

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-540612

(P2010-540612A)

(43) 公表日 平成22年12月24日 (2010. 12. 24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 J 71/00 (2006. 01)	C 0 7 J 71/00 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 P 11/06 (2006. 01)	A 6 1 P 11/06	4 C 0 9 1
A 6 1 P 11/00 (2006. 01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 37/08 (2006. 01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/02 (2006. 01)	A 6 1 P 11/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 274 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2010-527546 (P2010-527546)
 (86) (22) 出願日 平成20年10月2日 (2008. 10. 2)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年6月1日 (2010. 6. 1)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2008/050890
 (87) 国際公開番号 W02009/044200
 (87) 国際公開日 平成21年4月9日 (2009. 4. 9)
 (31) 優先権主張番号 60/977, 416
 (32) 優先日 平成19年10月4日 (2007. 10. 4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

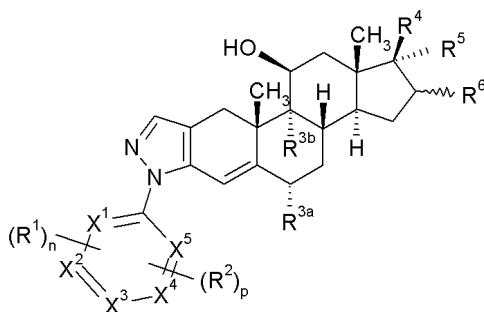
(71) 出願人 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 ASTRAZENECA AKTIEBO
 LAG
 スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
 ーデルテイエ
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100144923
 弁理士 中川 将之

最終頁に続く

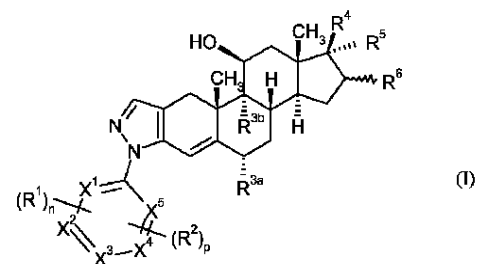
(54) 【発明の名称】 グルココルチコイド活性を有するステロイド [3, 2-C] ピラゾール化合物

(57) 【要約】

本発明は、式 (I)



(I)



(II)

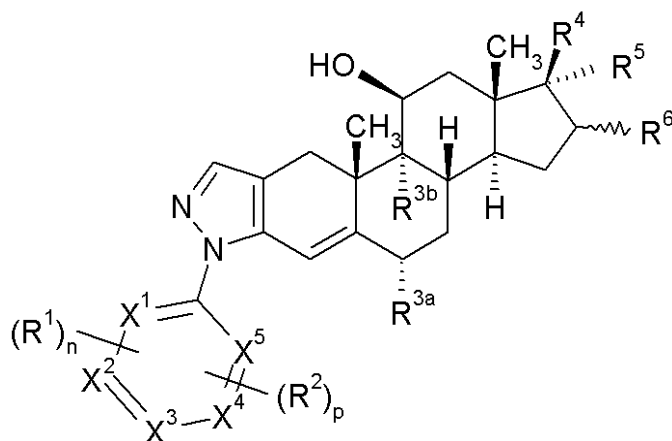
(式中、n、p、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 および R^6 は本明細書に定義されている通り)の化合物、それらの製造方法、それらを含有する医薬組成物、および治療におけるそれらの使用を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



(I)

10

[式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は各々独立に CH または窒素原子を表す。ただし、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 の 2 個だけが同時に窒素原子を表すことができ；

20

n および p は各々独立に 0 または 1 を表し；

R^1 はハロゲン原子またはメチルもしくはメトキシ基を表し；

R^2 はハロゲン原子、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)-S-CH_2CN$ 、 $-C(O)-S-CH_3$ 、 $-C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-SO_2CH_3$ 、 C_2-C_6 アルケニル基、またはハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、 $-OCH_2CH=CH_2$ もしくは $-NR^7R^8$ で所望により置換されていてもよいメチル基を表し；

R^{3a} は水素原子またはメチル基を表し、 R^{3b} は水素またはフッ素原子を表し；

R^4 は $-C(O)-S-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2Cl$ 、 $-C(O)-Y-CH(R^{11})-R^9$ または $-C(O)-CH(R^{11})-Y-R^9$ を表し；

R^5 はヒドロキシル、 $-OCH_2SCH_3$ 、 $-O-C(O)-R^{10}$ 、 $-O-C(O)-NH-R^{10}$ 、 $-O-C(O)-O-R^{10}$ または $-O-C(O)-S-R^{10}$ を表し；

30

R^6 は水素もしくはハロゲン原子またはメチル基を表し、かつ、 R^5 がヒドロキシル基以外である場合、 R^6 はさらにヒドロキシル基を表し；

R^7 および R^8 は各々独立に水素原子、または C_1-C_3 アルキルもしくは C_1-C_3 ヒドロキシアルキル基を表すか、あるいは

R^7 および R^8 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、 $S(O)_m$ および酸素から選択されるさらなる環ヘテロ原子を所望により含む 3～8 員飽和または部分飽和複素環式環(この複素環式環はヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_3 ヒドロキシアルキルから選択される少なくとも 1 つの置換基で所望により置換されていてもよい)を形成し；

40

m は 0、1 または 2 であり；

Y は酸素または硫黄原子または基 $>NH$ を表し；

R^9 は水素、ハロゲン、シアノ、 $-S-CN$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル、 C_1-C_6 アルキルカルボニル($-O-C(O)CH_3$ で所望により置換されていてもよい)、 C_1-C_6 アルキルカルボニルオキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルチオ、 $-C(O)-S-C_1-C_6$ アルキル、 $-C(=CH_2)-O-CH_2OCH_3$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニルまたは C_3-C_7 シクロアルキル(最後の 4 つの基はハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ヒドロキシメチル、 C_1-C_4 アルコキシおよび C_1-C_4 アルキルカルボニルオキシから独立に選択される 1 以上の置換基で所望により置換されていてもよい)を表し；

50

R^{10} は C_1-C_6 アルキル(ハロゲン、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルカルボニルオキシまたは C_3-C_7 シクロアルキルで所望により置換されていてもよい)または 3～10 員飽和もしくは不飽和炭素環式もしくは複素環式環系(この環系はハロゲン、カルボキシル、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、シアノ、メルカプト、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキルチオ、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル、 C_1-C_6 アルキルスルホニル、 C_1-C_6 アルキルカルボニル、 C_1-C_6 アルキルカルボニルオキシ、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル、アミノ($-NH_2$)、カルボキサミド($-CONH_2$)、(モノ) C_1-C_6 アルキルアミノ、(ジ) C_1-C_6 アルキルアミノおよびフェニルから選択される少なくとも 1 つの置換基で所望により置換されていてもよい)を表し；

R^{11} は水素原子またはメチル基を表し；かつ

各 R^{12} は独立に水素原子またはメチル基を表し；

ただし、 R^4 が $-C(O)CH_2OH$ 、 $-C(O)CH_2OC(O)C_2H_5$ または $-C(O)CH_2Cl$ を表し、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 が各々 CH を表し、 R^5 が $-O-C(O)-R^{10}$ (ここで、 R^{10} は C_1-C_6 アルキル表す)を表す場合、 R^1 および R^2 の少なくとも 1 つが存在する]

で示される化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 2】

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 が各々 CH を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

n が 1 であって、 R^1 がハロゲン原子を表す、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^{3a} が水素原子を表し、 R^{3b} が水素原子を表す、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^4 が $-C(O)-Y-CH(R^{11})-R^9$ または $-C(O)-CH(R^{11})-Y-R^9$ を表す、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

Y が酸素または硫黄原子を表す、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^9 が水素、ハロゲン、シアノ、 $-S-CN$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 C_1-C_2 アルコキシカルボニル、 C_1-C_2 アルキルカルボニル($-OC(O)CH_3$ で所望により置換されていてもよい)、 C_1-C_2 アルキルカルボニルオキシ、 C_1-C_2 アルコキシ、 C_1-C_2 アルキルチオ、 $-C(O)-S-C_1-C_2$ アルキル、 $-C(=CH_2)-O-CH_2OCH_3$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニルまたは C_3-C_6 シクロアルキル(最後の 4 つの基はハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ヒドロキシメチル、 C_1-C_4 アルコキシおよび C_1-C_4 アルキルカルボニルオキシから独立に選択される 1 以上の置換基で所望により置換されていてもよい)を表す、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^9 が水素、ハロゲン、シアノ、メチルおよびヒドロキシメチルを表す、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^5 がヒドロキシル、 $-OCH_2SCH_3$ 、 $-O-C(O)-R^{10}$ または $-O-C(O)-O-R^{10}$ を表す、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^{10} が 3～6 員飽和または不飽和炭素環式または複素環式環系(この環系はシアノ、 C_1-C_4 アルキルおよび C_1-C_4 アルコキシから選択される少なくとも 1 つの置換基

10

20

30

40

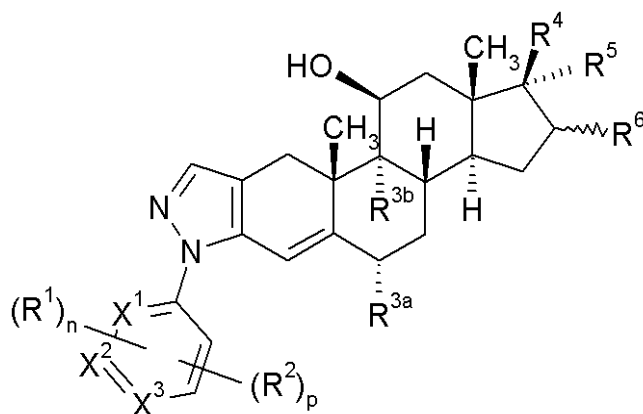
50

で所望により置換されていてもよい)を表す、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

式 (I a)

【化 2】



(I a)

[式中、

X^1 、 X^2 および X^3 は各々 CH を表すか、あるいはまた、 X^1 、 X^2 および X^3 の 1 つがさらに窒素原子を表し；

n および p は各々独立に 0 または 1 を表し；

R^1 はハロゲン原子またはメチルもしくはメトキシ基を表し；

R^2 は $-CO_2CH_3$ 、ハロゲン原子、またはヒドロキシルもしくは $-NR^7R^8$ 基で所望により置換されていてもよいメチル基を表し；

R^{3a} は水素原子を表し、 R^{3b} は水素またはフッ素原子を表し；

R^4 は $-C(O)CH_2OH$ または $-C(O)-Y-CH_2R^9$ を表し；

R^5 は基 $-O-C(O)-R^{10}$ 、 $-O-C(O)-NH-R^{10}$ 、 $-O-C(O)-O-R^{10}$ または $-O-C(O)-S-R^{10}$ を表し；

R^6 は水素もしくはハロゲン原子またはヒドロキシルもしくはメチル基を表し；

R^7 および R^8 は各々独立に水素原子、または C_1-C_3 アルキルもしくは C_1-C_3 ヒドロキシアルキル基を表すか、あるいは

R^7 および R^8 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、 $S(O)_m$ および酸素から選択されるさらなる環ヘテロ原子を所望により含む 3～8 員飽和または部分飽和複素環式環(この複素環式環はヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_3 ヒドロキシアルキルから選択される少なくとも 1 つの置換基で所望により置換されていてもよい)；

m は 0、1 または 2 であり；

Y は酸素または硫黄原子または基 $>NH$ を表し；

R^9 は水素もしくはハロゲン原子またはメチルもしくはシアノ基を表し；かつ

R^{10} は、ハロゲン、カルボキシル、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、シアノ、メルカプト、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキルチオ、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル、 C_1-C_6 アルキルスルホニル、 C_1-C_6 アルキルカルボニル、 C_1-C_6 アルキルカルボニルオキシ、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル、アミノ、カルボキサミド、(モノ) C_1-C_6 アルキルアミノ、(ジ) C_1-C_6 アルキルアミノおよびフェニルから選択される少なくとも 1 つの置換基で所望により置換されていてもよい 5～10 員飽和または不飽和炭素環式または複素環式環系を表す]の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロ

フェニル)－11－ヒドロキシ－10a,12a－ジメチル－1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール－1－イル；

4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)－1－{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a,12a－ジメチル－1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール－1－イル；

4－メチル－1,3－チアゾール－5－カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)－1－[(エチルチオ)カルボニル]－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a,12a－ジメチル－1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール－1－イル；

4－メチル－1,2,3－チアジアゾール－5－カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)－1－{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a,12a－ジメチル－1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール－1－イル；

4－メチル－1,2,3－チアジアゾール－5－カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)－1－[(エチルチオ)カルボニル]－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a,12a－ジメチル－1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール－1－イル；

4－メチル－1,2,3－チアジアゾール－5－カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)－1－{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a,12a－ジメチル－1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール－1－イル；

2－フロ酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)－1－{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a,12a－ジメチル－1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール－1－イル；

2－フロ酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)－1－{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a,12a－ジメチル－1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール－1－イル；

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a,12a－ジメチル－1－{[(4－メチル－1,3－チアゾール－5－イル)カルボニル]オキシ}－1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール－1－カルボン酸シアノメチル；

プロピオン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)－1－{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a,12a－ジメチル－1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール－1－イル；

プロパン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－1－{[(2－メトキシ－2－オキソエチル)チオ]カルボニル}－10a,12a－ジメチル－1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール－1－イル；

10

20

30

40

50

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(1－シアノエチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(2－アミノ－2－オキソエチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

10

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－1－{[(メトキシメチル)チオ]カルボニル}－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－1－{[(2－ヒドロキシエチル)チオ]カルボニル}－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

20

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(2－シアノエチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1－{[(2－オキソプロピル)チオ]カルボニル}－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

30

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－1－{[(4－ヒドロキシブト－2－イン－1－イル)チオ]カルボニル}－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

40

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1－[(プロプ－2－イン－1－イルチオ)カルボニル]－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1－[(メチルチオ)カルボニル]－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－1－({[2－(ジ

50

メチルアミノ)-2-オキソエチル]チオ}カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-1
1-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a
, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]イン
ダゾール-1-イル;

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フル
オロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-[(プロプ-2-エン
-1-イルチオ)カルボニル]-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11,
12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール
-1-イル;

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フル
オロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-[(3-ヒドロキシプロピル)チオ]カルボニル
}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11,
12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-
1-イル;

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-[(シクロ
プロピルメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-
10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12,
12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1
-イル;

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-[(2-フルオロエチ
ル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12
a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-
テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イルプロパ
ン酸;

フルオロ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-[(シア
ノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10
a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12
a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル
;

フルオロ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-[(フル
オロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1
0a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12,
12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル
;

(アセチルオキシ)酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-
{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-
10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11,
12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-
1-イル;

メトキシ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-[(シア
ノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10
a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12
a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル
;

メトキシ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フル
オロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-[(4-ヒドロキシブト-2-イン-1-イル
)チオ]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10,
10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-
f]インダゾール-1-イル;

メトキシ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フ

10

20

30

40

50

ルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－1－{[(2－ヒドロキシ－エチル)チオ]カルボニル}
 }－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11,
 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－
 1－イル；

メトキシ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－7－(4－フル
 オロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－1－{[(2－オキソプ
 ロピル)チオ]カルボニル}－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 1
 2, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1
 －イル；

メトキシ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－1－{[(フル
 オロメチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロ－フェニル)－11－ヒドロキシ－1
 0a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12,
 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

10

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－
 1－{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロ－フェニル)－11－ヒドロ
 キシ－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 1
 1, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール
 －1－イル；

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－
 7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－1－{[(2－ヒドロキシ－エチル)チオ]
 }カルボニル}－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a,
 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]イ
 ンダゾール－1－イル；

20

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－
 7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－1－{[(4－ヒドロキシブト－2－イ
 ン－1－イル)チオ]カルボニル}－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5
 , 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフ
 ト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－
 1－{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロ－フェニル)－11－ヒド
 ロキシ－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b,
 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾー
 ル－1－イル；

30

1, 3－チアゾール－2－カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 1
 2aS)－1－{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－11
 －ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a,
 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]
 インダゾール－1－イル；

1, 3－チアゾール－2－カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 1
 2aS)－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－1－{[(2－ヒドロキシ－エ
 チル)チオ]カルボニル}－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10
 , 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2
 －f]インダゾール－1－イル；

40

1, 3－チアゾール－2－カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 1
 2aS)－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－1－{[(4－ヒドロキシブ
 ト－2－イン－1－イル)チオ]カルボニル}－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a,
 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[
 5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

1, 3－チアゾール－2－カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 1

50

2 a S) - 1 - {[(フルオロメチル) チオ] カルボニル} - 7 - (4 - フルオロ - フェニル) -
1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0
a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]
インダゾール - 1 - イル;

1, 3 - オキサゾール - 4 - カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S,
1 2 a S) - 1 - {[(シアノメチル) チオ] カルボニル} - 7 - (4 - フルオロ - フェニル) -
1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0
a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]
インダゾール - 1 - イル;

1, 3 - オキサゾール - 4 - カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 10
1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 - {[(2 - ヒドロキシ
エチル) チオ] カルボニル} - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1
0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1,
2 - f]インダゾール - 1 - イル;

1, 3 - オキサゾール - 4 - カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S,
1 2 a S) - 1 - {[(フルオロメチル) チオ] カルボニル} - 7 - (4 - フルオロ - フェニル)
- 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1
0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 -
f]インダゾール - 1 - イル;

1, 3 - オキサゾール - 4 - カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 20
1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル
- 1 - {[(2 - オキソプロピル) チオ] カルボニル} - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0,
1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1,
2 - f]インダゾール - 1 - イル;

1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0
a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - {[(シアノメチル) チオ] カルボニル} - 7 - (4 -
フルオロ - フェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3
b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5
, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル;

1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 30
a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - {[(フルオロメチル) チオ] カルボニル} - 7 - (4
- フルオロ - フェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a,
3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[
5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル;

1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0
a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1
- {[(2 - ヒドロキシエチル) チオ] カルボニル} - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3,
3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペ
ンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル;

フラン - 3 - カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 40
- {[(シアノメチル) チオ] カルボニル} - 7 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 1 - ヒドロキ
シ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1
, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール
- 1 - イル;

フラン - 3 - カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1
- {[(フルオロメチル) チオ] カルボニル} - 7 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 1 - ヒドロ
キシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1
1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール
- 1 - イル;

フラン - 3 - カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 50

-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシーエチル)チオ]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

2-メチルフラン-3-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

2-メチルフラン-3-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

2-メチルフラン-3-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシーエチル)チオ]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

3-メチルフラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

3-メチルフラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

3-メチルフラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシーエチル)チオ]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

イソキサゾール-5-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

イソキサゾール-5-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

イソキサゾール-5-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシーエチル)チオ]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

3-メトキシプロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1

10

20

30

40

50

—{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}—7—(4—フルオロフェニル)—11—ヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカヒドロ—シクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—イル;

3—メトキシプロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)—1—{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}—7—(4—フルオロフェニル)—11—ヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカヒドロ—シクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—イル;

フラン—2—カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)—7—(4—フルオロフェニル)—11—ヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1—[(メチルチオ)カルボニル]—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカヒドロ—シクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—イル; 10

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)—7—(4—フルオロフェニル)—1—[(フラン—2—イルカルボニル)オキシ]—11—ヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—カルボン酸シアノメチル;

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)—7—(4—フルオロフェニル)—1—[(フラン—2—イル—カルボニル)オキシ]—11—ヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—カルボン酸メチル; 20

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)—1—[(エトキシカルボニル)オキシ]—7—(4—フルオロフェニル)—11—ヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—カルボチオ酸S—(シアノメチル);

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)—7—(4—フルオロフェニル)—11—ヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1—{[(1—メチルエトキシ)カルボニル]オキシ}—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—カルボチオ酸S—(シアノメチル); 30

フラン—2—カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)—7—(4—フルオロフェニル)—11—ヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1—(メチルカルバモイル)—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカヒドロ—シクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—イル;

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)—7—(4—フルオロフェニル)—1, 11—ジヒドロキシ—N, 10a, 12a—トリメチル—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—カルボキサミド; 40

フラン—2—カルボン酸(1R, 3aS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)—7—(3—ブromoフェニル)—1—{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}—11—ヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカ—ヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—イル;

フラン—2—カルボン酸(1R, 10aR, 11S, 12aS)—7—(3—エテニルフェニル)—1—{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}—11—ヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデ 50

- カヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル；
 フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 -{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-[4-フルオロ-3-(メトキシメチル)フェ
 ニル]-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,1
 0,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,
 2-f]インダゾール-1-イル；
 フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-
 -[4-フルオロ-3-(メトキシメチル)フェニル]-1-{[(フルオロメチル)チオ]カル
 ボニル}-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,
 10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[10
 1,2-f]インダゾール-1-イル；
 フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 -{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-[4-フルオロ-3-(フルオロメチル)フェ
 ニル]-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,1
 0,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,
 2-f]インダゾール-1-イル；
 フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-
 -[4-フルオロ-3-(フルオロメチル)フェニル]-1-{[(フルオロメチル)チオ]カル
 ボニル}-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,
 10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[20
 1,2-f]インダゾール-1-イル；
 フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 -{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-{4-フルオロ-3-[(プロプ-2-エン-
 1-イルオキシ)メチル]フェニル}-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,
 2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシ
 クロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル；
 フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-
 -{4-フルオロ-3-[(プロプ-2-エン-1-イルオキシ)メチル]フェニル}-11-
 ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-(メチルカルバモイル)-1,2,3,3a,3
 b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5 30
 ,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル；
 (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-フルオロ-3-(
 ヒドロキシメチル)フェニル]-1-[(フラン-2-イルカルボニル)オキシ]-11-ヒド
 ロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,
 11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾー
 ル-1-カルボン酸シアノメチル；
 フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 -{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フ
 ェニル]-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,
 10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[40
 1,2-f]インダゾール-1-イル；
 フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-
 -[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-{[(フルオロメチル)チオ]カ
 ルボニル}-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,
 7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフ
 ト[1,2-f]インダゾール-1-イル；
 フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-
 -(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-({[(メ
 チルスルファニル)メチル]スルファニル}カルボニル)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,1
 0,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1, 50

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-{[(チオシアナトメチル)スルファニル]カルボニル}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル；

10

20

30

40

50

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(3-ヒドロキシプロピル)スルファニル]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-

f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(メトキシメチル)スルファニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-({[(アセチルオキシ)メチル]スルファニル}カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

10

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-({[2-(アセチルオキシ)エチル]スルファニル}カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシプロピル)スルファニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

20

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-{[(メトキシメチル)スルファニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

30

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-7-[3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

40

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(2, 4-ジフルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(3, 5-ジフルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

50

ル-1-イル；

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-
-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(3,4-ジフルオロフェニル)-11-ヒド
ロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b,
11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル；

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-1, 11-ジヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7,
10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボン酸エチル；

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-[(フラン-2-イルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-7-ピリジン-2-
イル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデ
カヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボン酸シアノメ
チル；

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-
-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジ
メチル-7-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10,
10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-
f]インダゾール-1-イル；

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-
-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-
-{[(ジメチルカルバモイル)スルファニル]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10,
10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-
f]インダゾール-1-イル；

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-
-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-11-ヒドロキシ-7-[3-(メトキシカルボニル)フェニル]-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10,
10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル；

酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-
-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,
12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル；

酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-
-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,
12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル；

2-メチルプロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-
-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒド
ロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b,
11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル；

3-メチルブタン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-
-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒド
ロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル；

シクロブタンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1

10

20

30

40

50

—{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}—7—(4—フルオロフェニル)—11—ヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—イル;

シクロペンチル酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)—1—{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}—7—(4—フルオロフェニル)—11—ヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—イル;

チオフェン—2—カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)—1—{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}—7—(4—フルオロフェニル)—11—ヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—イル; 10

5—メチルイソキサゾール—3—カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)—1—{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}—7—(4—フルオロフェニル)—11—ヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—イル;

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)—7—(4—フルオロフェニル)—1, 11—ジヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—カルボン酸(メチルスルファニル)メチル; 20

酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)—7—(4—フルオロフェニル)—11—ヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1—{[(メチルスルファニル)メチル]スルファニル}カルボニル)—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—イル;

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)—1—(アセチルオキシ)—7—(4—フルオロフェニル)—11—ヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—カルボン酸(メチルスルファニル)メチル; 30

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)—7—(4—フルオロフェニル)—11—ヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1—[(メチルスルファニル)メトキシ]—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—カルボン酸(メチルスルファニル)メチル;

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)—1—(アセチルオキシ)—7—(4—フルオロフェニル)—11—ヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—カルボン酸2—(エチルスルファニル)—2—オキソエチル; 40

酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)—7—(4—フルオロフェニル)—11—ヒドロキシ—1—(ヒドロキシアセチル)—10a, 12a—ジメチル—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2—f]インダゾール—1—イル;

酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)—1—[(アセチルスルファニル)アセチル]—7—(4—フルオロフェニル)—11—ヒドロキシ—10a, 12a—ジメチル—1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a—テト 50

ラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;
酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)アセチル]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;
(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)メトキシ]1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオ酸S-(フルオロメチル);
テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;
テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;
(2R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;
テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;
酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-(チオシアナトアセチル)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;
酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(エチルスルファニル)アセチル]-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;
2-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;
酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-(クロロアセチル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;
酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-[(メチルジスルファニル)アセチル]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テト

10

20

30

40

50

ラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

1-メトキシシクロプロパンカルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

(2R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

メトキシ酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R,2R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-2,10a,12a-トリメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(シクロプロピルカルボニル)オキシ]-7-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸シアノメチル;

1-シアノシクロプロパンカルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2

10

20

30

40

50

－f]インダゾール－1－イル；

テトラヒドロフラン－3－カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－1－{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

テトラヒドロフラン－3－カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－1－{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－1－{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}－11－ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－7－ピリジン－2－イル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－7－(5－クロロピリジン－2－イル)－1－{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}－11－ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－1－[(シクロプロピルカルボニル)オキシ]－11－ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－7－ピリジン－2－イル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－カルボン酸シアノメチル；

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－1－{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}－7－(6－フルオロピリジン－3－イル)－11－ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－7－(6－フルオロピリジン－3－イル)－11－ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－1－[(メチルスルファニル)カルボニル]－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－7－(6－フルオロピリジン－3－イル)－11－ヒドロキシ－1－{[(メトキシメチル)スルファニル]カルボニル}－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－7－(6－フルオロピリジン－3－イル)－11－ヒドロキシ－1－{[(2－ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル}－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

メトキシ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－1－{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}－7－(6－フルオロピリジン－3－イル)－11－ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]イン

10

20

30

40

50

ダゾール-1-イル；

メトキシ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)カルボニル]-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル；

メトキシ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-{[(メトキシメチル)スルファニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]イン
10

メトキシ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル；

1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナ
20

1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)カルボニル]-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル；

1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル；
30

1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-{[(メトキシメチル)スルファニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル；

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1, 11-ジヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボチオ酸S-(シアノメチル)；
40

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1, 11-ジヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボチオ酸S-メチル；

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル；

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7
50

ー(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)カルボニル]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-ー(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-ー{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-ー(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

メトキシ酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-ー{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-ー(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-ー{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-ー(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-ー(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)カルボニル]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-ー{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-ー(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-ー{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-ー(3-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-ー{4-フルオロ-3-[(メチルスルファニル)カルボニル]フェニル}-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)カルボニル]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-ー{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-ー(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,

10

20

30

40

50

1 1 S, 1 2 a S) - 1 - {[(フルオロメチル) チオ] カルボニル} - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル;

1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 - {[(2 - ヒドロキシエチル) チオ] カルボニル} - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル;

シクロプロパンカルボン酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 1 - {[(フルオロメチル) チオ] カルボニル} - 7 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル; 10

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1, 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ酸 S - (フルオロメチル);

1, 3 - オキサゾール - 4 - カルボン酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - {[(フルオロメチル) チオ] カルボニル} - 7 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル; 20

酢酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 - {[(メトキシメチル) チオ] カルボニル} - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル;

酢酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 - {[(2 - ヒドロキシエチル) チオ] カルボニル} - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル; 30

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - [(シクロプロピルカルボニル) オキシ] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 7 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボン酸シアノメチル;

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - [(シクロプロピルカルボニル) オキシ] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 7 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボン酸シアノメチル; 40

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - [(シクロプロピルカルボニル) オキシ] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 7 - ピリダジン - 4 - イル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボン酸シアノメチル;

(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - {[(シアノメチル) スルファニル] カルボニル} - 7 - (6 - フルオ 50

ロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

(2R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

(2R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-1-{(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(6-フル
10
オロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

(2R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)カルボニル]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-1-{(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a,12a-
20
ジメチル-7-ピラジン-2-イル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-11-ヒドロキシ-1-1-{(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-7-ピラジン-2-イル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-1-{(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フル
30
オロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-1-{(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フル
オロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-1-{(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(4-フル
40
オロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-1-{(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(4-フル
オロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-1-{(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(4-フル
50
オロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

ロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

シクロプロパンカルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}－1 0 b－フルオロ－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

メトキシ酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}－1 0 b－フルオロ－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

メトキシ酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}－1 0 b－フルオロ－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}－1 0 b－フルオロ－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}－1 0 b－フルオロ－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}－1 0 b－フルオロ－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}－1 0 b－フルオロ－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}－1 0 b－フルオロ－7－(6－フルオロピリジン－3－イル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}－1 0 b－フルオロ－7－(6－フルオロピリジン－3－イル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

メトキシ酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}－1 0 b－フルオロ－7－(6－フルオロピリジン－

10

20

30

40

50

3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

メトキシ酢酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

10

シクロプロパンカルボン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

20

1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

30

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-5,10a,12a-トリメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

40

プロパン酸(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-5,10a,12a-トリメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

メトキシ酢酸(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロ

50

キシ-5,10a,12a-トリメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

メトキシ酢酸(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-5,10a,12a-トリメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-5,10a,12a-トリメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-5,10a,12a-トリメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-5,10a,12a-トリメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;または

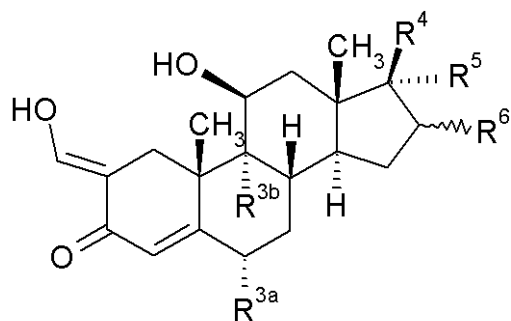
フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-5,10a,12a-トリメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

である請求項1に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項13】

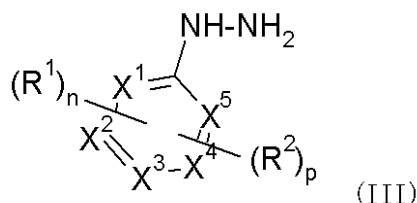
請求項1で定義された式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩の製造方法であって、式(II)

【化3】



(式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 および R^6 は式(I)において定義した通りである)の化合物を式(III)

【化 4】



(式中、 n 、 p 、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は式(I)において定義した通りである)

の化合物またはその酸付加塩と反応させること、所望により、その後、以下の方法：

- ・ 式(I)の化合物を式(I)の別の化合物へ変換すること
- ・ 保護基を除去すること
- ・ 薬学上許容される塩を形成すること

の1以上を行うことを含む、方法。

【請求項14】

請求項1～12のいずれか一項で定義された式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩を薬学上許容されるアジュバント、希釈剤または担体とともに含む、医薬組成物。

【請求項15】

喘息、慢性閉塞性肺疾患またはアレルギー性鼻炎の処置に用いるための、請求項1～12のいずれか一項で定義された式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項16】

喘息、慢性閉塞性肺疾患またはアレルギー性鼻炎の処置に用いるための薬剤の製造における請求項1～12のいずれか一項で定義された式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、グルココルチコステロイド受容体アゴニスト活性を有する化合物、それらの製造のための方法、それらを含む医薬組成物および特に炎症およびアレルギー症状の処置のためのそれらの治療的使用に関する。

【背景技術】

【0002】

抗炎症特性を有するグルココルチコステロイド(GC)が知られており、炎症性関節炎(例えば、関節リウマチ、強直性脊椎炎および乾癬性関節症)、全身性紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus)などのその他のリウマチ性疾患、硬皮症、血管炎(vasculitides)(側頭動脈炎および結節性多発性動脈炎を含む)、炎症性腸疾患(クローン病および潰瘍性大腸炎など)、肺疾患(喘息および慢性閉塞性気道疾患など)などの疾患、ならびにリウマチ性多発性筋痛などの他の多くの症状の処置のために広く用いられている。GCはまた、それらの免疫抑制特性のために移植拒絶の予防および治療において極めて広く用いられている。最後に、GCは、それらの抗腫瘍効果のためにいくつかの悪性腫瘍において用いられている。

【0003】

GCは、核受容体スーパーファミリーのメンバーである特異的グルココルチコイド受容体(GR)を介して作用する。リガンド結合は受容体の二量体形成、DNA結合および転写の活性化を促進する。このGC作用機序はin vitroで十分に定義され、in vivoにおいて視床下部－下垂体－副腎軸、糖新生ならびにミトジェン活性化タンパク質キナーゼホスファターゼ1(MKP-1)および分泌型白血球プロテアーゼインヒビター(SLPI)などの抗炎症性遺伝子の転写の調節に重要である。また、リガンド結合受容体は、炎症性反応に極めて関連があるAP-1およびNFκBなどの転写因子の活性を妨げることによ

10

20

30

40

50

て二量体形成依存的に遺伝子転写を抑制することができる。

【0004】

リガンド結合後、GRは細胞の細胞質から核へ移動し、標的遺伝子の調節領域のグルココルチコイド応答エレメントと結合する。活性化されたGRは次に、グルココルチコイド受容体相互作用タンパク質1 (GRIP-1) およびステロイド受容体コアクチベーター1 (SRC1) を含む補因子を動員する。これらの補助タンパク質は受容体と結合し、標的遺伝子の転写を駆動するためにGRを基本転写機構に結合させる。

【0005】

転写に対するグルココルチコイド効果は、活性化GRの標的DNAへの直接結合、ホモ二量体形成およびコアクチベーターの動員によって媒介され得るだけでなく(「トランス活性化」として知られる)、GRがAP-1およびNFkBを含む他の転写因子機能と干渉することにより、また、これらの他の転写因子と複合体を形成し、それらがそれらの標的遺伝子と結合しないようにして、通常AP-1またはNFkBによりアップレギュレートされる遺伝子の抑制をもたらすことにより(「トランス抑制」として知られる)媒介され得る。これらの2つの受容体活性様式は相容れず、NFkB活性に対する負の効果はトランス活性化の不在下で保持され得る。トランス抑制は治療上望ましいGRの抗炎症活性の媒介を大きく担っているものと思われる。興味深いことに、AP-1またはNFkB(0.04 nM)の阻害に関するIC₅₀は標的遺伝子の活性化に関するEC₅₀値(5 nM)よりも低く、炎症性疾患を有する患者を処置するにはさらに高用量のGCが必要とされる場合が多い。1つの説明としては、炎症部位において発現されたサイトカインは例えばAP-1またはNFkBを活性化することによって相対的なグルココルチコイド耐性を誘導し得るということである。これはNFkBの活性化による多くの炎症性サイトカインシグナルとして重要であり、GCの主要な抗炎症性作用はNFkB作用に対抗することによって媒介されると考えられる。

【0006】

公開日本国特許出願第60067495号は、抗炎症薬としてのある種のプレグネノピラゾール類(pregnenopyrazoles)を記載している。

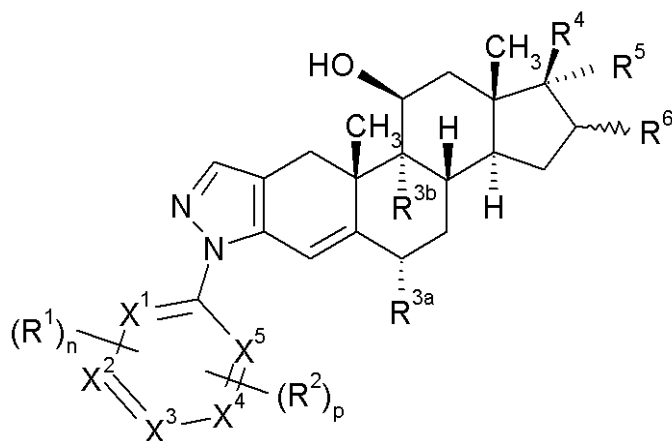
【発明の概要】

【0007】

本発明により、1日1回投与の可能性を持つ長時間作用を有する新たな一連のグルココルチコステロイドが見出された。

【0008】

よって、本発明によれば、式
【化1】



(I)

[式中、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵は各々独立にCHまたは窒素原子を表す。ただし、X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵の2個だけが同時に窒素原子を表すことができ；

n および p は各々独立に 0 または 1 を表し；

R¹ はハロゲン原子またはメチルもしくはメトキシ基を表し；

R² はハロゲン原子、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ -ヘテロシクリル、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 C_2-C_6 アルケニル基、またはハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、 $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ もしくは $-\text{NR}^7\text{R}^8$ で所望により置換されていてもよいメチル基を表し；

R^{3a} は水素原子またはメチル基を表し、R^{3b} は水素またはフッ素原子を表し；

R⁴ は $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{Y}-\text{CH}(\text{R}^{11})-\text{R}^9$ または $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{R}^{11})-\text{Y}-\text{R}^9$ を表し；

R⁵ はヒドロキシル、 $-\text{OCH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{10}$ または $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{R}^{10}$ を表し；

R⁶ は水素もしくはハロゲン原子またはメチル基を表し、かつ、R⁵ がヒドロキシル基以外である場合、R⁶ はさらにヒドロキシル基を表し；

R⁷ および R⁸ は各々独立に水素原子、または C_1-C_3 アルキルもしくは C_1-C_3 ヒドロキシアルキル基を表すか、あるいは

R⁷ および R⁸ はそれらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、 $\text{S}(\text{O})_m$ および酸素から選択されるさらなる環ヘテロ原子を所望により含む 3～8 員飽和または部分飽和複素環式環(この複素環式環はヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_3 ヒドロキシアルキルから選択される少なくとも 1 つの置換基で所望により置換されていてもよい)を形成し；

m は 0、1 または 2 であり；

Y は酸素または硫黄原子または基 $>\text{NH}$ を表し；

R⁹ は水素、ハロゲン、シアノ、 $-\text{S}-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル、 C_1-C_6 アルキルカルボニル($-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ で所望により置換されていてもよい)、 C_1-C_6 アルキルカルボニルオキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルチオ、 $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{O}-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニルまたは C_3-C_7 シクロアルキル(最後の 4 つの基はハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ヒドロキシメチル、 C_1-C_4 アルコキシおよび C_1-C_4 アルキルカルボニルオキシから独立に選択される 1 以上の置換基で所望により置換されていてもよい)を表し；

R¹⁰ は C_1-C_6 アルキル(ハロゲン、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルカルボニルオキシまたは C_3-C_7 シクロアルキルで所望により置換されていてもよい)または 3～10 員飽和もしくは不飽和炭素環式もしくは複素環式環系(この環系はハロゲン、カルボキシル、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、シアノ、メルカプト、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキルチオ、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル、 C_1-C_6 アルキルスルホニル、 C_1-C_6 アルキルカルボニル、 C_1-C_6 アルキルカルボニルオキシ、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル、アミノ($-\text{NH}_2$)、カルボキサミド($-\text{CONH}_2$)、(モノ) C_1-C_6 アルキルアミノ、(ジ) C_1-C_6 アルキルアミノおよびフェニルから選択される少なくとも 1 つの置換基で所望により置換されていてもよい)を表し；

R¹¹ は水素原子またはメチル基を表し；かつ

各 R¹² は独立に水素原子またはメチル基を表し；

ただし、R⁴ が $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$ または $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$ を表し、X¹、X²、X³、X⁴ および X⁵ が各々 CH を表し、R⁵ が $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ (ここで、R¹⁰ は C_1-C_6 アルキルを表す)を表す場合、R¹ および R² の少なくとも 1 つが存在する]

で示される化合物またはその薬学上許容される塩が提供される。

【0009】

本発明の一局面において、式

10

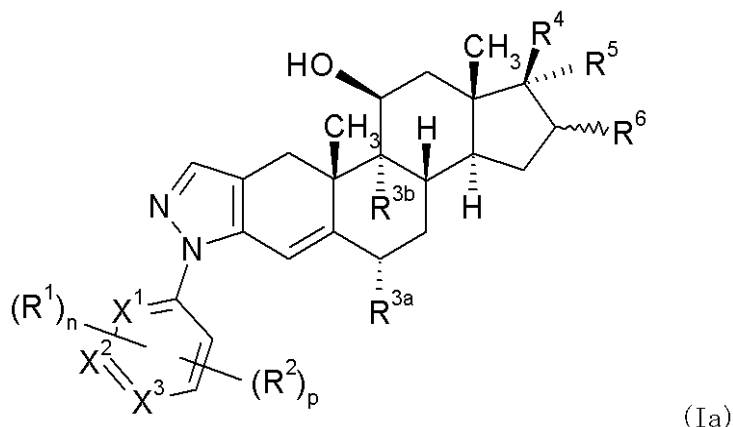
20

30

40

50

【化 2】



10

[式中、

X^1 、 X^2 および X^3 は各々 CH を表すか、あるいはまた、 X^1 、 X^2 および X^3 の 1 つがさらに窒素原子を表し；

n および p は各々独立に 0 または 1 を表し；

R^1 はハロゲン原子またはメチルもしくはメトキシ基を表し；

R^2 は $-CO_2CH_3$ 、ハロゲン原子、またはヒドロキシルもしくは $-NR^7R^8$ 基で所望により置換されていてもよいメチル基を表し；

20

R^{3a} は水素原子を表し、 R^{3b} は水素またはフッ素原子を表し；

R^4 は $-C(O)CH_2OH$ または $-C(O)-Y-CH_2R^9$ を表し；

R^5 は基 $-O-C(O)-R^{10}$ 、 $-O-C(O)-NH-R^{10}$ 、 $-O-C(O)-O-R^{10}$ または $-O-C(O)-S-R^{10}$ を表し；

R^6 は水素もしくはハロゲン原子またはヒドロキシルもしくはメチル基を表し；

R^7 および R^8 は各々独立に水素原子、または C_1-C_3 アルキルもしくは C_1-C_3 ヒドロキシアルキル基を表すか、あるいは

R^7 および R^8 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、 $S(O)_m$ および酸素から選択されるさらなる環ヘテロ原子を所望により含む 3～8 員飽和または部分飽和複素環式環(この複素環式環はヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_3 ヒドロキシアルキルから選択される少なくとも 1 つの置換基で所望により置換されていてもよい)；

30

m は 0、1 または 2 であり；

Y は酸素または硫黄原子または基 $>NH$ を表し；

R^9 は水素もしくはハロゲン原子またはメチルもしくはシアノ基を表し；かつ

R^{10} は、ハロゲン、カルボキシル、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、シアノ、メルカプト、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキルチオ、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル、 C_1-C_6 アルキルスルホニル、 C_1-C_6 アルキルカルボニル、 C_1-C_6 アルキルカルボニルオキシ、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル、アミノ($-NH_2$)、カルボキサミド($-CONH_2$)、(モノ) C_1-C_6 アルキルアミノ、(ジ) C_1-C_6 アルキルアミノおよびフェニルから選択される少なくとも 1 つの置換基で所望により置換されていてもよい 5～10 員飽和または不飽和炭素環式または複素環式環系を表す]

40

の化合物またはその薬学上許容される塩が提供される。

【0010】

本明細書において、特に断りがない限り、アルキル、アルケニルもしくはアルキニル置換基または置換基中のアルキル、アルケニルもしくはアルキニル部分は直鎖であっても分枝型であってもよい。 C_1-C_6 アルキル基／部分の例としては、メチル、エチル、プロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル

50

、2-メチル-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルおよび*n*-ヘキシルが挙げられる。 C_2-C_6 アルケニル基／部分の例としては、エテニル、プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、1-ヘキセニル、1,3-ブタジエニル、1,3-ペンタジエニル、1,4-ペンタジエニルおよび1-ヘキサジエニルが挙げられる。 C_2-C_6 アルキニル基／部分の例としては、エチニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニルおよび1-ヘキシニルが挙げられる。同様に、アルキレン基／部分は直鎖であっても分枝型であってもよい。 C_1-C_6 アルキレン基／部分の例としては、メチレン、エチレン、*n*-プロピレン、*n*-ブチレン、*n*-ペンチレン、*n*-ヘキシレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-、2-または3-メチルプロピレンおよび1-、2-または3-エチルプロピレンが挙げられる。 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 ハロアルコキシ置換基／部分は少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1個、2個、3個、4個または5個のハロゲン原子を含み、その例としてはトリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはペンタフルオロエチルが挙げられる。 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル置換基／部分は少なくとも1つのヒドロキシル基、例えば、1個、2個、3個または4個のヒドロキシル基を含み、その例としては $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ および $-CH(CH_2OH)_2$ が挙げられる。ジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基／部分のアルキル基は互いに同じであっても異なってもよい。 R^{10} の定義において、飽和または不飽和3~10員炭素環式または複素環式環系は脂肪族または芳香族特性を有してよい。不飽和環系は部分的または完全不飽和である。 R^2 が $-C(O)-$ ヘテロシクリルを表す場合、この「ヘテロシクリル」とは、飽和複素環式環、例えば、3~10個の環原子(その4個までが酸素、窒素および硫黄から選択される)を含む環を示す。ヘテロシクリル部分の特定の例としては、モルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルおよびピペラジニルが挙げられる。疑念を避けるため、式(I)中の複素環式基／部分の定義は不安定構造またはいずれのO-O、O-SもしくはS-S結合も含まないものとし、存在する場合、置換基はいずれの好適な環原子とも結合させることができると理解すべきである。

10

20

30

【0011】

式(I)中の化学部分または基が所望により置換されていてもよいと記載されている場合には、その部分または基は置換されていなくても、1以上の特定の置換基により置換されていてもよいと考えられる。置換基の数および性質は、空間配置的に望ましくない組合せを避けて選択されると考えられる。

【0012】

式(I)において、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は各々CHを表す(そうしてフェニル環を形成する)か、あるいはまた、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 の1つまたは2つはさらに窒素原子を表す(例えば、ピリジル、ピラジニルまたはピリダジニル環を形成する)。

40

【0013】

本発明の一態様では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は各々CHを表す。

別の態様では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 の1つが窒素原子を表し、他のものがCHを表す。

【0014】

さらなる態様では、 X^2 および X^3 が各々窒素原子を表し、 X^1 、 X^4 および X^5 が各々CHを表すか、または X^3 および X^4 が各々窒素原子を表し、 X^1 、 X^2 および X^5 が各々CHを表すか、または X^1 および X^4 が各々窒素原子を表すか、 X^2 、 X^3 および X^5 が各々CHを表すか、または X^2 および X^5 が各々窒素原子を表し、 X^1 、 X^3 および

50

X^4 が各々 CH を表すかのいずれかである。

【0015】

本発明の一態様では、 n は 1 であり、 p は 0 または 1 である。

よって、一局面では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は各々 CH を表し、 n は 1 であり、 p は 0 である。

別の局面では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は各々 CH を表し、 n は 1 であり、 p は 1 である。

【0016】

さらに別の局面では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は各々独立に CH または窒素原子を表し(ただし、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 の少なくとも 1 つ、2 個以下が同時に窒素原子を表す)、 n は 0 であり、 p は 0 である。

10

【0017】

さらに別の局面では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は各々独立に CH または窒素原子を表し(ただし、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 の 1 つだけが窒素原子を表す)、 n は 1 であり、 p は 0 である。

【0018】

R^1 はハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)またはメチルもしくはメトキシ基を表す。

【0019】

本発明の一態様では、 R^1 はフッ素、塩素または臭素原子、特にフッ素原子を表す。

20

別の態様では、 R^1 はメチル基を表す。

さらなる態様では、 n が 1 であって、 X^3 が CH を表す場合、 X^3 は R^1 で置換されている。

【0020】

R^2 はハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素)、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)-S-CH_2CN$ 、 $-C(O)-S-CH_3$ 、 $-C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-SO_2CH_3$ 、 C_2-C_6 もしくは C_2-C_4 アルケニル(例えば、エテニル)基、またはハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)、ヒドロキシル、メトキシ、 $-OCH_2CH=CH_2$ もしくは $-NR^7R^8$ で所望により置換されていてもよいメチル基を表す。

30

【0021】

一態様では、 R^2 は $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)-S-CH_2CN$ 、 $-C(O)-S-CH_3$ 、 $-C(O)-$ モルホリニル、 $-SO_2CH_3$ 、エテニル、またはハロゲン(例えば、フッ素、塩素もしくは臭素)、ヒドロキシル、メトキシまたは $-OCH_2CH=CH_2$ で所望により置換されていてもよいメチル基を表す。

【0022】

別の態様では、 R^2 は 1 個のヒドロキシル基で置換されているメチル基、すなわち $-CH_2OH$ を表す。

本発明の一態様では、 R^{3a} および R^{3b} は各々水素原子を表す。

本発明の別の態様では、 R^{3a} は水素原子を表し、 R^{3b} はフッ素原子を表す。

40

【0023】

R^4 は $-C(O)-S-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2Cl$ 、 $-C(O)-Y-CH(R^{11})-R^9$ または $-C(O)-CH(R^{11})-Y-R^9$ を表す。

本発明の一態様では、 R^4 は $-C(O)-Y-CH(R^{11})-R^9$ または $-C(O)-CH(R^{11})-Y-R^9$ を表す。

【0024】

R^5 はヒドロキシル、 $-OCH_2SCH_3$ 、 $-O-C(O)-R^{10}$ 、 $-O-C(O)-NH-R^{10}$ 、 $-O-C(O)-O-R^{10}$ または $-O-C(O)-S-R^{10}$ 、特に、ヒドロキシル、 $-OCH_2SCH_3$ 、 $-O-C(O)-R^{10}$ または $-O-C(O)-O-R^{10}$ 基を表す。

50

【0025】

本発明の一態様では、 R^5 は $-O-C(O)-R^{10}$ を表す。

R^6 は水素またはハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素)原子またはメチル基を表し、 R^5 がヒドロキシル基以外である場合、 R^6 はさらにヒドロキシル基を表し得る。

一態様では、 R^5 は $-O-C(O)-R^{10}$ 基を表し、 R^6 は水素原子を表す。

【0026】

R^7 および R^8 は各々独立に水素原子、または C_1-C_3 アルキル(メチル、エチル、 n -プロピルもしくはイソプロピル)または C_1-C_3 ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシメチル、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3OH$ もしくは $-CH(CH_2OH)_2$)基を表すか、あるいは R^7 および R^8 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、 $S(O)_m$ および酸素から選択されるさらなる環ヘテロ原子を所望により含む3~8員、好ましくは5~6員飽和または部分飽和複素環式環(この複素環式環はヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル(メチル、エチル、 n -プロピルもしくはイソプロピル)および C_1-C_3 ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシメチル、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3OH$ または $-CH(CH_2OH)_2$)から独立に選択される少なくとも1つ、例えば、1個、2個、3個または4個の置換基で所望により置換されていてもよい)を形成している。

【0027】

3~8員飽和または部分飽和複素環式環の例としては、モルホリン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、3-ピロリン、イソインドリン、テトラヒドロキノリンおよびチオモルホリンが挙げられる。

【0028】

一態様では、 R^7 および R^8 は各々独立に水素原子または C_1-C_2 アルキル(特にエチル)もしくは C_2-C_3 ヒドロキシアルキル基を表す。

【0029】

別の態様では、 R^7 および R^8 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、 $S(O)_m$ および酸素から選択されるさらなる環ヘテロ原子を所望により含む5~6員飽和または部分飽和複素環式環(この複素環式環はヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_3 ヒドロキシアルキルから独立に選択される1または2個の置換基で所望により置換されていてもよい)を形成している。

【0030】

さらに別の態様では、 R^7 および R^8 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、硫黄および酸素から選択されるさらなる環ヘテロ原子を所望により含む5~6員飽和複素環式環(この複素環式環はヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_3 ヒドロキシアルキルから独立に選択される1または2個の置換基で所望により置換されていてもよい)(例えば、ピロリジニル(pyrrolidinyl)、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニルまたはモルホリニル)を形成している。

【0031】

なおさらなる態様では、 R^7 および R^8 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、硫黄および酸素から選択されるさらなる環ヘテロ原子を所望により含む5~6員飽和複素環式環(この複素環式環はヒドロキシル、メチルおよびヒドロキシメチルから独立に選択される1または2個の置換基で所望により置換されていてもよい)を形成している。

【0032】

本発明の一態様では、 m は0である。

Y は酸素もしくは硫黄原子または基 $>NH$ 、特に、酸素もしくは硫黄原子を表す。

【0033】

R^9 は水素、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素)、シアノ、 $-S-CN$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルコキシカルボニル、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキルカルボニル($-OC(O)CH_3$ で所望により置換されていてもよい)、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4

もしくは C_1-C_2 アルキルカルボニルオキシ、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルコキシ、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキルチオ、 $-C(O)-S-C_1-C_6$ もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキル、 $-C(=CH_2)-O-CH_2OCH_3$ 、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキル、 C_2-C_6 もしくは C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_6 もしくは C_2-C_4 アルキニルまたは C_3-C_7 もしくは C_5-C_6 シクロアルキル(最後の4つの基はハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素)、ヒドロキシル、シアノ、ヒドロキシメチル、 C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルコキシおよび C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキルカルボニルオキシから独立に選択される1以上(例えば、1個、2個、3個または4個)の置換基で所望により置換されていてもよい)を表す。

10

【0034】

本発明の一態様では、 R^9 は水素、ハロゲン(特にフッ素)、シアノ、 $-S-CN$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 C_1-C_2 アルコキシカルボニル、 C_1-C_2 アルキルカルボニル($-OC(O)CH_3$ で所望により置換されていてもよい)、 C_1-C_2 アルキルカルボニルオキシ、 C_1-C_2 アルコキシ、 C_1-C_2 アルキルチオ、 $-C(O)-S-C_1-C_2$ アルキル、 $-C(=CH_2)-O-CH_2OCH_3$ 、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニルまたは C_3-C_6 シクロアルキル(最後の4つの基はハロゲン(特に、フッ素または塩素)、ヒドロキシル、シアノ、ヒドロキシメチル、 C_1-C_4 アルコキシ(特にメトキシ)および C_1-C_4 アルキルカルボニルオキシ(特にメチルカルボニルオキシ)から独立に選択される1以上(例えば、1個、2個、3個または4個)の置換基で所望により置換されていてもよい)を表す。

20

【0035】

本発明の別の態様では、 R^9 は水素、ハロゲン(特にフッ素)、シアノ、メチルおよびヒドロキシメチルを表す。

【0036】

R^{10} は C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキル(ハロゲン(フッ素、塩素、臭素またはヨウ素など)、 C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルコキシ、 C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキルカルボニルオキシおよび C_3-C_7 もしくは C_5-C_6 シクロアルキルから独立に選択される少なくとも1つの置換基、例えば、1個、2個、3個または4個の置換基で所望により置換されていてもよい)、またはハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素)、カルボキシル、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、シアノ、メルカプト、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキル、 C_2-C_6 もしくは C_2-C_4 アルケニル、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルコキシ、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキルチオ、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキルスルフィニル、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキルスルホニル、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキルカルボニル、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキルカルボニルオキシ、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルコキシカルボニル、アミノ、カルボキサミド、(モノ) C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキルアミノ、(ジ) C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキルアミノおよびフェニルから独立に選択される少なくとも1つの置換基(例えば、1個、2個、3個または4個の置換基)で所望により置換されていてもよい3~10員(例えば、3員、4員、5員または6員~7員、8員、9員または10員)飽和または不飽和炭素環式複素環式環系を表す。

30

40

【0037】

別の態様では、 R^{10} は C_1-C_4 もしくは C_1-C_3 もしくは C_1-C_2 アルキル(ハロゲン(特にフッ素)、 C_1-C_2 アルコキシ、 C_1-C_2 アルキルカルボニルオキシまたは C_5-C_6 シクロアルキルから独立に選択される少なくとも1つの置換基、例えば、

50

1 個、2 個、3 個または 4 個の置換基で所望により置換されていてもよい) または以上に定義されたように所望により置換されていてもよい 3 ～ 10 員飽和または不飽和炭素環式または複素環式環系を表す。

【0038】

この複素環式環系は窒素、硫黄および酸素から選択される少なくとも 1 つの環ヘテロ原子を含む。

【0039】

使用可能な飽和または不飽和 3 ～ 10 員炭素環式または複素環式環系(単環式であっても 2 つ以上の環が縮合している多環式(例えば、二環式)であってもよい)の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、フェニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、ジアザビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル、ナフチル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾジオキソリル、キノリニル、オキサゾリル、チアジアゾリル(例えば、1,2,3-チアジアゾリル)、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、ピラジニル、チアゾリジニル、インダニル、チエニル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピロリル、フラニル、チアゾリル、インドリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびピリジニルの 1 以上の(いずれの組合せであってもよい)が挙げられる。好ましい環系としては、チアジアゾリル、フラニル、チアゾリル、シクロプロピル、シクロブチル、イミダゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、チエニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルおよびピロリルが挙げられる。

【0040】

3 ～ 10 員飽和または不飽和炭素環式または複素環式環系に対する好ましい置換基としては、アルキル、アルコキシおよびシアノ置換基が挙げられる。

【0041】

本発明の一態様では、 R^{10} は、ハロゲン、カルボキシル、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、シアノ、メルカプト、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキル、 C_2-C_6 もしくは C_2-C_4 アルケニル、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルコキシ、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキルチオ、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキルスルフィニル、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキルスルホニル、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキルカルボニル、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキルカルボニルオキシ、 C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルコキシカルボニル、アミノ、カルボキサミド、(モノ) C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキルアミノ、(ジ) C_1-C_6 もしくは C_1-C_4 もしくは C_1-C_2 アルキルアミノおよびフェニルから独立に選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の置換基で所望により置換されていてもよい 3 員、4 員または 5 員～6 員、7 員または 8 員飽和または不飽和炭素環式または複素環式環系を表す。

【0042】

さらなる態様では、 R^{10} は、ハロゲン、カルボキシル、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、シアノ、メルカプト、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル、 C_1-C_4 アルキルスルホニル、 C_1-C_4 アルキルカルボニル、 C_1-C_4 アルキルカルボニルオキシ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、アミノ、カルボキサミド、(モノ) C_1-C_4 アルキルアミノ、(ジ) C_1-C_4 アルキルアミノおよびフェニルから独立に選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の置換基で所望により置換されていてもよい 5 ～ 6 員不飽和炭素環式ま

たは複素環式環系を表す。

【0043】

なおさらなる態様では、 R^{10} は、ハロゲン、カルボキシル、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、シアノ、メルカプト、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、アミノ、カルボキサミド、(モノ) C_1-C_4 アルキルアミノ、(ジ) C_1-C_4 アルキルアミノおよびフェニルから独立に選択される1個または2個の置換基で所望により置換されていてもよい5～6員不飽和複素環式環系を表す。

【0044】

さらに別の態様では、 R^{10} は、1個または2個の C_1-C_4 アルキル置換基で所望により置換されていてもよい5～6員不飽和複素環式環系を表す。

10

【0045】

さらなる局面において、 R^{10} は、チアジアゾリル、フラニル、チアゾリル、シクロプロピル、シクロブチル、イミダゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、チエニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルまたはピロリル環などの3～6員飽和または不飽和炭素環式または複素環式環系(この環系はシアノ、 C_1-C_4 アルキル(特にメチル)および C_1-C_4 アルコキシ(特にメトキシ)から独立に選択される少なくとも1つの置換基(例えば、1個、2個、3個または4個、好ましくは1個または2個の置換基))で所望により置換されていてもよい)を表す。

【0046】

別の態様では、 R^{10} は、 C_1-C_2 アルコキシ(例えば、メトキシメチル)、またはシクロプロピルもしくはフラニル環で所望により置換されていてもよい C_1-C_4 または C_1-C_3 または C_1-C_2 アルキルを表す。

20

【0047】

本発明の化合物の例としては、

4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-([(フルオロメチル)チオ]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル；

30

4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-([(シアノメチル)チオ]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル；

4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(エチルチオ)カルボニル]-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル；

40

4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-([(フルオロメチル)チオ]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル；

4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(エチルチオ)カルボニル]-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル；

50

4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

2-フロ酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

2-フロ酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;
(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-{[(4-メチル-1,3-チアジアゾール-5-イル)カルボニル]オキシ}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸シアノメチル;

プロピオン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;
【0048】

プロパン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-メトキシ-2-オキソエチル)チオ]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(1-シアノエチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(2-アミノ-2-オキソエチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(メトキシメチル)チオ]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシエチル)チオ]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(2-シアノエチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1

10

20

30

40

50

0 a, 1 2 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-7-(4-フルオロフェニル)-1 1-ヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1-{[(2-オキソプロピル)チオ]カルボニル}-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-7-(4-フルオロフェニル)-1 1-ヒドロキシ-1-{[(4-ヒドロキシブト-2-イン-1-イル)チオ]カルボニル}-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-1 1-ヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-7-(4-フルオロフェニル)-1 1-ヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1-[(プロプ-2-イン-1-イルチオ)カルボニル]-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

【0049】

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-7-(4-フルオロフェニル)-1 1-ヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1-[(メチルチオ)カルボニル]-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-1-({[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]チオ}カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-1 1-ヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-7-(4-フルオロフェニル)-1 1-ヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1-[(プロプ-2-エン-1-イルチオ)カルボニル]-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-7-(4-フルオロフェニル)-1 1-ヒドロキシ-1-{[(3-ヒドロキシプロピル)チオ]カルボニル}-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-1-{[(シクロプロピルメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-1 1-ヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-1-{[(2-フルオロエチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-1 1-ヒドロキシ-

10

20

30

40

50

10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フルオロ酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-1-([(シアノメチル)チオ]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フルオロ酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-1-([(フルオロメチル)チオ]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

10

(アセチルオキシ)酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-1-([(シアノメチル)チオ]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

メトキシ酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-1-([(シアノメチル)チオ]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

20

【0050】

メトキシ酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-([(4-ヒドロキシブト-2-イン-1-イル)チオ]カルボニル)-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

メトキシ酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-([(2-ヒドロキシーエチル)チオ]カルボニル)-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

30

メトキシ酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1-([(2-オキソプロピル)チオ]カルボニル)-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

メトキシ酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-1-([(フルオロメチル)チオ]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

40

シクロプロパンカルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-1-([(シアノメチル)チオ]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-

50

7-(4-フルオロフェニル)-1,1-ヒドロキシ-1-[[{(2-ヒドロキシエチル)チオ}カルボニル]-1,0a,1,2a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,1,2a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-1,1-ヒドロキシ-1-[[{(4-ヒドロキシブト-2-イン-1-イル)チオ}カルボニル]-1,0a,1,2a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,1,2a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[{(フルオロメチル)チオ}カルボニル]-7-(4-フルオロフェニル)-1,1-ヒドロキシ-1,0a,1,2a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,1,2a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

1,3-チアゾール-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[{(シアノメチル)チオ}カルボニル]-7-(4-フルオロフェニル)-1,1-ヒドロキシ-1,0a,1,2a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,1,2a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

1,3-チアゾール-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-1,1-ヒドロキシ-1-[[{(2-ヒドロキシエチル)チオ}カルボニル]-1,0a,1,2a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,1,2a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

【0051】

1,3-チアゾール-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-1,1-ヒドロキシ-1-[[{(4-ヒドロキシブト-2-イン-1-イル)チオ}カルボニル]-1,0a,1,2a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,1,2a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

1,3-チアゾール-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[{(フルオロメチル)チオ}カルボニル]-7-(4-フルオロフェニル)-1,1-ヒドロキシ-1,0a,1,2a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,1,2a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[{(シアノメチル)チオ}カルボニル]-7-(4-フルオロフェニル)-1,1-ヒドロキシ-1,0a,1,2a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,1,2a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-1,1-ヒドロキシ-1-[[{(2-ヒドロキシエチル)チオ}カルボニル]-1,0a,1,2a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,1,2a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[{(フルオロメチル)チオ}カルボニル]-7-(4-フルオロフェニル)-1,1-ヒドロキシ-1,0a,1,2a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,1,2a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

10

20

30

40

50

1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-{[(2-オキソプロピル)チオ]カルボニル}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロ-シクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

10

1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシエチル)チオ]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

20

フラン-3-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

【0052】

フラン-3-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

30

フラン-3-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシエチル)チオ]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

2-メチルフラン-3-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

40

2-メチルフラン-3-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

2-メチルフラン-3-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシエチル)チオ]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2

50

－f]インダゾール－1－イル；

3－メチルフラン－2－カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－1－{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロ－シクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

3－メチルフラン－2－カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－1－{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

3－メチルフラン－2－カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－1－{[(2－ヒドロキシーエチル)チオ]カルボニル}－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

イソキサゾール－5－カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－1－{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロ－シクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

【0053】

イソキサゾール－5－カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－1－{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロ－シクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

イソキサゾール－5－カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－1－{[(2－ヒドロキシーエチル)チオ]カルボニル}－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

3－メトキシプロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－1－{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロ－シクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

3－メトキシプロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－1－{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロ－シクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

フラン－2－カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－1－[(メチルチオ)カルボニル]－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロ－シクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－7－(4－フルオロフェニル)－1－[(フラン－2－イルカルボニル)オキシ]－11－ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テト

10

20

30

40

50

ラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸シアノメチル；

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-1-[(フラン-2-イル-カルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸メチル；

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-[(エトキシカルボニル)オキシ]-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオ酸S-(シアノメチル)；

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-{[(1-メチルエトキシ)カルボニル]オキシ}-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオ酸S-(シアノメチル)；

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-(メチルカルバモイル)-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル；

【0054】

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-1, 11-ジヒドロキシ-N, 10a, 12a-トリメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボキサミド；

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(3-プロモフェニル)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル；

フラン-2-カルボン酸(1R, 10aR, 11S, 12aS)-7-(3-エテニルフェニル)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル；

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-[4-フルオロ-3-(メトキシメチル)フェニル]-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル；

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-[4-フルオロ-3-(メトキシメチル)フェニル]-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル；

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-[4-フルオロ-3-(フルオロメチル)フェニル]-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル；

10

20

30

40

50

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-[4-フルオロ-3-(フルオロメチル)フェニル]-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-[4-フルオロ-3-[(プロブ-2-エン-1-イルオキシ)メチル]フェニル]-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-[4-フルオロ-3-[(プロブ-2-エン-1-イルオキシ)メチル]フェニル]-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-(メチルカルバモイル)-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-[(フラン-2-イルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボン酸シアノメチル;

【0055】

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-({[(メチルスルファニル)メチル]スルファニル}カルボニル)-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-{[(チオシアナトメチル)スルファニル]カルボニル}-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(2, 3-ジヒドロキシプロピル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(3-メトキシプロピル)スルファニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]

10

20

30

40

50

インダゾール-1-イル；

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-
-{[(3-シアノプロピル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-1
1-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a
, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]イ
ンダゾール-1-イル；

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-
-({[3-(アセチルオキシ)-2-オキソプロピル]スルファニル}カルボニル)-7-(4-
フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3
b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5
, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル；

10

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-
-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-({[2-(メトキシメトキシ)プロプ
-2-エン-1-イル]スルファニル}カルボニル)-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3
, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロ
ペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル；

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-
-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-{[(2-
オキソプロピル)スルファニル]カルボニル}-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a
, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]イ
ンダゾール-1-イル；

20

【0056】

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-
-{[(2-アミノ-2-オキソエチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフ
ェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7,
10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[
1, 2-f]インダゾール-1-イル；

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-
-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシエチル)スルファ
ニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10
a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]
インダゾール-1-イル；

30

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-
-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(3-ヒドロキシプロピル)スルフ
ァニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 1
0a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-
f]インダゾール-1-イル；

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-
-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(メトキシメチル)スルファニル]
カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 1
0b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]イン
ダゾール-1-イル；

40

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-
-({[(アセチルオキシ)メチル]スルファニル}カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)
-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 1
0a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-
f]インダゾール-1-イル；

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-({[2-(ア
セチルオキシ)エチル]スルファニル}カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-
ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 1

50

0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-7-(4-フルオロフェニル)-1 1-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシプロピル)スルファニル]カルボニル}-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1 1-ヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1 1-ヒドロキシ-1-{[(メトキシメチル)スルファニル]カルボニル}-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1 1-ヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

【0057】

フラン-2-カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-1 1-ヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-7-[3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1 1-ヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1 1-ヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1 1-ヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-7-(4-フルオロフェニル)-1, 1 1-ジヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボン酸エチル;

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-1-[(フラン-2-イルカルボニル)オキシ]-1 1-ヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-7-ピリジン-2-イル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデ

10

20

30

40

50

カヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸シアノメチル；

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジ
メチル-7-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,
10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2
-f]インダゾール-1-イル；

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-
-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-
-{[(ジメチルカルバモイル)スルファニル]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10
10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2
-f]インダゾール-1-イル；

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-11-ヒドロキシ-7-[3-(メトキ
シカルボニル)フェニル]-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,1
0,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,
2-f]インダゾール-1-イル；

酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,
12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12
a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル；
【0058】

酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10
a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,1
2a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル
；

2-メチルプロパン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒド
ロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,
11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾー
ル-1-イル；

3-メチルブタン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒド
ロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,1
1,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール
-1-イル；

シクロブタンカルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒ
ドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10
b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダ
ゾール-1-イル；

シクロペンチル酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒド
ロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,1
1,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール
-1-イル；

チオフェン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)
-1-
-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11
-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,
50

10

20

30

40

10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

5-メチルイソキサゾール-3-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-1, 11-ジヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸(メチルスルファニル)メチル;

10

酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-({[(メチルスルファニル)メチル]スルファニル}カルボニル)-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-(アセチルオキシ)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸(メチルスルファニル)メチル;

20

【0059】

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)メトキシ]-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸(メチルスルファニル)メチル;

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-(アセチルオキシ)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸2-(エチルスルファニル)-2-オキソエチル;

30

酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアセチル)-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-[(アセチルスルファニル)アセチル]-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

40

酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)アセチル]-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)メトキシ]1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオ酸S-(フルオロメチル);

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS,

50

1 1 S, 1 2 a S) - 1 - {[(シアノメチル) スルファニル] カルボニル} - 7 - (4 - フルオ
ロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5
, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフ
ト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル;

テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S,
1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 - {[(2 - ヒド
ロキシエチル) スルファニル] カルボニル} - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3
b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5
, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル;

(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S,
1 1 S, 1 2 a S) - 1 - {[(シアノメチル) スルファニル] カルボニル} - 7 - (4 - フルオ
ロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5
, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフ
ト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル;

テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S,
1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 - {[(2 - ヒドロキシエ
チル) スルファニル] カルボニル} - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5
, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフ
ト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル;

酢酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフ
ェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1 - (チオシアナトアセチル) -
1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒド
ロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル;

【0060】

酢酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - [(エチルスルファ
ニル) アセチル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジ
メチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラ
デカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル;

2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b
S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - {[(シアノメチル) スルファニル] カルボニル} - 7 - (4 - フル
オロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4,
5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナ
フト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル;

酢酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - (クロロアセチル)
- 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2,
3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシク
ロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル;

酢酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフ
ェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1 - [(メチルジスルファニル)
アセチル] - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テト
ラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル;

1 - メトキシシクロプロパンカルボン酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S,
1 2 a S) - 1 - {[(シアノメチル) スルファニル] カルボニル} - 7 - (4 - フルオロフェ
ニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1
0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1,
2 - f]インダゾール - 1 - イル;

テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S,
1 1 S, 1 2 a S) - 1 - {[(シアノメチル) スルファニル] カルボニル} - 7 - (4 - フルオ
ロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5
, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフ

10

20

30

40

50

ト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

(2R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

メトキシ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

【0061】

フラン-2-カルボン酸(1R, 2R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-2, 10a, 12a-トリメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-[(シクロプロピルカルボニル)オキシ]-7-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボン酸シアノメチル;

1-シアノシクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

テトラヒドロフラン-3-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

テトラヒドロフラン-3-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 1

10

20

30

40

50

0, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-7-ピリジン-2-イル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-7-(5-クロロピリジン-2-イル)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

10

(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-1-[(シクロプロピルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-7-ピリジン-2-イル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボン酸シアノメチル;

シクロプロパンカルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

20

【0062】

シクロプロパンカルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)カルボニル]-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-{[(メトキシメチル)スルファニル]カルボニル}-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

30

シクロプロパンカルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル}-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

メトキシ酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

40

メトキシ酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)カルボニル]-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

メトキシ酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-{[(メトキシメチル)スルファニル]

50

カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

メトキシ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)カルボニル]-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

【0063】

1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-{[(メトキシメチル)スルファニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1, 11-ジヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボチオ酸S-(シアノメチル);

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1, 11-ジヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボチオ酸S-メチル;

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)カルボニル]-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5,

10

20

30

40

50

7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

メトキシ酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

10

酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)カルボニル]-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

20

【0064】

酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(3-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

30

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-7-{4-フルオロ-3-[(メチルスルファニル)カルボニル]フェニル}-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)カルボニル]-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

40

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒド

50

(2R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-[

50

(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

(2R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

(2R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)カルボニル]-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-7-ピラジン-2-イル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-7-ピラジン-2-イル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

【0066】

1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aS, 10bR, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aS, 10bR, 11S, 12aS)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aS, 10bR, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル;

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aS, 10bR, 11S, 12aS)-

1-1-[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

メトキシ酢酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-1-[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

メトキシ酢酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-1-[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

10

プロパン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-1-[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-1-[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

20

【0067】

1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-1-[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

30

1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-1-[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

プロパン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-1-[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

40

プロパン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-1-[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

メトキシ酢酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-1-[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル;

50

メトキシ酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}－1 0 b－フルオロ－7－(6－フルオロピリジン－3－イル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

シクロプロパンカルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}－1 0 b－フルオロ－7－(6－フルオロピリジン－3－イル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

シクロプロパンカルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}－1 0 b－フルオロ－7－(6－フルオロピリジン－3－イル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}－1 0 b－フルオロ－7－(6－フルオロピリジン－3－イル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

1, 3－オキサゾール－4－カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}－1 0 b－フルオロ－7－(6－フルオロピリジン－3－イル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

【0 0 6 8】

フラン－2－カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}－1 0 b－フルオロ－7－(6－フルオロピリジン－3－イル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

フラン－2－カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}－1 0 b－フルオロ－7－(6－フルオロピリジン－3－イル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 5 S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－5, 1 0 a, 1 2 a－トリメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

プロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 5 S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－5, 1 0 a, 1 2 a－トリメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル；

メトキシ酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 5 S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－1－{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－5, 1 0 a, 1 2 a－トリメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダ

10

20

30

40

50

ゾール-1-イル；

メトキシ酢酸(1R, 3a S, 3b S, 5 S, 10a R, 10b S, 11 S, 12a S)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-5, 10a, 12a-トリメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル；

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3a S, 3b S, 5 S, 10a R, 10b S, 11 S, 12a S)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-5, 10a, 12a-トリメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル；

10

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3a S, 3b S, 5 S, 10a R, 10b S, 11 S, 12a S)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-5, 10a, 12a-トリメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル；

フラン-2-カルボン酸(1R, 3a S, 3b S, 5 S, 10a R, 10b S, 11 S, 12a S)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-5, 10a, 12a-トリメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル；

20

フラン-2-カルボン酸(1R, 3a S, 3b S, 5 S, 10a R, 10b S, 11 S, 12a S)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-5, 10a, 12a-トリメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

およびそのいずれか1つの薬学上許容される塩が挙げられる。

【0069】

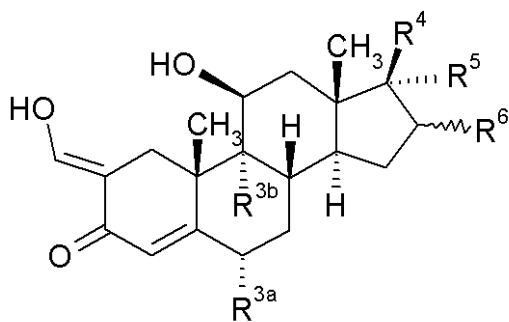
上記に挙げた各化学化合物は本発明の特定の独立した局面を表すことを注記しておかなければならない。

30

【0070】

本発明はさらに、上記で定義された式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩の製造方法であって、式(II)

【化3】

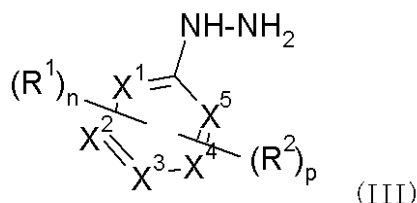


(II)

40

(式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 および R^6 は式(I)において定義した通りである)の化合物を式(III)

【化 4】



(式中、 n 、 p 、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は式(I)において定義した通りである)

の化合物またはその酸付加塩(例えば、塩酸塩)と反応させること、および所望により、その後、以下の方法:

- ・式(I)の化合物を式(I)の別の化合物へ変換すること
- ・保護基を除去すること
- ・薬学上許容される塩を形成すること

の1以上を行うことを含む、方法を提供する。

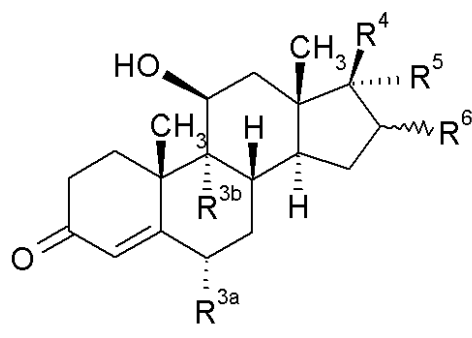
【0071】

上記の方法は便宜には、室温(20℃)にて酢酸/水混合物などの有機溶媒の存在下、あるいはまた室温(20℃)~90℃の範囲の温度にてエタノールなどの有機溶媒の存在下で行われる。好ましくは、反応は、例えば、酢酸カリウムのような酢酸アルカリ金属などの塩基の存在下で行われる。

【0072】

式(II)の化合物は、式(IV)

【化 5】



(式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 および R^6 は式(II)において定義した通りである)の化合物を、Wuest, F et al., Steroids, 68 (2003), 177-191による学術論文に記載されている方法と同様にして、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、ギ酸メチルまたはエチルと反応させることにより製造することができる。

【0073】

式(III)および(IV)の化合物は、市販されているか、文献において周知であるか、または既知の技術を用いて容易に製造することができる。

【0074】

当業者ならば、本発明の方法において試薬中のヒドロキシルまたはアミノ基などのある種の官能基は保護基によって保護する必要がある場合がある。よって、式(I)の化合物の製造は、適当な段階で1以上の保護基の除去を含み得る。

【0075】

官能基の保護および脱保護は、'Protective Groups in Organic Chemistry'(J.W.F. McOmie編), Plenum Press (1973)および'Protective Groups in Organic Synthesis', 第3版, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)に記載されている。

【0076】

上記式(I)の化合物はその薬学上許容される塩、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、トリフルオロ酢酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、ピルビン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩などの酸付加塩へ変換することができる。

【0077】

式(I)の化合物およびその薬学上許容される塩は溶媒和、例えば水和されている形態、ならびに溶媒和されていない形で存在してもよく、本発明はこのような溶媒和形態を全て包含する。

【0078】

式(I)の化合物は立体異性形で存在することができる。本発明は式(I)の化合物の全ての幾何異性体および光学異性体(配座異性体を含む)およびラセミ体を含むその混合物の使用を包含すると理解される。互変異性体およびその混合物の使用も本発明の一局面をなす。鏡像異性体的に純粋な形態が特に望ましい。

【0079】

式(I)の化合物およびそれらの薬学上許容される塩は医薬として、特にグルココルチコイド受容体活性のモジュレーターとしての活性を有し、従って、以下の処置に用い得る：

1. 気道：喘息{気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、運動誘発性喘息、薬剤誘発性喘息(アスピリン誘発性およびNSAID誘発性)および粉塵性喘息、間欠性および持続性の双方、あらゆる重篤度のもの、および他の原因の気道過敏症を含む}を含む気道の閉塞性疾患；慢性閉塞性肺疾患(COPD)；気管支炎(感染性および好酸球性気管支炎を含む)；気腫；気管支拡張症；嚢胞性繊維症；サルコイドーシス；農夫肺および関連疾患；過敏性肺炎；肺繊維症(特発性繊維性肺炎、特発性間質性肺炎、繊維症合併抗新生物治療および慢性感染(結核およびアスペルギルス症およびその他の真菌感染症を含む)；肺移植合併症；肺血管系の血管炎障害および血栓障害ならびに肺高血圧症；気道の炎症症状および分泌症状に関連する慢性の咳ならびに医原性の咳の処置を含む鎮咳活性；薬物性鼻炎および血管運動性鼻炎を含む急性および慢性鼻炎；神経性鼻炎(枯草熱)を含む通年性および季節性アレルギー性鼻炎；鼻ポリープ；風邪ならびに呼吸器合胞体ウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス(SARSを含む)およびアデノウイルスによる感染を含む急性ウイルス感染；

【0080】

2. 皮膚：乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、または他の湿疹性皮膚炎および遅延型過敏反応；植物皮膚炎および光線皮膚炎；漏性皮膚炎、疱疹性皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚サルコイド、円板状紅斑性狼瘡、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性浮腫、血管炎、中毒性紅斑、皮膚の好酸球増加症、円形脱毛症、男性型脱毛症、スィート症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群、多形性紅斑；蜂巣炎(感染性および非慣性性のもの)；皮下脂肪組織炎；皮膚リンパ腫、非黒色腫皮膚癌およびその他の異形性病変；固定薬疹を含む薬剤誘発性障害；

【0081】

3. 眼：眼瞼炎；通年性および春季性アレルギー性結膜炎を含む結膜炎；虹彩炎；前部および後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；網膜を侵す自己免疫性、変性性または炎症性障害；交感神経性眼炎を含む眼炎；サルコイドーシス；ウイルス、真菌および細菌を含む感染；

【0082】

4. 尿生殖器：間質性および糸球体腎炎を含む腎炎；ネフローゼ症候群；急性および慢性(間質性)膀胱炎およびハナー潰瘍を含む膀胱炎；急性および慢性尿道炎、前立腺炎、副睾丸炎、卵巣炎および卵管炎；外陰炎；ペーロニー病；勃起不全(男性および女性の双方)；

【0083】

5. 同種移植片拒絶：例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚および角膜移植後または輸血後の急性および慢性症、または慢性移植片対宿主病；

【0084】

6. 関節リウマチ、過敏性腸症候群、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、抗IgE症候群、抗リン脂質抗体症候群およびセザリー症候群を含む他の自己免疫およびアレルギー性症状；

【0085】

7. 腫瘍：前立腺、乳房、肺、卵巣、膵臓、腸および結腸、胃、皮膚および脳腫瘍を含む一般的な癌ならびに骨髄を侵す悪性疾患(白血病を含む)およびリンパ系増殖系(ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫など)の処置(転移性疾患および腫瘍再発ならびに腫瘍随伴症候群の予防および治療を含む)；および

【0086】

8. 感染性疾患：生殖器疣贅、尋常性疣贅、足底疣贅、B型肝炎、C型肝炎、単純ヘルペスウイルス、伝染性軟属腫、天然痘、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)、サイトメガロウイルス(CMV)、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)、ライノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス、インフルエンザ、パラインフルエンザなどのウイルス性疾患；結核および鳥結核菌(*mycobacterium avium*)、らい病などの細菌性疾患；真菌性疾患、クラミジア、カンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス髄膜炎、ニューモシスチス・カリニ(*pneumocystis carinii*)、クリプトスポリジウム症、ヒストプラズマ症、トキソプラズマ症、トパノソーマ感染およびリーシュマニア症などのその他の感染性疾患。

【0087】

よって、本発明は、治療に用いるための上記で定義した式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩を提供する。

【0088】

さらなる局面において、本発明は、治療に用いるための薬剤の製造における、上記で定義した式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩を提供する。

【0089】

本明細書において、「治療」とは、特に断りのない限り、「予防」も含む。「治療的」および「治療上」も相応に解釈すべきである。

【0090】

予防は、問題の疾病または症状の既往歴があるか、または他の原因でその高いリスクがあるとみなされる者の処置に特に関連があると期待される。特定の疾病または症状を発症するリスクのある者としては一般に、その疾病または症状の家族歴を有する者、または遺伝子検定またはスクリーニングによってその疾病または症状を発症することが特に疑われると特定された者が含まれる。

【0091】

特に、本発明の化合物(薬学上許容される塩を含む)は、喘息{気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息または粉塵性喘息、特に慢性または難治性喘息(例えば、遅発型喘息または気道過敏反応)}、慢性閉塞性肺疾患(COPD)またはアレルギー性鼻炎に処置に使用可能である。

【0092】

本発明はまた、閉塞性気道疾患または症状(例えば、喘息またはCOPD)を処置する、またはそのリスクを軽減する方法であって、それを必要とする患者に治療上有効な量の、上記で定義した式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩を投与することを含む方法を提供する。

【0093】

上述の治療的使用に関して、投与量は当然のことながら、用いる化合物、投与様式、所望の処置および指示される障害によって異なる。例えば、本発明の化合物の1日用量は、吸入される場合、0.05マイクログラム/キログラム体重($\mu\text{g}/\text{kg}$)~100マイクログラム/キログラム体重($\mu\text{g}/\text{kg}$)の範囲であり得る。あるいは、化合物が経口投与される場合、本発明の化合物の1日用量は0.01マイクログラム/キログラム体重($\mu\text{g}/\text{kg}$)~

10

20

30

40

50

100ミリグラム／キログラム体重(mg/kg)の範囲であり得る。

【0094】

式(I)の化合物およびその薬学上許容される塩はそれら自体で使用することもできるが、一般には、式(I)の化合物／塩(有効成分)が薬学上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と一緒にした医薬組成物の形態で投与される。好適な医薬製剤の選択および製造のための常法は例えば“Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs”, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988に記載されている。

【0095】

投与様式によって、医薬組成物は好ましくは有効成分の0.05~99%w(重量パーセント)、より好ましくは0.05~80%w、いっそう好ましくは0.10~70%w、なおより好ましくは0.10~50%w(重量パーセンテージは全て、全組成物に対するもの)を含む。

10

【0096】

本発明はまた、上記で定義した式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩を薬学上許容されるアジュバント、希釈剤または担体とともに含む医薬組成物を提供する。

【0097】

本発明はさらに、本発明の医薬組成物の製造方法であって、上記で定義した式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩を薬学上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合することを含む方法を提供する。

【0098】

これらの医薬組成物は、例えば、クリーム、溶液、懸濁液、ヘプタフルオロアルカン(HFA)エアゾール、HFAエアゾールまたは乾燥粉末製剤の形態、例えばTurbuhaler(登録商標)として知られている吸入装置中の製剤の形態で局所投与してもよい(皮膚または肺および／または気道に)、あるいは例えば、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、散剤または顆粒剤の形態での経口投与により、または注射(静脈、皮下、筋肉内、血管内または注入)用の滅菌溶液、懸濁液またはエマルジョンの形態での非経口投与により、または坐剤の形態での直腸投与により全身してもよい。

20

【0099】

本発明の化合物(すなわち、式(I)の化合物およびその薬学上許容される塩)の乾燥粉末製剤および加圧HFAエアゾールは経口または鼻腔吸入により投与してもよい。吸入に関しては、本化合物は微粉碎するのが望ましい。この微粉碎化合物は10マイクロメートル(μm)未満の質量中央粒径を有するのが好ましく、 C_8 — C_{20} 脂肪酸またはその塩(例えば、オレイン酸)、胆汁酸塩、リン脂質、アルキルサッカライド、過フッ化またはポリエトキシ化界面活性剤などの分散剤、またはその他の薬学上許容される分散剤を助けとして噴射混合物中に懸濁させればよい。

30

【0100】

本発明の化合物はまた、乾燥粉末吸入器の手段で投与してもよい。この吸入器は単回または複数用量吸入器であってよく、呼吸作動型の乾燥粉末吸入器であってもよい。

【0101】

一つの可能性としては、本発明の微粉碎化合物を、例えば、単糖類、二糖類もしくは多糖類、糖アルコール、または他のポリオールなどの担体物質と混合することである。好適な担体は、糖類、例えば、ラクトース、グルコース、ラフィノース、メレジトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、スクロース、マンニトール；およびデンプンである。あるいは、微粉碎化合物を別の物質でコーティングしてもよい。また、粉末混合物を、各々所望の用量の有効化合物を含有する硬ゼラチンカプセル中に分配してもよい。

40

【0102】

もう一つの可能性としては、微粉末を、吸入手順中に崩壊する球体へ加工することである。この球体化粉末は、例えばTurbuhaler(登録商標)として知られている複数用量吸入器の薬物リザーバーに充填してもよく、投与装置が所望の量を計量し、これが次に患者に吸入される。この系を用いれば、有効成分が担体物質を伴って、または伴わずに患者へ送達

50

される。

【0103】

経口投与に関しては、本発明の化合物を、アジュバントまたは担体、例えば、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール；デンプン、例えばポテトスターチ、コーンスターチまたはアミロペクチン；セルロース誘導体；結合剤、例えばゼラチンまたはポリビニルピロリドン；および／または滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ワックス、パラフィンなどと混合した後、打錠すればよい。コーティング錠剤が必要な場合には、上記のように調製した錠剤核を、濃縮糖溶液(例えばアラビアガム、ゼラチン、タルク、二酸化チタンなどを含んでもよい)でコーティングすればよい。あるいは、容易に揮発する有機溶媒に溶かした好適なポリマーで錠剤をコーティングしてもよい。

10

【0104】

ゼラチン軟カプセルの製造に関しては、本発明の化合物を、例えば植物油またはポリエチレングリコールと混合すればよい。ゼラチン硬カプセルは錠剤に関して上記した賦形剤のいずれかを用い、化合物の顆粒を含めばよい。また、本発明の化合物の液体または半固体製剤をゼラチン硬カプセルに充填してもよい。

【0105】

経口適用用の液体製剤はシロップ剤または懸濁剤、例えば本発明の化合物を含有し、その残部が糖、ならびにエタノール、水、グリセロールおよびプロピレングリコールの混合物である溶液の形態であってよい。所望により、このような液体製剤は着色剤、香味剤、サッカリンおよび／または増粘剤としてのカルボキシメチルセルロース、または当業者に公知の他の賦形剤を含んでよい。

20

【0106】

本発明の化合物(すなわち、式(I)の化合物およびその薬学上許容される塩)は上記症状の治療に用いられる他の化合物とともに投与してもよい。

【0107】

よって、本発明はさらに、本発明の化合物、または本発明の化合物を含む医薬組成物もしくは製剤が、挙げられた1以上の症状の処置のために別の治療薬と同時に投与または逐次投与または組合せ製剤として投与される組合せ治療に関する。

【0108】

特に、(限定されるものではないが)関節リウマチ、変形性関節症、喘息、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、乾癬および炎症性腸疾患などの炎症性疾患の処置のため、本発明の化合物は以下の薬剤：局所投与されるものであれ全身投与されるものであれ、非選択性シクロオキシゲナーゼCOX-1/COX-2阻害剤(ピロキシカム、ジクロフェナク、プロピオン酸(ナプロキセン、フルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェンなど)、フェナム酸塩(メフェナム酸など)、インドメタシン、スリンダック、アザプロパゾン、ピラゾロン(フェニルブタゾンなど)、サリチル酸塩(アスピリンなど)など)；選択性COX-2阻害剤(メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ルマロコキシブ、パレコキシブおよびエトリコキシブなど)を含む非ステロイド系抗炎症薬(以下、NSAID)；シクロオキシゲナーゼ阻害酸化窒素供与体(CINOD)；グルココルチコステロイド(局所投与されるものであれ、経口投与されるものであれ、筋肉内投与されるものであれ、静脈内投与されるものであれ、または関節内投与されるものであれ)；メトトレキサート；レフルノミド；ヒドロキシクロロキン；d-ペニシラミン；オーラノフィンまたはその他の非経口または経口用金製剤；鎮痛薬；ジアセレイン；ヒアルロン酸誘導体などの関節内治療薬；およびグルコサミンなどの栄養補助剤と組み合わせてもよい。

30

40

【0109】

本発明はなおさらに、本発明の化合物とサイトカインまたはサイトカイン機能のアゴニストもしくはアンタゴニスト(SOCS系のモジュレーターなど、サイトカインシグナル伝達経路に作用する薬剤を含む)(α -、 β -および γ -インターフェロンを含む)；イン

50

スリン様増殖因子 I 型 (I G F - 1) ; インターロイキン (I L) 1 ~ 1 7 を含む I L、およびアナキンラなどのインターロイキンアンタゴニストまたは阻害剤 ; 腫瘍壊死因子 α (T N F - α) 阻害剤、例えば、抗 T N F モノクローナル抗体 (例えば、インフリキシマブ、アダリムマブおよび C D P - 8 7 0) および T N F 受容体アンタゴニスト (免疫グロブリン分子 (エタネルセプトなど) および低分子量薬剤 (ペントキシフィリンなど) との組合せに関する。

【0110】

さらに、本発明は、本発明の化合物と、Bリンパ球 (C D 2 0 (リツキシマブ)、M R A - a I L 1 6 R および T リンパ球、C T L A 4 - I g、H u M a x I 1 - 1 5 など) を標的とするモノクローナル抗体との組合せに関する。

10

【0111】

本発明はなおさらに、本発明の化合物と C C R 1、C C R 2、C C R 2 A、C C R 2 B、C C R 3、C C R 4、C C R 5、C C R 6、C C R 7、C C R 8、C C R 9、C C R 1 0 および C C R 1 1 (C - C ファミリーに関して) ; C X C R 1、C X C R 2、C X C R 3、C X C R 4 および C X C R 5 (C - X - C ファミリーに関して) および C X₃ C R 1 (C - X₃ - C ファミリーに関して) のアンタゴニストなどのケモカイン受容体機能のモジュレーターとの組合せに関する。

【0112】

本発明はさらに、本発明の化合物と、ドキシサイクリンなどの薬剤を含む、マトリックスメタロプロテアーゼ (M M P)、すなわち、ストロメライシン、コラゲナーゼおよびゼラチナーゼ、ならびにアグレカナーゼ ; 特に、コラゲナーゼ - 1 (M M P - 1)、コラゲナーゼ - 2 (M M P - 8)、コラゲナーゼ - 3 (M M P - 1 3)、ストロメライシン - 1 (M M P - 3)、ストロメライシン - 2 (M M P - 1 0) および ストロメライシン - 3 (M M P - 1 1) および M M P - 9 および M M P - 1 2 の阻害剤との組合せに関する。

20

【0113】

本発明はなおさらに、本発明の化合物と、ロイコトリエン生合成阻害剤、5-リポキシゲナーゼ (5 - L O) 阻害剤または 5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質 (F L A P) アンタゴニスト、例えば、ジロートン (zileuton) ; フェンロイトン (fenleuton) ; テポキサリン (tepoxalin) ; A b b o t t - 7 9 1 7 5 ; A b b o t t - 8 5 7 6 1 ; N - (5 - 置換) - チオフェン - 2 - アルキルスルホンアミド ; 2, 6 - ジ - t e r t - ブチルフェノールヒドラゾン ; メトキシテトラヒドロピラン、例えば、Z e n e c a Z D - 2 1 3 8 ; 化合物 S B - 2 1 0 6 6 1 ; ピリジニル置換 2 - シアノナフタレン化合物、例えば、L - 7 3 9, 0 1 0 ; 2 - シアノキノリン化合物、例えば、L - 7 4 6, 5 3 0 ; またはインドールもしくはキノリン化合物、例えば、M K - 5 9 1、M K - 8 8 6 および B A Y x 1 0 0 5 との組合せに関する。

30

【0114】

本発明はさらに、本発明の化合物と、フェノチアジン - 3 - 1 s、例えば、L - 6 5 1, 3 9 2 からなる群から選択される、ロイコトリエン (L T) B 4、L T C 4、L T D 4 および L T E 4 の受容体アンタゴニスト ; アミジノ化合物、例えば、C G S - 2 5 0 1 9 c ; ベンゾキサラミン (benzoxalamine)、例えば、オンタゾラスト (ontazolast) ; ベンゼンカルボキシミドアミド、例えば、B I I L 2 8 4 / 2 6 0 ; ならびにザフィルルカスト (zafirlukast)、アブルカスト (ablukast)、モンテルカスト (montelukast)、プラシルカスト (pranlukast)、ベルルカスト (verlukast) (M K - 6 7 9)、R G - 1 2 5 2 5、R o - 2 4 5 9 1 3、イラルカスト (iralukast) (C G P 4 5 7 1 5 A) および B A Y x 7 1 9 5 などの化合物との組合せに関する。

40

【0115】

本発明はなおさらに、本発明の化合物と、メチルキサントニン (テオフィリンおよびアミノフィリンを含む) などのホスホジエステラーゼ (P D E) 阻害剤 ; 選択性 P D E イソ酵素阻害剤 (P D E 4 阻害剤、イソ型 P D E 4 D の阻害剤または P D E 5 の阻害剤を含む) との組合せに関する。

50

【0116】

本発明はさらに、本発明の化合物と、経口、局所または非経口適用される1型ヒスタミン受容体アンタゴニスト、例えば、セチリジン(cetirizine)、ロラタジン(loratadine)、デスロラタジン(desloratadine)、フェキソフェナジン(fexofenadine)、アクリバスチン(acrivastine)、テルフェナジン(terfenadine)、アステミゾール(astemizole)、アゼラスチン(azelastine)、レボカバスチン(levocabastine)、クロロフェニラミン(chlorpheniramine)、プロメタジン(promethazine)、サイクリジン(cyclizine)またはミゾラスチン(mizolastine)との組み合わせに関する。

【0117】

本発明はなおさらに、本発明の化合物と、プロトンポンプ阻害剤(オメプラゾールなど)または胃保護2型ヒスタミン受容体アンタゴニストとの組合せに関する。 10

本発明はさらに、本発明の化合物と4型ヒスタミン受容体のアンタゴニストとの組合せに関する。

【0118】

本発明はなおさらに、本発明の化合物と、 $\alpha-1/\alpha-2$ アドレナリン受容体アゴニスト血管収縮薬交感神経作用薬、例えば、プロピルヘキセドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、シュードエフェドリン、塩酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸トラマゾリンまたは塩酸エチルノルエピネフリンとの組合せに関する。 20

【0119】

本発明はさらに、本発明の化合物と、アトロピン、ヒヨスチン、グリコピロレート(glycopyrrrolate)、臭化イプラトロピウム、臭化チオトロピウム、臭化オキシトロピウム、ピレンゼピンまたはテレンゼピンなどのムスカリン性受容体(M1、M2およびM3)アンタゴニストを含む抗コリン作用薬との組合せに関する。 20

【0120】

本発明はなおさらに、本発明の化合物と、イソプレナリン、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、メシル酸ビトルテロールもしくはビルブテロール、またはそれらのキラル鏡像異性体などの β -アドレナリン受容体アゴニスト(β 受容体サブタイプ1~4を含む)との組合せに関する。 30

【0121】

本発明はさらに、本発明の化合物と、クロモグリク酸ナトリウムまたはネドクロミルナトリウムなどのクロモンとの組合せに関する。 30

【0122】

本発明はなおさらに、本発明の化合物と、フルニソリド、トリウムシノロンアセトニド、ニプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニドまたはフロ酸モメタゾンなどのグルココルチコイドとの組合せに関する。

【0123】

本発明はさらに、本発明の化合物と、PPARなどの核ホルモン受容体を調節する薬剤との組合せに関する。 40

【0124】

本発明はなおさらに、本発明の化合物と、免疫グロブリン(Ig)またはIg製剤またはIg機能を調節するアンタゴニストもしくは抗体、例えば抗IgE(例えばオマリズマブ)との組合せに関する。 40

【0125】

本発明はさらに、本発明の化合物と、別の全身適用または局所適用抗炎症薬、例えば、サリドマイドもしくはその誘導体、レチノイド、ジトラノールまたはカルシポトリオールとの組合せに関する。

【0126】

本発明はなおさらに、本発明の化合物と、アミノサリチレートおよびスルファピリジン、例えば、スルファサラジン、メサラジン、バルサラジドおよびオルサラジン；ならびに 50

チオプリンなどの免疫調節薬の組合せとの組合せに関する。

【0127】

本発明はさらに、本発明の化合物と、ペニシリン誘導体、テトラサイクリン、マクロライド、 β -ラクタム、フルオロキノロン、メトロニダゾール、吸入アミノグリコシドなどの抗菌薬；アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、シドフォビル、アマンタジン、リマンタジン、リバビリン、ザナマビルおよびオセルタマビルを含む抗ウイルス薬；インジナビル、ネルフィナビル、リトナビルおよびサキナビルなどのプロテアーゼ阻害剤；ジダノシン、ラミブジン、スタブジン、ザルシタビンもしくはジドブジンなどのヌクレオシド逆転写酵素阻害剤；またはネビラピンもしくはエファビレンツなどの非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤との組合せに関する。

10

【0128】

本発明はなおさらに、本発明の化合物と、カルシウムチャネル遮断薬、 β -アドレナリン作動受容体遮断薬、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、アンギオテンシン-2受容体アンタゴニストなどの心血管薬；スタチンまたはフィブラートなどの脂質降下薬；ペントキシフィリンなどの血液細胞形態のモジュレーター；血栓溶解薬、または血小板凝集阻害剤などの抗凝固薬との組合せに関する。

【0129】

本発明はさらに、本発明の化合物と、抗鬱薬(セルトラリンなど)、抗パーキンソン病薬(デプレニル；L-ドーパ；ロピニロール；プラミベキソール；セレギン(selegine)およびラサギリン(rasagiline)などのMAOB阻害剤；タスマール(tasmar)などのCOMT阻害剤；A-2阻害剤；ドーパミン再取り込み阻害剤；NMDAアンタゴニスト；ニコチンアゴニスト；ドーパミンアゴニストまたは神経一酸化窒素合成酵素阻害剤など)、またはドネペジル、リバスチグミン、タクリン、COX-2阻害剤、プロベントフィリンもしくはメトリフォネートなどの抗アルツハイマー病薬などのCNS剤との組合せに関する。

20

【0130】

本発明はなおさらに、本発明の化合物と、中枢または末梢作用鎮痛薬(例えば、オピオイドまたはその誘導体)、カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、アミトリプチリンまたはその他の抗鬱薬、パラセタモール、または非ステロイド系抗炎症薬などの急性または慢性疼痛の処置のための薬剤との組合せに関する。

【0131】

本発明はさらに、本発明の化合物と、リグノカインまたはその誘導体などの非経口適用または局所適用(吸入を含む)局部麻酔薬との組合せに関する。

30

【0132】

本発明の化合物はまた、ラロキシフェンなどのホルモン剤、またはアレンドロネートなどビホスホネートを含む抗骨粗鬆症薬と組み合わせて用いることもできる。

【0133】

本発明はなおさらに、本発明の化合物と、(i)トリプターゼ阻害剤；(ii)血小板活性化因子(PAF)アンタゴニスト；(iii)インターロイキン変換酵素(ICE)阻害剤；(iv)IMPDH阻害剤；(v)VLA-4アンタゴニストを含む接着分子阻害剤；(vi)カテプシン；(vii)チロシンキナーゼ阻害剤(Btk、Itk、Jak3またはMAP、例えばメシル酸ゲフィチニブまたはイマチニブなど)、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤(p38、JNK、タンパク質キナーゼA、BもしくはC、またはIKKなどのMAPキナーゼの阻害剤など)、または細胞周期の調節に関与するキナーゼ(サイクリン依存性キナーゼ(cyclin dependent kinase)など)の阻害剤といったキナーゼ阻害剤；(viii)グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤；(ix)キニン-B₁およびB₂-受容体アンタゴニスト；(x)抗痛風薬、例えば、コルヒチン；(xi)キササンチンオキシダーゼ阻害剤、例えば、アロプリノール；(xii)尿酸排泄薬、例えば、プロベネシド、スルフィンピラゾンまたはベンズブロマロン；(xiii)成長ホルモン分泌促進薬；(xiv)トランスフォーミング増殖因子(TGF β)；(xv)血小板由来増殖因子(PDGF)；(xvi)繊維芽細胞増殖因子、例えば、塩基性繊維芽細胞増殖因子(bFGF)；(xvii)顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)

40

50

S F) ; (xviii) カプサイシンクリーム ; (xix) タキキニン NK_1 または NK_3 受容体アンタゴニスト、例えば、 NK_1-608C 、 $SB-233412$ (タルネタント) または $D-4418$; (xx) エラスターゼ阻害剤、例えば、 $UT-77$ または $ZD-0892$; (xxi) $TNF-\alpha$ 変換酵素阻害剤 ($TACE$) ; (xxii) 誘導型一酸化窒素合成酵素 ($iNOS$) 阻害剤 ; (xxiii) $TH2$ 細胞で発現される化学誘引物質受容体相同分子 (chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on $TH2$ cells) ($CRTH2$ アンタゴニストなど) ; (xxiv) $P38$ 阻害剤 ; (xxv) $Toll$ 様受容体 (TLR) の機能を調節する薬剤 ; (xxvi) プリン作動受容体の活性を調節する薬剤、例えば $P2X7$; (xxvii) 転写因子活性化阻害剤、例えば、 $NFkB$ 、 API もしくは $STATS$; または (xxviii) グルココルチコイド受容体アゴニストとの組合せに関する。

10

【0134】

さらなる局面において、本発明は、上記で定義した式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩と、

- ・非ステロイド系グルココルチコイド受容体 (GR - 受容体) アゴニスト ;
- ・選択性 β_2 アドレナリン作動受容体アゴニスト (メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、メシル酸ビトルテロール、ビルブテロールまたはインダカテロールなど) ;
- ・ホスホジエステラーゼ阻害剤 ($PDE4$ 阻害剤など) ;
- ・プロテアーゼ阻害剤 (好中球エラスターゼまたはマトリックスメタロプロテアーゼ $MMMP-12$ 阻害剤など) ;
- ・グルココルチコイド ;
- ・抗コリン作用薬 ;
- ・ケモカイン受容体機能のモジュレーター ($CCR1$ 受容体アンタゴニストなど) ; および
- ・キナーゼ機能の阻害剤 (キナーゼ $p38$ または IKK など)

から独立に選択される 1 以上の薬剤との組合せ (例えば、 $COPD$ 、喘息またはアレルギー性鼻炎の処置のためのもの) を提供する。

20

【0135】

本発明はまた、治療において同時、逐次または個別使用するための、上記で定義した式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩である第一の有効成分の製剤と、

- ・非ステロイド系グルココルチコイド受容体 (GR - 受容体) アゴニスト ;
- ・選択性 β_2 アドレナリン作動受容体アゴニスト ;
- ・ホスホジエステラーゼ阻害剤 ;
- ・プロテアーゼ阻害剤 ;
- ・グルココルチコイド ;
- ・抗コリン作用薬 ;
- ・ケモカイン受容体機能のモジュレーター ; または
- ・キナーゼ機能の阻害剤

である第二の有効成分の製剤を組み合わせる含む医薬製剤を提供する。

30

【0136】

別の局面において、本発明は、

上記で定義した式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩である第一の有効成分の製剤と、

- ・非ステロイド系グルココルチコイド受容体 (GR - 受容体) アゴニスト ;
- ・選択性 β_2 アドレナリン作動受容体アゴニスト ;
- ・ホスホジエステラーゼ阻害剤 ;
- ・プロテアーゼ阻害剤 ;
- ・グルココルチコイド ;
- ・抗コリン作用薬 ;
- ・ケモカイン受容体機能のモジュレーター ; または

40

50

・キナーゼ機能の阻害剤

である第二の有効成分の製剤とそれを必要とする患者へのこれらの製剤の同時、逐次または個別投与に関する説明書を含むキットを提供する。

【0137】

本発明の化合物はまた、癌の処置用の既存治療薬と組み合わせて用いることができ、例えば、好適な薬剤としては、

(i) 医学的腫瘍学に用いられるような抗増殖／抗新生物薬またはその組合せ、例えば、アルキル化剤(例えば、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファンまたはニトロソ尿素)；代謝拮抗物質(例えば、5-フルオロウラシルまたはテガフルのようなフルオロピリミジン、ラルチトレキセド(raltitrexed)、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシ尿素、ゲムシタビンまたはバクリタキセルなどの葉酸拮抗薬)；抗腫瘍抗生物質(例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシンまたはミトラマイシンなどのアントラサイクリン)；有糸分裂阻害剤(例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンもしくはビノレルビンなどのビンカルカロイド、またはタキソールもしくはタキソテルなどのタキソイド)；またはトポイソメラーゼ阻害剤(例えば、エトポシド、テニポシド、アムサクリン、トポテカンもしくはカンプトテシンなどのエポドフィロトキシン)；

(ii) 細胞増殖抑制剤、例えば、抗エストロゲン(例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンまたはヨードキシフェン)、エストロゲン受容体ダウンレギュレーター(例えば、フルベストラント)、抗アンドロゲン(例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミドまたは酢酸シプロテロン)、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト(例えば、ゴセレリン、ロイプロレリンまたはブセレリン)、プロゲステロン(例えば、酢酸メゲストロール)、アロマターゼ阻害剤(例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールまたはエキセメスタン)、または5 α -レダクターゼ阻害剤(例えばフィナステリド)；

(iii) 癌細胞の浸潤を阻害する薬剤(例えば、マリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤、またはウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤)；

(iv) 増殖因子機能の阻害剤、例えば、増殖因子抗体、(例えば、抗erbB2抗体トラスツズマブ、または抗erbB1抗体セツキシマブ[C225])、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤またはセリン／トレオニンキナーゼ阻害剤、例えば上皮細胞増殖因子ファミリーの阻害剤(例えば、EGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、例えば、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(ゲフィチニブ、AZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロチニブ、OSI 774)または6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(CI 1033))、血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤または肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤；

【0138】

(v) 抗血管新生剤、例えば、血管内皮細胞増殖因子の作用を阻害するもの(例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ、WO97/22596、WO97/30035、WO97/32856またはWO98/13354に開示されている化合物)、または別の機構によって働く化合物(例えば、リノマイド、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 機能の阻害剤またはアンジオスタチン)；

(vi) 血管傷害剤、例えば、コンプレタスタチンA4、またはWO99/02166、WO00/40529、WO00/41669、WO01/92224、WO02/04434もしくはWO02/08213に開示されている化合物；

10

20

30

40

50

(vii) アンチセンス治療に用いられる薬剤、例えば、上記に挙げられている標的の 1 つに向けられるもの、例えば、抗 *r a s* アンチセンス；

(viii) 遺伝子治療アプローチ、例えば、異常な *p 5 3* または異常な *B R C A 1* もしくは *B R C A 2* などの異常な遺伝子を置換するアプローチ)、*G D E P T* (遺伝子指定酵素プロドラッグ治療) アプローチ (例えばシトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌ニトロレダクターゼ酵素を用いるもの) および化学治療または放射線治療に対する患者の耐性を高めるアプローチ (例えば、多剤耐性遺伝子治療) に用いられる薬剤；または

(ix) 免疫治療アプローチ、例えば、患者の腫瘍細胞の免疫原性を高める *ex vivo* および *i n vivo* アプローチ (例えば、インターロイキン-2、インターロイキン-4 または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインでのトランスフェクション)、T 細胞アネルギーを低下させるアプローチ、サイトカイントランスフェクト樹状細胞などのトランスフェクト免疫細胞を用いるアプローチ、サイトカイントランスフェクト腫瘍細胞系を用いるアプローチおよび抗イディオタイプ抗体を用いるアプローチが挙げられる。

【0139】

以下、本発明を下記の例示的实施例によってさらに説明する。ここでは、次の略号を用いる。

【表 1】

E t O A c	酢酸エチル	
H C l	塩酸	
H ₂ S	硫化水素	
C H ₂ C l ₂	ジクロロメタン(D C M)	
D M F	N,N-ジメチルホルムアミド	
N a H	水素化ナトリウム	
M g S O ₄	硫酸マグネシウム	
N a N O ₂	亜硝酸ナトリウム	
K ₂ C O ₃	炭酸カリウム	10
S n C l ₂	塩化スズ(II)	
N a O H	水酸化ナトリウム	
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム	
N H ₄ C l	塩化アンモニウム	
D I E A	ジイソプロピルエチルアミン	
D M E	ジメチルエーテル	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E t O H	エタノール	
T H F	テトラヒドロフラン	20
T F A	トリフルオロ酢酸	
H C l	塩酸	
N a H C O ₃	炭酸水素ナトリウム	
E t ₃ N	トリエチルアミン	
M e O H	メタノール	
M e C N / C H ₃ C N	アセトニトリル	
E D T A	エチレンジアミン四酢酸	
c o n c.	濃	
r t	室温	
h	時間	30
m i n	分	
M	モル	
M S	質量分析	
A P C I	大気圧化学イオン化法	
E S I	電子スプレーイオン化法	
N M R	核磁気共鳴	
S C X	スルホン酸溶媒を用いた固相抽出	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
L C-M S	質量分析を用いた液体クロマトグラフィー	40

【実施例】

【0140】

一般法

N M R スペクトルはVarian Mercury-VX 300MHz装置またはVarian Inova 400MHz装置にて記録した。クロロホルム-d (H 7.26 ppm)、アセトン-d₆ (H 2.05 ppm)、アセトニトリル-d₃ (δ_H 1.94 ppm) またはD M S O-d₆ (H 2.50 ppm) の中央ピークを内部標準として用いた。

【0141】

L C / M S 分析に関しては以下の方法を用いた。

装置 Agilent 1100; カラム Waters Symmetry 2.1×30mm; Mass APC I; 流速 0.7 mL/分; 波長 254 nm; 溶媒 A: 水 + 0.1% TFA; 溶媒 B: アセトニトリル + 0.1% TFA; 勾配 15~95% / B 2.7 分、95% B 0.3 分

【0142】

カラムクロマトグラフィーはシリカゲル(0.040~0.063 mm、Merck)を用いて行った。分取 HPLC では、Kromasil(登録商標)KR-100-5-C18 カラム(250×20 mm、Akzo Nobel)とアセトニトリル/水(0.1% TFA)混合物を流速 10 mL/分で用いるか、あるいは X Terra(登録商標)Prep MS C₁₈ OBD(商標)カラム、5 μm、19×50 mm(アセトニトリル/水/0.1% NH₃)を流速 20 mL/分で用いた。検出には UV = 254 nm または 220 nm を用いた。

10

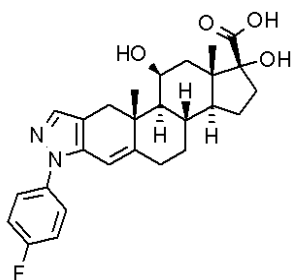
【0143】

特に断りのない限り、出発材料は市販品であった。全ての溶媒および市販試薬は実験級のものであり、受け取ったまま用いた。

【0144】

中間体 1

【化 6】



20

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (4-フルオロフェニル) - 1, 11-ジヒドロキシ - 10a, 12a-ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1-カルボン酸

100 mL の丸底フラスコにて、1 - [(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (4-フルオロフェニル) - 1, 11-ジヒドロキシ - 10a, 12a-ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1-イル] - 2-ヒドロキシエタノン(Steroids 2003 (68) 177-191)(0.48 g、1 mmol) を MeOH (40 mL) に溶かした。NaOH (6 mL、1 M、6 mmol) を加え、この混合物を、開放容器内で室温にて 6 時間激しく攪拌した。反応を LC-MS によりモニタリングした。反応が完了したところで、溶液を 1 M HCl (6 mL、6 mmol) の添加により中和し、真空下で MeOH を除去した。沈殿に水を加え(15 mL)、この混合物を 5 分間攪拌した。その後、固体を濾取し、乾燥させ、0.4 g (86%) の目的化合物を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (1H, s); 7.46 (2H, m); 7.19 (2H, t); 6.02 (1H, s); 4.55 (1H, m); 3.03 (1H, d); 2.76-2.65 (2H, m); 2.57-2.48 (2H, m); 2.31 (1H, d); 2.07-1.94 (2H, m); 1.94-1.84 (2H, m); 1.81-1.66 (3H, m); 1.52-1.42 (1H, m); 1.34 (3H, s); 1.28-1.22 (1H, m); 1.18-1.12 (1H, m); 1.11 (3H, s)

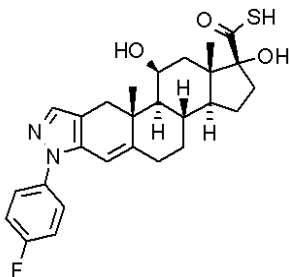
40

APCI-MS m/z: 467 [MH⁺].

【0145】

中間体 2

【化 7】



10

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-1,11-ジヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸(carbothioic S-acid)

2.5mlの丸底フラスコにて、DMF(3ml)中、中間体1(0.2g、0.43mmol)および1,1-カルボニルジイミダゾール(0.139g、0.86mmol)を加えて黄色溶液を得た。この溶液を一晩室温で攪拌した。この溶液5分間 $H_2S(g)$ を通すと、黄色から緑色に変色が見られた。次に、この混合物を30分間攪拌した。この反応混合物を1M HCl(15ml)に注いだ。形成された固体を濾過により単離し、水で洗浄し、乾燥させ、0.2gの粗化合物を得た。

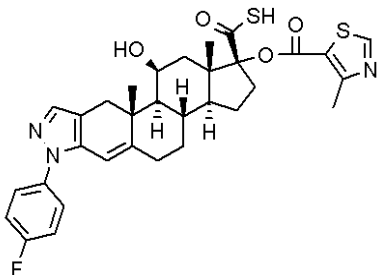
20

APCI-MS m/z: 483 $[MH^+]$

【0146】

中間体3

【化 8】



30

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-{[(4-メチルチアゾール-5-イル)カルボニル]オキシ}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

中間体2(0.09g、0.19mmol)およびトリエチルアミン(0.09ml、0.65mmol)を CH_2Cl_2 (5ml)に溶かして黄色溶液を得た。この溶液をアルゴン下で攪拌し、氷水浴中で冷却した。この溶液に、 CH_2Cl_2 (1ml)中、4-メチルチアゾール-5-カルボニルクロリド(0.090g、0.56mmol)の溶液を加えた。この溶液をこの温で15分間攪拌した後、30分かけて室温とした。この溶液を再び氷水浴中で冷却し、ジエチルアミン(0.192ml、1.86mmol)を加えた。標題化合物の形成が完了するまで反応を進行させた。この粗反応混合物を1M HCl(15ml)と CH_2Cl_2 (10ml)で分液した。有機相を採取し、 CH_2Cl_2 (10ml)を追加して水相を抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、最後に Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過および蒸発を行い、予測生成物と過剰なチアゾール酸塩化物のジエチルアミドとの混合物0.14gを得た。この混合物をそれ以上精製せずに次の工程に用いた。

40

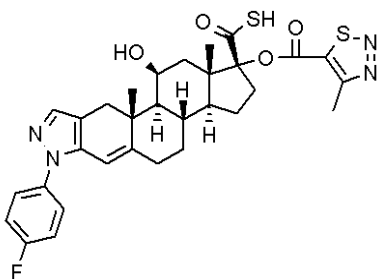
APCI-MS m/z: 608 $[MH^+]$

【0147】

中間体4

50

【化 9】



(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1 - {[(4 - メチル - 1, 2, 3 - チアゾール - 5 - イル) カルボニル] オキシ} - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

10

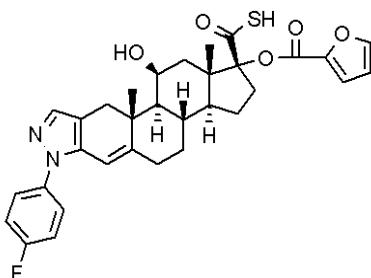
この化合物は、中間体 2 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 609 [MH⁺]

【0148】

中間体 5

【化 10】



20

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (2-フロイルオキシ) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

30

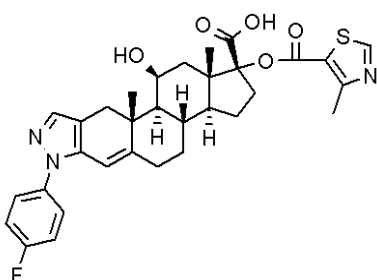
この化合物は、中間体 2 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 577 [MH⁺]

【0149】

中間体 6

【化 11】



40

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1 - {[(4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) カルボニル] オキシ} - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボン酸

中間体 1 (80 mg、0.17 mmol) およびトリエチルアミン (0.1 ml、0.72 mmol) を C

50

$\text{H}_2\text{C l}_2$ (10 ml) に溶かして黄色溶液を得た。4-メチルチアゾール-5-カルボニルクロリド (83 mg、0.51 mmol) を加え、この溶液をアルゴン下、氷浴上で冷却した。この溶液をこの温度で20分間攪拌し、ジエチルアミン (0.2 ml、1.94 mmol) を加えた。得られた混合物を、目的生成物の形成が完了するまで、氷浴中で20分間攪拌した。粗混合物を CH_2Cl_2 (20 ml) で希釈し、1 M HCl (15 ml) およびブライン (15 ml) で洗浄し、最後に Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過および蒸発を行い、0.15 g の粗生成物を油状物として得、これを分取 HPLC (CH_3CN /水、TFA) により精製し、30 mg の純粋物質を得た。

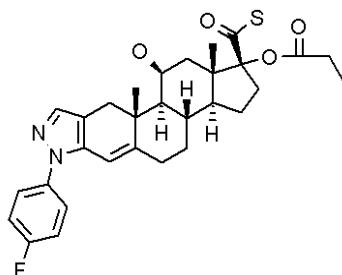
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (1H, s); 7.53 (1H, s); 7.46 (2H, m); 7.19 (2H, t); 6.06 (1H, s); 4.62 (1H, m); 3.14-2.98 (2H, m); 2.84-2.73 (5H, m); 2.60-2.42 (2H, m); 2.32 (1H, d); 2.20-1.96 (4H, m); 1.96-1.82 (2H, m); 1.81-1.70 (1H, m); 1.61-1.48 (1H, m); 1.36 (3H, s); 1.30 (1H, dd); 1.21-1.10 (4H, m)

APCI-MS m/z : 592 [MH^+]

【0150】

中間体 7

【化12】



20

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノイルオキシ-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

この化合物は、中間体 2 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

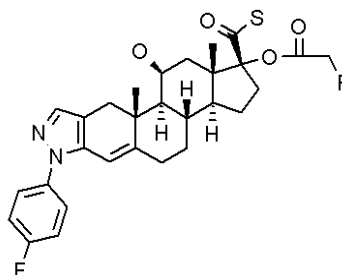
APCI-MS m/z : 539 [MH^+]

30

【0151】

中間体 8

【化13】



40

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-[(フルオロアセチル)オキシ]-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

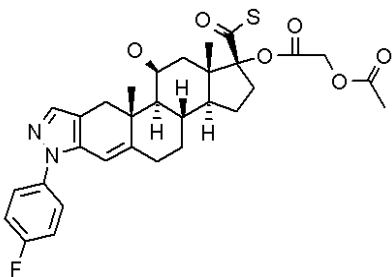
この化合物は、中間体 2 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z : 543 [MH^+]

【0152】

中間体 9

【化 1 4】



(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - {[(アセチルオキシ)アセチル]オキシ} - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

10

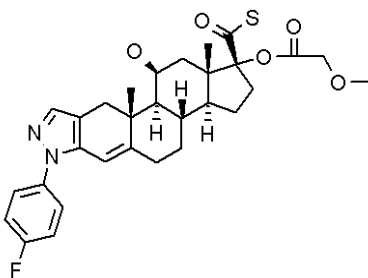
この化合物は、中間体 2 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 583 [MH⁺]

【0 1 5 3】

中間体 1 0

【化 1 5】



20

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 - [(メトキシアセチル)オキシ] - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

30

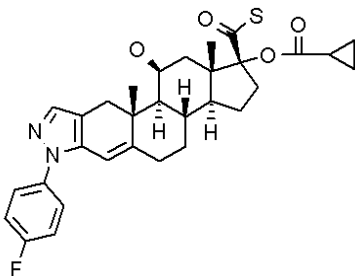
この化合物は、中間体 2 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 555 [MH⁺]

【0 1 5 4】

中間体 1 1

【化 1 6】



40

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - [(シクロプロピルカルボニル)オキシ] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、中間体 2 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

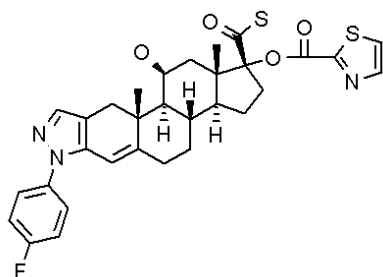
APCI-MS m/z: 551 [MH⁺]

【0 1 5 5】

50

中間体 1 2

【化 1 7】



10

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1 - [(1, 3 - チアゾール - 2 - イルカルボニル) オキシ] - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

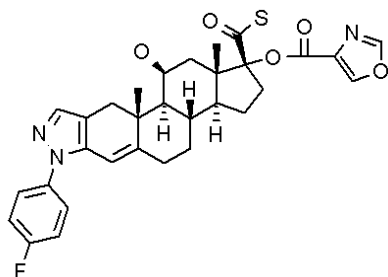
この化合物は、中間体 2 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 594 [MH⁺]

【0 1 5 6】

中間体 1 3

【化 1 8】



20

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1 - [(1, 3 - オキサゾール - 4 - イルカルボニル) オキシ] - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

30

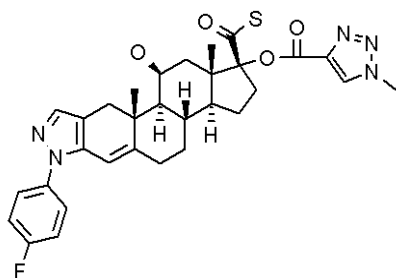
この化合物は、中間体 2 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 578 [MH⁺]

【0 1 5 7】

中間体 1 4

【化 1 9】



40

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1 - {[(1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) カルボニル] オキシ} - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2

50

— f] インダゾール— 1 —カルボチオ S —酸

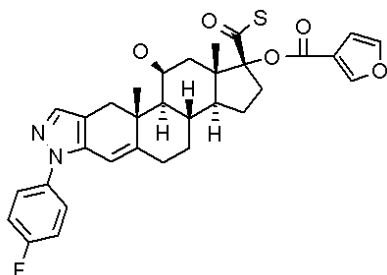
この化合物は、中間体 2 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 592 [MH⁺]

【 0 1 5 8 】

中間体 1 5

【化 2 0】



10

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) — 7 — (4 —フルオロフェニル) — 1 — [(フラン— 3 —イルカルボニル) オキシ] — 1 1 —ヒドロキシ— 1 0 a, 1 2 a —ジメチル— 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a —テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 — f]インダゾール— 1 —カルボチオ S —酸

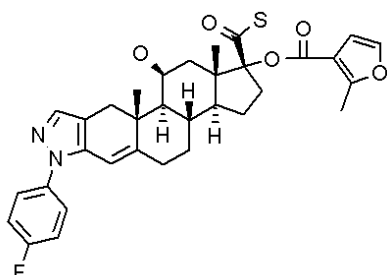
この化合物は、中間体 2 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 577 [MH⁺]

【 0 1 5 9 】

中間体 1 6

【化 2 1】



30

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) — 7 — (4 —フルオロフェニル) — 1 1 —ヒドロキシ— 1 0 a, 1 2 a —ジメチル— 1 —{ [(2 —メチルフラン— 3 —イル) カルボニル] オキシ} — 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a —テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 — f]インダゾール— 1 —カルボチオ S —酸

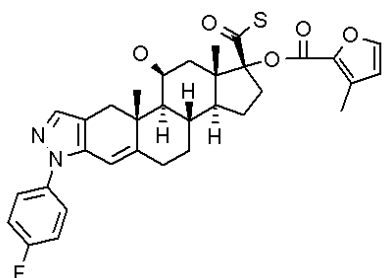
この化合物は、中間体 2 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 591 [MH⁺]

【 0 1 6 0 】

中間体 1 7

【化 2 2】



40

50

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-([(3-メチルフラン-2-イル)カルボニル]オキシ)-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

この化合物は、中間体 2 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

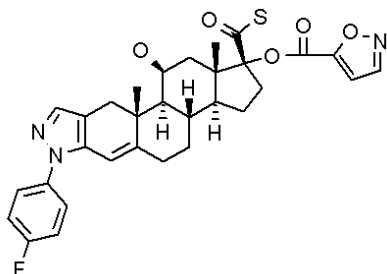
APCI-MS m/z: 591 [MH⁺]

【0161】

中間体 18

【化23】

10



(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-[(イソキサゾール-5-イルカルボニル)オキシ]-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

この化合物は、中間体 2 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

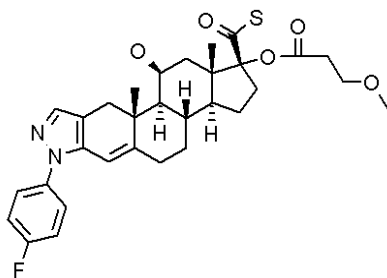
APCI-MS m/z: 578 [MH⁺]

【0162】

中間体 19

【化24】

20



30

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-[(3-メトキシプロパノイル)オキシ]-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

この化合物は、中間体 2 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

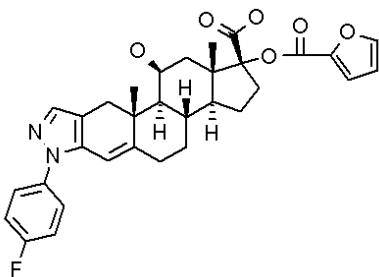
APCI-MS m/z: 569 [MH⁺]

【0163】

中間体 20

40

【化 2 5】



(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [(フラン - 2 - イルカルボニル) オキシ] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボン酸

10

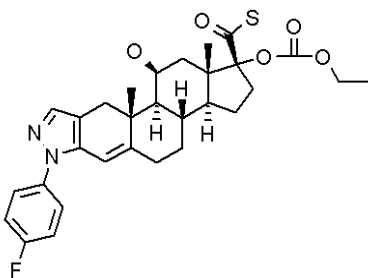
この化合物は、中間体 1 から出発し、中間体 6 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 561 [MH⁺]

【0 1 6 4】

中間体 2 1

【化 2 6】



20

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - [(エトキシカルボニル) オキシ] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

30

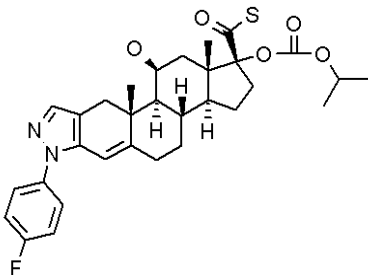
2.5 mL の丸底フラスコにて、DCM (10 mL) 中、中間体 2 (0.05 g、0.10 mmol) およびトリエチルアミン (0.058 mL、0.41 mmol) を溶かして加え、黄色溶液を得た。この混合物を室温で攪拌し、DCM (1 mL) に溶かしたエチルカルボノクロリデート (0.030 mL、0.31 mmol) を一度に加えた。この混合物を密閉フラスコ内で 15 分間攪拌し、N₁-エチル-N₂, N₂-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (0.098 mL、0.62 mmol) を加え、この溶液をさらに 15 分間攪拌した。反応混合物を分液漏斗内で DCM (20 mL) で希釈し、2 M HCl (2 回 20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過および蒸発を行い、56 mg (90%) の黄色固体を得た。

APCI-MS m/z: 555 [MH⁺]

【0 1 6 5】

中間体 2 2

【化 2 7】



50

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1 - {[(1 - メチルエトキシ)カルボニル]オキシ} - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、中間体 2 から出発し、中間体 2 1 に関して記載された手順に従って製造した。

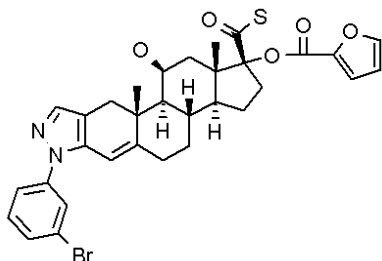
APCI-MS m/z: 569 [MH⁺]

【0 1 6 6】

中間体 2 3

【化 2 8】

10



(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - [(フラン - 2 - イルカルボニル)オキシ] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

20

この化合物は、中間体 1、中間体 2 および中間体 3 に関して記載された手順に従って製造した。

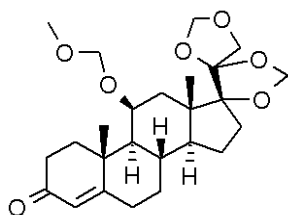
APCI-MS m/z: 637 および 639 [MH⁺]

【0 1 6 7】

中間体 2 4

【化 2 9】

30



(8 S, 9 S, 1 0 R, 1 1 S, 1 3 S, 1 4 S, 1 7 R) - 1 1 - (メトキシメトキシ) - 1 0, 1 3 - ジメチル - 1, 6, 7, 8, 9, 1 0, 1 1, 1 2, 1 3, 1 4, 1 5, 1 6 - ドデカヒドロジスピロ[シクロペンタ[a]フェナントレン - 1 7, 4' - [1, 3]ジオキサラン - 5', 4'' - [1, 3]ジオキサラン] - 3 (2 H) - オン

40

2 5 0 mL の丸底フラスコにて、DCM (1 0 0 mL) 中、ヒドロコルチゾン (2.5 g、6.9 0 mmol) を加え、無色の懸濁液を得た。この混合物を激しく攪拌し、ホルムアルデヒド溶液 (3 7 %、4 0 mL、5 3 2.3 4 mmol)、次いで濃塩酸 (4 0 mL、4 8 7.1 0 mmol) を加えた。このフラスコを密閉し、室温で 6 時間激しく攪拌した。LC-MS は、出発材料が完全に消失し、主に 1 つの生成物が形成したことを示した。この混合物を分液漏斗に移し、相に分けた。有機相を採取し、DCM を追加して水相を抽出した。合わせた有機相を H₂O、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。この有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。EtOAc : ヘプタン = 1 : 1 で溶出するシリカプラグで濾過した後、真空下で溶媒を除去して 3.2 g の粗生成物を得、これをそれ以上精製せずにそのまま用いた。

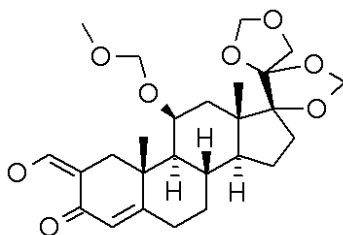
APCI-MS m/z: 449 [MH⁺]

50

【0168】

中間体 2 5

【化 3 0】



10

(2Z, 8S, 9S, 10R, 11S, 13S, 14S, 17R) - 2 - (ヒドロキシメチリデン) - 11 - (メトキシメトキシ) - 10, 13 - ジメチル - 1, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 - ドデカヒドロジスピロ[シクロペンタ[a]フェナントレン - 17, 4' - [1, 3]ジオキソラン - 5', 4''] - [1, 3]ジオキソラン] - 3(2H) - オン

250 mL の丸底フラスコにて、トルエン(20 mL)中、中間体 24(3.2 g、7.91 mmol)およびギ酸エチル(2.5 mL、30.71 mmol)を加えて無色の溶液を得た。水素化ナトリウム分散液(油中55~60%、0.7 g、16.04 mmol)を加え、この混合物をおよそ1時間攪拌すると、濃い褐色に変色した。この粗材料を分液漏斗内の1 M HCl(100 mL)中に注いだ。EtOAc(100 mL)を加え、相に分けた。有機相を1 M NaOH(4回50 mL)で抽出した。合わせた水相をEtOAc(50 mL)で洗浄し、2 M HCl(120 mL)で酸性化し、EtOAc(2回60 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50 mL)で洗浄し、およびNa₂SO₄で乾燥させた。濾過し、真空下で溶媒を蒸発させ、2.1 gの黄色固体を得た。

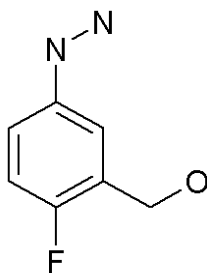
20

APCI-MS m/z: 477 [MH⁺]

【0169】

中間体 2 6

【化 3 1】



30

2 - フルオロ - 5 - ヒドラジニルフェニル)メタノール

室温で(5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル)メタノール(6.7 g、47.47 mmol)を濃塩酸(37%、70 mL)に溶かした。この溶液をおよそ - 5 °C まで冷却し、水(10 mL)に溶かした亜硝酸ナトリウム(3.44 g、49.84 mmol)を5分かけて滴下した。さらに5分間攪拌した後、温度を0 °C より低く保ちながら、30 mL の濃HCl中、塩化スズ(II)二水和物(23.56 g、104.43 mmol)の溶液を滴下した。さらに40分間攪拌した後、4 N NaOH(およそ500 mL)を加えてpHをおよそ14に調整し、生成物をEtOAc(6回100 mL)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、K₂CO₃で乾燥させた。濾過し、溶媒を蒸発させた後、4.86 gの暗色固体を得、これをそれ以上精製せずにそのまま用いた。

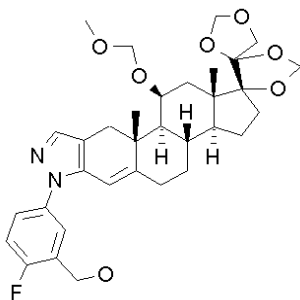
40

APCI-MS m/z: 157 [MH⁺]

【0170】

中間体 2 7

【化 3 2】



{ 2-フルオロ-5-[(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-11-(メトキシメトキシ)-10a,12a-ジメチル-2,3,3a,3b,4,5,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-7H-ジスピロ[シクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1,4'-[1,3]ジオキサラン-5',4''-[1,3]ジオキサラン]-7-イル]フェニル}メタノール

10

丸底フラスコにて、中間体 25 (9.86 g、20.69 mmol)、中間体 26 (3.23 g、20.69 mmol) および酢酸カリウム (2.05 g; 20.7 mmol) を酢酸 (45 ml) に懸濁させた。水 (15.00 ml) を加え、この暗色溶液を 25 °C で 1 時間攪拌した。LC-MS により完全な反応を確認し、この反応混合物に水 (100 ml) を加えた。一晩攪拌を続け、この懸濁液を濾過し、褐色固体を水で洗浄し、その焼結物で乾燥させて 12.6 g の褐色固体を得、これをそれ以上精製せずにそのまま用いた。

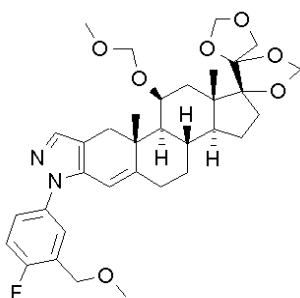
20

APCI-MS m/z: 597 [MH⁺]

【0171】

中間体 28

【化 3 3】



30

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-フルオロ-3-(メトキシメチル)フェニル]-11-(メトキシメトキシ)-10a,12a-ジメチル-3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-2H-ジスピロ[シクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1,4'-[1,3]ジオキサラン-5',4''-[1,3]ジオキサラン]

25 mL の丸底フラスコにて、DMF (5 mL) に中間体 27 (312 mg、0.52 mmol) および水素化ナトリウム分散液 (油中 55~60%、45.6 mg、1.05 mmol) を加え、褐色の懸濁液を得た。この混合物を密閉フラスコ内で 15 分間攪拌した。ヨードメタン (0.130 mL、2.09 mmol) を加え、この混合物をさらに 30 分間攪拌した。この混合物を EtOAc (20 mL) と水 (20 mL) で分液した。有機相を採取し、EtOAc (15 mL) を追加して水相を抽出した。合わせた有機相を水 (2 回 15 mL) およびブライン (15 mL) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過および蒸発を行い、油状物 (0.35 g) を得、これをシリカにて精製し (ヘプタン: EtOAc = 3:1 から 2:1)、0.19 g の橙色の半固体を得た。

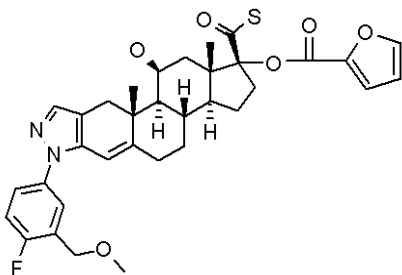
40

APCI-MS m/z: 611 [MH⁺]

【0172】

中間体 29

【化 3 4】



(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - [4 - フルオロ - 3 - (メトキシメチル) フェニル] - 1 - [(フラン - 2 - イルカルボニル) オキシ] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ [5, 6] ナフト [1, 2 - f] インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

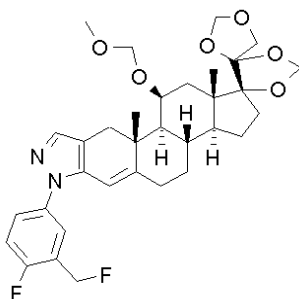
この化合物は、中間体 2 8 から出発し、Steroids 2003 (68) 177-191に従い、中間体 1、2 および 3 の製造に従って製造した。

APCI-MS m/z: 621 [MH⁺]

【 0 1 7 3 】

中間体 3 0

【化 3 5】



(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - [4 - フルオロ - 3 - (フルオロメチル) フェニル] - 1 1 - (メトキシメトキシ) - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - ドデカヒドロ - 2 H - ジスピロ [シクロペンタ [5, 6] ナフト [1, 2 - f] インダゾール - 1, 4 ' - [1, 3] ジオキソラン - 5', 4 '' - [1, 3] ジオキソラン]

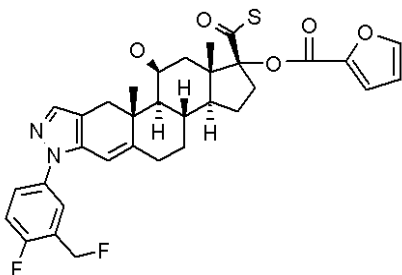
5 0 mL の丸底フラスコにて、中間体 2 7 (3 7 5 mg、0 . 6 3 mmol) を D C M (1 0 mL) に溶かし、褐色溶液を得た。三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (D A S T、0 . 1 0 8 mL、0 . 8 2 mmol) を室温で一度に加え、この混合物を密閉フラスコ内で 3 0 分間攪拌した。この反応混合物に水を注意深く加えることで反応をクエンチした。粗反応混合物を D C M (3 0 mL) で希釈し、水 (2 0 mL) およびブライン (1 0 mL) で洗浄した。有機相を N a₂ S O₄ で乾燥させた。この溶液の濾過および蒸発を行い、半固体を得、これをシリカにて精製し (ヘプタン : E t O A C = 3 : 1 から 2 : 1)、1 3 0 mg の目的生成物を橙色固体として得た。

APCI-MS m/z: 599 [MH⁺]

【 0 1 7 4 】

中間体 3 1

【化 3 6】



(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - [4-フルオロ - 3 - (フルオロメチル) フェニル] - 1 - [(フラン - 2 - イルカルボニル) オキシ] - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

10

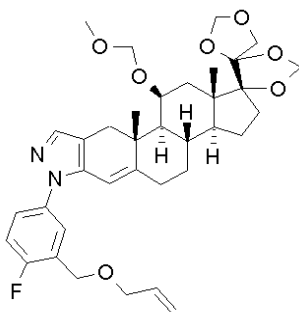
この化合物は、中間体 30 から出発し、Steroids 2003 (68) 177-191に従い、中間体 1、2 および 3 の製造に従って製造した。

APCI-MS m/z: 609 [MH⁺]

【0175】

中間体 3 2

【化 3 7】



20

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - {4-フルオロ - 3 - [(プロペ - 2 - エン - 1 - イルオキシ)メチル] フェニル} - 11 - (メトキシメトキシ) - 10a, 12a - ジメチル - 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 2H - ジスピロ[シクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1, 4' - [1, 3]ジオキソラン - 5', 4'' - [1, 3]ジオキソラン]

30

2.5 mL の丸底フラスコにて、中間体 27 (490 mg、0.82 mmol) を DMF (5 mL) に溶かし、水素化ナトリウム分散液 (油中 55 ~ 60 %、90 mg、2.05 mmol) を加え、褐色懸濁液を得た。このフラスコを密閉し、混合物を室温で 20 分間攪拌した。3-ブロモプロペ - 1 - エン (0.208 mL、2.46 mmol) を加え、この混合物をさらに 20 分間攪拌した。この混合物に 1 mL の水を注意深く加えることで反応を停止させ、これを EtOAc (20 mL) と水 (20 mL) で分液した。有機相を採取し、EtOAc (15 mL) を追加して水相を抽出した。合わせた有機相を水 (2 × 15 mL) およびブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。この溶液の濾過および蒸発を行い、油状物を得、これをシリカにて精製した (ヘプタン : EtOAc = 3 : 1 から 2 : 1)。生成物を含む相を真空蒸発させ、0.3 g の橙色の乾燥フィルムを得た。

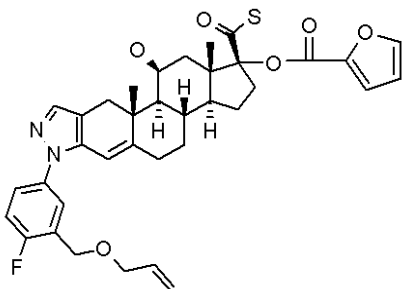
40

APCI-MS m/z: 637 [MH⁺]

【0176】

中間体 3 3

【化 3 8】



(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - { 4 - フルオロ - 3 - [(プロプ-2-エン-1-イルオキシ)メチル]フェニル} - 1 - [(フラン-2-イルカルボニル)オキシ] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

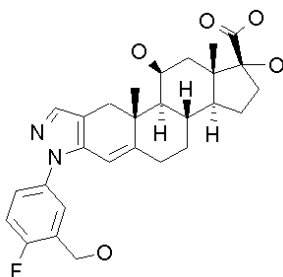
この化合物は、中間体 3 2 から出発し、Steroids 2003 (68) 177-191に従い、中間体 1、2 および 3 の製造に従って製造した。

APCI-MS m/z : 647 $[MH^+]$

【 0 1 7 7 】

中間体 3 4

【化 3 9】


$$\frac{(1 \text{ R}, 3 \text{ a S}, 3 \text{ b S}, 10 \text{ a R}, 10 \text{ b S}, 11 \text{ S}, 12 \text{ a S}) - 7 - [4 - \text{フルオロ} - 3 - (\text{ヒドロキシメチル})\text{フェニル}] - 1, 11 - \text{ジヒドロキシ} - 10 \text{ a}, 12 \text{ a} - \text{ジメチル} - 1, 2, 3, 3 \text{ a}, 3 \text{ b}, 4, 5, 7, 10, 10 \text{ a}, 10 \text{ b}, 11, 12, 12 \text{ a} - \text{テトラデカヒドロシクロペンタ}[5, 6]\text{ナフト}[1, 2 - \text{f}]\text{インダゾール} - 1 - \text{カルボン酸}}{}$$

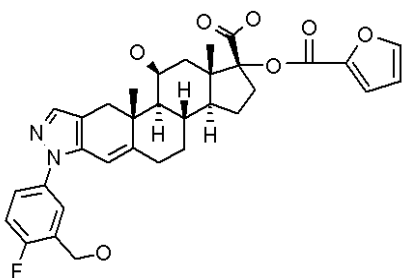
この化合物は、中間体 27 から出発し、Steroids 2003 (68) 177-191に従い、中間体 1 の製造に従って製造した。

APCI-MS m/z : 497 $[MH^+]$

【 0 1 7 8 】

中間体 35

【化 4 0】


$$\frac{(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - [4\text{-フルオロ}-3\text{-}(\text{ヒドロキシメチル})\text{フェニル}] - 1 - [(フラン-2\text{-イルカルボニル})\text{オキシ}] - 11\text{-ヒドロキシ}-10a, 12a\text{-ジメチル}-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-テトラデカヒドロシクロペンタ}[5, 6]\text{ナフト}[1, 2\text{-f}]\text{インダゾー}$$

ルー 1 - カルボン酸

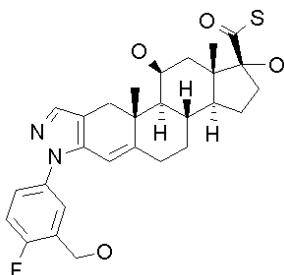
2.5 mLの丸底フラスコにて、中間体 3 4 (0.08 g、0.16 mmol)をDCM (8 mL)に溶かし、トリエチルアミン(0.082 g、0.81 mmol)、次いで、DCM (1 mL)中、フラン-2-カルボニルクロリド(0.064 mL、0.64 mmol)の溶液を加え、この混合物を室温で20分間攪拌した。N₁-エチル-N₂, N₂-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン(0.152 mL、0.97 mmol)を加え、この混合物をさらに20分間攪拌した。DCMを真空下で除去し、油性残渣をアセトニトリル(8.00 mL)に再溶解させた。水酸化ナトリウム(1 M、1.9 mL、1.90 mmol)を加え、この混合物を40℃で1~2時間加熱し、LC-MSによりその加水分解をモニタリングした。アセトニトリルを真空下で除去し、残渣をEtOAc (20 mL)と1 M HCl (20 mL)で分液した。有機相を採取し、EtOAc (20 mL)を追加して水相を抽出した。合わせた有機相を1 M HCl (10 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および蒸発を行い、生成物とフラン-2-カルボン酸の混合物を含んだ0.11 gの黄色フィルムを得た。

APCI-MS m/z: 591 [MH⁺]

【0179】

中間体 3 6

【化 4 1】



(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1, 11-ジヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

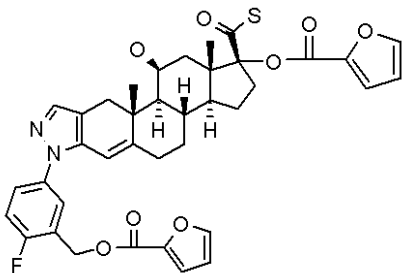
10 mLの丸底フラスコにて、中間体 3 4 (0.087 g、0.18 mmol)およびカルボニルジイミダゾール(0.057 g、0.35 mmol)をDMF (1.5 mL)に溶かした。この混合物を密閉フラスコ内で一晩攪拌した。この溶液にH₂Sを1分間通し、1 M NaOH (2 mL)を加えた。この混合物を5分間攪拌した後、1 M HCl (20 mL)に注ぎ、EtOAc (2回15 mL)で抽出し、合わせた水相を水(2回15 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および溶媒の蒸発を行い、76 mg (85%)の橙色半固体を得、これをそのまま次の工程に用いた。

APCI-MS m/z: 513 [MH⁺]

【0180】

中間体 3 7

【化 4 2】



(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロ-3-{[(フラン-2-イルカルボニル)オキシ]メチル}フェニル)-1-[(フラン-2-イルカル

ボニル)オキシ]ー11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

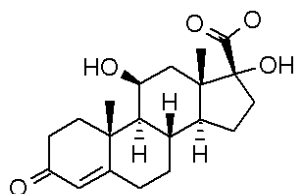
2.5 mLの丸底フラスコにて、中間体36(0.076 g、0.15 mmol)およびトリエチルアミン(0.103 mL、0.74 mmol)をDCM(8 mL)に溶かした。この攪拌混合物に、DCM(1 mL)中、フラン-2-カルボニルクロリド(0.045 mL、0.46 mmol)の溶液を加え、さらに15分間攪拌を続けた。N₁-エチル-N₂, N₂-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(0.140 mL、0.89 mmol)を加え、この混合物をさらに15分間攪拌した。この混合物を分液漏斗内で20 mLのDCMで希釈し、この溶液を1 M HCl(2×1.5 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、91 mgの橙色半固体を得、これをそのまま次の工程に用いた。

APCI-MS m/z: 701 [MH⁺]

【0181】

中間体38

【化43】



(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-11,17-ジヒドロキシ-10,13-ジメチル-3-オキソ-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-カルボン酸

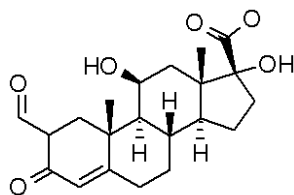
THF(350 mL)中、(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-11,17-ジヒドロキシ-17-(2-ヒドロキシアセチル)-10,13-ジメチル-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3(2H)-オン(ヒドロコルチゾン、17.0 g、46.9 mmol)の溶液に、水(80 mL)中オルト過ヨウ素酸(21.4 g、94 mmol)の溶液を加え、この反応混合物を室温にて開放フラスコ内で2時間攪拌した。次に、この混合物を氷に注いだ。氷が解けた後に、混合物を酢酸エチル(3回150 mL)で抽出した。溶媒を蒸発させて白色固体を得、これをNaOH水溶液(1 M、150 mL)に溶かした。この溶液を酢酸エチルで洗浄し、濃HCl水溶液で酸性化した。形成された沈殿を濾取し、その焼結物上で一晩乾燥させ、標的化合物を灰白色粉末として得た(15.51 g、95%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.20 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.43 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.44 (m, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.31 - 1.15 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.83 (d, 1H)

【0182】

中間体39

【化44】



(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-2-ホルミル-11,17-ジヒドロキシ-10,13-ジメチル-3-オキソ-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-カルボン酸

10

20

30

40

50

アルゴン下、THF (100 ml) 中、水素化ナトリウム (5.73 g、143.5 mmol、鉱油中 60% 懸濁液) の攪拌懸濁液に、中間体 38 (5.00 g、14.35 mmol) を少量ずつ加えた。5 分後、ギ酸エチル (58.4 ml、717.5 mmol) を加え、室温で一晩攪拌を続けた。この混合物をギ酸でクエンチして粘稠な懸濁液を得、NaOH 水溶液 (2 M、50 ml) を加えた。この混合物を室温で 10 分間攪拌し、層に分け、水層を濃 HCl 水溶液で酸性化し、酢酸エチル (3 回 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発させ、標的化合物を黄色固体として得た (5.65 g)。

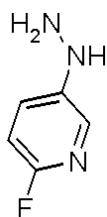
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.56 (s, 1H), 4.26 (m, 2H), 2.54 - 2.37 (m, 2H), 2.29 - 2.11 (m, 2H), 1.96 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.43 (m, 6H), 1.34 - 1.20 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.09 - 0.85 (m, 1H), 0.89 (s, 3H)

APCI-MS m/z : 377 [MH^+]

【0183】

中間体 40

【化 45】



10

20

2-フルオロ-5-ヒドラジニルピリジン

0 °C にて、6 N 塩酸 (5 ml) 中、6-フルオロピリジン-3-アミン (561 mg、5 mmol) の激しく攪拌した溶液に、水 (2.5 ml) 中亜硝酸ナトリウム (345 mg、5.00 mmol) の溶液を滴下した。この混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した後、内温を 5 °C より低く保つために氷の小片を加えながら、6 N 塩酸 (5 ml) 中、塩化スズ(ii)二水和物 (2.82 g、12.5 mmol) の溶液を滴下した。添加中に発泡層の形成が見られ、0 °C で 3 時間攪拌を続けた。40 % 水酸化カリウム水溶液を加えることでこの混合物をアルカリ性 (pH = 14) とし、酢酸エチル (5 回 15 ml) で抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾去し、減圧下で溶媒を除去し、250 mg (39 %) の標的化合物を淡黄色固体として得た。

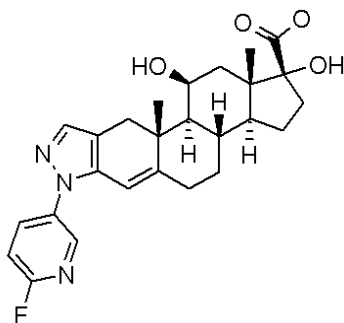
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 (t, 1H), 7.35 (ddd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 5.90 (s, 3H)

30

【0184】

中間体 41

【化 46】



40

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (6-フルオロピリジン-3-イル) - 1, 11-ジヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボン酸

酢酸 (8 ml) および水 (2 ml) 中、中間体 39 (376 mg、1.0 mmol) の攪拌溶液に、中間体 40 (127 mg、1.0 mmol) を加えた。この混合物を一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、

50

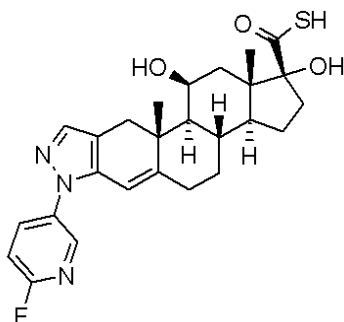
酢酸の痕跡を含有する暗色油状物(574 mg)を得た。

APCI-MS m/z : 468 $[MH^+]$

【0185】

中間体 4 2

【化 4 7】



10

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1, 11-ジヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

中間体 4 1 (574 mg、1.23 mmol)をDMF (5 ml)に溶かし、ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(498 mg、3.07 mmol)を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した。この攪拌溶液に硫化水素を5分間通し、密閉フラスコ内で10分間攪拌を続けた。この混合物を氷(50 g)と塩酸(10 ml、2 M)の混合物に注いだ。沈殿を濾取し、その焼結物で乾燥させ、460 mg (77%)の目的化合物を得た。

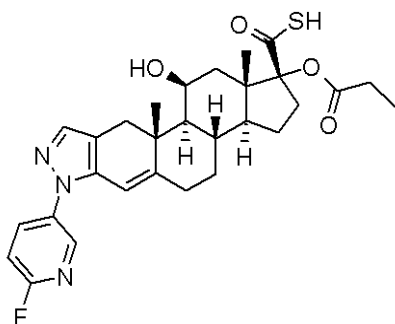
20

APCI-MS m/z : 484 $[MH^+]$

【0186】

中間体 4 3

【化 4 8】



30

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-(プロパノイルオキシ)-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

ジクロロメタン(10 ml)中、中間体 4 2 (460 mg、0.95 mmol)およびトリエチルアミン(337 mg、461 μ l、3.33 mmol)の攪拌溶液をアルゴン下0℃で冷却し、ジクロロメタン(5 ml)中、塩化プロピオニル(264 mg、2.85 mmol)の溶液を加えた。この混合物を0℃で1時間攪拌した。N1, N1, N2-トリメチルエタン-1, 2-ジアミン(686 mg、607 μ l、4.76 mmol)を加え、0℃で40分間攪拌を続けた。塩酸(1 M、20 ml)を加えることで反応混合物をクエンチし、ジクロロメタン(50 ml)で希釈した。層に分け、有機層を水(20 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過後、真空下で溶媒を蒸発させ、346 mg (67%)の標的化合物を得、それ以上精製せずに用いた。

40

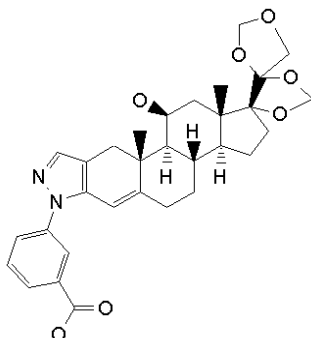
APCI-MS m/z : 540 $[MH^+]$

50

【0187】

中間体44

【化49】



10

3-[(1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-2,3,3a,3b,4,5,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-7H-ジスピロ[シクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1,4'-[1,3]ジオキソラン-5',4''-[1,3]ジオキソラン]-7-イル]安息香酸

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-11-ヒドロキシ-10,13-ジメチル-3-オキソ-1,2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-テトラデカヒドロジスピロ[シクロペンタ[a]フェナントレン-17,4'-[1,3]ジオキソラン-5',4''-[1,3]ジオキソラン]-2-カルバルデヒド(Steroids 2003, (68), 177-191)(1.4 g、3.24 mmol)をエタノール(10 ml)および水(1 ml)に溶かした。3-ヒドラジノ安息香酸(0.493 g、3.24 mmol)および酢酸カリウム(0.491 g、5 mmol)を加えて褐色溶液を得、これを室温で1時間攪拌した。この混合物を、1 M HCl(200 ml)を含有する分液漏斗に注ぎ、DCM(3回150 ml)で抽出した。合わせた有機相を水(2回100 ml)および1 M NaOHで洗浄した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させ、1.9 gの褐色がかった泡沫を得た。この粗生成物をシリカゲルカラム(ヘプタン：EtOAc = 1：1)で精製し、生成物を含有する画分を減圧下で蒸発させ、1.5 gの目的化合物を得た。

20

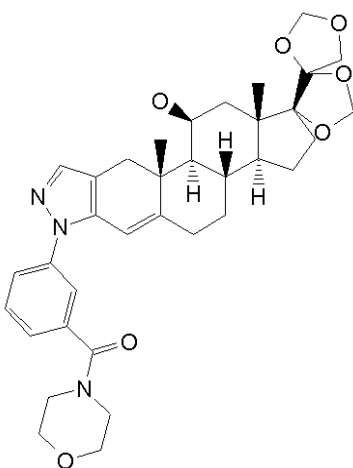
APCI-MS m/z: 549 [MH⁺]

30

【0188】

中間体45

【化50】



40

(1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-10a,12a-ジメチル-7-[3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-2H-ジスピロ[シクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1,4'-[1,3]ジオキソラン-5',4''-[1,3]ジ

50

オキシラン]-1,1-オール

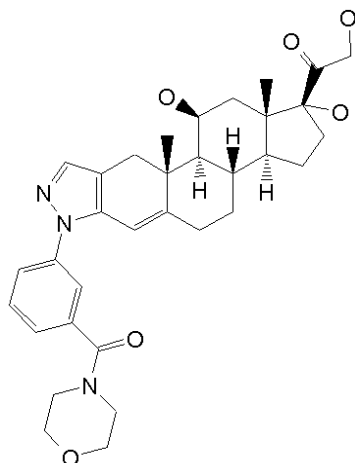
2.5 mlの丸底フラスコにて、中間体 4 4 (500 mg、0.91 mmol)、1 H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール(0.123 g、0.91 mmol)およびN,N'-メタンジリデンジプロパン-2-アミン(DIC、0.115 g、0.91 mmol)をDMF(5 mL)に溶かし、無色の溶液を得た。10分後にモルホリン(0.170 g、1.95 mmol)を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。DMFを真空下で除去し、残渣をMeCNに再溶解させ、分取HPLCカラム(CH₃CN/水)を用いて精製した。生成物を含有する画分を凍結乾燥させ、450 mgの目的化合物を得た。

APCI-MS m/z: 618 [MH⁺]

【0189】

中間体 4 6

【化51】



1-[(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1,11-ジヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-7-[3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン

中間体 4 5 (0.45 g、0.73 mmol)を20 mLのバイアルに秤量し、水(5 mL)中ギ酸(6 mL、1.59 mmol)を加え、褐色懸濁液を得た。この混合物を90℃で加熱し、LC-MSによりモニタリングした。およそ90分後に出発材料は消費され、この混合物を室温まで冷却し、EtOAc(30 mL)と水(30 mL)で分液した。有機相を採取し、EtOAc(20 mL)を追加して水相を抽出し、合わせた有機相を、水相がアルカリpHを示すまで、水(2回20 mL)および1 M NaOHで洗浄した。次に、有機相をブライン(15 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を除去し、0.18 gの粗材料を褐色固体として得、これをそのまま次の工程に用いた。

APCI-MS m/z: 576 [MH⁺]

【0190】

中間体 4 7

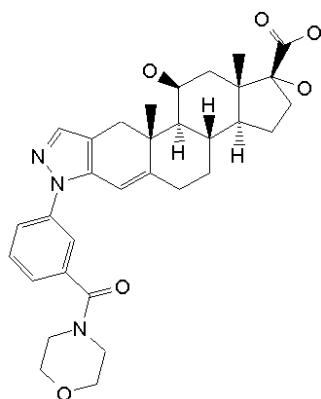
10

20

30

40

【化 5 2】



10

(1 S, 3 a R, 3 b R, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 R, 1 2 a R) - 1, 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 7 - [3 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) フェニル] - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボン酸

この化合物は、中間体 4 6 から中間体 1 の手順に従って製造した。

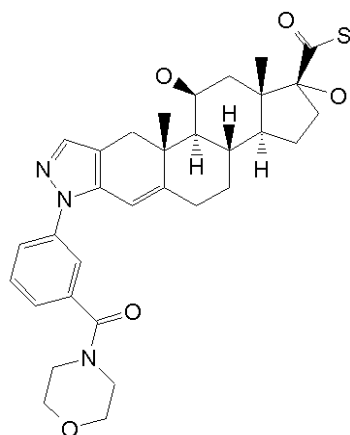
APCI-MS m/z: 562 [MH⁺]

【0 1 9 1】

中間体 4 8

20

【化 5 3】



30

(モルホリン - 4 - イルカルボニル) フェニル] - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 (1 S, 3 a R, 3 b R, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 R, 1 2 a R) - 1, 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 7 - [3 - a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、中間体 4 7 から中間体 2 の手順に従って製造した。

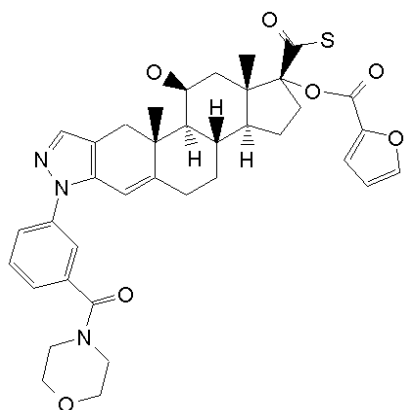
APCI-MS m/z: 578 [MH⁺]

【0 1 9 2】

40

中間体 4 9

【化 5 4】



10

(1S, 3aR, 3bR, 10aS, 10bR, 11R, 12aR) - 1 - [(フラン-2-イルカルボニル)オキシ] - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 7 - [3 - (モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル] - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、中間体 48 および 2-フロイルクロリドから中間体 3 の手順に従って製造した。

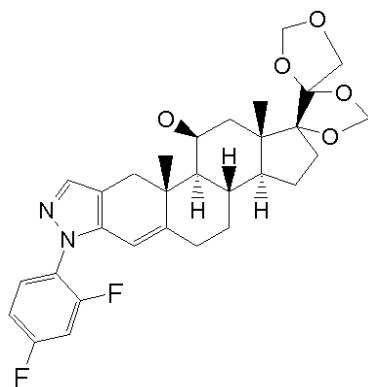
APCI-MS m/z: 672 [MH⁺]

20

【0193】

中間体 50

【化 5 5】



30

(1S, 3aR, 3bR, 10aS, 10bR, 11R, 12aR) - 7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 10a, 12a - ジメチル - 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 2H - ジスピロ[シクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1, 4' - [1, 3]ジオキサラン - 5', 4'' - [1, 3]ジオキサラン] - 11 - オール

(8S, 9S, 10R, 11S, 13S, 14S, 17R) - 11 - ヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 - テトラデカヒドロジスピロ[シクロペンタ[a]フェナントレン - 17, 4' - [1, 3]ジオキサラン - 5', 4'' - [1, 3]ジオキサラン] - 2 - カルバルデヒド (Steroids 2003, (68), 177-191) (400 mg, 0.92 mmol) をエタノール (10 ml) および水 (1 ml) に溶かした。(2, 4 - ジフルオロフェニル)ヒドラジン塩酸塩 (167 mg, 0.92 mmol) および酢酸カリウム (160 mg, 1.63 mmol) を加え、この混合物をマイクロ波照射下、20 分間 90 °C で加熱した。この混合物を EtOAc (10 ml) と水 (10 ml) で分液した。有機相を水 (2 回 10 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、Mg₂SO₄ で乾燥させた。濾過した後、溶媒を蒸発させ、297 mg の粗化合物を得、これをそれ以上精製せずにそのまま用いた。

40

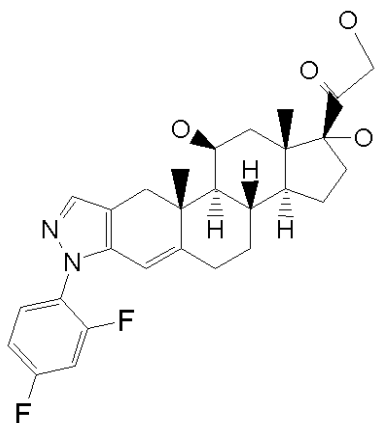
APCI-MS m/z: 541 [MH⁺]

50

【0194】

中間体 5 1

【化 5 6】



10

1-[(1S, 3aR, 3bR, 10aS, 10bR, 11R, 12aR)-7-(2,4-ジフル
 オロフェニル)-1,11-ジヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3
 b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5
 ,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン

この化合物は、中間体 5 0 から中間体 4 6 の手順に従って製造した。

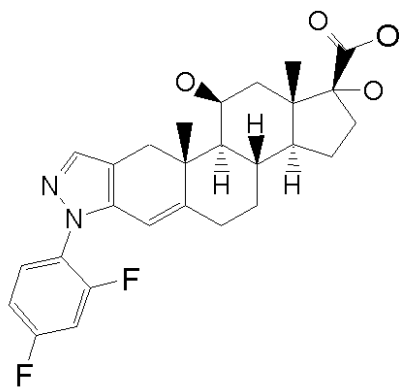
20

APCI-MS m/z: 499 [MH⁺]

【0195】

中間体 5 2

【化 5 7】



30

(1S, 3aR, 3bR, 10aS, 10bR, 11R, 12aR)-7-(2,4-ジフルオロフ
 ェニル)-1,11-ジヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,
 5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナ
 フト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸

この化合物は、中間体 5 1 から中間体 1 の手順に従って製造した。

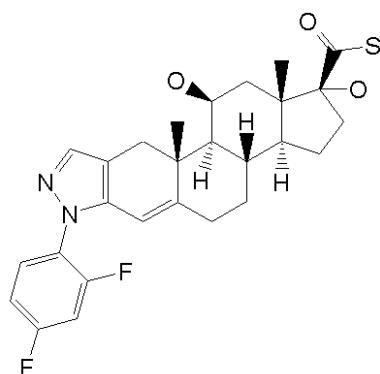
40

APCI-MS m/z: 485 [MH⁺]

【0196】

中間体 5 3

【化 5 8】



10

(1 S, 3 a R, 3 b R, 10 a S, 10 b R, 11 R, 12 a R) - 7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 11 - ジヒドロキシ - 10 a, 12 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、中間体 5 2 から中間体 2 の手順に従って製造した。

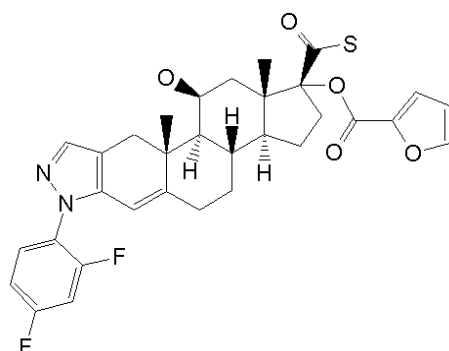
APCI-MS m/z: 501 [MH⁺]

【0197】

中間体 5 4

【化 5 9】

20



30

(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S) - 7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(フラン - 2 - イルカルボニル)オキシ] - 11 - ヒドロキシ - 10 a, 12 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、中間体 5 3 および 2 - フロイルクロリドから中間体 3 の手順に従って製造した。

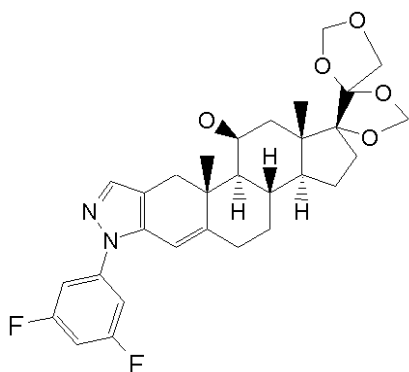
APCI-MS m/z: 595 [MH⁺]

【0198】

中間体 5 5

40

【化 6 0】



10

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - ドデカヒドロ - 2 H - ジスピロ[シクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1, 4' - [1, 3]ジオキソラン - 5', 4'' - [1, 3]ジオキソラン] - 1 1 - オール

この化合物は、(8 S, 9 S, 1 0 R, 1 1 S, 1 3 S, 1 4 S, 1 7 R) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0, 1 3 - ジメチル - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 1 0, 1 1, 1 2, 1 3, 1 4, 1 5, 1 6 - テトラデカヒドロジスピロ[シクロペンタ[a]フェナントレン - 1 7, 4' - [1, 3]ジオキソラン - 5', 4'' - [1, 3]ジオキソラン] - 2 - カルバルデヒドおよび(3, 5 - ジフルオロフェニル)ヒドラジンから中間体 5 0 の手順に従って製造した。

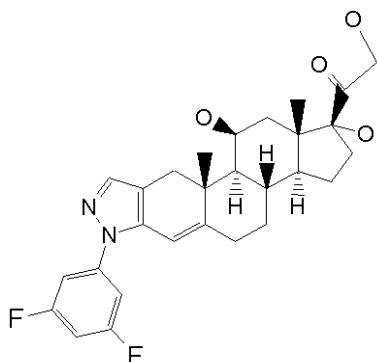
20

APCI-MS m/z: 541 [MH⁺]

【0 1 9 9】

中間体 5 6

【化 6 1】



30

1 - [(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1, 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン

この化合物は、中間体 5 5 から中間体 4 6 の手順に従って製造した。

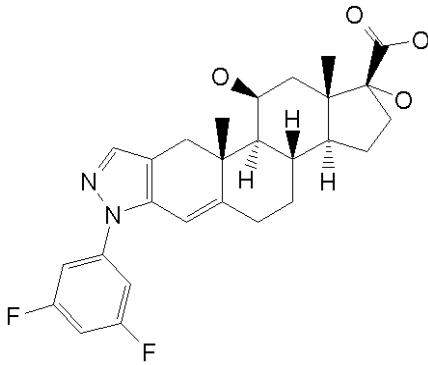
40

APCI-MS m/z: 499 [MH⁺]

【0 2 0 0】

中間体 5 7

【化 6 2】



10

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (3,5-ジフルオロフェニル) - 1,11-ジヒドロキシ - 10a,12a-ジメチル - 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール - 1-カルボン酸

この化合物は、中間体 56 から中間体 1 の手順に従って製造した。

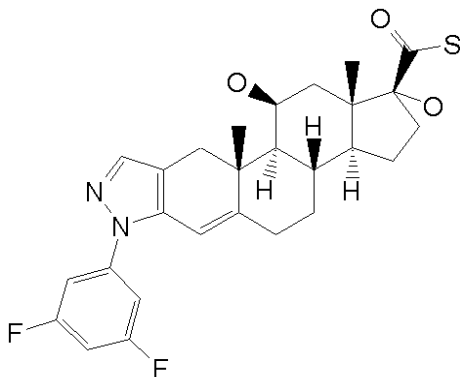
APCI-MS m/z: 485 [MH⁺]

【0201】

中間体 58

【化 6 3】

20



30

(1S, 3aR, 3bR, 10aS, 10bR, 11R, 12aR) - 7 - (3,5-ジフルオロフェニル) - 1,11-ジヒドロキシ - 10a,12a-ジメチル - 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール - 1-カルボチオS-酸

この化合物は、中間体 57 から中間体 2 の手順に従って製造した。

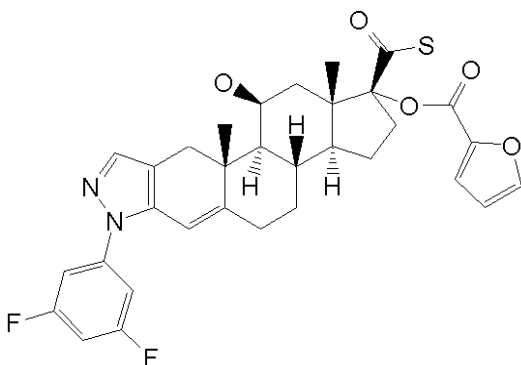
APCI-MS m/z: 501 [MH⁺]

【0202】

中間体 59

【化 6 4】

40



(1S, 3aR, 3bR, 10aS, 10bR, 11R, 12aR) - 7 - (3,5-ジフルオロフェニル) - 1,11-ジヒドロキシ - 10a,12a-ジメチル - 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール - 1-カルボチオS-酸

50

フェニル)-1-[(フラン-2-イルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオ
S-酸

この化合物は、中間体 58 および 2-フロイルクロリドから中間体 3 の手順に従って製造した。

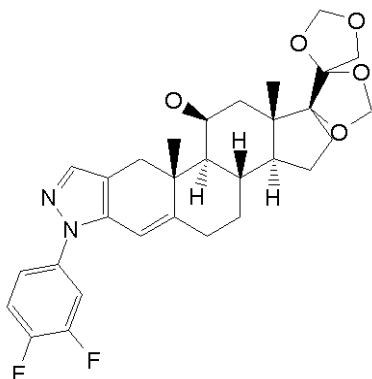
APCI-MS m/z: 595 [MH⁺]

【0203】

中間体 60

【化65】

10



20

(1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-7-(3,4-ジフルオロフェ
ニル)-10a,12a-ジメチル-3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
12,12a-ドデカヒドロ-2H-ジスピロ[シクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]イ
ンダゾール-1,4'-[1,3]ジオキサラン-5',4''-[1,3]ジオキサラン]-11-
オール

この化合物は、(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-11-ヒドロキシ-10,13-ジメチル-3-オキソ-1,2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-テトラデカヒドロジスピロ[シクロペンタ[a]フェナントレン-17,4'-[1,3]ジオキサラン-5',4''-[1,3]ジオキサラン]-2-カルバルデヒドおよび(3,4-ジフルオロフェニル)ヒドラジンから中間体 50 の手順に従って製造した。

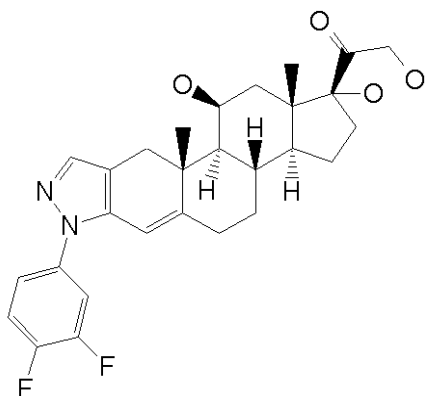
30

APCI-MS m/z: 541 [MH⁺]

【0204】

中間体 61

【化66】



40

1-[(1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-7-(3,4-ジフル
オロフェニル)-1,11-ジヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3
b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5
,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン

50

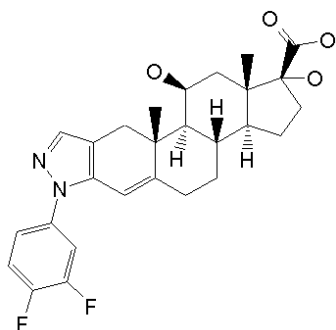
この化合物は、中間体 6 0 から中間体 4 6 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z : 499 $[MH^+]$

【0205】

中間体 6 2

【化 6 7】



10

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 11 - ジヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボン酸

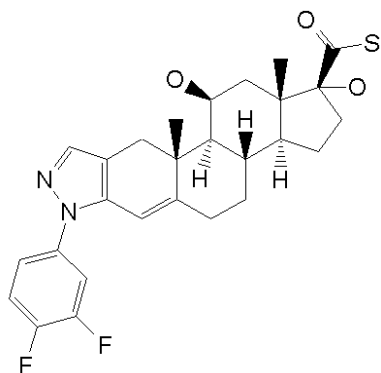
この化合物は、中間体 6 1 から中間体 1 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z : 485 $[MH^+]$

【0206】

中間体 6 3

【化 6 8】



20

30

(1S, 3aR, 3bR, 10aS, 10bR, 11R, 12aR) - 7 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 11 - ジヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオS - 酸

この化合物は、中間体 6 2 から中間体 2 の手順に従って製造した。

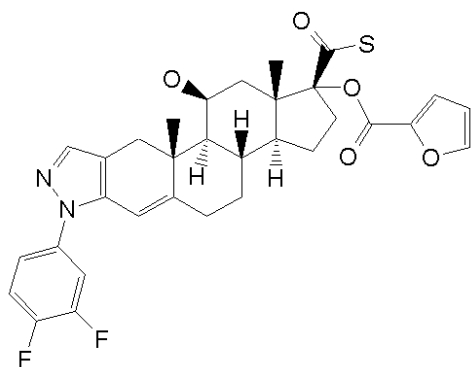
APCI-MS m/z : 501 $[MH^+]$

【0207】

中間体 6 4

40

【化 6 9】



10

(1 S, 3 a R, 3 b R, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 R, 1 2 a R) - 7 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(フラン - 2 - イルカルボニル) オキシ] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、中間体 6 3 および 2 - フロイルクロリドから中間体 3 の手順に従って製造した。

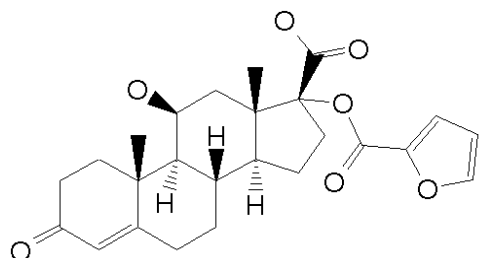
APCI-MS m/z: 595 [MH⁺]

【0 2 0 8】

20

中間体 6 6

【化 7 0】



30

(8 S, 9 S, 1 0 R, 1 1 S, 1 3 S, 1 4 S, 1 7 R) - 1 7 - (フラン - 2 - カルボニル オキシ) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0, 1 3 - ジメチル - 3 - オキソ - 2, 3, 6, 7, 8, 9, 1 0, 1 1, 1 2, 1 3, 1 4, 1 5, 1 6, 1 7 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]フエナントレン - 1 7 - カルボン酸

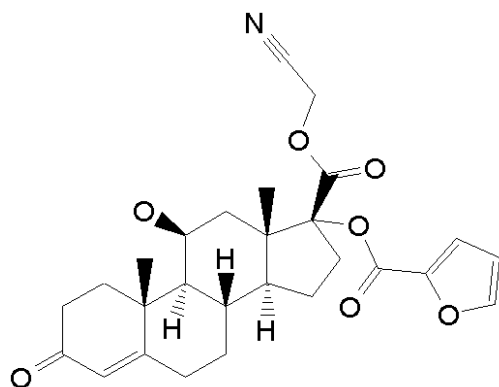
この化合物は、中間体 3 8 および 2 - フロイルクロリドから中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 443 [MH⁺]

【0 2 0 9】

中間体 6 7

【化 7 1】



40

50

フラン-2-カルボン酸(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-((シアノメトキシ)カルボニル)-11-ヒドロキシ-10,13-ジメチル-3-オキソ-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル

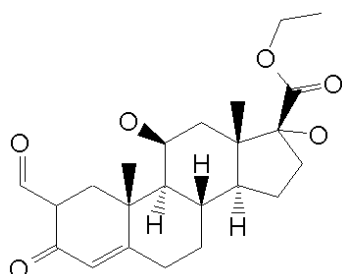
この化合物は、中間体66およびプロモアセトニトリルから実施例9の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 482 [MH⁺]

【0210】

中間体68

【化72】



2-ホルミル-11,17-ジヒドロキシ-10,13-ジメチル-3-オキソ-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-カルボン酸(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-エチル

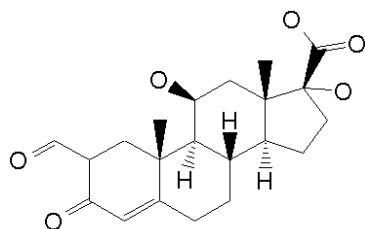
マイクロ波バイアルを用い、中間体67(2g、4.15mmol)をトルエン(20ml)に溶かし、アルゴン下で油中55%NaH(1.5g、36.6mmol)を加えた。ギ酸エチル(1.6ml、20mmol)を加えた。水素の発生が止まった後、このバイアルをマイクロ波照射下、45℃で60分間加熱した。この混合物を水とEtOAcで分液した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させた。粗生成物をそれ以上精製せずに次の工程に用いた。

APCI-MS m/z: 405 [MH⁺]

【0211】

中間体69

【化73】



(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-2-ホルミル-11,17-ジヒドロキシ-10,13-ジメチル-3-オキソ-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-カルボン酸

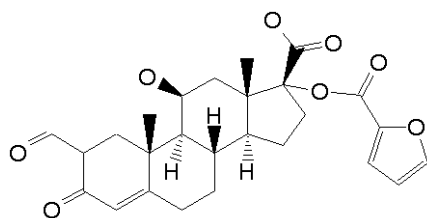
この化合物は、中間体66から中間体68の手順に従って製造した。中間体69と中間体70を含有する粗混合物を、HPLC Kromasil(登録商標)カラム(CH₃CN/水)を用いて精製し、生成物を含有する画分を凍結乾燥させ、1.2gの目的化合物を得た。

APCI-MS m/z: 377 [MH⁺]

【0212】

中間体70

【化 7 4】



(8 α , 9 β , 10 α , 11 α , 13 α , 14 β , 17 β)-2-ホルミル-17-[(フラン-2-イルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-3-オキソアンドロスト-4-エン-17-カルボン酸

10

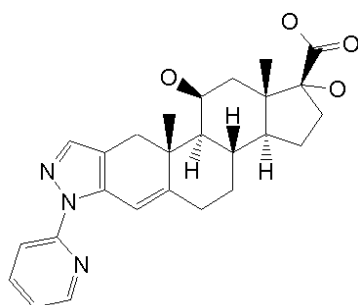
この化合物は、中間体 66 から中間体 68 の手順に従って製造した。中間体 69 と中間体 70 を含有する粗混合物を HPLC Kromasil(登録商標)カラム(CH₃CN/水)を用いて精製し、生成物を含有する画分を凍結乾燥させ、0.4 g の目的化合物を得た。

APCI-MS m/z: 471 [MH⁺]

【0213】

中間体 71

【化 7 5】



20

(1S, 3aR, 3bR, 10aS, 10bR, 11R, 12aR)-7-ピリジン-1,11-ジヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸

この化合物は、中間体 69 から中間体 50 の手順に従って製造した。

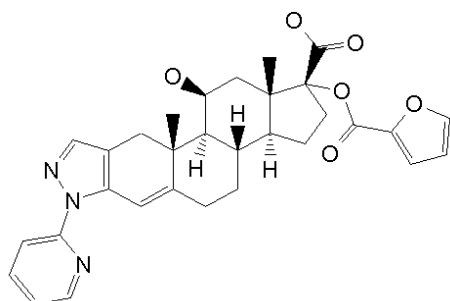
30

APCI-MS m/z: 450 [MH⁺]

【0214】

中間体 72

【化 7 6】



40

(1S, 3aR, 3bR, 10aS, 10bR, 11R, 12aR)-1-[(フラン-2-イルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-7-ピリジン-2-イル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸

この化合物は、中間体 71 および 2-フロイルクロリドから中間体 6 の手順に従って製造した。

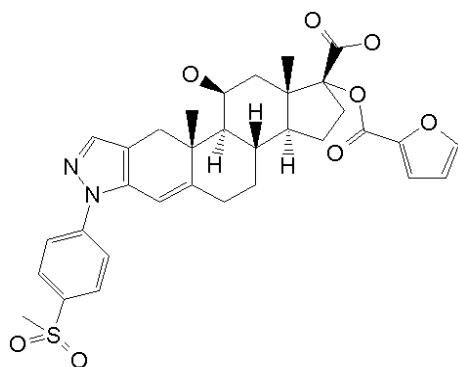
APCI-MS m/z: 544 [MH⁺]

【0215】

50

中間体 7 3

【化 7 7】



10

(1 S, 3 a R, 3 b R, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 R, 1 2 a R) - 1 - [(フラン - 2 - イルカルボニル)オキシ] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 7 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボン酸

この化合物は、中間体 7 0 および 4 - ヒドラジノフェニル - メチルスルホンから中間体 5 0 の手順に従って製造した。

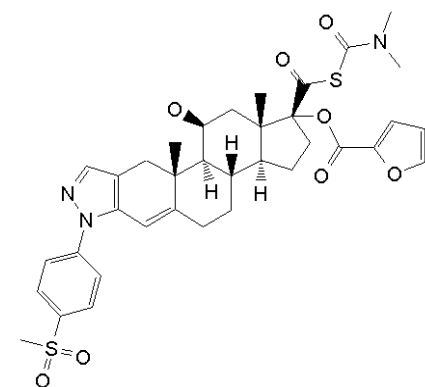
APCI-MS m/z: 621 [MH⁺]

20

【0 2 1 6】

中間体 7 4

【化 7 8】



30

フラン - 2 - カルボン酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - 4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - {[(ジメチルカルバモイル)スルファニル]カルボニル} - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル

アセトン (1.5 mL) 中、中間体 7 3 (80 mg、0.13 mmol)、ジメチルカルバモイルクロリド (31.9 mg、0.26 mmol) をトリエチルアミン (39 μl、0.28 μmol)、ヨウ化ナトリウム (19.3 mg、0.13 mmol) および水 (20 μl) で処理した。この混合物を室温で 4 時間攪拌した後、真空下で溶媒を除去し、得られた残渣を EtOAc に再溶解させ、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を除去して 58 mg の目的化合物を得、これをこれ以上精製せずに用いた。

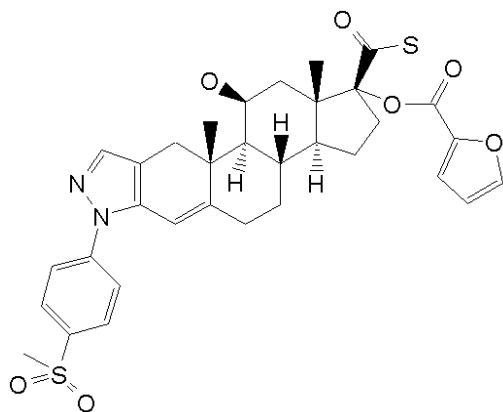
40

APCI-MS m/z: 708 [MH⁺]

【0 2 1 7】

中間体 7 5

【化 7 9】



10

(1 S, 3 a R, 3 b R, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 R, 1 2 a R) - 1 - [(フラン - 2 - イルカルボニル) オキシ] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 7 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

N, N - ジメチルアセトアミド (2 ml) 中、中間体 7 4 (58 mg、0.082 mmol) の溶液を、硫化水素ナトリウム - 水和物 (28 mg、0.5 mmol) で処理した。この反応物をマイクロ波照射下、70 °C で 30 分間加熱した。完了したところで、この混合物を冷 1 M HCl 水溶液に注ぎ、得られた黄色がかった沈殿を濾過し、その焼結物上で風乾させて 34 mg の目的化合物を得、これをそれ以上精製せずに用いた。

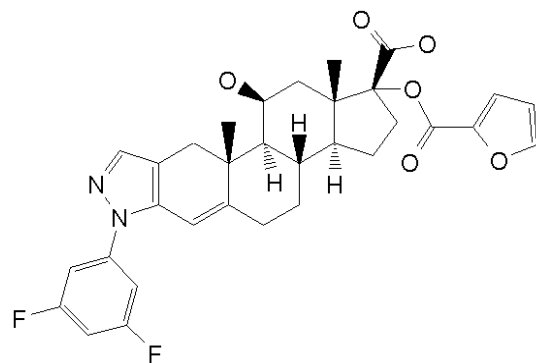
20

APCI-MS m/z: 637 [MH⁺]

【0 2 1 8】

中間体 7 6

【化 8 0】



30

(1 S, 3 a R, 3 b R, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 R, 1 2 a R) - 1 - [(フラン - 2 - イルカルボニル) オキシ] - 1 1 - ヒドロキシ - 7 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

40

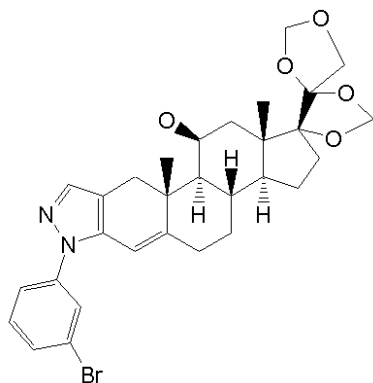
この化合物は、中間体 5 7 および 2 - フロイルクロリドから中間体 6 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 579 [MH⁺]

【0 2 1 9】

中間体 7 7

【化 8 1】



10

(1 S, 3 a R, 3 b R, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 R, 1 2 a R) - 7 - (3 - ブロモフェニル) - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - ドデカヒドロ - 2 H - ジスピロ[シクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1, 4' - [1, 3]ジオキサラン - 5', 4'' - [1, 3]ジオキサラン] - 1 1 - オール

この化合物は、塩酸 3 - ブロモフェニルヒドラジンを用い、中間体 4 4 の手順に従って製造した。

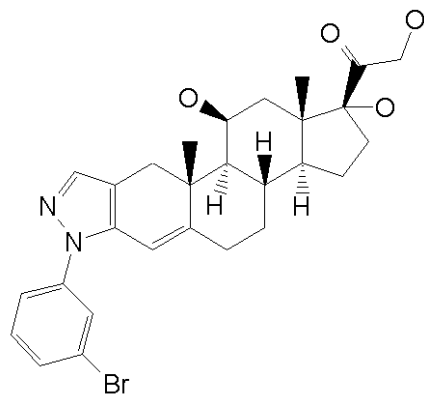
APCI-MS m/z: 583 および 585 [MH⁺]

【0 2 2 0】

中間体 7 8

20

【化 8 2】



30

1 - [(1 S, 3 a R, 3 b R, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 R, 1 2 a R) - 7 - (3 - ブロモフェニル) - 1, 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン

この化合物は、中間体 7 7 から中間体 4 6 の手順に従って製造した。

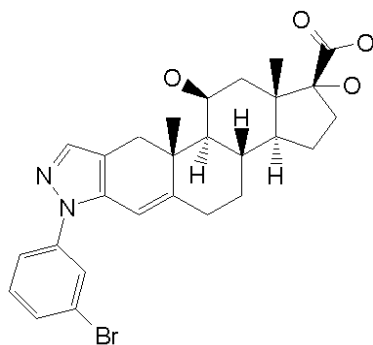
APCI-MS m/z: 541 および 543 [MH⁺]

【0 2 2 1】

中間体 7 9

40

【化 8 3】



50

(1 R, 10 a R, 11 S, 12 a S) - 7 - (3 - ブロモフェニル) - 1, 11 - ジヒドロキシ - 10 a, 12 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボン酸

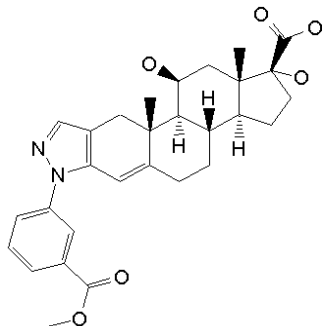
この化合物は、中間体 78 から中間体 1 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 527 および 529 [MH⁺]

【0222】

中間体 80

【化 84】



10

(1 S, 3 a R, 3 b R, 10 a S, 10 b R, 11 R, 12 a R) - 1, 11 - ジヒドロキシ - 7 - [3 - (メトキシカルボニル) フェニル] - 10 a, 12 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボン酸

20

ステンレス鋼高圧反応槽に、DMF (3 ml) およびメタノール (3 ml) 中、中間体 79 (410 mg、0.78 mmol)、酢酸パラジウム (9 mg、0.04 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (50 mg、0.12 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.136 ml、0.78 mmol) を入れた。この反応混合物を激しい攪拌下、一酸化炭素で脱気し、6.5 気圧で一酸化炭素を加圧し、110 °C で一晩加熱した。この反応混合物を室温とし、1 気圧に減圧した。反応混合物を真空濃縮し、残渣を EtOAc と水で分液した。有機相を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮した。得られた残渣をシリカゲルにて精製し (EtOAc : ヘプタン = 1 : 4)、300 mg の目的生成物を得た。

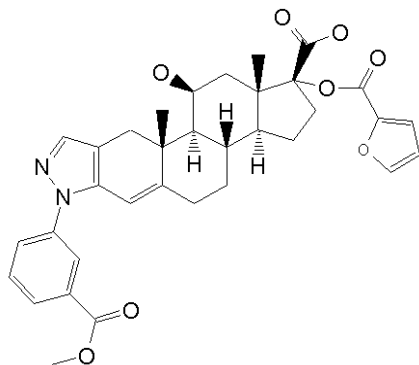
30

APCI-MS m/z: 507 [MH⁺]

【0223】

中間体 81

【化 85】



40

(1 S, 3 a R, 3 b R, 10 a S, 10 b R, 11 R, 12 a R) - 1 - [(フラン - 2 - イルカルボニル) オキシ] - 11 - ヒドロキシ - 7 - [3 - (メトキシカルボニル) フェニル] - 10 a, 12 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

50

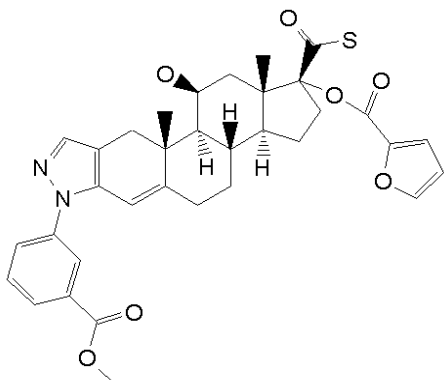
この化合物は、中間体 8 0 および 2-フロイルクロリドから中間体 6 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 601 [MH⁺]

【0224】

中間体 8 2

【化 8 6】



10

(1S, 3aR, 3bR, 10aS, 10bR, 11R, 12aR) - 1 - [(フラン-2-イルカルボニル)オキシ] - 11-ヒドロキシ - 7 - [3-(メトキシカルボニル)フェニル] - 10a, 12a-ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1-カルボチオ S-酸

20

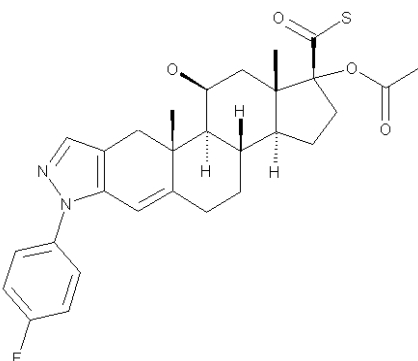
2.5 mL の丸底フラスコにて、THF (5 mL) 中、中間体 8 1 (0.3 g、0.5 mmol) およびクロリン酸ジエチル(diethyl chlorophosphate) (0.2 g、1.16 mmol) を加え、黄色溶液を得た。この溶液を室温で一晩攪拌し、この溶液に 5 分間 H₂S (g) を通した。黄色から緑色への変色が見られ、この混合物を同じ温度でさらに 30 分間攪拌した。この反応混合物を 1 M HCl (15 mL) に注ぎ、形成された固体を濾過により分離し、水で洗浄し、その焼結物上で風乾させて 0.12 g の目的化合物を得、これをそのまま用いた。

APCI-MS m/z: 617 [MH⁺]

【0225】

中間体 8 3

【化 8 7】



40

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - (アセチルオキシ) - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11-ヒドロキシ - 10a, 12a-ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1-カルボチオ S-酸

中間体 2 (0.2 g、0.41 mmol) を DCM (8 mL) に溶かし、室温でトリエチルアミン (0.230 mL、1.66 mmol) を加えた。この混合物を 3 分間攪拌した後、DCM (1 mL) 中、塩化アセチル (0.088 mL、1.24 mmol) を少量ずつ加え、この混合物を 15 分間攪拌した。N₁-エチル-N₂, N₂-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (0.325 mL、2.

50

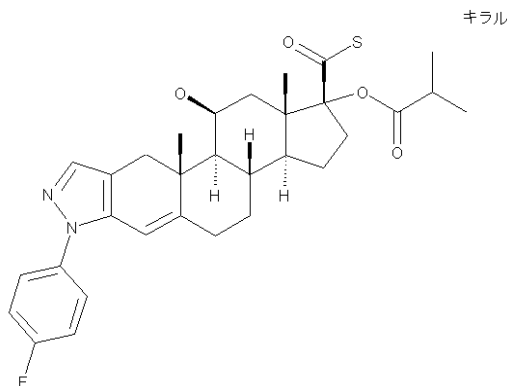
0.7 mmol)を加え、この混合物をさらに20分間攪拌した。この混合物をDCM(20 ml)で希釈し、2N HCl(2回20 ml)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および減圧下での溶媒の蒸発を行い、0.217 mgの粗生成物を得、これをそれ以上精製せずにそのまま用いた。

APCI-MS m/z: 525 [MH⁺]

【0226】

中間体84

【化88】



(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-[(2-メチルプロパノイル)オキシ]-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

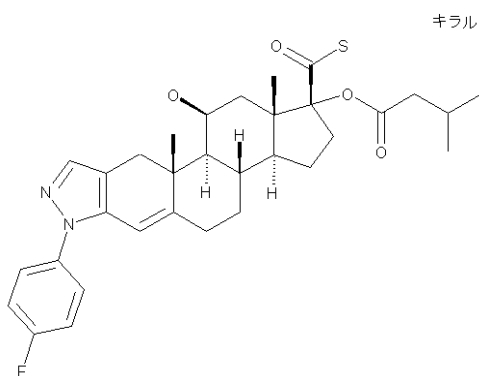
この化合物は、中間体2および塩化イソブチリルから中間体83の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 553 [MH⁺]

【0227】

中間体85

【化89】



(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-[(3-メチルブタノイル)オキシ]-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

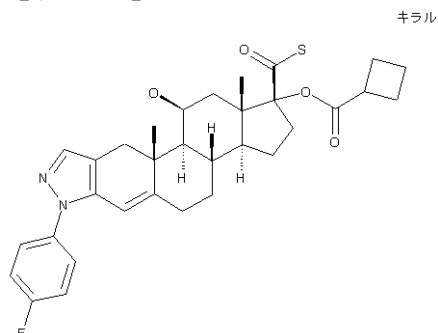
この化合物は、中間体2および3-メチルブチリルクロリドから中間体83の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 567 [MH⁺]

【0228】

中間体86

【化 9 0】



10

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - [(シクロブチルカルボ
ニル)オキシ] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメ
チル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデ
カヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、中間体 2 およびシクロブタンカルボニルクロリドから中間体 8 3 の手順
に従って製造した。

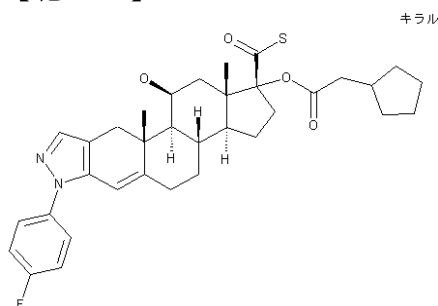
APCI-MS m/z: 565 [MH⁺]

【 0 2 2 9 】

中間体 8 7

【化 9 1】

20



(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - [(シクロペンチルアセ
チル)オキシ] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメ
チル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデ
カヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

30

この化合物は、中間体 2 およびシクロペンチルアセチルクロリドから中間体 8 3 の手順
に従って製造した。

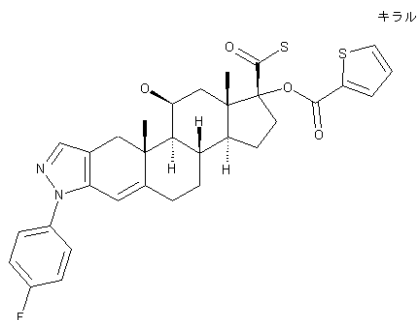
APCI-MS m/z: 593 [MH⁺]

【 0 2 3 0 】

中間体 8 8

【化 9 2】

40



(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニ
ル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1 - [(チオフェン - 2 - イルカルボ
ニル)オキシ] - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a -

50

テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオ
S-酸

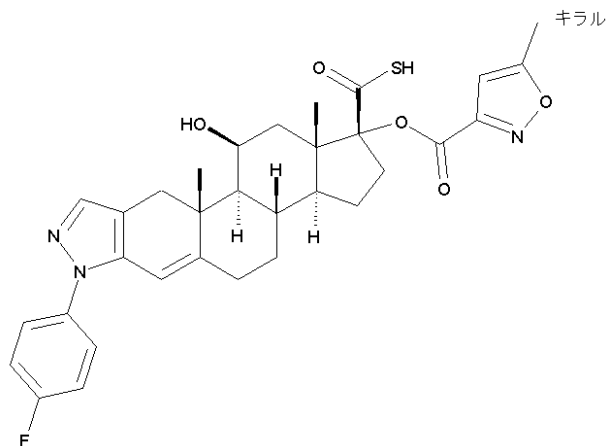
この化合物は、中間体 2 およびチオフエン-2-カルボニルクロリドから中間体 8 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 593 [MH⁺]

【0 2 3 1】

中間体 8 9

【化 9 3】



10

20

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-7-(4-フルオロフェニ
ル)-1 1-ヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1-{[(5-メチルイソキサゾール
-3-イル)カルボニル]オキシ}-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1
1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール
-1-カルボチオ S-酸

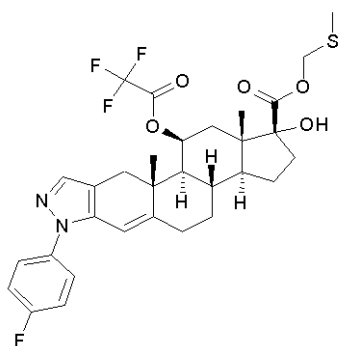
この化合物は、中間体 2 および 5-メチル-イソキサゾール-3-カルボニルクロリドから中間体 8 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 592 [MH⁺]

【0 2 3 2】

中間体 9 0

【化 9 4】



40

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-7-(4-フルオロフェニ
ル)-1-ヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1 1-[(トリフルオロアセチル)オキ
シ]-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカ
ヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボン酸(メチルス
ルファニル)メチル

-20℃にて実施例 1 1 7 (0.87 g、1.65 mmol)をピリジン(8 ml)中で20分間攪拌し、無水2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(0.256 ml、1.82 mmol)を滴下した。冷却浴を除去し、この混合物を一晩攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を1 N HCl (50 ml)とEtOAc (50 ml)で分液した。相に分け、有機相をブライン(20 ml)で洗浄

50

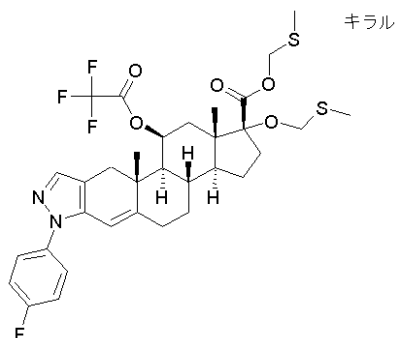
し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、分取HPLCカラム($\text{CH}_3\text{CN}/\text{水}$)にて精製し、生成物を含有する画分を凍結乾燥させた後、170mgの標題化合物を得た。

APCI-MS m/z : 623 $[\text{MH}^+]$

【0233】

中間体91

【化95】



10

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-10a,12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)メトキシ]-11-[(トリフルオロアセチル)オキシ]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸(メチルスルファニル)メチル

20

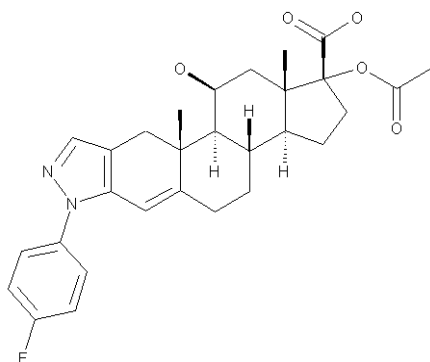
中間体90(0.16g、0.26mmol)をDMSO(3ml)と無水酢酸(3ml)を含有する混合物に溶かした。この溶液をアルゴン雰囲気下で72時間攪拌した。真空下で溶媒を除去した後、アセトニトリル(1ml)および水(200 μl)を加え、この混合物を分取HPLCカラム($\text{CH}_3\text{CN}/\text{水}$)にて精製し、生成物を含有する画分を凍結乾燥させた後、120mgの標題化合物を得た。

APCI-MS m/z : 683 $[\text{MH}^+]$

【0234】

中間体92

【化96】



30

(1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-1-(アセチルオキシ)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸

40

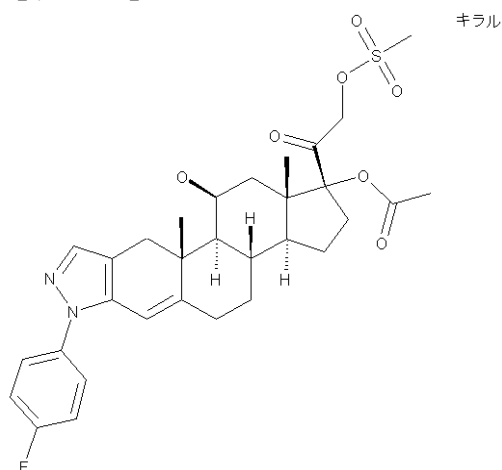
この化合物は、中間体1および塩化アセチルから中間体83の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z : 509 $[\text{MH}^+]$

【0235】

中間体93

【化 9 7】



10

酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–7–(4–フルオロフェニル)–11–ヒドロキシ–10a, 12a–ジメチル–1–{[(メチルスルホニル)オキシ]アセチル}–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2–f]インダゾール–1–イル

氷浴で冷却しながら、ピリジン(1.5ml)中、中間体92(0.06g、0.11mmol)の溶液に、塩化メタンスルホニル(0.018ml、0.23mmol)を加えた。この混合物を4℃で240分間攪拌した後、氷水(30ml)に注ぎ、EtOAc(20ml)で抽出した。有機相を1N HClおよびブラインで順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して90mgの混合物を得、これを分取HPLCカラム(CH₃CN/水)にて精製し、生成物を含有する画分を凍結乾燥させた後、45mgの標題化合物を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.96 (dd, 2H), 4.59 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.98 (d, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.70 (d, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.91 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.29 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.04 (m, 1H), 0.90 (s, 3H)

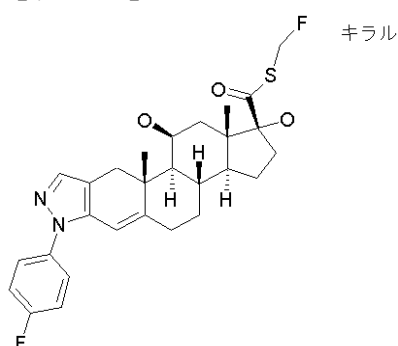
APCI-MS m/z: 601 [MH⁺]

30

【0236】

中間体94

【化 9 8】



40

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–7–(4–フルオロフェニル)–1, 11–ジヒドロキシ–10a, 12a–ジメチル–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2–f]インダゾール–1–カルボチオ酸S–(フルオロメチル)

アセトニトリル(10ml)中、中間体2(0.62g、1.28mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.534ml、3.85mmol)、次いで、DCM中45%のプロモフルオロメタン溶液0.65mlを加えた。得られた溶液を還流下で1時間加熱し、室温まで冷却した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をEtOAc(15ml)に再溶解させ、1N HClおよびブ

50

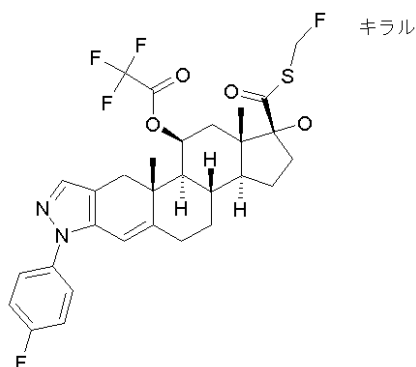
インで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。シリカゲル(EtOAc/ヘプタン=4:1)にて精製し、生成物を含有する画分を採取し、合わせた画分を蒸発させ、330mgの標的化合物を得た。

APCI-MS m/z : 515 $[\text{MH}^+]$

【0237】

中間体95

【化99】



10

トリフルオロ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–1–{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}–7–(4–フルオロフェニル)–1–ヒドロキシ–10a, 12a–ジメチル–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2–f]インダゾール–11–イル

20

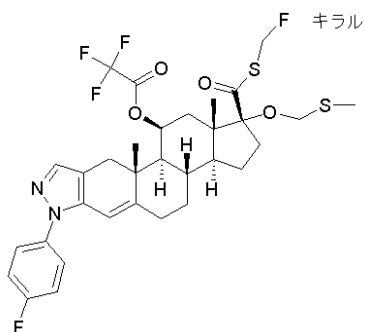
中間体94(0.33g、0.64mmol)を–20℃のピリジン(3ml)中で20分間攪拌し、無水2, 2, 2–トリフルオロ酢酸(0.1ml、0.71mmol)を滴下し、180分攪拌を続けた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を1N HCl(50ml)とEtOAc(50ml)で分液した。相に分け、有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過および減圧下での蒸発の後、得られた混合物を分取HPLCカラム(CH_3CN /水)にて精製し、生成物を含有する画分を凍結乾燥させ、87mgの標題化合物を得た。

APCI-MS m/z : 611 $[\text{MH}^+]$

【0238】

中間体96

【化100】



40

トリフルオロ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–1–{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}–7–(4–フルオロフェニル)–10a, 12a–ジメチル–1–[(メチルスルファニル)メトキシ]–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2–f]インダゾール–11–イル

中間体95(0.084g、0.14mmol)をDMSO(0.5ml)および無水酢酸(0.5ml)を含有する混合物に溶かした。この溶液をアルゴン雰囲気下で48時間攪拌した。減圧下での蒸発の後、残渣を分取HPLCカラム(CH_3CN /水)にて精製し、生成物を含有する画分を凍結乾燥させ、5mgの標題化合物を得た。

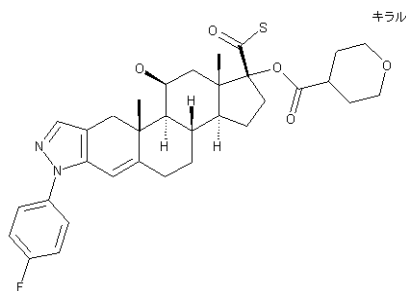
50

APCI-MS m/z: 671 [MH⁺]

【0239】

中間体 97

【化101】



10

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

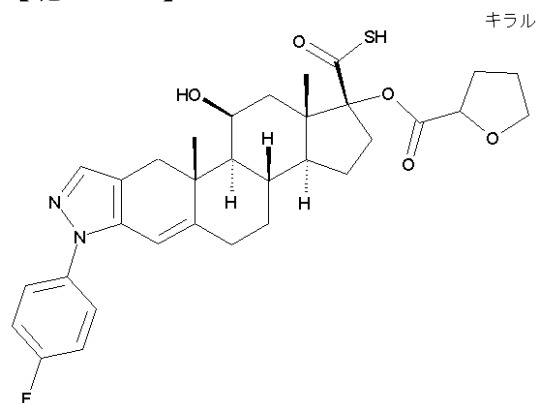
この化合物は、中間体2およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニルクロリドから中間体83の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 595 [MH⁺]

【0240】

中間体 98

【化102】



30

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-[(テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル)オキシ]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

この化合物は、中間体2およびテトラヒドロフラン-2-カルボニルクロリド(J. Chem . Soc, Perkin Trans. 1, 2002, 571-576)から中間体83の手順に従って製造した。

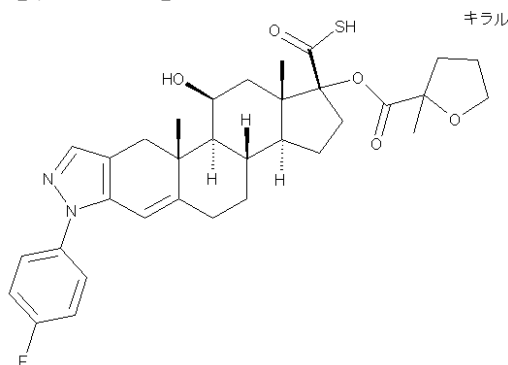
40

APCI-MS m/z: 581 [MH⁺]

【0241】

中間体 99

【化 1 0 3】



10

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1 - {[(2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル)カルボニル]オキシ} - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、中間体 2 およびラセミ 2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボニルクロリドから中間体 8 3 の手順に従って製造した。

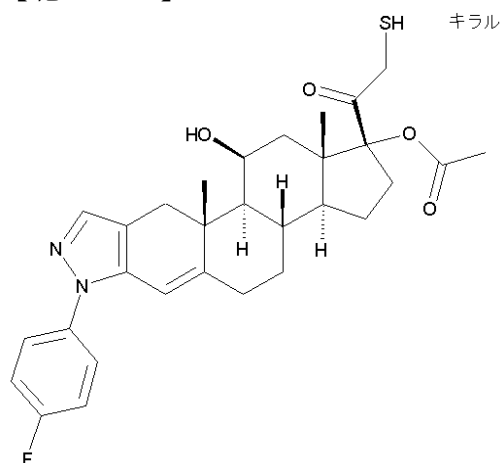
APCI-MS m/z: 595 [MH⁺]

【0 2 4 2】

20

中間体 1 0 0

【化 1 0 4】



30

酢酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1 - (スルファニルアセチル) - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル

T H F (1 0 ml) 中、実施例 1 2 3 (0 . 0 2 g、0 . 0 3 mmol) の溶液に、ヒドラジン水和物 (0 . 0 9 ml、1 . 8 5 mmol) を加えた。この混合物を - 3 0 °C で 4 0 分間攪拌し、氷水 (2 0 ml) で希釈し、E t O A c (3 0 ml) で抽出した。有機抽出液を 1 N H C l およびブラインで順次洗浄し、乾燥させ、真空濃縮した。得られた残渣を分取 H P L C カラム (C H ₃ C N / 水) にて精製し、1 1 mg の標題化合物を得た。

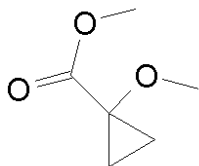
40

APCI-MS m/z: 539 [MH⁺]

【0 2 4 3】

中間体 1 0 1

【化 105】

1-メトキシシクロプロパンカルボン酸メチル

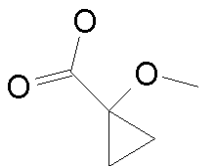
WO 2005/014577 に従い、1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸メチル (1.01 g、8.70 mmol) をアルゴン下、THF (10 ml) に溶かし、氷浴を用いて冷却した。水素化ナトリウム (60%、0.52 g、13.00 mmol) を少量ずつ加えた後、ヨードメタン (1 ml、16.06 mmol) を加え、この混合物を室温で 18 時間攪拌した。この混合物を飽和 NH₄Cl 溶液 (20 ml) でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機抽出液を合わせ、乾燥させ、濾過し、真空蒸発させて 620 mg の粗生成物を得、これをそのまま用いた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.76 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.25-1.17 (b, 4H),

【0244】

中間体 102

【化 106】

1-メトキシシクロプロパンカルボン酸

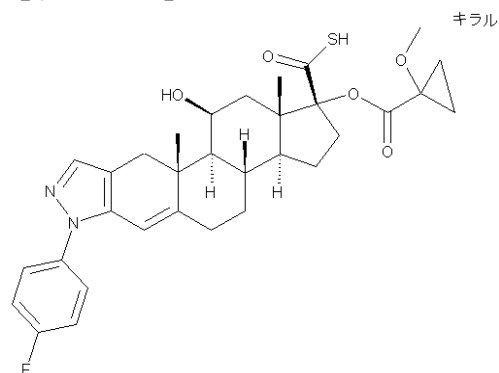
WO 2005/014577 に従い、中間体 101 (0.62 g、4.76 mmol) を THF (10 ml) に溶かし、7 ml の 5 M NaOH を加えた。16 時間攪拌した後、氷浴内で反応物を冷却しながら、この混合物を濃 HCl で酸性化した。生成物を EtOAc で抽出し、乾燥させ、濾過し、真空蒸発させ、436 mg の目的生成物を得た。

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 15.30, 56.2, 60.2, 174.14

【0245】

中間体 103

【化 107】



(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 1 - {[(1-メトキシシクロプロピル)カルボニル]オキシ} - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

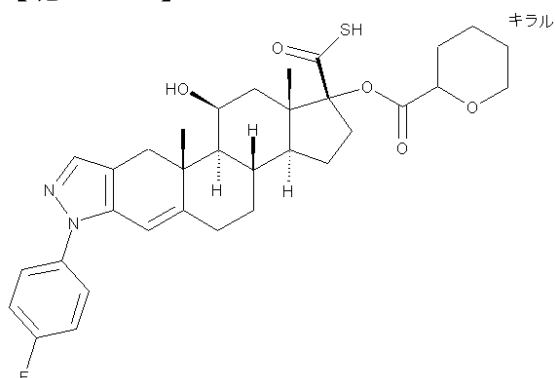
この化合物は、中間体 2 および 1-メトキシシクロプロパンカルボニルクロリド (トルエン中、中間体 102 および過剰量の塩化チオニルから 80 °C で 15 分間 in situ で生成) から中間体 83 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 581 [MH⁺]

【0246】

中間体104

【化108】



10

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルカルボニル) オキシ] - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、中間体2およびテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボニルクロリドから中間体83の手順に従って製造した。

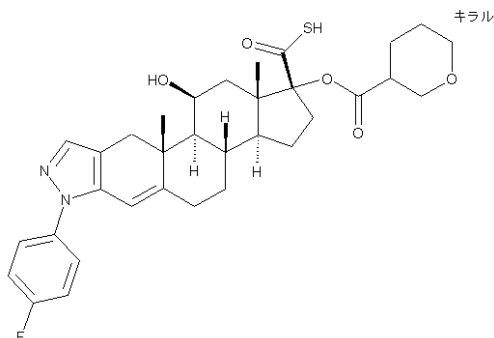
20

APCI-MS m/z: 595 [MH⁺]

【0247】

中間体105

【化109】



30

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルカルボニル) オキシ] - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、中間体2およびテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - カルボニルクロリドから中間体83の手順に従って製造した。

40

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.35 (2H, m), 6.12 (1H, d), 4.57 (1H, s), 4.36 (1H, m), 4.11 (1H, m), 4.06 (1H, d), 3.96 (1H, d), 3.86 (1H, m), 3.43 (1H, m), 2.94 (1H, d), 2.80 (1H, dd), 2.65 (1H, d), 2.51 (1H, m), 2.43 (1H, m), 2.29 (1H, m), 1.94 - 1.84 (5H, m), 1.82 - 1.71 (2H, m), 1.63 - 1.53 (3H, m), 1.49 - 1.43 (2H, m), 1.37 (1H, m), 1.22 (3H, s), 1.15 (1H, dd), 1.03 (1H, m), 0.89 (3H, s)

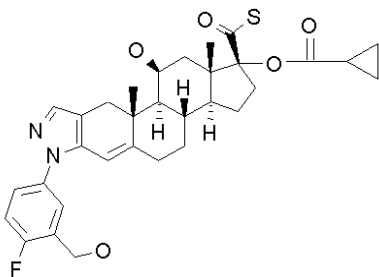
APCI-MS m/z: 595 [MH⁺]

【0248】

中間体106

50

【化 1 1 0】



(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - [(シクロプロピルカルボニル)オキシ] - 7 - [4 - フルオロ - 3 - (ヒドロキシメチル)フェニル] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

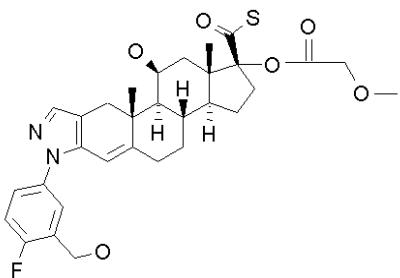
2.5 mLの丸底フラスコにて、中間体 3 6 (0.27 g、0.53 mmol) およびトリエチルアミン (0.2 mL、1.43 mmol) を D C M (8 mL) に溶かし、橙色溶液を得た。D C M (1 mL) 中、シクロプロパンカルボニルクロリド (0.110 g、1.05 mmol) の溶液を加え、この混合物を 15 分間攪拌した。N₁ - エチル - N₂, N₂ - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン (0.248 mL、1.58 mmol) を加え、この混合物をさらに 15 分間攪拌した。この混合物を分液漏斗内で 20 mL の D C M で希釈し、得られた溶液を 1 M H C l (2 回 15 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機溶液を N a₂ S O₄ で乾燥させた。濾過および蒸発を行い、270 mg の橙色半固体を得、これを精製せずに次の工程に用いた。

APCI-MS m/z: 581 [MH⁺]

【0 2 4 9】

中間体 1 0 7

【化 1 1 1】



(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - [4 - フルオロ - 3 - (ヒドロキシメチル)フェニル] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 - [(メトキシアセチル)オキシ] - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

100 mLの丸底フラスコにて、中間体 3 6 (0.27 g、0.53 mmol) およびトリエチルアミン (0.183 mL、1.32 mmol) を D C M (8 mL) に溶かし、橙色溶液を得た。この攪拌溶液に D C M (1 mL) に希釈した 2 - メトキシアセチルクロリド (0.074 g、0.68 mmol) を滴下した。10 分後、N₁ - エチル - N₂, N₂ - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン (0.248 mL、1.58 mmol) を加え、この混合物をさらに 10 分間攪拌した。この粗混合物を分液漏斗内で 20 mL の D C M で希釈し、1 M H C l (20 mL) およびブライン (15 mL) で洗浄し、最後に N a₂ S O₄ で乾燥させた。濾過および溶媒の蒸発を行い、270 mg の生成物を褐色がかったフィルムを得、これを精製せずにそのまま用いた。

APCI-MS m/z: 585 [MH⁺]

【0 2 5 0】

中間体 1 0 8

10

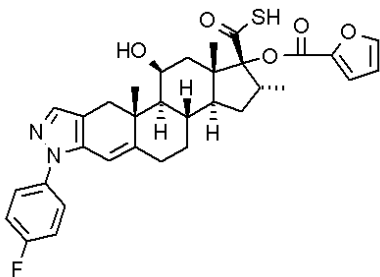
20

30

40

50

【化 1 1 2】



(1R, 2R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (4-フルオロフェニル) - 1 - [(フラン-2-イルカルボニル)オキシ] - 11-ヒドロキシ - 2, 10a, 12a-トリメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1-カルボチオ S-酸

10

この化合物は、16- α -メチル-ヒドロコルチゾン(Steroids 2003, (68), 177-191)から出発し、中間体 3 の製造のための手順に従って製造した。

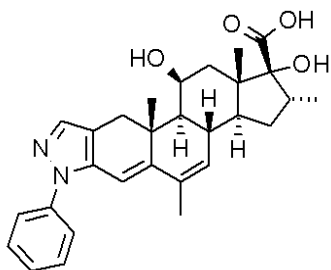
APCI-MS m/z: 591 [MH⁺]

【0 2 5 1】

中間体 1 0 9

【化 1 1 3】

20



(1R, 2R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1, 11-ジヒドロキシ - 2, 5, 10a, 12a-テトラメチル - 7-フェニル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1-カルボン酸

30

50 mL の丸底フラスコにて、(11 β , 16 α) - 21-(アセチルオキシ) - 11, 17-ジヒドロキシ - 6, 16-ジメチル - 2'-フェニル - 2'H-プレグナ-2, 4, 6-トリエノ[3, 2-c]ピラゾール-20-オン(コルチバゾールとしても知られる)(0.1 g、0.19 mmol)を MeOH (10 mL) に溶かし、無色の溶液を得た。1 M 水酸化ナトリウム(1.2 mL、1.20 mmol)を加え、この混合物を開放フラスコで一晩攪拌した。この溶液を 1 M HCl (1.3 mL) を加えることで酸性化し、真空下で MeOH を除去し、その後、生成物が白色固体として沈殿し、これを濾過し、水で洗浄し、この焼結物上で風乾させ、85 mg の目的生成物を白色固体として得た。

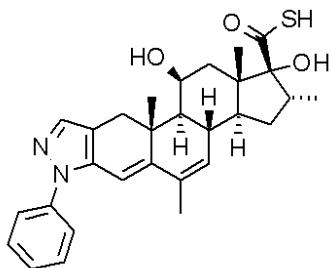
40

APCI-MS m/z: 475 [MH⁺]

【0 2 5 2】

中間体 1 1 0

【化 1 1 4】



(1 R, 2 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1, 1 1 - ジヒドロキシ - 2, 5, 1 0 a, 1 2 a - テトラメチル - 7 - フェニル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - ドデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

10

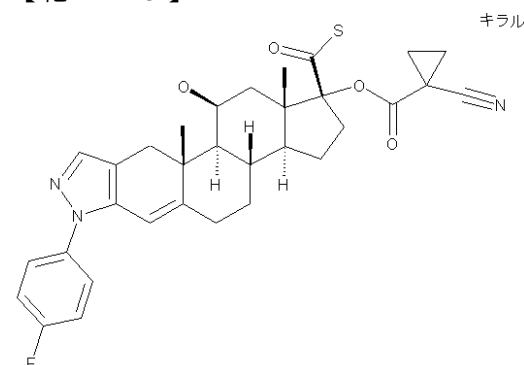
この化合物は、中間体 1 0 9 から出発し、中間体 2 に関して記載された手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 491 [MH⁺]

【0 2 5 3】

中間体 1 1 1

【化 1 1 5】



20

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - {[(1 - シアノシクロプロピル) カルボニル] オキシ} - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

30

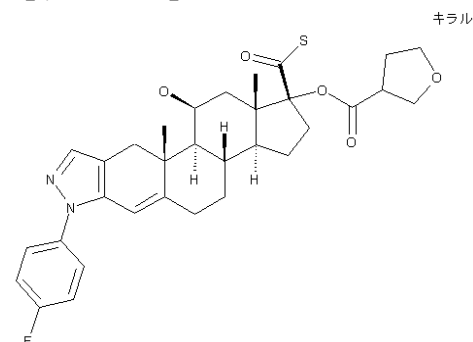
この化合物は、中間体 2 および 1 - シアノシクロプロパンカルボニルクロリド (トルエン中、1 - シアノシクロプロパンカルボン酸および過剰量の塩化チオニルから 8 0 °C で 1 5 分間 in situ で生成) から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 576 [MH⁺]

【0 2 5 4】

中間体 1 1 2

【化 1 1 6】



40

50

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1 - [(テトラヒドロフラン - 3 - イルカルボニル) オキシ] - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

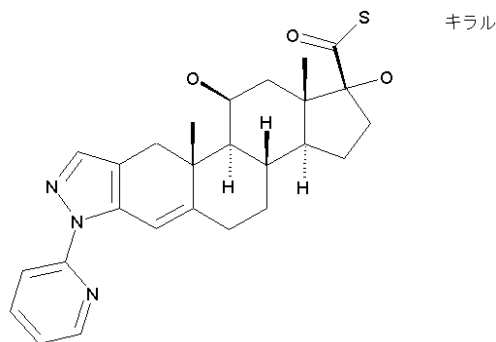
この化合物は、中間体 2 および rac. - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニルクロリド(トルエン中、ラセミテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸および過剰量の塩化チオニルから 8 0 °C で 1 5 分間 in situ で生成) から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。
APCI-MS m/z: 581 [MH⁺]

【0 2 5 5】

10

中間体 1 1 3

【化 1 1 7】



20

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1, 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 7 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

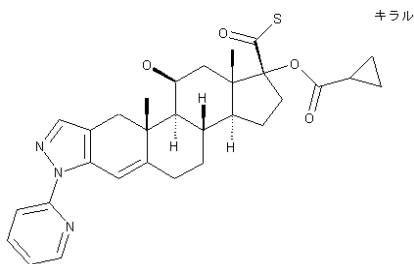
この化合物は、中間体 7 1 から中間体 3 6 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 466 [MH⁺]

【0 2 5 6】

中間体 1 1 4

【化 1 1 8】



30

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - [(シクロプロピルカルボニル) オキシ] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 7 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

40

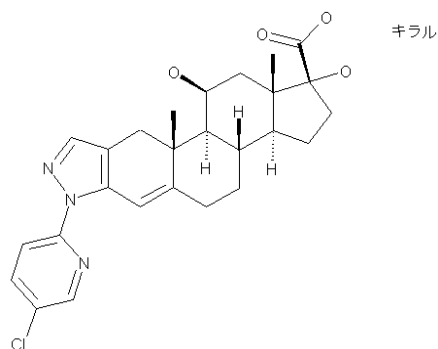
この化合物は、中間体 1 1 3 およびシクロプロパンカルボニルクロリドから出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 534 [MH⁺]

【0 2 5 7】

中間体 1 1 5

【化 1 1 9】



10

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1, 11 - ジヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボン酸

この化合物は、中間体 39 および 5 - クロロ - 2 - ヒドラジノピリジンから中間体 27 の手順に従って製造した。

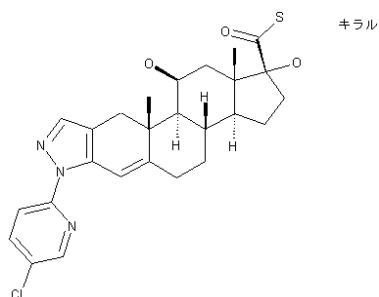
APCI-MS m/z: 484 [MH⁺]

【0 2 5 8】

中間体 1 1 6

【化 1 2 0】

20



(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1, 11 - ジヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

30

この化合物は、中間体 115 から中間体 36 の手順に従って製造した。

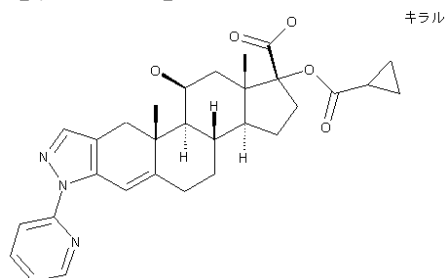
APCI-MS m/z: 500 [MH⁺]

【0 2 5 9】

中間体 1 1 7

【化 1 2 1】

40



(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - [(シクロプロピルカルボニル)オキシ] - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 7 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボン酸

この化合物は、中間体 71 およびシクロプロパンカルボニルクロリドから出発し、中間

50

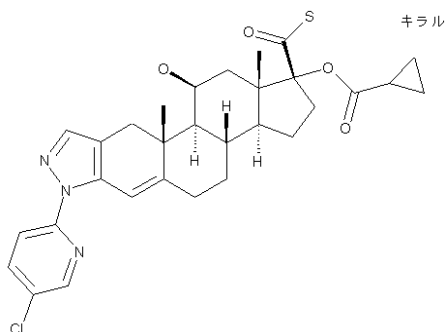
体 6 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z : 534 $[MH^+]$

【0260】

中間体 118

【化122】



10

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (5-クロロピリジン - 2-イル) - 1 - [(シクロプロピルカルボニル)オキシ] - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、中間体 116 およびシクロプロパンカルボニルクロリドから出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

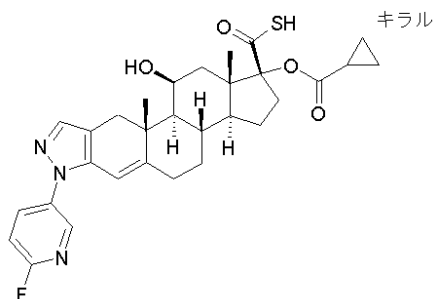
20

APCI-MS m/z : 569 $[MH^+]$

【0261】

中間体 119

【化123】



30

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - [(シクロプロピルカルボニル)オキシ] - 7 - (6-フルオロピリジン - 3-イル) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、中間体 42 およびシクロプロパンカルボニルクロリドから中間体 43 に関して記載された手順に従って製造した。

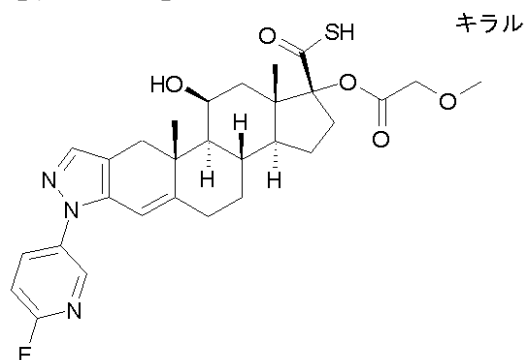
40

APCI-MS m/z : 552 $[MH^+]$

【0262】

中間体 120

【化 1 2 4】



10

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 - [(メトキシアセチル) オキシ] - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、中間体 4 2 および 2 - メトキシアセチルクロリドから中間体 4 3 に関して記載された手順に従って製造した。

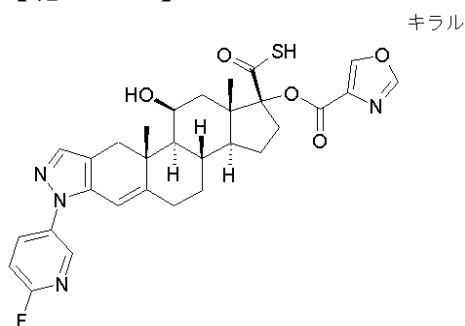
APCI-MS m/z: 556 [MH⁺]

20

【0 2 6 3】

中間体 1 2 1

【化 1 2 5】



30

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1 - [(1, 3 - オキサゾール - 4 - イルカルボニル) オキシ] - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、中間体 4 2 および オキサゾール - 4 - カルボニルクロリドから中間体 4 3 に関して記載された手順に従って製造した。

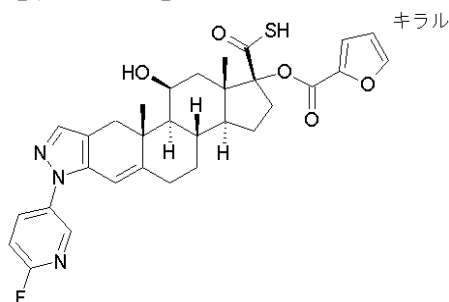
APCI-MS m/z: 579 [MH⁺]

40

【0 2 6 4】

中間体 1 2 2

【化 1 2 6】



50

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (6-フルオロピリジン-3-イル) - 1 - [(フラン-2-イルカルボニル)オキシ] - 11-ヒドロキシ - 10a, 12a-ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1-カルボチオS-酸

この化合物は、中間体42およびフラン-2-カルボニルクロリドから中間体43に関して記載された手順に従って製造した。

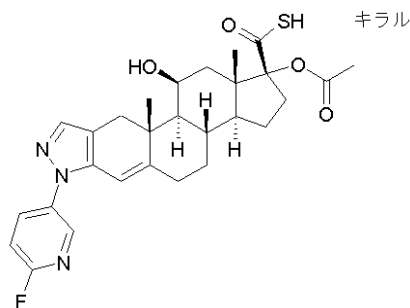
APCI-MS m/z: 578 [MH⁺]

【0265】

中間体123

【化127】

10



(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - (アセチルオキシ) - 7 - (6-フルオロピリジン-3-イル) - 11-ヒドロキシ - 10a, 12a-ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1-カルボチオS-酸

20

この化合物は、中間体42および塩化アセチルから中間体43に関して記載された手順に従って製造した。

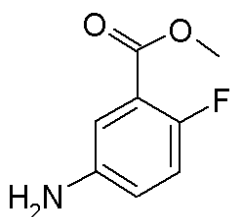
APCI-MS m/z: 526 [MH⁺]

【0266】

中間体124

【化128】

30



5-アミノ-2-フルオロ安息香酸メチル

酢酸エチル(40ml)中、2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸メチル(1.96g、9.82mmol)の攪拌溶液に、塩化スズ(II)二水和物(7.53g、33.38mmol)を加えた。この混合物を一晩攪拌した。その後、NaOH水溶液(1M、およそ50ml)を加えてpH9に調整した。層に分け、水層を酢酸エチル(4回20ml)で抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過した後に真空下で溶媒を蒸発させて黄色がかった固体を得(1.48g、90%)、これをそれ以上精製せずに次の工程に用いた。

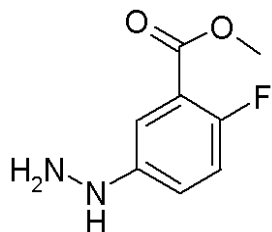
40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.92 (s, 3H)

【0267】

中間体125

【化 1 2 9】

2-フルオロ-5-ヒドラジノ安息香酸メチル

塩酸(37%、10ml)中、中間体124(1.484g、8.77mmol)の攪拌懸濁液を、氷浴を用いて0℃まで冷却した。水(2ml)中、亜硝酸ナトリウム(726mg、10.5mmol)の溶液を滴下したところ、温度は5℃を超えなかった。この混合物を0℃で1時間攪拌した後、塩酸(37%、5ml)と水(1ml)の混合物中、塩化スズ(II)二水和物(5.94g、26.3mmol)の溶液を滴下した。添加中、反応混合物に直接、氷の細片を加えることで冷却することにより、温度を5℃より低く維持した。0℃で1時間攪拌を続け、得られた沈殿を濾取し、少量の水で洗浄し、アセトニトリル／水混合物(5：1)に溶かし、凍結乾燥させた。標題化合物を黄色がかった固体としての塩酸塩として得た(1.9g、98%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (br.s, 3H), 8.39 (br.s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 2H), 3.86 (s, 3H)

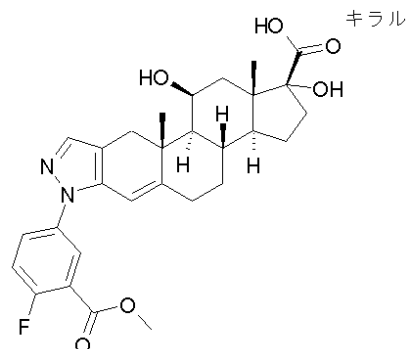
10

【0 2 6 8】

20

中間体 1 2 6

【化 1 3 0】



30

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-フルオロ-3-(メトキシカルボニル)フェニル]-1,11-ジヒドロキシー-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸

酢酸(8ml)および水(2ml)中、中間体39(376mg、1.00mmol)および酢酸ナトリウム(82mg、1.00mmol)の攪拌溶液に、中間体125(220mg、1.00mmol)を加えた。この混合物を一晩攪拌した後、塩酸水溶液(1M、20ml)に注ぎ、水層を酢酸エチル(3回20ml)で抽出した。合わせた有機抽出液をNa₂SO₄で乾燥させた。濾過した後

40

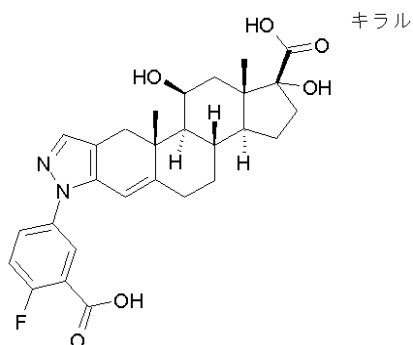
に溶媒を蒸発させ、酢酸の痕跡を含有する暗色油状物(927mg)を得、そのまま次の工程に用いた。

APCI-MS m/z: 525 [MH⁺]

【0 2 6 9】

中間体 1 2 7

【化 1 3 1】



10

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (3 - カルボキシ - 4 - フルオロフェニル) - 1, 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボン酸

中間体 1 2 6 (5 2 4 mg、1 . 0 0 mmol) を N a O H 水溶液 (1 M、2 0 ml) に溶かし、室温で 1 0 分間攪拌した。この溶液を濃塩酸で p H 1 まで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。溶媒を蒸発させ、暗黄色固体 (3 8 0 mg、7 4 %) を得、これをそれ以上精製せずにそのまま用いた。

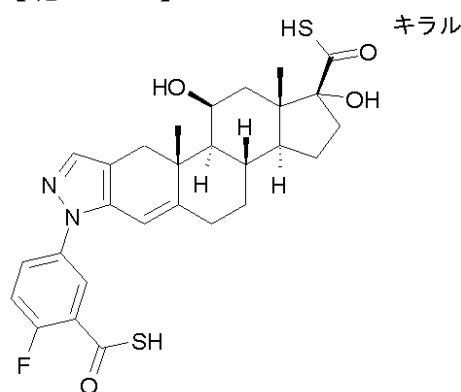
APCI-MS m/z: 511 [MH⁺]

【0 2 7 0】

20

中間体 1 2 8

【化 1 3 2】



30

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - [4 - フルオロ - 3 - (スルファニルカルボニル) フェニル] - 1, 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、中間体 1 2 7 から中間体 4 2 に関して記載された手順に従って製造した。

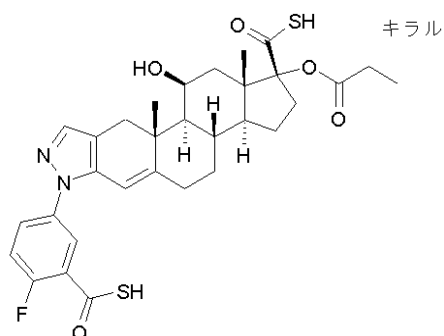
APCI-MS m/z: 543 [MH⁺]

40

【0 2 7 1】

中間体 1 2 9

【化 1 3 3】



10

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - [4 - フルオロ - 3 - (スルファニルカルボニル) フェニル] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1 - (プロパノイルオキシ) - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ [5, 6] ナフト [1, 2 - f] インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、中間体 1 2 8 および塩化プロピオニルから中間体 4 3 に関して記載された手順に従って製造した。

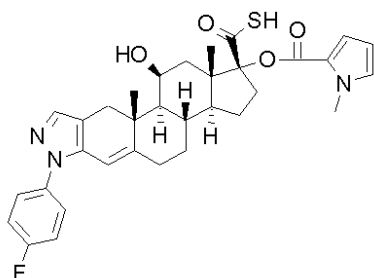
APCI-MS m/z: 599 [MH⁺]

【 0 2 7 2 】

中間体 1 3 0

20

【化 1 3 4】



(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1 - { [(1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) カルボニル] オキシ } - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ [5, 6] ナフト [1, 2 - f] インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

30

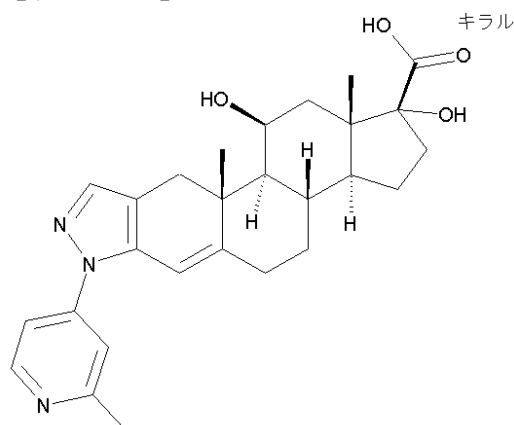
この化合物は、中間体 2 および 1 - メチルピロール - 2 - カルボニルクロリドから出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 590 [MH⁺]

【 0 2 7 3 】

中間体 1 3 1

【化 1 3 5】



10

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1, 11 - ジヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 7 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボン酸

この化合物は、中間体 39 から中間体 41 の手順に従って製造した。

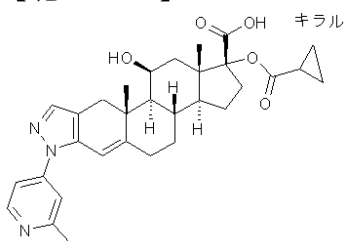
APCI-MS m/z: 464 [MH⁺]

【0 2 7 4】

20

中間体 1 3 2

【化 1 3 6】



30

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - [(シクロプロピルカルボニル)オキシ] - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 7 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボン酸

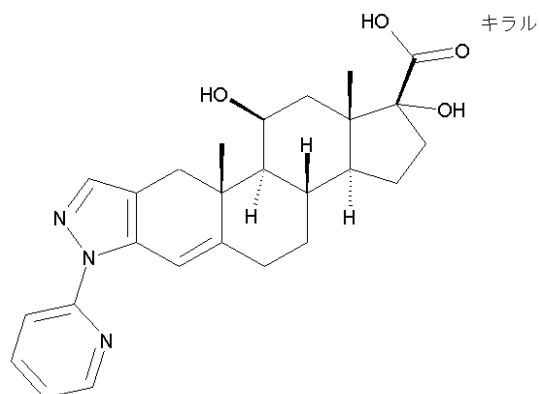
この化合物は、中間体 1 3 1 およびシクロプロパンカルボニルクロリドから中間体 6 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 532 [MH⁺]

【0 2 7 5】

中間体 1 3 3

【化 1 3 7】



40

50

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1, 11 - ジヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 7 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボン酸

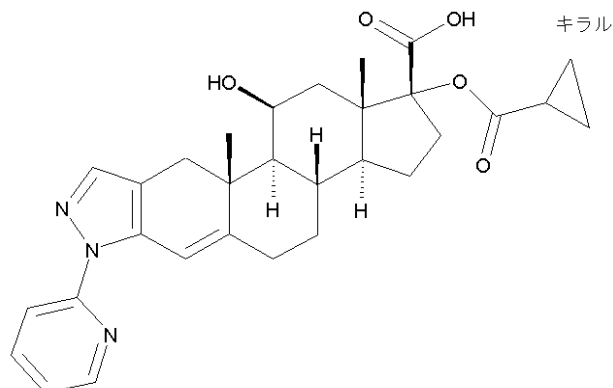
この化合物は、中間体 39 から中間体 41 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 450 [MH⁺]

【0276】

中間体 134

【化138】



10

20

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - [(シクロプロピルカルボニル)オキシ] - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 7 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボン酸

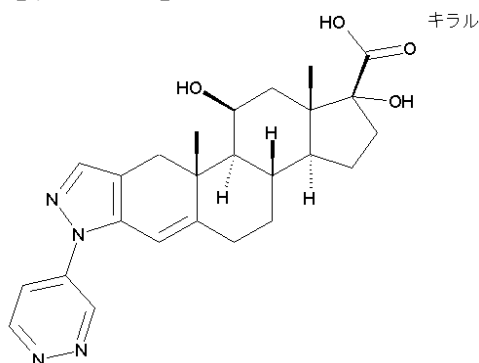
この化合物は、中間体 133 およびシクロプロパンカルボニルクロリドから中間体 6 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 518 [MH⁺]

【0277】

中間体 135

【化139】



30

40

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1, 11 - ジヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 7 - ピリダジン - 4 - イル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボン酸

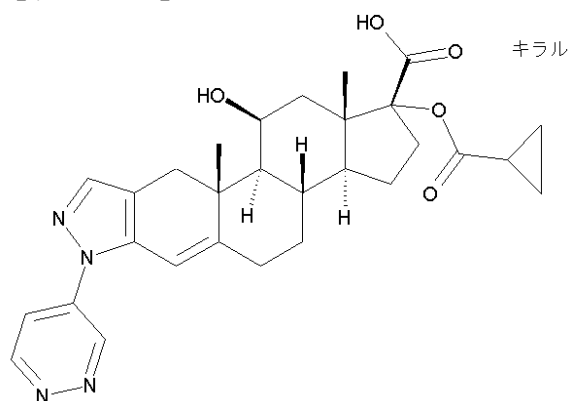
この化合物は、中間体 39 から中間体 41 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 451 [MH⁺]

【0278】

中間体 136

【化 1 4 0】



10

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - [(シクロプロピルカルボニル)オキシ] - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 7 - ピリダジン - 4 - イル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボン酸

この化合物は、中間体 135 およびシクロプロパンカルボニルクロリドから中間体 6 の手順に従って製造した。

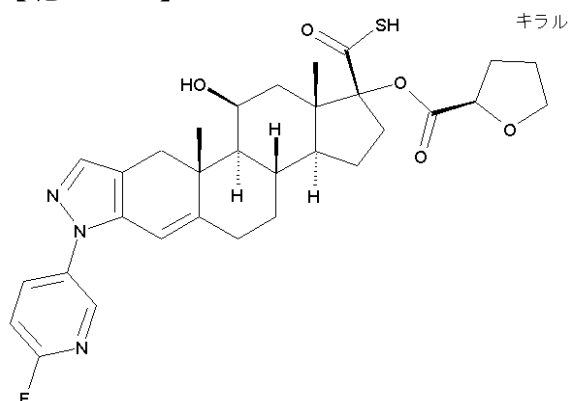
APCI-MS m/z: 519 [MH⁺]

【0 2 7 9】

20

中間体 137

【化 1 4 1】



30

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1 - {[(2R) - テトラヒドロフラン - 2 - イルカルボニル]オキシ} - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

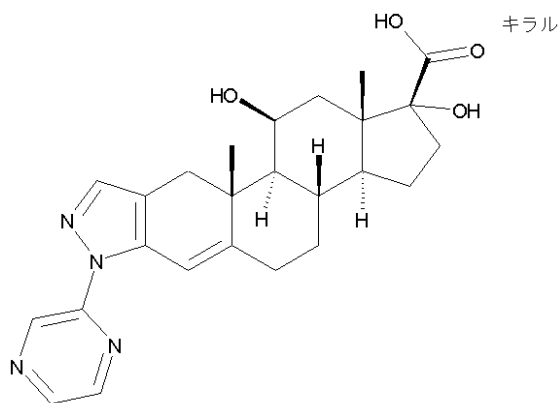
この化合物は、中間体 42 および (R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニルクロリド (J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1, 2002, 571-576) から中間体 83 の手順に従って製造した。APCI-MS m/z: 582 [MH⁺]

40

【0 2 8 0】

中間体 138

【化 1 4 2】



10

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1, 11 - ジヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 7 - ピラジン - 2 - イル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボン酸

この化合物は、中間体 39 から中間体 41 の手順に従って製造した。

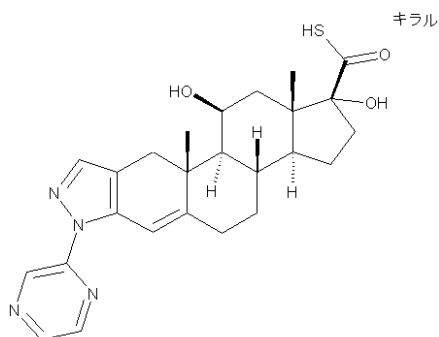
APCI-MS m/z: 451 [MH⁺]

【0 2 8 1】

中間体 1 3 9

20

【化 1 4 3】



30

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1, 11 - ジヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 7 - ピラジン - 2 - イル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

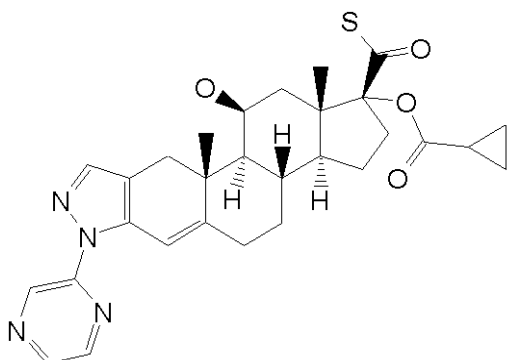
この化合物は、中間体 1 3 8 から中間体 2 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 467 [MH⁺]

【0 2 8 2】

中間体 1 4 0

【化 1 4 4】



40

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - [(シクロプロピルカル

50

ボニル)オキシ}-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-7-ピラジン-2-イル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

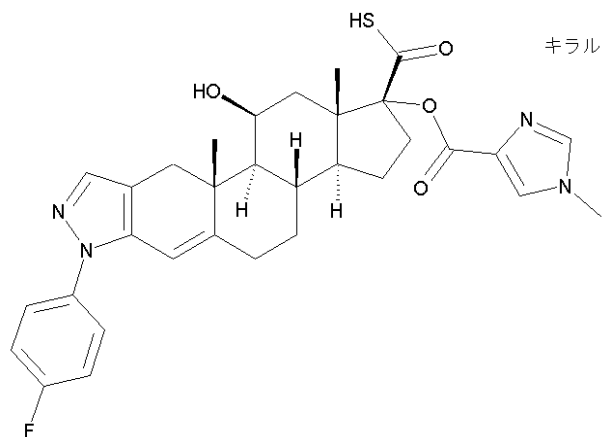
この化合物は、中間体139およびシクロプロパンカルボニルクロリドから中間体3の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 535 [MH⁺]

【0283】

中間体141

【化145】



10

20

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-{[(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]オキシ}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

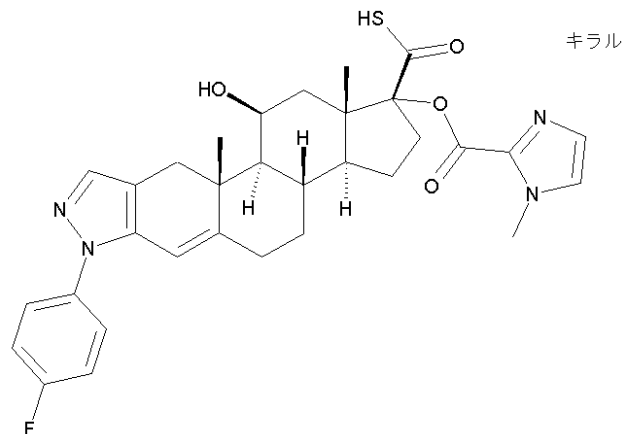
この化合物は、中間体42および1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニルクロリド(J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1, 2002, 571-576)から中間体83の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 591 [MH⁺]

【0284】

中間体142

【化146】



30

40

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-{[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]オキシ}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

50

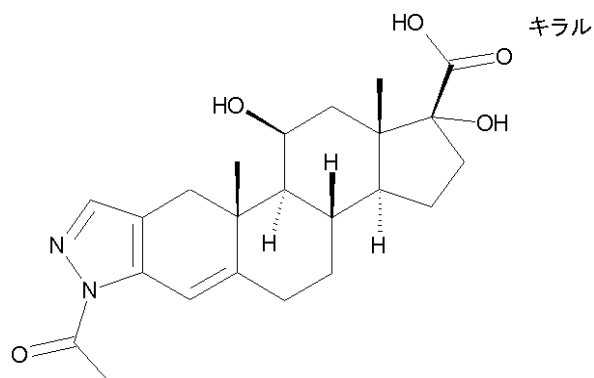
この化合物は、中間体 4 2 および 1-メチル-1H-インダゾール-2-カルボニルクロリド(J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1, 2002, 571-576)から中間体 8 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 591 [MH⁺]

【0285】

中間体 1 4 3

【化 1 4 7】



10

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-acetyl-1,11-dihydroxy-10a,12a-dimethyl-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahydrosiklopenta[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸

20

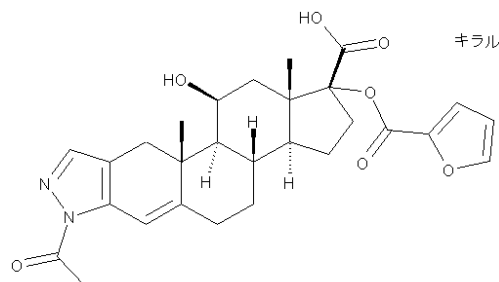
この化合物は、中間体 3 9 およびアセトヒドラジドから中間体 4 1 の手順に従って製造した。異性体の混合物が得られ、それらをそのまま用いた。

APCI-MS m/z: 415 [MH⁺]

【0286】

中間体 1 4 4

【化 1 4 8】



30

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-acetyl-1-[(フラン-2-イルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-10a,12a-dimethyl-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahydrosiklopenta[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸

40

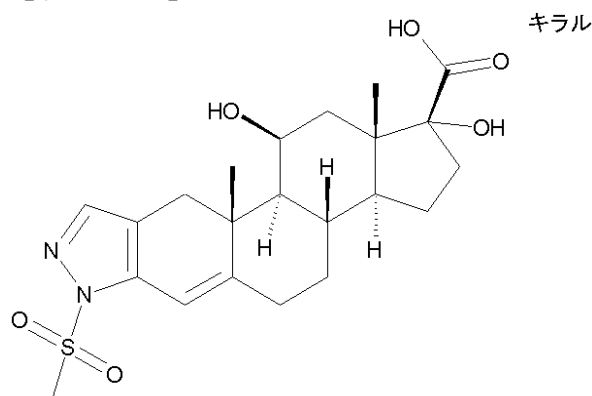
この化合物は、中間体 1 4 3 およびフラン-2-カルボニルクロリドから中間体 6 の手順に従って製造した。この異性体混合物をそのまま用いた。

APCI-MS m/z: 509 [MH⁺]

【0287】

中間体 1 4 5

【化 1 4 9】



10

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1, 11-ジヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-7-(メチルスルホニル)-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボン酸

この化合物は、中間体 39 およびメタンスルホノヒドラジドから中間体 41 の手順に従って製造した。異性体の混合物が得られ、これをそのまま用いた。

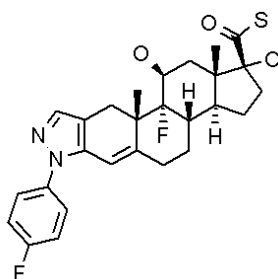
APCI-MS m/z: 451 [MH⁺]

【0 2 8 8】

中間体 1 4 6

20

【化 1 5 0】



30

(1R, 3aS, 3bS, 10aS, 10bR, 11S, 12aS) - 10b-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル)-1, 11-ジヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

この化合物は、市販の 9α-フルオロ-ヒドロコルチゾン(フルドコロチゾン)から出発し、中間体 38、39、41 および 42 の手順に従って製造した。

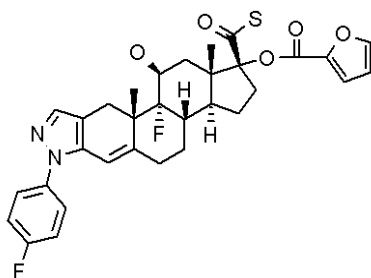
APCI-MS m/z: 501 [MH⁺]

【0 2 8 9】

中間体 1 4 7

40

【化 1 5 1】



(1R, 3aS, 3bS, 10aS, 10bR, 11S, 12aS) - 10b-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル)-1-[(フラン-2-イルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキ

50

シー 10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボチオ S-酸

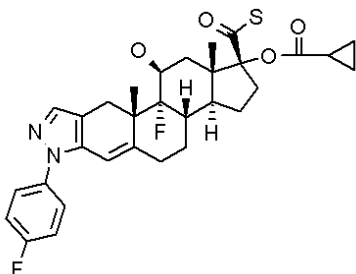
この化合物は、中間体 146 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 595 [MH⁺]

【0290】

中間体 148

【化152】



10

(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a S, 10 b R, 11 S, 12 a S)-1-[(シクロプロピルカルボニル)オキシ]-10 b-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボチオ S-酸

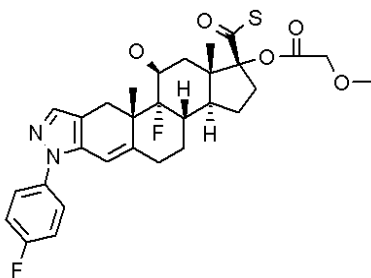
この化合物は、中間体 146 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 569 [MH⁺]

【0291】

中間体 149

【化153】



30

(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a S, 10 b R, 11 S, 12 a S)-10 b-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-[(メトキシアセチル)オキシ]-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボチオ S-酸

この化合物は、中間体 146 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

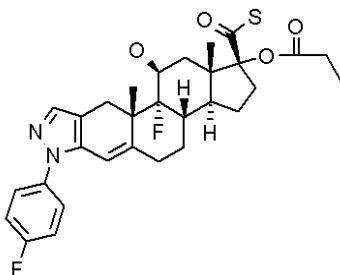
APCI-MS m/z: 573 [MH⁺]

【0292】

中間体 150

40

【化 1 5 4】



(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 0 b - フルオロ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1 - (プロパノイルオキシ) - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

10

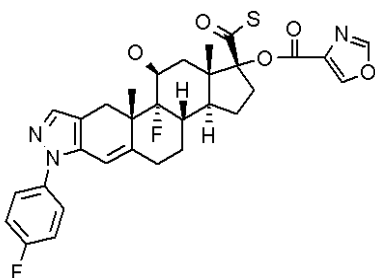
この化合物は、中間体 1 4 6 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 557 [MH⁺]

【0 2 9 3】

中間体 1 5 1

【化 1 5 5】



20

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 0 b - フルオロ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1 - [(1, 3 - オキサゾール - 4 - イルカルボニル)オキシ] - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

30

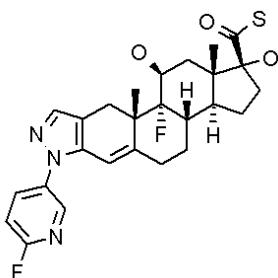
この化合物は、中間体 1 4 6 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 596 [MH⁺]

【0 2 9 4】

中間体 1 5 2

【化 1 5 6】



40

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a S, 1 0 b R, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 0 b - フルオロ - 7 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1, 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、市販の 9 α - フルオロ - ヒドロコルチゾン (フルドコルチゾン) から出

50

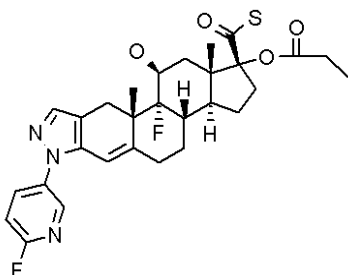
発し、中間体 38、39、40、41 および 42 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 502 [MH⁺]

【0295】

中間体 153

【化157】



10

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-(プロパノイルオキシ)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオ S-酸

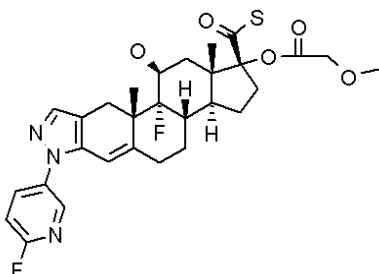
この化合物は、中間体 152 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 558 [MH⁺]

【0296】

中間体 154

【化158】



30

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-[(メトキシアセチル)オキシ]-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオ S-酸

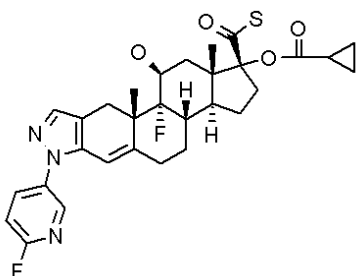
この化合物は、中間体 152 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 574 [MH⁺]

【0297】

中間体 155

【化159】



50

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[(シクロプロピルカル

ボニル)オキシ]ー10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

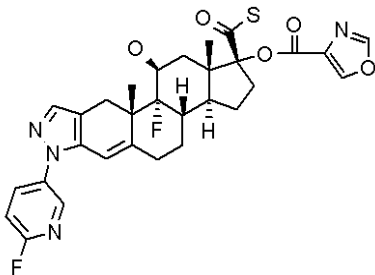
この化合物は、中間体152から出発し、中間体3の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 570 [MH⁺]

【0298】

中間体156

【化160】



10

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-[(1,3-オキサゾール-4-イルカルボニル)オキシ]ー1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

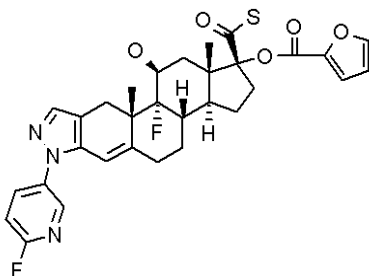
この化合物は、中間体152から出発し、中間体3の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 597 [MH⁺]

【0299】

中間体157

【化161】



30

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1-[(フラン-2-イルカルボニル)オキシ]ー11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオS-酸

この化合物は、中間体152から出発し、中間体3の手順に従って製造した。

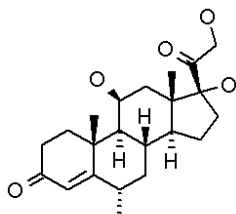
APCI-MS m/z: 596 [MH⁺].

【0300】

中間体158

40

【化 1 6 2】



(6 S, 8 S, 9 S, 10 R, 11 S, 13 S, 14 S, 17 R) - 11, 17 - ジヒドロキシ - 17 - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6, 10, 13 - トリメチル - 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - ドデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 (2 H) - オン

10

250 mL の丸底フラスコにて、(6 S, 8 S, 9 S, 10 R, 11 S, 13 S, 14 S, 17 R) - 11, 17 - ジヒドロキシ - 17 - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6, 10, 13 - トリメチル - 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - ドデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オン (6 α - メチル - プレドニゾロン、4.3 g、11.48 mmol) を EtOAc (80 mL) に懸濁させ、この反応混合物をエタノール (20.0 mL) で希釈した。ウィルキンソン触媒 (1 g、1.08 mmol) を加え、この混合物を、水素雰囲気 (1 気圧) 中、室温で攪拌しながら 1 週間水素化した。この混合物を濾過し、濾液を真空濃縮し、4.07 g の淡褐色固体を得た。この材料をそれ以上精製せずにそのまま用いた。

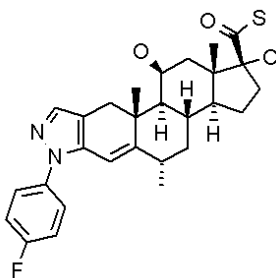
20

APCI-MS m/z: 377 [MH⁺]

【0301】

中間体 159

【化 1 6 3】



30

(1 R, 3 a S, 3 b S, 5 S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 11 - ジヒドロキシ - 5, 10 a, 12 a - トリメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - テトラデカヒドロシクロペンタ [5, 6] ナフト [1, 2 - f] インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、中間体 158 から出発し、中間体 38、39、41 および 42 の手順に従って製造した。

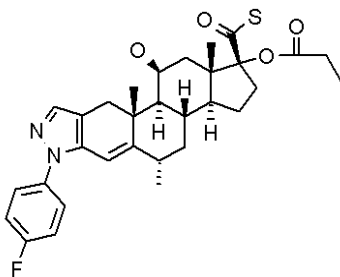
APCI-MS m/z: 497 [MH⁺]

40

【0302】

中間体 160

【化 1 6 4】



(1R, 3aS, 3bS, 5S, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 5, 10a, 12a - トリメチル - 1 - (プロパノイルオキシ) - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

10

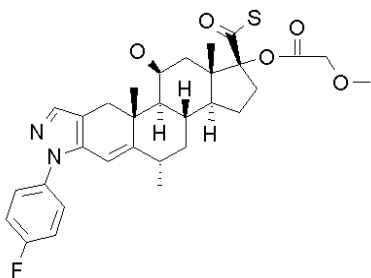
この化合物は、中間体 159 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 553 [MH⁺]

【0303】

中間体 161

【化 1 6 5】



20

(1R, 3aS, 3bS, 5S, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 1 - [(メトキシアセチル)オキシ] - 5, 10a, 12a - トリメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

30

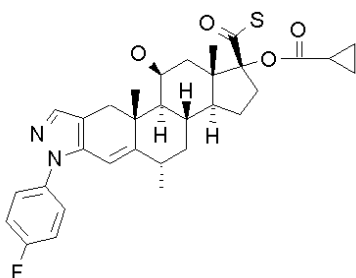
この化合物は、中間体 159 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 569 [MH⁺]

【0304】

中間体 162

【化 1 6 6】



40

(1R, 3aS, 3bS, 5S, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 1 - (シクロプロパノイルオキシ) - 5, 10a, 12a - トリメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

この化合物は、中間体 159 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

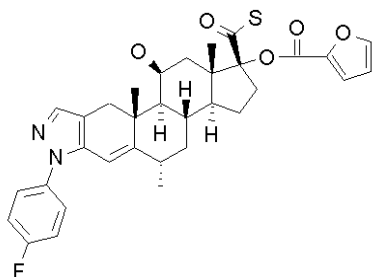
50

APCI-MS m/z: 565 [MH⁺]

【0305】

中間体 163

【化167】



10

(1R, 3aS, 3bS, 5S, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 1 - [(フラン - 2 - イルカルボニル) オキシ] - 5, 10a, 12a - トリメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ S - 酸

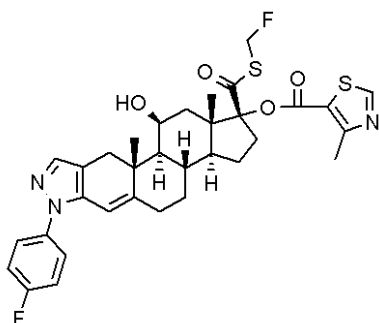
この化合物は、中間体 159 から出発し、中間体 3 の手順に従って製造した。

APCI-MS m/z: 591 [MH⁺]

【0306】

実施例 1

【化168】



30

4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - {[(フルオロメチル) チオ] カルボニル} - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - イル

25ml の丸底フラスコにて、DMF (3ml) に中間体 3 (0.14g、0.14mmol)、NaHCO₃ (0.24g、2.86mmol)、プロモフルオロメタン (0.2g、0.64mmol) を加え、黄色懸濁液を得た。この混合物を 20 分間攪拌し、EtOAc (20ml) と水 (20ml) で分液した。有機相を採取し、EtOAc (10ml) を追加して水相を抽出した。合わせた有機相を水 (2 回 15ml)、ブライン (10ml) で洗浄し、最後に Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過および溶媒の蒸発を行い、黄色油状物を得た。この生成物を分取 HPLC カラム (CH₃CN/水) にて精製し、生成物を含有する画分を凍結乾燥させ、20mg の標題化合物を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (1H, s); 7.50-7.43 (3H, m); 7.17 (2H, t); 6.09 (1H, s); 6.05-5.65 (2H, m); 4.64 (1H, m); 3.14-3.02 (2H, m); 2.81-2.73 (4H, m); 2.53 (1H, t); 2.30 (1H, d); 2.21-2.03 (4H, m); 2.02-1.95 (1H, m); 1.90-1.82 (1H, m); 1.76-1.68 (1H, m); 1.57-1.47 (1H, m); 1.35 (3H, s); 1.29 (1H, dd); 1.19-1.15 (1H, m); 1.14-1.08 (1H, m); 1.06 (3H, s)

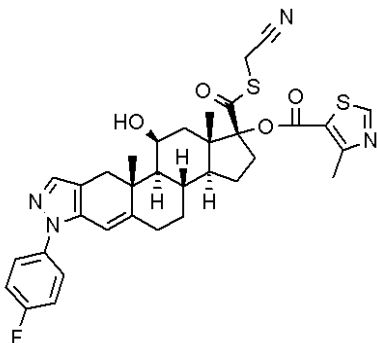
APCI-MS m/z: 640 [MH⁺]

50

【 0 3 0 7 】

実施例 2

【 化 1 6 9 】



10

4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(シアノメチル)チオ]カルボニル]-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 3 およびプロモアセトニトリルから実施例 1 の手順に従って製造した。

20

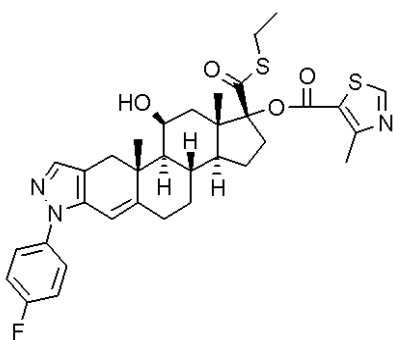
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (1H, s); 7.50-7.43 (3H, m); 7.17 (2H, t); 6.09 (1H, s); 4.65 (1H, m); 3.85-3.55 (2H, m); 3.12-3.01 (2H, m); 2.81-2.73 (4H, m); 2.53 (1H, t); 2.30 (1H, d); 2.22-2.02 (4H, m); 2.02-1.95 (1H, m); 1.92-1.82 (1H, m); 1.77-1.66 (1H, m); 1.59-1.47 (1H, m); 1.35 (3H, s); 1.29 (1H, dd); 1.22 (1H, d); 1.17-1.08 (1H, m); 1.07 (3H, s)

APCI-MS m/z: 647 [MH⁺]

【 0 3 0 8 】

実施例 3

【 化 1 7 0 】



30

4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(エチルチオ)カルボニル]-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

40

この化合物は、中間体 3 およびヨードエタンから実施例 1 の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (1H, s); 7.50-7.43 (3H, m); 7.17 (2H, t); 6.09 (1H, s); 4.63 (1H, m); 3.15-3.02 (2H, m); 2.94 (2H, q); 2.81-2.73 (4H, m); 2.52 (1H, t); 2.30 (1H, d); 2.21-1.94 (5H, m); 1.90-1.79 (1H, m); 1.71-1.65 (1H, m); 1.55-1.43 (1H, m); 1.35 (3H, s); 1.32-1.23 (4H, m); 1.18-1.05 (2H, m); 1.03 (3H, s)

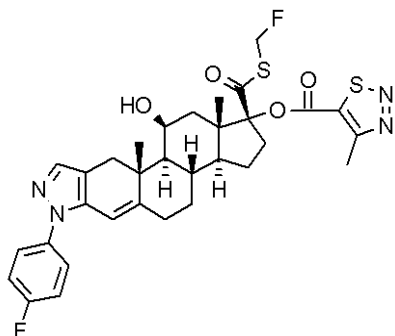
50

APCI-MS m/z: 636 [MH⁺]

【0309】

実施例 4

【化171】



10

4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体4およびプロモフルオロメタンから実施例1の手順に従って製造した。

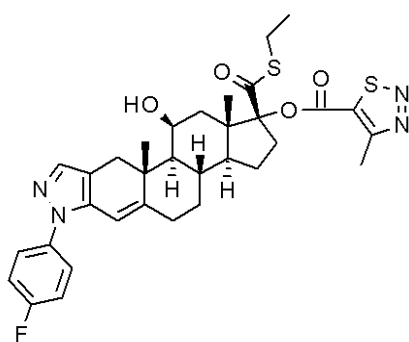
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.43 (3H, m); 7.17 (2H, t); 6.09 (1H, s); 6.03-5.67 (2H, m); 4.66 (1H, m); 3.19-3.01 (2H, m); 2.96 (3H, s); 2.79 (1H, d); 2.52 (1H, t); 2.30 (1H, d); 2.20-2.03 (4H, m); 2.03-1.94 (1H, m); 1.94-1.82 (1H, m); 1.72-1.61 (1H, m); 1.60-1.48 (1H, m); 1.35 (3H, s); 1.30 (1H, dd); 1.19 (1H, dd); 1.17-1.08 (1H, m); 1.07 (3H, s)

APCI-MS m/z: 641 [MH⁺]

【0310】

実施例 5

【化172】



30

4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(エチルチオ)カルボニル]-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

40

この化合物は、中間体4およびプロモエタンから実施例1の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.42 (3H, m); 7.17 (2H, t); 6.09 (1H, s); 4.65 (1H, m); 3.17-3.03 (2H, m); 2.99-2.90 (5H, m); 2.79 (1H, d); 2.52 (1H, t); 2.30 (1H, d); 2.20-2.03 (4H, m); 2.03-1.94 (1H, m); 1.92-1.80 (1H, m); 1.70-1.60 (1H, m); 1.58-1.48 (1H, m); 1.35 (3H, s); 1.32-1.22 (2H, m); 1.15 (1H, dd); 1.13-1.06 (1H, m); 1.04 (3H, s)

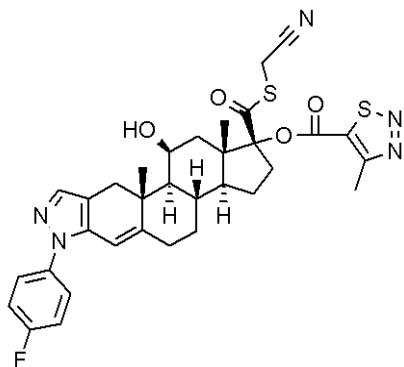
50

APCI-MS m/z: 637 [MH⁺]

【0311】

実施例 6

【化173】



10

4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体4およびプロモアセトニトリルから実施例1の手順に従って製造した。

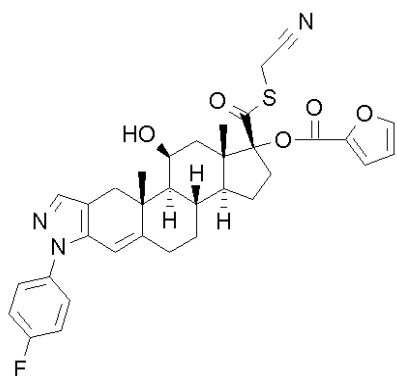
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.44 (3H, m); 7.17 (2H, t); 6.10 (1H, s); 4.66 (1H, m); 3.71 (2H, m); 3.16-3.02 (2H, m); 2.97 (3H, s); 2.79 (1H, d); 2.52 (1H, t); 2.31 (1H, d); 2.22-2.03 (4H, m); 2.03-1.94 (1H, m); 1.94-1.83 (1H, m); 1.71-1.50 (2H, m); 1.35 (3H, s); 1.33-1.23 (2H, m); 1.17-1.09 (1H, m); 1.08 (3H, s)

APCI-MS m/z: 648 [MH⁺]

【0312】

実施例 7

【化174】



30

2-フロ酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

40

この化合物は、中間体5およびプロモアセトニトリルから実施例1の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (1H, s); 7.50-7.43 (3H, m); 7.24 (1H, s); 7.17 (2H, t); 6.56 (1H, s); 6.09 (1H, s); 4.64 (1H, m); 3.68 (2H, m); 3.10-3.01 (2H, m); 2.78 (1H, d); 2.53 (1H, t); 2.33-2.22 (2H, m); 2.20-2.02 (3H, m); 2.02-1.94 (1H, m); 1.91-1.81 (1H, m); 1.80-1.71 (1H, m); 1.59-1.47 (1H, m); 1.39-1.30 (4H, m); 1.21-1.09 (2H, m); 1.07 (3H, s)

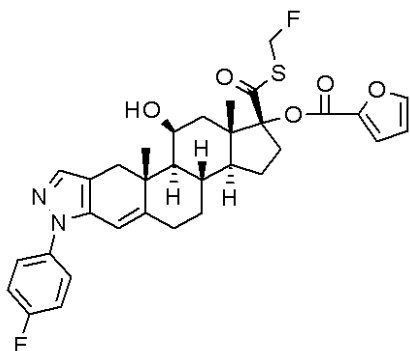
50

APCI-MS m/z: 616 [MH⁺]

【0313】

実施例 8

【化175】



10

2-フロ酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体5およびプロモフルオロメタンから実施例1の手順に従って製造した。

20

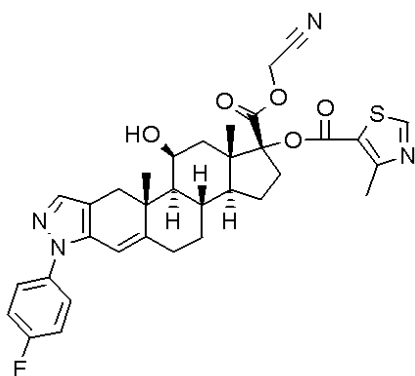
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (1H, s); 7.50-7.44 (3H, m); 7.24 (1H, m); 7.17 (2H, t); 6.55 (1H, m); 6.09 (1H, s); 6.07-5.61 (2H, m); 4.63 (1H, m); 3.14-3.02 (2H, m); 2.78 (1H, d); 2.53 (1H, t); 2.34-2.23 (2H, m); 2.19-2.04 (3H, m); 2.02-1.94 (1H, m); 1.90-1.71 (2H, m); 1.59-1.46 (1H, m); 1.38-1.30 (4H, m); 1.20-1.09 (2H, m); 1.06 (3H, s)

APCI-MS m/z: 609 [MH⁺]

【0314】

実施例 9

【化176】



30

シアノメチル(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-{[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニル]オキシ}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸

40

5mlのバイアルにて、DMF(2.5ml)中、中間体6(0.107g、0.18mmol)、NaHCO₃(0.17g、2.02mmol)およびプロモアセトニトリル(0.027ml、0.40mmol)を加えて褐色懸濁液を得、これを2時間攪拌した、この粗反応混合物をEtOAc(20ml)と水(20ml)で分液した。有機相を採取し、EtOAc(15ml)を追加して水相を抽出した。合わせた有機相を水(2×15ml)およびブライン(10ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および蒸発を行い、黄色油状物(0.18g)を得た。この油

50

状物を分取HPLCカラム(CH₃CN/水)にて精製し、生成物を含有する画分を凍結乾燥させ、50mgの標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (1H, s); 7.50-7.43 (3H, m); 7.17 (2H, t); 6.10 (1H, s); 4.81 (2H, m); 4.62 (1H, bs); 3.10-2.99 (2H, m); 2.81-2.73 (4H, m); 2.54 (1H, t); 2.31 (1H, d); 2.18-1.95 (4H, m); 1.94-1.81 (2H, m); 1.81-1.70 (1H, m); 1.60-1.50 (1H, m); 1.35 (3H, s); 1.29 (1H, dd); 1.22-1.12 (2H, d); 1.11 (3H, s)

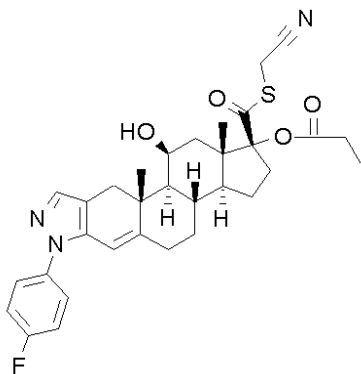
APCI-MS m/z: 631 [MH⁺]

【0315】

実施例 10

【化177】

10



20

プロピオン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - {[(シアノメチル)チオ]カルボニル} - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - イル

この化合物は、中間体7およびプロモアセトニトリルから実施例1の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.58 (1H, bs), 3.79 (1H, d, AB), 3.57 (1H, d, AB), 3.07-2.92 (2H, m), 2.72 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.39 (2H, dq), 2.29 (1H, d), 2.16-1.92 (5H, m), 1.87-1.77 (1H, m); 1.70-1.60 (1H, m), 1.54-1.41 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.26 (1H, dd), 1.17 (3H, t), 1.13 (2H, m), 1.01 (3H, s)

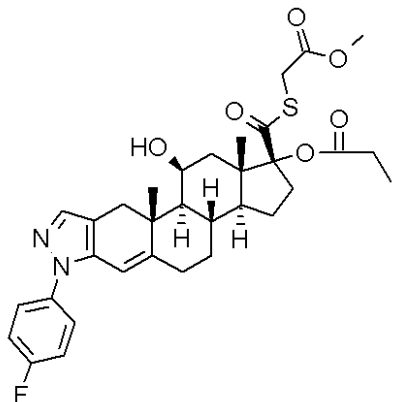
30

APCI-MS m/z: 578 [MH⁺]

【0316】

実施例 11

【化178】



40

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 1 - {[(2-メトキシ-2-オキソエチル)チオ]カルボニル} - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - イル

50

ールー 1ーイル

5 mLのバイアルにて、中間体 7 (0.035 g、0.06 mmol) をジオキサン (1 mL) に溶かし、黄色溶液を得た。N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.026 mL、0.15 mmol) および 2-ブロモ酢酸メチル (7.45 μ L、0.08 mmol) を加え、この混合物を 10 分間静置した。この溶液を CH₃CN (1 mL) および水 (1 mL) で希釈した後、分取 HPLC カラム (CH₃CN/水) に注入した。生成物を含有する画分を凍結乾燥させ、20 mg の目的生成物を白色固体として得た。

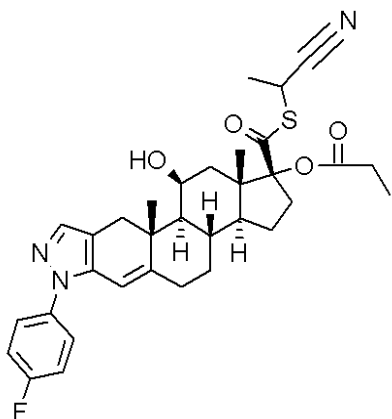
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.58 (1H, bs), 3.85 (1H, d, AB), 3.75 (3H, s), 3.59 (1H, d, AB), 3.03 (1H, d), 2.97 (1H, m), 2.73 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.38 (2H, dq), 2.29 (1H, d), 2.18-1.92 (5H, m), 1.87-1.74 (1H, m); 1.70-1.60 (1H, m), 1.50-1.41 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.26 (1H, d), 1.17 (3H, t), 1.13 (2H, m), 1.00 (3H, s)

APCI-MS m/z: 611 [MH⁺]

【0317】

実施例 12

【化 179】



プロパン酸 (1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - {[(1-シアノエチル)チオ]カルボニル} - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - イル

この化合物は、中間体 7 から出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。この生成物は 2 つのエピマーの混合物であった。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.57 (1H, bs), 4.28 (1H, m), 3.07-2.87 (2H, m), 2.73 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.37 (2H, dq), 2.29 (1H, d), 2.15-1.87 (5H, m), 1.87-1.74 (1H, m); 1.68-1.62 (4H, d), 1.52-1.39 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.26 (1H, m), 1.17 (3H, t), 1.13 (2H, m), 1.01 (3H, s)

APCI-MS m/z: 592 [MH⁺]

【0318】

実施例 13

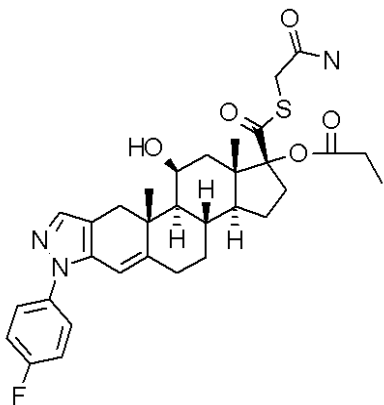
10

20

30

40

【化 1 8 0】



10

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - {[(2 - アミノ - 2 - オキシエチル) チオ] カルボニル} - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル

この化合物は、中間体 7 および 2 - プロモアセトアミドから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

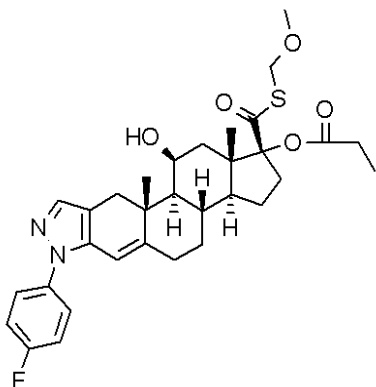
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.25 (1H, bs), 6.08 (1H, s), 5.26 (1H, bs), 4.57 (1H, bs), 3.77 (1H, d, AB), 3.48 (1H, d, AB), 3.06-2.96 (2H, m), 2.73 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.40 (2H, dq), 2.29 (1H, d), 2.13 (1H, m), 2.08-1.88 (4H, m), 1.88-1.77 (1H, m); 1.73-1.63 (1H, m), 1.52-1.41 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.28 (1H, m), 1.17 (3H, t), 1.13 (2H, m), 0.97 (3H, s)

APCI-MS m/z: 596 [MH⁺]

【0 3 1 9】

実施例 14

【化 1 8 1】



30

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 1 - {[(メトキシ - メチル) チオ] カルボニル} - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル

この化合物は、中間体 7 および プロモメチルメチルエーテルから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 5.13 (2H, s), 4.56 (1H, bs), 3.32 (3H, s), 3.07-2.96 (2H, m), 2.73 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.39 (2H, dq), 2.29 (1H, d), 2.14 (1H, m), 2.06-1.92 (4H, m), 1.86-1.75 (1H, m); 1.72-1.60 (1H, m), 1.52-1.38 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.28 (1H, m), 1.17 (3H, t), 1.13-1.08 (2H, m), 0.98 (3H, s)

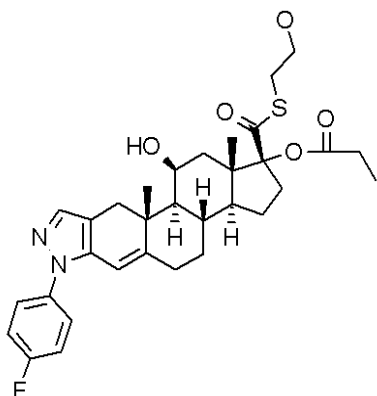
50

APCI-MS m/z: 583 [MH⁺]

【0320】

実施例 15

【化182】



10

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–7–(4–フル
 オロフェニル)–11–ヒドロキシ–1–{[(2–ヒドロキシエチル)チオ]カルボニル}–
 10a, 12a–ジメチル–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 1
 2, 12a–テトラデカヒドロ–シクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2–f]インダゾール–
 1–イル

20

この化合物は、中間体7および2–プロモエタノールから出発し、実施例11の手順に
 従って製造した。

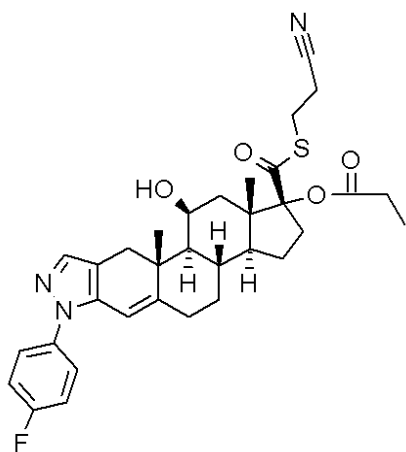
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s),
 4.57 (1H, bs), 3.76 (2H, m), 3.24–3.14 (1H, m), 3.12–2.94 (3H, m), 2.73 (1H,
 d), 2.51 (1H, t), 2.39 (2H, dq), 2.29 (1H, d), 2.14 (1H, m), 2.06–1.88 (5H, m),
 1.86–1.76 (1H, m); 1.72–1.60 (1H, m), 1.52–1.38 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.28 (1H,
 m), 1.17 (3H, t), 1.13–1.08 (2H, m), 0.98 (3H, s)

APCI-MS m/z: 583 [MH⁺]

【0321】

実施例 16

【化183】



40

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–1–{[(2–シ
 アノエチル)チオ]カルボニル}–7–(4–フルオロフェニル)–11–ヒドロキシ–1
 0a, 12a–ジメチル–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12,
 12a–テトラデカヒドロ–シクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2–f]インダゾール–1–イ
 ル

この化合物は、中間体7および3–プロモプロピオニトリルから出発し、実施例11の
 手順に従って製造した。

50

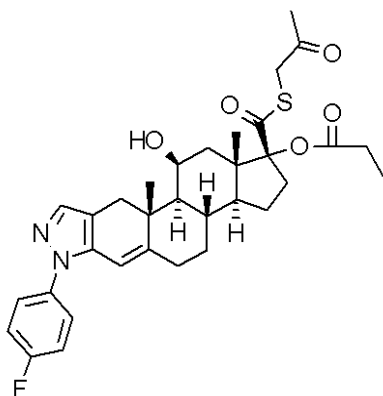
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.57 (1H, bs), 3.23-3.05 (2H, m), 3.05-2.91 (2H, m), 2.78-2.67 (2H, m), 2.67-2.57 (1H, m), 2.51 (1H, t), 2.39 (2H, dq), 2.29 (1H, d), 2.13 (1H, m), 2.07-1.89 (4H, m), 1.86-1.76 (1H, m); 1.72-1.60 (1H, m), 1.50-1.39 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.28 (1H, m), 1.17 (3H, t), 1.13-1.08 (2H, m), 0.98 (3H, s)

APCI-MS m/z : 592 [MH^+]

【0322】

実施例 17

【化184】



10

20

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–7–(4–フル
オロフェニル)–11–ヒドロキシ–10a, 12a–ジメチル–1–{[(2–オキソプロ
ピル)チオ]カルボニル}–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12,
12a–テトラデカ–ヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2–f]インダゾール–1–
イル

この化合物は、中間体7および1–クロロプロパン–2–オンから出発し、実施例11
の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.57 (1H, bs), 3.80 (1H, d, AB), 3.69 (1H, d, AB), 3.07-2.90 (2H, m), 2.73 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.39 (2H, dq), 2.32-2.24 (4H, m), 2.19-1.91 (5H, m), 1.86-1.73 (1H, m); 1.72-1.60 (1H, m), 1.50-1.39 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.28 (1H, m), 1.17 (3H, t), 1.15-1.10 (2H, m), 0.97 (3H, s)

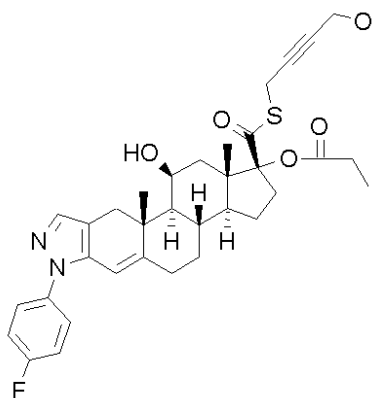
30

APCI-MS m/z : 595 [MH^+]

【0323】

実施例 18

【化185】



40

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–7–(4–フル
オロフェニル)–11–ヒドロキシ–1–{[(4–ヒドロキシブト–2–イン–1–イル
)チオ]カルボニル}–10a, 12a–ジメチル–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 1

50

0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 7 および 4-クロロブト-2-イン-1-オールから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.57 (1H, bs), 4.25 (2H, s), 3.68 (2H, m), 3.05-2.93 (2H, m), 2.73 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.39 (2H, dq), 2.29 (1H, d), 2.16-1.90 (6H, m), 1.86-1.75 (1H, m); 1.70-1.59 (1H, m), 1.50-1.39 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.31-1.23 (2H, m), 1.17 (3H, t), 1.15-1.06 (1H, m), 1.00 (3H, s)

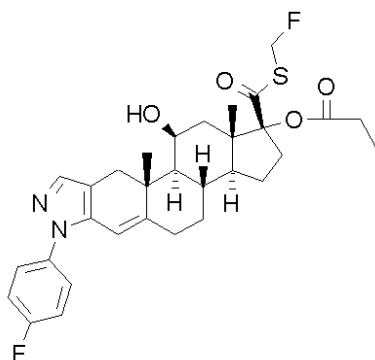
APCI-MS m/z : 607 [MH^+]

10

【0324】

実施例 19

【化186】



20

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-([(フルオロメチル)チオ]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 7 およびプロモフルオロメタンから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 6.05-5.63 (2H, m), 4.57 (1H, m), 3.06-2.95 (2H, m), 2.73 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.39 (2H, dq), 2.29 (1H, d), 2.14 (1H, d), 2.09-1.92 (4H, m), 1.88-1.76 (1H, m); 1.70-1.59 (1H, m), 1.50-1.39 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.27 (1H, d), 1.17 (3H, t), 1.13-1.07 (2H, m), 1.00 (3H, s)

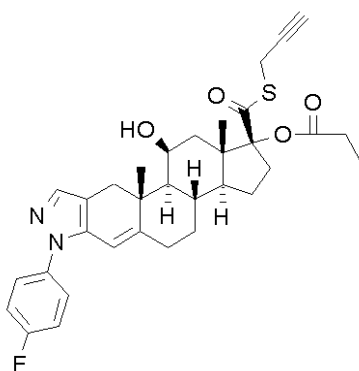
30

APCI-MS m/z : 571 [MH^+]

【0325】

実施例 20

【化187】



40

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-[(プロプ-2-イン

50

－１－イルチオ)カルボニル]－１,２,３,３a,３b,４,５,７,１０,１０a,１０b,１１,１２,１２a－テトラデカ－ヒドロシクロペンタ[５,６]ナフト[１,２－f]インダゾール－１－イル

この化合物は、中間体 7 および 3－プロモプロプ－１－エンから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

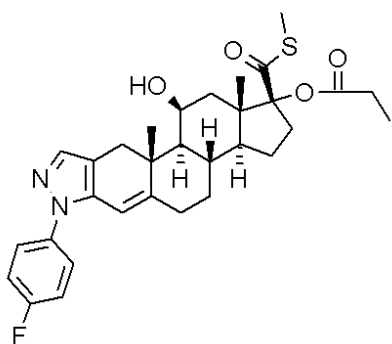
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.57 (1H, m), 3.73 (1H, dd), 3.56 (1H, dd), 3.07-2.93 (2H, m), 2.73 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.38 (2H, dq), 2.29 (1H, d), 2.18 (1H, t), 2.12 (1H, d), 2.08-1.92 (4H, m), 1.85-1.75 (1H, m); 1.68-1.58 (1H, m), 1.51-1.39 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.27 (1H, d), 1.16 (3H, t), 1.13-1.07 (2H, m), 0.99 (3H, s)

APCI-MS m/z : 577 [MH^+]

【 0 3 2 6 】

実施例 2 1

【 化 1 8 8 】



プロパン酸(１R,３aS,３bS,１０aR,１０bS,１１S,１２aS)－７－(４－フルオロフェニル)－１１－ヒドロキシ－１０a,１２a－ジメチル－１－[(メチルチオ)カルボニル]－１,２,３,３a,３b,４,５,７,１０,１０a,１０b,１１,１２,１２a－テトラデカヒドロ－シクロペンタ[５,６]ナフト[１,２－f]インダゾール－１－イル

この化合物は、中間体 7 およびヨードメタンから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

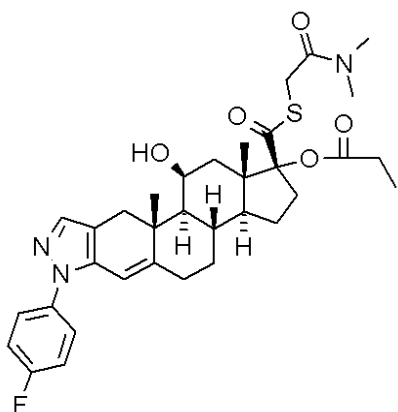
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.57 (1H, bs), 3.06-2.95 (2H, m), 2.73 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.38 (2H, dq), 2.32 (3H, s), 2.29 (1H, d), 2.13 (1H, d), 2.06-1.92 (4H, m), 1.85-1.75 (1H, m); 1.70-1.60 (1H, m), 1.51-1.39 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.27 (1H, d), 1.16 (3H, t), 1.14-1.04 (2H, m), 0.96 (3H, s)

APCI-MS m/z : 553 [MH^+]

【 0 3 2 7 】

実施例 2 2

【 化 1 8 9 】



10

20

30

40

50

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–1–([2–(ジメチルアミノ)–2–オキソエチル]チオ}カルボニル)–7–(4–フルオロフェニル)–11–ヒドロキシ–10a, 12a–ジメチル–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2–f]インダゾール–1–イル

この化合物は、中間体7および2–クロロ–N,N–ジメチルアセトアミドから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

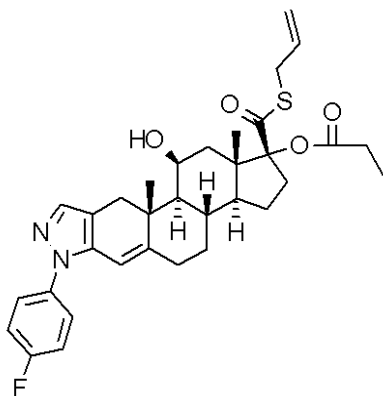
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.56 (1H, bs), 3.96 (1H, d), 3.73 (1H, d), 3.10 (3H, s), 3.06–2.95 (2H, m), 2.98 (3H, s), 2.72 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.38 (2H, dq), 2.28 (1H, d), 2.12 (2H, m), 2.07–1.92 (3H, m), 1.85–1.74 (1H, m); 1.69–1.58 (1H, m), 1.50–1.38 (1H, m), 1.35–1.30 (4H, m), 1.26 (1H, d), 1.16 (3H, t), 1.15–1.06 (1H, m), 0.98 (3H, s)
APCI-MS m/z: 624 [MH⁺]

10

【0328】

実施例23

【化190】



20

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–7–(4–フルオロフェニル)–11–ヒドロキシ–10a, 12a–ジメチル–1–[(プロブ–2–エン–1–イルチオ}カルボニル)–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–テトラデカヒドロ–シクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2–f]インダゾール–1–イル

30

この化合物は、中間体7および3–プロモプロブ–1–エンから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

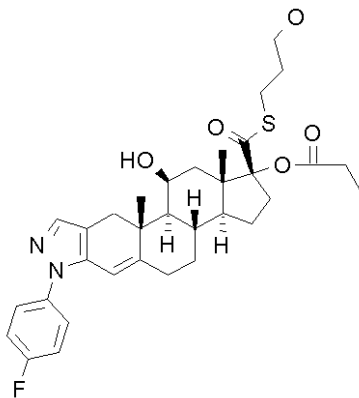
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.16 (2H, t), 6.08 (1H, s), 5.88–5.73 (1H, m), 5.25 (1H, d), 5.12 (1H, d), 4.56 (1H, bs), 3.57 (2H, m), 3.06–2.95 (2H, m), 2.73 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.37 (2H, dq), 2.29 (1H, d), 2.13 (1H, m), 2.07–1.92 (4H, m), 1.85–1.74 (1H, m); 1.69–1.59 (1H, m), 1.50–1.36 (1H, m), 1.33 (3H, m), 1.27 (1H, d), 1.16 (3H, t), 1.16–1.06 (2H, m), 0.96 (3H, s)
APCI-MS m/z: 579 [MH⁺]

40

【0329】

実施例24

【化 1 9 1】



10

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–7–(4–フル
オロフェニル)–11–ヒドロキシ–1–{[(3–ヒドロキープロピル)チオ]カルボニル
}–10a, 12a–ジメチル–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11,
12, 12a–テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2–f]インダゾール–
1–イル

この化合物は、中間体 7 および 3–ブロモプロパン–1–オールから出発し、実施例 1
1 の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.16 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.56 (1H, bs), 3.67 (2H, q), 3.17–3.07 (1H, m), 3.06–2.93 (3H, m), 2.73 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.37 (2H, dq), 2.29 (1H, d), 2.13 (1H, m), 2.06–1.90 (5H, m), 1.90–1.74 (3H, m); 1.72–1.60 (1H, m), 1.51–1.37 (1H, m), 1.33 (3H, m), 1.27 (1H, d), 1.16 (3H, t), 1.16–1.06 (2H, m), 0.97 (3H, s)

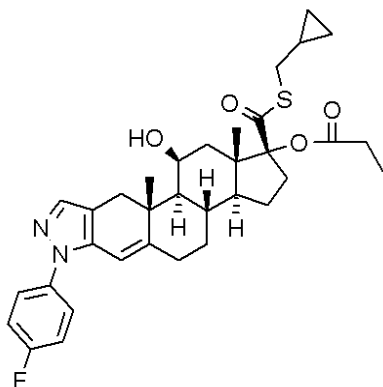
20

APCI-MS m/z : 597 [MH^+]

【0 3 3 0】

実施例 2 5

【化 1 9 2】



30

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–1–{[(シクロ
プロピルメチル)チオ]カルボニル}–7–(4–フルオロフェニル)–11–ヒドロキシ–
10a, 12a–ジメチル–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 1
2, 12a–テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2–f]インダゾール–1
–イル

40

この化合物は、中間体 7 および(ブロモメチル)シクロプロパンから出発し、実施例 1 1
の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.16 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.56 (1H, bs), 3.08–2.93 (2H, m), 2.87 (2H, dd), 2.73 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.37 (2H, dq), 2.29 (1H, d), 2.13 (1H, m), 2.08–1.91 (4H, m), 1.85–1.72 (1H, m); 1.70–1.58 (1H, m), 1.50–1.38 (1H, m), 1.33 (3H, m), 1.27 (1H, d), 1.16 (3H, t),

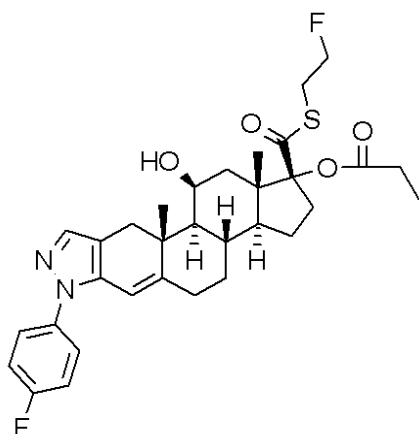
50

1.16-1.06 (2H, m), 1.03-0.95 (1H, m), 0.97 (3H, s), 0.56 (2H, m), 0.25 (2H, m)
APCI-MS m/z: 593 [MH⁺]

【0331】

実施例 26

【化193】



10

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)−1−{[(2−フル
ルオロエチル)チオ]カルボニル}−7−(4−フルオロ−フェニル)−11−ヒドロキシ−
10a, 12a−ジメチル−1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 1
2, 12a−テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2−f]インダゾール−1
−イル

20

この化合物は、中間体7および1−ブロモ−2−フルオロエタンから出発し、実施例1
1の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.16 (2H, t), 6.08 (1H, s),
4.56 (2H, bs), 4.45 (1H, m), 3.26 (1H, t), 3.20 (1H, t), 3.06-2.93 (2H, m), 2
.73 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.38 (2H, dq), 2.29 (1H, d), 2.13 (1H, m), 2.06-1.91
(4H, m), 1.85-1.74 (1H, m); 1.70-1.58 (1H, m), 1.50-1.38 (1H, m), 1.33 (3H, m),
1.27 (1H, d), 1.17 (3H, t), 1.16-1.06 (2H, m), 0.96 (3H, s)

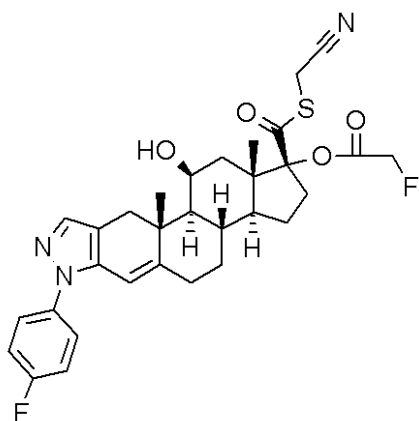
APCI-MS m/z: 585 [MH⁺]

30

【0332】

実施例 27

【化194】



40

フルオロ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)−1−{[(シア
ノメチル)チオ]カルボニル}−7−(4−フルオロ−フェニル)−11−ヒドロキシ−10
a, 12a−ジメチル−1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 1
2a−テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2−f]インダゾール−1
−イル

この化合物は、中間体8および2−ブロモアセトニトリルから出発し、実施例11の手

50

順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.94 (1H, s), 4.82 (1H, s), 4.57 (1H, bs), 3.79 (1H, d, AB), 3.60 (1H, d, AB), 3.07-2.97 (2H, m), 2.72 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.29 (1H, d), 2.15-1.93 (5H, m), 1.92-1.80 (1H, m); 1.70-1.58 (1H, m), 1.55-1.46 (1H, m), 1.33 (3H, m), 1.27 (1H, d), 1.20-1.07 (2H, m), 1.04 (3H, s)

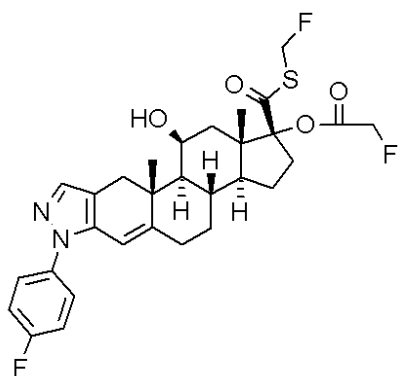
APCI-MS m/z : 582 [MH^+]

【0333】

実施例 28

【化195】

10



20

フルオロ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–1–{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}–7–(4–フルオロフェニル)–11–ヒドロキシ–10a, 12a–ジメチル–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2–f]インダゾール–1–イル

この化合物は、中間体8およびプロモフルオロメタンから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 6.04-5.66 (2H, m), 4.94 (1H, s), 4.82 (1H, s), 4.57 (1H, bs), 3.12-2.96 (2H, m), 2.72 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.29 (1H, d), 2.15-1.93 (5H, m), 1.91-1.80 (1H, m); 1.70-1.60 (1H, m), 1.55-1.46 (1H, m), 1.33 (3H, m), 1.28 (1H, d), 1.19-1.08 (2H, m), 1.03 (3H, s)

30

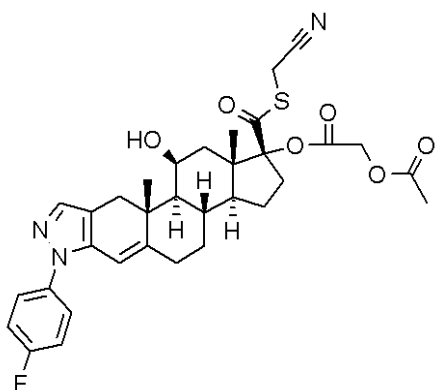
APCI-MS m/z : 575 [MH^+]

【0334】

実施例 29

【化196】

40



(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–1–{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}–7–(4–フルオロフェニル)–11–ヒドロキシ–10a, 12a–ジメチル–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–テトラ

50

デカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル(アセチルオキシ)酢酸

この化合物は、中間体 9 および 2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.63 (2H, q), 4.57 (1H, bs), 3.79 (1H, d, AB), 3.58 (1H, d, AB), 3.07-2.91 (2H, m), 2.70 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.29 (1H, d), 2.15 (3H, s), 2.10-1.92 (5H, m), 1.91-1.80 (1H, m); 1.67-1.56 (1H, m), 1.55-1.44 (1H, m), 1.33 (3H, m), 1.23 (1H, d), 1.19-1.08 (2H, m), 1.03 (3H, s)

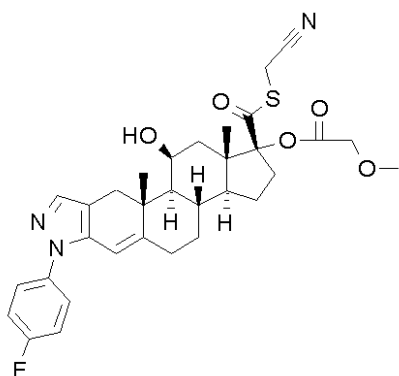
APCI-MS m/z : 622 [MH^+]

10

【0335】

実施例 30

【化197】



20

メトキシ酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 10 および 2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.09 (1H, s), 4.57 (1H, bs), 4.07 (2H, s), 3.79 (1H, d, AB), 3.58 (1H, d, AB), 3.47 (3H, s), 3.07-2.96 (2H, m), 2.72 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.29 (1H, d), 2.13-1.92 (5H, m), 1.91-1.77 (1H, m); 1.69-1.57 (1H, m), 1.56-1.43 (1H, m), 1.33 (3H, m), 1.27 (1H, d), 1.18-1.06 (2H, m), 1.03 (3H, s)

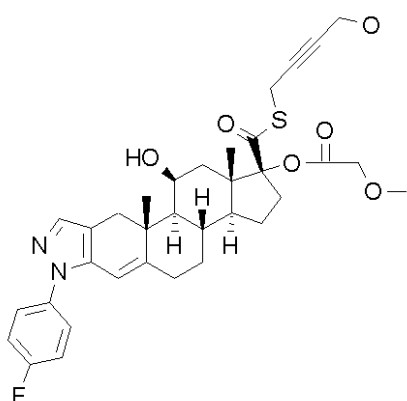
30

APCI-MS m/z : 594 [MH^+]

【0336】

実施例 31

【化198】



40

メトキシ酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フ

50

ルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－1－{[(4－ヒドロキシブト－2－イン－1－イル)チオ]カルボニル}－10a,12a－ジメチル－1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2－f]インダゾール－1－イル

この化合物は、中間体10および4－クロロブト－2－イン－1－オールから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.56 (1H, bs), 4.25 (2H, bs), 4.07 (2H, s), 3.69 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.07-2.96 (2H, m), 2.72 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.29 (1H, d), 2.11-1.91 (5H, m), 1.89-1.76 (1H, m); 1.68-1.58 (1H, m), 1.52-1.40 (1H, m), 1.33 (3H, m), 1.30-1.23 (2H, m), 1.18-1.06 (2H, m), 1.01 (3H, s)

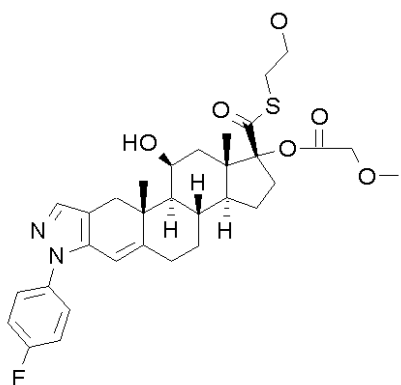
10

APCI-MS m/z : 623 [MH^+]

【0337】

実施例32

【化199】



20

メトキシ酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－1－{[(2－ヒドロキシエチル)チオ]カルボニル}－10a,12a－ジメチル－1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2－f]インダゾール－1－イル

30

この化合物は中間体10および2－ブロモエタノールから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.56 (1H, bs), 4.07 (2H, s), 3.78 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.27-3.15 (1H, m), 3.15-2.96 (3H, m), 2.72 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.29 (1H, d), 2.15-1.94 (5H, m), 1.93-1.76 (1H, m); 1.71-1.58 (1H, m), 1.52-1.40 (1H, m), 1.33 (3H, m), 1.27 (1H, m), 1.20-1.01 (3H, m), 0.99 (3H, s)

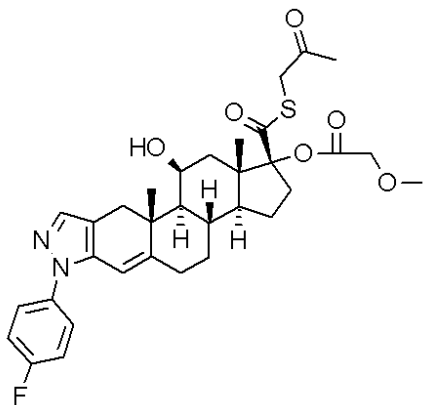
APCI-MS m/z : 599 [MH^+]

【0338】

実施例33

40

【化 2 0 0】



10

メトキシ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–7–(4–フル
 ルオロフェニル)–11–ヒドロキシ–10a, 12a–ジメチル–1–{[(2–オキソプロ
 ロピル)チオ]カルボニル}–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 1
 2, 12a–テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2–f]インダゾール–1
 –イル

この化合物は、中間体 10 および 1–クロロプロパン–2–オンから出発し、実施例 1
 1 の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s
), 4.56 (1H, bs), 4.07 (2H, s), 3.83 (1H, d, AB), 3.70 (1H, d, AB), 3.47 (3H, s)
 , 3.07–2.93 (2H, m), 2.72 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.35–2.24 (4H, m), 2.15–1.94 (5
 H, m), 1.89–1.76 (1H, m); 1.71–1.58 (1H, m), 1.52–1.40 (1H, m), 1.33 (3H, m), 1.
 27 (1H, d), 1.20–1.06 (2H, m), 0.99 (3H, s)

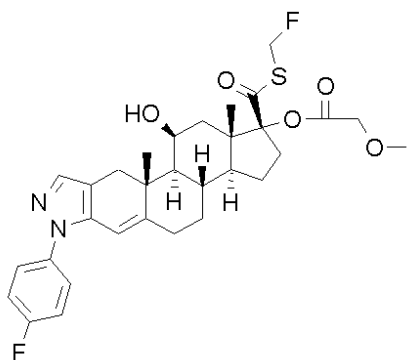
20

APCI-MS m/z : 611 [MH^+]

【0 3 3 9】

実施例 3 4

【化 2 0 1】



30

メトキシ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–1–{[(フル
 オロメチル)チオ]カルボニル}–7–(4–フルオロ–フェニル)–11–ヒドロキシ–1
 0a, 12a–ジメチル–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12,
 12a–テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2–f]インダゾール–1–イ
 ル

40

この化合物は、中間体 10 および ブロモフルオロメタンから出発し、実施例 1 1 の手順
 に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s
), 6.05–5.63 (2H, m), 4.56 (1H, bs), 4.07 (2H, s), 3.47 (3H, s), 3.10–2.96 (2H,
 m), 2.72 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.29 (1H, d), 2.15–1.92 (5H, m), 1.89–1.76 (1H,
 m); 1.71–1.58 (1H, m), 1.55–1.41 (1H, m), 1.33 (3H, m), 1.28 (1H, d), 1.18–1.07
 (2H, m), 1.01 (3H, s)

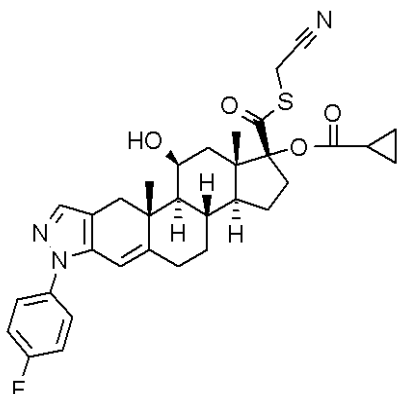
50

APCI-MS m/z: 587 [MH⁺]

【 0 3 4 0 】

実施例 3 5

【 化 2 0 2 】



10

シクロプロパンカルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－
1－{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロ
キシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1
1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール
－1－イル

20

この化合物は、中間体 1 1 および 2－ブロモアセトニトリルから出発し、実施例 1 1 の
手順に従って製造した。

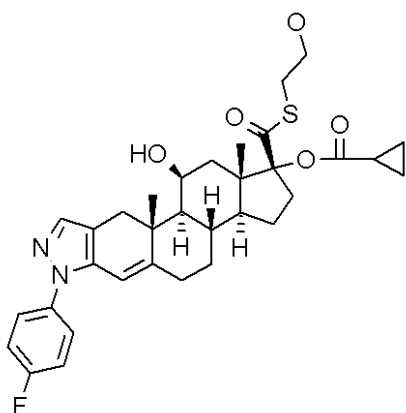
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.09 (1H, s),
4.59 (1H, bs), 3.77 (1H, d, AB), 3.57 (1H, d, AB) 3.07-2.90 (2H, m), 2.73 (1H,
d), 2.52 (1H, t), 2.30 (1H, d), 2.14 (1H, m), 2.09-1.92 (4H, m), 1.90-1.78 (1H,
m); 1.74-1.61 (2H, m), 1.52-1.40 (1H, m), 1.34 (3H, m), 1.27 (1H, d), 1.19-1.1
0 (2H, m), 1.10-0.98 (5H, s), 0.98-0.90 (2H, m)

APCI-MS m/z: 590 [MH⁺]

【 0 3 4 1 】

実施例 3 6

【 化 2 0 3 】



40

シクロプロパンカルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－
7－(4－フルオロフェニル)－1 1－ヒドロキシ－1－{[(2－ヒドロキシーエチル)チオ]
カルボニル}－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a,
1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]イ
ンダゾール－1－イル

この化合物は、中間体 1 1 および 2－ブロモエタノールから出発し、実施例 1 1 の手順
に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.09 (1H, s)

50

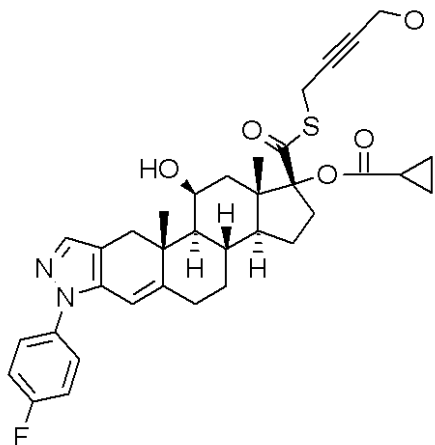
), 4.58 (1H, bs), 3.75 (2H, m), 3.27-3.18 (1H, m) 3.10-2.93 (3H, m), 2.73 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.30 (1H, d), 2.14 (1H, m), 2.09-1.87 (5H, m), 1.87-1.77 (1H, m); 1.73-1.63 (2H, m), 1.50-1.40 (1H, m), 1.34 (3H, m), 1.28 (1H, d), 1.19-1.09 (2H, m), 1.09-0.99 (2H, s), 0.98 (3H, s), 0.96-0.89 (2H, m)

APCI-MS m/z: 595 [MH⁺]

【0342】

実施例 37

【化204】



10

20

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-[(4-ヒドロキシブト-2-イン-1-イル)チオ]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 11 および 4-クロロブト-2-イン-1-オールから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.58 (1H, bs), 4.26 (2H, m), 3.74 (1H, dt, AB), 3.61 (1H, dt, AB), 3.06-2.90 (2H, m), 2.74 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.29 (1H, d), 2.17-1.88 (6H, m), 1.87-1.76 (1H, m); 1.73-1.60 (2H, m), 1.52-1.38 (1H, m), 1.34 (3H, m), 1.31-1.23 (2H, m), 1.20-1.10 (1H, m), 1.10-1.02 (2H, m), 1.00 (3H, s), 0.97-0.88 (2H, m)

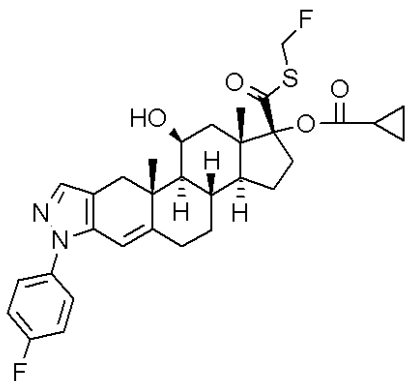
30

APCI-MS m/z: 619 [MH⁺]

【0343】

実施例 38

【化205】



40

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-[(1-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-[(4-ヒドロキシブト-2-イン-1-イル)チオ]カルボニル}

50

ロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体11およびプロモフルオロメタンから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

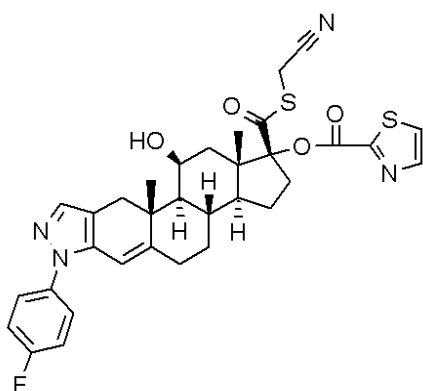
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 6.04-5.62 (2H, m), 4.58 (1H, bs), 3.08-2.92 (2H, m), 2.73 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.30 (1H, d), 2.15 (1H, m), 2.07-1.90 (4H, m), 1.89-1.77 (1H, m); 1.74-1.63 (2H, m), 1.53-1.40 (1H, m), 1.33 (3H, m), 1.28 (1H, m), 1.20-1.02 (4H, m), 1.00 (3H, s), 0.97-0.89 (2H, m)

APCI-MS m/z : 583 [MH^+]

【0344】

実施例39

【化206】



1, 3-チアゾール-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体12および2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

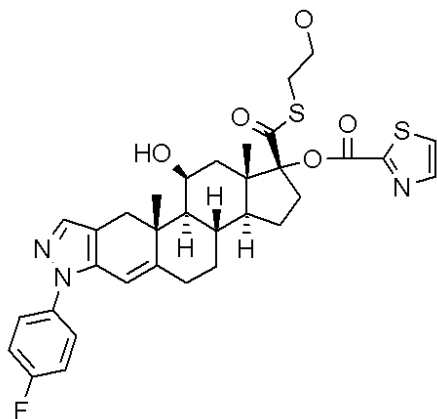
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.47 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.66 (1H, bs), 3.82 (1H, d, AB), 3.57 (1H, d, AB), 3.16-3.01 (2H, m), 2.78 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.38-2.16 (3H, m), 2.15-2.03 (2H, m), 2.02-1.94 (1H, m), 1.94-1.74 (2H, m); 1.62-1.50 (1H, m), 1.42-1.31 (4H, m), 1.24-1.11 (2H, m), 1.09 (3H, s)

APCI-MS m/z : 633 [MH^+]

【0345】

実施例40

【化 2 0 7】



10

1,3-チアゾール-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-[(2-ヒドロキシエチル)チオ]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 12 および 2-ブロモエタノールから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

20

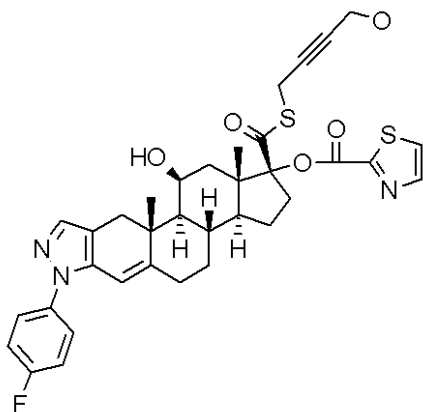
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.47 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.65 (1H, bs), 3.78 (2H, m), 3.26-3.01 (4H, m), 2.78 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.42-2.24 (2H, m), 2.24-1.93 (5H, m), 1.93-1.76 (2H, m), 1.62-1.50 (1H, m), 1.46-1.31 (4H, m), 1.26-1.10 (2H, m), 1.06 (3H, s)

APCI-MS m/z : 638 [MH^+]

【 0 3 4 6】

実施例 4 1

【化 2 0 8】



30

1,3-チアゾール-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-[(4-ヒドロキシブト-2-イン-1-イル)チオ]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 12 および 4-クロロブト-2-イン-1-オールから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.47 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.16 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.65 (1H, bs), 4.25 (2H, bs), 3.70 (2H, q), 3.17-3.00 (2H, m), 2.78 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.38-2.25 (2H, m), 2.24-2.11 (2H, m),

40

50

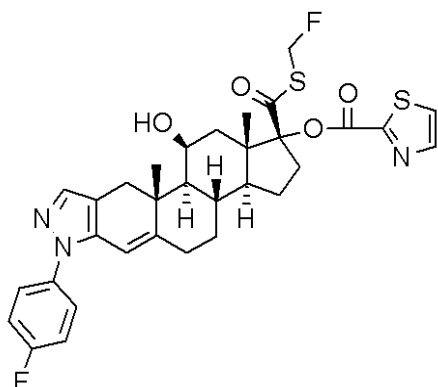
2.11-2.03 (1H, m), 2.03-1.92 (2H, m), 1.93-1.74 (2H, m), 1.61-1.47 (1H, m), 1.41-1.28 (5H, m), 1.22-1.11 (1H, m), 1.08 (3H, s)

APCI-MS m/z: 662 [MH⁺]

【0347】

実施例 4 2

【化 2 0 9】



10

1,3-チアゾール-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体 1 2 およびプロモフルオロメタンから出発し、実施例 1 1 の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.47 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 6.06-5.89 (2H, m), 5.79-5.61 (1H, m), 4.66 (1H, bs), 3.12 (1H, m), 3.05 (1H, d), 2.78 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.40-2.26 (2H, m), 2.26-2.15 (1H, m), 2.15-2.03 (2H, m), 2.03-1.93 (1H, m), 1.93-1.77 (2H, m), 1.60-1.48 (1H, m), 1.39 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.21-1.11 (2H, m), 1.08 (3H, s)

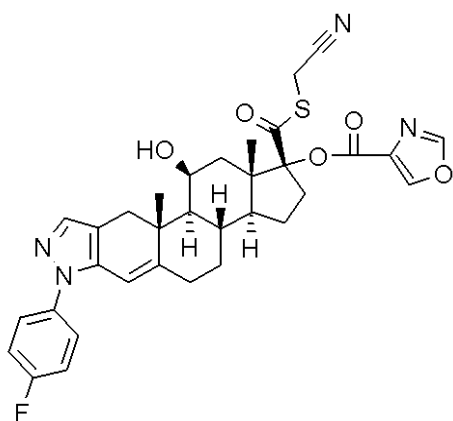
APCI-MS m/z: 626 [MH⁺]

30

【0348】

実施例 4 3

【化 2 1 0】



40

1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

50

この化合物は、中間体 1 3 および 2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例 1 1 の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.47 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.64 (1H, bs), 3.80 (1H, d, AB), 3.57 (1H, d, AB), 3.14-2.99 (2H, m), 2.77 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.35-2.22 (2H, m), 2.22-2.02 (3H, m), 2.02-1.92 (1H, m), 1.92-1.81 (1H, m), 1.81-1.71 (1H, m), 1.60-1.48 (1H, m), 1.36 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.21-1.11 (2H, m), 1.07 (3H, s)

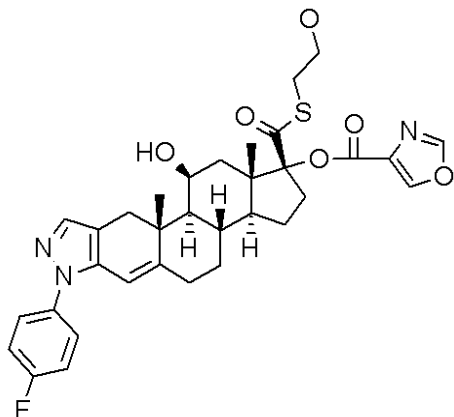
APCI-MS m/z : 617 [MH^+]

【0349】

実施例 4 4

【化 2 1 1】

10



20

1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-[(2-ヒドロキシエチル)チオ]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 1 3 および 2-ブロモエタノールから出発し、実施例 1 1 の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.47 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.63 (1H, bs), 3.77 (2H, t), 3.24-3.15 (1H, m), 3.15-2.98 (3H, m), 2.77 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.34-2.22 (2H, m), 2.18-2.02 (3H, m), 2.02-1.92 (1H, m), 1.92-1.71 (3H, m), 1.55-1.45 (1H, m), 1.36 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.22-1.08 (2H, m), 1.04 (3H, s)

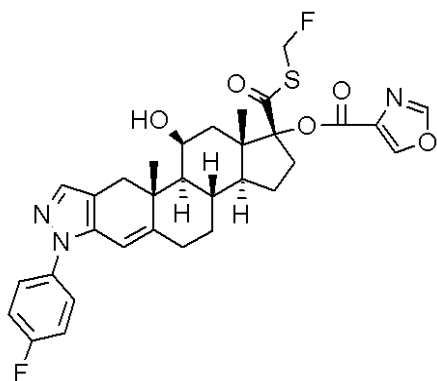
APCI-MS m/z : 622 [MH^+]

【0350】

実施例 4 5

【化 2 1 2】

30



40

50

1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 13 および プロモフルオロメタン から出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

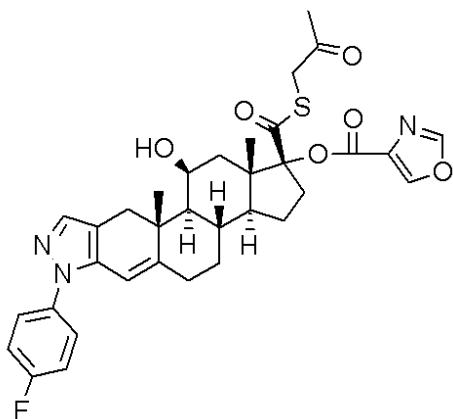
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.47 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 6.05-5.62 (2H, m), 4.63 (1H, bs), 3.11 (1H, m), 3.03 (1H, d), 2.77 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.34-2.25 (2H, m), 2.21-2.03 (3H, m), 2.02-1.92 (1H, m), 1.92-1.71 (2H, m), 1.55-1.45 (1H, m), 1.37 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.22-1.10 (2H, m), 1.07 (3H, s)

APCI-MS m/z : 610 [MH^+]

【0351】

実施例 46

【化213】



1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-{[(2-オキソプロピル)チオ]カルボニル}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 13 および 1-クロロプロパン-2-オン から出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

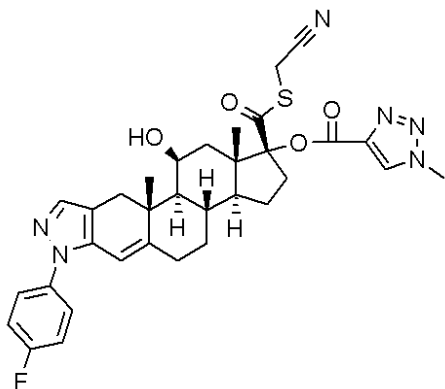
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.47 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, s), 4.64 (1H, bs), 3.82 (1H, d, AB), 3.67 (1H, d, AB), 3.13-2.99 (2H, m), 2.77 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.34-2.24 (5H, m), 2.22-2.02 (3H, m), 2.02-1.92 (1H, m), 1.92-1.70 (2H, m), 1.55-1.45 (1H, m), 1.36 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.20-1.08 (2H, m), 1.04 (3H, s)

APCI-MS m/z : 634 [MH^+]

【0352】

実施例 47

【化 2 1 4】



10

1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 1 4 および 2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例 1 1 の手順に従って製造した。

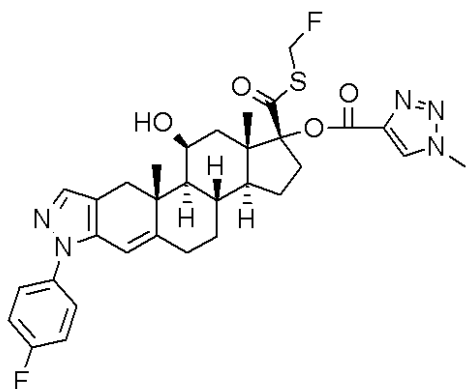
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (1H, d), 7.47 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.07 (1H, s), 4.64 (1H, bs), 4.20 (3H, s), 3.78 (1H, d, AB), 3.58 (1H, d, AB), 3.14-2.99 (2H, m), 2.77 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.40 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.2-2.11 (1H, m), 2.11-2.01 (2H, m), 2.02-1.92 (1H, m), 1.92-1.79 (2H, m), 1.55-1.48 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.20-1.10 (2H, m), 1.07 (3H, s)

APCI-MS m/z: 631 [MH⁺]

【 0 3 5 3】

実施例 4 8

【化 2 1 5】



30

1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 1 4 および ブロモフルオロメタンから出発し、実施例 1 1 の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (1H, d), 7.47 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.07 (1H, s), 6.04-5.63 (2H, m), 4.64 (1H, bs), 4.18 (3H, s), 3.11 (1H, m), 3.03 (1H, d), 2.78 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.42 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.21-2.02 (3H, m), 2.01-1.91 (1H, m), 1.91-1.80 (2H, m), 1.55-1.48 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1

50

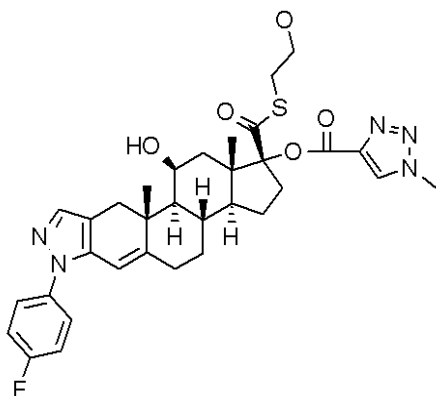
.34 (3H, s), 1.22-1.10 (2H, m), 1.07 (3H, s)

APCI-MS m/z: 624 [MH⁺]

【0354】

実施例 49

【化216】



10

1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-
-{[(2-ヒドロキシエチル)チオ]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,
3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペ
ンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体14および2-ブロモエタノールから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (1H, d), 7.47 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.16 (2H, t), 6.07 (1H, s), 4.64 (1H, bs), 4.18 (3H, s), 3.77 (2H, q), 3.26-3.15 (1H, m), 3.14-2.99 (3H, m), 2.78 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.41 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.18-2.00 (3H, m), 2.00-1.79 (4H, m), 1.55-1.45 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.20-1.08 (2H, m), 1.04 (3H, s)

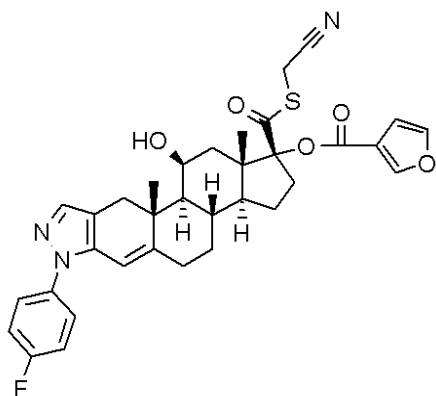
APCI-MS m/z: 636 [MH⁺]

【0355】

30

実施例 50

【化217】



40

フラン-3-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキ
シ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11
,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-
1-イル

この化合物は、中間体15および2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

50

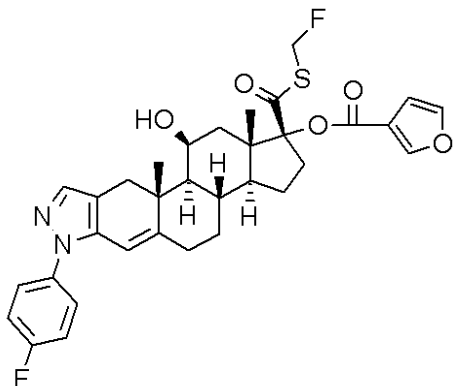
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (1H, d), 7.49-7.44 (4H, m), 7.17 (2H, t), 6.73 (1H, d), 6.09 (1H, s), 4.63 (1H, bs), 3.81 (1H, d, AB), 3.55 (1H, d, AB), 3.11-2.99 (2H, m), 2.77 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.30 (1H, m), 2.21-2.03 (4H, m), 2.01-1.93 (1H, m), 1.92-1.79 (1H, m), 1.77-1.66 (1H, m), 1.55-1.47 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.29 (1H, m), 1.20-1.08 (2H, m), 1.07 (3H, s)

APCI-MS m/z : 616 [MH^+]

【0356】

実施例 5 1

【化 2 1 8】



10

20

フラン-3-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロ
キシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,1
1,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール
-1-イル

この化合物は、中間体 15 およびプロモフルオロメタンから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (1H, d), 7.50-7.43 (4H, m), 7.17 (2H, t), 6.74 (1H, m), 6.09 (1H, s), 6.07-5.63 (1H, m), 4.63 (1H, bs), 3.13-3.01 (2H, m), 2.77 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.30 (1H, m), 2.23-2.04 (4H, m), 2.04-1.91 (1H, m), 1.90-1.80 (1H, m), 1.78-1.67 (1H, m), 1.55-1.45 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.30 (1H, m), 1.20-1.09 (2H, m), 1.06 (3H, s)

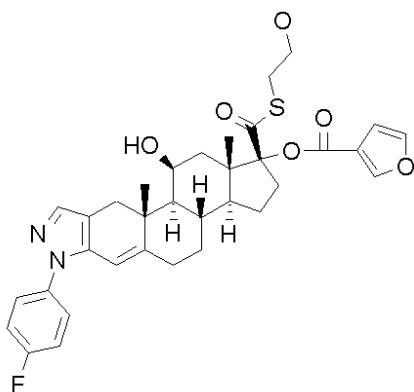
30

APCI-MS m/z : 609 [MH^+]

【0357】

実施例 5 2

【化 2 1 9】



40

フラン-3-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-
-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-
-{[(2-ヒドロキシエチル)チオ]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,1

50

0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]イン
ダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 1 5 および 2-ブロモエタノールから出発し、実施例 1 1 の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (1H, d), 7.50-7.42 (4H, m), 7.17 (2H, t), 6.74 (1H, m), 6.09 (1H, s), 4.63 (1H, bs), 3.78 (2H, m), 3.26-3.16 (1H, m), 3.14-3.00 (3H, m), 2.77 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.30 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.15-2.03 (3H, m), 2.03-1.94 (1H, m), 1.94-1.78 (2H, m), 1.78-1.67 (1H, m), 1.55-1.44 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.30 (1H, m), 1.21-1.05 (2H, m), 1.03 (3H, s)

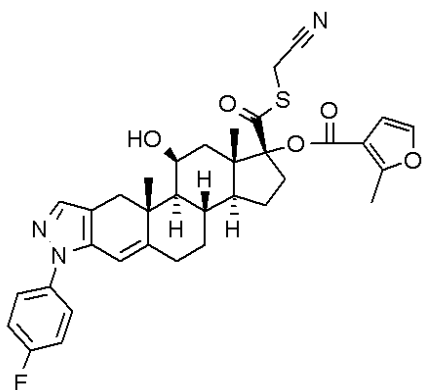
APCI-MS m/z : 621 [MH^+]

10

【0 3 5 8】

実施例 5 3

【化 2 2 0】



20

2-メチルフラン-3-カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1
2 a S)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニ
ル)-1 1-ヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0
, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2
-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 1 6 および 2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例 1 1 の手順に従って製造した。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.27 (1H, m), 7.17 (2H, t), 6.61 (1H, d), 6.09 (1H, s), 4.63 (1H, bs), 3.81 (1H, d, AB), 3.57 (1H, d, AB), 3.12-3.00 (2H, m), 2.75 (1H, d), 2.58 (3H, s), 2.53 (1H, t), 2.29 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.16-2.04 (3H, m), 2.04-1.93 (1H, m), 1.91-1.79 (1H, m), 1.79-1.68 (1H, m), 1.55-1.46 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.30-1.25 (1H, m), 1.20-1.08 (2H, m), 1.06 (3H, s)

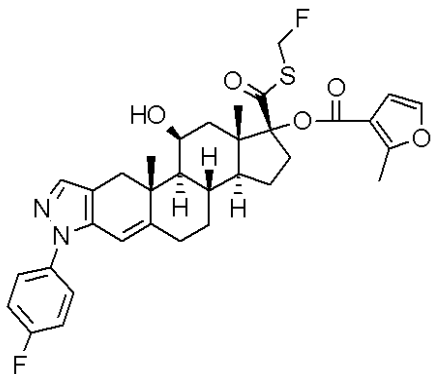
APCI-MS m/z : 630 [MH^+]

【0 3 5 9】

実施例 5 4

40

【化 2 2 1】



10

2-メチルフラバン-3-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-([(フルオロメチル)チオ]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 16 およびブロモフルオロメタンから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

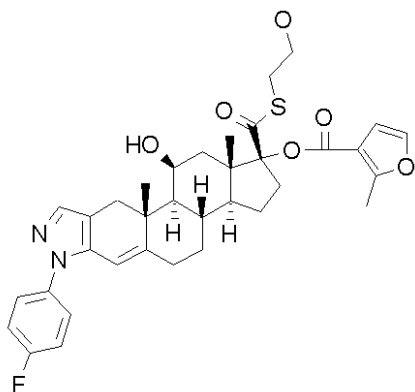
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.26 (1H, m), 7.17 (2H, t), 6.62 (1H, d), 6.09 (1H, s), 6.09-5.63 (2H, m), 4.62 (1H, bs), 3.15-3.01 (2H, m), 2.75 (1H, d), 2.58 (3H, s), 2.53 (1H, t), 2.35-2.18 (2H, m), 2.18-2.03 (3H, m), 2.03-1.94 (1H, m), 1.90-1.80 (1H, m), 1.80-1.68 (1H, m), 1.56-1.44 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.28 (1H, m), 1.20-1.07 (2H, m), 1.06 (3H, s)

APCI-MS m/z: 623 [MH⁺]

【0360】

実施例 55

【化 2 2 2】



30

2-メチルフラバン-3-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-([(2-ヒドロキシーエチル)チオ]カルボニル)-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 16 および 2-ブロモエタノールから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.26 (1H, m), 7.17 (2H, t), 6.62 (1H, d), 6.09 (1H, s), 4.62 (1H, bs), 3.78 (2H, bs), 3.28-3.19 (1H, m), 3.13-3.01 (3H, m), 2.75 (1H, d), 2.58 (3H, s), 2.53 (1H, t), 2.35-2.18 (2H, m), 2.16-1.91 (5H, m), 1.89-1.69 (2H, m), 1.56-1.44 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.28 (1H, m), 1.17-1.05 (2H, m), 1.03 (3H, s)

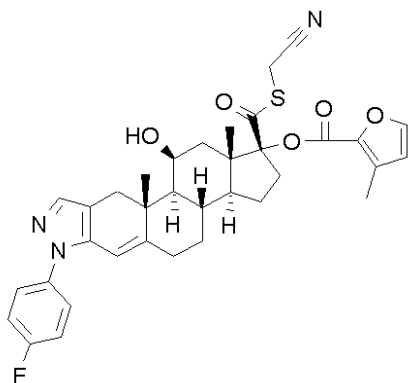
50

APCI-MS m/z: 635 [MH⁺]

【0361】

実施例 56

【化223】



10

3-メチルフラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-1,1-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロ-シクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体 17 および 2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

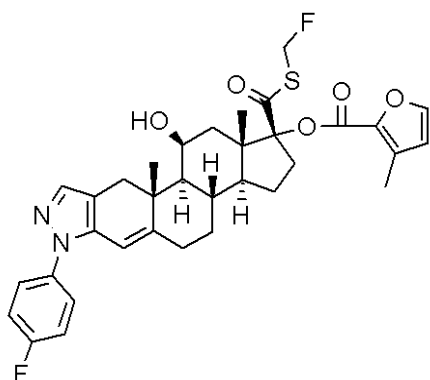
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.41 (4H, m), 7.17 (2H, t), 6.40 (1H, d), 6.09 (1H, s), 4.63 (1H, bs), 3.82 (1H, d, AB), 3.57 (1H, d, AB), 3.12-3.00 (2H, m), 2.76 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.37 (3H, s), 2.29 (1H, m), 2.22-1.93 (5H, m), 1.92-1.74 (2H, m), 1.57-1.47 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.32 (1H, m), 1.21-1.08 (2H, m), 1.07 (3H, s)

APCI-MS m/z: 630 [MH⁺]

【0362】

実施例 57

【化224】



40

3-メチルフラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-1,1-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロ-シクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 17 および ブロモフルオロメタンから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.41 (4H, m), 7.17 (2H, t), 6.39 (1H, d), 6.08 (

50

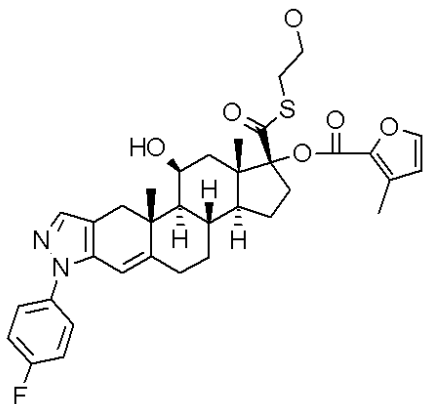
1H, s), 6.08-5.62 (2H, m), 4.63 (1H, bs), 3.15-3.01 (2H, m), 2.77 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.37 (3H, s), 2.37-2.24 (2H, m), 2.18-2.03 (3H, m), 2.03-1.94 (1H, m), 1.90-1.78 (2H, m), 1.56-1.44 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.33 (1H, m), 1.20-1.07 (2H, m), 1.06 (3H, s)

APCI-MS m/z: 623 [MH⁺]

【0363】

実施例 58

【化225】



10

3-メチルフラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシエチル)チオ]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体17および2-ブロモエタノールから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.42 (4H, m), 7.17 (2H, t), 6.39 (1H, d), 6.09 (1H, s), 4.62 (1H, bs), 3.78 (2H, bs), 3.28-3.19 (1H, m), 3.16-3.01 (3H, m), 2.77 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.37 (3H, s), 2.36-2.25 (2H, m), 2.15-1.92 (5H, m), 1.90-1.77 (2H, m), 1.55-1.44 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.33 (1H, m), 1.21-1.10 (2H, m), 1.04 (3H, s)

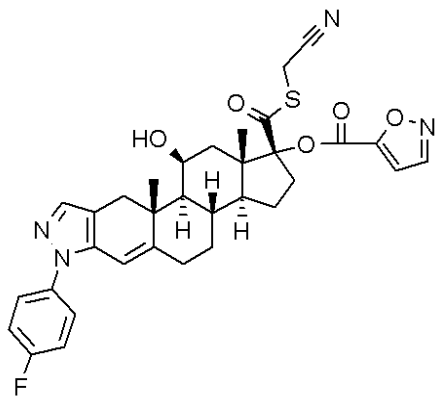
30

APCI-MS m/z: 635 [MH⁺]

【0364】

実施例 59

【化226】



40

イソキサゾール-5-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]イ

50

インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 18 および 2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

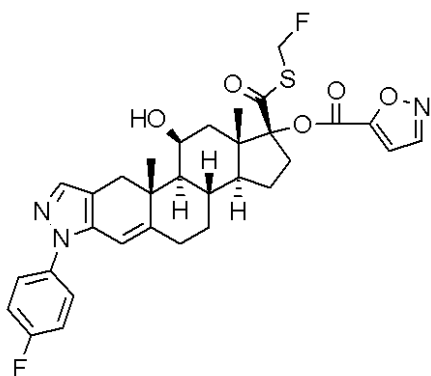
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (1H, d), 7.52-7.45 (3H, m), 7.18 (2H, t), 7.05 (1H, d), 6.09 (1H, s), 4.64 (1H, bs), 3.79 (1H, d, AB), 3.61 (1H, d, AB), 3.19-3.00 (2H, m), 2.78 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.30 (1H, m), 2.20-2.01 (3H, m), 2.00-1.92 (1H, m), 1.92-1.84 (1H, m), 1.84-1.73 (1H, m), 1.65-1.46 (2H, m), 1.40-1.30 (4H, m), 1.22-1.11 (2H, m), 1.09 (3H, s)

APCI-MS m/z : 617 [MH^+]

【0365】

実施例 60

【化227】



イソキサゾール-5-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 18 および プロモフルオロメタンから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

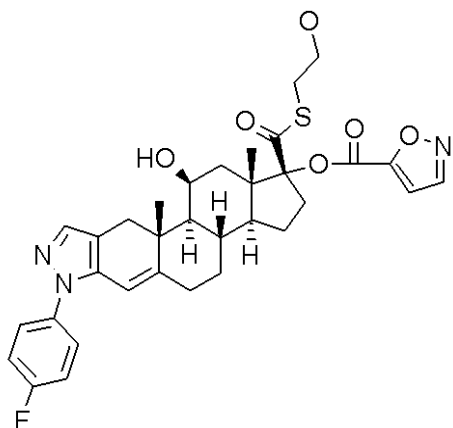
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (1H, d), 7.51-7.44 (3H, m), 7.17 (2H, t), 7.03 (1H, d), 6.09 (1H, s), 6.03-5.65 (2H, m), 4.63 (1H, bs), 3.12 (1H, m), 3.04 (1H, d), 2.77 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.37-2.25 (2H, m), 2.19-2.02 (3H, m), 2.02-1.93 (1H, m), 1.93-1.75 (2H, m), 1.59-1.49 (1H, m), 1.36 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.22-1.10 (2H, m), 1.07 (3H, s)

APCI-MS m/z : 610 [MH^+]

【0366】

実施例 61

【化228】



10

20

30

40

50

イソキサゾール-5-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(2-ヒドロキシエチル)チオ]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 18 および 2-ブロモエタノールから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (1H, d), 7.53-7.46 (3H, m), 7.18 (2H, t), 7.02 (1H, d), 6.09 (1H, s), 4.64 (1H, bs), 3.79 (2H, t), 3.25-3.01 (4H, m), 2.79 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.32 (1H, m), 2.18-1.93 (4H, m), 1.93-1.73 (2H, m), 1.70-1.46 (3H, m), 1.36 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.23-1.10 (2H, m), 1.05 (3H, s)

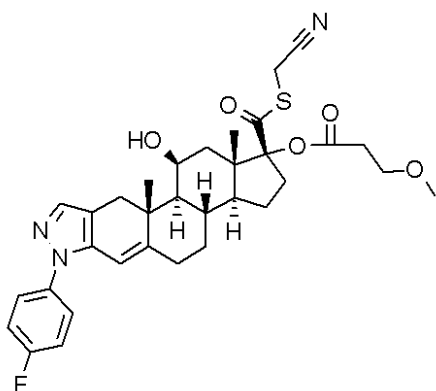
10

APCI-MS m/z: 622 [MH⁺]

【0367】

実施例 62

【化229】



20

3-メトキシプロパン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

30

この化合物は、中間体 19 および 2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, bs), 4.58 (1H, bs), 3.78 (1H, d, AB), 3.66 (2H, t), 3.58 (1H, d, AB), 3.35 (3H, s), 3.03 (1H, d), 2.97 (1H, m), 2.72 (1H, d), 2.61 (2H, dt), 2.51 (1H, t), 2.29 (1H, d), 2.11 (1H, m), 2.07-1.92 (4H, m), 1.89-1.76 (1H, m), 1.71-1.61 (1H, m), 1.55-1.43 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.26 (1H, m), 1.18-1.04 (2H, m), 1.01 (3H, s)

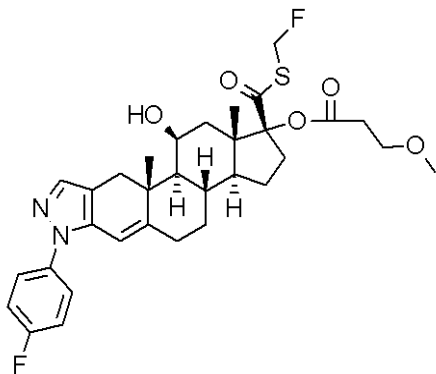
APCI-MS m/z: 608 [MH⁺]

【0368】

実施例 63

40

【化 2 3 0】



10

3-メトキシプロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-
-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロ-シクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 19 および ブロモフルオロメタン から出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

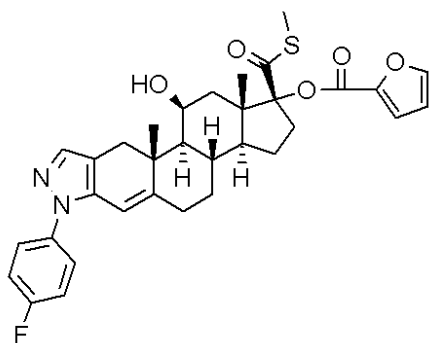
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.17 (2H, t), 6.08 (1H, m), 6.04-5.64 (2H, m), 4.57 (1H, bs), 3.66 (2H, dt), 3.35 (3H, s), 3.06-2.94 (2H, m), 2.72 (1H, d), 2.62 (2H, dt), 2.51 (1H, t), 2.29 (1H, d), 2.14 (1H, m), 2.07-1.92 (4H, m), 1.88-1.76 (1H, m), 1.73-1.63 (1H, m), 1.52-1.41 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.27 (1H, d), 1.20-1.04 (2H, m), 1.00 (3H, s)

APCI-MS m/z : 601 [MH^+]

【 0 3 6 9 】

実施例 6 4

【化 2 3 1】



30

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-[(メチルチオ)カルボニル]-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロ-シクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

40

この化合物は、中間体 5 および ヨードメタン から出発し、実施例 1 の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (1H, bs), 7.47 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.17 (2H, t), 6.53 (1H, m), 6.08 (1H, m), 4.63 (1H, bs), 3.14-3.02 (2H, m), 2.78 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.33 (3H, s), 2.28 (2H, m), 2.20-1.93 (4H, m), 1.90-1.70 (2H, m), 1.55-1.45 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.34-1.25 (1H, m), 1.20-1.04 (2H, m), 1.02 (3H, s)

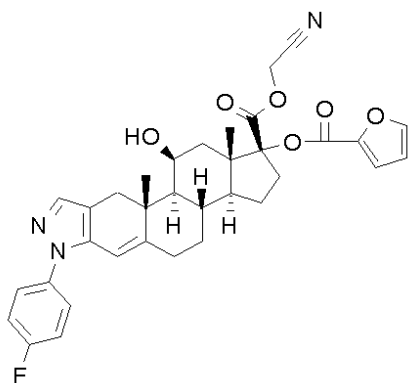
APCI-MS m/z : 591 [MH^+]

50

【 0 3 7 0 】

実施例 6 5

【化 2 3 2】



10

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [(フラン - 2 - イルカルボニル) オキシ] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボン酸シアノメチル

この化合物は、中間体 2 0 および 2 - ブロモアセトニトリルから出発し、実施例 9 の手順に従って製造した。

20

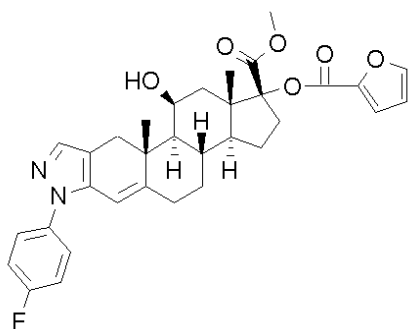
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (1H, bs), 7.47 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.17 (2H, t), 6.54 (1H, m), 6.09 (1H, m), 4.90 (1H, d, AB), 4.67 (1H, d, AB), 4.61 (1H, bs), 3.09-2.98 (2H, m), 2.78 (1H, d), 2.54 (1H, t), 2.36-2.19 (2H, m), 2.14-1.94 (3H, m), 1.92-1.76 (3H, m), 1.58-1.48 (1H, m), 1.36 (3H, s), 1.34-1.25 (1H, m), 1.23-1.13 (2H, m), 1.11 (3H, s)

APCI-MS m/z : 600 [MH^+]

【 0 3 7 1 】

実施例 6 6

【化 2 3 3】



30

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [(フラン - 2 - イルカルボニル) オキシ] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボン酸メチル

40

この化合物は、中間体 2 0 およびヨードメタンから出発し、実施例 9 の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.20-7.14 (3H, d), 6.52 (1H, m), 6.09 (1H, s), 4.60 (1H, bs), 3.75 (3H, s), 3.11-3.00 (2H, m), 2.79 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.35-2.20 (2H, m), 2.12-1.92 (3H, m), 1.90-1.74 (3H, m), 1.56-1.46 (1H, m), 1.36 (3H, s), 1.34 (1H, m), 1.22-1.08 (2H, m), 1.06

50

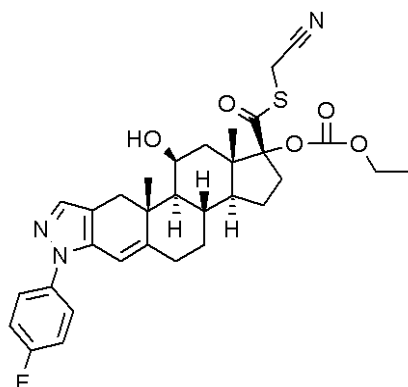
(3H, s)

APCI-MS m/z: 575 [MH⁺]

【0372】

実施例 67

【化234】



10

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - [(エトキシカルボニル)オキシ] - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ酸 S - (シアノメチル)

20

この化合物は、中間体 21 および 2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例 1 の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.16 (2H, t), 6.07 (1H, s), 4.56 (1H, bs), 4.21 (2H, m), 3.78 (1H, d, AB), 3.63 (1H, d, AB), 3.05-2.92 (2H, m), 2.69 (1H, d), 2.50 (1H, t), 2.29 (1H, d), 2.18-2.00 (3H, m), 2.00-1.91 (2H, m), 1.91-1.81 (1H, m), 1.77-1.67 (1H, m), 1.56-1.43 (1H, m), 1.33 (3H, t), 1.31 (3H, s), 1.29 (1H, m), 1.19-1.09 (2H, m), 1.01 (3H, s)

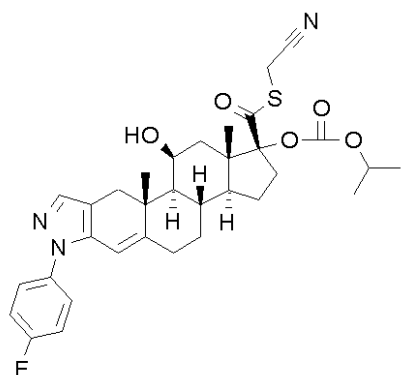
APCI-MS m/z: 594 [MH⁺]

【0373】

30

実施例 68

【化235】



40

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1 - {[(1-メチルエトキシ)カルボニル]オキシ} - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ酸 S - (シアノメチル)

この化合物は、中間体 22 および 2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例 1 の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.16 (2H, t), 6.07 (1H, s)

50

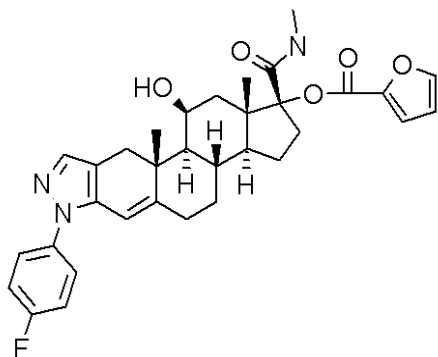
), 4.87 (1H, m), 4.55 (1H, bs), 3.78 (1H, d, AB), 3.63 (1H, d, AB), 3.03-2.92 (2H, m), 2.68 (1H, d), 2.50 (1H, t), 2.28 (1H, d), 2.14 (1H, m), 2.09-1.91 (4H, m), 1.91-1.81 (1H, m), 1.79-1.67 (1H, m), 1.56-1.43 (1H, m), 1.33-1.30 (9H, 3s), 1.29 (1H, m), 1.19-1.09 (2H, m), 1.00 (3H, s)

APCI-MS m/z: 608 [MH⁺]

【0374】

実施例 69

【化236】



10

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-(メチルカルバモイル)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロ-シクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

20

50 mLの丸底フラスコにて、実施例7で得られた化合物(0.13 g、0.21 mmol)をアセトニトリル(2.5 mL)に溶かし、黄色溶液を得た。エタノール中33%のメタンアミン(2.5 mL、18.59 mmol)を加え、得られた溶液を室温にて密閉フラスコ内で静置し、LC-MSにより反応をモニタリングした。およそ3時間後、反応が完了し、全ての出発材料が消費され、2つの主要な生成物(P1およびP2)が得られた。揮発性物質を真空下で注意深く除去すると、黄色乾燥フィルムが残った。この材料を分取HPLCにて精製し、2つの生成物を単離し、これらを凍結乾燥させ、13 mgのP1と10 mgのP2を白色固体として得た。P1は実施例69として記載し、P2は実施例70として記載する。

30

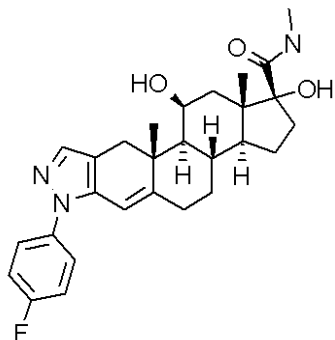
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (1H, s), 7.47 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.20-7.14 (3H, m), 6.53 (1H, m), 6.09 (1H, s), 5.56 (1H, m), 4.61 (1H, bs), 3.11 (1H, m), 3.05 (1H, d), 2.85 (3H, d), 2.79 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.30 (1H, d), 2.23 (1H, m), 2.14-1.95 (3H, m), 1.88-1.71 (3H, m), 1.55-1.45 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.34 (1H, m), 1.19-1.09 (2H, m), 1.07 (3H, s)

APCI-MS m/z: 574 [MH⁺]

【0375】

実施例 70

【化237】



40

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-(メチルカルバモイル)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロ-シクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

50

ル)－1,11－ジヒドロキシ－N,10a,12a－トリメチル－1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール－1－カルボキサミド

この化合物は、実施例69でP2として得られた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.16 (2H, t), 6.38 (1H, bs), 6.07 (1H, s), 4.51 (1H, bs), 3.01 (1H, d), 2.87 (3H, d), 2.80 (1H, m), 2.70 (1H, d), 2.51 (1H, t), 2.28 (1H, d), 2.21 (1H, s), 2.05-1.93 (3H, m), 1.92-1.82 (1H, m), 1.77-1.69 (1H, m), 1.61 (2H, m), 1.57-1.45 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.24 (1H, m), 1.16-1.05 (2H, m), 1.05 (3H, s)

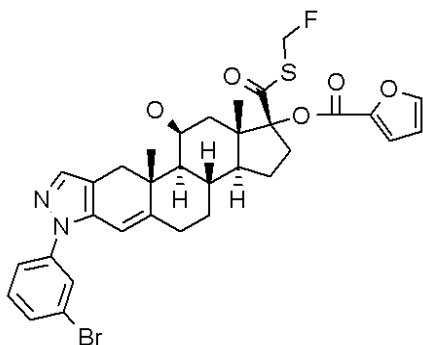
APCI-MS m/z : 480 [MH^+]

10

【0376】

実施例71

【化238】



20

フラン－2－カルボン酸(1R,3aS,10aR,10bS,11S,12aS)－7－(3－ブロモフェニル)－1－{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}－11－ヒドロキシ－10a,12a－ジメチル－1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール－1－イル

この化合物は、中間体23およびプロモフルオロメタンから出発し、実施例1の手順に従って製造した。

30

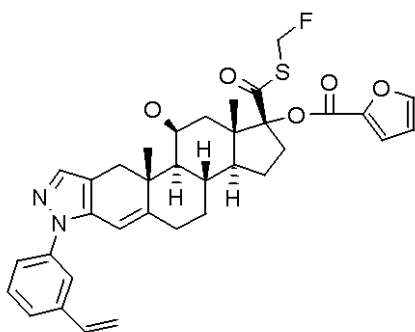
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (1H, t), 7.63 (1H, m), 7.50-7.43 (3H, m), 7.34 (1H, t), 7.24 (1H, d), 6.55 (1H, m), 6.15 (1H, bs), 6.07-5.60 (1H, m), 4.63 (1H, bs), 3.15-3.00 (2H, m), 2.78 (1H, d), 2.54 (1H, t), 2.39-2.23 (2H, m), 2.19-2.04 (3H, m), 2.04-1.93 (1H, m), 1.92-1.71 (2H, m), 1.57-1.47 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.34-1.25 (1H, m), 1.22-1.10 (2H, m), 1.06 (3H, s)

APCI-MS m/z : 669および671 [MH^+]

【0377】

実施例72

【化239】



40

フラン－2－カルボン酸(1R,10aR,11S,12aS)－7－(3－エテニルフェニル)－1－{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}－11－ヒドロキシ－10a,12a－ジメ

50

チル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

5mlのマイクロ波バイアルにて、DME(4mL)中、実施例71で得られた生成物(0.025g、0.04mmol)およびビニトリブチルスタンナン(0.023mL、0.08mmol)を加え、無色の溶液を得た。この溶液を窒素で脱気した。ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(0.01g、0.02mmol)を加え、得られた混合物を再び脱気し、適切な蓋で密閉した。この混合物をBiotage合成マイクロ波にて120℃で10分間加熱した後、放冷した。溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカゲル(ヘプタン：EtOAc=3：1)にて精製して20mgの白色固体を得、これを分取HPLCカラム(アセトニトリル/水)にてさらに精製した。生成物を含有する画分を凍結乾燥させ、11mg(48%)の白色固体を得た。

10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.45-7.34 (3H, m), 7.24 (1H, d), 6.77 (1H, m), 6.55 (1H, bs), 6.16 (1H, bs), 6.07-5.90 (1H, m), 5.83 (1H, d), 5.78-5.60 (1H, m), 5.33 (1H, d), 4.64 (1H, bs), 3.15-3.00 (2H, m), 2.79 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.36-2.23 (2H, m), 2.21-2.04 (3H, m), 2.04-1.93 (1H, m), 1.93-1.72 (2H, m), 1.57-1.47 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.34 (1H, m), 1.22-1.10 (2H, m), 1.06 (3H, s)

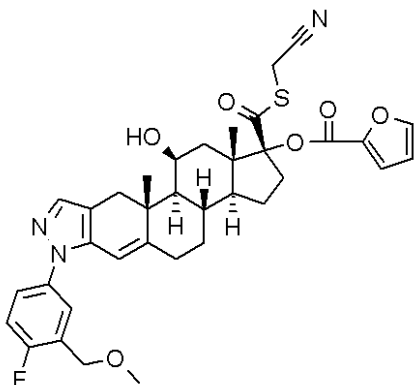
APCI-MS m/z : 617 [MH^+]

【0378】

実施例73

20

【化240】



30

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(シアノメチル)チオ]カルボニル]-7-[4-フルオロ-3-(メトキシメチル)フェニル]-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体29および2-プロモアセトニトリルから出発し、実施例1の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (1H, s), 7.58 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.42-7.37 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.15 (1H, t), 6.56 (1H, m), 6.09 (1H, s), 4.64 (1H, bs), 4.58 (2H, s), 3.82 (1H, d, AB), 3.55 (1H, d, AB), 3.45 (3H, s), 3.12-3.00 (2H, m), 2.78 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.34-2.21 (2H, m), 2.20-2.02 (3H, m), 2.02-1.93 (1H, m), 1.93-1.81 (1H, m), 1.81-1.70 (1H, m), 1.57-1.47 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.33 (1H, m), 1.20-1.09 (2H, m), 1.07 (3H, s)

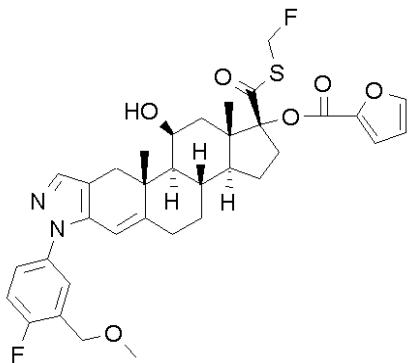
40

APCI-MS m/z : 660 [MH^+]

【0379】

実施例74

【化 2 4 1】



10

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-[4-フルオロ-3-(メトキシメチル)フェニル]-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 29 および ブロモフルオロメタン から出発し、実施例 1 の手順に従って製造した。

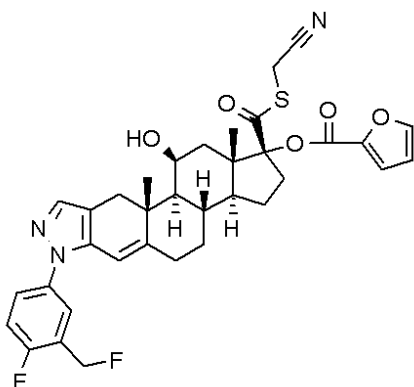
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (1H, s), 7.58 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.42-7.37 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.15 (1H, t), 6.55 (1H, m), 6.09 (1H, s), 6.07-5.60 (2H, m), 4.64 (1H, bs), 4.58 (2H, s), 3.45 (3H, s), 3.14-3.00 (2H, m), 2.78 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.34-2.24 (2H, m), 2.20-2.04 (3H, m), 2.04-1.92 (1H, m), 1.92-1.72 (2H, m), 1.57-1.47 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.33 (1H, m), 1.20-1.09 (2H, m), 1.06 (3H, s)

APCI-MS m/z: 653 [MH⁺]

【0380】

実施例 75

【化 2 4 2】



30

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-[4-フルオロ-3-(フルオロメチル)フェニル]-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

40

この化合物は、中間体 31 および 2-ブロモアセトニトリル から出発し、実施例 1 の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (1H, s), 7.60 (1H, m), 7.51-7.43 (2H, m), 7.24 (1H, d), 7.20 (1H, t), 6.56 (1H, m), 6.09 (1H, s), 5.59 (1H, s), 5.47 (1H, s), 4.64 (1H, bs), 3.82 (1H, d, AB), 3.55 (1H, d, AB), 3.12-3.00 (2H, m), 2.78 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.34-2.22 (2H, m), 2.20-2.04 (3H, m), 2.03-1.93 (1H, m), 1.92-1.

50

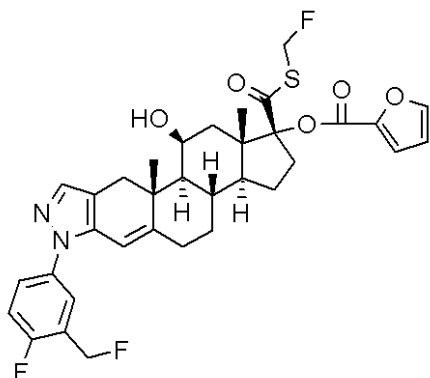
81 (1H, m), 1.81-1.71 (1H, m), 1.57-1.47 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.33 (1H, m), 1.21-1.10 (2H, m), 1.08 (3H, s)

APCI-MS m/z: 648 [MH⁺]

【0381】

実施例 7 6

【化 2 4 3】



10

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-
-[4-フルオロ-3-(フルオロメチル)フェニル]-1-[[[(フルオロメチル)チオ]カル
ボニル]-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7,
10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体 3 1 および ブロモフルオロメタン から出発し、実施例 1 の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (1H, s), 7.60 (1H, m), 7.51-7.44 (2H, m), 7.24 (1H, d), 7.20 (1H, t), 6.56 (1H, m), 6.09 (1H, s), 6.07-5.60 (2H, m), 5.58 (1H, s), 5.46 (1H, s), 4.63 (1H, bs), 3.14-3.01 (2H, m), 2.78 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.35-2.25 (2H, m), 2.20-2.04 (3H, m), 2.03-1.93 (1H, m), 1.92-1.71 (2H, m), 1.57-1.47 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.33 (1H, m), 1.21-1.10 (2H, m), 1.06 (3H, s)

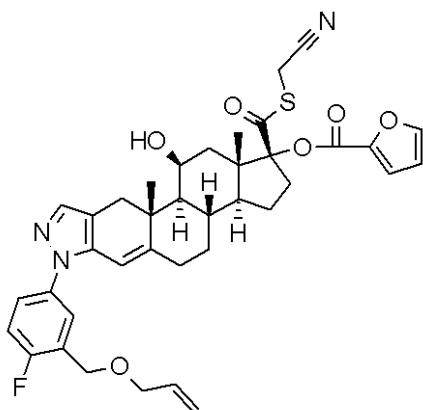
APCI-MS m/z: 641 [MH⁺]

30

【0382】

実施例 7 7

【化 2 4 4】



40

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-
-[[[(シアノメチル)チオ]カルボニル]-7-[[4-フルオロ-3-[(プロペ-2-エン-1-イルオキシ)メチル]フェニル]-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシ
クロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 3 3 および 2-ブロモアセトニトリル から出発し、実施例 1 の手

50

順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (1H, s), 7.60 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.43-7.36 (1H, m), 7.25 (1H, d), 7.15 (1H, t), 6.56 (1H, m), 6.09 (1H, s), 6.02-5.91 (1H, m), 5.34 (1H, m), 5.23 (1H, m), 4.64 (3H, bs), 4.10 (2H, d), 3.82 (1H, d, AB), 3.55 (1H, d, AB), 3.11-3.00 (2H, m), 2.78 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.36-2.21 (2H, m), 2.20-2.02 (3H, m), 2.03-1.93 (1H, m), 1.92-1.71 (2H, m), 1.56-1.47 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.33-1.24 (1H, m), 1.21-1.10 (2H, m), 1.07 (3H, s)

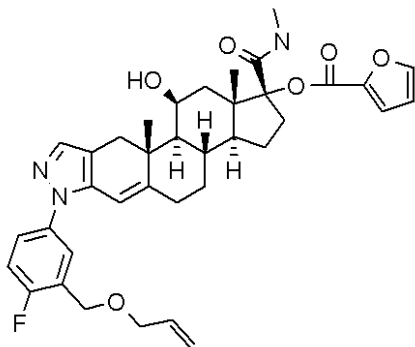
APCI-MS m/z : 686 [MH^+]

【0383】

実施例 78

【化245】

10



20

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-
-{4-フルオロ-3-[(プロブ-2-エン-1-イルオキシ)メチル]フェニル}-11-
-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-(メチルカルバモイル)-1, 2, 3, 3a, 3
b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5
, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

100 mLの丸底フラスコにて、実施例77で得られた生成物(75 mg、0.11 mmol)をアセトニトリル(2.5 mL)に溶かし、黄色溶液を得た。エタノール中33%のメタンアミン(2.5 mL、20.19 mmol)を加えた。この混合物を、蓋をしたフラスコ内で3時間攪拌し、LC-MSにより反応をモニタリングした。ほとんど全ての出発材料が消費されており、揮発性物質を真空下で除去した。この粗混合物を分取HPLC(アセトニトリル/水)にて精製し、純粋な画分の凍結乾燥の後に15 mg(25%)の目的生成物が白色固体として得られた。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.58 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.42-7.36 (1H, m), 7.19 (1H, d), 7.14 (1H, t), 6.53 (1H, m), 6.09 (1H, s), 6.02-5.90 (1H, m), 5.56 (1H, m), 5.34 (1H, m), 5.23 (1H, m), 4.64 (2H, bs), 4.61 (1H, bs), 4.10 (2H, d), 3.16-3.00 (2H, m), 2.85 (3H, d), 2.79 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.34-2.19 (2H, m), 2.16-1.94 (3H, m), 1.89-1.71 (3H, m), 1.54-1.44 (1H, m), 1.36 (3H, s), 1.33 (1H, m), 1.21-1.10 (2H, m), 1.07 (3H, s)

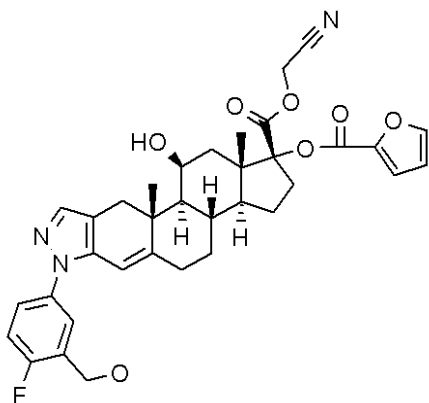
APCI-MS m/z : 644 [MH^+]

【0384】

実施例 79

40

【化 2 4 6】



10

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-[(フラン-2-イルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸シアノメチル

この化合物は、中間体 35 および 2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例 9 の手順に従って製造した。

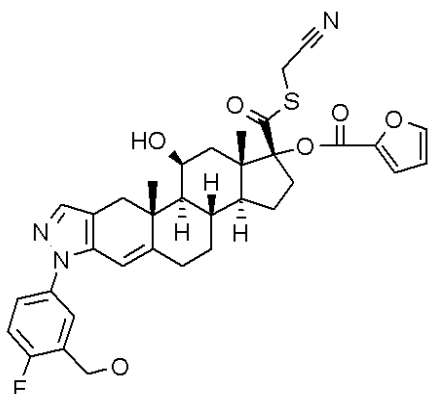
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.59 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.42-7.36 (1H, m), 7.21 (1H, d), 7.16 (1H, t), 6.54 (1H, m), 6.10 (1H, s), 4.90 (1H, d, AB), 4.83 (2H, d), 4.67 (1H, d, AB), 4.61 (1H, bs), 3.09-2.98 (2H, m), 2.78 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.36-2.19 (2H, m), 2.14-1.95 (3H, m), 1.90 (1H, t), 1.89-1.76 (3H, m), 1.60-1.50 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.33 (1H, m), 1.22-1.13 (2H, m), 1.11 (3H, s)

APCI-MS m/z : 630 [MH^+]

【0385】

実施例 80

【化 2 4 7】



30

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(シアノメチル)チオ]カルボニル]-7-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

40

50 mL の丸底フラスコにて、中間体 37 (0.136 g、0.19 mmol) を DMF (3 mL) に溶かし、橙色溶液とした。炭酸水素ナトリウム (0.076 mg、1.94 mmol) および 2-ブロモアセトニトリル (0.032 mL、0.49 mmol) を加え、この混合物を密閉フラスコ内で 30 分間攪拌した。この混合物を EtOAc (20 mL) と水 (20 mL) で分液した。有機相を採取し、EtOAc (15 mL) を追加して水相を抽出した。有機相を合わせ、水 (2 回 15 mL) およびブライン (15 mL) で洗浄し、最後に Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過および溶媒

50

の蒸発を行い、116mgの粗生成物を橙色半固体として得、これをアセトニトリル(2.5 mL)に再溶解させ、メチルアミン(EtOH中33%、2.5 mL、20.19 mmol)を加えた。この混合物を密閉フラスコ内にて20℃で静置し、LC-MSにより反応の進行をモニタリングした。30分後、全ての出発材料が消費され、溶媒を真空下で注意深く除去した。得られた材料を分取HPLC(アセトニトリル/水)にて精製し、生成物を含有する画分を凍結乾燥させ、19mg(19%)の目的生成物を白色固体として得た。

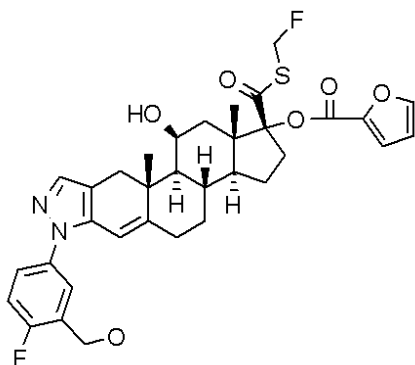
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (1H, s), 7.64-7.59 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.42-7.36 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.16 (1H, t), 6.56 (1H, m), 6.09 (1H, s), 4.83 (2H, s), 4.64 (1H, bs), 3.82 (1H, d, AB), 3.55 (1H, d, AB), 3.11-3.01 (2H, m), 2.78 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.35-2.22 (2H, m), 2.21-2.03 (3H, m), 2.03-1.93 (1H, m), 1.93-1.70 (3H, m), 1.58-1.48 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.34 (1H, m), 1.20-1.09 (2H, m), 1.07 (3H, s)

APCI-MS m/z : 646 [MH^+]

【0386】

実施例 8 1

【化248】



(フラン-2-カルボン酸 1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-
-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-[(フルオロメチル)チオ]カル
ボニル}-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5,
7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフ
ト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 37 から出発し、実施例 80 と同様に製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (1H, s), 7.63-7.59 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.41-7.36 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.16 (1H, t), 6.55 (1H, m), 6.09 (1H, s), 6.06-5.62 (2H, m), 4.83 (2H, s), 4.64 (1H, bs), 3.13-3.01 (2H, m), 2.78 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.35-2.25 (2H, m), 2.19-2.04 (3H, m), 2.03-1.94 (1H, m), 1.93-1.73 (3H, m), 1.58-1.48 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.34 (1H, m), 1.18-1.09 (2H, m), 1.06 (3H, s)

APCI-MS m/z : 639 [MH^+]

【0387】

実施例 8 2

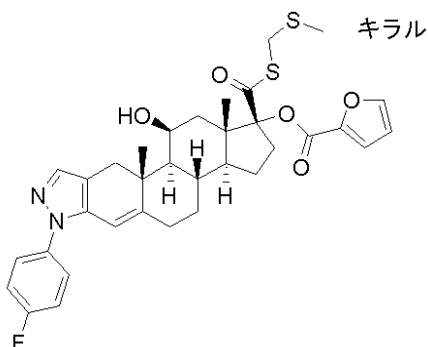
10

20

30

40

【化 2 4 9】



10

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-({[(メチルスルファニル)メチル]スルファニル}カルボニル)-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

中間体 5 (30 mg、50 μ mol) をジクロロメタン (2 ml) に溶かし、黄色溶液を得た。次に、トリエチルアミン (100 μ l)、次いで、(クロロメチル)(メチル)メルカプタン (15 mg、13 μ l、150 μ mol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、生成物を分取 HPLC (アセトニトリル(acetonitrile)/水) にて精製し、14 mg (42%) の標題化合物を得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 3H), 6.55 (dd, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.11 (d, 1H), 3.08 (dq, 1H), 2.81 (d, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.34 (d, 1H), 2.29 (dd, 1H), 2.20 - 1.96 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.88 - 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.34 (dd, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.04 (s, 1H)

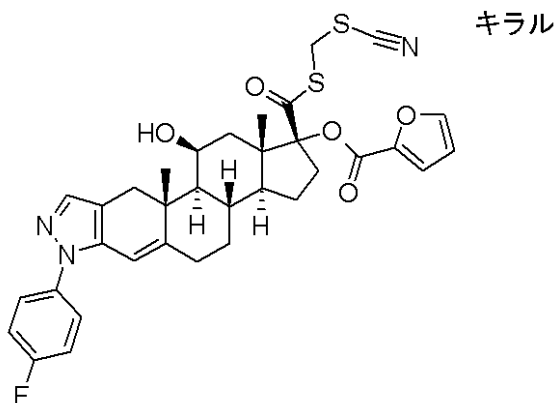
APCI-MS m/z : 637 [MH^+]

【0388】

実施例 83

【化 2 5 0】

30



40

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-{{[(チオシアナトメチル)スルファニル]カルボニル}}-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 5 およびクロロ(チオシアナト)メタンから実施例 82 に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.19 (t, 2H), 6.56 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.05 (

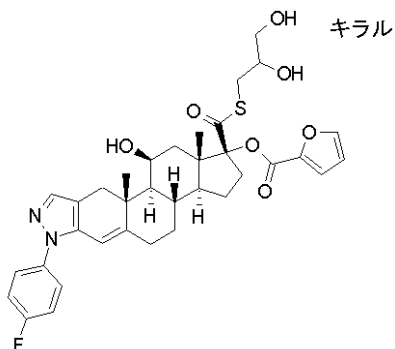
50

m, 2H), 2.79 (d, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.36 - 1.95 (m, 7H), 1.91 - 1.71 (m, 3H), 1.59 - 1.42 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.21 - 1.02 (m, 1H), 1.07 (s, 3H)
APCI-MS m/z: 648 [MH⁺]

【0389】

実施例 8 4

【化 2 5 1】



10

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-
-{[(2,3-ジヒドロキシプロピル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェ
ニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,1
0,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,
2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体 5 および 3-ブロモプロパン-1,2-ジオールから実施例 8 2
に記載されている手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.19 (m, 3H), 6.54 (dd, 1
H), 6.07 (d, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.67 (dt, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.22
- 2.95 (m, 5H), 2.78 (d, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.34 - 1.92 (m, 9H), 1.88 - 1.71 (m
, 3H), 1.56 - 1.38 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (d, 1H), 1.13 (m, 2H), 1.02 (s, 3
H), 0.98 (m, 1H)

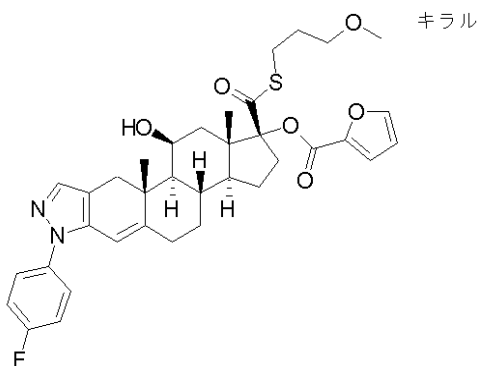
APCI-MS m/z: 651 [MH⁺]

【0390】

30

実施例 8 5

【化 2 5 2】



40

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-
-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(3-メトキシプロピル)スルファ
ニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10
a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]
インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 5 および 1-ブロモ-3-メトキシプロパンから実施例 8 2 に記
載されている手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 3H), 7.21 - 7.14 (m, 3H)

50

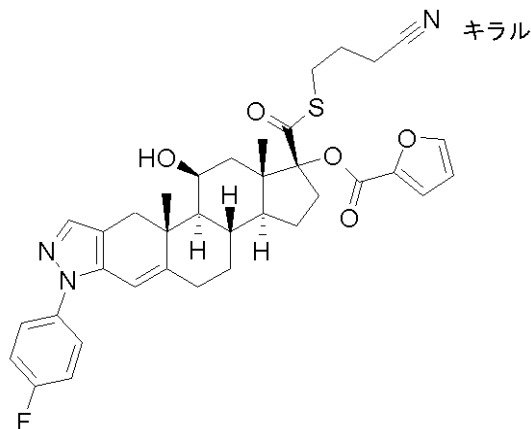
), 6.53 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.41 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.14 - 2.90 (m, 4H), 2.78 (d, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.17 - 1.94 (m, 5H), 1.90 - 1.70 (m, 6H), 1.47 (m, 2H), 1.35 (s, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.13 (mu, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (m, 1H)

APCI-MS m/z: 649 [MH⁺]

【0391】

実施例 8 6

【化 2 5 3】



10

20

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
-{[(3-シアノプロピル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-1
1-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a
10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]イ
ンダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 5 および 4-プロモブチロニトリルから実施例 8 2 に記載されて
いる手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (dt, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 3H), 7.22 (dd, 1H), 7.
17 (m, 2H), 6.55 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.16 - 2.91 (m, 4H), 2.78
(d, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.43 (t, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.14 - 1.91 (m, 6H), 1.88 -
1.60 (m, 4H), 1.47 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.02 (s, 3
H), 0.99 (m, 1H)

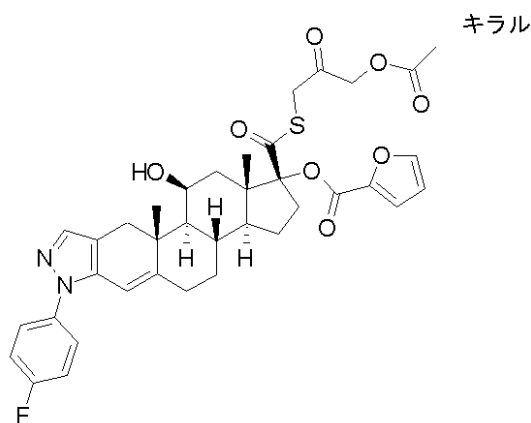
30

APCI-MS m/z: 644 [MH⁺]

【0392】

実施例 8 7

【化 2 5 4】



40

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
-({[3-(アセチルオキシ)-2-オキソプロピル]スルファニル}カルボニル)-7-(4-
フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3

50

b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 5 および 3-クロロ-2-オキソプロピルアセテートから実施例 82 に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.23 (dd, 1H), 7.17 (t, 2H), 6.55 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.63 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.07 (d, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.79 (d, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 - 1.93 (m, 4H), 1.88 - 1.70 (m, 4H), 1.55 - 1.40 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (m, 1H)

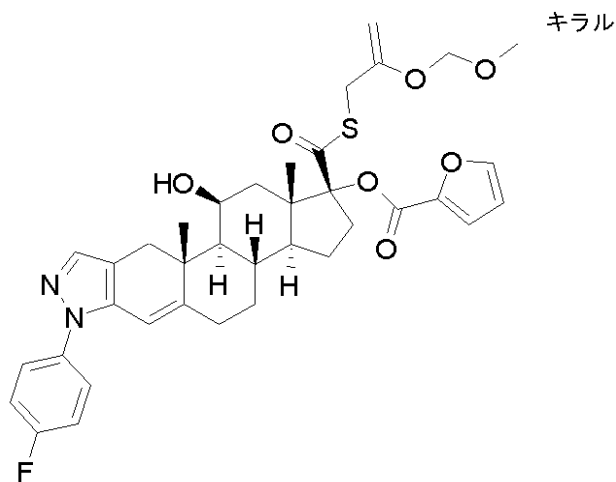
APCI-MS m/z : 691 [MH^+]

10

【0393】

実施例 88

【化255】



20

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-([2-(メトキシメトキシ)プロプ-2-エン-1-イル]スルファニル)カルボニル)-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロ

30

ペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 5 および 3-クロロ-2-(メトキシメトキシ)プロプ-1-エンから実施例 82 に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 6.53 (dd, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.93 (q, 2H), 4.61 (br.s, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 2H), 2.78 (d, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.20 - 1.93 (m, 4H), 1.89 (s, 1H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.33 - 1.03 (m, 3H), 1.02 (s, 3H)

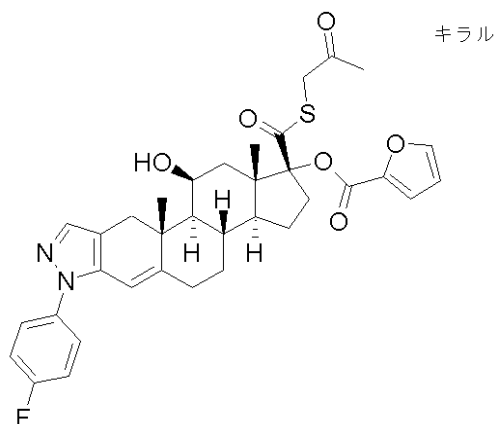
APCI-MS m/z : 677 [MH^+]

40

【0394】

実施例 89

【化 2 5 6】



10

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-[[[(2-オキソプロピル)スルファニル]カルボニル]-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 5 および 1-クロロプロパン-2-オンから実施例 82 に記載されている手順に従って製造した。

20

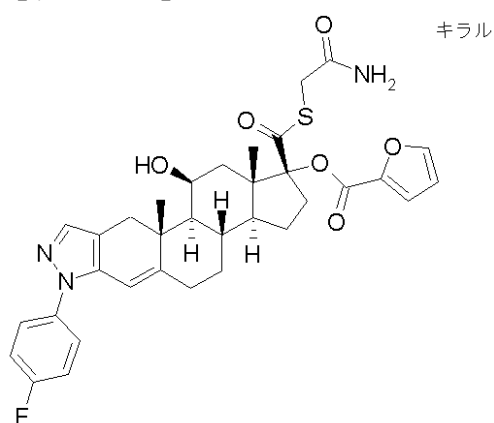
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (t, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.22 (dd, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.54 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.78 (d, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.20 - 1.94 (m, 5H), 1.88 - 1.71 (m, 3H), 1.56 - 1.39 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.27 - 0.98 (m, 3H), 1.03 (s, 3H)

APCI-MS m/z : 633 [MH^+]

【0 3 9 5】

実施例 90

【化 2 5 7】



30

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-[[[(2-アミノ-2-オキソエチル)スルファニル]カルボニル]-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 5 および 2-ブロモアセトアミドから実施例 82 に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 3H), 7.24 (dd, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.56 (dd, 1H), 6.34 (br.s, 1H), 6.09 (d, 1H), 5.35 (br.s, 1H), 4.63 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.05 (d, 2H), 2.78 (d, 1H), 2.

40

50

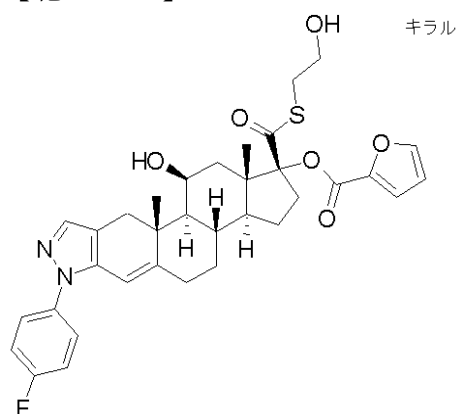
53 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.16 - 1.39 (m, 10H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (m, 1H)

APCI-MS m/z: 634 [MH⁺]

【0396】

実施例 9 1

【化 2 5 8】



10

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体 5 および 2-ブロモエタノールから実施例 8 2 に記載されている手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (t, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 7.22 (dd, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.54 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.77 (t, 2H), 3.21 - 3.02 (m, 4H), 2.78 (d, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.28 (m, 3H), 2.17 - 1.72 (m, 10H), 1.47 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (m, 1H)

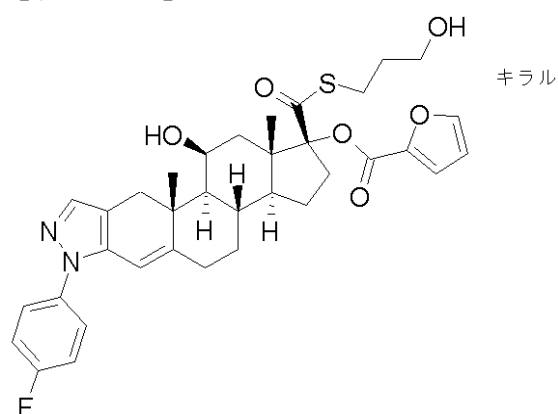
APCI-MS m/z: 621 [MH⁺]

【0397】

30

実施例 9 2

【化 2 5 9】



40

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-[(3-ヒドロキシプロピル)スルファニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 5 および 3-ブロモプロパン-1-オールから実施例 8 2 に記載されている手順に従って製造した。

50

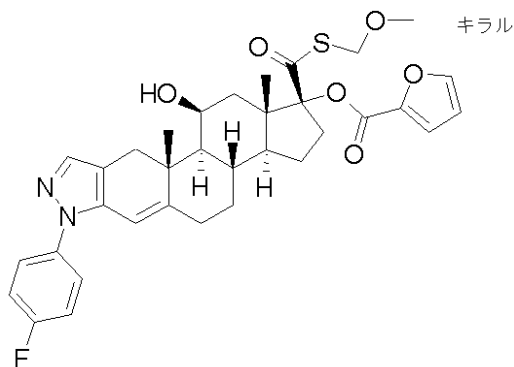
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (dd, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 3H), 7.21 (dd, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.53 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.15 - 2.96 (m, 4H), 2.78 (d, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.34 - 1.70 (m, 10H), 1.46 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (m, 1H)

APCI-MS m/z : 635 [MH^+]

【0398】

実施例 93

【化260】



10

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-{[(メトキシメチル)スルファニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体5およびブromo(メトキシ)メタンから実施例82に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (q, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 3H), 7.21 (dt, 1H), 7.17 (t, 2H), 6.54 (dt, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.13 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.05 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 2.19 - 1.70 (m, 8H), 1.48 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (m, 1H)

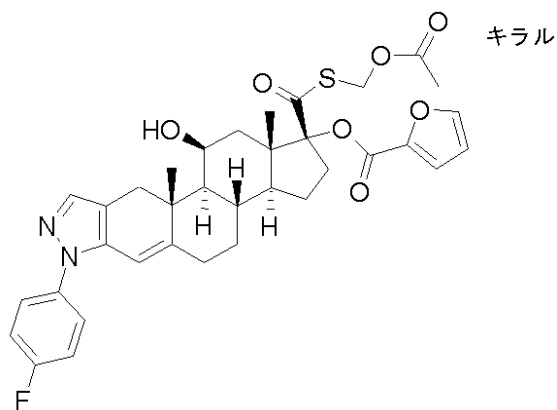
30

APCI-MS m/z : 621 [MH^+]

【0399】

実施例 94

【化261】



40

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-({[(アセチルオキシ)メチル]スルファニル}カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

50

この化合物は、中間体 5 および酢酸プロモメチルから実施例 8 2 に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (q, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 3H), 7.21 (dd, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.54 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.48 (q, 2H), 4.61 (d, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.05 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.17 - 1.94 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.90 - 1.41 (m, 5H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (m, 1H)

APCI-MS m/z : 649 [MH^+]

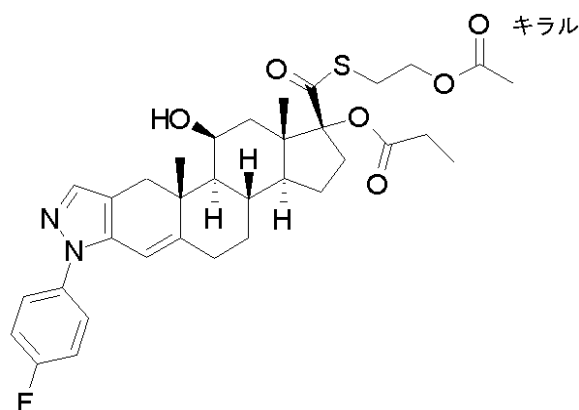
【0400】

実施例 9 5

【化 2 6 2】

10

20



プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - ({[2 - (アセチルオキシ)エチル]スルファニル}カルボニル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - イル

この化合物は、中間体 7 および酢酸 2 - プロモエチルから実施例 8 2 に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 6.08 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.26 - 2.93 (m, 4H), 2.73 (d, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.45 - 2.26 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.98 (m, 4H), 1.84 - 1.37 (m, 8H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.19 (m, 1H), 1.16 (t, 3H), 1.10 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (m, 1H)

APCI-MS m/z : 625 [MH^+]

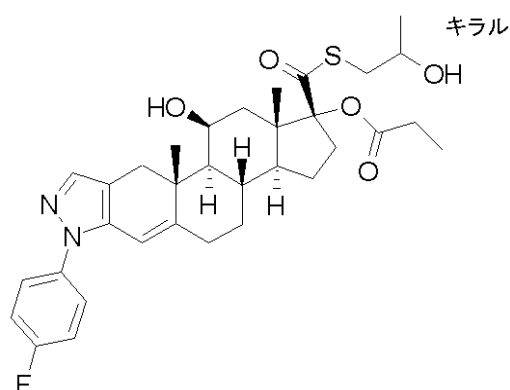
【0401】

実施例 9 6

【化 2 6 3】

30

40



プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (4 - フル

50

オロフェニル)－11－ヒドロキシ－1－{[(2－ヒドロキシプロピル)スルファニル]カルボニル}－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル

この化合物は、中間体7およびラセミ2－メチルオキシランから実施例82に記載されている手順に従って製造した。

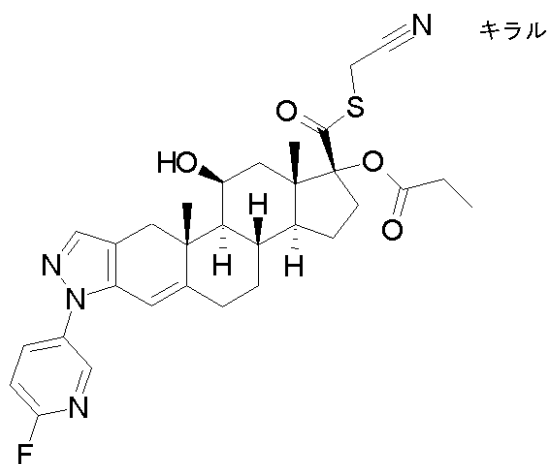
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 - 7.44 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 6.08 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.21 (dd, 1H), 3.11 - 2.95 (m, 3H), 2.84 (dd, 1H), 2.73 (d, 1H), 2.57 - 2.26 (m, 4H), 2.14 (dd, 2H), 2.08 - 1.38 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.16 (t, 3H), 1.21 - 1.05 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (m, 1H)

APCI-MS m/z : 597 [MH^+]

【0402】

実施例97

【化264】



プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－1－{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}－7－(6－フルオロピリジン－3－イル)－11－ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル

この化合物は、中間体43および2－プロモアセトニトリルから実施例82に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.02 (d, 1H), 4.85 (br.s, 2H), 4.57 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.08 (d, 1H), 2.98 (ddd, 1H), 2.74 (d, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.39 (qd, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.13 (dd, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 5H), 1.83 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.27 (dd, 1H), 1.16 (t, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (m, 1H)

APCI-MS m/z : 579 [MH^+]

【0403】

実施例98

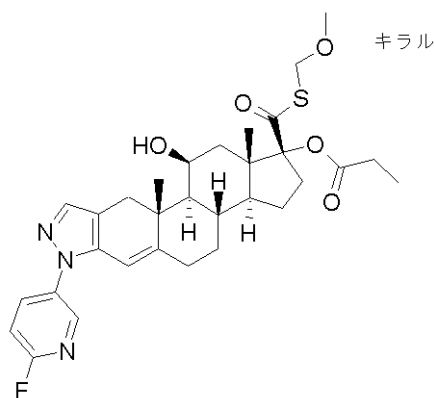
10

20

30

40

【化 2 6 5】



10

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–7–(6–フル
オロピリジン–3–イル)–11–ヒドロキシ–1–{[(メトキシメチル)スルファニル]カ
ルボニル}–10a, 12a–ジメチル–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10
b, 11, 12, 12a–テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2–f]インダ
ゾール–1–イル

この化合物は、中間体 43 およびプロモ(メトキシ)メタンから実施例 82 に記載されて
いる手順に従って製造した。

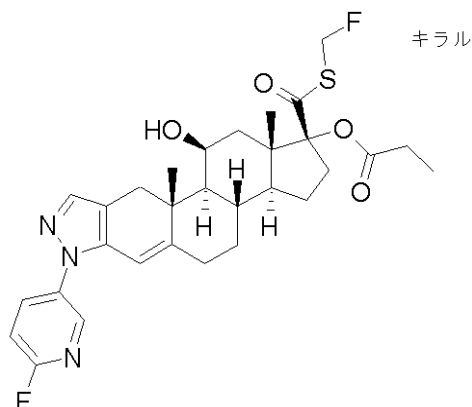
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, 1H), 8.04 (td, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.07 (d, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.75 (d, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.44 – 2.29 (m, 3H), 2.20 – 1.92 (m, 5H), 1.81 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.45 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.20 – 1.10 (m, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (m, 1H)

APCI-MS m/z : 584 [MH^+]

【0404】

実施例 99

【化 2 6 6】



30

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–1–{[(フルオ
ロメチル)スルファニル]カルボニル}–7–(6–フルオロピリジン–3–イル)–11–
ヒドロキシ–10a, 12a–ジメチル–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 1
0b, 11, 12, 12a–テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2–f]イン
ダゾール–1–イル

40

この化合物は、中間体 43 およびプロモフルオロメタンから実施例 82 に記載されてい
る手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.03 (d, 1H), 5.83 (qd, 2H), 4.56 (d, 1H), 3.07 (d, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.74 (d, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.39 (qd, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.15 (dd, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 4H), 1.82 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.28 (dd, 1H), 1

50

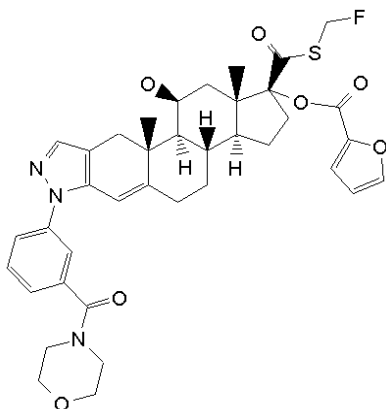
.16 (t, 1H), 1.11 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (m, 1H)

APCI-MS m/z: 572 [MH⁺]

【0405】

実施例 100

【化267】



10

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-
-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル
-7-[3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1,2,3,3a,3b,4,5,
7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフ
ト[1,2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体49およびプロモフルオロメタンから実施例1の手順に従って製造した。

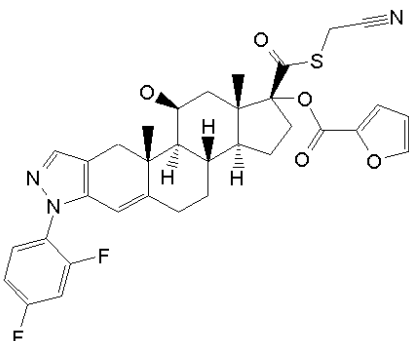
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (1H, s); 7.59-7.52 (3H, m); 7.49 (1H, m); 7.39 (1H, d); 7.24 (1H, d); 6.55 (1H, m); 6.13 (1H, s); 6.05-5.61 (2H, m); 4.63 (1H, m); 3.78-3.50 (4H, m); 3.11-3.03 (2H, m); 2.77 (1H, d); 2.53 (1H, t); 2.32-2.25 (2H, m); 2.16-2.05 (3H, m); 2.01-1.94 (2H, m); 1.86-1.73 (2H, m); 1.55-1.48 (1H, m); 1.37-1.31 (4H, m); 1.17-1.12 (1H, m); 1.05 (3H, s)

APCI-MS m/z: 704 [MH⁺]

【0406】

実施例 101

【化268】



40

フラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-
-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(2,4-ジフルオロフェニル)-11-ヒド
ロキシ-10a, 12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,
11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾー
ル-1-イル

この化合物は、中間体54およびプロモアセトニトリルから実施例1の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (2H, d); 7.52-7.46 (1H, m); 7.24 (1H, d); 7.03 (2H, t); 6.57 (1H, m); 5.80 (1H, s); 4.63 (1H, m); 3.82 (1H, d); 3.55 (1H, d), 3.

50

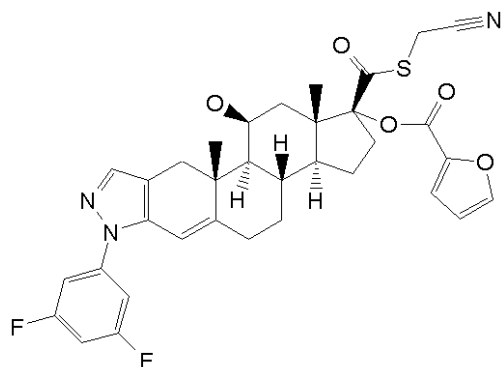
09 - 3.02 (2H, m); 2.80 (2H, d); 2.62 - 2.37 (2H, m); 2.31-2.23 (5H, m); 2.20-1.92 (2H, m); 1.87 - 1.71 (2H, m); 1.55-1.48 (1H, m); 1.37-1.33 (4H, m); 1.26 (1H, s); 1.19-1.12 (1H, m); 1.07 (3H, s)

APCI-MS m/z: 634 [MH⁺]

【0407】

実施例 102

【化269】



10

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(3,5-ジフルオロフェニル)-11-ヒド
ロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,
11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾー
ル-1-イル

20

この化合物は、中間体59およびプロモアセトニトリルから実施例1の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (1H, s); 7.47 (1H, s); 7.24 (1H, d); 7.11 (2H, d); 6.79 (1H, t); 6.56 (1H, s); 6.20 (1H, s); 5.32(1H,s); 4.64 (1H, m); 3.82 (1H, d), 3.71 (1H, s) 3.55 (2H, d); 3.12-3.03 (2H, m); 2.76 (1H, d); 2.74 (1H, d); 2.60-2.51 (1H, t); 2.34 (1H, d); 2.26 (1H, d); 2.19-1.96 (3H, m); 1.90-1.83 (1H, m); 1.80-1.73 (2H, m); 1.55-1.43 (2H, m); 1.34-1.25 (7H, m); 1.20-1.12 (1H, m); 1.07 (3H, s)

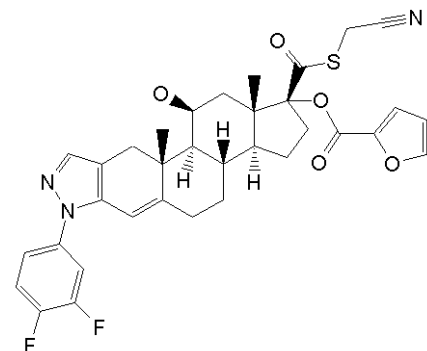
30

APCI-MS m/z: 634 [MH⁺]

【0408】

実施例 103

【化270】



40

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
-{[(シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-(3,4-ジフルオロフェニル)-11-ヒド
ロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,
11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾー
ル-1-イル

この化合物は、中間体64およびプロモアセトニトリルから実施例1の手順に従って製

50

造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (1H, s); 7.45 (1H, s); 7.41-7.36 (1H, m); 7.26-7.24 (2H, m); 6.56 (1H, m); 6.11 (1H, s); 4.64 (1H, m); 3.81 (1H, d); 3.55 (1H, d); 3.05 (2H, m); 2.78 (1H, d); 2.57-2.50 (1H, m); 2.34-2.22 (2H, m); 2.19-1.95 (5H, m); 1.90-1.83 (1H, m); 1.80-1.71 (1H, m); 1.56-1.47 (1H, m); 1.34-1.30 (4H, m); 1.20-1.17 (2H, m); 1.07 (3H, s)

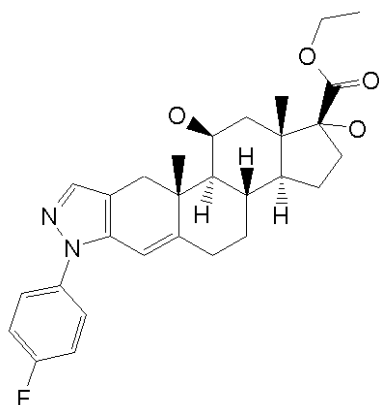
APCI-MS m/z : 634 [MH^+]

【0409】

実施例 104

【化271】

10



20

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-1,11-ジヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸エチル

エタノール(3ml)および水(1ml)中、中間体68(70mg、0.17mmol)の溶液に、4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(33mg、0.2mmol)および酢酸カリウム(33.4mg、0.34mmol)を加え、この混合物を80℃で30分間攪拌した。この粗生成物をHPLC Kromasil(登録商標)カラム($\text{CH}_3\text{CN}/\text{水}$)を用いて精製し、生成物を含む画分を凍結乾燥させ、20mgの目的化合物を得た。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 - 7.45 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.16 (1H, t), 6.07 (1H, s), 4.55 - 4.53 (1H, m), 4.28 - 4.23 (2H, m), 3.73 (1H, m), 2.99 (1H, d), 2.74 - 2.66 (2H, m), 2.50 (1H, t), 2.29 (1H, d), 2.02 - 1.93 (2H, m), 1.90 - 1.82 (2H, m), 1.76 - 1.68 (2H, m), 1.66 (1H, d), 1.62 (1H, d), 1.48 - 1.39 (2H, m), 1.34 (3H, d), 1.32 (3H, s), 1.27 - 1.23 (2H, m), 1.18 - 1.06 (2H, m), 1.02 (3H, s)

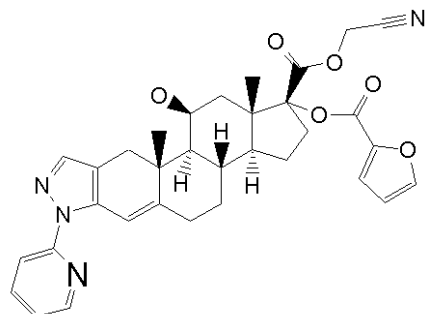
APCI-MS m/z : 495 [MH^+]

【0410】

実施例 105

【化272】

40



(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(フラン-2-イルカ

50

ルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-7-ピリジン-2-イル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸シアノメチル

この化合物は、中間体72およびプロモアセトニトリルから実施例9の手順に従って製造した。

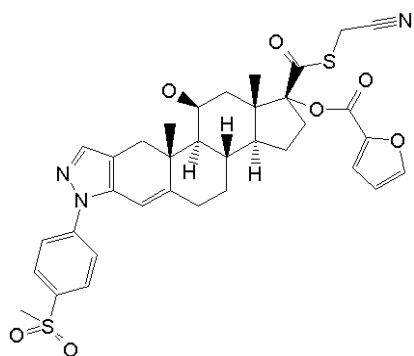
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (1H, d); 7.91 (1H, d); 7.80 (1H, m); 7.61 (1H, s); 7.47 (1H, s); 7.22-7.15 (2H, m); 6.54 (1H, m); 4.89 (1H, d); 4.67 (1H, d); 4.61-4.60 (1H, m); 3.10-3.00 (2H, m); 2.78 (1H, d); 2.61-2.53 (1H, m); 2.44 (1H, d); 2.38-2.20 (1H, m); 2.10-1.96 (3H, m); 1.91-1.73 (3H, m); 1.60-1.47 (1H, m); 1.44 (3H, s); 1.37-1.3 (4H, m); 1.27 (2H, s); 1.20-1.15 (2H, m); 1.11 (3H, s)

APCI-MS m/z : 583 [MH^+]

【0411】

実施例106

【化273】



フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-7-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体75およびプロモアセトニトリルから実施例1の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (2H, d); 7.72 (2H, d); 7.63 (2H, d); 7.24 (1H, m); 6.56 (1H, m); 6.15 (1H, s); 4.64 (1H, m); 3.82 (1H, d); 3.55 (1H, d); 3.12 (3H, s); 3.08-3.03 (2H, m); 2.79 (1H, d); 2.61-2.53 (1H, m); 2.37-2.25 (2H, m); 2.20-1.99 (5H, m); 1.91-1.73 (2H, m); 1.60-1.47 (1H, m); 1.37 (3H, s); 1.34 (2H, m); 1.20-1.17 (1H, m); 1.08 (3H, s)

APCI-MS m/z : 676 [MH^+]

【0412】

実施例107

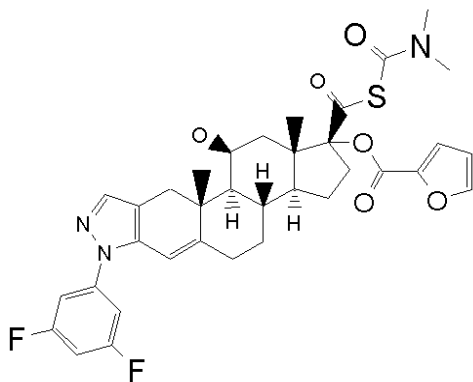
10

20

30

40

【化 2 7 4】



10

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-{[(ジメチルカルバモイル)スルファニル]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 7 6 から中間体 7 4 の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (1H, s); 7.54 (1H, s); 7.24 (1H, d); 7.08 (2H, d); 6.82 (1H, t); 6.57 (1H, s); 6.15 (1H, s); 4.61 (1H, s); 3.13 (3H, s); 3.10 (3H, s); 3.07 (2H, d); 3.02-2.98 (2H, m); 2.76 (2H, d); 2.60-2.51 (1H, t); 2.34 (1H, d); 2.20 (2H, d); 2.02-1.97 (2H, m); 1.87-1.80 (2H, m); 1.77-1.69 (1H, m); 1.55-1.47 (2H, m); 1.35 (3H, s); 1.32-1.27 (3H, m); 1.16-1.11 (4H, m)

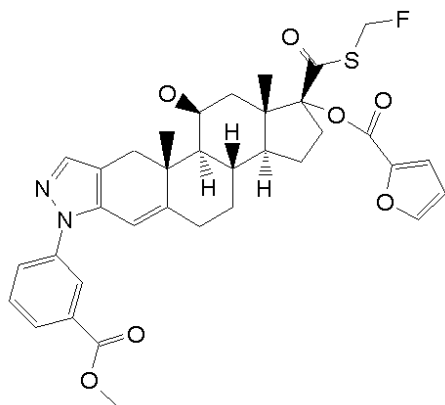
20

APCI-MS m/z: 666 [MH⁺]

【0 4 1 3】

実施例 1 0 8

【化 2 7 5】



30

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-11-ヒドロキシ-7-[3-(メトキシカルボニル)フェニル]-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

40

この化合物は、中間体 8 2 およびプロモアセトニトリルから実施例 1 の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (1H, s); 8.02 (1H, d); 7.73 (1H, d); 7.63 (1H, s); 7.56 (1H, m); 7.48 (1H, m); 7.24 (1H, d); 6.56-6.54 (1H, m); 6.16 (1H, s); 6.06-5.61 (2H, m); 4.62 (1H, m); 3.95 (3H, s); 3.49 (1H, s); 3.12-3.03 (2H, m); 2.79 (1H, d); 2.56-2.49 (1H, t); 2.33-2.25 (2H, m); 2.18-2.05 (3H, m); 2.01-1.95 (2H, m); 1.88-1.74 (2H, m); 1.55-1.45 (1H, m); 1.36-1.31 (4H, m); 1.27-1.12 (2H, m)

50

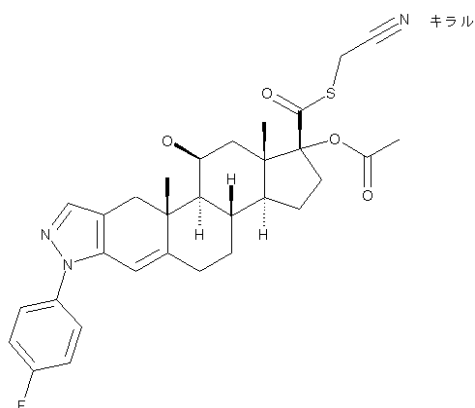
); 1.06 (3H, s)

APCI-MS m/z: 649 [MH⁺]

【0414】

実施例109

【化276】



10

酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-([(シアノメチル)スルファニル]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

20

中間体83(0.094g、0.18mmol)をDMF(3ml)に溶かし、炭酸水素ナトリウム(0.105g、1.25mmol)を加え、この混合物を5分間攪拌した後、2-ブロモアセトニトリル(0.024ml、0.36mmol)を加えた。この混合物を20分間攪拌した後、EtOAc(15ml)と水(15ml)で分液した。有機相を水(2回15ml)、ブライン(10ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および減圧下での溶媒の蒸発を行った後、粗生成物を分取HPLCカラム(CH₃CN/水)にて精製し、生成物を含有する画分を凍結乾燥させ、40mgの標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.00 (d, 2H), 2.93 (d, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.41 (d, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.06 (s, 4H), 1.89 (m, 5H), 1.74 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.93 (s, 3H)

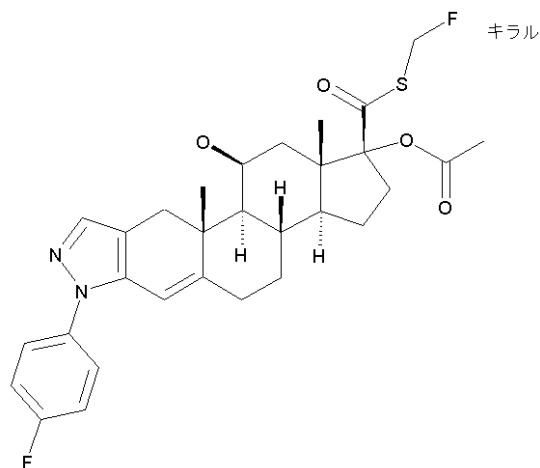
30

APCI-MS m/z: 564 [MH⁺]

【0415】

実施例110

【化277】



40

酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-([(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10

50

a, 1 2 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 8 3 およびプロモフルオロメタンから実施例 1 0 9 の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (t, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.96 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 2.93 (d, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.41 (d, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.06 (s, 4H), 1.89 (m, 5H), 1.74 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.93 (s, 3H)

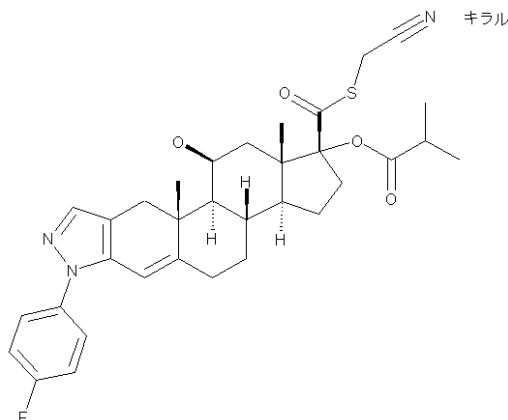
APCI-MS m/z: 557 [MH^+]

10

【0 4 1 6】

実施例 1 1 1

【化 2 7 8】



20

2-メチルプロパン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-1 1-ヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 8 4 および 2-ブロモアセトニトリルから実施例 1 0 9 に記載されている手順に従って製造した。

30

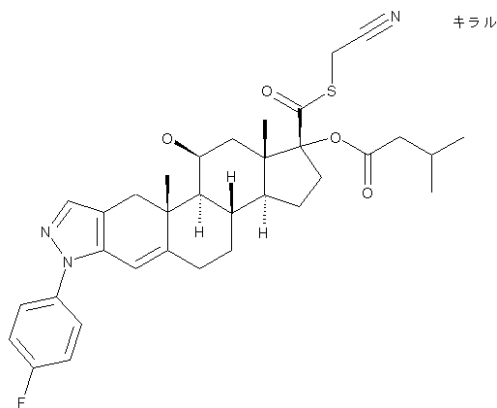
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.00 (d, 2H), 2.98 (d, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.70 (d, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.42 (m 1H), 2.29 (m 1H), 2.06 (m, 2H), 1.91 (m, 3H), 1.78 (m 1H), 1.69 (m 1H), 1.42 (m, 1H), 1.29 (d, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.09 (d, 3H), 0.90 (m, 1H), 0.98 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 592 [MH^+]

【0 4 1 7】

実施例 1 1 2

【化 2 7 9】



10

3-メチルブタン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 85 および 2-ブロモアセトニトリルから実施例 109 に記載されている手順に従って製造した。

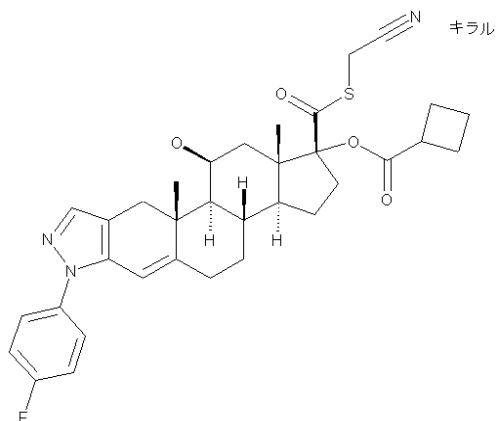
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 2.94 (d, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.24 (m, 5H), 1.95 (m, 5H), 1.73 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.92 (d, 3H), 0.91 (d, 3H), 0.90 (s, 3H)

APCI-MS m/z : 606 [MH^+]

【0 4 1 8】

実施例 1 1 3

【化 2 8 0】



30

シクロブタンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

40

この化合物は、中間体 86 および 2-ブロモアセトニトリルから実施例 109 に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.00 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 3.80 (d, 3H), 3.57 (d, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.09 (1, 1H), 2.56 (t, 1H), 2.39 - 1.78 (m, 7H), 1.76 - 1.55 (m, 3H), 1.56 - 1.43 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.30 - 1.08 (m, 2H), 1.04 (s, 3H)

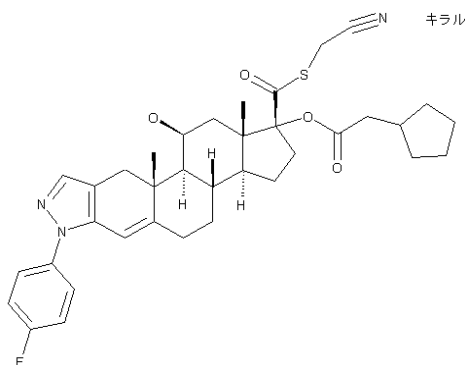
50

APCI-MS m/z: 604 [MH⁺]

【0419】

実施例 114

【化281】



10

シクロペンチル酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - {[
(シアノメチル)スルファニル]カルボニル} - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11 - ヒドロ
キシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 1
1, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール
- 1 - イル

この化合物は、中間体 87 および 2-ブロモアセトニトリルから実施例 109 に記載さ
れている手順に従って製造した。

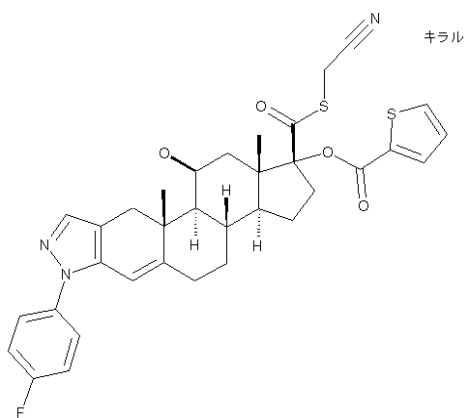
20

APCI-MS m/z: 632 [MH⁺]

【0420】

実施例 115

【化282】



30

チオフェン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)
- 1 - {[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル} - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11
- ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a,
10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]イ
ンダゾール - 1 - イル

この化合物は、中間体 88 および 2-ブロモアセトニトリルから実施例 109 に記載さ
れている手順に従って製造した。

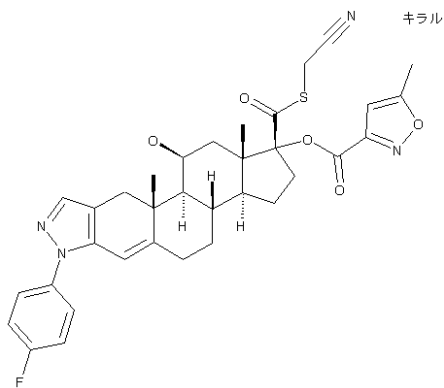
40

APCI-MS m/z: 632 [MH⁺]

【0421】

実施例 116

【化 2 8 3】



10

5-メチルイソキサゾール-3-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル]-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 89 および 2-ブロモアセトニトリルから実施例 109 に記載されている手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.00 (d, 2H), 2.93 (d, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.41 (d, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.06 (s, 4H), 1.89 (m, 5H), 1.74 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.89 (s, 3H)

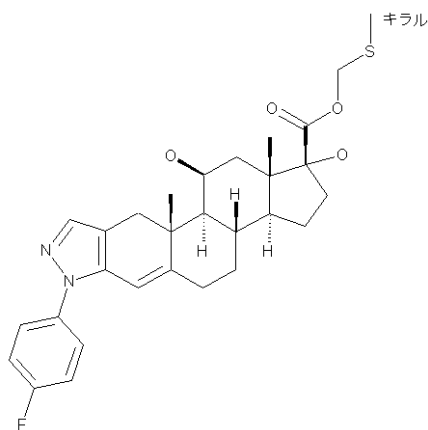
20

APCI-MS m/z: 631 [MH⁺]

【0 4 2 2】

実施例 117

【化 2 8 4】



30

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-1,11-ジヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸(メチルスルファニル)メチル

40

中間体 1 (0.2 g、0.43 mmol) をアセトニトリル (10 ml) に溶かし、トリエチルアミン (0.178 ml、1.29 mmol)、次いで(クロロメチル)(メチル)スルファン (0.106 ml、1.29 mmol) を加えた。得られた溶液を還流下で 16 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、この混合物を EtOAc (15 ml) に溶かし、1 N HCl (15 ml) およびブライン (10 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過および減圧下での溶媒の除去後、この混合物を分取 HPLC カラム (CH₃CN/水) にて精製し、生成物を含む画分を凍結乾燥させ、41 mg の標題化合物を得た。

50

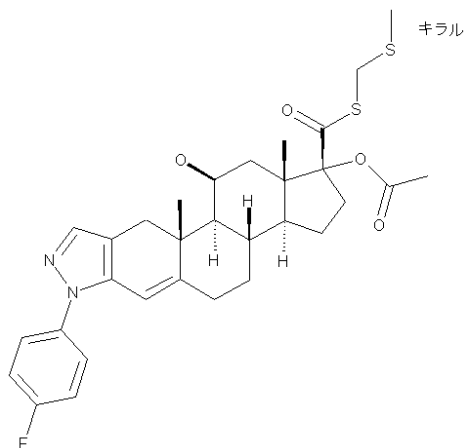
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.25 (dd, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.01 (d, 1H), 2.71 (m, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.29 (m, 4H), 2.03 - 1.64 (m, 6H), 1.45 (m, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.24 (dd, 1H), 1.14 (m, 1H), 1.09 (s, 3H)

APCI-MS m/z : 627 [MH^+]

【0423】

実施例 118

【化285】



10

20

酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1 - ({[(メチルスルファニル)メチル]スルファニル}カルボニル) - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - イル

ジオキサン(1ml)中、中間体83(0.1g、0.19mmol)の溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.095ml、0.57mmol)を攪拌しながら加えた。5分後、(クロロメチル)(メチル)スルファン(0.031ml、0.38mmol)を加え、この混合物を60分間攪拌した。アセトニトリル(1ml)および水(200 μ l)を加え、この混合物を分取HPLCカラム(CH_3CN /水)にて精製し、生成物を含む画分を凍結乾燥させ、5mgの標題化合物を得た。

30

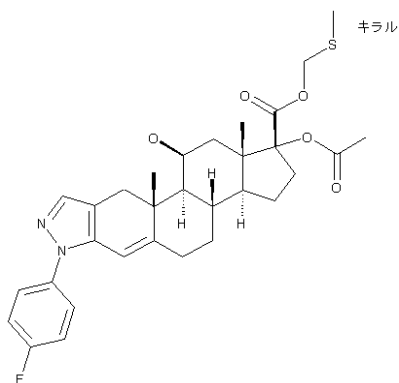
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.51 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.93 (d, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.41 (d, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 2.06 (m, 4H), 1.89 (m, 5H), 1.74 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.89 (s, 3H)

APCI-MS m/z : 585 [MH^+]

【0424】

実施例 119

【化286】



40

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - (アセチルオキシ) - 7

50

-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸(メチルスルファニル)メチル

この化合物は、中間体 83 および(クロロメチル)メチルスルファンから実施例 118 の手順に従って製造した。

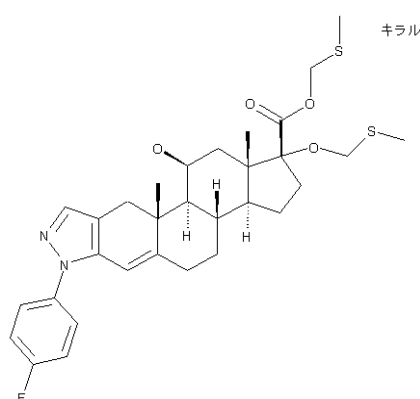
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.20 (dd, 1H), 5.20 (dd, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.75 (d, 1H), 2.75 (d, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.34 (d, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.18 - 1.63 (m, 8H), 1.48 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.29 (dd, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.09 (s, 3H)

APCI-MS m/z : 569 [MH^+]

【0425】

実施例 120

【化287】



(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)メトキシ]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボン酸(メチルスルファニル)メチル

中間体 91 (0.1 g、0.15 mmol) をメタノール (8 ml) に溶かした。炭酸水素ナトリウム (0.018 g、0.22 mmol) および 3 滴の水を攪拌しながら加え、この混合物を 4 時間 60 °C に加熱した。真空下で溶媒を除去した後、アセトニトリル (1 ml) および水 (200 μl) を加え、この混合物を分取 HPLC カラム ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{水}$) にて精製し、生成物を含有する画分を凍結乾燥させた後に 70 mg の標題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.23 (m, 2H), 4.52 (d, 1H), 4.43 (m, 2H), 2.98 (d, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.04 - 1.69 (m, 4H), 2.04 - 1.69 (m, 4H), 1.46 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.10 (m, 1H), 1.04 (s, 3H)

APCI-MS m/z : 587 [MH^+]

【0426】

実施例 121

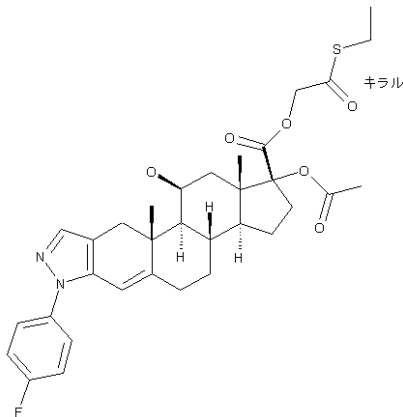
10

20

30

40

【化 2 8 8】



10

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - (アセチルオキシ) - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボン酸 2 - (エチルスルファニル) - 2 - オキシエチル

ジエチルエーテル(12ml)中、2-ブロモアセチルブロミド(0.052ml、0.59mmol)の攪拌溶液に、アルゴン下、-25℃でエタランチオール(0.015ml、0.20mmol)を加え、室温まで温めた。この反応混合物を25℃でさらに4時間攪拌し、飽和NaHCO₃(20ml)で洗浄し、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を除去し、得られた液体残渣をそれ以上精製せずにすぐに用いた。

ジオキサン(2ml)中、中間体92(0.1g、0.20mmol)に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.098ml、0.59mmol)を攪拌しながら加えた。10分後、ジオキサン(0.5ml)中、粗S-エチルプロモエタランチオレート(上記で製造)を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。アセトニトリル(2ml)および水(100μl)を加え、この混合物を分取XBridgeカラム(CH₃CN/水/NH₃ 0.1%)にて精製し、生成物を含む画分を凍結乾燥させた後に15mgの標題化合物を得た。

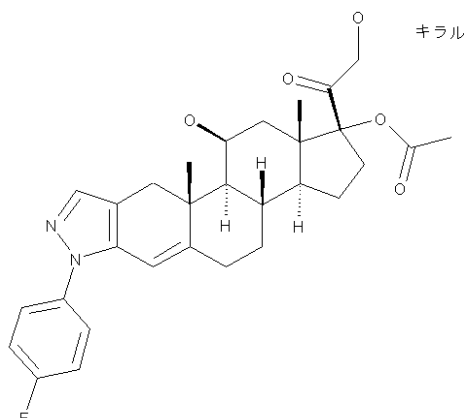
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.59 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 2.98 (m, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.70 (d, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.91 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.29 (d, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.12 (t, 3H), 1.04 (m, 1H), 0.90 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 611 [MH⁺]

【0 4 2 7】

実施例 1 2 2

【化 2 8 9】



40

酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシアセチル) - 10a, 12a - ジメチル - 1

50

, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

文献に従い(Chem. Pharm. Bull. 2006, 54(11), 1567-1570)、D C M(15ml)中、1-[(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-7-(4-フルオロフェニル)-1, 11-ジヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル]-2-ヒドロキシエタノン(Steroids 2003, (68), 177-191)(0.34 g、0.71 mmol)の溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸ピリジン(0.034 g、0.14 mmol)および1, 1, 1-トリメトキシエタン(0.136 ml、1.06 mmol)を加えた。この混合物を室温で4時間攪拌し、減圧下で濃縮し、得られた残渣をアセトン(10ml)に溶かし、水(10ml)に溶かした4-メチルベンゼンスルホン酸水和物(0.21 g、1.10 mmol)を、氷浴中で冷却しながら加えた。この混合物を同じ温度で60分間攪拌した後、飽和N a H C O₃溶液(15ml)を加え、次いで、E t O A c(30ml)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、分取H P L Cカラム(C H₃ C N/水)にて精製し、生成物を含有する画分を凍結乾燥させ、60mgの標題化合物を得た。

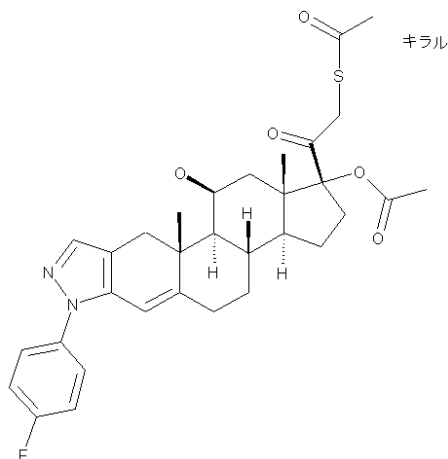
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.99 (t, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.10 (dd, 1H), 2.94 (d, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.64 (d, 1H), 2.43 (d, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.90 (2, 2H), 1.77 - 1.54 (m, 6H), 1.35 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.87 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 523 [MH⁺]

【0428】

実施例123

【化290】



酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 10 a R, 10 b S, 11 S, 12 a S)-1-[(アセチルスルファニル)アセチル]-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10 a, 12 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

アセトン(5ml)およびM e O H(1ml)中、中間体93(0.05 g、0.08 mmol)の溶液に、エタンチオ酸カリウム(0.019 g、0.17 mmol)を加えた。この混合物を還流下で150分間加熱した。室温まで冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残渣をE t O A c(15ml)に再溶解させ、飽和N a H C O₃溶液、1 N H C lおよびブラインで洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、この混合物を分取H P L Cカラム(C H₃ C N/水)にて精製し、生成物を含有する画分を凍結乾燥させた後に5mgの標題化合物を得た。

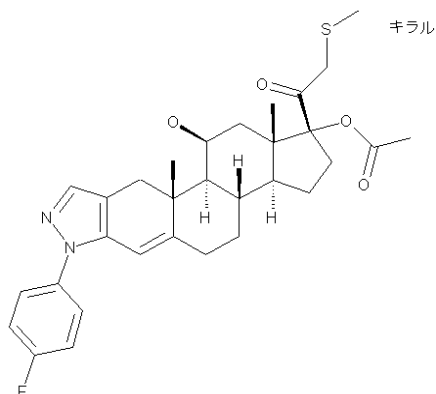
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 2.98 (d, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.70 (d, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.49, (s 3H), 2.29 (m, 1H), 2.06 (s, 3H) 2.03 (m, 2H), 1.91 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.29 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.04 (m, 1H), 0.98 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 581 [MH⁺]

【0429】

実施例 124

【化291】



10

酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)アセチル]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体93およびナトリウムメタンチオレートから実施例123の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 3.42 (dd, 2H), 2.98 (d, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.70 (d, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.91 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.29 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.04 (m, 1H), 0.98 (s, 3H)

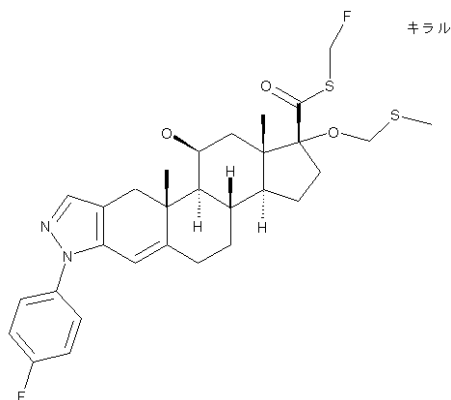
APCI-MS m/z: 553 [MH⁺]

【0430】

実施例 125

【化292】

30



40

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)メトキシ]1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオ酸S-(フルオロメチル)

中間体96(0.005g、7.45 μmol)をメタノール(2ml)に溶かし、炭酸水素ナトリウム(0.689mg、8.20 μmol)を加えた。この混合物を40℃で6時間攪拌し、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた残渣をEtOAc(10ml)に溶かし、1N HCl(5ml)で洗浄した。有機相を乾燥させ、減圧下で蒸発させ、分取HPLCカラム(CH₃C

50

N／水)にて精製し、生成物を含有する画分を凍結乾燥させ、4 mgの標題化合物を得た。

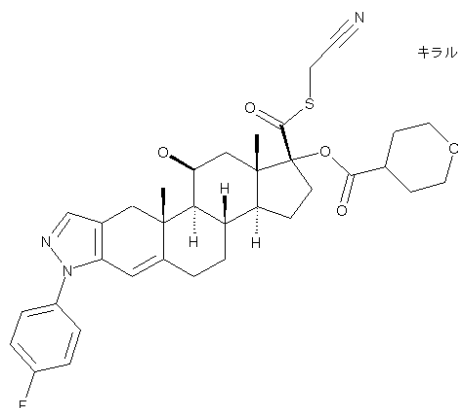
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.70 (d, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.91 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.29 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.04 (m, 1H), 0.98 (s, 3H)

APCI-MS m/z : 575 [MH^+]

【0431】

実施例 126

【化293】



10

20

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-([(シアノメチル)スルファニル]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体97および2-ブロモアセトニトリルから実施例109に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.00 (d, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.98 (d, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.91 (m, 3H), 1.78 (m, 5H), 1.69 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.29 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.04 (m, 1H), 0.98 (s, 3H)

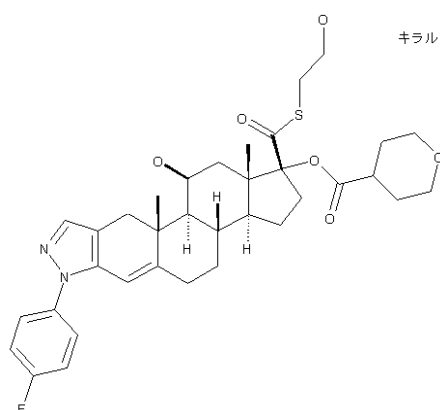
30

APCI-MS m/z : 634 [MH^+]

【0432】

実施例 127

【化294】



40

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-([(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル)-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3

50

b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 97 および 2-ブロモエタノールから実施例 109 に記載されている手順に従って製造した。

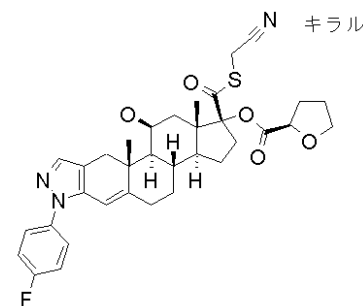
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.93 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.06-1.66 (m, 8H), 1.58 (m, 3H), 1.34 (d, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.15 (m, 1H) 1.03 (m, 1H), 0.85 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 639 [MH^+]

【0433】

実施例 128

【化295】



(2R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-([(シアノメチル)スルファニル]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 98 および 2-ブロモアセトニトリルから実施例 109 に記載されている手順に従って製造した。これら 2 つの異性体を Kromasil (登録商標) C_{18} HPLC カラムで分離し、最初の溶出ピークを分析した。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.12 (d, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.81 (t, 1H), 2.95 (d, 1H), 2.79 (dd, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.01 - 1.69 (m, 8H), 1.56 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.94 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 620 [MH^+]

【0434】

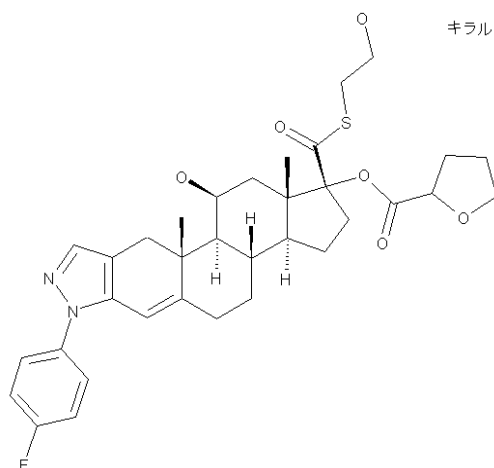
実施例 129

10

20

30

【化 2 9 6】



10

テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル}-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体 98 および 2-ブロモエタノールから実施例 109 に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.36 (d, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.93 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.14 (m, 3H), 2.00-1.70 (m, 7H), 1.58 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.11 (m, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.86 (s, 3H)

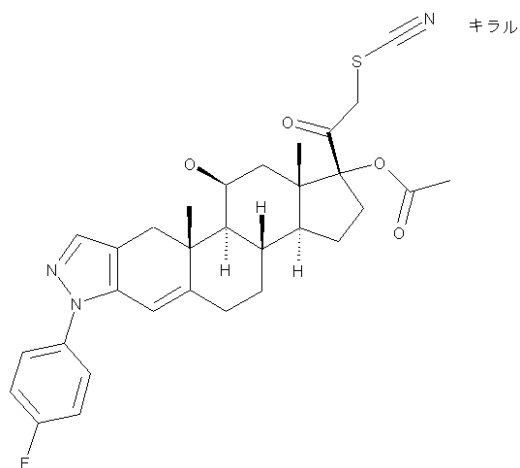
APCI-MS m/z : 625 [MH^+]

【0 4 3 5】

実施例 130

【化 2 9 7】

30



40

酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1-(チオシアナトアセチル)-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

DMF (2 ml) 中、中間体 93 (0.05 g、0.08 mmol) の溶液に、チオシアン酸カリウム (0.053 ml、1.03 mmol) を加え、この混合物を 105 °C で一晩攪拌した。冷却した後、アセトニトリル (1 ml) および水 (1 ml) を加え、この混合物を分取 HPLC カラム (C

50

H₃CN／水)にて精製し、生成物を含有する画分を凍結乾燥させ、22 mgの標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.55 (t, 1H), 2.33 (d, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.09 - 1.65 (m, 6H), 1.50 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 1.02 (s, 3H)

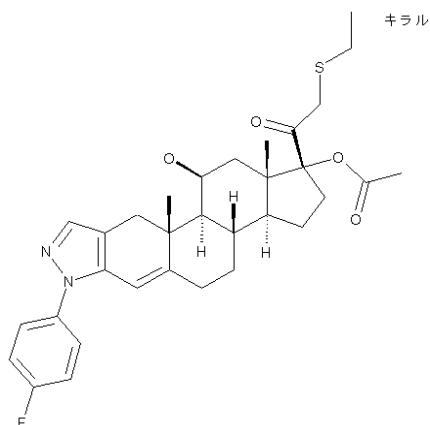
APCI-MS m/z: 564 [MH⁺]

【0436】

実施例 131

【化298】

10



20

酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - [(エチルスルファニル)アセチル] - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - イル

アルゴン下、4℃にて、乾燥THF(1ml)中のエタンチオール(50 μl、0.68 mmol)に、ナトリウム(0.015 g、0.67 mmol)を加え、この反応物を60分間攪拌した。

次に、得られた溶液を室温で、アセトン(2ml)中、中間体93(0.025 g、0.04 mmol)の溶液に加え、60分間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、アセトニトリル(1ml)および水(1ml)を加えた後、分取HPLCカラム(CH₃CN／水)にて精製した。生成物を含有する画分を凍結乾燥させ、10 mgの標題化合物を得た。

30

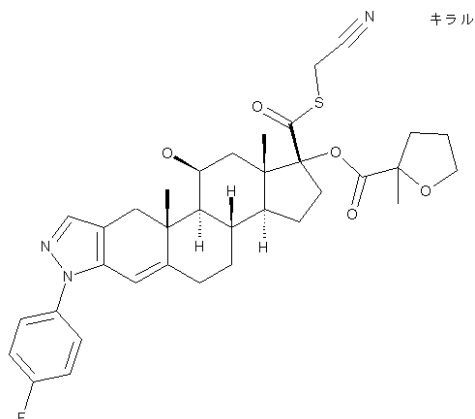
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.31 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.97 (dd, 1H), 2.72 (m, 5H), 2.56 (d, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.09 (m, 7H), 1.78 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.28 (t, 2H), 1.12 (m, 1H), 1.04 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 567 [MH⁺]

【0437】

実施例 132

【化 2 9 9】



10

2-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体99および2-ブロモアセトニトリルから実施例109に記載されている手順に従って製造した。これらの異性体をキラルパックIAカラム(i-ヘキサン/EtOH=4:1)にて分離し、最初の溶出ピークを分析した。

20

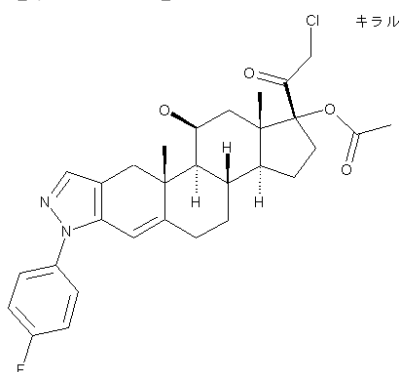
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.83 (m, 2H), 2.96 (d, 1H), 2.80 (t, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.33 - 2.15 (m, 3H), 1.97 - 1.73 (m, 6H), 1.56 (m, 1H), 1.39 (m, 5H), 1.25 (s, 3H), 1.14 (d, 1H), 1.01 (m, 1H), 0.93 (s, 3H)

APCI-MS m/z : 620 [MH^+]

【0438】

実施例133

【化300】



30

酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-(クロロアセチル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

40

Chem. Pharm. Bull. 1990, 38(3) 692-697に従い、DMF(2ml)およびアセトニトリル(1.5ml)中、中間体93(0.06g、0.10mmol)の溶液に、無水塩化リチウム(0.020ml、1.00mmol)を加えた。この混合物を還流下で6時間加熱した後、氷水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機抽出液を合わせ、乾燥させ、真空濃縮した。得られた残渣を分取HPLCカラム($\text{CH}_3\text{CN}/\text{水}$)にて精製し、生成物を含有する画分を凍結乾燥させ、48mgの標題化合物を得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.11 (s,

50

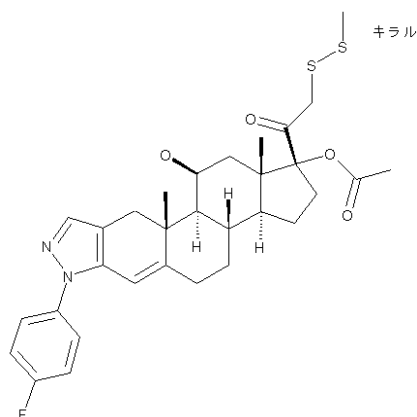
1H), 4.50 (d, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 2.94 (d, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.78 - 1.59 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.01 (m, 1H), 0.79 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 541および543 [MH⁺]

【0439】

実施例 134

【化301】



10

酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-[(メチルジスルファニル)アセチル]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

20

DCM(2ml)中、中間体100(0.005g、9.28μmol)に、2-(メチルチオ)イソインドリン-1,3-ジオン(Tetrahedron, 1997, 53(42) 14411-14416)(5mg、0.03mmol)を加え、この混合物を室温で8時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、アセトニトリル(1ml)および水(1ml)を加え、この混合物を分取HPLCカラム(CH₃CN/水)にて精製し、生成物を含有する画分を凍結乾燥させ、2mgの標題化合物を得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 2.94 (d, 1H), 2.80 (t, 1H), 2.64 (m, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.05 (m, 2H), 0.88 (s, 3H)

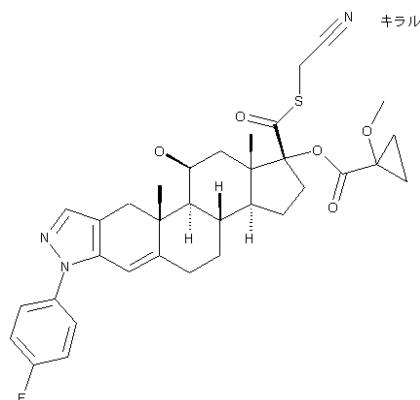
30

APCI-MS m/z: 585 [MH⁺]

【0440】

実施例 135

【化302】



40

1-メトキシシクロプロパンカルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェ

50

ニル)－11－ヒドロキシ－10a,12a－ジメチル－1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール－1－イル

この化合物は、中間体103およびプロモアセトニトリルから実施例109の手順に従って製造した。

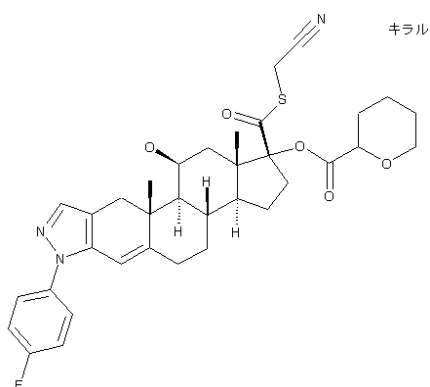
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.36 (d, 2H), 4.08 (t, 3H), 3.98 (d, 4H), 3.33 (d, 4H), 2.95 (d, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 6H), 1.82 - 1.73 (m, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.29 - 1.18 (m, 9H), 1.14 (dd, 2H), 0.89 (s, 3H)

APCI-MS m/z : 620 [MH^+]

【0441】

実施例136

【化303】



テトラヒドロ－2H－ピラン－2－カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)－1－{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}－7－(4－フルオロフェニル)－11－ヒドロキシ－10a,12a－ジメチル－1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール－1－イル

この化合物は、中間体104および2－プロモアセトニトリルから実施例109に記載されている手順に従って製造した。これらの異性体をKromasil(登録商標)C₁₈ HPLCカラムにて分離し、最初の溶出ピークを分析した。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.12 (d, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.94 (d, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.65 (d, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 5H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 3H), 1.49 - 1.43 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.15 (dd, 1H), 1.03 (m, 1H), 0.89 (s, 3H)

APCI-MS m/z : 634 [MH^+]

【0442】

実施例137

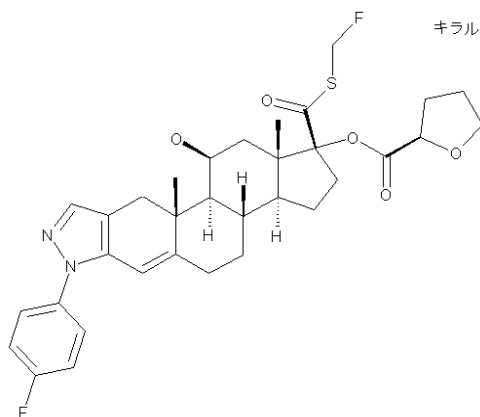
10

20

30

40

【化 3 0 4】



10

(2R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-([(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 98 および ブロモフルオロメタン から 実施例 109 の 手順 に 従っ て 製造 した。

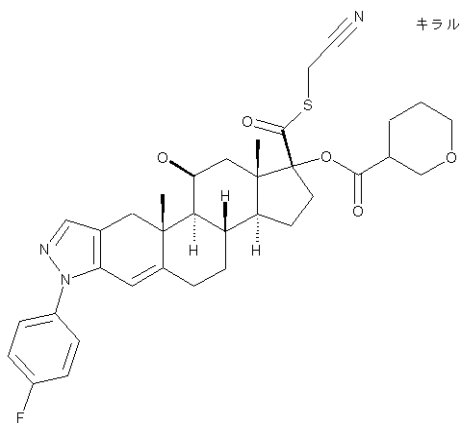
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.94 (d, 2H), 4.52 (m, 2H), 4.36 (d, 1H), 3.79 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.98-1.69 (m, 8H), 1.62 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.88 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 613 [MH^+]

【 0 4 4 3】

実施例 138

【化 3 0 5】



30

テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-([(シアノメチル)スルファニル]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

40

この化合物は、中間体 105 および 2-ブロモアセトニトリル から 実施例 109 に 記載 されている 手順 に 従っ て 製造 した。これらの 異性体 を キラル パック IA カラム (i-ヘキサン/EtOH = 3:1) に て 分離 し、最初の 溶出 ピーク を 分析 した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (2H, dd), 7.46 (1H, s), 7.35 (2H, m), 6.11 (1H, s), 4.56 (1H, s), 4.37 (1H, s), 4.05 (1H, dd), 3.95 (1H, d), 3.88 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.51 (1H, m), 3.37 (1H, t), 2.95 (1H, d), 2.78 (1H, m), 2.70 - 2.59 (

50

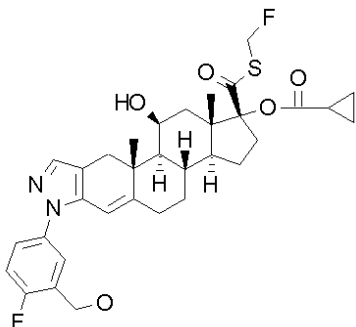
2H, m), 2.43 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.02 - 1.80 (6H, m), 1.79 - 1.44 (5H, m), 1.37 (1H, m), 1.22 (3H, s), 1.18 (1H, dd), 1.03 (1H, m), 0.89 (3H, s)

APCI-MS m/z: 634 [MH⁺]

【0444】

実施例 139

【化306】



10

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-[(1-フルオロメチル)チオ]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

20

10 mlのバイアルにて、中間体106 (130 mg、0.11 mmol)をジオキサン(1 ml)に溶かし、橙色の溶液を得た。n-エチル-n-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.056 ml、0.34 mmol)およびプロモフルオロメタン(28.1 mg、0.11 mmol)(DMF中45%)を加え、この混合物を室温で10分間静置した。この溶液をCH₃CN(1 ml)および水(1 ml)で希釈し、分取HPLCカラム(CH₃CN/水)にて精製した。生成物を含む画分を凍結乾燥させ、20 mgの目的化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.41-7.36 (1H, m), 7.15 (1H, t), 6.09 (1H, s); 6.05-5.62 (2H, m), 4.83 (2H, s), 4.58 (1H, bs), 3.07-2.92 (2H, m), 2.73 (1H, d); 2.53 (1H, t), 2.38-2.25 (1H, m), 2.15 (1H, m); 2.07-1.91 (4H, m), 1.91-1.77 (1H, m), 1.75-1.62 (2H, m), 1.52-1.40 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.31-1.24 (1H, m), 1.21-1.12 (1H, m), 1.12-1.02 (3H, m), 1.00 (3H, s), 0.97-0.86 (3H, m)

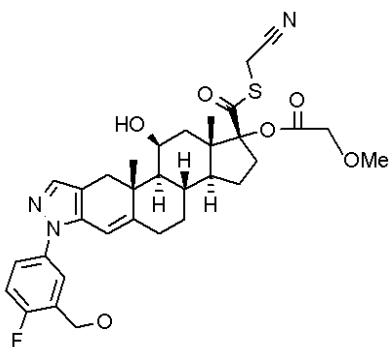
30

APCI-MS m/z: 613 [MH⁺]

【0445】

実施例 140

【化307】



40

メトキシ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1-[(1-シアノメチル)チオ]カルボニル}-7-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]

50

インダゾール-1-イル

10 mLのバイアルにて、中間体107(0.27 g、0.23 mmol)をジオキサン(1 mL)に溶かし、橙色の溶液を得た。N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.153 mL、0.92 mmol)および2-ブロモアセトニトリル(0.069 g、0.58 mmol)を加え、この混合物を室温で10分間静置した。得られた溶液を真空濃縮し、残渣を分取HPLCカラム(CH₃CN/水)にて精製した。生成物を含有する画分を凍結乾燥させ、24 mgの目的化合物を白色固体として得た。

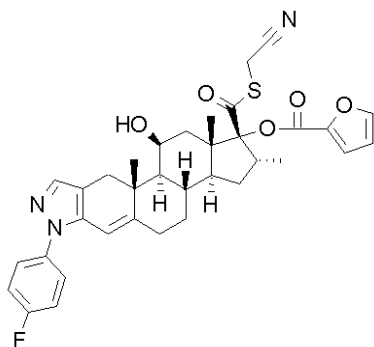
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.41-7.35 (1H, m), 7.15 (1H, t), 6.08 (1H, m), 4.83 (2H, d), 4.57 (1H, bs), 4.07 (2H, s), 3.89 (1H, d), 3.58 (1H, d), 3.47 (3H, s), 3.06-2.96 (2H, m), 2.71 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.30 (1H, d), 2.12-1.79 (6H, m), 1.69-1.58 (1H, m), 1.53-1.42 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.26 (1H, dd), 1.18-1.06 (2H, m), 1.02 (3H, s)

APCI-MS m/z: 624 [MH⁺]

【0446】

実施例141

【化308】



フラン-2-カルボン酸(1R,2R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-([(シアノメチル)チオ]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-2,10a,12a-トリメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]イン
ダゾール-1-イル

この化合物は、中間体108およびブロモアセトニトリルから実施例1の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.17 (1H, t), 6.55 (1H, m), 6.10 (1H, s); 4.60 (1H, bs), 3.74 (2H, m), 3.46-3.36 (1H, m), 3.05 (1H, d), 2.77 (1H, d); 2.53 (1H, t), 2.30 (1H, d), 2.20 (1H, m); 2.09-1.80 (6H, m), 1.50-1.40 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.31 (1H, m), 1.21-1.11 (5H, m), 1.07 (3H, d)

APCI-MS m/z: 630 [MH⁺]

【0447】

実施例142

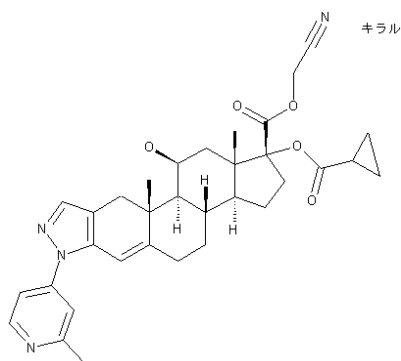
10

20

30

40

【化 3 0 9】



10

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - [(シクロプロピルカルボニル)オキシ] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 7 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボン酸シアノメチル

この化合物は、中間体 1 3 2 および 2 - ブロモアセトニトリルから実施例 9 に記載されている手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.96 (d, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 1.90 (m 3H), 1.82 - 1.57 (m, 6H), 1.48 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 0.92 (m, 5H), 0.83 (m, 2H)

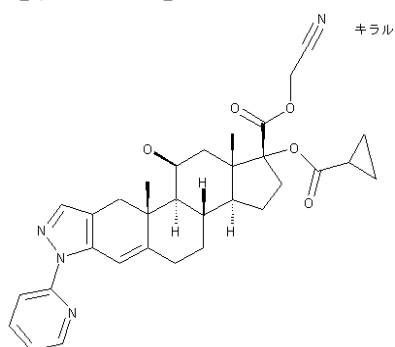
20

APCI-MS m/z: 571 [MH⁺]

【 0 4 4 8 】

実施例 1 4 3

【化 3 1 0】



30

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - [(シクロプロピルカルボニル)オキシ] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 7 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボン酸シアノメチル

40

この化合物は、中間体 1 3 4 および 2 - ブロモアセトニトリルから実施例 9 に記載されている手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (d, 1H), 8.59 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.96 (d, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 1.82 - 1.57 (m, 6H), 1.48 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 0.92 (m, 5H), 0.83 (m, 2H)

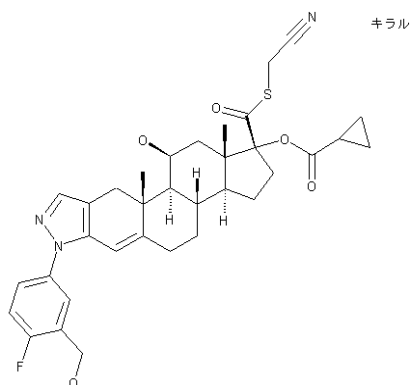
APCI-MS m/z: 557 [MH⁺]

【 0 4 4 9 】

50

実施例 1 4 4

【化 3 1 1】



10

シクロプロパンカルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－
1－{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}－7－[4－フルオロ－3－(ヒドロキシ
メチル)フェニル]－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b,
4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6
]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル

この化合物は、中間体 3 4 から、中間体 3 6 および中間体 3 7 の手順を用い、シクロプロ
パンカルボニルクロリドおよび実施例 8 0 を用いて製造した。最終化合物の精製は、Kr
omasil(登録商標)フェニル H P L C カラム(C H₃ C N/水)を用いて行った。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.38 (1H, m), 7.15 (1H, t),

6.09 (1H, s); 4.82 (2H, s), 4.58 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.58 (1H, d), 3.02 (1H, d), 2.96 (1H, m); 2.73 (1H, d), 2.52 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.18-1.91 (5H, m), 1.84 (1H, m), 1.72-1.55 (3H, m), 1.48 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.28 (1H, m), 1.19-1.02 (5H, m), 1.01 (3H, s), 0.95 (2H, m)

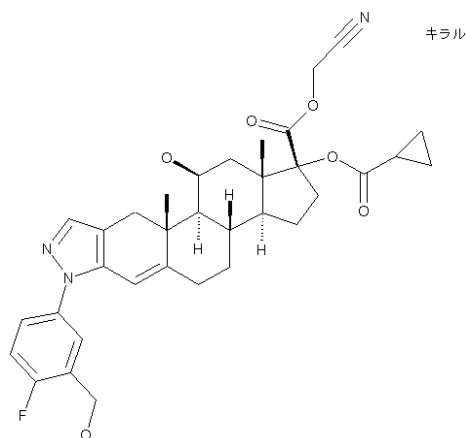
APCI-MS m/z: 620 [MH⁺]

【0 4 5 0】

実施例 1 4 5

【化 3 1 2】

30



40

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－1－[(シクロプロピルカル
ボニル)オキシ]－7－[4－フルオロ－3－(ヒドロキシメチル)フェニル]－1 1－ヒドロ
キシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1
1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール
－1－カルボン酸シアノメチル

この化合物は、実施例 1 4 4 の形成の際の副生成物として単離された。最終化合物の精
製は、Kromasil(登録商標)フェニル H P L C カラム(C H₃ C N/水)を用いて行った。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.38 (1H, m), 7.15 (1H, t)

50

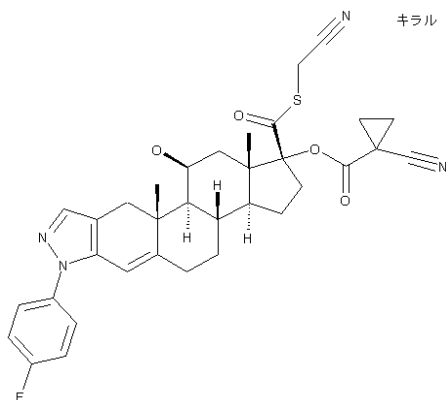
), 6.09 (1H, s); 4.83 (3H, m), 4.70 (1H, d), 3.02 (1H, d), 2.96 (1H, m); 2.73 (1H, d), 2.52 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.18-1.91 (5H, m), 1.84 (1H, m), 1.72-1.55 (3H, m), 1.48 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.28 (1H, m), 1.19-1.02 (5H, m), 1.01 (3H, s), 0.95 (2H, m)

APCI-MS m/z: 604 [MH⁺]

【0451】

実施例 146

【化313】



10

1-シアノシクロプロパンカルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-([(シアノメチル)スルファニル]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体111およびプロモアセトニトリルから実施例1の手順に従って製造した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.62 (b, 1H), 4.39 (b, 1H), 4.1 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.75 (m, 1H),

2.58 (d, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.05-1.73 (m, 7H), 1.63 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.04 (m, 1H), 0.89 (s, 3H)

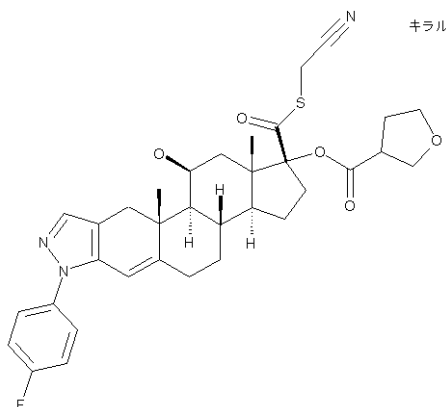
30

APCI-MS m/z: 615 [MH⁺]

【0452】

実施例 147

【化314】



40

テトラヒドロフラン-3-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-([(シアノメチル)スルファニル]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2

50

— f] インダゾール— 1 —イル

この化合物は、中間体 1 1 2 およびプロモアセトニトリルから実施例 1 の手順に従って製造した。

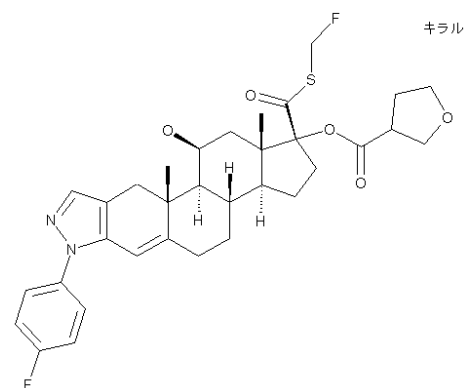
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.36 (b, 1H), 4.1 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.85 (m 2H), 3.73 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.05-1.73 (m, 7H), 1.75 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 0.89 (s, 3H)

APCI-MS m/z : 620 [MH^+]

【 0 4 5 3 】

実施例 1 4 8

【化 3 1 5】



テトラヒドロフラン— 3 —カルボン酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) — 1 — { [(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル} — 7 — (4 — フルオロフェニル) — 1 1 — ヒドロキシ — 1 0 a, 1 2 a — ジメチル — 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a — テトラデカヒドロシクロペンタ [5, 6] ナフト [1, 2 — f] インダゾール — 1 — イル

この化合物は、中間体 1 1 2 およびプロモフルオロメタンから実施例 1 の手順に従って製造した。

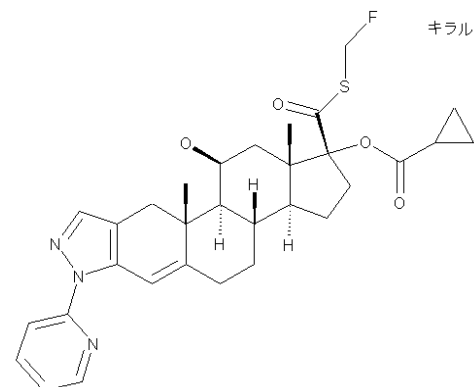
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.98-5.82 (d, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.36 (b, 1H), 3.85 (m 2H), 3.73 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.05-1.73 (m, 7H), 1.75 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 0.89 (s, 3H)

APCI-MS m/z : 613 [MH^+]

【 0 4 5 4 】

実施例 1 4 9

【化 3 1 6】



シクロプロパンカルボン酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) —

1-[(1-(フルオロメチル)スルファニル)カルボニル]-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-7-ピリジン-2-イル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 114 およびプロモフルオロメタンから実施例 1 の手順に従って製造した。

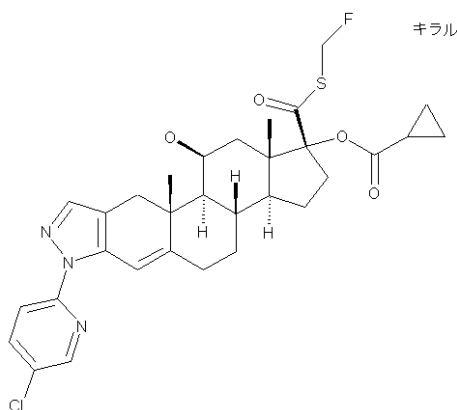
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (dd, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.96-5.82 (d, 2H), 4.53 (b, 1H), 4.36 (s, 1H), 2.94 (d, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.95-1.68 (m, 8H), 1.61 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.27-1.13 (m, 5H), 1.08 (m, 1H), 0.98-0.81 (s, 7H)

APCI-MS m/z: 566 [MH⁺]

【0455】

実施例 150

【化 317】



シクロプロパンカルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(5-クロロピリジン-2-イル)-1-[(1-(フルオロメチル)スルファニル)カルボニル]-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 118 およびプロモフルオロメタンから実施例 1 の手順に従って製造した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.96-5.82 (d, 2H), 2.94 (d, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.95-1.68 (m, 8H), 1.61 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.27-1.13 (m, 5H), 1.08 (m, 1H), 0.98-0.81 (s, 7H)

APCI-MS m/z: 600 [MH⁺]

【0456】

実施例 151

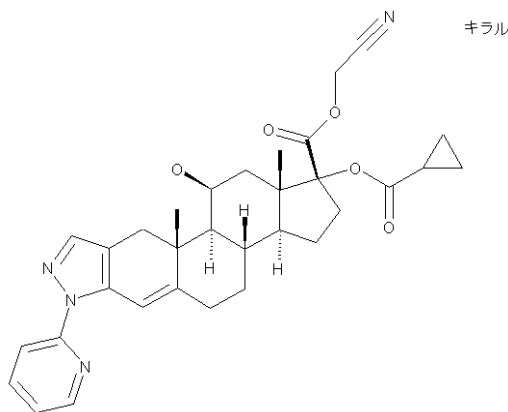
10

20

30

40

【化 3 1 8】



10

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - [(シクロプロピルカルボニル)オキシ] - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 7 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボン酸シアノメチル

この化合物は、中間体 117 およびプロモアセトニトリルから実施例 9 の手順に従って製造した。

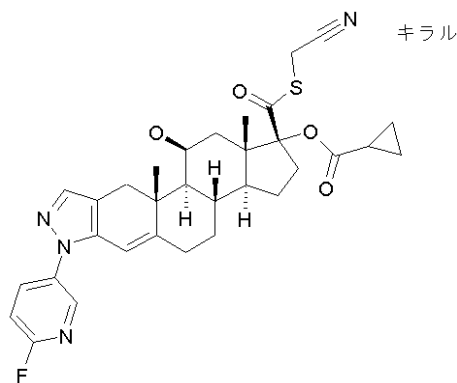
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.53 (b, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.94 (d, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.95-1.68 (m, 8H), 1.61 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.27-1.13 (m, 5H), 1.08 (m, 1H), 0.98-0.81 (s, 7H)

APCI-MS m/z: 557 [MH⁺]

【0457】

実施例 152

【化 3 1 9】



30

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - {[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル} - 7 - (6-フルオロピリジン - 3 - イル) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - イル

40

この化合物は、中間体 119 およびクロロ(チオシアナト)メタンから実施例 82 に記載されている手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, 1H), 8.00 (ddd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.04 (d, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.73 (d, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.31 (d, 1H), 2.13 (dd, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 4H), 1.84 (m, 1H), 1.73 - 1.40 (m, 7H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (dd, 1H), 1.21 - 0.91 (m, 8H)

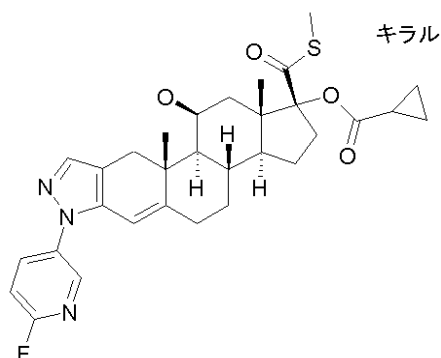
50

APCI-MS m/z: 591 [MH⁺]

【0458】

実施例 153

【化320】



10

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–
7–(6–フルオロピリジン–3–イル)–11–ヒドロキシ–10a, 12a–ジメチル–
1–[(メチルスルファニル)カルボニル]–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a,
10b, 11, 12, 12a–テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2–f]イ
ンダゾール–1–イル

20

この化合物は、中間体 119 およびヨードメタンから実施例 82 に記載されている手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, 1H), 8.00 (dddd, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 3.04 (d, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.74 (d, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (dd, 1H), 2.08 – 1.91 (m, 4H), 1.82 (m, 1H), 1.71 – 1.38 (m, 8H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (dd, 2H), 1.20 – 0.99 (m, 4H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (m, 2H)

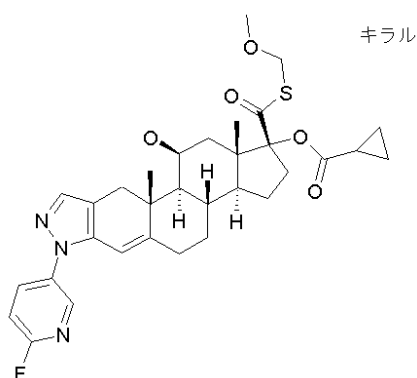
APCI-MS m/z: 566 [MH⁺]

【0459】

実施例 154

【化321】

30



40

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)–
7–(6–フルオロピリジン–3–イル)–11–ヒドロキシ–1–{[(メトキシメチル)ス
ルファニル]カルボニル}–10a, 12a–ジメチル–1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 1
0, 10a, 10b, 11, 12, 12a–テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1,
2–f]インダゾール–1–イル

この化合物は、中間体 119 およびプロモ(メトキシ)メタンから実施例 82 に記載されている手順に従って製造した。

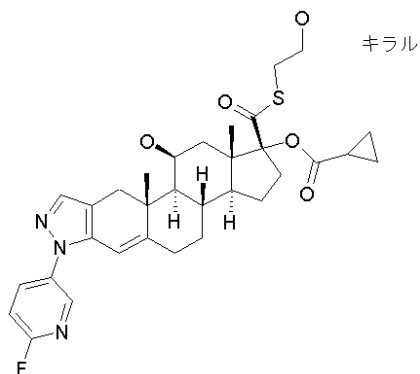
APCI-MS m/z: 596 [MH⁺]

【0460】

実施例 155

50

【化 3 2 2】



10

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－
7－(6－フルオロピリジン－3－イル)－11－ヒドロキシ－1－{[(2－ヒドロキシエ
チル)スルファニル]カルボニル}－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5
, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフ
ト[1, 2－f]インダゾール－1－イル

この化合物は、中間体 119 および 2－ブロモエタノールから実施例 82 に記載されて
いる手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, 1H), 8.00 (ddd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.08 (dd,
1H), 6.08 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 3.75 (dd, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.11 - 2.93 (m, 3
H), 2.74 (d, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.31 (d, 1H), 2.14 (dd, 2H), 2.10 - 1.63 (m, 12H
) , 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (dd, 1H), 1.19 - 0.99 (m, 2H), 0.98 (
s, 3H), 0.96 - 0.86 (m, 2H)

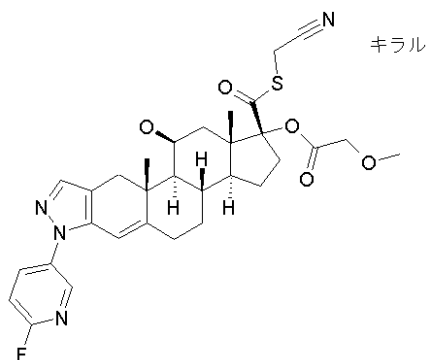
20

APCI-MS m/z: 596 [MH⁺]

【0 4 6 1】

実施例 156

【化 3 2 3】



30

メトキシ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)－1－{[(シア
ノメチル)スルファニル]カルボニル}－7－(6－フルオロピリジン－3－イル)－11－
ヒドロキシ－10a, 12a－ジメチル－1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 1
0b, 11, 12, 12a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]イン
ダゾール－1－イル

40

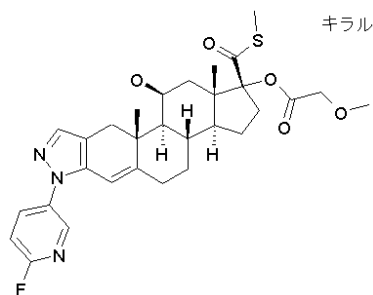
この化合物は、中間体 120 および 2－ブロモアセトニトリルから実施例 82 に記載さ
れている手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.08 (dd, 1
H), 6.07 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.79 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.46 (
s, 3H), 3.01 (m, 2H), 2.71 (d, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.30 (d, 1H), 2.11 - 1.78 (m,
6H), 1.68 - 1.39 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (dd, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.02 (s, 3H
)

APCI-MS m/z: 595 [MH⁺]

50

【 0 4 6 2 】
 実施例 1 5 7
 【 化 3 2 4 】



10

メトキシ酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－7－(6－フルオロピリジン－3－イル)－1 1－ヒドロキシ－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1－[(メチルスルファニル)カルボニル]－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル

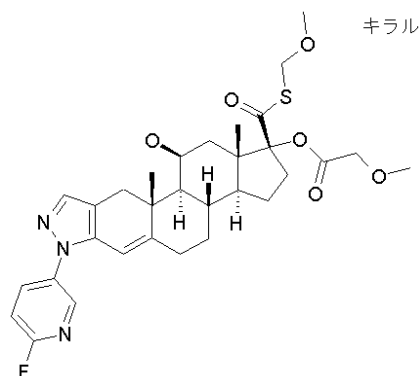
この化合物は、中間体 1 2 0 およびヨードメタンから実施例 8 2 に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.72 (d, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 5H), 1.86 - 1.57 (m, 4H), 1.52 - 1.40 (m, 1H), 1.33 (s, 1H), 1.27 (dd, 1H), 1.11 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (m, 1H)

20

APCI-MS m/z : 570 [MH^+]

【 0 4 6 3 】
 実施例 1 5 8
 【 化 3 2 5 】



30

メトキシ酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)－7－(6－フルオロピリジン－3－イル)－1 1－ヒドロキシ－1－{[(メトキシメチル)スルファニル]カルボニル}－1 0 a, 1 2 a－ジメチル－1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a－テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2－f]インダゾール－1－イル

40

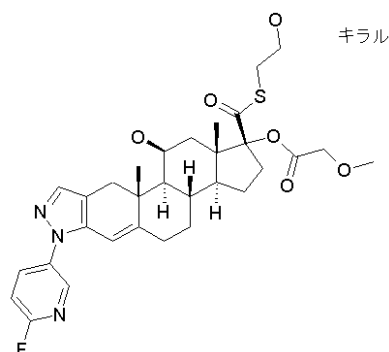
この化合物は、中間体 1 2 0 およびブromo(メトキシ)メタンから実施例 8 2 に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, 1H), 7.99 (ddd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15 - 1.93 (m, 5H), 1.82 (m, 1H), 1.72 - 1.39 (m, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.18 - 1.06 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (m, 1H)

APCI-MS m/z : 600 [MH^+]

50

【 0 4 6 4 】
 実施例 1 5 9
 【 化 3 2 6 】



10

メトキシ酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 7 - (6 - フ
 ルオロピリジン - 3 - イル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 - {[(2 - ヒドロキシエチル) スル
 ファニル] カルボニル} - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1
 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 -
 f]インダゾール - 1 - イル

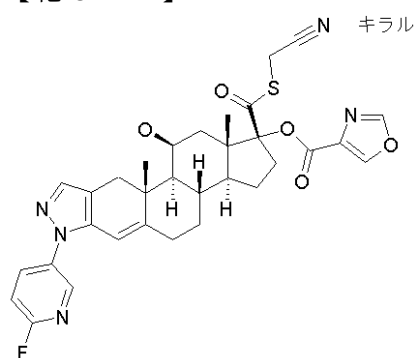
この化合物は、中間体 1 2 0 および 2 - ブロモエタノールから実施例 8 2 に記載されて
 いる手順に従って製造した。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, 1H), 7.99 (ddd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.07 (dd,
 1H), 6.07 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.06 (dd, 2H), 3.75 (dt, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.
 20 - 2.97 (m, 5H), 2.71 (d, 1H), 2.52 (td, 1H), 2.30 (d, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 6H),
 1.81 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.51 - 1.36 (m, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (dd, 1H),
 1.09 (m, 1H), 0.98 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 600 [MH⁺]

【 0 4 6 5 】
 実施例 1 6 0
 【 化 3 2 7 】



30

1, 3 - オキサゾール - 4 - カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S,
 1 2 a S) - 1 - {[(シアノメチル) スルファニル] カルボニル} - 7 - (6 - フルオロピリジ
 ン - 3 - イル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4,
 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナ
 フト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル

40

この化合物は、中間体 1 2 1 および 2 - ブロモアセトニトリルから実施例 8 2 に記載さ
 れている手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.99 (ddd, 1H), 7.96 (d,
 1H), 7.50 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.57
 (d, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.04 (d, 1H), 2.76 (d, 1H), 2.53 (dt, 1H), 2.34 - 1.70 (m,
 10H), 1.59 - 1.45 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.07 (s,

50

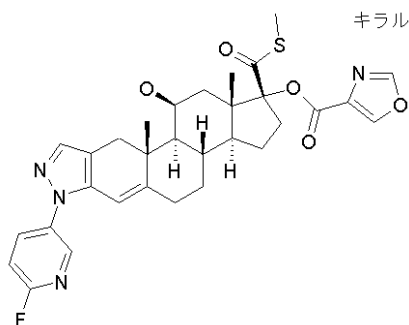
3H)

APCI-MS m/z: 618 [MH⁺]

【0466】

実施例 161

【化328】



10

1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)カルボニル]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体121およびヨードメタンから実施例82に記載されている手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.99 (ddd, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.11 (ddd, 1H), 3.04 (d, 1H), 2.77 (d, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (dd, 2H), 2.21 - 1.94 (m, 4H), 1.90 - 1.42 (m, 6H), 1.37 (d, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.13 (m, 2H), 1.02 (s, 3H)

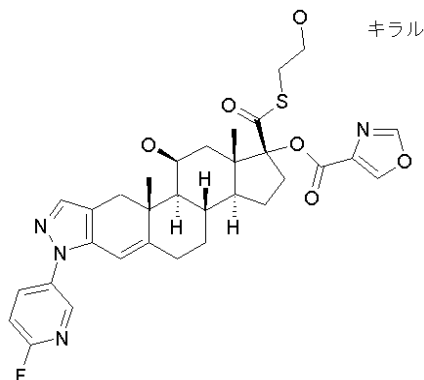
APCI-MS m/z: 593 [MH⁺]

【0467】

実施例 162

【化329】

30



40

1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体121および2-ブロモエタノール実施例82からに記載されている手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.00 (ddd, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.06 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.75 (t, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 3H), 3.04 (d, 1H), 2.76 (d, 1H), 2.54 (td, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.17 -

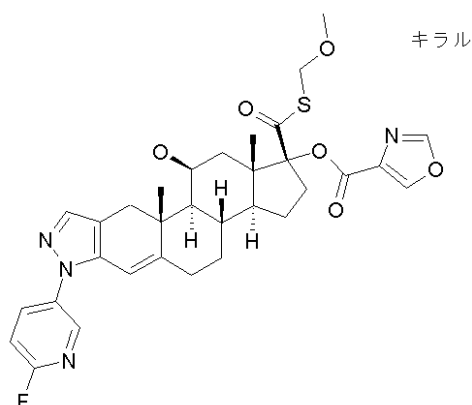
50

1.69 (m, 10H), 1.55 - 1.35 (m, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.03 (s, 3H)
APCI-MS m/z: 623 [MH⁺]

【0468】

実施例 163

【化330】



10

1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-[(メトキシメチル)スルファニル]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体121およびプロモ(メトキシ)メタンから実施例82に記載されている手順に従って製造した。

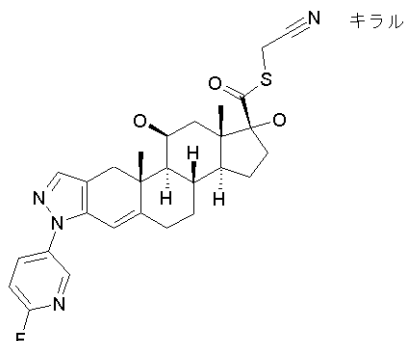
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 7.99 (ddd, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.04 (d, 1H), 2.77 (d, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.21 - 1.36 (m, 13H), 1.34 (s, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (m, 1H)

APCI-MS m/z: 623 [MH⁺]

【0469】

実施例 164

【化331】



40

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1,11-ジヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-カルボチオ酸S-(シアノメチル)

この化合物は、中間体42および2-プロモアセトニトリルから実施例82に記載されている手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.06 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 3.60 (dd, 2H), 3.02 (d, 1H), 2.78 (dd, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.10 - 1.40 (m, 14H), 1.32 (s, 3H), 1.24 (

50

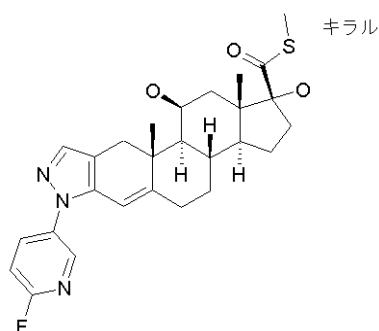
dd, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.03 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 523 [MH⁺]

【0470】

実施例 165

【化332】



10

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (6-フルオロピリジン-3-イル) - 1, 11 - ジヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - カルボチオ酸 S - メチル

この化合物は、中間体 42 およびヨードメタンから実施例 82 に記載されている手順に従って製造した。

20

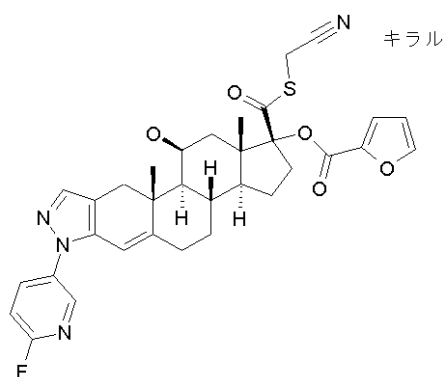
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.06 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 3.02 (d, 1H), 2.78 (ddd, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.07 - 1.40 (m, 13H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (dd, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.01 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 498 [MH⁺]

【0471】

実施例 166

【化333】



30

フラン - 2 - カルボン酸 (1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - {[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル} - 7 - (6-フルオロピリジン-3-イル) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - イル

40

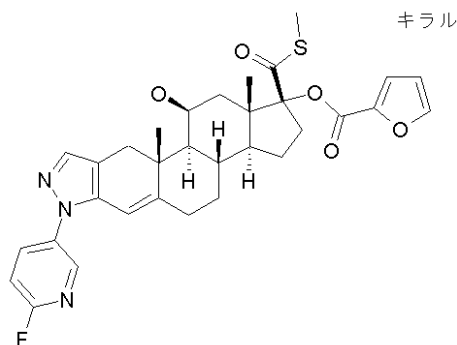
この化合物は、中間体 122 および 2-ブロモアセトニトリルから実施例 82 に記載されている手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, 1H), 8.01 (ddd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.07 (d, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.34 - 1.42 (m, 12H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 1.07 (s, sH)

APCI-MS m/z: 617 [MH⁺]

50

【 0 4 7 2 】
 実施例 1 6 7
 【 化 3 3 4 】



10

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)カルボニル]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

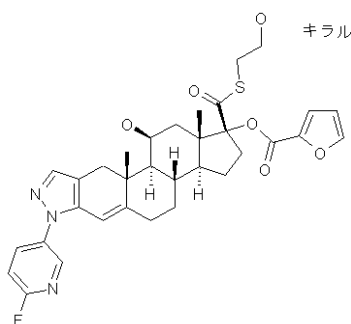
この化合物は、中間体 1 2 2 およびヨードメタンから実施例 8 2 に記載されている手順に従って製造した。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, 1H), 8.00 (ddd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.79 (d, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (dd, 1H), 2.21 - 1.94 (m, 4H), 1.88 - 1.70 (m, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.21 - 1.06 (m, 23H), 1.02 (s, 3H)

APCI-MS m/z : 592 [MH^+]

【 0 4 7 3 】
 実施例 1 6 8
 【 化 3 3 5 】



30

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

40

この化合物は、中間体 1 2 2 および 2-ブロモエタノールから実施例 8 2 に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.77 (t, 2H), 3.24 - 3.02 (m, 5H), 2.79 (d, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.16 - 1.94 (m, 6H), 1.88 - 1.70 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (m, 1H)

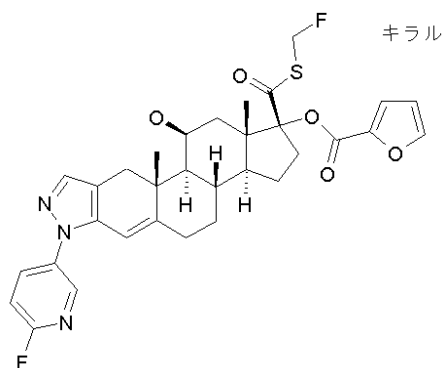
50

APCI-MS m/z: 622 [MH⁺]

【0474】

実施例 169

【化336】



10

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 -{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イ
 ル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10
 ,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2
 -f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体122およびプロモフルオロメタンから実施例82に記載されて
 いる手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, 1H), 8.01 (ddd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.51 (s,
 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.99 (dd, 1H),
 5.68 (dd, 1H), 4.63 (d, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.54 (m,
 1H), 2.29 (m, 2H), 2.18 - 1.95 (m, 4H), 1.90 - 1.72 (m, 2H), 1.58 - 1.42 (m, 1H)
 , 1.35 (s, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (m, 1H)

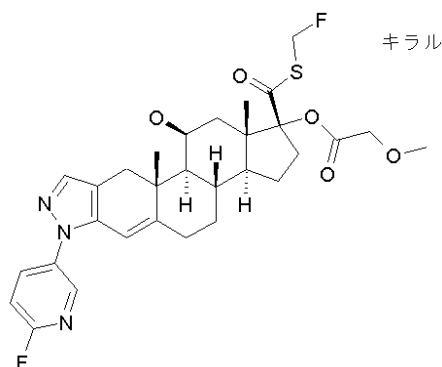
APCI-MS m/z: 610 [MH⁺]

【0475】

実施例 170

【化337】

30



40

メトキシ酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 -{[(フル
 オロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11
 -ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,
 10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]イ
 ンダゾール-1-イル

この化合物は、中間体120およびプロモフルオロメタンから実施例82に記載されて
 いる手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, 1H), 8.00 (ddd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.08 (dd,
 1H), 6.08 (d, 1H), 5.96 (dd, 1H), 5.72 (dd, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.
 46 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.31 (d, 1H)

50

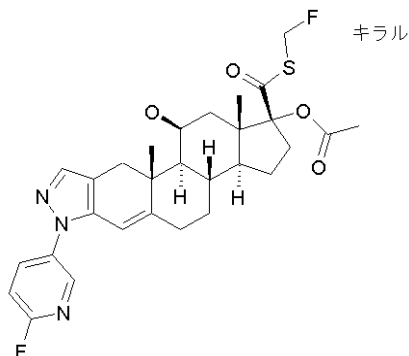
, 2.15 - 1.93 (m, 6H), 1.88 - 1.40 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (dd, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (m, 1H)

APCI-MS m/z: 588 [MH⁺]

【0476】

実施例 171

【化338】



10

酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - {[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル} - 7 - (6-フルオロピリジン-3-イル) - 11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体123およびブロモフルオロメタンから実施例82に記載されている手順に従って製造した。

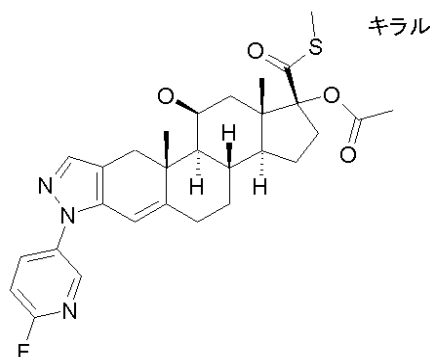
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, 1H), 8.00 (ddd, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.95 (dd, 1H), 5.72 (dd, 1H), 4.56 (d, 1H), 3.03 (d, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.73 (d, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09 - 1.94 (m, 5H), 1.82 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (dd, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (m, 1H)

APCI-MS m/z: 558 [MH⁺]

【0477】

実施例 172

【化339】



40

酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - (6-フルオロピリジン-3-イル) - 11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1 - [(メチルスルファニル)カルボニル] - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体123およびヨードメタンから実施例82に記載されている手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, 1H), 8.00 (ddd, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 3.03 (d, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.73 (d, 1H), 2.52

50

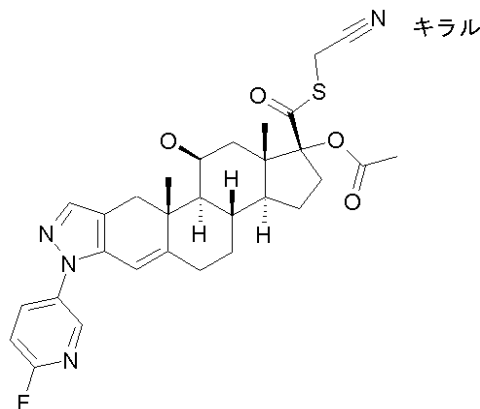
(m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.07 - 1.93 (m, 4H), 1.81 - 1.64 (m, 3H), 1.51 - 1.36 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (dd, 1H), 1.12 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.92 (m, 1H)

APCI-MS m/z: 540 [MH⁺]

【0478】

実施例 173

【化340】



10

酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - {[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル} - 7 - (6-フルオロピリジン-3-イル) - 11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体123および2-ブロモアセトニトリルから実施例82に記載されている手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, 1H), 8.00 (ddd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.31 (d, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07 - 1.93 (m, 4H), 1.82 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.53 - 1.40 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (dd, 1H), 1.19 - 1.06 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (m, 1H)

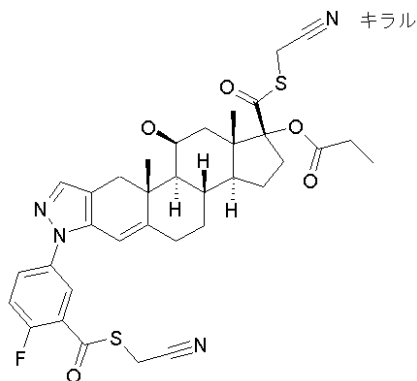
30

APCI-MS m/z: 565 [MH⁺]

【0479】

実施例 174

【化341】



40

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - {[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル} - 7 - (3 - {[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル} - 4-フルオロフェニル) - 11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体129および2-ブロモアセトニトリルから実施例82に記載さ

50

れている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (dd, 1H), 7.80 (ddd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.79 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.73 (d, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.28 (m, 3H), 2.15 - 1.93 (m, 5H), 1.83 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.54 - 1.39 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (dd, 1H), 1.21 - 1.05 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (m, 1H)

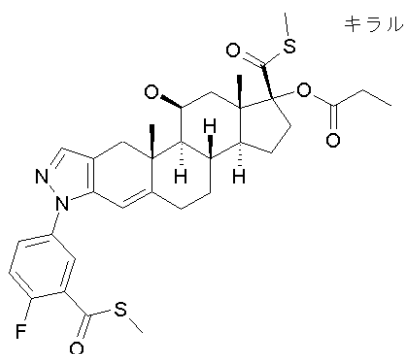
APCI-MS m/z : 677 [MH^+]

【0480】

実施例 175

【化342】

10



20

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 7 - {4-フルオロ - 3 - [(メチルスルファニル)カルボニル]フェニル} - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1 - [(メチルスルファニル)カルボニル] - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール - 1 - イル

この化合物は、中間体129およびヨードメタンから実施例82に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (dd, 1H), 7.70 (ddd, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.73 (d, 1H), 2.50 (d, 5H), 2.52 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 6H), 2.13 (dd, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (dd, 1H), 1.16 (t, 3H), 1.15 - 1.06 (m, 1H), 0.95 (s, 3H)

30

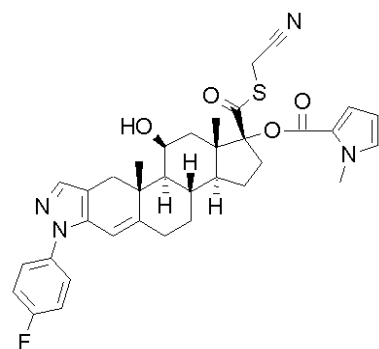
APCI-MS m/z : 627 [MH^+]

【0481】

実施例 176

【化343】

40



1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS) - 1 - {[(シアノメチル)チオ]カルボニル} - 7 - (4-フルオロフェニル) - 11 - ヒドロキシ - 10a, 12a - ジメチル - 1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2

50

2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 130 およびプロモアセトニトリルから実施例 1 に記載されている手順に従って製造した。

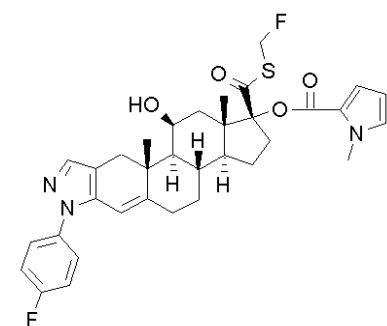
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.43 (3H, m), 7.17 (2H, t), 6.97 (1H, m), 6.86 (1H, s), 6.16 (1H, m), 6.09 (1H, s), 4.64 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.79 (1H, d, AB), 3.59 (1H, d, AB), 3.11-2.99 (2H, m), 2.77 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.35-2.19 (2H, d), 2.19-2.02 (3H, m), 2.02-1.91 (1H, m), 1.89-1.70 (2H, m), 1.56-1.43 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.31 (1H, m), 1.21 (1H, m), 1.17-1.07 (1H, m), 1.05 (3H, s)

APCI-MS m/z : 629 [MH^+]

【0482】

実施例 177

【化344】



1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 130 およびプロモフルオロメタンから実施例 1 に記載されている手順に従って製造した。

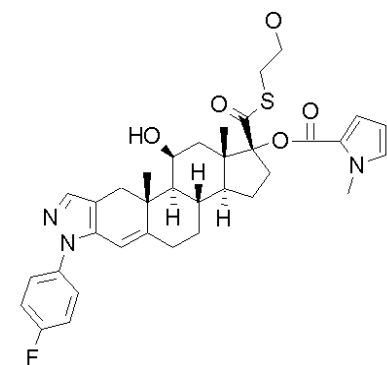
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.43 (3H, m), 7.17 (2H, t), 6.98 (1H, m), 6.85 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.09 (1H, m), 6.07-5.63 (2H, m), 4.63 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.11-3.01 (2H, m), 2.77 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.35-2.22 (2H, d), 2.16-2.01 (3H, m), 2.01-1.93 (1H, m), 1.88-1.73 (2H, m), 1.53-1.44 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.31 (1H, m), 1.19-1.01 (2H, m), 1.05 (3H, s)

APCI-MS m/z : 622 [MH^+]

【0483】

実施例 178

【化345】



1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-1-[(2-ヒドロキシエチル)チオ]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5

10

20

30

40

50

, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 130 および 2-ブロモエタノールから実施例 1 に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.43 (3H, m), 7.17 (2H, t), 6.98 (1H, m), 6.85 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.09 (1H, m), 4.63 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.84-3.71 (2H, m), 3.29-3.20 (1H, m), 3.11-3.01 (3H, m), 2.77 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.35-2.22 (2H, d), 2.15-1.92 (5H, m), 1.88-1.73 (2H, m), 1.53-1.42 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.31 (1H, m), 1.19 (1H, m), 1.15-1.05 (1H, m), 1.03 (3H, s)

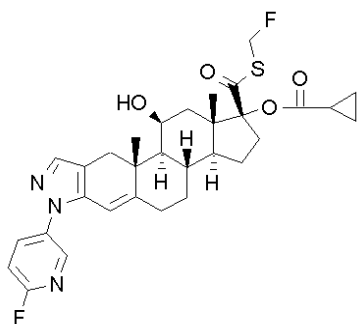
APCI-MS m/z : 634 [MH^+]

10

【0484】

実施例 179

【化346】



20

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1,1-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 119 および プロモフルオロメタンから実施例 82 の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (1H, s), 8.00 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.08 (1H, d), 6.08 (1H, bs); 6.05-5.62 (2H, m), 4.58 (1H, bs), 3.04 (1H, d), 2.98 (1H, m), 2.73 (1H, d), 2.54 (1H, t), 2.31 (1H, d), 2.16 (1H, m), 2.09-1.91 (5H, m), 1.89-1.79 (1H, m), 1.74-1.63 (2H, m), 1.53-1.41 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.31-1.25 (1H, m), 1.21-1.10 (1H, m), 1.11-1.02 (2H, m), 1.00 (3H, s), 0.96-0.90 (2H, m)

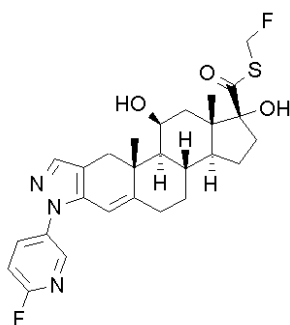
APCI-MS m/z : 584 [MH^+]

30

【0485】

実施例 180

【化347】



40

(1R, 3aS, 3bS, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1,11-ジヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5

50

, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-カルボチオ酸 S-(フルオロメチル)

この化合物は、中間体 4 2 およびプロモフルオロメタンから実施例 8 2 の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (1H, s), 7.99 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.07 (1H, d), 6.07 (1H, bs); 5.93-5.68 (2H, m), 4.54 (1H, bs), 3.02 (1H, d), 2.87-2.77 (1H, m), 2.69 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.30 (1H, d), 2.11 (1H, s), 2.09-1.93 (3H, m), 1.93-1.86 (1H, m), 1.86-1.72 (2H, m), 1.64-1.46 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.25 (1H, dd), 1.20-1.10 (1H, m), 1.05-1.00 (4H, m)

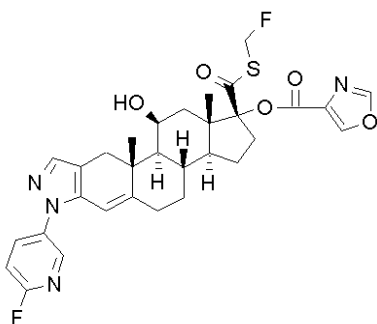
APCI-MS m/z: 516 [MH⁺]

【0 4 8 6】

10

実施例 1 8 1

【化 3 4 8】



20

1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-1-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1 1-ヒドロキシ-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 1 2 1 およびプロモフルオロメタンから実施例 8 2 の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.00 (1H, m), 7.96 (1H, d), 7.50 (1H, s), 7.08 (1H, dd), 6.08 (1H, bs); 6.05-5.62 (2H, m), 4.63 (1H, bs), 3.17-2.99 (2H, m), 2.77 (1H, d), 2.54 (1H, t), 2.35-2.24 (2H, m), 2.22-2.04 (3H, m), 2.04-1.93 (1H, m), 1.93-1.84 (1H, m), 1.84-1.72 (1H, m), 1.57-1.47 (1H, m), 1.37 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.22-1.10 (2H, m), 1.07 (3H, s)

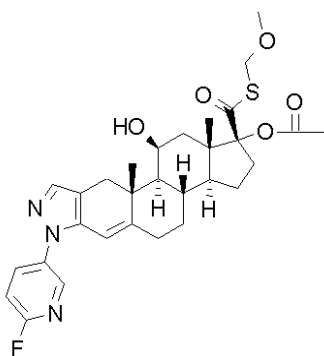
30

APCI-MS m/z: 611 [MH⁺]

【0 4 8 7】

実施例 1 8 2

【化 3 4 9】



40

酢酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1 1-ヒドロキシ-1-{[(メトキシメチル)チオ]カルボニル}-1 0 a, 1 2 a-ジメチル-1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2,

50

12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体123およびブロモメチルメチルエーテルから実施例82の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (1H, s), 7.99 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.07 (1H, d), 6.08 (1H, bs); 5.12 (2H, s), 4.56 (1H, bs), 3.33 (3H, s), 3.07-2.95 (2H, m), 2.74 (1H, d), 2.53 (1H, t), 2.31 (1H, d), 2.19-2.08 (4H, m), 2.06-1.93 (4H, m), 1.88-1.75 (1H, m), 1.72-1.61 (1H, m), 1.52-1.40 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.29 (1H, d), 1.20-1.05 (2H, m), 0.98 (3H, s)

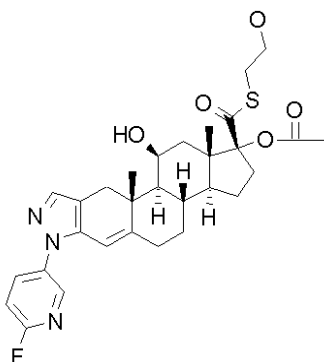
APCI-MS m/z: 570 [MH⁺]

10

【0488】

実施例183

【化350】



20

酢酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-([(2-ヒドロキシエチル)チオ]カルボニル)-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体123および2-ブロモエタノールから実施例82の手順に従って製造した。

30

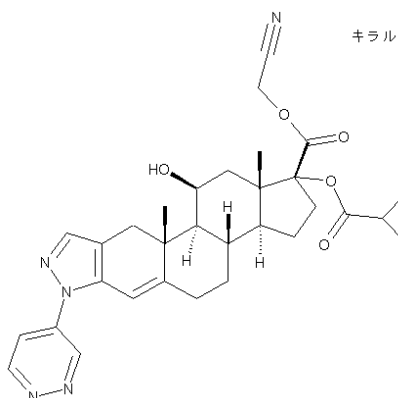
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (1H, s), 7.99 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.07 (1H, d), 6.08 (1H, bs); 4.57 (1H, bs), 3.78 (2H, m), 3.26-3.14 (1H, m), 3.13-2.94 (3H, m), 2.73 (1H, d), 2.52 (1H, t), 2.31 (1H, d), 2.17-2.07 (4H, m), 2.07-1.92 (4H, m), 1.91-1.85 (1H, m), 1.85-1.76 (1H, m), 1.72-1.61 (1H, m), 1.51-1.40 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.29 (1H, d), 1.20-1.06 (2H, m), 0.97 (3H, s)

APCI-MS m/z: 570 [MH⁺]

【0489】

実施例184

【化351】



40

50

(1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - [(シクロプロピルカルボニル)オキシ] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 7 - ピリダジン - 4 - イル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - カルボン酸シアノメチル

この化合物は、中間体 1 3 6 および 2 - ブロモアセトニトリルから実施例 9 に記載されている手順に従って製造した。

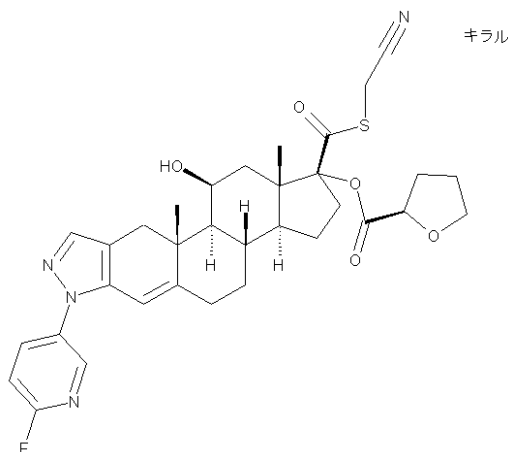
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (d, 1H), 9.27 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.96 (d, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 1.82 - 1.57 (m, 6H), 1.48 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 0.92 (m, 5H), 0.83 (m, 2H)

APCI-MS m/z: 558 [MH⁺]

【0 4 9 0】

実施例 1 8 5

【化 3 5 2】



(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (1 R, 3 a S, 3 b S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - {[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル} - 7 - (6 - フルオリピリジン - 3 - イル) - 1 1 - ヒドロキシ - 1 0 a, 1 2 a - ジメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル

この化合物は、中間体 1 3 7 および 2 - ブロモアセトニトリルから実施例 1 に記載されている手順に従って製造した。

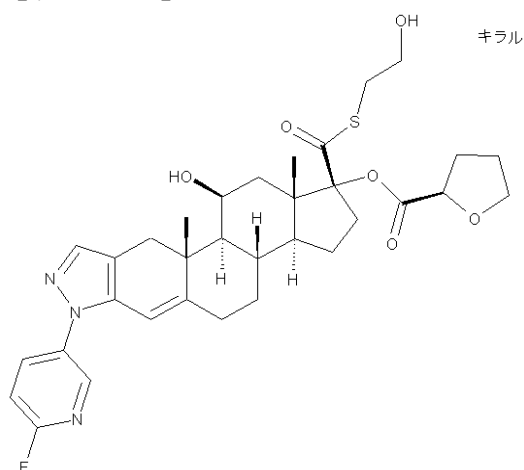
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.59 (b, 1H), 4.49 (dd, 1H), 4.36 (b, 1H), 3.80 (m, 2H), 2.95 (d, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.69 (m, 9H), 1.60 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.89 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 621 [MH⁺]

【0 4 9 1】

実施例 1 8 6

【化 3 5 3】



10

(2R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-1-[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル}-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体 137 および 2-ブロモエタノールから実施例 1 に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.50 (b, 3H), 4.75 (b, 1H), 3.80 (m, 2H), 2.95 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 1.98 - 1.78 (m, 8H), 1.72 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.8s (s, 3H).

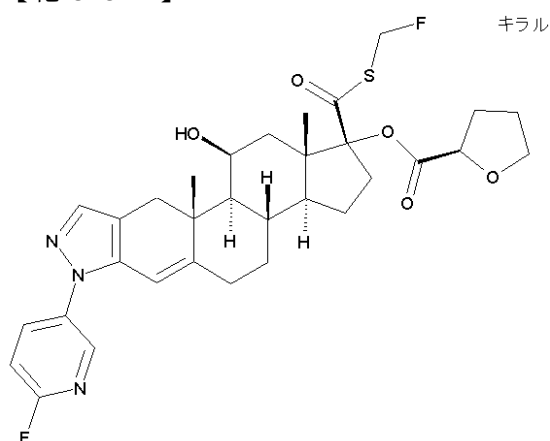
APCI-MS m/z : 626 [MH^+]

【0492】

実施例 187

【化 3 5 4】

30



40

(2R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 137 およびプロモフルオロメタンから実施例 1 に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.50 (b, 3H), 4.75 (b, 1H), 3.80 (m, 2H), 2.95 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 1.98 - 1.78 (m, 8H), 1.72 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.8s (s, 3H).

50

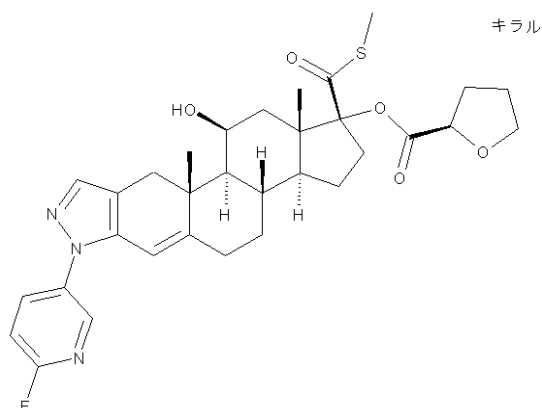
1H), 6.16 (d, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.84 (m 1H), 4.55 (d, 1H), 4.35 (b, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.95 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 1.98 - 1.78 (m, 8H), 1.72 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.8s (s, 3H)

APCI-MS m/z: 614 [MH⁺]

【0493】

実施例 188

【化355】



10

(2R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1-[(メチルスルファニル)カルボニル]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体137およびヨードメタンから実施例82に記載されている手順に従って製造した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.49 (b, 2H), 4.36 (b, 1H), 3.80 (m, 2H), 2.95 (d, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.69 (m, 7H), 1.60 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.89 (s, 3H)

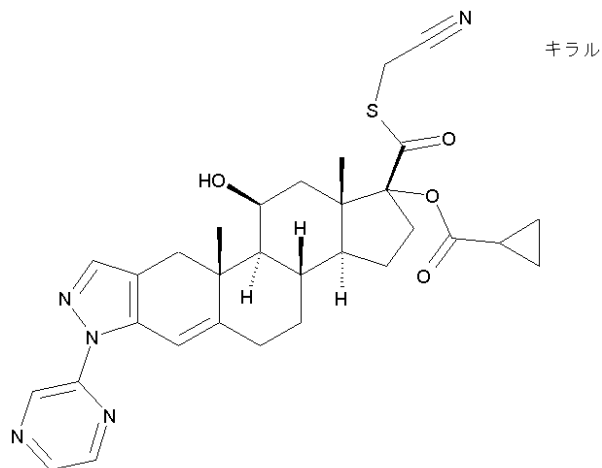
30

APCI-MS m/z: 596 [MH⁺]

【0494】

実施例 189

【化356】



40

シクロプロパンカルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-1-[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-11-ヒドロキシ-10a,12a-

50

ジメチル-7-ピラジン-2-イル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 140 および 2-ブロモアセトニトリルから実施例 1 に記載されている手順に従って製造した。

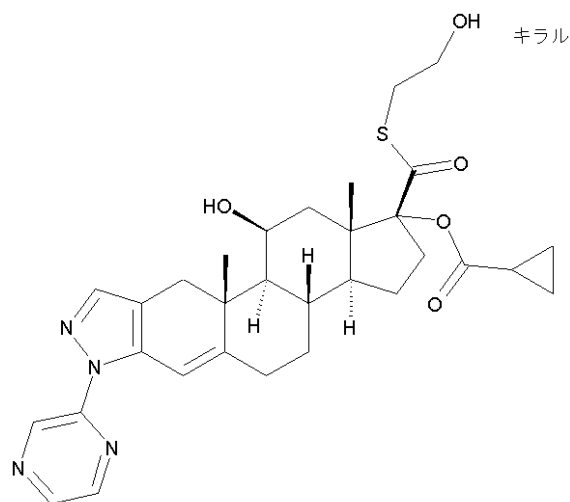
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.54 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.56 (b, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.97 - 1.65 (m, 8H), 1.59 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.28 (m, 4H), 1.02 (m, 1H), 0.92 (m, 6H)

APCI-MS m/z : 574 [MH^+]

【0495】

実施例 190

【化357】



シクロプロパンカルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-11-ヒドロキシ-1-([(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]カルボニル)-10a,12a-ジメチル-7-ピラジン-2-イル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 140 および 2-ブロモエタノールから実施例 1 に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.54 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.56 (b, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.97 - 1.65 (m, 8H), 1.59 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.28 (m, 4H), 1.02 (m, 1H), 0.92 (m, 6H)

APCI-MS m/z : 579 [MH^+]

【0496】

実施例 191

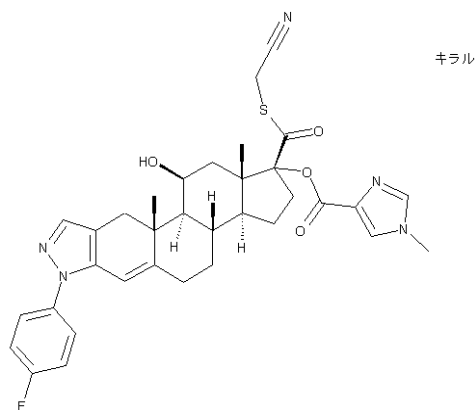
10

20

30

40

【化 3 5 8】



10

1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 141 および 2-ブロモアセトニトリルから実施例 1 に記載されている手順に従って製造した。

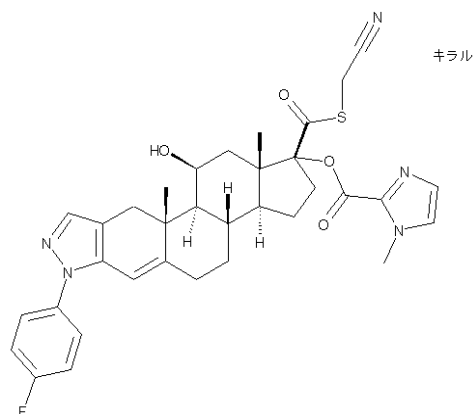
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.58 (b, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.00 (d, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.00 (d, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.11 (d, 1H), 2.03-1.61 (m, 6H), 1.42 (m, 1H), 1.26 (m, 4H), 1.11 (m, 1H), 0.89 (s, 3H)

APCI-MS m/z : 630 [MH^+]

【0497】

実施例 192

【化 3 5 9】



30

1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

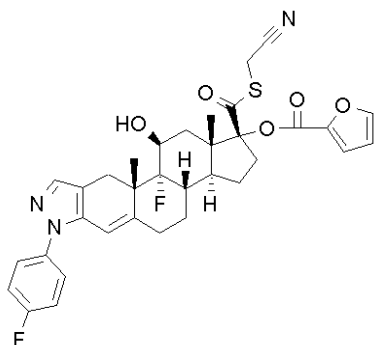
この化合物は、中間体 142 および 2-ブロモアセトニトリルから実施例 1 に記載されている手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.58 (b, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.00 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.00 (d, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.11 (d, 1H), 2.03-1.61 (m, 6H), 1.42 (m, 1H), 1.26 (m, 4H), 1.11 (m, 1H), 0.89 (s, 3H)

APCI-MS m/z : 630 [MH^+]

50

【 0 4 9 8 】
 実施例 1 9 3
 【 化 3 6 0 】



10

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
 -{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(4-フルオロ
 フェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,
 7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフ
 ト[1,2-f]インダゾール-1-イル

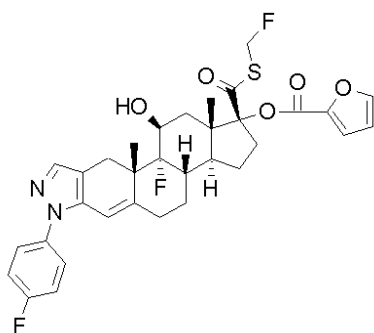
この化合物は、中間体 1 4 7 および 2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例 1 1
 の手順に従って製造した。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (1H, bs), 7.49-7.44 (3H, m), 7.24 (1H, d), 7.17
 (2H, t), 6.55 (1H, m), 6.19 (1H, bs), 4.55 (1H, bs), 3.85 (1H, d, AB), 3.53 (1H,
 d, AB), 3.38 (1H, d), 3.06 (1H, m), 2.83 (1H, d), 2.69-2.56 (2H, m), 2.46-2.28
 (3H, m), 2.25-2.12 (1H, m), 1.93 (1H, d), 1.89-1.72 (2H, m), 1.66-1.50 (2H, m),
 1.44 (3H, s), 1.38 (1H, m), 1.07 (3H, d)

APCI-MS m/z: 634 [MH⁺]

【 0 4 9 9 】
 実施例 1 9 4
 【 化 3 6 1 】



30

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
 -{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(4-フルオ
 ロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,
 7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフ
 ト[1,2-f]インダゾール-1-イル

40

この化合物は、中間体 1 4 7 および ブロモフルオロメタンから出発し、実施例 1 1 の手
 順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (1H, m), 7.50-7.44 (3H, m), 7.24 (1H, d), 7.17 (2H, t), 6.54 (1H, m), 6.19 (1H, bs), 6.11-5.58 (2H, m), 4.55 (1H, bs), 3.38 (1H, d), 3.08 (1H, m), 2.82 (1H, d), 2.71-2.55 (2H, m), 2.44-2.29 (3H, m), 2.24-2.10 (1H, m), 1.97 (1H, d), 1.88-1.71 (2H, m), 1.66-1.48 (2H, m), 1.44 (3H, s), 1.35 (1H, m), 1.05 (3H, d)

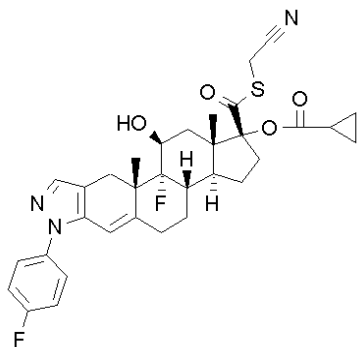
50

APCI-MS m/z: 627 [MH⁺]

【0500】

実施例 195

【化362】



10

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aS, 10bR, 11S, 12aS)-
1-[[[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル]-10b-フルオロ-7-(4-フルオ
ロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5
, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフ
ト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体 148 および 2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例 11
の手順に従って製造した。

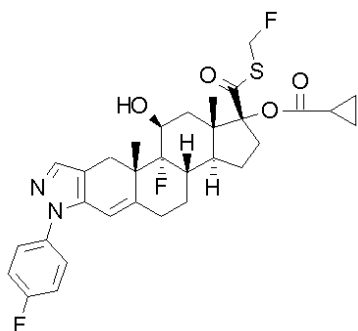
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.44 (3H, m), 7.17 (2H, t), 6.18 (1H, bs), 4.48
(1H, bs), 3.80 (1H, d, AB), 3.55 (1H, d, AB), 3.33 (1H, d), 2.97 (1H, m), 2.80 (1H, d),
2.60 (1H, t), 2.48 (1H, d), 2.40-2.14 (3H, m), 2.07-1.97 (1H, m), 1.87 (1H, d),
1.83-1.72 (2H, m), 1.72-1.65 (1H, m), 1.63-1.57 (1H, m), 1.52-1.44 (1H, m),
1.41 (3H, s), 1.12-1.03 (2H, m), 1.00 (3H, s), 0.98-0.92 (2H, m)

APCI-MS m/z: 608 [MH⁺]

【0501】

実施例 196

【化363】



30

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aS, 10bR, 11S, 12aS)-
1-[[[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル]-10b-フルオロ-7-(4-フル
オロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4,
5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナ
フト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

40

この化合物は、中間体 148 および ブロモフルオロメタンから出発し、実施例 11 の手
順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.42 (3H, m), 7.17 (2H, t), 6.19 (1H, bs), 6.08-
5.60 (2H, m), 4.48 (1H, bs), 3.34 (1H, d), 2.99 (1H, m), 2.80 (1H, d), 2.61 (1H,
t), 2.50 (1H, d), 2.41-2.30 (2H, m), 2.30-2.15 (2H, m), 2.06-1.94 (1H, m), 1.90
(1H, d), 1.85-1.72 (2H, m), 1.72-1.65 (1H, m), 1.60-1.52 (1H, m), 1.41 (3H, s),

50

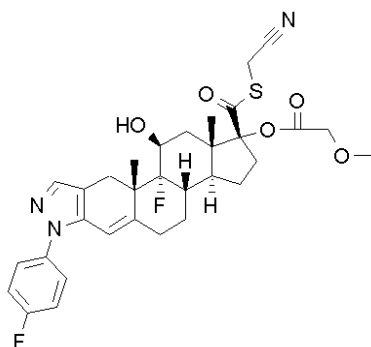
1.35-1.30 (1H, m), 1.13-1.01 (2H, m), 0.99 (3H, s), 0.96-0.91 (2H, m)

APCI-MS m/z: 601 [MH⁺]

【0502】

実施例 197

【化364】



10

メトキシ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aS, 10bR, 11S, 12aS) - 1 - {[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル} - 10b-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル) - 11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体149および2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

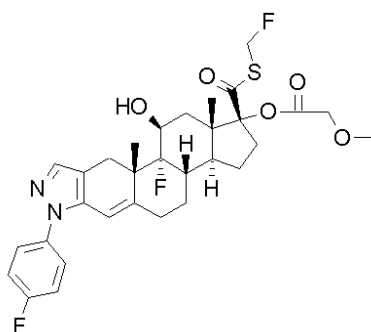
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.42 (3H, m), 7.16 (2H, t), 6.18 (1H, bs), 4.48 (1H, bs), 4.09 (2H, m), 3.82 (1H, d, AB), 3.57 (1H, d, AB), 3.46 (3H, s), 3.32 (1H, d), 3.03 (1H, m), 2.79 (1H, d), 2.61 (1H, t), 2.46 (1H, d), 2.40-2.24 (2H, m), 2.24-2.01 (2H, m), 1.89-1.68 (3H, m), 1.65-1.53 (2H, m), 1.44 (1H, m), 1.41 (3H, s), 1.02 (3H, s)

APCI-MS m/z: 612 [MH⁺]

【0503】

実施例 198

【化365】



40

メトキシ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aS, 10bR, 11S, 12aS) - 1 - {[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル} - 10b-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル) - 11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体149およびプロモフルオロメタンから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.42 (3H, m), 7.16 (2H, t), 6.18 (1H, bs), 6.08-5.61 (2H, m), 4.48 (1H, bs), 4.09 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.32 (1H, d), 3.05 (1H, m), 2.79 (1H, d), 2.60 (1H, t), 2.48 (1H, d), 2.40-2.24 (2H, m), 2.24-2.01 (2H, m), 1.89-1.68 (3H, m), 1.65-1.53 (2H, m), 1.44 (1H, m), 1.41 (3H, s), 1.02 (3H, s)

50

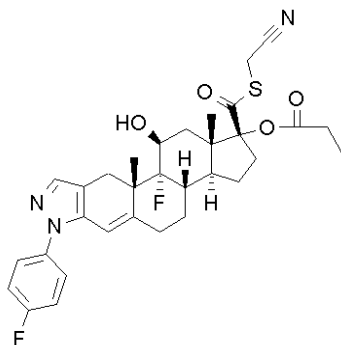
m), 1.88 (1H, d), 1.84-1.70 (2H, m), 1.60-1.43 (2H, m), 1.44 (1H, m), 1.41 (3H, s), 1.34 (1H, m), 1.00 (3H, s)

APCI-MS m/z: 605 [MH⁺]

【0504】

実施例 199

【化366】



10

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aS, 10bR, 11S, 12aS)−1−{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}−10b−フルオロ−7−(4−フルオロフェニル)−11−ヒドロキシ−10a, 12a−ジメチル−1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a−テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2−f]インダゾール−1−イル

20

この化合物は、中間体150および2−ブロモアセトニトリルから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

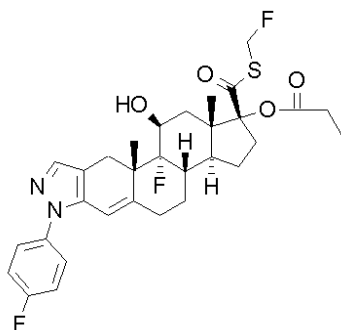
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.42 (3H, m), 7.16 (2H, t), 6.18 (1H, bs), 4.49 (1H, bs), 3.81 (1H, d, AB), 3.55 (1H, d, AB), 3.33 (1H, d), 2.99 (1H, m), 2.80 (1H, d), 2.61 (1H, t), 2.51 (1H, d), 2.46-2.29 (4H, m), 2.24-2.13 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.86 (1H, d), 1.83-1.71 (2H, m), 1.66-1.50 (2H, m), 1.41 (3H, s), 1.36 (1H, m), 1.16 (3H, t), 1.00 (3H, s)

APCI-MS m/z: 596 [MH⁺]

【0505】

実施例 200

【化367】



40

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aS, 10bR, 11S, 12aS)−1−{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}−10b−フルオロ−7−(4−フルオロフェニル)−11−ヒドロキシ−10a, 12a−ジメチル−1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a−テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2−f]インダゾール−1−イル

この化合物は、中間体150およびプロモフルオロメタンから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.42 (3H, m), 7.17 (2H, t), 6.18 (1H, bs), 6.09-5.60 (2H, m), 4.48 (1H, bs), 3.33 (1H, d), 3.02 (1H, m), 2.80 (1H, d), 2.65-2.48

50

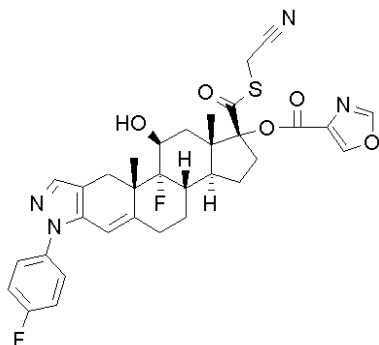
(2H, m), 2.46-2.29 (4H, m), 2.30-2.15 (1H, m), 2.10-1.95 (1H, m), 1.89 (1H, d), 1.85-1.70 (2H, m), 1.66-1.50 (2H, m), 1.42 (3H, s), 1.28 (1H, m), 1.17 (3H, t), 0.99 (3H, s)

APCI-MS m/z: 589 [MH⁺]

【0506】

実施例 201

【化368】



10

1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-([(シアノメチル)スルファニル]カルボニル)-10b-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体151および2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.50-7.42 (3H, m), 7.17 (2H, t), 6.19 (1H, bs), 4.55 (1H, bs), 3.84 (1H, d, AB), 3.54 (1H, d, AB), 3.36 (1H, d), 3.08 (1H, m), 2.82 (1H, d), 2.69-2.55 (2H, m), 2.44-2.13 (4H, m), 1.94 (1H, d), 1.89-1.71 (2H, m), 1.63-1.48 (2H, m), 1.46 (1H, m), 1.44 (3H, s), 1.07 (3H, s)

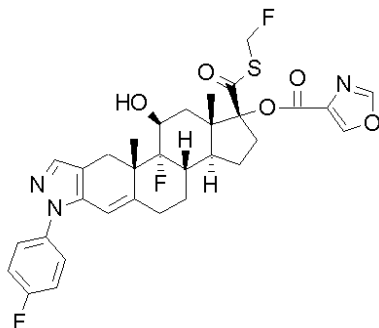
APCI-MS m/z: 635 [MH⁺]

30

【0507】

実施例 202

【化369】



40

1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-([(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル)-10b-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体151およびプロモフルオロメタンから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.50-7.42 (3H, m), 7.17 (

50

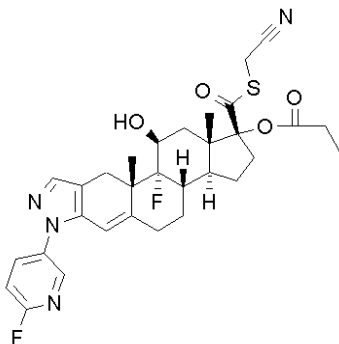
2H, t), 6.19 (1H, bs), 6.10-5.58 (2H, m), 4.55 (1H, bs), 3.36 (1H, d), 3.11 (1H, m), 2.82 (1H, d), 2.68-2.54 (2H, m), 2.45-2.26 (3H, m), 2.25-2.13 (1H, m), 1.98 (1H, d), 1.89-1.71 (2H, m), 1.65-1.48 (2H, m), 1.43 (3H, s), 1.38 (1H, m), 1.06 (3H, s)

APCI-MS m/z: 628 [MH⁺]

【0508】

実施例 203

【化370】



10

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aS, 10bR, 11S, 12aS)−1−{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}−10b−フルオロ−7−(6−フルオロピリジン−3−イル)−11−ヒドロキシ−10a, 12a−ジメチル−1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a−テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2−f]インダゾール−1−イル

20

この化合物は、中間体153および2−プロモアセトニトリルから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (1H, s), 7.99 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.07 (1H, m), 6.18 (1H, s), 4.48 (1H, bs), 3.81 (1H, d, AB), 3.55 (1H, d, AB), 3.33 (1H, d), 3.00 (1H, m), 2.82 (1H, d), 2.63 (1H, t), 2.50 (1H, d), 2.45-2.24 (5H, m), 2.25-2.13 (1H, m), 2.10-1.97 (1H, m), 1.86 (1H, d), 1.83-1.71 (2H, m), 1.66-1.50 (1H, m), 1.42 (3H, s), 1.35 (1H, bs), 1.16 (3H, t), 1.01 (3H, s)

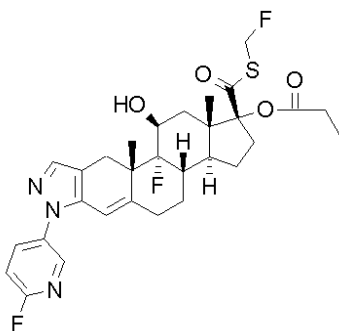
30

APCI-MS m/z: 597 [MH⁺]

【0509】

実施例 204

【化371】



40

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aS, 10bR, 11S, 12aS)−1−{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}−10b−フルオロ−7−(6−フルオロピリジン−3−イル)−11−ヒドロキシ−10a, 12a−ジメチル−1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a−テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2−f]インダゾール−1−イル

この化合物は、中間体153およびプロモフルオロメタンから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (1H, s), 7.99 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.07 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.10-5.60 (2H, m), 4.47 (1H, bs), 3.33 (1H, d), 3.03 (1H, m), 2.81 (1H, d), 2.62 (1H, t), 2.52 (1H, d), 2.45-2.14 (6H, m), 2.07-1.96 (1H, m), 1.89 (1H, d), 1.84-1.71 (2H, m), 1.66-1.54 (1H, m), 1.42 (3H, s), 1.35 (1H, bs), 1.17 (3H, t), 0.99 (3H, s)

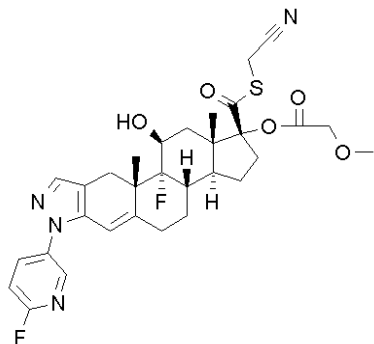
APCI-MS m/z : 590 $[\text{MH}^+]$

【0510】

実施例 205

【化372】

10



メトキシ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aS, 10bR, 11S, 12aS)-1-([(シアノメチル)スルファニル]カルボニル)-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

20

この化合物は、中間体 154 および 2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (1H, s), 7.99 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.07 (1H, m), 6.18 (1H, s), 4.48 (1H, bs), 4.08 (2H, m, AB), 3.82 (1H, d), 3.56 (1H, d), 3.46 (3H, s), 3.33 (1H, d), 3.03 (1H, m), 2.81 (1H, d), 2.62 (1H, t), 2.47 (1H, d), 2.42-2.24 (2H, m), 2.24-2.01 (2H, m), 1.92-1.71 (3H, m), 1.68-1.45 (2H, m), 1.42 (3H, s), 1.37 (1H, bs), 1.02 (3H, s)

30

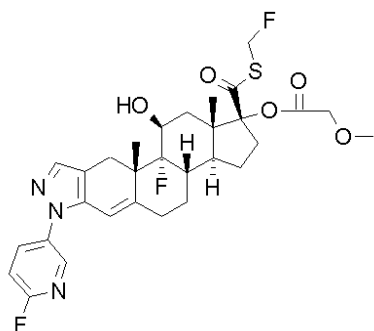
APCI-MS m/z : 613 $[\text{MH}^+]$

【0511】

実施例 206

【化373】

40



メトキシ酢酸(1R, 3aS, 3bS, 10aS, 10bR, 11S, 12aS)-1-([(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル)-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 154 および ブロモフルオロメタンから出発し、実施例 11 の手

50

順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (1H, s), 7.99 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.07 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.10-5.61 (2H, m), 4.48 (1H, bs), 4.08 (2H, m, AB), 3.47 (3H, s), 3.33 (1H, d), 3.06 (1H, m), 2.81 (1H, d), 2.62 (1H, t), 2.49 (1H, d), 2.42-2.24 (2H, m), 2.24-2.14 (1H, m), 2.14-2.01 (1H, m), 1.95-1.71 (3H, m), 1.66-1.44 (2H, m), 1.42 (3H, s), 1.30 (1H, bs), 1.01 (3H, s)

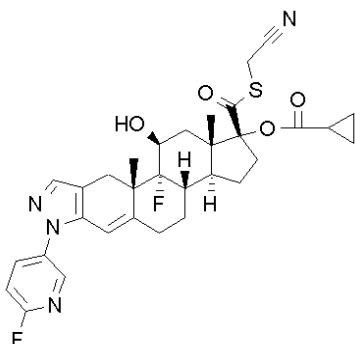
APCI-MS m/z : 606 $[\text{MH}^+]$

【0512】

実施例 207

【化374】

10



20

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aS, 10bR, 11S, 12aS)-1-([(シアノメチル)スルファニル]カルボニル)-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体155および2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (1H, s), 7.99 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.08 (1H, m), 6.18 (1H, s), 4.49 (1H, bs), 3.80 (1H, d, AB), 3.54 (1H, d, AB), 3.34 (1H, d), 2.97 (1H, m), 2.82 (1H, d), 2.62 (1H, t), 2.49 (1H, d), 2.41-2.25 (2H, m), 2.24-2.14 (1H, m), 2.09-1.96 (1H, m), 1.91-1.73 (3H, m), 1.73-1.64 (1H, m), 1.61-1.45 (2H, m), 1.42 (4H, s), 1.12-1.02 (2H, m), 1.00 (3H, s), 0.98-0.93 (2H, m)

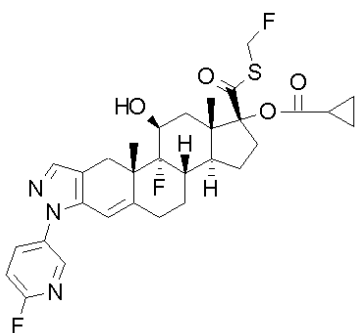
30

APCI-MS m/z : 609 $[\text{MH}^+]$

【0513】

実施例 208

【化375】



40

シクロプロパンカルボン酸(1R, 3aS, 3bS, 10aS, 10bR, 11S, 12aS)-1-([(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル)-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a, 12a-ジメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-1-イル

50

この化合物は、中間体 1 5 5 およびプロモフルオロメタンから出発し、実施例 1 1 の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (1H, s), 7.99 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.07 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.08-5.60 (2H, m), 4.48 (1H, bs), 3.34 (1H, d), 3.00 (1H, m), 2.82 (1H, d), 2.63 (1H, t), 2.51 (1H, d), 2.43-2.14 (3H, m), 2.07-1.95 (1H, m), 1.91 (1H, d), 1.87-1.73 (2H, m), 1.73-1.64 (1H, m), 1.61-1.45 (2H, m), 1.42 (3H, s), 1.31 (1H, m), 1.14-1.01 (2H, m), 0.99 (3H, s), 0.97-0.90 (2H, m)

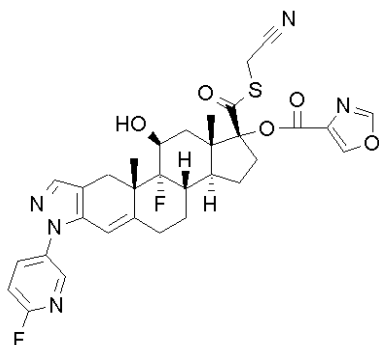
APCI-MS m/z : 602 [MH^+]

【0 5 1 4】

実施例 2 0 9

【化 3 7 6】

10



20

1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 1 5 6 および 2-ブromoアセトニトリルから出発し、実施例 1 1 の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.99 (1H, m), 7.96 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.08 (1H, m), 6.18 (1H, s), 4.55 (1H, bs), 3.84 (1H, d, AB), 3.54 (1H, d, AB), 3.37 (1H, d), 3.08 (1H, m), 2.83 (1H, d), 2.71-2.56 (2H, m), 2.48-2.26 (3H, m), 2.26-2.14 (1H, m), 1.95 (1H, d), 1.89-1.72 (2H, m), 1.67-1.48 (2H, m), 1.46 (1H, m), 1.44 (3H, s), 1.07 (3H, s)

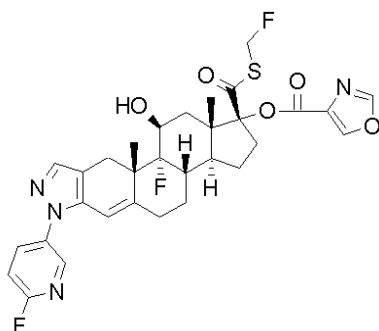
APCI-MS m/z : 636 [MH^+]

【0 5 1 5】

実施例 2 1 0

【化 3 7 7】

30



40

1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-{[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒド

50

ロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 156 およびプロモフルオロメタンから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

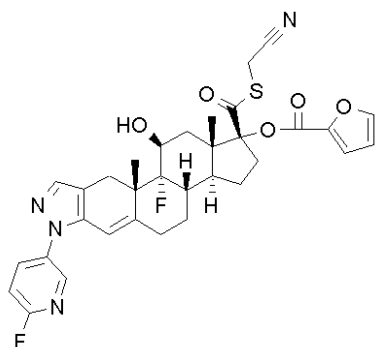
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.99 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.08 (1H, m), 6.19 (1H, s), 6.11-5.56 (2H, m), 4.55 (1H, bs), 3.36 (1H, d), 3.10 (1H, m), 2.83 (1H, d), 2.71-2.56 (2H, m), 2.48-2.26 (3H, m), 2.25-2.12 (1H, m), 1.99 (1H, d), 1.90-1.72 (2H, m), 1.70-1.48 (2H, m), 1.44 (3H, s), 1.37 (1H, m), 1.06 (3H, s)

APCI-MS m/z : 629 [MH^+]

【0516】

実施例 211

【化378】



フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(6-フルオリピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 157 および 2-プロモアセトニトリルから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

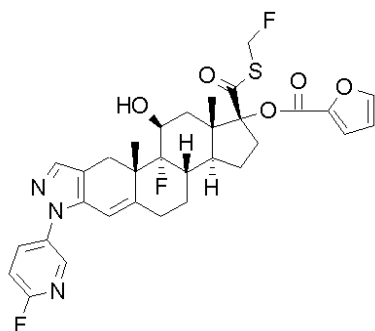
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (1H, s), 7.99 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.08 (1H, dd), 6.55 (1H, m), 6.19 (1H, s), 4.55 (1H, bs), 3.85 (1H, d, AB), 3.53 (1H, d, AB), 3.38 (1H, d), 3.07 (1H, m), 2.84 (1H, d), 2.70-2.56 (2H, m), 2.48-2.26 (3H, m), 2.25-2.12 (1H, m), 1.94 (1H, d), 1.89-1.73 (2H, m), 1.69-1.50 (2H, m), 1.46 (1H, m), 1.44 (3H, s), 1.07 (3H, s)

APCI-MS m/z : 635 [MH^+]

【0517】

実施例 212

【化379】



フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-10b-フルオロ-7-(6-フルオリピリジン-3-イル)-11-ヒドロキシ-10a,12a-ジメチル-1,2,3,3a,

3 b, 4, 5, 7, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 157 および プロモフルオロメタンから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (1H, s), 7.99 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.07 (1H, dd), 6.54 (1H, m), 6.19 (1H, s), 6.12-5.58 (2H, m), 4.54 (1H, bs), 3.38 (1H, d), 3.09 (1H, m), 2.84 (1H, d), 2.71-2.56 (2H, m), 2.45-2.28 (3H, m), 2.24-2.10 (1H, m), 1.97 (1H, d), 1.89-1.72 (2H, m), 1.69-1.47 (2H, m), 1.44 (3H, s), 1.37 (1H, m), 1.06 (3H, s)

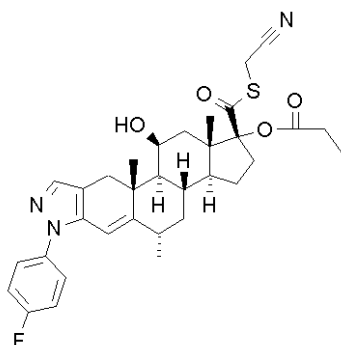
APCI-MS m/z : 628 [MH^+]

10

【0518】

実施例 213

【化380】



20

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 5S, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-([(シアノメチル)スルファニル]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-5, 10a, 12a-トリメチル-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 160 および 2-プロモアセトニトリルから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

30

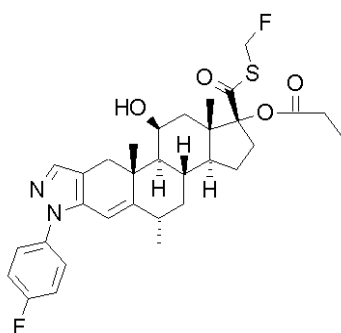
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.42 (3H, m), 7.18 (2H, t), 6.13 (1H, s), 4.58 (1H, bs), 3.79 (1H, d, AB), 3.56 (1H, d, AB), 3.05-2.92 (2H, m), 2.77 (1H, d), 2.52 (1H, bs), 2.37 (2H, q), 2.17-2.05 (2H, m), 2.02-1.91 (3H, m), 1.88-1.76 (1H, m), 1.67-1.57 (1H, m), 1.54-1.42 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.25 (1H, d), 1.19-1.13 (4H, m), 1.11 (3H, d), 1.01 (3H, s), 0.86 (1H, q)

APCI-MS m/z : 592 [MH^+]

【0519】

実施例 214

【化381】



40

プロパン酸(1R, 3aS, 3bS, 5S, 10aR, 10bS, 11S, 12aS)-1-([(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル)-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロ

50

キシ-5,10a,12a-トリメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体160およびプロモフルオロメタンから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

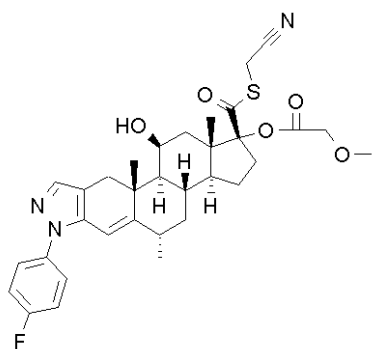
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.45 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.18 (2H, t), 6.13 (1H, s), 6.06-5.61 (2H, m), 4.57 (1H, bs), 3.07-2.95 (2H, m), 2.77 (1H, d), 2.52 (1H, bs), 2.37 (2H, q), 2.17-2.05 (2H, m), 2.02-1.91 (3H, m), 1.88-1.76 (1H, m), 1.69-1.57 (1H, m), 1.54-1.42 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.26 (1H, d), 1.20-1.07 (7H, m), 1.00 (3H, s), 0.86 (1H, q)

APCI-MS m/z: 585 [MH⁺]

【0520】

実施例215

【化382】



メトキシ酢酸(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル]-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-5,10a,12a-トリメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体161および2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

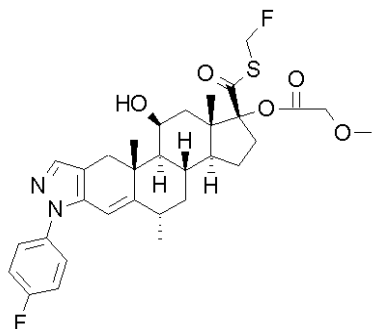
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.45 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.18 (2H, t), 6.13 (1H, s), 4.57 (1H, bs), 4.06 (2H, s), 3.79 (1H, d, AB), 3.58 (1H, d, AB), 3.45 (3H, s), 3.07-2.95 (2H, m), 2.76 (1H, d), 2.52 (1H, bs), 2.17-1.91 (5H, m), 1.90-1.77 (1H, m), 1.65-1.45 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.25 (1H, d), 1.17 (1H, m), 1.11 (3H, d), 1.02 (3H, s), 0.85 (1H, q)

APCI-MS m/z: 608 [MH⁺]

【0521】

実施例216

【化383】



メトキシ酢酸(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-5,10a,12a-トリメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

フルオロメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-5,10a,12a-トリメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 161 およびプロモフルオロメタンから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

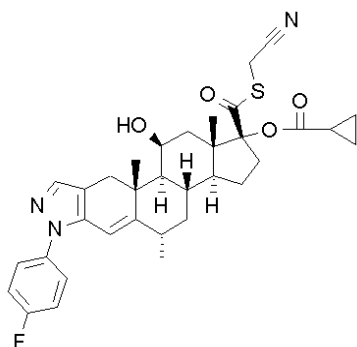
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.44 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.18 (2H, t), 6.13 (1H, s), 6.05-5.62 (2H, m), 4.56 (1H, bs), 4.07 (2H, s), 3.46 (3H, s), 3.09-2.94 (2H, m), 2.76 (1H, d), 2.52 (1H, bs), 2.17-1.90 (5H, m), 1.89-1.75 (1H, m), 1.67-1.55 (1H, m), 1.54-1.43 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.25 (1H, d), 1.15 (1H, d), 1.11 (3H, d), 1.01 (3H, s), 0.85 (1H, q)

APCI-MS m/z : 601 [MH^+]

【0522】

実施例 217

【化384】



シクロプロパンカルボン酸(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル}-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-5,10a,12a-トリメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体 162 および 2-ブロモアセトニトリルから出発し、実施例 11 の手順に従って製造した。

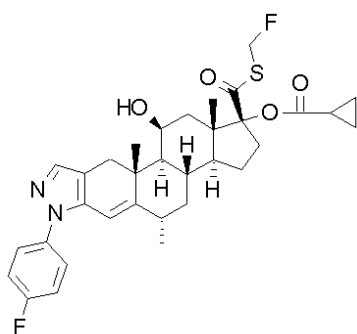
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.42 (3H, m), 7.18 (2H, t), 6.13 (1H, s), 4.59 (1H, bs), 3.77 (1H, d, AB), 3.56 (1H, d, AB), 3.05-2.89 (2H, m), 2.77 (1H, d), 2.52 (1H, bs), 2.19-2.05 (2H, m), 2.02-1.91 (3H, m), 1.88-1.76 (1H, m), 1.71-1.60 (2H, m), 1.54-1.40 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.26 (1H, d), 1.18 (1H, bs), 1.11 (3H, d), 1.07-0.99 (5H, m), 0.97-0.81 (3H, m)

APCI-MS m/z : 604 [MH^+]

【0523】

実施例 218

【化385】



10

20

30

40

50

シクロプロパンカルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 5 S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - {[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル} - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 5, 1 0 a, 1 2 a - トリメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル

この化合物は、中間体 1 6 2 およびプロモフルオロメタンから出発し、実施例 1 1 の手順に従って製造した。

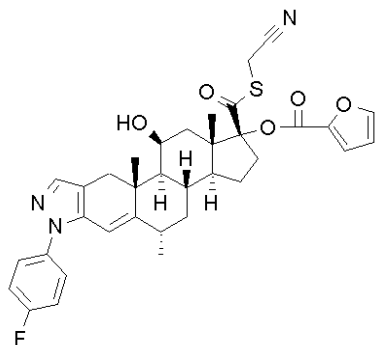
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.45 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.18 (2H, t), 6.13 (1H, s), 6.06-5.61 (2H, m), 4.58 (1H, bs), 3.05-2.93 (2H, m), 2.77 (1H, d), 2.52 (1H, bs), 2.19-2.05 (2H, m), 2.04-1.90 (3H, m), 1.90-1.77 (1H, m), 1.72-1.59 (2H, m), 1.53-1.42 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.26 (1H, d), 1.14-1.09 (4H, m), 1.07-0.98 (5H, m), 0.96-0.82 (3H, m)

APCI-MS m/z: 597 [MH⁺]

【0 5 2 4】

実施例 2 1 9

【化 3 8 6】



フラン - 2 - カルボン酸(1 R, 3 a S, 3 b S, 5 S, 1 0 a R, 1 0 b S, 1 1 S, 1 2 a S) - 1 - {[(シアノメチル)スルファニル]カルボニル} - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - ヒドロキシ - 5, 1 0 a, 1 2 a - トリメチル - 1, 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 7, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - テトラデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 1 - イル

この化合物は、中間体 1 6 3 および 2 - プロモアセトニトリルから出発し、実施例 1 1 の手順に従って製造した。

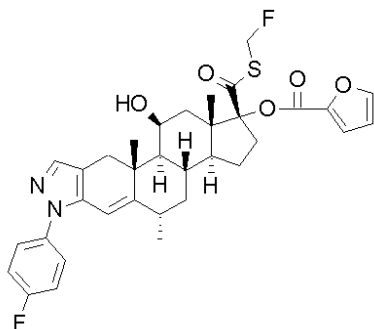
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (1H, s), 7.52-7.42 (3H, s), 7.24 (1H, d), 7.18 (2H, t), 6.55 (1H, s), 6.13 (1H, s), 4.64 (1H, bs), 3.81 (1H, d, AB), 3.54 (1H, d, AB), 3.12-2.99 (2H, m), 2.82 (1H, d), 2.54 (1H, bs), 2.25 (1H, d), 2.20-2.09 (2H, m), 2.05 (1H, d), 2.00-1.91 (1H, m), 1.90-1.79 (1H, m), 1.78-1.67 (1H, m), 1.60-1.48 (1H, m), 1.36 (3H, s), 1.32 (1H, d), 1.22 (1H, bs), 1.11 (3H, d), 1.07 (3H, s), 0.88 (1H, q)

APCI-MS m/z: 630 [MH⁺]

【0 5 2 5】

実施例 2 2 0

【化 3 8 7】



10

フラン-2-カルボン酸(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(フルオロメチル)スルファニル]カルボニル]-7-(4-フルオロフェニル)-11-ヒドロキシ-5,10a,12a-トリメチル-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-テトラデカヒドロシクロペンタ[5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1-イル

この化合物は、中間体163およびプロモフルオロメタンから出発し、実施例11の手順に従って製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (1H, s), 7.50-7.44 (3H, s), 7.23 (1H, d), 7.18 (2H, t), 6.54 (1H, m), 6.14 (1H, s), 6.08-4.54 (2H, m), 4.64 (1H, bs), 3.14-2.99 (2H, m), 2.82 (1H, d), 2.53 (1H, bs), 2.27 (1H, d), 2.20-2.04 (3H, m), 2.01-1.90 (1H, m), 1.90-1.80 (1H, m), 1.80-1.68 (1H, m), 1.57-1.46 (1H, m), 1.36 (3H, s), 1.32 (1H, d), 1.17 (1H, bs), 1.11 (3H, d), 1.06 (3H, s), 0.88 (1H, q)

20

APCI-MS m/z : 623 [MH^+]

【0526】

ヒトグルココルチコイド受容体(GR)アッセイ

このアッセイはPanvera/Invitrogen(Part number P2893)からの市販キットに基づく。このアッセイ技術は蛍光偏光である。このキットでは、組換えヒトGR(Panvera、Part number P2812)、Fluoromone(商標)標識トレーサー(GS Red、Panvera、Part number P2894)およびStabilizing Peptide 10X(Panvera、Part number P2815)を用いる。GRおよびStabilizing Peptide試薬は -70°C で保存し、GS Redは -20°C で保存する。また、このキットには1M DTT(Panvera、Part number P2325、 -20°C で保存)およびGR Screeningバッファー10X(Panvera、Part number P2814、最初は -70°C で保存、ただし、解凍後は室温で保存)が含まれている。全ての試薬について冷凍/解凍の繰り返しは避ける。GR Screeningバッファー10Xは、100mMリン酸カリウム、200mMモリブデン酸ナトリウム、1mM EDTAおよび20% DMSOを含む。

30

【0527】

100% DMSO中、試験化合物(1 μL)および対照(1 μL)をブラックポリスチレン384ウェルプレート(Greiner低容量黒色平底、part number 784076)に加えた。0%対照は100% DMSOであり、100%対照は10 μM デキサメタゾンであった。バックグラウンド溶液(8 μL ; アッセイバッファー10X、Stabilizing Peptide、DTTおよび氷冷MQ水)をバックグラウンドウェルに加えた。GS Red溶液(7 μL ; アッセイバッファー10X、Stabilizing Peptide、DTT、GS Redおよび氷冷水)を、バックグラウンドウェル以外の全てのウェルに加えた。GR溶液(7 μL ; アッセイバッファー10X、Stabilizing Peptide、DTT、GRおよび氷冷水)を全てのウェルに加えた。このプレートを密閉し、暗所、室温で2時間インキュベートした。プレートをAnalystプレートリーダー(LJL Biosystems/Molecular Devices Corporation)または蛍光偏光(励起波長530nm、発光波長590nmおよび二色性ミラー、561nm)を記録することができる他の類似のプレートリーダーで読み取った。IC₅₀値を、XLFitモデル205を用いて計算し、表1に示す。

40

【0528】

50

【表 2】

表 1

実施例番号	GR結合の阻害 IC ₅₀ (nM)	実施例番号	GR結合の阻害 IC ₅₀ (nM)
1	7.6	2	7.4
3	15	4	5.9
5	15	6	5.9
7	5.6	8	4.7
9	9.4	10	3.2
11	3.8	12	5.8
13	3.1	14	3.6
15	3.7	16	3.4
17	4.8	18	4.1
19	3.7	20	7.7
21	2.7	22	3.9
23	13	24	5.1
25	10	26	4.3
27	3	28	4.2
29	5.7	30	3.1
31	4.5	32	1.6
33	2.7	34	1.7
35	5	36	2.5
37	5.7	38	5.7
39	3.3	40	2.9
41	4.1	42	3.2
43	2.7	44	2.9
45	3.4	46	3.9
47	2.5	48	4.9
49	3.5	50	5.8
51	6.9	52	6.4
53	9	54	7.3
55	7	56	6.5
57	3.8	58	5.5
59	3.9	60	4.5
61	8.3	62	2.2
63	3.3	64	5.8
65	2.6	66	3.3
67	38	68	12
69	3	70	3.8
71	13	72	17

10

20

30

40

【表 3】

73	6.4	74	22
75	7.2	76	35
77	22	78	12
79	4.2	80	4.2
81	4.5	82	8.5
83	18	84	5
85	6.3	86	3.5
87	5.3	88	13
89	6.9	90	4.6
91	3.7	92	4
93	5.6	94	5.9
95	4.7	96	—
97	2.1	98	3.1
99	2.1	100	2.7
101	29	102	8.2
103	6.4	104	4.2
105	6.1	106	160
107	59	108	6.6
109	4.1	110	6.7
111	6.3	112	18
113	11	114	16
115	10	116	6.9
117	7	118	18
119	4.6	120	7
121	6.6	122	1.3
123	5.4	124	2.4
125	4.7	126	2.7
127	3.7	128	3.8
129	—	130	5.9
131	4.1	132	4
133	3.4	134	2.9
135	7.6	136	4.5

10

20

30

【表 4】

137	2.8	138	3.8
139	3.5	140	2.3
141	13	142	1.6
143	1.5	144	3.8
145	3.2	146	3.4
147	—	148	—
149	5	150	21
151	1.5	152	7
153	2.4	154	5.9
155	1.9	156	1.3
157	1.1	158	2.4
159	3.6	160	2.1
161	1.3	162	1.8
163	1.7	164	1.4
165	3.8	166	5.8
167	5.6	168	5.3
169	—	170	—
171	—	172	—
173	—	174	34
175	18	176	11
177	7.5	178	7.6

10

20

【表 5】

179	—	180	—
181	—	182	—
183	—	184	1.7
185	2.7	186	2.3
187	2.3	188	1.2
189	5	190	3.7
191	—	192	—
193	3.3	194	2.3
195	4.7	196	14
197	3.3	198	2.6
199	4.6	200	14
201	5.3	202	5.8
203	2.3	204	3.3
205	1.4	206	2.5
207	3.3	208	3.4
209	3.6	210	2
211	2.2	212	2.1
213	11	214	49
215	51	216	8.8
217	—	218	—
219	—	220	—

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/GB2008/050890																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07J71/00 A61K31/58 A61P5/44																				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07J A61K A61P																				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																				
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>HANNAH J ET AL: "SUBSTITUTED PYRAZOLO CORTICOIDS AS TOPICAL ANTI INFLAMMATORY AGENTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 18, no. 2, 1975, pages 168-172, XP002514336 ISSN: 0022-2623</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>page 170; table III; compounds 4,6,17-19 page 171, column 1, paragraph 4</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>EP 0 000 471 A (SCHERING AG) 7 February 1979 (1979-02-07)</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>page 3, paragraph 3; example 1</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">-/-</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	HANNAH J ET AL: "SUBSTITUTED PYRAZOLO CORTICOIDS AS TOPICAL ANTI INFLAMMATORY AGENTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 18, no. 2, 1975, pages 168-172, XP002514336 ISSN: 0022-2623	1-16	Y	page 170; table III; compounds 4,6,17-19 page 171, column 1, paragraph 4	1-16	X	EP 0 000 471 A (SCHERING AG) 7 February 1979 (1979-02-07)	1-16	Y	page 3, paragraph 3; example 1	1-16	-/-		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X	HANNAH J ET AL: "SUBSTITUTED PYRAZOLO CORTICOIDS AS TOPICAL ANTI INFLAMMATORY AGENTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 18, no. 2, 1975, pages 168-172, XP002514336 ISSN: 0022-2623	1-16																		
Y	page 170; table III; compounds 4,6,17-19 page 171, column 1, paragraph 4	1-16																		
X	EP 0 000 471 A (SCHERING AG) 7 February 1979 (1979-02-07)	1-16																		
Y	page 3, paragraph 3; example 1	1-16																		
-/-																				
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.																				
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family																				
Date of the actual completion of the international search 11 February 2009		Date of mailing of the international search report 20/02/2009																		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Watchorn, Peter																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050890

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	R. HIRSCHMANN ET AL: "Synthesis and Structure of Steroidal 4-Pregneno [3,2-c]Pyrazoles. A Novel Class of Potent Anti-inflammatory Steroids" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 85, no. 1, 1963, pages 120-122, XP002514337 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC.	1-16
Y	page 122; compounds VIII, XIII, XV page 121, column 2, last paragraph	1-16
X	R. HIRSCHMANN ET AL: "Synthesis of Pregn-4-eno[3,2-c]pyrazoles related to 9.alpha.-Fluoro-16.alpha.-methylcortisol" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 7, no. 3, 1964, pages 352-355, XP002514338 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON.	1-16
Y	page 352, column 1; compound XI page 353, column 1, paragraph 5	1-16
X	SUGAI S ET AL: "Studies on topical antiinflammatory corticosteroids. III. Synthesis and vasoconstrictive activity of 11 beta,17 alpha,21-trihydroxy-2'-phenyl-2'H-2,4-pregnadieno[3,2-c]pyrazol-20-one derivatives." CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN APR 1986, vol. 34, no. 4, April 1986 (1986-04), pages 1613-1618, XP002514339 ISSN: 0009-2363	1-16
Y	page 1614; compounds 1,3A,3B,4,5B,5C page 1615; table III	1-16
X	HOYTE R M ET AL: "Iodinated and fluorinated steroid 2'-aryl-[3,2-c]pyrazoles as potential glucocorticoid receptor imaging agents - Potent glucocorticoids containing bulky A-ring substituents and no C3-carbonyl" STERIODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 63, no. 11, 1 November 1998 (1998-11-01), pages 595-602, XP004144121 ISSN: 0039-128X	1-16
Y	page 598; compounds 6,10A,10B,11 page 599, column 2, paragraph 2; compound 12 page 600, column 1, paragraph 2; compound 13 page 600, column 2; table 1	1-16

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050890

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HOYTE ROBERT M ET AL: "Synthesis of halogen-substituted pyridyl and pyrimidyl derivatives of [3,2-c]pyrazolo corticosteroids: strategies for the development of glucocorticoid receptor mediated imaging agents." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 21 NOV 2002, vol. 45, no. 24, 21 November 2002 (2002-11-21), pages 5397-5405, XP002514340 ISSN: 0022-2623	1-16
Y	page 5398; compounds 2-6 page 5399; compounds 2-6, 16A-C, 18A, B page 5400, column 2; table 1	1-16
X	WUST F ET AL: "Synthesis of novel arylpyrazolo corticosteroids as potential ligands for imaging brain glucocorticoid receptors" STERIODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 68, no. 2, 1 February 2003 (2003-02-01), pages 177-191, XP004412034 ISSN: 0039-128X	1-16
Y	page 184; compound 5 page 186; compounds 16, 17 page 189; table 1	1-16
X	KAHN M G C ET AL: "Microwave-enhanced nucleophilic fluorination in the synthesis of fluoropyridyl derivatives of [3,2-c]pyrazolo-corticosteroids, potential glucocorticoid receptor-mediated imaging agents" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 16, no. 13, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 3454-3458, XP025107391 ISSN: 0960-894X [retrieved on 2006-07-01]	1-16
Y	page 3455; compounds IA-C, II page 3456; table 1	1-16
Y	WO 2006/108572 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; CROSS WENDY ISABEL [GB]; HANNAN MATTHEW LAWRENCE) 19 October 2006 (2006-10-19) page 1, paragraphs 2, 3	1-16
Y	WO 02/088167 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; BIGGADIKE KEITH [GB]; JONES PAUL [GB]; PAYNE JER) 7 November 2002 (2002-11-07) page 1, paragraph 1 page 4 - page 5	1-16
	----- -/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050890

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LOFTSSON T ET AL: "The pharmacokinetics and transdermal delivery of loteprednol etabonate and related soft steroids" ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 14, no. 2-3, 1 June 1994 (1994-06-01), pages 293-299, XP023861827 ISSN: 0169-409X [retrieved on 1994-06-01] page 295; table 1; compounds 4-7,9,10 page 297; table 3; compounds 1,13-16 -----	1-16
Y	BODOR N S ET AL: "Novel soft steroids: effects on cell growth in vitro and on wound healing in the mouse" STEROIDS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 56, no. 8, 1 August 1991 (1991-08-01), pages 434-439, XP023431260 ISSN: 0039-128X [retrieved on 1991-08-01] page 435, column 1; compounds 3-5 page 437; tables 1-3 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/GB2008/050890

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0000471	A	07-02-1979	DE 2727367 A1	04-01-1979
WO 2006108572	A	19-10-2006	EP 1866325 A2	19-12-2007
			JP 2008534638 T	28-08-2008
WO 02088167	A	07-11-2002	AR 033290 A1	10-12-2003
			AT 411334 T	15-10-2008
			AU 2007201491 A1	26-04-2007
			BR 0209271 A	15-06-2004
			CA 2445839 A1	07-11-2002
			CN 1527838 A	08-09-2004
			CZ 20032958 A3	17-03-2004
			DK 1383786 T3	12-01-2009
			EP 1383786 A1	28-01-2004
			HU 0400070 A2	28-04-2004
			JP 2004528354 T	16-09-2004
			MX PA03009940 A	29-01-2004
			NO 20034708 A	22-12-2003
			NZ 528888 A	28-10-2005
			PL 366937 A1	07-02-2005
			US 2004171597 A1	02-09-2004
			US 2007297989 A1	27-12-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 31/58 (2006.01) A 6 1 K 31/58

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ホカン・ブラド

スウェーデン、エスー 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

(72)発明者 フランク・ブルカンブ

スウェーデン、エスー 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

(72)発明者 バリント・ガボス

スウェーデン、エスー 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

(72)発明者 ペーテル・ハンセン

スウェーデン、エスー 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

(72)発明者 スヴェトラナ・イヴァノワ

スウェーデン、エスー 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

(72)発明者 カロリナ・ラウィッツ

スウェーデン、エスー 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 DA12 MA01 MA04 NA14 ZA34 ZA59

ZB13 ZC42

4C091 AA01 BB05 CC01 DD03 DD10 EE02 EE10 FF01 GG01 HH01

JJ03 KK12 LL01 MM03 NN01 PA03 PA09 PA12 PB01 QQ02

QQ09 QQ15 RR08