1.03 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.20 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.46-1.90 (4H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.12-2.52 (5H), 2.71 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.77-2.99 (5H), 3.55-3.61 (2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 7.10 (s, 1H, 4-H), 7.20-7.30 (6H);

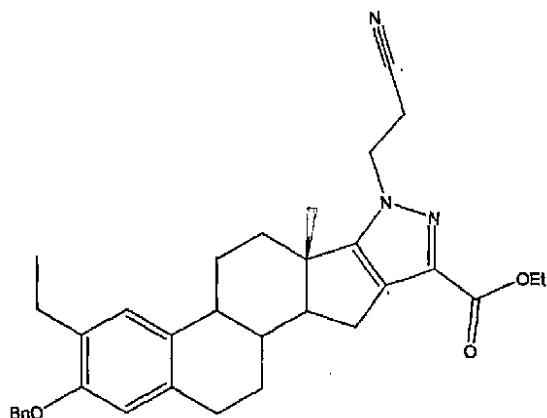
、HPLC > 93% ( $R_t$  2.83、 $\text{H}_2\text{O}$  中 70% MeCN)、ES-ve-MS ( $\text{M} - \text{H}^+$ ) 547.27  $m/z$ 、FAB-HRMS  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  計算値 549.2536、実測値 ( $\text{MH}^+$ ) 549.2532  $m/z$ 。

【0580】

(GMA03036 2-ベンジルオキシ-7-(2-シアノ-エチル)-3-エチル-4b, 5, 6, 6a, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12-デカヒドロ-7, 8-ジアザペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-9-カルボン酸 エチルエステル)

【0581】

## 【化 1 1 2 - 1】



エタノール ( $10\text{ cm}^3$ ) 中の出発物質 ( $0.17\text{ g}$ 、 $0.35$  ミリモル) の攪拌懸濁液に、2-シアノエチルヒドラジン ( $0.05\text{ cm}^3$ ) を加え、暗いオレンジ色のこの溶液を室温で一夜攪拌した。得られた暗褐色の溶液を氷酢酸で酸性にして、水 ( $10\text{ cm}^3$ ) を加えた。この溶液を減圧で  $\sim 1\text{ cm}^3$  に濃縮した後、生成物が黄色味をおびた粉末として析出するまで、追加の水を加えた。これを濾過によって集め、水で洗浄した。この段階で  $^1\text{H}$  NMR は、ピラゾール環がまだ水和していることを示したので、生成物をエタノールに再び溶解して p-トルエンスルホン酸一水和物を加え、この溶液を数分間加熱した。次に、この溶液を沈澱物が析出し始めるまで減圧で濃縮して水 ( $20\text{ cm}^3$ ) を加え、得られたオレンジ色の粉末をろ過によって集めた。ヘキサンから酢酸エチル：ヘキサンの 1：1 までのグラジエント溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって、生成物を精製した。収量  $0.032\text{ g}$ 、17%

( $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ))

10

20

30

40

50

【 0 5 8 2 】

【 化 1 1 2 - 2 】

1.08 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.35-2.08 (6H), 2.30-2.58 (4H), 2.67 (q, *J* = 7.6 Hz,  
 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.80-2.91 (3H), 3.05-3.08 (m, 2H), 4.27-4.41 (4H), 5.04 (s, 2H,  
 ArCH<sub>2</sub>O), 6.65 (s, 1H, 4-H), 7.08 (s, 1H, 1-H), 7.27-7.45 (m, 5H);

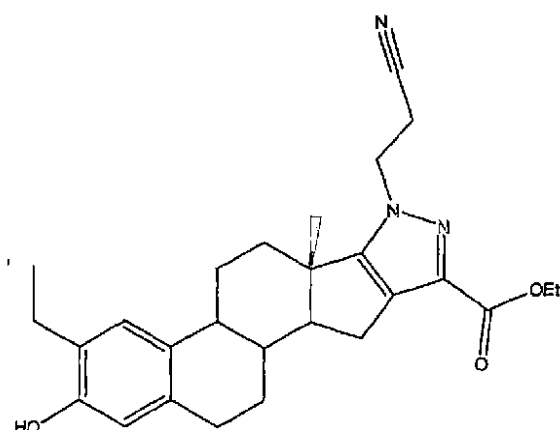
、 E S + v e - M S ( M H <sup>+</sup> ) 5 6 0 m / z 。

【 0 5 8 3 】

( G M A 0 3 0 4 3、 S T X 1 0 7 9 7 - ( 2 - シアノ - エチル ) - 3 - エチル - 4  
 b , 5 , 6 , 6 a , 7 , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - デカヒドロ - 7、 8 - ジア  
 ザペンタレノ [ 2 , 1 - a ] フェナントレン - 9 - カルボン酸 エチルエステル )

【 0 5 8 4 】

【 化 1 1 3 - 1 】



N<sub>2</sub> をバブリングさせて流すことによって、 T H F ( 2 c m <sup>3</sup> ) およびエタノール ( 3  
 c m <sup>3</sup> ) 中の出発物質 ( 0 . 0 3 g、 0 . 0 6 ミリモル ) の攪拌溶液を 2 0 分間脱気した  
 後、 P d / C ( 5 重量 %、 触媒量 ) を加えた。さらに 1 0 分間脱気が続けた後、反応混合  
 物上に H<sub>2</sub> 気体を流し、反応混合物を水素雰囲気下で一夜攪拌した。セライトを通してこ  
 の混合物をろ過し、 D C M から D C M 中 1 0 % M e O H までのグラジエント溶出を用いる  
 フラッシュクロマトグラフィーによって、生成物を精製した。収量 0 . 0 2 5 g、 9 3 %  
 。 <sup>1</sup> H N M R ( 2 7 0 M H z、 C D C l <sub>3</sub> )

【 0 5 8 5 】

【 化 1 1 3 - 2 】

1.07 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.37 (t, *J* = 7.0  
 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.31- 1.52 (m, 1H), 1.57 - 2.08 (5H), 2.23-2.47 (4H), 2.60 (q, *J* = 7.4  
 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.78-2.87 (3H), 2.97-3.14 (m, 2H), 4.23-4.41 (4H), 6.51 (s, 1H, 4-H),  
 7.00 (s, 1H, 1-H);

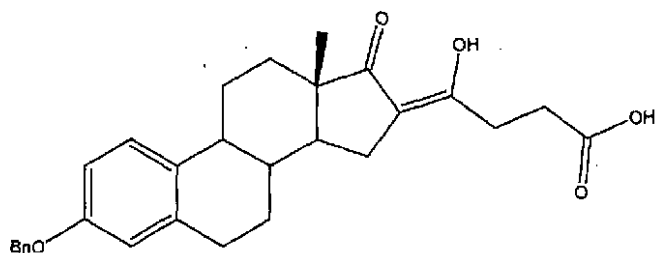
、 H P L C > 9 4 % ( R<sub>t</sub> 2 . 6 7、 H<sub>2</sub> O 中 8 0 % M e C N )、 E S + v e - M S ( M  
 H <sup>+</sup> ) 4 4 8 m / z

( G M A 0 2 1 8 0 )

【 0 5 8 6 】



## 【化 1 1 4】



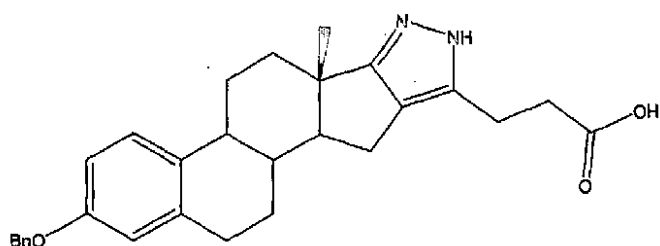
$N_2$  下、 $-78^\circ C$  に冷却（ドライアイス／アセトン浴）した乾燥 THF（ $20\text{ cm}^3$ ）中のベンジル保護エストロン（ $1.08\text{ g}$ 、 $3.0\text{ mmol}$ ）の溶液に、LDA（ $1.8\text{ M}$  溶液の  $6.0\text{ cm}^3$ 、 $3.3\text{ mmol}$ ）を滴下によってゆっくり加え、反応混合物を  $-78^\circ C$  で  $30\text{ 分}$  間撹拌した。次に、これに乾燥 THF（ $15\text{ cm}^3$ ）中の無水コハク酸（ $0.30\text{ g}$ 、 $3.0\text{ mmol}$ ）の溶液を加え、この反応混合物を一夜でゆっくり室温に戻した。この混合物を  $5\% \text{ HCl}$ （ $120\text{ cm}^3$ ）中に注ぎ、生成物をジエチルエーテル（ $2 \times 60\text{ cm}^3$ ）で抽出した。エーテル抽出液を合わせ、減圧で濃縮した。DCM から DCM 中  $10\% \text{ MeOH}$  までのグラジエント溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって、出発物質（ $2.7\text{ mmol}$ ）を分離して、混合物を得た。この混合物をそれ以上精製せず、以下の反応に用いた。

## 【0587】

(GMA02181)

## 【0588】

## 【化 1 1 5 - 1】



EtOH（ $5\text{ cm}^3$ ）中の粗出発物質（ $0.29\text{ g}$ 、 $0.3\text{ mmol}$ と仮定）の溶液に、ヒドラジン-水和物（ $0.07\text{ cm}^3$ 、 $1.4\text{ mmol}$ ）を加え、この反応混合物を室温で  $3\text{ h}$  撹拌した後、 $30\text{ 分}$  間加熱還流して反応の完結およびピラゾール環の芳香族化を確実にした。反応混合物を冷却して氷酢酸で酸性にし、生成物が薄いオレンジ色の粉末として析出するまで水を加えた。収量  $0.098\text{ g}$ 、 $^1\text{H NMR}$ （ $270\text{ MHz}$ 、 $\text{DMSO}-d_6$ ）

## 【0589】

## 【化 1 1 5 - 2】

0.89 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.24 – 1.69 (5H), 2.09-2.57 (5H), 2.73-2.84

(m, 4H), 5.06 (s, 2H), 6.73-6.79 (2H), 7.19 (d,  $J = 8.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.32-7.45 (5H);

、HPLC  $> 80\%$ （ $R_t = 1.89$ 、 $\text{H}_2\text{O}$  中  $80\% \text{ MeCN}$ ）、FAB-LRMS（ $\text{MH}^+$ ） $457\text{ m/z}$ 、FAB-HRMS  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$  計算値  $457.2491$ 、実測値（ $\text{MH}^+$ ） $457.2479\text{ m/z}$ 。

## 【0590】

(GMA02190)

## 【0591】

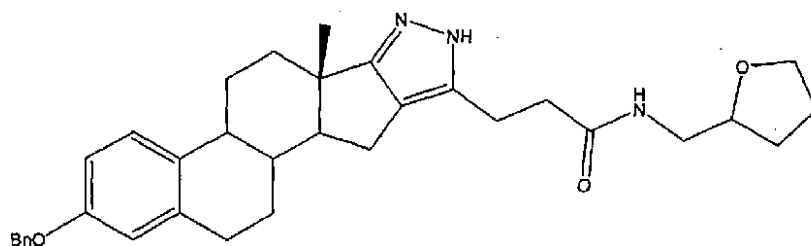
10

20

30

40

## 【化 1 1 6 - 1】



乾燥 DCM (5 cm<sup>3</sup>) 中の出発物質 (0.090 g、0.2 ミリモルと仮定) の攪拌溶液に、DMAP (触媒量)、EDC (0.046 g、0.24 ミリモル) および NEt<sub>3</sub> (0.023 cm<sup>3</sup>、0.22 ミリモル) を加え、この溶液を 15 分間攪拌した後、テトラヒドロフルフリルアミン (0.023 cm<sup>3</sup>、0.22 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 40 時間攪拌した後、DCM (15 cm<sup>3</sup>) で希釈し、この溶液を飽和炭酸水素塩水溶液で洗浄した。DCM から DCM 中 10% MeOH までのグラジエント溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって、0.035 g、0.064 ミリモルの生成物を得た。

NMR (270 MHz、CD<sub>3</sub>OD)

【0592】

## 【化 1 1 6 - 2】

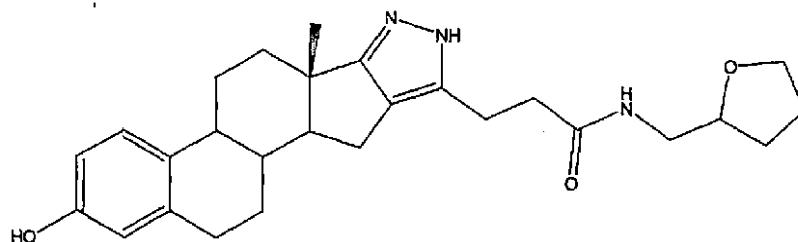
0.96 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.33 – 2.66 (16H), 2.82-2.91 (4H), 3.16-3.29 (3H), 3.56-3.93 (3H), 4.98 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.27-7.41 (5H);

、FAB-LRMS (MH<sup>+</sup>) 540 m/z

(GMA03014、STX1035)

【0593】

## 【化 1 1 7 - 1】



N<sub>2</sub> をバブリングさせて 20 分間流すことによって、THF (2 cm<sup>3</sup>) およびエタノール (3 cm<sup>3</sup>) 中の出発物質 (0.03 g、0.06 ミリモル) の攪拌溶液を脱気した後、Pd/C (5 重量%、触媒量) を加えた。さらに 10 分間脱気を続けた後、反応混合物上に H<sub>2</sub> 気体を流し、反応混合物を水素雰囲気下で一夜攪拌した。Tlc は出発物質の存在を示したので、H<sub>2</sub> 下での攪拌をさらに 72 時間続けた。セライトを通してこの混合物をろ過し、DCM から DCM 中 10% MeOH までのグラジエント溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって、生成物を精製した。収量、0.012 g、44%。1H NMR (270 MHz、CD<sub>3</sub>OD)

【0594】

## 【化 1 1 7 - 2】

0.99 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.28-2.12 (9H), 2.21-2.46 (4H), 2.53 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.62 (dd,  $J = 13.4, 6.2$  Hz, 1H), 2.82-2.84 (m, 2H), 2.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.22-3.3 (m, 3H), 3.67-3.96 (3H), 6.50 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 7.09 (s, 1H);

、HPLC > 97% ( $R_t$  2.03、H<sub>2</sub>O中70%MeCN)、ES+ve-MS ( $MH^+$ ) 450 m/z、FAB-HRMS C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 計算値 450.2757、実測値 ( $MH^+$ ) 450.2745 m/z。

10

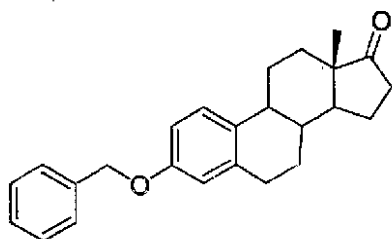
## 【0595】

(セクション2)

(3-ベンジルオキシ-13-メチル-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-デカヒドロ-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-オン (JAC01002))

## 【0596】

## 【化 1 1 8 - 1】



20

DMF (110 mL) 中の 15 g のエストロン (55 ミリモル) の溶液を、0 に冷却し、2.44 g (61 ミリモル) の NaH (オイル中 60%) をゆっくり加えた。この混合物を N<sub>2</sub> 下 0 で 1 時間攪拌した後、0 で 13.2 mL のベンジル臭素 (111 ミリモル) を滴下して加えた。次に、反応混合物を 80 で 4 時間加熱した。冷却後、混合物を水中に注いだ。この懸濁物をジエチルエーテルで抽出 (5 回) した。混合した有機層を 2N HCl (3 回) およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥して減圧で濃縮した。エタノール中での固体残留物の再結晶によって、12.33 g の JAC01002 (62%) を淡褐色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

30

## 【0597】

## 【化 1 1 8 - 2】

$\delta$  0.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.49-1.63 (m, 6H); 1.99-2.05 (m, 3H); 2.17 (dAB,  $J = 18.9, 8.9$  Hz, 1H); 2.23 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.51 (dAB,  $J = 18.9, 8.9, 1H$ ); 2.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 5.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 6.74 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.80 (dd,  $J = 8.5, 2.8$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.30-7.45 (m, 5H);

40

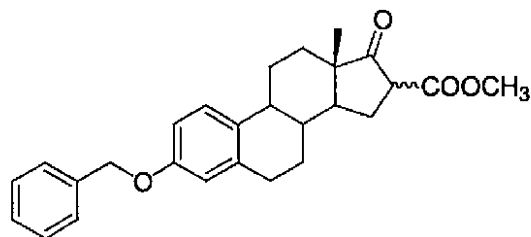
、高精度質量 (FAB<sup>+</sup>) 計算値 360.2089、実測値 ( $M^+$ ) 360.21675。

## 【0598】

(3-ベンジルオキシ-13-メチル-17-オキソ-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-16-カルボン酸メチルエステル (JAC01011) [J. Org. Chem. 1991 年、第 65 巻、6199-6205 頁])

## 【0599】

## 【化 1 1 9 - 1】



3.48 g (87 ミリモル) の NaH (オイル中 60%) を無水 THF (50 mL) で覆い、6.11 mL の炭酸ジメチル (72 ミリモル) で処理し、N<sub>2</sub> 下で磁気攪拌しながら加熱還流した。THF (50 mL) 中のベンジルエストロン (10.45 g、29 ミリモル) の溶液を滴下して加え、反応混合物を 8 時間還流し、0 に冷却して 3 M 酢酸 (50 mL) で処理した後、ブライン中に注いだ。CHCl<sub>3</sub> 中に生成物を抽出 (3 回) し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥して濃縮した。メタノール中での固体残留物の再結晶によって、9.8 g の JAC01011 (81%) を淡褐色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0600】

## 【化 1 1 9 - 2】

$\delta$  0.97 (s, 1.05H, CH<sub>3</sub>); 0.99 (s, 1.95H, CH<sub>3</sub>);

1.34-1.74 (m, 6H); 1.90-2.50 (m, 6H); 2.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.22 (dd, *J* = 10.1, 8.6 Hz, 0.65H, CHCO); 3.58 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 0.35H, CHCO); 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 6.73 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.80 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.20 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.30-7.50 (m, 5H);

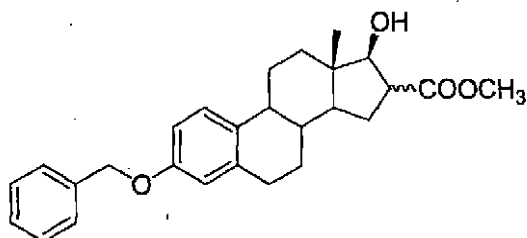
、MS (FAB<sup>+</sup>) 計算値 418.21、実測値 418.20 (M<sup>+</sup>)。

【0601】

(3 - ベンジルオキシ - 17 , - ヒドロキシ - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 16 - カルボン酸 メチルエステル (JAC01013、STX569) および (JAC01013B、STX570))

【0602】

## 【化 1 2 0 - 1】



THF / MeOH (90 : 10) 中の JAC01011 (5 g、12 ミリモル) の冷たい (0 ) 磁気攪拌溶液に、固体 NaBH<sub>4</sub> (456 mg、12 ミリモル) を加え、この反応混合物を 0 で 4 時間攪拌し、酸性 pH になるまで 2 N HCl で処理してエーテルで抽出 (二回) した。合せた有機層をブラインで洗浄して Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、減圧で濃縮した。この固体を、CHCl<sub>3</sub> / EtOAc (90 : 10) を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーによって精製し、2.48 g の STX569 (48%) および 0.91 g の STX570 (18%) を白色の固体として得た。

【0603】

10

20

30

40

50

(3 - ベンジルオキシ - 17 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 16 - カルボン酸 メチルエステル ( J A C 0 1 0 1 3 、 S T X 5 6 9 ) )

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> )

【 0 6 0 4 】

【 化 1 2 0 - 2 】

$\delta$  0.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.19 (ddd,  $J$  = 12.9, 10.9, 6.2 Hz, 1H); 1.29-1.43 (m, 2H); 1.46-1.56 (m, 2H); 1.76 (dt,  $J$  = 12.9, 8.6 Hz, 1H); 1.90 (m, 1H); 2.00-2.13 (m, 2H); 2.23 (m, 1H); 2.33 (m, 1H); 2.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.15 (q,  $J$  = 9.8 Hz, 1H, CHCOO); 3.34 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, OH); 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.89 (dd,  $J$  = 9.8, 8.2 Hz, 1H, CHO); 5.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 6.72 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.79 (dd,  $J$  = 8.4, 2.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.21 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.30-7.46 (m, 5H, Ph);

10

、高精度質量 ( F A B <sup>+</sup> ) 計算値 4 2 0 . 2 3 0 1 、実測値 4 2 0 . 2 2 9 8 、元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> 計算値 C 77.11%、H 7.67%、実測値 C 76.70%、H 7.62%、純度 99%。

【 0 6 0 5 】

(3 - ベンジルオキシ - 17 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 16 - カルボン酸 メチルエステル ( J A C 0 1 0 1 3 B 、 S T X 5 7 0 ) )

20

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> )

【 0 6 0 6 】

【 化 1 2 0 - 3 】

$\delta$  0.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.20-1.60 (m, 5H); 1.72 (app. q,  $J$  = 12.4 Hz, 1H); 1.85-1.88 (m, 1H); 1.97 (dt,  $J$  = 12.1, 3.3 Hz, 1H); 2.02-2.10 (m, 2H); 2.22 (m, 1H); 2.32 (m, 1H); 2.77 (ddd,  $J$  = 12.1, 8.4, 4.0 Hz, 1H, CHCOO); 2.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.89 (dd,  $J$  = 8.1, 4.4 Hz, 1H, CHO); 5.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 6.73 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.79 (dd,  $J$  = 8.4, 2.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.21 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.30-7.46 (m, 5H, Ph);

30

、高精度質量 ( F A B <sup>+</sup> ) 計算値 4 2 0 . 2 3 0 1 、実測値 4 2 0 . 2 3 0 1 、元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> 計算値 C 77.11%、H 7.67%、実測値 C 76.60%、H 7.71%、純度 99%。

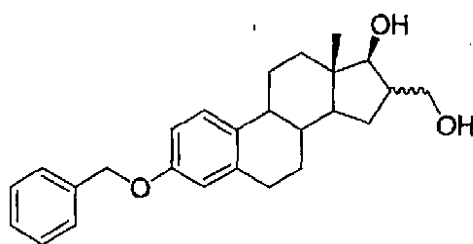
【 0 6 0 7 】

(3 - ベンジルオキシ - 16 - ヒドロキシメチル - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 17 - オール ( J A C 0 1 0 2 3 C ) )

【 0 6 0 8 】

【 化 1 2 1 - 1 】

40



T H F / M e O H ( 9 0 : 1 0 ) 中の J A C 0 1 0 1 1 ( 5 g 、 1 2 ミリモル ) の冷却

50

した(0)磁気攪拌溶液に、固体 $\text{NaBH}_4$ (452mg、12ミリモル)を加え、この反応混合物を0~20で18時間攪拌し、酸性pHになるまで2N  $\text{HCl}$ で処理してエーテルで抽出(二回)した。合せた有機層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥して減圧で濃縮した。 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ (90:10)を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーによって、この固体を精製し、1.95gのSTX569(39%)、0.55gのSTX570(18%)および0.63gのJAC01023C(13%)を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR(270MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ )

【0609】

【化121-2】

$\delta$  0.68 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );

0.95-1.45 (m, 4H); 1.70-1.90 (m, 4H); 2.00-2.35 (m, 4H); 2.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2^6$ ); 3.29 (m, 8H); 3.67 (m, 2H); 4.13 (dd,  $J = 5.9, 4.4$  Hz, 1H, CHO); 4.60 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, OH); 5.03 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 6.69 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ); 6.74 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ); 7.14 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ); 7.25-7.46 (m, 5H, Ph);

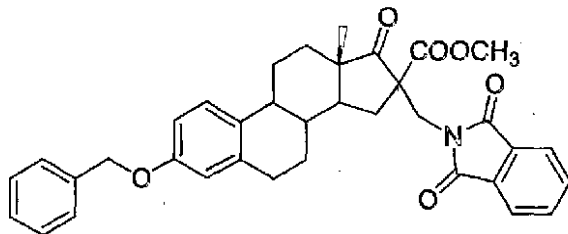
、高精度質量( $\text{FAB}^+$ )計算値392.2351、実測値392.2342。

【0610】

(3-ベンジルオキシ-16-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-13-メチル-17-オキソ-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-16-カルボン酸メチルエステル(JAC01159))

【0611】

【化122-1】



乾燥THF2mL中に、 $\text{NaH}$ 57mg(オイル中60%、1.43ミリモル)を懸濁させた。この懸濁液を氷浴中で0に冷却し、乾燥THF5mL中に溶解した500mgのJAC01011(1.19ミリモル)を滴下して加えた。この混合物を30分間攪拌し、乾燥THF3mL中のN-(プロモメチル)フタルイミド(344mg、1.43ミリモル)を滴下して加えた。反応混合物を0で1時間攪拌し、室温でさらに12時間反応させた。この混合物に1N  $\text{HCl}$ を加え、酸性層をジエチルエーテルで抽出(3回)した。合せた有機層を飽和 $\text{NaHCO}_3$ (3回)、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で脱水し、減圧で濃縮してJAC01159を白色の固体として得た。この化合物を、それ以上精製せずに用いた。 $^1\text{H}$  NMR(270MHz、 $\text{CDCl}_3$ )

【0612】

10

20

30

40

【化 1 2 2 - 2】

δ

0.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.30-1.70 (m, 5H); 1.85-1.95 (m, 2H); 2.10-2.40 (m, 4H); 2.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.96 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>); 4.17 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>); 4.96 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 6.66 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.73 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.24-7.37 (m, 5H); 7.67 (dd, *J* = 5.1, 2.7 Hz, 2H); 7.77 (dd, *J* = 5.1, 2.7 Hz, 2H).

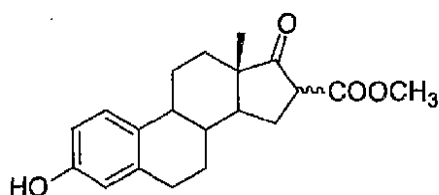
(脱ベンジル化の代表的手順)

10

(3 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 17 - オキソ - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 16 - カルボン酸 メチルエステル ( J A C 0 1 0 1 2、S T X 5 6 8 ) )

【0 6 1 3】

【化 1 2 3 - 1】



20

T H F ( 3 0 m L ) に、2 . 5 g の J A C 0 1 0 1 1 ( 5 . 9 7 ミリモル ) を溶解した。触媒量の 1 0 % P d / C を加え、反応混合物を H<sub>2</sub> 下室温で 8 時間攪拌した。P d / C をセライト上でろ過し、ろ液を減圧で濃縮した。メタノール中での固体残留物の再結晶によって、1 . 8 2 g の S T X 5 6 8 ( 9 3 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z、D M S O - d<sub>6</sub> )

【0 6 1 4】

【化 1 2 3 - 2】

δ 0.87 (s, 1.95H, CH<sub>3</sub>); 0.91(s, 1.05H, CH<sub>3</sub>);

30

1.20-2.40 (m, 11H); 2.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.39 (dd, *J* = 9.8, 8.6 Hz, 0.65H, CHCOO); 3.65 (s, 1.05H, OCH<sub>3</sub>); 3.65 (s, 1.95H, OCH<sub>3</sub>); 3.80 (dd, *J* = 9.8, 8.6 Hz, 0.35H, CHCOO); 6.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.05 (dd, *J* = 8.6, 2.7, 1H, H<sub>2</sub>); 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 9.04 (s, 1H, OH);

、融点 2 1 5 ~ 2 1 7、高精度質量 ( F A B<sup>+</sup> ) 計算値 3 2 8 . 1 6 7 5、実測値 3 2 8 . 1 6 8 4、元素分析 C<sub>20</sub> H<sub>32</sub> O<sub>4</sub> 計算値 C 7 3 . 1 5 %、H 7 . 3 7 %、実測値 C 7 2 . 9 %、H 7 . 3 4 %、純度 9 7 %。

【0 6 1 5】

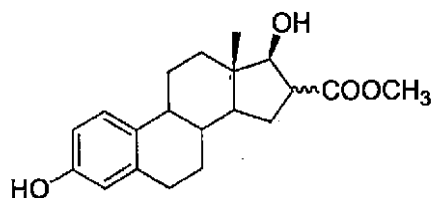
40

(同じ手順で以下のフェノール類を示した収量で得た)

( 3 , 17 - ジヒドロキシ - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 16 - カルボン酸 メチルエステル ( J A C 0 1 0 2 7、S T X 5 7 2 ) )

【0 6 1 6】

## 【化 1 2 4 - 1】



メタノール / 水中での固体残留物の再結晶。収率 = 92%、白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ )

## 【0617】

## 【化 1 2 4 - 2】

$\delta$  0.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.04-1.46 (m, 5H); 1.64-1.86 (m, 4H); 2.08 (td,  $J = 10.5, 3.3$  Hz, 1H); 2.22 (m, 1H); 2.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2^6$ ); 3.05 (q,  $J = 9.0$  Hz, 1H,  $\text{CHCO}$ ); 3.56 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.83 (dd,  $J = 10.5, 5.5$  Hz, 1H,  $\text{CHO}$ ); 5.02 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, OH); 6.42 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ); 6.48 (dd,  $J = 8.2, 2.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ); 7.03 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ); 8.99 (s, 1H, フェノール);

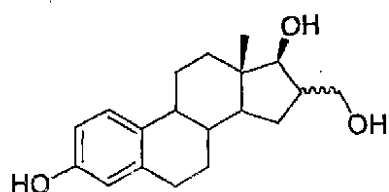
、高精度質量 (FAB $^+$ ) 計算値 330.1831、実測値 330.1831、融点 22 ~ 224、元素分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$  計算値 C 72.70%、H 7.93%、実測値 C 72.90%、H 7.90%、純度 95%。

## 【0618】

(16 - ヒドロキシメチル - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール (JAC01049、STX612))

## 【0619】

## 【化 1 2 5 - 1】



収率 = 78%、白色の固体。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ )

## 【0620】

## 【化 1 2 5 - 2】

$\delta$  0.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.06 (m, 2H); 1.16-1.42 (m, 4H); 1.84 (m, 3H); 2.10 (td,  $J = 10.0, 3.3$  Hz, 1H); 2.24 (m, 2H); 2.72 (m, 2H,  $\text{CH}_2^6$ ); 3.34 (m, 1H); 3.70 (m, 2H); 4.18 (dd,  $J = 6.2, 4.8$  Hz, 1H,  $\text{CHO}$ ); 4.64 (d,  $J = 4.8$  Hz, OH); 6.45 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ); 6.52 (dd,  $J = 8.4, 2.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ); 7.06 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ); 9.02 (s, 1H, フェノール);

、融点 分解、MS (FAB $^+$ ) 計算値 302.19、実測値 302.1 ( $\text{M}^+$ )、元素分析  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$  計算値 C 75.46%、H 8.67%、実測値 C 75.2%、H 8.7%、純度 100%。

## 【0621】

(16 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イルメチル) - 3 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 17 - オキソ - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14

10

20

30

40

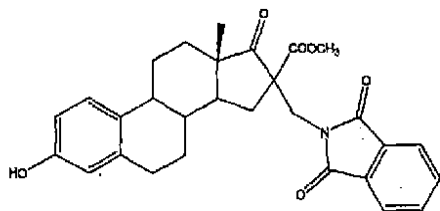
50



, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 16 - カルボン酸 メチルエステル ( J A C 0 1 1 7 1 - 4、S T X 7 8 0 ) )

【 0 6 2 2 】

【 化 1 2 6 - 1 】



10

フラッシュカラム I S O L U T E S I 1 g およびヘキサン / 酢酸エチルの溶離グラジエントを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製。酢酸エチル / ヘキサン中で白色の固体を沈澱させた。収率 = 6 . 9 %、白色の固体。<sup>1</sup> H N M R ( 2 7 0 M H z、M e O H - d<sub>3</sub> )

【 0 6 2 3 】

【 化 1 2 6 - 2 】

δ 0.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);

1.20-1.75 (m, 5H); 1.85-2.05 (m, 2H); 2.10-2.50 (m, 4H); 2.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.08 (d, J = 5.5 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>); 6.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.73 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.75-7.90 (m, 4H);

20

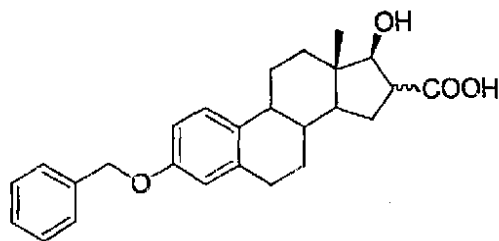
、M S ( A P C I <sup>+</sup> ) 計算値 4 8 7 . 2 0、実測値 4 8 9 . 3 6 ( M + 2 )、純度 8 8 %

【 0 6 2 4 】

( 3 - ベンジルオキシ - 17 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 16 - カルボン酸 ( J A C 0 1 0 8 3 ) )

【 0 6 2 5 】

【 化 1 2 7 - 1 】



30

2 0 m L の T H F 中に 2 g の S T X 5 6 9 ( 4 . 7 5 ミリモル ) を溶解し、この溶液に室温で、5 m L の水に溶解した 2 8 5 m g ( 7 . 1 3 ミリモル ) の N a O H を加え、2 4 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物に 6 N H C l を加えた。酸性の層をジエチルエーテルで抽出した ( 5 回 )。合せた有機層を 1 0 % K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> で抽出した ( 5 回 )。6 N H C l を加えて、この塩基性の溶液を酸性にし、酢酸エチルで抽出した ( 5 回 )。合せた有機層をブラインで洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 上で脱水して減圧で濃縮した。白色の固体をヘキサン中に懸濁させ、ろ過して 7 2 0 m g の J A C 0 1 0 8 3 ( 3 7 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 2 7 0 M H z、D M S O - d<sub>6</sub> )

40

【 0 6 2 6 】

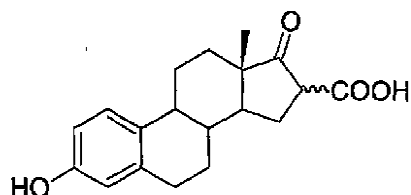
## 【化 1 2 7 - 2】

$\delta$  0.68 (s, 1.05H, CH<sub>3</sub>); 0.72 (s, 1.95H, CH<sub>3</sub>); 1.00-1.50 (m, 6H); 1.60-1.90 (m, 3H); 2.11 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 2.92 (q,  $J$  = 8.9 Hz, 0.65H, CHCO); 3.68 (dd,  $J$  = 7.2, 5.3 Hz, 0.35H, CHCO); 3.80 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 0.65H, CHO); 4.91 (d,  $J$  = 5.3, 0.35H, CHO); 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 6.68 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 6.74 (dd,  $J$  = 8.6, 2.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.14 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.25-7.50 (m, 5H, Ph).

( 3 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 17 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 16 - カルボン酸 ( J A C 0 1 0 4 3、S T X 6 1 0 ) )

## 【 0 6 2 7 】

## 【化 1 2 8 - 1】



46 mL の 5 N NaOH 中に 2.14 g の STX568 (6.51 ミリモル) を懸濁させ、完全に溶解するまで室温で 72 時間攪拌した。0 に冷却した後、この溶液に 6 N HCl を pH 1 になるまで滴下して加えた。酸性の層をジエチルエーテルで抽出した (3 回)。合せた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で脱水して室温で減圧で濃縮した。この固体をヘキサン中に懸濁させて過し、ヘキサンで洗浄して減圧で乾燥し、1.56 g の STX610 (76%) を淡褐色の固体として得た。これをそれ以上生成せずに使用した。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)

## 【 0 6 2 8 】

## 【化 1 2 8 - 2】

$\delta$  0.84 (s, 1.95H, CH<sub>3</sub>); 0.88 (s, 1.05H, CH<sub>3</sub>); 1.20-1.55 (m, 4H); 1.70-2.00 (m, 3H); 2.10-2.35 (m, 4H); 2.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.22 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 0.65H, CHCOO); 3.60 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 0.35H, CHCOO); 6.43 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.50 (dd,  $J$  = 8.4, 2.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.03 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 9.02 (s, 1H, フェノール);

、高精度質量 (FAB<sup>+</sup>) 計算値 314.1518、実測値 314.1524、純度 95%。

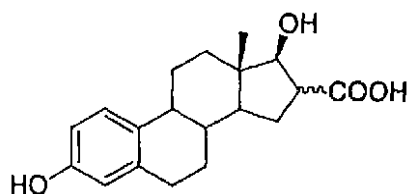
注 室温で時間とともに分解してエストロンに変化する。

## 【 0 6 2 9 】

( 3 , 17 - ジヒドロキシ - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 16 - カルボン酸 ( J A C 0 1 0 4 1、S T X 6 1 1 ) )

## 【 0 6 3 0 】

## 【化 1 2 9 - 1】



10 mL の MeOH 中に 1.1 g の STX572 (3.20 ミリモル) を懸濁させ、こ

の懸濁液に 3 mL の水に溶解した 0.58 g の NaOH (14 ミリモル) を加えた。この溶液を室温で 5 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物に 6 N HCl を加えた。酸性の層を酢酸エチルで抽出 (5 回) し、合せた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で脱水して減圧で濃縮した。アセトニトリル中での固体残留物の再結晶によって、470 mg の STX611 (46%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)

【0631】

【化129-2】

δ 0.69 (s, 1.86H, CH<sub>3</sub>); 0.73 (s, 1.14H, CH<sub>3</sub>);

1.20-1.40 (m, 5H); 1.45-1.85 (m, 4H); 2.10 (m, 1H); 2.20 (m, 1H); 2.45 (m, 0.62H, CHCOO); 2.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 2.95 (q, J = 9.0 Hz, 0.38H, CHCOO); 3.69 (d, J = 8.00 Hz, 0.62H, CHO); 3.60 (d, J = 10.8 Hz, 0.38H, CHO); 4.92 (bs, 1H, OH); 6.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.48 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 8.99 (s, 1H, フェノール);

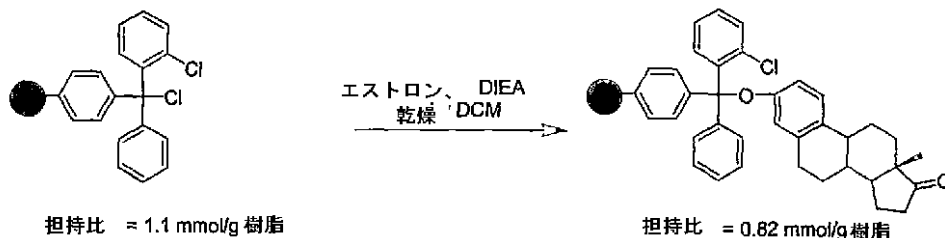
、融点 分解、高精度質量 (FAB<sup>+</sup>) 計算値 316.1675、実測値 316.1677、純度 95%。

【0632】

(固相化学)

【0633】

【化130】



(2-クロロトリチル樹脂上へのエストロンの担持)

500 mg の 2-クロロ-トリチル樹脂 (担持量 1.1 ミリモル/グラム樹脂) を 7 mL の乾燥 DCM および 3 mL の DIEA 中で 15 分間膨潤させた後、エストロンを加えた。この混合物を、N<sub>2</sub> 下で 72 時間振とうした。樹脂をろ過し、DCM、DMF、MeOH (3 サイクル) および MeOH (5 回) で洗浄し、減圧で乾燥した。IR (cm<sup>-1</sup>) 1736 (C=O、ケトン)。エストロンの担持比の決定。1 mL のろ過ポート中で DCM に 51.4 mg の担持樹脂を膨潤させ、10 mL の DCM/MeOH/TFA (7:1:2) を加え (2 mL ずつ 5 回)、ろ液を減圧で濃縮して、<sup>1</sup>H NMR で構造チェックするとエストロンに対応する 11.5 mg の白色の固体を得た。次に、担持比を 0.82 ミリモル/グラム樹脂と決定した。

注 DCM/MeOH/TFA を加えると、樹脂は紫色になった。

【0634】

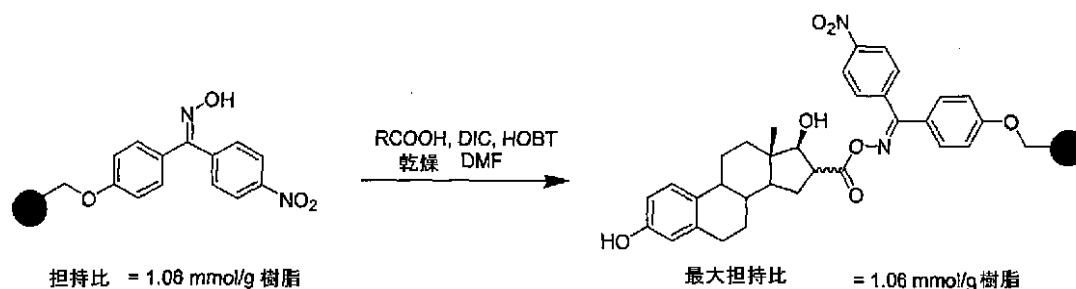
(コンビナトリアルライブラリー構築)

(方法 A)

(工程 1 JAC01041 のオキシム樹脂への担持)

【0635】

## 【化 1 3 1】



10

7 mL の乾燥 DMF 中で、500 mg のオキシム樹脂（担持量 1.06 ミリモル/グラム樹脂）を 15 分間膨潤させた後、251 mg の JAC01041 を加え、さらに 41  $\mu$ L の DIC および 358 mg の HOBT を加えた。不活性雰囲気下室温で、この混合物を 48 時間振とうし、樹脂をろ過し、DCM、DMF、MeOH（3 サイクル）および MeOH（5 回）で洗浄して減圧で乾燥した。IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1750 (C=O、エステル)、1600 (C=N、オキシム)。

## 【0636】

（工程 2 アミド化）

4 mL の乾燥 DCM 中で JAC0141（最大担持量 1.06 ミリモル/グラム樹脂）を担持した 200 ミリグラムのオキシム樹脂を膨潤させ、この懸濁液に 47  $\mu$ L のフルフリルアミン（0.53 ミリモル）を加えた。この混合物を窒素雰囲気下、40 で 24 時間振とうした。ろ過後、DCM で樹脂を洗浄（5 回）して、ろ液を減圧で濃縮した。

20

## 【0637】

（方法 B）

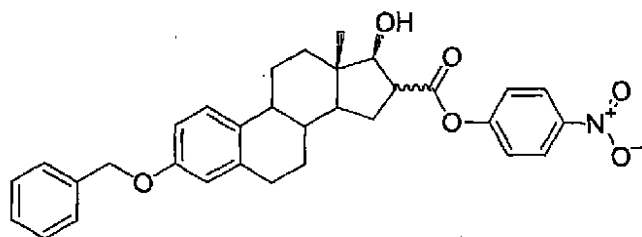
（工程 1 活性エステル生成）

（3 - ベンジルオキシ - 17 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ[ a ]フェナントレン - 16 - カルボン酸 4 - ニトロ - フェニルエステル（JAC01177））

## 【0638】

## 【化 1 3 2 - 1】

30



[Helv. Chim. Act. 1963, 795 - 804]。4 mL の乾燥 DMF 中に 400 mg の JAC01083 を溶解し、0.14 mL のトリエチルアミン（0.98 ミリモル）および 299 mg の炭酸ビス（4 - ニトロフェニル）（0.98 ミリモル）を続けて加えた。窒素雰囲気下室温で、この溶液を 2 時間攪拌した。この溶液を 0 に冷却し、2N HCl を加えた。この混合物を DCM で抽出した（3 回）。合せた有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$ （5 回）およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で脱水して減圧で濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル溶離グラジエントを用いる ISOLUTE SI 20 g カラムクロマトグラフィーによって残留物を精製し、270 mg の JAC01177（52%）を黄色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

40

## 【0639】

## 【化 1 3 2 - 2】

$\delta$  0.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.27-1.50 (m, 4H); 1.80-2.05 (m, 4H); 2.10-2.40 (m, 3H); 2.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.05 (ddd,  $J = 11.7, 7.7, 3.7$  Hz, 1H, CHCO); 4.06 (dd,  $J = 8.1, 5.1$  Hz, 1H, CHO); 5.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 6.70 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.76 (dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.19 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.25-7.45 (m, 7H); 8.27 (d,  $J = 12.1$  Hz, 2H);

、MS (FAB<sup>+</sup>) 計算値 527.23、実測値 527.4 (M<sup>+</sup>) 389.4 (M p NO<sub>2</sub>PhO)、91.1 (PhCH<sub>2</sub><sup>+</sup>)。 10

## 【0640】

(工程2 アミド化の一般手順)

2 mL 乾燥アセトニトリル中に活性エステル JAC01177 (0.17 ミリモル) を溶解し、この混合物に上記アミン (2 当量) を加えた。この溶液を室温で一夜攪拌し、溶媒を減圧で蒸発させた。残留物を、フラッシュカラム ISOLUTE SI 5 g およびヘキサン/酢酸エチル溶離グラジエントを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製した。

## 【0641】

(工程3 脱ベンジルのための一般手順)

THF (3 mL) 中に上記ベンジル化アミドを溶解した。触媒量の 5% Pd/C を加え、H<sub>2</sub> 下室温で、反応混合物を 24 時間攪拌した。紙で Pd/C をろ別し、ろ液を減圧で濃縮した。酢酸エチル/ヘキサン混合物中で、最終生成物を沈澱させた。 20

## 【0642】

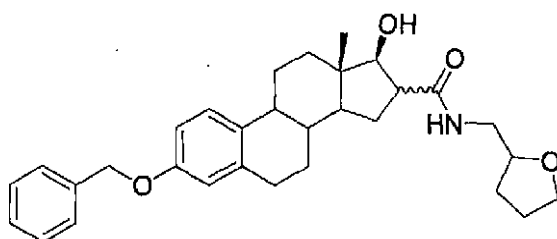
## 【表 2】

参照番号	方法
STX 679	A
STX 779	B
STX 798	B
STX 799	B
STX 800	B
STX 801	B
STX 802	B
STX 803	B
STX 844	B
STX 845	B

(3 - ベンジルオキシ - 17 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 16 - カルボン酸 (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - アミド (JAC01163 - 3))

## 【0643】

## 【化 1 3 3 - 1】



方法 B、工程 2。収率 = 96%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

10

20

30

40

50

【 0 6 4 4 】

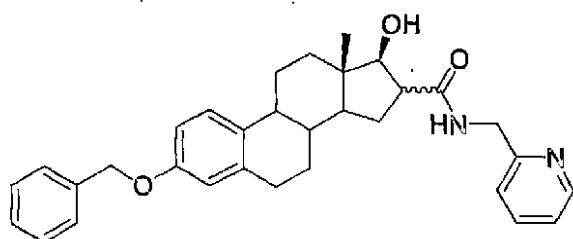
【 化 1 3 3 - 2 】

$\delta$  0.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.10-1.60 (m, 7H); 1.70-2.00 (m, 5H); 2.05-2.30 (m, 3H); 2.50 (m, 1H); 2.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.09 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 3.60-3.85 (m, 3H); 3.90 (m, 1H), 4.94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 6.42 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1H, NH); 6.63 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 6.68 (dd,  $J$  = 8.4, 2.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.10 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.20-7.40 (m, 5H).

( 3 - ベンジルオキシ - 17 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 16 - カルボン酸 ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - アミド ( J A C 0 1 1 7 9 、 S T X 7 8 9 ) )

【 0 6 4 5 】

【 化 1 3 4 - 1 】



方法 B、工程 2。収率 = 94 %。<sup>1</sup>H NMR ( 270 MHz、CDCl<sub>3</sub> )

【 0 6 4 6 】

【 化 1 3 4 - 2 】

$\delta$  0.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.20-1.60 (m, 8H); 1.70-1.90 (m, 2H); 2.05-2.30 (m, 3H); 2.63 (ddd,  $J$  = 11.0, 8.0, 3.7 Hz, 1H, CHCO); 2.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.73 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, CHO); 4.30-4.43 (dAB,  $J$  = 16.5, 4.8 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>); 4.60-4.75 (dAB,  $J$  = 16.5, 6.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>); 4.95 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 6.64 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.70 (dd,  $J$  = 8.4, 2.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 6.90 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H, NH); 7.10 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.13-7.40 (m, 6H); 7.59 (td,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 8.43 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>);

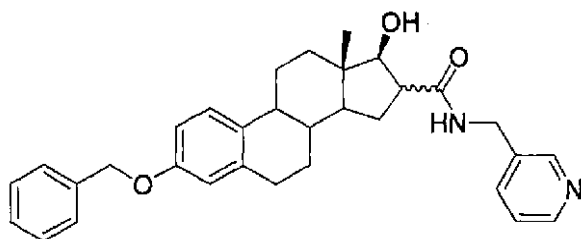
、MS ( FAB<sup>+</sup> ) 計算値 496 . 27、実測値 497 . 3 ( M + 1 )。

【 0 6 4 7 】

( 3 - ベンジルオキシ - 17 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 16 - カルボン酸 ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミド ( J A C 0 1 1 7 9 - 2 、 S T X 7 9 0 ) )

【 0 6 4 8 】

【 化 1 3 5 - 1 】



10

20

30

40

50

方法 B、工程 2。収率 = 82%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0649】

【化135-2】

$\delta$  0.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.10-1.60 (m, 8H); 1.79 (m, 2H); 2.05-2.30 (m, 3H); 2.57 (ddd,  $J$  = 11.3, 8.4, 3.3 Hz, 1H, CHCO); 2.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.72 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, CHO); 4.25-4.55 (dAB,  $J$  = 15.0, 6.2, 5.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>); 4.95 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 6.63 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.70 (dd,  $J$  = 8.4, 2.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.10 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.14-7.40 (m, 6H); 7.58 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 8.40 (dd,  $J$  = 4.8, 1.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 8.42 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>);

10

、MS (FAB<sup>+</sup>) 計算値 496.3、実測値 497.3 (M + 1)。

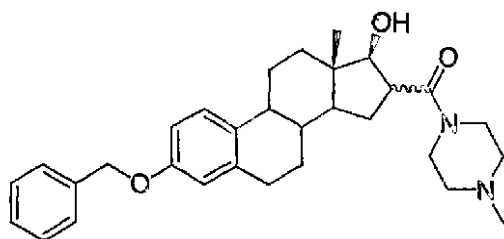
【0650】

(3-ベンジルオキシ-17-ヒドロキシ-13-メチル-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-16-イル)-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン (JAC01179-3、STX791))

【0651】

【化136-1】

20



方法 B、工程 2。収率 = 86%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0652】

【化136-2】

$\delta$  0.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.30-1.60 (m, 7H); 1.70-1.85 (m, 2H); 2.15-2.45 (m, 10H); 2.75-2.95 (m, 3H); 3.40-3.80 (m, 4H); 4.20 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H); 5.00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 6.68 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.75 (dd,  $J$  = 8.8, 2.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.15 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.29-7.42 (m, 5H);

30

、MS (FAB<sup>+</sup>) 計算値 488.3、実測値 489.3 (M + 1)。

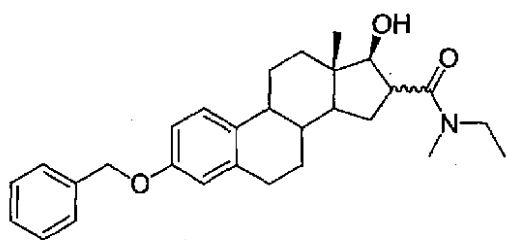
【0653】

(3-ベンジルオキシ-17-ヒドロキシ-13-メチル-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-16-カルボン酸エチル-メチル-アミド (JAC01179-4、STX794))

【0654】

40

## 【化 1 3 7 - 1】



方法 B、工程 2。収率 = 35%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0655】

## 【化 1 3 7 - 2】

$\delta$  0.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.13 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1.5H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.21 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1.5H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.32-1.60 (m, 8H); 1.68-1.88 (m, 4H); 1.98 (m, 1H); 2.24 (m, 1H); 2.33 (m, 1H, CHCO); 2.70 (m, 1H); 2.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 2.96 (s, 1.5H, NCH<sub>3</sub>); 3.03 (s, 1.5H, NCH<sub>3</sub>); 3.30-3.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.24 (app.t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, CHO); 5.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 6.72 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.79 (dd,  $J$  = 8.6, 2.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.22 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.36-7.48 (m, 5H);

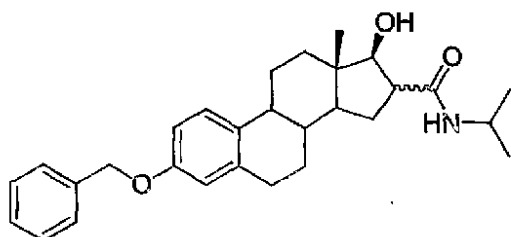
、MS (FAB<sup>+</sup>) 計算値 447.3、実測値 448.3 (M + 1)。

【0656】

(3 - ベンジルオキシ - 17 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 16 - カルボン酸イソプロピルアミド (JAC01179-5、STX795))

【0657】

## 【化 1 3 8 - 1】



方法 B、工程 2。収率 = 92%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0658】

## 【化 1 3 8 - 2】

$\delta$  0.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.14 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.28-1.60 (m, 6H); 1.80-1.92 (m, 3H); 2.10-2.36 (m, 3H); 2.48 (ddd,  $J$  = 11.7, 8.4, 4.0 Hz, 1H, CHCO); 2.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.76 (dd,  $J$  = 8.0, 5.1 Hz, 1H, CHO); 4.09 (7重項,  $J$  = 7.0 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 5.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 5.72 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, NH); 6.70 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.75 (dd,  $J$  = 8.4, 2.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.17 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.29-7.43 (m, 5H);

、MS (FAB<sup>+</sup>) 計算値 447.3、実測値 448.3 (M + 1)。

【0659】

(3 - ベンジルオキシ - 17 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 16 - カルボン酸 (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イルメチル) - アミド (JAC

10

20

30

40

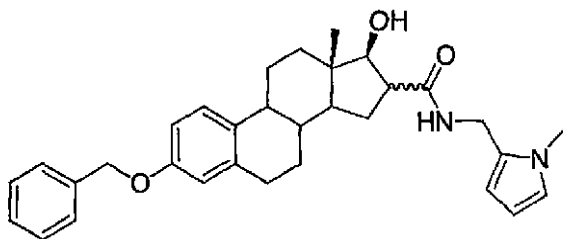
50



0 1 1 7 9 - 6、S T X 7 9 3 ) )

【 0 6 6 0 】

【 化 1 3 9 - 1 】



10

方法 B、工程 2。収率 = 86%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【 0 6 6 1 】

【 化 1 3 9 - 2 】

δ 0.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.27-1.65 (m, 6H); 1.80-1.92 (m, 3H); 2.10-2.36 (m, 3H); 2.54 (ddd, *J* = 11.7, 8.4, 4.0 Hz, 1H, CHCO); 2.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 4.44 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N); 5.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 5.98 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, NH); 6.04 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 6.59 (t, *J* = 2.2 Hz, H<sub>4</sub>); 6.70 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.76 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.29-7.43 (m, 5H);

20

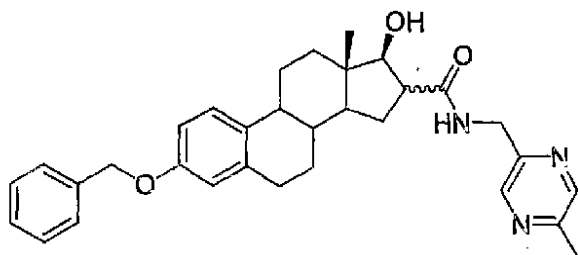
、MS (FAB<sup>+</sup>) 計算値 447.3、実測値 448.3 (M + 1)。

【 0 6 6 2 】

(3-ベンジルオキシ-17-ヒドロキシ-13-メチル-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[*a*]フェナントレン-16-カルボン酸(5-メチル-ピラジン-2-イルメチル)-アミド(JAC01179-7、STX792))

【 0 6 6 3 】

【 化 1 4 0 - 1 】



30

方法 B、工程 2。収率 = 85%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【 0 6 6 4 】

【 化 1 4 0 - 2 】

δ 0.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.20-1.60 (m, 9H); 1.87 (m, 1H); 2.10-2.35 (m, 1H); 2.50 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, OH); 2.54 (s, 3H, HarCH<sub>3</sub>); 2.65 (m, 1H, CHCO); 2.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.75 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, CHO); 4.40-4.80 (dAB, *J* = 16.0, 6.6, 4.8 Hz, NCH<sub>2</sub>); 5.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 6.70 (m, 2H, H<sub>4</sub> + NH); 6.74 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.28-7.43 (m, 5H); 8.36 (s, 1H); 8.47 (s, 1H);

40

、MS (FAB<sup>+</sup>) 計算値 511.3、実測値 512.3 (M + 1)。

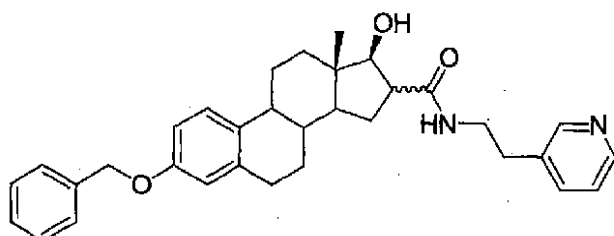
50

【 0 6 6 5 】

( 3 - ベンジルオキシ - 17 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 16 - カルボン酸 ( ピリジン - 3 - イルエチル ) - アミド ( J A C 0 1 1 8 5 - 1、S T X 8 1 4 ) )

【 0 6 6 6 】

【 化 1 4 1 - 1 】



10

方法 B、工程 2。収率 = 58%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【 0 6 6 7 】

【 化 1 4 1 - 2 】

δ 0.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.10-

1.60 (m, 7H); 1.81 (m, 2H); 2.05-2.30 (m, 3H); 2.45 (ddd, *J* = 11.7, 8.4, 3.7 Hz, 1H, CHCO); 2.77 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.30-3.65 (m, 3H); 4.94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 6.19 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH); 6.64 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.68 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.15-7.38 (m, 6H); 7.49 (m, 1H); 8.36 (m, 2H);

20

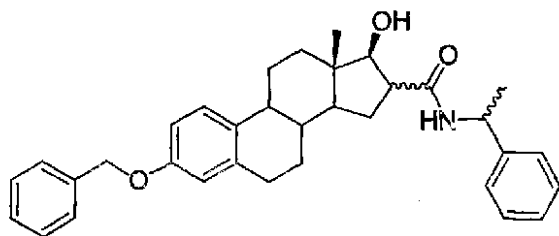
、MS (FAB<sup>+</sup>) 計算値 510.3、実測値 511.3 (M + 1)。

【 0 6 6 8 】

( 3 - ベンジルオキシ - 17 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 16 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - エチル ) - アミド ( J A C 0 1 1 8 5 - 4 A、S T X 8 1 5 ) )

【 0 6 6 9 】

【 化 1 4 2 - 1 】



40

方法 B、工程 2。収率 = 46%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【 0 6 7 0 】

【化 1 4 2 - 2】

$\delta$  0.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.20-1.60 (m, 10H); 1.84 (m, 2H); 2.10-2.35 (m, 3H); 2.57 (ddd,  $J = 11.7, 8.4, 3.7$  Hz, 1H, CHCO); 2.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.71 (dd,  $J = 8.8, 5.5$  Hz, 0.71H, CHO); 3.80 (m, 0.28H, CHO); 5.00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 5.12 (m, 1H, CHPh); 6.22 (m, 1H, NH); 6.69 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.76 (dd,  $J = 8.5, 2.9$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.12 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.15-7.45 (m, 10H);

、MS (FAB<sup>+</sup>) 計算値 509.3、実測値 510.3 (M + 1)。

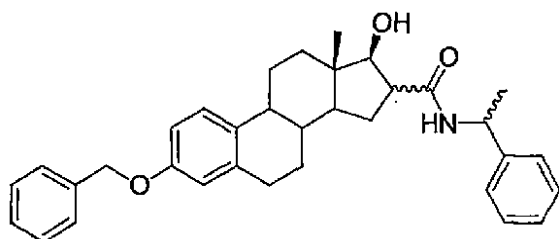
10

【0671】

(3 - ベンジルオキシ - 17 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペント[ a ]フェナントレン - 16 - カルボン酸 (1 - フェニル - エチル) - アミド (JAC01185 - 4B、STX816))

【0672】

【化 1 4 3 - 1】



20

方法B、工程2。収率 = 24%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0673】

【化 1 4 3 - 2】

$\delta$  0.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.20-1.60 (m, 10H); 1.87 (m, 3H); 2.10-2.38 (m, 3H); 2.53 (ddd,  $J = 11.0, 8.1, 3.3$  Hz, 1H, CHCO); 2.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.81 (dd,  $J = 8.1, 5.1$  Hz, 1H, CHO); 5.00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 5.12 (m, 1H, CHPh); 6.20 (m, 1H, NH); 6.69 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.75 (dd,  $J = 8.6, 2.6$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.12 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.20-7.50 (m, 10H);

30

、MS (FAB<sup>+</sup>) 計算値 509.3、実測値 510.3 (M + 1)。

この第二の異性体は、STX815と同じ反応から単離された。

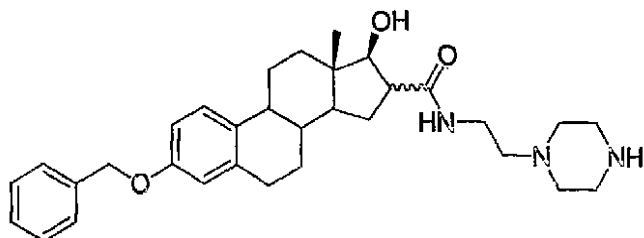
【0674】

(3 - ベンジルオキシ - 17 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペント[ a ]フェナントレン - 16 - カルボン酸 (2 - ピペラジン - 1 - イル - エチル) - アミド (JAC01185 - 2、STX817))

40

【0675】

【化 1 4 3 - 3】

方法 B、工程 2。収率 = 73%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0676】

10

【化 1 4 3 - 4】

δ 0.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.20-1.60 (m, 6H); 1.80-2.05 (m, 2H); 2.10-2.60 (m, 11H); 2.75-2.95 (m, 6H); 3.10-3.40 (m, 1H); 3.55-3.70 (m, 2H); 5.00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 6.01 (b s, 1H, NH); 6.69 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.75 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.30-7.35 (m, 10H);

、MS (FAB<sup>+</sup>) 計算値 517.3、実測値 518.4 (M + 1)。

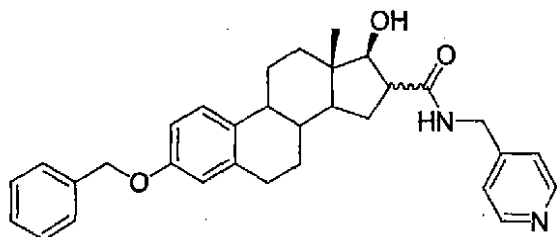
【0677】

(3 - ベンジルオキシ - 17 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 16 - カルボン酸 (ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド (JAC01191-1、STX818))

20

【0678】

【化 1 4 4 - 1】



30

方法 B、工程 2。収率 = 92%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0679】

【化 1 4 4 - 2】

δ 0.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.20-1.65 (m, 7H); 1.80-1.95 (m, 2H); 2.15-2.40 (m, 3H); 2.64 (ddd, *J* = 12.4, 8.4, 3.6 Hz, 1H, CHCO); 2.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CHO); 4.35-4.60 (dAB, *J* = 16.1, 8.4, 6.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>); 5.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 6.44 (m, 1H, NH); 6.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.75 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.15-7.45 (m, 8H); 8.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>5</sub>);

40

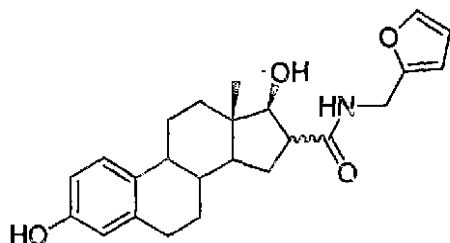
、MS (FAB<sup>+</sup>) 計算値 496.3、実測値 497.3 (M + 1)。

【0680】

(3、17 - ジヒドロキシ - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 16 - カルボン酸 (フラン - 2 - イルメチル) - アミド (JAC01081B、STX679))

【0681】

## 【化 1 4 5 - 1】



方法 A、工程 2。EtOAc / ヘキサン (50 : 50) を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーによって、褐色のオイルを精製し、黄色の固形として 3 mg の STX 679 (2 工程で 3.6%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0682】

【化 1 4 5 - 2】

$\delta$  0.82 (s, 2.49H, CH<sub>3</sub>); 0.84 (s, 0.51H, CH<sub>3</sub>); 1.08-1.60 (m, 6H); 1.80 (m, 2H); 2.20 (m, 2H); 2.30 (m, 1H); 2.58 (m, 1H, CHCO); 2.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.74 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 0.83H, CHO); 3.80 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 0.17H, CHO); 4.41 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6.15 (dd,  $J$  = 3.2, 1.7 Hz, 1H, フラン H<sub>3</sub>); 6.25 (m, 1H, フラン H<sub>4</sub>); 6.50 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.55 (dd,  $J$  = 8.4, 2.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.04 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.28 (dd,  $J$  = 2.0; 1.0 Hz, 1H, フラン H<sub>5</sub>);

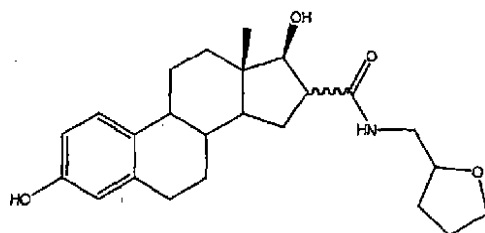
、MS (FAB<sup>+</sup>) 計算値 395.21、実測値 396.18 (M + 1)、純度 98%。

【0683】

(3、17 - ジヒドロキシ - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 16 - カルボン酸 (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - アミド (JAC01171 - 3、STX 779))

【0684】

【化 1 4 6 - 1】



方法 B、工程 3。収率 = 12%。白色の固体。<sup>1</sup>H NMR (MeOH - d<sub>3</sub>、270 MHz)

【0685】

【化 1 4 6 - 2】

$\delta$  0.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.26-1.45 (m, 6H); 1.50-1.70 (m, 3H); 1.80-2.00 (m, 6H); 2.15 (m, 1H); 2.30 (m, 1H); 2.60 (ddd,  $J$  = 11.4, 8.1, 3.7 Hz, 1H, CHCO); 2.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.70-3.95 (m, 3H); 3.98 (m, 1H); 6.45 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.52 (dd,  $J$  = 8.4, 2.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.06 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>);

、MS (APCI<sup>+</sup>) 計算値 399.53、実測値 401.34 (M + 2)、純度 99%

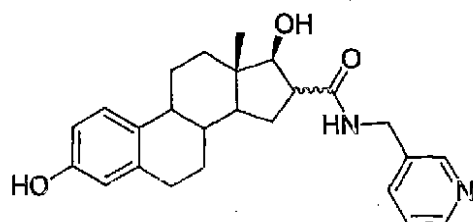
。

【 0 6 8 6 】

( 3、17 - ジヒドロキシ - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 16 - カルボン酸 ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミド ( J A C 0 1 1 8 1 - 2、S T X 7 9 8 ) )

【 0 6 8 7 】

【 化 1 4 7 - 1 】



10

方法 B、工程 3。収率 = 36%。<sup>1</sup>H NMR ( 270 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> )

【 0 6 8 8 】

【 化 1 4 7 - 2 】

δ 0.69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.10-

1.40 (m, 7H); 1.45-1.60 (m, 2H); 1.60-1.85 (m, 4H); 2.20 (m, 2H); 2.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 2.86 (m, 2H); 3.65 (m, 1H); 4.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H); 4.80-5.05 (m, 1H); 6.41 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 6.48 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.33 (m, 0.5H); 7.62 (m, 1H); 8.26 (m, 0.5H); 8.42 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H); 8.47 (m, 1H); 9.00 (bs, 1H, フェノール).

20

、MS ( A P C I + ) 計算値 406.5、実測値 408.3 ( M + 2 )、純度 100%。

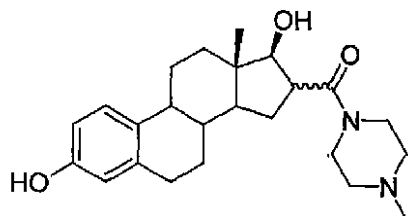
【 0 6 8 9 】

( 3、17 - ジヒドロキシ - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 16 - イル ) - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - メタノン ( J A C 0 1 1 8 1 - 3、S T X 7 9 9 ) )

30

【 0 6 9 0 】

【 化 1 4 8 - 1 】



40

方法 B、工程 3。収率 = 58%。<sup>1</sup>H NMR ( 270 MHz、CDCl<sub>3</sub> )

【 0 6 9 1 】

【 化 1 4 8 - 2 】

δ 0.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.26-

1.55 (m, 6H); 1.65-1.85 (m, 3H); 1.89 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.30 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.40 (m, 4H); 2.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 2.88 (m, 1H, CHCO); 3.40-3.80 (m, 4H); 4.17 (d, J = 7.7 Hz, CHO); 6.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.61 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>).

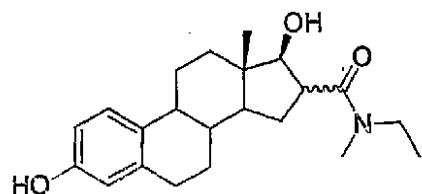
50

、MS (APCI<sup>+</sup>) 計算値 398.5、実測値 400.3 (M+2)、純度 100%。  
【0692】

(3、17 - ジヒドロキシ - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 16 - カルボン酸エチル - メチル - アミド (JAC01181-4、STX800))

【0693】

【化149-1】



10

方法B、工程3。収率 = 75%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)

【0694】

【化149-2】

δ 0.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.98

(t, J = 6.8 Hz, 1.5H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.07 (t, J = 7.0 Hz, 1.5H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.10-1.30 (m, 6H); 1.45-1.85 (m, 4H); 2.05 (m, 1H); 2.20 (m, 1H); 2.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 2.79 (s, 1.5H, NCH<sub>3</sub>); 2.88 (m, 1H, CHCO); 2.96 (s, 1.5H, NCH<sub>3</sub>); 3.30-3.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.78 (dd, J = 12.8, 7.0 Hz, 1H); 4.76 (t, J = 5.3 Hz, NH); 6.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.47 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 8.99 (s, 1H, フェノール).

20

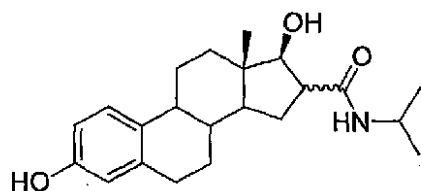
、MS (APCI<sup>+</sup>) 計算値 357.5、実測値 359.3 (M+2)、純度 100%。  
【0695】

(3 -、17 - ジヒドロキシ - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 16 - カルボン酸イソプロピルアミド

(JAC01181-5、STX801))

【0696】

【化150-1】



40

方法B、工程3。収率 = 50%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0697】

【化150-2】

δ 0.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.14 (d, J

= 6.6 Hz, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1.20-1.60 (m, 6H); 1.84 (m, 2H); 2.09-2.20 (m, 2H); 2.22-2.34 (m, 1H); 2.48 (ddd, J = 12.1, 8.4, 4.0 Hz, 1H, CHCO); 2.77 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 4.09 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 5.73 (app. d, J = 7.3 Hz, 1H, NH); 6.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.61 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>).

50

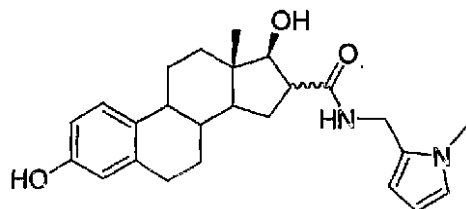
、MS (APCI<sup>+</sup>) 計算値 357.5、実測値 359.2 (M+2)、純度 100%。

【0698】

(3、17-ジヒドロキシ-13-メチル-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-16-カルボン酸(1-メチル-1H-ピロール-2-イルメチル)-アミド(JAC01181-6、STX802))

【0699】

【化151-1】



10

方法B、工程3。収率 = 45%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0700】

【化151-2】

δ 0.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.20-

1.65 (m, 8H); 1.80-1.92 (m, 3H); 2.10-2.20 (m, 2H); 2.25 (m, 1H); 2.50 (ddd, J = 11.7, 8.4, 4.0 Hz, 1H, CHCO); 2.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.57 (s, 3H); 3.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CHO); 4.44 (t, J = 5.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N); 5.99 (t, J = 5.1 Hz, 1H, NH); 6.05 (m, 2H); 6.54 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.57-6.64 (m, 2H); 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>).

20

、MS (APCI<sup>+</sup>) 計算値 408.5、実測値 408.3 (M+), 410.3 (M+2)、純度 100%。

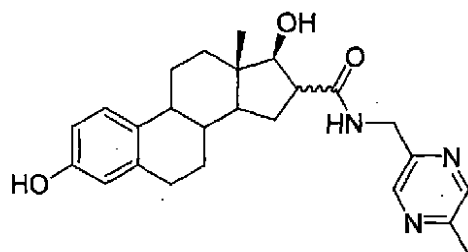
【0701】

(3、17-ジヒドロキシ-13-メチル-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-16-カルボン酸(5-メチル-ピラジン-2-イルメチル)-アミド(JAC01181-7、STX803))

30

【0702】

【化152-1】



40

方法B、工程3。収率 = 26%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0703】



【化 1 5 2 - 2】

$\delta$  0.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.20-1.65 (m, 8H); 1.75-1.95 (m, 2H); 2.05-2.40 (m, 3H); 2.54 (s, 3H, HarCH<sub>3</sub>); 2.64 (m, 1H, CHCO); 2.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.77 (d,  $J$  = 8.4 Hz, CHO); 4.40-4.80 (ddAB,  $J$  = 16.5, 7.0, 5.1 Hz, NCH<sub>2</sub>); 6.54 (app. s, 1H, H<sub>4</sub>); 6.60 (dd,  $J$  = 8.4, 2.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 6.72 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H, NH); 7.10 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 8.36 (s, 1H); 8.48 (s, 1H).

、MS (APCI<sup>+</sup>) 計算値 421.54、実測値 423.3 (M + 2)、純度 100 %。

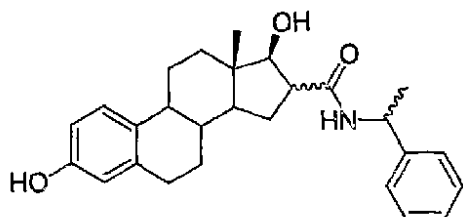
10

【0704】

(3、17 - ジヒドロキシ - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 16 - カルボン酸 (1 - フェニル - エチル) - アミド (JAC01193 - 3、STX844))

【0705】

【化 1 5 3 - 1】



20

[出発物質は、STX815であった]。方法B、工程3。収率 = 7.3 %。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>)

【0706】

【化 1 5 3 - 2】

$\delta$  0.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.10-1.38 (m, 9H); 1.65-1.85 (m, 3H); 2.05 (m, 1H); 2.20 (m, 1H); 2.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>6</sup>); 3.60 (m, 1H, CHCO); 4.80-5.00 (m, 2H); 6.41 (app. s, 1H, H<sub>4</sub>); 6.48 (dd,  $J$  = 8.1, 2.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7.02 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.20 (m, 1H); 7.25-7.40 (m, 5H); 8.03 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, NH); 8.97 (s, 1H, OH);

30

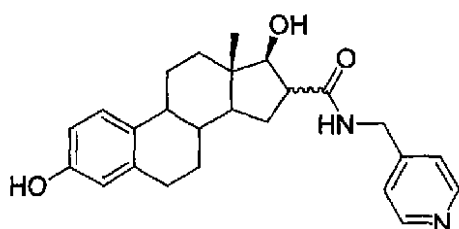
、MS (APCI<sup>+</sup>) 計算値 419.25、実測値 420.42、純度 98 %。

【0707】

(3、17 - ジヒドロキシ - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 16 - カルボン酸 (ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド (JAC001193 - 5、STX845))

【0708】

【化 1 5 4 - 1】



40

方法B、工程3。収率 = 17 %。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>)

50

【 0 7 0 9 】

【 化 1 5 4 - 2 】

 $\delta$  0.60 (s, 0.86H, CH<sub>3</sub>);

0.63 (s, 2.14H, CH<sub>3</sub>); 1.10-1.25 (m, 5H); 1.35-1.80 (m, 4H); 2.02 (m, 1H); 2.13 (m, 1H);  
 2.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>8</sup>); 2.81 (m, 1H); 3.60 (dd,  $J = 8.1, 4.4$  Hz, 1H, CHO); 4.10-4.30 (dAB,  $J = 16.1, 6.2$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>); 4.76 (d,  $J = 5.9$  Hz, 0.29H, CHO); 4.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 0.71H, CHO); 6.33 (app. s, 1H, H<sub>4</sub>); 6.40 (app. d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7.16 (app. d,  $J = 5.5$  Hz, 2H); 8.22 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H, NH); 8.39 (dd,  $J = 4.7, 1.4$  Hz, 2H); 8.92 (s, 1H, OH);

10

、MS (APCI<sup>+</sup>) 計算値 406.2、実測値 407.3 (M + 1)、純度 96%。

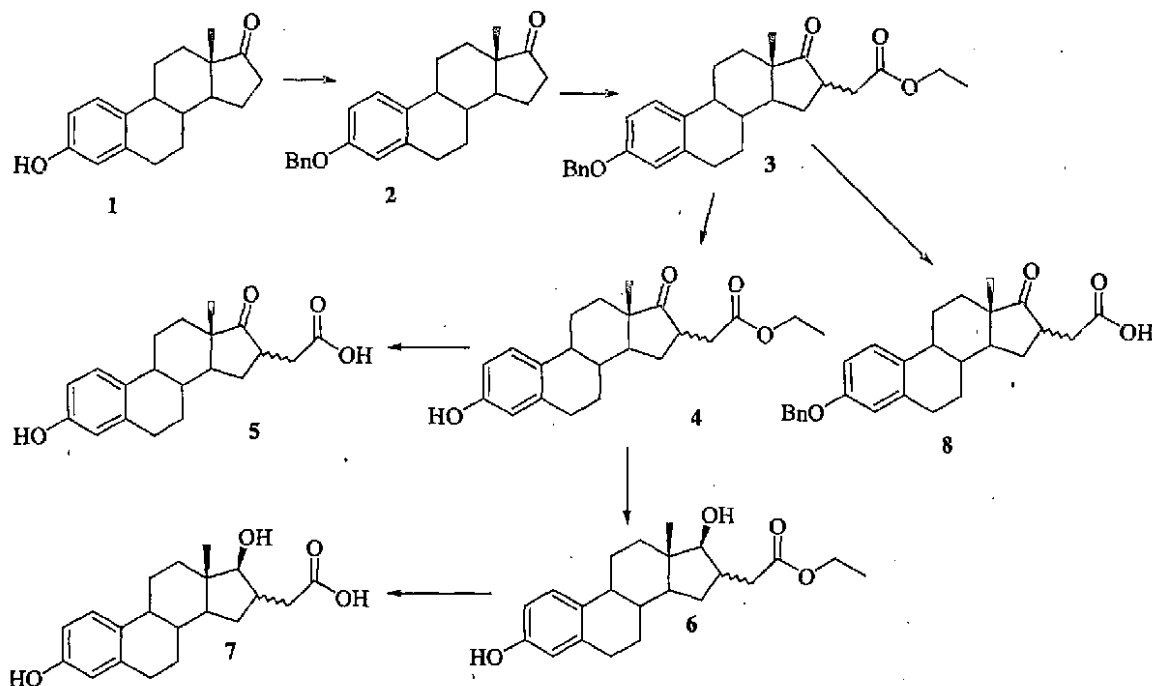
【 0 7 1 0 】

(セクション 3)

(スキーム 1 エストロンからの共通中間体酸 (5 および 7) の合成)

【 0 7 1 1 】

【 化 1 5 5 - 1 】



20

30

(実験法)

一般的な方法。特に明記しない限り、乾燥器で乾燥したガラス器具中でHPLC品位の溶媒を用いて、すべての反応を行なった。フラッシュ真空システムによるArgonaut充填カラム(フラッシュカラムクロマトグラフィー)を用いて、化合物の精製を行なった。キーゼルゲル60 F<sub>254</sub>プレート(メルク)上で、薄層クロマトグラフィー(TLC)を行なった。Jeol 270 MHz NMR分光計またはBruker 400 MHz NMR分光計を用いて、重水素化溶媒を内部基準として<sup>1</sup>H NMRを測定した。MicromassプラットフォームLCZ(ES<sup>+</sup>、APCI<sup>+</sup>)またはFabのどちらかで低分解能質量スペクトルデータを得た。高分解能質量は、FAB法を用いて求めた。Symmetry(R)C<sub>18</sub>カラムを有するWaters Alliance-HT-2790システムを用いて、メタノール中10%の水を溶離液とするHPLCスペクトルによって純度を決定した。掲げたR<sub>T</sub>値はこれらの条件でのものである。

40

【 0 7 1 2 】

50

( 2 - ベンジルエストロン 2 ( H D S 0 1 - 0 8 2 ) )

窒素下で、T H F ( 1 8 0 m l ) 中の 3 - ヒドロキシエストロン ( 1 0 . 0 0 g、0 . 0 3 6 モル ) の溶液に、水素化ナトリウム ( 1 . 0 5 6 g、0 . 0 4 4 モル ) を少しずつ加え、室温で 3 0 分間攪拌した。室温で臭化ベンジル ( 7 . 5 2 g、0 . 0 4 4 モル ) を加え、反応混合物を一夜還流した。t l c ( 酢酸エチル : ヘキサン、3 : 7 ) によって反応の完結をモニターした。粗製混合物を室温に冷却し、水の添加 ( 滴下 ) によって終了させた。有機相を D C M ( 2 × 1 0 0 m l )、次いで酢酸エチル ( 2 × 1 0 0 m l ) で抽出し、合せた有機抽出液を脱水し、減圧で濃縮して無色の固体を得た。粗製の固体を 5 % の E t O A c を含む E t O H に溶解し、冷蔵庫の中に置いて目的生成物 2 ( 1 0 . 7 1 1 g、8 2 % ) を結晶性の無色の固体として得た。分析データについては J A C 0 1 - 0 0 2

10

【 0 7 1 3 】

( 3 - ベンジルオキシ - 1 6 - メチレンエストロンカルボン酸 エチルエステル 3 ( H D S 0 1 - 0 8 6 および H D S 0 1 - 1 2 6 ) )

0 で、T H F ( 2 0 m l ) 中のリチウムジイソプロピルアミド ( ヘプタン、T H F およびエチルベンゼン中 1 . 8 M 溶液、5 . 6 6 m l ) の溶液に、T H F ( 3 0 m l ) 中のエストロンベンジルエーテル 2 ( 3 . 9 0 g、1 0 . 8 ミリモル ) の溶液を加えた。反応混合物を 0 で約 1 5 分間攪拌し、- 4 5 に冷却した。T H F ( 1 0 . 0 m l ) 中のプロモ酢酸エチル ( 5 . 3 4 4 g、3 2 ミリモル ) の溶液を 1 0 分間かけて滴下して加え、- 4 5 で 8 時間および室温で一夜攪拌した。t l c で反応をモニターした。粗反応混合物を飽和 N H <sub>4</sub> C l で反応停止させ、D C M ( 2 × 1 0 0 m l ) 中に生成物を抽出して脱水し、減圧で濃縮して黄色のオイル状生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー ( S i O <sub>2</sub>、酢酸エチルヘキサングラジエント溶出 ) によって粗生成物を精製し、目的生成物 3 ( 4 . 9 1 g、7 0 %、ジアステレオマーの混合物 ) を微黄色の固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> )

20

【 0 7 1 4 】

【 化 1 5 5 - 2 】

δ 0.928 および 1.002 ( 2 x s, 各々

3H, Me), 1.295 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41-1.61 (m, 6H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.93-2.03 (m, 3H), 2.26-2.30 ( 幅広 m, 1H), 2.38-2.41 (dd, J = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 2.42-2.55 (m, 1H), 2.76-2.81 (dAB, J = 16.0, 3.90 Hz, 1H), 2.88-2.92 ( 幅広 m, 2H), 2.98-3.53 (m, 1H), 4.17-4.19 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.04 (s, 1H, ベンジル ), 6.74-6.75 (app d, 1H, 芳香族 ), 6.79-6.82 (2 x d, J = 2.7 Hz each, 1H, 芳香族 ) 7.332-7.456 (m, 6H);

30

、L C M S [ ( M + 2 ) <sup>+</sup> = 4 4 8 ]、( M + H <sub>2</sub> O ) = 4 6 5、H P L C ( 9 9 %、R<sub>t</sub> = 6 . 1 1 )

( 3 - ヒドロキシ - 1 6 - メチレンエストロンカルボン酸 エチルエステル 4 ( S T X 5 7 3、H D S 0 1 - 0 9 0 ) )

3 - ベンジルオキシ - 1 6 - メチレンカルボン酸エチルエステル 3 ( 1 . 5 0 g、3 . 3 6 ミリモル ) の溶液を E t O H ( 1 5 m l ) に溶解し、この混合物を約 2 0 分間脱気した後、風船の水素下、室温で 4 8 時間脱ベンジル化を行なった。t l c ( E t O A c : ヘキサン、3 : 7 ) を用いて、反応の完結をモニターした。セライトの充填層を通して粗反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して粘着性の白色の固体を得た。次に、この固体をカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン中 5 ~ 2 0 % 酢酸エチル ) によって精製し、脱ベンジル化生成物 4 ( 0 . 8 2 8 g、7 0 %、2 つのジアステレオマーの 3 : 1 混合物 ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) [ 1 3 - 位の M e シグナルを用いて、主異性体対副異性体の化学シフト比約 3 : 1 を決定した ]

40

【 0 7 1 5 】

## 【化 1 5 5 - 3】

δ 0.916 および

0.988 ( 多い方の異性体 ) [2 x s, 3H, 2 x Me], 1.27-1.29 (t, 積分すると3Hを超える,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.40-1.60 (m, 6H), 1.75-1.80 (m, 1H), 1.92-2.23 (m, 6H), 2.28-2.35 (dAB,  $J = 16.4$  および  $10.1$  Hz, 1H), 2.36-2.39 (m, 1H), 2.47-2.54 (dAB,  $J = 18.7$ , 8.5 Hz, 1H, 少ない方の異性体), 2.74-2.79 (dd,  $J = 3.9, 4.2$  Hz, 1H), 2.85-2.88 (m, 2H), 2.99-3.02 (m, 1H), 4.15-4.17 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.63 (1H, OH), 6.57-6.58 (appd, 1H, 芳香族), 6.62-6.65 (dd,  $J = 8.5, 2.7$  Hz, 1H), 7.13-7.16 (dd,  $J = 8.5, 3.9$  Hz, 1H);

10

、質量 (FAB) (M + 1)<sup>+</sup> = 357、高精度質量 (FAB<sup>+</sup>) 計算値 357.2065、実測値 357.2054、HPLC (99%、R<sub>t</sub> = 2.01)。

## 【0716】

(3-ヒドロキシ-17-ヒドロキシ-16-メチレンエストロンカルボン酸 エチルエステル 6 (STX574、HDS01-094))

MeOH (15 ml) 中の 3-ヒドロキシ-16-メチレンカルボン酸エチルエステル 4 (1.20 g、3.3 ミリモル) の溶液を 0 に冷却して、NaBH<sub>4</sub> (0.191 g、5.0 ミリモル) を 15 分間かけて加えた。反応混合物を室温に戻し、一夜攪拌した。tlc (EtOAc : ヘキサン、1 : 1) で反応をモニターした。粗製混合物を水で反応停止させ、酢酸エチルおよびDCMで水層を抽出した。合せた有機相を飽和NaClで洗浄し、脱水して濃縮し、白色の固体を得た。次に、この固体をDCMおよびヘキサンで再結晶して純粋な化合物 6 (0.791 g、71%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) [13-位のMeシグナルを用いて、主異性体対副異性体の化学シフト比約 3 : 1 を決定した]

20

## 【0717】

## 【化 1 5 5 - 4】

δ 0.784 および 0.852

( 多い方の異性体 ) [2 x s, 各 3H, 2 x Me], 1.280 (t,  $J = 7.4$  Hz, 積分すると3Hを超える, CH<sub>3</sub>), 1.30-1.48 (m, 6H), 1.71-1.88 (m, 3H), 1.96-2.05 (1H, m), 2.24-2.56 (m, 4H), 2.54-2.56 (dd,  $J = 7.4, 2.3$  Hz, 約 1.5H), 2.79-2.83 (m, 3H), 3.01-3.02 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 3.37-3.40 (dd,  $J = 7.4, 3.5$  Hz, 1H), 4.13-4.18 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.65-4.70 (幅広 2 x s, 1H), 6.55-6.56 (appd, 1H, 芳香族), 6.61-6.64 (dd,  $J = 8.5, 2.7$  Hz, 1H, 芳香族), 7.14-7.16 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, 芳香族);

30

、(FAB) (M + 1)<sup>+</sup> = 359、高精度質量 (FAB<sup>+</sup>) 計算値 359.2222、実測値 357.2220、HPLC (99%、R<sub>t</sub> = 1.89)。

## 【0718】

(3-ヒドロキシ-17-ヒドロキシ-16-メチレンエストロンカルボン酸 7 (STX603、HDS01-096))

40

封管中でTHF : MeOH : H<sub>2</sub>O (1 : 1 : 0.5、10 ml) の混合物中に、エチルエステル 6 (0.780 g、2.1 ミリモル) を溶解して、NaOH (0.43 g、10.5 ミリモル) を加えた。この混合物を 80 に一夜加熱した。tlc (EtOAc : ヘキサン、1 : 1) で反応をモニターした。粗製混合物を pH = 3 ~ 4 の酸性にし、EtOAc および DCM で抽出した。合せた有機相を脱水 (MgSO<sub>4</sub>) し、濃縮して白色の固体を得た。この固体を MeOH および ヘキサン で再結晶し、純粋な酸 7 (0.700 g、101%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-SO [13-位のMeシグナルを用いて、主異性体対副異性体の化学シフト比約 3 : 1 を決定した]

## 【0719】

## 【化 1 5 5 - 5】

$\delta$  0.649 および 0.688 (2 x s, 3H, 2 x CH<sub>3</sub>) 1.148-1.308 (m, 8H), 1.47-1.56 (q,  $J = 12.4$ , 1H), 1.90-2.19 (m, 6H), 2.65-2.68 (m, 約 3H), 3.15-3.16 (幅広 m, 1H), 4.673-4.682 (幅広 d, 1H) 6.40-6.41 (appd, 1H, 芳香族), 6.47-6.49 (dd,  $J = 8.2, 2.3$  Hz, 1H, 芳香族), 7.01-7.03 (d,  $J = 8.5$  Hz, 芳香族), 8.98 (s, 1H), 11.9 (幅広 s, 1H); (FAB) (M)<sup>+</sup> = 330;

、高精度質量 (FAB<sup>+</sup>) 計算値 330.1831、実測値 330.1832、HPLC ( $> 95\%$ 、 $R_t = 2.21$ )。

10

## 【0720】

(3-ヒドロキシ-17-オキソ-16-メチレンエストロンカルボン酸 5 (STX 604、HDS 01-098))

化合物 7 で概要を説明した手順を用いて、3-ヒドロキシ-16-メチレンカルボン酸エチルエステル 4 (1.00 g、2.8 ミリモル)、NaOH (0.56 g、1.4 ミリモル) および THF : MeOH : H<sub>2</sub>O (1 : 1 : 0.5、10 ml) の反応を行なった。再結晶後、生成物 5 (0.940 g、102%) を白色の固体として単離した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub> - SO) [13-位の Me シグナルを用いて、主異性体対副異性体の化学シフト比約 3 : 1 を決定した]

## 【0721】

20

## 【化 1 5 5 - 6】

$\delta$  0.786 [多い方の異性体] および 0.896 (2 x s, 各々 3H, 2 x Me), 1.31-1.52 (幅広 m, 8H), 1.74-1.77 (m, 1H), 1.88-1.91 (m, 1.5H), 2.16-2.22 (m, 3H), 2.27-2.33 (m, 3H), 2.48-2.49 (2 x d,  $J = 195$  Hz, 1H), 2.72-2.74 (m, 2.5H), 6.43 6.44 (appd, 1H, 芳香族), 6.48-6.51 (d,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 芳香族), 7.02-7.04 (d,  $J = 8.5$  Hz, 芳香族), 9.0 (幅広 s, 1H); (FAB) (M+1)<sup>+</sup> = 329;

、高精度質量 (FAB<sup>+</sup>) 計算値 329.1752、実測値 330.1751、HPLC ( $> 95\%$ 、 $R_t = 2.60$ )。

30

## 【0722】

(3-ヒドロキシ-17-オキソ-16-メチレンエストロンカルボン酸 8 (STX 666、HDS 01-109))

化合物 7 で概要を説明した手順を用いて、3-ベンジルオキシ-16-メチレンカルボン酸エチルエステル 3 (1.714 g、3.8 ミリモル)、NaOH (1.537 g、38.4 ミリモル) および THF : MeOH : H<sub>2</sub>O (1 : 1 : 0.5、10 ml) の反応を実行した。再結晶後、生成物 8 (1.114 g、90%) を白色の固体として単離した。特性シグナル <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub> - SO)

## 【0723】

## 【化 1 5 5 - 7】

40

 $\delta$ 

0.81, 0.84 (2 x s, CH<sub>3</sub>), 1.36-1.91 (m, 6H), 2.19-2.25 (m, 2H), 2.33-2.37 (dd,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 2.59-2.63 (2 x d, 各  $J = .2$  Hz, 0.5 H), 2.81-2.83 (m, 2H), 5.06 (s, 2H, ベンジル), 6.72 (appd, 1H, 芳香族), 6.73-6.77 (dd,  $J = 8.5$  および 5.8 Hz, 1H, 芳香族), 7.17-7.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, 芳香族), 7.31-7.44 (5H, 芳香族); LCMS [(M)<sup>+</sup> = 417]; (FAB) (M+1)<sup>+</sup> = 418;

、高精度質量 (FAB<sup>+</sup>) 計算値 418.2099、実測値 418.2148、HPLC (99%、 $R_t = 1.89$ )。

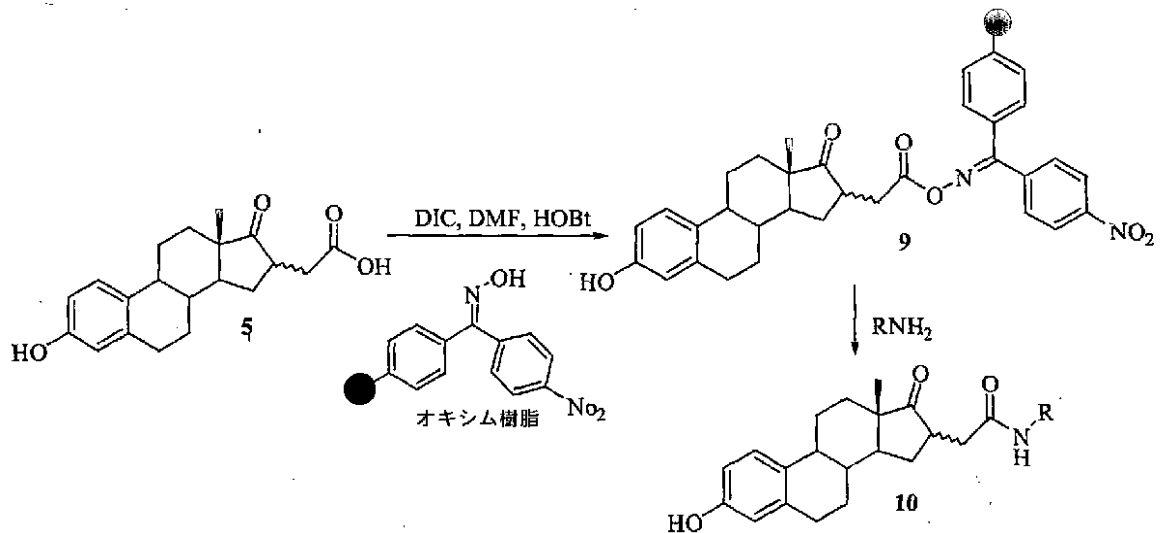
50

【 0 7 2 4 】

( スキーム 2 固体担体上でのアミド類の合成 方法 A )

【 0 7 2 5 】

【 化 1 5 6 】



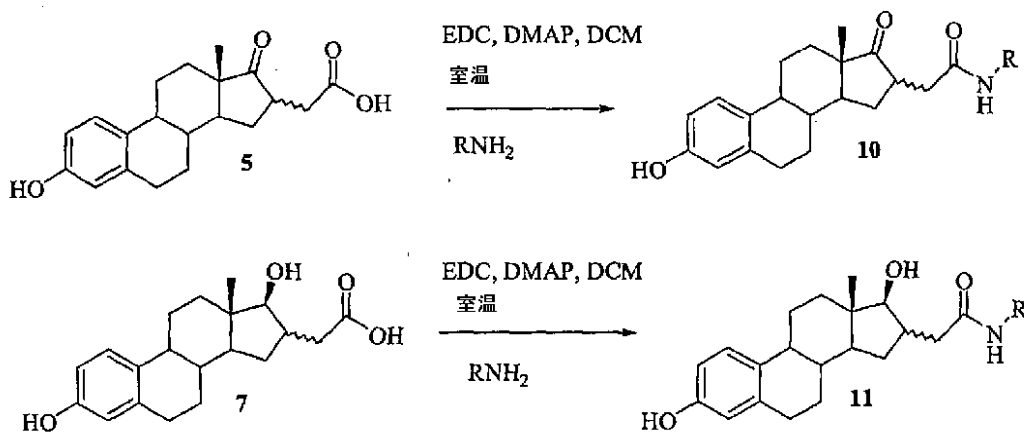
10

( スキーム 3 溶液相中でのアミド類の並列合成 方法 B )

【 0 7 2 6 】

20

【 化 1 5 7 】



30

( 樹脂結合中間体 9 ( HDS01-104 ) の合成 )

前記オキシム樹脂 ( 0.500 g、担持比 1.06 ミリモル / g ) をできるだけ少量の DMF ( 7 ml ) 中で膨潤させ、エストロンカルボン酸 5 ( STX604 ) [ 0.521 g、5.3 ミリモル )、続いてジイソプロピルカルボジイミド [ DIC ] ( 0.667 g、5.3 ミリモル ) およびヒドロキシベンゾトリアゾール [ HOBt ] ( 0.715 g、5.3 ミリモル ) を加えた。フラスコシェーカーを用いて、N<sub>2</sub> 下で、反応混合物を約 72 時間振とうした。72 時間後に得られた黄色の反応混合物をろ過して、DCM、DMF、MeOH ( 各溶媒で 3 サイクル )、最後に MeOH ( 5 回 ) で洗浄し、減圧で乾燥して樹脂結合中間体 8 を黄色のビーズとして得た。IR ( cm<sup>-1</sup> ) 1662 ( C=O )、1739 ( CO-O-N= )、3502 ( OH )。

40

【 0 7 2 7 】

( エストロン - アミドの並列合成 方法 A )

Radleys GreenHouse Synthesiser 内のガラス管の中で、N<sub>2</sub> 下、樹脂に結合したエストロン中間体 9 ( 0.100 g、0.106 ミリモル ) を無水 DCM ( 3.0 ml ) に懸濁させ、対応するアミン ( 5 モル当量 ) を加えて、N<sub>2</sub> 下 40 °C で 72 時間加熱した。反応混合物をろ過し、Genevac を用いてる液を濃縮し

50

、微黄色の固体を得た。DCM:MeOH(グラジエント溶出、DCM中2%MeOHで始める)によるフラッシュ真空システムおよび充填カラム(5gまたは10g)を用いて粗化合物を精製し、純化合物(平均回収量は14mg/100mg樹脂結合中間体)を得た。

#### 【0728】

(16-メチレンエストロン-アミドの並列合成 方法B)

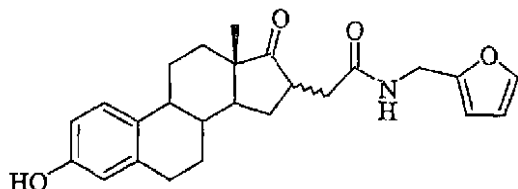
Radleys GreenHouse Parallel Synthesiser 内のガラス管の中で、DCM(1.0ml)中にカルボン酸5(0.050g、0.15ミリモル)または7(0.050g、0.15ミリモル)を懸濁させ、DCM(1.0ml)中のEDC(0.043g、0.227ミリモル)、DMAP(触媒量、5mgおよびEt<sub>3</sub>N(0.100ml)の溶液を加えた。反応混合物を約30分間攪拌し、DCM(1.0ml)中の対応するアミン(5モル当量)を加えて一夜攪拌した。[各反応で用いたDCMの総体積は、3.0mlであった]。tlc(EtOAc:ヘキサン、2:7)で反応の完結をモニターした。前記Genevac中で粗混合物を濃縮し、DCM:MeOH(DCM中2%MeOHで始めるグラジエント溶出)によるFlash真空システムおよび充填カラム(5gまたは10g)を用いて精製し、純化合物を得た。

#### 【0729】

(3-ヒドロキシ-17-オキソ-16-メチレンエストロンカルボキシ-フルフリルアミド(STX672、HDS01-112-3)の合成)

#### 【0730】

#### 【化158-1】



方法B、収率=33%。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)

#### 【0731】

#### 【化158-2】

δ 0.908, 0.964, 1.021 (3 x s, 3 x Me), 1.39-1.59 (幅広 m, 6H), 1.94-1.97 (m, 2H), 2.23-2.37 (m, 2H), 2.82-2.87 (m, 1.5H) 4.28-4.44 (d, J = 5.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.23-6.24 (m, 2H, 芳香族), 6.57-6.65 (m, 2H, 芳香族), 7.10-7.12 (m, 1H, 芳香族), 6.34-6.35 (appd, 1H, 芳香族),

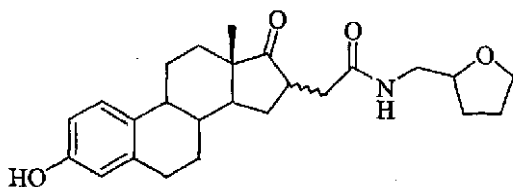
、LCMS[(M+)<sup>+</sup> = 407]、高精度質量(FAB<sup>+</sup>, M+1)計算値408.3172、実測値408.2174、HPLC(90%、R<sub>t</sub> = 1.47)。

#### 【0732】

(3-ヒドロキシ-17-オキソ-16-メチレンエストロンカルボキシ-テトラヒドロ-2-フリルアミド(STX671、HDS01-112-6)の合成)

#### 【0733】

#### 【化159-1】



10

20

30

40

50

方法 B、収率 = 40%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
 【0734】  
 【化159-2】

$\delta$  0.69, 0.73, 0.83, 0.87 および 0.87 (4 x s, それぞれ約3H, メチルシグナル), 1.2-1.55 (幅広 m, 7H), 1.74-1.94 (幅広 m, 4H), 2.08-2.29 (幅広 m, 2H), 2.29-2.78 (m, 3H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.50-3.92 (m, 2.5H), 6.15-6.57 (m, 3.5H, 芳香族), 6.79-7.08 (m, 1.5H, 芳香族);

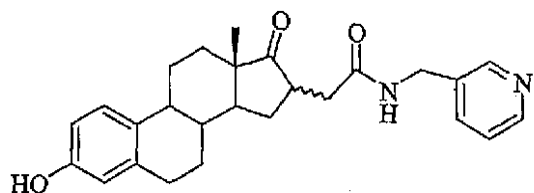
、LCMS [(M+1)<sup>+</sup> = 411]、高精度質量 (FAB<sup>+</sup>、M+1) 計算値 412.2487、実測値 408.2491、HPLC (90%、R<sub>t</sub> = 1.49)。

【0735】

(3-ヒドロキシ-17-オキソ-16-メチレンエストロンカルボキシ-3-ピリジルアミド (STX670、HDS01-112-2 および HDS01-168) の合成)

【0736】

【化160-1】



方法 B、収率 = 50%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-SO)、

【0737】

【化160-2】

0.778-0.883 (4 x s, 3H), 1.26-1.55 (m, 6.5H), 1.61-1.84 (m, 6H), 2.04-2.41 (m, 6H), 2.29-2.89 (m, 6H), 4.13-4.17 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.27-4.29 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.35-4.37 (d, J = 7.0 Hz, 0.5H), 4.48-4.52 (d, J = 15.2, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.04-6.50 (m, 3H, 芳香族), 6.9 (2 x d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.0 (d, J = 8.5 Hz, 0.5H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.63-7.65 および 7.73-7.75 (2 x d, 各 J = 8.2 Hz), 8.35-8.54 (m, 2H), 8.9 9.0 (2 x s, 2H);

、LCMS [(M+1)<sup>+</sup> = 419、(R<sub>t</sub> = 8.58)]、HPLC (100%、R<sub>t</sub> = 2.08)。

【0738】

(STX670の単一のジアステレオマーは、以下の分析データを示す)

融点 = 210 ~ 211、<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)、

【0739】

【化160-3】

0.86-0.88 (s, 3H, Me), 1.28-1.57 (幅広 m, 5H), 1.88-2.15 (幅広 m, 2H), 2.60-2.82 (幅広 m, 4H), 4.42 (s, 1H), 6.49-6.51 (appd, 1H, 芳香族), 6.54-6.55 (d, J = 2.47 Hz, 芳香族), 7.05-7.08 (d, J = 8.16 Hz, 1H, 芳香族), 7.39-7.44 (dd, J = 7.91 および 5.19 Hz, 1H, 芳香族), 7.80-7.83 (d, J = 7.91 Hz, 1H, 芳香族), 8.43-8.45 (appd, 1H, 芳香族), 8.51 (s, 1H, 芳香族) LCMS [(M+1)<sup>+</sup> = 419, R<sub>t</sub> = 6.70];

HPLC (100%、R<sub>t</sub> = 2.26)。

【0740】

10

20

30

40

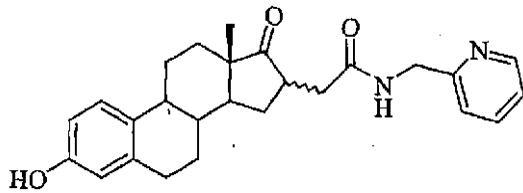
50



(3-ヒドロキシ-17-ヒドロキシ-16-メチレンエストロンカルボキシ-3-ピリジルアミド(STX669、HDS01-112-1)の合成)

【0741】

【化161-1】



10

方法B、収率 = 40%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

【0742】

【化161-2】

0.778-0.883 (4 x s, 3H), 1.26-1.55 (m, 6.5H), 1.61-1.84 (m, 6H), 2.04-2.41 (m, 6H), 2.29-2.89 (m, 6H), 4.13-4.17 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.27-4.29 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.35-4.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.5H), 4.48-4.52 (d, *J* = 15.2, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.04-6.50 (m, 3H, 芳香族), 6.9 (2 x d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.0 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.5H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.63-7.65 および 7.73-7.75 (2 x d, 各 *J* = 8.2 Hz), 8.35-8.54 (m, 2H), 8.9 9.0 (2 x s, 2H);

20

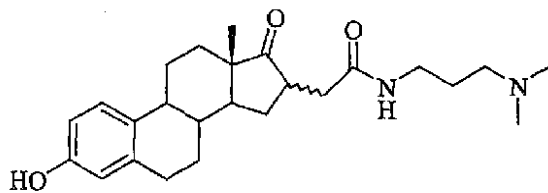
、LCMS [(M)<sup>+</sup> = 418]、高精度質量 (FAB<sup>+</sup>、M + 1) 計算値 419.2334、実測値 419.2349、HPLC (100%、R<sub>t</sub> = 1.83)。

【0743】

(3-ヒドロキシ-17-ヒドロキシ-16-メチレンエストロンカルボキシ-N,N-ジメチルプロピルアミド(STX688、HDS01-116-1)の合成)

【0744】

【化162-1】



30

方法A。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

【0745】

【化162-2】

δ 0.768 (多い方の異性体) および 0.90 (2 x s, 6H, 2 x Me), 1.2 - 1.61 (幅広 m, 8H), 1.71-1.99 (幅広 m, 5H), 2.25 and 2.93 (2 x s, 各々 6H, 2 x Me), 2.30-2.36 (m, 2H), 2.39-2.56 (m, 2H), 2.56-2.78 (幅広 m, 2H), 2.89-2.90 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.93-2.94 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.40-3.67 (m, 4H), 6.52 (appd, 1H, 芳香族), 6.54-6.56 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz), 7.04-7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 芳香族);

40

、LCMS [(M)<sup>+</sup> = 411 および (M + 1)<sup>+</sup> = 412]、HPLC (98%、R<sub>t</sub> = 1.51)。

【0746】

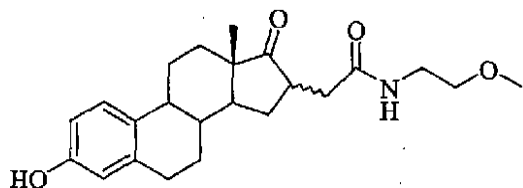
(3-ヒドロキシ-17-ヒドロキシ-16-メチレンエストロンカルボキシ-エチル

50

- メトキシアミド (STX 689、HDS 01-116-3) の合成)

【0747】

【化163-1】



10

方法 A.  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)

【0748】

【化163-2】

$\delta$  0.766, 0.852, 0.898 および 1.182 (Me シグナル, およそ), 1.210-1.475 (幅広 m, 8H), 1.57-2.30 (m, 13H), 2.50-2.82 (m, 5H), 3.27-3.39 (4 x s, OMe), 4.85-4.93 (幅広 s, 1H), 5.93-6.08 (2 x s, 2H), 6.50-6.55 (m, 1H, 芳香族), 6.55-6.57 (m, 1H, 芳香族), 7.05-7.07 (m, 1H, 芳香族);

、LCMS [(M+1)<sup>+</sup> = 386]、HPLC (99%、R<sub>t</sub> = 1.47)。

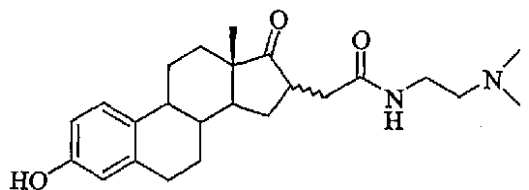
20

【0749】

(3-ヒドロキシ-17-ヒドロキシ-16-メチレンエストロンカルボキシ-エチル-メトキシアミド (HDS 01-100-2) の合成)

【0750】

【化164-1】



30

方法 B.  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)

【0751】

【化164-2】

$\delta$  0.768 (多い方の異性体) および 0.90 (2 x s, 6H, 2 x Me), 1.2-1.61 (幅広 m, 8H), 1.71-1.99 (幅広 m, 5H), 2.25 および 2.93 (2 x s, 6H), 2.30-2.36 (m, 2H), 2.39-2.56 (m, 2H), 2.56-2.78 (幅広 m, 2H), 2.89-2.90 (d, J = 3.1 Hz, 2.93-2.94 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.40-3.67 (m, 4H), 6.5 (appd, 1H, 芳香族), 6.54-6.56 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 7.04-7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 芳香族);

40

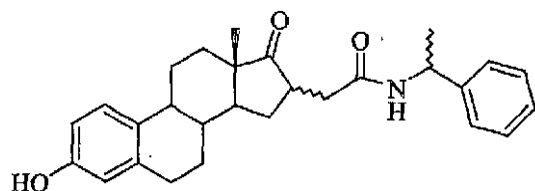
、FAB [(M+1)<sup>+</sup> = 399]、高精度質量 (FAB<sup>+</sup>、M+1) 計算値 399.2647、実測値 399.2672、HPLC (99%、R<sub>t</sub> = 1.51)。

【0752】

(3-ヒドロキシ-17-オキソ-16-メチレンエストロンカルボキシ-メチルベンジルアミド (STX 690、HDS 01-116-4) の合成)

【0753】

## 【化 1 6 5 - 1】



方法 A。この化合物は 4 つのジアステレオマーの混合物として存在する。 $^1\text{H}$  NMR の特性シグナル ( $\text{CDCl}_3$ )

10

【0 7 5 4】

## 【化 1 6 5 - 2】

$\delta$  0.69, 0.73, 0.88, 0.89 (4 x s, メチルシグナル), 1.41-1.44 (m, メチル), 2.76-2.78 (m, 2H), 5.01-5.06 (m, 1H, ベンジル), 6.50 (appd, 1H, 芳香族), 6.55-6.57 (幅広 d, 2H, 芳香族), 7.03-7.06 (m, 1H, 芳香族), 7.17-7.29 (m, 芳香族);

、LCMS [ $(\text{M} + 1)^+ = 432$ ]、HPLC (99%、 $R_t = 1.51$ )。

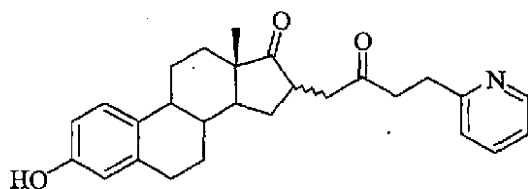
【0 7 5 5】

(3 - ヒドロキシ - 17 - オキソ - 16 - メチレンエストロンカルボキシ - 2 - エチルピリジルアミド (STX691、HDS01-116-5) の合成)

20

【0 7 5 6】

## 【化 1 6 6 - 1】



方法 A。 $^1\text{H}$  NMR の特性シグナル ( $\text{CDCl}_3$ )

30

【0 7 5 7】

## 【化 1 6 6 - 2】

$\delta$  0.75, 0.80 および 0.92 および 1.0 (3 x Me シグナル), 1.20-2.84 (幅広 m, 約 14 H), 3.0-3.03 (m, 2H), 3.36-3.62 (m, 0.5H), 3.64-3.69 (m, 2H), 6.57-6.59 (m, 1H, 芳香族), 6.63-6.64 および 6.65-6.66 (d, 各  $J = 2.7$  Hz, 1H, 芳香族), 6.72-6.75 (m, 0.5H), 7.09-7.30 (m, 4.5H, 芳香族), 7.64-7.68 (m, 2H, 芳香族), 8.40 - 8.42 (m, 0.5H, 芳香族), 8.52-8.53 (m, 1H, 芳香族);

、LCMS [ $(\text{M} + 1)^+ = 433$  および  $(\text{M} - \text{OH})^+ = 415$ ]、FAB [ $(\text{M} + 1)^+ = 433$ ], HPLC (99%、 $R_t = 1.51$ )。

40

【0 7 5 8】

(3 - ヒドロキシ - 17 - ヒドロキシ - 16 - メチレンエストロンカルボキシ - テトラヒドロ - 2 - フリルアミド (STX668、HDS01-110-6) の合成)

【0 7 5 9】

The chemical structure shows a steroid nucleus with a 4-hydroxyphenyl group at C-3 and a 3-hydroxy-5-oxo-4-penten-2-yl side chain at C-17. The side chain is connected to the steroid core via a wavy line, indicating a specific stereochemistry at the point of attachment.

10

20

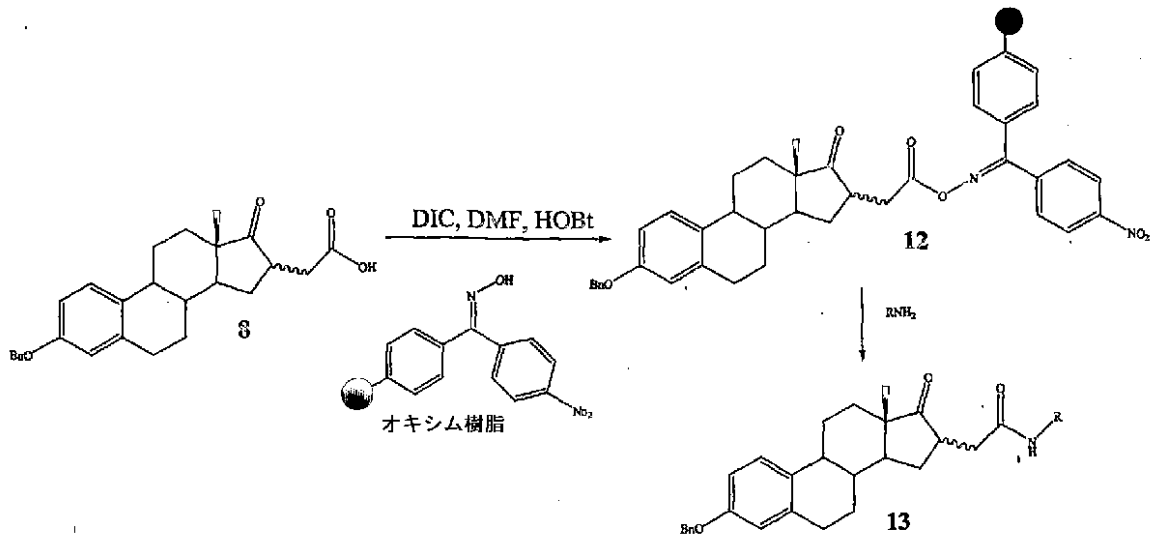
The chemical structure shows a steroid nucleus with a 4-hydroxyphenyl group at C3 and a side chain at C17 consisting of a 2-furylmethyl amide group. The side chain is attached to the C17 position via a propyl chain. The amide group is attached to the 2-position of a furan ring.

30

40

【 0 7 6 5 】

## 【化 169】



10

(樹脂結合中間体 12 (HDS01-120) の合成)

オキシム樹脂 (2.0 g、担持比 1.06 ミリモル/g) を、できるだけ少量の DMF (7 ml) 中で膨潤させ、エストロンカルボン酸 8 (1.428 g、3.18 ミリモル)、続いてジイソプロピルカルボジイミド [DIC] (1.33 g、10.6 ミリモル) およびヒドロキシベンゾトリアゾール [HOBT] (1.431 g、10.6 ミリモル) を加えた。フラスコシェーカーを用いて、N<sub>2</sub> 下で反応混合物を約 72 時間振とうした。72 時間後に得られた黄色の反応混合物をろ過して、DCM、DMF、MeOH (各溶媒で 3 サイクル)、最後に MeOH (5 回) で洗浄し、減圧で乾燥して樹脂結合中間体 8 (2.391 g) を黄色のビーズとして得た。IR (cm<sup>-1</sup>) 1662 (C=O)、1739 (CO-O-N=)、3502 (OH)。

20

## 【0766】

(エストロン - アミドの並列合成、方法 C)

Radleys GreenHouse Synthesiser 内のガラス管の中で、N<sub>2</sub> 下、無水 DCM (3.0 ml) 中に樹脂結合エストロン中間体 12 (スキーム 4) (0.100 g、0.106 ミリモル) を懸濁させ、対応するアミン (5 モル当量) を加え、N<sub>2</sub> 下 40 °C で 72 時間加熱した。反応混合物をろ過し、Genevac を用いてろ液を濃縮して微黄色の固体を得た。Flash 真空システムおよび DCM : MeOH (グラジエント溶出、DCM 中 2% MeOH で始める) による充填カラム (5 または 10 g) を用いて、粗化合物を精製し、純ベンジル化中間体 (<sup>1</sup>H NMR による分析で平均回収率は 15 mg / 100 mg 樹脂結合中間体) を得た。次に、前記 GreenHouse Synthesiser 中で H<sub>2</sub> の風船を連結してこれらの中間体を脱ベンジルし、平均純度 90% で最終化合物を得た。

30

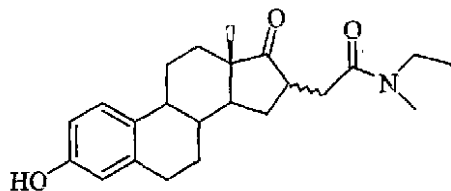
## 【0767】

(3 - ヒドロキシ - 17 - ヒドロキシ - 16 - メチレンエストロンカルボキシ - N - メチル - N - エチルアミド (STX741、HDS01-128-1) の合成)

## 【0768】

40

## 【化 1 7 0 - 1】



方法 C、収率 = 40%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

【0769】

10

## 【化 1 7 0 - 2】

δ 0.81 および 0.90 (2 x s, 3H, 2 x CH<sub>3</sub>, 3:1),  
1.01-1.24 (m, 5H), 1.66-2.60 (m, 6H), 2.75-80 (m, 2.5H), 2.86-2.90 (2 x s, 4.5H, 2 x  
CH<sub>3</sub>), 3.25-3.28 (m, 1H), 4.79 (幅広 s, 1H), 6.50 (app d, 1H, 芳香族), 6.51-6.56 (2 x d,  
J = 2.9 および 2.5 Hz, 1H, 芳香族), 7.05-7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 芳香族);

、LCMS [(M + 2)<sup>+</sup> = 371、(R<sub>t</sub> = 6.08)]、HPLC (85%、R<sub>t</sub> =  
2.29)。

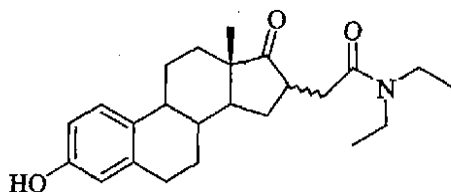
【0770】

20

(3-ヒドロキシ-17-ヒドロキシ-16-メチレンエストロンカルボキシ-N,N-  
ジエチルアミド (STX742、HDS01-128-2) の合成)

【0771】

## 【化 1 7 1 - 1】



30

方法 C、収率 = 40%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

【0772】

## 【化 1 7 1 - 2】

δ 0.78 (多いほうの異性体) および 0.89 (2 x s, 2 x  
CH<sub>3</sub>), 1.03-1.13 (m, 約 6H), 1.39-1.59 (m, 5H), 1.89-1.94 (m, 1.5H) 2.13-2.91  
(m, 5H), 3.20-3.36 (m, 4H), 5.05-5.27 (幅広 s, 1H), 6.51-6.52 (appd, 1H, 芳香族),  
6.55-6.59 (dd, J = 2.9 および 2.5 Hz, 1H, 芳香族), 7.05-7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H, 芳香族);

40

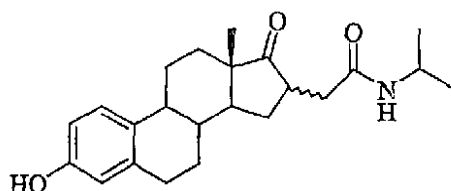
、LCMS [(M + 2)<sup>+</sup> = 385、(R<sub>t</sub> = 6.55)]、HPLC (86%、R<sub>t</sub> =  
2.37)。

【0773】

(3-ヒドロキシ-17-ヒドロキシ-16-メチレンエストロンカルボキシ-N-イ  
ソプロピルアミド (STX743、HDS01-128-4) の合成)

【0774】

## 【化 1 7 2 - 1】



方法 C、収率 = 40%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

【0775】

10

## 【化 1 7 2 - 2】

$\delta$  0.83 [多いほうの異性体] および 0.95 (2 x s, CH<sub>3</sub> シグナル, 3:1), 1.12 (d,  $J$  = 1.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.14-1.15 (d,  $J$  = 2.20 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.90-2.64 (m, 2H), 2.80-2.85 (m, 2H), 4.91 (幅広 s, 1H), 6.56 (app d, 1H, 芳香族), 6.59-6.60 および 6.62-6.63 (dd,  $J$  = 2.9 および 2.5 Hz, 1H, 芳香族), 7.10-7.13 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, 芳香族);

、LCMS [(M + 2)<sup>+</sup> = 371、(R<sub>t</sub> = 5.83)]、HPLC (93%、R<sub>t</sub> = 2.27)。

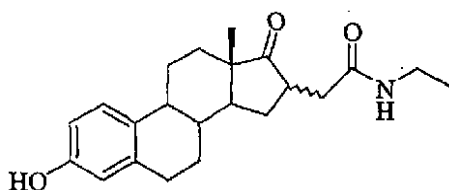
【0776】

20

(3-ヒドロキシ-17-ヒドロキシ-16-メチレンエストロンカルボキシ-N-エチルアミド (STX744、HDS01-128-5) の合成)

【0777】

## 【化 1 7 3 - 1】



方法 C、収率 = 40%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

【0778】

30

## 【化 1 7 3 - 2】

$\delta$  0.78 [多い方の異性体] および 0.81 (2 x s, CH<sub>3</sub> シグナル, 3:1), 1.05-1.10 (t,  $J$  = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.35-1.45 (m, 約 4H), 1.89-2.64 (m, 11H), 2.79-2.80 (m, 2H), 3.18-3.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.83 (幅広 s, 1H), 6.51 (appd, 1H, 芳香族), 6.54-6.55 および 6.57-6.59 (dd,  $J$  = 2.5 および 2.9 Hz, 1H, 芳香族), 7.05-7.08 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, 芳香族);

、LCMS [(M + 2)<sup>+</sup> = 357、[(M + Na)<sup>+</sup> = 379]、HPLC (87%、R<sub>t</sub> = 2.17)。

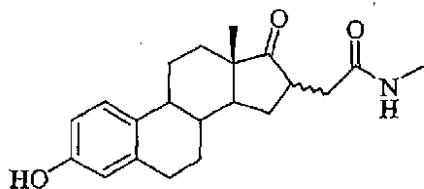
【0779】

40

(3-ヒドロキシ-17-ヒドロキシ-16-メチレンエストロンカルボキシ-N-メチルアミド (STX745、HDS01-128-6) の合成)

【0780】

## 【化 1 7 4 - 1】



方法 C、収率 = 40 %。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)

【0781】

## 【化 1 7 4 - 2】

$\delta$  0.77 [多い方の異性体]、 0.85, 0.90 (3 x s, CH<sub>3</sub> シグナル) 1.43-1.52 (m, 5H), 1.89-1.93 (m, 2H), 2.15-2.31 (m, 3H), 2.49-2.68 (m, 2H), 2.72 および 2.74 (2 x s, 3H, Me), 2.75-2.80 (m, 2H), 4.94-4.95 (幅広 s, 1H), 5.91 (幅広 s, 1H), 6.52 (app d, 1H, 芳香族), 6.55-6.56 および 6.58-6.59 (dd, 各々  $J = 2.9$  Hz, 1H, 芳香族), 7.04-7.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 芳香族),

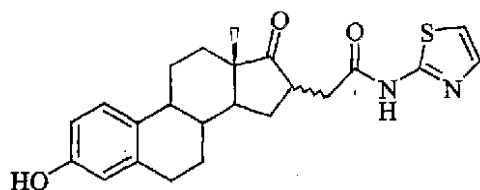
、LCMS [(M - 30)<sup>+</sup> = 311]、HPLC (97%、 $R_t = 2.12$ )。

【0782】

(3 - ヒドロキシ - 17 - ヒドロキシ - 16 - メチレンエストロンカルボキシ - N - メチルアミド (STX746、HDS01 - 128 - 9) の合成)

【0783】

## 【化 1 7 5 - 1】



方法 C、収率 = 40 %。  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)

【0784】

## 【化 1 7 5 - 2】

$\delta$  0.88 (多い方の異性体) および 0.93 (s, CH<sub>3</sub>), 1.4-1.66 (m, 6H), 1.97-2.00 (m, 2H), 2.39-3.15 (m, 6H), 4.94 (幅広 s, 1H), 6.51-6.53 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, 芳香族) 6.70 (app d, 1H, 芳香族), 6.71-6.74 および 6.77-6.78 (2 x d,  $J =$  各々 2.5 Hz, 1H, 芳香族), 7.04-7.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 芳香族),

、LCMS [(M)<sup>+</sup> = 412]、HPLC (77%、 $R_t = 2.16$ )。

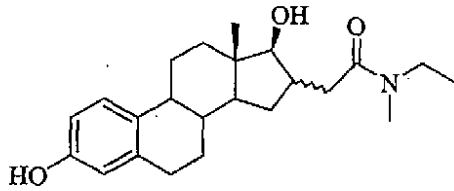
【0785】

(3 - ヒドロキシ - 17 - ヒドロキシ - 16 - メチレンエストロンカルボキシ - N - メチル - N - エチルアミド (STX771、HDS01 - 138 - 1) の合成)

【0786】



【化 1 7 6 - 1】

方法 C、収率 = 40%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

【0787】

10

【化 1 7 6 - 2】

δ 0.78 (多い方の異性体) 0.85 (s, 2 x CH<sub>3</sub>, 2:1),  
 1.08-1.19 (m, 5H), 1.79-2.66 (m, 9.5H), 2.77-2.80 (m, 4H), 2.90 および 2.96 (2 x s,  
 約 4H, CH<sub>3</sub>), 3.27-3.41 (m, 4H), 3.81-3.94 (m, 1.5H), 4.46 (s, 1.5H), 6.54 (appd,  
 1H, 芳香族), 6.58-6.62 (dd, J = 8.4 および 2.5 Hz, 7.12-7.15 (d, J = 8.4 Hz, 芳香族));  
 、LCMS [(M - 29)<sup>+</sup> = 341]、HPLC (92%、R<sub>t</sub> = 2.32)。

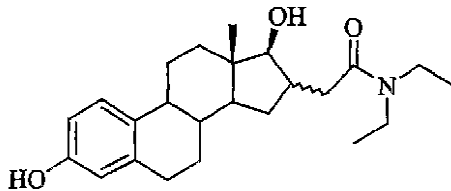
【0788】

(3 - ヒドロキシ - 17 - ヒドロキシ - 16 - メチレンエストロンカルボキシ - N - N  
 - ジエチルアミド (STX772、HDS01-138-2) の合成)

20

【0789】

【化 1 7 7 - 1】

方法 C、収率 = 40%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

【0790】

30

【化 1 7 7 - 2】

δ 0.74 および 0.80 (2 x s, 2 x CH<sub>3</sub>, 2:1), 1.02 -  
 1.15 (m, 6H), 1.70-2.65 (m, 約 16H), 3.22-3.32 (m, 4H), 4.05 (appd, 1H),  
 4.69 および 4.99 (2 x s, 1H), 6.48 (appd, 1H, 芳香族), 6.49-6.56 (dd, J = 8.4 および 5.8 Hz,  
 1H, 芳香族), 7.07-7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 芳香族);

、LCMS [(M + 2)<sup>+</sup> = 387]、HPLC (99%、R<sub>t</sub> = 2.48)。

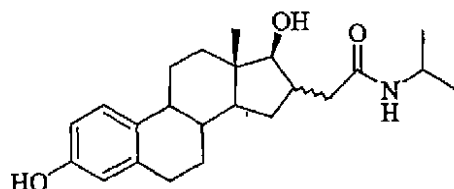
【0791】

40

(3 - ヒドロキシ - 17 - ヒドロキシ - 16 - メチレンエストロンカルボキシ - N - N  
 - ジエチルアミド (STX773、HDS01-138-4) の合成)

【0792】

【化 1 7 8 - 1】

方法 C、収率 = 40%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

【0793】

10

【化 1 7 8 - 2】

$\delta$  0.77 および 0.83 (2 x s, 2 x CH<sub>3</sub>, 2:1), 1.16-1.15 (2 x d, 各々  $J = 2.5$  Hz, イソプロピル), 1.82-2.80 (m, 約 14 H), 3.82-3.85 (2 x appd, 2H), 4.02-4.14 (m, 4H), 4.27-4.28 (appd, 1H), 4.59 (s, 2H), 5.3-5.4 (幅広 s, 2H), 6.53 (appd, 1H, 芳香族), 6.54-6.62 (dd,  $J = 11.0$  and 2.9 Hz, 1H, 芳香族), 7.12-7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 芳香族);

、LCMS [(M + 2)<sup>+</sup> = 373]、HPLC (87%、 $R_t = 2.31$ )。

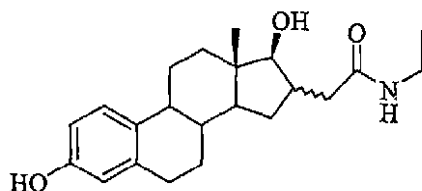
【0794】

20

(3 - ヒドロキシ - 17 - ヒドロキシ - 16 - メチレンエストロンカルボキシ - N - N - ジエチルアミド (STX774、HDS01 - 138 - 5) の合成)

【0795】

【化 1 7 9 - 1】



30

方法 C、収率 = 40%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

【0796】

【化 1 7 9 - 2】

$\delta$  0.73 および 0.78 (2 x s, 2 x CH<sub>3</sub>, 2:1), 1.05-1.10 (t,  $J = 14.0, 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.78-2.77 (約 16 H), 3.17-3.27 (m, 4H), 3.77-3.81 (d,  $J = 9.5$  Hz 1H), 5.55 (幅広 s, 1H), 6.48 (appd, 1H, 芳香族), 6.49-6.56 (dd,  $J = 8.4$  および 5.5 Hz, 1H, 芳香族), 7.10-7.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 芳香族);

40

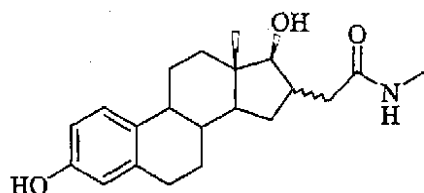
、LCMS [(M + 2)<sup>+</sup> = 359]、HPLC (90%、 $R_t = 2.10$ )。

【0797】

(3 - ヒドロキシ - 17 - ヒドロキシ - 16 - メチレンエストロンカルボキシ - N - N - ジエチルアミド (STX775、HDS01 - 138 - 6) の合成)

【0798】

【化 1 8 0 - 1】

方法 C、収率 = 40%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

【0799】

10

【化 1 8 0 - 2】

δ 0.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.78-2.77 (約

16 H), 2.75-2.77 (2 x s, 2 x CH<sub>3</sub>), 3.77 - 3.82 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.04-4.06 (幅広 s, 1H);  
 5.56 (幅広 s, 1H), 6.48 (appd, 1H, 芳香族), 6.49-6.56 (dd, J = 8.0 and 5.5 Hz, 1H,  
 芳香族), 7.07-7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 芳香族);

、LCMS [(M - CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup> = 327]、HPLC (90%、R<sub>t</sub> = 2.10)。

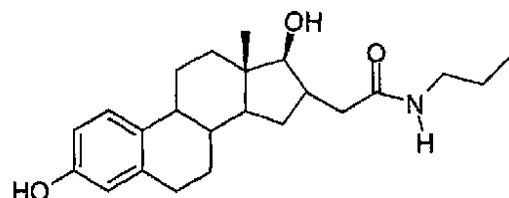
【0800】

(3 - ヒドロキシ - 17 - ヒドロキシ - 16 - メチレンエストロンカルボキシ - N - プ  
 ロピルアミド (STX776、HDS01-138-8) の合成)

20

【0801】

【化 1 8 1 - 1】

方法 C、収率 = 40%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

【0802】

30

【化 1 8 1 - 2】

δ 0.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.84-0.96 (m, 3H), 1.23-

1.26 (t, 2H), 1.48- 1.51 (m, 8H), 2.13-2.33 (m, 4H), 2.85-2.88 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H),  
 4.98 (s, CH<sub>2</sub>), 5.27-5.43 (幅広 s, 1H), 5.97 (幅広 s, 1H), 6.71 (appd, 1H, 芳香族),  
 6.77-6.78 (dd, J = 8.0 および 5.5 Hz, 1H, 芳香族), 7.18-7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 芳香族)  
 7.29 - 7.41 (m, 5H, 芳香族);

、HPLC (90%、R<sub>t</sub> = 2.10)。

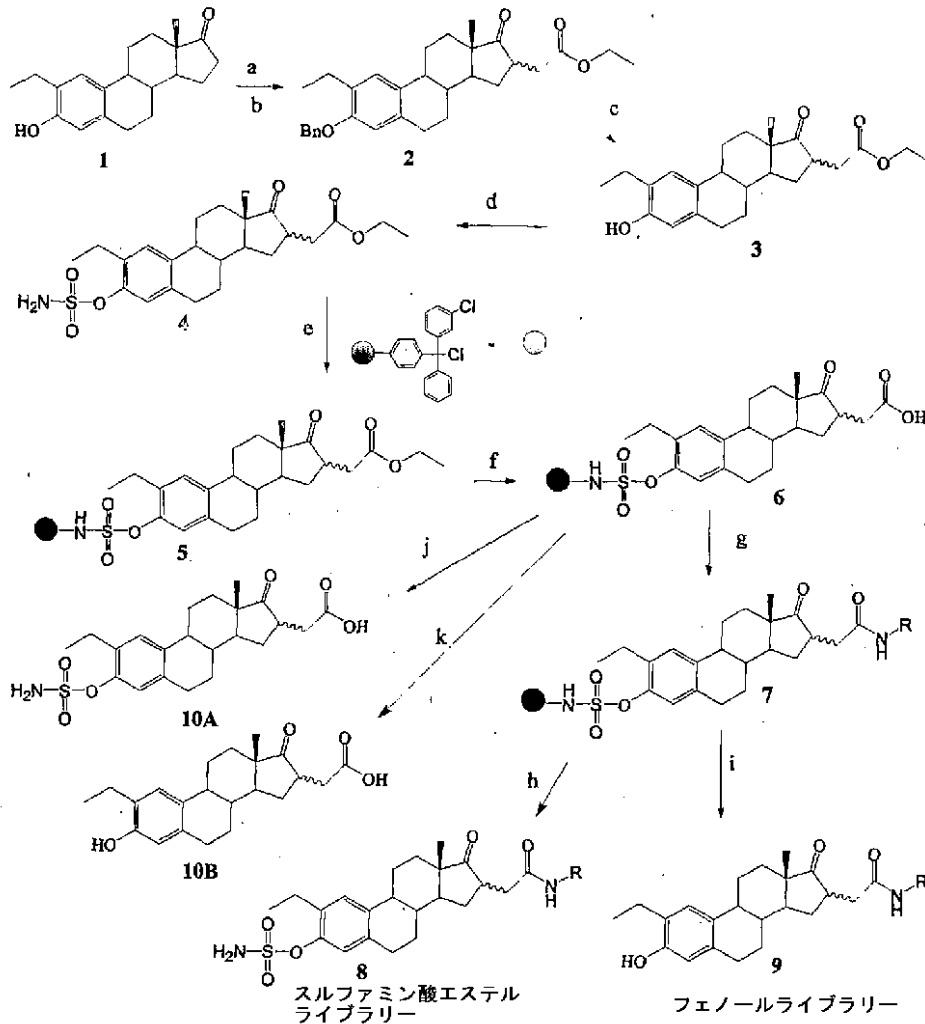
40

【0803】

(スキーム 1 固体担体を用いるスルファミン酸エステルライブラリーおよびフェノー  
 ルライブラリーへの合成経路)

【0804】

## 【化 182 - 1】



試薬は、a) 臭化ベンジル、 $K_2CO_3$ 、DMF、室温。b) LDA、THF、プロモ酢酸エチル - 78 ~ 室温。c)  $H_2$ 、Pd/C、MeOH : THF (1 : 1) d) 塩化スルファモイル、DMA、0 から室温。e) トリチル - Cl 樹脂、DIPEA、DCM、72 時間。f) NaOH、THF -  $H_2O$  (1 : 1)、室温。g) EDCI、HOBT、PyBOP、DIPEA、DCM、 $R-NH_2$ 、室温、O/N。h) TFA : DCM (50 : 50)。i) ピペラジン、THF。j) DCM 中 50 % TFA、20 分。k) ピペラジン、THF、70 、72 時間。

## 【0805】

(2 - エチルベンジルエストロン (HDS02 - 054) の合成)

不活性雰囲気下で、無水 DMF (100 ml) 中の 2 - エチルエストロン 1 (10.0 g、33.5 ミリモル) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (14.0 g、100 ミリモル)、続いて臭化ベンジル (4.78 ml、40 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 2 日間攪拌し続けた。生成した固体をプフナー漏斗を用いてろ過し、DCM に溶解してろ過して無機物を完全に除去し、濃縮して白色の固体を得た。得られた白色の固体を DCM : MeOH (90 : 10) で再結晶して、純生成物ベンジルーエステルエストロン誘導体 2 (12.00 g、92 %) も白色の固体として得た。 $^1H$  NMR (270 MHz、 $CDCl_3$ )

## 【0806】

## 【化 1 8 2 - 2】

$\delta$  0.90 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.17-1.23 (t,  $J = 7.4$  Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.51-2.29 (m, 14H), 2.45-2.55 (m, 4H, 16-CH<sub>2</sub>), 2.62-2.70 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.84-2.90 (m, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 5.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-フェニル) 6.64 (s, 4-H), 7.10 (s, 1-CH), 7.28-7.45 (m, 5H);

、FAB-HRMS C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> 計算値 388.2357、実測値 (M<sup>+</sup>) 388.2389。

## 【0807】

(ベンジルエチルエステル (HDS02-098、HDS02-108) 2 の合成  
不活性雰囲気下 - 10 で、無水 THF 中の 2-エチルベンジルエストロン (5.00 g、12.8 ミリモル) の攪拌溶液に、LDA の溶液 (ヘプタン、THF およびエチルベンゼン中の 1.8 M 溶液 4.07 ml) を 20 分間かけて加えた。反応混合物を -60 に冷却して 15 分間攪拌し、プロモ酢酸エチルを 10 分間かけて滴下して加え、そのまま一夜で室温に戻させた。DCM で混合物を希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl を加えて DCM で抽出した。有機相を合わせて乾燥し、濃縮して黄色い固体を得た。次に、Flash Master-11 (50 g カラム、DCM: MeOH、グラジエント溶出) を用いてこれを精製し、純粋な生成物 (6.101 g、99% 収率) を微黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

## 【0808】

## 【化 1 8 2 - 3】

$\delta$  0.869 および 0.978 (2 x s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.17-1.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.24-1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.32-2.59 (幅広 m, 12H), 2.62-2.70 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H, 2-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.78-3.03 (幅広 m, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 4.11-4.19 (q,  $J = 7.17$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 5.0 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-フェニル), 6.63 (s, 4-CH), 7.09 (s, 1-CH), 7.30-7.45 (m, 5H);

、FAB-MS (M<sup>+</sup>) 474 m/z。

## 【0809】

(3-ヒドロキシエストロン誘導体 (HDS02-100、HDS02-110) 3 の合成)

窒素気体をバブリングさせ、THF: MeOH (1:1、40 ml) 中の 2 (2.80 g、5.9 ミリモル) の溶液を 20 分間脱気した。C 担持 5% Pd (10 重量%、300 mg) を加え、H<sub>2</sub> の風船につないで 24 時間脱ベンジル化した。TLC (EtOAc: ヘキサン、90:10) を用いて反応をモニターした。セライトの充填層を用いて粗製混合物をろ過し、濃縮して脱ベンジル生成物 3 (2.210 g、97%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

## 【0810】

## 【化 1 8 2 - 4】

$\delta$  0.85 および 0.96 (2 x s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.17-1.28 (2 つ重なった t, 6H, 2 x CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.49-2.49 (m, 12H), 2.54-2.62 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H, 2-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.72-3.02 (m, 4H), 4.11-4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.54 (s, 1H, CH<sub>2</sub>-フェニル), 6.50 (s, 1H, 4-CH), 7.03 (s, 1H, 1-CH);

、HPLC > 97% (R<sub>t</sub> = 6.53、70% MeCN / 水)、ES-ve-MS (M-H<sup>+</sup>) 383 m/z、FAB-HRMS C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> 計算値 384.2255、実測値 (M<sup>+</sup>) 384.2288 m/z。

## 【0811】

10

20

30

40

50

(スルファミン酸エステルエストロン誘導体 (HDS02-902) 4 の合成)

ロータリーエバポレータを用いて、塩化スルファモイルの溶液 (57 ml、トルエン中 0.63 M 溶液) を 30 より低温で濃縮した。得られた褐色のオイルを不活性雰囲気下で 0 に冷却して無水 DMA (30 ml) に溶解し、カニューレを用いて無水 DMA (30 ml) 中の 3 を滴下して加えた。反応混合物を 0 で攪拌し続け、一夜かけて室温に戻らせた。TLC は、反応の完結を示した (DCM: MeOH、98:2)。粗製混合物を EtOAc で希釈し、水 (5x) およびブラインで洗浄した。有機相を脱水して濃縮し、微黄色の固体を得た。Flash Master-11 (50 g カラム、DCM: MeOH、グラジエント溶出) を用いて粗生成物を精製し、純生成物 4 (5.901 g、98%) を無色の泡状固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)

10

【0812】

【化182-5】

δ 0.81 および 0.92 (2x s, 各々 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.09-1.20 (2x t, J = 4.9 および 7.4 Hz, 6H, 2x CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.33-2.47 (m, 12H), 2.58-2.66 (q, J = 7.6 Hz, 2H, 2-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.89-2.97 (m, 3H), 4.04-4.09 (q, J = 6.9 Hz, 2H, 2-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>) 7.02 (s, 1H, 4-CH), 7.21 (s, 1H, 1-CH), 7.95 (s, 2H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>);

、HPLC > 90% (R<sub>t</sub> = 6.53、70% MeCN / 水)、ES-ve-MS (M-H<sup>+</sup>) 462 m/z。

20

【0813】

(樹脂結合エストロンスルファミン酸エステル誘導体 (HDS02-114) 5 の合成)

不活性雰囲気下、無水 DCM (25 ml) 中で上記塩化トリチル樹脂 (2.60 g、Novabiochem、担持比 1.1 ミリモル/グラム) を膨潤させた。エストロンスルファミン酸エステル (2.00 g、4.31 ミリモル)、続いて DIPEA (7.50 ml、43.1 ミリモル) を加えた。この混合物を約 75 時間振とうした。反応混合物から取った試料を酸ミニ開裂 (50% TFA / DCM、20 分間) 試験して、反応の完結を確認した。粗製混合物をろ過して DMF、DCM、MeOH (各 5 サイクル) で洗浄し、最後に MeOH (3 サイクル) で洗浄した。真空下で乾燥させた後、この樹脂結合中間体 4 (3.78 g、担持比 0.86 ミリモル/グラム、淡黄色) を、次の段階に使用されるまで冷蔵庫中に保管した。開裂させた化合物の <sup>1</sup>H NMR およびその他の分析結果は、4 で報告したものと同一であった。

30

【0814】

(樹脂結合ライブラリ前駆体エストロンスルファミン酸エステル (HDS02-112) 6 の合成)

THF (60 ml) 中で樹脂 5 (6.00 g、担持比 0.86 ミリモル/グラム) を膨潤させ、NaOH の水溶液 (4 M、7 ml) をゆっくり加えた。樹脂を室温で約 30 時間振とうした後、ろ過して THF / H<sub>2</sub>O (1:1、3x 50 ml)、THF、DCM および MeOH (各 5 サイクル) で洗浄した。真空下で恒量になるまで乾燥し、樹脂結合酸 6 (5.25 g、0.86 ミリモル/グラム担持) を微黄色のビーズとして得た。この樹脂のから取った試料の酸ミニ開裂 (50% TFA / DCM、20 分間) によって、エステルの酸への完全な加水分解を確認した。この化合物は、ジアステレオマーの混合物として存在する。この化合物の <sup>1</sup>H NMR は、化合物 10A で報告したものと同一である。

40

【0815】

(スルファミン酸エステルの酸 10A (KRB01-137) の合成)

樹脂 6 (200 mg、0.154 ミリモル) を TFA / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の 50:50 溶液ですすぎ (10 ml、20 分間)、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を熱メタノールから再結晶して、10A (50 mg、74%) を白色の固体とし得た。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)

50

【 0 8 1 6 】

【 化 1 8 2 - 6 】

 $\delta$  0.81 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>),1.13-1.15 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.45-2.50 (m, 13H), 2.57-2.64- (2H, q,  $J = 7.5$  Hz, 2-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.66-2.83 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.96 (s, 2H, NH<sub>2</sub>);、HPLC > 94% ( $R_t = 1.89$ 、10%水/アセトニトリル)、ES - ve - MS ( $M - H^+$ ) 434 m/z。

【 0 8 1 7 】

10

(酸 (KRB01-139) の合成)

(10Bを生成させる求核開裂) 丸底フラスコ中で、樹脂6 (300mg、0.231ミリモル) にピペラジン (199mg、2.31ミリモル) および無水THF (5mL) を加えた。N<sub>2</sub>下で、この混合物を48時間65 に加熱 (撈拌なし) した後、混合物をろ過して樹脂をMeOHおよびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>ですすぐ (5x)。合せた洗液を減圧下で濃縮し、シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中5% 15%メタノールで展開、ピペラジンは原点から動かない) によって精製して、10B (60mg、73%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMRシグナル (270MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【 0 8 1 8 】

20

【 化 1 8 2 - 7 】

 $\delta$  0.98 および 0.87 (s, 18-CH<sub>3</sub>, 約1:3の比率のジアステレオマー),1.21 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz, 2-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.20-1.38 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, 2-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.45-2.50 (m, 13H), 2.54-2.64 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H, 2-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.79-2.82 (m, 2H), 2.96-2.98 (1H, dd,  $J = 16.3, 4.2$  Hz, 16-H), 6.51 (s, 1H), 7.03 (s, 1H);、HPLC > 99% (10%水/アセトニトリル)、ES - ve - MS ( $M - H^+$ ) 356 m/z。

【 0 8 1 9 】

30

(スルファミン酸エステルアミドライブラリーの合成の一般手順)

14mLのDCM中にPyBOP (ベンゾトリアゾール - イル - オキシトリス - ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート) の原液を調製し、2.0mLを各反応に用いた。9.0mLのDCM中にHOBtの原液 ((N - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.185g / 反応) およびDIPEA (0.297mL / 反応) を調製し、1.0mLを各反応に用いた。不活性雰囲気下で、25mL丸底フラスコ内のDCM (4.0mL) 中に樹脂結合酸6 (0.400g、担持比0.86ミリモル/グラム) を懸濁させ、活性化剤PyBOP (0.715g、1.37ミリモル)、続いてHOBtとDIPEAとの混合物 (HOBt 0.185g、1.37ミリモル、DIPEA 0.297mL) およびアミン (4モル当量) を加えた。フラスコシェーカーを用いて、この混合物を約72時間振とうした。次に、粗製の樹脂をろ過して、Argonaut Flash Vacuum Manifoldおよびフリット付き注射器を用いてDMF (5x)、DCM (5x)、MeOH (5x) で洗浄した。洗浄した樹脂を真空下で乾燥してから、フェノールライブラリーを作製するために各樹脂の半分をRadleys Green House Synthesiserの合成管に移した。残りの半分は、スルファミン酸エステルライブラリーを作製するために、DCM中の50%TFAで20分間処理し、Genevacを用いてTFAを蒸発させ、Flash Master - 11 (DCM/MeOH、グラジエント溶出、5gまたは10g充填カラム) を用いて生成物を精製した。合成した化合物は、ジアステレオマーの混合物として存在する。

40

【 0 8 2 0 】

50

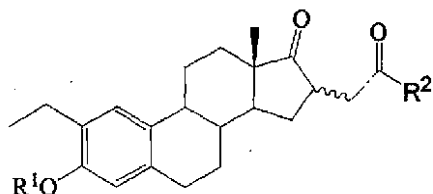
(フェノールライブラリーの合成の一般手順)

不活性雰囲気(これらの反応を実行するためにRadleys Green House Parallel Synthesiserを用いた)下で、無水THF(4ml)中に樹脂結合スルファミン酸エステルアミド(0.200g、0.86ミリモル/グラム)を懸濁させ、ピペラジン(0.75g、8.7ミリモル)を加えて70℃で約70時間還流した。樹脂をろ別し、ろ液を試験管中に集めてGenevacを用いて濃縮した。これらの化合物をシリカゲルに予め吸収させ、Flash Master-11(酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント溶出)を用いて精製し、純生成物を無色の固体として得た。これらの化合物は、ジアステレオマーの混合物として存在する。

【0821】

10

【化183-1】



【0822】

【表3】

20

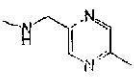
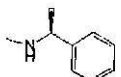
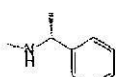
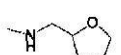


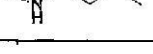

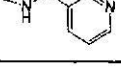
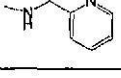
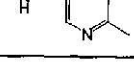
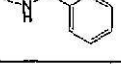
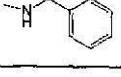



化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	HPLC純度 (%)
11 (STX 1039)	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		> 95
12	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		> 91

30



【0823】



【表 4】

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	HPLC純度 (%)
13	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		> 99
15	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		> 91
16	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		> 98
17	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		90
18	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		> 89
19	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		> 95
20	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		> 92
21	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		> 97
22 (STX 1040)	H		> 99
23	H		> 88
24	H		> 95
25	H		> 99
26	H		> 99
27	H		> 95
28	H		> 99
29	H		> 99

【表 5】

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	HPLC 純度 (%)
30	H		> 90
31	H		> 84

10

化合物 11 (STX1039) HDS02-088 (TFA 塩)、<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)

【0825】

【化183-2】

δ 0.45

および 0.56 (2 x s, 各々 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.75-0.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.33-2.47 (m, 12H), 2.26-2.29 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.42-2.59 (m, 3H), 3.98-4.00 (m, 2H, 2-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 6.65 (s, 1H, 4-CH), 6.84 (s, 1H, 1-CH), 7.20 (幅広 s, 1H) 7.52 (幅広 m, 1H), 7.59 (s, 2H, NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O 振盪において消失), 8.21-8.17 (m, 3H, 芳香族);

20

、HPLC > 95 (R<sub>t</sub> = 12.13、5% MeCN / 水から 95% MeCN / 水)、ES + ve - MS (M + H<sup>+</sup>) 526 m/z、(FAB - HRMS C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> S 計算値 526.2375、実測値 (M + H<sup>+</sup>) 526.2379。

【0826】

化合物 12 HDS02-128-8 (TFA 塩)、<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)

【0827】

【化183-3】

30

0.81 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.09-1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.33-2.47 (m, 12H), 2.61-2.64 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.82-2.90 (m, 3H), 4.36-4.38 (m, 2H, 2-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 7.02 (s, 1H, 4-CH), 7.21 (s, 1H, 1-CH), 7.28-7.30 (m, 2H, 芳香族) 7.52 (幅広 m, 1H), 7.96 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.48-8.51 (m, 2H, 芳香族);

、HPLC > 91% (R<sub>t</sub> = 2.12、70% MeCN / 水)、ES + ve - MS (M + H<sup>+</sup>) 526 m/z、(FAB - HRMS C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> S 計算値 526.2375、実測値 (M + H<sup>+</sup>) 526.2379。

40

【0828】

化合物 13 HDS02124-2 (TFA 塩)、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)

【0829】

## 【化 1 8 3 - 4】

0.805 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.10-1.13 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.37-2.45 (m, 12H), 2.58-2.62 (q,  $J = 7.8$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.80-2.87 (m, 3H), 4.34-4.36 (m, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 6.99 (s, 1H, 4-CH), 7.18 (s, 1H, 1-CH), 1H), 7.92 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.43 (2 x s, 2H, 芳香族 ) 8.51-8.84 (t,  $J = 5.85$  Hz, 1H, NH);

、ES + ve - MS (M + H<sup>+</sup>) 541、(M + H - 18<sup>+</sup>) 523 m/z、HPLC > 99% (R<sub>t</sub> = 2.0、80% MeCN / 水)、FAB - HRMS C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 計算値 541.2484、実測値 (M + H<sup>+</sup>) 541.2478。 10

## 【0 8 3 0】

化合物 15 HDS02128 - 2 (TFA塩)、<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、DM SO - d<sub>6</sub>)

## 【0 8 3 1】

## 【化 1 8 3 - 5】

0.80 および 0.83 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.09-1.14 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.32-1.37 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH-CH<sub>3</sub>), 1.39-2.45 (m, 12H), 2.60-2.63 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.80-2.81 (m, 3H), 4.95-4.99 (m, 1H, CH<sub>3</sub>-CH), 7.01 (s, 1H, CH), 7.20-7.22 (m, 2H, 芳香族 ), 7.30-7.32 (m, 4H, 芳香族 ), 7.95 (幅広 m, 2H, 芳香族 ), 8.35-8.39 (幅広 t, 1H, NH); 20

、ES + ve - MS (M + H<sup>+</sup>) 539 m/z、HPLC > 91% (R<sub>t</sub> = 2.0、70% MeCN / 水)、FAB - HRMS C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S 計算値 539.2579、実測値 (M + H<sup>+</sup>) 539.2579。

## 【0 8 3 2】

化合物 16 HDS02128 - 3 (TFA塩)、<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、DM SO - d<sub>6</sub>)

## 【0 8 3 3】

## 【化 1 8 3 - 6】

0.80 および 0.83 (2 x s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.09-1.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.32-1.35 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH-CH<sub>3</sub>), 1.39-2.45 (m, 12H), 2.57-2.66 (q,  $J = 7.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.80-2.84 (m, 3H), 4.91-4.94 (m, 1H, CH<sub>3</sub>-CH), 7.02 (s, 1H, CH), 7.21-7.23 (m, 2H, 芳香族 ), 7.30-7.32 (m, 4H, 芳香族 ), 7.94 (幅広 m, 2H, 芳香族 ), 8.31-8.35 (幅広 t,  $J = 3.57$  Hz, 1H, NH);

、ES + ve - MS (M + H<sup>+</sup>) 539 m/z、HPLC > 98% (R<sub>t</sub> = 2.69、70% MeCN / 水)、FAB - HRMS C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S 計算値 535.2579、実測値 (M + H<sup>+</sup>) 539.2574。 40

## 【0 8 3 4】

化合物 17 HDS02120 - 2 (TFA塩)、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DM SO - d<sub>6</sub>)

## 【0 8 3 5】

## 【化 1 8 3 - 7】

0.81および 0.89 (2 x s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.09-1.13 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.23-2.45 (m, 16H), 2.58-2.63 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.79-2.81 (m, 3H), 3.10-3.12 (m, 2H), 3.62-3.80 (m, 3H), 6.99 (s, 1H, CH), 7.18 (s, 1H, 芳香族), 7.92 (幅広 m, 2H, 芳香族);

、ES + ve - MS (M + H<sup>+</sup>) 519 m/z、HPLC > 90% (R<sub>t</sub> = 2.42、70% MeCN / 水)。

## 【0 8 3 6】

化合物 1 8 HDS02128-1 (TFA塩)、<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、DM SO - d<sub>6</sub>)

## 【0 8 3 7】

## 【化 1 8 3 - 8】

0.80 および 0.89 (2 x s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.98-1.03 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.09-1.15 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.23-2.45 (m, 12H), 2.57-2.66 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.79-2.82 (m, 3H), 3.02-3.08 (q,  $J = 7.4$  Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7.01 (s, 1H, CH), 7.21 (s, 1H, 芳香族), 7.88 (幅広 t, 1H, NH), 7.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>);

、ES + ve - MS (M + H<sup>+</sup>) 463 m/z、HPLC > 89% (R<sub>t</sub> = 3.51、5% MeCN / 水から 95% MeCN / 水)、FAB - HRMS C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> S 計算値 463.2266、実測値 (M + H<sup>+</sup>) 463.2282。

## 【0 8 3 8】

化合物 1 9 HDS02128-4 (TFA塩)、<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、DM SO - d<sub>6</sub>)

## 【0 8 3 9】

## 【化 1 8 3 - 9】

0.82 および 0.91 (2 x s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.96-1.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.09-1.15 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.23-2.45 (m, 12H), 2.58-2.66 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.79-2.82 (m, 4H), 2.92 (s, N-CH<sub>3</sub>), 7.01 (s, 1H, CH), 7.21 (s, 1H, 芳香族), 7.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>);

、ES + ve - MS (M + H<sup>+</sup>) 477 m/z、HPLC > 95% (R<sub>t</sub> = 2.44、70% MeCN / 水)、FAB - HRMS C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> S 計算値 477.2423、実測値 (M + H<sup>+</sup>) 477.2414。

## 【0 8 4 0】

化合物 2 0 HDS02128-5 (TFA塩)、特性シグナル <sup>1</sup>H NMR (270 MHz、DM SO - d<sub>6</sub>)

## 【0 8 4 1】

## 【化 1 8 3 - 1 0】

0.81(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.83-0.90 (m, 6H) 1.09-1.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.23-2.45 (m, 12H), 2.59-2.66 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.79-2.82 (m, 3H), 3.00-3.06 (m, 2H) 7.02 (s, 1H, CH), 7.21 (s, 1H, 芳香族), 7.82-7.87 (m, 1H, NH), 7.96 (s, 2H, NH<sub>2</sub>);

、ES + ve - MS (M + H<sup>+</sup>) 491 m/z、HPLC > 92% (R<sub>t</sub> = 2.45、70% MeCN / 水)、FAB - HRMS C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> S 計算値 491.25

10

20

30

40

50

79、実測値 ( $M + H^+$ ) 491.2581。

【0842】

化合物21 HDS02128-6 (TFA塩)、 $^1H$  NMR (270 MHz、DM  
SO- $d_6$ )

【0843】

【化183-11】

0.82 および 0.91 (2x

s, 3H, 18- $CH_3$ ), 0.96-1.03 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $CH_2-CH_3$ ), 1.05-1.15 (m, 6H, 2x  $CH_2-CH_3$ ),  
1.23-2.45 (m, 12H), 2.58-2.63 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $CH_2-CH_3$ ), 2.79-2.82 (m, 3H), 3.25-  
3.40 (q,  $J = 7.1$  Hz,  $CH_2-CH_3$ ) 7.01 (s, 1H, CH), 7.21 (s, 1H, 芳香族), 7.94 (s, 2H,  $NH_2$ );

10

、ES+ve-MS ( $M + H^+$ ) 491 m/z、HPLC > 97% ( $R_t = 2.65$ 、  
70% MeCN / 水)、FAB-HRMS  $C_{26}H_{38}N_2O_5$  計算値 491.25  
79、実測値 ( $M + H^+$ ) 491.2581。

【0844】

化合物22 (STX1040) HDS02-080-1、 $^1H$  NMR (270 MHz  
z、 $CDCl_3$ )

【0845】

【化183-12】

0.79 (s, 3H, 18-

$CH_3$ ), 1.17-1.22 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $CH_2-CH_3$ ), 1.32-2.40 (m, 13H), 2.54-2.63 (q,  $J = 7.6$   
Hz, 2H,  $CH_2-CH_3$ ), 2.67-2.82 (m, 3H), 4.43-4.46 (m, 2H,  $NH-CH_2$ ), 6.12 (幅広 s, 1H,  
OH), 6.41 (幅広 t, 1H, NH), 6.51 (s, 1H, 芳香族), 6.39-6.41 (appt,  $J = 5.9$  Hz, 1H,  
NH), 6.70-6.72 (appt t,  $J = 5.9$  Hz, 1H, NH), 7.01 (s, 1H, CH), 7.28-7.30 (m, 1H,  
芳香族) 7.64-7.67 (appd,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 芳香族), 8.50-8.53 (m, 2H, 芳香族);

、HPLC > 99% ( $R_t = 5.20$ 、5% MeCN / 水から 95% MeCN / 水)、E  
S-ve-MS ( $M + H^+$ ) 445 m/z。

30

【0846】

化合物23 HDS02-086-1、 $^1H$  NMR (270 MHz、 $CDCl_3$ )

【0847】

【化183-13】

0.81-0.88

(m, 2H), 1.14-1.24 (m, 4H), 1.32-2.85 (m, 15H), 4.39-4.90 (m, 2H,  $NH-CH_2$ ), 6.48 (s, 1H,  
芳香族), 6.90-6.95 (幅広 t, 1H, NH), 6.97 (s, 1H, 芳香族), 7.01-7.06 (s, 1H,  
芳香族), 7.27-7.39 (m, 1H, 芳香族), 7.67-7.74 (m, 1H, 芳香族), 8.52-8.54 (m, 1H,  
芳香族);

40

0.46 (s, 3H, 18- $CH_3$ )、HPLC > 99% ( $R_t = 2.25$  および 2.7  
6、75% MeCN / 水)、ES-ve-MS ( $M + H^+$ ) 445 m/z。FAB-H  
RMS  $C_{28}H_{34}N_2O_3$  計算値 447.2647、実測値 ( $M + H^+$ ) 447.2  
655。

【0848】

化合物24 HDS02-086-4、 $^1H$  NMR (270 MHz、 $CDCl_3$ )

【0849】

【化 1 8 3 - 1 4】

0.81 および 0.84 (2 x s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.17-1.22 (m, 3H, 2 x CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.32-2.40 (m, 13H), 2.54-2.63 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.67-2.82 (m, 3H), 4.55-4.57 および 4.80 4.82 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 6.19 (幅広 s, 1H, OH), 6.49 (s, 1H, CH), 7.02 (s, 1H, CH), 8.24, 8.37, 8.47, 8.60, 8.61 (4 x s, 2H, CH);

、HPLC > 95% ( $R_t = 2.16$  および  $2.38$ 、80% MeCN / 水)、ES - ve - MS ( $M + H^+$ ) 445 m/z、FAB - HRMS C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 計算値 462.4756、実測値 ( $M + H^+$ ) 462.2744。

10

【0 8 5 0】

化合物 25 HDS02-134-2、<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0 8 5 1】

【化 1 8 3 - 1 5】

0.74 および 0.94 (2 x s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.16-1.22 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.46-1.49 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH-CH<sub>3</sub>), 2.65-2.72 (dd,  $J = 5.4$  および  $5.8$  Hz, 1H), 1.32-2.40 (m, 12H), 2.53-2.61 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.67-2.82 (m, 3H), 4.9 および 5.0 (2 x s, 1H, OH), 5.08-5.13 (m, CH-CH<sub>3</sub>), 6.06-6.03 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, NH), 6.30-6.33 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, NH), 6.50 (s, 1H, CH), 7.02 (s, 1H, CH), 7.32-7.40 (m, 5H, 芳香族);

20

、HPLC > 99% ( $R_t = 3.36$ 、80% MeCN / 水)、ES + ve - MS ( $M + H^+$ ) 460 m/z、FAB - HRMS C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub> 計算値 460.2851、実測値 ( $M + H^+$ ) 460.2841。

【0 8 5 2】

化合物 26 HDS02-134-3、<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0 8 5 3】

【化 1 8 3 - 1 6】

0.84 および 0.94 (2 x s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.17-1.22 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.46-1.49 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH-CH<sub>3</sub>), 1.32-2.40 (m, 12H), 2.53-2.61 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.65-2.72 (dd,  $J = 5.4$  および  $5.8$  Hz, 1H), 2.79-2.82 (m, 3H), 4.71 および 4.75 (2 x s, 1H, OH), 5.06-5.11 (m, CH-CH<sub>3</sub>), 5.59-6.03 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, NH), 6.30-6.33 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, NH), 6.50 (s, 1H, CH), 7.02 (s, 1H, CH), 7.31-7.40 (m, 5H, 芳香族);

30

、HPLC > 99% ( $R_t = 3.36$ 、70% MeCN / 水)、ES + ve - MS ( $M + H^+$ ) 460 m/z、FAB - HRMS C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub> 計算値 460.2851、実測値 ( $M + H^+$ ) 460.2842。

40

【0 8 5 4】

化合物 27 HDS02-134-1、<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0 8 5 5】

【化 1 8 3 - 1 7】

0.81 および 0.95 (2 x s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.10-1.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.16-1.12 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.42-2.43 (m, 13H), 2.55-2.62 (q,  $J = 7.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.65-2.82 (m, 3H), 3.22-3.32 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.94 および 5.03 (2 x s, 1H, OH), 5.72 および 5.93 (2 x 幅広 t, 1H, NH), 6.51 (s, 1H, CH), 7.01 (s, 1H, CH);

、HPLC > 95% ( $R_t = 5.20$ 、70% MeCN / 水)、ES + ve - MS ( $M + H^+$ ) 384 m/z、FAB - HRMS C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub> 計算値 385.2538  
、実測値 ( $M + H^+$ ) 384.2532。 10

【0 8 5 6】

化合物 28 HDS02-134-4、<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0 8 5 7】

【化 1 8 3 - 1 8】

0.82 および 0.94 (2 x s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.06-1.12 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.16-1.22 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.92-2.43 (m, 13H), 2.53-2.61 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.78-2.82 (m, 3H), 2.91-2.95 (2 x s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.31-3.38 (m, 1H), 4.78-4.82 (幅広 s, 1H, OH), 6.51 (s, 1H, CH), 7.02 (s, 1H, CH); 20

、HPLC > 99% ( $R_t = 5.20$ 、70% MeCN / 水)、ES + ve - MS ( $M + H^+$ ) 398 m/z、FAB - HRMS C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub> 計算値 398.2695  
、実測値 ( $M + H^+$ ) 398.2695。

【0 8 5 8】

化合物 29 HDS02-134-5、特性シグナル <sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0 8 5 9】

【化 1 8 3 - 1 9】

0.82 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.91-0.94 (m, 3H), 1.17-1.22 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.29-2.43 (m, 15H), 2.53-2.62 (q,  $J = 7.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.78-2.82 (m, 3H), 3.20-3.25 (m, 1H), 4.82 および 4.89 (2 x 幅広 s, 1H, OH), 5.72 および 5.96 (2 x 幅広 t, 1H, NH), 6.51 (s, 1H, CH), 7.02 (s, 1H, CH);

、HPLC > 99% ( $R_t = 2.96$ 、70% MeCN / 水)、ES + ve - MS ( $M + H^+$ ) 412 m/z、FAB - HRMS C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub> 計算値 412.2851  
、実測値 ( $M + H^+$ ) 412.2857。 40

【0 8 6 0】

化合物 30 HDS02-134-6、<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0 8 6 1】

【化 1 8 3 - 2 0】

0.82 および 0.94 (2 x s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.08-1.22 (2 x t,  $J = 7.1$  and 7.4 Hz, 各々 3H, 2 x CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.92-2.43 (m, 13H), 2.53-2.62 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.78-2.81 (m, 3H), 3.25-3.42 (m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.77 および 4.81 (幅広 s, 1H, OH), 6.51 (s, 1H, CH), 7.02 (s, 1H, CH); 50

、HPLC > 96% ( $R_t = 13.41$ 、5% MeCN / 水から95% MeCN / 水)、  
ES+ve-MS ( $M+H^+$ ) 412  $m/z$ 、FAB-HRMS 計算値  $C_{26}H_{37}NO_3$  412.2851、実測値 ( $M+H^+$ ) 412.2854。

【0862】

化合物31 HDS02-134-7 ジアステロマーの混合物  $^1H$  NMR (270 MHz、 $CDCl_3$ )

【0863】

【化183-21】

0.79

および0.93 (2x s, 3H, 18- $CH_3$ ), 1.12-1.16 (2x d, 各々  $J = 6.3$  Hz, 6H, 2x  $CH_3$ ), 1.19-1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $CH_2-CH_3$ ), 1.92-2.43 (m, 13H), 2.53-2.62 (m, 2H,  $CH_2-CH_3$ ), 2.78-2.85 (m, 3H), 4.04-4.08 (m, 4H,  $NH-CH-(CH_3)_2$ ), 5.28および5.42 (2x s, 1H, 2x OH), 5.57-5.59 および5.83-5.86 (2x d, 各々  $J = 7.6$  Hz, 1H, NH), 6.52 (s, 1H, CH), 7.01 (s, 1H, CH);

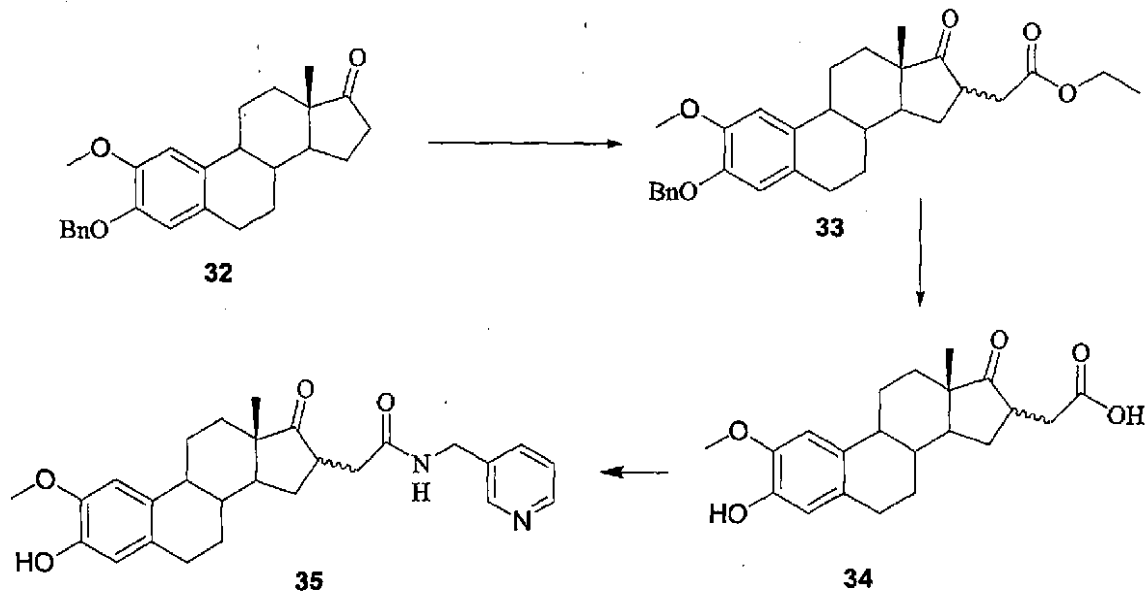
、HPLC > 84% ( $R_t = 3.90$ 、5% MeCN / 水から95% MeCN / 水)、ES+ve-MS ( $M+H^+$ ) 398  $m/z$ 、FAB-HRMS  $C_{25}H_{35}NO_3$  計算値 398.2695、実測値 ( $M+H^+$ ) 398.2692。

【0864】

(2-メトキシエストロンアミドの合成)

【0865】

【化184-1】



(ベンジルエーテル(HDS02-170)32の合成)

窒素雰囲気下で、無水DMF中に2-メトキシエストロン(0.521 g、0.00173 mol)を溶解し、 $K_2CO_3$  (0.718 g、0.00225 mol)を加えて室温で約40時間撹拌した。粗製混合物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機相を脱水( $MgSO_4$ )して濃縮した。粗生成物をシリカゲルに予め吸収させ、フラッシュマスタ-2システムを用いて精製し、ベンジル化合物32(0.651 g、96%)を脆い白色の固体として得た。TLC ( $R_t$  0.4、EtOAc:ヘキサン、3:7)、 $^1H$  NMR (270 MHz、 $CDCl_3$ )

【0866】

10

20

30

40



## 【化 1 8 4 - 2】

$\delta$  0.90 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub> ジアステレオマーのメチルシグナル), 1.24-1.27 (t,  $J = 3.4$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.24-1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.39-2.44 (幅広 m, 12H), 2.44-2.54 (dd,  $J = 18.8$  および  $8.6$  Hz, 1H), 2.77-2.83 (m, 2H), 3.84-3.87 (s, 3H, OMe), 5.0 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 6.6 (s, 1H, 芳香族), 6.77 (s, 1H, 芳香族), 3.87-3.84 (s, 3H, OMe), 4.10-4.16 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-フェニル), 6.61 (s, 1H, 4-CH), 6.82 (s, 1H, 芳香族 1-CH), 7.41-7.43 (m, 5H).

(エチルエーテル (HDS 02 - 174) 33 の合成)

不活性条件下 - 10 で、無水 THF 中の 2 - メトキシベンジルエストロン 32 (150 mg、0.38 ミリモル) の攪拌溶液に、LDA の溶液 (ヘプタン、THF およびエチルベンゼン中の 1.8 M 溶液、0.234 ml) を 20 分間かけて加えた。反応混合物を -60 に冷却し、15 分間攪拌し、プロモ酢酸エチル (0.052 ml、0.46 ミリモル) を 10 分間かけて滴下して加え、そのまま一夜で室温に戻させた。DCM で混合物を希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl を加えて DCM で抽出した。有機相を合わせて脱水し、濃縮して黄色い固体を回収し、次に Flash Master - 2 (10 g カラム、DCM : MeOH、グラジエント溶出) を用いてこれを精製し、純生成物 (0.120 g、65% 収率) を無色のガラス状固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【0867】

## 【化 1 8 4 - 3】

$\delta$  0.99 および

0.97 (2 x s, 3H, 18-CH<sub>3</sub> ジアステレオマーのメチルシグナル), 1.24-1.27 (t,  $J = 3.4$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.24-1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.47-3.19 (幅広 m, 15H), 3.87-3.84 (s, 3H, OMe), 4.10-4.16 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-フェニル), 6.61 (s, 1H, 4-CH), 6.82 (s, 1H, 芳香族 1-CH), 7.41-7.43 (m, 5H).

(酸 (HDS 02 - 182) 34 の合成)

MeOH : THF の混合物 (1 : 1、6 ml) 中にエストロンエステル 33 (0.120 g、0.252 ミリモル) を溶解し、NaOH (4 M、3.0 ml) を加えて室温で 30 時間攪拌した。t.l.c. によって、反応の完結を決定した (EtOAc : ヘキサン 3 : 7、生成物 - ベースラインスポット)。pH = 2 から 3 の酸性にして粗製混合物を DCM で抽出し、水およびブラインで洗浄した。有機相を脱水 (MgSO<sub>4</sub>) して濃縮し、生成物を微黄色の固体として得た。MeOH : THF (1 : 1、7 ml) の混合物にこの生成物 33 (0.092 g、0.205 ミリモル) を溶解し、N<sub>2</sub> を用いて混合物を脱気し、C 担持 5% Pd (10 mg) を加えた後、水素の風船をつないで約 15 時間水素化した。セライト層を用いて粗製混合物をろ過し、精製 (Flash Master - 2 を用いる SiO<sub>2</sub>、EtOAc : ヘキサングラジエント溶出) して、生成物 34 (0.081 g、100%) を微黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) の特性シグナル

【0868】

## 【化 1 8 4 - 4】

$\delta$  0.93 (s, 3H,

18-CH<sub>3</sub>), 1.47-2.65 (幅広 m, 13H), 2.83-2.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.96-3.01 (dd,  $J = 16.3$  および  $4.6$  Hz, ジアステレオトピックの CH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OMe), 5.33 (幅広 s, 1H, OH), 6.69 (s, 1H, 芳香族 4-CH), 6.81 (s, 1H, 芳香族 1-CH);

、HPLC > 99% (R<sub>t</sub> = 1.59、水中 70% MeCN)、ES + ve - MS (M +

10

20

30

40

50

H<sup>+</sup>) 357 m/z。

【0869】

(アミド(HDS02-190)35(STX1191)の合成)

DCM(5.0ml)に出発物質の酸34(0.038g、0.106ミリモル)を懸濁させ、PyBOP(0.062g、0.012ミリモル)およびHOBT(0.016g、0.012ミリモル)加えて20分間攪拌し、DIPEA(0.076ml)、続いて3-アミノメチルピリジン(0.026g、0.24ミリモル)を加えた。そのまま反応混合物を20時間攪拌し、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で反応を停止させ、ブラインで洗浄した。有機相を分液し、脱水、濃縮して淡黄色のオイルを得た。Flash Master-2システムを用いてこの粗製のオイルを精製し、白色の固体を得た。この時点で得た生成物を、ヘキサン/EtOAcで再結晶して、目的の生成物アミド35を白色の固体としても得た。35のジアステレオマーの混合物の特性シグナル<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>)

10

【0870】

【化184-5】

δ 0.84および 0.97 (2xs, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.47-2.81 (幅広 m, 13H), 3.11-3.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OMe), 4.44-4.46 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-), 5.46 (幅広 s, 1H, OH), 6.61 (s, 1H, 芳香族 4-CH), 6.75 (s, 1H, 芳香族 CH), 7.63 (m, 1H, CH 芳香族), 8.53 (m, 2H, 2H);

20

、HPLC>90%(R<sub>t</sub>=1.59、水中の90%MeCN)、ES+ve-MS(M+H<sup>+</sup>)448 m/z。

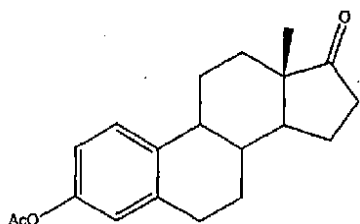
【0871】

(セクション4)

(3-O-アセチル-エストロン(DSF02124))

【0872】

【化185-1】



30

N<sub>2</sub>雰囲気下0 で、無水ピリジン(200mL)中のエストロン(3g、1.11ミリモル)の攪拌溶液に、酢酸(60ml、1.05ミリモル)を45分間かけて滴下した。得られた黄色の混合物を加熱して1時間還流した。冷却後、H<sub>2</sub>Oおよび氷(300mL)の中へこれを注ぎ、HCl 5Mで酸性化した。EtOAc(300mL)で有機物を抽出し、H<sub>2</sub>O(200mL)、NaHCO<sub>3</sub>水溶液(200mL)、次いでブライン(200mL)で洗浄して脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、ろ過して減圧下で濃縮した。結晶性のオレンジ色の粗生成物(3.88g)をIPAから再結晶して、淡黄色の針状晶(3.25g、94%)を得た。TLC(クロロホルム/EtOAc、4:1)R<sub>f</sub>0.82、比較R<sub>f</sub>0.68(E1)、<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>、400MHz)

40

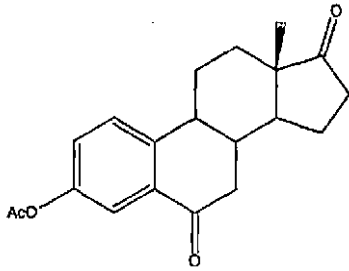
【0873】

【化185-2】

0.91 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.45-2.54 (13H, m), 2.29 (3H, s, OAc), 2.89-2.92 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 6.81 (1H, d, J<sub>C-2-H, C-4-H</sub> = 2.6 Hz, C-4-H), 6.85 (1H, dd, J<sub>C-1-H, C-2-H</sub> = 8.3 Hzおよび J<sub>C-4-H, C-2-H</sub> = 2.6 Hz, C-2-H)および 7.28 (1H, d, J<sub>C-2-H, C-1-H</sub> = 8.3 Hz, C-1-H).

50

( 6 - オキソ - 3 - O - アセチル - エストロン ( D S F 0 2 1 2 8 ) )  
 【 0 8 7 4 】  
 【 化 1 8 6 - 1 】



10

氷 / 水浴中 10 ~ 15 で、酢酸中の 3 - O - アセチル - エストロン ( 500 mg、1.60 ミリモル ) の攪拌溶液に、酢酸中の  $\text{CrO}_3$  ( 673 mg、6.73 ミリモル ) の 10 % 溶液 ( 4 ml ) を 2 時間かけて滴下した。得られた暗褐色の溶液を一夜室温で攪拌した。次に、減圧下で溶媒を留去して、 $\text{H}_2\text{O}$  ( 100 ml ) を加えた。有機物を  $\text{EtOAc}$  ( 100 ml ) で抽出し、 $\text{H}_2\text{O}$  (  $2 \times 30$  ml ) 次いでブライン (  $2 \times 30$  ml ) で洗浄し、脱水 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) してろ過し、減圧下で濃縮して緑色の発泡体を得た。これを IPA から再結晶して、灰色の結晶 ( 103 mg、20 % ) を得た。TLC ( クロロホルム /  $\text{EtOAc}$ 、4 : 1 )  $R_f$  0.53、比較  $R_f$  0.86、 $^1\text{H}$  (  $\text{CDCl}_3$ 、400 MHz )

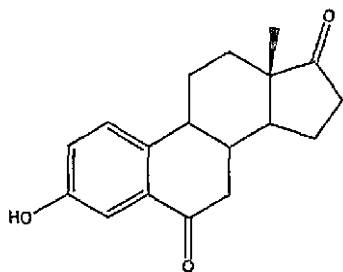
20

【 0 8 7 5 】  
 【 化 1 8 6 - 2 】

0.92 (3H, s, C-18- $\text{H}_3$ ), 1.20-2.63 (12H, m), 2.32 (3H, s, OAc), 2.88 (1H, dd,  $J_{\text{AB}} = 16.8$  Hz,  $J_{\text{C-8-H,C-7-HB}} = 3.1$  Hz, C-7-HB), 7.28 (1H, dd,  $J_{\text{C-1-H,C-2-H}} = 8.6$  Hz および  $J_{\text{C-4-H,C-2-H}} = 2.6$  Hz, C-2-H), 7.46 (1H, d,  $J_{\text{C-2-H,C-1-H}} = 8.6$  Hz, C-1-H) および 7.77 (1H, d,  $J_{\text{C-2-H,C-4-H}} = 2.6$  Hz, C-4-H).

( 6 - オキソエストロン ( D S F 0 2 1 3 0、S T X 4 1 6 ) )  
 【 0 8 7 6 】  
 【 化 1 8 7 - 1 】

30



$\text{MeOH}$  ( 1.5 mL ) 中の 6 - オキソ - 3 - O - アセチル - エストロン ( 80 mg、0.24 ミリモル ) の攪拌溶液に、 $\text{MeOH}$  ( 1.5 mL ) 中の  $\text{KOH}$  ( 247 mg、4.40 ミリモル ) の溶液を滴下した。得られた褐色の溶液を室温で 2 時間攪拌した。次に、減圧下で溶媒を濃縮し、 $\text{H}_2\text{O}$  ( 20 mL ) 続いて 5 M  $\text{HCl}$  を加えた。有機物を  $\text{EtOAc}$  ( 50 mL ) で抽出し、 $\text{H}_2\text{O}$  ( 20 mL ) 次いでブライン (  $2 \times 30$  mL ) で洗浄して脱水 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) し、ろ過して減圧下で濃縮した。クロロホルム /  $\text{EtOAc}$  ( 7 : 3 ) を溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物 ( 74 mg ) を精製し、明るいピンク色の粉末 ( 41 mg、58 % ) として融点 241 ~ 243 の生成物を得た。TLC ( クロロホルム /  $\text{EtOAc}$ 、4 : 1 )  $R_f$  0.39、比較  $R_f$  0.64、IR (  $\text{KBr}$  ) 3345 ( br、OH )、2940 ~ 2880 ( 脂肪族 C-H )、1720 ( C=O )、1680 ( C=O )、1610 ~ 1495 ( 芳香族 C=C )

40

50

$\text{cm}^{-1}$ 、 $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

【0877】

【化187-2】

0.93

(3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.24-2.59 (12H, m), 2.87 (1H, dd,  $J_{\text{C-8-H}, \text{C-7-HB}} = 3.3 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{AB}} = 17.0 \text{ Hz}$ , C-7-HB), 5.74 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, OH), 7.10 (1H, dd,  $J_{\text{C-1-H}, \text{C-2-H}} = 8.5 \text{ Hz}$  および  $J_{\text{C-4-H}, \text{C-2-H}} = 2.8 \text{ Hz}$ , C-2-H), 7.33 (1H, d,  $J_{\text{C-2-H}, \text{C-1-H}} = 8.5 \text{ Hz}$ , C-1-H) および 7.60 (1H, d,  $J_{\text{C-2-H}, \text{C-4-H}} = 2.8 \text{ Hz}$ , C-4-H);

10

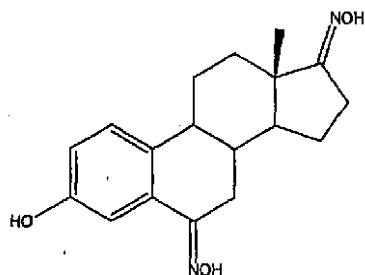
、MS  $m/z$  (FAB+) 369.2 [50]、285.1 [95、(M+H)<sup>+</sup>]、113.1 [68]、84.0 [94]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 実測値 285.14917、C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub> 計算値 285.14907。HPLC (メタノール/水、90:10、 $\lambda_{\text{max}} = 223.9 \text{ nm}$ )  $R_t = 2.34 \text{ 分}$ 、100%。

【0878】

(6, 17 - ビス - オキシム - エストロン (DSF02169、STX454))

【0879】

【化188-1】



20

MeOH/H<sub>2</sub>O (5:1、18 mL) の混合物中の 6 - オキシ - エストロン (100 mg、0.35 ミリモル) の溶液に、NaOAc (293 mg、3.58 ミリモル)、続いて塩酸ヒドロキシルアミン (274 mg、3.94 ミリモル) を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次に、減圧下で溶媒を蒸発させ、H<sub>2</sub>O (50 mL) を加えた。EtOAc (50 mL + 20 mL) で有機物を抽出して H<sub>2</sub>O (2 × 20 mL) 次いでブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) してろ過し、減圧下で濃縮して淡褐色の粗生成物 (120 mg) を得た。クロロホルム/EtOAc (7:3 1:1)、次いでクロロホルム/EtOAc/アセトン (2:2:1 1:1:2) のグラジエントを溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによってこれを精製し、生成物をクリーム色の粉末 (46 mg、41%) として得た。融点 341 ~ 344、TLC (クロロホルム/EtOAc、7:3)  $R_f$  0.11、比較  $R_f$  0.44、IR (KBr) 3410、3265 ~ 3050 (br, NOH、OH)、2930 ~ 2850 (脂肪族 CH)、1705 (C=N)、1580 ~ 1495 (芳香族 C=C)  $\text{cm}^{-1}$ 、 $^1\text{H}$  (DMSO-d<sub>6</sub>、400 MHz)

30

【0880】

【化188-2】

0.83 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.14-2.42 (12H,

m), 3.06 (1H, m, C-7-HB), 6.73 (1H, dd,  $J_{\text{C-1-H}, \text{C-2-H}} = 8.3 \text{ Hz}$  および  $J_{\text{C-4-H}, \text{C-2-H}} = 2.5 \text{ Hz}$ , C-2-H), 7.14 (1H, d,  $J_{\text{C-2-H}, \text{C-1-H}} = 8.3 \text{ Hz}$ , C-1-H), 7.29 (1H, d,  $J_{\text{C-2-H}, \text{C-4-H}} = 2.8 \text{ Hz}$ , C-4-H) および 9.28, 10.15, 11.08 (各々 1H, s, 2×NOH, OH);

、MS  $m/z$  (FAB+) 315.1 [82、(M+H)<sup>+</sup>]、73 [100]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 315.17149、C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 計算値 315

50

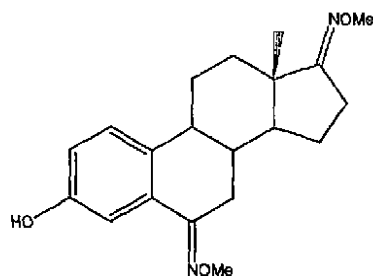
. 17087。

【0881】

(6, 17 - ビス - O - メチル - オキシム - エストロン (DSF02183、STX515))

【0882】

【化189-1】



10

MeOH / H<sub>2</sub>O (5 : 1、9 mL) の混合物中の 6 - オキシエストロン (50 mg、0.18 ミリモル) の溶液に、NaOAc (146 mg、1.79 ミリモル)、次いで O - メチル - ヒドロキシルアミン塩酸塩 (164 mg、1.97 ミリモル) を加えた。得られた溶液を室温で一夜攪拌した。次に、減圧下で溶媒を留去して、H<sub>2</sub>O (30 mL) を加えた。EtOAc (20 mL + 10 mL) で有機物を抽出し、H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL)、次にブライン (2 × 10 mL) で洗浄して脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、ろ過して減圧下で濃縮した。白色の結晶性粗生成物を EtOAc / ヘキサンから再結晶して、生成物を白色の結晶 (55 mg、92%) として得た。融点 206 ~ 208、TLC (クロロホルム / EtOAc、8 : 2) R<sub>f</sub> 0.70、比較 R<sub>f</sub> 0.28、IR (KBr) 3134 (br、OH)、2995 (芳香族 CH)、2935 ~ 2890 (脂肪族 CH)、1570 ~ 1490 (芳香族 C = C) cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

20

【0883】

【化189-2】

0.92 (3H, s, C-

18-H<sub>3</sub>), 1.24-2.58 (12H, m), 3.12 (1H, dd,  $J_{C-8H,C-7HB} = 4.5$  Hz,  $J_{AB} = 18.1$  Hz, C-7-HB), 3.84 (3H, s, OMe), 3.99 (3H, s, OMe), 4.85 (1H, br s, D<sub>2</sub>O で交換されている, OH), 6.84 (1H, dd,  $J_{C-1H,C-2H} = 8.6$  Hz および  $J_{C-4H,C-2H} = 2.7$  Hz, C-2-H), 7.20 (1H, d,  $J_{C-2H,C-1H} = 8.6$  Hz, C-1-H) および 7.29 (1H, d,  $J_{C-2H,C-4H} = 2.7$  Hz, C-4-H);

30

、MS m/z (FAB+) 343.2 [100、(M+H)<sup>+</sup>]、高精度 MS m/z (FAB+) 343.20329、C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 計算値 343.20217。実測値 C 70.20、H 7.57、N 8.14。C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 計算値 C 70.15、H 7.65、N 8.18。

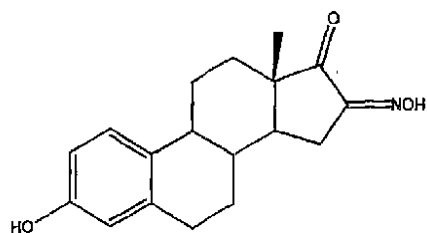
【0884】

(16 - オキシイミノ - エストロン (DSF02036 / STX327))

40

【0885】

【化190-1】



N<sub>2</sub> 雰囲気下で、tert - ブタノール (2 mL) にカリウム金属 (80 mg、2.0

50

5ミリモル)を溶解させて新たに調製したカリウム *tert*-ブトキシドの攪拌溶液に、エストロン(200mg、740ミリモル)を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌した後、亜硝酸イソアミル(180 $\mu$ L、1.34ミリモル)を滴下によって加えた。得られた濃赤色の混合物を一夜攪拌してからH<sub>2</sub>O(20mL)中に注いだ。得られた溶液をエーテル(2 $\times$ 20mL)で抽出し、水層を氷酢酸(10mL)で酸性にして淡黄色の沈殿物を析出させた。2時間静置した後、固体をろ別して黄色の粉末(140mg、63%)を得た。分析用に、アセトンから試料を再結晶して白色の結晶を得た。融点223~225 [文献<sup>1</sup>(水性MeOH)214~215]、TLC(クロロホルム/アセトン、9:1)R<sub>f</sub>0.27、比較R<sub>f</sub>0.69(E1)、IR(KBr)3385(NOH)、2920~2860(脂肪族CH)、1735(C=O)、1605~1500(芳香族C=C)cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>、400MHz)

【0886】

【化190-2】

0.89 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.30-2.85 (11H, m), 2.70-2.81 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 6.46 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.3$  Hz, C-4-H), 6.52 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.3$  Hz および  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.3$  Hz, C-2-H), 7.05 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.3$  Hz, C-1-H), 9.05 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, OH) および 12.39 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, NOH);  $\delta_c$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.4 MHz) 14.09 (q, C-18), 25.09 (t), 25.46 (t), 26.18 (t), 29.02 (t), 30.92 (t), 37.20 (d), 43.20 (d), 44.59 (d), 48.50 (s, C-13), 112.70 (d), 114.83 (d), 125.82 (d), 129.59 (s), 136.88 (s), 154.84 (s, C-3 または C-16), 155.23 (s, C-3 または C-16) および 204.64 (s, C=O);

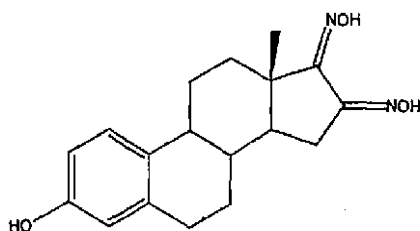
、MS  $m/z$  (FAB+) 453.2 [30、(M+H+NBA)<sup>+</sup>]、300.1 [100、(M+H)<sup>+</sup>]、MS  $m/z$  (FAB-) 451.3 [38、(M-H+NBA)<sup>-</sup>]、298.2 [100、(M-H)<sup>-</sup>]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 300.15963、C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> 計算値300.15997。実測値C 71.30、H 7.08、N 4.35。C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>·(AcOH)<sub>1/6</sub> 計算値C 71.17、H 7.06、N 4.53。

<sup>1</sup> Huffman, M. N., Darby, H. H. J. Am. Chem. Soc. 1944, 66, 150

(16, 17-ビス-オキシミノ-エストロン(DSF02110、STX338))

【0887】

【化191-1】



MeOH/H<sub>2</sub>O(5:1、36mL)の混合物中の16-オキシミノ-エストロン(200mg、0.67ミリモル)の溶液に、NaOAc(556mg、6.79ミリモル)、続いて塩酸ヒドロキシルアミン(520mg、7.48ミリモル)を加えた。得られた淡黄色の溶液を室温で一夜攪拌した。次に、減圧下で溶媒を留去して、ブライン(100mL)を加えた。EtOAc(100mL)で有機物を抽出してブライン(2 $\times$ 50mL)で洗浄し、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)してろ過し、減圧で濃縮して粗生成物(236mg)を得た。これをアセトンから再結晶して、クリーム色の結晶(109mg、52%)

を得た。融点 245 ~ 247、TLC (クロロホルム / アセトン、8 : 2)  $R_f$  0.13、比較  $R_f$  0.50、IR (KBr) 3420 ~ 3200 (br、NOH、OH)、3020 (芳香族 CH)、2935 ~ 2870 (脂肪族 CH)、1705 (C=N)、1620 (C=N または芳香族 C=C)、1585 ~ 1500 (芳香族 C=C)  $\text{cm}^{-1}$ 、 $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ 、400 MHz)

【0888】

【化191-2】

0.97 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.43-2.83 (13H, m), 6.44 (1H, m, C-4-H), 6.51 (1H, dd,  $J_{\text{C-1-H}, \text{C-2-H}} = 8.2 \text{ Hz}$  および  $J_{\text{C-4-H}, \text{C-2-H}} = 2.3 \text{ Hz}$ , C-2-H), 7.04 (1H, d,  $J_{\text{C-2-H}, \text{C-1-H}} = 8.2 \text{ Hz}$ , C-1-H), 9.02 (1H, s, D<sub>2</sub>O で交換されている, OH), 10.81 (1H, s, D<sub>2</sub>O で交換されている, NOH) および 11.19 (1H, s, D<sub>2</sub>O で交換されている, NOH);

10

、MS  $m/z$  (FAB+) 315.2 [100、(M+H)<sup>+</sup>]、133.1 [21]、MS  $m/z$  (FAB-) 466.2 [66、(M-H-NBA)<sup>-</sup>]、313.2 [100、(M-H)<sup>-</sup>]、276.1 [80]、高精度 MS  $m/z$  (FAB+) 315.17108、C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 計算値 315.17087。HPLC (メタノール / 水、70 : 30、 $t_{\text{max}} = 252.1 \text{ nm}$ )  $R_t = 2.71$  分、99.2%。実測値 C 67.30、H 7.41、N 7.59。C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O 計算値 C 67.72、H 7.58、N 7.52。

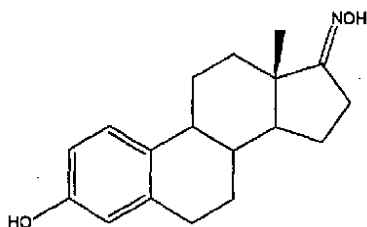
20

【0889】

(17 - オキシム - エストロン (DSF03007))

【0890】

【化192-1】



30

MeOH / H<sub>2</sub>O (5 : 1、90 mL) の混合物中の E1 (500 mg、1.85 ミリモル) の懸濁液に、NaOAc (1.5 g、18.8 ミリモル)、続いて塩酸ヒドロキシルアミン (1.4 g、20.72 ミリモル) を加えた。得られた懸濁液を室温で一夜攪拌した。次に、減圧下で溶媒を留去して、H<sub>2</sub>O (100 mL) を加えた。EtOAc (100 mL + 50 mL) で有機物を抽出して H<sub>2</sub>O (50 mL)、次にブライン (50 mL) で洗浄して脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、ろ過して減圧下で濃縮し、白色の結晶性粗生成物 (627 mg) を得た。これを MeOH から再結晶して、白色の結晶 (426 mg、81%) を得た。TLC (クロロホルム / EtOAc、4 : 1)  $R_f$  0.13、比較  $R_f$  0.55 (E1)、IR (KBr) 3415 (NOH)、3270 (OH)、2930 (脂肪族 CH)、1620 (C=N または芳香族 C=C)、1585 ~ 1460 (芳香族 C=C)  $\text{cm}^{-1}$ 、 $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ 、400 MHz)

40

【0891】

【化 1 9 2 - 2】

0.85 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.32-2.41

(13H, m), 2.65-2.80 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 6.44 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.6$  Hz, C-4-H), 6.50 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.5$  Hz および  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.6$  Hz, C-2-H), 7.05 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.5$  Hz, C-1-H), 9.01 (1H, s, D<sub>2</sub>O で交換されている, OH) および 10.10 (1H, s, D<sub>2</sub>O で交換されている, NOH);

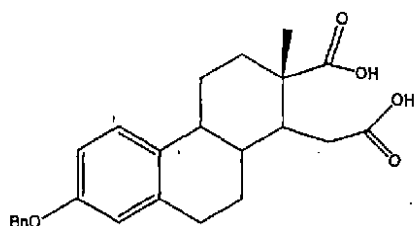
、MS  $m/z$  (FAB+) 286.1 [100, (M+H)<sup>+</sup>], 268.1 [23, (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>], 高精度MS  $m/z$  (FAB+) 286.18093, C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> 計算値 286.18070。

【0892】

(3-O-ベンジル-マリアノール酸 (DSF01042))

【0893】

【化 1 9 3 - 1】



MeOH (1 L) 中の 3-O-ベンジル-エストロン (3.8 g、10.5 ミリモル) の攪拌溶液に、95 mL の MeOH 中の ヨウ素 (7.6 g、29.9 ミリモル) の溶液と、27 mL の H<sub>2</sub>O および 61 mL の MeOH 中の KOH (13.7 g) の溶液とを、反応混合物の色がオレンジ色 / 茶色にとどまるようにかわるがわる滴下して加えた。45 間にわたって添加を行ない、その結果得られた淡黄色の溶液を、N<sub>2</sub> 雰囲気下室温で一晩攪拌した。次に、得られた透明な淡黄色の溶液を減圧下で濃縮して、H<sub>2</sub>O (800 mL) 中へ注いだ。5 M HCl で酸性にした後、有機物をエーテル (600 mL) で抽出して Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 (4 × 100 mL)、H<sub>2</sub>O (4 × 100 mL) で洗浄し、脱水 (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過して減圧下で濃縮した。次に、得られた黄色の発泡体 (4.54 g) を MeOH / H<sub>2</sub>O (1 : 2、228 mL) 中の KOH (7.6 g) の溶液に溶解し、加熱して 4 時間還流した。得られたオレンジ色の溶液を H<sub>2</sub>O (800 mL) 中に注ぎ、5 M HCl で酸性にした後、EtOAc (300 mL) で有機物を抽出した。ブライン (4 × 200 mL) で洗浄した後、有機層を脱水 (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過して減圧下で濃縮して、黄色の残留物 (4.32 g) を得た。これを CHCl<sub>3</sub> / ヘキサン 5 : 3 から再結晶して、クリーム色の粉末 (3.25 g、75%) を得た。融点 212 ~ 215 [文献<sup>2</sup> (水性 MeOH) 226 ~ 227] TLC (クロロホルム / メタノール、5 : 1) R<sub>f</sub> 0.37、比較 R<sub>f</sub> 0.88、IR (KBr) 3050 ~ 2650 (CO<sub>2</sub>H)、1700 (C=O)、1600 ~ 1500 (芳香族 C=C) cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)、400 MHz)

【0894】

10

20

30

40



## 【化 1 9 3 - 2】

1.02 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.20-2.78 (11H, m), 2.72-2.76 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 5.05 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ar), 6.68 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.5$  Hz, C-4-H), 6.75 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.7$  Hz and  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.5$  Hz, C-2-H), 7.18 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.7$  Hz, C-1-H), 7.30-7.42 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)および 12.14 (2H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, CO<sub>2</sub>H);  $\square_C$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.4 MHz) 15.37 (q, C-18), 25.84 (t), 26.53 (t), 29.73 (t), 35.77 (t), 36.10 (t), 40.73 (d), 41.84 (d), 42.55 (d), 46.21 (s, C-13), 68.93 (t, OCH<sub>2</sub>Ar), 112.35 (d), 114.02 (d), 126.32 (d), 127.29 (2xd), 127.49 (d), 128.19 (2xd), 131.64 (s), 137.18 (2xs), 155.96 (s, C-3), 173.93 (s, CO<sub>2</sub>H) および 178.60 (s, CO<sub>2</sub>H); MS  $m/z$  (FAB+) 408.2 [41, M<sup>+</sup>], 91.1 [100, (CH<sub>2</sub>Ar)<sup>+</sup>], 高精度 MS  $m/z$  (FAB+) 408.19404, C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> 計算値 408.19367。  
<sup>2</sup> Heer, J., Miescher, K. Helv. Chim. Acta 1945, 28, 156。

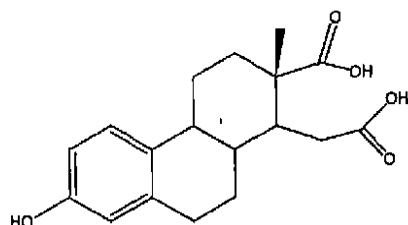
10

## 【0895】

(マリアノール酸 (DSF02136、STX417))

## 【0896】

## 【化 1 9 4 - 1】



20

MeOH / THF (2 : 1, 30 ml) の混合物中の 3 - ベンジル - O - マリアノール酸 (200 mg, 0.61 ミリモル) の攪拌溶液に、THF (2 mL) 中の Pd - C (10%, 90 mg) の懸濁液を加えた。水素を充てんした風船を用いて、得られた懸濁液を室温で 2 時間水素化した。ろ過による担持触媒の除去および減圧下でのろ液の蒸発後、得られた黄色の発泡体 (142 mg) を、EtOAc / ヘキサンから再結晶した。融点 211 ~ 213 [文献<sup>2</sup> (EtOH)、223 ~ 224], TLC (クロロホルム / MeOH, 5 : 1) R<sub>f</sub> 0.40、比較 R<sub>f</sub> 0.53)、IR (KBr) 3600 ~ 3350 (br. CO<sub>2</sub>H)、3080 ~ 3005 (芳香族 CH)、2940 ~ 2860 (脂肪族 CH)、1715 (C=O)、1695 (C=O)、1610 ~ 1450 (芳香族 C=C) cm<sup>-1</sup>、 $\square_H$  (DMSO - d<sub>6</sub>, 400 MHz)

30

## 【0897】

## 【化 1 9 4 - 2】

1.01 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.18-2.34 (11H, m), 2.65-2.71 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 6.41 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.3$  Hz, C-4-H), 6.51 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.6$  Hz および  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.3$  Hz, C-2-H), 7.06 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.6$  Hz, C-1-H), 9.03 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, OH) および 12.12 (2H, br s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, 2xCO<sub>2</sub>H);

40

、MS  $m/z$  (FAB+) 318.1 [100, (M + H)<sup>+</sup>], 301.1 [80, (M - OH)<sup>+</sup>], 高精度 MS  $m/z$  (FAB+) 318.14635, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> 計算値 318.14672。

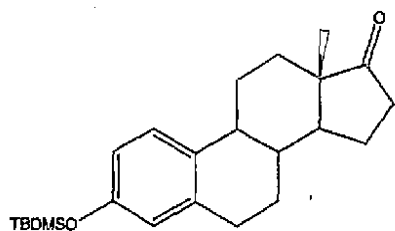
<sup>2</sup> Heer, J., Miescher, K. Helv. Chim. Acta 1945, 28, 156。

(3 - tert - ブチル - ジメチルシリル - エストロン (DSF03034))

50

【 0 8 9 8 】

【 化 1 9 5 - 1 】



$N_2$  雰囲気下室温で、無水DMF (300 mL) 中のE1 (10 g、37.0ミリモル) の攪拌溶液に、イミダゾール (6.3 g、92.4ミリモル) およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド (7.8 g、51.8ミリモル) を加えた。得られた溶液を一夜攪拌して白色の懸濁液を得た。これを $H_2O$  (500 mL) に注ぎ、有機物をEtOAc (500 mL + 300 mL) で抽出し、 $H_2O$  (2 × 200 mL)、次にブライン (2 × 200 mL) で洗浄し、脱水 ( $Na_2SO_4$ ) してろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をEtOHから再結晶して、白色の針状結晶 (~14 g、100%) を得た。TLC (クロロホルム/EtOAc、9:1)  $R_f$  0.91、比較  $R_f$  0.61 (E1)、 $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

10

【 0 8 9 9 】

【 化 1 9 5 - 2 】

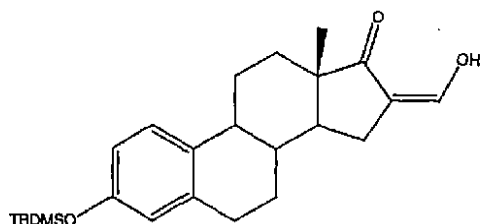
0.19 (6H, s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.91 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 0.98 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.37-2.55 (13H, m), 2.81-2.89 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 6.57 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.6$  Hz, C-4-H), 6.62 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.3$  Hz and  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.6$  Hz, C-2-H) および 7.12 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.3$  Hz, C-1-H).

20

(3-O-tert-ブチル-ジメチルシリル-16-ホルミル-エストロン (DSF 03066))

【 0 9 0 0 】

【 化 1 9 6 - 1 】



乾燥トルエン (250 mL) 中の3-tert-ブチルジメチルシリル-エストロン (9 g、23.4ミリモル) の攪拌溶液に、 $N_2$  雰囲気下、室温でNaOMe (3.8 g、70.2ミリモル) を少しずつ加えた。次に、ギ酸エチル (13.2 mL、164ミリモル) を加え、得られた淡黄色の溶液を一夜攪拌した。最終的な濃厚な黄色の混合物を $H_2O$  (300 mL) に注ぎ、5M HClで酸性にした。EtOAc (2 × 500 mL) で有機物を抽出し、水 (3 × 200 mL)、次いでブライン (2 × 200 mL) で洗浄し、脱水 ( $Na_2SO_4$ ) してろ過し、減圧下で濃縮してクリーム色の粗生成物 (9.49 g、98%) を得た。分析用に、EtOHから試料を再結晶して、白色の結晶を得た。TLC (クロロホルム/EtOAc、9:1)  $R_f$  0.61、比較  $R_f$  0.84)、 $^1H$  (DMSO-d<sub>6</sub>、400 MHz)

40

【 0 9 0 1 】

【化 1 9 6 - 2】

0.17 (6H, s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.83 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 0.96 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.32-2.63 (12H, m), 2.77-2.85 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 6.55 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.6$  Hz, C-4-H), 6.61 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.3$  Hz and  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.6$  Hz, C-2-H), 7.14 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.3$  Hz, C-1-H), 7.40 (1H, s, =CH) および 10.69 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, =COH);

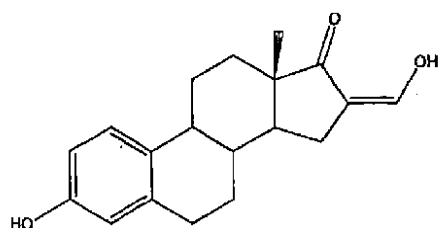
、MS  $m/z$  (FAB+) 413.2 [68、(M+H)<sup>+</sup>]、355.1 [33、(M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sup>+</sup>]、72.9 [100]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 413.24921、C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>O<sub>3</sub>Si 計算値 413.25120。 10

【0902】

(3-ヒドロキシ-16-ホルミル-エストロン(DSF0309、STX486))

【0903】

【化 1 9 7 - 1】



20

N<sub>2</sub> 雰囲気下室温で、乾燥THF(100mL)中の3-O-tert-ブチル-ジメチルシリル-16-ヒドロキシメチレン-エストロン(4.4g、10.7ミリモル)の攪拌溶液に、乾燥THF(21.3mL、21.3ミリモル)中のテトラブチルアンモニウムフルオリドの1.0M溶液を加えた。この混合物を一夜攪拌して褐色の溶液を得た。減圧下で溶媒を除去した後、H<sub>2</sub>O(300mL)を加え、EtOAc(2×200mL)で有機物を抽出し、H<sub>2</sub>O(200mL)、次いでブライン(200mL)で洗浄して脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、ろ過して減圧下で濃縮した。淡黄色の粗生成物を沸点のEtOAcから沈澱させて、微黄色の粉末(2.21g、69%)を得た。TLC(クロロホルム/EtOAc、8:2)R<sub>f</sub>0.32、比較R<sub>f</sub>0.68、<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>、400MHz) 30

【0904】

【化 1 9 7 - 2】

0.80 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.28-2.61 (11H, m), 2.69-2.78 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 6.44 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.6$  Hz, C-4-H), 6.51 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.5$  Hz and  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.6$  Hz, C-2-H), 7.04 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.5$  Hz, C-1-H), 7.38 (1H, s, =CH), 9.02 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, C-3-OH) and 10.69 (1H, br s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, =COH); 40

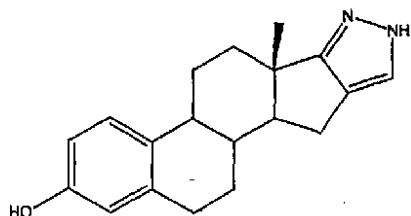
、MS  $m/z$  (FAB+) 299.2 [36、(M+H)<sup>+</sup>]、242.3 [100]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 299.16505、C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub> 計算値 299.16472。

【0905】

(3-ヒドロキシ-エストラ-1,3,5(10)-トリエノ-(17,16-c)-ピラゾール(CAB02156/DSF03060、STX509))

【0906】

## 【化198-1】



$N_2$  雰囲気下室温で、無水EtOH (10 mL) 中の16-ヒドロキシメチレン-エストロン (200 mg、0.67ミリモル) の溶液に、ヒドラジン水和物 (48  $\mu$ L、1.00ミリモル) を加えた。得られた濃い黄色の溶液を30分間加熱還流した。次に、減圧下で溶媒を除去して $H_2O$  (50 mL) を加え、5M HClで混合物を酸性にした。EtOAc (100 mL + 50 mL) で有機物を抽出し、 $H_2O$  (2  $\times$  50 mL)、次いでブライン (2  $\times$  50 mL) で洗浄し、脱水 ( $Na_2SO_4$ ) してろ過し、減圧で濃縮して微黄色の粗生成物 (212 mg) を得た。これを無水EtOHから再結晶して、微黄色の薄片状結晶 (125 mg、64%) を得た。融点326 ~ 328 [文献<sup>2</sup> 320 ~ 328]、TLC (クロロホルム/EtOAc、7:3)  $R_f$  0.11、比較 $R_f$  0.28、 $^1H$  (DMSO- $d_6$ 、400 MHz)

【0907】

## 【化198-2】

0.90 (3H, s, C-18- $H_3$ ), 1.32-2.58 (11H, m), 2.69-2.84 (2H, m, C-6- $H_2$ ), 6.45 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.6$  Hz, C-4-H), 6.52 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.4$  Hz and  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.6$  Hz, C-2-H), 7.06 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.4$  Hz, C-1-H), 7.26 (1H, s, C-5'-H), 9.02 (1H, s,  $D_2O$ で交換されている, C-3-OH) および 12.00 (1H, d,  $J = 3.5$  Hz,  $D_2O$ で交換されている, NH);

、MS  $m/z$  (FAB+) 295.0 [100、( $M+H$ )<sup>+</sup>]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 295.18078、 $C_{19}H_{23}N_2O$  計算値 295.18104。

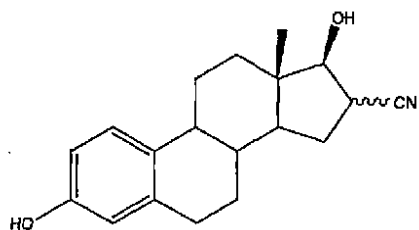
<sup>3</sup> Sweet, F., Boyd, J., Medina, O., Konderski, L., Murdock, G. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1991, 180, 1057 ~ 1063。

【0908】

(16-シアノ-エストラジオール (DSF03019 / STX561))

【0909】

## 【化199-1】



室温で16-ニトリル-エストロン (150 mg、0.51ミリモル) のTHF/EtOH (3:2、5 mL) の混合溶液を攪拌し、これに水素化ホウ素ナトリウム (50 mg、1.32ミリモル) を少しずつ加えた。得られた淡黄色の溶液を30分間攪拌した。次に、減圧下で溶媒を除去し、 $H_2O$  (20 mL) を加えた。有機物をEtOAc (20 mL + 10 mL) で抽出し、 $H_2O$  (20 mL)、次いでブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) し、ろ過して減圧下で濃縮し、淡黄色の粗生成物 (159 mg) を得た。これをIPA/ $H_2O$ から再結晶して白色の結晶 (16 mg) を回収し、母液残渣

10

20

30

40

50

の無水EtOHからの再結晶によって二次晶(40mg)を得た(全収率37%)。融点252-254、IR(KBr)3430-3235(OH)、2925-2850(脂肪族CH)、2255(CN)、1610-1500(芳香族C=C)cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

【0910】

【化199-2】

0.79 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.10-2.27 (11H, m), 2.66-2.76 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), ~3.33 (~1H, m, C-16-H, 溶媒ピークの下), 3.68 (1H, dd,  $J_{C-16-H, C-17-H} = 9.4$  Hz,  $J_{C-17-OH, C-17-H} = 4.7$  Hz, C-17-H), 5.50 (1H, d,  $J_{C-17-H, C-17-OH} = 4.7$  Hz, C-17-OH), 6.43 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.5$  Hz, C-4-H), 6.50 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.5$  Hz および  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.5$  Hz, C-2-H), 7.03 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.5$  Hz, C-1-H) および 9.01 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, C-3-OH);

10

、MS m/z (FAB+) 297.1 [100, M<sup>+</sup>], 242.1 [50]。高精度MS m/z (FAB+) 297.17239、C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> 理論値 297.17288。

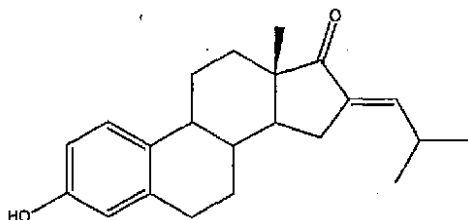
【0911】

(16-イソブチリデン-エストロン(DSF03029、STX571))

【0912】

【化200-1】

20



N<sub>2</sub> 雰囲気下 -78 で、LDA (1.8Mヘプタン/THF/エチルベンゼン溶液の2.47mL、4.44ミリモル)の乾燥THF(2mL)溶液を攪拌しながら、エストロン(420mg、1.55ミリモル)の乾燥THF(5mL)溶液を滴下して加えた。 -78 で2時間攪拌した後、イソブチルアルデヒド(185μL、2.03ミリモル、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>から新たに蒸留)を加えた。得られた混合物を一夜攪拌して、室温に戻せた。次に、減圧下で溶媒を留去して、H<sub>2</sub>O(50mL)を加えた。EtOAc(50mL+20mL)で有機物を抽出してH<sub>2</sub>O(20mL)次いでブライン(20mL)で洗浄し、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)してろ過し、減圧下で濃縮して白色の粗生成物(602mg)を得た。溶離液としてクロロホルム/EtOAc(9:1)を用いるフラッシュクロマトグラフィーでこれを精製して、生成物として白色の発泡体(401mg、79%)を得た。これをEtOAc/ヘキサンから再結晶して、白色の結晶(325mg、64%)を得た。融点188~190、TLC(クロロホルム/EtOAc、8:2)R<sub>f</sub>0.65、比較R<sub>f</sub>0.74(E1)、IR(KBr)3370(OH)、2930~2890(脂肪族CH)、1710(C=O)、1645~1445(芳香族C=Cおよび環外C=C)cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

30

40

【0913】

【化200-2】

0.92 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.06 (3H, d,  $J_{C-2'-H, C-3'-H}$  = 6.6 Hz, C-3'-H<sub>3</sub>), 1.04 (3H, d,  $J_{C-2'-H, C-4'-H}$  = 6.6 Hz, C-4'-H<sub>3</sub>), 1.40-2.70 (12H, m), 2.84-2.90 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 4.67 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, OH), 6.46 (1H, ddd,  $J_{C-2'-H, C-1'-H}$  = 9.8 Hz,  $J_{C-15-H, C-1'-H}$  = 1.9 Hz, C-1'-H), 6.59 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H}$  = 2.7 Hz, C-4-H), 6.64 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H}$  = 8.3 Hzおよび $J_{C-4-H, C-2-H}$  = 2.7 Hz, C-2-H)および7.16 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H}$  = 8.3 Hz, C-1-H); □□<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 100.4 MHz) 14.99 (q, C-18), 22.34 (2×q), 26.42 (t), 26.44 (t), 27.18 (t), 29.69 (d), 29.94 (t), 31.98 (t), 36.32 (d), 44.36 (d), 48.34 (d), 48.79 (s, C-13), 113.12 (d), 115.54 (d), 126.66 (d), 132.20 (s), 134.73 (s), 138.12 (s), 144.25 (d, C-1'), 153.78 (s, C-3), および210.04 (s, C=O);

10

、MS  $m/z$  (FAB+) 325.1 [100, (M+H)<sup>+</sup>]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 325.21663、C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub> 計算値325.21675。実測値C 81.30、H 8.71、N 0。C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> 計算値C 81.44、H 8.70、N 0。

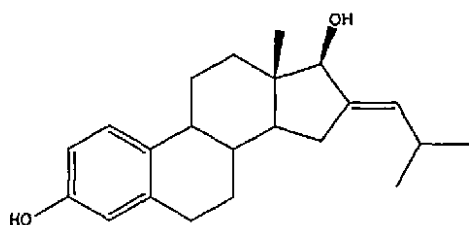
【0914】

(16-イソブチリデン-エストラジオール(DSF03046、STX614))

【0915】

20

【化201-1】



0 で、16-イソブチリデン-エストロン(100mg、0.31ミリモル)のMeOH/THF(3:1、9mL)混合物溶液を攪拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム(57mg、1.51ミリモル)のH<sub>2</sub>O(3mL)溶液を滴下して加えた。得られた溶液を0 で20分間攪拌した。次に、5滴の氷酢酸、次さらにNaCl水溶液(10%溶液、20mL)を加え、生成した白色の沈殿物をろ過して乾燥した(102mg)。これをアセトン/ヘキサンから再結晶して、白色の結晶(60mg、60%)を得た。TLC(クロロホルム/EtOAc、8:2)R<sub>f</sub>0.72、比較R<sub>f</sub>0.82)、IR(KBr)3435~3325(OH)、2955~2865(脂肪族CH)、1695~1500(芳香族C=Cおよび環外C=C)cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>、400MHz)

30

【0916】

【化201-2】

0.67 (3H, s,

40

C-18-H<sub>3</sub>), 0.96 (3H, d,  $J_{C-2'-H, C-3'-H}$  = 6.6 Hz, C-3'-H<sub>3</sub>), 0.99 (3H, d,  $J_{C-2'-H, C-4'-H}$  = 6.6 Hz, C-4'-H<sub>3</sub>), 1.22-2.02 (14H, m), 2.81-2.87 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.91-3.98 (1H, m, C-17-H), 4.66 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, OH), 5.32 (1H, ddd,  $J_{C-2'-H, C-1'-H}$  = 9.4 Hz,  $J_{C-15-H, C-1'-H}$  = 2.3 Hz, C-1'-H), 6.56 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H}$  = 2.7 Hz, C-4-H), 6.63 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H}$  = 8.6 Hzおよび $J_{C-4-H, C-2-H}$  = 2.7 Hz, C-2-H)および7.16 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H}$  = 8.6 Hz, C-1-H);

、MS  $m/z$  (FAB+) 326.2 [95, M<sup>+</sup>]、309.2 [100, (M-OH)<sup>+</sup>]、283.1 [50, (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sup>+</sup>]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 326.22520、C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> 計算値326.22458。

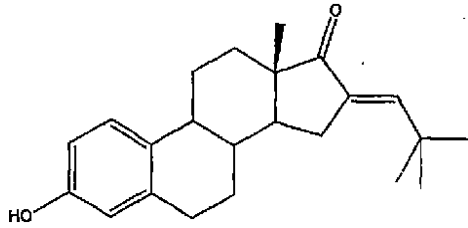
50

【0917】

(16 - (2', 2' - ジメチル) - プロピリデン - エストロン (DSF03069A / STX748))

【0918】

【化202 - 1】



10

N<sub>2</sub> 雰囲気下 - 78 で、乾燥THF (2 mL) 中のLDA (1.8 Mヘプタン/THF / エチルベンゼン溶液 2.47 mL、4.44ミリモル) の溶液を撹拌しながら、乾燥THF (5 mL) 中のエストロン (500 mg、1.85ミリモル) の溶液を滴下して加えた。 - 78 で2時間撹拌した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> から新たに蒸留した2,2 - ジメチル - プロピオンアルデヒド (261 μL、2.40ミリモル) を加えた。得られた混合物を50時間撹拌して、室温に戻らせた。次に、減圧下で溶媒を留去して、H<sub>2</sub>O (50 mL) を加えた。EtOAc (50 mL + 20 mL) で有機物を抽出し、H<sub>2</sub>O (20 mL) 、次いでブライン (20 mL) で洗浄して脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、ろ過して減圧で濃縮した。溶離液としてクロロホルム / EtOAc (8 : 2) のグラジエントを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって淡黄色の粗生成物を精製して、生成物として白色の結晶性の固体 (264 mg、42%) を得た。これをEtOAcから再結晶して、白色の結晶 (113 mg、21%) を得た。TLC (クロロホルム / EtOAc、8 : 2) R<sub>f</sub> 0.71、比較R<sub>f</sub> 0.61 (E1)、<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

20

【0919】

【化202 - 2】

0.90 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.17 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41-2.45 (11H, m), 2.83-2.91 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 4.72 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, OH), 6.59 (1H, d, J<sub>C-2-H, C-4-H</sub> = 2.7 Hz, C-4-H), 6.63-6.65 (2H, m, C-2-HおよびC-1'-H)および7.16 (1H, d, J<sub>C-2-H, C-1-H</sub> = 8.0 Hz, C-1-H);

30

、MS m/z (FAB+) 677.5 [54, (2M + H)<sup>+</sup>], 339.2 [100, (M + H)<sup>+</sup>], 492.2 [24, (M + H + NBA)<sup>+</sup>]、高精度MS m/z (FAB+) 339.23256、C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub> 計算値339.23241。実測値C 81.50、H 8.96、N 0。C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> 計算値C 81.61、H 8.93、N 0。

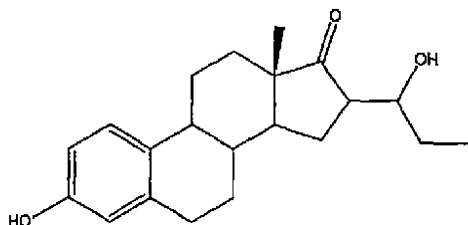
【0920】

(16 - (1' - ヒドロキシ - プロピル) - エストロン (DSF03044B、STX665))

40

【0921】

【化203 - 1】



N<sub>2</sub> 雰囲気下 - 78 で、乾燥THF (20 mL) 中のLDA (1.8 Mヘプタン/THF

50

H F / エチルベンゼン溶液 2 . 4 7 m L 、 4 . 4 4 ミリモル) の溶液を撹拌しながら、乾燥 T H F ( 3 0 m L ) 中のエストロン ( 5 0 0 m g 、 1 . 8 5 ミリモル) の溶液を滴下して加えた。 - 7 8 で 2 時間撹拌した後、プロピオンアルデヒド ( 1 6 0  $\mu$  L 、 2 . 4 0 ミリモル、 C a C l <sub>2</sub> 上で脱水して N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> から新たに蒸留) を加えた。得られた混合物を 5 0 時間撹拌して、室温に戻した。次に、減圧下で溶媒を留去して、H<sub>2</sub>O ( 1 0 0 m L ) を加えた。E t O A c ( 2  $\times$  1 0 0 m L ) で有機物を抽出し、H<sub>2</sub>O ( 1 0 0 m L ) 、次いでブライン ( 1 0 0 m L ) で洗浄して脱水 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、ろ過して減圧で濃縮し、結晶化するクリーム色の粗製のオイル ( 9 7 1 m g ) を得た。溶離液としてクロロホルム / E t O A c ( 8 : 2 ) のグラジエントを用いるフラッシュクロマトグラフィーによってこれを精製して、生成物として白色の固体 ( 3 6 3 m g 、 6 0 % ) を得た。これを E t O A c から再結晶して、白色の結晶 ( 4 9 m g ) を得た。また、母液の残留物を E t O A c / ヘキサンから再結晶することによって生成物の二次晶 ( 総収率 3 6 % ) を得た。T L C ( クロロホルム / E t O A c 、 8 : 2 ) R<sub>f</sub> 0 . 3 8 、比較 R<sub>f</sub> 0 . 6 1 ( E 1 ) 、<sub>H</sub> ( C D C l <sub>3</sub> 、 4 0 0 M H z )

【 0 9 2 2 】

【 化 2 0 3 - 2 】

0.94 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.01 (3H, t, J<sub>C-2-H, C-3'-H</sub> = 7.5 Hz, C-3'-H<sub>3</sub>), 1.32-2.44 (14H, m), 2.83-2.91 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.65-3.72 (1H, m, C-1'-H), 3.99 (1H, s, OH), 4.69 (1H, s, OH), 6.59 (1H, d, J<sub>C-2-H, C-4-H</sub> = 2.7 Hz, C-4-H), 6.65 (1H, dd, J<sub>C-1-H, C-2-H</sub> = 8.4 Hz および J<sub>C-4-H, C-2-H</sub> = 2.7 Hz, C-2-H) および 7.15 (1H, d, J<sub>C-2-H, C-1-H</sub> = 8.4 Hz, C-1-H);

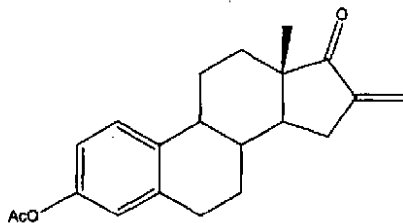
、M S m / z ( F A B + ) 3 2 9 . 2 [ 1 0 0 , ( M + H ) <sup>+</sup> ] 、 3 1 1 . 2 [ 3 0 , ( M - O H ) <sup>+</sup> ] 、高精度 M S m / z ( F A B + ) 3 2 9 . 2 1 1 8 8 、 C <sub>2 1</sub> H <sub>2 9</sub> O <sub>3</sub> 計算値 3 2 9 . 2 1 1 6 7 。

【 0 9 2 3 】

( 3 - O - アセチル - 1 6 - メチレン - エストロン ( D S F 0 3 0 2 3 ) )

【 0 9 2 4 】

【 化 2 0 4 - 1 】



無水イソアミルアルコール ( 8 m L ) 中の 3 - O - アセチル - エストロンの撹拌溶液に、パラホルムアルデヒド ( 4 8 0 m g 、 1 単位あたり 1 6 . 0 ミリモル) および塩酸ジメチルアミン ( 1 . 6 g 、 1 9 . 6 ミリモル) を加えた。得られた混合物を 2 4 時間加熱還流した。得られた淡黄色の溶液を H<sub>2</sub>O ( 3 0 m L ) 中に注ぎ、5 M H C l で酸性にした。E t O A c ( 2  $\times$  5 0 m L ) で有機物を抽出し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 2 0 m L ) 、H<sub>2</sub>O ( 2 0 m L ) 、次いでブライン ( 2 0 m L ) で洗浄して脱水 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、ろ過して減圧で濃縮して淡黄色のオイルを得た。これをイソアミルアルコールがそれ以上留出しなくなるまで K u g e l r o h r で濃縮した。オイル状の残留物を一夜静置すると結晶化した。溶離液としてクロロホルム / E t O A c ( 9 5 : 5 ) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによってこれを精製し、生成物 ( 5 2 7 m g 、 5 1 % ) を白色の固体として得た。蒸留して得たオイル状の粗生成物にヘキサンを加えて 1 時間静置することにより、分析用の若干の結晶を得た。<sub>H</sub> ( C D C l <sub>3</sub> 、 4 0 0 M H z )

【 0 9 2 5 】

10

20

30

40



【化204-2】

0.93 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.41-2.72 (11H, m), 2.29 (3H, s, OAc), 2.90-2.95 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 5.41-5.43 (1H, m, C-1'-H<sub>トランス</sub>), 6.09-6.12 (1H, m, C-1'-H<sub>シス</sub>), 6.81 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.5$  Hz, C-4-H), 6.86 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.3$  Hz および  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.5$  Hz, C-2-H) および 7.29 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.3$  Hz, C-1-H);

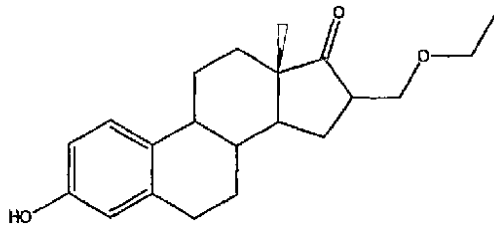
、MS  $m/z$  (FAB+) 325.2 [100, (M+H)<sup>+</sup>], 282.2 [78, (M+H-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CO)<sup>+</sup>], 高精度MS  $m/z$  (FAB+) 325.18224、C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub> 計算値 325.18037。

【0926】

(16-エトキシメチル-エストロン(DSF03036B、STX664))

【0927】

【化205-1】



20

0 で、無水EtOH(20mL)中の16-メチレン-エストロン(20mg、0.62)の攪拌溶液に、H<sub>2</sub>O(2mL)中のKOH(41mg、0.74ミリモル)の溶液を滴下して加えた。得られた淡黄色の溶液を0で30分間攪拌した。次に、減圧で溶媒を除き、H<sub>2</sub>O(40mL)、次いで2、3滴の5M HClを加えた。生成した白色の沈殿物をろ別して乾燥した(131mg)。クロロホルム/EtOAc(95:5)を溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによって、これを精製して、淡黄色の固体(26mg、13%)として生成物を得た。これをEtOH/H<sub>2</sub>Oから再結晶して、淡黄色の結晶(13mg、6%)を得た。融点208~210、TLC(クロロホルム/EtOAc、8:2)R<sub>f</sub>0.40、比較R<sub>f</sub>0.86、<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>、400MHz)

30

【0928】

【化205-2】

0.89 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.16 (3H, t,  $J_{C-2'-H, C-3'-H} = 7.0$  Hz, C-3'-H<sub>3</sub>), 1.36-2.42 (12H, m), 2.81-2.85 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.42-3.50 (2H, m, C-2'-H<sub>2</sub>), 3.59 (2H, m, C-1'-H<sub>2</sub>), 4.66 (1H, s, OH), 6.58 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.8$  Hz, C-4-H), 6.64 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.1$  Hz および  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.8$  Hz, C-2-H) および 7.15 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.1$  Hz, C-1-H);

40

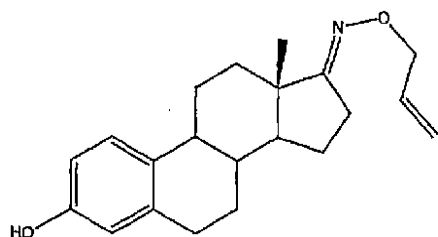
、MS  $m/z$  (FAB+) 329.1 [100, (M+H)<sup>+</sup>], 高精度MS  $m/z$  (FAB+) 329.21242、C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub> 計算値 329.21167。実測値 C 76.60、H 8.62、N 0、C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> 計算値 C 76.79、H 8.59、N 0。

【0929】

(17-O-アリル-オキシム-エストロン(DSF03048))

【0930】

## 【化206-1】



MeOH/H<sub>2</sub>O (5:1、180 mL)の混合物中のエストロン(1 g、3.70ミリモル)の溶液に、NaOAc (3 g、10.17ミリモル)、続いてO-アリル-塩酸ヒドロキシルアミン(4.5 g、41.4ミリモル)を加えた。得られた溶液を室温で一夜撹拌した。次に、減圧下で溶媒を留去して、水(200 mL)を加えた。EtOAc (200 mL + 100 mL)で有機物を抽出し、水(2 × 100 mL)、次いでブライン(2 × 100 mL)で洗浄して脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、ろ過して減圧で濃縮し、白色の粗生成物(1.37 g)を得た。これをMeOH/H<sub>2</sub>Oから再結晶して、白色の結晶(1.13 g、94%)として生成物を得た。TLC(クロロホルム/EtOAc、8:2) R<sub>f</sub> 0.66、比較R<sub>f</sub> 0.56、<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

## 【0931】

## 【化206-2】

0.94 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.35-2.60 (13H, m), 2.80-2.87 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 4.55 (2H, ddd, J<sub>AB</sub> = 5.5 Hz, J<sub>C-2'-H,C-1'-H</sub> = 2.7 Hz および J<sub>C-3'-H,C-1'-H</sub> = 1.4 Hz, C-1'-H<sub>2</sub>), 4.74 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, OH), 5.19 (1H, ddd, J<sub>cis</sub> = 10.3 Hz, J<sub>C-1'-H,C-3'-H</sub> = 1.4 Hz, C-3'-H<sub>a</sub>), 5.28 (1H, d, J<sub>trans</sub> = 17.2 Hz, J<sub>C-1'-H,C-3'-H</sub> = 1.6 Hz, C-3'-H<sub>b</sub>), 5.59-6.01 (1H, m, C-2'-H), 6.56 (1H, d, J<sub>C-2-H,C-4-H</sub> = 2.7 Hz, C-4-H), 6.63 (1H, dd, J<sub>C-1-H,C-2-H</sub> = 8.2 Hz および J<sub>C-4-H,C-2-H</sub> = 2.7 Hz, C-2-H) および 7.15 (1H, d, J<sub>C-2-H,C-1-H</sub> = 8.2 Hz, C-1-H);

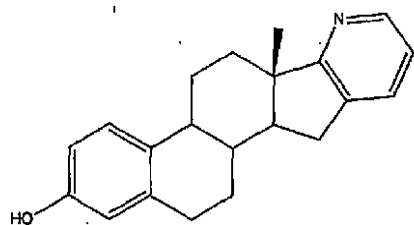
、MS m/z (FAB+) 326.1 [100, (M+H)<sup>+</sup>], 268.1 [30, OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub><sup>+</sup>], 高精度MS m/z (FAB+) 326.21157、C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub> 計算値 326.21200。実測値 C 76.40、H 8.24、N 4.36。C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> 計算値 C 76.23、H 8.50、N 4.17。

## 【0932】

(3-ヒドロキシ-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-(17,16)-[1]ピリンジン(DSF03073、STX663))

## 【0933】

## 【化207-1】



17-O-アリル-オキシム(2.45 g、7.53ミリモル)を撹拌し、230 に(砂浴を用いる)46時間加熱した。得られた暗褐色の固体を冷却し、大部分の固体が溶解するまでEtOHを加えた。溶けずに残っている物質を細かな粉末に潰し、シリカを加えて減圧で溶媒を除いた。次に、淡褐色の粉末をフラッシュクロマトグラフィーカラム(湿式充填)に移し、カラムをクロロホルム/EtOAc(9:1)で溶離した。暗いオレンジ色の固体(200 mg、9%)を回収し、クロロホルム/EtOAc(95:5)を溶離液として用いる別のフラッシュクロマトグラフィーを実行することによって精製し、

薄いオレンジ色の粉末 (146 mg、6%) を得た。TLC (クロロホルム / EtOAc、8 : 2)  $R_f$  0.26、比較  $R_f$  0.70、 $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

【0934】

【化207-2】

1.01 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.43-2.68 (11H, m), 2.80-2.96 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 6.08 (1H, s, OH), 6.61 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.6$  Hz, C-4-H), 6.67 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.4$  Hz および  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.5$  Hz, C-2-H), 7.04 (1H, dd,  $J_{C-4'-H, C-5'-H} = 7.4$  Hz and  $J_{C-6'-H, C-5'-H} = 4.8$  Hz, C-5'-H), 7.18 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.4$  Hz, C-1-H), 7.54 (1H, d,  $J_{C-5'-H, C-4'-H} = 7.4$  Hz, C-4'-H) および 8.33 (1H, d,  $J_{C-5'-H, C-6'-H} = 4.8$  Hz, C-2'-H);

10

、MS  $m/z$  (FAB+) 306.1 [85, (M+H)<sup>+</sup>], 207.0 [95], 114.9 [100]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 306.18645、C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>NO 計算値 306.18579。

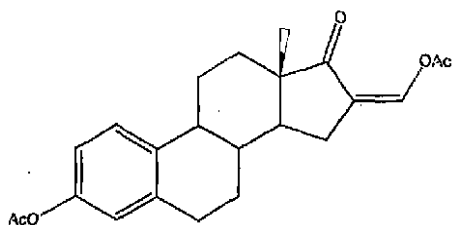
【0935】

(3-O-アセチル-16-アセトキシメチレン-エストロン (DSF03054))

【0936】

【化208-1】

20



N<sub>2</sub> 雰囲気下で、乾燥ピリジン (15 mL) 中の 16-ホルミル-エストロン (230 mg、0.77 ミリモル) の攪拌溶液に、無水酢酸 (8.34 mL、88.4 ミリモル) を 10 分間かけて滴下して加えた。次に、得られた黄色の混合物を加熱して 1 時間還流した。最終的な褐色の溶液を冷却し、次に H<sub>2</sub>O (50 mL) および氷に注ぎ、5 M HCl で酸性にした。EtOAc (2 × 5 mL) で有機物を抽出し、H<sub>2</sub>O (30 mL)、10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 mL)、次にブライン (30 mL) で洗浄し、脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) してろ過し、減圧で濃縮してオレンジ色の発泡体 (250 mg) を得た。クロロホルム / EtOAc (95 : 5) を溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによってこれを精製し、結晶 (140 mg、47%) 化する微黄色のオイルとして生成物を得た。TLC (クロロホルム / EtOAc、9 : 1)  $R_f$  0.70、比較  $R_f$  0.30、 $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

30

【0937】

【化208-2】

40

0.93 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.42-2.84 (11H, m), 2.24 (3H, s, OAc), 2.29 (3H, s, OAc), 2.89-2.96 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 6.81 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.6$  Hz, C-4-H), 6.86 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.3$  Hz および  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.6$  Hz, C-2-H), 7.29 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.3$  Hz, C-1-H) および 8.15 (1H, dd,  $J_{C-15-Ha, C-1'-H} = 2.9$  Hz,  $J_{C-15-Hb, C-1'-H} = 1.7$  Hz, =CH);

、MS  $m/z$  (FAB+) 383.0 [100, (M+H)<sup>+</sup>], 341.0 [86, (M+H-CH<sub>2</sub>C=O)<sup>+</sup>]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 383.18523、C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub> 計算値 383.18585。

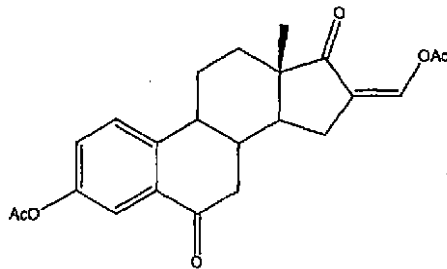
50

【0938】

(6-オキソ-3-O-アセチル-16-アセトキシメチレン-エストロン(DSF03062))

【0939】

【化209-1】



10

氷/水浴中10~15 で、酢酸中の3-O-アセチル-16-アセトキシメチレン-エストロン(120mg、0.31ミリモル)の攪拌溶液に、10%酢酸(750μL)中のCrO<sub>3</sub>(1132g、11.32リモル)の溶液を30分間かけて滴下して加えた。得られた暗褐色の溶液を室温で40時間攪拌した。次に、溶媒を減圧で除き、H<sub>2</sub>O(50mL)および氷を加えた。EtOAc(2×50mL)で有機物を抽出し、H<sub>2</sub>O(2×30mL)、次にブライン(2×30mL)で洗浄し、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)してろ過し、減圧で濃縮して褐色の粗生成物を得た。クロロホルム/EtOAc(8:2)を溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによってこれを精製し、淡黄色の固体(13mg、10%)として生成物を得た。TLC(クロロホルム/EtOAc、4:1)R<sub>f</sub>0.40、比較R<sub>f</sub>0.63、<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>、400MHz)

20

【0940】

【化209-2】

0.95 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.24-2.92 (11H, m), 2.26 (3H, s, OAc), 2.32 (3H, s, OAc), 7.29 (1H, dd, J<sub>C-1H,C-2H</sub> = 8.4 HzおよびJ<sub>C-4H,C-2H</sub> = 2.6 Hz, C-2-H), 7.46 (1H, d, J<sub>C-2H,C-1H</sub> = 8.4 Hz, C-1-H), 7.77 (1H, d, J<sub>C-2H,C-4H</sub> = 2.6 Hz, C-4-H)および8.17 (1H, dd, J<sub>C-15H<sub>2</sub>,C-1-H</sub> = 2.9 Hz, J<sub>C-15H<sub>2</sub>,C-1-H</sub> = 1.7 Hz, =CH);

30

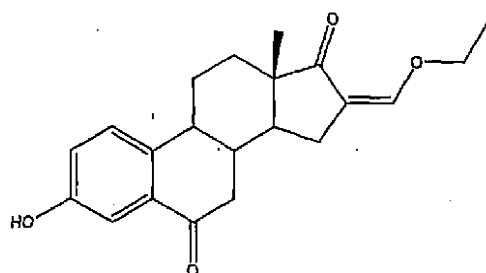
、MS m/z (FAB+) 663.5 [48]、397.2 [38, (M+H)<sup>+</sup>]、355.2 [30]、73.0 [100]、高精度MS m/z (FAB+) 397.16700、C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub> 計算値397.16511。

【0941】

(6-オキソ-16-エトキシメチレン-エストロン(DSF03083A、STX749))

【0942】

【化210-1】



40

0 で、無水EtOH中の6-オキソ-3-O-アセチル-16-アセトキシメチレン-エストロン(80mg、0.20ミリモル)の攪拌溶液に、H<sub>2</sub>O(0.8mL)中のKOH(27mg、0.48ミリモル)の溶液を滴下して加えた。得られた淡黄色の混合

50

物を0 で30分間撹拌した。次に、この混合物を3滴の5M HClで酸性にして減圧で溶媒を除いた。H<sub>2</sub>O (50 mL)を加え、EtOAc (2×50 mL)で有機物を抽出し、H<sub>2</sub>O (2×30 mL)、次にブライン (2×30 mL)で洗浄し、脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)してろ過し、減圧で濃縮して淡黄色の粗生成物 (52 mg)を得た。DCM/EtOAc (75:25)を溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによって、これを精製し、生成物を白色の固体 (12 mg、18%)として得た。融点314~316 (分解)、TLC (クロロホルム/EtOAc、8:2) R<sub>f</sub> 0.11、比較 R<sub>f</sub> 0.82、<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>、270 MHz)

【0943】

【化210-2】

10

0.94 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>),

1.10-2.72 (10H, m), 1.35 (3H, t,  $J_{C-2'-H, C-3'-H} = 7.0$  Hz, C-3'-H<sub>3</sub>), 2.85 (1H, dd,  $J_{C-8-H, C-7-HB} = 3.1$  Hz,  $J_{AB} = 16.7$  Hz, C-7-HB), 4.05-4.13 (2H, m, C-2'-H<sub>2</sub>), 7.09 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.6$  Hzおよび  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.7$  Hz, C-2-H), 7.31 (1H, s, C-1'-H), 7.34 (1H, m, C-1-H)および7.57 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 8.4$  Hz, C-4-H);

、MS m/z (FAB+) 341.2 [100、(M+H)<sup>+</sup>]、高精度MS m/z (FAB+) 341.17466、C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub> 計算値341.17528。

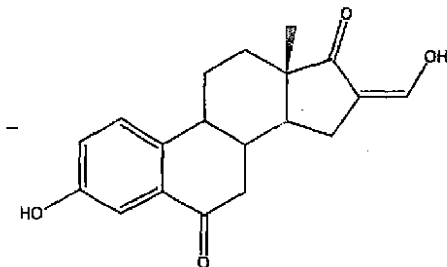
【0944】

20

(6-オキソ-16-ホルミル-エストロン (DSF03105、STX784))

【0945】

【化211-1】



30

MeOH (10 mL)中の6-オキソ-3-O-アセチル-16-アセトキシメチレン-エストロン (30 mg、0.08ミリモル)の撹拌溶液に、H<sub>2</sub>O (1 mL)中のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (63 mg、0.46ミリモル)の溶液を滴下して加えた。得られた淡黄色の溶液を45分間撹拌した。最終的な淡褐色の混合物を3滴の5M HClで酸性にして減圧で溶媒を除いた。H<sub>2</sub>O (30 mL)を加えてEtOAc (2×50 mL)で有機物を抽出し、H<sub>2</sub>O (2×30 mL)、次にブライン (2×30 mL)で洗浄し、脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)してろ過し、減圧で濃縮した。淡褐色の粗生成物をEtOAc/ヘキサンから再結晶し、白色の粉末 (13 mg、54%)を得た。融点224~227、<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>、400 MHz)

【0946】

40

【化211-2】

0.80 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.41-2.65 (11H, m), 7.01 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.4$  Hzおよび  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.7$  Hz, C-2-H), 7.28 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.7$  Hz, C-4-H), 7.31 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.4$  Hz, C-1-H), 7.41 (1H, s, C-1'-H), 9.64 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, C-3-OH)および10.77 (1H, br s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, C-1'-OH); MS m/z (FAB+) 313.2 [6, (M+H)<sup>+</sup>], 149.1 [100];

、MS m/z (FAB+) 313.2 [6、(M+H)<sup>+</sup>]、149.1 [100]、

50

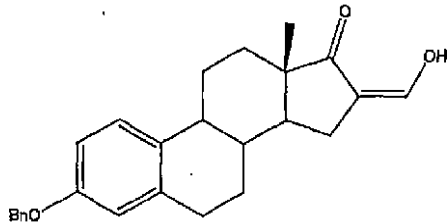
MS  $m/z$  (FAB-) 311.2 [100 (M-H)<sup>-</sup>]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 313.14503、C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub> 計算値 313.14398。

【0947】

(3-O-ベンジル-16-ホルミル-エストロン (DSF03091))

【0948】

【化212-1】



10

N<sub>2</sub> 雰囲気下室温で、乾燥トルエン (250 mL) 中の 3-O-ベンジル-エストロン (10 g、27.7 ミリモル) の攪拌溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (9.4 g、84.1 ミリモル) を少しずつ加えた。20 分間攪拌した後、ギ酸エチル (14.8 mL、194 ミリモル) を加え、得られた懸濁液を 2.5 時間攪拌した。最終的な濃いクリーム色の懸濁液を H<sub>2</sub>O (300 mL) および氷に注ぎ、有機物を EtOAc (2 × 200 mL) で抽出し、H<sub>2</sub>O (3 × 100 mL)、次にブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) してろ過し、減圧で濃縮した。沸点の EtOAc から粗生成物を沈澱させ、クリーム色の固体を得た (9.25 g、86%)。TLC (ヘキサン/EtOAc、1:1) R<sub>f</sub> 0.57 比較 R<sub>f</sub> 0.78)、<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>、400 MHz)

20

【0949】

【化212-2】

0.81 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.31-2.62 (11H, m), 2.79-2.85 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 5.05 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ar), 6.71 (1H, d, J<sub>C-2-H, C-4-H</sub> = 2.7 Hz, C-4-H), 6.75 (1H, dd, J<sub>C-1-H, C-2-H</sub> = 8.4 Hz および J<sub>C-4-H, C-2-H</sub> = 2.7 Hz, C-2-H), 7.16 (1H, d, J<sub>C-2-H, C-1-H</sub> = 8.4 Hz, C-1-H), 7.28-7.33 (1H, m, =CH), 7.35-7.43 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) および 10.6-10.9 (1H, br s, D<sub>2</sub>O で交換されている, =COH);

30

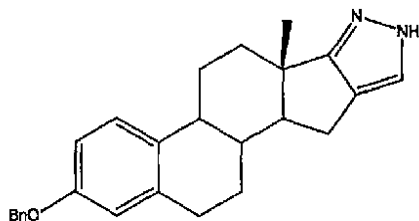
、MS  $m/z$  (FAB+) 389.3 [31、(M+H)<sup>+</sup>]、91.1 [100、(CH<sub>2</sub>Ar)<sup>+</sup>]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 389.20994、C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub> 計算値 389.21167。

【0950】

(3-O-ベンジル-エストラ-1,3,5(10)-トリエノ-(17,16-c)-ピラゾール (DSF03095))

【0951】

【化213-1】



40

N<sub>2</sub> 雰囲気下室温で、無水 EtOH (200 mL) 中の 3-O-ベンジル-16-ホルミル-エストロン (4 g、10.3 ミリモル) の懸濁液に、ヒドラジン水和物 (751 μL、15.4 ミリモル) を加えた。得られた黄色の溶液を 45 分間加熱還流した。5 M

50

HClで酸性にした後、減圧下で生成物が沈殿するまで溶媒を除いた。次に、H<sub>2</sub>O (20 mL)を加え、クリーム色の沈殿物をろ過して乾燥して生成物 (3.73 g、94%)を得た。TLC (ヘキサン/EtOAc、1:1) R<sub>f</sub> 0.20 比較 R<sub>f</sub> 0.66、<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>、400 MHz)

【0952】

【化213-2】

0.91 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.36-2.58 (11H, m), 2.78-2.87 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 5.05 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ar), 6.72 (1H, d, J<sub>C-2-H,C-4-H</sub> = 2.7 Hz, C-4-H), 6.76 (1H, dd, J<sub>C-1-H,C-2-H</sub> = 8.6 Hz および J<sub>C-4-H,C-2-H</sub> = 2.7 Hz, C-2-H), 7.18 (1H, d, J<sub>C-2-H,C-1-H</sub> = 8.6 Hz, C-1-H), 7.27 (1H, s, C-5'-H), 7.29-7.44 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)および12.00 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, NH);

10

、MS m/z (FAB+) 385.3 [75、(M+H)<sup>+</sup>], 91.1 [100、(CH<sub>2</sub>Ar)<sup>+</sup>], 高精度MS m/z (FAB+) 385.22796、C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O計算値385.22799。

【0953】

(D-環縮合ピラゾールのアルキル化の一般手順)

N<sub>2</sub>雰囲気下0℃で、DMF中の3-O-ベンジル-エストラ-1,3,5(10)-トリエノ-(17,16-c)-ピラゾールの攪拌溶液に、NaH(60%分散、1.5当量)を加えた。0℃で20分間攪拌した後、アルキル化剤(2当量)を加え、反応が完結するまで(TLCで追跡)この混合物を室温で攪拌した。次に、この混合物をH<sub>2</sub>O(50 mL)中に注ぎ、EtOAc(2×50 mL)で有機物を抽出し、H<sub>2</sub>O(2×30 mL)、次にブライン(2×30 mL)で洗浄し、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)してろ過し、減圧で濃縮した。DCM/EtOAcを溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製した。

20

【0954】

(3-O-ベンジル-エストラ-1,3,5(10)-トリエノ-(17,16-c)-N-メチル-ピラゾール)

上記一般手順に従って、3-O-ベンジル-エストラ-1,3,5(10)-トリエノ-(17,16-c)-ピラゾール(150 mg、0.39ミリモル)をNaH(19 mg、0.47ミリモル)で処理し、続くヨウ化メチル(57 μL、0.78ミリモル)との反応は50分以内に完結した。DCM/EtOAc(98:2 95:5)のグラジエントを溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、淡黄色のオイルとして、1'-メチル-3-O-ベンジル-エストラ-1,3,5(10)-トリエノ-(17,16-c)-ピラゾール、DSF03098Aを得た。この化合物を静置すると結晶(52 mg、33%)化した。TLC(ヘキサン/EtOAc(1:1) R<sub>f</sub> 0.52 比較 R<sub>f</sub> 0.38、<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

30

【0955】

【化213-3】

1.01 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.42-2.67 (11H, m), 2.81-2.99 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.84 (3H, s, N-Me), 5.03 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ar), 6.73 (1H, d, J<sub>C-2-H,C-4-H</sub> = 2.5 Hz, C-4-H), 6.79 (1H, dd, J<sub>C-1-H,C-2-H</sub> = 8.5 Hz および J<sub>C-4-H,C-2-H</sub> = 2.5 Hz, C-2-H), 6.97 (1H, s, C-5'-H), 7.22 (1H, d, J<sub>C-2-H,C-1-H</sub> = 8.5 Hz, C-1-H)および7.29-7.45 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);

40

、MS m/z (FAB+) 399.3 [74、(M+H)<sup>+</sup>], 91.1 [100、(CH<sub>2</sub>Ar)<sup>+</sup>], 73.0 [24], 高精度MS m/z (FAB+) 399.24467、C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O計算値399.24364。

【0956】

(2'-メチル-3-O-ベンジル-エストラ-1,3,5(10)-トリエノ-(1

50

7, 16 - c) - ピラゾール) は、クリーム色の固体 (55 mg, 35%) として得られた。TLC (ヘキサン/EtOAc, 1:1)  $R_f$  0.46 比較  $R_f$  0.38、 $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

【0957】

【化213-4】

1.01 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.44-2.64 (11H, m), 2.85-2.98 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.82 (3H, s, N-Me), 5.04 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ar), 6.74 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.8$  Hz, C-4-H), 6.80 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.6$  Hz および  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.8$  Hz, C-2-H), 7.15 (1H, s, C-3'-H), 7.20 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.6$  Hz, C-1-H) および 7.30-7.45 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);

10

、MS  $m/z$  (FAB+) 399.3 [55、(M+H)<sup>+</sup>], 91.1 [100、(CH<sub>2</sub>Ar)<sup>+</sup>], 高精度MS  $m/z$  (FAB+) 399.24341、C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O 計算値 399.24364。

【0958】

(1'-イソブチル-3-O-ベンジル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエノ-(17, 16-c)-ピラゾールおよび2'-イソブチル-3-O-ベンジル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエノ-(17, 16-c)-ピラゾール)

上記一般手順に従って、3-O-ベンジル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエノ-(17, 16-c)-ピラゾール (250 mg, 0.65 mmol) を、NaH (31 mg, 0.78 mmol) で処理した。続く1-プロモ-2-メチル-プロパン (124  $\mu$ L, 1.30 mmol) との反応は2時間以内に完結した。溶離液としてDCM/EtOAc (95:5) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、微黄色のオイル (121 mg, 42%) として、1'-イソブチル-3-O-ベンジル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエノ-(17, 16-c)-ピラゾール (DSF03111A) を得た。TLC (DCM/EtOAc, 9:1)  $R_f$  0.93、比較  $R_f$  0.26、 $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

20

【0959】

【化213-5】

0.87-0.92 (6H, 2xd,  $J_{C-2''-H, C-3''-H} = 6.6$  Hz および  $J_{C-2''-H, C-4''-H} = 6.6$  Hz, C-3''-H<sub>3</sub>, C-4''-H<sub>3</sub>), 1.01 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.42-2.98 (14H, m), 3.81 (1H, dd,  $J_{BA} = 13.8$  Hz および  $J_{C-2''-H, C-1''-H} = 7.5$  Hz, N-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.86 (1H, dd,  $J_{AB} = 13.8$  Hz および  $J_{C-2''-H, C-1''-H} = 7.5$  Hz, N-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.04 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ar), 6.71-6.75 (1H, m, C-4-H), 6.79 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.6$  Hz および  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.7$  Hz, C-2-H), 6.94-6.99 (1H, m, C-5'-H), 7.22 (2H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.6$  Hz, C-1-H) および 7.31-7.46 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

30

(2'-イソブチル-3-O-ベンジル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエノ-(17, 16-c)-ピラゾール、DSF03111B) は、白色の結晶固体 (56 mg, 19%) として得られた。融点 126 ~ 128、TLC (DCM/EtOAc, 9:1)  $R_f$  0.64、比較  $R_f$  0.26、 $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

40

【0960】



【化 2 1 3 - 6】

0.92 (3H, d,  $J_{C-2''-H, C-3''-H} = 6.6$  Hz, C-3''-H<sub>3</sub>), 0.95 (3H, d,  $J_{C-2''-H, C-4''-H} = 6.6$  Hz, C-4''-H<sub>3</sub>), 1.02 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.46-2.60 (12H, m), 2.89-2.94 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.74 (1H, dd,  $J_{BA} = 13.3$  Hzおよび $J_{C-2''-H, C-1''-H} = 7.8$  Hz, N-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.85 (1H, dd,  $J_{AB} = 13.3$  Hzおよび $J_{C-2''-H, C-1''-H} = 7.4$  Hz, N-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.04 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ar), 6.74 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.6$  Hz, C-4-H), 6.79 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.6$  Hzおよび $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.6$  Hz, C-2-H), 7.17-7.21 (2H, m, C-1-HおよびC-3'-H)および7.31-7.45 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

10

(1'-メチルアセテート-3-O-ベンジル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエノ-(17, 16-c)-ピラゾールおよび2'-メチルアセテート-3-O-ベンジル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエノ-(17, 16-c)-ピラゾール)

上記一般手順に従って、3-O-ベンジル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエノ-(17, 16-c)-ピラゾール(300mg, 0.78ミリモル)を、NaH(47mg, 1.17ミリモル)で処理した。続くクロロ酢酸メチル(136μL, 1.56ミリモル)との反応は、2.5時間以内に完結した。DCMからDCM/EtOAc(95:5)までのゆるやかなグラジエントを溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、1'-メチルアセテート-3-O-ベンジル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエノ-(17, 16-c)-ピラゾール(DSF03117-2A)を白色の結晶固体(173mg, 48%)として得た。TLC(DCM/EtOAc, 9:1)R<sub>f</sub> 0.53、比較R<sub>f</sub> 0.09、<sup>1</sup>H(CDC1<sub>3</sub>, 400MHz)【0961】

20

【化 2 1 3 - 7】

1.03 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.44-2.69 (11H, m), 2.85-2.99 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.76 (3H, s, OMe), 4.86 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>), 5.04 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ar), 6.74 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.6$  Hz, C-4-H), 6.79 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.6$  Hzおよび $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.6$  Hz, C-2-H), 7.07 (1H, s, C-5'-H), 7.22 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.6$  Hz, C-1-H)および7.29-7.44 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);

30

、MS m/z (FAB+) 457.3 [55、(M+H)<sup>+</sup>]、91.1 [100、(CH<sub>2</sub>Ar)<sup>+</sup>]、73.0 [72]、高精度MS m/z (FAB+) 457.24954、C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>計算値457.24912。

【0962】

(2'-メチルアセテート-3-O-ベンジル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエノ-(17, 16-c)-ピラゾール、DSF03117-2B)も、微黄色のオイル(70mg, 20%)として得られた。TLC(DCM/EtOAc, 9:1)R<sub>f</sub> 0.28、比較R<sub>f</sub> 0.09、<sup>1</sup>H(CDC1<sub>3</sub>, 400MHz)

40

【0963】

【化 2 1 3 - 8】

1.02 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.42-2.64 (11H, m), 2.86-2.98 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.78 (3H, s, OMe), 4.69-4.88 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>), 5.03 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ar), 6.74 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.6$  Hz, C-4-H), 6.78 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.6$  Hzおよび $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.6$  Hz, C-2-H), 7.18 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.6$  Hz, C-1-H), 7.25 (1H, s, C-3'-H), および7.31-7.44 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);

、MS m/z (FAB+) 457.3 [64、(M+H)<sup>+</sup>]、91.1 [100、(

50

$\text{CH}_2\text{Ar})^+$  ]、73.0 [ 27 ]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 457.25071、 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$  計算値 457.24912。

【0964】

(1' - (2 - メトキシエチル) - 3 - O - ベンジル - エストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエノ - (17, 16 - c) - ピラゾール、DSF03117 - 3A および 2' - (2 - メトキシエチル) - 3 - O - ベンジル - エストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエノ - (17, 16 - c) - ピラゾール、DSF03117 - 3B)

上記一般手順に従って、3 - O - ベンジル - エストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエノ - (17, 16 - c) - - ピラゾール (300 mg, 0.78 ミリモル) を、NaH (47 mg, 1.17 ミリモル) で処理した。続く 1 - クロロ - 2 - メトキシ - エタン (142  $\mu\text{L}$ , 1.56 ミリモル) との反応は、4 時間以内に完結した。DCM/EtOAc (9:1) を溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、1' - (2 - メトキシエチル) - 3 - O - ベンジル - エストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエノ - (17, 16 - c) - ピラゾール、DSF03117 - 3A をクリーム色の固体 (92 mg, 27%) として得た。TLC (DCM/EtOAc, 9:1)  $R_f$  0.38、比較  $R_f$  0.12、 $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

【0965】

【化213 - 9】

1.01 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.46-2.66 (11H, m), 2.84-2.99 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.33 (~3H, s, OMe), 3.72 (2H, dt,  $J = 5.3$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, C-1''-H<sub>2</sub> または C-2''-H<sub>2</sub>), 4.23 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz, C-1''-H<sub>2</sub> or C-2''-H<sub>2</sub>), 5.04 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ar), 6.74 (1H, d,  $J_{\text{C-2-H, C-4-H}} = 2.8$  Hz, C-4-H), 6.80 (1H, dd,  $J_{\text{C-1-H, C-2-H}} = 8.3$  Hz および  $J_{\text{C-4-H, C-2-H}} = 2.8$  Hz, C-2-H), 7.09 (1H, s, C-5'-H), 7.23 (1H, d,  $J_{\text{C-2-H, C-1-H}} = 8.3$  Hz, C-1-H) および 7.31-7.45 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);

、MS  $m/z$  (FAB+) 443.3 [ 100、(M+H)<sup>+</sup> ]、91.1 [ 80、(CH<sub>2</sub>Ar)<sup>+</sup> ]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 443.27119、 $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2$  計算値 443.26985。

【0966】

(2' - (2 - メトキシエチル) - 3 - O - ベンジル - エストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエノ - (17, 16 - c) - ピラゾール DSF03117 - 3B) は、クリーム色の固体 (80 mg, 23%) として得られた。TLC (DCM/EtOAc, 9:1)  $R_f$  0.29、比較  $R_f$  0.12、 $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

【0967】

【化213 - 10】

1.04 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.42-2.66 (11H, m), 2.84-2.99 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.32 (~3H, s, OMe), 3.78 (2H, m, C-1''-H<sub>2</sub> または C-2''-H<sub>2</sub>), 4.19 (2H, dt,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 2.9$  Hz, C-1''-H<sub>2</sub> または C-2''-H<sub>2</sub>), 5.04 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ar), 6.74 (1H, d,  $J_{\text{C-2-H, C-4-H}} = 2.7$  Hz, C-4-H), 6.79 (1H, dd,  $J_{\text{C-1-H, C-2-H}} = 8.6$  Hz および  $J_{\text{C-4-H, C-2-H}} = 2.7$  Hz, C-2-H), 7.19-7.21 (2H, m, C-1-H および C-3'-H) および 7.30-7.44 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);

、MS  $m/z$  (FAB+) 443.3 [ 100、(M+H)<sup>+</sup> ]、91.1 [ 95、(CH<sub>2</sub>Ar)<sup>+</sup> ]、73.1 [ 44 ]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 443.26964、 $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2$  計算値 443.26985。

【0968】

(ベンジル化誘導体の水素化の一般手順)

MeOH/THF (2:1, 30 mL) 中の前記ベンジル化前駆体の攪拌溶液に、THF (2 mL) 中の Pd - C 懸濁液 (10%) を加え、得られた懸濁液を、水素を充填した

10

20

30

40

50

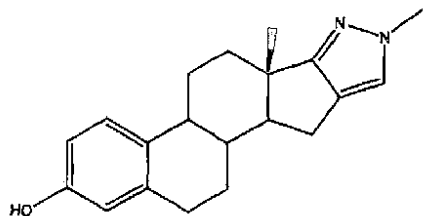
風船を用いて室温で水素化した。ろ過して担持触媒を除去し、減圧でろ液を留去した後、得られた生成物を再結晶によって精製して親化合物を得た。

【0969】

(1'-メチル-3-ヒドロキシ-エストラ-1,3,5(10)-トリエノ-(17,15-c)-ピラゾール(DSF03100、STX785))

【0970】

【化214-1】



10

上記水素化条件に従って、3-O-ベンジル-エストラ-1,3,5(10)-トリエノ-(17,16-c)-N-メチル-ピラゾール(50mg、0.012ミリモル)およびPd-C(20mg)の懸濁液を一夜水素化して、生成物を微黄色の固体(31mg)として得た。これをEtOH/H<sub>2</sub>Oから再結晶してクリーム色の結晶(26mg、68%)を得た。TLC(クロロホルム/EtOAc、9:1)R<sub>f</sub>0.16、比較R<sub>f</sub>0.50、<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>、400MHz)

20

【0971】

【化214-2】

0.89 (3H, s, C-18-

H<sub>3</sub>), 1.32-2.57 (11H, m), 2.69-2.83 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.73 (3H, s, N-Me), 6.45 (1H, d, J<sub>C-2-H, C-4-H</sub> = 2.4 Hz, C-4-H), 6.52 (1H, dd, J<sub>C-1-H, C-2-H</sub> = 8.5 Hz および J<sub>C-4-H, C-2-H</sub> = 2.4 Hz, C-2-H), 7.06 (1H, d, J<sub>C-2-H, C-1-H</sub> = 8.5 Hz, C-1-H), 7.24 (1H, s, C-5'-H) および 9.02 (1H, s, OH);

、MS m/z (FAB+) 309.2 [100、(M+H)<sup>+</sup>]、219.2 [52]、高精度MS m/z (FAB+) 309.19747、C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O計算値309.19669。

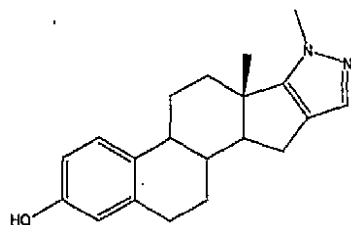
30

【0972】

(2'-メチル-3-ヒドロキシ-エストラ-1,3,5(10)-トリエノ-[17,16-c]-ピラゾール(DSF03102、STX786))

【0973】

【化215-1】



40

上記水素化条件に従って、3-O-ベンジル-エストラ-1,3,5(10)-トリエノ-(17,16-c)-N-メチル-ピラゾール(50mg、0.012ミリモル)およびPd-C(20mg)の懸濁液を一夜水素化して、生成物を白色の固体(40mg)として得た。これをEtOHから再結晶して白色の結晶(20mg、53%)を得た。TLC(クロロホルム/EtOAc、9:1)R<sub>f</sub>0.13、比較R<sub>f</sub>0.32、<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>、400MHz)

【0974】

50

【化 2 1 5 - 2】

0.95 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.32-2.52 (11H, m), 2.69-2.83 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.73 (3H, s, N-Me), 6.45 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.6$  Hz, C-4-H), 6.52 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.4$  Hz および  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.6$  Hz, C-2-H), 7.04 (1H, s, C-3'-H), 7.06 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.4$  Hz, C-1-H) および 9.03 (1H, s, OH);

、MS  $m/z$  (FAB+) 663.5 [24]、391.3 [28]、309.2 [100]、(M+H)<sup>+</sup>、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 309.19737、C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O 計算値 309.19669。

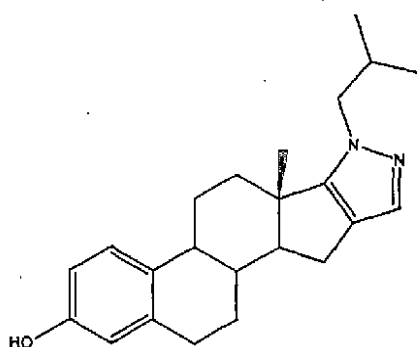
10

【0975】

(2'-イソブチル-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエノ-[17, 16-c]-ピラゾール(DSF03113、STX813))

【0976】

【化 2 1 6 - 1】



20

上記水素化条件に従って、3-O-ベンジル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエノ-(17, 16-c)-N-イソブチル-ピラゾール(45 mg、0.010ミリモル)およびPd-C(20 mg)の懸濁液を一夜水素化して、生成物を淡黄色の固体(103 mg)として得た。これをEtOAc/ヘキサンから再結晶してクリーム色の結晶(33 mg、92%)を得た。TLC(クロロホルム/EtOAc、9:1)R<sub>f</sub> 0.30、比較R<sub>f</sub> 0.57、<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

30

【0977】

【化 2 1 6 - 2】

0.92 (3H, d,  $J_{C-2''-H, C-3''-H} = 6.6$  Hz, C-3''-H<sub>3</sub>), 0.95 (3H, d,  $J_{C-2''-H, C-4''-H} = 6.6$  Hz, C-4''-H<sub>3</sub>), 1.03 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.41-2.63 (12H, m), 2.84-2.91 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.77 (1H, dd,  $J_{BA} = 13.4$  Hz および  $J_{C-2''-H, C-1''-H} = 8.2$  Hz, N-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.89 (1H, dd,  $J_{AB} = 13.4$  Hz および  $J_{C-2''-H, C-1''-H} = 7.6$  Hz, N-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), ~5.50 (~1H, br s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, OH), 6.60 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.6$  Hz, C-4-H), 6.66 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.4$  Hz および  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.6$  Hz, C-2-H), 7.14 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.4$  Hz, C-1-H) および 7.22 (1H, s, C-5'-H);

40

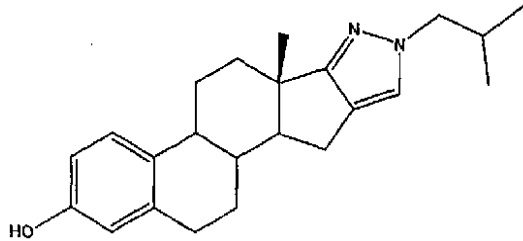
、MS  $m/z$  (FAB+) 351.3 [100]、(M+H)<sup>+</sup>、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 351.24437、C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O 計算値 351.24364。

【0978】

(1'-イソブチル-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエノ-[17, 16-c]-ピラゾール(DSF03115、STX812))

【0979】

## 【化 2 1 7 - 1】



前記水素化の条件に従って、3 - O - ベンジル - エストラ - 1 , 3 , 5 ( 1 0 ) - トリエノ - ( 1 7 , 1 6 - c ) - - N - イソブチル - ピラゾール ( 1 1 0 m g 、 0 . 2 5 ミリモル ) および P d - C ( 4 0 m g ) の懸濁液を一夜水素化し、白色の固体として生成物 ( 7 8 m g ) を得た。これを M e O H から再結晶して無色の結晶 ( 4 2 m g 、 4 8 % ) を得た。融点 1 2 2 ~ 1 2 3 、 T L C ( クロロホルム / E t O A c 、 9 : 1 )  $R_f$  0 . 2 9 、比較  $R_f$  0 . 7 2 、  $^1H$  ( C D C l <sub>3</sub> 、 4 0 0 M H z )

【 0 9 8 0 】

## 【化 2 1 7 - 2】

0.87 (3H, d,  $J_{C-2''-H, C-3''-H}$  = 6.4 Hz, C-3''-H<sub>3</sub>), 0.89 (3H, d,  $J_{C-2''-H, C-4''-H}$  = 6.4 Hz, C-4''-H<sub>3</sub>), 1.01 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.42-2.65 (12H, m), 2.81-2.95 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.81 (1H, dd,  $J_{BA}$  = 13.7 Hz および  $J_{C-2''-H, C-1''-H}$  = 7.4 Hz, N-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.86 (1H, dd,  $J_{AB}$  = 13.7 Hz および  $J_{C-2''-H, C-1''-H}$  = 7.4 Hz, N-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.61 (1H, s, D<sub>2</sub>O で交換されている, OH), 6.59 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H}$  = 2.6 Hz, C-4-H), 6.65 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H}$  = 8.4 Hz および  $J_{C-4-H, C-2-H}$  = 2.6 Hz, C-2-H), 6.97 (1H, s, C-3'-H) および 7.16 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H}$  = 8.4 Hz, C-1-H);

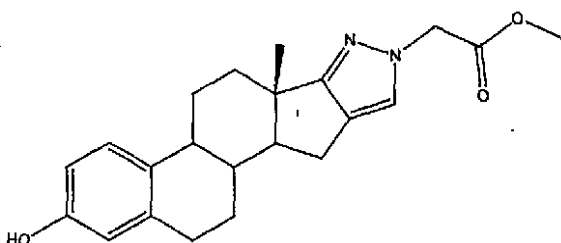
、 M S  $m/z$  ( F A B + ) 3 5 1 . 3 [ 1 0 0 、 ( M + H ) <sup>+</sup> ] 、高精度 M S  $m/z$  ( F A B + ) 3 5 1 . 2 4 4 8 5 、 C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O 計算値 3 5 1 . 2 4 3 6 4 。実測値 C 7 5 . 2 0 、 H 8 . 7 9 、 N 7 . 4 2 。 C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O · M e O H 計算値 C 7 5 . 3 5 、 H 8 . 9 6 、 N 7 . 3 2 。

【 0 9 8 1 】

( 1 - メチルアセテート - 3 - ヒドロキシ - エストラ - 1 , 3 , 5 ( 1 0 ) - トリエノ - ( 1 7 , 1 6 - c ) - ピラゾール ( D S F 0 3 1 2 9 、 S T X 8 0 6 ) )

【 0 9 8 2 】

## 【化 2 1 8 - 1】



前記水素化の条件に従って、3 - O - ベンジル - エストラ - 1 , 3 , 5 ( 1 0 ) - トリエノ - ( 1 7 , 1 6 - c ) - - N - メチルアセテート - ピラゾール ( 9 0 m g 、 0 . 2 0 ミリモル ) および P d - C ( 4 0 m g ) の懸濁液を 6 時間水素化処理して、生成物を白色の固体 ( 6 6 m g ) として得た。これを M e O H から再結晶して無色の結晶 ( 4 9 m g 、 6 8 % ) を得た。T L C ( D C M / E t O A c 、 9 : 1 )  $R_f$  0 . 1 5 、比較  $R_f$  0 . 5 5 、  $^1H$  ( C D C l <sub>3</sub> 、 4 0 0 M H z )

【 0 9 8 3 】

10

20

30

40

50

【化 2 1 8 - 2】

1.03 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.41-2.69 (11H, m),  
 2.81-2.96 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.75 (3H, s, OMe), 4.83 (1H, d,  $J_{BA} = 17.6$  Hz, N-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>),  
 4.88 (1H, d,  $J_{AB} = 17.6$  Hz, N-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.04 (1H, s, OH), 6.58 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.7$  Hz,  
 C-4-H)および6.64 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.4$  Hzおよび $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.7$  Hz, C-2-H), 7.07 (1H, s,  
 C-5'-H), 7.16 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.4$  Hz, C-1-H);

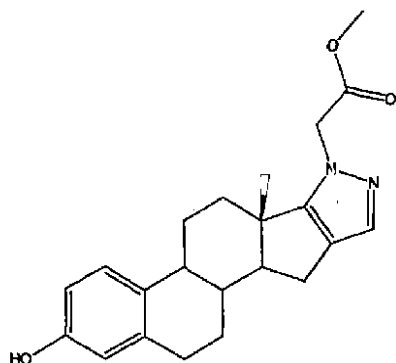
、MS  $m/z$  (FAB+) 367.3 [100、(M+H)<sup>+</sup>]、176.1 [23]  
 、73.1 [292]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 367.20383、C<sub>22</sub>H  
 27N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 計算値 367.20217。

【0984】

(2'-メチルアセテート-3-ヒドロキシ-エストラ-1,3,5(10)-トリエ  
 ノ-(17,16-c)-ピラゾール(DSF03131、STX807))

【0985】

【化 2 1 9 - 1】



前記水素化の条件に従って、3-O-ベンジル-エストラ-1,3,5(10)-トリ  
 エノ-(17,16-c)-N-メチルアセテート-ピラゾール(60mg、0.13  
 ミリモル)およびPd-C(25mg)の懸濁液を一夜水素化して、淡褐色の発泡体(3  
 4mg)として生成物を得た。DCM/EtOAc(8:2)を溶離液として用いるフラ  
 ッシュクロマトグラフィーによってこれを精製して、生成物を淡黄色の発泡体(18mg  
 、37%)として得た。TLC(DCM/EtOAc、9:1)R<sub>f</sub>0.18、比較R<sub>f</sub>  
 0.37、<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>、400MHz)

【0986】

【化 2 1 9 - 2】

1.02 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.42-2.64 (12H, m), 2.84-2.91 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>),  
 3.77 (3H, s, OMe), 4.81 (1H, d,  $J_{BA} = 17.4$  Hz, N-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 4.87 (1H, d,  $J_{AB} = 17.4$  Hz, N-  
 CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 6.59 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.7$  Hz, C-4-H), 6.64 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.6$  Hzおよび $J_{C-4-  
 H, C-2-H} = 2.7$  Hz, C-2-H), 7.12 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.6$  Hz, C-1-H)および7.25 (~1H, s, C-3'-H,  
 溶媒ピークの下 )).

(1'-(2-メトキシエチル)-3-ヒドロキシ-エストラ-1,3,5(10)-  
 トリエノ-(17,16-c)-ピラゾール(DSF03133、STX808))

【0987】

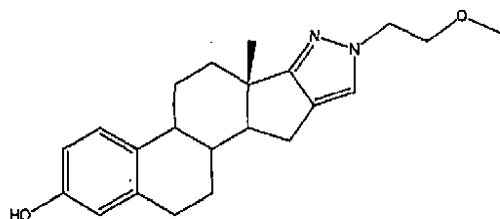
10

20

30

40

## 【化 2 2 0 - 1】



前記水素化の条件に従って、3 - O - ベンジル - エストラ - 1 , 3 , 5 ( 1 0 ) - トリエノ - ( 1 7 , 1 6 - c ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - ピラゾール ( 8 0 m g 、 0 . 1 8 ミリモル ) および P d - C ( 3 5 m g ) の懸濁液を 6 時間水素化して、生成物を白色の結晶固体 ( 5 8 m g ) として得た。これを M e O H から再結晶して、以下の性質を有する白色の結晶 ( 3 2 m g 、 5 0 % ) を得た。T L C ( D C M / E t O A c 、 9 : 1 )  $R_f$  0 . 1 1 、比較  $R_f$  0 . 2 8 、  $^1H$  ( C D C l <sub>3</sub> 、 4 0 0 M H z )

【 0 9 8 8 】

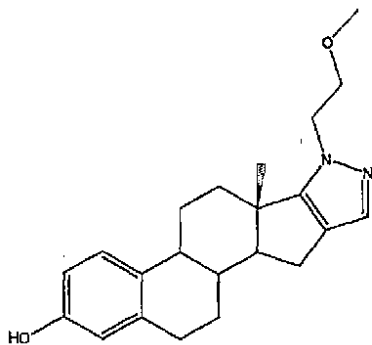
## 【化 2 2 0 - 2】

1.02 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.43-2.66 (11H, m), 2.81-2.93 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.33 (3H, s, OMe), 3.71 (2H, td,  $J = 5.5$  Hz,  $J \sim 1$  Hz, C-1''-H<sub>2</sub> または C-2''-H<sub>2</sub>), 4.23 (2H, app t,  $J \sim 5$  Hz, C-1''-H<sub>2</sub> または C-2''-H<sub>2</sub>), 5.57 (1H, br s, OH), 6.59 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.7$  Hz, C-4-H), 6.64 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.4$  Hz および  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.7$  Hz, C-2-H), 7.09 (1H, s, C-5'-H) および 7.16 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.4$  Hz, C-1-H); MS  $m/z$  (FAB+) 353.3 [100, (M+H)<sup>+</sup>].

( 2 ' - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - ヒドロキシ - エストラ - 1 , 3 , 5 ( 1 0 ) - トリエノ - ( 1 7 , 1 6 - c ) - ピラゾール ( D S F 0 3 1 3 5 、 S T X 8 0 9 ) )

【 0 9 8 9 】

## 【化 2 2 1 - 1】



前記水素化の条件に従って、3 - O - ベンジル - エストラ - 1 , 3 , 5 ( 1 0 ) - トリエノ - ( 1 7 , 1 6 - c ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - ピラゾール ( 7 0 m g 、 0 . 1 6 ミリモル ) および P d - C ( 3 0 m g ) の懸濁液を一夜水素化して、生成物をクリーム色の発泡体 ( 5 0 m g ) として得た。D C M / E t O A c ( 8 : 2 ) を溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによってこれを精製して、生成物をクリーム色のオイル ( 2 5 m g 、 4 5 % ) として得た。T L C ( D C M / E t O A c 、 9 : 1 )  $R_f$  0 . 1 5 、比較  $R_f$  0 . 2 7 、  $^1H$  ( C D C l <sub>3</sub> 、 4 0 0 M H z )

【 0 9 9 0 】

## 【化 2 2 1 - 2】

1.05 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.42-2.61 (12H, m), 2.82-2.95 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.31 (3H, s, OMe), 3.74-3.82 (2H, m, C-1"-H<sub>2</sub>またはC-2"-H<sub>2</sub>), 4.15-4.24 (2H, m, C-1"-H<sub>2</sub>またはC-2"-H<sub>2</sub>), 6.60 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.6$  Hz, C-4-H), 6.66 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.6$  Hzおよび $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.6$  Hz, C-2-H), 7.14 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.6$  Hz, C-1-H)および7.23 (1H, s, C-3'-H);

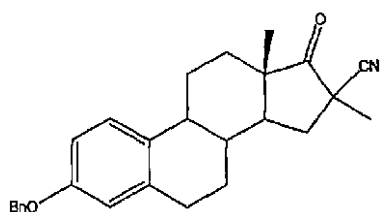
、MS  $m/z$  (FAB+) 353.3 [100、(M+H)<sup>+</sup>]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 353.22359、C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 計算値 353.22290。

## 【0991】

(3-ベンジルオキシ-16-ニトリル、16-メチル-エストロン(DSF03151/DSF03163))

## 【0992】

## 【化 2 2 2 - 1】



N<sub>2</sub> 雰囲気下で、無水DMF (5 mL) 中の3-ベンジルオキシ-16-ニトリル-エストロン (0.207ミリモル、80 mg) の攪拌溶液に、NaH (鉱油中60%分散、10 mg、0.248ミリモル、1.2当量) を加えた。30分間攪拌した後、白色の懸濁液にヨウ化メチル (0.310ミリモル、19 μL) を加え、この混合物を3時間攪拌して、室温に戻した。次に、得られた淡黄色の溶液を水 (50 mL) 中に注ぎ、EtOAc (3 × 20 mL) で有機物を抽出し、ブライン (2 × 20 mL) で洗浄して脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、ろ過して減圧で濃縮した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘキサン (3:2) を溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、淡黄色の固体 (60 mg、72%) として生成物を得た。<sub>H</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>、270 MHz)

## 【0993】

## 【化 2 2 2 - 2】

1.02 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.25-2.54 (11H, m), 1.46 (~3H, s, C-16-H<sub>3</sub>), 2.79-2.83 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 5.06 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ar), 6.73-6.80 (2H, m, C-4-HおよびC-2-H), 7.18 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.4$  Hz, C-1-H), 7.29-7.46 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);

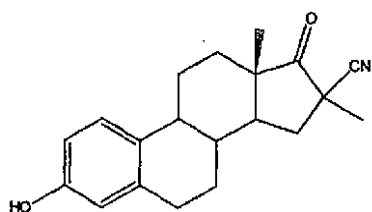
、実測値 C 80.80、H 7.45、N 3.45。C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub> 計算値 C 81.17、H 7.32、N 3.51。

## 【0994】

(16-ニトリル、16-メチル-エストロン(DSF03170、STX924))

## 【0995】

## 【化 2 2 3 - 1】



MeOH/THF (1:1、40 mL) の混合物中の3-ベンジルオキシ-16-ニトリル、16-メチル-エストロン (90 mg、0.225ミリモル) の攪拌溶液に、Pd/C (10%、40 mg) を加えた。得られた懸濁液を、水素を充填した風船を用いて室

10

20

30

40

50



温で一夜水素化した。最終的な混合物をろ過してろ過ケーキを沸点のMeOHおよびTHFで数回洗浄し、減圧で濃縮して粗生成物の白色の発泡体を得た。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  (9:1)を溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによってこれを精製し、白色の発泡体(46mg、66%)として生成物を得た。試料をヘキサン中で碎いてクリーム色の粉末を得た。 $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>、270MHz)

【0996】

【化223-2】

1.12 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.32-2.48 (11H, m), 1.51 (~3H, s, C-16-H<sub>3</sub>), 2.82-2.92 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 4.55 (1H, s, C-3-OH), 6.73-6.58 (1H, app d, C-4-H), 6.63 (1H, dd,  $J_{\text{C-1-H}, \text{C-2-H}} = 8.5 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{C-4-H}, \text{C-2-H}} = 2.5 \text{ Hz}$ , C-2-H), 7.13 (1H, d,  $J_{\text{C-2-H}, \text{C-1-H}} = 8.5 \text{ Hz}$ , C-1-H);

10

、MS  $m/z$  (FAB+) 309.1 [60, M<sup>+</sup>], 97.1 [50], 83.0 [65]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 309.12761、 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  計算値309.12788。HPLC (メタノール/水、80:20、 $\lambda_{\text{max}} = 280.5 \text{ nm}$ ) Rt = 2.53分、98%。

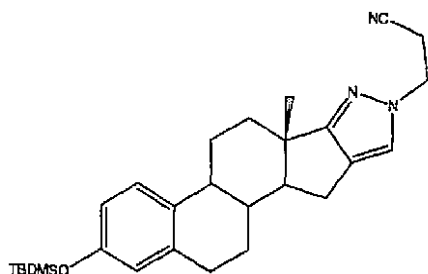
【0997】

(1'-プロピオニトリル-3-O-tert-ブチル-ジメチルシリル-エストラ-1,3,5(10)-トリエノ-(17,16-c)-ピラゾール(DSF03145A))

20

【0998】

【化224-1】



30

$\text{N}_2$  雰囲気下0℃で、無水THF(10ml)中の3-O-tert-ブチル-ジメチルシリル-エストラ-1,3,5(10)-トリエノ-(17,16-c)-ピラゾール(0.734ミリモル、300mg)の攪拌溶液にKOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(0.807ミリモル、91mg)を加えた。20分間攪拌した後、アクリロニトリル(0.881ミリモル、58μL)を加え、得られた明るいオレンジ色の溶液を5時間攪拌した。その間は室温であった。次に、得られた暗いオレンジ色の濁った混合物を真空中で濃縮して水(50mL)を加えた。EtOAc(2×50mL)で有機物を抽出し、水(2×30mL)、次にブライン(2×30mL)で洗浄し、脱水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )してろ過し、真空中で蒸発させた。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  (9:1)を溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、二つの生成物を得た。その一つは、淡黄色の固体(29mg、8%)のDSF03145Aであった。 $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>、400MHz)

40

【0999】

【化 2 2 4 - 2】

0.20

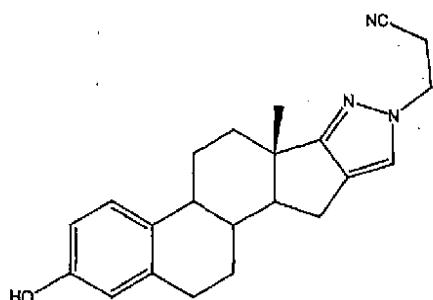
(6H, s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.98 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.02 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.42-2.67 (11H, m), 2.82-2.91 (4H, m, C-6-H<sub>2</sub>およびCH<sub>2</sub>CN), 4.28-4.40 (2H, m, NCH<sub>2</sub>), 6.57 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.6$  Hz), 6.63 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.5$  Hz,  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.6$  Hz, C-2-H), 7.10 (1H, s, C-5'-H), 7.14 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.5$  Hz, C-1-H).

(3 - ヒドロキシ - エストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエノ - (17, 16 - c) - N - プロピオニトリル - ピラゾール (DSF03153, STX921))

10

【1000】

【化 2 2 5 - 1】



20

N<sub>2</sub> 雰囲気下室温で、無水THF (5 mL) 中の3 - TBDMS - N - プロピオニトリル (25 mg, 0.050ミリモル) の攪拌溶液に、TBAF (0.110ミリモル, 0.11 mL) を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した。次に、減圧で溶媒を除き、水 (50 mL) を加えた。EtOAc (50 mL + 20 mL) で有機物を抽出し、水 (20 mL)、次にブライン (20 mL) で洗浄し、脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) してろ過し、真空で濃縮した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / EtOAc (8 : 2) を溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物の黄色のオイルを精製し、淡黄色のオイル (12 mg, 63%) を得た。次に、これをEtOAc / ヘキサンから沈澱させ、淡黄色のオイル (8 mg) を得た。  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

30

【1001】

【化 2 2 5 - 2】

0.94 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.34-2.60 (H, m), 2.76-2.86 (4H, m, C-6-H<sub>2</sub>およびCH<sub>2</sub>CN), 4.19-4.31 (2H, m, NCH<sub>2</sub>), 4.92 (1H, br s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, C-3-OH), 6.50 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.7$  Hz), 6.55 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.4$  Hz,  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.7$  Hz, C-2-H), 7.02 (1H, s, C-5'-H), 7.08 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.4$  Hz, C-1-H);

、MS  $m/z$  (APCI) 348.3 [32、(M + H)<sup>+</sup>]、141.0 [20]。HPLC (メタノール / 水、90 : 10、 $m_{ax} = 229.8$  nm) R<sub>t</sub> = 2.27分、96%。

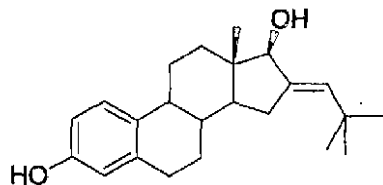
40

【1002】

(16 - (2', 2' - ジメチル - プロピリデン) - エストラジオール (STX948))

【1003】

## 【化226-1】



0 で、MeOH / THF 混合物 (2 : 1、15 mL) 中の STX 748 の攪拌溶液に、H<sub>2</sub>O (2.5 mL) 中の NaBH<sub>4</sub> (44 mg、1.16 ミリモル) の溶液を加えた。無色の溶液を 0 で 1 時間攪拌した後、氷酢酸 (4 滴)、次に 10% NaCl 水溶液 (15 mL) を加えた。得られた白色の沈殿物をろ過し、脱水し (79 mg) て EtOAc / ヘキサン (1 : 8) から再結晶し、以下の性質を有する白色の結晶 (63 mg、79%) として 68 を得た。融点 219 ~ 222、IR (KBr) 3550、3410 (OH)、2960 ~ 2875 (脂肪族 CH)、1610、1505 (脂肪族 C=C および芳香族 C=C) cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

【1004】

## 【化226-2】

0.65 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.10 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.18-2.59 (12H, m), 2.82-2.88 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.85-3.90 (1H, app d, *J* = 9.4 Hz, C-17-H), 4.60 (1H, s, D<sub>2</sub>O で交換されている, OH), 5.46 (1H, dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 2.5 Hz, C-1'-H), 6.55 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, C-4-H), 6.61 (1H, dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.8 Hz, C-2-H) および 7.14 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, C-1-H); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 100.4 MHz) 11.4 (q, C-18), 26.8 (t), 27.8 (t), 29.1 (t), 30.0 (t), 30.8 (3×q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.5 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.8 (t), 38.7 (d), 42.9 (s, C-13), 44.4 (d), 47.5 (d), 85.0 (d, C-17), 113.0 (d), 115.5 (d), 126.7 (d), 132.7 (s), 133.7 (d, C-1'), 138.3 (s), 140.2 (s) および 153.6 (s, C-3);

、MS *m/z* (FAB+) 340.2 [49、M<sup>+</sup>]、323.2 [100、(M - OH)<sup>+</sup>]、283.2 [92、(M - C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sup>+</sup>]、高精度 MS *m/z* (FAB+) 340.2390、C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> 計算値 340.2402。HPLC (MeOH / H<sub>2</sub>O、96 : 4、*m*<sub>ax</sub> = 280.5 nm) R<sub>t</sub> = 2.54 分、99.5%。実測値 C 81.00、H 9.54。C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> 計算値 C 81.13、H 9.47%。

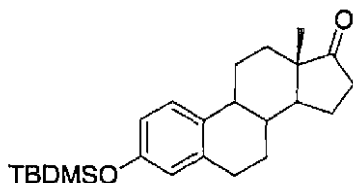
【1005】

(N - プロピオニトリル [17-16-c] - ピラゾール誘導体の合成)

(3-O-tert-ブチル-ジメチルシリル-エストロン (1))

【1006】

## 【化227-1】



N<sub>2</sub> 雰囲気下室温で、無水 DMF (300 mL) 中の E1 (g、37.0 ミリモル) の攪拌溶液に、イミダゾール (6.3 g、92.4 ミリモル) および tert-ブチルジメチルシリルクロリド (7.8 g、51.8 ミリモル) を加えた。一夜攪拌した後、得られた白色の懸濁液を H<sub>2</sub>O (500 mL) 中に注いだ。EtOAc (500 mL + 300 mL

10

20

30

40

50

1) で有機物を抽出し、 $H_2O$  (2 × 200 mL)、次にブライン (2 × 200 mL) で洗淨して脱水 ( $Na_2SO_4$ ) し、ろ過して減圧で濃縮した。粗生成物を  $EtOH$  から再結晶して白色の針状結晶 (14.0 g、98%) として1を得た。融点 171 ~ 173  
 [文献 {Fevig, 1987} ( $EtOH$ ) 170 ~ 172]、IR (KBr) 2960 ~ 2855 (脂肪族 CH)、1730 (C=O)、1605、1495 (芳香族 C=C)  $cm^{-1}$ 、 $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

【1007】

【化227-2】

0.19 (6H, s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.91 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 0.98 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.37-2.55 (13H, m), 2.81-2.89 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 6.57 (1H, d,  $J$  = 2.6 Hz, C-4-H), 6.62 (1H, dd,  $J$  = 8.3 Hz,  $J$  = 2.6 Hz, C-2-H) および 7.12 (1H, d,  $J$  = 8.3 Hz, C-1-H);

10

、MS  $m/z$  (FAB+) 384.2 [100,  $M^+$ ]、327.2 [44, (M - C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sup>+</sup>]、73.0 [44]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 384.2477、C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>Si 計算値 384.2485。

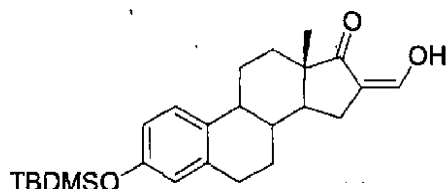
【1008】

(3-O-tert-ブチル-ジメチルシリル-16-ヒドロキシメチレン-エストロン(2))

20

【1009】

【化228-1】



$N_2$  雰囲気下室温で、無水トルエン (250 mL) 中の1 (9 g、23.4ミリモル) の攪拌溶液に、NaOMe (4.8 g、70.2ミリモル) を少しずつ加えた。20分間攪拌した後、ギ酸エチル (13.2 mL、164ミリモル) を加え、得られた淡黄色の溶液を一夜攪拌した。最終的な黄色の濃厚な懸濁液を  $H_2O$  (300 mL) 中に注ぎ、5 M HCl で酸性にした。 $EtOAc$  (2 × 500 mL) で有機物を抽出し、水 (3 × 200 mL)、次いでブライン (2 × 200 mL) で洗淨し、脱水 ( $Na_2SO_4$ ) してろ過し、減圧下で濃縮してクリーム色の粗生成物 (9.49 g、98%) を得た。分析用に試料を  $EtOH$  から再結晶して、白色の結晶として2を得た。融点 168 ~ 171、IR (KBr) 2930 ~ 2855 (脂肪族 CH)、1710 (C=O)、1695 ~ 1500、1495 (C=C および芳香族 C=C)  $cm^{-1}$ 、 $^1H$  (DMSO- $d_6$ 、400 MHz)

30

【1010】

40

## 【化 2 2 8 - 2】

0.17 (6H, s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.83 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 0.96 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.32-2.63 (11H, m), 2.77-2.85 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 6.55 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, C-4-H), 6.61 (1H, dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.6 Hz, C-2-H), 7.14 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, C-1-H), 7.40 (1H, s, =CHOH) および 10.69 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, =CHOH); δ<sub>c</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.4 MHz) -4.3 (2×q, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 14.5 (q, C-18), 18.0 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.1 (t), 25.6 (t and 3×q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.2 (t), 29.0 (t), 31.5 (t), 37.3 (d), 43.6 (d), 47.7 (s, C-13), 48.4 (d), 113.0 (s, C-16), 116.9 (d), 119.4 (d), 125.9 (d), 132.5 (s), 137.3 (s), 149.9 (d, C-1'), 152.5 (s, C-3) および 208.2 (s, C=O);

10

、MS m/z (FAB+) 413.2 [68、(M+H)<sup>+</sup>], 355.1 [33、(M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], 72.9 [100]。高精度MS m/z (FAB+) 413.2492 C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>O<sub>3</sub>Si 計算値 413.2512。実測値 C 72.77、H 8.79。C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Si 計算値 C 72.40、H 8.90%。

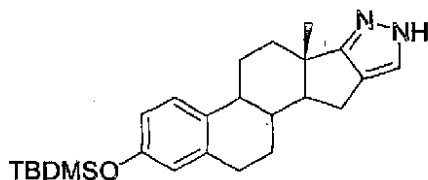
## 【1011】

(3-O-tert-ブチル-ジメチルシリル-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-[17,16-c]-ピラゾール(3))

## 【1012】

20

## 【化 2 2 9 - 1】



N<sub>2</sub> 雰囲気下室温で、EtOH (125 mL) 中の 2 (2.5 g、6.1 ミリモル) の懸濁液に、ヒドラジン水和物 (440 μL、9.1 ミリモル) を加えた。得られた混合物を加熱して 45 分間還流した。冷却後、減圧下で溶媒を除去して、H<sub>2</sub>O (200 mL) を加え、この混合物を 5 M HCl で酸性にした。有機物を EtOAc (2×10 mL) で抽出して、H<sub>2</sub>O (2×50 mL) 次いでブライン (2×50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) してろ過し、減圧下で濃縮して黄色の泡状物 (2.9 g) を得た。これを EtOH/H<sub>2</sub>O から再結晶して、黄色の結晶 (2.0 g、81%) として 3 を得た。融点 122 ~ 124。IR (KBr) 3190 (芳香族 CH)、2930 ~ 2855 (脂肪族 CH)、1605 ~ 1495 (C=N および 芳香族 C=C) cm<sup>-1</sup>。H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

30

## 【1013】

## 【化 2 2 9 - 2】

0.18 (6H, s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.95 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 0.96 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.36-2.61 (11H, m), 2.79-2.87 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 6.55 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, C-4-H), 6.62 (1H, dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.3 Hz, C-2-H), 7.16 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, C-1-H), 7.28 (1H, s, C-5'-H) および 12.02 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, NH); δ<sub>c</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 100.4 MHz) -3.8 (2×q, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.6 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.8 (q, C-18), 24.3 (t), 26.2 (3×q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.6 (t), 27.9 (t), 30.0 (t), 34.5 (t), 38.0 (d), 41.1 (s, C-13), 44.9 (d), 61.9 (d), 117.4 (d), 120.2 (d), 121.8 (s), 123.2 (s), 126.2 (d), 133.2 (s), 137.8 (s), 153.5 (s) および 168.6 (s);

40

50

、MS  $m/z$  (FAB+) 409.2 [100, (M+H)<sup>+</sup>]、73.0 [33]。  
 高精度MS  $m/z$  (FAB+) 409.2662 C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O Si 計算値 409.2675。実測値 C 71.40、H 8.93、N 6.53。C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O Si · (H<sub>2</sub>O)<sub>2/3</sub> 計算値 C 71.38、H 8.95、N 6.66%。

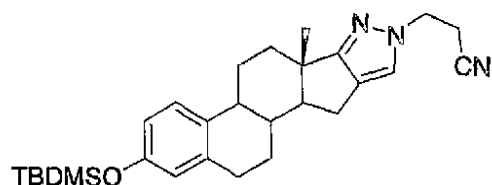
【1014】

(3-O-tert-ブチル-ジメチルシリル-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-[17,16-c]-(1'-プロピオニトリル)-ピラゾール(4)および3-O-tert-ブチル-ジメチルシリル-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-[17,16-c]-(2'-プロピオニトリル)-ピラゾール(5))

N<sub>2</sub> 雰囲気下0 で、無水THF(10mL)中の<sup>t</sup>BuOK(91mg、807マイクロモル)の攪拌溶液に、3(300mg、734マイクロモル)を加えた。20分間の攪拌後に、アクリロニトリル(58μL、881マイクロモル)を加え、得られた明るいオレンジ色の溶液を室温で5時間攪拌した。次に、得られた暗いオレンジ色の混合物を減圧で濃縮して、H<sub>2</sub>O(50mL)を加えた。有機物をEtOAc(2×50mL)で抽出し、H<sub>2</sub>O(2×30mL)次いでブライン(2×30mL)で洗浄して乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、ろ過して減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM/EtOAc、9:1)によって精製して二つの生成物を得た。

【1015】

【化230-1】



より極性の低い画分から、淡黄色のオイル(29mg、8%)として4を得た。IR(KBr) 2930~2860(脂肪族CH)、2250(CN)、1640~1495(C=Nおよび芳香族C=C)、1250(C-OまたはSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>、400MHz)

【1016】

【化230-2】

0.20 (6H, s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.98 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.02 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.42-2.67 (11H, m), 2.82-2.91 (4H, m, C-6-H<sub>2</sub>およびCH<sub>2</sub>CN), 4.28-4.40 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>), 6.57 (1H, d, J = 2.6 Hz, C-4-H), 6.63 (1H, dd, J = 8.5 Hz, J = 2.6 Hz, C-2-H), 7.10 (1H, s, C-5'-H)および7.14 (1H, d, J = 8.5 Hz, C-1-H);

、MS  $m/z$  (FAB+) 462.2 [100, (M+H)<sup>+</sup>]、73.0 [55]、  
 高精度MS  $m/z$  (FAB+) 462.2914、C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O Si 計算値 462.2941。

【1017】

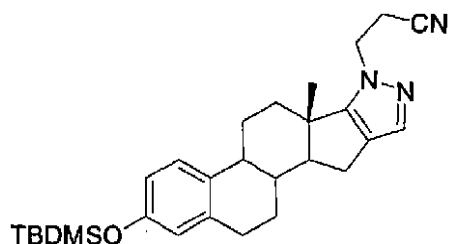
10

20

30

40

## 【化231-1】



より極性の高い画分から、静置すると結晶化する淡褐色のオイル（42 mg、12%）として5を得た。融点80～82、IR（KBr）2930～2855（脂肪族CH）、2255（CN）、1705～1445（C=Nおよび芳香族C=C）、1285、1250（C-OまたはSi（CH<sub>3</sub>）<sub>2</sub>）cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H（CDCl<sub>3</sub>、400 MHz）

【1018】

## 【化231-2】

0.20 (6H, s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.98 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.07 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.41-2.91 (13H, m), 2.99 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>CN), 4.21-4.38 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>), 6.57 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, C-4-H), 6.63 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.4 Hz, C-2-H), 7.11 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, C-1-H)および7.25 (1H, s, C-5'-H);

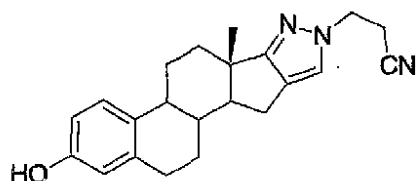
、MS *m/z* (FAB+) 462.1 [100, (M+H)<sup>+</sup>], 73.0 [79]。高精度MS *m/z* (FAB+) 462.2922、C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O Si計算値462.2941。

【1019】

(3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-[17, 16-c]-(1'-プロピオニトリル)-ピラゾール(STX921))

【1020】

## 【化231-3】



N<sub>2</sub>雰囲気下室温で、無水THF（5 mL）中の4（25 mg、50マイクロモル）の攪拌溶液に、無水THF中のTBAFの1.0 M溶液（110 μL、110マイクロモル）を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した後、減圧で溶媒を除去してH<sub>2</sub>O（50 mL）を加えた。有機物をEtOAc（70 mL）で抽出し、H<sub>2</sub>O（20 mL）次いでブライン（20 mL）で洗浄して乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）し、ろ過して減圧下で濃縮した。粗製の黄色のオイルをフラッシュクロマトグラフィー（DCM/EtOAc、8:2）によって精製し、淡黄色のオイル（12 mg、63%）としてSTX921を得た。次に、これをEtOAc/ヘキサンでほぐして淡黄色の粉末（8 mg）を得た。融点92-94、IR（KBr）3230（OH）、3095（芳香族CH）、2925～2860（脂肪族CH）、2265（CN）、1665～1500（C=Nおよび芳香族C=C）、1245（C-O）cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H（CDCl<sub>3</sub>、400 MHz）

【1021】

10

20

30

40

【化 2 3 1 - 4】

0.94 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.34-2.60 (11H, m), 2.76-2.86 (4H, m, C-6-H<sub>2</sub>およびCH<sub>2</sub>CN), 4.19-4.31 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>), 4.92 (1H, br s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, OH), 6.50 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, C-4-H), 6.55 (1H, dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.7 Hz, C-2-H), 7.02 (1H, s, C-5'-H)および7.08 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, C-1-H);

、MS *m/z* (FAB+) 348.1 [90、(M+H)<sup>+</sup>]、147.1 [64]、73.0 [100]、高精度MS *m/z* (FAB+) 348.2072、C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O計算値348.2076。HPLC (MeOH/H<sub>2</sub>O、90:10、*m*<sub>ax</sub> = 229.8 nm)、R<sub>t</sub> = 2.27分、96%。

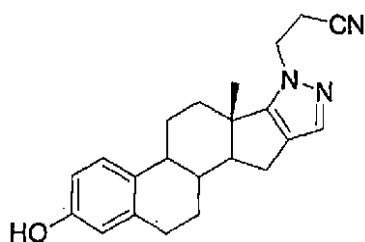
10

【1022】

(3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-[17, 16-c]-(2'-プロピオニトリル)-ピラゾール)

【1023】

【化 2 3 2 - 1】



20

方法A N<sub>2</sub> 雰囲気下室温で、無水THF (5 mL) 中の5 (35 mg、76マイクロモル) の攪拌溶液に、無水THF中のTBAFの1.0 M溶液 (150 μL、150マイクロモル) を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した後、減圧下で溶媒を除去してH<sub>2</sub>O (50 mL) を加えた。有機物をEtOAc (70 mL) で抽出し、H<sub>2</sub>O (20 mL) 次いでブライン (20 mL) で洗浄して乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、ろ過して減圧下で濃縮した。粗製の褐色のオイルをフラッシュクロマトグラフィー (DCM/EtOAc、8:2) によって精製して、3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-[17, 16-c]-(2'-プロピオニトリル)-ピラゾールを明るい褐色のオイル (10 mg、38%) として得た。

30

【1024】

方法B N<sub>2</sub> 雰囲気下室温で、無水THF (20 mL) 中の6 (220 mg、458マイクロモル) の攪拌溶液に、無水THF中のTBAFの1.0 M溶液 (916 μL、916マイクロモル) を加えた。この混合物を室温で一夜攪拌した後、減圧下で溶媒を除去してH<sub>2</sub>O (50 mL) を加えた。有機物をEtOAc (2 × 50 mL) で抽出し、H<sub>2</sub>O (2 × 30 mL) 次いでブライン (2 × 30 mL) で洗浄して乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、ろ過して減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/CHCl<sub>3</sub>、9:1) によって精製して、3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-[17, 16-c]-(2'-プロピオニトリル)-ピラゾールを薄いピンク色の発泡体 (136 mg、85%) として得た。次に、これをEtOAc/ヘキサンでほぐして白色の結晶 (99 mg、62%) を得た。融点198-200、IR (KBr) 3160 (br, OH)、2925~2860 (脂肪族CH)、2250 (CN)、1610~1500 (芳香族C=C) cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

40

【1025】



## 【化 2 3 2 - 2】

1.06 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.41-2.63 (11H, m), 2.82-2.91 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 2.99 (2H, app td,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, CH<sub>2</sub>CN), 4.22-4.34 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>), 5.42 (1H, br s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, OH), 6.57 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz, C-4-H), 6.64 (1H, dd,  $J = 8.3$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, C-2-H), 7.12 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, C-1-H) および 7.25 (1H, s, C-5'-H);  $\delta_c$  (CDCl<sub>3</sub>, 100.4 MHz) 18.6 (q, C-18), 19.7 (t, CH<sub>2</sub>CN), 24.5 (t), 26.5 (t), 27.6 (t), 29.8 (t), 34.8 (t), 37.7 (d), 42.4 (s, C-13), 44.4 (d), 45.9 (t, N-CH<sub>2</sub>), 62.2 (d), 113.1 (d), 115.7 (d), 117.4 (s), 124.3 (s), 126.4 (d), 132.0 (s), 135.2 (d), 138.2 (s), 154.1 (s) および 157.98 (s); MS  $m/z$  (FAB+) 348.1 [100, (M+H)<sup>+</sup>], 147.0 [50], 85.1 [75], 73.0 [94], 高精度MS  $m/z$  (FAB+) 348.2060, C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O 計算値 348.2076。実測値 C 75.90、H 7.17、N 12.10。C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O 計算値 C 76.05、H 7.25、N 12.09%。

10

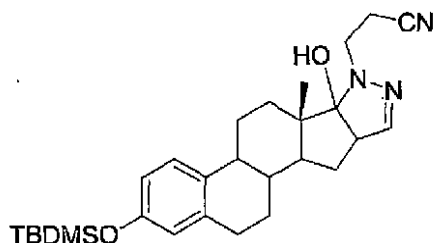
## 【1026】

(3-O-tert-ブチル-ジメチルシリル-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-[17,16-c]-(2'-プロピオニトリル-3',4'-ジヒドロ)-ピラゾール-3'-オール(6))

## 【1027】

20

## 【化 2 3 3 - 1】



N<sub>2</sub> 雰囲気下で、EtOH (50 mL) 中の 2 (600 mg、1.45 ミリモル) の攪拌溶液に、シアノエチルヒドラジン (177  $\mu$ L、2.18 ミリモル) を加えた。室温で 4 時間の攪拌後、得られたオレンジ色の混合物を減圧で濃縮して、H<sub>2</sub>O (100 mL) 次いで 5 M HCl を加えた。有機物を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出し、H<sub>2</sub>O (50 mL) 次いでブライン (50 mL) で洗浄して乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、ろ過して減圧で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / CHCl<sub>3</sub>、7 : 3) によって精製して、薄い黄色の固体 (510 mg、73%) として 6 を得た。これを EtOH から再結晶して、白色の針状晶 (240 mg、34%) を得た。IR (KBr) 3380 (OH)、2950 ~ 2860 (脂肪族 CH)、2260 (CN)、1610、1495 (C = N および 芳香族 C = C) cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

30

## 【1028】

40

## 【化233-2】

0.15 (6H, s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 0.93 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.19-3.16 (11H, m), 2.70-3.16 (7H, m), 5.97 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, OH), 6.48 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, C-4-H), 6.56 (1H, dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 2.7 Hz, C-2-H), 6.74 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, C-5'-H) および 7.10 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, C-1-H); δ<sub>c</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 100.4 MHz) -4.4 (2×q, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 15.6 (q, C-18), 17.1 (t, CH<sub>2</sub>CN), 18.0 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.6 (3×q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (t), 27.0 (t), 29.1 (t), 29.4 (t), 31.4 (t), 38.6 (d), 43.2 (d), 43.9 (t, N-CH<sub>2</sub>), 47.1 (s, C-13), 49.5 (d), 56.7 (d), 104.2 (s), 116.8 (d), 119.4 (d), 119.9 (s, CN), 126.0 (d), 132.5 (s), 137.3 (s), 144.6 (s) および 152.4 (s);

10

、MS *m/z* (FAB+) 480.1 [100、(M+H)<sup>+</sup>]、462.1 [63、(M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>]、72.9 [77]、MS *m/z* (FAB-) 632.3 [32、(M+NBA)<sup>-</sup>]、高精度MS *m/z* (FAB+) 480.3038 C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si 計算値 480.3046。

## 【1029】

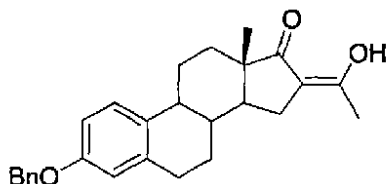
(16-ヒドロキシメチレン誘導体および対応する5'-アルキル化[17、16-c]-ピラゾールの合成)

(3-ベンジルオキシ-16-(1'-ヒドロキシエチリデン)-エストロン(99))

20

## 【1030】

## 【化234-1】



N<sub>2</sub> 雰囲気下0 で、無水トルエン(6mL)中の3-ベンジルオキシ-エストロン(500mg、1.38ミリモル)の攪拌溶液に<sup>t</sup>BuOK(438mg、4.14ミリモル)および無水DMSO(1.5mL)を加えた。次に、酢酸エチル(1.27mL、17.94ミリモル)を加え、この混合物を1時間加熱還流した。冷却後、得られた褐色の溶液をH<sub>2</sub>O(200mL)中に注ぎ、5M HClで酸性にした。有機物をEtOAc(2×150mL)で抽出し、H<sub>2</sub>O(2×100mL)、次いでブライン(2×100mL)で洗浄して脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、ろ過して減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(DCM)によって粗生成物を精製して、淡黄色の結晶固体(447mg、80%)として99を得た。これをEtOHから再結晶して黄色の結晶(351mg、63%)を得た。融点126~128、IR(KBr)2930~2860(脂肪族C-H)、1660(C=O)、1615-1455(C=Cおよび芳香族C=C)cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

30

40

## 【1031】

## 【化234-2】

0.83, 0.95 (3H, 2×s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.38-2.49 (11H, m), 1.97, 2.37 (3H, 2×s, C-2'-H<sub>3</sub>), 2.87-2.92 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.43 (app dd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 8.2 Hz, C-16-H), 5.02 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ar), 6.71 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, C-4-H), 6.77 (1H, dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.8 Hz, C-2-H), 7.17 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, C-1-H), 7.28-7.42 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)および 12.91 (br s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, C-1'-OH);

、MS *m/z* (FAB+) 403.1 [68、(M+H)<sup>+</sup>]、91.0 [100、(

50

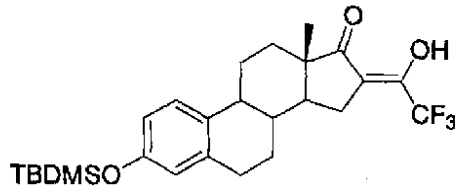
$\text{CH}_2\text{Ar})^+$  ]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 403.2246、 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_3$  計算値 403.2273。実測値C 80.20、H 7.56。 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_3$  計算値C 80.56、H 7.51%。

【1032】

(3-O-tert-ブチル-ジメチルシリル-16-(1'-ヒドロキシ-2'、2'、2'-トリフルオロ-エチリデン)-エストロン(100))

【1033】

【化235-1】



10

$\text{N}_2$  雰囲気下0 で、無水トルエン(20ml)中の1(1g、2.60ミリモル)の攪拌溶液に、 $t\text{BuOK}$ (875mg、7.80ミリモル)を加えた。20分間攪拌した後、トリフルオロ酢酸エチル(2.16ml、18.2ミリモル)を加え、この混合物を2時間加熱還流した。冷却後、得られた暗いオレンジ色の懸濁液を $\text{H}_2\text{O}$ (50ml)中に注ぎ、5M  $\text{HCl}$ で酸性にした。有機物を $\text{EtOAc}$ ( $2 \times 50\text{ml}$ )で抽出し、 $\text{H}_2\text{O}$ ( $2 \times 30\text{ml}$ )、次いでブライン( $2 \times 30\text{ml}$ )で洗浄して脱水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、ろ過して減圧で濃縮した。静置すると結晶化するこのオレンジ色の粗製オイル(1.4g、定量的)をそれ以上精製せずに用いた。分析用の試料を $\text{EtOH}$ から再結晶して淡黄色の結晶として100を得た。融点145~146、IR(KBr)2930~2860(脂肪族CH)、1690( $\text{C}=\text{O}$ )、1640~1495( $\text{C}=\text{C}$ および芳香族 $\text{C}=\text{C}$ ) $\text{cm}^{-1}$ 、 $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ 、400MHz)

20

【1034】

【化235-2】

0.19(6H, s,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.98(9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.99(3H, s, C-18- $\text{H}_3$ ), 1.42-2.90(13H, m), 6.57(1H, d,  $J = 2.6\text{ Hz}$ , C-4-H), 6.63(1H, dd,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ,  $J = 2.6\text{ Hz}$ , C-2-H)および7.11(1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , C-1-H), C-1'-OH見えない;  $\delta_{\text{C}}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100.4 MHz) -4.4(2xq,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 14.8(q, C-18), 18.1(s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.2(t), 25.6(t), 25.7(3xq,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.7(t), 29.3(t), 31.0(t), 37.5(d), 43.9(d), 48.5(s, C-13), 49.5(d), 110.9(s, C-16), 117.4(d), ~119(app d,  $J = 272\text{ Hz}$ ,  $\text{CF}_3$ ), 120.0(d), 126.0(d), 132.0(s), 137.4(s), 153.6(s, C-3), ~154(app d,  $J = 38\text{ Hz}$ , C-1')および216.0(s,  $\text{C}=\text{O}$ );

30

、MS  $m/z$  (FAB+) 480.1[47、 $\text{M}^+$ ]、423.0[38、( $\text{M}-\text{F}_3$ ) $^+$ ]、73.0[100]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 480.2296、 $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{O}_3\text{Si}$  計算値 480.2308。実測値C 64.90、H 7.13。 $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{O}_3\text{Si}$  計算値C 64.97、H 7.34%。

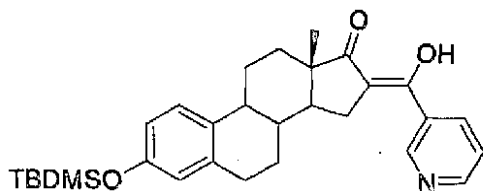
40

【1035】

(3-O-tert-ブチル-ジメチルシリル-16-(1'-ヒドロキシ-1'-ピリジン-3'-イルメチレン)-エストロン(101))

【1036】

## 【化 2 3 6 - 1】



$N_2$  雰囲気下で、無水トルエン (30 mL) 中の 1 (1.0 g、2.60 ミリモル) の攪拌溶液に、 $tBuOK$  (875 mg、7.80 ミリモル) を加えた。20 分間攪拌した後、ニコチン酸エチル (2.48 mL、18.2 ミリモル) を加え、この混合物を 1.5 時間加熱還流した。冷却後、得られた暗赤色の懸濁液を  $H_2O$  (200 mL) 中に注ぎ、5 M  $HCl$  で酸性にした。有機物を  $EtOAc$  ( $2 \times 100$  mL) で抽出し、 $H_2O$  (100 mL)、次いでブライン ( $2 \times 100$  mL) で洗浄して乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) し、ろ過して減圧で濃縮した。粗製の黄色い固体を  $EtOH$  から再結晶して、白色の薄片状結晶 (985 mg、77%) として 101 を得た。融点  $169 \sim 170$ 、IR (KBr)  $2930 \sim 2855$  (脂肪族  $CH$ )、 $1660$  ( $C=O$ )、 $1605$ 、 $1495$  ( $C=C$  および芳香族  $C=C$ )  $cm^{-1}$ 、 $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

## 【1037】

## 【化 2 3 6 - 2】

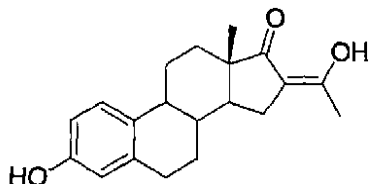
0.21 (6H, s,  $Si(CH_3)_2$ ), 0.99 (9H, s,  $C(CH_3)_3$ ), 1.11 (3H, s, C-18- $H_3$ ), 1.38-2.77 (11H, m), 2.81-2.95 (2H, m, C-6- $H_2$ ), 6.58 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz, C-4-H), 6.63 (1H, dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, C-2-H), 7.12 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, C-1-H), 7.41 (1H, ddd,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 4.9$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, C-5'-H), 8.09 (1H, app dt,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, C-4''-H), 8.69 (1H, dd,  $J = 4.9$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, C-6''-H), 8.97 (1H, app dd,  $J = 2.1$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, C-2''-H) および 13.63 (1H, s,  $D_2O$  で交換されている, C-1'-OH); MS  $m/z$  (FAB+)  $490.1 [100, (M+H)^+]$ 、高精度 MS  $m/z$  (FAB+)  $490.2775$ 、 $C_{30}H_{40}NO_3Si$  計算値  $490.2777$ 。実測値  $C$  64.90、 $H$  7.13。  $C_{26}H_{35}F_3O_3Si$  計算値  $C$  64.97、 $H$  7.34%。

## 【1038】

(16 - (1' - ヒドロキシ - エチリデン) - エストロン (102))

## 【1039】

## 【化 2 3 7 - 1】



方法 2 に従って、 $MeOH/THF$  2:1 (30 mL) 中の 99 (200 mg、497 マイクロモル) および  $Pd-C$  (10%、80 mg) の懸濁液を 2 時間水素化して、102 を白色の固体として (98 mg、63%) 得た。これをアセトン/ヘキサンから再結晶して白色の結晶 (72 mg、46%) を得た。融点  $211 \sim 214$ 、IR (KBr)  $3450$  ( $OH$ )、 $2915 \sim 2860$  (脂肪族  $CH$ )、 $1705$  ( $C=O$ )、 $1655 \sim 1510$  ( $C=O$ 、 $C=C$  および芳香族  $C=C$ )  $cm^{-1}$ 、 $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

## 【1040】

10

20

30

40

【化237-2】

0.83, 0.96 (3H, 2xs, C-18-H<sub>3</sub>), 1.39-2.40 (11H, m), 1.98, 2.37 (3H, 2xs, C-2'-H<sub>3</sub>), 2.83-2.89 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.43 (dd,  $J = 9.4$  Hz,  $J = 8.2$  Hz, C-16-H), 4.70 (br s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, OH), 6.55-6.57 (1H, m, C-4-H), 6.62 (1H, dd,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, C-2-H)および7.11 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, C-1-H), 1×OH見えない ;

、MS  $m/z$  (FAB+) 313.1 [100, (M+H)<sup>+</sup>]、73.0 [19]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 313.1799、C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub> 計算値313.1804。実測値C 76.60、H 7.82。C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> 計算値C 76.89、H 7.74%。

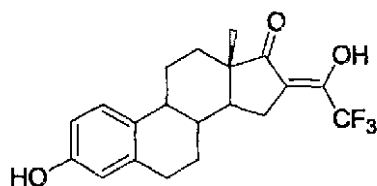
10

【1041】

(16-(1'-ヒドロキシ-2'、2'、2'-トリフルオロ-エチリデン)-エストロン(103、STX946))

【1042】

【化238-1】



20

N<sub>2</sub> 雰囲気下、無水THF (50 mL) 中の100 (1.18 g、2.45ミリモル、粗生成物) の攪拌溶液に、無水THF (4.90 mL、4.90ミリモル) 中のTBAFの1.0 M溶液を加えた。得られた淡褐色の溶液を室温で4時間攪拌した後、減圧で溶媒を除き、H<sub>2</sub>O (100 mL) を加えた。有機物をEtOAc (2×100 mL) で抽出し、H<sub>2</sub>O (2×80 mL)、次いでブライン (2×80 mL) で洗浄して脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、ろ過して減圧下で濃縮した。粗製の褐色のオイルをフラッシュクロマトグラフィー (DCM) によって精製して、淡褐色のオイル (535 mg、60%) として103を得た。これを冷DCMから結晶化して白色の結晶 (249 mg、28%) を得た。融点91~93、IR (KBr) 3430 (OH)、2930~2860 (脂肪族CH)、1685 (C=O)、1610、1500 (C=Cおよび芳香族C=C) cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

30

【1043】

【化238-2】

1.02 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.43-2.91 (13H, m), 6.58 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz, C-4-H), 6.64 (1H, dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, C-2-H)および7.14 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, C-1-H), C-3-OHおよびC-1'-OH見えない ;

40

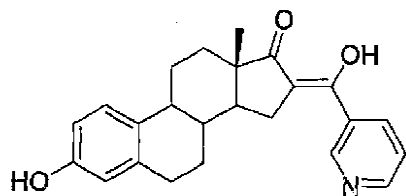
、MS  $m/z$  (FAB+) 366.1 [100, M<sup>+</sup>]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 366.1476、C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 計算値366.1443。HPLC (MeOH/H<sub>2</sub>O、96:4、 $m_{\text{ax}}$  = 280.5 nm) Rt = 1.66分、100%。実測値C 57.60、H 5.37。C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)<sub>3/4</sub> 計算値C 57.95、H 5.27%。

【1044】

(16-(1'-ヒドロキシ-1''-ピリジン-3''-イルメチレン)-エストロン(104))

【1045】

## 【化239-1】



$N_2$  雰囲気下、無水THF (10 mL) 中の101 (350 mg、716 マイクロモル) の攪拌溶液に、無水THF (1.43 mL、1.43 ミリモル) 中のTBAFの1.0 M溶液を加えた。得られた淡褐色の溶液を室温で3時間攪拌した後、減圧で溶媒を除いて  $H_2O$  (100 mL)、続いて2、3滴の氷酢酸を加えた。有機物をEtOAc (100 mL)、Et<sub>2</sub>O (100 mL) およびCHCl<sub>3</sub> (100 mL) で抽出し、 $H_2O$  (100 mL)、次いでブライン (100 mL) で洗浄し、脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) してろ過し、減圧で濃縮した。この粗生成物を沸点のEtOHでほぐし、以下の性質を示す微黄色の固体 (125 mg、50%) として104を得た。融点275~278、IR (KBr) 2950~2855 (脂肪族CH)、1645 (C=O)、1610~1500 (C=Cおよび芳香族C=C) cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

## 【1046】

## 【化239-2】

1.09 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.39-2.76 (11H, m), 2.85-2.91 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 5.48 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, C-3-OH), 6.59 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, C-4-H), 6.65 (1H, dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.7 Hz, C-2-H), 7.15 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, C-1-H), 7.41 (1H, ddd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 4.9 Hz, *J* = 0.8 Hz, C-5''-H), 8.09 (1H, dt, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.8 Hz, C-4''-H), 8.67 (1H, dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 1.8 Hz, C-6''-H), 8.94 (1H, app d, *J* = 1.8 Hz, C-2''-H) および 13.58 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, C-1'-OH);

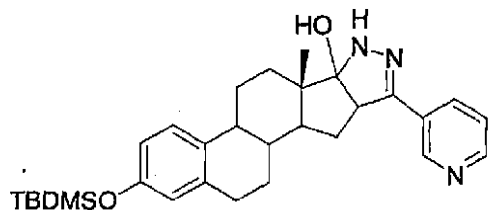
、MS *m/z* (FAB+) 376.0 [100、(M+H)<sup>+</sup>]、242.1 [54]、高精度MS *m/z* (FAB+) 376.1903、C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub> 計算値376.1913。実測値C 74.70、H 6.80、N 3.51。C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>・(H<sub>2</sub>O) 1/2 計算値C 74.98、H 6.82、N 3.64%。

## 【1047】

(3-O-tert-ブチル-ジメチルシリル-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-[17,16-c]-[5'-(1''-ピリジン-3''-イル)-3',4'-ジヒドロ])-ピラゾール-3'-オール(105))

## 【1048】

## 【化240-1】



$N_2$  雰囲気下、EtOH (20 mL) 中の101 (500 mg、1.02 ミリモル) の還流溶液にヒドラジン水和物 (75  $\mu$ L、1.53 ミリモル) を加えた。得られた淡黄色溶液を1時間加熱還流した後、減圧で溶媒を一部除いて、 $H_2O$  (100 mL) を加えた。得られた白色の沈殿物をろ過および乾燥し (460 mg、89%)、EtOH/ $H_2O$  から分析用の試料を再結晶して白色の結晶として101を得た。融点144~145、IR (KBr) 3480、3330、3190 (NHおよびOH)、2940~2860

(脂肪族 C-H)、1610~1495 (C=N および芳香族 C=C)  $\text{cm}^{-1}$ 、 $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ 、400 MHz)

【1049】

【化240-2】

0.14 (6H, s,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.92 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.94 (3H, s, C-18- $\text{H}_3$ ), 1.12-2.31 (11H, m), 2.63-2.71 (2H, m, C-6- $\text{H}_2$ ), 3.43 (1H, app d,  $J = 9.0$  Hz, C-16-H), 5.97 (1H, s,  $\text{D}_2\text{O}$ で交換されている, C-17-OH), 6.46 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz, C-4-H), 6.55 (1H, dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, C-2-H), 7.10 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, C-1-H), 7.26 (1H, s,  $\text{D}_2\text{O}$ で交換されている, NH), 7.35 (1H, app ddd,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 4.6$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, C-5''-H), 7.91 (1H, app dt,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, C-4''-H), 8.43 (1H, dd,  $J = 4.6$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, C-6''-H) および 8.74 (1H, app d,  $J = 1.7$  Hz, C-2''-H);

10

、MS  $m/z$  (FAB+) 504.1 [100、(M+H) $^+$ ]、486.1 (M+H- $\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ 、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 504.3045、 $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$  計算値 504.3046。

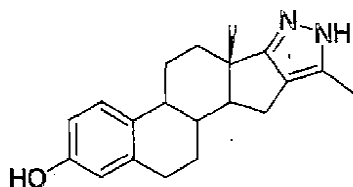
【1050】

(3-ヒドロキシ-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-[17,16-c]-(5'-メチル)-ピラゾール(106))

20

【1051】

【化241-1】



$\text{N}_2$  雰囲気下で、EtOH (15 mL) 中の 102 (240 mg、768 マイクロモル) の還流溶液にヒドラジン水和物 (56  $\mu\text{L}$ 、1.15 ミリモル) を加えた。得られた薄い黄色の溶液を 45 分間加熱還流した後、減圧で溶媒を除きいて  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) を加え、混合物を 5M HCl で酸性にした。有機物を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出し、 $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) 次いでブライン (2 x 30 mL) で洗浄して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、ろ過して減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/EtOAc、8:2) によって精製し、薄い茶色の固体 (84 mg、35%) として 106 を得た。これをアセトンでほぐしてクリーム色の固体 (32 mg、13%) を得た。融点 234~236、IR (KBr) 3295 (OH)、2930~2860 (脂肪族 C-H)、1620~1500 (C=N および芳香族 C=C)  $\text{cm}^{-1}$ 、 $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ 、400 MHz)

30

【1052】

【化241-2】

1.01 (3H, s, C-18- $\text{H}_3$ ), 1.34-2.64 (11H, m), 2.71-2.85 (2H, m, C-6- $\text{H}_2$ ), 2.28 (3H, s, C-1''- $\text{H}_3$ ), 6.45 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz, C-4-H), 6.52 (1H, dd,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, C-2-H), 7.04 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz, C-1-H) および 9.04 (1H, s,  $\text{D}_2\text{O}$ で交換されている, NH または OH), NH または OH 見えない ;

40

、MS  $m/z$  (FAB+) 309.2 [100、(M+H) $^+$ ]、95.1 [33]、69.0 [39]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 309.1978、 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$  計算値 309.1967。HPLC (MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ 、96:4、 $m_{\text{ax}} = 28$

50

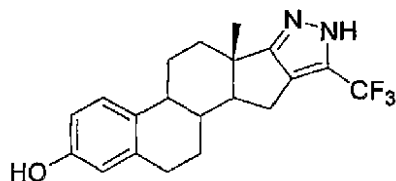
0.5 nm) Rt = 1.98分、99%。

【1053】

(3-ヒドロキシ-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-[17,16-c]-(5'-トリフルオロ-メチル)-ピラゾール(107,STX949))

【1054】

【化242】



10

N<sub>2</sub> 雰囲気下で、EtOH (15 mL) 中の103 (160 mg、437 マイクロモル) の還流溶液に、ヒドラジン水和物 (32  $\mu$ L、655 マイクロモル) を加えた。得られた薄い黄色の溶液を加熱して3時間還流させた後、p-トルエンスルホン酸 (~10 mg) を加えた。次に、この混合物を加熱して一夜還流し、冷却後、減圧で溶媒を除いてH<sub>2</sub>O (50 mL)、次に5M HClを加えた。有機物をEtOAc (2 x 50 mL) で抽出し、H<sub>2</sub>O (30 mL) 次いでブライン (2 x 30 mL) で洗浄して乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、ろ過して減圧で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/EtOAc、8:2) によって精製し、薄い黄色の固体として107 (95 mg、60% ) を得た。これをDCM/ヘキサン (1:5) から沈澱させ、ほぼ白色の固体 (51 mg、32% ) を得た。融点152~155、IR (KBr) 3220 (br, OH)、2930~2860 (脂肪族CH)、1610~1500 (C=Nおよび芳香族C=C) cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) MS m/z (FAB+) 363.1 [100、(M+H)<sup>+</sup>]、高精度MS m/z (FAB+) 363.1689、C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O計算値363.1684。HPLC (MeOH/H<sub>2</sub>O、85:15、<sub>max</sub> = 280.5 nm) Rt = 2.43分、98%。

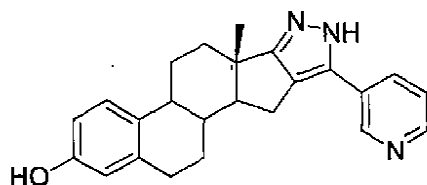
20

【1055】

(3-ヒドロキシ-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-[17,16-c]-(5'-(1-ピリジン-3-イル))-ピラゾール(108))

【1056】

【化243-1】



N<sub>2</sub> 雰囲気下室温で、無水THF (10 mL) 中の105 (110 mg、218 マイクロモル) の攪拌溶液に無水THF中のTBAFの1.0M (436  $\mu$ L、436 マイクロモル) 溶液を加えた。得られた淡褐色の溶液を室温で一夜攪拌した後、減圧で溶媒を除いてH<sub>2</sub>O (50 mL) を加えた。有機物をEtOAc (2 x 50 mL) で抽出し、H<sub>2</sub>O (2 x 30 mL) 次いでブライン (2 x 30 mL) で洗浄して乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、ろ過して減圧下で濃縮した。粗製の発泡体を沸点のEtOAc/CHCl<sub>3</sub> (1:1) でほぐし、以下の性質を示す白色の粉末 (61 mg、75% ) として108を得た。融点298~300 (分解)、IR (KBr) 2980~2840 (脂肪族CH)、1610~1495 (C=Nおよび芳香族C=C) cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>、400 MHz)

40

【1057】



【化 2 4 3 - 2】

0.98 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.37-2.87 (13H, m), 6.45 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz, C-4-H), 6.51 (1H, dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, C-2-H), 7.05 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, C-1-H), 7.37-7.48 (1H, m, C-4"-HまたはC-5"-H), 7.97-8.06 (1H, m, C-4"-HまたはC-5"-H), 8.42-8.49 (1H, m, C-2"-HまたはC-6"-H)および8.84-8.89 (1H, m, C-2"-HまたはC-6"-H), 9.01 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, OH), 12.65 および 12.72 (合計 1H, 2×s, NH);

10

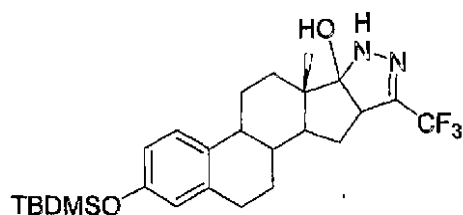
、MS  $m/z$  (FAB+) 372.0 [100, (M+H)<sup>+</sup>]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 372.2080、C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O計算値372.2076。

【1058】

(3-O-tert-ブチル-ジメチルシリル-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-[17,16-c]-(5'-トリフルオロメチル-3',4'-ジヒドロ)-ピラゾール-3'-オール(109))

【1059】

【化 2 4 4 - 1】



20

N<sub>2</sub> 雰囲気下で、無水EtOH(8mL)中の100(150mg、312マイクロモル)の還流溶液にヒドラジン水和物(22μL、468マイクロモル)を加えた。得られた薄い黄色の溶液を加熱して1時間還流した後、真空で溶媒を除いてH<sub>2</sub>O(50mL)、次に5MのHCl(4滴)を加えた。有機物をEtOAc(3×30mL)で抽出し、H<sub>2</sub>O(2×30mL)、次いでブライン(2×30mL)で洗浄して脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、ろ過して減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>からCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc、98:2、グラジエント、Flashmaster)によって精製し、淡褐色の結晶固体(65mg、42%)を得た。これをEtOH/H<sub>2</sub>Oから再結晶してクリーム色の結晶(26mg、18%)を得た。融点235~238、IR(KBr)3335(NH)、3170(br, OH)、2930~2860(脂肪族CH)、1664、1605、1495(C=Nおよび芳香族C=C)cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

30

【1060】

【化 2 4 4 - 2】

0.18 (6H, s, SiMe<sub>2</sub>), 0.96 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.04 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.32-2.39 (11H, m), 2.76-2.81 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.53-3.57 (1H, m, C-16-H), 6.53 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-4-H} = 2.7$  Hz, C-4-H), 6.60 (1H, dd,  $J_{C-1-H, C-2-H} = 8.4$  Hz,  $J_{C-4-H, C-2-H} = 2.7$  Hz, C-2-H), 6.63 (~2H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, OH および NH)および7.14 (1H, d,  $J_{C-2-H, C-1-H} = 8.4$  Hz, C-1-H);

40

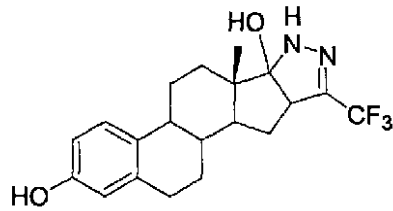
、MS  $m/z$  (FAB+) 495.0 [69, (M+H)<sup>+</sup>]、453.0 [54]、437.0 [51, (M-F<sub>3</sub>)<sup>+</sup>]、73.0 [100]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 495.26311、C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si計算値495.26547。

【1061】

(3-ヒドロキシ-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-(17,16-c)-

50

3'-トリフルオロメチル-5'-ヒドロキシ-ピラゾール(110、STX947))  
 【1062】  
 【化245-1】



10

$N_2$  雰囲気下室温で、THF (20 mL) 中の109 (100 mg、202 マイクロモル) の攪拌溶液に乾燥THF中のテトラブチルフッ化アンモニウムの1.0 M 溶液 (404  $\mu$ L、404 マイクロモル) を加えた。得られた淡褐色の溶液を室温で4時間攪拌した後、減圧で溶媒を除いて、 $H_2O$  (50 mL) を加えた。有機物をEtOAc (2×50 mL) で抽出し、 $H_2O$  (2×30 mL)、次いでブライン (2×30 mL) で洗浄して脱水 ( $Na_2SO_4$ ) し、ろ過して減圧で濃縮した。淡褐色の粗製オイルをフラッシュクロマトグラフィー ( $CH_2Cl_2$  / EtOAc、9:1、Flashmaster) によって精製し、薄い黄色のオイル (51 mg、66%) を得た。次に、これをEt2O/ヘキサン (1:5) から沈澱させ淡黄色のオイル (7 mg) を得た。IR (KBr) 3470、3415 (OH)、2930~2870 (脂肪族CH)、1640、1615、1500 ( $C=N$ および芳香族 $C=C$ )  $cm^{-1}$ 、 $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

20

【1063】

【化245-2】

1.06 (3H, s, C-18- $H_3$ ), 1.16-2.26 (11H, m), 2.70-2.84 (2H, m, C-6- $H_2$ ), 3.64-3.71 (1H, app d, C-16-H), 4.39 (1H, br s, OHまたはNH), 5.88 (1H, s, OHまたはNH), 6.53 (1H, d,  $J_{C-2H,C-4H} = 2.6$  Hz, C-4-H), 6.61-6.65 (1H, app dd, C-2-H)および7.03 (1H, d,  $J_{C-2H,C-1H} = 8.8$  Hz, C-1-H); MS  $m/z$  (FAB+) 381.1 [100, (M+H)<sup>+</sup>], 85.1 [87];

、MS  $m/z$  (FAB+) 381.1 [100, (M+H)<sup>+</sup>], 85.1 [87]、MS  $m/z$  (FAB-) 533.3 [100, (M+NBA)<sup>-</sup>], 379.2 [98 (M-H)<sup>-</sup>]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 381.17967、 $C_{20}H_{24}N_2O_2F_3$  計算値 381.17899。HPLC (メタノール/水、96:4、 $\lambda_{max} = 280.5$  nm) Rt = 1.66分、100%。

30

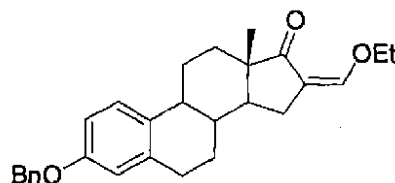
【1064】

(STX664への新しい経路)

(3-ベンジルオキシ-16-エトキシメチレン-エストロン(127))

【1065】

【化246-1】



40

$N_2$  雰囲気下室温で、アセトン (20 mL) 中の3-ベンジルオキシ-16-ヒドロキシメチレン-エストロン (250 mg、643 ミリモル) の攪拌懸濁液に、 $K_2CO_3$  (539 mg、4.31 ミリモル) を少しずつ加えた。10分間攪拌した後、ヨウ化エチル (296  $\mu$ L、3.70 ミリモル) を加え、得られた混合物を室温で36時間攪拌した。次に、 $H_2O$  (100 mL) を加え、有機物をDCM (3×50 mL) で抽出して、 $H_2$

50

O (50 mL)、次にブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) およびろ過して、減圧で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 : 3) によって精製し、白色の固体 (215 mg、80%) として127を得た。これをEtOAcから再結晶して白色の結晶 (139 mg、52%) を得た。融点158 ~ 160、IR (KBr) 2935 - 2850 (脂肪族CH)、1710 (C=O)、1640 ~ 1500 (脂肪族および芳香族C=C)、1235 (C-O) cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

【1066】

【化246-2】

0.92 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz, C-3'-H<sub>3</sub>), 1.38-2.71 (11H, m), 2.84-2.93 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 4.02-4.10 (2H, m, C-2'-H<sub>2</sub>), 5.02 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ar), 6.71 (1H, d, J = 2.6 Hz, C-4-H), 6.77 (1H, dd, J = 8.6 Hz, J = 2.6 Hz, C-2-H), 7.18 (1H, d, J = 8.6 Hz, C-1-H) および 7.26-7.43 (6H, m, C-1'-H および C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);

、MS m/z (FAB+) 417.0 [100、(M+H)<sup>+</sup>]、高精度MS m/z (FAB+) 417.2425、C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub> 計算値 417.2430。

【1067】

(16 - エトキシメチル - エストロン (STX664))

MeOH / THF (1 : 1、60 mL) 中の127 (640 mg、1.54 ミリモル) およびPd-C (10%、200 mg) の懸濁液を、室温で48時間水素化 (H<sub>2</sub> 充てん風船) した。セライトろ過による担持触媒の除去およびろ液の減圧濃縮後、得られた生成物をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、3 : 7) によって精製し、白色の結晶質固体としてSTX664 (232 mg、46%) を得た。EtOHから再結晶して分析用試料を得た。融点208 ~ 210、IR (KBr) 3370 (OH)、2970 ~ 2855 (脂肪族CH)、1730 (C=O)、1610、1505 (芳香族C=C)、1225 (C-O) cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

【1068】

【化246-3】

0.89 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.16 (3H, t, J<sub>C-2'-H, C-3'-H</sub> = 7.0 Hz, C-3'-H<sub>3</sub>), 1.36-2.42 (12H, m), 2.81-2.85 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.42-3.50 (2H, m, C-2'-H<sub>2</sub>), 3.61 (1H, dd, J<sub>AB</sub> = 9.4 Hz, J = 3.9 Hz, C-1'-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.65 (1H, dd, J<sub>BA</sub> = 9.4 Hz, J = 5.5 Hz, C-1'-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 4.59 (1H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, OH), 6.56 (1H, d, J = 2.8 Hz, C-4-H), 6.62 (1H, dd, J = 8.5 Hz, J = 2.8 Hz, C-2-H) および 7.13 (1H, d, J = 8.5 Hz, C-1-H); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 100.4 MHz) 12.9 (q, C-3'), 15.0 (q, C-18), 25.8 (t), 25.9 (t), 26.6 (t), 29.4 (t), 32.0 (t), 37.7 (d), 44.0 (d), 48.2 (s, C-13), 48.9 (d), 50.2 (d), 66.4 (t, C-1'またはC-2'), 69.3 (t, C-1'またはC-2'), 112.5 (d), 115.0 (d), 126.2 (d), 131.9 (s), 137.8 (s) および 153.0 (s, C-3), C=O見え無い ;

、MS m/z (FAB+) 329.1 [100、(M+H)<sup>+</sup>]、高精度MS m/z (FAB+) 329.2124、C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub> 計算値 329.2117。HPLC (MeOH / H<sub>2</sub>O、90 : 10、<sub>m</sub>ax = 279.3 nm) Rt = 2.37分、98%。実測値C 76.60、H 8.62。C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> 計算値C 76.79、H 8.59%。

【1069】

(スルファミン酸エステル)

(3 - スルファモイルオキシ - 16 - エトキシメチル - エストロン (20))

【1070】

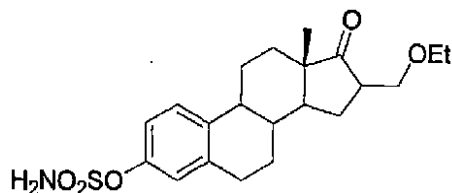
10

20

30

40

## 【化 2 4 7 - 1】



N<sub>2</sub> 雰囲気下で、新たに濃縮して 0 に冷却した塩化スルファモイル溶液 (2.2 当量) に、無水 DMA (1.5 mL) を加えた。次に、STX 664 (100 mg、304 マイクロモル) を加え、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。次に、混合物を冷ブライン (15 mL) に注ぎ、有機物を EtOAc (2 × 20 mL) で抽出してブライン (5 × 20 mL) で洗浄し、脱水 (MgSO<sub>4</sub>) してろ過し、減圧で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> / EtOAc、8 : 2) によって精製し、無色のオイル (124 mg、100%) として 20 を得た。IR (KBr) 3380、3285 (br、NH<sub>2</sub>)、2970 ~ 2865 (脂肪族 CH)、1730 (C=O)、1605 ~ 1495 (芳香族 C=C)、1380、1190 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>、<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

## 【1071】

## 【化 2 4 7 - 2】

0.89 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz, C-3'-H<sub>3</sub>), 1.40-2.43 (12H, m), 2.89-2.94 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 3.43-3.50 (2H, m, C-2'-H<sub>2</sub>), 3.61 (1H, dd, J<sub>AB</sub> = 9.4 Hz, J = 3.7 Hz, C-1'-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.66 (1H, dd, J<sub>BA</sub> = 9.4 Hz, J = 5.5 Hz, C-1'-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 4.87 (2H, s, D<sub>2</sub>O で交換されている, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 7.04 (1H, d, J = 2.4 Hz, C-4-H), 7.07 (1H, dd, J = 8.4 Hz, J = 2.4 Hz, C-2-H) および 7.29 (1H, d, J = 8.4 Hz, C-1-H); <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100.4 MHz) 12.9 (q, C-3'), 15.1 (q, C-18), 25.8 (2xt), 26.4 (t), 29.4 (t), 32.0 (t), 37.4 (d), 44.3 (d), 48.2 (s, C-13), 49.0 (d), 50.3 (d), 66.6 (t, C-1'または C-2'), 69.3 (t, C-1または C-2'), 119.1 (d), 122.1 (d), 126.8 (d), 138.8 (s), 139.1 (s), 148.0 (s, C-3) および 220.8 (s, C=O);

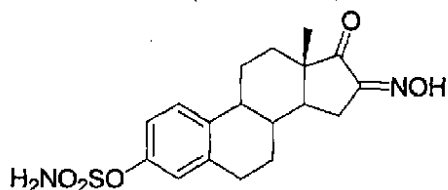
、MS m/z (FAB+)、408.3 [39、(M+H)<sup>+</sup>]、145.1 [63]、131.1 [61]、117.1 [57]、85.1 [100]、68.0 [50]、高精度 MS m/z (FAB+) 408.1841、C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub>S 計算値 408.1845。HPLC (MeOH / H<sub>2</sub>O、90 : 10、<sub>max</sub> = 267.5 nm) Rt = 2.28 分、99%。実測値 C、59.65、H 6.84、N 3.36。C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>S · (CHCl<sub>3</sub>)<sub>1/6</sub> 計算値 C 59.48、H 6.88、N 3.28%。

## 【1072】

(3-スルファモイルオキシ-16-オキシイミノ-エストロン (21))

## 【1073】

## 【化 2 4 8 - 1】



20 の合成で説明したものと類似の手順に従い、16-オキシイミノ-エストロン (200 mg、668 マイクロモル) と DMA (1.5 mL) 中の塩化スルファモイルとの反

応は、3時間以内に完結した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ $\text{CHCl}_3$  / アセトン、8 : 2）によって精製し、白色の発泡体（93 mg、37%）を得た。これをヘキサンでほぐし、白色の粉末として21（36 mg、14%）を得た。融点88~91、IR（KBr）3370~3250（ $\text{NH}_2$ 、 $\text{NOH}$ ）、2930~2850（脂肪族CH）、1740（ $\text{C}=\text{O}$ ）、1635~1495（ $\text{C}=\text{N}$ および芳香族 $\text{C}=\text{C}$ ）、1380、1185（ $\text{SO}_2$ ） $\text{cm}^{-1}$ 、 $^1\text{H}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ 、400 MHz）

【1074】

【化248-2】

0.90 (3H, s, C-18- $\text{H}_3$ ), 1.32-2.48 (11H, m), 2.78-2.94 (2H, m, C-6- $\text{H}_2$ ), 7.00 (1H, m, C-4-H), 7.03 (1H, dd,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ , C-2-H), 7.36 (1H, d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , C-1-H), 7.92 (2H, s,  $\text{D}_2\text{O}$ で交換されている,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ )および12.41 (1H, s,  $\text{D}_2\text{O}$ で交換されている,  $\text{NOH}$ );

10

、MS  $m/z$  (FAB+) 532.2 [32、( $\text{M} + \text{H} + \text{NBA}$ ) $^+$ ]、379.1 [100、( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ ]、MS  $m/z$  (FAB-) 531.1 [40、( $\text{M} + \text{NBA}$ ) $^-$ ]、377.1 [100、( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$ ]、高精度MS  $m/z$  (FAB+) 379.1320、 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  計算値379.1328。実測値C 56.70、H 6.02、N 6.83。 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  計算値C 57.13、H 5.86、N 7.40%。

20

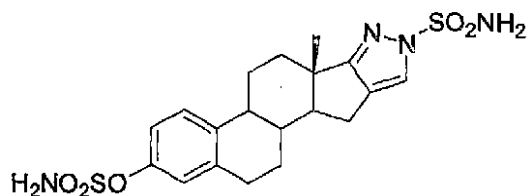
【1075】

(3, 1'-ビス-スルファモイルオキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-[17, 16-c]-ピラゾール(21)および3-スルファモイルオキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-[17, 16-c]-ピラゾール(22))

20の合成で説明したものと類似の手順に従って、3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン[17, 16-c]-ピラゾール(170 mg、577マイクロモル)と、DMA(2 mL)中の塩化スルファモイルとの反応は、4時間以内に完結した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ $\text{CHCl}_3$  / EtOAc、1 : 1）によって精製し、以下の二つの生成物を得た。

【1076】

【化249-1】



より極性の低い画分から、薄い黄色の固体として21（85 mg、32%）を得た。IR（KBr）3440、3410（ $\text{NH}_2$ ）、2930~2860（脂肪族CH）、1635~1495（ $\text{C}=\text{N}$ および芳香族 $\text{C}=\text{C}$ ）、1385、1185（ $\text{SO}_2$ ） $\text{cm}^{-1}$ 。 $^1\text{H}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ 、400 MHz）

40

【1077】

【化249-2】

0.99 (3H, s, C-18- $\text{H}_3$ ), 1.40-2.68 (11H, m), 2.85-2.90 (2H, m, C-6- $\text{H}_2$ ), 6.97 (1H, d,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ , C-4-H), 7.02 (1H, dd,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ , C-2-H), 7.35 (1H, d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , C-1-H), 7.70 (1H, s, C-5'-H), 7.88 (2H, s,  $\text{D}_2\text{O}$ で交換されている,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ )および8.30 (2H, s,  $\text{D}_2\text{O}$ で交換されている,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ );

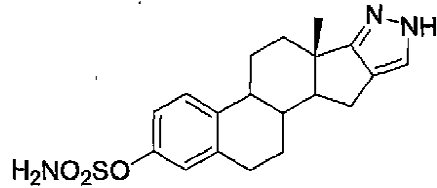
、MS  $m/z$  (FAB+) 452.8 [100、 $\text{M}^+$ ]、373.9 [80、( $\text{M} + \text{H}$

50

-  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ )<sup>+</sup>], 171.0 [26], 116.0 [29], 高精度MS  $m/z$  (FAB+) 452.1164,  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$  計算値 452.1188。HPLC (MeOH/H<sub>2</sub>O, 80:20,  $m_{\text{ax}} = 220.4 \text{ nm}$ ) Rt = 1.95 分、97%。

【1078】

【化250-1】



10

より極性の高い画分から、白色の固体として22 (123 mg, 57%) を得た。IR (KBr) 3370, 3305 ( $\text{NH}_2$ ), 2975 ~ 2860 (脂肪族CH), 1590, 1495 (C=Nおよび芳香族C=C), 1370, 1195 ( $\text{SO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)

【1079】

【化250-2】

1.17 (3H, s, C-18-H<sub>3</sub>), 1.38-2.59 (11H, m), 2.85-2.90 (2H, m, C-6-H<sub>2</sub>), 6.97 (1H, d,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ , C-4-H), 7.02 (1H, dd,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ , C-2-H), 7.25 (1H, s, C-5'-H), 7.35 (1H, d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , C-1'-H), 7.89 (2H, s, D<sub>2</sub>Oで交換されている,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ )および 11.99 (1H, br s, D<sub>2</sub>Oで交換されている, NH);

20

、MS  $m/z$  (FAB+) は、747.3 [38, ( $2M+H$ )<sup>+</sup>], 527.2 [80, ( $M+H+NBA$ )<sup>+</sup>], 509.2 [30], 443.2 [28], 374.2 [100, ( $M+H$ )<sup>+</sup>], 高精度MS  $m/z$  (FAB+) 374.1544,  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  計算値 374.1538。HPLC (MeOH/H<sub>2</sub>O, 80:20,  $m_{\text{ax}} = 218.0 \text{ nm}$ ) Rt = 2.04 分、100%。

【1080】

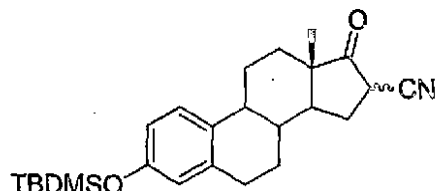
30

(セクション5)

(3-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-13-メチル-17-オキソ-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-16-カルボニトリル-(3-(tert-ブチル-ジメチル)シリル-16-シアノエストロン)(CAB01044))

【1081】

【化251-1】



CAB01044

40

トルエン (50 mL) 中の 3-(tert-ブチル-ジメチル)シリル-16-ヒドロキシメチレンエストロン (820 mg, 2.0 ミリモル, CAB01042) およびピリジン (1.0 mL) の溶液に、O, N-ビストリフルオロアセチル-ヒドロキシルアミン (1.35 g, 6.0 ミリモル) を加えた。この混合物を加熱して (油浴温度 120) 1 時間還流した後、室温に冷却 (TLC で確認) した。酢酸エチル (50 mL) を加えて混合物を分液ロートに移し、水 (50 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄して Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で脱水し、減圧で濃縮した。残留物を、シリカ上のカラムクロマトグラフィー

50

(溶離液、酢酸エチル/ヘキサン 1 : 2、 $R_f$  0.38) によって精製し、淡黄色のオイルを得た。これを少量のアセトン (2 mL) に溶解して、ヘキサンを加えて沈澱させた。淡黄色の固体をろ別して、高真空で乾燥させた。収量 585 mg (71%)、16 - シアノおよび 16 - シアノジアステレオマーの混合物)。 $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

【1082】

【化251-2】

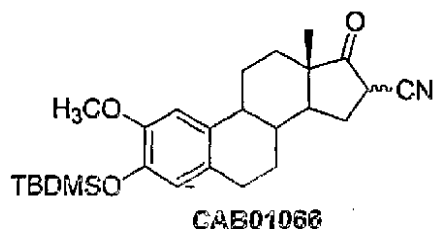
$\delta$ : 0.19 (s, 6H),

0.98 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.99 (s, ca. 1H, 少ない方の異性体の  $\text{CH}_3$  基), 1.02 (s, ca. 2H, 多い方の異性体の  $\text{CH}_3$  基), 1.40-1.71 (m, 5H), 1.94-2.10 (m, 3H), 2.23-2.34 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 2H), 3.12 (dd,  $J = 9.8, 8.6$  Hz, ca. 0.65 H, 多い方の異性体の H-16), 3.58 (dd,  $J = 10.2, 1.6$  Hz, ca. 0.35 H, 少ない方の異性体の H-16), 6.58 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.63 (dd,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H).

、LRMS (FAB+) : 73.1 (100)、352.2 (65)、409.3 (85、 $[\text{M}]^+$ )。LRMS (FAB-) 408.3 (100、 $[\text{M}-\text{H}]^-$ )。HRMS (FAB+) 409.243294  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{Si}$  計算値 409.243708 (3-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-メトキシ-13-メチル-17-オキソ-7、8、9、11、12、13、14、15、16、17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-16-カルボニトリル (3-(tert-ブチル-ジメチル)シリル-2-メトキシ-16-シアノエストロン) (CAB01066))

【1083】

【化252-1】



トルエン (20 mL) 中の 2-メトキシ-3-(tert-ブチル-ジメチル)シリルエストロン (829 mg、2.0 ミリモル) およびギ酸エチル (2.0 mL) の溶液にナトリウムエトキシド (340 mg、5.0 ミリモル) を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌 (TLCで確認) し、酢酸 (1 mL) および酢酸エチル (60 mL) を加えた。混合物を分液ロートに移して、水 (2 x 30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で脱水し、減圧で濃縮した。得られた粗製の 2-メトキシ-3-(tert-ブチル-ジメチルシリル)-16-ヒドロキシメチレンエストロン (785 mg、1.773 ミリモル) をトルエン (50 mL) に溶解し、ピリジン (1 mL) および O、N-ビストリフルオロアセチル-ヒドロキシルアミン (675 mg、3.0 ミリモル) を加えた。この混合物を加熱して1時間還流した後 (TLC確認)、放冷して室温に戻した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈して分液ロートに移し、水 (2 x 50 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で脱水して減圧で濃縮した。残留物を、シリカ上のカラムクロマトグラフィー (溶離液、酢酸エチル/ヘキサン 1 : 2、 $R_f$  0.38) によって精製し、微黄色のオイルを得た。これを少量のアセトン (2 mL) に溶解して、ヘキサンを加えて沈澱させた。淡黄色の固体をろ別して、高真空で乾燥させた。収量 620 mg (71%、16 - シアノおよび 16 - シアノジアステレオマーの約 2 対 1 の混合物)。 $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

【1084】

10

20

30

40

50

## 【化 2 5 2 - 2】

$\delta$ : 0.15 (s, 6H), 0.98 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.99 (s, ca. 1H, 少ない方の異性体の $\text{CH}_3$ 基), 1.08 (s, ca. 2H, 多い方の異性体の $\text{CH}_3$ 基), 1.36-1.70 (m, 5H), 1.90-2.08 (m, 3H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.34-2.42 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.76-2.81 (m, 2H), 3.13 (dd,  $J = 9.8, 8.6$  Hz, ca. 0.65 H, 多い方の異性体の H-16), 3.60 (dd,  $J = 10.2, 1.6$  Hz, ca. 0.35 H, 少ない方の異性体の H-16), 3.77 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 6.57 (s, 1H), 6.73 (s, 1H).

LRMS (FAB+): 73.1 (100), 382.3 (65), 440.3 (20,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). LRMS (FAB-): 438.4 (100,  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ). HRMS (FAB+): 440.260025  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_3\text{Si}$  計算値 440.262098.

10

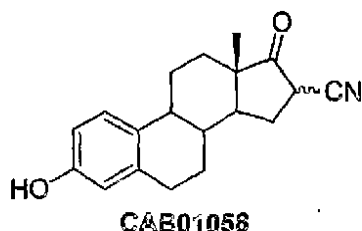
## 【1085】

(STX207 3-ヒドロキシ-13-メチル-17-オキソ-7、8、9、11、12、13、14、15、16、17-デカヒドロ-6H-シクロペント[a]フェナントレン-16-カルボニトリル (16-シアノ-エストロン、16 および 16 ジアステレオマーの混合物) (CAB01058))

## 【1086】

## 【化 2 5 3 - 1】

20



0 (氷浴)で、THF (20 mL) 中の 3-(tert-ブチル-ジメチル)シリル-16-シアノエストロン (350 mg, 0.856 ミリモル, CAB01044) の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0 mL, 1 M THF 溶液, 1.0 ミリモル) を加えた。この温度で 30 分間混合物を攪拌し、酢酸 (0.5 mL) および酢酸エチル (80 mL) を加えて混合物を分液ロートに移した。有機相を水 (2 x 25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で脱水して減圧で濃縮した。固体残留物を酢酸エチルに溶解させ、ヘキサンを加えて沈澱させた。微黄色の固体をろ別して、高真空下で乾燥させた。収量 223 mg (88%, 16-シアノおよび 16-シアノジアステレオマーの約 2 対 1 の混合物)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

30

## 【1087】

## 【化 2 5 3 - 2】

$\delta$ : 0.97 (s, ca. 1H, 少ない方の異性体の $\text{CH}_3$ 基), 1.07 (s, ca. 2H, 多い方の異性体の $\text{CH}_3$ 基), 1.36-1.70 (m, 5H), 1.90-2.16 (m, 3H), 2.22-2.34 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.56-2.62 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 2H), 3.12 (dd,  $J = 9.8, 8.6$  Hz, ca. 0.65 H, 多い方の異性体の H-16), 3.60 (dd,  $J = 10.2, 1.6$  Hz, ca. 0.35 H, 少ない方の異性体の H-16), 4.76 (bs, 1H,  $-\text{OH}$ ), 6.59 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H). LRMS (FAB+): 295.2 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

40

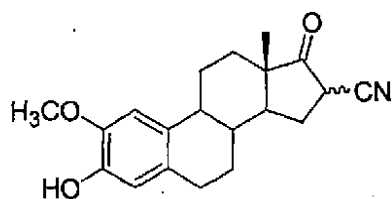
(STX208 3-ヒドロキシ-2-メトキシ-13-メチル-17-オキソ-7、8、9、11、12、13、14、15、16、17-デカヒドロ-6H-シクロペント[a]フェナントレン-16-カルボニトリル (2-メトキシ-16-シアノ-エストロン、16 および 16 ジアステレオマーの混合物) (CAB01068))

50



【 1 0 8 8 】

【 化 2 5 4 - 1 】



CAB01068

0 (氷浴)で、THF (20 mL)中の3-(tert-ブチル-ジメチル)シリル-2-メトキシ-16-シアノエストロン(440 mg、1.0ミリモル、CAB01066)の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0 mL、1 M THF 溶液、1.0ミリモル)を加えた。この温度で30分間混合物を攪拌し、酢酸(0.5 mL)および酢酸エチル(80 mL)を加えて混合物を分液ロートに移した。有機相を水(2×25 mL)およびブライン(25 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で脱水して減圧で濃縮した。固体残留物を酢酸エチル(約2 mL)に溶解させ、ヘキサンを加えて沈澱させた。微黄色の固体をろ別して、高真空で乾燥させた。収量233 mg (72%、16-シアノおよび16-シアノジアステレオマーの約2対1の混合物)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

10

【 1 0 8 9 】

20

【 化 2 5 4 - 2 】

δ: 0.98 (s, ca. 1H, 少ない方の異性体のCH<sub>3</sub>基), 1.07 (s, ca. 2H, 多い方の異性体のCH<sub>3</sub>基), 1.38-1.68 (m, 5H), 1.92-2.12 (m, 3H), 2.24-2.32 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.74-2.86 (m, 2H), 3.13 (dd, J = 9.8, 8.6 Hz, ca. 0.65 H, 多い方の異性体のH-16), 3.60 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, ca. 0.35 H, 少ない方の異性体のH-16), 3.86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5.48 (s, 1H, -OH), 6.57 (s, 1H), 6.73 (s, 1H).

、LRMS (FAB+) 325.3 (100, [M]<sup>+</sup>)。LRMS (FAB-) 324.3 (100, [M-H]<sup>-</sup>)。HRMS (FAB+) : 325.168983 C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S 計算値 325.167794。

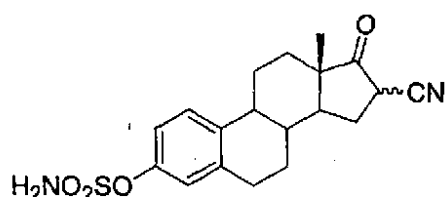
30

【 1 0 9 0 】

(STX209 スルファミン酸 16-シアノ-13-メチル-17-オキソ-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イルエステル (3-スルファモイル-16-シアノ-エストロン、16 および16 ジアステレオマーの混合物) (CAB01062))

【 1 0 9 1 】

【 化 2 5 5 - 1 】



CAB01062

トルエン中の塩化スルファモイル溶液(1.0 mL、0.7 M、0.7ミリモル)を、減圧下(水浴温度30)で約0.5 mLの体積に濃縮した。残留物を0に冷却(氷浴)し、DMA (1.5 mL)を加えて無色の溶液を調製した。0で、16-シアノ-エストロン(89 mg、0.3ミリモル、CAB01058)を加え、溶液を室温に戻し、この温度で一夜攪拌した。酢酸エチル(50 mL)および水(25 mL)を加え、有機層

40

50

を分液して水 (2 × 25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で脱水して減圧で濃縮した。残留物をアセトン (約 2 mL) に溶解させ、ヘキサンを加えて沈澱させた。白色の固体をろ別して、高真空で乾燥させた。収量 94 mg (84%、16 - シアノおよび 16 - シアノジアステレオマーの約 2 対 1 の混合物)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

【1092】

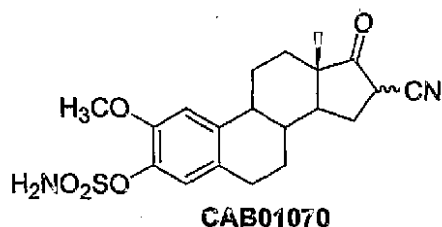
【化255 - 2】

δ: 0.97 (s, ca.1H, 少ない方の異性体の CH<sub>3</sub>基), 1.07 (s, ca. 2H, 多い方の異性体の CH<sub>3</sub>基), 1.42-1.70 (m, 5H), 1.94-2.18 (m, 3H), 2.26-2.38 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.88-3.00 (m, 2H), 3.14 (dd, J = 9.8, 8.6 Hz, ca. 0.65 H, 多い方の異性体の H-16), 3.60 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, ca. 0.35 H, 少ない方の異性体の H-16), 4.92 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H). LRMS (FAB<sup>+</sup>): 375.1 (100, [M]<sup>+</sup>).

(STX210 スルファミン酸 16 - シアノ - 2 - メトキシ - 13 - メチル - 17 - オキソ - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イルエステル (2 - メトキシ - 3 - スルファモイル - 16 - シアノ - エストロン、16 および 16 - ジアステレオマーの混合物) (CAB01070))

【1093】

【化256 - 1】



減圧下 (水浴温度 30 ) で、トルエン中の塩化スルファモイル溶液 (1.0 mL、0.7 M、0.7 ミリモル) を、約 0.5 mL の体積に濃縮した。残留物を 0 に冷却 (氷浴) し、DMA (1.5 mL) を加えて無色の溶液を調製した。0 で、2 - メトキシ - 16 - シアノ - エストロン (89 mg、0.30 ミリモル、CAB01068) を加え、溶液を室温に戻らせ、この温度で一夜攪拌した。酢酸エチル (50 mL) および水 (25 mL) を加え、有機層を分液して水 (2 × 25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で脱水して減圧で濃縮した。残留物をアセトン (約 2 mL) に溶解させ、ヘキサンを加えて沈澱させた。白色の固体をろ別して、高真空で乾燥させた。収量 102 mg (82%、16 - シアノおよび 16 - シアノジアステレオマーの約 2 対 1 の混合物)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

【1094】

【化256 - 2】

δ: 0.98 (s, ca.1H, 少ない方の異性体の CH<sub>3</sub>基), 1.07 (s, ca. 2H, 多い方の異性体の CH<sub>3</sub>基), 1.38-1.70 (m, 5H), 1.90-2.16 (m, 3H), 2.22-2.48 (m, 2H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 9.8, 8.6 Hz, ca. 0.65 H, 多い方の異性体の H-16), 3.62 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, ca. 0.35 H, 少ない方の異性体の H-16), 3.88 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5.07 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 6.91 (s, 1H), 7.06 (s, 1H). LRMS (FAB<sup>+</sup>): 405.1 (100, [M]<sup>+</sup>).

(3 - ベンジルオキシ - 13 - メチル - 17 - オキソ - 6, 7, 8, 9, 11, 12,

10

20

30

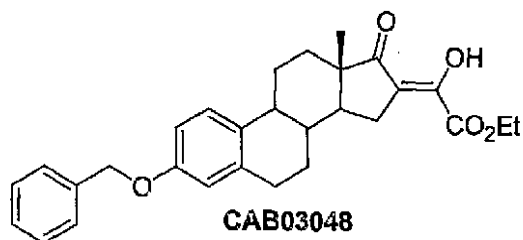
40

50

13, 14, 15, 17 - デカヒドロ - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 16 - イリデン) - ヒドロキシ酢酸 エチルエステル ( C A B 0 3 0 4 8 )

【 1 0 9 5 】

【 化 2 5 7 - 1 】



10

トルエン ( 1 0 0 m L ) 中の 3 - ベンジル - エストロン ( 5 . 7 7 g 、 1 6 . 0 ミリモル ) およびシュウ酸ジエチル ( 5 m L ) の溶液に、カリウム *tert* - ブトキシド ( 2 . 2 4 g ( 2 0 . 0 ミリモル ) ) を加えた。得られた透明な黄色の溶液を室温で一夜攪拌した。酢酸 ( 5 m L ) を加え ( 濃い黄色から淡黄色へ色が変化する ) 、混合物を分液ロートに移して酢酸エチル ( 5 0 m L ) および水 ( 1 0 0 m L ) を加えた。有機層を分液して水 ( 1 0 0 m L ) およびブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で脱水して減圧で濃縮した。淡黄色の固体残留物をエタノール ( 5 0 m L ) 中に懸濁させ、加熱して 5 分間還流した。室温に冷却後、無色の結晶質固体をろ別して高真空で乾燥した。収量 7 . 2 8 g ( 9 9 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  、 4 0 0 MHz )

20

【 1 0 9 6 】

【 化 2 5 7 - 2 】

$\delta$ : 1.01 (s, 3H), 1.41 (t,  $J = 7.0$

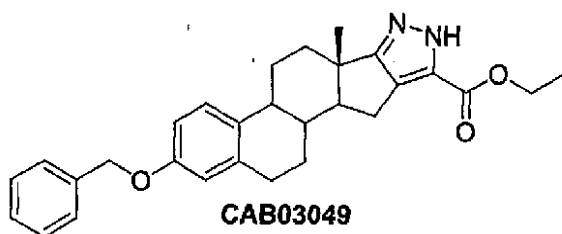
Hz, 3H), 1.44-1.72 (m, 5H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.26-2.35 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.10 (dd,  $J = 16.0, 5.9$  Hz, 1H), 4.37 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.75 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.80 (dd,  $J = 8.6, 2.7$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H), 12.48 (s, 1H). LRMS (FAB+): 461.2 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

( 2 - ベンジルオキシ - 6 a - メチル - 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - デカヒドロ - 7 , 8 - ジアザ - ペンタレノ [ 2 , 1 - a ] フェナントレン - 9 - カルボン酸 エチルエステル ( C A B 0 3 0 4 9 )

30

【 1 0 9 7 】

【 化 2 5 8 - 1 】



40

エタノール ( 1 0 0 m L ) およびジクロロメタン ( 2 0 m L ) 中の ( 3 - ベンジルオキシ - 13 - メチル - 17 - オキシ - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 17 - デカヒドロ - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 16 - イリデン ) - ヒドロキシ - 酢酸エチルエステル ( 6 . 9 1 g 、 1 5 . 0 ミリモル、 C A B 0 3 0 4 8 ) の懸濁液に、ヒドラジン水和物 ( 0 . 7 5 、 約 1 5 ミリモル ) を加えた。この懸濁液は 2 、 3 分後に透明な淡黄色の溶液に変わった。これを 1 5 分間還流し、室温で一夜攪拌した。溶媒を減圧で除いて白色の固体を回収し、これをエタノール ( 5 0 m L ) に溶解して、*p* - トルエンスルホン水和物 ( 2 0 0 m g ) を加えた。混合物を 5 分間加熱還流し、室温に冷却した後

50

、分液ロートに移した。酢酸エチル ( 1 2 0 m L ) および水 ( 5 0 m L ) を加え、有機層を分液して高濃度の  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( 3 0 m L ) およびブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で脱水して減圧で濃縮した。残留物を酢酸エチル / ヘキサンから結晶化させた。収量 5 . 4 3 g ( 7 9 % )、細かな無色の結晶。 $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$ 、4 0 0 M H z )

【 1 0 9 8 】

【 化 2 5 8 - 2 】

$\delta$ : 1.05 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1.39 (t, J

= 7.0 Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.44-1.72 (m, 4H), 1.98-2.06 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.30-2.42 (m, 4H), 2.82-3.00 (m, 3H), 4.37 (q, J = 7.0 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.05 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 6.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H) NH-protonは見えない。おそらく、11ppmにおける非常にひろいシグナル LRMS (FAB+): 457.4 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

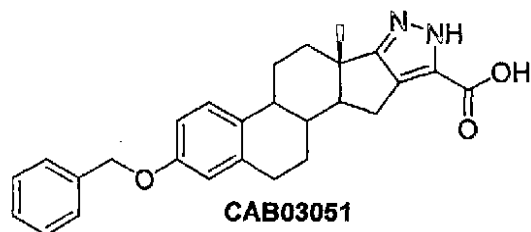
10

( 2 - ベンジルオキシ - 6 a - メチル - 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - デカヒドロ - 7 , 8 - ジアザ - ペンタレノ [ 2 , 1 - a ] フェナントレン - 9 - カルボン酸 エチルエステル ( C A B 0 3 0 5 1 ) )

【 1 0 9 9 】

【 化 2 5 9 - 1 】

20



エタノール ( 4 0 m L ) 中の 2 - ベンジルオキシ - 6 a - メチル - 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - デカヒドロ - 7 , 8 - ジアザ - ペンタレノ [ 2 , 1 - a ] フェナントレン - 9 - カルボン酸エチルエステル ( 2 . 2 8 3 g、5 . 0 ミリモル、C A B 0 3 0 4 9 ) の懸濁液に、水酸化ナトリウム溶液 ( 7 . 5 m L、2 N  $\text{NaOH}$ 、1 5 ミリモル) を加えた。この混合物を 3 0 分間加熱還流した。室温に冷却した後、酢酸 ( 5 m L ) を加えて混合物を 2 時間撹拌した。その間に生成物が沈澱した。生成物をろ別して、水 ( 5 0 m L ) およびエタノール ( 2 0 m L ) で洗浄し、高真空下で 2 日間乾燥した。収量 2 . 1 3 0 g ( 9 9 % ) 白色の粉末。 $^1\text{H}$  NMR (  $\text{DMSO}-d_6$ 、4 0 0 M H z )

【 1 1 0 0 】

【 化 2 5 9 - 2 】

$\delta$ : 0.95 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1.36-1.82 (m,

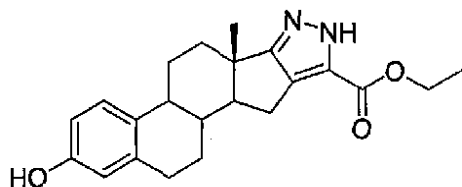
5H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.26-2.46 (m, 4H), 2.70 (dd, J = 14.6, 6.2 Hz, 1H), 2.80-2.94 (m, 2H), 5.06 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 6.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H), 12.90 (bs, 2H, NH + OH). LRMS (FAB+): 429.2 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

40

( S T X 7 8 2 2 - ヒドロキシ - 6 a - メチル - 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - デカヒドロ - 7 , 8 - ジアザ - ペンタレノ [ 2 , 1 - a ] フェナントレン - 9 - カルボン酸 エチルエステル ( C A B 0 3 0 5 2 ) )

【 1 1 0 1 】

## 【化260-1】



CAB03052

THF (30 ml) およびエタノール (30 ml) 中の 2 - ベンジルオキシ - 6 a - メチル - 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 10 , 10 a , 10 b , 11 , 12 - デカヒドロ - 7 , 8 - ジアザ - ペンタレノ [ 2 , 1 - a ] フェナントレン - 9 - カルボン酸エチルエステル (913 mg、2.0 ミリモル、CAB03048) の溶液に、チャコール担持パラジウム (100 mg、5 % Pd) を加えた。得られた混合物を水素雰囲気下 (風船) で 72 時間攪拌し、セライトの 3 cm 層を通してろ過し、減圧で濃縮した。残留物をアセトン/シクロヘキサンから結晶化させた。収量 602 mg (82 %) 微黄色の結晶。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>、400 MHz)

## 【1102】

## 【化260-2】

δ: 0.92 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.12-2.84 (m, 16H), 4.14-4.40 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H, -OH), 13.07 (s, 1H, NH).

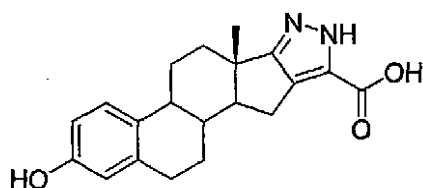
LRMS (FAB+) : 367.2 (100, [M+H]<sup>+</sup>). HRMS (FAB+) : 367.203796 C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 計算値 367.202168.

## 【1103】

(STX783 2 - ヒドロキシ - 6 a - メチル - 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 10 , 10 a , 10 b , 11 , 12 - デカヒドロ - 7 , 8 - ジアザ - ペンタレノ [ 2 , 1 - a ] フェナントレン - 9 - カルボン酸 (CAB03053) )

## 【1104】

## 【化261-1】



CAB03053

THF (15 ml) およびエタノール (15 ml) 中の 2 - ベンジルオキシ - 6 a - メチル - 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 10 , 10 a , 10 b , 11 , 12 - デカヒドロ - 7 , 8 - ジアザ - ペンタレノ [ 2 , 1 - a ] フェナントレン - 9 - カルボン酸エチルエステル (214 mg、0.5 ミリモル、CAB03051) の溶液に、チャコール担持パラジウム (50 mg、5 % Pd) を加えた。得られた混合物を水素雰囲気下 (風船) で 24 時間攪拌し、3 cm のセライト層を通してろ過し、減圧で濃縮した。残留物を高真空で乾燥した。収量 165 mg (98 %) 薄い灰色の結晶。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>、400 MHz)

## 【1105】

## 【化261-2】

δ: 0.92 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.30-2.86 (m, 13H), 6.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H, -OH), 12.90 (bs, 2H, -COOH and NH).

LRMS (FAB+) 176.0 (100), 329.1 (45, [M+H]<sup>+</sup>). HR

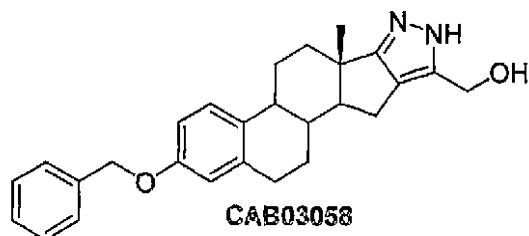
MS (FAB+) 339.171135 C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 計算値 339.170868。

【1106】

((2-ベンジルオキシ-6a-メチル-4b,5,6,6a,8,10,10a,10b,11,12-デカヒドロ-7,8-ジアザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-9-イル)-メタノール(CAB03058))

【1107】

【化262-1】



10

THF (20 mL) 中の LiAlH<sub>4</sub> (100 mg) の懸濁液に、2-ベンジルオキシ-6a-メチル-4b,5,6,6a,8,10,10a,10b,11,12-デカヒドロ-7,8-ジアザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-9-カルボン酸エチルエステル (457 mg、1.0 ミリモル、CAB03049) を加えた。この混合物を室温で30分間撹拌した後、水 (1 mL) を加えた (過剰の LiAlH<sub>4</sub> を分解するため)。撹拌を1時間続け (明るい黄緑色の懸濁液) て酢酸 (0.5 mL) を加え、無機固体をろ別して THF (約 50 mL) で注意深く洗浄した。合せた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で脱水して減圧で濃縮した。残留物を酢酸エチル/ジエチルエーテルから結晶化させた。収量 215 mg (52%) 無色の結晶。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

20

【1108】

【化262-2】

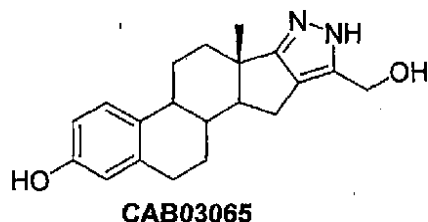
δ: 1.01 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.40-2.46 (m, 10 H), 2.60 (dd, J = 13.7, 6.3 Hz, 1H), 2.82-3.00 (m, 2H), 4.69 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>OH), 5.04 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ph), 6.28 (bs, 2H, -OH and NH), 6.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H). LRMS (FAB+): 91.1 (100), 415.3 (60, [M+H]<sup>+</sup>). HRMS (FAB+): 415.238434 C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 理論値 415.238554

30

(STX804 9-ヒドロキシメチル-6a-メチル-4b,5,6,6a,8,10,10a,10b,11,12-デカヒドロ-7,8-ジアザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-2-オール(CAB03065))

【1109】

【化263-1】



40

THF (20 mL) およびエタノール (20 mL) 中の ((2-ベンジルオキシ-6a-メチル-4b,5,6,6a,8,10,10a,10b,11,12-デカヒドロ-7,8-ジアザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-9-イル)-メタノール (120 mg、0.289 ミリモル、CAB03058) の溶液に、チャコール担持パラジウム (50 mg、5% Pd) を加えた。得られた混合物を水素雰囲気下 (風船) で24時間撹拌し、3 cm のセライト層を通してろ過し、減圧で濃縮した。残留物を高真空で乾燥し

50

た。収量 93 mg (99%) 白色の結晶。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 270 MHz)

【1110】

【化263-2】

δ: 0.82 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.20-2.80 (m, 13H), 4.31 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>OH), 4.95 (bs, 1H, -OH), 6.37 (s, 1H), 6.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H, -OH), 11.78 (bs, 1H, NH). LRMS (FAB+): 325.2 (100, [M]<sup>+</sup>). HRMS (FAB+): 325.192528 C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 理論値 325.191603.

10

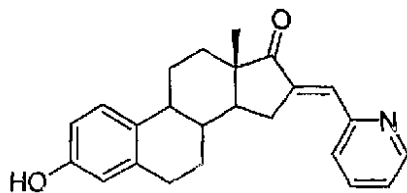
LRMS (FAB+): 325.2 (100, [M]<sup>+</sup>). HRMS (FAB+): 325.192528 C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 計算値 325.191603.

【1111】

(STX319 3-ヒドロキシ-13-メチル-16-ピリジン-2-イルメチレン-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-デカヒドロ-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-オン (CAB01150))

【1112】

【化264-1】



CAB01150

20

室温で、エタノール (40 ml) 中のエストロン (1.35 g、5.0 ミリモル) およびピリジン-2-カルボアルデヒド (539 mg、5.0 ミリモル) の懸濁液に、水酸化ナトリウム (1.0 g、25 ミリモル) を加えた。得られた暗いオレンジ色の溶液を室温で4時間攪拌した。次に、攪拌しながら氷酢酸 (約 10 ml) を加えた。反応液の色は淡黄色に変化し、淡黄色の固体が沈殿した。固体をろ別し、水 (50 ml)、エタノール (20 ml)、ジエチルエーテル (50 ml) およびヘキサン (50 ml) で洗浄して高真空で乾燥した。収量 1.638 g (91%) 黄色の粉末。

30

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

【1113】

【化264-2】

δ: 0.89 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.30-1.65 (m, 5H), 1.84-1.90 (m, 1H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.70-2.86 (m, 1H), 3.24-3.32 (m, 2H), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 6.6, 4.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H, -OH).

40

LRMS (FAB+) 360.2 (100, [M+H]<sup>+</sup>). LRMS (FAB-) 358.2 (100, [M-H]<sup>-</sup>). HRMS (FAB+) 360.196640、C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub> 計算値 360.196354.

C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub> (359.46)

計算値 C 80.19% H 7.01% N 3.90%

実測値 C 79.8% H 7.00% N 3.92%

【1114】

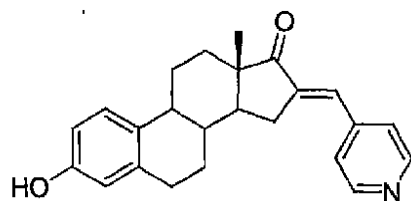
(STX321 3-ヒドロキシ-13-メチル-16-ピリジン-4-イルメチレン

50

- 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16 - デカヒドロ - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 17 - オン ( C A B 0 1 1 5 4 ) )

【 1 1 1 5 】

【 化 2 6 5 - 1 】



**CAB01154**

10

室温で、エタノール ( 4 0 m l ) 中のエストロン ( 1 . 3 5 g 、 5 . 0 ミリモル ) およびピリジン - 4 - カルボアルデヒド ( 5 9 5 m g 、 5 . 0 ミリモル ) の懸濁液に、水酸化ナトリウム ( 1 . 0 g 、 2 5 ミリモル ) を加えた。得られた暗いオレンジ色の溶液を室温で 4 時間撹拌した。次に、撹拌しながら、氷酢酸 ( 約 1 0 m l ) を加えた。反応液の色は淡黄色に変化し、淡黄色の固体が沈殿した。固体をろ別し、水 ( 5 0 m l ) 、エタノール ( 2 0 m l ) 、ジエチルエーテル ( 5 0 m l ) およびヘキサン ( 5 0 m l ) で洗浄して高真空で乾燥した。収量 1 . 5 8 8 g ( 8 8 % ) 淡黄色の固体。  $^1\text{H}$  NMR ( DMSO -  $d_6$  、 4 0 0 M H z )

【 1 1 1 6 】

【 化 2 6 5 - 2 】

20

$\delta$ : 0.92 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.30-1.68 (m, 5H), 1.82-1.92 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.31-2.38 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 2H), 2.87-2.96 (m, 1H), 6.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.60 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.65 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 9.05 (s, 1H, -OH).

LRMS ( F A B + ) 3 6 0 . 2 ( 1 0 0 、 [ M + H ] <sup>+</sup> ) 。 LRMS ( F A B - ) 3 5 8 . 2 ( 1 0 0 、 [ M - H ] <sup>-</sup> ) 。 HRMS ( F A B + ) 3 6 0 . 1 9 6 9 8 6 、 C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub> 計算値 3 6 0 . 1 9 6 3 5 4 。

C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> ( 3 5 9 . 4 6 )

計算値 C 8 0 . 1 9 % H 7 . 0 1 % N 3 . 9 0 %

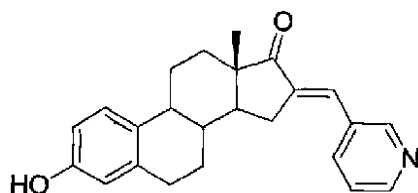
実測値 C 7 9 . 8 % H 7 . 0 0 % N 3 . 9 2 % 。

【 1 1 1 7 】

( S T X 3 2 0 3 - ヒドロキシ - 1 3 - メチル - 1 6 - ピリジン - 3 - イルメチレン - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 - デカヒドロ - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 1 7 - オン ( C A B 0 1 1 5 6 ) )

【 1 1 1 8 】

【 化 2 6 6 - 1 】



**CAB01156**

40

室温で、エタノール ( 4 0 m l ) 中のエストロン ( 1 . 3 5 g 、 5 . 0 ミリモル ) およびピリジン - 3 - カルボアルデヒド ( 5 9 5 m g 、 5 . 0 ミリモル ) の懸濁液に、水酸化ナトリウム ( 1 . 0 g 、 2 5 ミリモル ) を加えた。得られた暗いオレンジ色の溶液を室温で 4 時間撹拌した。次に、撹拌しながら、氷酢酸 ( 約 1 0 m l ) を加えた。反応液の色は

50



淡黄色に変化し、淡黄色の固体が沈殿した。固体をろ別し、水 ( 5 0 m L )、エタノール ( 2 0 m L )、ジエチルエーテル ( 5 0 m L ) およびヘキサン ( 5 0 m L ) で洗浄して高真空で乾燥した。収量 1 . 6 3 1 3 g ( 9 0 % ) 黄色の粉末。  $^1\text{H}$  NMR ( DMSO -  $d_6$ 、4 0 0 M H z )

【 1 1 1 9 】

【 化 2 6 6 - 2 】

$\delta$ : 0.90 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.26-1.66 (m, 5H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.70-2.81 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 6.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.7, 1.2 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H, -OH).

10

LRMS (FAB+) 360.2 (100, [M+H]<sup>+</sup>). LRMS (FAB-) 276.1 (100), 358.2 (90, [M-H]<sup>-</sup>). HRMS (FAB+) 360.196434, C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub> 計算値 360.196354.

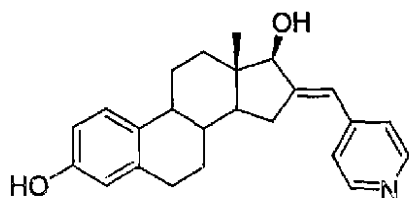
【 1 1 2 0 】

(STX324 13 - メチル - 16 - ピリジン - 4 - イルメチレン - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3, 17 - ジオール (CAB01158))

20

【 1 1 2 1 】

【 化 2 6 7 - 1 】



**CAB01158**

16 - (ピリジン - 4 - イル) メチレンエストロン ( 3 6 0 m g、1 . 0 ミリモル、CAB01154 ) をエタノール ( 2 0 m L ) および THF ( 2 0 m L ) に溶解した。この溶液を 0 に冷却 ( 氷浴 ) して、水素化ホウ素ナトリウム ( 1 0 0 m g ) を加えた。反応混合物を室温に戻し、この温度で一夜攪拌した。この透明で無色の溶液を減圧で約 2 0 m L に濃縮して、水 ( 5 0 m L ) を加えた。生成物をろ別して水 ( 5 0 m L )、エタノール ( 2 0 m L ) およびジエチルエーテル ( 2 0 m L ) で洗浄して高真空で乾燥した。収量 3 1 2 m g ( 8 6 % ) 白色の粉末。  $^1\text{H}$  NMR ( DMSO -  $d_6$ 、4 0 0 M H z )

30

【 1 1 2 2 】

【 化 2 6 7 - 2 】

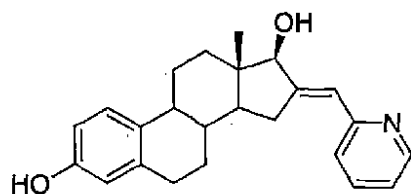
$\delta$ : 0.58 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.30-1.40 (m, 5H), 1.84-1.98 (m, 2H), 2.12-2.34 (m, 3H), 2.64-2.78 (m, 3H), 3.97-4.03 (m, 1H, H-17), 5.30 (d, J = 5.9 Hz, 1H, -OH), 6.38 (s, 1H) 6.44 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 9.00 (s, 1H, -OH). LRMS (FAB+): 362.2 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

40

(STX322 13 - メチル - 16 - ピリジン - 2 - イルメチレン - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3, 17 - ジオール (CAB01160))

【 1 1 2 3 】

## 【化 2 6 8 - 1】

**CAB01160**

16 - (ピリジン - 2 - イル) メチレンエストロン (360 mg、1.0 ミリモル、CAB01150) をエタノール (20 mL) および THF (20 mL) に溶解した。この溶液を 0 に冷却 (氷浴) して、水素化ホウ素ナトリウム (100 mg) を加えた。反応混合物を室温に戻らせ、そのまま一夜攪拌した。この透明で無色の溶液を減圧で約 20 mL に濃縮して、水 (50 mL) を加えた。生成物をろ別して水 (50 mL)、メタノール (20 mL) およびジエチルエーテル (50 mL) で洗浄して高真空で乾燥した。収量 328 mg (91%) 白色の粉末。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>、400 MHz)

## 【1124】

## 【化 2 6 8 - 2】

$\delta$ : 0.58 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.23-1.45 (m, 5H), 1.81-1.92 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.23-2.37 (m, 2H), 2.66-2.89 (m, 3H), 3.97-4.03 (m, 1H, H-17), 5.21 (d, J = 5.9 Hz, 1H, -OH), 6.41 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.48-6.51 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.0, 4.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H, -OH).

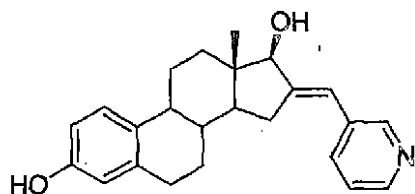
LRMS (FAB+) 362.2 (100, [M+H]<sup>+</sup>)。LRMS (FAB-) 360.2 (1000, [M-H]<sup>-</sup>)。

## 【1125】

(STX323 13 - メチル - 16 - ピリジン - 3 - イルメチレン - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール (CAB01162))

## 【1126】

## 【化 2 6 9 - 1】

**CAB01162**

16 - (ピリジン - 3 - イル) メチレンエストロン (360 mg、1.0 ミリモル、CAB01156) をエタノール (20 mL) および THF (20 mL) に溶解した。この溶液を 0 に冷却 (氷浴) して、水素化ホウ素ナトリウム (100 mg) を加えた。反応混合物を室温に戻し、この温度で一夜攪拌した。この透明で無色の溶液を減圧で約 20 mL の体積に濃縮して、水 (50 mL) を加えた。生成物をろ別して水 (50 mL)、メタノール (20 mL) およびジエチルエーテル (50 mL) で洗浄して高真空で乾燥した。収量 333 mg (92%) 白色の粉末。<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>、400 MHz)

## 【1127】

10

20

30

40

【化 2 6 9 - 2】

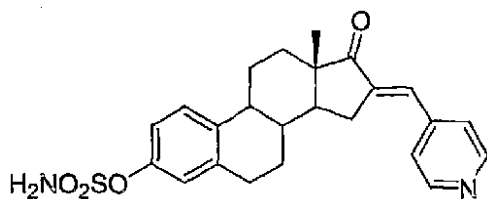
$\delta$ : 0.58 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.15-1.43 (m, 5H), 1.83-1.96 (m, 2H), 2.12-2.31 (m, 3H), 2.62-2.80 (m, 3H), 3.99 (bs, 1H, H-17), 5.25 (bs, 1H, -OH), 6.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 4.7, 1.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (bs, 1H, -OH).

LRMS (FAB+) 362.2 (100, [M+H]<sup>+</sup>). LRMS (FAB-) 360.2 (100, [M-H]<sup>-</sup>). HRMS (FAB+) 362.211723 C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub> 計算値 362.212004

10

(STX 452 スルファミン酸 13 - メチル - 17 - オキソ - 16 - ピリジン - 4 - イルメチレン - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イルエステル (CAB02078) 【1128】

【化 2 7 0 - 1】



CAB02078

20

減圧下 (水浴温度 30 ) で、トルエン中の塩化スルファモイル溶液 (5 mL、0.7 M、3.5 ミリモル) を濃縮した。残留物を 0 に冷却して DMA (5 mL) を加えた。得られた無色の溶液を 5 分間攪拌し、16 - (ピリジン - 4 - イル) メチレンエストロン (360 mg、1.0 ミリモル、CAB01154) を加えた。この溶液を室温で一夜攪拌して、ジエチルエーテル (20 mL) および酢酸エチル (20 mL) を加えて沈殿させた。固体をろ別して、アセトン (30 mL) で加熱還流して精製した (生成物は完全には溶解しなかった)。室温に冷却した後、固体をろ別して高真空で乾燥した。収量 341 mg (78%) 黄色の粉末。1H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>、400 MHz)

30

【1129】

【化 2 7 0 - 2】

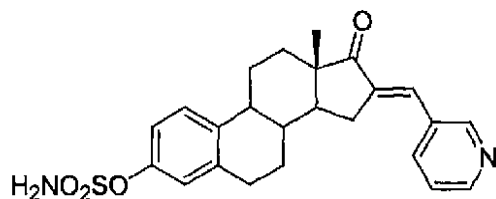
 $\delta$ :

0.94 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.37-1.70 (m, 5H), 2.01-2.06 (m, 1H), 2.29-2.34 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 2H), 2.73-3.02 (m, 4H), 6.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.92 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 8.18 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.89 (d, J = 6.2 Hz, 2H). LRMS (FAB+): 439.1 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

40

(STX 453 スルファミン酸 13 - メチル - 17 - オキソ - 16 - ピリジン - 3 - イルメチレン - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イルエステル (CAB02085) 【1130】

【化 2 7 1 - 1】

**CAB02085**

減圧下（水浴温度 30℃）で、トルエン中の塩化スルファモイル溶液（5 mL、0.7 M、3.5 ミリモル）を濃縮した。残留物を 0℃ に冷却して DMA（8 mL）を加えた。得られた無色の溶液を 5 分間攪拌し、16-（ピリジン-3-イル）メチレンエストロン（360 mg、1.0 ミリモル、CAB01156）を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、ジエチルエーテル（20 mL）および酢酸エチル（20 mL）を加えて生成物を沈殿させた。黄色の固体をろ別して、アセトン（30 mL）で加熱還流して精製した（生成物は完全には溶解しなかった）。室温に冷却した後、固体をろ別して高真空で乾燥した。収量 333 mg（78%）黄色の粉末。<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>、400 MHz）

10

【1131】

【化 2 7 1 - 2】

δ:

20

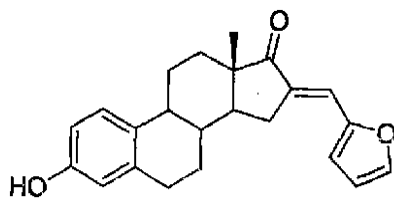
0.93 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.34-1.74 (m, 5H), 1.86-1.96 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.26-2.36 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.66-2.76 (m, 1H), 2.82-3.00 (m, 3H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.94 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 8.01 (dd, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H). LRMS (FAB+): 439.1 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

（STX 474 16-フラン-2-イルメチレン-3-ヒドロキシ-13-メチル-6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16-デカヒドロ-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-オン（CAB02072））

30

【1132】

【化 2 7 2 - 1】

**CAB02072**

エタノール（40 mL）中のエストロン（2.704 g、10 ミリモル）およびフルフルアルデヒド（2 mL、約 20 ミリモル）の懸濁液に、水酸化カリウム（2.0 g）を加えた。得られた暗褐色の溶液を室温で 4 時間攪拌した後、酢酸（5 mL）および水（5 mL）を加えた。数分後に生成物が沈殿し始めた。追加の水（約 10 mL）を加えて沈殿を完結させた。黄色の固体をろ別し、水で洗浄し、クロロホルムに溶解して Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で脱水した。溶媒を減圧で除いて、残留物を酢酸エチルから結晶化させた。収量 3.24 g（93%）淡黄色の結晶。<sup>1</sup>H-NMR（CDCl<sub>3</sub>、400 MHz）

40

【1133】

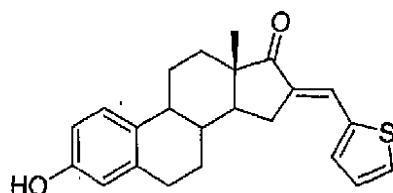
## 【化 2 7 2 - 2】

$\delta$ : 0.97 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.42-1.76 (m, 5H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.22-2.35 (m, 1H), 2.36-2.51 (m, 2H), 2.82-3.00 (m, 2H), 3.14 (ddd, J = 15.2, 6.6, 1.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H, -OH), 6.52 (dd, J = 3.1, 1.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.64-6.70 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H). LRMS (FAB<sup>+</sup>): 349.2 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

( S T X 4 7 5 3 - ヒドロキシ - 1 3 - メチル - 1 6 - チオフェン - 2 - イルメチレン - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 - デカヒドロ - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 1 7 - オン ( C A B 0 2 0 7 3 ) )

【 1 1 3 4 】

## 【化 2 7 3 - 1】



CAB02073

エタノール ( 4 0 m l ) 中のエストロン ( 1 . 3 5 2 g 、 5 . 0 ミリモル ) およびチオフェン - 2 - カルボキシアルデヒド ( 5 6 1 m g 、 5 . 0 ミリモル ) の懸濁液に、水酸化カリウム ( 2 . 0 g ) を加えた。得られた暗褐色の溶液を室温で 4 時間攪拌した後、酢酸 ( 5 m l ) および水 ( 5 m l ) を加えた。数分後に生成物が沈殿し始めた。これを水 ( 2 0 m l ) 、エタノール ( 1 0 m l ) およびジエチルエーテル ( 1 0 m l ) で洗浄し、高真空で乾燥した。収量 1 . 6 1 4 g ( 8 9 % ) 黄色の結晶。 <sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> 、 4 0 0 M H z )

【 1 1 3 5 】

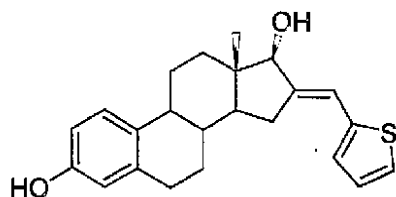
## 【化 2 7 3 - 2】

$\delta$ : 0.98 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.44-1.78 (m, 5H), 2.02-2.14 (m, 2H), 2.26-2.46 (m, 3H), 2.84-3.02 (m, 3H), 4.98 (s, 1H, -OH), 6.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H). LRMS (FAB<sup>+</sup>): 365.2 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

( S T X 5 0 7 1 3 - メチル - 1 6 - チオフェン - 2 - イルメチレン - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 1 7 - ジオール ( C A B 0 2 0 7 6 ) )

【 1 1 3 6 】

## 【化 2 7 4 - 1】



CAB02076

T H F ( 2 0 m l ) およびエタノール ( 4 0 m l ) 中の 1 6 - ( チオフェン - 2 - イル ) メチレンエストロン ( 3 6 5 m g 、 1 . 0 ミリモル ) の溶液に、 0 で、水素化ほう素ナトリウム ( 1 0 0 m g ) を加えた。この溶液を室温で一夜攪拌し、減圧下で濃縮した。

残留物を酢酸エチル (40 mL) に溶解し、有機層を水 (40 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で脱水して減圧下で濃縮した。白色の粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化させた。収量 208 mg (57%) 無色の結晶。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ 、400 MHz)

【1137】

【化274-2】

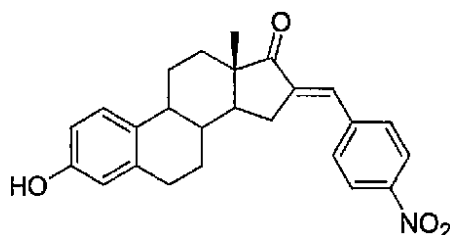
$\delta$ : 0.71 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1.38-1.58 (m, 6H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 2H), 2.68 (dd,  $J = 16.9, 6.6$  Hz, 1H), 2.82-2.92 (m, 2H), 4.17 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H, H-17), 4.56 (s, 1H,  $-\text{OH}$ ), 6.59 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.64 (dd,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H). LRMS (FAB+): 366.2 (100,  $[\text{M}]^+$ ).

10

(STX476 3-ヒドロキシ-13-メチル-16-(4-ニトロ-ベンジリデン)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-デカヒドロ-シクロペンタ[*a*]フェナントレン-17-オン (CAB02142))

【1138】

【化275-1】



**CAB02142**

20

エタノール (80 mL) 中のエストロン (1.352 g、5.0 ミリモル) および 4-ニトロ-ベンズアルデヒド (755 mg、5.0 ミリモル) の懸濁液に、水酸化カリウム (2.0 g) を加えた。得られた暗褐色の溶液を室温で 4 時間攪拌した後、酢酸 (5 mL) および水 (5 mL) を加えた (色はオレンジ色に変化した)。生成物は沈殿し、これをろ別して、水 (50 mL)、エタノール (50 mL) およびジエチルエーテル (50 mL) で洗浄して高真空で乾燥した。収量 1.682 g (83%) 黄色の結晶。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ 、400 MHz)

30

【1139】

【化275-2】

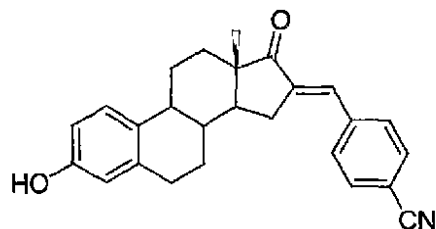
$\delta$ : 0.93 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1.30-1.68 (m, 5H), 1.86-1.92 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.62-2.82 (m, 2H), 2.88-2.96 (m, 1H), 6.46 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.52 (dd,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.27 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 9.04 (s, 1H,  $-\text{OH}$ ). LRMS (FAB+): 404.1 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

40

(STX478 4-(3-ヒドロキシ-13-メチル-17-オキソ-6,7,8,9,11,12,13,14,15,17-デカヒドロ-シクロペンタ[*a*]フェナントレン-16-イリデンメチル)-ベンズニトリル (CAB02144))

【1140】

## 【化 2 7 6 - 1】

**CAB02144**

エタノール（40 mL）中のエストロン（1.352 g、5.0ミリモル）および4-シアノ-ベンズアルデヒド（655 mg、5.0ミリモル）の懸濁液に、水酸化カリウム（2.0 g）を加えた。得られたオレンジ色の溶液を室温で4時間攪拌した後、酢酸（5 mL）および水（5 mL）を加えた（色は黄色に変化した）。生成物が沈殿し、これをろ別して、水（50 mL）、エタノール（50 mL）およびジエチルエーテル（50 mL）で洗浄し、高真空で乾燥した。収量1.795 g（94%）微黄色の結晶。<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>、400 MHz）

【1141】

## 【化 2 7 6 - 2】

δ: 0.91 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.30-1.66 (m, 5H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.58-2.92 (m, 3H), 6.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.03 (s, 1H, -OH).

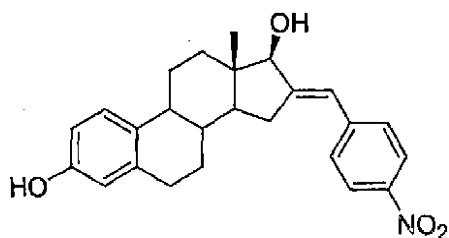
LRMS (FAB+) 384.1 (100, [M+H]<sup>+</sup>). LRMS (FAB-) 383.2 (100, [M]<sup>-</sup>).

【1142】

(STX508 13-メチル-16-(4-ニトロ-ベンジリデン)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3,17-ジオール(CAB02155))

【1143】

## 【化 2 7 7 - 1】

**CAB02155**

0 で、THF（20 mL）およびエタノール（20 mL）中の16-(4-ニトロフェニル)メチレンエストロン（404 mg、1.0ミリモル、CAB02142）の溶液に、水素化ほう素ナトリウム（100 mg）を加えた。この溶液を室温で一夜攪拌し、減圧下で約10 mLの体積に濃縮した。この混合物に水（50 mL）を加え、沈殿物をろ別し、水（50 mL）、エタノール（50 mL）およびジエチルエーテル（50 mL）で洗浄して高真空で乾燥した。収量401 mg（99%）微黄色の結晶。<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>、400 MHz）

【1144】

10

20

30

40

【化 2 7 7 - 2】

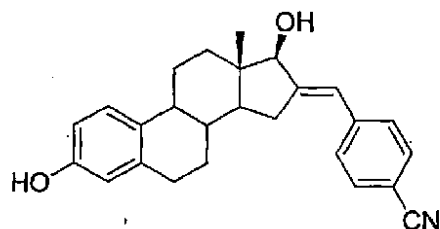
$\delta$ : 0.60 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.22-1.46 (m, 5H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.16-2.32 (m, 3H), 2.62-2.80 (m, 3H), 4.02 (bs, 1H, H-17), 5.36 (d, J = 5.9 Hz, 1H, -OH), 6.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H, -OH). LRMS (FAB<sup>+</sup>): 405.2 (100, [M]<sup>+</sup>).

( S T X 5 1 0 4 - ( 3 , 1 7 - ジヒドロキシ - 1 3 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 7 - デカヒドロ - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 1 6 - イリデンメチル ) - ベンゾニトリル ( C A B 0 2 1 5 7 ) )

10

【 1 1 4 5】

【化 2 7 8 - 1】



CAB02157

20

0 で、T H F ( 2 0 m L ) およびエタノール ( 2 0 m L ) 中の 1 6 - ( 4 - シアノ - フェニル ) メチレンエストロン ( 3 8 4 m g 、 1 . 0 ミリモル、C A B 0 2 1 4 4 ) の溶液に、水素化ほう素ナトリウム ( 1 0 0 m g ) を加えた。この溶液を室温で一夜攪拌し、減圧で約 1 0 m L の体積に濃縮した。この混合物に水 ( 5 0 m L ) を加え、沈殿物をろ別し、水 ( 5 0 m L ) 、エタノール ( 3 0 m L ) およびジエチルエーテル ( 5 0 m L ) で洗浄して高真空で乾燥した。収量 3 6 6 m g ( 9 5 % ) 白色の結晶。<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub>、4 0 0 M H z )

【 1 1 4 6】

【化 2 7 8 - 2】

30

$\delta$ : 0.60 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.30-1.42 (m, 5H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.14-2.34 (m, 3H), 2.65-2.79 (m, 3H), 3.98-4.02 (m, 1H, H-17), 5.31 (d, J = 5.9 Hz, 1H, -OH), 6.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.49-6.52 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H, -OH). LRMS (FAB<sup>+</sup>): 385.2 (100, [M]<sup>+</sup>).

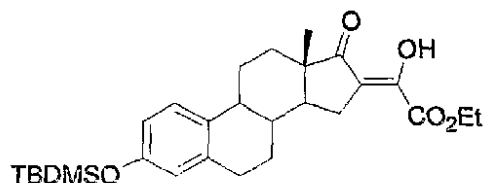
( [ 3 - ( t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - 1 3 - メチル - 1 7 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 7 - デカヒドロ - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 1 6 - イリデン ] - ヒドロキシ - 酢酸 エチルエステル ( C A B 0 1 0 7 2 ) )

40

【 1 1 4 7】



## 【化 2 7 9 - 1】



CAE01072

トルエン (20 mL) 中の 3 - O - T B D M S - エストロン (700 mg、1.82 ミリモル) およびシュウ酸ジエチル (1.0 mL) の溶液に、ナトリウムエトキシド (340 mg、5.0 ミリモル) を加えた。得られた黄色の溶液を室温で 2 時間撹拌した (TLC 確認)。この溶液を分液ロートに移し、酢酸エチル (50 mL) および 6 N 塩酸 (20 mL) を加えた。強く振とうして、ほとんど無色の有機層を得た。これを分液して硫酸ナトリウム上で脱水し、減圧で濃縮した。残留物をエタノールから結晶化させた。収量 737 mg (83%) 無色の結晶。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

【1148】

## 【化 2 7 9 - 2】

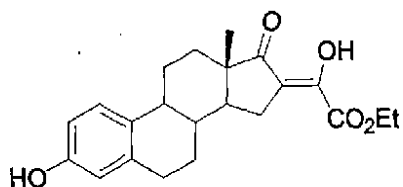
δ: 0.19 (s, 6H), 0.98 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.00 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.43-1.71 (m, 5H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.24-2.34 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 2H), 3.08 (dd, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 12.47 (bs, 1H).

LRMS (FAB+) 73.1 (61)、485.3 (100、[M+H]<sup>+</sup>)。LRMS (FAB-) 483.2 (100、[M-H]<sup>-</sup>)。HRMS (FAB+) 484.263771 C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub> Si 計算値 484.264503

(ヒドロキシ - (3 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 17 - オキソ - 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17 - デカヒドロ - シクロペンタ [a] フェナントレン - 16 - イリデン) - 酢酸 エチルエステル (CAB01096、STX330))

【1149】

## 【化 2 8 0 - 1】



CAB01096

0 (氷浴) で、THF (25 mL) 中の [3 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 13 - メチル - 17 - オキソ - 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17 - デカヒドロ - シクロペンタ [a] フェナントレン - 16 - イリデン] - ヒドロキシ - 酢酸エチルエステル (485 mg、1.0 ミリモル、CAB01072) の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1.5 mL、1.5 ミリモル、THF 中 1 M 溶液) を加えた。得られた溶液をこの温度で 1 時間撹拌した後、氷酢酸 (1 mL) および酢酸エチル (75 mL) を加えた。この混合物を分液ロートに移し、水 (3 × 25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄して硫酸ナトリウム上で脱水し、減圧で濃縮した。残留物を酢酸エチル / ヘキサンから結晶化させた。収量 303 mg (82%) 無色の結晶。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz)

【 1 1 5 0 】

【 化 2 8 0 - 2 】

δ:

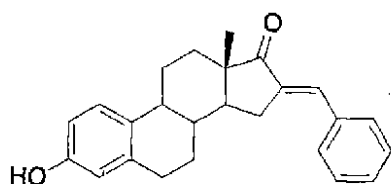
1.00 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.42-1.70 (m, 2H), 2.22-2.32 (m, 1H), 2.36-2.48 (m, 2H), 2.83-2.91 (m, 2H), 3.09 (dd, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.61 (bs, 1H, -OH), 6.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 12.47 (bs, 1H, -OH). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 14.2, 15.0, 25.9, 26.7, 27.5, 29.4, 31.1, 37.7, 43.9, 48.8, 49.4, 62.2, 112.8, 115.2, 116.5, 126.2, 131.6, 134.0, 137.7, 152.4, 153.4, 162.6, 216.7. LRMS (FAB+): 370.2 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

10

( 1 6 - ベンジリデン - 3 - ヒドロキシ - 1 3 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 - デカヒドロ - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 1 7 - オン ( C A B 0 1 1 2 2 、 S T X 3 1 2 ) )

【 1 1 5 1 】

【 化 2 8 1 - 1 】



CAB01122

20

室温で、メタノール ( 5 0 m l ) 中のエストロン ( 1 . 3 5 0 g 、 5 . 0 ミリモル ) およびベンズアルデヒド ( 1 . 0 g 、 9 . 4 ミリモル ) の溶液に、水酸化カリウム ( 1 . 0 g ) を加えた。得られたオレンジ色の溶液をこの温度で 4 時間攪拌した。次に、攪拌しながら氷酢酸 ( 約 5 m l ) を加えた。色が淡黄色に変化し、白色の結晶が沈殿した。この固体をろ別し、水 ( 5 0 m l ) 、メタノール ( 2 0 m l ) 、ジエチルエーテル ( 5 0 m l ) およびヘキサンで洗浄して高真空で乾燥した。収量 1 . 5 7 8 g ( 8 8 % ) 。 H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> 、 4 0 0 M H z )

30

【 1 1 5 2 】

【 化 2 8 1 - 2 】

δ: 1.00 (s, 3H), 1.40-1.77 (m, 5H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H) 2.86-3.03 (m, 3H), 4.76 (s, 1H, -OH), 6.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.54-7.59 (m, 2H).

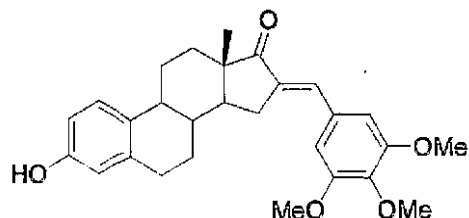
LRMS (FAB+) 359.2 (100, [M+H]<sup>+</sup>). LRMS (FAB-) 357.2 (100, [M-H]<sup>-</sup>). HRMS (FAB+) 359.202332 C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub> 計算値 359.201105

40

( 3 - ヒドロキシ - 1 3 - メチル - 1 6 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - ベンジリデン ) - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 - デカヒドロ - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 1 7 - オン ( C A B 0 1 1 2 4 、 S T X 3 2 8 ) )

【 1 1 5 3 】

## 【化 2 8 2 - 1】



CAB01124

室温で、エタノール（50 ml）中のエストロン（1.350 g、2.0 ミリモル）および 3, 4, 5 - トリメトキシベンズアルデヒド（1.0 g、5.10 ミリモル）の溶液に、水酸化カリウム（1.0 g）を加えた。得られた暗褐色の溶液をこの温度で 4 時間攪拌してから、攪拌を続けながら氷酢酸（約 2.5 ml）を加えた。色が黄色に変化し、白色の結晶が沈殿した。この固体をろ別し、水（50 ml）、エタノール（20 ml）、ジエチルエーテル（50 ml）およびヘキサンで洗浄し、エタノールで再結晶した。収量 2.063 g（92%）淡黄色の結晶。<sup>1</sup>H-NMR（CDCl<sub>3</sub>、400 MHz）

## 【1154】

## 【化 2 8 2 - 2】

δ: 1.00 (s, 3H), 1.40-1.78 (m, 5H), 2.00-2.11 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.38-2.56 (m, 2H), 2.84-3.04 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 4.93 (s, 1H, -OH), 6.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : 15.0, 26.4, 27.2, 29.4, 32.1, 38.4, 44.4, 48.2, 49.0, 56.6, 61.3, 108.2, 113.2, 115.6, 126.6, 131.3, 131.9, 133.9, 135.2, 137.9, 139.7, 153.4, 154.0, 209.9. LRMS (FAB+): 449.3 (100, [M+H]<sup>+</sup>). LRMS (FAB-): 447.3 (100, [M-H]<sup>-</sup>). HRMS (FAB+): 448.223763.

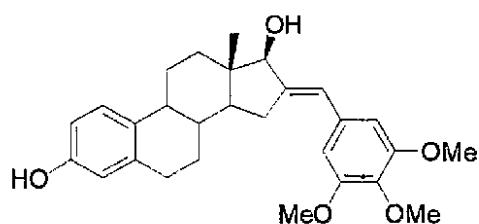
C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> 計算値 448.224974 C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>  
 計算 C 74.97% H 7.19%  
 実測 C 75.06% H 7.18%。

## 【1155】

（13 - メチル - 16 - （3, 4, 5 - トリメトキシ - ベンジリデン） - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール（CAB02001、STX329））

## 【1156】

## 【化 2 8 3 - 1】



CAB02001

THF / メタノール（1 : 1、40 ml）中の 3 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 16 - （3, 4, 5 - トリメトキシ - ベンジリデン） - 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16 - デカヒドロ - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - オン（448 mg、1.0 ミリモル、CAB01124）の溶液を 0（氷浴）に冷却し、水素化ホウ

素ナトリウム (100 mg、2.64 ミリモル) を加えた。反応混合物をこの温度で 2 時間攪拌した。その間に反応混合物は淡黄色から無色に変化した。この溶液を分液ロートに移して、酢酸エチル (100 ml) および水 (100 ml) を加えた。有機層を分液し、水 (50 ml) およびブライン (50 ml) で洗浄して硫酸ナトリウム上で脱水し、減圧で濃縮した。収量 445 mg (99%) 白色の固体。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ 、400 MHz)

【1157】

【化283-2】

$\delta$ : 0.74 (s, 3H), 1.20-1.60 (m, 6H), 1.90-1.98 (m, 1H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.21-2.41 (m, 3H), 2.74-2.90 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.15 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H, H-17), 4.62 (s, 1H, -OH), 6.49-6.51 (m, 1H), 6.59 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.63-6.68 (m, 3H), 7.18 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H). LRMS (FAB+): 451.3 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

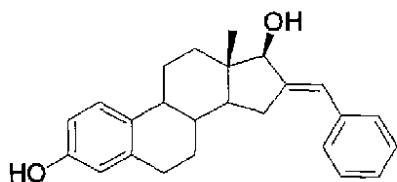
10

(16 - ベンジリデン - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール (CAB01128、STX313))

【1158】

【化284-1】

20



CAB01128

(16 - ベンジリデン - 3 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16 - デカヒドロ - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - オン (179 mg、0.50 ミリモル、CAB01122)) をエタノール (10 ml) および THF (10 ml) に溶解した。得られた淡黄色の溶液を 0 (氷浴) に冷却して、水素化ホウ素ナトリウム (100 mg、2.64 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌してから、溶媒を減圧で除き、残留物を酢酸エチル (40 ml) に溶解した。有機層を水 (2 x 25 ml) およびブライン (25 ml) で洗浄して硫酸ナトリウム上で脱水し、減圧で濃縮した。残留物を少量の酢酸エチルに溶解し、ヘキサンを加えて沈殿させた。白色の固体をろ別して高真空で乾燥した。収量 175 mg (97%)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ 、270 MHz)

30

【1159】

【化284-2】

40

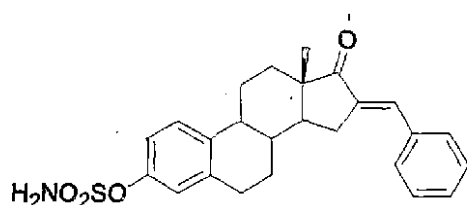
$\delta$ : 0.61 (s, 3H), 1.20-1.50 (m, 5H), 1.82-1.98 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 3H), 2.58-2.82 (m, 3H), 3.95-4.05 (m, 1H, H-17), 5.15 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.46 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.52 (dd,  $J = 8.2, 2.3$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 4H). LRMS (FAB+): 343.2 (80), 360.2 (100,  $[\text{M}]^+$ ). LRMS (FAB-): 359.3 (100,  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ). HRMS (FAB+) 360.209709  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_2$  理論値 360.208930

(スルファミン酸 16 - ベンジリデン - 13 - メチル - 17 - オキソ - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イルエステル (CAB01148、STX314))

50

【 1 1 6 0 】

【 化 2 8 5 - 1 】

**CAB01148**

10

減圧下（浴温 30 ）で、トルエン中の塩化スルファモイルの溶液（3.5 ミリモル）を濃縮した。残留物を 0 （氷浴）に冷却し、DMA（10 ml）および 16 - ベンジリデン - 3 - ヒドロキシ - 14 - メチル - 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16 - デカヒドロ - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - オン（717 mg、2.0 ミリモル、CAB01122）を加えた。得られた透明な溶液を 0 で 1 時間撹拌してから室温に戻し、一夜撹拌した。酢酸エチル（50 ml）を加え、溶液を水（2 × 30 ml）およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で脱水し、減圧で濃縮した。得られたほぼ白色の固体を少量の酢酸エチルに溶解し、ヘキサンを加えて沈殿させた。収量 683 mg（78%）ほぼ白色の固体。<sup>1</sup>H - NMR（CDCl<sub>3</sub>、400 MHz）

【 1 1 6 1 】

20

【 化 2 8 5 - 2 】

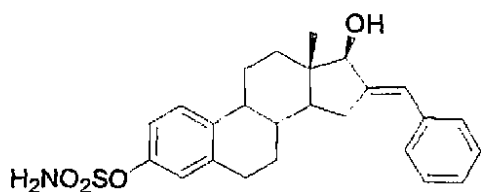
δ: 0.96 (s, 3H), 1.20-2.60 (m, 11H), 2.80-3.02 (m, 3H), 5.38 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34-7.47 (m, 2H), 7.52-7.65 (m, 2H). LRMS (FAB<sup>+</sup>): 438.2 (100, [M]<sup>+</sup>).

（スルファミン酸 16 - ベンジリデン - 17 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イルエステル（CAB01152、STX315））

【 1 1 6 2 】

【 化 2 8 6 - 1 】

30

**CAB01152**

0 で、THF（20 ml）およびエタノール（20 ml）中のスルファミン酸 16 - ベンジリデン - 13 - メチル - 17 - オキソ - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イルエステル（438 mg、1.0 ミリモル、CAB01148）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（100 mg、2.64 ミリモル）を加えた。この混合物をこの温度で 1 時間撹拌し（TLC 確認）、酢酸エチル（100 ml）および水（50 ml）を加えた。有機層を分液し、水（50 ml）およびブライン（50 ml）で洗浄して硫酸ナトリウム上で脱水し、減圧で濃縮した。残留物を少量の酢酸エチルに溶解し、ジエチルエーテルを加えて沈殿させた。収量 440 mg（定量的）白色の粉末。<sup>1</sup>H - NMR（CDCl<sub>3</sub>、400 MHz）

40

【 1 1 6 3 】

【化 2 8 6 - 2】

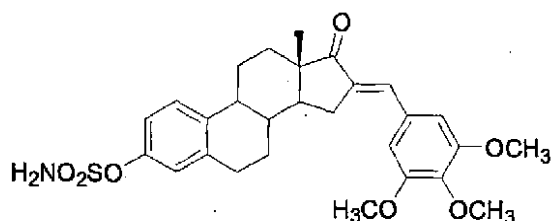
$\delta$ : 0.67 (s, 3H), 1.36-1.62 (m, 6H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.22-2.41 (m, 3H), 2.78 (dd,  $J = 17.4, 7.2$  Hz, 1H), 2.90-2.96 (m, 2H), 4.15 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H, H-17), 4.86 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 6.55 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.2, 2.3$  Hz, 1H), 7.19-7.42 (m, 6H). LRMS (FAB<sup>+</sup>): 439.2 (100, [M]<sup>+</sup>).

(スルファミン酸 13 - メチル - 17 - オキソ - 16 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - ベンジリデン) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フ

エナントレン - 3 - イルエステル (CAB02069、STX692)

【1164】

【化 2 8 7 - 1】



CAB02069

減圧下 (水浴温度 30 ) で、トルエン中の 0.59 M 塩化スルファモイル溶液の 5 ml (2.95 ミリモル) を濃縮した。残留物を 0 (氷浴) に冷却し、DMA (10 ml) および 3 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 16 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - ベンジリデン) - 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16 - デカヒドロ - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - オン (899 mg、2.0 ミリモル、CAB01124) を加えた。得られた透明な溶液を 0 で 1 時間攪拌してから室温に戻し、一夜攪拌した。酢酸エチル (50 ml) を加えて溶液を水 (2 x 30 ml) およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で脱水し、減圧で濃縮した。得られたほぼ白色の固体を少量のアセトンに溶解し、ヘキサンを加えて沈殿させた。収量 913 mg (86%) 淡黄色の固体。<sup>1</sup>H - NMR (d<sub>6</sub> - DMSO、400 MHz)

【1165】

【化 2 8 7 - 2】

$\delta$ : 0.91 (s, 3H), 1.35-1.74 (m, 4H), 1.86-1.92 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.40-2.46 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.84-2.96 (m, 3H), 3.32 (s, 9H), 6.95 (s, 2H), 6.98 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 8.2, 2.3$  Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.90 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>). LRMS (FAB<sup>+</sup>): 528.2 (100, [M+H]<sup>+</sup>). LRMS (FAB<sup>-</sup>): 526.2 (100, [M-H]<sup>-</sup>).

(スルファミン酸 17 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 16 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - ベンジリデン) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イルエステル (CAB02084、STX693))

【1166】

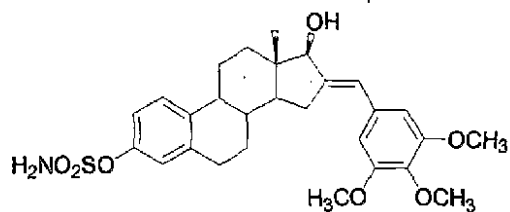
10

20

30

40

## 【化 2 8 8 - 1】



CAB02084

0 で、THF (20 ml) およびエタノール (20 ml) 中の S 酸 13 - メチル - 17 - オキシ - 16 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - ベンジリデン) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イルエステル (528 mg, 1.0 ミリモル, CAB02069) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (100 mg, 2.64 ミリモル) を加えた。この混合物をこの温度で 1 時間攪拌し (TLC 確認)、酢酸エチル (100 ml) および水 (50 ml) を加えた。有機層を分液し、水 (50 ml) およびブライン (50 ml) で洗浄して硫酸ナトリウム上で脱水し、減圧で濃縮した。残留物を少量の酢酸エチルに溶解し、ジエチルエーテルを加えて沈殿させた。収量 527 mg (99%) 白色の粉末。<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

## 【1167】

## 【化 2 8 8 - 2】

δ: 0.72 (s, 3H), 1.20-1.60 (m, 4H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.21-2.40 (m, 3H), 2.71-2.94 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 4.13 (d, J = 9.4 Hz, 1H, H-17), 5.17 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 6.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 7.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H). LRMS (FAB<sup>+</sup>): 529.2 (100, [M]<sup>+</sup>). LRMS (FAB<sup>-</sup>): 528.2 (100, [M-H]<sup>-</sup>).

## (セクション 6)

(Radleys GreenHouse 合成装置を用いる保護フェノール中間体の脱ベンジルの一般手順)

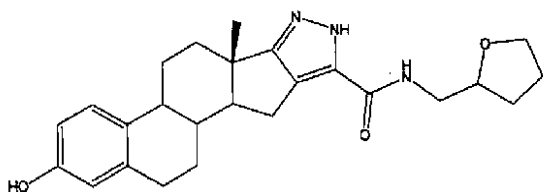
出発物質を THF (1 cm<sup>3</sup>) に溶解 / 懸濁し、各懸濁液にエタノール (1 cm<sup>3</sup>) を加える。窒素を数分間バブリングさせて各懸濁液を脱気した後、Pd / C (5%、触媒量) を加え、各溶液 / 懸濁液をもう一度数分間脱気した。次に、反応混合物上に水素気体 (バルーン) を流し、室温で水素雰囲気下、反応混合物を 24 時間攪拌した。この段階で反応混合物の一つの <sup>1</sup>H - NMR を見ると反応が完結していなかったため、すべての反応混合物をもう一度脱気し、追加の Pd を加えて、さらに 21 時間水素下で攪拌した。それからセライトを通して各反応混合物をろ過し、セライトを酢酸エチルおよびメタノールで洗った。減圧で溶液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって生成物を精製した。

## 【1168】

(2 - ヒドロキシ - 6a - メチル - 4b, 5, 6, 6a, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12 - デカヒドロ - 7, 8 - ジアザ - ペンタレノ [2, 1 - a] フェナントレン - 9 - カルボン酸 (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - アミド STX892 (GMA02058 - 2))

## 【1169】

## 【化 2 8 9 - 1】



## 【 1 1 7 0】

## 【化 2 8 9 - 2】

10

Rf 0.36 (EtOAc).  $^1\text{H}$  NMR (270MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 0.92 (s, 3H), 1.25-1.95 (多重線, 9H), 2.01-2.58 (m, 5H), 2.72-2.82 (m, 3H), 3.25-3.45 (m, 2H), 3.59-3.71 (m, 1H), 3.74-3.85 (m, 1H), 3.89-4.00 (m, 1H), 6.40 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.45 (dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.4Hz, 1H); HPLC 100% (Rt 1.70, 4:96 H<sub>2</sub>O:MeOH); LCMS (APCI) 422.27 (M+H<sup>+</sup>)

(2 - ヒドロキシ - 6 a - メチル - 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - デカヒドロ - 7 , 8 - ジアザ - ペンタレノ [ 2 , 1 - a ] フェナントレン - 9 - カルボン酸メチルアミド

S T X 8 9 3 ( G M A 0 2 0 5 8 - 4 ) )

20

収率 5 7 % 。 R<sub>f</sub> 0 . 4 0 ( E t O A c ) 、  $^1\text{H}$  N M R ( 2 7 0 M H z 、 C D<sub>3</sub> O D )

## 【 1 1 7 1】

## 【化 2 8 9 - 3】

$\delta$ : 1.03 (s, 3H), 1.39-2.45

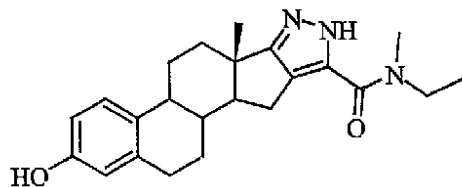
( 多重線 , 10H), 2.83-2.88 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 6.50 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.54 (appdd, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.2Hz, 1H); HPLC 99% (Rt= 1.66, 4:96 H<sub>2</sub>O:MeOH); LCMS (APCI), 350.21 (M-H<sup>+</sup>)

30

(2 - ヒドロキシ - 6 a - メチル - 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - デカヒドロ - 7 , 8 - ジアザ - ペンタレノ [ 2 , 1 - a ] フェナントレン - 9 - カルボン酸エチル - メチル - アミド S T X 8 9 4 ( G M A 0 2 0 5 8 - 5 ) )

## 【 1 1 7 2】

## 【化 2 9 0 - 1】



40

収率 7 6 % 。 R<sub>f</sub> 0 . 3 3 ( E t O A c ) 、  $^1\text{H}$  N M R ( 2 7 0 M H z 、 C D<sub>3</sub> O D )

## 【 1 1 7 3】



【化 2 9 0 - 2】

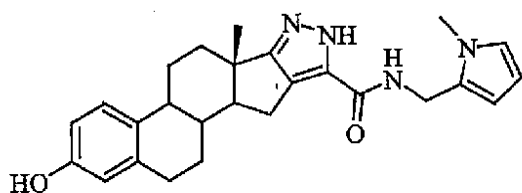
$\delta$ : 0.96 (s, 3H), 1.12 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.25-2.36 (多重線, 10H), 2.60-2.79 (m, 3H), 2.95 及び 3.09 (一重線, 合わせて 3H), 3.44-3.54 (m, 2H), 6.40 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.46 (dd,  $J=8.4, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 7.00 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H);

、HPLC 93% ( $R_t = 1.69, 4.96$ ,  $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ )、高精度質量 ( $\text{FAB}^+$ ) 計算値 380.233803、実測値 380.232979 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

(2-ヒドロキシ-6a-メチル-4b, 5, 6, 6a, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12-デカヒドロ-7, 8-ジアザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-9-カルボン酸(1-メチル-1H-ピロール-2-イルメチル)-アミド STX895 (GMA02058-8))

【1174】

【化 2 9 1 - 1】



【1175】

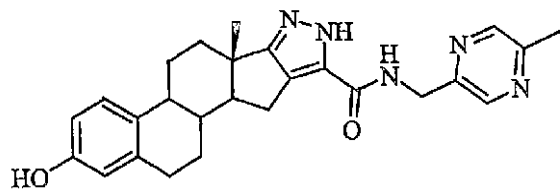
【化 2 9 1 - 2】

収率 36%.  $R_f$  0.75 ( $\text{EtOAc}$ );  $^1\text{H NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.94 (s, 3H), 1.05-1.90 (多重線, 6H), 2.15-2.36 (m, 4H), 2.72-2.79 (m, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 5.85-5.86 (m, 1H), 5.96-5.98 (m, 1H), 6.40 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 6.45 (dd,  $J=8.4, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 6.51-6.53 (m, 1H), 7.01 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H); HPLC 100% ( $R_t=2.11, 4.96$   $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ ); 高精度質量 ( $\text{FAB}^+$ ) 計算値 431.244702, 実測値 431.244164 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

(2-ヒドロキシ-6a-メチル-4b, 5, 6, 6a, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12-デカヒドロ-7, 8-ジアザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-9-カルボン酸(5-メチル-ピラジン-2-イルメチル)-アミド STX896 (GMA02058-9))

【1176】

【化 2 9 2 - 1】



【1177】

10

20

30

40

【化 2 9 2 - 2】

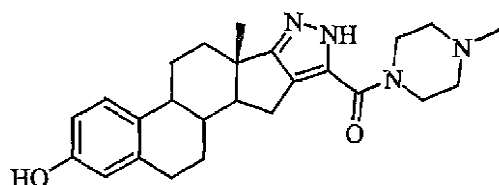
収率 82%.  $R_f$  0.26 (EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.04 (s, 3H), 1.06-2.50 (多重線, 10H), 2.54 (s, 3H), 2.78-2.90 (m, 3H), 4.66 (s, 2H), 6.50 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.55 (dd,  $J=8.2, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.48 (s, 1H), 8.49 (s, 1H); HPLC 89% ( $R_t=1.67$ , 4:96  $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ ); LCMS (APCI) 442.30 ( $\text{M}-\text{H}^+$ )

(2 - ヒドロキシ - 6 a - メチル - 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - デカヒドロ - 7 , 8 - ジアザ - ペンタレノ [ 2 , 1 - a ] フェナントレン - 9 - イル) - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン STX 8 9 7 ( GMA 0 2 0 5 8 - 1 2 ) )

10

【 1 1 7 8 】

【化 2 9 3 - 1】



【 1 1 7 9 】

20

【化 2 9 3 - 2】

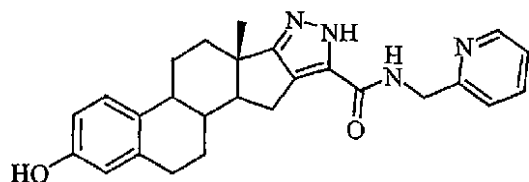
収率 96%.  $R_f$  0.1 (10%MeOH in DCM);  $^1\text{H}$  NMR (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.05 (s, 3H), 1.28-2.02 (m, 5H), 2.09-2.50 (m, 8H), 2.33 (s, 3H), 2.67-2.94 (m, 3H), 3.52-3.90 (m, 4H), 6.50 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.55 (dd,  $J=8.3, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H); HPLC 94% ( $R_t=1.68$ , 4:96  $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ ); LCMS (APCI) 421.36 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

(2 - ヒドロキシ - 6 a - メチル - 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - デカヒドロ - 7 , 8 - ジアザ - ペンタレノ [ 2 , 1 - a ] フェナントレン - 9 - カルボン酸 (ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド STX 9 1 5 ( GMA 0 2 0 7 0 - 1 ) )

30

【 1 1 8 0 】

【化 2 9 4 - 1】



乾燥 DCM (  $6\text{ cm}^3$  ) 中の酸出発物質 (  $0.095\text{ g}$ 、 $0.28$  ミリモル ) の懸濁液に、DMAP ( 触媒量 )、EDC (  $0.065\text{ g}$ 、 $0.3$  ミリモル ) およびトリエチルアミン (  $0.04\text{ cm}^3$ 、 $0.37$  ミリモル ) を加えた。出発物質は溶解しなかったので、乾燥 DMF (  $2\text{ cm}^3$  ) を加え、得られた溶液を室温で 15 分間攪拌した。この溶液に 2 - ( アミノメチル ) ピリジンを加え、反応混合物を室温で 4 日間攪拌した。この溶液を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄し、有機層を分液して減圧で濃縮した。DCM、続いて DCM 中 10% MeOH を溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによって、生成物の DMF 溶液を得た。これにヘキサンを加え、続いて少量の DCM を加えて、白色の粉末を得た。 $^1\text{H}$  NMR (  $270\text{ MHz}$ 、 $\text{DMSO}-d_6$  )

40

【 1 1 8 1 】

【化 2 9 4 - 2】

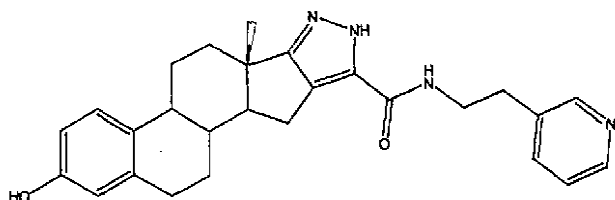
$\delta$ : 0.94 (s, 3H), 1.72-1.95 (m, 5H), 2.00-2.49 (m, 4H), 2.55-2.97 (m, 4H), 4.45-4.55 (m, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.51 (dd,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.22-7.33 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 8.28 (m, NH), 8.52 (app s, 1H), 9.03 (s, 1H); HPLC 99.8% ( $R_t=1.67$ , 4:96  $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ )

(2 - ヒドロキシ - 6 a - メチル - 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - デカヒドロ - 7 , 8 - ジアザ - ペンタレノ [ 2 , 1 - a ] フェナントレン - 9 - カルボン 酸 ( 2 - ピリジン - 3 - イルエチル ) - アミド STX 9 1 6 ( GMA 0 2 0 7 0 - 2 ) )

10

【 1 1 8 2】

【化 2 9 5 - 1】



STX 9 1 5 と同じ手順。沈殿によってクリーム色の粉末を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 2 7 0 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$  )

20

【 1 1 8 3】

【化 2 9 5 - 2】

$\delta$ : 0.93 (s, 3H), 1.36-3.5 (多重線, 17H), 6.47 (appd, 1H), 6.52 (appdd, 1H), 7.07 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.67 (appd,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 8.45 (m, 2H), 9.07 (s, 1H); LCMS (APCI) 441.48 ( $\text{M}-\text{H}^+$ )

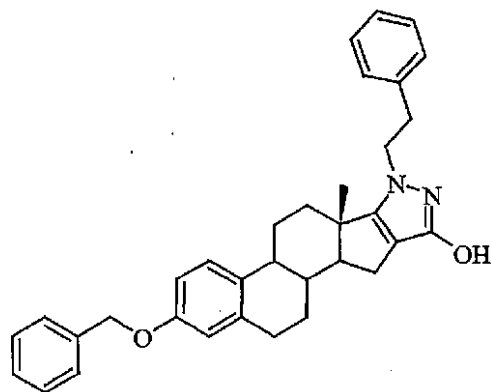
(アルキル化反応)

(2 - ベンジルオキシ - 6 a - メチル - 7 - フェネチル - 4 b , 5 , 6 , 6 a , 7 , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - デカヒドロ - 7 , 8 - ジアザ - ペンタレノ [ 2 , 1 - a ] フェナントレン - 9 - オール、GMA 0 2 0 7 6 )

30

【 1 1 8 4】

【化 2 9 6 - 1】



40

乾燥 DMF (  $3\text{ cm}^3$  ) 中のベンジル保護ヒドロキシピラゾール出発物質 ( 0 . 0 5 0 g、0 . 1 2 ミリモル ) の攪拌、冷却 ( 氷浴 ) 溶液に、水素化ナトリウム ( 6 0 % 分散体 0 . 0 0 6 g、0 . 1 4 ミリモル ) を加え、0 で 1 5 分間攪拌した。これに、2 - ブロモエチルベンゼン ( 0 . 0 2 4  $\text{cm}^3$ 、0 . 1 8 ミリモル ) を加え、反応混合物を室温に戻して一夜攪拌した。水 (  $5\text{ cm}^3$  ) を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。ヘキサン

50

、続いて酢酸エチルを溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによって、 $R_f$  0.8 (EtOAc) の二番目の画分としてアルキル化生成物を得た。 $^1H$  NMR (270 MHz、 $CDCl_3$ )

【1185】

【化296-2】

$\delta$ : 1.01 (s, 3H), 1.29-2.41 (多重線, 10H), 2.60 (dd,  $J=12.6, 5.9$ Hz, 1H), 2.82-2.95 (m, 2H), 3.07 (t,  $J=2.7$ Hz, 2H), 4.36 (t,  $J=7.2$ Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.73 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 6.79 (appdd,  $J=8.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.18-7.45 (m, 11H); LCMS (APCI) 505.37 ( $M+H^+$ )

10

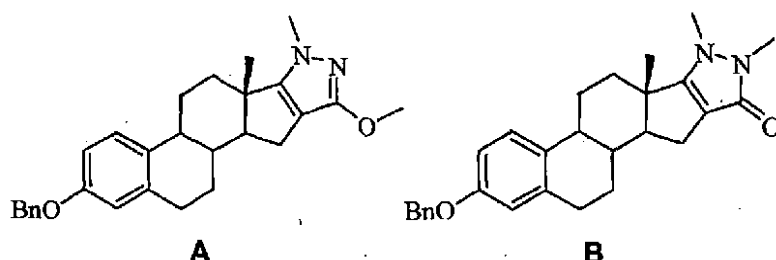
(A 2-ベンジルオキシ-9-メトキシ-6a, 7-ジメチル-4b, 5, 6, 6a, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12-デカヒドロ-7, 8-ジアザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン

(B 2-ベンジルオキシ-6a, 7, 8-トリメチル-5, 6, 6a, 7, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12-デカヒドロ-4bH-7, 8-ジアザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-9-オン、GMA02107)

【1186】

【化297-1】

20



乾燥THF (2.3 cm<sup>3</sup>) 中のベンジル保護ヒドロキシピラゾール出発物質 (0.200 g、0.5ミリモル) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60%分散体の0.06 g、1.5ミリモル) を加え、この反応混合物を室温で30分間攪拌した。これに、ヨードメタン (0.1 cm<sup>3</sup>、1.5ミリモル) を加え、窒素下、室温で攪拌を6時間続けた。水を加えて、生成物を酢酸エチルで抽出した。合せた抽出液を減圧で濃縮した。ヘキサンから酢酸エチルへのグラジエントおよびそれに続くメタノール洗い出しを用いる20 gフラッシュカラム (Flashmaster) でのクロマトグラフィーによって、 $R_f$  0.7 (EtOAc) の第2画分ならびに  $R_f$  ~ ベースライン (EtOAc) および 0.65 (DCM中10% MeOH) の第5画分として、標題の化合物をそれぞれ得た。Aの収量 0.046 g、21%。 $^1H$  NMR (270 MHz、 $CDCl_3$ )

【1187】

【化297-2】

40

$\delta$ : 1.01 (s, 3H), 1.38-1.54 (m, 1H), 1.56-1.75 (m, 2H), 1.83-1.97 (m, 2H), 2.15-2.44 (m, 5H), 2.50-2.62 (m, 1H), 2.82-2.93 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.74 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J=8.4, 2.7$ Hz, 1H), 7.19 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.29-7.45 (m, 5H);

、NOESY (400 MHz、 $CDCl_3$ ) で 1.01 および 3.65 ppm のメチルピーク間の干渉を観測、HPLC 98% ( $R_t = 4.70, 4:96$ 、 $H_2O:MeOH$ )、LCMS (ESI<sup>-</sup>) 427.48 ( $M-H^+$ )、高精度質量 (FAB<sup>+</sup>) 計算値 429.254204、実測値 429.254517 ( $M+H^+$ )

50

Bの収量0.031g、14%。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CDCl<sub>3</sub>)

【1188】

【化297-3】

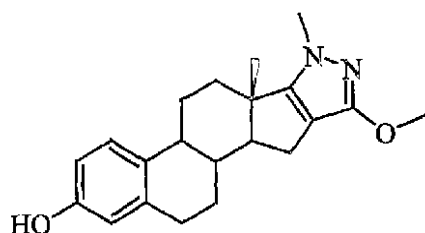
δ: 1.02 (s, 3H), 1.36-1.52 (m, 1H), 1.55-1.74 (m, 2H), 1.82-1.96 (m, 2H), 2.03-2.20 (m, 3H), 2.28-2.43 (m, 2H), 2.47-2.57 (m, 1H), 2.83-2.91 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 6.72 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.5, 2.6Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.27-7.69 (m, 5H); LCMS (ES<sup>-</sup>) 427.42 (M-H<sup>+</sup>)

10

(9-メトキシ-6a, 7-ジメチル-4b, 5, 6, 6a, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12-デカヒドロ-7, 8-ジアザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-2-オール、GMA02114)

【1189】

【化298-1】



20

室温下-78℃に冷却(ドライアイス/アセトン)した乾燥DCM(3cm<sup>3</sup>)中のベンジル化された出発物質(0.025g、0.06ミリモル)の攪拌溶液に、三臭化ホウ素(DCM中1M溶液の0.065cm<sup>3</sup>、0.065ミリモル)を加え、-78℃での攪拌をさらに2.5時間続けた。水を加え、反応混合物を室温に戻し、得られた白色の沈殿物をろ過によって集めた。<sup>1</sup>H NMRおよびLCMSによると、これは、ジメチル化生成物とモノメチル化生成物との3:1混合物からなっていた。ろ液のジクロロメタン層には出発物質が含まれていたのので、これを再びDCMに溶解して、前と同じように、-78℃で三臭化ホウ素と1.5時間反応させた後、水で反応停止させた。こちらの場合に得られた沈殿物はジメチル化生成物だけであった。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CD<sub>3</sub>OD)

30

【1190】

【化298-2】

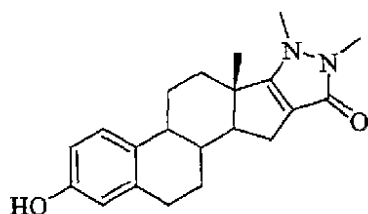
δ: 1.09 (s, 3H), 1.40-1.77 (m, 3H), 1.87-2.01 (m, 2H), 2.23-2.51 (m, 5H), 2.69-2.89 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.50 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.55 (appdd, J=8.3, 2.6Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.2Hz, 1H); LCMS (ES<sup>-</sup>) 337.35 (M-H<sup>+</sup>)

40

(2-ヒドロキシ-6a, 7, 8-トリメチル-5, 6, 6a, 7, 8, 10, 10a, 10b, 11, 12-デカヒドロ-4bH-7, 8-ジアザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-9-オン、STX942、GMA02116)

【1191】

## 【化 2 9 9 - 1】



窒素下 - 78 に冷却した乾燥 DCM (3 cm<sup>3</sup>) 中のベンジル化された出発物質 (0.031 g、0.07 ミリモル) の攪拌溶液に、三臭化ホウ素 (DCM 中 1 M 溶液の 0.15 cm<sup>3</sup> (0.15 ミリモル)) を加え、この反応混合物を - 78 で 2 時間攪拌した。次に、水で反応を停止させ、得られた沈殿物をろ過によって集め、水および DCM で洗浄した。メタノールから再結晶して、かすかにオレンジ色の粉末を得た。これをろ過によって集め、DCM およびヘキサンで洗浄した。収量 0.0125 g、53%、<sup>1</sup>H NMR (270 MHz、CD<sub>3</sub>OD)

## 【1192】

## 【化 2 9 9 - 2】

8: 1.15 (s, 3H), 1.40-1.80 (m, 3H), 1.93-2.04 (m, 2H), 2.21-2.53 (m, 5H), 2.70 (dd, J=13.1, 5.7Hz, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.56 (dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H); LCMS (ES<sup>-</sup>): 337.16 (M-H<sup>+</sup>); HPLC 99.6% (Rt=2.46, 10:90 H<sub>2</sub>O:MeOH)

## (生物データ)

17B-HSD タイプ I およびタイプ II 活性を決定する以下のアッセイを実施した。

## 【1193】

(17B-HSD タイプ I およびタイプ II アッセイ)

## (目的)

調節剤の非存在下または存在下でヒト乳癌細胞 (T-47D および MDA) における 17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性 (タイプ I および II) を測定すること。

## 【1194】

## (安全性に関する注意)

- ・ ヒト細胞系統で作業するときは、手袋および実験室用コートを着用すること。
- ・ <sup>3</sup>H-E<sub>1</sub>, <sup>3</sup>H-E<sub>2</sub>, <sup>14</sup>C-E<sub>1</sub> および <sup>14</sup>C-E<sub>2</sub> は放射性である。
- ・ E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub> および阻害剤には発癌性および/または催奇形性があるとみなすこと。
- ・ DMSO は、皮膚を経る吸収を促進し、従って溶媒として用いるとき、溶質が容易に吸収されることがある。身体への接触を避けること。
- ・ THF は、空気中に長期間放置すると、潜在的に爆発性の過酸化物を生成することがある。
- ・ ジエチルエーテルは、非常に燃えやすい液体および蒸気を有する。飲み込んだり、吸入したり、あるいは皮膚を通して吸収すると有害である。皮膚、眼および呼吸器官への刺激の原因となり、中枢神経系に影響を及ぼす。
- ・ 固体 CO<sub>2</sub> 生成物との接触は、露出した組織で凍傷または低温火傷の原因となることがある。
- ・ メタノールは、非常に燃えやすい。
- ・ ジクロロメタンは、注意して取り扱われなければならない。呼吸器官、皮膚および眼への刺激の原因となり、発癌物質の可能性がある。
- ・ 酢酸エチル 飲み込み、または吸い込むと有害な可燃性液体および蒸気。皮膚、眼および呼吸器官への刺激の原因となり、中枢神経系に影響を及ぼす。

- ・ Ecsocint A 接触障害 - 皮膚および眼を刺激する。

【 1 1 9 5 】

( 手 順 )

【 1 1 9 6 】

【 表 6 】

物質	供給業者	カタログ番号	注記
a. [6,7- <sup>3</sup> H(N)]-E <sub>1</sub>	NEN	NET-051	40.40 Ci/mmol
b. [6,7- <sup>3</sup> H(N)]-E <sub>2</sub>	NEN	NET-013	41.30 Ci/mmol
c. [4- <sup>14</sup> C]-E <sub>1</sub>	NEN	NEC-512	51.30 mCi/mmol
d. [4- <sup>14</sup> C]-E <sub>2</sub>	NEN	NEC-127	52.00 mCi/mmol
e. T-47D ヒト乳癌細胞			
f. MDA-MB-231 ヒト乳癌細胞			
g. エストロン	シグマ	E-9750	
h. β-エストラジオール	シグマ	E-8875	
i. DMSO	ICNバイオメディカルズ	196055	
j. ジエチルエーテル	フィッシャー	D/2450/PB15	
k. 固体 CO <sub>2</sub>	BOC		
l. メタノール	フィッシャー	M/4000/17	
m. ジクロロメタン 'AnalaR'	BDH ラボサプライヤ	103406N	
n. 酢酸エチル 'AnalaR'	BDH ラボサプライヤ	101086J	
o. Ecsocint A	ナショナルダイアグノスティクス	LS-273	
p. 試験管	フィッシャー	TES-200-151G	125 x 16mm ソーダガラス
q. 試験管	フィッシャー	TES-200-089Y	75 x 12mm ソーダガラス
r. シンチレーションバイアル	スターステット	73.662	20ml, ポリプロピレン

( 装 備 )

- ・ Beckman LS 6000 SC シンチレーションスペクトロメータ。
- ・ SMI マルチチューブボータクサ - モデル 2 6 0 1。
- ・ ドラフト。
- ・ TLC アルミニウムシートシリカゲル 6 0 F<sub>254</sub> ・ MERCK  
(<sup>3</sup>H - E<sub>1</sub> H - E<sub>2</sub> の精製)
- ・ 展開用に両側の外レーンおよび中央大レーンを有する TLC プレートを準備する。
- ・ 100 μCi (100 μl であるが、5 x 20 μl の方がよい) <sup>3</sup>H - E<sub>1</sub> H - E<sub>2</sub> を中央レーンに線状に引く。
- ・ 外レーンに 20 μl のコールド E<sub>1</sub> / E<sub>2</sub> をスポットする。

- ・ プレートをTLCタンク内に1～1.5時間置く。
- ・  $E_1 / E_2$  のスポット（外レーン）を紫外線下で視覚化し、しるしで囲む。
- ・ 標識化  $E_1 / E_2$  があるはずの部分（TLCプレート上のコールド  $E_1 / E_2$  の位置で判断）を削り取り、ガラスバイアルに入れる。
- ・ 5.0 ml のジエチルエーテルに溶出する。
- ・ バイアルの内容物をボルテックス混合し、4 で12時間静置する。
- ・ バイアルをもう一度ボルテックス混合し、内容物を沈降させる。
- ・ 1 ml の蒸留水を加え（プレート粒子を完全に覆うように）、この水相を固体二酸化炭素/メタノール混合物中で凍結する。
- ・ ジエチルエーテル相を別のガラスバイアルにデカンテーションして移し、40 空気流下で濃縮乾固する。
- ・ 残留物を1 ml エタノールに溶解し、試料5  $\mu$  l の放射能を、液体シンチレーションカウンタを用いてカウントする。

## 【1197】

(計算法)

$^3\text{H} - E_1$   $\text{H} - E_2$  の比活性を用いて、フラスコあたり生理濃度（5ピコモル）とするために各フラスコに加える必要がある  $^3\text{H} - E_1$   $\text{H} - E_2$  量を計算する。アッセイを24-ウェルプレート方式で行なうときには、ウェルあたり生理濃度（3ピコモル）とするために各ウェルに加える必要がある量も計算する。

## 【1198】

(T-47D細胞中の17 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性( $E_1$   $E_2$ )のアッセイ)

- ・ すべてのフラスコから成育培地を取り除く。
- ・ 各フラスコに2.5 ml の基質[ (アッセイ培地 +  $^3\text{H} - E_1$  ) + 適切な阻害剤 ] を加える。
- ・ フラスコを37 で0.5時間インキュベートする。
- ・ 各フラスコから2 ml を取り、 $^{14}\text{C} - \text{エストラジオール}$  (5000 cpm) を含む試験管に直接加える。
- ・ ジエチルエーテル4 ml で各培地からステロイドを抽出する。
- ・ 分配を良好にするために各試験管を3分間機械振とうする。
- ・ 固体二酸化炭素/メタノール混合物中で水相を凍結して、エーテル相を分離し、TLC時に標識生成物の可視化を容易にするために50  $\mu$  g の非標識生成物 (10 mM 溶液の20  $\mu$  l) を含む試験管に、エーテル相を移す。
- ・ 40 の空気流下でエーテル相を濃縮乾固する。
- ・ 残留物を6～8滴のジエチルエーテルに溶解し、蛍光インジケータを含むTLCプレートにスポットする。
- ・ ジクロロメタン/酢酸エチル (4:1、体積/体積) を溶媒として用いるTLCによって、エストロンとエストラジオールとを分離する。
- ・ 紫外線灯の下で生成物ステロイド ( $^3\text{H} - E_2$ ) を可視化し、その部分を切り取ってシンチレーションバイアルに入れる。

- ・ バイアルにメタノール0.5 ml を加えてTLC片を溶出する。
- ・ 体積補正するために、各バイアルに0.5 ml のアッセイ培地を加える。
- ・ 各バイアルにEcoscint A 10 ml を加える。
- ・  $^3\text{H}$  同位体 ( $^3\text{H} - E_1$ )、メタノール0.5 ml およびEcoscint A 10 ml を含む基質溶液0.5 ml をカウントすることによって、 $^3\text{H}$  同位体の総活性を測定する。 $^{14}\text{C} - \text{エストラジオール}$  (5000 cpm)、アッセイ培地0.5 ml、メタノール0.5 ml およびEcoscint A 10 ml をカウントすることによって、 $^{14}\text{C}$  同位体の総活性を測定する。

- ・ デュアル [ $^3\text{H} / ^{14}\text{C}$ ] 同位体用プログラムを用いて、シンチレーションカウンタ内で、生成物および回収物の放射能をカウントする。



## 【 1 1 9 9 】

( 計 算 )

生データに対して、

クロスオーバー補正

回収率補正

ブランク補正

希釈補正と、全部で 4 種類の補正を行なう。

マイクロソフトエクセルを使用する。

## 【 1 2 0 0 】

( B および C は、 $^3\text{H}$  および  $^{14}\text{C}$  の生データの列をそれぞれ表わす )D .  $C \times 0.14$ 

= クロスオーバー

E .  $B - D$ 

= クロスオーバー補正した量

F .  $C / \text{平均総活性 } ^{14}\text{C}$ 

= 回収率

G .  $E / F$ 

= 回収率補正した量

H .  $G - \text{ブランク ( 平均 )}$ 

= ブランク補正した量

I .  $H \times \text{定数 ( 下記参照 )}$ 

= フェムトモル / フラスコ / 0.5 時間

J .  $[(x_1 + x_2) \times 272] / 1,000,000$  = 細胞数 / フラスコ / 100 万K .  $I / J$ 

= フェムトモル / 0.5 時間 / 100 万細胞

L .  $K \times 2$ 

= フェムトモル / 時間 / 100 万細胞

M . 各三回測定 of 平均値

= 平均活性

N . 各三回測定 of 標準偏差

= 標準偏差活性

O .  $[(100 / \text{対照試料の平均活性}) \times L]$  = % 活性P .  $100 - O$ 

= % 阻害率

Q . 各三回測定 of 平均 % 阻害率

= 平均 % 阻害率

R . 各三回測定 of S D % 阻害

= 標準偏差 % 阻害率

S . 標識処理法および濃度

= 阻害剤コードおよび濃度

( 必要に応じてグラフおよび統計処理 )

希釈 ( 2.5 / 2 )

定数 =  $[1.25 \times (\text{ピコモル } ^3\text{H} - E_1 / \text{全 c p m } ^3\text{H} - E_1 / \text{フラスコ})]$ ( MDA - MB - 231 細胞中の  $^{17}\text{H}$  - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性 (  $E_2 - E_1$  ) のアッセイ )

・ すべてのフラスコから成育培地を取り除く。

・ 各フラスコに 2.5 ml の培地 [ ( アッセイ培地 +  $^3\text{H} - E_2$  ) + 適切な阻害剤 ] を加える。

・ フラスコを 37 で 3 時間インキュベートする。

・ 各フラスコから 2 ml を取り、 $^{14}\text{C}$  - エストロン ( 5000 c p m ) を含む試験管に直接加える。

・ ジエチルエーテルで 4 ml 各培地からステロイドを抽出する。

・ 分配を良好にするために各試験管を 3 分間機械振とうする。

・ 固体二酸化炭素 / メタノール混合物中で水相を凍結して、エーテル相を分離し、TLC 時に標識生成物の可視化を容易にするために 50  $\mu\text{g}$  の非標識生成物 ( 10 mM 溶液の 20  $\mu\text{l}$  ) を含む試験管に、エーテル相を移す。

・ 40 の空気流下でエーテル相を濃縮乾固する。

・ 残留物を 6 ~ 8 滴のジエチルエーテルに溶解し、蛍光インジケータを含む TLC プレートにスポットする。

・ ジクロロメタン / 酢酸エチル ( 4 : 1、体積 / 体積 ) を溶媒として用いる TLC によって、エストロンとエストラジオールとを分離する。

- ・ 紫外線灯の下で生成物ステロイド ( $^3\text{H} - \text{E}_1$ ) を可視化し、その部分を切り取ってシンチレーションバイアルに入れる。
- ・ バイアルにメタノール 0.5 ml を加えて TLC 試料を溶出する。
- ・ 体積補正するために、各バイアルに 0.5 ml のアッセイ培地を加える。
- ・ 各バイアルに Ecoscint A 10 ml を加える。
- ・  $^3\text{H}$  同位体 ( $^3\text{H} - \text{E}_2$ )、メタノール 0.5 ml および Ecoscint A 10 ml を含む基質溶液 0.5 ml をカウントすることによって、 $^3\text{H}$  同位体の総活性を測定する。 $^{14}\text{C}$  - エストロン (5000 cpm)、アッセイ培地 0.5 ml、メタノール 0.5 ml および Ecoscint A 10 ml をカウントすることによって、 $^{14}\text{C}$  同位体の総活性を測定する。
- ・ デュアル [ $^3\text{H} / ^{14}\text{C}$ ] 同位体用プログラムを用いて、シンチレーションカウンタ内で、生成物および回収物の放射能をカウントする。

10

【1201】

(計算)

生データに対して、

クロスオーバー補正

回収率補正

ブランク補正

希釈補正と、全部で4種類の補正を行なう。

マイクロソフトエクセルを使用する。

20

(BおよびCは、 $^3\text{H}$ および $^{14}\text{C}$ の生データの列をそれぞれ表わす)D.  $C \times 0.14$ 

= クロスオーバー

E.  $B - D$ 

= クロスオーバー補正した量

F.  $C / \text{平均総活性 } ^{14}\text{C}$ 

= 回収率

G.  $E / F$ 

= 回収率補正した量

H.  $G - \text{ブランク (平均)}$ 

= ブランク補正した量

I.  $H \times \text{定数}$ 

= フェムトモル / フラスコ / 3 時間

J.  $[(x_1 + x_2) \times 272] / 1,000,000$  = 細胞数 / フラスコ / 100万K.  $I / J$ 

= フェムトモル / 3 時間 / 100万細胞

30

L.  $K / 3$ 

= フェムトモル / 時間 / 100万細胞

M. 各三回測定の平均値

= 平均活性

N. 各三回測定の標準偏差

= 標準偏差活性

O.  $[(100 / \text{対照試料の平均活性}) \times L]$  = % 活性P.  $100 - O$ 

= % 阻害率

Q. 各三回測定の平均%阻害率

= 平均%阻害率

R. 各三回測定のSD%阻害

= 標準偏差%阻害率

S. 標識処理法および濃度

= 阻害剤コードおよび濃度

(必要に応じてグラフおよび統計処理)

THER 注記

40

希釈 (2.5 / 2)

定数 =  $[1.25 \times (\text{ピコモル } ^3\text{H} - \text{E}_1 / \text{全 cpm } ^3\text{H} - \text{E}_1 / \text{フラスコ})]$ 

・ すべての放射性同位元素使用の記録をとること。

・ T-47D細胞における17 $\beta$ -HSDタイプI活性のアッセイは、多くの場合、24-ウェルプレート方式 (T<sub>25</sub> フラスコではなく) で行なわれる。これらの状況では、わずか1.5 mlの基質溶液 ( $\pm$  阻害剤) が用いられ、培養時間を3時間に延ばす。培養後、各ウェルから1 mlだけ取る。

・ 陽性対照物質について予測される平均%阻害率の値の例

E<sub>1</sub> E<sub>2</sub> 10  $\mu\text{M}$  の E<sub>1</sub> を用いて得られる一般的な%阻害率は、97%阻害と99%

50

阻害との間である。

$E_2$   $E_1$   $10 \mu M$  の  $E_2$  を用いて得られる一般的な % 阻害率は、37 % 阻害と 43 % 阻害との間である。

【1202】

(結果)

【1203】

【表7】

化合物STX 番号	構造	10 $\mu M$ での 17 $\beta$ -HSD 1 の % 阻害率	10 $\mu M$ での 17 $\beta$ -HSD 2 の % 阻害率
207		83, 71, $IC_{50} = 10 \mu M$	17
208		35, 31	4
209		71, 73, $IC_{50} = 10 \mu M$	18
210		95, 95, $IC_{50} = 2.1 \mu M$	8
313		26	5
314		-1	1
315		4	1
319		23	16

10

20

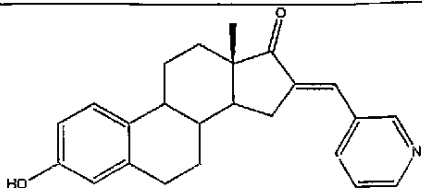
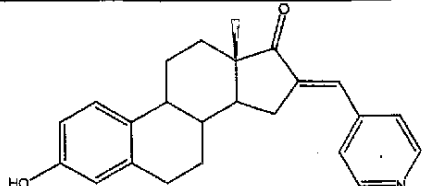
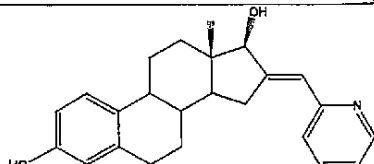
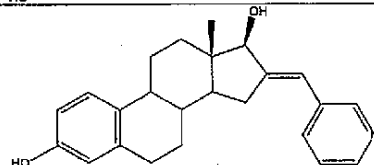
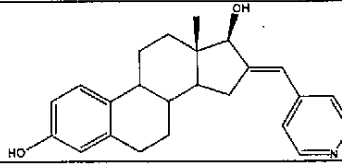
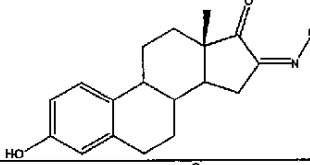
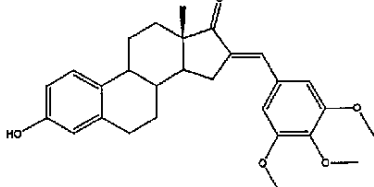
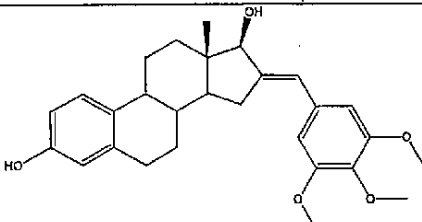
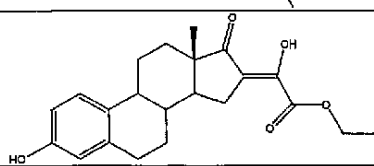
30

40

50

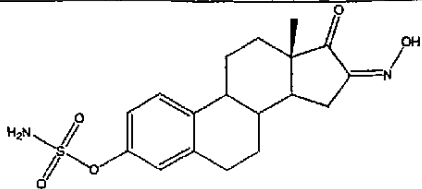
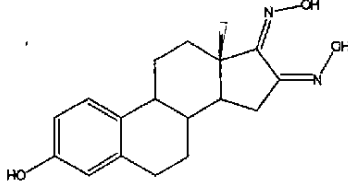
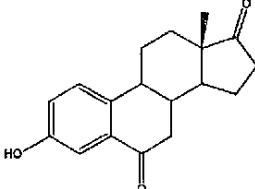
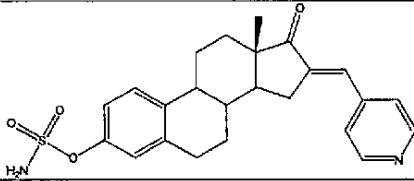
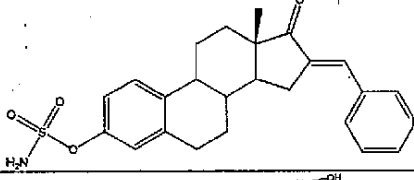
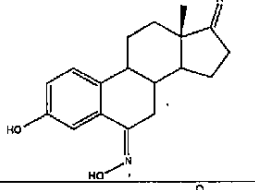
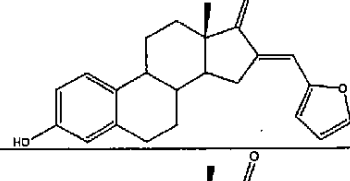
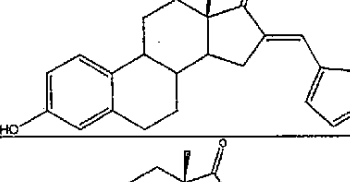
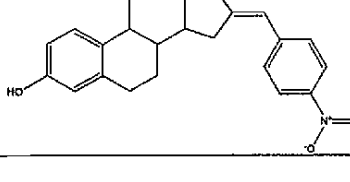
【 1 2 0 4 】

【 表 8 】

320		44	10
321		34	25
322		55	17
323		52	43
324		81, 72, $IC_{50} = 4.1 \mu M$	3
327		96, 94, $IC_{50} = 1.1 \mu M$	5
328		24	-12
329		63, 33	3
330		72, 77	7

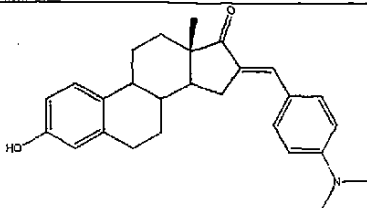
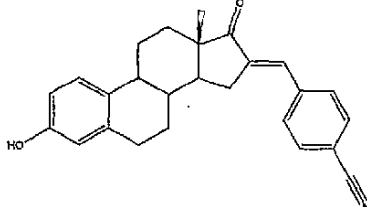
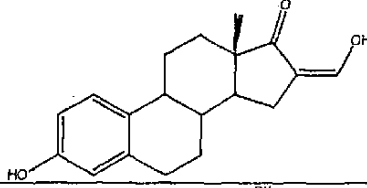
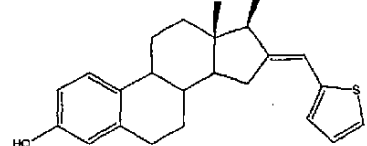
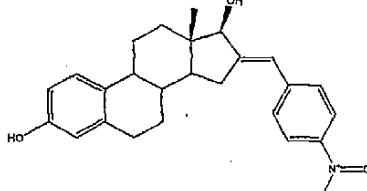
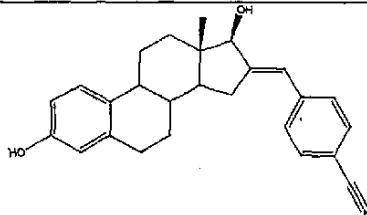
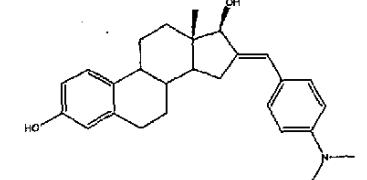
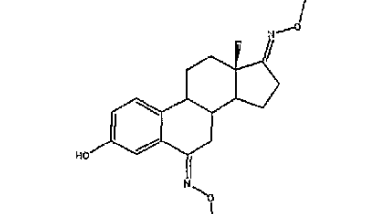
【 1 2 0 5 】

【表 9】

337		47	8
338		55	-2
416		98, $IC_{50} = 0.34 \mu M$	8
452		28	11
453		22	10
454		$IC_{50} = 1.9 \mu M$	27
474		26	17
475		67	14
476		15	15

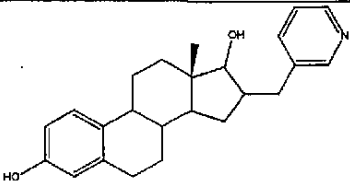
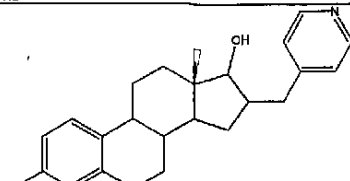
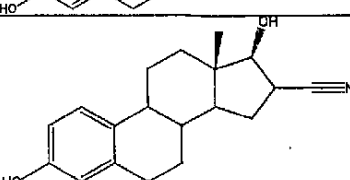
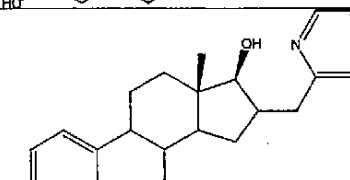
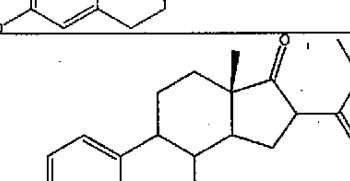
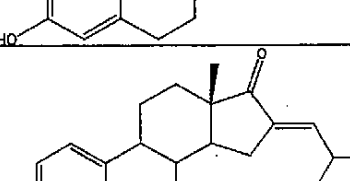
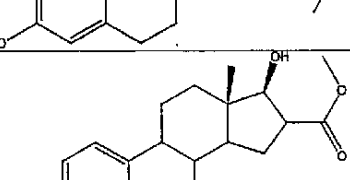
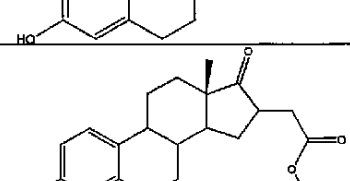
【 1 2 0 6 】

【表 10】

477		72	13
478		39	16
486		97, $IC_{50} = 0.11 \mu M$	15
507		41	25
508		33	38
510		57	31
511		72	81, $IC_{50} = 5.4 \mu M$
515		15	31

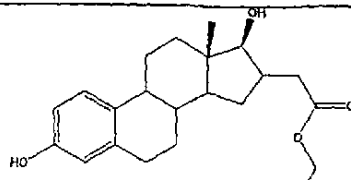
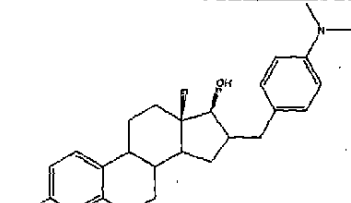
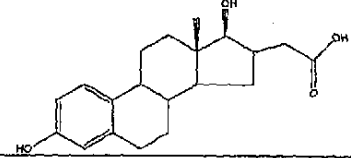
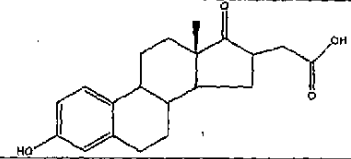
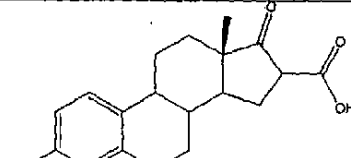
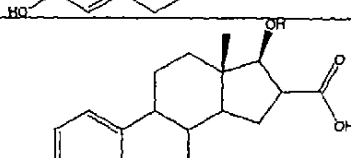
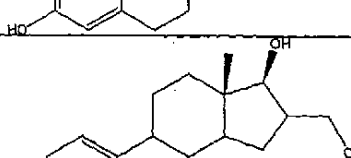
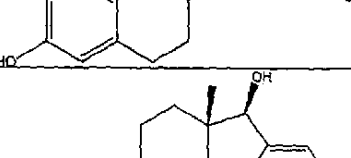
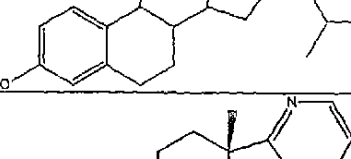
【 1 2 0 7 】

【表 1 1】

542		87	11
543		84	37
561		56	4
567		88	11
568		69	9
571		71	18
572		63	2
573		97, $IC_{50} = 0.30 \mu M$	18

【 1 2 0 8 】

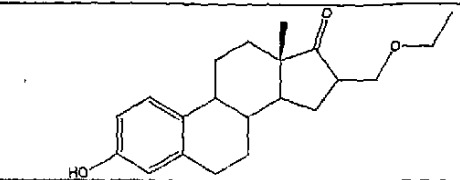
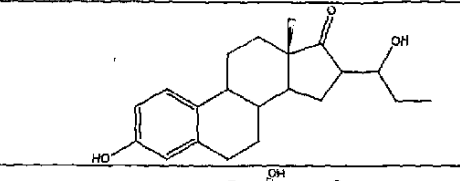
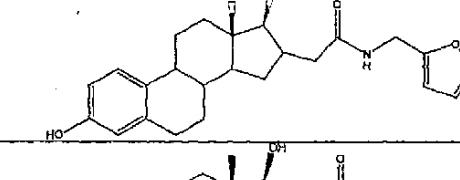
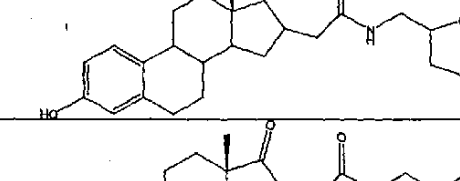
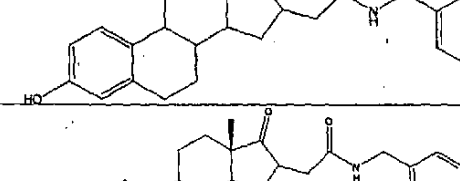
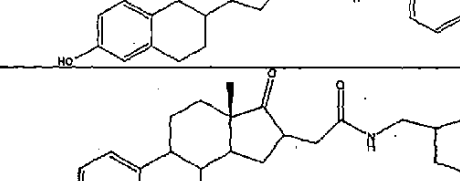
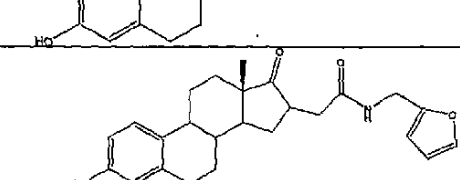
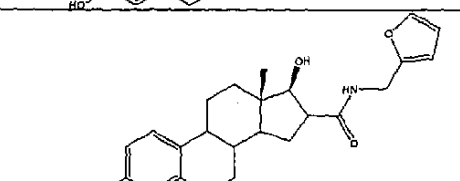
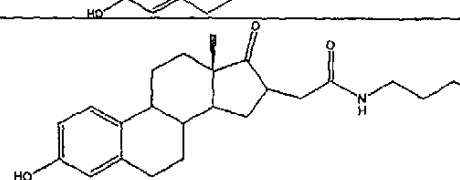

【表 1 2】

574		67	18
594		41	25
603		58	0
604		13	-5
610		95, $IC_{50} = 0.94 \mu M$	1
611		39	4
612		86	17
614		68	7
663		78	34

【 1 2 0 9 】

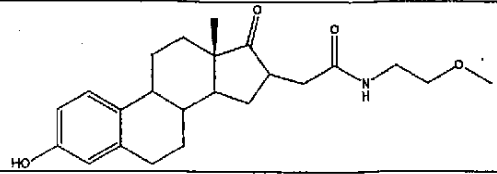
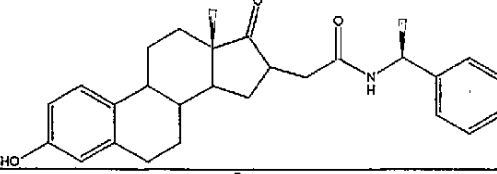
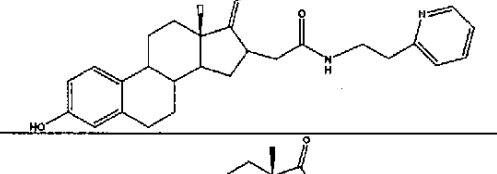
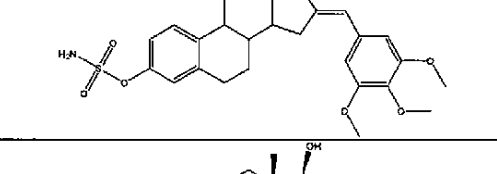
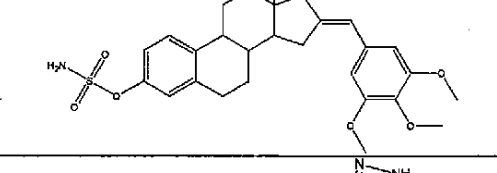
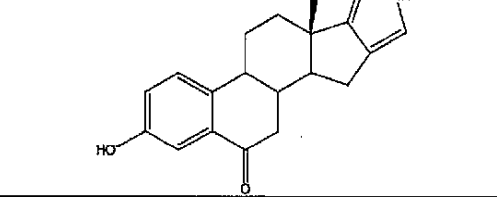
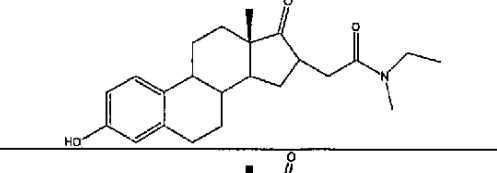
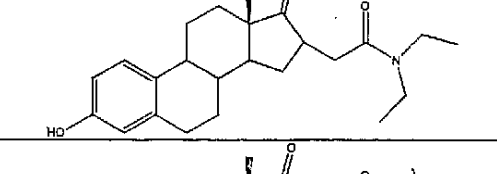
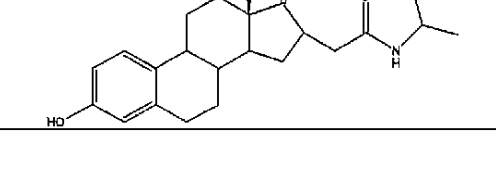


【表 1 3】

664		92, $IC_{50} = 0.32 \mu M$	19
665		80	-18
667		35	14
668		63	25
669		82	7
670		95, $IC_{50} = 0.033 \mu M$	26
671		91, $IC_{50} = 0.38 \mu M$	21
672		85	3
679		87	-9
688		36	13

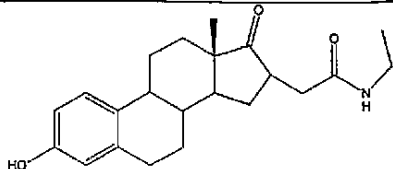
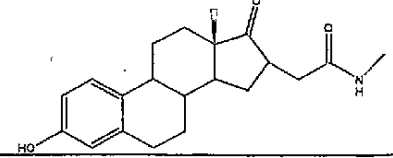
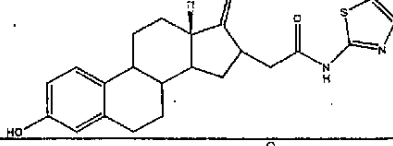
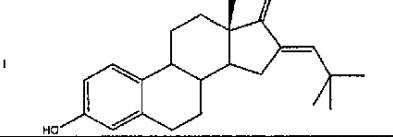
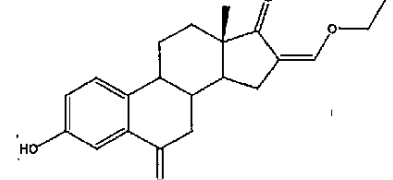
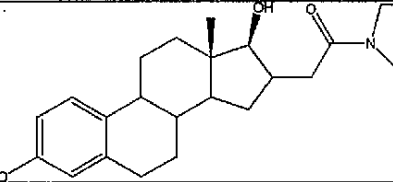
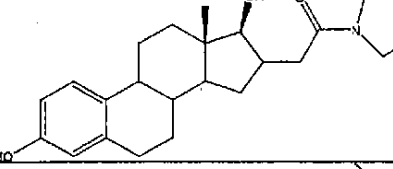
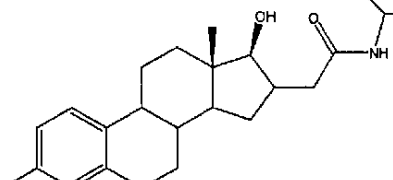
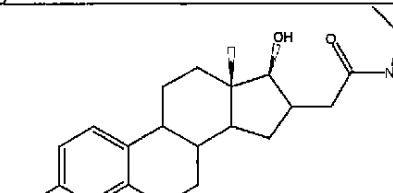
【 1 2 1 0 】

【表 1 4】

689		53	8
690		83	10
691		58	14
692		4	17
693		13	10
737		96 $IC_{50} = 0.46 \mu M$	-9
741		79	5
742		82	2
743		75	6

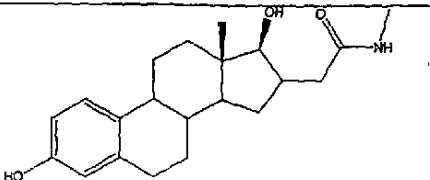
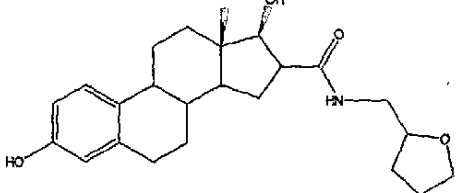
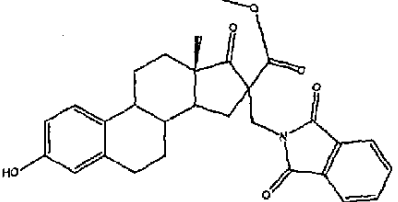
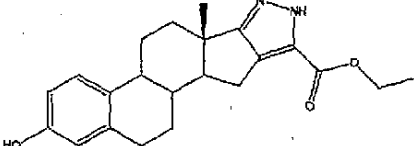
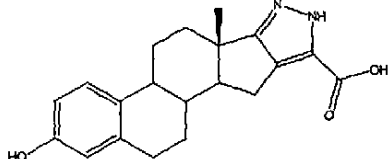
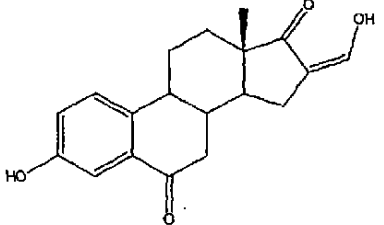
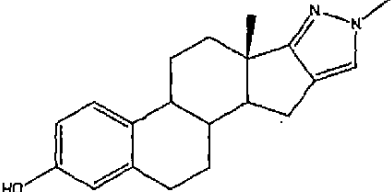
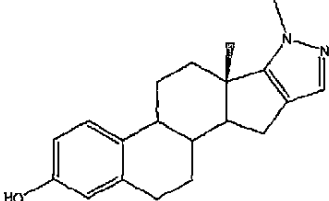
【 1 2 1 1 】

【表 15】

744		84	2
745		90 $IC_{50} = 1.5 \mu M$	3.5
746		30	16
748		82	31
749		85	8
771		78	16
772		79	14
773		67	11
774		76	13

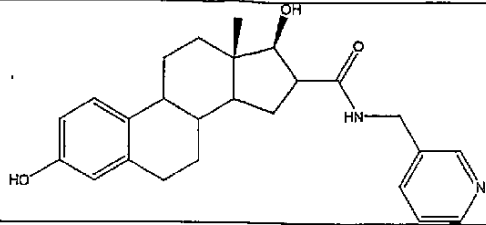
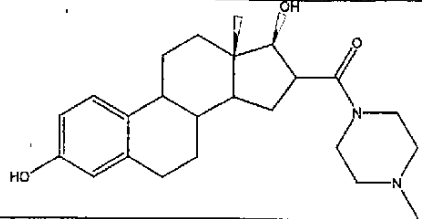
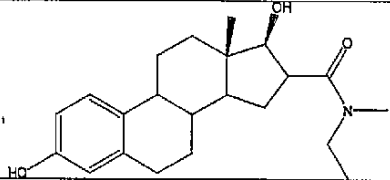
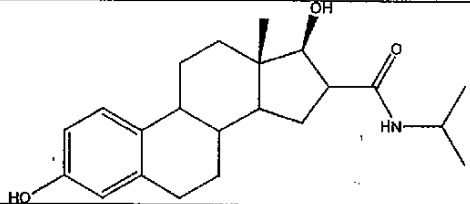
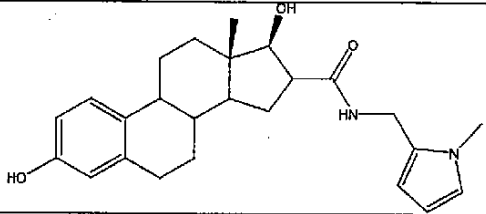
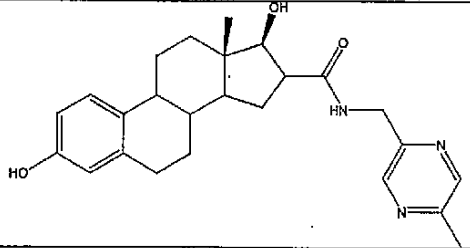
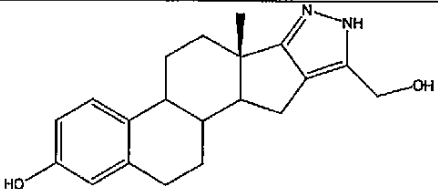
【 1 2 1 2 】

【表 16】

775		63	11
779		82	11
780		71	17
782		94 $IC_{50}=1.85 \mu M$	7
783		32	-6
784		97 $IC_{50}=0.7 \mu M$	-7
785		94 $IC_{50}=2.75 \mu M$	24
786		43	32

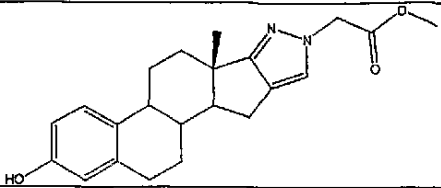
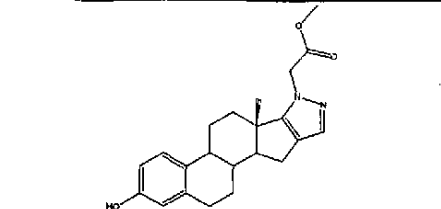
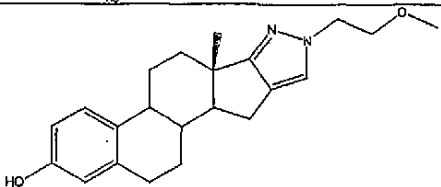
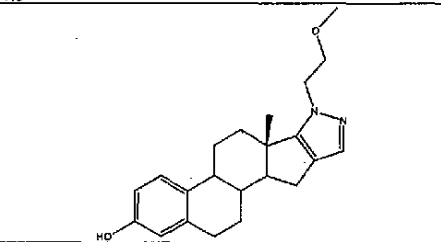
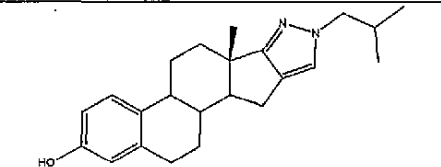
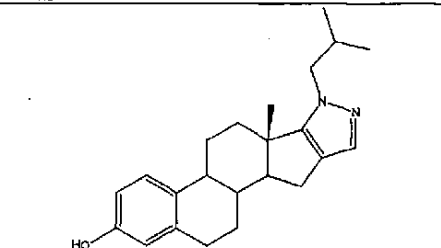
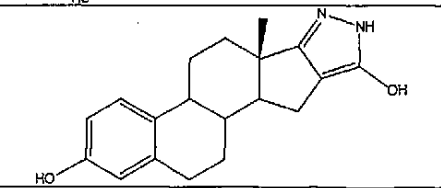
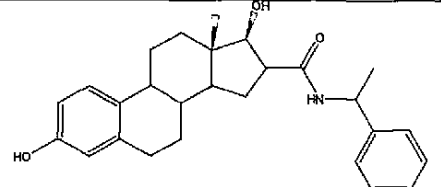
【 1 2 1 3 】

【表 17】

798		91 $IC_{50}=510\text{ nM}$	-12
799		74	-16
800		79	-6
801		70	-15
802		86	-7
803		85	-18
804		94 $IC_{50} = 0.95\mu\text{M}$	-1

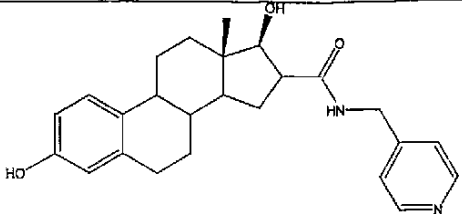
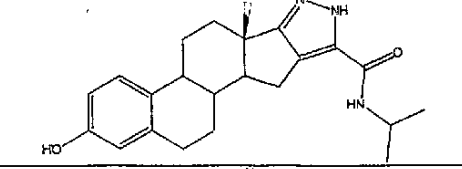
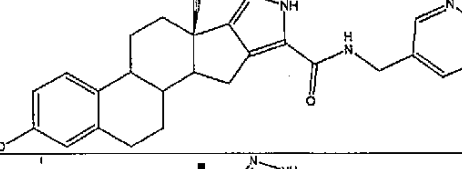
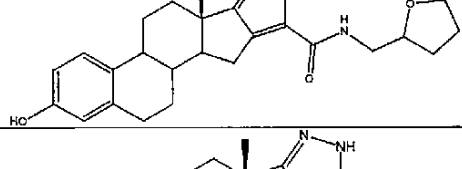
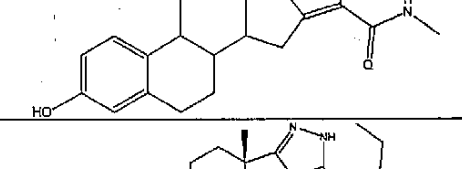
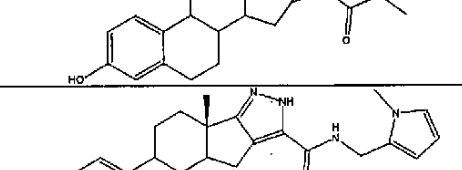
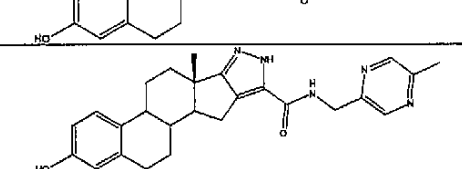
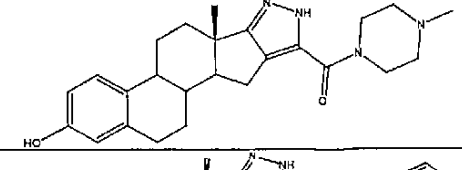
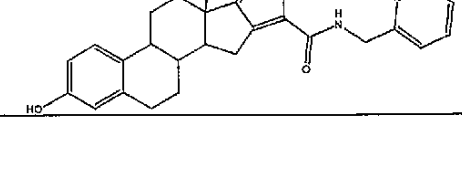

【 1 2 1 4 】

【表 18】

806		95 $IC_{50}=920\text{ nM}$	19
807		79	30
808		95 $IC_{50}=530\text{ nM}$	48
809		83	55
812		77	61
813		70	44
820		86	7
844		90 $IC_{50}=810\text{ nM}$	12

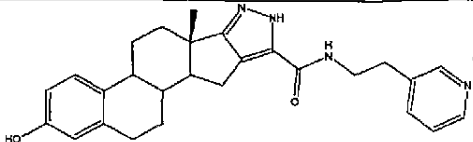
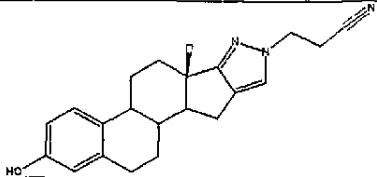
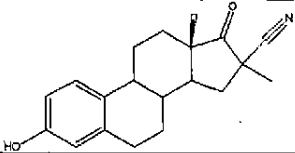
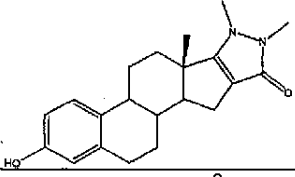
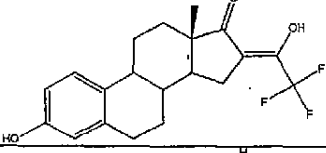
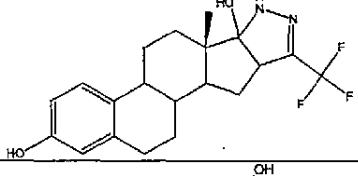
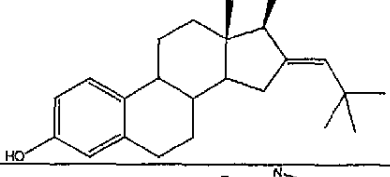
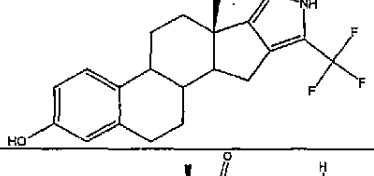
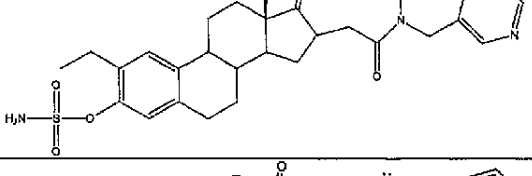
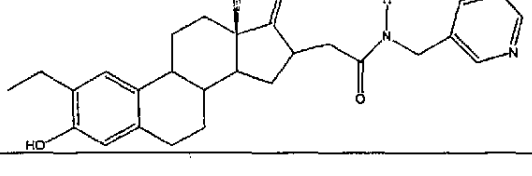
【 1 2 1 5 】

【表 19】

845		87	2.5
857		57	0.3
860		92 $IC_{50}=780\text{ nM}$	28
892		87	-4
893		62	14
894		88	6
895		89 $IC_{50} = 2.3\text{ }\mu\text{M}$	-4
896		80	61
897		50	-0.7
915		93 $IC_{50} = 880\text{ nM}$	9

【 1 2 1 6 】

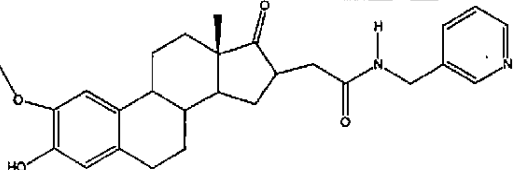
【表 20】

916		98.5 $IC_{50} = 300 \text{ nM}$	3
921		95 $IC_{50} = 730 \text{ nM}$	44
924		85	12
942		32	15
946		69, 87	-1.5
947		83	2
948		84	27
949		75	36
1039		$IC_{50} = 5.1 \text{ }\mu\text{M}$	-4
1040		$IC_{50} = 27 \text{ nM}$	-5

【 1 2 1 7 】



【表 2 1】

1191		<p>96 IC<sub>50</sub> = 0.29 μM</p>	1.2
------	---	---	-----

上記本明細書において言及したすべての出版物ならびに特許および特許出願は、参照により本明細書に組み込まれる。

## 【 1 2 1 8 】

10

本発明の範囲および技術思想から逸脱しないさまざまな変更形および変化形は、当業者には自明であろう。特定の好ましい実施態様によって本発明を説明してきたが、請求される発明は、当然、そのような実施態様に限定されるものではないと理解すべきである。説明した発明を実体化する態様のさまざまな変更形は、実際、化学、生物学または関連する分野の当業者には明らかであり、以下の請求項の範囲内にあるものとする。

## 【 1 2 1 9 】

## 【表 2 2】

## 参考文献

- (1) Saunders, C. M.; Baum, M. Management of early breast cancer. *Oncol. in Pract.* **1994**, 3, 4-8
- (2) Nicholls P. J. Breast cancer management: science and care together. *Pharm. J.* **1997**, 259, 459-470
- (3) Miller, B. A.; Kolonel, L. N.; Bernstein, L.; Young, Jr. J. L.; Swanson, G. M.; West, D.; Key, C. R.; Liff, J. M.; Glover, C. S.; Alexander, G. A.; et al. (eds). Racial/Ethnic patterns of cancer in the united states 1988-1992. *National Cancer Institute* **1996** 10
- (4) (a) Kaae, S. and Johansen, H. Does simple mastectomy followed by irradiation offer the survival comparable to radical procedures? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* **1977**, 2, 1163-1166 (b) Holli, K.; Saaristo, R.; Isola, J.; Joensuu, H. and Hakama, M. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomised study. *Br. J. Cancer* **2001**, 84(2), 164-169 20
- (5) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant Tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. *N. Eng. J. Med.* **1988**, 319, 1681-1692
- (6) Gorski, J.; Toft, D.; Shyamala, G.; Smith, D.; Notides, A. Hormones receptors: studies on the interaction of estrogens with the uterus. *Recent Prog. Horm. Res.* **1968**, 24, 45-80
- (7) Gorski, J. and Gannon F. Current models of steroid hormone action: a critique. *Ann. Rev. Physiol.* **1976**, 38, 425-450 30
- (8) Coulson, C. J. Steroid biosynthesis and action, 2<sup>nd</sup> edition. *Molecular Mechanism of Drug Action.* **1994**, 95-122
- (9) (a) Horwitz, K. B. and McGuire, W. L. Nuclear mechanism of estrogen action: effects of oestradiol and anti-estrogens on estrogens receptors and nuclear receptor processing. *J. Biol. Chem.* **1978**, 253, 8185-8191 (b) Horwitz, K. B.; Koseki, Y. and McGuire, W. L. Oestrogen control of progesterone receptor in human breast cancer: role of oestradiol and antiestrogen. *Endocrinology* **1978**, 103, 1742-1751
- (10) (a) Jordan, V. C. The strategic use of antiestrogens to control the development and growth of breast cancer. *Cancer.* **1992**, 70, 977-982 (b) Powles, T. J. Breast cancer prevention *Breast Cancer Res.* **2000**, 2, 10-12 40
- (11) Wakeling, A. E.; Bowler, J. Steroidal pure antiestrogens. *J. Endocrinol.* **1987**, 112, R7-R10
- (12) Sexton, M. J.; Gherman, R. B. Selective estrogen receptor modulators : the ideal

## 【表 2 3】

- estrogen replacement? *Prim. Care. Update Ob/Gyns* **2001**, 8(1), 25-30
- (13) Agnusdei, D.; Liu-Leage, S.; Augendre-Ferrante, B. *Ann. Endocrinol.* **1999**, 60(3), 242-246
- (14) John Smith, H.; Nicholls, P. J.; Simons, C.; Le Lain, R. Inhibitors of steroidogenesis as agents for the treatment of hormone-dependent breast cancer. *Exp. Opin. Ther. Patents* **2001**, 11, 789-824
- (15) (a) Castiglione-Gertsch, M. New aromatase inhibitors: more selectivity, less toxicity, unfortunately, the same activity. *Eur. J. Cancer* **1996**, 32A, 393-395 (b) Miller, W. R. Aromatase inhibitors – where are we now? *Br. J. Cancer* **1996**, 73, 415-417 10
- (16) Santner, S. J.; Feil, P. D and Santen, R. J. In situ estrogen production via the oestrone sulphatase pathway in breast tumour: relative importance vs the aromatase pathway. *J. Clin. Endocrin. Metab.* **1984**, 59, 29-33
- (17) Purohit, A. Williams, G. J.; Howarth, N. M.; Potter, B. V. L. and Reed, M. J. Inactivation of steroid sulphatase by an active site-directed inhibitor, estrone-3-O-sulfamate. *Biochem.* **1995**, 34, 11508-11514 20
- (18) Purohit, A.; Williams, G. J.; Roberts, C. J.; Potter, B. V. L.; Reed, M. J. *In vivo* inhibition of oestrone sulphatase and dehydroepiandrosterone sulphatase by estrone-3-O-sulfamate. *Int. J. Cancer* **1995**, 62, 106-111
- (19) Woo, L. W. L.; Howarth, N. M.; Purohit, A.; Hejaz, H. A. M.; Reed, M. J. and Potter, B. V. L. Steroidal and nonsteroidal sulfamates as potent inhibitors of steroid sulphatase. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1068-1083
- (20) Purohit, A.; Woo, L. W. L.; Singh, A.; Winterborn, C. J.; Potter, B. V. L. and Reed, M. J. *In vivo* activity of 4-methylcoumarin-7-O-sulfamate, a non steroidal, non estrogenic steroid sulphatase inhibitor. *Cancer Res.* **1996**, 56, 4950-4955 30
- (21) (a) Woo, L. W. L.; Purohit, A.; Malini, B.; Reed, M. J. and Potter, B. V. L. Potent active site-directed inhibition of steroid sulphatase by tricyclic coumarin-based sulfamates. *Chemistry & Biology* **2000**, 7, 773-791 (b) Malini, B.; Purohit, A.; Ganeshapillai, D.; Woo, L. W. L.; Potter, B. V. L.; Reed, M. J. Inhibition of steroid sulphatase activity by tricyclic coumarin sulfamates. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* **2000**, 75, 253-25 (c) Purohit, A.; Woo, L. W. L.; Barrow, D.; Hejaz, H. A. M.; Nicholson, R. I.; Potter, B. V. L.; Reed, M. J. Non-steroidal and steroidal sulfamates: new drugs for cancer therapy. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2001**, 171, 129-135 40
- (22) Purohit, A.; Woo, L. W. L.; Potter, B. V. L.; Reed, M. J. *In vivo* inhibition of oestrone sulphatase activity and growth of nitrosomethylurea-induced mammary tumours by 667 COUMATE. *Cancer Res.* **2000**, 60, 3394-3396
- (23) Claussner, A.; Nédelec, L.; Nique, F.; Philibert, D.; Teush, G.; Van de Velde, P.

## 【表 2 4】

11 $\beta$ -Amidoalkylestradiols as new series of pure anti-estrogens. *J. Steroid. Biochem.* **1992**, *41*, 609-614

(24) Li, P-K.; Chu, G-C.; Guo, J. P.; Selcer, K. W. Development of potent non-estrogenic oestrone sulphatase inhibitors. *Steroids* **1998**, *63*, 425-432

(25) (a) Jin, J-Z.; Lin, S-X. Human estrogenic 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase: predominance of oestrone reduction and its induction by NADPH. *Biochem. Biophys. Res.* **1999**, *259*, 489-493 (b) Penning, T. M. Molecular endocrinology of hydroxysteroid dehydrogenases. *Endocrine Reviews* **1997**, *18*, 281-305

10

(26) (a) Labrie, F. At the cutting edge. *Intracrinology. Mol. Cell. Endocrinol.* **1991**, *78*, C113-C118 (b) Poulin, R.; Labrie, F. Stimulation of cell proliferation and estrogenic response by adrenal C<sub>19</sub>- $\Delta^5$ -steroids in the ZR-75-1 Human Breast Cancer Cell Line. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 4933-4937

(27) (a) Peltoketo, H.; Luu-The, V.; Simard, J.; Adamski, J. 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) / 17-ketosteroid reductase (KSR) family; nomenclature and main characteristics of the 17 HSD / KSR enzymes. *J. Mol. Endocrinol.* **1999**, *23*, 1-11 (b)

20

Peltoketo, H.; Isomaa, V.; Maentausta, O.; Vihko, R. Complete amino acid sequence of human placental 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deduced from cDNA. *FEBS Lett.* **1988**, *239*, 73-77 (c) Wu, L.; Einstein, M.; Geissler, W. M.; Chan, H. K.; Elliston, K. O.; Andersson, S. Expression cloning and characterization of human 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, a microsomal enzyme possessing 20 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 12964-12969 (d) Geissler, W. M.;

Davis, D. L.; Wu, L.; Bradshaw, K. D.; Patel, S.; Mendonca, B. B.; Elliston, K. O.; Wilston, J. D.; Russell, D. W.; Andersson, S. Male pseudohermaphroditism caused by mutation of testicular 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 3. *Nat. Genet.* **1994**, *7*, 34-39 (e) Adamski, J.; Normand, T.; Leenders F.; Monte, D.; Begue, A.; Stehelin, D.;

30

Jungblut, P. W.; de Launoit, Y. Molecular cloning of a novel widely expressed human 80 kDa 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase IV. *Biochem. J.* **1995**, *311*, 437-443 (f) Deyashiki, Y.; Ohshima, K.; Nakanishi, M.; Sato, K.; Matsuura, K.; Hara, A. Molecular cloning and characterization of mouse oestradiol 17 $\beta$ -dehydrogenase (A-specific), a member of the aldoketoreductase family. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 10461-10467

40

(28) Tremblay, M. R.; Auger, S. and Poirier, D. Synthesis of 16-(bromoalkyl)-estradiols having inhibitory effect on human placental oestradiol 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (17 $\beta$ -HSD type 1). *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 505-523

(29) Tremblay, M. R.; Poirier, D. Overview of a rational approach to design type I 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors without estrogenic activity: chemical synthesis

## 【表 2 5】

and biological evaluation. *J. Steroid. Biochem.* **1998**, 66, 179-191

(30) Collins, B. M.; Mac Lachlan, J. A.; Arnold, S. F. The estrogenic and anti-oestrogenic activities of phytochemicals with the human estrogen receptor expressed in yeast. *Steroids* **1997**, 62, 365-372

(31) (a) Makela, S.; Poutanen, M.; Kostian, M. L.; Lehtimäki, M.; Strauss, L.; Santti, R.; Vihko, R. Inhibition of 17 beta-hydroxysteroid oxidoreductase by flavonoids in breast and prostate cancer cells. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1998**, 217, 310-316

10

(32) LeBail, J. C.; Laroche, T.; Marre-Fournier, F.; Habrioux, G. Aromatase and 17β-hydroxysteroid dehydrogenase inhibition by flavonoids. *Cancer Lett.* **1998**, 133, 101-106

(33) Coldham, N. G.; James, V. H. T. A possible mechanism for increased breast cell proliferation by progestins through increased reductive 17β-hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Int. J. Cancer* **1990**, 45, 174-178

(34) Purohit, A.; Hejaz, H. A. M.; Walden, J.; MacCarthy-Marrogh, L.; Packam, G.; Potter, B. V. L.; Reed, M. J. The effect of 2-methoxyestrone-3-O-sulphamate on the growth of breast cancer cells and induced mammary tumours. *Int. J. Cancer* **2000**, 85, 584-589

20

(35) Heer, J.; Miescher, K. Über Steroide. Marrianol- und Doisyonsäure. Über oestrogene Carbonsäuren II. *Helv. Chim. Acta* **1945**, 28, 156-165

(36) (a) Matkovics, B.; Taródi, B.; Balásperi, L. Rearrangement of steroids, VII. Schmidt reaction and Beckmann rearrangement of oestrone and its derivatives. *Acta Chim. Acad. Scien. Hung.* **1974**, 80, 79-87 (b) Regan, B. M.; Newton Hayes, F. 17- and 17-Aza-D-homosteroids. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 639-643

30

(37) Gupta, R. and Jindal, D. P. Synthesis and biological activity of some D-ring modified oestrone derivatives. *Ind. J. Chem.* **1999**, 38B, 563-571

(38) Love, B. and Dawson, C. R. Alkylphenols related to the poison ivy principle. An improved method of synthesis involving the Na-Butanol cleavage of benzyl ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6095-6101

(39) Okada, M.; Iwashita, S.; Koizumi, N. Efficient general method for sulfamoylation of a hydroxyl group. *Tet. Lett.* **2000**, 41, 7047-7051.

(40) C. A. Hioruchi & J. Y. Satoh, Regioselective 2-Iodination of Estradiol, Estriol & Oestrone, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1982, 671-672.

40

(41) M. Numazawa and Y. Ogura, *J. Chem Soc., Chem. Commun.* 1983, 9, 533.

(42) Williams, G. J.; Woo, L. W. L.; Mahon, M. F.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. X-ray crystal structure and mechanism of action of oestrone 3-O-sulphamate, a synthetic active site-directed inhibitor of oestrone sulphatase. *Pharm. Sci.* **1996**, 2, 11-

## 【 1 2 2 3 】

## 【表 2 6】

16

(43) Ghosh, D.; Pletnev, V. Z.; Zhu, D-W. et al. Structure of the human estrogenic 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase at 2.20 Å resolution. *Structure*, **1995**, *3*, 503-513

(44) (a) Lin, S. X.; Han, Q.; Azzi, A.; Zhu, D-W.; Gongloff, A.; Campbell, R. L. 3D structure of human estrogenic 17β-HSD: binding with various steroids. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1999**, *69*, 425-429 (b) Puranen, T.; Poutanen, M.; Ghosh, D.; Vihko, R. and Vihko, P. Origin of substrate specificity of human and rat 17β-hydroxysteroid dehydrogenase Type 1, using chimeric enzymes and site-directed substitutions. *Endocrinology* **1997**, *138*, 3532-3539

10

(45) Breton, R.; Housset, D.; Mazza, C.; Fontecilla-Camps, J. C. The structure of a complex of human 17β-hydroxysteroid dehydrogenase with oestradiol and NADP<sup>+</sup> identifies two principal targets for the design of inhibitors. *Structure (Lond)* **1996**, *4*, 905-915

(46) Apel, R.; Berger, G. Über das hydrazidosulfamid *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1339-1341

(47) Woo, L. W. W.; Lightowler, M.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L.

20

Heteroatom-substituted analogues of the active-site directed inhibitor estra-1; 3, 5 (10)-trien-17-one-3-sulphamate inhibit oestrone sulphatase by different mechanism. *J. Steroid Biochem Mol. Biol.* **1996**, *57*, 79-88

(48) Duncan, L.; Purohit, A.; Howarth, N. M.; Potter, B. V. L.; Reed, M. J. Inhibition of oestrone sulphatase activity by estrone-3-methyl-thiophosphonate : a potential therapeutic agent in breast cancer *Cancer Res.* **1993**, *53*, 298-303

【図面の簡単な説明】

【 1 2 2 4 】

30

【図 1】記載なし

【図 1】

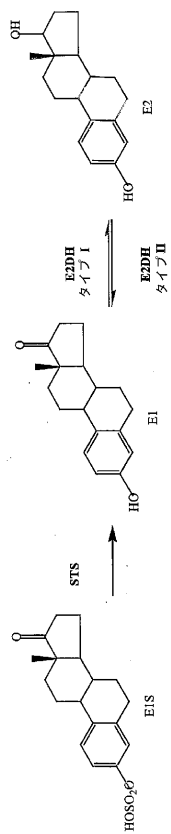
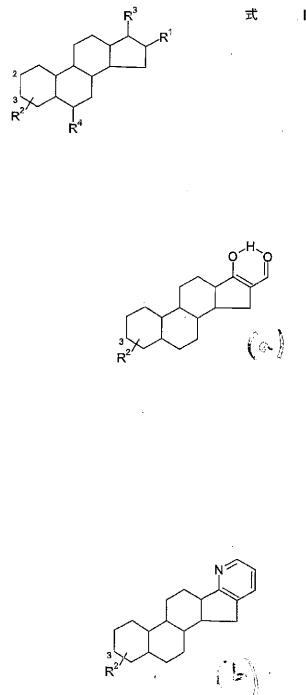


Figure 1



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 J 71/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/566 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/565 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/58 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 5/30 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 5/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 15/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)

C 0 7 J 71/00  
 A 6 1 K 31/566  
 A 6 1 K 31/565  
 A 6 1 K 31/58  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 15/00  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 P 5/30  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 29/00 1 0 1  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 37/02  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 21/04  
 A 6 1 P 5/14  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 P 17/00  
 A 6 1 P 17/06  
 A 6 1 P 37/08  
 A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 35/04  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 31/18  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 19/10  
 A 6 1 P 1/02  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 11/02  
 A 6 1 P 9/10 1 0 1  
 A 6 1 P 7/00  
 A 6 1 P 1/14  
 A 6 1 P 37/04  
 A 6 1 P 17/02  
 A 6 1 P 1/16  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 27/16  
 A 6 1 P 15/06  
 A 6 1 P 25/16  
 A 6 1 P 25/14  
 A 6 1 P 21/00

(72)発明者 ビッカー, ナイゲル



- イギリス国 オーエックス4 4シーエー オックスフォード, ザ オックスフォード サイエ  
ンス パーク, ロバート ロビンソン アベニュー, マグダレン センター, ステリックス  
リミテッド 気付
- (72)発明者 ローレンス, ハーシャニ リズマ ルチラナーニ  
イギリス国 オーエックス4 4シーエー オックスフォード, ザ オックスフォード サイエ  
ンス パーク, ロバート ロビンソン アベニュー, マグダレン センター, ステリックス  
リミテッド
- (72)発明者 アラン, ギリアン マーガレット  
イギリス国 オーエックス4 4シーエー オックスフォード, ザ オックスフォード サイエ  
ンス パーク, ロバート ロビンソン アベニュー, マグダレン センター, ステリックス  
リミテッド
- (72)発明者 ブパート, クリスチャン  
イギリス国 オーエックス4 4シーエー オックスフォード, ザ オックスフォード サイエ  
ンス パーク, ロバート ロビンソン アベニュー, マグダレン センター, ステリックス  
リミテッド
- (72)発明者 フィッシャー, デルフィン ソフィー マリオン  
イギリス国 オーエックス4 4シーエー オックスフォード, ザ オックスフォード サイエ  
ンス パーク, ロバート ロビンソン アベニュー, マグダレン センター, ステリックス  
リミテッド
- (72)発明者 ピュロヒット, アラン  
イギリス国 オーエックス4 4シーエー オックスフォード, ザ オックスフォード サイエ  
ンス パーク, ロバート ロビンソン アベニュー, マグダレン センター, ステリックス  
リミテッド
- (72)発明者 リード, マイケル ジョン  
イギリス国 オーエックス4 4シーエー オックスフォード, ザ オックスフォード サイエ  
ンス パーク, ロバート ロビンソン アベニュー, マグダレン センター, ステリックス  
リミテッド
- (72)発明者 ボッター, パリー ピクター ロイド  
イギリス国 オーエックス4 4シーエー オックスフォード, ザ オックスフォード サイエ  
ンス パーク, ロバート ロビンソン アベニュー, マグダレン センター, ステリックス  
リミテッド

審査官 吉住 和之

- (56)参考文献 米国特許第03159656 (U.S.A.)  
米国特許第03243432 (U.S.A.)  
Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994年, Vol.4, No.17, p.2129-2132  
Indian J. Chem., 2003年, Vol.42B, p.166-172  
Steroids, 1988年, Vol.51, Nos.5-6, p.471-497  
J. Med. Chem., 2000年, Vol.43, No.23, p.4465-4478  
Steroids, 2002年, Vol.67, p.371-377  
Chemical Abstracts, Abstract No. 99:187948, (Zhongguo Yaoli Xuebao, 1983, Vol.4, No.3  
, p.186-191)  
J. Med. Chem., 1969年, Vol.12, No.1, p.5-8  
TREMBLAY M R, JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY, 英国, PERGAMON PRESS PLC, 1998年, V  
66 N4, P179-191

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B名)  
CA/REGISTRY(STN)