

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6186010号
(P6186010)

(45) 発行日 平成29年8月23日 (2017. 8. 23)

(24) 登録日 平成29年8月4日 (2017. 8. 4)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 J 63/00 (2006. 01)

A 6 1 P 31/12 (2006. 01)

A 6 1 P 31/18 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5375 (2006. 01)

C O 7 J 63/00 C S P

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/5375

請求項の数 7 (全 249 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-556998 (P2015-556998)
 (86) (22) 出願日 平成26年2月4日 (2014. 2. 4)
 (65) 公表番号 特表2016-507558 (P2016-507558A)
 (43) 公表日 平成28年3月10日 (2016. 3. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/014647
 (87) 国際公開番号 W02014/123889
 (87) 国際公開日 平成26年8月14日 (2014. 8. 14)
 審査請求日 平成28年10月24日 (2016. 10. 24)
 (31) 優先権主張番号 61/761, 403
 (32) 優先日 平成25年2月6日 (2013. 2. 6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ
 ー州 プリンストン、ルート206アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100162695
 弁理士 釜平 双美

最終頁に続く

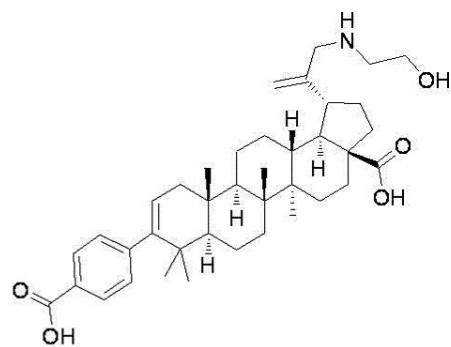
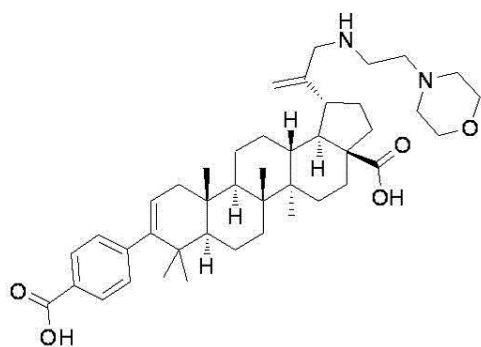
(54) 【発明の名称】 H I V成熟阻害活性を有するC-19修飾トリテルペノイド類

(57) 【特許請求の範囲】

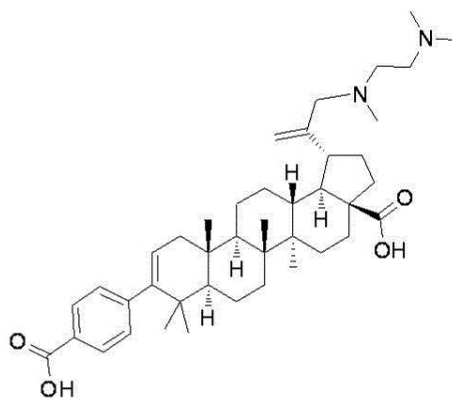
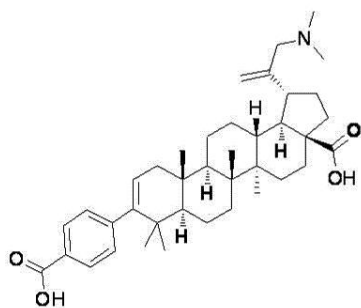
【請求項 1】

次のものからなる群から選択される、その薬学的に許容される塩を含む、化合物。

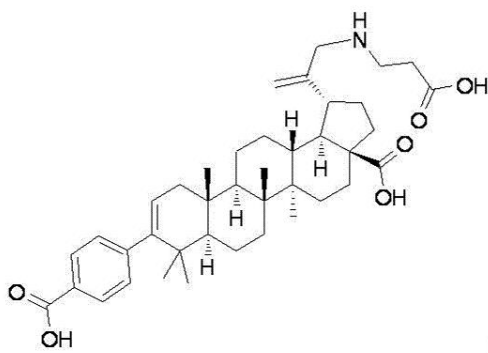
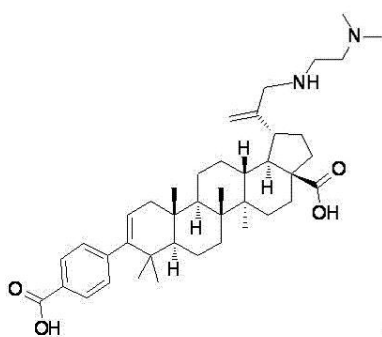
【化 1】



10

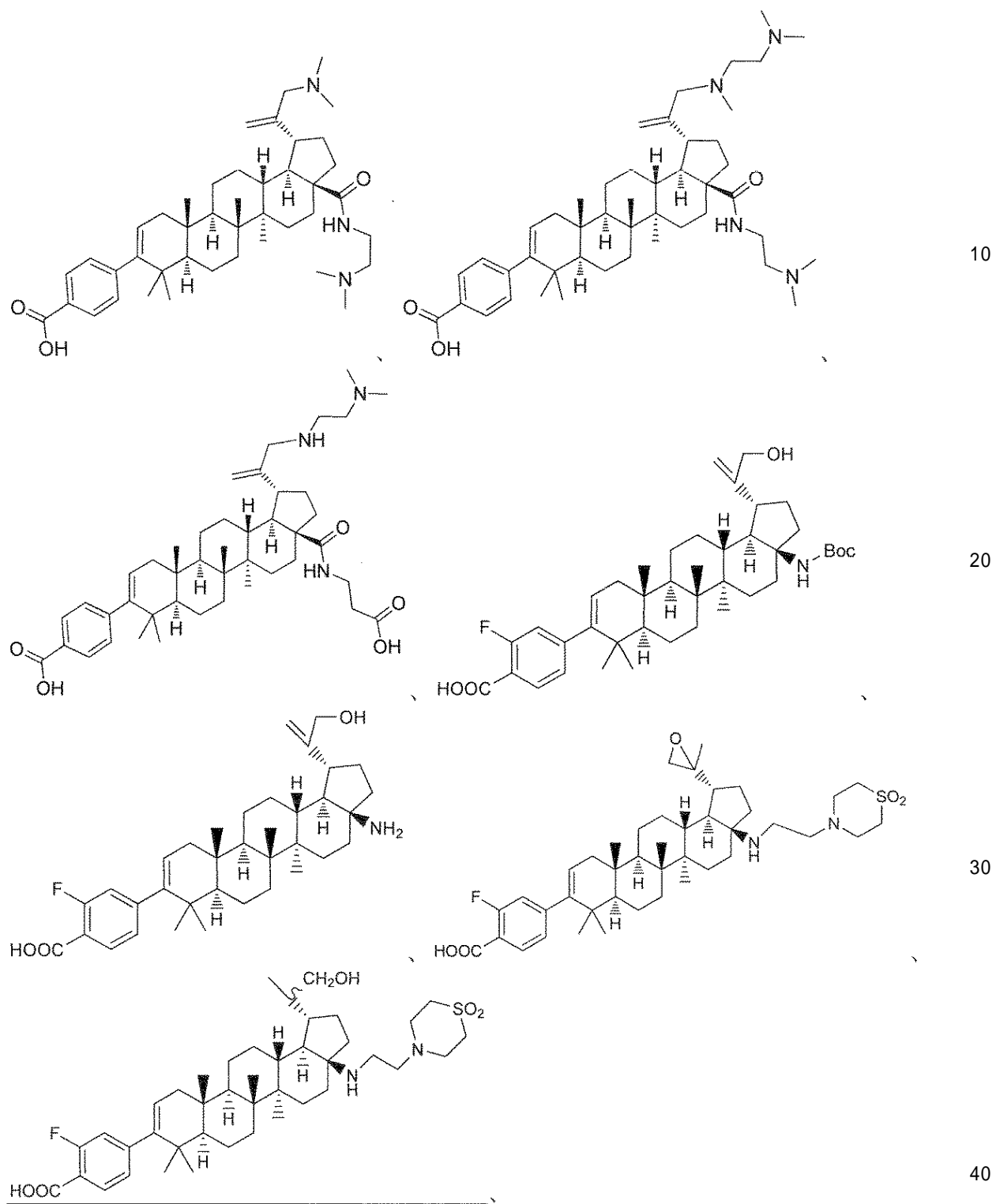


20

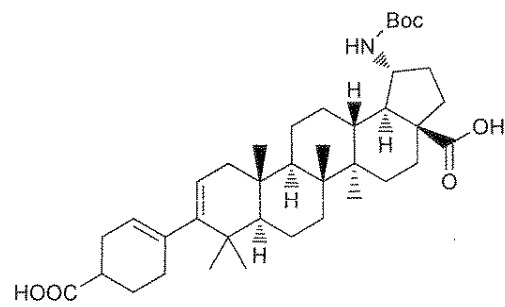
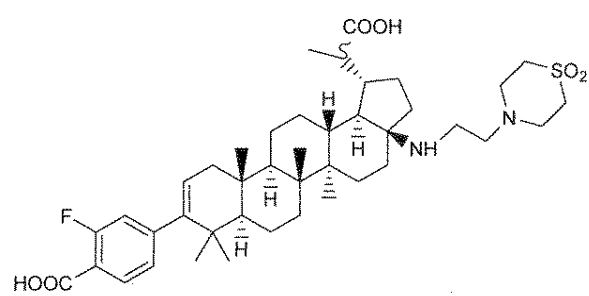


30

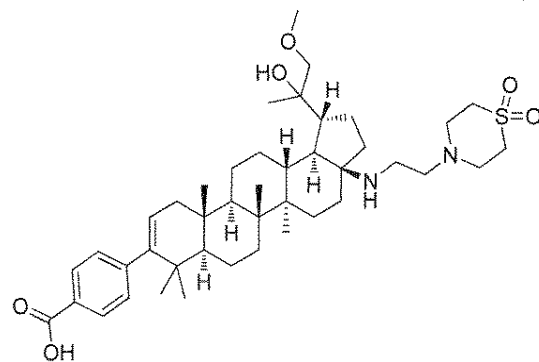
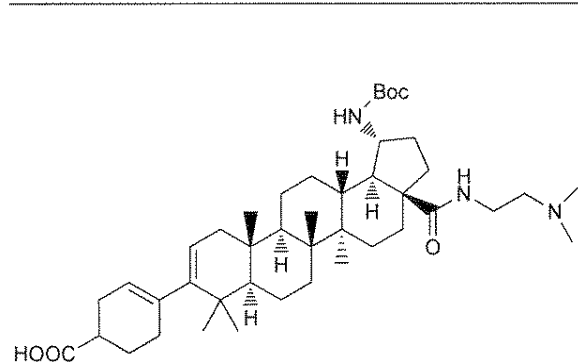
【化 2】



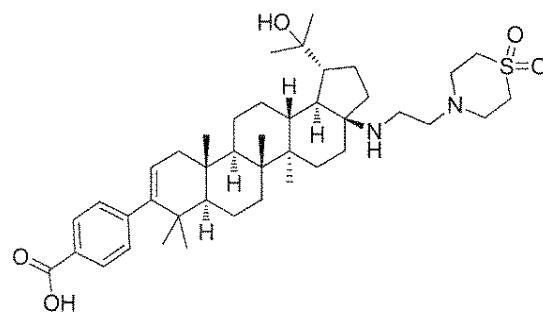
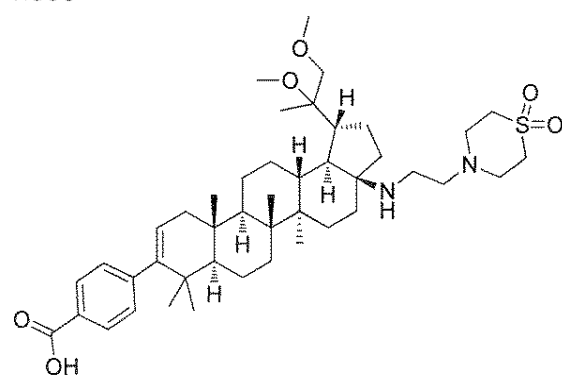
【化 3】



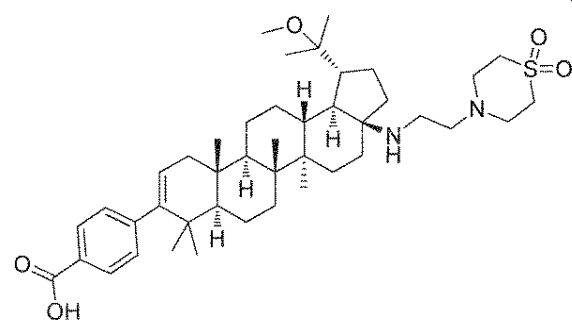
10



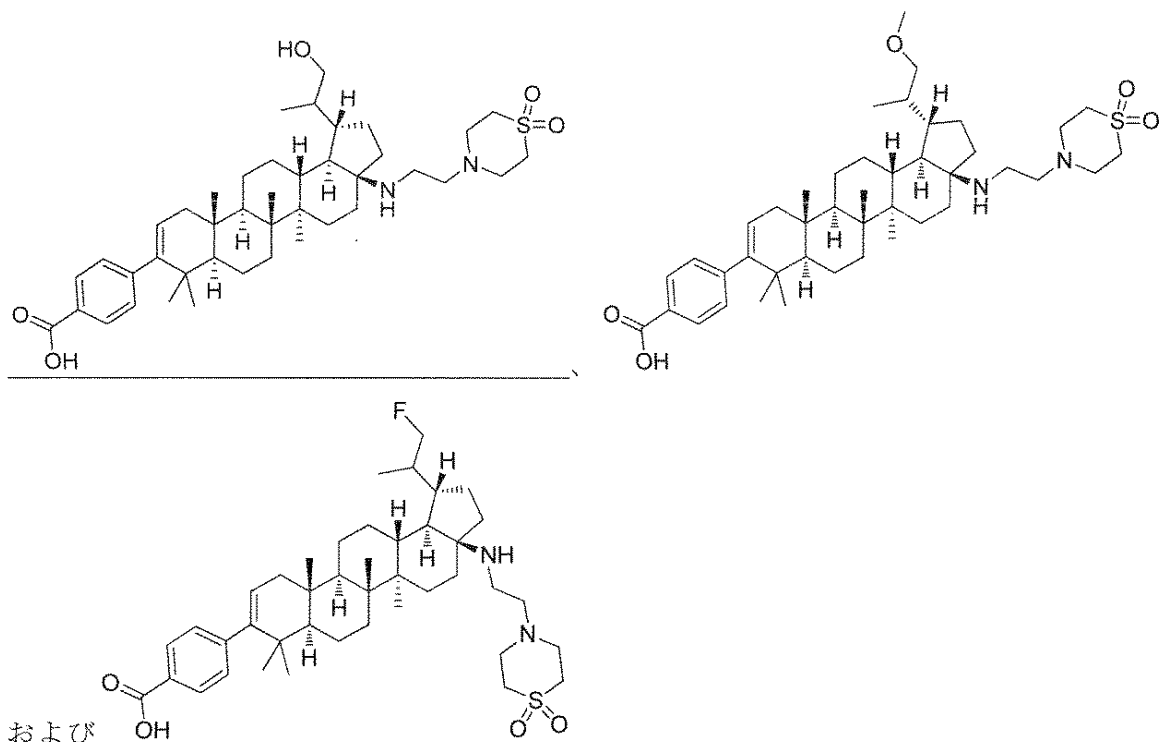
20



30



【化 4】



【請求項 2】

抗ウイルス有効量の、1 種以上の請求項 1 に記載の化合物を、1 種以上の薬学的に許容される担体、添加物または希釈剤と共に含む、医薬組成物。

【請求項 3】

H I V による感染処置に有用である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

H I V による感染の処置に有用であり、さらに抗ウイルス有効量の (a) A I D S 抗ウイルス剤；(b) 抗感染剤；(c) 免疫調節剤；および (d) さらに H I V 進入阻害剤からなる群から選択される A I D S 処置剤を含む、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

抗ウイルス有効量の、1 種以上の請求項 1 に記載の化合物を、1 種以上の薬学的に許容される担体、添加物または希釈剤と共に含む、医薬組成物。

【請求項 6】

H I V による感染処置に有用である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

H I V による感染の処置に有用であり、さらに抗ウイルス有効量の (a) A I D S 抗ウイルス剤；(b) 抗感染剤；(c) 免疫調節剤；および (d) さらに H I V 進入阻害剤からなる群から選択される A I D S 処置剤を含む、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2013 年 2 月 6 日出願の米国仮特許出願番号 61/761,403 に基づく優先権を主張し、これを引用により本明細書に包含させる。

【0002】

発明の分野

本発明は、H I V に対して有用な新規化合物、より具体的に、H I V 成熟阻害剤として有用なベツリン酸由来化合物および他の構造的に関係する化合物および同化合物を含む医

10

20

30

40

50

薬組成物ならびにその製造方法に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

H I V - 1 (ヒト免疫不全ウイルス - 1) 感染は重要な医学的問題のままであり、2010 年末には、世界で 4500 ~ 5000 万人が感染していたと推定される。H I V および A I D S (後天性免疫不全症候群) の症例数は急激に増加している。2005 年には約 500 万人の新規感染が報告され、310 万人が A I D S により死亡した。H I V の処置のために現在利用可能な薬物はヌクレオシド逆転写酵素 (R T) 阻害剤および承認された次の単剤の組み合わせを含む。ジドブジン (または A Z T またはレトロビル (登録商標))、ジダノシン (またはヴァイデックス (登録商標))、スタブジン (またはゼリット (登録商標))、ラミブジン (または 3 T C またはエピビル (登録商標))、ザルシタピン (または D D C またはハイビッド (登録商標))、アバカビルコハク酸塩 (またはザイアジェン (登録商標))、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (またはピリアード (登録商標))、エムトリシタピン (または FTC-EMTRIVA (登録商標))、コンビビル (登録商標) (3 T C と A Z T を含む)、トリジビル (登録商標) (アバカビル、ラミブジンおよびジドブジンを含む)、エブジコム (登録商標) (アバカビルおよびラミブジンを含む)、ツルバダ (登録商標) (ピリアード (登録商標) およびエムトリバ (登録商標) を含む) ; 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 : ネビラピン (またはビラミューン (登録商標))、デラビルジン (またはレスクリプター (登録商標)) およびエファビレンツ (またはサスティバ (登録商標))、アトリプラ (登録商標) (ツルバダ (登録商標) + サスティバ (登録商標))、およびエトラピリンおよびペプチド模倣プロテアーゼ阻害剤またはその承認製剤 : サキナビル、インジナビル、リトナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル、ロピナビル、カレトラ (登録商標) (ロピナビルおよびリトナビル)、ダルナビル、アタザナビル (レイアタツ (登録商標)) およびチプラナビル (アプティバス (登録商標)) およびコビススタットおよびラルテグラビル (アイセントレス (登録商標)) のようなインテグララーゼ阻害剤およびエンフュービルタイド (T - 20) (フゼオン (登録商標)) およびマラビロク (シーエルセントリ (登録商標)) のような進入阻害剤。

【0004】

これらの薬物の各々は、単独で使用したとき、ウイルスの複製を一過性にのみ抑制できる。しかしながら、組み合わせで使用したとき、これらの薬物はウイルス血症および疾患進行に顕著な効果を有する。事実、組み合わせ治療の適用が広まった結果として、A I D S 患者の死亡率の有意な低下が最近報告されている。しかしながら、これらの素晴らしい結果にもかかわらず、患者の 30 ~ 50 % は最終的に組み合わせ薬物治療で成功していない。不十分な薬効、服用指示違反、組織への浸透不良および細胞タイプによる薬物特異的制限 (例えば、大部分のヌクレオシドアナログは静止期細胞でリン酸化され得ない) が、感受性ウイルスの不完全な抑制の原因であり得る。さらに、H I V - 1 の高複製率および急速複製回転が頻繁な変異の取り込みと組み合わせさせて、薬物が最適濃度に達していないとき、薬物耐性変異体の出現と処置の不成功に至る。それゆえに、異なる耐性パターンおよび好ましい薬物動態と安全性特性を示す新規抗 H I V 剤が、さらなる処置選択肢を提供するために必要とされている。改善された H I V 融合阻害剤および H I V 進入共受容体アンタゴニストが、多くの研究者らがさらに研究している抗 H I V 剤の新規クラスの二つの例である。

【0005】

H I V 付着阻害剤は、H I V 表面糖タンパク質 g p 120 と結合し、表面タンパク質 g p 120 と宿主細胞受容体 C D 4 の間の相互作用を妨害する、抗ウイルス化合物のさらなるサブクラスである。それゆえに、これらは H I V がヒト T 細胞の C D 4 に付着することを妨げ、H I V 生活環の第一期で H I V 複製を阻止する。H I V 付着阻害剤の特性は、抗ウイルス剤としての有用性および有効性が最大である化合物を得る努力において改善されている。特に、U S 7,354,924 および U S 7,745,625 は H I V 付着阻害剤の例である。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 6 】

他に登場したH I V処置のための化合物群はH I V成熟阻害剤と呼ばれる。成熟は、H I V複製またはH I V生活環の10またはそれ以上の段階の最終過程であり、ここで、H I Vはg a gタンパク質でのH I Vプロテアーゼ介在開裂事象のいくつかの結果として感染性となり、これは最終的にカプシド(C A)タンパク質の放出に至る。成熟阻害剤は、H I Vカプシドが適切に組み立てられ、成熟することを妨げ、保護的外皮の形成を妨げ、またはヒト細胞から排出されることを阻止する。その代わり、非感染性ウイルスが産生され、H I V感染のその後のサイクルが阻止される。

【 0 0 0 7 】

ベツリン酸のある種の誘導体が、H I V成熟阻害剤として強力な抗H I V活性を示すことが現在示されている。例えば、U S 7,365,221は、モノアシル化ベツリンおよびジヒドロベツリン誘導体および抗H I V剤としてのそれらの使用を開示する。引用文献‘221に論じられているように、ベツリン酸(1)の、3',3'-ジメチルグルタリルおよび3',3'-ジメチルスクシニル基のようなある種の置換アシル基でのエステル化は、活性が増強された誘導体を生じる(Kashiwada, Y., et al., J. Med. Chem. 39:1016-1017 (1996))。強力な抗H I V剤であるアシル化ベツリン酸およびジヒドロベツリン酸誘導体は米国特許番号5,679,828にも記載されている。ベツリンの3炭素におけるヒドロキシルのコハク酸でのエステル化も、H I V-1活性の阻害が可能な化合物を生じる(Pokrovskii, A. G., et al., Khimiya y Interesakh Ustoichivogo Razvitiya, Vol. 9, No. 3, pp. 485-491 (2001))。

【 0 0 0 8 】

ベツリン酸由来化合物のH I V感染処置への使用についての他の参照はU S 2005/0239748およびU S 2008/0207573、ならびにW O 2006/053255、W O 2009/100532およびW O 2011/007230を含む。

【 0 0 0 9 】

開発中のH I V成熟化合物の一つは、化学式C₃₆H₅₆O₆およびI U P A C名3-(3-カルボキシ-3-メチル-ブタノイルオキシ)ルプ-20(29)-エン-28-オイック酸を有するペピリマツまたはP A-457として定義されている。

【 0 0 1 0 】

Bristol-Myers Squibbにより出願された2011年6月2日出願の“H I V成熟阻害剤としての修飾C-3ベツリン酸誘導体”なる名称のU S S N 13/151,706(現在U S 2012-0142707)および2011年6月2日出願の“H I V成熟阻害剤としての修飾C-3ベツリン酸誘導体のC-28アミド類”なる名称のU S S N 13/151,722(現在U S 2012-0142653)もここで引用する。2012年1月27日出願の“H I V成熟阻害剤としてのC-3修飾ベツリン酸誘導体のC-28アミン類”なる名称のU S S N 13/359,680(現在U. S. 2013-0029954)の出願もここに引用する。さらに、2012年1月27日出願の“H I V成熟阻害活性を有するC-17およびC-3修飾トリテルペノイド類”なる名称のU S S N 13/359,727(現在U. S. 2013-0035318)および2013年3月13日出願の“H I V成熟阻害活性を有するトリテルペノイド類のC-17二環式アミン類”なる名称のU S S N 13/799,479(現在U. S. 2013-0296554)の出願もここに引用する。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 1 】

現在当分野で必要とされているのは、H I V成熟阻害剤として有用である新規化合物ならびにこれらの化合物を含む新規医薬組成物である。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 2 】

発明の概要

本発明は、その薬学的に許容される塩を含む下記式IおよびIIの化合物、その医薬製剤

10

20

30

40

50

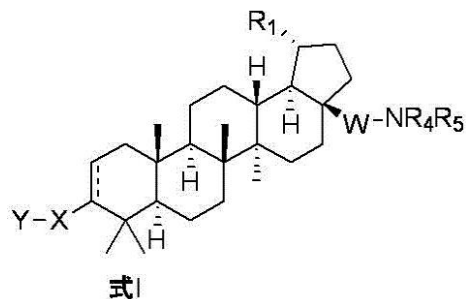
およびH I Vのようなウイルスに罹患しているまたは罹患し易い患者へのその使用を提供する。式 I および II の化合物は、抗ウイルス剤として、特にH I Vの阻害剤として有効である。これらは、H I VおよびA I D Sの処置に有用である。

【 0 0 1 3 】

本発明の一つの態様は、次の式 I および式 II で表される化合物群から選択され、その薬学的に許容される塩を含む化合物に関する。

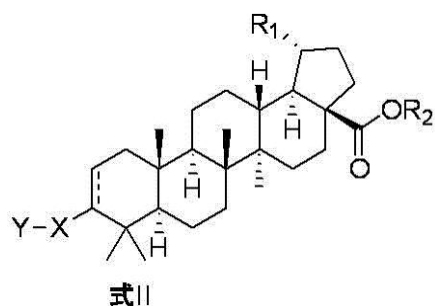
式 I

【 化 1 】



の化合物；および式 II

【 化 2 】



の化合物

〔式中、Xはフェニル、ヘテロアリール環、C₄-8シクロアルキル、C₄-8シクロアルケニル、C₄-9スピロシクロアルキル、C₄-9スピロシクロアルケニル、C₄-8オキサシクロアルキル、C₄-8ジオキサシクロアルキル、C₆-8オキサシクロアルケニル、C₆-8ジオキサシクロアルケニル、C₆シクロジアルケニル、C₆オキサシクロジアルケニル、C₆-9オキサスピロシクロアルキルおよびC₆-9オキサスピロシクロアルケニル環からなる群から選択され；

さらに、XはAで置換されており、ここで、Aは-H、-ハロ、-ヒドロキシル、-C₁-6アルキル、-C₁-6アルコキシ、-C₁-6アルキル-Q₁、-アルキル置換C₁-6アルキル-Q₁、-CN、-CF₂Q₁、-NR₂R₂、-COOR₂および-CO NR₂R₂の群からなる群から選択される少なくとも1個のメンバーであり；

ここで、Q₁はアリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、-OR₂、-COOR₃、-NR₂R₂、-SO₂R₇、-CONHSO₂R₃および-CONHSO₂NR₂R₂からなる群から選択され；

Yは-COOR₂、-C(O)NR₂SO₂R₃、-C(O)NHSO₂NR₂R₂、-NR₂SO₂R₂、-SO₂NR₂R₂、-C₃-6シクロアルキル-COOR₂、-C₂-6アルケニル-COOR₂、-C₂-6アルキニル-COOR₂、-C₁-6アルキル-COOR₂、-アルキル置換C₁-6アルキル、-COOR₂、CF₂-COOR₂、-NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂、-SO₂NR₂C(O)R₂、-テトラゾールおよび-CONHOHからなる群から選択され、

ここで、nは1~6であり；

【 0 0 1 4 】

R₁は次のものからなる群から選択され

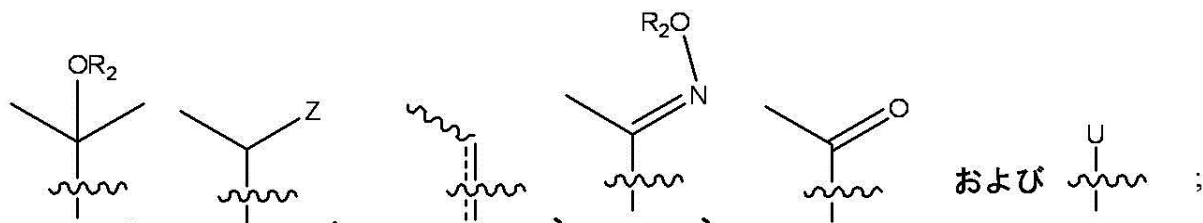
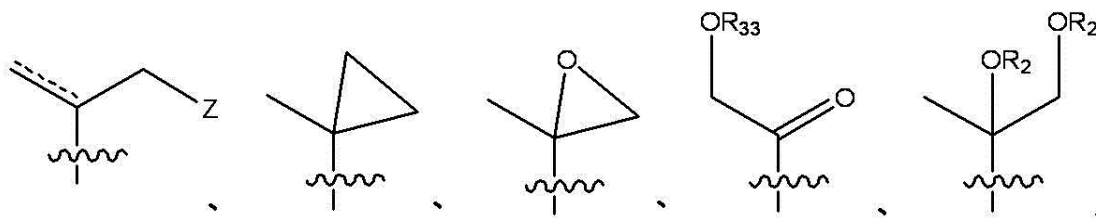
10

20

30

40

【化3】



10

Wは存在しないかあるいは - CH₂ または - CO であり；

Zは - NR₂₈R₂₉、- OR₃₀、- COOR₂、- CONR₁₈R₁₉、F、Cl、Br および I からなる群から選択され；

Uは - NR₂₈R₂₉、- OR₃₀、- COOR₂、- CONR₁₈R₁₉、F、Cl、Br、I、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

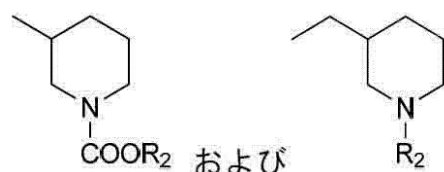
20

R₂は - H、ベンジル、- C₁₋₆ アルキル、- アルキル置換 C₁₋₆ アルキルおよび - アリール置換 C₁₋₆ アルキルからなる群から選択され；

R₃はベンジル、- C₁₋₆ アルキルまたは - アルキル置換 C₁₋₆ アルキルであり；

R₄は - H、- C₁₋₆ アルキル、- C₁₋₆ アルキル - C(OR₃)₂ - C₃₋₆ シクロアルキル、- C₁₋₆ 置換アルキル、- C₁₋₆ アルキル - C₃₋₆ シクロアルキル、- C₁₋₆ アルキル - Q₂、- C₁₋₆ アルキル - C₃₋₆ シクロアルキル - Q₂、アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、- COR₆、- COCOR₆、- SO₂R₇、- SO₂NR₂R₂、

【化4】



30

からなる群から選択され、

ここで、Q₂はヘテロアリール、置換ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、- CF₃、- OR₂、- COOR₂、- NR₈R₉、- CONR₁₀R₁₁ および - SO₂R₇ からなる群から選択され；

R₅は - H、- C₁₋₆ アルキル、- C₃₋₆ シクロアルキル、- C₁₋₆ アルキル置換アルキル、- C₁₋₆ アルキル - NR₈R₉、- COR₆、- COCOR₆、- SO₂R₇ および - SO₂NR₂R₂ からなる群から選択され；

40

ただし、WがCOであるときR₄またはR₅は - COR₆ または - COCOR₆ であってはならず；

さらに、ただし、R₄またはR₅の一方のみが - COR₆、- COCOR₆、- SO₂R₇ および - SO₂NR₂R₂ からなる群から選択でき；

またはWが存在しないかCH₂であるならば、R₄およびR₅は隣接するNと一体となつて

【化5】



50

を形成してよく；

【0015】

R_6 は - C_{1-6} アルキル、 - C_{1-6} アルキル置換アルキル、 - C_{3-6} シクロアルキル、 - C_{3-6} 置換シクロアルキル - Q_3 、 - C_{1-6} アルキル - Q_3 、 - C_{1-6} アルキル置換アルキル - Q_3 、 - C_{3-6} シクロアルキル - Q_3 、アリール - Q_3 、 - $NR_{13}R_{14}$ および - OR_{15} からなる群から選択され；

ここで、 Q_3 はアリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 - OR_2 、 - $COOR_2$ 、 - NR_8R_9 、 SO_2R_7 、 - $CONHSO_2R_3$ および - $CONHSO_2NR_2R_2$ からなる群から選択され；

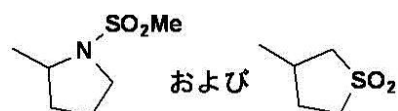
R_7 は - C_{1-6} アルキル、 - C_{1-6} 置換アルキル、 - C_{3-6} シクロアルキル、 - CF_3 、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され； 10

R_8 および R_9 は独立して - H 、 - C_{1-6} アルキル、 - C_{1-6} 置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリールおよび - C_{1-6} アルキル - Q_2 からなる群から選択され；

R_8 は - $COOR_3$ であってもよく；

R_8 および R_9 はまた独立して

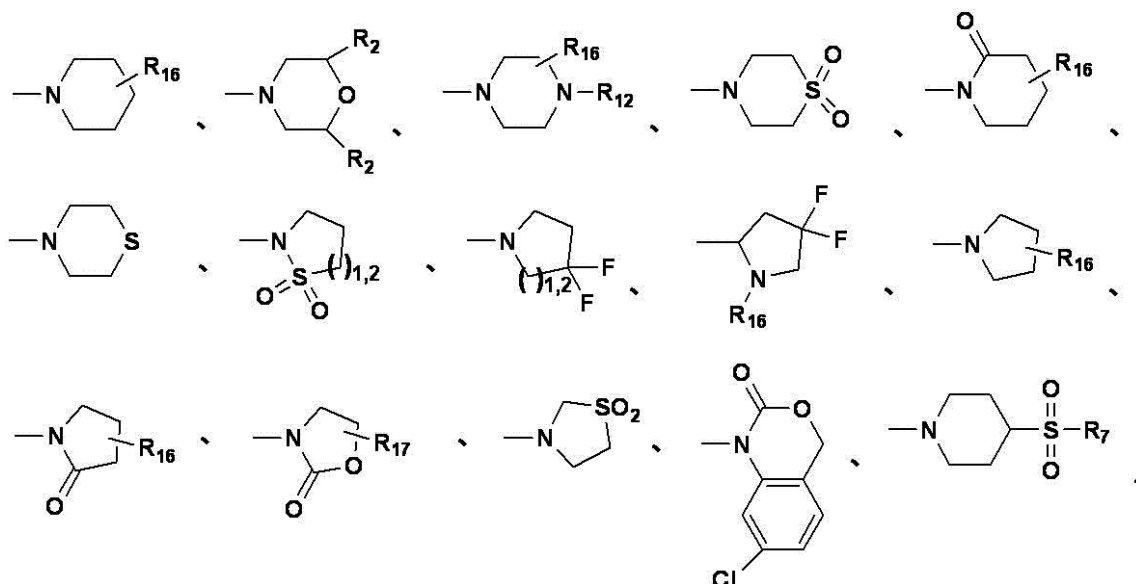
【化6】



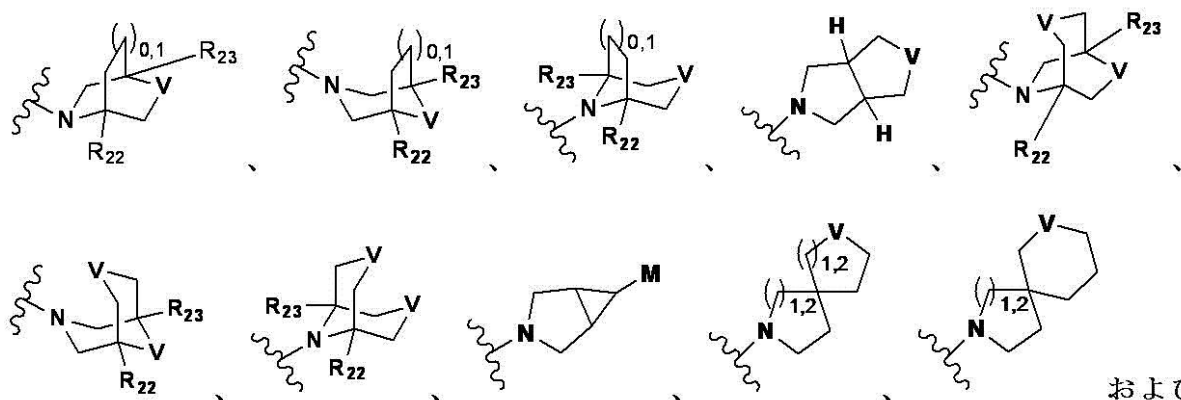
からなる群から選択でき、

または R_8 および R_9 は隣接する N と一体となって、

【化7】



10



20



および

30

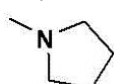
からなる群から選択される環を形成し；

【0016】

V は $-CR_{24}R_{25}$ 、 $-SO_2$ 、 $-O$ および $-NR_{12}$ からなる群から選択され；
 M は $-CHR_{24}R_{25}$ 、 $-NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2R_7$ 、 $-SO_2NR_3R_3$ および $-OH$ からなる群から選択され；
 R_{10} および R_{11} は独立して $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ 置換アルキルおよび $-C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から選択され、
 または R_{10} および R_{11} は隣接する N と一体となって

40

【化8】



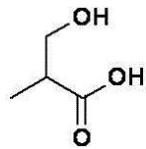
のような環を形成し；

R_{12} は $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- OH ； $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ 置換アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-COR_7$ 、 $-COONR_{18}R_{19}$ 、 $-SOR_7$ および $-SONR_{20}R_{21}$ からなる群から選択され；
 R_{13} および R_{14} は $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ 置換アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- Q_4 、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアル

50

キル - Q₄、C₁ - 6 置換アルキル - Q₄ および

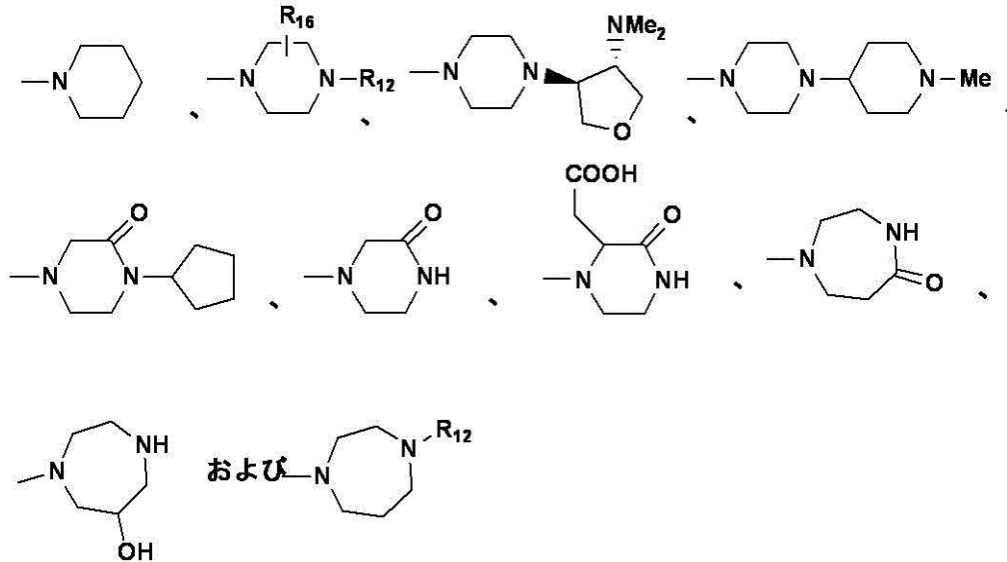
【化 9】



からなる群から選択され、

または R₁₃ および R₁₄ は隣接する N と一体となって、

【化 10】



10

20

からなる群から選択される環を形成し；

【0017】

R₁₅ は - C₁ - 6 アルキル、- C₃ - 6 シクロアルキル、- C₁ - 6 置換アルキル、- C₁ - 6 アルキル - Q₄、- C₁ - 6 アルキル - C₃ - 6 シクロアルキル - Q₄ および - C₁ - 6 置換アルキル - Q₄ からなる群から選択され；

Q₄ はヘテロアリール、置換ヘテロアリール、- NR₂R₂、- CONR₂R₂、- COOR₂、- OR₂ および - SO₂R₃ からなる群から選択され；

30

R₁₆ は - H、- C₁ - 6 アルキル、- NR₂R₂ および - COOR₃ からなる群から選択され；

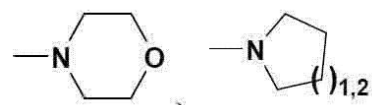
R₁₇ は - H、- C₁ - 6 アルキル、- COOR₃ およびアリールからなる群から選択され；

R₁₈ および R₁₉ は独立して H、- C₁ - 6 アルキル、- C₁ - 6 置換アルキルおよび - C₁ - 6 シクロアルキルからなる群から選択され；

R₁₈ は - COOR₃ であってもよく；

または R₁₈ および R₁₉ は隣接する N と一体となって

【化 11】



40

からなる群から選択される環を形成し；

R₂₀ および R₂₁ は独立して H、- C₁ - 6 アルキル、- C₁ - 6 置換アルキル、- C₁ - 6 アルキル - Q₅、- C₁ - 6 シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

Q₅ はハロゲンおよび SO₂R₃ からなる群から選択され；

R₂₄ および R₂₅ は - H、- C₁ - 6 アルキル、- アルキル置換 C₁ - 6 アルキル、-

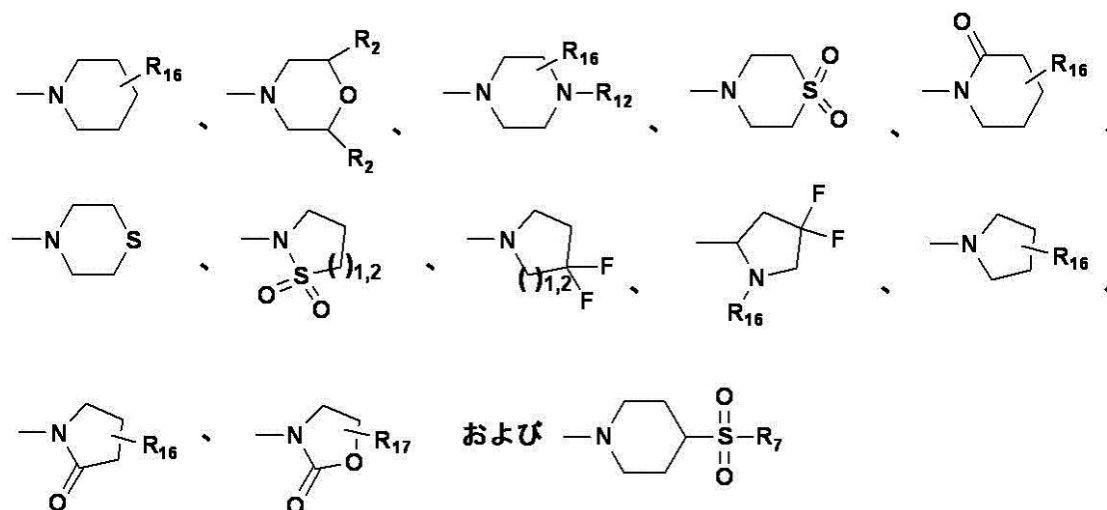
50

SO_2R_3 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ または $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_2\text{COR}_3$ および $-\text{NR}_2\text{CONR}_2\text{R}_2$ からなる群から選択され；
 ただし、 R_{24} および R_{25} の一方のみが $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_2\text{COR}_3$ および $-\text{NR}_2\text{CONR}_2\text{R}_2$ からなる群から選択でき；
 R_{26} および R_{27} は独立して $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{アルキル置換C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキルアリール、 C_{1-3} アルキルヘテロアリール、 $-\text{CO}_2\text{R}_2$ および $-\text{SO}_2\text{R}_7$ からなる群から選択され；
 ただし、 R_{26} および R_{27} の一方のみが $-\text{CO}_2\text{R}_2$ または $-\text{SO}_2\text{R}_7$ からなる群から選択でき；

【 0 0 1 8 】

R₂₈ および R₂₉ は独立して - H、 - C₁₋₆ アルキル、 - アルキル置換 C₁₋₆ アルキル、 - C₃₋₆ シクロアルキル、 - C₁₋₆ アルキル - Q₆、 - COC₁₋₆ アルキル - Q₆、 - COOR₃ ; - COCF₃ からなる群から選択され ;
R₂₈ はまた - COOR₃ および - CONR₁₈ R₁₉ から選択でき ;
または R₂₈ および R₂₉ は隣接する N と一体となって、

【化 1 2】

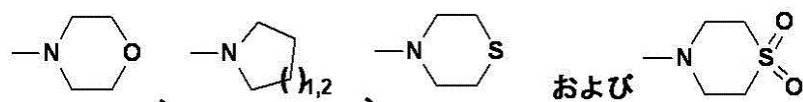


からなる群から選択される環を形成し：

R₃₀ は H、-C₁₋₆ アルキル、-アルキル置換 C₁₋₆ アルキル、-C₃₋₆ シクロアルキルおよび -C₁₋₆ アルキル-Q₆ からなる群から選択され；
ここで、Q₆ は H、-OR₂、-COOR₂、-COCOR₂、-NR₃₁R₃₂ からなる群から選択され；

R₃₁ および R₃₂ は独立して - H、- C₁₋₆ アルキル、- C₁₋₆ 置換アルキル、- C₁₋₆ 置換アルキル - OR₂ および - COR₃ からなる群から選択され、
または R₃₁ および R₃₂ は隣接する N と一体となって

【化 1 3】



からなる群から選択される環を形成し：

R₃₃ は - H、- C₁₋₆ アルキル、- C₁₋₆ 置換アルキルおよび - C₁₋₆ 置換アルキル - Q₇ からなる群から選択され、
ここで、Q₇ は - COOR₂ および - COONR₂ R₂ からなる群から選択される。〕。

【 0 0 1 9 】

さらなる態様において、ウイルスに感染している哺乳動物の、特に該ウイルスがHIVであるときの処置方法であって、抗ウイルス有効量の上記式IおよびIIの化合物からなる群から選択される化合物および1種以上の薬学的に許容される担体、添加物または希釈剤

を該哺乳動物に投与することを含む、方法が提供される。所望により、式 I および / または II の化合物を、抗ウイルス有効量の (a) A I D S 抗ウイルス剤 ; (b) 抗感染剤 ; (c) 免疫調節剤 ; および (d) 他の H I V 進入阻害剤からなる群から選択される他の A I D S 処置剤と組み合わせて投与できる。

【 0 0 2 0 】

本発明の他の態様は、抗ウイルス有効量の式 I および II の化合物からなる群から選択される化合物、および 1 種以上の薬学的に許容される担体、添加物および希釈剤 ; および所望により抗ウイルス有効量の (a) A I D S 抗ウイルス剤 ; (b) 抗感染剤 ; (c) 免疫調節剤 ; および (d) 他の H I V 進入阻害剤からなる群から選択される他の A I D S 処置剤との組み合わせを含む医薬組成物である。

10

【 0 0 2 1 】

本発明の他の態様において、ここでの式 I および II の化合物の製造方法の 1 個以上を提供する。

【 0 0 2 2 】

また提供されるのは、ここでの式 I および II の化合物の製造において有用な中間体化合物である。

【 0 0 2 3 】

本発明は、これらならびに次に記載する他の重要な目的に関する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 4 】

20

態様の詳細な記載

本発明の化合物は不斉中心を有し、それゆえに、ジアステレオマーおよびエナンチオマーの混合物として存在する可能性があるため、本開示は個々のジアステレオ異性およびエナンチオマー形態の式 I および II の化合物と、それに加えてこれらの混合物を含む。

【 0 0 2 5 】

定義

本明細書のどこかで具体的に示さない限り、次の用語の 1 つ以上は、ここで次の意味を有して使用してよく、次の意味を有するべきである。

“ H ” は重水素のような同位体を含む水素をいう。

【 0 0 2 6 】

30

ここでおよび特許請求の範囲で使用する用語 “ C₁ - C₆ アルキル ” は (特に断らない限り) メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t - ブチル、アミル、ヘキシルなどのような直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。

【 0 0 2 7 】

“ C₁ - C₄ フルオロアルキル ” は、少なくとも 1 個の H 原子が F 原子で置換されており、各 H 原子が独立して F 原子で置換され得る F 置換 C₁ - C₄ アルキルをいう。

“ ハロゲン ” は塩素、臭素、ヨウ素またはフッ素をいう。

【 0 0 2 8 】

“ アリール ” または “ A r ” 基は、完全に共役したパイ電子系を有する、全炭素単環式または縮合環多環式 (すなわち、炭素原子の隣接対を共有する複数環) 基をいう。アリール基の例は、限定するものではないが、フェニル、ナフタレニルおよびアントラセニルである。アリール基は置換されていても非置換でもよい。置換されているとき、置換基は好ましくはアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロ脂環式オキシ、チオヒドロキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロ脂環式オキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、カルボニル、O - カルバミル、N - カルバミル、C - アミド、N - アミド、C - カルボキシ、O - カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロメチル、ウレイド、アミノおよび - N R^x R^y からなる群から選択される 1 個以上であり、ここで、R^x および R^y は独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、カルボニル、C - カルボキシ、スルホニル、トリハロメチルおよび一体とな

40

50

って5員または6員ヘテロ脂環式環からなる群から選択される。

【0029】

ここで使用する“ヘテロアリール”基は、環内に窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個以上の原子を有し、さらに、完全に共役したパイ電子系を有する、単環式または縮合環(すなわち、原子の隣接する対を共有する複数環)をいう。特に断らない限り、ヘテロアリール基はヘテロアリール基内の炭素原子または窒素原子いずれで結合してもよい。用語ヘテロアリールは、親ヘテロアリールのN-オキシドが当分野で知られるように化学的に実行可能であるならば、そのようなN-オキシドを包含することを意図することは留意すべきである。ヘテロアリール基の例は、限定しないが、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、プリニル、カルバゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ジアジニル、ピラジン、トリアジニル、テトラジニルおよびテトラゾリルである。置換されているとき、置換基は好ましくはアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロ脂環式オキシ、チオアルコキシ、チオヒドロキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロ脂環式オキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、カルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、C-アミド、N-アミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロメチル、ウレイド、アミノおよび-NR^xR^yから選択される1個以上であり、ここで、R^xおよびR^yは上に定義したとおりである。

【0030】

ここで使用する“ヘテロ脂環式”基は、環内に窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1個以上の原子を有する単環式または縮合環基をいう。環は結合の安定な配置をもたらすものから選択され、存在しないであろう系を包含することを意図しない。環は1個以上の二重結合も有してよい。しかしながら、環は完全に共役したパイ電子系を有しない。ヘテロ脂環式基の例は、限定しないが、アゼチジニル、ピペリジル、ピペラジニル、イミダゾリル、チアゾリジニル、3-ピロリジン-1-イル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびテトラヒドロピラニルである。置換されているとき、置換基は好ましくはアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロ脂環式オキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロ脂環式オキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、カルボニル、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、C-チオアミド、N-アミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロメタンスルホンアミド、トリハロメタンスルホニル、シリル、グアニル、グアニジノ、ウレイド、ホスホニル、アミノおよび-NR^xR^yから選択される1個以上であり、ここで、R^xおよびR^yは上に定義したとおりである。

【0031】

“アルキル”基は、直鎖および分枝鎖基を含む飽和脂肪族炭化水素をいう。好ましくは、アルキル基は1~20個の炭素原子を有する(数値範囲例えば、“1~20”がここで記載されているとき、これは該基が、この場合、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子などから20個まで(20個を含む)の炭素原子を含み得ることを意味する)。より好ましくは、1~10個の炭素原子を有する中程度のサイズのアルキルである。最も好ましくは、1~4個の炭素原子を有する低級アルキルである。アルキル基は置換されていても、非置換でもよい。置換されているとき、置換基は好ましくはトリハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロ脂環式オキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロ

脂環式オキシ、シアノ、ハロ、ニトロ、カルボニル、チオカルボニル、O - カルバミル、N - カルバミル、O - チオカルバミル、N - チオカルバミル、C - アミド、C - チオアミド、N - アミド、C - カルボキシ、O - カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロメタンスルホンアミド、トリハロメタンスルホニルおよび一体となって5員または6員ヘテロ脂環式環から選択される1個以上である。

【0032】

“シクロアルキル”基は、1個以上の環が完全に共役したパイ電子系を有しない、全炭素単環式または縮合環(すなわち、炭素原子の隣接対を共有する複数環)基をいう。シクロアルキル基の例は、限定しないが、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘプタン、シクロヘプテンおよびアダマンタンである。シクロアルキル基は置換されていても、非置換でもよい。置換されているとき、置換基は好ましくはアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロ脂環式オキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロ脂環式オキシ、シアノ、ハロ、ニトロ、カルボニル、チオカルボニル、O - カルバミル、N - カルバミル、O - チオカルバミル、N - チオカルバミル、C - アミド、C - チオアミド、N - アミド、C - カルボキシ、O - カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロ - メタンスルホンアミド、トリハロメタンスルホニル、シリル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、ホスホニル、アミノおよび NR^xR^y から独立して選択される1個以上であり、 R^x および R^y は上に定義したとおりである。

【0033】

“アルケニル”基は、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1個の炭素 - 炭素二重結合を有する、ここに定義するアルキル基をいう。

【0034】

“アルキニル”基は、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1個の炭素 - 炭素三重結合を有する、ここに定義するアルキル基をいう。

【0035】

“ヒドロキシ”基は - OH基をいう。

“アルコキシ”基は、ここで定義する - O - アルキル基および - O - シクロアルキル基の両者をいう。

【0036】

“アリールオキシ”基は、ここに定義する - O - アリール基および - O - ヘテロアリール基の両者をいう。

【0037】

“ヘテロアリールオキシ”基はヘテロアリール - O - 基をいい、ヘテロアリールはここに定義したとおりである。

“ヘテロ脂環式オキシ”基はヘテロ脂環式 - O - 基をいい、ヘテロ脂環式はここに定義したとおりである。

【0038】

“チオヒドロキシ”基は - SH基をいう。

“チオアルコキシ”基は、ここに定義する S - アルキル基および - S - シクロアルキル基の両者をいう

【0039】

“チオアリールオキシ”基は、ここに定義する - S - アリール基および - S - ヘテロアリール基の両者をいう。

【0040】

“チオヘテロアリールオキシ”基はヘテロアリール - S - 基をいい、ヘテロアリールはここに定義したとおりである。

“チオヘテロ脂環式オキシ”基はヘテロ脂環式 - S - 基をいい、ヘテロ脂環式はここに定義したとおりである。

【 0 0 4 1 】

“カルボニル”基は“ $-C(=O)-R$ ”基をいい、ここで、 R ”は、各々ここで定義される、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール(環炭素を介して結合)およびヘテロ脂環式(環炭素を介して結合)からなる群から選択される。

【 0 0 4 2 】

“アルデヒド”基はカルボニル基をいい、ここで、 R ”は水素である。

“チオカルボニル”基は $-C(=S)-R$ ”基をいい、 R ”はここに定義したとおりである。

【 0 0 4 3 】

“ケト”基は $-CC(=O)C-$ 基をいい、ここで、 $C=O$ のいずれかの側または両側の炭素はアルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールまたはヘテロ脂環式基の炭素であってよい。

【 0 0 4 4 】

“トリハロメタンカルボニル”基は $Z_3CC(=O)-$ 基をいい、該 Z はハロゲンである。

【 0 0 4 5 】

“ C -カルボキシ”基は $-C(=O)O-R$ ”基をいい、 R ”はここに定義したとおりである。

【 0 0 4 6 】

“ O -カルボキシ”基は $R-C(=O)O-$ 基をいい、 R ”はここに定義したとおりである。

“カルボン酸”基は C -カルボキシ基をいい、ここで、 R ”は水素である。

【 0 0 4 7 】

“トリハロメチル”基は $-CZ_3$ 基をいい、ここで、 Z はここに定義したハロゲン基である。

“トリハロメタンスルホニル”基は $Z_3CS(=O)_2-$ 基をいい、 Z は上に定義したとおりである。

【 0 0 4 8 】

“トリハロメタンスルホンアミド”基は $Z_3CS(=O)_2NR^x-$ 基をいい、 Z は上に定義したとおりであり、 R^x は H または (C_{1-6}) アルキルである。

【 0 0 4 9 】

“スルフィニル”基は $-S(=O)-R$ ”基をいい、 R ”は (C_{1-6}) アルキルである。

“スルホニル”基は $-S(=O)_2R$ ”をいい、 R ”は (C_{1-6}) アルキルである。

【 0 0 5 0 】

“ S -スルホンアミド”基は $-S(=O)_2NR^xR^y$ をいい、 R^x および R^y は独立して H または (C_{1-6}) アルキルである。

【 0 0 5 1 】

“ N -スルホンアミド”基は $R-S(=O)_2NR^x-$ 基をいい、 R^x は H または (C_{1-6}) アルキルである。

【 0 0 5 2 】

“ O -カルバミル”基は $-OC(=O)NR^xR^y$ 基をいい、 R^x および R^y は独立して H または (C_{1-6}) アルキルである。

【 0 0 5 3 】

“ N -カルバミル”基は $R^xOC(=O)NR^y$ 基をいい、 R^x および R^y は独立して H または (C_{1-6}) アルキルである。

【 0 0 5 4 】

“ O -チオカルバミル”基は $-OC(=S)NR^xR^y$ 基をいい、 R^x および R^y は独立して H または (C_{1-6}) アルキルである。

【 0 0 5 5 】

10

20

30

40

50

“ N - チオカルバミル ” 基は $R^x O C(=S) N R^y$ - 基をいい、 R^x および R^y は独立して H または (C_{1-6}) アルキルである。

【 0 0 5 6 】

“ アミノ ” 基は $- N H_2$ 基をいう。

“ C - アミド ” 基は $- C(=O) N R^x R^y$ 基をいい、 R^x および R^y は独立して H または (C_{1-6}) アルキルである。

【 0 0 5 7 】

“ C - チオアミド ” 基は $- C(=S) N R^x R^y$ 基をいい、 R^x および R^y は独立して H または (C_{1-6}) アルキルである。

【 0 0 5 8 】

“ N - アミド ” 基は $R^x C(=O) N R^y$ - 基をいい、 R^x および R^y は独立して H または (C_{1-6}) アルキルである。

【 0 0 5 9 】

“ ウレイド ” 基は $- N R^x C(=O) N R^y R^{y2}$ 基をいい、 R^x 、 R^y および R^{y2} は独立して H または (C_{1-6}) アルキルである。

【 0 0 6 0 】

“ グアニジノ ” 基は $- R^x N C(=N) N R^y R^{y2}$ 基をいい、 R^x 、 R^y および R^{y2} は独立して H または (C_{1-6}) アルキルである。

【 0 0 6 1 】

“ アミジノ ” 基は $R^x R^y N C(=N) -$ 基をいい、 R^x および R^y は独立して H または (C_{1-6}) アルキルである。

【 0 0 6 2 】

“ シアノ ” 基は $- C N$ 基をいう。

“ シリル ” 基は $- S i(R'')_3$ 基をいい、 R'' は (C_{1-6}) アルキルまたはフェニルである。

【 0 0 6 3 】

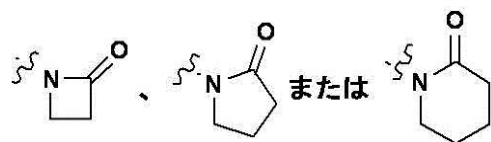
“ ホスホニル ” 基は $P(=O)(O R^x)_2$ をいい、 R^x は (C_{1-6}) アルキルである。

“ ヒドラジノ ” 基は $- N R^x N R^y R^{y2}$ 基をいい、 R^x 、 R^y および R^{y2} は独立して H または (C_{1-6}) アルキルである。

【 0 0 6 4 】

“ 4 員、5 員または 6 員環環状 N - ラクタム ” 基は

【 化 1 4 】



をいう。

【 0 0 6 5 】

任意の 2 個の隣接する R 基は、一体となって、これらの R 基を最初に有していた環と縮合し、さらなるアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成し得る。

【 0 0 6 6 】

ヘテロアリール系の窒素原子は“ヘテロアリール環二重結合を構成”できることは当分野で知られ、これは 5 員環ヘテロアリール基を構成する 2 個の互変異性構造における二重結合の形成を意味する。これは、当分野の化学者に十分理解されたとおり、窒素が置換できるか否かに影響する。本明細書および特許請求の範囲は、化学結合の一般的既知原則に基づく。特許請求の範囲は、文献に基づき不安定であることが知られるまたは存在できないことが知られる構造を包含しないことが理解される。

【 0 0 6 7 】

ここに開示する化合物の薬学的に許容される塩およびプロドラッグは本発明の範囲内で

10

20

30

40

50

ある。本明細書でおよび特許請求の範囲で使用する用語“薬学的に許容される塩”は非毒性塩基付加塩を含むことを意図する。適切な塩は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、酢酸、酒石酸、乳酸、スルフィン酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ソルビン酸、アコニット酸、サリチル酸、フタル酸などのような、しかしこれらに限定されない、有機酸および無機酸由来のものを含む。ここで使用する用語“薬学的に許容される塩”は、カルボン酸基のような酸性基の、アンモニウム、アルカリ金属塩、特にナトリウムまたはカリウム、アルカリ土類金属塩、特にカルシウムまたはマグネシウムのようなカウンターイオンとの塩および低級アルキルアミン類(メチルアミン、エチルアミン、シクロヘキシルアミンなど)または置換低級アルキルアミン類(例えばジエタノールアミン、トリエタノールアミンまたはトリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタンのようなヒドロキシル置換アルキルアミン類)との塩またはピペリジンまたはモルホリンのような塩基類との塩も包含することを意図する。

10

【0068】

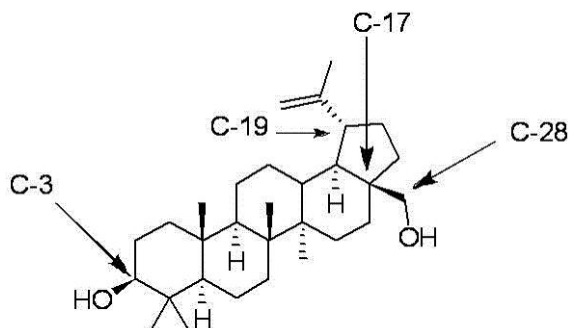
上記のとおり、本発明の化合物は“プロドラッグ”も含む。ここで使用する用語“プロドラッグ”は、用語“プロドラッグエステル類”および用語“プロドラッグエーテル類”の両者を含む。

【0069】

用語“C-19”および“C-3”は、IUPACのルールに従い番号付けしたトリテルペンコアの位置をいう(トリテルペンの一例であるベツリンに関して位置を下に記載する)。

20

【化15】



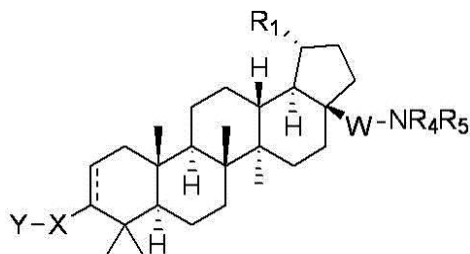
30

【0070】

上記のとおり、本発明は、次のものからなる群から選択される、その薬学的に許容される塩を含む化合物に関する。

式I

【化16】

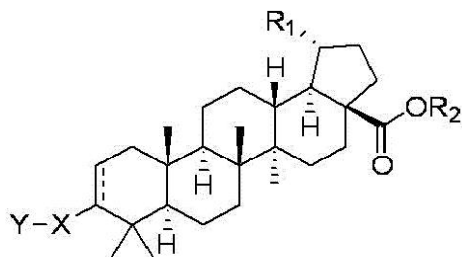


40

式I

の化合物；および
式II

【化 17】



式II

の化合物

〔式中、Xはフェニル、ヘテロアリール環、 C_{4-8} シクロアルキル、 C_{4-8} シクロアルケニル、 C_{4-9} スピロシクロアルキル、 C_{4-9} スピロシクロアルケニル、 C_{4-8} オキサシクロアルキル、 C_{4-8} ジオキサシクロアルキル、 C_{6-8} オキサシクロアルケニル、 C_{6-8} ジオキサシクロアルケニル、 C_6 シクロジアルケニル、 C_6 オキサシクロジアルケニル、 C_{6-9} オキサスピロシクロアルキルおよび C_{6-9} オキサスピロシクロアルケニル環からなる群から選択され；

さらに、XはAで置換されており、ここで、Aは - H、 - ハロ、 - ヒドロキシル、 - C_{1-6} アルキル、 - C_{1-6} アルコキシ、 - C_{1-6} アルキル - Q_1 、 - アルキル置換 C_{1-6} アルキル - Q_1 、 - CN、 - CF_2Q_1 、 - NR_2R_2 、 - $COOR_2$ および - $CONR_2R_2$ の群からなる群から選択される少なくとも1個のメンバーであり；

ここで、 Q_1 はアリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 - OR_2 、 - $COOR_3$ 、 - NR_2R_2 、 - SO_2R_7 、 - $CONHSO_2R_3$ および - $CONHSO_2NR_2R_2$ からなる群から選択され；

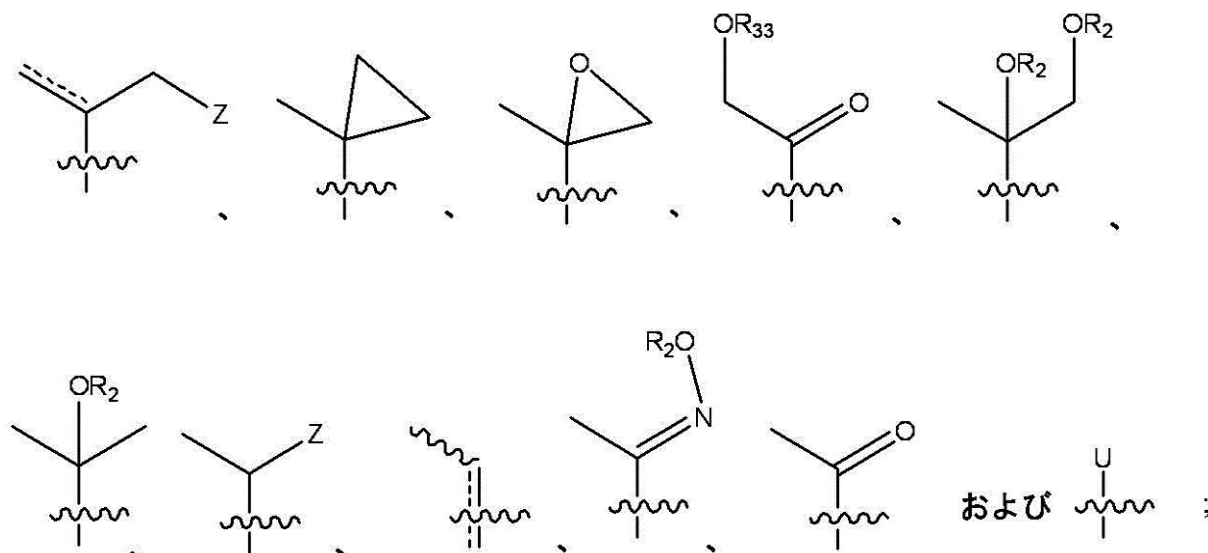
Yは - $COOR_2$ 、 - $C(O)NR_2SO_2R_3$ 、 - $C(O)NHSO_2NR_2R_2$ 、 - $NR_2SO_2R_2$ 、 - $SO_2NR_2R_2$ 、 - C_{3-6} シクロアルキル - $COOR_2$ 、 - C_{2-6} アルケニル - $COOR_2$ 、 - C_{2-6} アルキニル - $COOR_2$ 、 - C_{1-6} アルキル - $COOR_2$ 、 - アルキル置換 C_{1-6} アルキル、 - $COOR_2$ 、 $CF_2 - COOR_2$ 、 - $NHC(O)(CH_2)_n - COOR_2$ 、 - $SO_2NR_2C(O)R_2$ 、 - テトラゾールおよび - $CONHOH$ からなる群から選択され、

ここで、nは1～6であり；

【0071】

R_1 は次のものからなる群から選択され

【化 18】



Wは存在しないかあるいは - CH_2 または - COであり；

Zは - $NR_{28}R_{29}$ 、 - OR_{30} 、 - $COOR_2$ 、 - $CONR_{18}R_{19}$ 、 F、 Cl、

10

20

30

40

50

Br および I からなる群から選択され；

U は - NR₂₈R₂₉、- OR₃₀、- COOR₂、- CONR₁₈R₁₉、F、Cl、Br、I、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群から選択され；

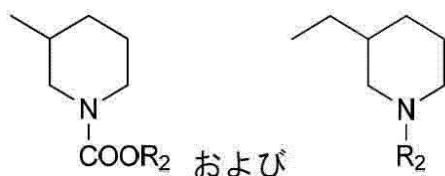
R₂ は - H、ベンジル、- C₁₋₆ アルキル、- アルキル置換 C₁₋₆ アルキルおよび - アリーール置換 C₁₋₆ アルキルからなる群から選択され；

R₃ はベンジル、- C₁₋₆ アルキルまたは - アルキル置換 C₁₋₆ アルキルであり；

R₄ は - H、- C₁₋₆ アルキル、- C₁₋₆ アルキル - C(OR₃)₂ - C₃₋₆ シクロアルキル、- C₁₋₆ 置換アルキル、- C₁₋₆ アルキル - C₃₋₆ シクロアルキル、- C₁₋₆ アルキル - Q₂、- C₁₋₆ アルキル - C₃₋₆ シクロアルキル - Q₂、アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、- COR₆、- COCOR₆、- SO₂R₇、- SO₂NR₂R₂、

10

【化 19】



からなる群から選択され、

ここで、Q₂ はヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、F、Cl、Br、I、- CF₃、- OR₂、- COOR₂、- NR₈R₉、- CONR₁₀R₁₁ および - SO₂R₇ からなる群から選択され；

20

R₅ は - H、- C₁₋₆ アルキル、- C₃₋₆ シクロアルキル、- C₁₋₆ アルキル置換アルキル、- C₁₋₆ アルキル - NR₈R₉、- COR₆、- COCOR₆、- SO₂R₇ および - SO₂NR₂R₂ からなる群から選択され；

ただし、W が CO であるとき R₄ または R₅ は - COR₆ または - COCOR₆ であってはならず；

さらに、ただし、R₄ または R₅ の一方のみが - COR₆、- COCOR₆、- SO₂R₇ および - SO₂NR₂R₂ からなる群から選択でき；

または W が存在しないか CH₂ であるならば、R₄ および R₅ は隣接する N と一体となつて

30

【化 20】



を形成してよく；

【0072】

R₆ は - C₁₋₆ アルキル、- C₁₋₆ アルキル置換アルキル、- C₃₋₆ シクロアルキル、- C₃₋₆ 置換シクロアルキル - Q₃、- C₁₋₆ アルキル - Q₃、- C₁₋₆ アルキル置換アルキル - Q₃、- C₃₋₆ シクロアルキル - Q₃、アリーール - Q₃、- NR₁₃R₁₄ および - OR₁₅ からなる群から選択され；

ここで、Q₃ はアリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、- OR₂、- COOR₂、- NR₈R₉、SO₂R₇、- CONHSO₂R₃ および - CONHSO₂NR₂R₂ からなる群から選択され；

40

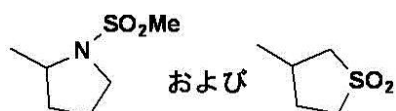
R₇ は - C₁₋₆ アルキル、- C₁₋₆ 置換アルキル、- C₃₋₆ シクロアルキル、- CF₃、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群から選択され；

R₈ および R₉ は独立して - H、- C₁₋₆ アルキル、- C₁₋₆ 置換アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、置換アリーール、置換ヘテロアリーール、- C₁₋₆ アルキル - Q₂ および - COOR₃ からなる群から選択され；

R₈ は - COOR₃ であってもよく；

R₈ および R₉ はまた独立して

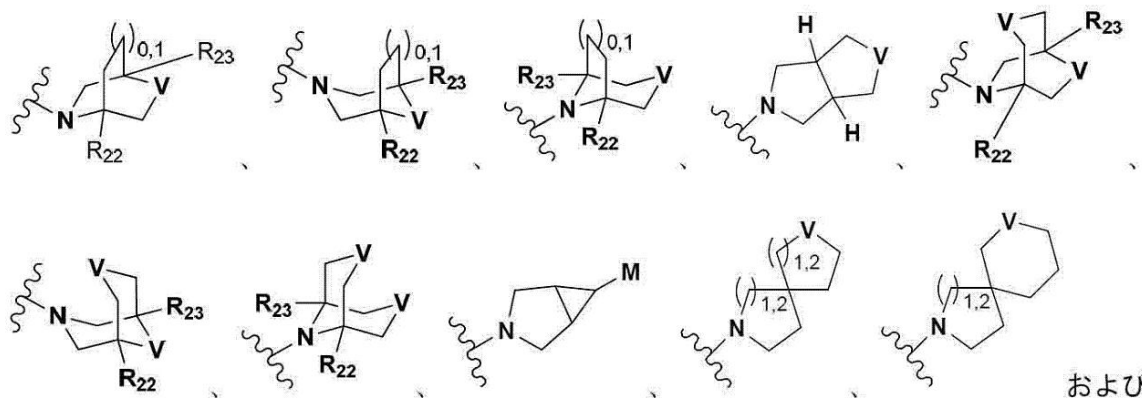
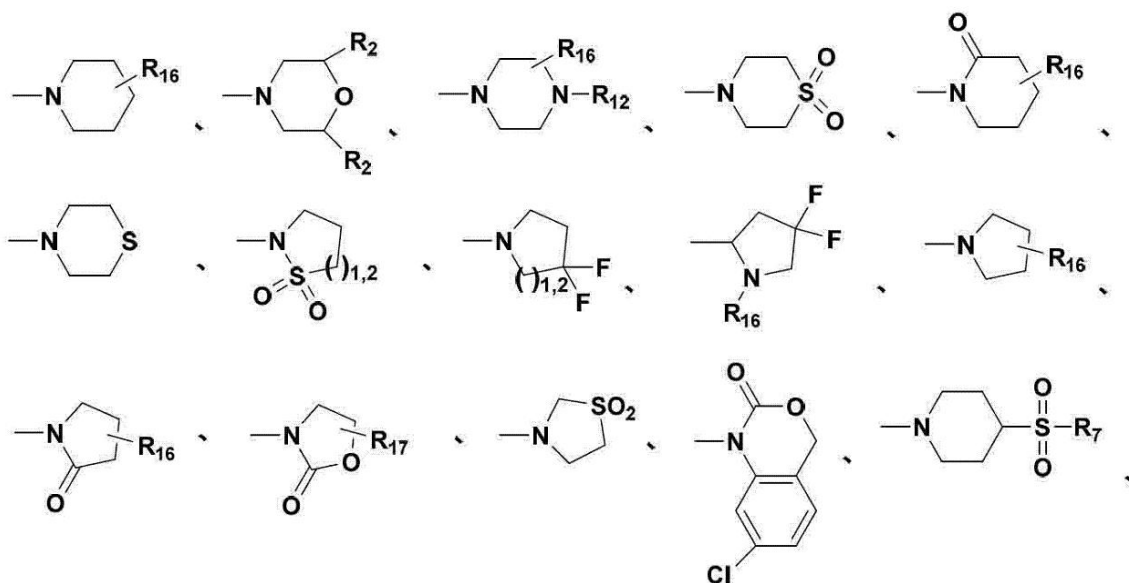
【化 2 1】



からなる群から選択でき、

または R_8 および R_9 は隣接する N と一体となって、

【化 2 2】



からなる群から選択される環を形成し；

【0073】

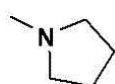
V は $-CR_{24}R_{25}$ 、 $-SO_2$ 、 $-O$ および $-NR_{12}$ からなる群から選択され；

M は $-CHR_{24}R_{25}$ 、 $-NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2R_7$ 、 $-SO_2NR_3R_3$ および $-OH$ からなる群から選択され；

R_{10} および R_{11} は独立して $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ 置換アルキルおよび $-C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から選択され、

または R_{10} および R_{11} は隣接する N と一体となって

【化 2 3】

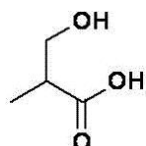


のような環を形成し；

R_{12} は - C_{1-6} アルキル、 - C_{1-6} アルキル - OH； - C_{1-6} アルキル、 - C_{1-6} 置換アルキル、 - C_{3-6} シクロアルキル、 - COR₇、 - COONR₁₈R₁₉、 - SOR₇ および - SONR₂₀R₂₁ からなる群から選択され；

R_{13} および R_{14} は - H、 - C_{1-6} アルキル、 - C_{3-6} シクロアルキル、 - C_{1-6} 置換アルキル、 - C_{1-6} アルキル - Q₄、 - C_{1-6} アルキル - C_{3-6} シクロアルキル - Q₄、 C_{1-6} 置換アルキル - Q₄ および

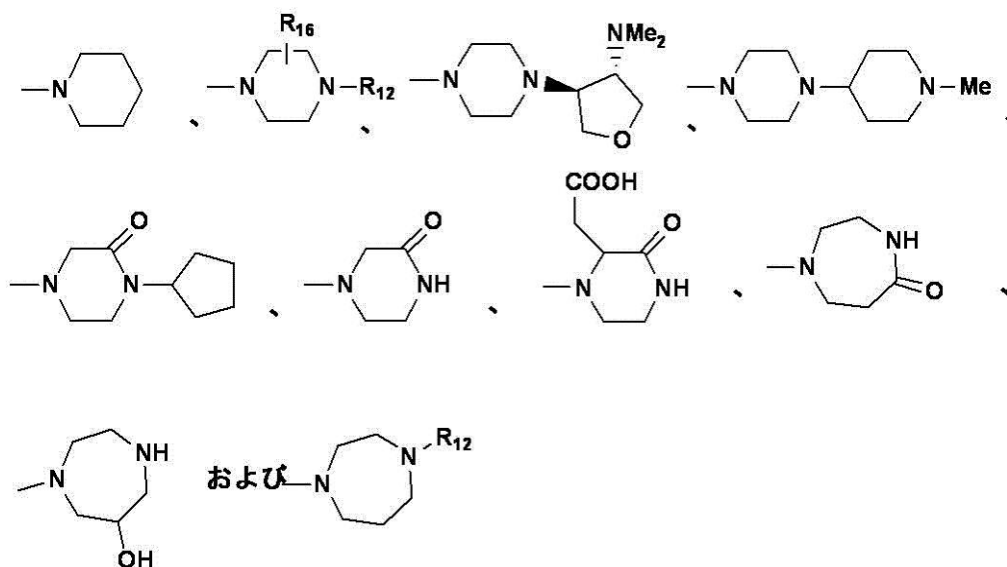
【化24】



からなる群から選択され、

または R_{13} および R_{14} は隣接する N と一体となって、

【化25】



からなる群から選択される環を形成し；

【0074】

R_{15} は - C_{1-6} アルキル、 - C_{3-6} シクロアルキル、 - C_{1-6} 置換アルキル、 - C_{1-6} アルキル - Q₄、 - C_{1-6} アルキル - C_{3-6} シクロアルキル - Q₄ および - C_{1-6} 置換アルキル - Q₄ からなる群から選択され；

Q₄ はヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 - NR₂R₂、 - CONR₂R₂、 - COOR₂、 - OR₂ および - SO₂R₃ からなる群から選択され；

R_{16} は - H、 - C_{1-6} アルキル、 - NR₂R₂ および - COOR₃ からなる群から選択され；

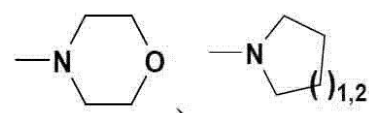
R_{17} は - H、 - C_{1-6} アルキル、 - COOR₃ およびアリールからなる群から選択され；

R_{18} および R_{19} は独立して H、 - C_{1-6} アルキル、 - C_{1-6} 置換アルキルおよび - C_{1-6} シクロアルキルからなる群から選択され；

R_{18} は - COOR₃ であってもよく；

または R_{18} および R_{19} は隣接する N と一体となって

【化26】



10

20

30

40

50

からなる群から選択される環を形成し；

R_{20} および R_{21} は独立して H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ 置換アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル - Q_5 、 $-C_{1-6}$ シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

Q_5 はハロゲンおよび $SO_2 R_3$ からなる群から選択され、

R_{24} および R_{25} は独立して $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-$ アルキル置換 C_{1-6} アルキル、 $-SO_2 R_3$ 、 $-SO_2 NR_2 R_2$ または $-OH$ 、 $-NR_2 R_2$ 、 $-NR_2 SO_2 R_3$ 、 $-NR_2 COR_3$ および $-NR_2 CONR_2 R_2$ からなる群から選択され；

ただし、 R_{24} および R_{25} の一方のみが $-OH$ 、 $-NR_2 R_2$ 、 $-NR_2 SO_2 R_3$ 、 $-NR_2 COR_3$ および $-NR_2 CONR_2 R_2$ からなる群から選択でき；

R_{26} および R_{27} は独立して $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-$ アルキル置換 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキルアリール、 C_{1-3} アルキルヘテロアリール、 $-CO_2 R_2$ および $-SO_2 R_7$ からなる群から選択され；

ただし、 R_{26} および R_{27} の一方のみが $-CO_2 R_2$ または $-SO_2 R_7$ からなる群から選択でき；

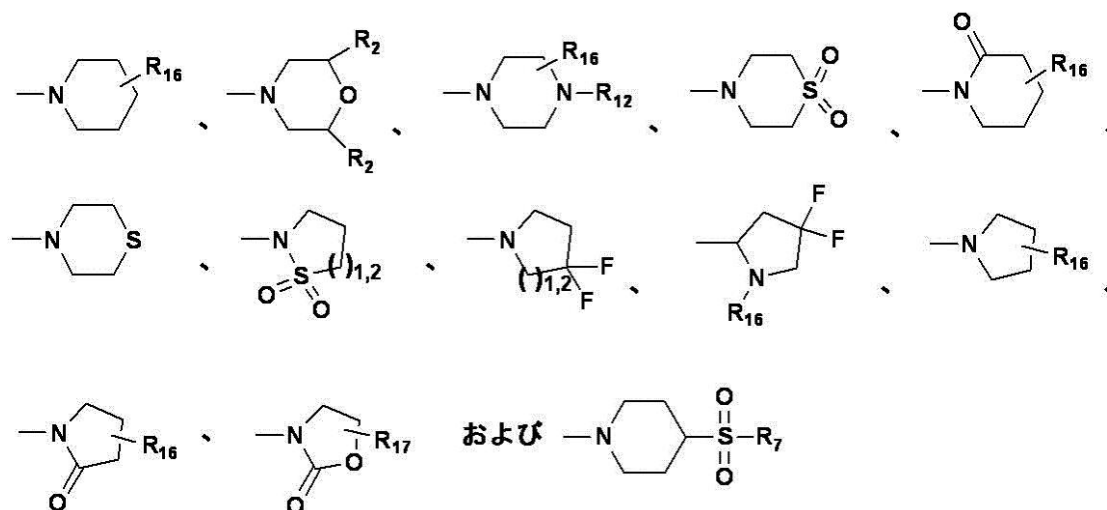
【0075】

R_{28} および R_{29} は独立して H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-$ アルキル置換 C_{1-6} アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル - Q_6 、 $-COC_{1-6}$ アルキル - Q_6 、 $-COOR_3$ ； $-COCF_3$ からなる群から選択され；

R_{28} はまた $-COOR_3$ および $-CONR_{18} R_{19}$ から選択でき；

または R_{28} および R_{29} は隣接する N と一体となって、

【化27】



からなる群から選択される環を形成し；

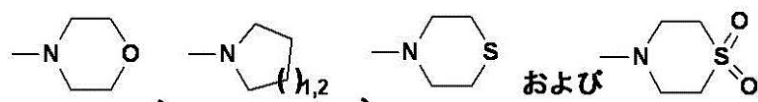
R_{30} は H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-$ アルキル置換 C_{1-6} アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-6}$ アルキル - Q_6 からなる群から選択され；

ここで、 Q_6 は H、 $-OR_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-COCOOR_2$ および $-NR_{31} R_{32}$ からなる群から選択され；

R_{31} および R_{32} は独立して $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ 置換アルキル、 $-C_{1-6}$ 置換アルキル - OR_2 および $-COR_3$ からなる群から選択され、

または R_{31} および R_{32} は隣接する N と一体となって

【化28】



からなる群から選択される環を形成し；

R_{33} は $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ 置換アルキルおよび $-C_{1-6}$ 置換アル

キル - Q_7 からなる群から選択され、

ここで、 Q_7 は - $COOR_2$ および - $COONR_2R_2$ からなる群から選択される。]

【0076】

特に、X がフェニルである式 I および II の化合物が好ましい。

また好ましいのは、A が - H またはハロ、特に - F である化合物である。

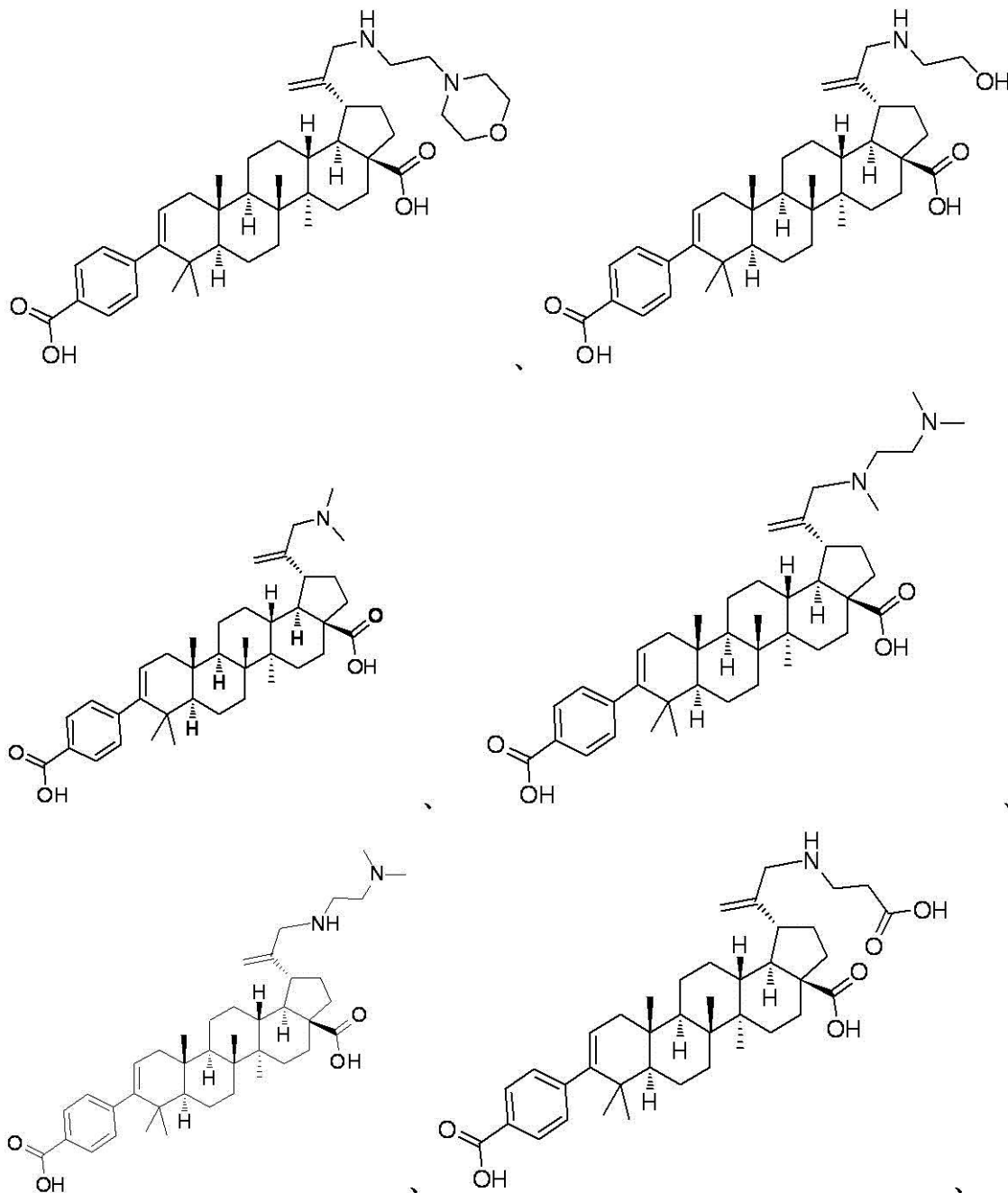
【0077】

さらに好ましいのは、Y が - $COOR_2$ である化合物である。 R_2 が - H であるのも好ましい。

【0078】

また好ましいのは、次のものからなる群から選択される、その薬学的に許容される塩を含む、化合物である。

【化29】



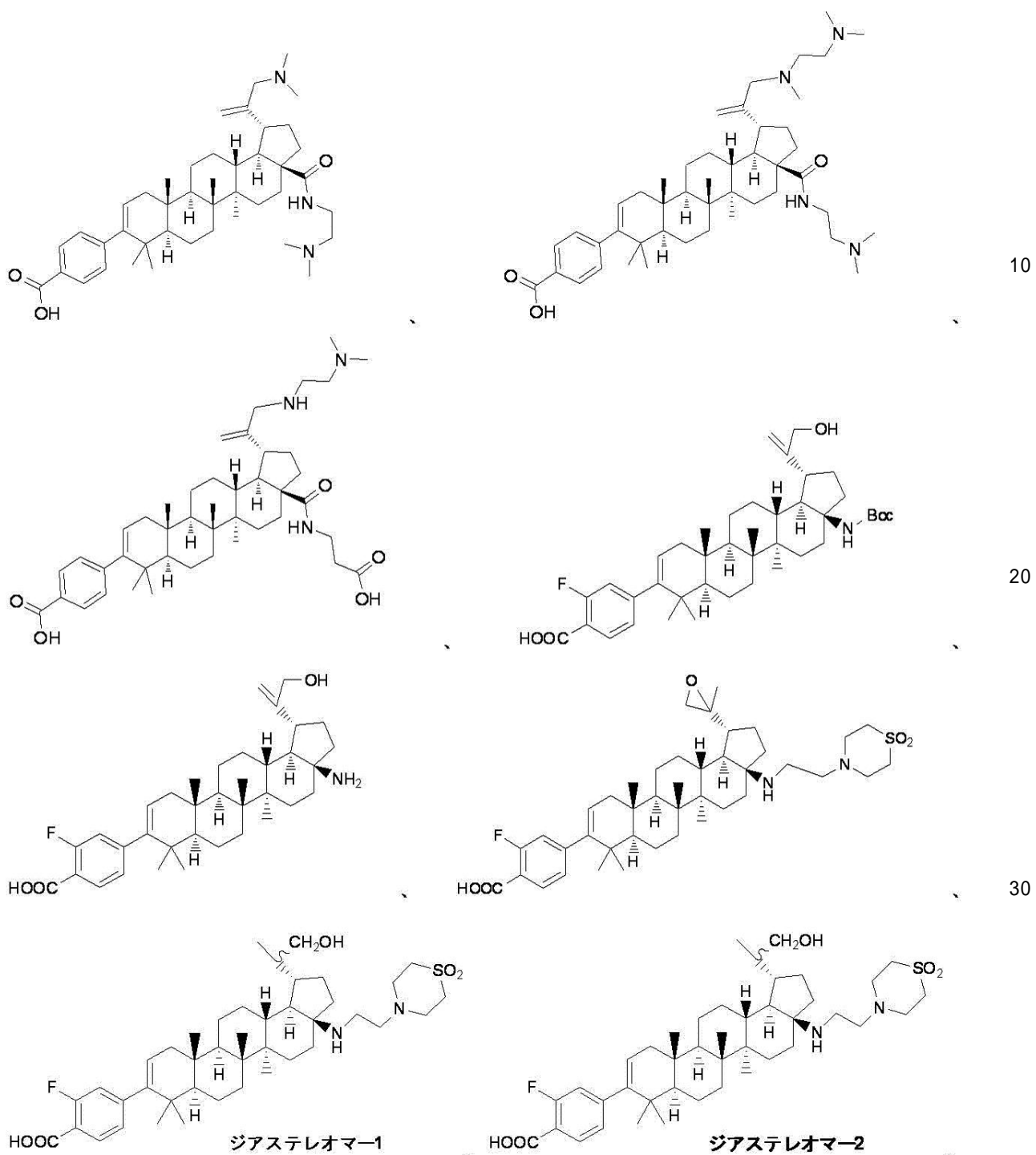
10

20

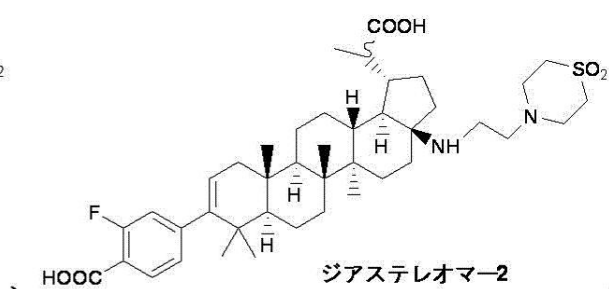
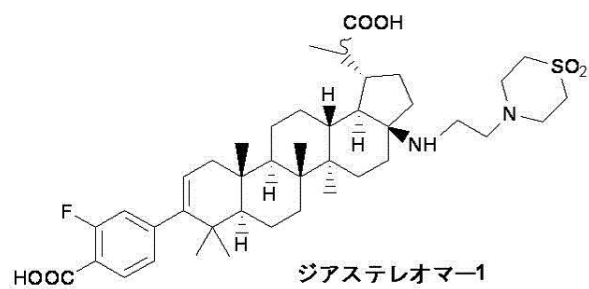
30

40

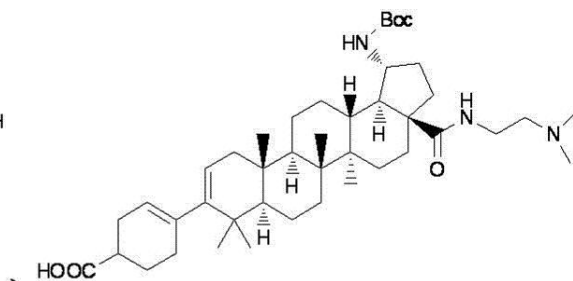
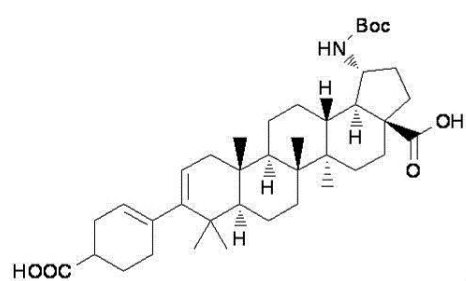
【化 30】



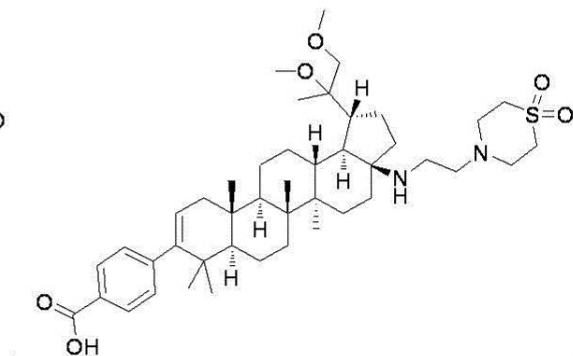
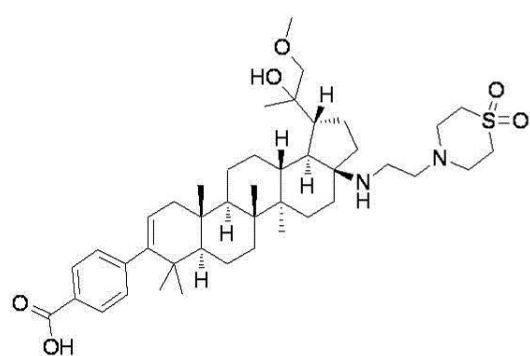
【化 3 1】



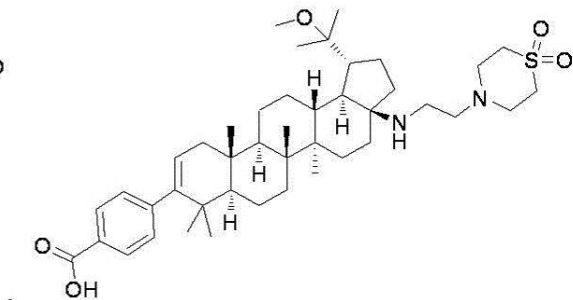
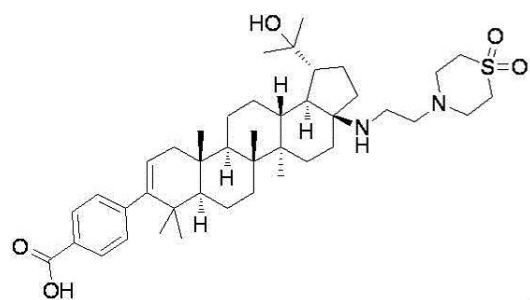
10



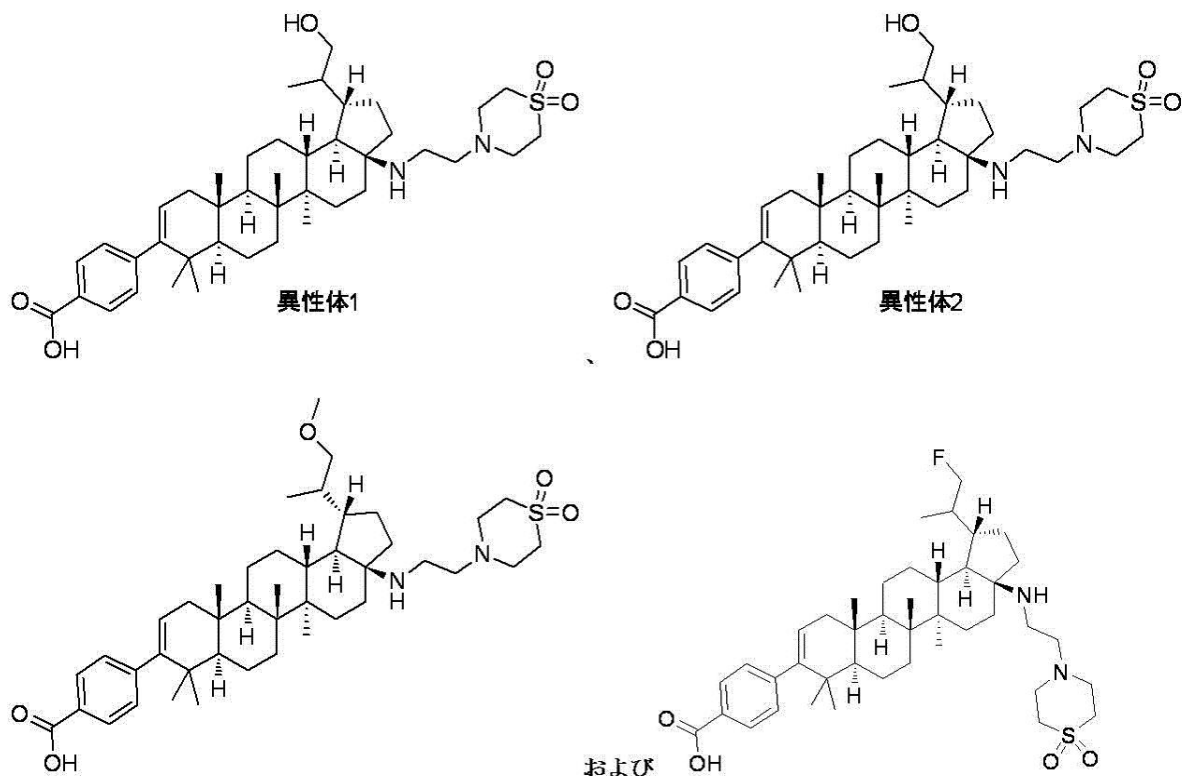
20



30



【化 3 2】



【0079】

上記の全ての種々の態様に従う本発明の化合物は、経口的に、非経腸的に(皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または点滴技術を含む)、吸入スプレーによりまたは直腸におよび他の手段により、当業者が利用可能な非毒性の薬学的に許容される担体、添加物および希釈剤を含む投与量単位製剤で投与してよい。1種以上のアジュバントも含んでよい。

【0080】

それゆえに、本発明によって、さらにHIV感染およびAIDSのようなウイルス感染の処置方法およびそのための医薬組成物がさらに提供される。処置は、そのような処置を必要とする患者に、抗ウイルス有効量の1種以上の式IおよびIIの化合物を1種以上の薬学的に許容される担体、添加物または希釈剤と共に含む医薬組成物を投与することを含む。ここで使用する用語“抗ウイルス有効量”は、患者が意義のある利益、すなわち、HIV感染の阻害により特徴付けられる急性状態の阻止、軽減または治癒を示すのに十分である組成物および方法における各活性成分の総量を意味する。個体に活性成分を適用したとき、単独で投与なる用語は、その成分単独をいう。組み合わせで適用するとき、この用語は、投与が組み合わせであれ、連続的であれまたは同時であれ、治療効果をもたらす活性成分の組み合わせ量をいう。本明細書および請求の範囲で使用する用語“処置”は、HIV感染と関係する疾患の予防、軽減または治癒を意味する。

【0081】

本発明の医薬組成物は経口投与可能懸濁液または錠剤の形ならびに経鼻スプレー、例えば、無菌注射可能水性または油性懸濁液としての無菌注射用製剤または坐薬であり得る。薬学的に許容される担体、添加物または希釈剤を医薬組成物で使用してよく、これらは医薬製剤の分野で利用されるものである。

【0082】

懸濁液として経口投与するとき、これらの組成物は医薬製剤の分野で典型的に知られる方法に従い製造し、嵩を増やすための微結晶セルロース、懸濁化剤としてのアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、粘性増強剤;としてのメチルセルロースおよび当分野で知ら

10

20

30

40

50

れる甘味剤／風味剤を含み得る。即時放出錠剤として、これらの組成物は、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよびラクトースおよび／または当分野で知られる他の添加物、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤を含み得る。

【 0 0 8 3 】

注射可能溶液または懸濁液は、適切な非毒性の、非経腸的に許容される希釈剤または溶媒、例えばマンニトール、1,3 - ブタンジオール、水、リンゲル液または等張塩化ナトリウム溶液または適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤、例えば合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む無菌、非刺激、固定油およびオレイン酸を含む脂肪酸を使用して、既知技術に従い製剤できる。

10

【 0 0 8 4 】

ここに示す化合物は、約 1 ~ 1 0 0 mg / kg 体重の投与量範囲で、分割投与量で、通常数日間、数週間、数ヶ月または数年にわたる長期間、ヒトに経口で投与できる。一つの好ましい投与量範囲は、経口で約 1 ~ 1 0 mg / kg 体重の分割投与量である。他の好ましい投与量範囲は、約 1 ~ 2 0 mg / kg 体重の分割投与量である。しかし、当然のことながら、ある特定の患者への特定の投与量レベルおよび投与頻度は変わってよく、用いる具体的化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食習慣、投与方法および時間、排泄速度、薬物組み合わせ、特定の状態の重症度および治療を受けている宿主を含む種々の因子による。

【 0 0 8 5 】

20

またここで意図されるのは、ここに示す式 I および II の化合物と、A I D S の処置に有用である 1 種以上の他の薬剤の組み合わせである。例えば、本発明の化合物を、次の非限定的表に示すような、有効量の A I D S 抗ウイルス剤、免疫調節剤、抗感染剤またはワクチンと組み合わせて、暴露前および／または暴露後の期間に有効に投与できる。

【表 1】

抗ウイルス剤

薬物名

製造者

適応症

097

Hoechst/Bayer

HIV感染、HIV感染、AIDS
、ARC(非ヌクレオチド逆転写
酵素(RT)阻害剤)

アンブレンビル

Glaxo Wellcome

HIV感染、

141 W94

AIDS、ARC

GW 141

(プロテアーゼ阻害剤)

アバカビル

Glaxo Wellcome

HIV感染、

(1592U89)

AIDS、ARC(RT阻害剤)

GW 1592

アセマンナ

Carrington Labs
(Irving, TX)

ARC

アシクロビル

Burroughs Wellcome

HIV感染、AIDS、ARC

AD-439

Tanox Biosystems

HIV感染、AIDS、ARC

AD-519

Tanox Biosystems

HIV感染、AIDS、ARC

アデフォビルヒドホキシル

Gilead Sciences

HIV感染

AL-721

Ethigen
(Los Angeles, CA)

ARC、PGL

アルファインターフェロン

Glaxo Wellcome

HIV陽性、AIDS
がジ肉腫、トピビルと組み
合わせてHIV

アンサマイシン

Adria Laboratories
(Dublin, OH)

ARC

LM 427

Erbamont
(Stamford, CT)

pHを中和する抗体

Advanced Biotherapy
Concepts
(Rockville, MD)

AIDS、ARC

Labile alpha aberrant Interferon

AR177

Aronex Pharm

HIV感染、AIDS、ARC

ベーターフルオロ-ddA

Nat'l Cancer Institute

AIDS関連疾患

BMS-234475

Bristol-Myers Squibb/

HIV感染、

(CGP-61755)

Novartis

AIDS、ARC(プロテアーゼ阻害
剤)

10

20

30

【表 2】

CI-1012 シトフオビール	Warner-Lambert Gilead Science	HIV-1感染 CMV網膜炎、ヘルペス、パ ロマイウイルス	
硫酸カートラン サイトメガロウイルス 免疫グロブリン Cytovene ガンシクロビル	AJI Pharma USA MedImmune Syntex	HIV感染 CMV網膜炎 視力を脅かす CMV 末梢CMV 網膜炎	10
タルピール	Tibotec-J & J	HIV感染、AIDS、ARC(プ ロテアーゼ阻害剤)	
テラビリン	Pharmacia-Upjohn	HIV感染、AIDS、ARC(RT 阻害剤)	
デキストラン硫酸	上野製薬株式会社 (大阪, 日本)	AIDS、ARC、HIV陽性無 症候性	
ddC ジデオキシジシジン ddI ジデオキシイノシン DMP-450	Hoffman-La Roche Bristol-Myers Squibb	HIV感染、AIDS、ARC HIV感染、AIDS、ARC(プ ロテアーゼ阻害剤)	20
エファビレンツ (DMP 266、サステイバ [®] (登録商標)) (-)-6-クロロ-4-(S)-シクロプロピルエチニル-4 (S)-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-2H- 3,1-ベンズオキサジノン-2-オン、ストックリン EL10	Bristol Myers Squibb AVID (Camden, NJ) Bristol Myers Squibb	HIV感染、AIDS、ARC HIV感染、AIDS、ARC (非ヌクレオチドRT阻害剤)	
エトラビル	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA) Tibotec/J & J	HIV感染 HIV感染、AIDS、ARC(非ヌ クレオチド逆転写酵素阻害剤)	30
ファムシクロビル GS 840	Smith Kline Gilead	带状疱疹、単純ヘルペス HIV感染、AIDS、ARC (逆転写酵素阻害剤)	

【表 3】

HBV097	Hoechst Marion Roussel	HIV感染、 AIDS、ARC(非ヌクレオシド [®] 逆 転写酵素阻害剤)	10
ヒペリシン 組み換えヒト インターフェロンベータ インターフェロンアルファ-n3 インジナビル	VIMRx Pharm. Triton Biosciences (Alameda, CA) Interferon Sciences Merck	HIV感染、AIDS、ARC AIDS、肺 [®] シ [®] 肉腫、ARC ARC、AIDS HIV感染、AIDS、ARC、 無症候性HIV陽性、またA ZT/ddI/ddCとの組み合わせ	
ISIS 2922 KNI-272 ラミブジン、3TC	ISIS Pharmaceuticals Nat'l Cancer Institute Glaxo Wellcome	CMV網膜炎 HIV関連疾患 HIV感染、AIDS、ARC(逆 転写酵素阻害剤):またAZ Tと併用	20
ロブ [®] カビル ネルフイナビル	Bristol-Myers Squibb Agouron Pharmaceuticals	CMV感染 HIV感染、AIDS、ARC(プ ロテアーゼ [®] 阻害剤)	
ネビラピン	Boehringer Ingelheim	HIV感染、AIDS、ARC(RT 阻害剤)	
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV阻害剤	30
ペプチド [®] T オクタペプチド [®] 配列 ホスカルネット	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS	
PNU-140690	Astra Pharm. Products, Inc. Pharmacia Upjohn	CMV網膜炎、HIV感染、 他のCMV感染 HIV感染、AIDS、ARC(プ ロテアーゼ [®] 阻害剤)	
プロブ [®] コール RBC-CD4	Vyrex Sheffield Med. Tech(Hous ton, TX)	HIV感染、AIDS HIV感染、AIDS、ARC	
リトナビル	Abbott	HIV感染、AIDS、ARC(プ ロテアーゼ [®] 阻害剤)	40
サキナビル	Hoffmann-LaRoche	HIV感染、 AIDS、ARC(プロテアーゼ [®] 阻害 剤)	
スタブ [®] ジン;d4T ジデヒト [®] ロデ [®] オキシチミジン	Bristol-Myers Squibb	HIV感染、AIDS、ARC	

【表 4】

チブテビル	Boehringer Ingelheim	HIV感染、AIDS、ARC(プロテアーゼ阻害剤)	10
バレンシビル	Glaxo Wellcome	生殖器HSV&CMV感染	
ビラゾール	Viratek/ICN	無症候性HIV陽性、LAS、	
リバビリン	(Costa Mesa, CA)	ARC	
VX-478	Vertex	HIV感染、AIDS、ARC	
ザルシタビン	Hoffmann-LaRoche	HIV感染、AIDS、ARC、AZTと	
ジトブジン;AZT	Glaxo Wellcome	HIV感染、AIDS、ARC、カボシ肉腫、他の治療剤と組み合わせ	
テノホビルジソプロキシルマル酸塩 (ビリアート [®] (登録商標))	Gilead	HIV感染、AIDS、(逆転写酵素阻害剤)	
エムトリバ [®] (登録商標)(エムトリシタビン)(FTC)	Gilead	HIV感染、AIDS、(逆転写酵素阻害剤)	
コンビビル [®] (登録商標)	GSK	HIV感染、AIDS、(逆転写酵素阻害剤)	
アバカビルマル酸塩(またはザイジン [®] (登録商標))	GSK	HIV感染、AIDS、(逆転写酵素阻害剤)	20
レイタック [®] (登録商標) (またはアタナビル)	Bristol-Myers Squibb	HIV感染 AIDs、プロテアーゼ阻害剤	
ラセオ [®] (登録商標) (エンフェビタートまたはT-20)	Roche/Trimeris	HIV感染 AIDs、ウイルス融合阻害剤	
レクシバ [®] (登録商標)(またはホスアンプレビル カルシウム)	GSK/Vertex	HIV感染 AIDs、ウイルスプロテアーゼ阻害剤	
シエルセントリ	Pfizer	HIV感染 AIDs、(CCR5アンタゴニスト、開発中)	
マラビル [®] (UK 427857)	GSK	HIV感染 AIDs、(3薬物組み合わせ)	30
トリシビル [®] (登録商標)			
Sch-417690(ビクリビル [®])	Schering-Plough	HIV感染 AIDs、(CCR5アンタゴニスト、開発中)	

【表 5】

TAK-652	武田	HIV感染 AIDs、(CCR5アンタゴニスト、開発中)	
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	HIV感染 AIDs、(CCR5アンタゴニスト、開発中)	
インテグラーゼ阻害剤 MK-0518	Merck	HIV感染 AIDs	
ラルテグラービル ツルハタ ^(登録商標)	Gilead	テノホビルジソプロキシルマール酸塩 (ヒレリアート ^(登録商標))およびエム トリバ ^(登録商標) (エムトリシタビンの) 組み合わせ	10
インテグラーゼ阻害剤 GS917/JTK-303	Gilead/日本たばこ	HIV感染 AIDs 開発中	
エルビテグラービル 三剤組み合わせ アトリプラ ^(登録商標)	Gilead/Bristol-Myers Squ ibb	テノホビルジソプロキシルマール酸塩 (ヒレリアート ^(登録商標))、エムトリバ ^(登録商標) (エムトリシタビン)およびサ ステイバ ^(登録商標) (エファビレンツ)の 組み合わせ	20
FESTINAVIR ^(登録商標) 4'-エチニル-d4T	Oncolys BioPharma	HIV感染 AIDs	
CMX-157	BMS	開発中	
ヌクレオチドアナログの脂質コンジュゲート	Chimerix	HIV感染 AIDs	
GSK1349572	GSK	HIV感染 AIDs	
インテグラーゼ阻害剤			

【 0 0 8 6 】

【表 6】

免疫調節剤

薬物名	製造者	適応症	
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS	
ゾフルーシ	Pharmacia Upjohn	進行AIDS	
アゼマナブ	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS、ARC	
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	AIDS、カポジ肉腫	
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	CD4+細胞とのHIV融合阻止	10
ガンマインターフェロン	Genentech	ARCTNF(腫瘍壊死因子)との組み合わせ	
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子	Genetics Institute	AIDS	
	Sandoz		
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子	Hoechst-Roussel	AIDS	
	Immunex		
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子	Schering-Plough	AIDS、AZTと組み合わせ	
HIVコア粒子免疫賦活剤	Rorer	血清陽性HIV	
IL-2	Cetus	AIDS、AZTと組み合わせ	20
インターロイキン-2			
IL-2	Hoffman-LaRoche	AIDS、ARC、HIV、AZTと組み合わせ	
インターロイキン-2	Immunex		
IL-2	Chiron	AIDS、CD4細胞数増加	
インターロイキン-2 (アルダスロイキン)			
免疫グロブリン 静脈内 (ヒト)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	小児科AIDS、AZTと組み合わせ	30
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS、カポジ肉腫、ARC、PGL	
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS、カポジ肉腫、ARC、PGL	

【表 7】

イムチオール [®] エチル [®] チオカルハ [®] メート	Merieux Institute	AIDS、ARC	10
アルファ-2	Schering Plough	お [®] シ [®] 肉腫	
インターフェロン		AZTと、AIDS	
メチオニン	TNI Pharmaceutical	AIDS、ARC	
エンケファリン	(Chicago, IL)		
MTP-PE	Ciba-Geigy Corp.	お [®] シ [®] 肉腫	
ムラミトリバ [®] プ [®] チ [®]			
顆粒球コロニー刺激因子	Amgen	AIDS、AZTと組み合わせ	
Remune	Immune Response Corp.	免疫治療	
rCD4	Genentech	AIDS、ARC	
組み換え可溶性ヒトCD4			20
rCD4-IgG		AIDS、ARC	
ハイブリット [®]			
組み換え可溶性ヒトCD4	Biogen	AIDS、ARC	
インターフェロンアルファ2a	Hoffman-La Roche	お [®] シ [®] 肉腫AIDS、ARC、AZT と組み合わせ	
SK&F106528	Smith Kline	HIV感染	
可溶性T4			
チモペンチン	Immunobiology Research Institute(Annandale, NJ)	HIV感染	
腫瘍壊死因子;TNF	Genentech	ARC、ガンインターフェロンと組み合 わせ	

【 0 0 8 7 】

【表 8】

抗感染剤

薬物名	製造者	適応症	
クリンダマイシンとプロリマキン フルコナゾール Pastille ニスタチンローチ Ornidyl エフロニチン ペンタミジンイセチオネート(IM & IV)	Pharmacia Upjohn Pfizer Squibb Corp. Merrell Dow LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP クリプトコッカス髄膜炎、カンジダ症 口腔カンジダ症の予防 PCP PCP処置	10
トリメプロリム トリメプロリム/サルファ ピリトレキシム ペンタミジン イセチオネート、吸入用 スピラマイシン	 Burroughs Wellcome Fisons Corporation Rhone-Poulenc	抗細菌 抗細菌 PCP処置 PCP予防 クリプトスポリジウム下痢	
イトラコナゾール-R51211	Janssen-Pharm.	ヒストプラズマ症; クリプトコッカス髄膜炎	20
トリメレキート ダウルピシン 組み換えヒト エリスロポエチン 組み換えヒト成長ホルモン	Warner-Lambert NeXstar, Sequus Ortho Pharm. Corp. Serono	PCP 骨髄肉腫 重度貧血 AZT処置と関係する AIDS関連消耗、カヘキシー	
酢酸メグストロール	Bristol-Myers Squibb	AIDSと関係する摂食障害の処 置	
テストステロン 完全経腸栄養	Alza, Smith Kline Norwich Eaton Pharma ceuticals	AIDS関連消耗 AIDSと関係する下痢および吸 収障害	30

【0088】

さらに、ここに示す本発明の化合物は、HIV 進入阻害剤と組み合わせて使用し得る。このような HIV 進入阻害剤の例は、DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pp. 243-246, Oct. 29, 1999; and DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, No. 5, May 2000, pp. 183-194およびInhibitors of the entry of HIV into host cells, Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461に述べられている。具体的に、本化合物は、付着阻害剤、融合阻害剤およびCCR5またはCXCR4共受容体を目的とするケモカイン受容体アンタゴニストと組み合わせて利用できる。HIV 付着阻害剤はまたUS 7,354,924およびUS 2005/0209246に示されている。

【0089】

本発明の化合物とAIDS抗ウイルス剤、免疫調節剤、抗感染剤、HIV 進入阻害剤またはワクチンとの組み合わせの範囲は、上記表に挙げたものに限定されず、AIDSの処置に有用なあらゆる医薬組成物とのあらゆる組み合わせを原則として含むことは理解される。

【0090】

好ましい組み合わせは、本発明の化合物とHIVプロテアーゼの阻害剤および/または

10

20

30

40

50

H I V 逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤の同時のまたは交互の処置である。組み合わせにおける任意の第四の成分は A Z T、3 T C、d d C または d d I のような H I V 逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤である。好ましい H I V プロテアーゼの阻害剤はレイアタツツ (登録商標) (活性成分アタザナビル) である。典型的に 3 0 0 ~ 6 0 0 mg の投与量を 1 日 1 回投与する。これは、低用量リトナビル (5 0 ~ 5 0 0 mg) と併用してよい。他の好ましい H I V プロテアーゼの阻害剤はカレトラ (登録商標) である。他の有用な H I V プロテアーゼの阻害剤はインジナビルであり、これは N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 - (S) - インダニル) - 2 (R) - フェニルメチル - 4 - (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - (3 - ピリジル - メチル) - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミドエタノール付加物の硫酸塩であり、U . S . 5 , 4 1 3 , 9 9 9 に従い合成される。インジナビルは、一般に 1 日 3 回 8 0 0 mg の投与量で投与される。他の好ましいプロテアーゼ阻害剤はネルフィナビルおよびリトナビルである。他の好ましい H I V プロテアーゼの阻害剤はサキナビルであり、これは 1 日 3 回 6 0 0 mg または 1 2 0 0 mg の投与量で投与する。好ましい H I V 逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤はエファビレンツを含む。これらの組み合わせは、H I V 感染の拡散および程度の制限に予測されない効果を有し得る。好ましい組み合わせは、次の (1) インジナビルとエファビレンツおよび、所望により、A Z T および / または 3 T C および / または d d I および / または d d C ; (2) インジナビルおよび A Z T および / または d d I および / または d d C および / または 3 T C、特に、インジナビルおよび A Z T および 3 T C のいずれか ; (3) スタブジンおよび 3 T C および / またはジドブジン ; (4) テノホビルジソプロキシルフマル酸塩およびエムトリシタビンとの組み合わせを含む。

【 0 0 9 1 】

このような組み合わせにおいて、本発明の化合物と他の活性剤は別々にまたは同時に投与してよい。さらに、一成分の投与は、他剤の投与の前でも、同時でも後でもよい。

【 0 0 9 2 】

略語：

N B S = N - プロモスクシンイミン

T B D M S = t e r t - プチルジメチルシラン

P T F E = ポリテトラフルオロエチレン

N M O = 4 - メチルモルホリン - N - オキシド

T H F = テトラヒドロフラン

T L C = 薄層クロマトグラフィー

D C M = ジクロロメタン

D C E = ジクロロエタン

T F A = トリフルオロ酢酸

L C M S = 液体クロマトグラフィー質量分析

P r e p = 分取

H P L C = 高速液体クロマトグラフィー

D A S T = 三フッ化 (ジエチルアミノ) 硫黄

T E A = トリエチルアミン

D I P E A = N , N - ジイソプロピルエチルアミン

H A T U = [O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート]

D M A P = ジメチルアミノピリジン

T M S = トリメチルシリル

N M R = 核磁気共鳴

D P P A = ジフェニルホスホリルアジド

A I B N = アゾビスイソブチロニトリル

T B A F = フッ化テトラブチルアンモニウム

D M F = ジメチルホルムアミド

T B T U = O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロ
ニウムテトラフルオロボレート

min = 分

h = 時間

sat. = 飽和

T E A = トリエチルアミン

E t O A c = 酢酸エチル

T F A = トリフルオロ酢酸

P C C = クロクロム酸ピリジニウム

T L C = 薄層クロマトグラフィー

T f₂ N P h = (トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド

ジオキサン = 1, 4 - ジオキサン

P G = 保護基

atm = 雰囲気

mol = モル濃度

mmol = ミリモル濃度

mg = ミリグラム

μg = マイクログラム

μl = マイクロリットル

μm = マイクロメートル

mm = ミリメートル

【実施例】

【0093】

次の実施例は、上に一般的に記載した式 I および II の化合物の典型的合成法を説明する。これらの実施例は専ら説明のためのものであり、如何なる意味においても本発明を限定することを意図しない。反応材および出発物質は、当業者にとって容易に入手可能である。

【0094】

化学

選択した実施例化合物の典型的製造方法および同定：

特に断らない限り、溶媒および反応材は、業者から入手したものをそのまま使用し、反応は窒素雰囲気下で行った。フラッシュクロマトグラフィーをシリカゲル 60 (粒子径 0.040 ~ 0.063 ; EM Science supply)で行った。¹H NMR スペクトルを、Bruker DRX-500f で 500 MHz で (または Bruker AV 400 MHz, Bruker DPX-300B または Varian Gemini 300 の場合は、300 MHz で) 記録した。化学シフトを、TMS = 0 に対するスケールを用いて ppm で記録した。次の内部参照を、次の溶媒における残留プロトンについて使用した。CDCl₃ (H 7.26)、CD₃OD (H 3.30)、酢酸-d₄ (酢酸 d₄) (H 11.6、2.07)、DMSO 混合または DMSO - D₆ - CDCl₃ (H 2.50 および 8.25) (比 75% : 25%) および DMSO - D₆ (H 2.50)。多重項パターンの記載は標準的略語を用いた。s (一重項)、b r . s (幅広一重項)、d (二重項)、t (三重項)、q (四重項)、m (多重項)、b (幅広)、a p p (見かけ)。結合定数 (J) はヘルツである。全液体クロマトグラフィー (LC) データを、Shimadzu LC-10AS 液体クロマトグラフで、SPD-10AV UV-Vis デテクターを使用して記録し、マスマススペクトロメトリ (MS) はエレクトロスプレーモードで LC のための Micromass Platform を使用して決定した。

【0095】

LC / MS 方法：

方法 1

2 分にわたる勾配で開始 % B = 0、最終 % B = 100、100 % B に維持

流速 = 4 mL / 分

10

20

30

40

50

波長 = 220 nm

溶媒 A = 95 % 水、5 % メタノール、10 mM 酢酸アンモニウム

溶媒 B = 5 % 水、95 % メタノール、10 mM 酢酸アンモニウム

カラム = Xbridge C18 5 μ m 4.6 \times 50 mm

【0096】

方法 2

2 分にわたる勾配で開始 % B = 0、最終 % B = 100、100 % B に維持

流速 = 4 mL / 分

波長 = 220 nm

溶媒 A = 95 % 水、5 % メタノール、10 mM 酢酸アンモニウム

10

溶媒 B = 5 % 水、95 % メタノール、10 mM 酢酸アンモニウム

カラム = Phenomenex Luna C18, 5 μ m, 3.0 \times 50 mm

【0097】

方法 3

2 分にわたる勾配で開始 % B = 0、最終 % B = 100、100 % B に維持

流速 = 1 mL / 分

波長 = 220 nm

溶媒 A = 95 % 水、5 % アセトニトリル、10 mM 酢酸アンモニウム

溶媒 B = 5 % 水、95 % アセトニトリル、10 mM 酢酸アンモニウム

カラム = Phenomenex Luna C18, 3 μ m, 2.0 \times 30 mm

20

【0098】

方法 4

2 分にわたる勾配で開始 % B = 0、最終 % B = 100、100 % B に維持

流速 = 1 mL / 分

波長 = 220 nm

溶媒 A = 95 % 水、5 % メタノール、10 mM 酢酸アンモニウム

溶媒 B = 5 % 水、95 % メタノール、10 mM 酢酸アンモニウム

カラム = Phenomenex Luna C18, 3 μ m, 2.0 \times 30 mm

【0099】

方法 5

30

2 分にわたる勾配で開始 % B = 0、最終 % B = 100、100 % B に維持

流速 = 1 mL / 分

波長 = 220 nm

溶媒 A = 90 % 水、10 % メタノール、0.1 % TFA

溶媒 B = 10 % 水、90 % メタノール、0.1 % TFA

カラム = Phenomenex Luna C18, 3 μ m, 2.0 \times 30 mm

【0100】

方法 6

2 分にわたる勾配で開始 % B = 0、最終 % B = 100、100 % B に維持

流速 = 1 mL / 分

40

波長 = 220 nm

溶媒 A = 90 % 水、10 % アセトニトリル、0.1 % TFA

溶媒 B = 10 % アセトニトリル、90 % 水、0.1 % TFA

カラム = Phenomenex Luna C18, 3 μ m, 2.0 \times 30 mm

【0101】

分取 HPLC 方法 :

分取 HPLC 方法 1

10 分にわたる勾配で開始 % B = 25、最終 % B = 100、100 % B に維持

流速 = 25 mL / 分

溶媒 A = 5 % MeOH - 95 % H₂O - 10 mM 酢酸アンモニウム

50

溶媒 B = 95 % MeOH ~ 5 % H₂O - 10 mM 酢酸アンモニウム

カラム = XBridge Phenyl 19 × 100 mm S5

【0102】

分取 HPLC 方法 2

20 分にわたる勾配で開始 % B = 0、最終 % B = 100、4 分 100 % B に維持

流速 = 50 mL / 分

溶媒 A = 90 % 水、10 % アセトニトリル、0.1 % TFA

溶媒 B = 10 % 水、90 % アセトニトリル、0.1 % TFA

カラム = Waters Sunfire C18、5 μm、30 × 150 mm

【0103】

分取 HPLC 方法 3

15 分にわたる勾配で開始 % B = 0、最終 % B = 100、4 分 100 % B に維持

流速 = 50 mL / 分

溶媒 A = 90 % 水、10 % アセトニトリル、0.1 % TFA

溶媒 B = 10 % 水、90 % アセトニトリル、0.1 % TFA

カラム = Waters Sunfire C18、5 μm、30 × 150 mm

【0104】

分取 HPLC 方法 4

25 分にわたる勾配で開始 % B = 15、最終 % B = 100、4 分 100 % B に維持

流速 = 50 mL / 分

溶媒 A = 90 % 水、10 % アセトニトリル、0.1 % TFA

溶媒 B = 10 % 水、90 % アセトニトリル、0.1 % TFA

カラム = Waters Sunfire C18、5 μm、30 × 150 mm

【0105】

分取 HPLC 方法 5

10 分にわたる勾配で開始 % B = 15、最終 % B = 100、4 分 100 % B に維持

流速 = 50 mL / 分

溶媒 A = 90 % 水、10 % アセトニトリル、0.1 % TFA

溶媒 B = 10 % 水、90 % アセトニトリル、0.1 % TFA

カラム = Waters Sunfire C18、5 μm、30 × 150 mm

【0106】

分取 HPLC 方法 6

30 分にわたる勾配で開始 % B = 15、最終 % B = 100、4 分 100 % B に維持

流速 = 50 mL / 分

溶媒 A = 90 % 水、10 % アセトニトリル、0.1 % TFA

溶媒 B = 10 % 水、90 % アセトニトリル、0.1 % TFA

カラム = Waters Sunfire C18、5 μm、30 × 150 mm

【0107】

分取 HPLC 方法 7

25 分にわたる勾配で開始 % B = 15、最終 % B = 100、4 分 100 % B に維持

流速 = 50 mL / 分

溶媒 A = 95 % 水、5 % アセトニトリル、10 mM 酢酸アンモニウム

溶媒 B = 5 % 水、95 % アセトニトリル、10 mM 酢酸アンモニウム

カラム = Waters Sunfire C18、5 μm、30 × 150 mm

【0108】

分取 HPLC 方法 8

30 分にわたる勾配で開始 % B = 15、最終 % B = 100、15 分 100 % B に維持

流速 = 50 mL / 分

溶媒 A = 90 % 水、10 % アセトニトリル、0.1 % TFA

溶媒 B = 10 % 水、90 % アセトニトリル、0.1 % TFA

10

20

30

40

50

カラム = Waters Sunfire C18、5 μ m、30 \times 150 mm

【0109】

分取 HPLC 方法 9

10 分にわたる勾配で開始 % B = 25、最終 % B = 100、100 % B に維持

溶媒 A = 5 % MeOH - 95 % H₂O - 10 mM 酢酸アンモニウム

流速 = 25 mL / 分

溶媒 B = 95 % MeOH ~ 5 % H₂O - 10 mM 酢酸アンモニウム

カラム = Waters-Sunfire OBD 19 \times 100 mm S5

【0110】

分取 HPLC 方法 10

20 分にわたる勾配で開始 % B = 20、最終 % B = 100、5 分 100 % B に維持

流速 = 50 mL / 分

溶媒 A = 90 % 水、10 % アセトニトリル、0.1 % TFA

溶媒 B = 10 % 水、90 % アセトニトリル、0.1 % TFA

カラム = Waters Sunfire C18、5 μ m、30 \times 150 mm

【0111】

分取 HPLC 方法 11

30 分にわたる勾配で開始 % B = 20、最終 % B = 100、4 分 100 % B に維持

流速 = 50 mL / 分

溶媒 A = 90 % 水、10 % アセトニトリル、0.1 % TFA

溶媒 B = 10 % 水、90 % アセトニトリル、0.1 % TFA

カラム = Waters Sunfire C18、5 μ m、30 \times 150 mm

【0112】

分取 HPLC 方法 12

20 分にわたる勾配で開始 % B = 0、最終 % B = 100、4 分 100 % B に維持

流速 = 50 mL / 分

溶媒 A = 95 % 水、5 % アセトニトリル、10 mM 酢酸アンモニウム

溶媒 B = 5 % 水、95 % アセトニトリル、10 mM 酢酸アンモニウム

カラム = Waters Sunfire C18、5 μ m、30 \times 150 mm

【0113】

分取 HPLC 方法 13

15 分にわたる勾配で開始 % B = 0、最終 % B = 100、4 分 100 % B に維持

流速 = 50 mL / 分

溶媒 A = 95 % 水、5 % アセトニトリル、10 mM 酢酸アンモニウム

溶媒 B = 5 % 水、95 % アセトニトリル、10 mM 酢酸アンモニウム

カラム = Waters Sunfire C18、5 μ m、30 \times 150 mm

【0114】

分取 HPLC 方法 14

10 分にわたる勾配で開始 % B = 0、最終 % B = 100、4 分 100 % B に維持

流速 = 50 mL / 分

溶媒 A = 90 % 水、10 % アセトニトリル、0.1 % TFA

溶媒 B = 10 % 水、90 % アセトニトリル、0.1 % TFA

カラム = Waters Sunfire C18、5 μ m、30 \times 150 mm

【0115】

分取 HPLC 方法 15

20 分にわたる勾配で開始 % B = 0、最終 % B = 100、4 分 100 % B に維持

流速 = 50 mL / 分

溶媒 A = 90 % 水、10 % アセトニトリル、0.1 % TFA

溶媒 B = 10 % 水、90 % アセトニトリル、0.1 % TFA

カラム = Waters Xbridge Phenyl、5 μ m、30 \times 100 mm

10

20

30

40

50

【 0 1 1 6 】

分取 H P L C 方法 1 6

3 0 分にわたる勾配で開始 % B = 0、最終 % B = 1 0 0、4 分 1 0 0 % B に維持

流速 = 5 0 mL / 分

溶媒 A = 9 0 % 水、1 0 % アセトニトリル、0 . 1 % T F A

溶媒 B = 1 0 % 水、9 0 % アセトニトリル、0 . 1 % T F A

カラム = Waters Sunfire C18、5 μ m、3 0 \times 1 5 0 mm

【 0 1 1 7 】

分取 H P L C 方法 1 7

3 0 分にわたる勾配で開始 % B = 0、最終 % B = 1 0 0、4 分 1 0 0 % B に維持

流速 = 5 0 mL / 分

溶媒 A = 9 5 % 水、5 % M e O H、1 0 mM 重炭酸アンモニウム

溶媒 B = 5 % 水、9 5 % M e O H、1 0 mM 重炭酸アンモニウム

カラム = Waters Sunfire C18、5 μ m、3 0 \times 1 5 0 mm

【 0 1 1 8 】

分取 H P L C 方法 1 8

1 0 分にわたる勾配で開始 % B = 2 0、最終 % B = 6 0、5 分 1 0 0 % B に維持

流速 = 2 0 mL / 分

溶媒 A = 水 - 2 0 mM 酢酸アンモニウム

溶媒 B = 9 5 % アセトニトリル ~ 5 % H₂O - 2 0 mM 酢酸アンモニウムカラム = XBridge Phenyl C18 1 9 \times 2 0 0 mm S 5

【 0 1 1 9 】

分取 H P L C 方法 1 9

4 0 分にわたる勾配で開始 % B = 0、最終 % B = 1 0 0、4 分 1 0 0 % B に維持

流速 = 5 0 mL / 分

溶媒 A = 9 0 % 水、1 0 % アセトニトリル、0 . 1 % T F A

溶媒 B = 1 0 % 水、9 0 % アセトニトリル、0 . 1 % T F A

カラム = Waters Sunfire C18、5 μ m、3 0 \times 1 5 0 mm

【 0 1 2 0 】

分取 H P L C 方法 2 0

1 5 分にわたる勾配で開始 % B = 3 0、最終 % B = 1 0 0、1 0 0 % B に維持

流速 = 2 5 mL / 分

溶媒 A = 5 % M e O H - 9 5 % H₂O - 1 0 mM 酢酸アンモニウム溶媒 B = 9 5 % M e O H ~ 5 % H₂O - 1 0 mM 酢酸アンモニウムカラム = XBridge Phenyl 1 9 \times 1 0 0 mm S 5

【 0 1 2 1 】

分取 H P L C 方法 2 1

2 0 分にわたる勾配で開始 % B = 1 5、最終 % B = 9 0、1 0 0 % B に維持

流速 = 4 0 mL / 分

溶媒 A = 9 0 % 水 ~ 1 0 % アセトニトリル、0 . 1 % T F A

溶媒 B = 1 0 % 水 - 9 0 % アセトニトリル、0 . 1 % T F A

カラム = Waters Sunfire C18、5 μ M、3 0 \times 1 0 0 mm

【 0 1 2 2 】

分取 H P L C 方法 2 2

1 5 分にわたる勾配で開始 % B = 2 5、最終 % B = 9 0、1 0 0 % B に維持

流速 = 4 0 mL / 分

溶媒 A = 9 0 % 水 ~ 1 0 % アセトニトリル、0 . 1 % T F A

溶媒 B = 1 0 % 水 - 9 0 % アセトニトリル、0 . 1 % T F A

カラム = Waters Sunfire C18、5 μ M、3 0 \times 1 0 0 mm

【 0 1 2 3 】

10

20

30

40

50

分取 H P L C 方法 2 3

2 0 分にわたる勾配で開始 % B = 3 0、最終 % B = 1 0 0、1 0 分 1 0 0 % B に維持

流速 = 5 0 mL / 分

溶媒 A = 9 0 % 水、1 0 % アセトニトリル、0 . 1 % T F A

溶媒 B = 1 0 % 水、9 0 % アセトニトリル、0 . 1 % T F A

カラム = Waters Sunfire C18、5 μ m、3 0 \times 1 0 0 mm

【 0 1 2 4 】

分取 H P L C 方法 2 4

1 2 分にわたる勾配で開始 % B = 3 0、最終 % B = 1 0 0、8 分 1 0 0 % B に維持

流速 = 5 0 mL / 分

溶媒 A = 9 0 % 水、1 0 % アセトニトリル、0 . 1 % T F A

溶媒 B = 1 0 % 水、9 0 % アセトニトリル、0 . 1 % T F A

カラム = Waters Sunfire C18、5 μ m、3 0 \times 1 0 0 mm

【 0 1 2 5 】

分取 H P L C 方法 2 5

1 5 分にわたる勾配で開始 % B = 2 0、最終 % B = 1 0 0、5 分 1 0 0 % B に維持

流速 = 5 0 mL / 分

溶媒 A = 9 0 % 水、1 0 % アセトニトリル、0 . 1 % T F A

溶媒 B = 1 0 % 水、9 0 % アセトニトリル、0 . 1 % T F A

カラム = Waters Xbridge Phenyl、5 μ m、3 0 \times 1 0 0 mm

【 0 1 2 6 】

分取 H P L C 方法 2 6

1 0 分にわたる勾配で開始 % B = 2 0、最終 % B = 1 0 0、1 5 分 1 0 0 % B に維持

流速 = 5 0 mL / 分

溶媒 A = 9 0 % 水、1 0 % アセトニトリル、0 . 1 % T F A

溶媒 B = 1 0 % 水、9 0 % アセトニトリル、0 . 1 % T F A

カラム = Waters Xbridge Phenyl、5 μ m、3 0 \times 1 0 0 mm

【 0 1 2 7 】

鍵となる中間体の製造：

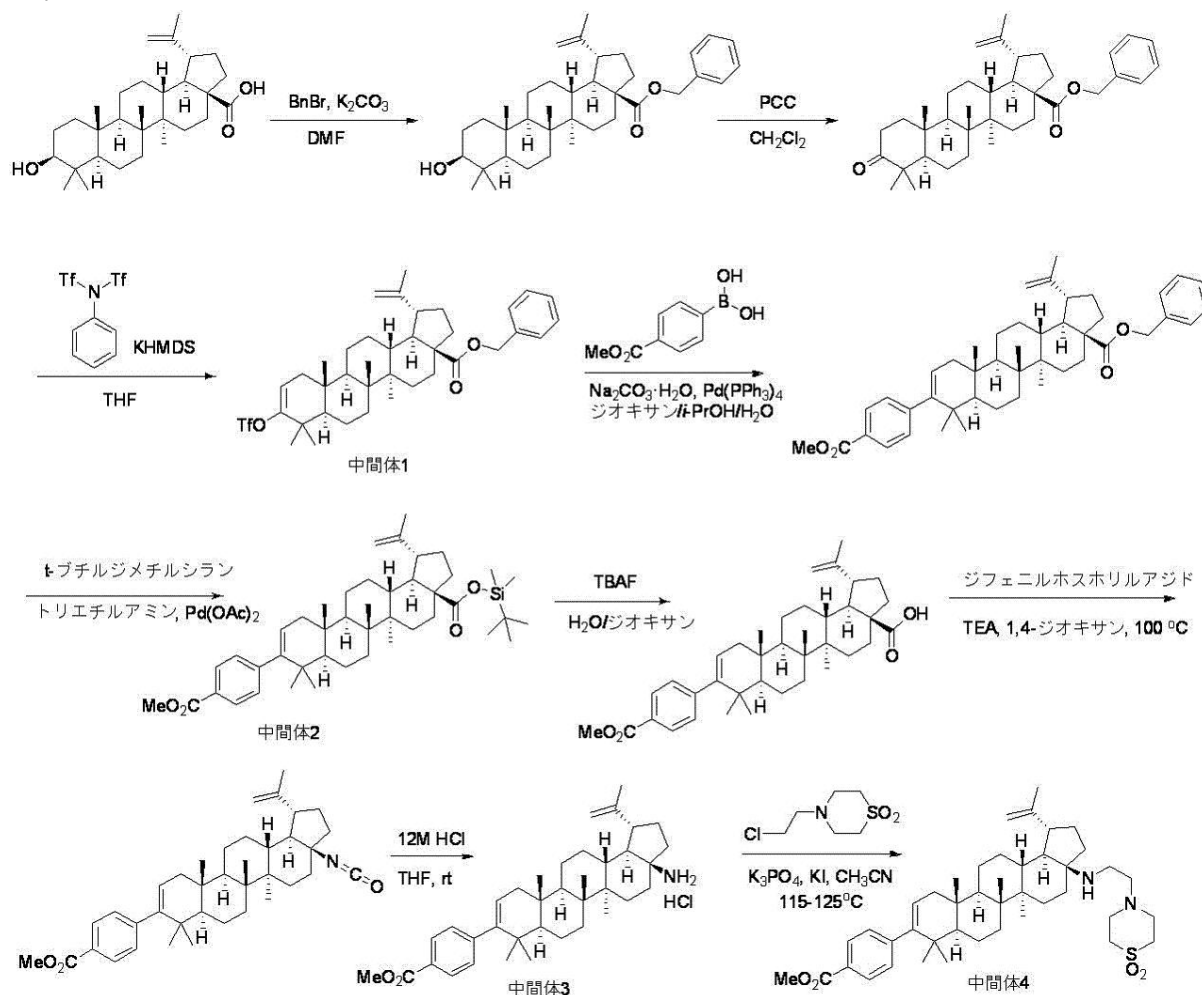
中間体 1 ~ 4 を、次のスキームに示すとおり製造できる。

10

20

30

【化 3 3】

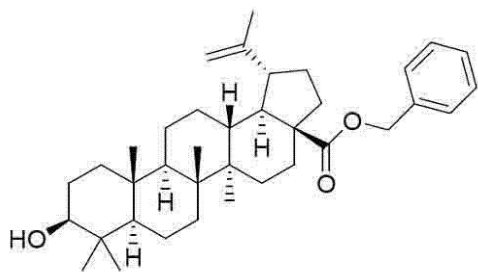


【 0 1 2 8 】

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 9 S, 1 1 a R, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - ペンジル 9 - ヒドロキシ - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル)イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート

30

【化 3 4】



40

ベツリン酸(12 g、26.3 mmol)および炭酸カリウム(7.26 g、52.6 mmol)のDMF(150 mL)懸濁液に、臭化ベンジル(3.28 mL、27.6 mmol)を添加した。混合物を60 で3.5時間加熱し、rtに冷却した。冷却により固体が沈殿し始めた。混合物を水(200 mL)で希釈し、形成した固体を濾過により取得して、表題化合物(13.92 g、25.5 mmol、97%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d)

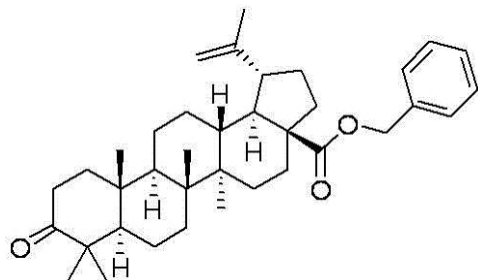
ppm 7.39-7.28 (m, 5 H), 5.16-5.06 (m, 2 H), 4.71 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 3.17 (ddd, J=11.44, 5.65, 5.49 Hz, 1 H), 3.01 (td, J=10.99, 4.88 Hz, 1 H), 2.27 (ddd, J=12.36, 3.20, 3.05 Hz, 1 H), 2.21-2.13(m, 1 H), 1.93-1.81 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 1.71-0.82 (m, 20 H), 0.79 (s, 3

50

H), 0.75 (s, 3 H), 0.74 (s, 3 H)

【0129】

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジル
5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 9 - オキシ - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イ
ル)イコサヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート の製造
【化35】



10

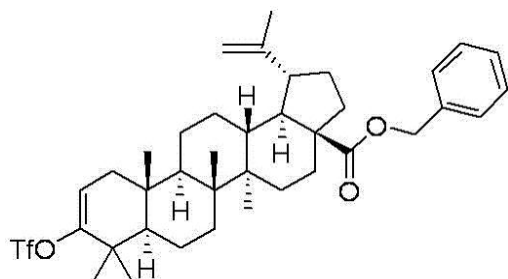
(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) -
ベンジル 9 - ヒドロキシ - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 -
エン - 2 - イル)イコサヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレ
ート (7.1 g、12.98 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、PCC (4.20 g、
19.48 mmol) を添加した。5分攪拌後、混合物は深紅色に変わった。混合物をさらに5
.5時間攪拌した。混合物をセライトおよびシリカゲルのパットで濾過し、これをジクロ
ロメタン、次いで酢酸エチル：ヘキサン の1：1混合物で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮
して、表題化合物 (6.92 g、12.7 mmol、98%収率) を白色泡状物として得た。¹H N
MR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.38-7.28 (m, 5 H), 5.17-5.06 (m, 2 H), 4.72
(d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 3.01 (td, J=10.99, 4.88 Hz, 1 H), 2.51-2.43
(m, 1 H), 2.42-2.34 (m, 1 H), 2.28 (dt, J=12.59, 3.17 Hz, 1 H), 2.21 (td, J=12.
28, 3.51 Hz, 1 H), 1.94-1.82 (m, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01 (s, 3
H), 1.73-0.95 (m, 17 H), 0.94 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H), 0.78 (s, 3 H)

20

【0130】

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジル
5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (ト
リフルオロメチルスルホニルオキシ) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11
, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]
クリセン - 3a - カルボキシレート の製造。中間体1
【化36】

30



40

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジル
5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 9 - オキシ - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 -
イル)イコサヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート (29.
0 g、53.2 mmol) の THF (200 mL) 溶液を - 78 に冷却した。溶液に KHMDS (ト
ルエン中 0.5 M) (213 mL、106 mmol) を添加した。黄色溶液を - 78 で 25分攪
拌し、1, 1, 1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - (トリフルオロメチル)スルホニルメ
タンスルホンアミド (20.92 g、58.6 mmol) の THF (70 mL) およびトルエン (30 mL)
溶液をカニューレを通して添加した。溶液を - 78 で 3時間攪拌した。さらに 1.0

50

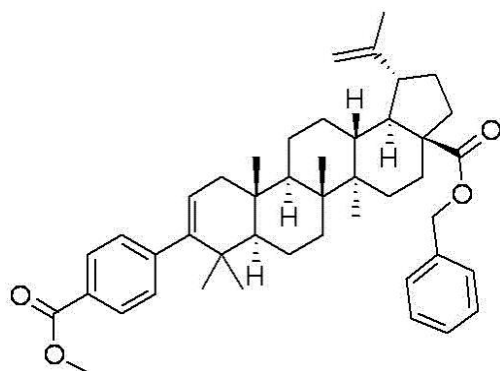
g の 1, 1, 1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - (トリフルオロメチル)スルホニルメタン
 スルホンアミドを添加し、混合物を - 78 で撹拌した。1 時間撹拌後、混合物を水(
 300 mL)で反応停止させ、混合物を酢酸エチル(3 × 200 mL)で抽出した。合わせた有
 機層を $MgSO_4$ で乾燥した。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を減圧下に濃縮して、表
 題化合物(40.0 g、59.1 mmol)を黄色固体として得た。生成物 $R_f = 0.57$ (シリカ
 ゲル TLC、5% EtOAc のヘキサン溶液、Hanessian 染色を使用して可視化)。 1H NMR
 (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.29-7.41 (m, 5 H), 5.54 (dd, $J=6.71, 1.53$ Hz,
 1 H), 5.13-5.18 (m, 1 H), 5.05-5.12 (m, 1 H), 4.72 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H), 4.59 (s,
 1 H), 3.02 (td, $J=10.99, 4.58$ Hz, 1 H), 2.25-2.31 (m, 1 H), 2.22 (td, $J=12.21,$
 3.36 Hz, 1 H), 2.14 (dd, $J=17.09, 6.71$ Hz, 1 H), 1.81-1.96 (m, 2 H), 1.67 (s, 3
 H), 1.10 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.91-1.77 (m, 17 H), 0.88 (s,
 3 H), 0.77 (s, 3 H)

10

【0131】

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジル
 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1
 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 1
 1a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]ク
 リセン - 3a - カルボキシレート の製造

【化37】



20

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13bR) - ベンジル 5a, 5
 b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (トリフルオ
 ロメチルスルホニルオキシ) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a,
 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン
 - 3a - カルボキシレート (6.21 g、9.18 mmol) のジオキサン(25 mL)溶液に、2 -
 プロパノール(25 mL)および水(15 mL)、続いて炭酸ナトリウム一水和物(3.42 g、
 27.5 mmol)、4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸(2.478 g、13.77 mmol)お
 よびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.318 g、0.275 mmol)
 を添加した。フラスコに還流冷却器を装着し、 N_2 を通気し、一夜加熱還流した。混合物
 を rt に冷却し、水(75 mL)で希釈した。混合物を酢酸エチル(3 × 75 mL)で抽出し、塩
 水(75 mL)で洗浄した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮し
 た。残渣をシリカゲルに吸着させ、ヘキサン中 0 ~ 20% 酢酸エチルの勾配を使用するシ
 リカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製した。所望の生成物を含むフラクションを
 合わせ、減圧下に濃縮して、表題化合物(4.16 g、6.28 mmol、68.4% 収率)を白
 色泡状物として得た。 1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.92 (d, $J=8.24$ Hz,
 2 H), 7.40-7.29 (m, 5 H), 7.19 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 5.28 (dd, $J=6.10, 1.83$ Hz, 1
 H), 5.19-5.07 (m, 2 H), 4.73 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H),
 3.04 (td, $J=10.91, 4.73$ Hz, 1 H), 2.20-2.32 (m, 2 H), 2.09 (dd, $J=17.24, 6.26$ Hz,
 1 H), 1.95-1.82 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.92 (s,
 3 H), 0.91 (s, 3 H), 1.75-0.87 (m, 17 H), 0.82 (s, 3 H)

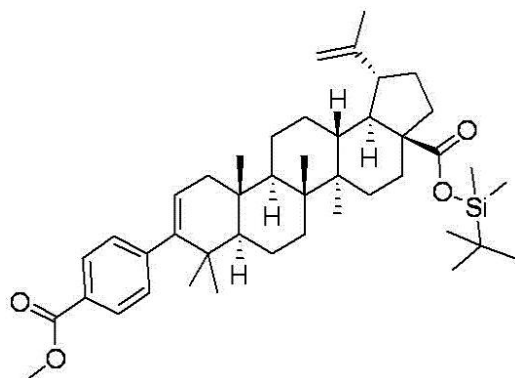
30

40

【0132】

50

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - tert -
 ブチルジメチルシリル 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 1
 1a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b
 , 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1
 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート の製造。中間体 2
 【化 38】



10

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジ
 ル 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル -
 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11,
 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]
 クリセン - 3a - カルボキシレート (3.82 g、5.76 mmol) のジクロロエタン (100 mL) 溶液に、
 トリエチルアミン (1.285 mL、9.22 mmol)、tert - ブチルジメチルシリ
 ラン (1.912 mL、11.52 mmol) および酢酸パラジウム(II) (0.647 g、2.88 mmol)
 を添加した。混合物に N₂ を通気し、60 に加熱した。2 時間後、反応物を rt に冷
 却し、セライトおよびシリカゲルのパッドで濾過して固体を取り、これを 25% EtOAc
 のヘキサン溶液で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、酢酸 (25 mL)、THF (10 mL) お
 よび水 (3 mL) で処理した。1 時間攪拌後、形成した固体を濾過により取得し、水で洗浄し
 て、表題化合物 (3.62 g、5.27 mmol、91% 収率) を白色固体として得た。¹H NMR (
 400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.94 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.21 (d, J=8.28 Hz, 2
 H), 5.30 (dd, J=6.15, 1.63 Hz, 1 H), 4.75 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 3.
 92 (s, 4 H), 3.08 (td, J=10.92, 4.27 Hz, 1 H), 2.35-2.22 (m, 2 H), 2.17-2.06 (m,
 1 H), 2.02-1.84 (m, 2 H), 1.71 (s, 3 H), 1.01 (s, 6 H), 0.99 (br. s., 3 H), 0.9
 8 (s, 9 H), 0.94 (s, 6 H), 1.78-0.90 (m, 16 H), 0.32-0.28 (m, 6 H)

20

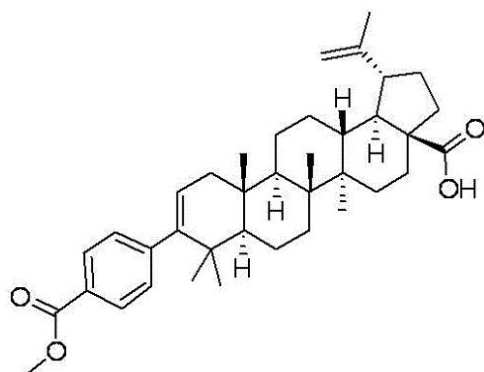
30

【0133】

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 9 - (4
 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (プロ
 ブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 1
 1b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン -
 3a - カルボン酸 の製造

【化 39】

40



50

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - t e
r t - ブチルジメチルシリル 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8,
8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a,
5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ
- 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート(3.12 g、4.54 mmol)
のジオキサン(25 mL)溶液に T B A F (75 % w t 水溶液)(2.375 g、6.81 mmol)を
添加し、混合物を r t で 4 時間撹拌した。反応混合物を 1 N H C l (25 mL)および水(
5 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機層を N a₂ S
O₄ で乾燥し、濾過し、約 10 mL 体積まで一部減圧下に濃縮した。一部濃縮した混合物に
1 N H C l (50 mL)を添加した。形成した固体を濾過により取得し、水で洗浄して、表
題化合物(2.58 g、4.50 mmol、99 % 収率)を白色固体として得た。LCMS: m/e 571.
47 (M-H)⁻, 3.60 分(方法2)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 9.80 (br. s.,
1 H), 7.92 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.18 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.32-5.26 (m, 1 H), 4.
75 (s, 1 H), 4.62 (br. s., 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.07-2.99 (m, 1 H), 2.33-2.21 (m,
2 H), 2.10 (dd, J=17.09, 6.10 Hz, 1 H), 2.06-1.94 (m, 2 H), 1.70 (s, 3 H), 1.0
1 (br. s., 3 H), 1.00 (br. s., 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.91 (s, 6 H), 1.79-0.89 (m,
17 H)

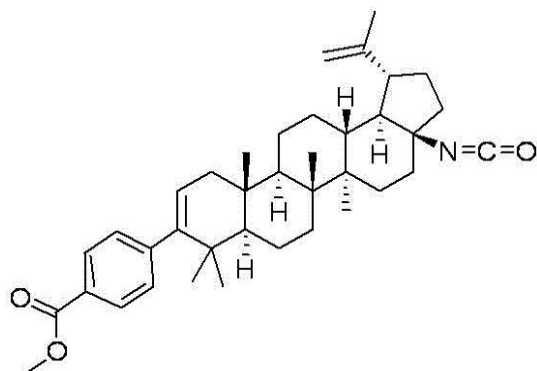
10

【0134】

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R)
) - 3 a - イソシアナト - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エ
ン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2,
1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)
ベンゾエートの製造

20

【化40】



30

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 9 - (
4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (プロ
プ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a,
1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン
- 3 a - カルボン酸(10 g、17.46 mmol)の 1, 4 - ジオキサン(200 mL)中のスラリ
ーに、トリエチルアミン(4.38 mL、31.4 mmol)、続いてジフェニルホスホリルアジド
(5.82 mL、26.2 mmol)を添加した。得られた白色スラリーを 100 °C で加熱した。5
時間後、反応物を r t に冷却し、E t O A c で希釈し、1 N N a O H (2 × 70 mL)で洗
浄した。合わせた水層を E t O A c (2 × 150 mL)で抽出した。合わせた有機層を N a₂ S
O₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、スラリー(75 mL)を得て、これを冷蔵庫に一夜保存
した。スラリーを濾過し、白色固体生成物を E t₂ O で洗浄した。液体濾液を濃縮して黄
色スラリーとし、これを濾過し、E t₂ O で洗浄して、さらに白色固体生成物を得た。2
バッチの白色固体を合わせ、減圧下乾燥して、表題化合物(8.6 g、15.09 mmol、8
6 % 収率)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.0 (2 H,
d, J=8.2 Hz), 7.2 (2 H, d, J=8.2 Hz), 5.3 (1 H, d, J=4.6 Hz), 4.8 (1 H, s), 4.7
(1 H, s), 3.9 (3 H, s), 2.6 (1 H, td, J=10.8, 5.8 Hz), 2.1-2.2 (2 H, m), 1.8-2.

40

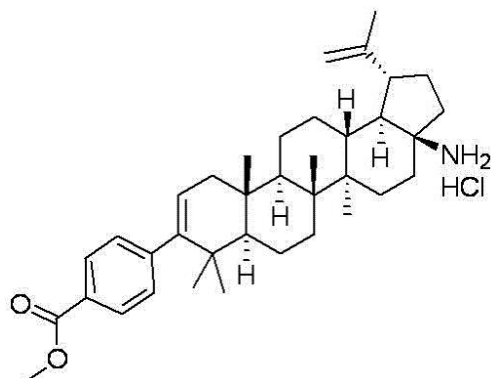
50

0 (4 H, m), 1.7-1.8 (1 H, m), 1.7 (3 H, s), 1.5-1.7 (5 H, m), 1.4-1.5 (5 H, m), 1.3-1.4 (2 H, m), 1.2-1.3 (2 H, m), 1.1 (3 H, s), 1.1-1.1 (1 H, m), 1.0 (3 H, s), 1.0 (3 H, s), 1.0 (3 H, br. s.), 1.0 (3 H, br. s.). ^{13}C NMR (クロロホルム-d) ppm 14.2, 15.4, 16.2, 19.2, 19.5, 20.8, 21.0, 24.7, 27.4, 29.0, 29.2, 33.3, 36.0, 37.2, 39.0, 39.0, 40.3, 41.5, 41.8, 47.8, 49.0, 49.2, 51.7, 52.6, 66.8, 71.3, 110.2, 121.3, 123.7, 127.6, 128.2, 129.8, 146.0, 148.4, 148.6, 166.9

【0135】

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 3 a - アミノ - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造。中間体 3

【化 4 1】

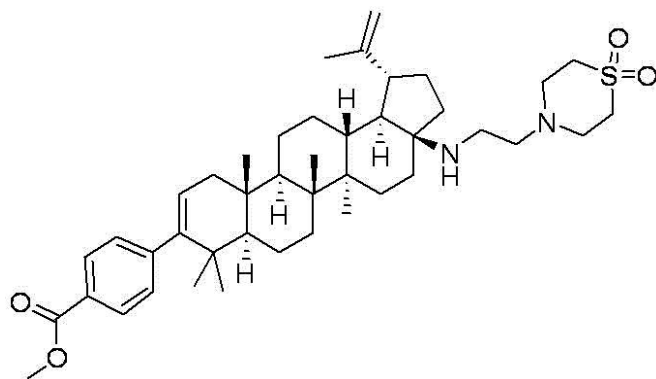


濁ったメチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 3 a - イソシアナト - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート (5.47 g、9.60 mmol) の THF (100 mL) 溶液に、濃塩酸 (19.83 mL、240 mmol) を添加した。得られた均一混合物を r t で 72 時間攪拌し、反応混合物を濃縮乾固して、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 3 a - アミノ - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート、HCl (4.98 g、8.58 mmol、89% 収率) を白色固体として得た。LCMS: m/e 544.5 (M+H)⁺, 3.26 分 (方法 3). ^1H NMR (500 MHz, 1:1 CDCl₃: MeOD, MeOD ロック) ppm 7.9 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.3 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.2 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.1 (1 H, t, J=7.3 Hz), 5.3 (1 H, d, J=4.6 Hz), 4.8 (1 H, s), 4.7 (1 H, br. s.), 3.9 (2 H, s), 3.6 (2 H, dt, J=15.6, 6.6 Hz), 3.3 (1 H, dt, J=3.1, 1.6 Hz), 2.6 (1 H, td, J=11.0, 6.1 Hz), 2.1 (1 H, dd, J=17.1, 6.4 Hz), 2.0 (1 H, d, J=13.4 Hz), 1.9-2.0 (1 H, m), 1.8-1.9 (2 H, m), 1.7-1.7 (3 H, m), 1.6-1.7 (3 H, m), 1.5-1.6 (3 H, m), 1.5-1.5 (2 H, m), 1.4 (1 H, br. s.), 1.3-1.4 (1 H, m), 1.2-1.3 (1 H, m), 1.1-1.2 (2 H, m), 1.1-1.1 (1 H, m), 1.0 (3 H, s), 1.0 (3 H, s), 0.9 (3 H, s), 0.9 (3 H, s)

【0136】

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシド - 4 - チオモルホリニル)エチル)アミノ) - 1 - イソプロペニル - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造。中間体 4

【化 4 2】



10

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - アミノ - 1 - イソプロペニル - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(600 mg、1.10 mmol)、4 - (2 - クロロエチル)チオモルホリン 1, 1 - ジオキシド(600 mg、2.56 mmol)(WO 2 0 0 2 0 4 5 6 5 2 に記載のとおり製造)、無水リン酸カリウム(3.00 g、14.1 mmol)およびヨウ化カリウム(10 mg、0.060 mmol)のアセトニトリル(50 mL)中の混合物を、150 mLのAceGlass再封可能封管に入れた。白色懸濁液を窒素で覆った。容器を閉じ、115 ~ 125 で48時間加熱した。粗製の反応物をシリカゲル層で濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、酢酸エチルおよびヘキサン(0 ~ 50%)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(56 mg、73%)を無色泡状物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 7.95 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.31 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.22-2.99 (m, 9H), 2.79-2.55 (m, 4H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.99-1.02 (m, 20H), 1.72 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.01 (s., 3H), 1.10 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.95 (s., 3H). LCMS: m/e 705.51 (M+H)⁺, 3.01分(方法4)

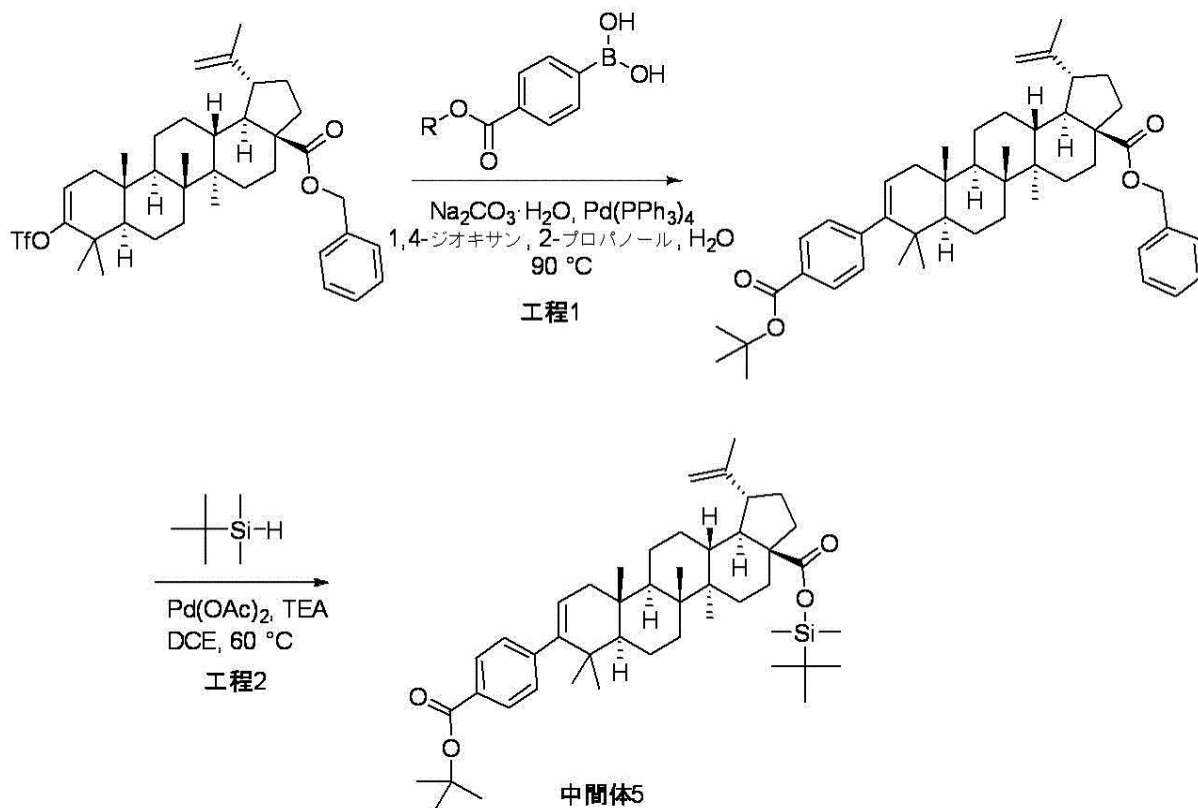
20

【0 1 3 7】

中間体 5 は次のスキームに示すとおり製造した。

30

【化 4 3】



10

20

【 0 1 3 8 】

工程 1 : (1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - ベンジル 9 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) フェニル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート の製造

(1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a R , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - ベンジル 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート (1 7 . 2 g 、 2 5 . 4 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (1 0 0 mL) 懸濁液に、 2 - プロパノール (1 0 0 mL) 、 水 (4 0 mL) 、 炭酸ナトリウム水和物 (9 . 4 5 g 、 7 6 mmol) 、 4 - t e r t - ブトキシカルボニルフェニルボロン酸 (8 . 4 6 g 、 3 8 . 1 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0 . 8 8 1 g 、 0 . 7 6 2 mmol) を添加した。混合物の入ったフラスコを還流冷却器に接続し、窒素を通気し、還流するまで加熱した (9 0 油浴温度) 。加熱により、混合物中の固体が溶解し、混合物は深紅色となった。3 . 5 時間加熱後、混合物を r t に冷却した。冷却により結晶が形成され、これを濾過により取得し、水で洗浄した。結晶を D C M および E t O H に溶解し、減圧下に濃縮した。残渣を D C M に溶解し、セライトおよびシリカゲルのプラグを通した。濾液を減圧下に濃縮して、所望の生成物である (1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - ベンジル 9 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) フェニル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート (1 3 . 8 g 、 1 9 . 5 7 mmol 、 7 7 % 収率) を明灰色泡状物として得た。

¹H NMR (500 MHz , クロロホルム - d) 7 . 87 (d , J = 8 . 2 Hz , 2H) , 7 . 40 - 7 . 29 (m , 5H) , 7 . 16 (d , J = 8 . 2 Hz , 2H) , 5 . 26 (dd , J = 6 . 3 , 1 . 7 Hz , 1H) , 5 . 16 (d , J = 12 . 2 Hz , 1H) , 5 . 09 (d , J = 12 . 2 Hz , 1H) , 4 . 73 (d , J = 2 . 1 Hz , 1H) , 4 . 60 (s , 1H) , 3 . 03 (td , J = 10 . 9 , 4

30

40

50

.7 Hz, 1H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.08 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 1H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (s, 9H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 1.76-0.88 (m, 17H), 0.82 (s, 3H)

【0139】

工程2: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - tert - ブチルジメチルシリル 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート の製造。中間体5

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジル 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート (13.8 g, 19.57 mmol) の DCE (200 mL) 溶液にトリエチルアミン (4.37 mL, 31.3 mmol)、tert - ブチルジメチルシラン (6.49 mL, 39.1 mmol) および酢酸パラジウム(II) (1.099 g, 4.89 mmol) を添加した。混合物に窒素を通気し、60 に加熱した。3.5時間加熱後、混合物を rt に冷却し、シリカゲルおよびセライトのパッドで濾過し、これをジクロロメタン、続いて25%酢酸エチルのヘキサン溶液で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮した。混合物を水(200 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3 × 200 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - tert - ブチルジメチルシリル 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート (13.75 g, 18.86 mmol, 96% 収率) を白色泡状物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) = 7.87 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.26 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.06 (td, J=10.9, 4.7 Hz, 1H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.09 (dd, J=17.2, 6.3 Hz, 1H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.58 (s, 9H), 0.99 (s, 6H), 0.96 (br. s., 3H), 0.96 (s, 9H), 0.91 (s, 6H), 1.76-0.88 (m, 17H), 0.28 (s, 6H)

【0140】

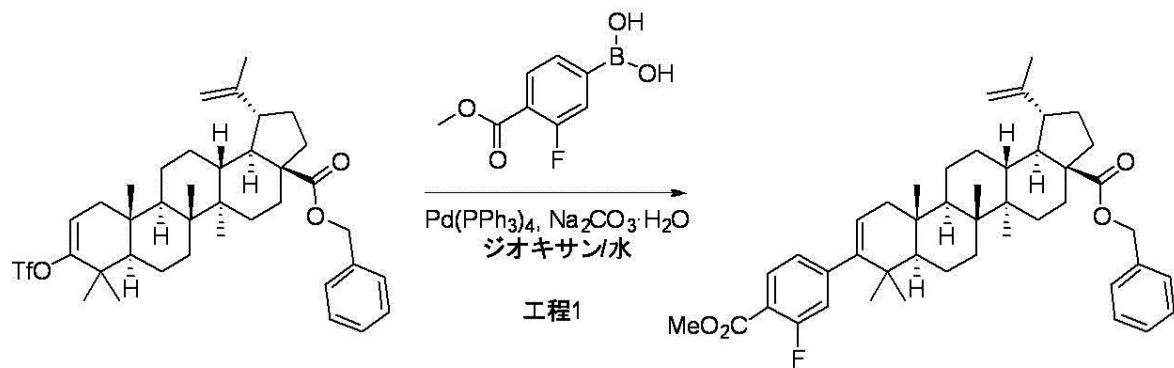
中間体6は次のスキームに示すとおり製造した。

10

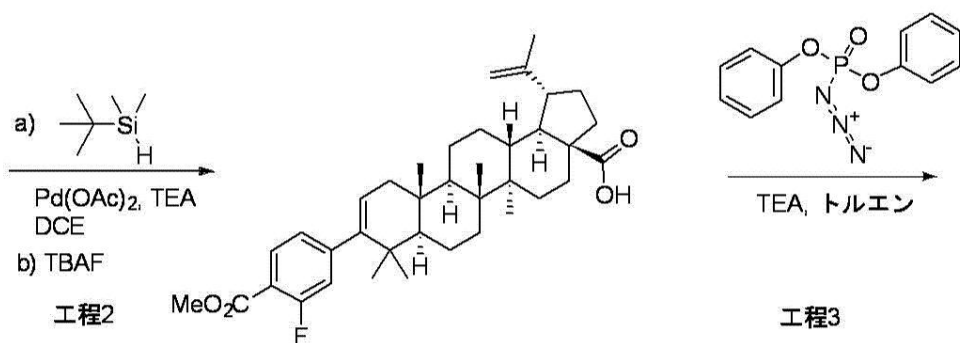
20

30

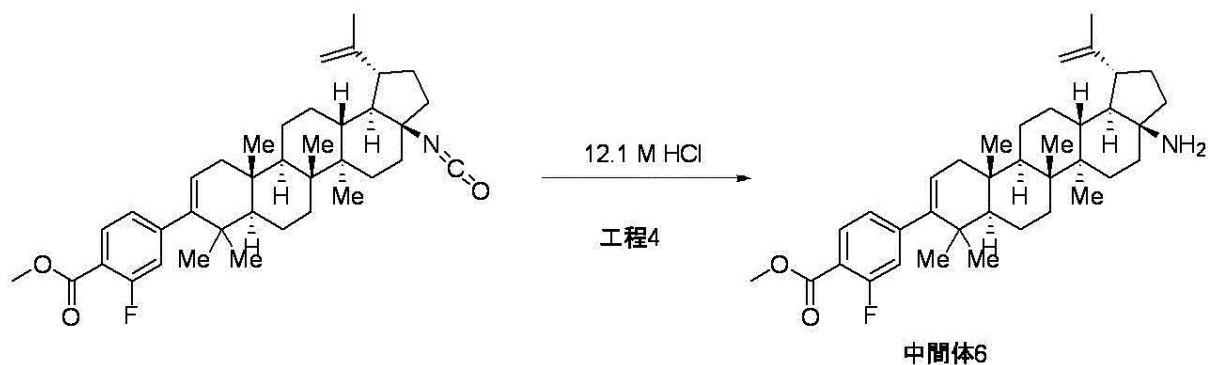
【化 4 4】



10



20



30

【0141】

工程1：(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジル 9 - (3 - フルオロ - 4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート の製造

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジル 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート (4.0 g、5.91 mmol)、3 - フルオロ - 4 - (メトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (1.287 g、6.50 mmol)、炭酸ナトリウム水和物 (2.198 g、17.73 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.205 g、0.177 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (24 mL) および水 (6 mL) 中の懸濁液に N_2 を通気し、混合物を加熱還流した。2 時間加熱後、混合物を rt に冷却した。混合物を水 (40 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥した。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣を DCM に溶解し、セライトおよびシリカゲルのパッドで濾過し、25% EtOAc のヘキサン溶液で洗浄した。濾液を減

40

50

圧下に濃縮して、表題化合物(3.59 g、5.27 mmol、89%収率)を暗灰色泡状物として得た。粗製の生成物をさらに精製することなく次工程で使用した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.80 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.29-7.42 (5 H, m), 6.96 (1 H, d, J=7.9 Hz), 6.91 (1 H, d, J=11.9 Hz), 5.28-5.33 (1 H, m), 5.16 (1 H, d, J=12.5 Hz), 5.09 (1 H, d, J=12.2 Hz), 4.73 (1 H, s), 4.59 (1 H, br. s.), 3.92 (3 H, s), 3.03 (1 H, td, J=10.8, 4.7 Hz), 2.20-2.33 (2 H, m), 2.09 (1 H, dd, J=17.1, 6.4 Hz), 1.81-1.97 (2 H, m), 1.68 (3 H, s), 0.96 (3 H, s), 0.92 (3 H, s), 0.92 (3 H, s), 0.91 (3 H, s), 0.81 (3 H, s), 0.79-1.75 (17 H, m)

【0142】

工程2: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 9 - (3 - フルオロ - 4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸の製造

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジル 9 - (3 - フルオロ - 4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート(3.59 g、5.27 mmol)のDCE(25 mL)溶液にTEA(1.176 mL、8.44 mmol)、t - ブチルジメチルシラン(1.749 mL、10.54 mmol)および酢酸パラジウム(II)(0.118 g、0.527 mmol)を添加した。混合物にN₂を通気し、60℃に1時間加熱した。混合物をrtに冷却し、セライトおよびシリカゲルのプラグで濾過した(25% EtOAcのヘキサン溶液で洗浄)。濾液を減圧下に濃縮した。残渣をジオキサン(25 mL)で希釈し、TBAF(75%水溶液)(2.76 g、7.91 mmol)を添加した。混合物を30分、rtで攪拌し、1N HCl(50 mL)で希釈した。形成した固体を濾過により取得し、水で洗浄して、表題化合物(2.95 g、4.99 mmol、95%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)

ppm 7.83 (1 H, t, J=7.9 Hz), 6.90-7.00 (2 H, m), 5.34 (1 H, dd, J=6.1, 1.6 Hz), 4.77 (1 H, d, J=2.0 Hz), 4.64 (1 H, s), 3.94 (3 H, s), 3.04 (1 H, td, J=10.7, 4.8 Hz), 2.24-2.34 (2 H, m), 2.13 (1 H, dd, J=17.3, 6.3 Hz), 1.96-2.06 (2 H, m), 1.72 (3 H, s), 1.03 (3 H, s), 1.02 (3 H, s), 0.98 (3 H, s), 0.93-0.96 (6 H, m), 0.91-1.80 (17 H, m)

【0143】

工程3: メチル 2 - フルオロ - 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - イソシアナト - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 9 - (3 - フルオロ - 4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸(2.95 g、4.99 mmol)のトルエン(50 mL)およびTEA(1.39 mL、9.99 mmol)溶液に、ジフェニルリン酸アジド(1.614 mL、7.49 mmol)を添加し、混合物を加熱還流した。3時間後、反応混合物を減圧下に濃縮し、シリカゲルに吸着させ、ヘキサン中0~10% EtOAcの勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を白色固体として得た。物質をさらに精製することなく次工程で使用した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.81 (1 H, t, J=7.8 Hz), 6.96 (1 H, dd, J=7.9, 1.5 Hz), 6.92 (1 H, dd, J=11.9, 1.5 Hz), 5.31 (1 H, dd, J=6.3, 1.7 Hz), 4.75 (1 H, s), 4.64 (1 H, s), 3.92 (3 H, s), 2.55 (1 H,

td, $J=10.8, 5.8$ Hz), 2.05-2.16 (2 H, m), 1.76-1.92 (4 H, m), 1.68 (3 H, s), 1.09-1.11 (3 H, m), 0.97 (3 H, s), 0.96 (3 H, s), 0.94 (3 H, s), 0.92 (3 H, s), 0.88-1.75 (16 H, m)。

【0144】

工程4：メチル4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 3 a - アミノ - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート二塩酸塩の製造。中間体6。

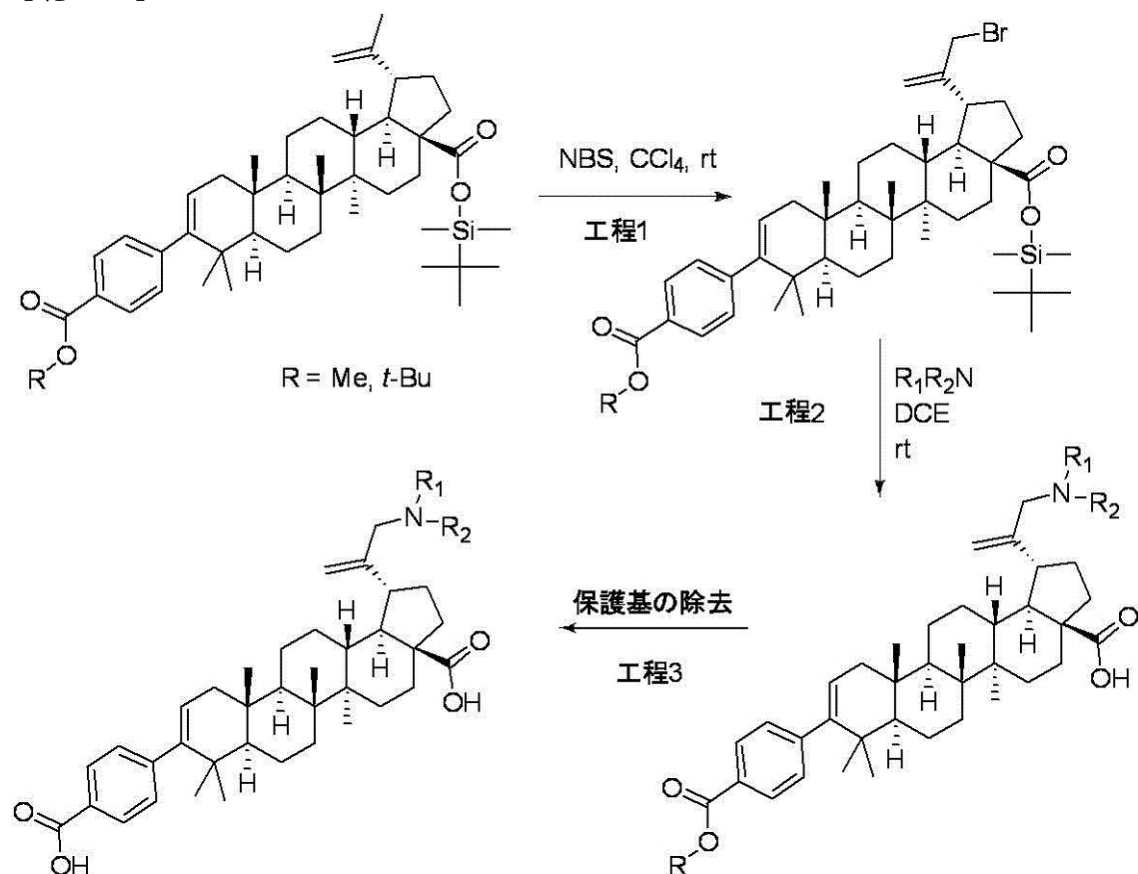
粗製のメチル2 - フルオロ - 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 3 a - イソシアナト - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(2.93 g、4.99 mmol)のTHF(35 mL)溶液に、12 N HCl(10 mL、121 mmol)を添加した。混合物を24時間攪拌後、混合物を固体が沈殿するまで水(100 mL)で希釈した。固体を濾過により取得し、水で洗浄して、表題化合物(2.75 g、4.33 mmol、87%収率)を灰白色固体として得て、これをさらに精製することなく次工程で使用した。LCMS: m/e 562 ($M+H$)⁺, 1.96分(方法5)

【0145】

C - 30アミン類(実施例1～6)の製造のための一般的スキーム

実施例1～6を、中間体2または5から次のスキームに従い製造した。

【化45】

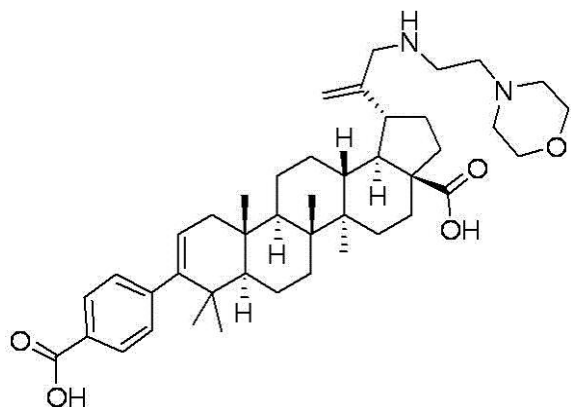


【0146】

実施例1

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - 9 - (4 - カルボキシフェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエチルアミノ)プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7

, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸の製造
【化 4 6】

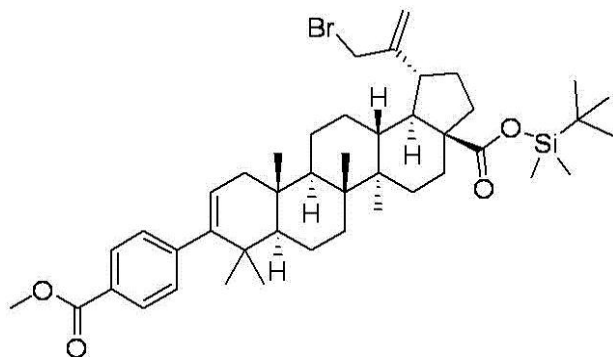


10

【 0 1 4 7 】

工程 1 : (1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - t e r t - ブチルジメチルシリル 1 - (3 - プロモプロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレートの製造
【化 4 7】

20



30

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - t e r t - ブチルジメチルシリル 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート (0.315 g、0.458 mmol) の C C l₄ (5 mL) 溶液に、NBS (0.102 g、0.573 mmol) を添加した。混合物を r t で 16 時間攪拌し、セライトのパッドで濾過し (D C M で洗浄)、濾液を減圧下に濃縮した。残渣を 12 g シリカゲルカラムに載せ、ヘキサン中 0 ~ 10 % 酢酸エチルの勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - t e r t - ブチルジメチルシリル 1 - (3 - プロモプロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート (0.205 g、0.268 mmol、58.4 % 収率) を白色泡状物として得た。LCM S: m/e 765, 767.5 (M+H)⁺, 4.78 分 (方法 1)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 7.91 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.30-5.25 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.09 (td, J=11.2, 4.1 Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.86 (dd, J=12.4, 7.8 Hz, 1H), 0.96 (s, 9H), 1

40

50

.80-0.76 (m, 32H), 0.31-0.27 (m, 6H)

【0148】

工程2：(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエチルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸の製造

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - tert - プチルジメチルシリル 1 - (3 - プロモプロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート (26 mg, 0.034 mmol) を含むフラスコに、2 - モルホリノエチルアミン (0.056 mL, 0.430 mmol) を添加した。形成したスラリーをDCE (1 mL) に溶解し、rt で一夜撹拌した。混合物をrt で18.5時間撹拌後、窒素流下に濃縮し、分取HPLC (方法1) で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエチルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸 (17.6 mg, 0.025 mmol, 74.0% 収率) を白色泡状物として得た。LCMS: m/e 701.6 (M+H)⁺, 2.37分 (方法1). ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.91 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.17 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.27 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 5.06 (s, 1 H), 4.97 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.73 (t, J=4.27 Hz, 3 H), 3.40-3.50 (m, 2 H), 2.86-3.00 (m, 3 H), 2.59-2.72 (m, 2 H), 2.53 (br. s., 4 H), 2.24-2.37 (m, 2 H), 2.05-2.16 (m, 2 H), 1.88-1.96 (m, 1 H), 1.61-1.75 (m, 2 H), 1.03-1.57 (m, 16 H), 1.00 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.91 (s, 6 H)

【0149】

工程3：保護基除去

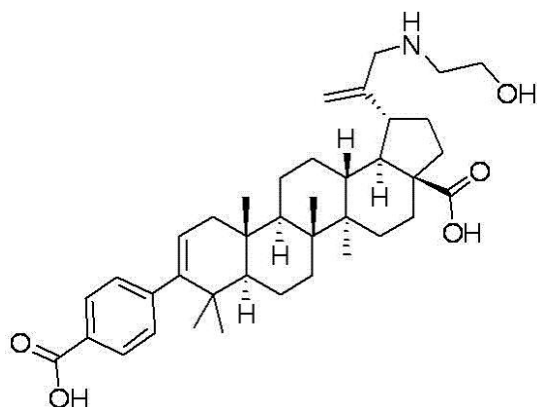
(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエチルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸 (17.6 mg, 0.025 mmol) の1, 4 - ジオキサン (1 mL) 溶液に、1 N NaOH (0.126 mL, 0.126 mmol) を添加した。混合物を75 °C で19.5時間加熱し、混合物に1 N HCl (5 mL) を添加し、混合物を減圧下に濃縮した。残渣を分取HPLC (方法1) で精製して、(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 9 - (4 - カルボキシフェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエチルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸 (6.4 mg, 9.32 μmol, 37.1% 収率) を灰白色固体として得た。LCMS: m/e 687.5 (M+H)⁺, 1.99分 (方法1). ¹H NMR (500 MHz, 酢酸d₄) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.55 Hz, 2 H), 5.38 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 5.07 (s, 1 H), 3.96 (br. s., 4 H), 3.69-3.90 (m, 6 H), 3.45 (br. s., 4 H), 2.96-3.07 (m, 1 H), 2.30-2.40 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 1.08-2.24 (m, 20 H), 1.07 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)

【0150】

実施例2

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 9 - (4

- カルボキシフェニル) - 1 - (3 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸の製造
【化 4 8】



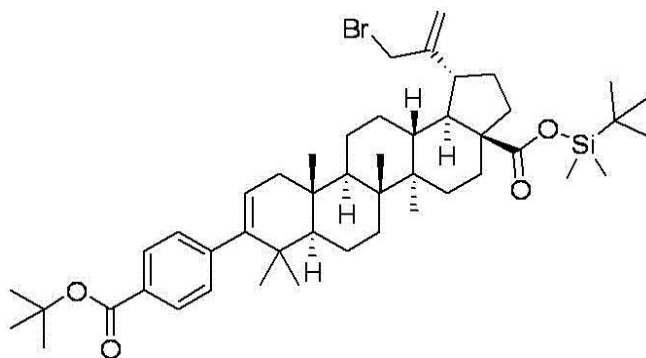
10

【 0 1 5 1 】

工程 1 : (1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - tert - ブチルジメチルシリル 1 - (3 - プロモプロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート
の製造

20

【化 4 9】



30

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - tert - ブチルジメチルシリル 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート (2.0 g、2.74 mmol) の CCl₄ (10 mL) 溶液に、NBS (0.57 g、3.20 mmol) を 1 時間かけて少しずつ添加した。混合物を r t で 6 時間撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し (DCM で洗浄)、減圧下に濃縮した。残渣を 90 g シリカゲルカラムに載せ、ヘキサン中 0 ~ 10 % 酢酸エチルの勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、表題化合物 (1.29 g、1.60 mmol、58.4 % 収率) を白色泡状物として得た。LCMS: m/e 807, 809.4 (M+H)⁺, 6.31 分 (方法 1)

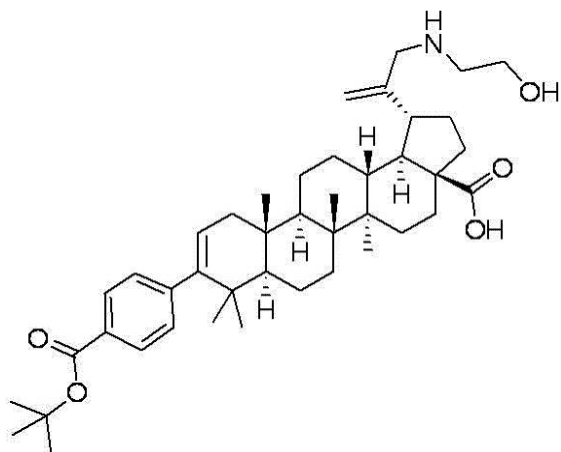
40

【 0 1 5 2 】

工程 2 : (1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3,

50

3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b -
 オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸の製造
 【化 5 0】



10

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - t e r
 t - ブチルジメチルシリル 1 - (3 - プロモプロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (t
 e r t - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2,
 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b
 - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート (0.1
 25 g、0.155 mmol) の D C E (2 mL) 溶液に、エタノールアミン (0.093 mL、1.5
 47 mmol) を添加した。混合物を r t で 20.5 時間攪拌し、減圧下に濃縮し、分取 H P L
 C (方法 1) で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、表題化合
 物 (56 mg、0.083 mmol、53.7% 収率) を白色泡状物として得た。LCMS: m/e 674.4
 (M+H)⁺, 2.45 分 (方法 1). ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 7.87 (d, J=8.2 Hz, 2H),
 7.15 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.26 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3
 .93-3.80 (m, 2H), 3.50 (br. s., 2H), 3.07-2.90 (m, 3H), 1.58 (s, 9H), 0.99 (s, 6
 H), 0.97 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 2.43-0.84 (m, 22H)

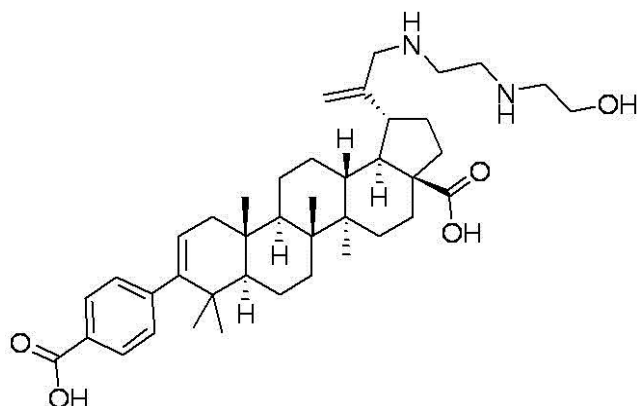
20

【 0 1 5 3 】

工程 3 : 保護基の除去

30

【化 5 1】



40

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 9 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - (2 - ヒドロキシエチルアミ
 ノ)プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a,
 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オク
 タデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸 (0.025 g、0.
 037 mmol) の D C M (0.5 mL) 溶液に、T F A (0.1 mL、1.298 mmol) を添加した。混
 合物を r t で 16.25 時間攪拌し、窒素流下で濃縮した。残渣を分取 H P L C (方法 1)
 で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、(1 R, 3 a

50

S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 9 - (4 - カルボキシフェニル) - 1 - (3 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)プロップ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a]クリセン - 3 a - カルボン酸 (8.0 mg、0.013 mmol、34.9% 収率) を白色固体として得た。LCMS: m/e 618.3 (M+H)⁺, 2.00分 (方法1). ¹H NMR (400 MHz, 酢酸-d₄) ppm 8.03 (d, J=8.03 Hz, 2 H), 7.29 (d, J=8.03 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 5.25 (s, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 4.02 (t, J=4.77 Hz, 2 H), 3.75-3.92 (m, 2 H), 3.37-3.44 (m, 2 H), 2.98-3.07 (m, 1 H), 2.29-2.42 (m, 2 H), 1.11-2.24 (m, 20 H), 1.10 (s, 3 H), 1.06 (s, 6 H), 1.00 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)

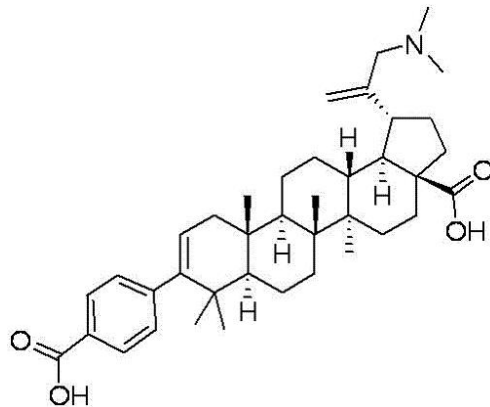
10

【0154】

実施例 3

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 9 - (4 - カルボキシフェニル) - 1 - (3 - (ジメチルアミノ)プロップ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a]クリセン - 3 a - カルボン酸の製造

【化52】

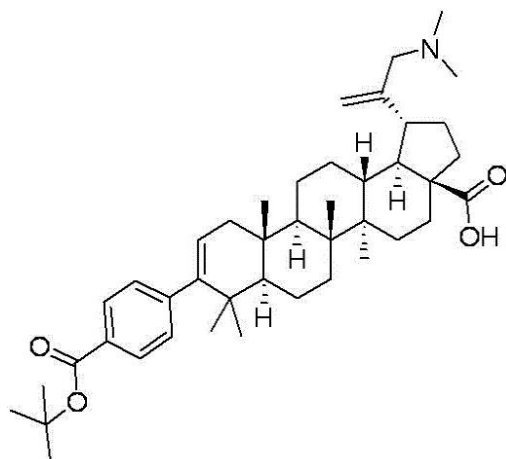


20

【0155】

工程 2 : (1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - (ジメチルアミノ)プロップ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a]クリセン - 3 a - カルボン酸の製造

【化53】



40

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - tert - ブチルジメチルシリル 1 - (3 - プロモプロップ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (t

50

tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート(0.125 g、0.155 mmol)のDCE(1 mL)溶液に、ジメチルアミン(THF中2 M)(0.773 mL、1.547 mmol)を添加した。混合物をrtで21時間攪拌後、減圧下に濃縮し、分取HPLC(方法1)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - (ジメチルアミノ)プロップ - 1 - エン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸(74 mg、0.112 mmol、72.7 %収率)を白色泡状物として得た。LCMS: m/e 658.6 (M+H)⁺, 2.75分(方法1)

【0156】

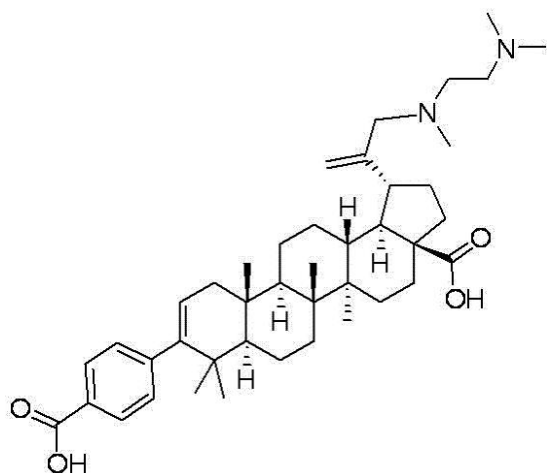
工程3: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - (ジメチルアミノ)プロップ - 1 - エン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸(25 mg、0.038 mmol)のDCM(0.5 mL)溶液に、TFA(0.1 mL、1.298 mmol)を添加した。混合物をrtで16.5時間攪拌し、窒素流下で濃縮した。残渣をメタノールおよびジオキサンに溶解し、分取HPLCで精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 9 - (4 - カルボキシフェニル) - 1 - (3 - (ジメチルアミノ)プロップ - 1 - エン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸(5.8 mg、9.64 μmol、25.4 %収率)を白色固体として得た。LCMS: m/e 602.4 (M+H)⁺, 2.05分(方法1). ¹H NMR (400 MHz, 酢酸-d₄) ppm 7.99 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.25 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 5.38 (s, 1 H), 5.33 (d, J=4.77 Hz, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 3.89 (d, J=14.05 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=14.31 Hz, 1 H), 2.93-3.03 (m, 1 H), 2.93 (s, 6 H), 0.99-2.40 (m, 22 H), 1.05 (s, 3 H), 1.03 (s, 6 H), 0.97 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H)

【0157】

実施例4

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 9 - (4 - カルボキシフェニル) - 1 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)プロップ - 1 - エン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸の製造

【化 5 4】



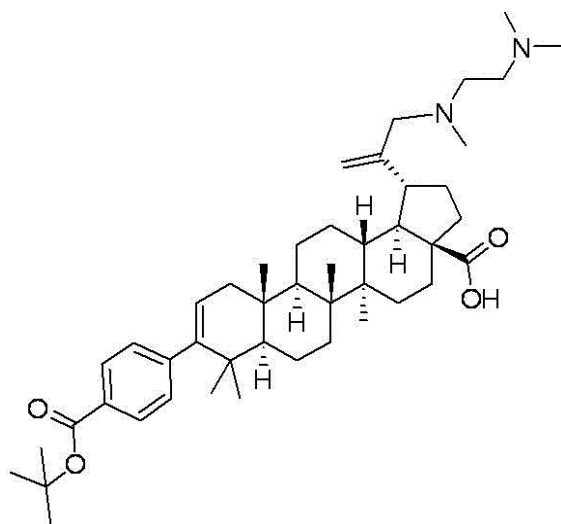
10

【0158】

工程 2 : (1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 9 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸の製造

20

【化 5 5】



30

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - t e r t - ブチルジメチルシリル 1 - (3 - プロモプロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート(0.125 g、0.155 mmol)の D C E (2 mL)溶液に、N, N, N' - トリメチルエチレンジアミン(0.201 mL、1.547 mmol)を添加した。混合物を r t で 20 時間攪拌し、減圧下に濃縮し、分取 H P L C (方法 1)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 9 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸(64 mg、0.090 mmol、57.9%収率)を白色泡状物として得た。LCMS: m/e 713.

40

50

5 (M-H)⁻, 2.76分(方法1)

【0159】

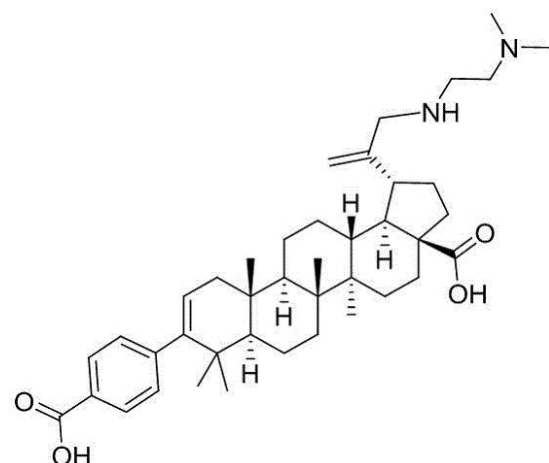
工程3: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸(0.025g, 0.035mmol)のDCM(0.5mL)溶液に、TFA(0.1mL, 1.298mmol)を添加した。混合物をrtで16.5時間攪拌し、窒素流下で濃縮した。残渣をメタノールおよびジオキサンに溶解し、分取HPLC(方法1)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 9 - (4 - カルボキシフェニル) - 1 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸(17.8mg, 0.027mmol, 77%収率)を白色固体として得た。LCMS: m/e 657.4 (M-H)⁻, 2.16分(方法1). ¹H NMR (400 MHz, 酢酸-d₄) ppm 7.99 (d, J=8.28 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.28 Hz, 2H), 5.42 (s, 1H), 5.31-5.35 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.83-4.00 (m, 2H), 3.77 (s, 4H), 2.88-3.00 (m, 10H), 2.25-2.39 (m, 2H), 0.99-2.24 (m, 20H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)

【0160】

実施例5

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 9 - (4 - カルボキシフェニル) - 1 - (3 - (2 - (ジメチルアミノ)エチルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸の製造

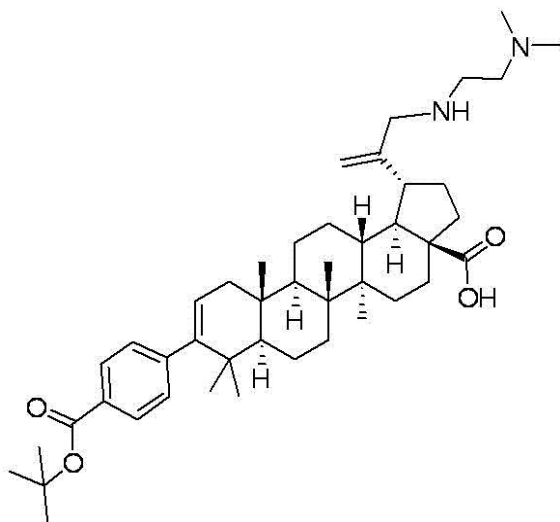
【化56】



【0161】

工程2: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - (2 - (ジメチルアミノ)エチルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸の製造

【化 57】



10

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-tert-butyl dimethylsilyl 1-(3-bromoprop-1-en-2-yl)-9-(4-(tert-butylcarboxyl)phenyl)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-cyclopenta[a]chrysen-3a-carboxylate (0.125 g, 0.155 mmol) の DCE (2 mL) 溶液に、N,N-ジメチルエチレンジアミンを添加した。混合物を rt で 21 時間攪拌し、減圧下に濃縮し、分取 HPLC (方法 1) で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-9-(4-(tert-butylcarboxyl)phenyl)-1-(3-(2-(dimethylamino)ethylamino)prop-1-en-2-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-cyclopenta[a]chrysen-3a-carboxylic acid (7.8 mg, 0.111 mmol, 71.9% 収率) を白色泡状物として得た。LCMS: m/e 699.5 (M-H)⁻, 2.53 分 (方法 1)

20

【0162】

30

工程 3: (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-9-(4-(tert-butylcarboxyl)phenyl)-1-(3-(2-(dimethylamino)ethylamino)prop-1-en-2-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-cyclopenta[a]chrysen-3a-carboxylic acid (2.5 mg, 0.036 mmol) の DCM (0.5 mL) 溶液に、TFA (0.1 mL, 1.298 mmol) を添加した。混合物を rt で 15.5 時間攪拌し、窒素流下で濃縮し、残渣を分取 HPLC (方法 1) で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮した。生成物、(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-9-(4-carboxylphenyl)-1-(3-(2-(dimethylamino)ethylamino)prop-1-en-2-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-cyclopenta[a]chrysen-3a-carboxylic acid (4.7 mg, 7.29 μmol, 20% 収率) を白色固体として得た。LCMS: m/e 643.4 (M-H)⁻, 2.08 分 (方法 1)。¹H NMR (500 MHz, 酢酸) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.38 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 3.70-3.90 (m, 6 H), 2.99 (s, 6 H), 2.97-3.08 (m, 1 H), 2.30-2.40 (m, 2 H), 1.08-2.24 (m, 20 H), 1.10 (s, 3 H), 1.07 (s, 6 H), 1.01 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)

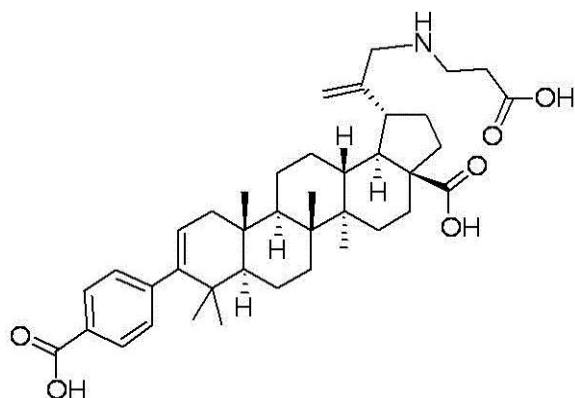
40

【0163】

実施例 6

50

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (3 - (2 - カルボキシエチルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - カルボキシフェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸の製造
【化 5 8】



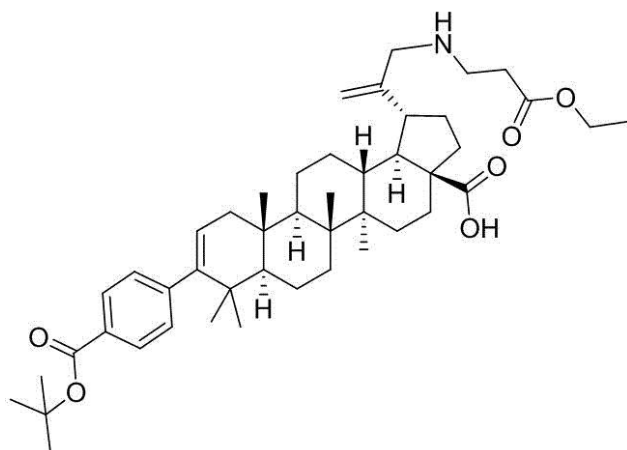
10

【 0 1 6 4 】

工程 2 : (1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸の製造

20

【化 5 9】



30

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - tert - ブチルジメチルシリル 1 - (3 - ブロモプロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート(0.125 g、0.155 mmol)の D C E (2 mL)およびトリエチルアミン(0.216 mL、1.547 mmol)溶液に、ベータ - アラニンエチルエステル塩酸塩(0.238 g、1.547 mmol)を添加した。混合物を r t で 2 2 時間攪拌し、4 0 に温め、さらに 6 時間攪拌した。混合物を r t に冷却し、9 0 時間、r t で攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣を分取 H P L C (方法 1)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2

40

50

, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸(7 3 mg、0 . 1 0 0 mmol、6 4 . 6 % 収率)を灰白色固体として得た。LCMS: m/e 728.5 (M-H)⁻, 2.5 7分(方法1)

【 0 1 6 5 】

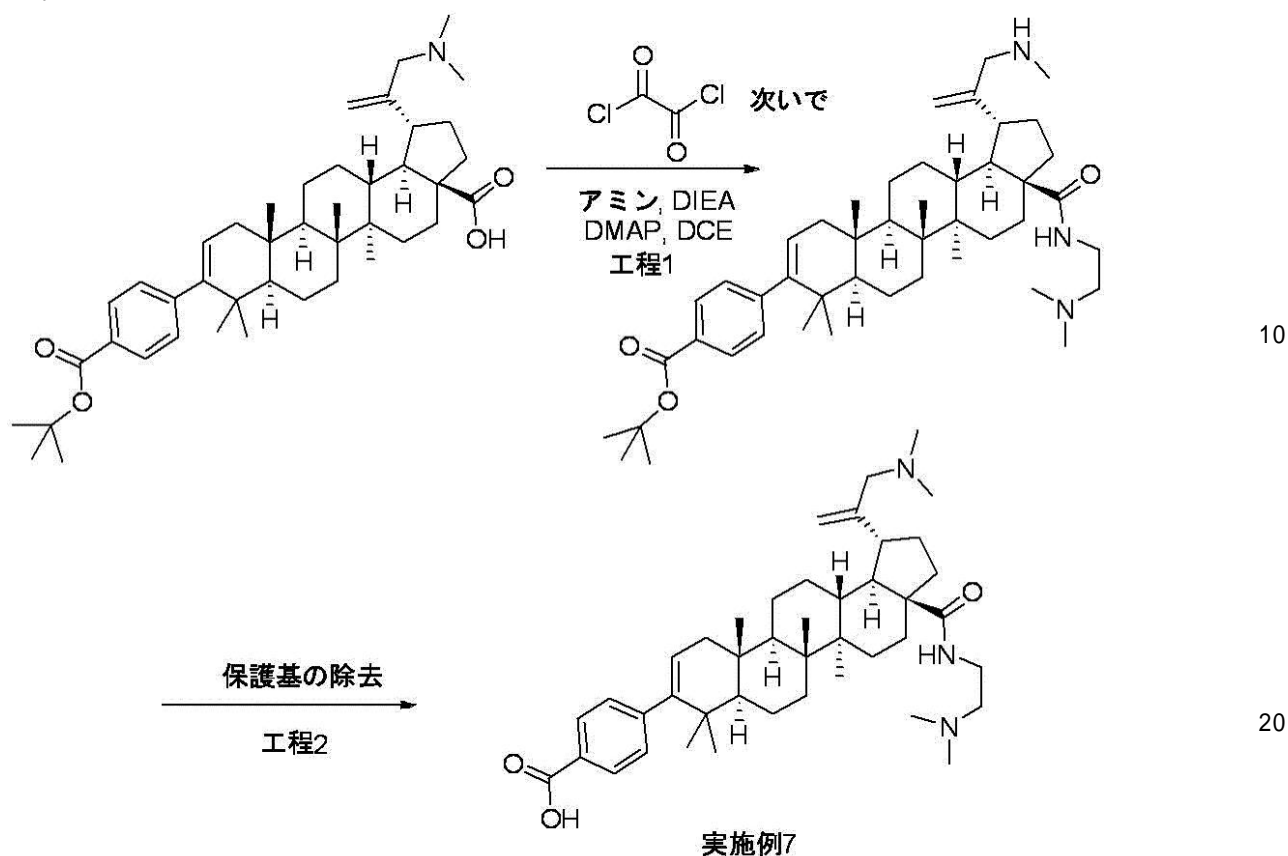
工程 3 : (1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 9 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸(0 . 0 3 5 g、0 . 0 4 8 mmol)の D C M (0 . 5 mL)溶液に、T F A (0 . 1 mL、1 . 2 9 8 mmol)を添加した。混合物を r t で 2 1 . 5 時間攪拌し、溶媒を窒素流下除去した。粗製の生成物をジオキサン(0 . 5 mL)に溶解し、1 N N a O H (0 . 4 mL)を混合物に添加した。7 5 1 8 . 2 5 時間温め、r t に冷却した。混合物をメタノール(1 mL)で希釈し、分取 H P L C (方法 1)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (3 - (2 - カルボキシエチルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - カルボキシフェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸(1 1 mg、0 . 0 1 7 mmol、3 5 . 5 % 収率)を白色固体として得た。LCMS: m/e 644.4 (M-H)⁻, 1.91分(方法1). ¹H NMR (500 MHz, 酢酸-d₄) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=5.1 9 Hz, 1 H), 5.25 (s, 1 H), 5.19 (s, 1 H), 3.86-3.91 (m, 1 H), 3.78-3.83 (m, 1 H), 3.50 (t, J=6.71 Hz, 2 H), 2.98-3.07 (m, 1 H), 2.94 (t, J=6.71 Hz, 2 H), 2.30-2 . 40 (m, 2 H), 2.12-2.23 (m, 2 H), 1.10-2.10 (m, 18 H), 1.10 (s, 3 H), 1.07 (s, 6 H), 1.01 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)

【 0 1 6 6 】

実施例 7

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (2 - (ジメチルアミノ)エチルカルバモイル) - 1 - (3 - (ジメチルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

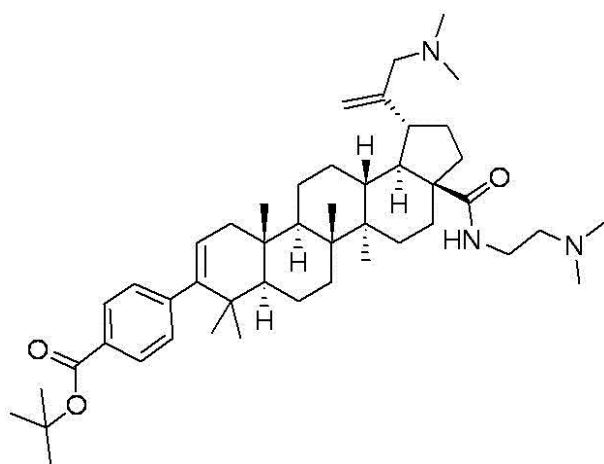
【化60】



【0167】

工程1: tert - ブチル 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - (2 - (ジメチルアミノ)エチルカルバモイル) - 1 - (3 - (ジメチルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化61】



(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - (ジメチルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸(50mg、0.076mmol)を含むバイアルに、塩化オキサリル(DCM中2M)(2mL、4.00mmol)を添加した。混合物をrtで2時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣をさらに2回DCMに溶解し、減圧下に濃

10

20

30

40

50

縮した。粗製の生成物を D C E (2 mL) および D I E A (0 . 0 6 6 mL、 0 . 3 8 0 mmol) で希釈し、 N , N - ジメチルエチレンジアミン (0 . 0 2 2 mL、 0 . 2 0 4 mmol) および D M A P (1 mg、 8 . 1 9 μ mol) を添加した。混合物を r t で 1 8 . 5 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。粗製の生成物を、さらに精製することなく次工程で使用了。LCMS: m/e 726.6 (M-H)⁻, 2.87分(方法1)

【 0 1 6 8 】

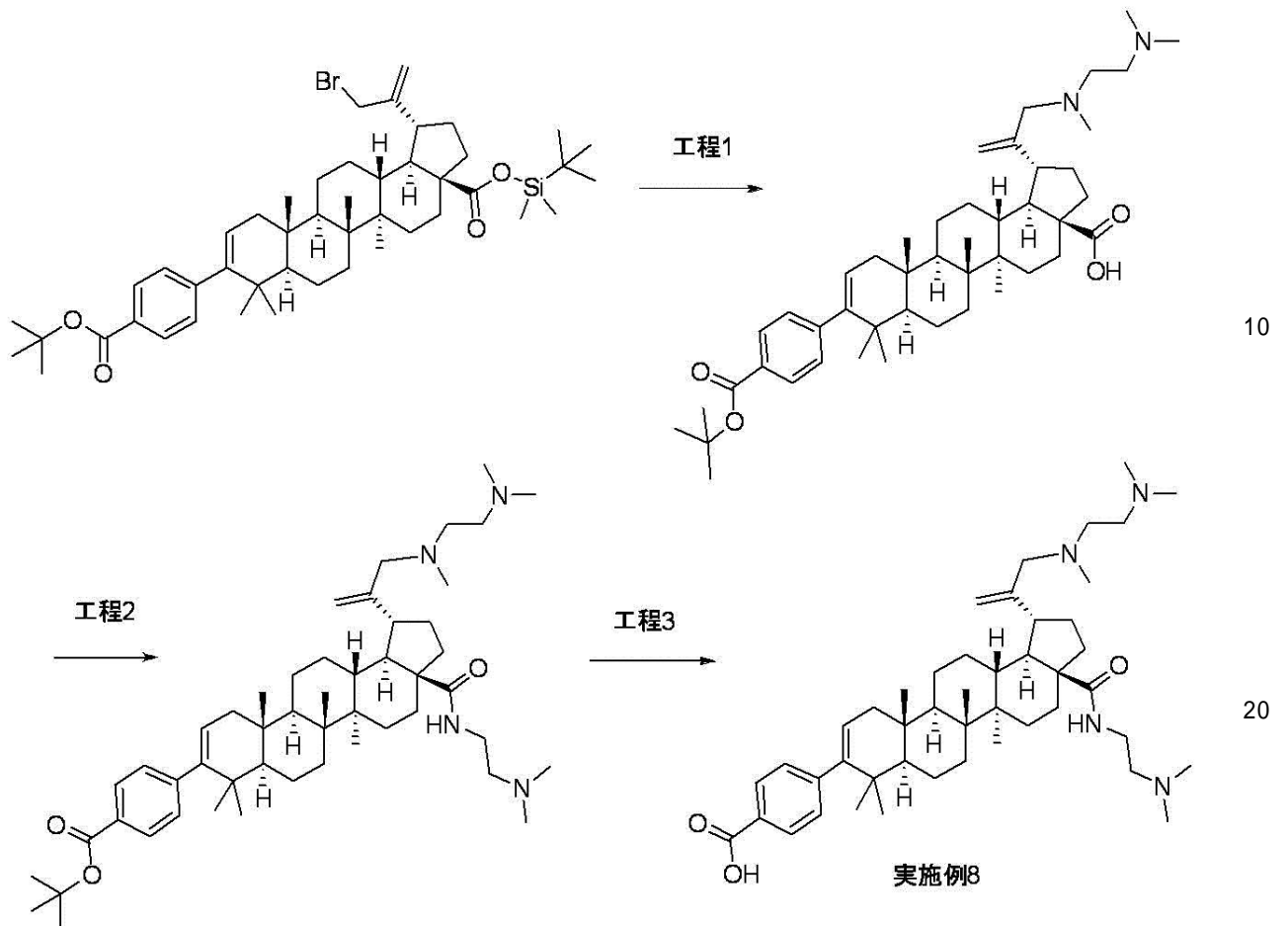
工程 2 : t e r t - ブチル 4 - ((1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 3 a - (2 - (ジメチルアミノ) エチルカルバモイル) - 1 - (3 - (ジメチルアミノ) プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) ベンゾエート (5 5 . 3 mg、 0 . 0 7 6 mmol) の D C M (1 mL) 溶液に、 T F A (0 . 1 mL、 1 . 2 9 8 mmol) を添加した。混合物を r t で 1 5 時間攪拌し、窒素流下で濃縮し、残渣を分取 H P L C (方法 1) で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮した。所望の生成物である 4 - ((1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 3 a - (2 - (ジメチルアミノ) エチルカルバモイル) - 1 - (3 - (ジメチルアミノ) プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) 安息香酸 (2 4 . 8 mg、 0 . 0 3 7 mmol、 4 8 . 6 % 収率) を白色固体として得た。LCMS: m/e 672.4 (M+H)⁺, 2.10分(方法1). ¹H NMR (500 MHz, 酢酸-d₄) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.29 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.40 (s, 1 H), 5.37 (d, J=5.19 Hz, 1 H), 5.29 (s, 1 H), 3.91 (d, J=14.34 Hz, 1 H), 3.68-3.80 (m, 3 H), 3.33-3.42 (m, 2 H), 3.09-3.17 (m, 1 H), 2.99 (s, 6 H), 2.96 (s, 6 H), 2.50-2.57 (m, 1 H), 1.08-2.23 (m, 21 H), 1.08 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)

【 0 1 6 9 】

実施例 8

4 - ((1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 1 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 a - (2 - (ジメチルアミノ) エチルカルバモイル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) 安息香酸の製造

【化 6 2】

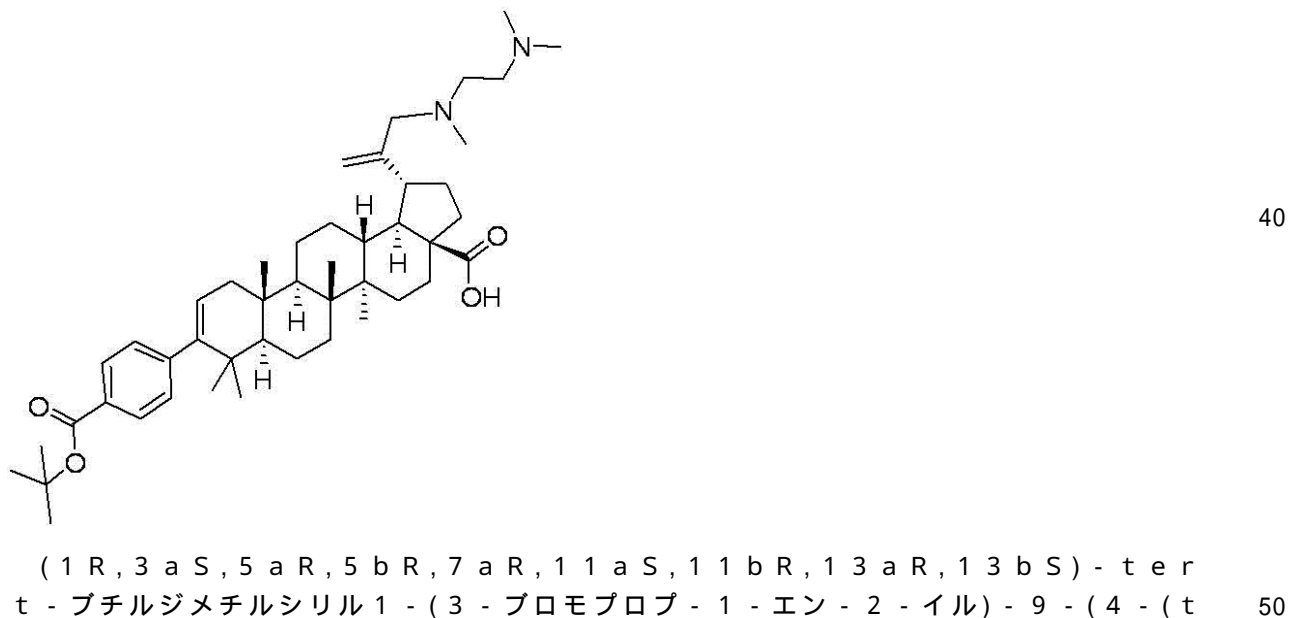


【 0 1 7 0 】

工程 1 : (1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 9 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) フェニル) - 1 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) プロピル - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 3 a - カルボン酸の製造

30

【化 6 3】

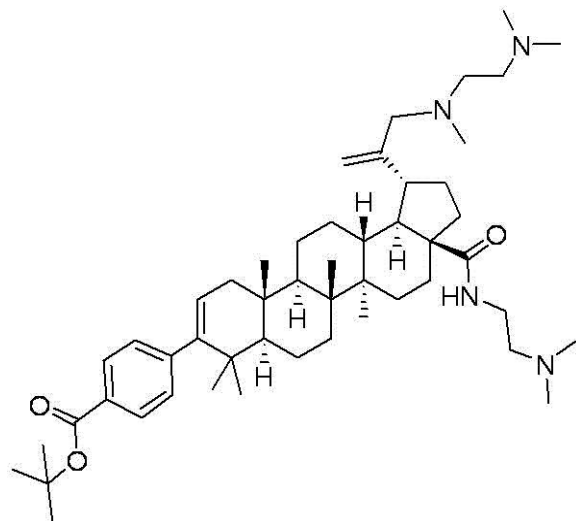


tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート(0.125 g、0.155 mmol)のDCE(2 mL)溶液に、N,N,N' - トリメチルエチレンジアミン(0.201 mL、1.547 mmol)を添加した。混合物をrtで20時間攪拌し、減圧下に濃縮し、分取HPLC(方法1)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸(64 mg、0.090 mmol、57.9%収率)を白色泡状物として得た。LCMS: m/e 713.5 (M-H)⁻, 2.76分(方法1)

【0171】

工程2: tert - ブチル 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 1 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 3a - (2 - (ジメチルアミノ)エチルカルバモイル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化64】



(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸(0.037 g、0.052 mmol)を含むバイアルに、塩化オキサリル(DCM中2 M)(2 mL、4.00 mmol)を添加した。混合物をrtで2.5時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣をさらに2回DCMに溶解し、濃縮した。粗製の残渣をDCE(2 mL)およびDIEA(0.045 mL、0.259 mmol)で希釈した。N,N - ジメチルアミノエチルアミン(0.011 mL、0.103 mmol)およびDMAP(1 mg、8.19 μmol)を添加し、混合物を18.5時間攪拌し、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得て、これをさらに精製することなく次工程で直接使用した。LCMS: m/e 786.65 (M+H)⁺, 2.77分(方法1)

【0172】

工程3: tert - ブチル 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 1 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)プロプ

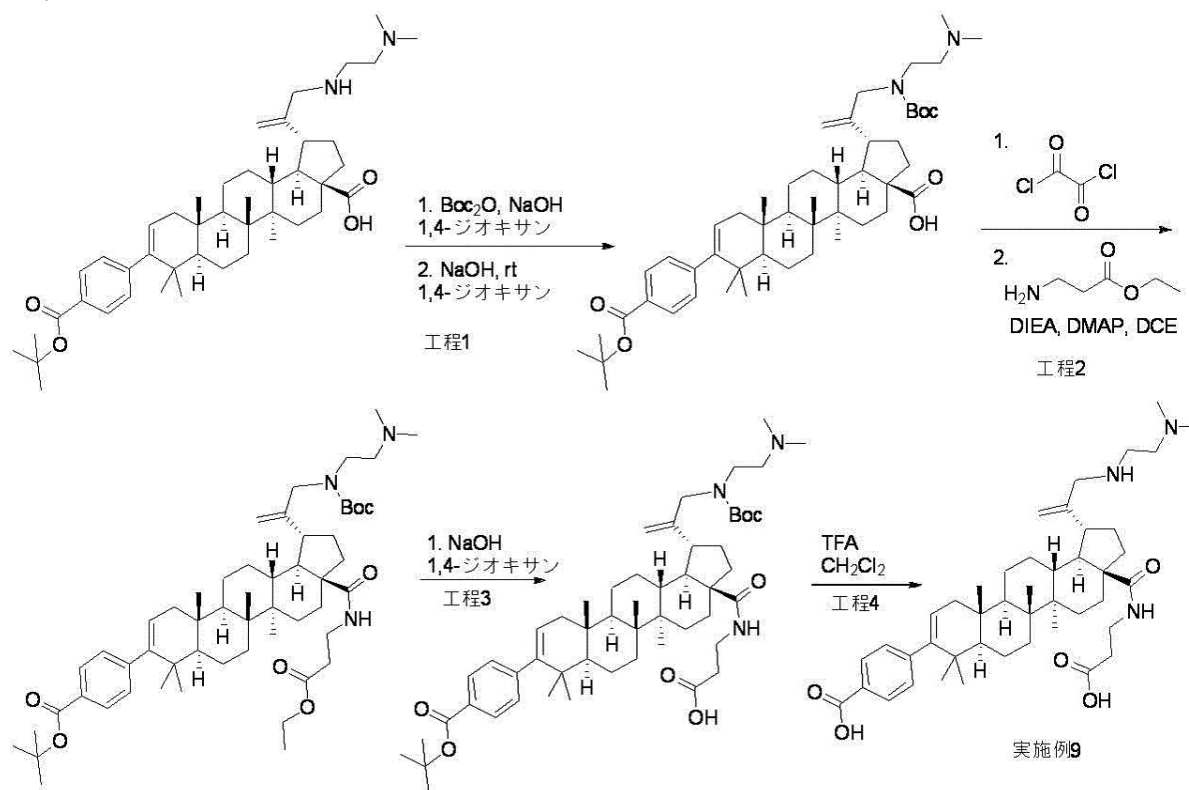
- 1 - エン - 2 - イル) - 3 a - (2 - (ジメチルアミノ)エチルカルバモイル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸(27 mg、0.037 mmol、71.2%収率)を白色固体として得た。LCMS: m/e 729.64 (M+H)⁺, 2.14分(方法1). ¹H NMR (500 MHz, 酢酸-d₄) ppm 8.03 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 7.29 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.43 (s, 1 H), 5.37 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 4.00 (d, J=14.34 Hz, 1 H), 3.88 (d, J=14.34 Hz, 1 H), 3.82 (br. s., 4 H), 3.73 (t, J=5.65 Hz, 2 H), 3.33-3.42 (m, 2 H), 3.08-3.18 (m, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 2.98 (s, 6 H), 2.95 (s, 6 H), 2.51-2.58 (m, 1 H), 2.13-2.23 (m, 2 H), 1.09-2.13 (m, 19 H), 1.08 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)

【0173】

実施例9

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - 3 a - (2 - カルボキシエチルカルバモイル) - 1 - (3 - (2 - (ジメチルアミノ)エチルアミノ)プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

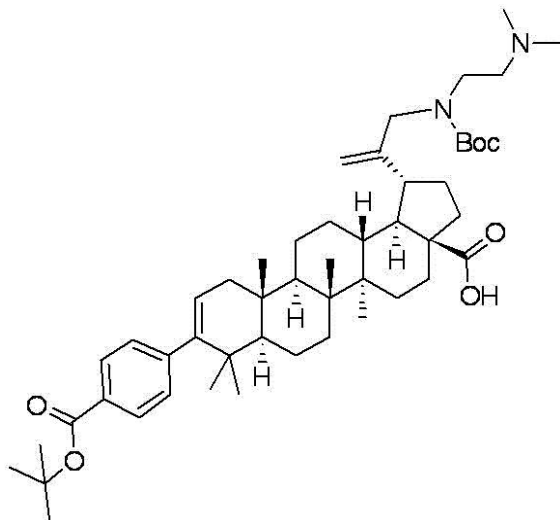
【化65】



【0174】

工程1: (1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) -

1 - (3 - (tert - ブトキシカルボニル(2 - (ジメチルアミノ)エチル)アミノ)プロ
 プ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5
 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 1
 1 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]ク
 リセン - 3 a - カルボン酸の製造
 【化 6 6】



10

20

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - (2 - (ジメチルアミノ)エチル)アミノ)プロ
 プ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b
 - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸(45 mg、0.
 064 mmol)の1, 4 - ジオキサン(2 mL)溶液に、水酸化ナトリウム(1 N)(0.25 mL、0.
 250 mmol)およびBoc₂O(0.030 mL、0.128 mmol)を添加した。混合物をrt
 で17.5時間攪拌し、水(4 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3 × 5 mL)で抽出した。合わ
 せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を1, 4 - ジオ
 キサン(1 mL)に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム(0.2 mL、0.2 mmol)で処理した。混合
 物を97時間攪拌し、メタノールで希釈し、分取HPLCで精製した。生成物含有フラク
 ションを合わせ、減圧下に濃縮して、(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 1
 1 b R, 13 a R, 13 b S) - 1 - (3 - (tert - ブトキシカルボニル(2 - (ジメチル
 アミノ)エチル)アミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカ
 ルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a,
 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ
 - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸を白色固体として得た。LCMS: m/
 e 799.6 (M-H)⁻, 2.76分(方法1)

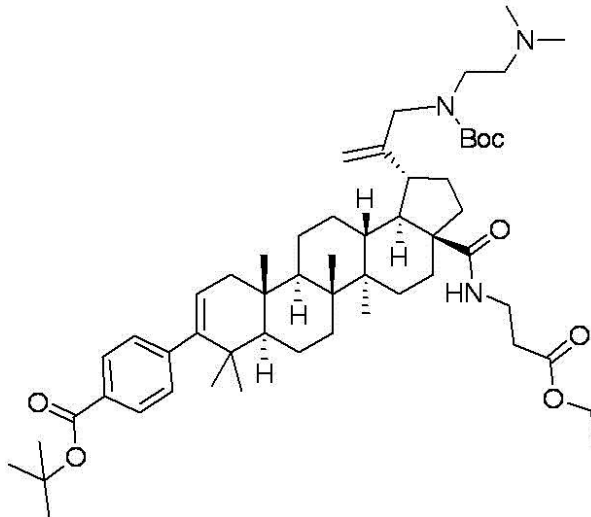
30

【0175】

工程2: tert - ブチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R,
 13 a R, 13 b S) - 1 - (3 - (tert - ブトキシカルボニル(2 - (ジメチルアミノ)
 エチル)アミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 a - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピ
 ルカルバモイル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5
 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ -
 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

40

【化 6 7】



10

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (3 - (tert - ブトキシカルボニル(2 - (ジメチルアミノ)エチル)アミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸(26mg、0.024mmol)を含むフラスコに、塩化オキサリル(DCM中2M)(1mL、2.000mmol)を添加した。混合物をrtで2時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣をさらに2回DCMに溶解し、濃縮した。粗製の生成物をDCE(1mL)に溶解し、DIEA(0.021mL、0.122mmol)、ベータ - アラニンエチルエステル塩酸塩(7.48mg、0.049mmol)およびDMAP(0.5mg、4.09μmol)を添加した。混合物をrtで2.5時間攪拌し、水(5mL)で反応停止させ、ジクロロメタン(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得て、これをさらに精製することなく次工程で使用した。LCMS: m/e 898.7 (M-H)⁻, 2.75分(方法1)

20

【0176】

30

工程3: 3 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (3 - (tert - ブトキシカルボニル(2 - (ジメチルアミノ)エチル)アミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキサミド)プロパン酸の製造

[illegible]

10

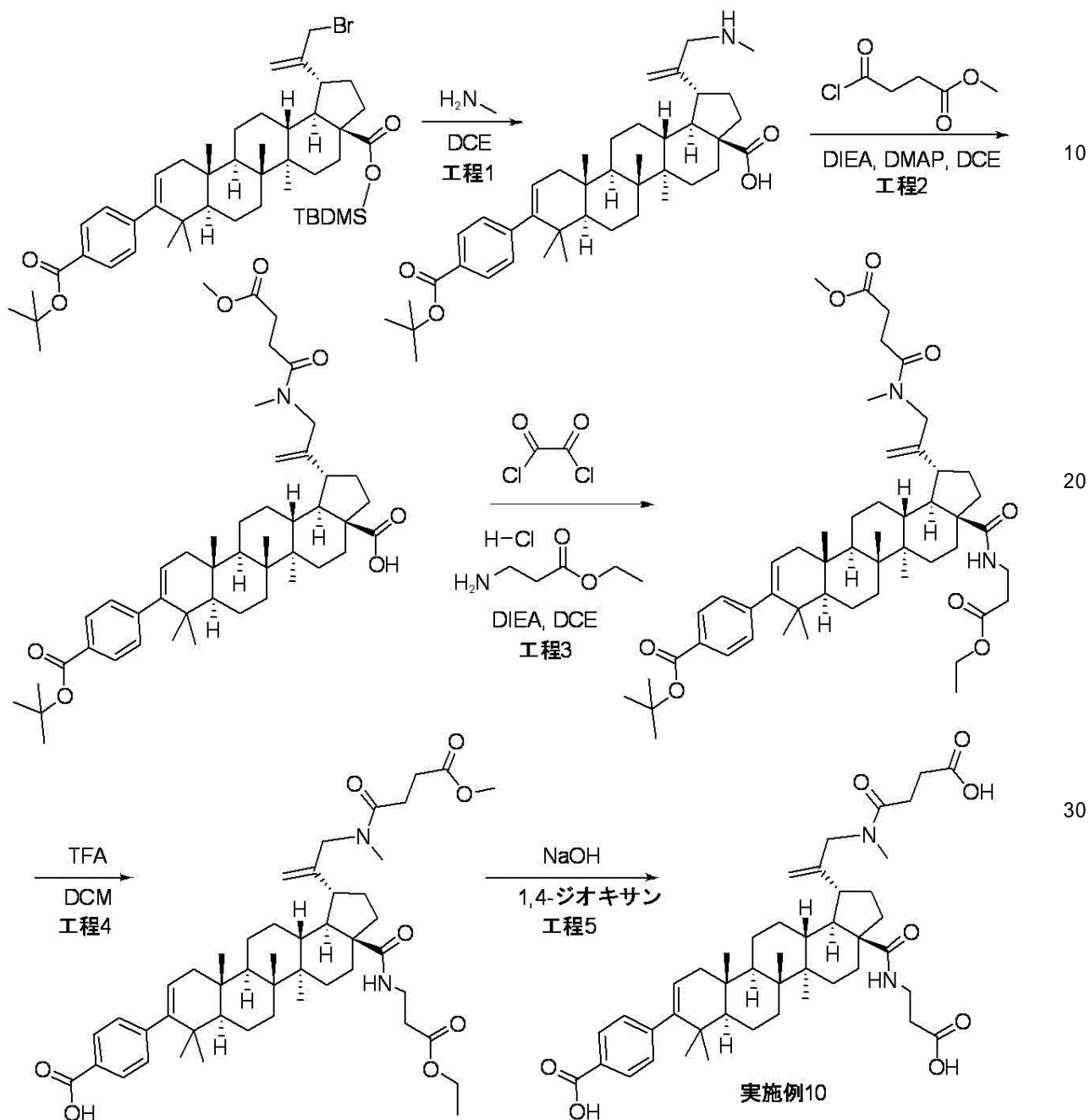
20

30

40

50

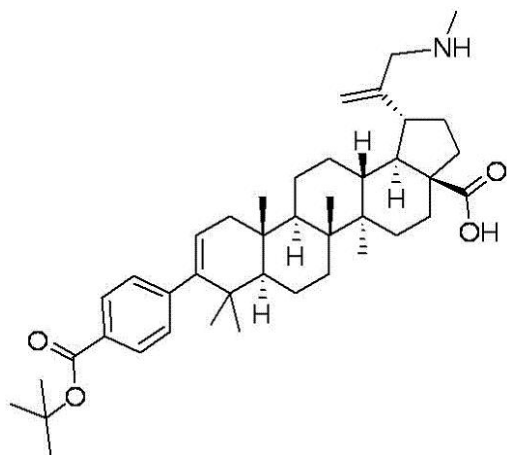
- (3 - (3 - カルボキシ - N - メチルプロパンアミド)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 3
 a - (2 - カルボキシエチルカルバモイル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2
 , 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13
 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造
 【化 6 9】



【 0 1 7 9 】

工程 1 : (1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) -
 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタ
 メチル - 1 - (3 - (メチルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5
 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒド
 ロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸の製造

【化 70】



10

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - tert - ブチルジメチルシリル 1 - (3 - プロモプロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート(0.125g、0.155mmol)のDCE(1mL)溶液に、メチルアミン(THF中2M)(0.773mL、1.547mmol)を添加した。混合物をrtで20時間攪拌し、さらに0.8mLのメチルアミン(THF中2M)を添加し、混合物をrtで1時間攪拌し、40℃に温め、さらに8時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、生成物をメタノール、1,4 - ジオキサンおよび水の溶液から結晶化して、粗製の生成物を灰白色固体として得た(85mg、0.132mmol、85%収率)。LC/MS: m/e 644.4 (M+H)⁺, 2.44分 (方法1)

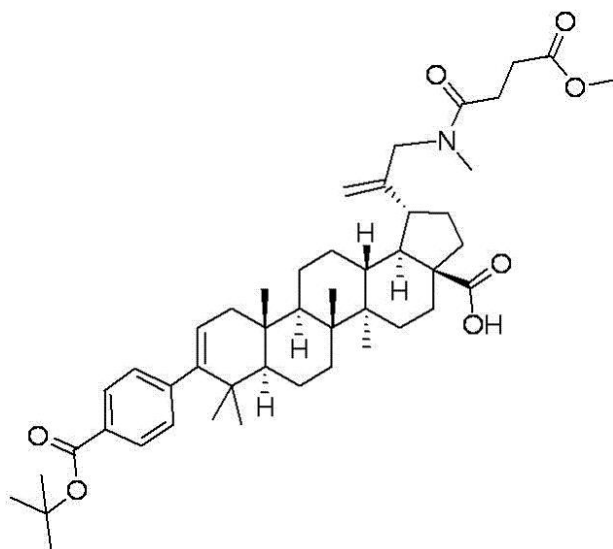
20

【0180】

工程2: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - (4 - メトキシ - N - メチル - 4 - オキサブタンアミド)プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸の製造

30

【化 71】



40

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (3 - (メチルアミノ)プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸の製造

50

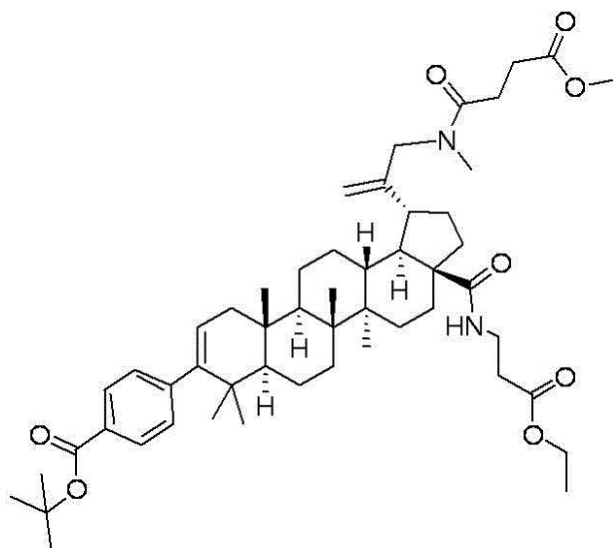
b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸(0.04 g、0.062 mmol)のDCE(2 mL)溶液に、DIEA(0.054 mL、0.311 mmol)、メチル4 - クロロ - 4 - オキソブチレート(0.038 mL、0.311 mmol)およびDMAP(1 mg、8.19 μmol)を添加した。混合物をrtで3時間攪拌し、水(2 mL)および1 N HCl(6 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3 × 7 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中0 ~ 100 %酢酸エチルの勾配と該混合物に添加した0.1 %酢酸を使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、所望の生成物を白色固体として得た(0.047 g、0.062 mmol、50 %収率)。LC/MS: m/e 758.4 (M+H)⁺, 2.57分 (方法1)

10

【0181】

工程3: tert - ブチル4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - 3 a - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピルカルバモイル) - 1 - (3 - (4 - メトキシ - N - メチル - 4 - オキソブタンアミド)プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化72】



20

30

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - (4 - メトキシ - N - メチル - 4 - オキソブタンアミド)プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸(0.047 g、0.062 mmol)を含むバイアルに、塩化オキサリル(2 Mのジクロロメタン)(1 mL、2.0 mmol)を添加した。溶液をrtで2時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣をさらに2回ジクロロメタンに溶解し、濃縮し、ハウスバキューム下、1時間乾燥した。残渣をDCE(1 mL)に溶解し、ヒューニツヒ塩基(0.032 mL、0.186 mmol)を添加し、続いてベータ - アラニンエチルエステル塩酸塩(0.014 g、0.093 mmol)を添加した。混合物をrtで17時間攪拌し、窒素流下で濃縮し、ヘキサン中0 ~ 50 %酢酸エチルの勾配および12 gシリカゲルカラムを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮した。所望の生成物を白色固体として得た(15 mg、0.017 mmol、28 %収率)。LC/MS: m/e 857.5 (M+H)⁺, 2.57分 (方法1)

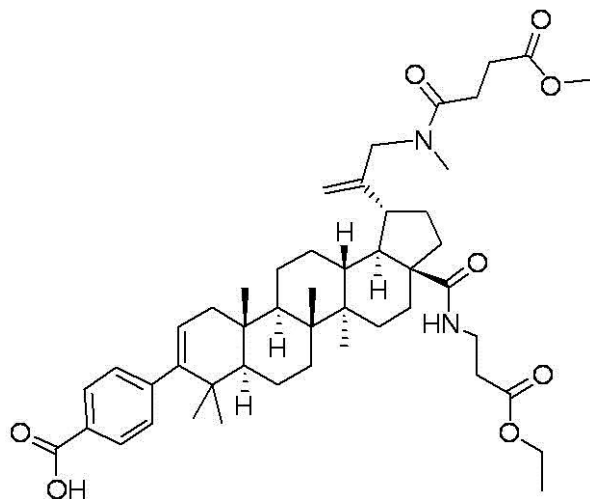
40

【0182】

工程4: 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b

50

S) - 3 a - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピルカルバモイル) - 1 - (3 - (4 - メトキシ - N - メチル - 4 - オキソブタンアミド)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造
【化 7 3】



tert - ブチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピルカルバモイル) - 1 - (3 - (4 - メトキシ - N - メチル - 4 - オキソブタンアミド)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.015 g、0.017 mmol)のジクロロメタン(1 mL)溶液に、TFA(0.05 mL、0.649 mmol)を添加した。混合物をrtで23時間攪拌し、減圧下に濃縮し、これをさらに精製することなく次工程で使用した。LC/MS: m/e 801.4 (M+H)⁺, 2.11分 (方法1)

【0183】

工程 5 : 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピルカルバモイル) - 1 - (3 - (4 - メトキシ - N - メチル - 4 - オキソブタンアミド)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸(0.017 mmol)の1, 4 - ジオキサン(1 mL)の溶液に、水酸化ナトリウム(1 N)(0.1 mL、0.100 mmol)を添加した。混合物を75 °Cで72時間攪拌し、分取HPLCで精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮した。残渣を酢酸に溶解し、減圧下に濃縮して、4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (3 - (3 - カルボキシ - N - メチルプロパンアミド)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 a - (2 - カルボキシエチルカルバモイル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸(3.0 mg、0.0037 mmol、22 % 収率)を無色透明のフィルム状物として得た。LC/MS: m/e 759.4 (M+H)⁺, 1.74分 (方法1)

【0184】

実施例 11

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 9 - (4 - カルボキシフェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロ

10

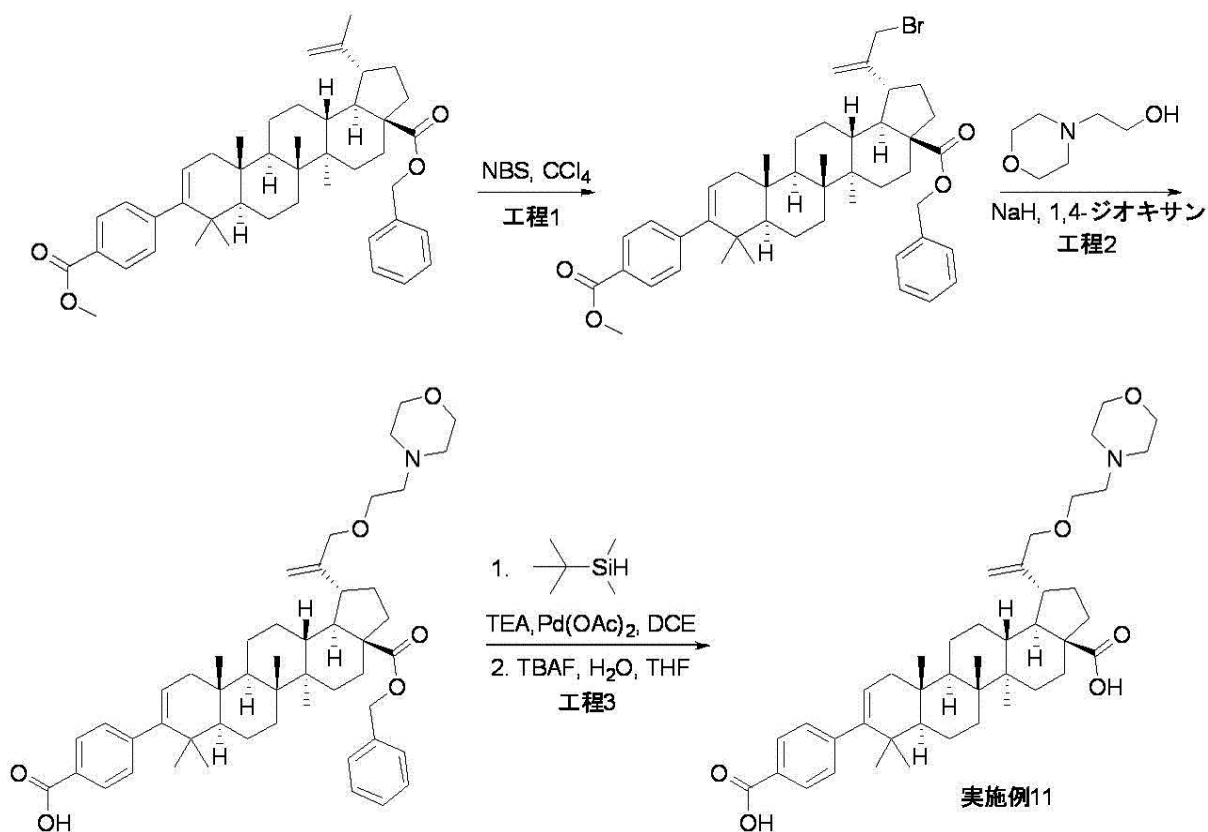
20

30

40

50

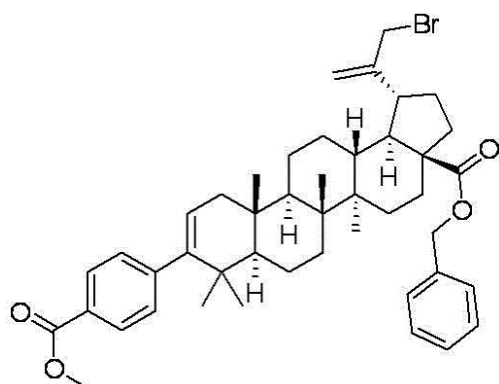
ペンタ[*a*]クリセン - 3 *a* - カルボン酸の製造
【化 7 4】



【 0 1 8 5 】

工程 1 : (1 *R*, 3 *a S*, 5 *a R*, 5 *b R*, 7 *a R*, 1 1 *a S*, 1 1 *b R*, 1 3 *a R*, 1 3 *b S*) - ベンジル 1 - (3 - プロモプロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 5 *a*, 5 *b*, 8, 8, 1 1 *a* - ペンタメチル - 2, 3, 3 *a*, 4, 5, 5 *a*, 5 *b*, 6, 7, 7 *a*, 8, 1 1, 1 1 *a*, 1 1 *b*, 1 2, 1 3, 1 3 *a*, 1 3 *b* - オクタデカヒドロ - 1 *H* - シクロペンタ[*a*]クリセン - 3 *a* - カルボキシレート

【化 7 5】



(1 *R*, 3 *a S*, 5 *a R*, 5 *b R*, 7 *a R*, 1 1 *a S*, 1 1 *b R*, 1 3 *a R*, 1 3 *b R*) - ベンジル 9 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 5 *a*, 5 *b*, 8, 8, 1 1 *a* - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 *a*, 4, 5, 5 *a*, 5 *b*, 6, 7, 7 *a*, 8, 1 1, 1 1 *a*, 1 1 *b*, 1 2, 1 3, 1 3 *a*, 1 3 *b* - オクタデカヒドロ - 1 *H* - シクロペンタ[*a*]クリセン - 3 *a* - カルボキシレート (3.25 g, 4.90 mmol) の四塩化炭素 (25 mL) 溶液に、*N* - プロモスクシンイミド (1.00 g, 5.62 mmol) を添加した。混合物を *rt* で 1 時間攪拌し、さらに 0.25 g の *N* - プロモスクシンイミドを添加した。混合物を 18 時間、*rt* で攪拌後、セライトのパッドで濾過し (DCM で洗浄)、濾液を減圧下に濃縮した。残渣を 160 g シリカゲルカラムおよびヘキサン中 0 ~ 10 % 酢酸エチルの勾配を使用

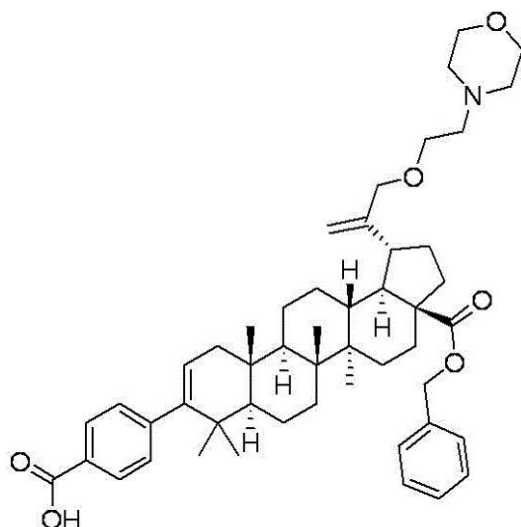
50

するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、1.44 gの所望の生成物を白色固体として得た。いくつかの低純度のフラクションを合わせ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0~5%酢酸エチルのヘキサン溶液、90 gシリカゲルカラム)で再精製した。精製物を合わせて、生成物(2.1 g、2.83 mmol、57.7%収率)を白色固体として得た。LC/MS: m/e 741, 743.2 (M+H)⁺, 4.13分(方法1)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.93 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.44-7.31 (m, 5H), 7.20 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.29 (dd, J=6.1, 1.5 Hz, 1H), 5.23-5.08 (m, 3H), 5.05 (s, 1H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.10 (d, J=4.3 Hz, 1H), 2.34 (dt, J=12.6, 3.0 Hz, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.92 (dd, J=12.7, 7.8 Hz, 1H), 1.79 (t, J=11.3 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.75-0.90 (m, 16H), 0.82 (s, 3H)

【0186】

工程2: 4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-3a-(ベンジルオキシカルボニル)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(3-(2-モルホリノエトキシ)プロプ-1-エン-2-イル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化76】



NaH(60%鉱油分散)(0.135 g、3.37 mmol)の1, 4-ジオキサン(3 mL)中の懸濁液に、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン(0.204 mL、1.685 mmol)および(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-ベンジル1-(3-プロモプロプ-1-エン-2-イル)-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート(0.25 g、0.337 mmol)を添加した。混合物をrtで攪拌し、50℃で20時間加熱した。反応物をrtに冷却し、水(10 mL)で反応停止させ、ジクロロメタン(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をジクロロメタン中0~10% MeOHの勾配および12 gシリカゲルカラムを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、表題化合物(0.133 g、0.171 mmol、50.7%収率)を白色泡状物として得た。LC/MS: m/e 778.4 (M+H)⁺, 2.44分(方法1)

【0187】

工程3: 4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-3a-(ベンジルオキシカルボニル)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(3-(2-モルホリノエトキシ)プロプ-1-エン-2-イル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5

a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸(0.078 g、0.00 μmol)のDCE(2 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.022 mL、0.160 mmol)、tert - ブチルジメチルシラン(0.033 mL、0.200 mmol)および酢酸パラジウム(II)(0.011 g、0.050 mmol)を添加した。混合物に窒素を通気し、60 で5.5時間に加熱し、rtに冷却し、一夜撹拌した。混合物をセライトパットで濾過して固体を除去し(ジクロロメタンで洗浄)、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をTHF(2 mL)に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム水和物(0.042 g、0.150 mmol)で処理した。1.25時間後、混合物を水(5 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3 × 7 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を熱ジオキサンおよび水からの結晶化により精製した。冷却により形成した固体を濾過により取得し、水で洗浄した。この固体を熱エタノールから再結晶し、ジオキサンおよび水をゆっくり添加した。形成した固体を濾過により取得し、エタノールで洗浄して、生成物(10 mg、0.0145 mmol、14.5 % 収率)を灰白色固体として得た。LC/MS: m/e 688.4 (M+H)⁺, 2.18分 (方法1). ¹H NMR (500 MHz, 酢酸d₄) ppm 8.03 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.37 (d, J=4.3 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.11-3.99 (m, 6H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.07 (s, 6H), 2.23-1.05 (m, 24H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)

10

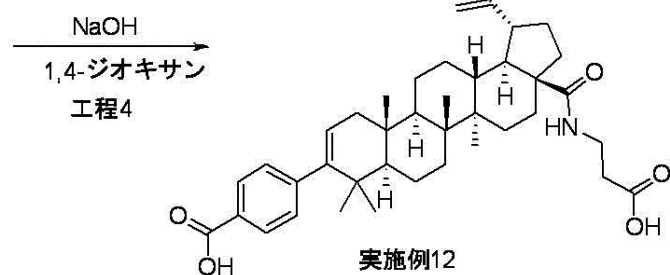
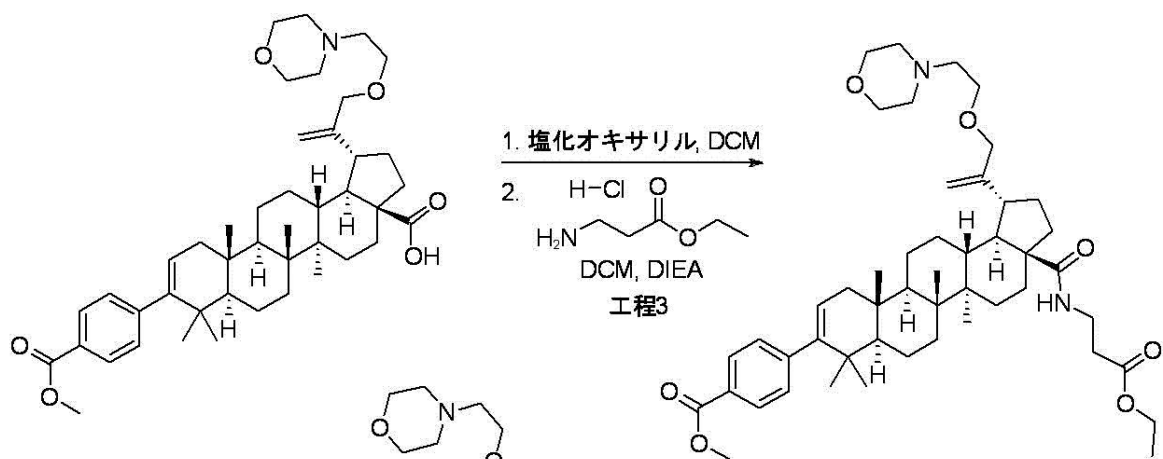
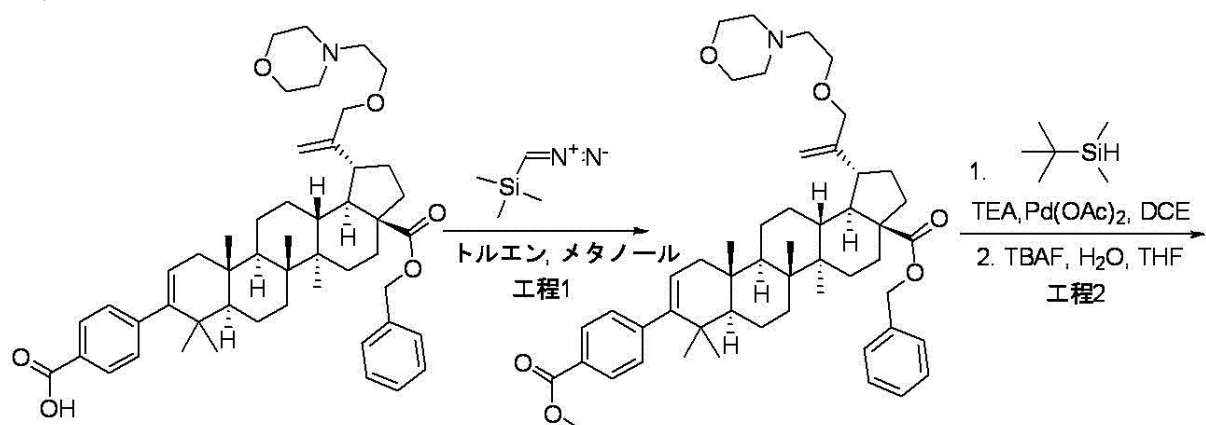
【 0 1 8 8 】

実施例 1 2

20

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (2 - カルボキシエチルカルバモイル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

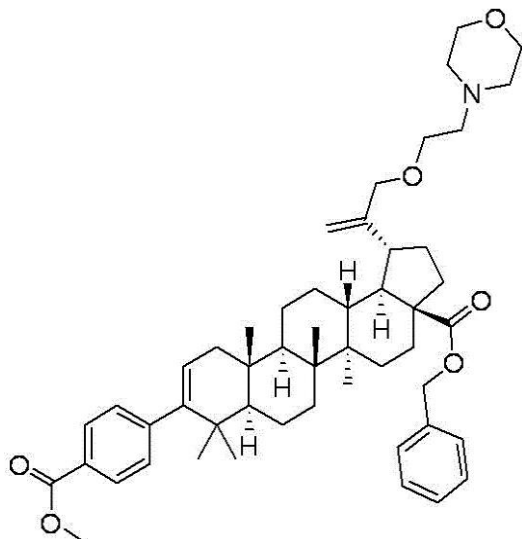
【化 77】



【0189】

工程 1 : (1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) -
 ベンジル 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメ
 チル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a,
 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタ
 デカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート の製造

【化 7 8】



10

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (ベンジルオキシカルボニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸(0.38 g、0.488 mmol)のトルエン(3 mL)およびメタノール(0.75 mL)中の濁った溶液を 0 に冷却し、TMS - ジアゾメタン(ヘキサン中 2 M)(0.317 mL、0.635 mmol)を滴下した。溶液は 5 分激しく泡立ち、その後泡立ちは止んだ。混合物を r t に温め、攪拌した。4 時間攪拌後、さらに 0.1 mL の 2 N TMS - ジアゾメタン溶液を添加し、混合物を r t で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、続いて飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をジクロロメタン中 0 ~ 5 % MeOH の勾配および 25 g シリカゲルカラムを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、生成物(0.295 g、0.350 mmol、71.7 % 収率)を白色泡状物として得た。LC/MS: m/e 792.4 (M+H)⁺, 3.51 分 (方法 1)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.92 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.29-7.39 (m, 5 H), 7.18 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 5.27 (d, J=5.19 Hz, 1 H), 5.06-5.18 (m, 2 H), 4.93 (s, 1 H), 4.91 (s, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.72 (t, J=4.58 Hz, 4 H), 3.57 (t, J=5.80 Hz, 2 H), 2.87-2.95 (m, 1 H), 2.60 (t, J=5.80 Hz, 2 H), 2.52 (br. s., 4 H), 2.27-2.33 (m, 1 H), 2.20 (td, J=12.28, 3.20 Hz, 1 H), 2.08 (dd, J=17.09, 6.10 Hz, 1 H), 1.85-2.00 (m, 2 H), 1.73 (t, J=11.29 Hz, 1 H), 1.64 (d, J=16.79 Hz, 1 H), 0.98-1.53 (m, 15 H), 0.97 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 0.80 (s, 3 H)

20

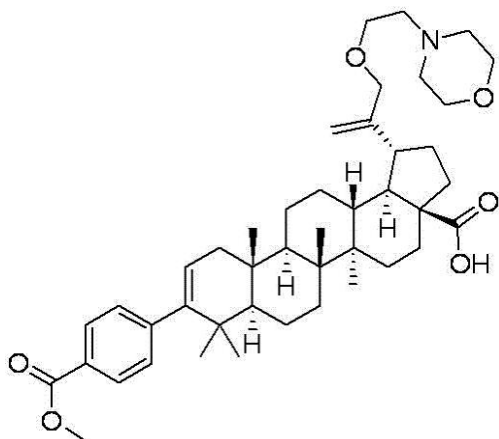
30

【0190】

工程 2 : (1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸の製造

40

【化 7 9】



10

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - ベンジ
 ル 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル -
 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5,
 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒ
 ドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート (0.288 g, 0.3
 64 mmol) の DCE (3.5 mL) 溶液に、TEA (0.081 mL, 0.582 mmol)、tert -
 ブチルジメチルシラン (0.121 mL, 0.727 mmol) および酢酸パラジウム (0.020 g
 0.091 mmol) を添加した。混合物に N₂ を通気し、60 °C に加熱した。2.5 時間後
 、混合物を r.t. に冷却し、セライトパットで濾過して固体を除去し、減圧下に濃縮した。
 残渣を THF (5 mL) で希釈し、濁った溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム水和物 (
 0.152 g, 0.545 mmol) を添加した。混合物を r.t. で 2 時間攪拌し、水 (15 mL) で
 希釈し、酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し
 、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をジクロロメタン中 0 ~ 5 % メタノールの勾配および
 25 g シリカゲルカラムを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。所望の生
 成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、生成物 (0.188 g, 0.268 m
 mol, 73.7 % 収率) を白色固体として得た。LC/MS: m/e 702.4 (M+H)⁺, 2.66 分 (方法1)
 . ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.90 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.16 (d, J=8.
 24 Hz, 2 H), 5.26 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.92 (d, J=1.83 Hz, 2 H), 3.93 (s, 2 H),
 3.88 (s, 3 H), 3.74 (t, J=4.43 Hz, 4 H), 3.62 (t, J=5.49 Hz, 2 H), 2.89 (td, J=1
 0.83, 4.27 Hz, 1 H), 2.58-2.74 (m, 6 H), 2.21-2.32 (m, 2 H), 1.99-2.13 (m, 2 H),
 1.91 (dd, J=12.05, 8.09 Hz, 1 H), 1.72 (t, J=11.29 Hz, 1 H), 1.65 (d, J=16.79 H
 z, 1 H), 1.01-1.56 (m, 15 H), 0.99 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.90
 (s, 6 H)

20

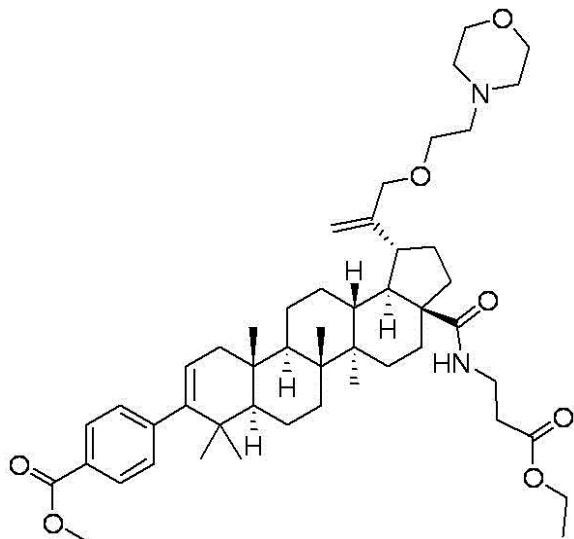
30

【0191】

工程 3 : メチル 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR,
 13bS) - 3a - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピルカルバモイル) - 5a, 5b, 8, 8,
 11a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロプ - 1 - エン - 2 - イ
 ル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13
 a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエー
 トの製造

40

【化 8 0】



10

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸(0.188 g、0.268 mmol)を含むフラスコに、塩化オキサリル(D C M 中 2 M)(3 mL、6.00 mmol)を添加した。溶液(塩化オキサリル添加により数分泡立つ)を r t で 2 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣をさらに 2 回 D C M に溶解し、濃縮して、残存塩化オキサリルを除去した。粗製の酸クロライド生成物をさらに精製することなく次工程で使用した。メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (クロロカルボニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(32.2 mg、0.0447 mmol)の D C E (1 mL)懸濁液に、ベータ - アラニンエチルエステル塩酸塩(10.30 mg、0.067 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.023 mL、0.134 mmol)を添加した。混合物を r t で 5 時間攪拌し、D C M 中 0 ~ 5 % M e O H の勾配と該混合物に添加した 0.1 % 酢酸アンモニウムを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、生成物(32 mg、0.040 mmol、89 % 収率)を白色泡状物として得た。LC/MS: m/e 801.4 (M+H)⁺, 2.66 分 (方法1)

20

30

【 0 1 9 2 】

工程 4 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピルカルバモイル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.032 g、0.040 mmol)の 1, 4 - ジオキサン(1 mL)溶液に、N a O H (1 N)(0.199 mL、0.199 mmol)を添加した。混合物を 75 ° で 15 時間加熱し、r t に冷却し、分取 H P L C (方法 1) で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、生成物(18 mg、0.024 mmol、59.6 % 収率)を白色固体として得た。LC/MS: m/e 759.4 (M+H)⁺, 1.99 分 (方法1). ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.94 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.16 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 6.83 (t, J=5.49 Hz, 1 H), 5.17 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.90 (s, 1 H), 4.93 (s, 1 H), 3.91-4.00 (m, 2 H), 3.90 (t, J=4.58 Hz, 4 H), 3.78-3.85 (m, 1 H), 3.56-3.72 (m, 3 H), 3.00-3.13 (m, 6 H),

40

50

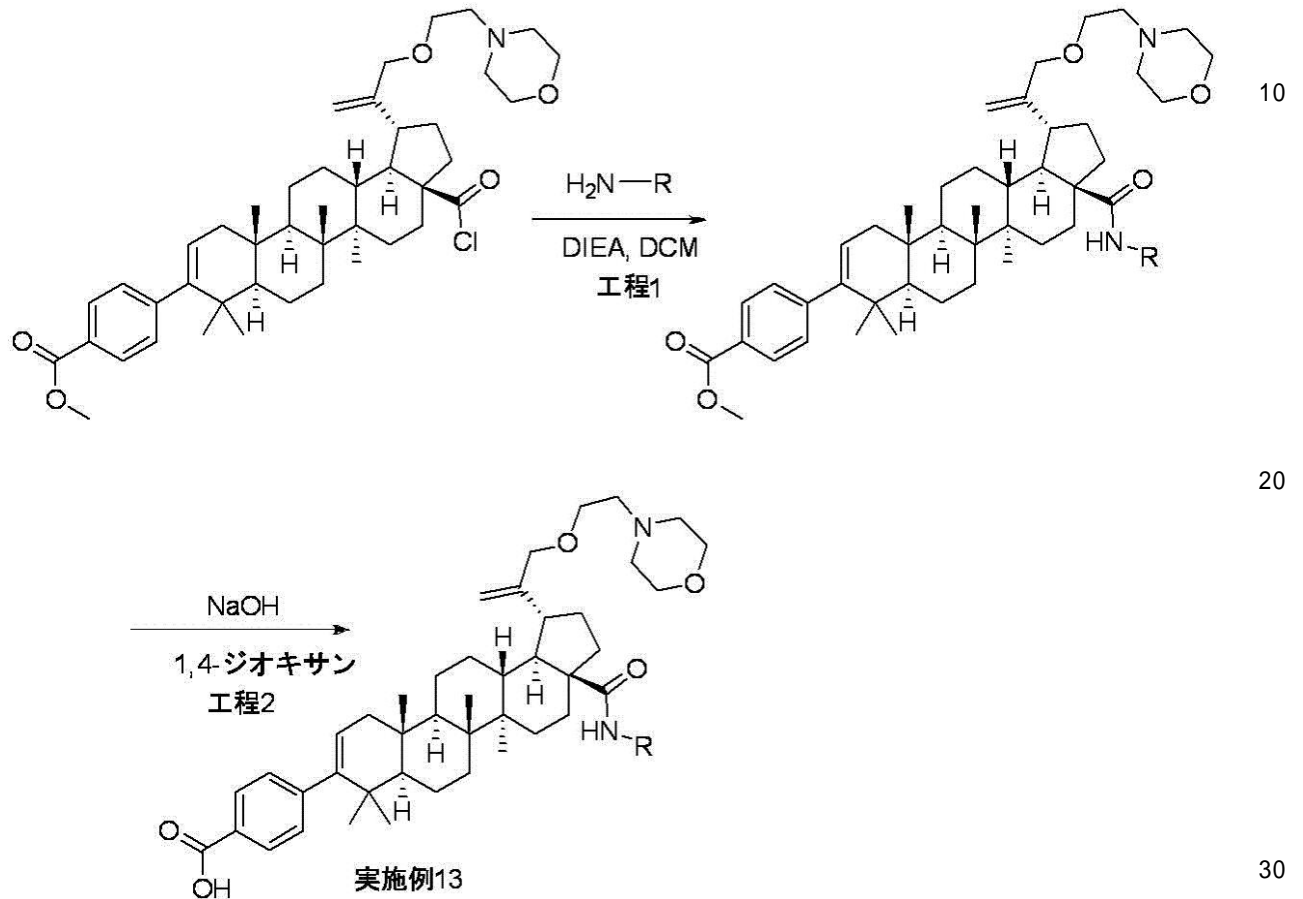
2.75-2.82 (m, 1 H), 2.49-2.63 (m, 2 H), 2.38-2.44 (m, 1 H), 2.10-2.20 (m, 2 H), 1.81-2.00 (m, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.01-1.67 (m, 16 H), 0.99 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 0.89 (s, 6 H)

【 0 1 9 3 】

実施例 1 3 ~ 1 7

C - 3 0 エチルモルホリノエーテルを用いる C - 2 8 アミドの製造の一般的スキーム。

【 化 8 1 】

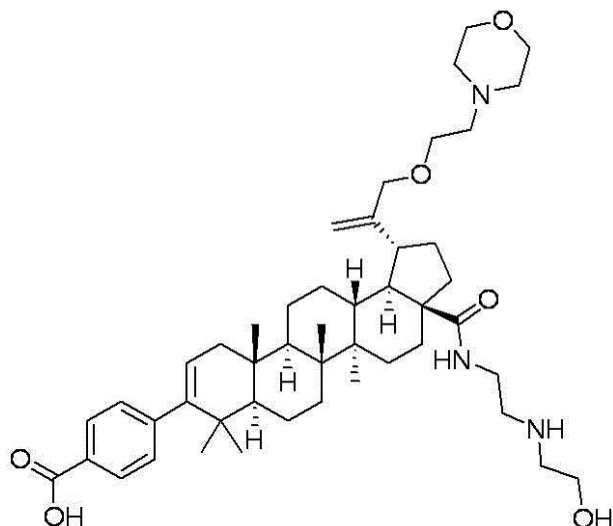


【 0 1 9 4 】

実施例 1 3

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)エチルカルバモイル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) 安息香酸の製造

【化 8 2】



10

【0195】

工程1：メチル4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - (2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)エチルカルバモイル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロップ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

20

メチル4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - (クロロカルボニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロップ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(32.2mg, 0.0447mmol)(合成は上のメチル4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピルカルバモイル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロップ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造において記載)のDCE(1mL)懸濁液に、2 - (2 - アミノエチルアミノ)エタノール(16μL, 0.158mmol)を添加した。混合物をrtで一夜撹拌した。16時間撹拌後、混合物にジイソプロピルエチルアミン(0.023mL, 0.134mmol)を添加した。混合物を1時間、rtで撹拌し、ジクロロメタン中0 ~ 10%メタノールの勾配と該混合物に添加した0.1%水酸化アンモニウムを使用するフラッシュクロマトグラフィーで直接精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、生成物(19mg, 0.024mmol, 53.9%収率)を白色泡状物として得た。LC/MS: m/e 788.4 (M+H)⁺, 2.52分(方法1)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.91 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.24 Hz, 2H), 6.57 (br. s., 1H), 5.27 (d, J=4.58 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 4H), 3.39-3.63 (m, 5H), 2.88-3.06 (m, 6H), 2.59 (t, J=5.80 Hz, 2H), 2.41-2.56 (m, 5H), 1.93-2.13 (m, 3H), 1.80 (dd, J=12.21, 7.63 Hz, 1H), 0.98-1.74 (m, 17H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.87-0.93 (m, 6H)

30

40

【0196】

工程2：メチル4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - (2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)エチルカルバモイル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロップ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13

50

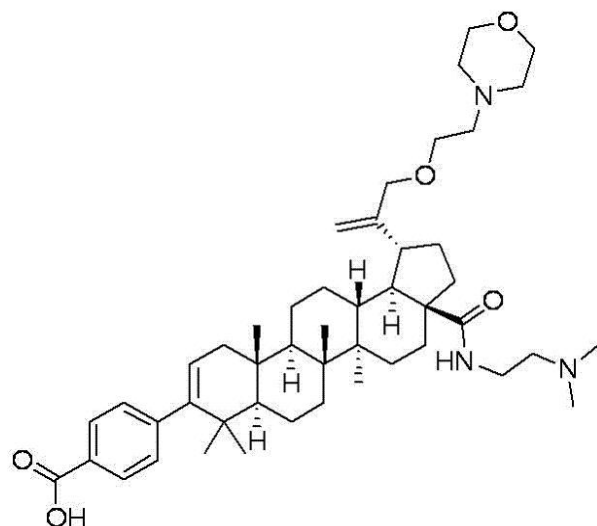
, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.019 g, 0.024 mmol)の1,4 - ジオキサン(1 mL)溶液に、1N NaOH(0.121 mL, 0.121 mmol)を添加した。混合物を75℃で23時間加熱し、室温に冷却し、さらに63時間撹拌した。反応物にさらに0.1 mLの1N NaOHを添加し、混合物を75℃で23時間加熱し、室温に冷却し、分取HPLC(方法1)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、生成物(15 mg, 0.019 mmol, 80%収率)を白色固体として得た。LC/MS: m/e 774.6 (M+H)⁺, 2.07分(方法1)。¹H NMR (500 MHz, 酢酸) ppm 8.03 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.37 (d, J=4.6 Hz, 1H), 5.01 (br. s., 1H), 5.00 (br. s., 1H), 4.09-3.96 (m, 8H), 3.91 (br. s., 2H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 3H), 3.38-3.32 (m, 4H), 3.04 (td, J=10.6, 3.5 Hz, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 2.24-0.97 (m, 24H)

【0197】

実施例14

4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - (2 - (ジメチルアミノ)エチルカルバモイル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化83】



【0198】

工程1: メチル 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - (2 - (ジメチルアミノ)エチルカルバモイル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

メチル 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - (クロロカルボニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(40 mg, 0.056 mmol)(合成は上のメチル 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピルカルバモイル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a,

13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造において記載)のDCE (1mL)懸濁液に、N,N - ジメチルアミノエチルアミン(7.34mg、0.083mmol)を添加した。混合物をrtで16時間攪拌し、混合物にジイソプロピルエチルアミン(0.023mL、0.134mmol)を添加した。さらに2時間、rtで攪拌し、DCM中0 ~ 10% MeOHの勾配と該混合物に添加した0.1%水酸化アンモニウムおよび12gシリカゲルカラムを使用するフラッシュクロマトグラフィーで直接精製した。生成物含有フラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、所望の生成物(38.4mg、0.050mmol、90%収率)を白色泡状物として得た。LC/MS: m/e 772.5 (M+H)⁺, 2.68分(方法1)

【0199】

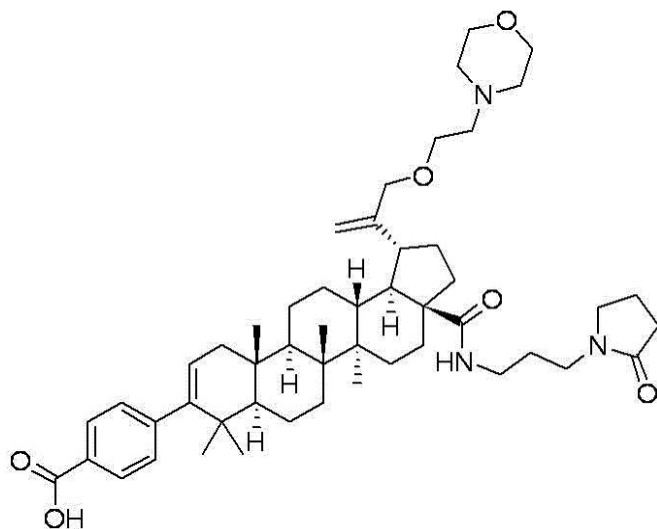
工程2:メチル4 - ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS) - 3a - (2 - (ジメチルアミノ)エチルカルバモイル) - 5a,5b,8,8,11a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロップ - 1 - エン - 2 - イル) - 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(38.4mg、0.050mmol)の1,4 - ジオキサン(1mL)溶液に、1N NaOH(0.249mL、0.249mmol)を添加した。混合物を75℃で15時間加熱し、分取HPLC(方法1)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、生成物(14mg、0.018mmol、37%収率)を白色固体として得た。LC/MS: m/e 758.6 (M+H)⁺, 2.14分(方法1). ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.93 (d, J=7.93 Hz, 2H), 7.15 (d, J=7.94 Hz, 2H), 7.11 (br. s., 1H), 5.28 (d, J=4.88 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.88-3.96 (m, 2H), 3.74 (t, J=4.58 Hz, 4H), 3.59 (t, J=5.49 Hz, 2H), 3.47-3.53 (m, 2H), 2.96-3.04 (m, 1H), 2.74-2.82 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 2H), 2.58 (br. s., 4H), 2.51 (s, 6H), 2.39-2.47 (m, 1H), 1.93-2.11 (m, 3H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.58-1.69 (m, 2H), 0.96-1.53 (m, 15H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 6H), 0.91 (s, 6H)

【0200】

実施例15

4 - ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS) - 5a,5b,8,8,11a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロップ - 1 - エン - 2 - イル) - 3a - (3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロピルカルバモイル) - 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化84】



【0201】

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 a - (3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロピルカルバモイル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (クロロカルボニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(32.2 mg、0.0447 mmol)(合成は上のメチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピルカルバモイル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造において記載)の D C E (1 mL)懸濁液に、1 - (3 - アミノプロピル) - 2 - ピロリジノン(9.40 μ L、0.067 mmol)を添加した。混合物を r t で 16 時間攪拌し、ジイソプロピルエチルアミン(0.023 mL、0.134 mmol)を混合物に添加し、さらに 1 時間、r t で攪拌した。混合物をジクロロメタン中 0 ~ 5 % メタノールの勾配と該混合物に添加した 0.1 % 酢酸アンモニウムおよび 12 g シリカゲルカラムを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、生成物(36.4 mg、0.044 mmol、99 % 収率)を白色泡状物として得た。LC/MS: m/e 826.5 (M+H)⁺, 2.59 分 (方法 1). ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.92 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.18 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 6.91 (t, J=6.10 Hz, 1 H), 5.28 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.92 (br. s., 2 H), 3.95 (br. s., 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.72 (t, J=4.58 Hz, 4 H), 3.58 (t, J=5.04 Hz, 2 H), 3.33-3.48 (m, 3 H), 3.20-3.33 (m, 2 H), 2.96-3.08 (m, 2 H), 2.60 (t, J=5.80 Hz, 2 H), 2.52 (br. s., 5 H), 2.43 (t, J=8.09 Hz, 2 H), 1.95-2.18 (m, 5 H), 1.81 (dd, J=11.90, 7.93 Hz, 1 H), 0.99 (s, 3 H), 0.98-1.72 (m, 19 H), 0.97 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.91 (s, 6 H)

【0202】

工程 2 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 a - (3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロピルカルバモイル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.0364 g、0.044 mmol)の 1, 4 - ジオキサン(1 mL)溶液に、1 N NaOH(0.220 mL、0.220 mmol)を添加した。混合物を 75 °C で 15 時間加熱し、分取 H P L C (方法 1)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、生成物(31 mg、0.035 mmol、81 % 収率)を白色固体として得た。LC/MS: m/e 812.5 (M+H)⁺, 2.11 分 (方法 1). ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.65 (br. s., 1 H), 7.94 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 7.17 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 6.91 (t, J=6.26 Hz, 1 H), 5.25 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.88-4.93 (m, 2 H), 3.88-3.98 (m, 2 H), 3.80 (t, J=4.58 Hz, 4 H), 3.67 (t, J=5.49 Hz, 2 H), 3.34-3.46 (m, 3 H), 3.21-3.33 (m, 2 H), 3.00-3.09 (m, 2 H), 2.40-2.51 (m, 3 H), 2.14 (d, J=12.21 Hz, 1 H), 1.96-2.10 (m, 5 H), 1.80 (dd, J=11.90, 7.63 Hz, 1 H), 0.96-1.71 (m, 24 H), 0.95 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.90 (br. s., 6 H)

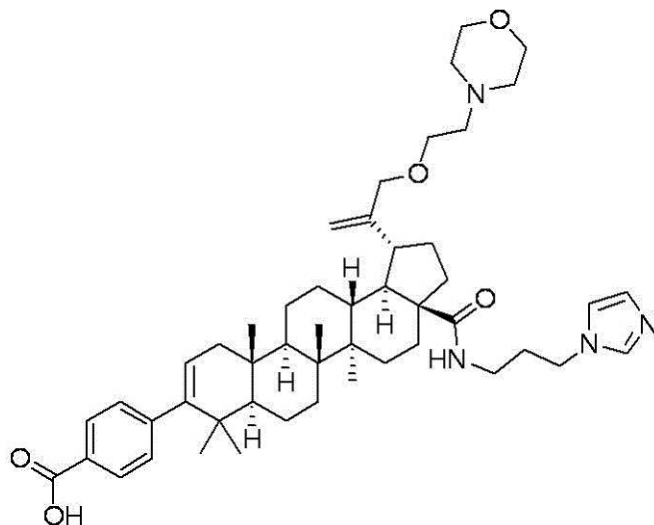
【0203】

実施例 16

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3

a - (3 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)プロピルカルバモイル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1
 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロブ - 1 - エン - 2 - イル)
 - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a,
 13 b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製
 造

【化 8 5】



【0204】

工程 1 : メチル 4 - ((1R, 3a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R,
 13 b S) - 3 a - (3 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)プロピルカルバモイル) - 5 a,
 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロブ - 1 - エ
 ン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12,
 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)
 ベンゾエートの製造

メチル 4 - ((1R, 3a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b
 S) - 3 a - (クロロカルボニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (
 2 - モルホリノエトキシ)プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b,
 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1H
 - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート (25 mg, 0.035 mmol) (合成は
 上のメチル 4 - ((1R, 3a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13
 b S) - 3 a - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピルカルバモイル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1
 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロブ - 1 - エン - 2 - イル)
 - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a,
 13 b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート
 の製造において記載)の DCE (1 mL) 懸濁液に、1 - (3 - アミノプロピル)イミダゾール(
 8 μ L, 0.067 mmol)を添加した。混合物を r t で 16 時間攪拌し、ジイソプロピルエ
 チルアミン (0.023 mL, 0.132 mmol)を添加した。混合物を 30 分、r t で攪拌し、
 0.1 % 水酸化アンモニウムを添加したジクロロメタン中 0 ~ 5 % メタノールの勾配およ
 び 12 g シリカゲルカラムを使用するフラッシュクロマトグラフィーで直接精製した。所
 望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、生成物 (10.8 mg, 0.0
 13 mmol, 38.5 % 収率)を白色泡状物として得た。LC/MS: m/e 809.4 (M+H)⁺, 2.55 分
 (方法 1). ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.91 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 7.49
 (s, 1 H), 7.18 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 5.69 (t, J=5.9
 5 Hz, 1 H), 5.27 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.93 (s, 1 H), 4.91 (s, 1 H), 3.99 (td, J=
 6.94, 2.90 Hz, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.72 (t, J=4.73 Hz, 4 H), 3.5
 3-3.61 (m, 2 H), 3.30-3.38 (m, 1 H), 3.13-3.22 (m, 1 H), 3.00 (td, J=11.14, 3.97
 Hz, 1 H), 2.60 (t, J=5.80 Hz, 2 H), 2.42-2.55 (m, 5 H), 2.09 (dd, J=17.24, 6.26

Hz, 1 H), 1.94-2.04 (m, 3 H), 1.88 (d, J=13.73 Hz, 1 H), 0.99-1.75 (m, 18 H), 0.99 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.91 (s, 6 H)

【0205】

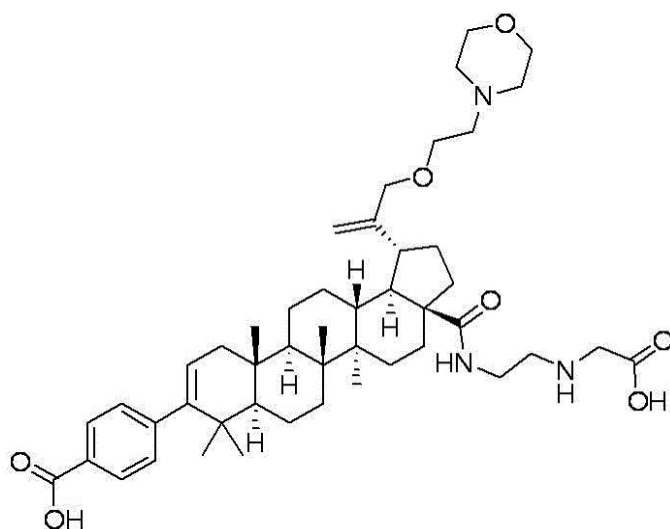
工程2：メチル4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロピルカルバモイル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.0108 g、0.013 mmol)の1, 4 - ジオキサン(1 mL)の溶液に、1 N NaOH(0.067 mL、0.067 mmol)を添加した。混合物を75 °Cで15時間加熱し、混合物をr tに冷却した。さらに0.067 μLの1 N NaOHを混合物に添加し、75 °Cに加熱した。8時間加熱後、混合物をr tに冷却し、さらに63時間、r tで撹拌した。混合物を分取HPLCで精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、生成物(9 mg、10.19 μmol、76%収率)を白色固体として得た。LC/MS: m/e 795.5 (M+H)⁺, 2.09分(方法1). ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.95 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.16 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 5.71 (br. s., 1 H), 5.25 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.93 (s, 1 H), 4.91 (s, 1 H), 3.96-4.06 (m, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 3.73-3.81 (m, 4 H), 3.61-3.67 (m, 2 H), 3.34-3.46 (m, 1 H), 3.11-3.20 (m, 1 H), 2.97-3.05 (m, 1 H), 2.59-2.76 (m, 6 H), 2.45 (br. s., 1 H), 1.95-2.10 (m, 4 H), 1.89 (d, J=13.43 Hz, 1 H), 0.96-1.74 (m, 18 H), 0.97 (s, 6 H), 0.94 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H)

【0206】

実施例17

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (2 - (カルボキシメチルアミノ)エチルカルバモイル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化86】



【0207】

工程1：メチル4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (2 - (2 - メトキシ - 2 - オキシエチルアミノ)エチルカルバモイル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (クロロカルボニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロップ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(32.2 mg、0.0447 mmol)(合成は上のメチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピルカルバモイル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロップ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造において記載)の D C E (1 mL)の懸濁液に、メチル 2 - (2 - アミノエチルアミノ)アセテート(8.86 mg、0.067 mmol)を添加した。混合物を r t で 16 時間撹拌した。混合物にジイソプロピルエチルアミン(0.023 mL、0.134 mmol)を添加し、混合物を 3.5 時間、r t で撹拌した。さらに 10 mg のメチル 2 - (2 - アミノエチルアミノ)アセテートを添加し、反応物をさらに 19 時間、r t で撹拌した。混合物にさらに 10 mg のメチル 2 - (2 - アミノエチルアミノ)アセテートを添加し、さらに r t で撹拌した。混合物をさらに 60 時間、r t で撹拌後、ジクロロメタン中 0 ~ 10 % メタノールの勾配と該混合物に添加した 0.1 % 水酸化アンモニウムおよび 12 g シリカゲルカラムを使用するフラッシュクロマトグラフィーで直接精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、生成物(31 mg、0.027 mmol、59.5 % 収率)を白色泡状物として得た。LC/MS: m/e 816.5 (M+H)⁺, 2.57 分 (方法1)

【0208】

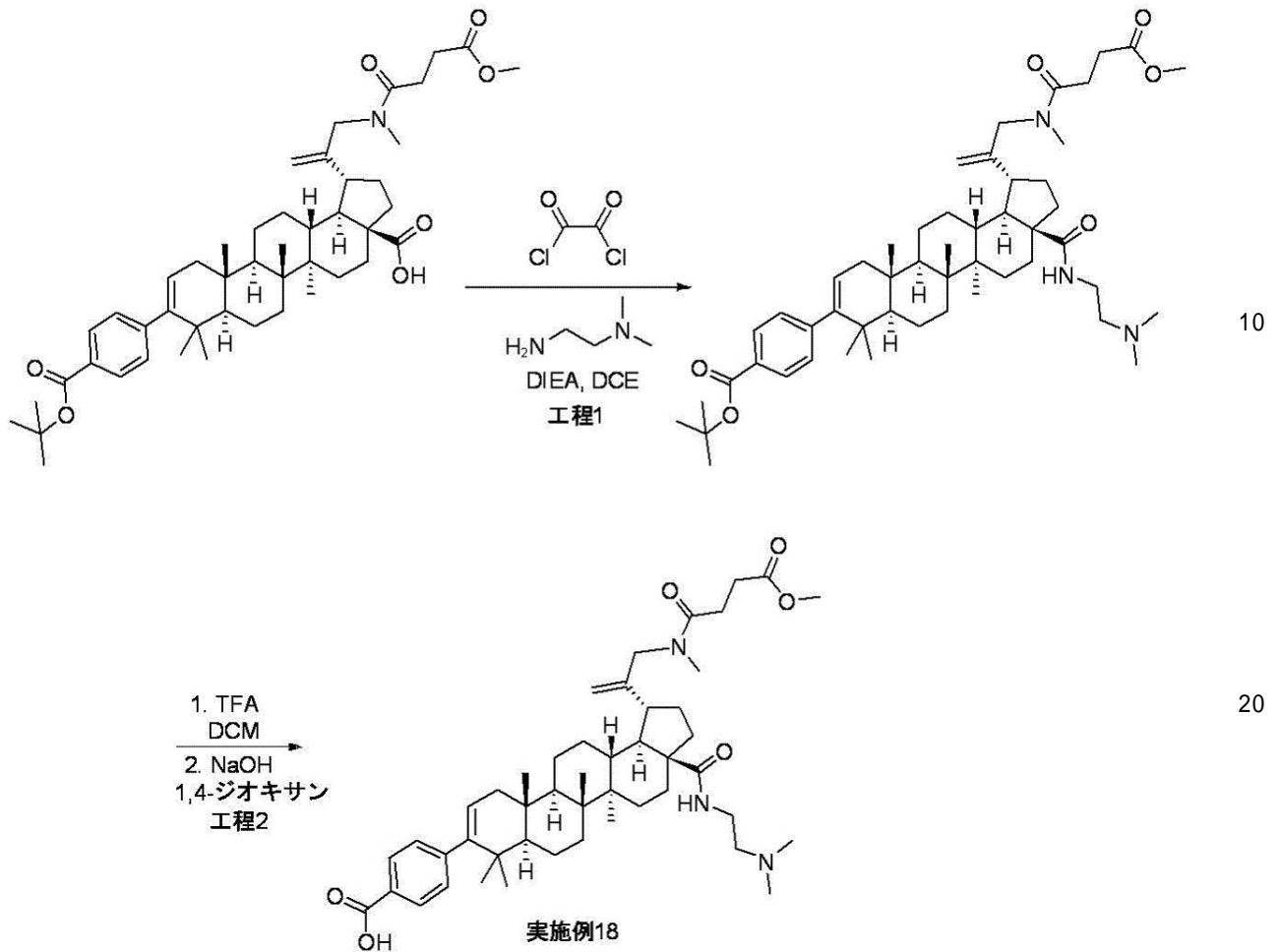
工程 2 : 2 - (2 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロップ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキサミド)エチルアミノ)酢酸(30 mg、0.026 mmol)の 1, 4 - ジオキサン(1 mL)溶液に、1 N N a O H (0.2 mL、0.200 mmol)を添加した。混合物を 75 ° で 15 時間加熱し、r t に冷却し、分取 H P L C (方法 1)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、生成物(10 mg、0.013 mmol、48.5 % 収率)を白色固体として得た。LC/MS: m/e 788.5 (M+H)⁺, 2.01 分 (方法1). ¹H NMR (500 MHz, 酢酸 d₄) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.29 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 5.01 (br. s., 1 H), 5.00 (br. s., 1 H), 3.29-4.12 (m, 20 H), 3.00-3.10 (m, 1 H), 2.51-2.60 (m, 1 H), 1.09 (s, 3 H), 1.08-2.26 (m, 21 H), 1.07 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)

【0209】

実施例 18

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (2 - (ジメチルアミノ)エチルカルバモイル) - 1 - (3 - (4 - メトキシ - N - メチル - 4 - オキソブタンアミド)プロップ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化 8 7】

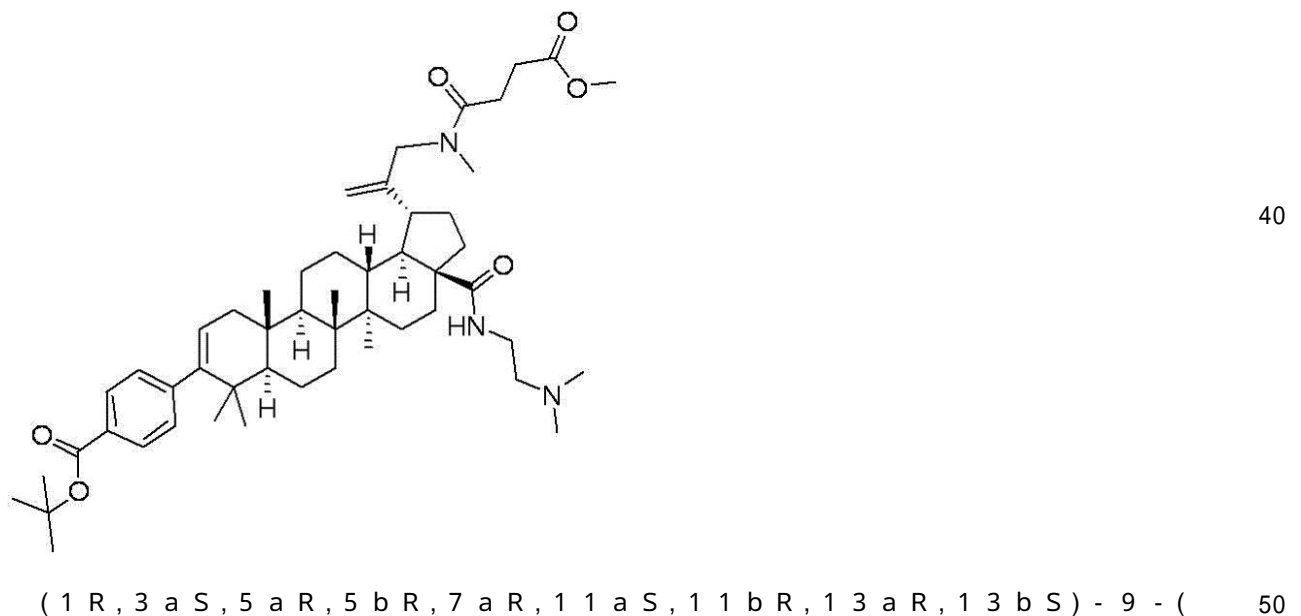


【 0 2 1 0 】

工程 1 : tert - ブチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (2 - (ジメチルアミノ)エチルカルバモイル) - 1 - (3 - (4 - メトキシ - N - メチル - 4 - オキソブタンアミド)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

30

【化 8 8】



4 - (t e r t - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - (4 - メトキシ - N - メチル - 4 - オキシブタンアミド)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸(0 . 1 g 、 0 . 1 3 2 mmol)を含むバイアルに、塩化オキサリル(D C M 中 2 M)(2 mL 、 4 . 0 0 mmol)を添加した。溶液を r t で 2 . 5 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣をさらに 2 回 D C M に溶解し、濃縮して、残存塩化オキサリルを除去した。残渣を減圧下に乾燥後、D C E (2 mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(0 . 0 6 9 mL 、 0 . 3 9 6 mmol)を添加し、続いて N 1 , N 1 - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン(0 . 0 2 2 mL 、 0 . 1 9 8 mmol)を添加した。混合物を r t で 6 7 時間攪拌し、水(7 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3 × 7 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をジクロロメタン中 0 ~ 1 0 % メタノールの勾配および 1 2 g シリカゲルカラムを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、生成物(7 3 . 4 mg 、 0 . 0 8 9 mmol 、 6 7 % 収率)を灰白色泡状物として得た。LC/MS: m/e 828.6 (M+H)⁺, 2.54分 (方法1)

【 0 2 1 1 】

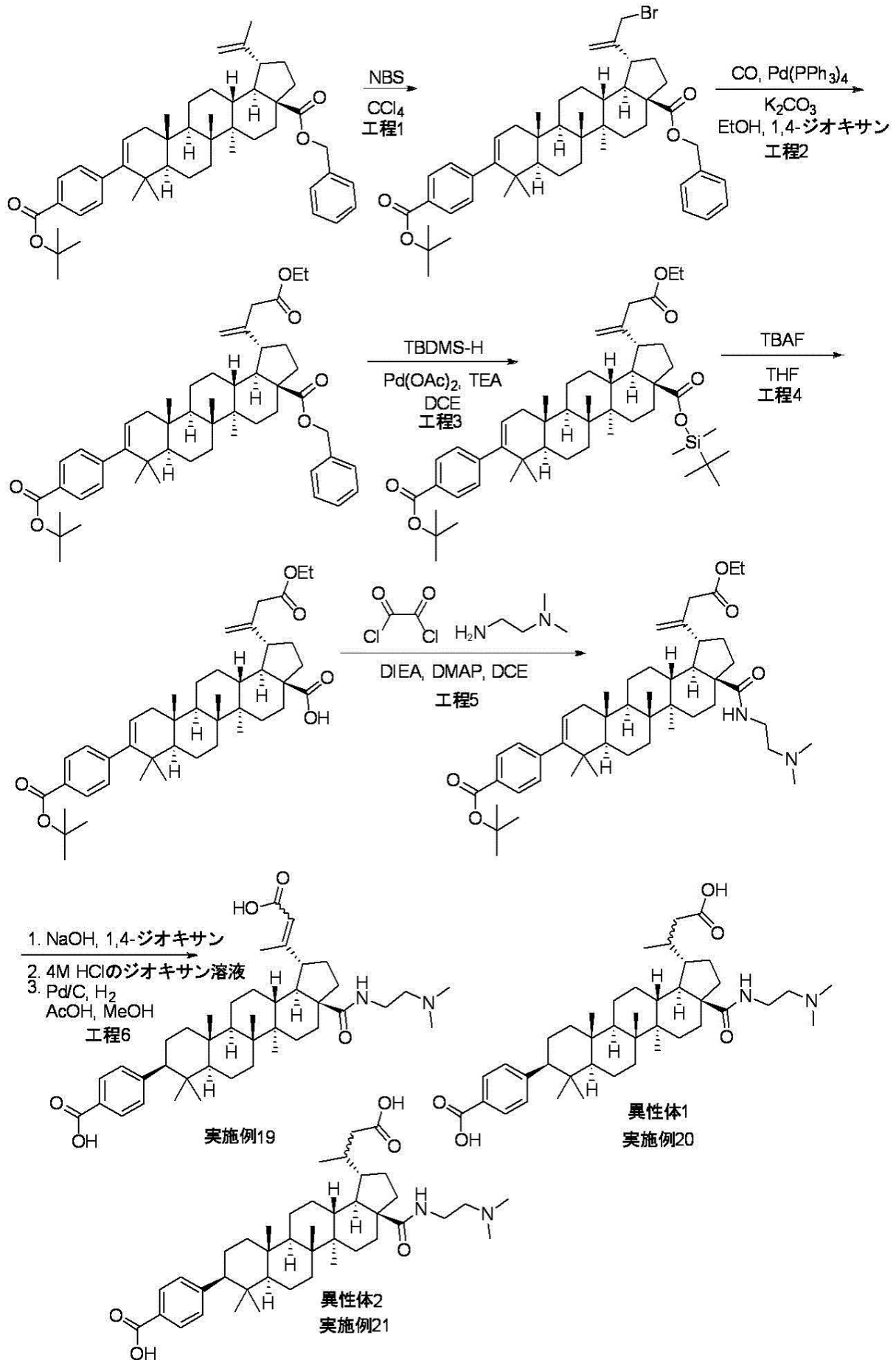
工程 2 : t e r t - ブチル 4 - ((1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 3 a - (2 - (ジメチルアミノ)エチルカルバモイル) - 1 - (3 - (4 - メトキシ - N - メチル - 4 - オキシブタンアミド)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(7 3 mg 、 0 . 0 8 8 mmol)の D C M (1 mL)溶液に、T F A (0 . 1 mL 、 1 . 2 9 8 mmol)を添加した。混合物を r t で一夜 1 6 時間攪拌し、窒素流下で濃縮した。残渣を 1 , 4 - ジオキサン(2 mL)で希釈し、7 5 ° で加熱した。2 2 時間加熱後、混合物を r t に冷却した。1 N H C l で酸性化し、ヒートガンで加熱し、r t で一夜静置した。結晶が形成されないとき、混合物を分取 H P L C (方法 1)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、減圧下に濃縮した。残渣を同じ H P L C 方法を使用して第 2 回目の再精製をした。生成物含有フラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、生成物(1 4 mg 、 0 . 0 1 8 mmol 、 2 1 % 収率)を白色固体として得た。LC/MS: m/e 772.5 (M+H)⁺, 2.05分 (方法1)

【 0 2 1 2 】

実施例 1 9 ~ 2 1

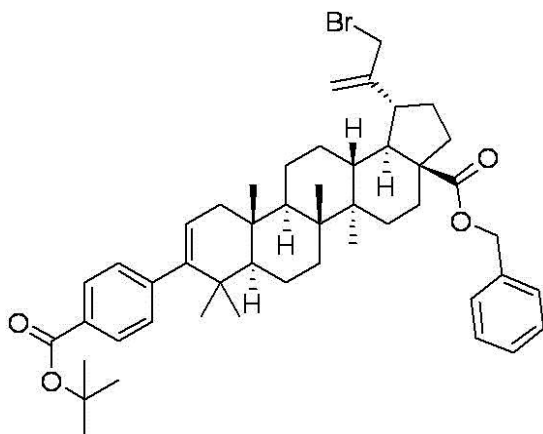
4 - ((1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a S , 9 S , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - 1 - (1 - カルボキシプロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチルイコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸(実施例 1 9)、4 - ((1 S , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a S , 9 S , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - 1 - (1 - カルボキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチルイコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸、異性体 1 (実施例 2 0)および 4 - ((1 S , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a S , 9 S , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - 1 - (1 - カルボキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチルイコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸、異性体 2 (実施例 2 1)の製造

【化 8 9】



【 0 2 1 3 】

工程 1 : (1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - ベンジル 1 - (3 - プロモプロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレートの製造
【化 9 0】



10

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - ベンジル 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート (3.02 g, 4.29 mmol) の CCl₄ (50 mL) 溶液に、NBS (0.954 g, 5.36 mmol) を添加した。混合物を rt で 15.5 時間攪拌し、セライトパットで濾過して固体を除去し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣を 160 g シリカゲルカラムおよびヘキサン中 0 ~ 10 % 酢酸エチルの勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、2.22 g の生成物を白色泡状物として得て (70 % 純度)、これをさらに精製することなく次工程で使用した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.87 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.16 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.26 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.22-5.07 (m, 3H), 5.04 (s, 1H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.09 (td, J=11.1, 4.7 Hz, 1H), 1.58 (s, 9H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.80 (s, 3H), 2.36-0.78 (m, 22H)

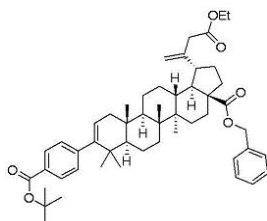
20

30

【0214】

工程 2 : (1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - ベンジル 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (4 - エトキシ - 4 - オキソブト - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレートの製造
【化 9 1】

40



(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - ベンジル 1 - (3 - プロモプロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1

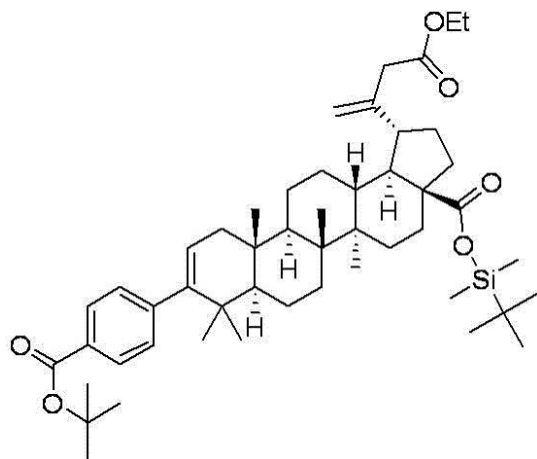
50

H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート (1 . 5 g 、 1 . 3 3 9 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (2 0 mL) およびエタノール (1 0 mL) 溶液を含む耐圧封管に、炭酸カリウム (0 . 3 7 0 g 、 2 . 6 8 mmol) を添加した。混合物を窒素のバブリングにより 1 0 分脱気し、パラジウムテトラキス (0 . 0 7 7 g 、 0 . 0 6 7 mmol) を添加した。混合物を 3 回排気および窒素充填し、2 回一酸化炭素充填および排気を行い、最後に一酸化炭素を 8 5 psi まで充填し、油浴中 8 5 °C で加熱した。2 4 時間加熱後、混合物を r t に冷却し、2 5 mL の水で希釈し、酢酸エチル (3 × 2 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中 0 ~ 1 0 % E t O A c の勾配および 9 0 g シリカゲルカラムを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、主および副生成物を得て、主生成物 (0 . 5 9 1 g 、 0 . 7 6 1 mmol 、 5 7 % 収率) が表題化合物である。LC /MS: m/e 794.5 (M+18), 4.08分 (方法1). ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ=7.87 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.45-7.29 (m, 5H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 2H), 5.26 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.20-5.05 (m, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.14 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.11-2.95 (m, 3H), 2.37-2.18 (m, 2H), 2.08 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 1H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.58 (s, 9H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 1.72-0.88 (m, 20H), 0.80 (s, 3H)

【 0 2 1 5 】

工程 3 : (1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - t e r t - ブチルジメチルシリル 9 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) フェニル) - 1 - (4 - エトキシ - 4 - オキソプト - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレートの製造

【 化 9 2 】



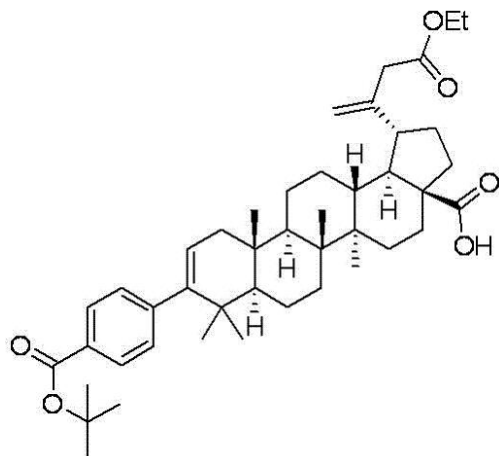
(1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - ベンジル 9 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) フェニル) - 1 - (4 - エトキシ - 4 - オキソプト - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート (0 . 5 8 8 g 、 0 . 7 5 7 mmol) の D C E (7 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0 . 1 6 9 mL 、 1 . 2 1 1 mmol) 、 t e r t - ブチルジメチルシラン (0 . 2 5 1 mL 、 1 . 5 1 3 mmol) および酢酸パラジウム (I I) (0 . 0 4 2 g 、 0 . 1 8 9 mmol) を添加した。混合物に窒素を通気し、6 0 °C に加熱した。5 時間加熱後、混合物を r t に冷却し、セライトパットで濾過して固体を除去し、減圧下に濃縮した。粗製の物質をさらに精製することなく次工程で使用した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ=7.86 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.26 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.13 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.11-2.95 (m, 3H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.08 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.88-1

.79 (m, 1H), 1.57 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 1.71-0.84 (m, 35H), 0.27 (s, 6H)

【0216】

工程4: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (4 - エトキシ - 4 - オキソ - ブト - 1 - エン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸の製造

【化93】

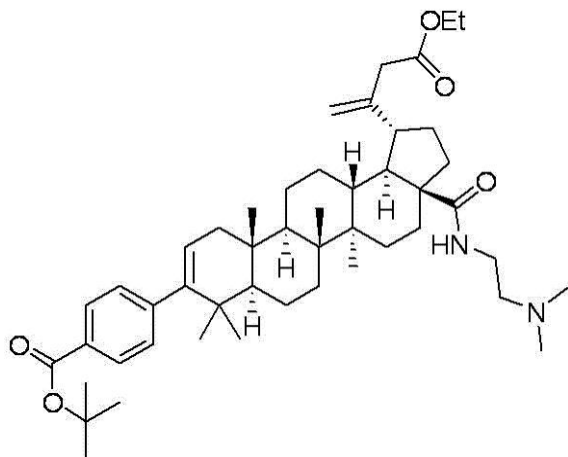


(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - tert - ブチルジメチルシリル 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (4 - エトキシ - 4 - オキソ - ブト - 1 - エン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート (0.607 g, 0.757 mmol) の THF (10 mL) の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム水和物 (0.317 g, 1.136 mmol) を添加した。黄色溶液を rt で 3.5 時間攪拌し、水 (20 mL) および 1 N HCl (10 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中 0 ~ 50 % 酢酸エチルの勾配および 40 g シリカゲルカラムを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、生成物 (0.485 g, 0.706 mmol, 93 % 収率) を白色固体として得た。LC/MS: m/e 685.5 (M-H)⁻, 2.90 分 (方法1)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) = 7.87 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 7.16 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.27 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 4.15 (q, J=7.02 Hz, 2 H), 2.97-3.06 (m, 3 H), 2.30 (d, J=12.82 Hz, 1 H), 2.24 (td, J=12.13, 3.20 Hz, 1 H), 2.01-2.14 (m, 2 H), 1.97 (dd, J=12.51, 7.93 Hz, 1 H), 1.58 (s, 9 H), 1.27 (t, J=7.02 Hz, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.00-1.72 (m, 17 H), 0.99 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.91 (s, 6 H)

【0217】

工程5: tert - ブチル 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - (2 - (ジメチルアミノ)エチルカルバモイル) - 1 - (4 - エトキシ - 4 - オキソ - ブト - 1 - エン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート、HCl の製造

【化 9 4】



10

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (4 - エトキシ - 4 - オキソプト - 1 - エン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸 (0.15 g, 0.218 mmol) を含む炉乾燥した丸底フラスコに、塩化オキサリル (DCM 中 2 M) (5 mL, 10.00 mmol) を添加した。混合物を r t で 2.5 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣をさらに 2 回 D C M に溶解し、濃縮して、過剰の塩化オキサリルを除去した。粗製の生成物を D C E (2 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (0.114 mL, 0.655 mmol) を添加し、続いて N, N - ジメチルエチレンジアミン (0.036 mL, 0.328 mmol) および D M A P (1 mg, 8.19 μmol) を添加した。混合物を r t で 20 時間攪拌し、水 (10 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をジクロロメタン中 0 ~ 10 % メタノールの勾配および 12 g シリカゲルカラムを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、表題化合物 (0.12 g, 0.151 mmol, 69.3 % 収率) を白色固体として得た。LC/MS: m/e 757.6 (M+H)⁺, 2.29 分 (方法 6)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) = 12.41 (br. s., 1 H), 7.87 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.15 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.24-5.28 (m, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.83 (s, 1 H), 4.14 (q, J=7.32 Hz, 2 H), 3.62-3.80 (m, 2 H), 3.05-3.20 (m, 3 H), 2.95-3.03 (m, 2 H), 2.81-2.89 (m, 6 H), 2.42-2.51 (m, 1 H), 2.36 (d, J=14.04 Hz, 1 H), 2.09 (dd, J=17.40, 6.41 Hz, 1 H), 1.86-1.99 (m, 2 H), 1.58 (s, 9 H), 1.26 (t, J=7.17 Hz, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 0.95-1.72 (m, 17 H), 0.96 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.90 (s, 6 H)

20

30

【0218】

工程 6 : tert - ブチル 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - (2 - (ジメチルアミノ)エチルカルバモイル) - 1 - (4 - エトキシ - 4 - オキソプト - 1 - エン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート (0.115 g, 0.145 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (2 mL) 溶液に、1 N NaOH (0.725 mL, 0.725 mmol) を添加した。混合物を 85 ° で 39 時間加熱した。NaOH (10 N, 0.1 mL) を混合物に添加し、再び 85 ° で加熱した。22 時間加熱後、混合物を r t に冷却し、1 N HCl で pH 1 まで酸性化した。形成した固体を濾過により取得して、85 mg の生成物の混合物を得て、これをさらに精製することなく次工程で直接使用した。生成物の混合物を含むバイアルに、4 N HCl の 1, 4 - ジオキサン溶液 (3 mL) を添加した。混合物を r t で 2.5 時間攪拌し、窒素流下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (方法 1) で精製した。生成物の混合物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮した。

40

50

生成物の混合物を酢酸(2 mL)およびメタノール(4 mL)に溶解し、窒素で脱気し、10% Pd/C(20 mg)を添加した。混合物を1気圧のH₂下に3時間攪拌し、さらに100 mgのPd/Cを添加し、混合物を1気圧のH₂下に攪拌した。21時間攪拌後、混合物をセライトのプラグで濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取HPLC(方法1)で精製した。3つの大きなピークが最初の分取HPLC精製で分離された。一水素化生成物含有フラクションを合わせ、濃縮し、分取HPLCで再精製した(方法10)。他の2つの生成物の各々を濃縮して、二ヒドロキシル化生成物の2個のジアステレオマーを得た。

【0219】

実施例19:(単離体1)4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-(1-カルボキシプロプ-1-エン-2-イル)-3a-(2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチルイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸(4.0 mg、0.006 mmol、4%収率)

LC/MS: m/e 675.5 (M+H)⁺, 2.05分(方法1). ¹H NMR (400 MHz, 可溶化のために3滴のメタノール-d₄を添加したクロロホルム-d(7.27 ppmのクロロホルムピークを参照)) =7.81 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.66 (s, 1H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.12 (td, J=10.7, 3.9 Hz, 1H), 2.62 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.84 (br. s., 3H), 2.49-0.71 (m, 25H), 0.65 (s, 3H), 0.59 (s, 3H)

【0220】

実施例20:(単離体2)4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-(1-カルボキシプロパン-2-イル)-3a-((2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチルイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸、異性体1(6.5 mg、0.010 mmol、7%収率)

LC/MS: m/e 677.6 (M+H)⁺, 2.19分(方法1). ¹H NMR (500 MHz, 可溶化のために3滴のメタノール-d₄を添加したクロロホルム-d(7.27 ppmのクロロホルムピークを参照)) =7.82 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.37 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.39-2.24 (m, 3H), 2.16-2.08 (m, 2H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.76-1.60 (m, 4H), 0.88 (s, 3H), 0.84 (br. s., 6H), 0.74 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.51-0.70 (m, 17H), 0.63 (s, 3H), 0.59 (s, 3H)

【0221】

実施例21:(単離体3)4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-(1-カルボキシプロパン-2-イル)-3a-((2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチルイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸、異性体2(5.5 mg、0.008 mmol、5.5%収率)

LC/MS: m/e 677.5 (M+H)⁺, 2.04分(方法1). ¹H NMR (500 MHz, 可溶化のために3滴のメタノール-d₄を添加したクロロホルム-d(7.27 ppmのクロロホルムピークを参照)) =7.89 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.53-3.46 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.66 (br. s., 6H), 2.48-2.31 (m, 4H), 2.20-0.74 (m, 37H), 0.71 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)

【0222】

実施例22

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸の製造

10

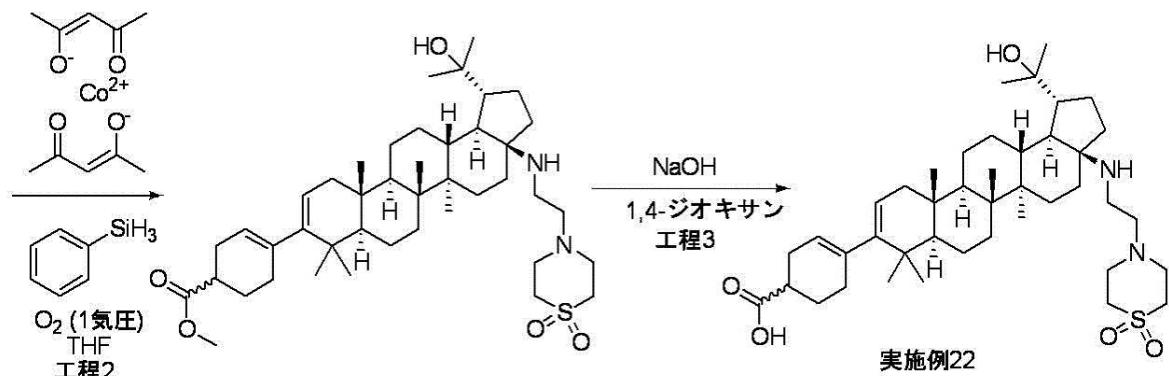
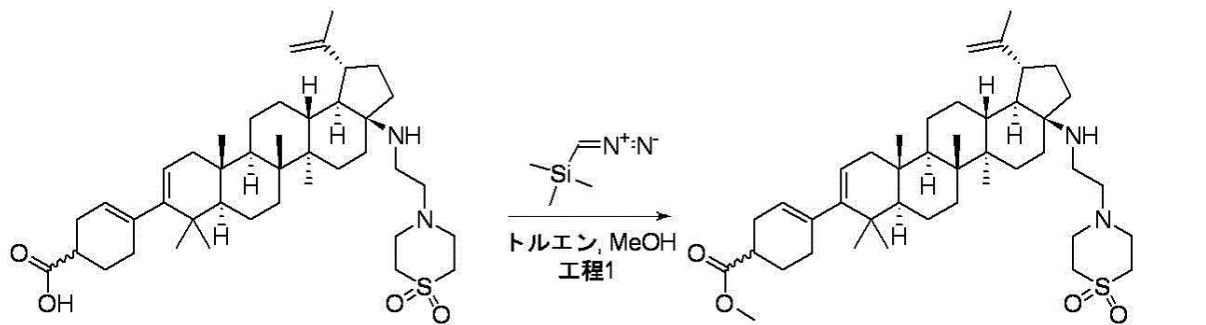
20

30

40

50

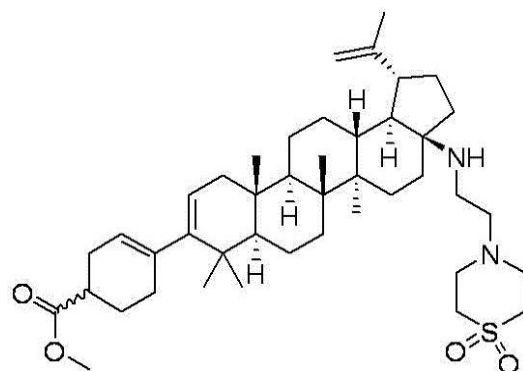
【化 9 5】



【 0 2 2 3 】

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)シクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレート の製造

【化 9 6】



WO 1 3 1 2 3 0 1 9 に記載のとおり製造した 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)シクロヘキサ - 3 - エンカルボン酸(0.1 g、0.144 mmol)のトルエン(2 mL)およびメタノール(0.5 mL)溶液を 0 に冷却した。この溶液に TMS - ジアゾメタン(エーテル中 2 M)(0.086 mL、0.173 mmol)を滴下した。ガス発生が止んだ後、混合物を r t に温め、黄色溶液を r t で 2 時間攪拌した。混合物を 1 mL の酢酸を注意深く添加することにより酸性とし、減圧下に濃縮した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(1.5 mL)で希

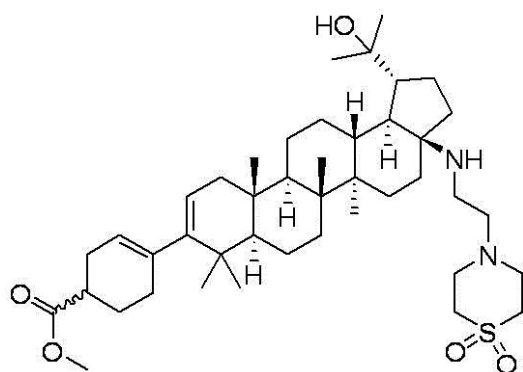
50

釈し、ジクロロメタン(3 × 10 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、表題生成物(0.086 g、0.121 mmol、84%収率)を灰白色泡状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.59 (br. s., 1H), 3.69 (s, 3H), 3.14-2.97 (m, 8H), 2.74-2.41 (m, 6H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 2.06-0.78 (m, 40H)

【0224】

工程2：メチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート

【化97】



メチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(0.086 g、0.121 mmol)を含むフラスコに、アセチルアセトンコバルト(II)塩(0.062 g、0.243 mmol)を添加した。混合物をTHF(2 mL)で希釈し、フェニルシラン(0.060 mL、0.485 mmol)を添加した。混合物に窒素を通気し、酸素のバブル下に置いた。1.5時間後、混合物をジクロロメタンで希釈し、4 g シリカゲルカラムで濾過した(10% MeOHのDCM溶液で洗浄)。濾液を減圧下に濃縮した。残渣をジクロロメタン中0~8% MeOHの勾配および12 g シリカゲルカラムを使用して再精製した。

主精製物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、56 mgの薄緑色固体を得て、これをさらに精製することなく次工程で使用した。

【0225】

工程3：メチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(0.056 g、0.077 mmol)の1,4-ジオキサン(2 mL)溶液に、NaOH(1N)(0.385 mL、0.385 mmol)を添加し、混合物を70℃に加熱した。混合物を18時間加熱後、rtに冷却し、分取HPLCで精製した(方法21)。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5a, 5b, 8, 8

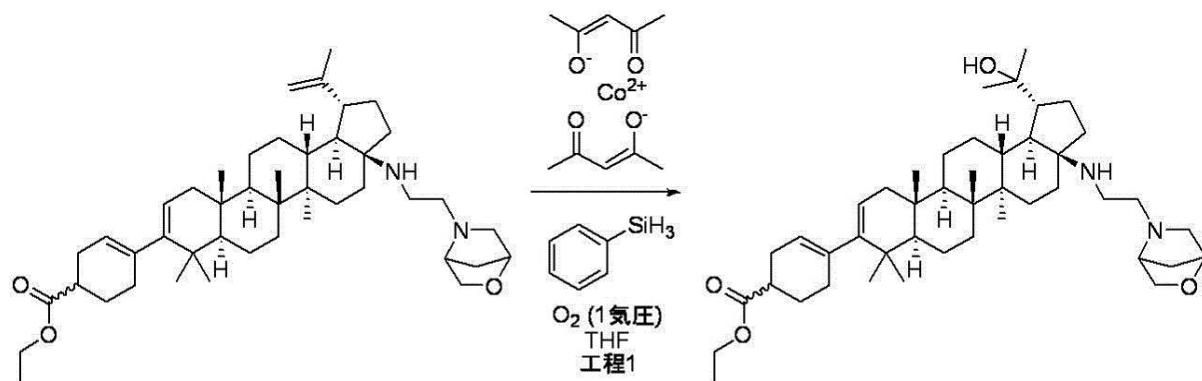
, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)シクロヘキサ - 3 - エンカルボン酸、T F A (9 . 2 mg、1 1 . 1 μ mol、1 4 % 収率)を白色固体として得た。LC/MS: m/e 713.6 (M+H)⁺, 1.44分 (方法6)。¹H NMR (400 MHz, 酢酸) =5.39 (br. s., 1H), 5.24 (d, J=5.8 Hz, 1H), 3.38-3.01 (m, 12H), 2.65-2.55 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.40-0.84 (m, 38H)

【 0 2 2 6 】

実施例 2 3

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタン - 5 - イル)エチル)アミノ) - 1 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)シクロヘキサ - 3 - エンカルボン酸の製造

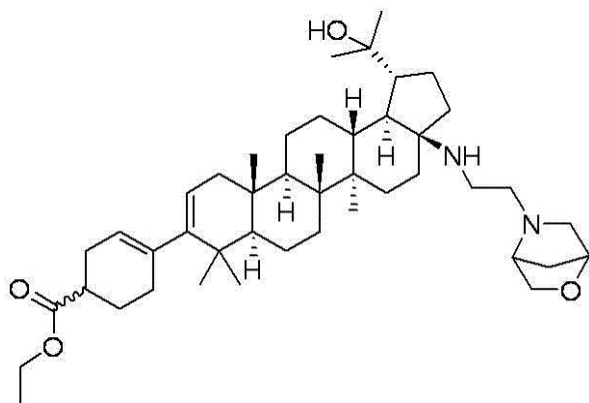
【 化 9 8 】



【 0 2 2 7 】

工程 1 : エチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタン - 5 - イル)エチル)アミノ) - 1 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)シクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレートの製造

【化 9 9】



10

WO 1 3 1 6 9 5 7 8に記載のとおり製造したエチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 5 - イル)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)シクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレート(46.5 mg、0.068 mmol)を含むフラスコに、アセチルアセトンコバルト(II)塩(34.8 mg、0.135 mmol)を添加した。混合物をTHF(2 mL)で希釈し、フェニルシラン(0.033 mL、0.271 mmol)を添加した。混合物に窒素を通気し、酸素のバルーン下に置いた。4.5時間攪拌後、混合物をジクロロメタンで希釈し、ジクロロメタン中0~10% MeOHの勾配および12 g シリカゲルカラムを使用して直接精製した。2つの主単離体を含むフラクションを減圧下に濃縮して、表題化合物(7.5 mg、0.011 mmol、16%収率)を薄緑色固体として得た。LC/MS: m/e 705.7 (M+H)⁺, 1.76分 (方法6)

20

【0228】

工程2: エチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 5 - イル)エチル)アミノ) - 1 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)シクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレート(7.5 mg、11 μmol)の1,4 - ジオキサン(0.5 mL)溶液に、NaOH(1 N)(0.074 mL、0.074 mmol)を添加した。混合物を75℃で3時間温め、r tに冷却し、分取HPLCで精製した(方法22)。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 5 - イル)エチル)アミノ) - 1 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)シクロヘキサ - 3 - エンカルボン酸、TFA(1.8 mg、2.3 μmol、22%収率)を無色透明のフィルム状物として得た。LC/MS: m/e 677.7 (M+H)⁺, 1.40分 (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 酢酸) = 5.39 (br. s., 1H), 5.23 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.98-3.44 (m, 11H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.41-0.74 (m, 48H)

30

40

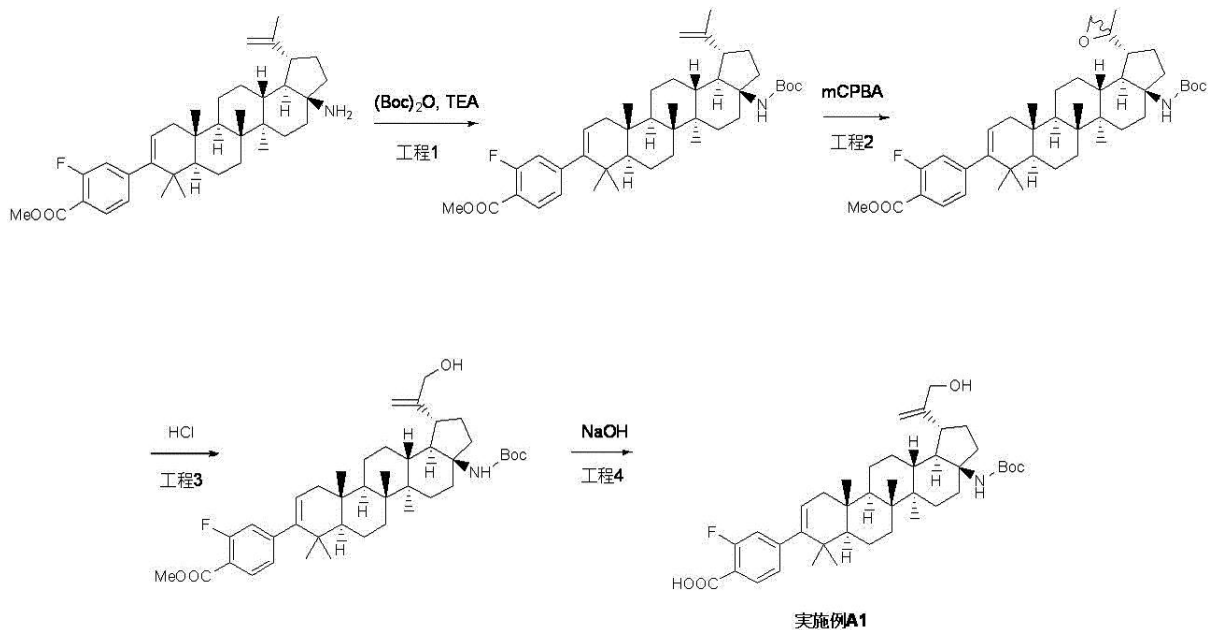
【0229】

実施例 A 1

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 1 - (3 - ヒドロキシプロパン - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H -

50

シクロペンタ[*a*]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸の製造
【化 1 0 0】

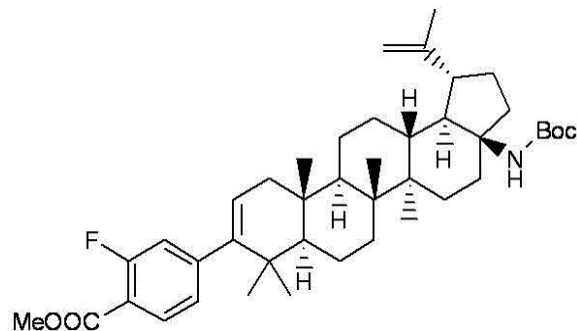


10

【 0 2 3 0 】

20

工程 1 : メチル 4 - ((1*R*, 3*aS*, 5*aR*, 5*bR*, 7*aR*, 11*aS*, 11*bR*, 13*aR*, 13*bR*) - 3*a* - ((*tert* - ブトキシカルボニル)アミノ) - 5*a*, 5*b*, 8, 8, 11*a* - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3*a*, 4, 5, 5*a*, 5*b*, 6, 7, 7*a*, 8, 11, 11*a*, 11*b*, 12, 13, 13*a*, 13*b* - オクタデカヒドロ - 1*H* - シクロペンタ[*a*]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエートの製造
【化 1 0 1】



30

WO 2 0 1 2 0 6 1 9 0 に記載のとおり製造したメチル 4 - ((1*R*, 3*aS*, 5*aR*, 5*bR*, 7*aR*, 11*aS*, 11*bR*, 13*aR*, 13*bR*) - 3*a* - アミノ - 5*a*, 5*b*, 8, 8, 11*a* - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3*a*, 4, 5, 5*a*, 5*b*, 6, 7, 7*a*, 8, 11, 11*a*, 11*b*, 12, 13, 13*a*, 13*b* - オクタデカヒドロ - 1*H* - シクロペンタ[*a*]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート (1.5 g、2.67 mmol) およびトリエチルアミン (0.744 mL、5.34 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、二炭酸ジ - *tert* - ブチル (0.930 mL、4.00 mmol) を添加した。反応混合物を 15 時間、室温で撹拌した。反応混合物を蒸留水 (15 mL) で反応停止させ、ジクロロメタン (2 × 15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、所望の生成物を無色油状物として得た (1.8 g、100%)。LCMS: *m/e* 662.42 (*M*+*H*)⁺, 3.39 分 (方法 4)

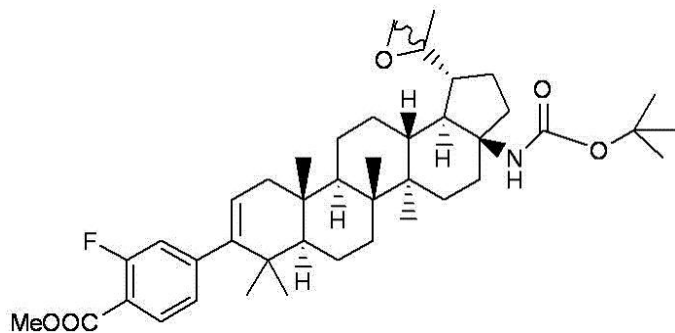
40

【 0 2 3 1 】

工程 2 : メチル 4 - ((1*R*, 3*aS*, 5*aR*, 5*bR*, 7*aR*, 11*aS*, 11*bR*, 13*aR*, 13*bS*) - 3*a* - ((*tert* - ブトキシカルボニル)アミノ) - 5*a*, 5*b*, 8, 8, 11*a* - ペンタメチル - 1 - (2 - メチルオキシラン - 2 - イル) - 2, 3, 3*a*, 4, 5, 5*a*, 5*b*

50

, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1
H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエートの製造
【化102】



10

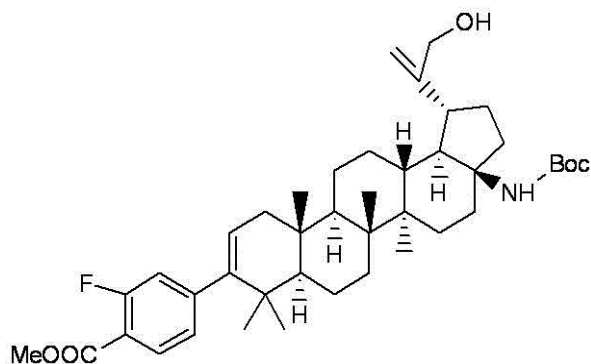
メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 3 a - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート (1800 mg、2.72 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、0 で 3 - クロロベンゾペルオキシ酸 (670 mg、2.99 mmol) を添加した。反応混合物を 2 時間、0 で攪拌し、室温に 2 時間温めた。反応混合物を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (25 mL) で反応停止させ、ジクロロメタン (2 × 30 mL) で抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、所望の生成物を無色油状物として得た。残渣を 0 ~ 30 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いるシリカゲルで精製して、所望の生成物を白色固体として得た (1.0 g、54 %)。LCMS: m/e 678.39 (M+H)⁺, 3.69 分 (方法4)

20

【0232】

工程 3 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - 3 a - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 1 - (3 - ヒドロキシプロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエートの製造
【化103】

30



40

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - 3 a - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (2 - メチルオキシラン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート (200 mg、0.295 mmol) および HCl (0.516 mL、2.065 mmol) の THF (2 mL) 中の混合物を、LCMS で出発物質の消費が示されるまで 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣をアセトニトリル (1 mL) に溶解し、HPLC で精製して、所望の生成物を白色固体として得た (30 mg、15 %)。LCMS: m/e 578.5 (M+H)⁺, 1.93 分 (方法6)

50

【0233】

工程4：メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(3-ヒドロキシプロプ-1-エン-2-イル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2-フルオロベンゾエート(30mg、0.044mmol)および1N NaOH(0.443mL、0.443mmol)のジオキサン(1mL)中の混合物を78℃で3時間温めた。反応混合物は、rtに冷却後沈殿した。白色固体を濾過し、水(2mL)およびアセトニトリル(2mL)で洗浄して、所望の生成物(19mg、61%)を得た。LCMS: m/e 664.5 (M+H)⁺, 2.55分(方法6)。¹H NMR (400 MHz, アセトン)

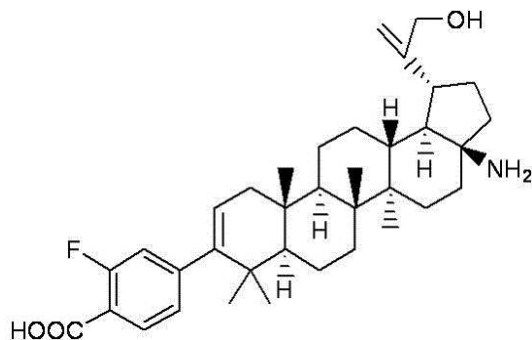
7.90 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=11.9, 1.4 Hz, 1H), 5.38 (dd, J=6.1, 1.9 Hz, 1H), 5.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.72-1.08 (m, 23H), 1.42 (s, 9H), 1.15 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H)

【0234】

実施例A2

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-アミノ-1-(3-ヒドロキシプロプ-1-エン-2-イル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2-フルオロ安息香酸の製造

【化104】



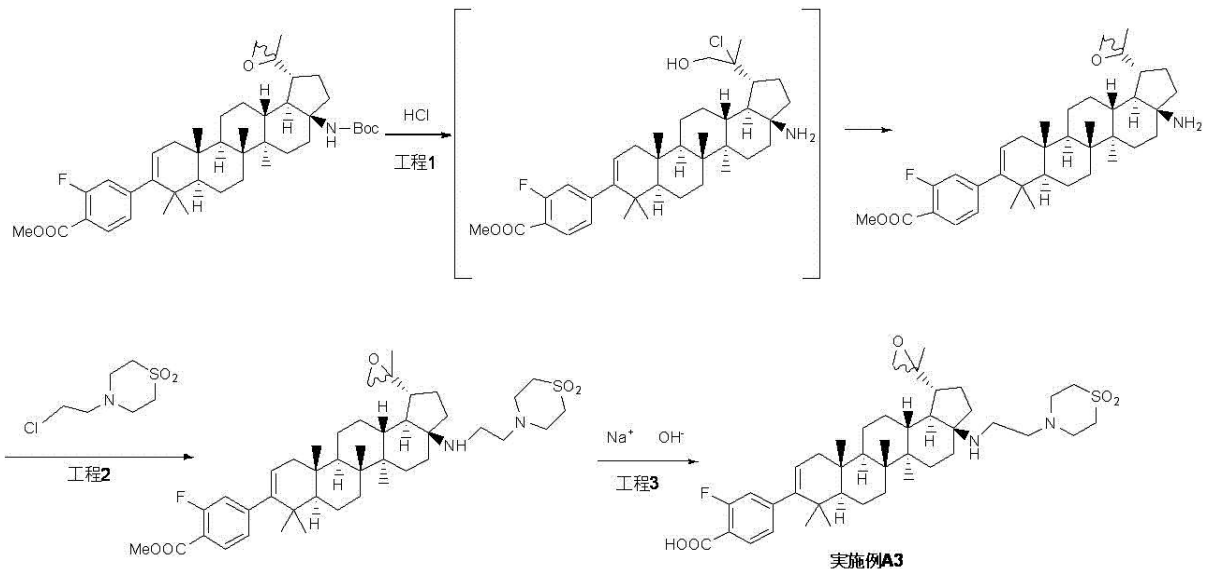
メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-アミノ-1-(3-ヒドロキシプロプ-1-エン-2-イル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2-フルオロベンゾエート(6mg、10.38μmol)および1N NaOH(0.104mL、0.104mmol)の混合物を78℃で3時間温めた。反応混合物を室温に冷却し、1N HClでpH約4~6まで中和し、白色沈殿を濾過し、蒸留水で洗浄して、所望の生成物を白色固体として得た(4mg、65%)。LCMS: m/e 564.18 (M+H)⁺, 2.44分(方法4)。¹H NMR (400 MHz, 酢酸) 7.92 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=12.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.78-2.60 (m, 1H), 2.33-1.13 (m, 22H), 1.16 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)

【0235】

実施例A3

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(2-メチルオキシラン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2-フルオロ安息香酸の製造

【化105】



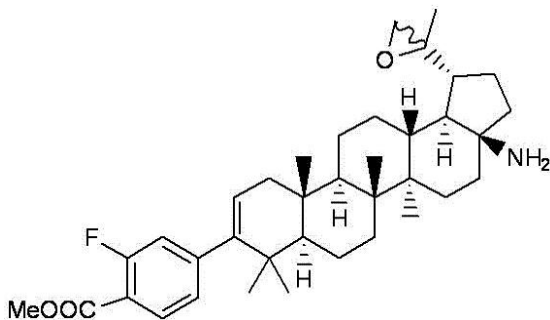
10

【0236】

工程1: メチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-3a-アミノ-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(2-メチルオキシラン-2-イル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2-フルオロベンゾエートの製造

20

【化106】



30

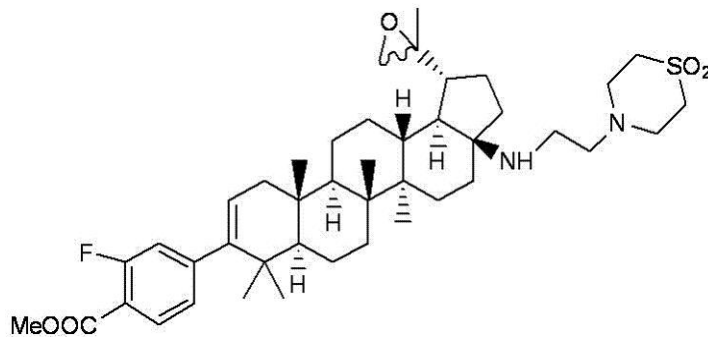
メチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-3a-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(2-メチルオキシラン-2-イル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2-フルオロベンゾエート(150mg、0.221mmol)および塩化水素(1.106mL、4.43mmol)のTHF(3mL)中の混合物を30時間攪拌した。蒸留水(4mL)で反応を停止およびクエンチし、ジクロロメタン(3×2mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、表題化合物を無色油状物として得た(100mg、78%)。LCMS: m/e 578.2 (M+H)⁺, 1.98分(方法4)

40

【0237】

工程2: メチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(2-メチルオキシラン-2-イル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2-フルオロベンゾエートの製造

【化 1 0 7】



10

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - アミノ - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (2 - メチルオキシラン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート (68.4 mg、0.346 mmol)、リン酸カリウム (110 mg、0.519 mmol) およびヨウ化カリウム (28.7 mg、0.173 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 中の混合物を 120 で 2 時間加熱した。反応混合物を蒸留水 (3 mL) で反応停止させ、ジクロロメタン (3 × 2 mL) で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製物を黄色油状物として得た。粗製物を分取 HPLC で精製して、表題化合物を無色油状物として得た (20 mg、16%)。LCMS: m/e 739.55 ($\text{M}+\text{H}^+$), 2.09 分 (方法6)

20

【 0 2 3 8】

工程 3 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (2 - メチルオキシラン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート (20 mg、0.027 mmol) および 1 N NaOH (0.271 mL、0.271 mmol) のジオキサン (1 mL) 中の混合物を 78 で 3 時間加熱した。反応混合物を濾過し、分取 HPLC で精製して、4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (2 - メチルオキシラン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸を無色油状物として得た (10 mg、50%)。LCMS: m/e 725.55 ($\text{M}+\text{H}^+$), 2.67 分 (方法6)。 ^1H NMR (400 MHz, アセトニトリル- d_3) 7.81 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=8.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=12.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J=6.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.28-2.54 (m, 15H), 2.21-0.98 (m, 22H), 1.18 (s, 3H), 1.07-0.99 (m, 9H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)

30

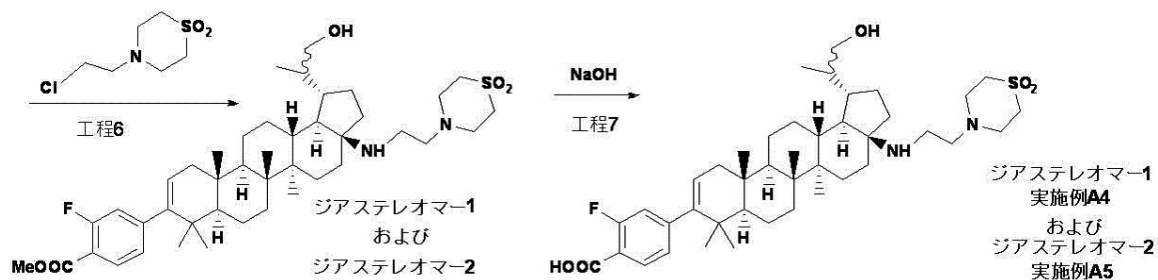
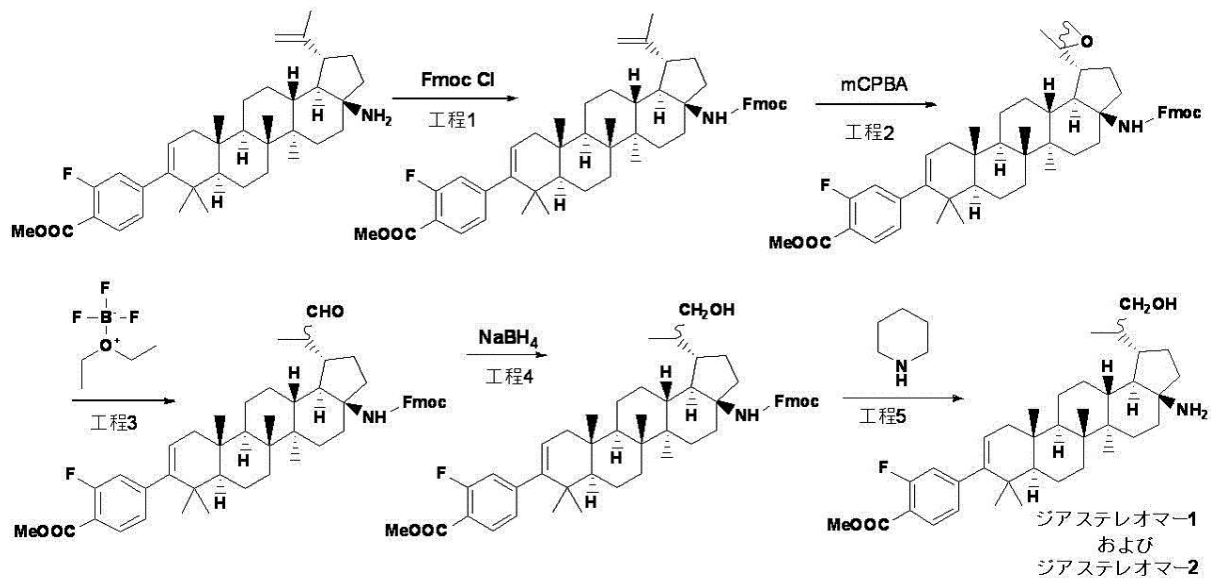
【 0 2 3 9】

40

実施例 A 4 および実施例 A 5

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸 (ジアステレオ異性体 1 およびジアステレオ異性体 2) の製造

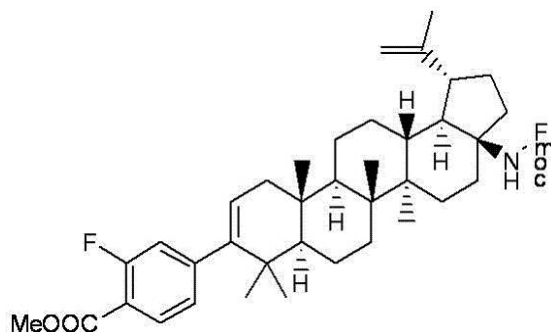
【化108】



【0240】

工程1：メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2-フルオロベンゾエートの製造

【化109】



メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2-フルオロベンゾエート(2000mg、3.56mmol)および炭酸ナトリウム(1509mg、14.24mmol)のTHF(50mL)および水(50mL)中の混合物に、室温で(9H-フルオレン-9-イル)メチルカルボノクロリダート(1105mg、4.27mmol)のTHF(5mL)溶液を添加した。反応混合物を2時間攪拌し、蒸留水(10mL)で反応停止させ、酢酸エチ

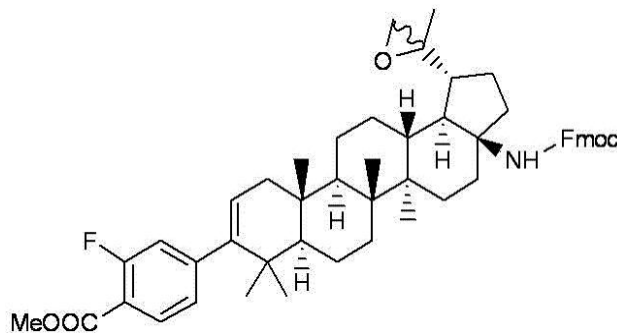
50

ル(3 × 6 mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製の物質を移動相として0 ~ 30 %酢酸エチル/ヘキサンを用い、シリカゲルを使用して精製して、所望の生成物を白色固体として得た(2.3 g、81%)。LCMS: m/e 784.3 (M+H)⁺, 4.7分(方法4)

【0241】

工程2: メチル4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - (((9H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (2 - メチルオキシラン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエートの製造

【化110】

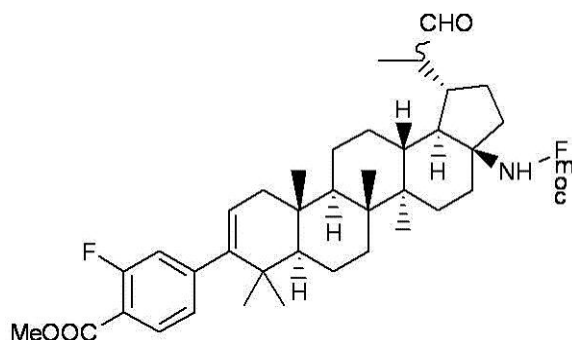


R, 13aR, 13bR) - 3a - (((9H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(950 mg、1.212 mmol)のジクロロメタン(4 mL)溶液に、0 で3 - クロロベンゾペルオキシ酸(326 mg、1.454 mmol)を添加した。反応混合物を18時間攪拌し、飽和Na₂S₂O₃(25 mL)で反応停止させ、ジクロロメタン(2 × 30 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた黄色油状物を移動相として0 ~ 30 %酢酸エチル/ヘキサンを用い、シリカゲルを使用して精製して、所望の生成物を白色固体として得た(780 mg、80%)。LCMS: m/e 800.29 (M+H)⁺, 3.21分(方法4)

【0242】

工程3: メチル4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - (((9H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエートの製造

【化111】



メチル4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13b

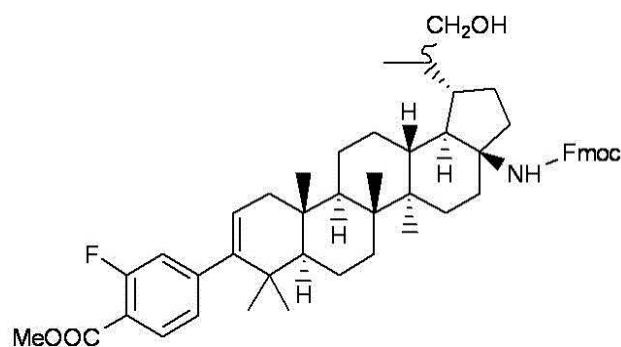
S) - 3 a - (((9 H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (2 - メチルオキシラン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート (780 mg、0.975 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、室温で $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.247 mL、1.950 mmol) を添加した。反応混合物を 2 時間、室温で攪拌し、蒸留水 (40 mL) で反応停止させ、ジクロロメタン (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を移動相として 0 ~ 35 % 酢酸エチル / ヘキサンを用い、シリカゲルを使用して精製して、ジアステレオ異性体混合物として表題化合物を得た (白色固体、480 mg、62 %)。LCMS: m/e 800.6 (M+H)⁺, 3.40/3.61 分 (方法 6)

10

【0243】

工程 4 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - (((9 H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエートの製造

【化 1 1 2】



20

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - (((9 H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - オキシプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート (60 mg、0.075 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (5.67 mg、0.150 mmol) を添加した。反応混合物を 2 時間、室温で攪拌し、蒸留水 (2 mL) で反応停止させ、ジクロロメタン (2 × 2 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、表題化合物をジアステレオマー混合物として得た (白色固体、50 mg、83 %)。LCMS: m/e 802.6/802.6 (M+H)⁺, 2.98/3.41 分 (方法 6)

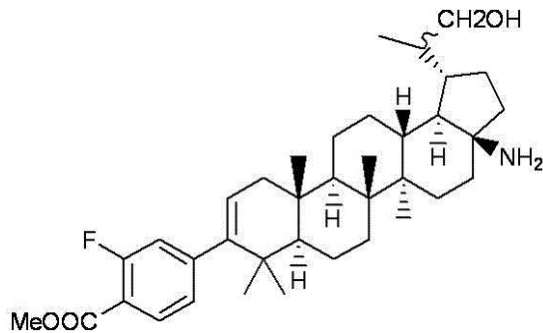
30

【0244】

工程 5 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - アミノ - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエートの製造

40

【化 1 1 3】



10

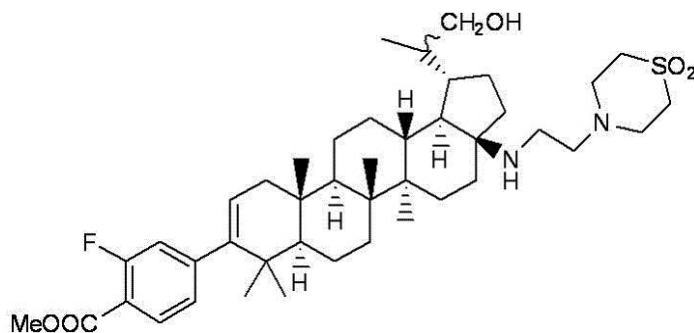
メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - (((9 H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート (50 mg、0.062 mmol) の THF (1 mL) 溶液に、20 でピペリジン (106 mg、1.247 mmol) を添加した。反応混合物を 2 時間、20 で攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣をアセトニトリル (2 mL) に溶解し、分取 HPLC で精製して、表題化合物の 2 個のジアステレオマーであるジアステレオマー 1 (12 mg、33%) およびジアステレオマー 2 (20 mg、55%) を白色固体として得た。LCMS: m/e 580.5/580.6 (M+H)⁺, 1.56/1.60 分 (方法 6)

20

【0 2 4 5】

工程 6: メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエートの製造

【化 1 1 4】



30

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - アミノ - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート (ジアステレオマー 1), 4 - (2 - クロロエチル)チオモルホリン 1, 1 - ジオキシド (20.46 mg、0.103 mmol)、リン酸カリウム (21.97 mg、0.103 mmol) およびヨウ化カリウム (5.73 mg、0.034 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 中の混合物を 120 で 15 時間加熱した。反応混合物を水 (2 mL) で反応停止させ、ジクロロメタン (2 x 2 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1

40

50

3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(ジアステレオマー 1)を白色固体として得た(9 mg、 3 5 %)。LCMS: m/e 741.44 (M+H)⁺, 2.00分(方法4)

【 0 2 4 6 】

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(ジアステレオマー 2)は、上にジアステレオマー 1 について記載したのと同じ方法に従い、
10
出発物質としてメチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - アミノ - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(ジアステレオマー 2)を使用して製造した。生成物を白色固体として得た(2 2 mg、 8 6 %)。LCMS: m/e 741.4(M+H)⁺, 2.24分(方法4)

【 0 2 4 7 】

工程 7 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(ジアステレオマー 1)(9 mg、 0 . 0 1 2 mmol)および水酸化ナトリウム(0 . 2 9 7 mL、 0 . 2 9 7 mmol)のアセトニトリル(1 mL)中の混合物を 8 0 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を濾過し、分取 H P L C で精製して、次の化合物を得た。
20

実施例 A 4 : 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸(ジアステレオマー 1)を白色固体として得た(5 mg、 2 2 %)。LCMS: m/e 727.6 (M+H)⁺, 1.34 分(方法6). ¹H NMR (500 MHz, 酢酸) 7.97 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=11.8, 1.3 Hz, 1H), 5.44 (d, J=4.7 Hz, 1H), 3.86 (dd, J=11.2, 5.7 Hz, 1H), 3.67-3.54 (m, 1H), 3.47-3.24 (m, 8H), 3.22-3.00 (m, 4H), 2.63-2.43 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.17-1.30 (m, 21H), 1.31 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (d, J=6.9 Hz, 3H)
30

【 0 2 4 8 】

実施例 A 5 : 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸(ジアステレオマー 2)は、上にジアステレオマー 1 について記載したのと同じ方法に従い、
40
出発物質としてメチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(ジアステレオマー 2)を使用して製造した。生成物を白色固体として得た(1 3 mg、 8 6 %)。LCMS: m/e 741.4(M+H)⁺, 2.24分(方法4)
50

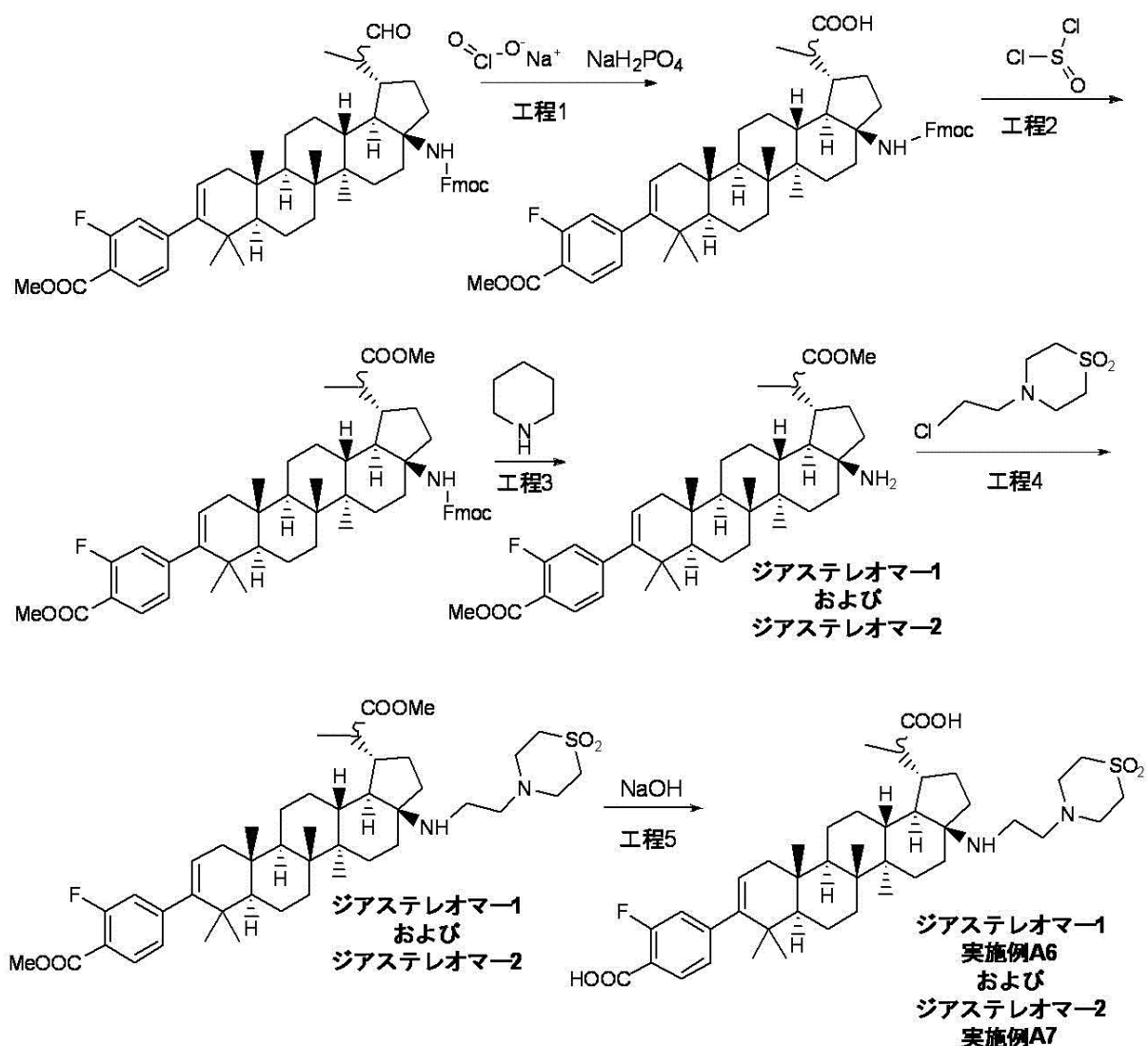
g、57%）。LCMS: m/e 727.6(M+H)⁺, 1.93分(方法6)。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 7.81 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 5.31 (dd, J=6.0, 1.8 Hz, 1H), 3.34-2.89 (m, 14H), 2.65-2.47 (m, 1H), 2.18-1.05 (m, 23H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.76 (d, J=6.8 Hz, 3H)

【0249】

実施例 A 6 および実施例 A 7

4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 1 - (1 - カルボキシエチル) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸(ジアステレオマー 1 およびジアステレオマー 2)の製造

【化115】



【0250】

工程1: 2 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - (((9H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 9 - (3 - フルオロ - 4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 1 - イル)プロパン酸の製造

10

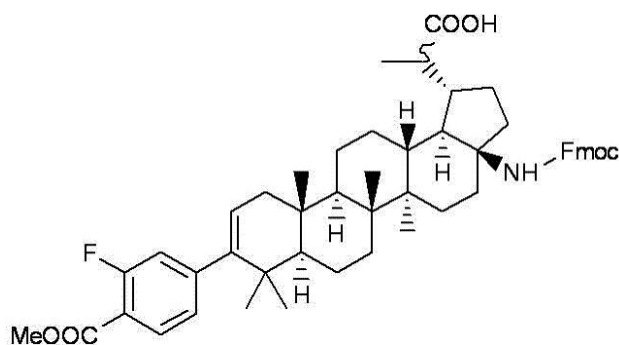
20

30

40

50

【化 1 1 6】

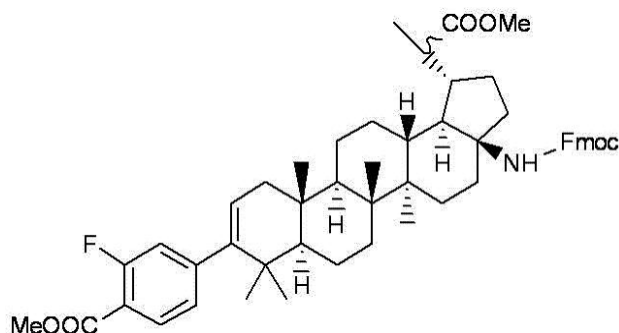


メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - (((9 H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(ジアステレオマー混合物)(150 mg、0.187 mmol)の t B u O H (4 mL)および T H F (8 mL)溶液に、20 でリン酸二水素ナトリウム(202 mg、1.687 mmol)および亜塩素酸ナトリウム(115 mg、1.275 mmol)の水(5 mL)溶液を0.5 ~ 1時間かけて添加した。反応混合物をさらに1時間、20 で攪拌し、水(10 mL)で反応停止させ、ジクロロメタン(2 x 10 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、表題化合物をジアステレオマー混合物として得た(白色固体、100 mg、65%)。LCMS: m/e 816.3 (M+H)⁺, 2.68分(方法4)

【0 2 5 1】

工程 2 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - (((9 H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 1 - (1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエートの製造

【化 1 1 7】

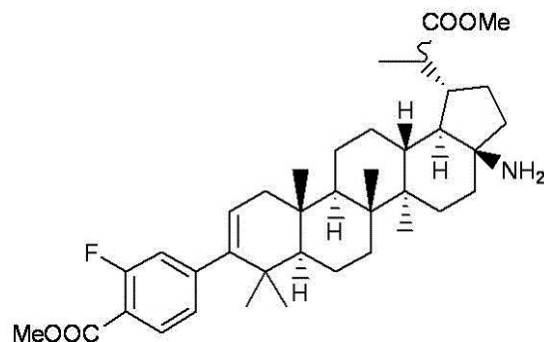


2 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - (((9 H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 9 - (3 - フルオロ - 4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 1 - イル)プロパン酸(100 mg、0.123 mmol)のジクロロメタン(2 mL)溶液に、20 で塩化チオニル(0.045 mL、0.613 mmol)を添加した。反応混合物を2時間、20 で攪拌し、減圧下に濃縮して、褐色残渣を得た。メタノール(4 mL)をゆっくり残渣に添加し、混合物をさらに10分攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、表題化合物をジアステレオマー混合物として得た(褐色固体、96 mg、94%)。LCMS: m/e 830.35/830.34 (M+H)⁺, 3.59/3.83分(方法4)

【 0 2 5 2 】

工程 3 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - アミノ - 1 - (1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(ジアステレオマー 1 およびジアステレオマー 2) の製造

【 化 1 1 8 】



10

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - (((9 H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 1 - (1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(9 6 mg、0 . 1 1 6 mmol) の T H F (1 mL) 溶液に、2 0 でピペリジン(1 9 7 mg、2 . 3 1 3 mmol) を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣をアセトニトリル(1 mL) に溶解し、透明溶液を分取 H P L C で精製して、表題化合物の次の 2 個のジアステレオマーを得た。メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - アミノ - 1 - (1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(ジアステレオマー 1) を白色固体として得た(1 2 mg、1 7 %)。LCMS: m/e 607.24 (M)⁺/591.25(M-NH₂)⁺, 1.88 分(方法 4)。およびメチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - アミノ - 1 - (1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(ジアステレオマー 2) を白色固体として得た(2 3 mg、3 3 %)。LCMS: m/e 607.24 (M)⁺/591.25(M-NH₂)⁺, 2.0 0 分(方法 4)

20

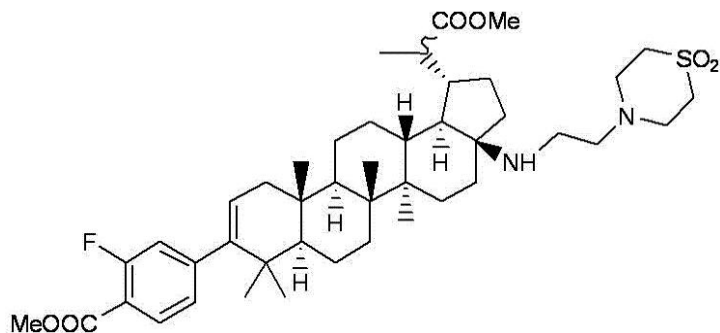
30

【 0 2 5 3 】

工程 4 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(ジアステレオマー 1 およびジアステレオマー 2) の製造

40

【化 1 1 9】



10

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - アミノ - 1 - (1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(ジアステレオマー 1)(1 2 mg、0.0 2 0 mmol)、リン酸カリウム(2 4.1 0 mg、0.1 1 4 mmol)、4 - (2 - クロロエチル)チオモルホリン 1, 1 - ジオキシド(2 2.4 4 mg、0.1 1 4 mmol)およびヨウ化カリウム(6.2 8 mg、0.0 3 8 mmol)のアセトニトリル(1 mL)中の混合物を 1 2 0 で 1 5 時間加熱した。反応混合物を水(2 mL)で反応停止させ、ジクロロメタン(2 × 2 mL)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(ジアステレオマー 1)を白色固体として得た(1 0 mg、3 4 %)。LCMS: m/e 769.33 (M+H)⁺, 2.24分(方法4)

20

【0 2 5 4】

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(ジアステレオマー 2)は、上にジアステレオマー 1 の合成について記載した方法に従い、出発物質としてメチルメチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - アミノ - 1 - (1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(ジアステレオマー 2)を使用して製造した。生成物を白色固体として得た(1 6 mg、5 5 %)。LCMS: m/e 769.33(M+H)⁺, 2.26分(方法4)

30

40

【0 2 5 5】

工程 5 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(ジアステレオマー 1)(1 0 mg、0.0 1 3 mmol)および水酸化ナトリウム(0.1 3 0 mL、0.1 3 0 mmol)の混合物を 8 0 で 2 時間加熱した。反応混合物を濾過し、分取 HPLC で精製して、4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 1 - (1 - カルボキシエチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシ

50

ドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸(ジアステレオマー 1)を白色固体として得た(4 mg、39%)。LCMS: m/e 741.25 (M+H)⁺, 1.55分(方法4)。¹H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d₃) 7.85 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=12.1, 1.3 Hz, 1H), 5.37 (dd, J=6.2, 1.8 Hz, 1H), 3.34-3.07 (m, 7H), 3.06-2.88 (m, 5H), 2.81-2.66 (m, 1H), 2.36-2.14 (m, 2H), 2.07-1.26 (m, 21H), 1.22 (s, 3H), 1.15 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)

【0256】

10

実施例 A 7 : 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 1 - (1 - カルボキシエチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸(ジアステレオマー 2)は、上の 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 1 - (1 - カルボキシエチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸(ジアステレオマー 1)の合成について記載した方法に従い、出発物質としてメチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(ジアステレオマー 2)を使用して製造した。表題化合物を白色固体として得た(7 mg、69%)。LCMS: m/e 741.5 (M+H)⁺, 2.21分(方法4)。¹H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d₃) 7.85 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=12.1, 1.3 Hz, 1H), 5.37 (dd, J=6.1, 1.7 Hz, 1H), 3.31-3.08 (m, 7H), 3.07-2.97 (m, 4H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.84-2.70 (m, 2H), 2.18 (dd, J=17.3, 6.4 Hz, 1H), 2.09-1.27 (m, 21H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (d, J=5.4 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)

20

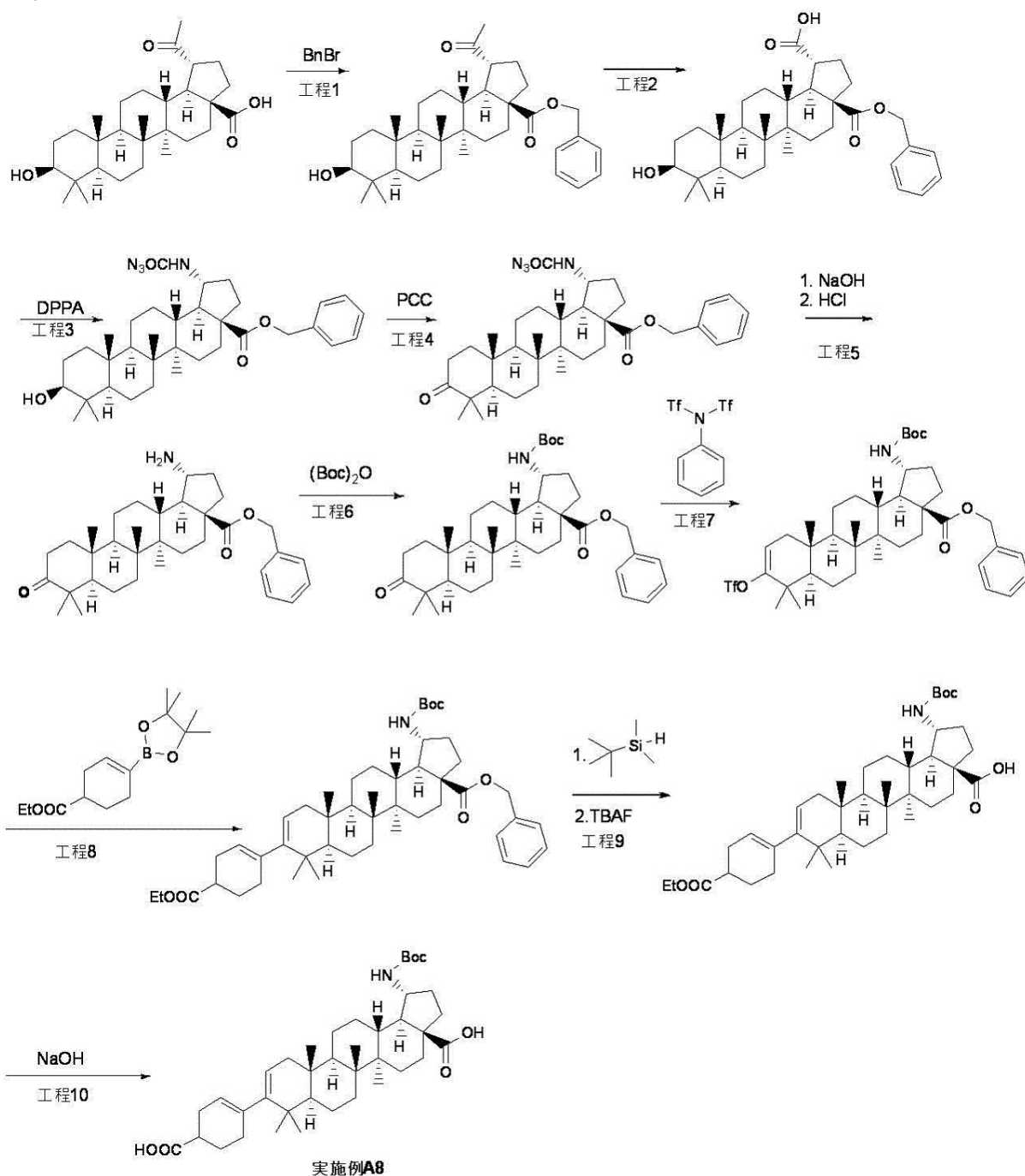
30

【0257】

実施例 A 8

(1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 1 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 9 - (4 - カルボキシシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸の製造

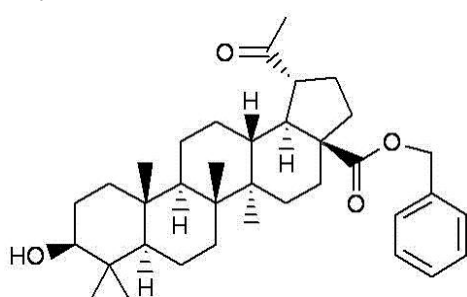
【化120】



【0258】

工程1: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bS) - ベンジル 1 - アセチル - 9 - ヒドロキシ - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル
イコサヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート の製造

【化121】

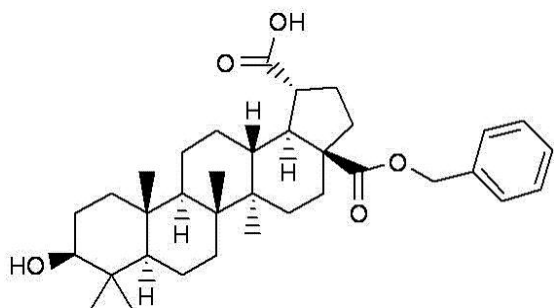


(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 9 S, 1 1 a R, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - アセチル - 9 - ヒドロキシ - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチルイコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸(1.6 g、3.49 mmol)、炭酸カリウム(0.964 g、6.98 mmol)および(プロモメチル)ベンゼン(0.435 mL、3.66 mmol)のDMF(10 mL)中の混合物を60 で18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(100 mL)を添加した。白色沈殿を取得し、減圧下に乾燥して、所望の生成物を白色固体として得た(1.7 g、89%)。LCMS: m/e 549.3 (M+H)⁺, 2.54分(方法4)

【0259】

工程2: (1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 9 S, 1 1 a R, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((ベンジルオキシ)カルボニル) - 9 - ヒドロキシ - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチルイコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 1 - カルボン酸の製造【化122】

10



20

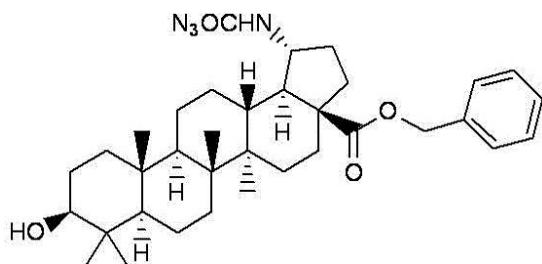
水酸化ナトリウム(1.749 g、43.7 mmol)の水(30 mL)溶液に、二臭素(0.789 mL、15.31 mmol)を0 でゆっくり添加し、反応混合物を20分、0 で攪拌し、この新たに製造した橙色溶液を(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 9 S, 1 1 a R, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - ベンジル 1 - アセチル - 9 - ヒドロキシ - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチルイコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート(1.2 g、2.187 mmol)のジオキサン(40 mL)溶液にゆっくり添加した。反応混合物を0 で4時間攪拌し、rtに温め、15時間攪拌した。反応混合物を濃HClでpH 3~4に中和し、ジクロロメタン(2 x 40 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を移動相として0~60%酢酸エチル/ヘキサンを用い、シリカゲルを使用して精製して、所望の生成物を白色固体として得た(1.1 g、91%)。LCMS: m/e 549.18 (M-H)⁻, 2.26分(方法4)

30

【0260】

工程3: (1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 9 S, 1 1 a R, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - ベンジル 1 - ((アジドカルボニル)アミノ) - 9 - ヒドロキシ - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチルイコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレートの製造

【化123】



40

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 9 S, 1 1 a R, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((ベンジルオキシ)カルボニル) - 9 - ヒドロキシ - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチルイコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 1 - カルボン酸(1100 mg、1.997 mmol)、ジフェニルリン酸アジド(1.076 mL、4.99 mmol)およびトリエチルアミン(0.835 mL、5.99 mmol)のジオキサン(30 mL)中の混合物を、TLCで出発物質の消費が示されるまで75 で2時間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣

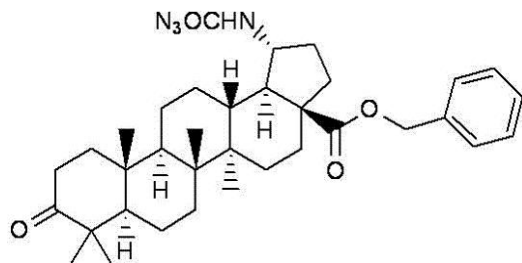
50

を移動相として0～42%酢酸エチル/ヘキサンを用い、シリカゲルを使用して精製して、表題化合物を白色固体として得た(1.2g、100%)。LCMS: m/e 589.29 (M-H)⁻, 2.40分(方法4)

【0261】

工程4: (1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジル 1 - ((アジドカルボニル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 9 - オキソイコサヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート

【化124】



10

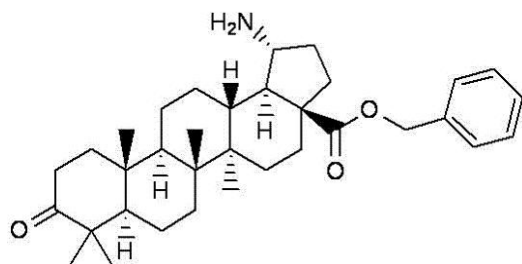
(1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジル 1 - ((アジドカルボニル)アミノ) - 9 - ヒドロキシ - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチルイコサヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート (1.2g、2.031mmol)およびPCC(1.095g、5.08mmol)のTHF(20mL)中の混合物を20℃で17時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を移動相として0～35%酢酸エチル/ヘキサンを用い、シリカゲルを使用して精製して、生成物を無色油状物として得た(1.15g、96%)。LCMS: m/e 589.29 (M+H)⁺, 2.48分(方法4)

20

【0262】

工程5: (1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジル 1 - アミノ - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 9 - オキソイコサヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレートの製造

【化125】



30

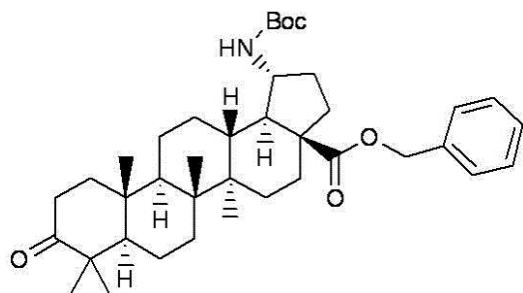
(1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジル 1 - ((アジドカルボニル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 9 - オキソイコサヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート(1.15g、1.953mmol)のTHF(20mL)溶液に、1N 水酸化ナトリウム(9.77mL、9.77mmol)を添加した。反応混合物を出発物質が消費されるまで1時間撹拌した。反応混合物にHCl(0.593mL、19.53mmol)を添加し、反応混合物をさらに2時間撹拌し、ジクロロメタン(3×15mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、表題化合物を薄黄色固体として得た。(1.0g、96%)。LCMS: m/e 520.28 (M+H)⁺, 2.30分(方法4)

40

【0263】

工程6: (1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジル 1 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 9 - オキソイコサヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレートの製造

【化 1 2 6】

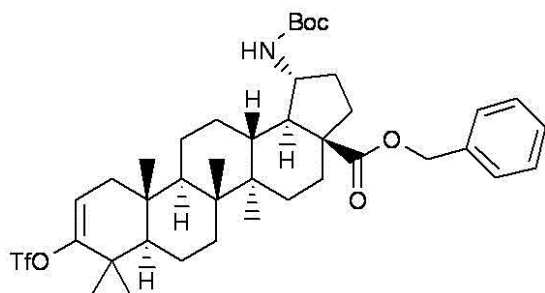


(1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジ
ル 1 - アミノ - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 9 - オキソイコサヒドロ - 1H
- シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート(97055 - 013, 011)(
1.05 g, 2.020 mmol)、二炭酸ジ - t e r t - ブチル(0.704 mL, 3.03 mmol)
およびトリエチルアミン(0.845 mL, 6.06 mmol)のTHF(10 mL)中の混合物を、2
0 で48時間撹拌した。反応混合物を蒸留水(15 mL)で反応停止させ、ジクロロメタン
(2 × 15 mL)で抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃
縮して、粗製物を移動相として0 ~ 40 %酢酸エチル/ヘキサンを用い、シリカゲルを使用
して精製して、生成物を白色固体として得た(0.83 g, 66%)。¹H NMR (500 MHz,
クロロホルム-d) 7.47-7.31 (m, 5H), 5.14 (d, J=6.5 Hz, 2H), 2.63-2.47 (m, 1H),
2.46-2.36 (m, 1H), 2.29 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 1H)
(s, 9H), 1.86 (dd, J=12.5, 7.9 Hz, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.62-1.09 (m, 17H), 1.46 (s
, 9H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)

【0 2 6 4】

工程7: (1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) -
ベンジル 1 - ((t e r t - ブトキシカルボニル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペン
タメチル - 9 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5
b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ -
1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレートの製造

【化 1 2 7】

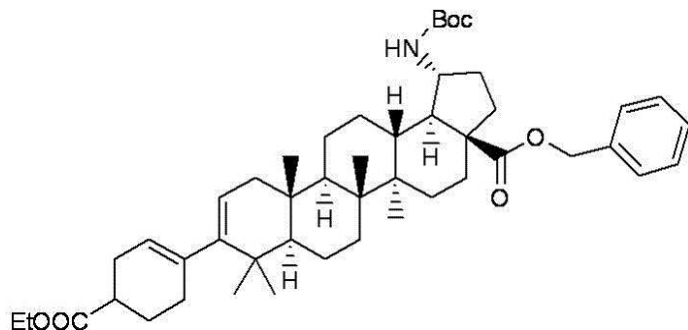


(1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジ
ル 1 - ((t e r t - ブトキシカルボニル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチ
ル - 9 - オキソイコサヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレー
ト(0.83 g, 1.339 mmol)のTHF(10 mL)溶液に、カリウムビス(トリメチルシリ
ル)アミド(2.94 mL, 2.68 mmol)を - 78 で添加した。反応混合物を - 78 で1
5分撹拌し、1, 1, 1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - ((トリフルオロメチル)スル
ホニル)メタンスルホンアミド(0.526 g, 1.473 mmol)のTHF(4 mL)溶液を添加
した。反応混合物を2時間、 - 78 で撹拌した。反応混合物を蒸留水(20 mL)で反応停
止させ、酢酸エチル(2 × 20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し
、減圧下に濃縮した。粗製物を移動相として0 ~ 33 %酢酸エチル/ヘキサンを用い、シリ
カゲルを使用して精製して、表題化合物を無色油状物として得て、これを減圧下乾燥さ
せて、白色泡状固体を得た(0.5 g, 50%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 7
.49-7.30 (m, 5H), 5.58 (dd, J=6.7, 1.8 Hz, 1H), 5.14 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.29 (d,

J=12.0 Hz, 1H), 2.24-2.12 (m, 3H), 1.99-1.07 (m, 19H), 1.46 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)

【0265】

工程8：(1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジル 1 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 9 - (4 - (エトキシカルボニル)シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレートの製造
【化128】



10

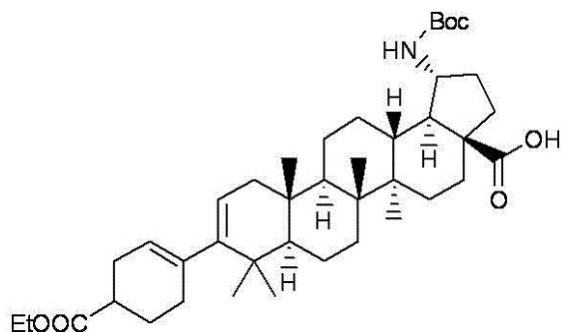
エチル 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)シクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレート(149mg、0.532mmol)、(1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジル 1 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 9 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート(200mg、0.266mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(15.37mg、0.013mmol)および重炭酸ナトリウム(112mg、1.330mmol)のジオキサン(5mL)および水(5mL)中の混合物を76℃で3時間加熱した。反応混合物を蒸留水(10mL)で反応停止させ、酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を移動相として0～25%酢酸エチル/ヘキサンを用い、シリカゲルを使用して精製して、表題化合物を無色油状物として得た(0.15g、75%)。LCMS: m/e 778.65 (M+Na)⁺, 3.77分(方法6)

20

30

【0266】

工程9：(1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 1 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 9 - (4 - (エトキシカルボニル)シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸の製造
【化129】



40

(1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジル 1 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 9 - (4 - (エトキシカルボニル)シク

50

口ヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート(8 0 mg、0 . 1 0 6 mmol)、t e r t - ブチルジメチルシラン(2 4 . 6 1 mg、0 . 2 1 2 mmol)、酢酸パラジウム(II)(1 1 . 8 8 mg、0 . 0 5 3 mmol)およびトリエチルアミン(0 . 0 4 4 mL、0 . 3 1 7 mmol)のジクロロエタン(2 mL)中の混合物を 6 0 で 3 時間加熱した。混合物をシリカゲルパッドで濾過して P d 触媒を除去し、濾液を減圧下に濃縮して、粗製物を黄色油状物として得た。この黄色油状物を T H F (2 mL)に溶解し、T B A F (1 1 1 mg、0 . 3 1 7 mmol)で処理した。混合物を出発物質が消費されるまで 2 時間撹拌した。反応混合物を p H 4 に到達するまで 1 N H C l で処理した。水(2 mL)を添加し、白色沈殿を形成させた。沈殿を取得し、乾燥して、表題化合物を白色固体として得た(4 5 mg、6 4 %)。LCMS : m/e 688.6 (M+Na)⁺, 2.71分(方法6)

10

【 0 2 6 7 】

工程 1 0 : (1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 1 - ((t e r t - ブトキシカルボニル)アミノ) - 9 - (4 - (エトキシカルボニル)シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸(6 mg、9 . 0 1 μmol)および水酸化ナトリウム(0 . 0 9 0 mL、0 . 0 9 0 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液を 8 0 で 3 時間加熱した。反応混合物を濾過し、H P L C で精製して、(1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 1 - ((t e r t - ブトキシカルボニル)アミノ) - 9 - (4 - カルボキシシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸を白色固体として得た(1 . 5 mg、2 5 %)。LCMS: m/e 636.23 (M-H)⁻, 2.28分(方法4)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 5.39 (br. s., 1H), 5.21 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.80-1.04 (m, 30H), 1.46 (s, 9H), 1.01-0.77 (m, 15H)

20

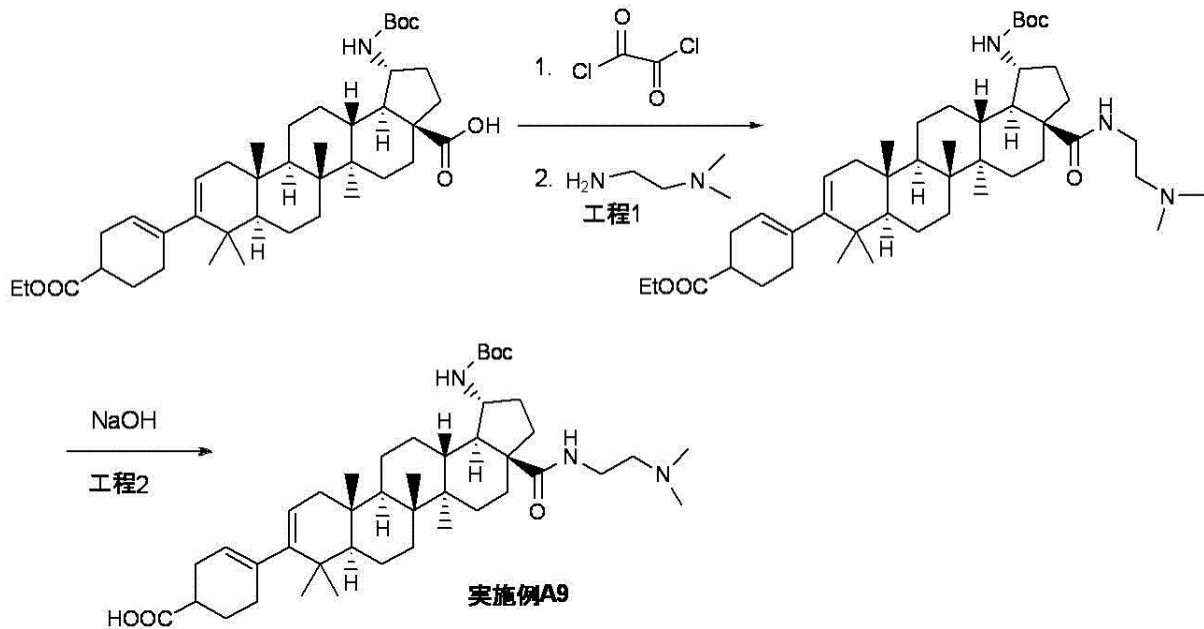
【 0 2 6 8 】

実施例 A 9

4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 1 - ((t e r t - ブトキシカルボニル)アミノ) - 3 a - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)シクロヘキサ - 3 - エンカルボン酸の製造

30

【化130】



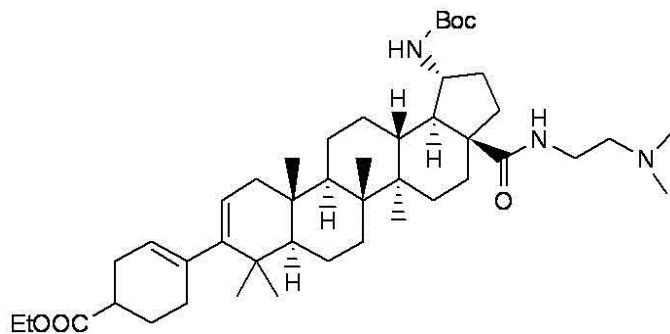
10

【0269】

工程1：エチル 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 1 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 3 a - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)シクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレートの製造

20

【化131】



30

(1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 1 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 9 - (4 - (エトキシカルボニル)シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸 (10 mg, 0.015 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、シュウ酸ジクロライド (0.015 mL, 0.030 mmol) を室温で添加し、反応混合物を出発物質が消費されるまで 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、減圧下 2 時間乾燥して、中間体酸クロライドを黄色油状物として得た。N1, N1 - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン (1.986 mg, 0.023 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (5.25 μ L, 0.030 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、先に製造した酸クロライドのジクロロメタン (1 mL) 溶液を添加し、反応混合物を 16 時間攪拌し、蒸留水 (2 mL) で反応停止させ、ジクロロメタン (2 \times 2 mL) で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し (3 mL)、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、表題化合物を褐色油状物として得た (6 mg, 54%)。LCMS: m/e 736.6 (M+H)⁺, 3.02 分 (方法3)

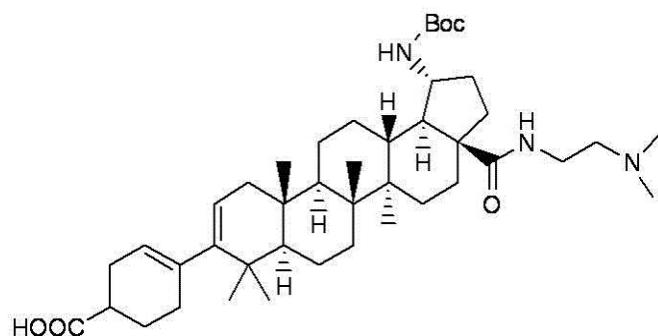
40

【0270】

50

工程 2 : 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 1 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 a - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) カルバモイル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) シクロヘキサ - 3 - エンカルボン酸の製造

【化 1 3 2】



10

エチル 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 1 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 a - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) カルバモイル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) シクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレート (6 mg、8.15 μmol) および NaOH (0.082 mL、0.082 mmol) のジオキサン (1 mL) 中の混合物を 80 で 2 時間加熱した。反応混合物を濾過し、HPLC で精製して、所望の生成物を無色油状物として得た (1.1 mg、18%)。LCMS: m/e 708.5 (M+H)⁺, 1.76 分 (方法 6)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.51 (s, 1H), 5.48-5.31 (m, 1H), 5.20 (d, J=6.3 Hz, 1H), 3.84-3.46 (m, 2H), 3.19 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.86 (br. s., 6H), 2.60 (br. s., 1H), 2.42-1.04 (m, 29H), 1.44 (s, 9H), 1.01-0.76 (m, 15H)

20

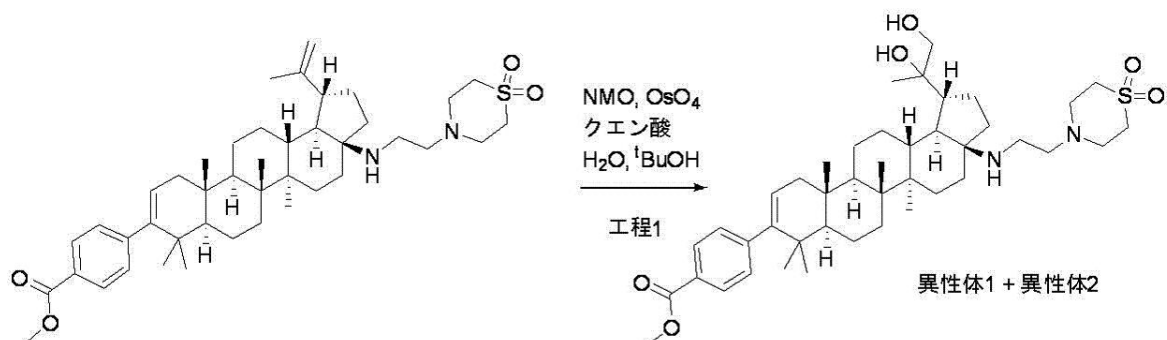
【0 2 7 1】

実施例 B 1

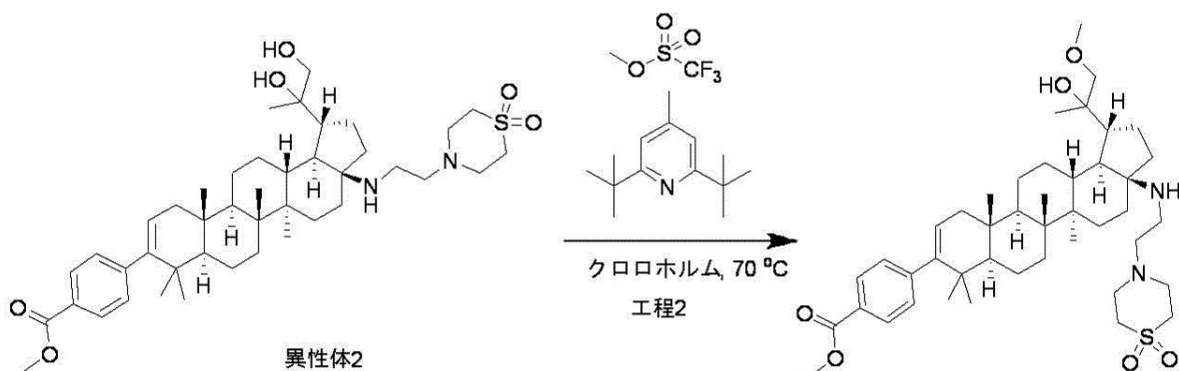
4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) エチル) アミノ) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) 安息香酸の製造

30

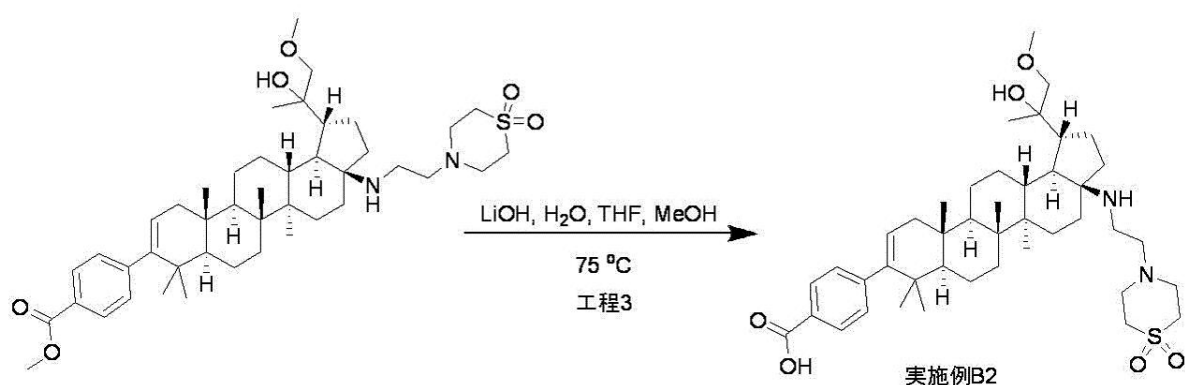
【化 1 3 3】



10



20



30

【 0 2 7 2 】

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1, 2 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 1 およびメチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1, 2 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 2 の製造

40

【化 1 3 4】



10

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシド - 4 - チオモルホリニル)エチル)アミノ) - 1 - イソプロペニル - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(1.11 g、1.57 mmol)、クエン酸一水和物(0.662 g、3.15 mmol)および 4 - メチルモルホリン N - オキシド(0.203 g、1.73 mmol)の混合物に tert - ブタノール(30 mL)、続いて水(30 mL)を添加した。tert - ブタノール中 2.5 % の四酸化オスミウム(0.800 g、0.988 mL、0.079 mmol)を添加し、得られた混合物を rt で 27 時間撹拌した。オリーブ色溶液を減圧下に濃縮して残渣を得て、THF(150 mL)に再溶解した。溶液を塩水(75 mL)で洗浄し、有機物を塩水(50 mL)と 1 N NaOH 水溶液(10 mL)の混合物で 2 回、さらに塩水(50 mL)で 1 回洗浄した。合わせた水性抽出物を THF(75 mL)で逆抽出し、有機層を合わせた。有機物にシリカゲル(11 g)を添加し、混合物を減圧下に濃縮して、自由に流動する粉末を得て、これを 50 で 16 時間真空オープンに入れた。自由に流動する粉末を 80 g シリカゲルカラムの上に載せた。溶出勾配 100 % DCM ~ 9 : 1 DCM : MeOH により、表題化合物の 2 個のジアステレオマーを分離した。表題化合物の 2 個の異性体のカラムから最初に溶出したものを異性体 1 (0.232 g、20 % 収率)と称し、表題化合物の 2 個の異性体のカラムから 2 番目に溶出したものを異性体 2 (0.476 g、41 % 収率)と称する。

20

30

【0 2 7 3】

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1, 2 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 1 の分析データ：LCMS: m/e 739.7 (M+H)⁺, 2.12 分(方法5)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 CDCl₃:MeOD, MeOD ロック) ppm 7.96-7.87 (m, J=8.1 Hz, 2H), 7.27-7.17 (m, J=8.1 Hz, 2H), 5.30 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.51 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.19-3.08 (m, 6H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.80-2.63 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.86-1.61 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 7H), 1.39-1.24 (m, 4H), 1.17 (s, 3H), 1.15-1.08 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)

40

【0 2 7 4】

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1, 2 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 2 の分析

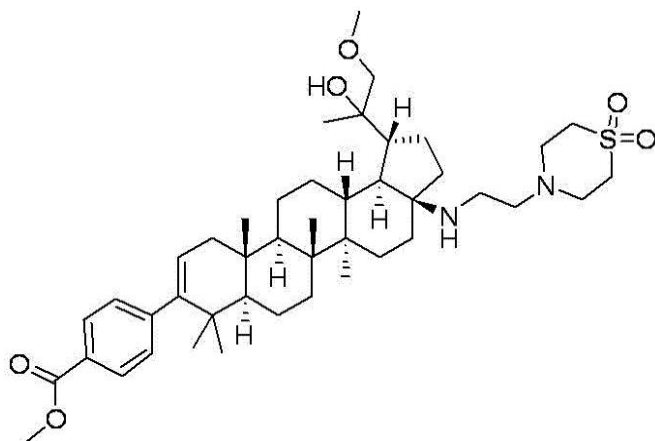
50

データ：LCMS: m/e 739.7 ($M+H$)⁺, 2.13分(方法5). ¹H NMR (500 MHz, 1:1 CDCl₃:MeOD, MeODロック) ppm 7.94-7.87 (m, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.25-7.18 (m, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.30 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.49 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.18-2.97 (m, 8H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.16 (dd, $J=17.2, 6.2$ Hz, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.83-1.62 (m, 7H), 1.60-1.32 (m, 8H), 1.31-1.24 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (br. s., 3H), 1.15-1.06 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (br. s., 3H)

【0275】

工程2：メチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(2-ヒドロキシ-1-メトキシプロパン-2-イル)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造

【化135】



攪拌中のメチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-1-(1,2-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート異性体2(0.020g, 0.027mmol)および2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン(0.028g, 0.135mmol)のクロロホルム(0.5mL)中の混合物にトリフルオロメタンスルホン酸メチル(0.022g, 0.135mmol)を添加した。溶液を含むバイアルを密閉し、70℃で18時間加熱した。さらにトリフルオロメタンスルホン酸メチル(0.022g, 0.135mmol)を添加し、混合物を再び70℃で30分加熱した。混合物をクロロホルム(2mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(3×1mL)で洗浄した。有機層を窒素流で濃縮し、逆相分取HPLC(分取HPLC方法2)で精製して、表題化合物(0.0094g, 35.4%収率)をビス-TFA塩として得た。LCMS: m/e 753.8 ($M+H$)⁺, 2.31分(方法5). ¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) ppm 8.00-7.90 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.34 (dd, $J=6.1, 1.7$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.32 (dd, $J=7.5, 2.3$ Hz, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 6H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 3H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.69-1.53 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.32 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)

【0276】

工程3：メチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR,

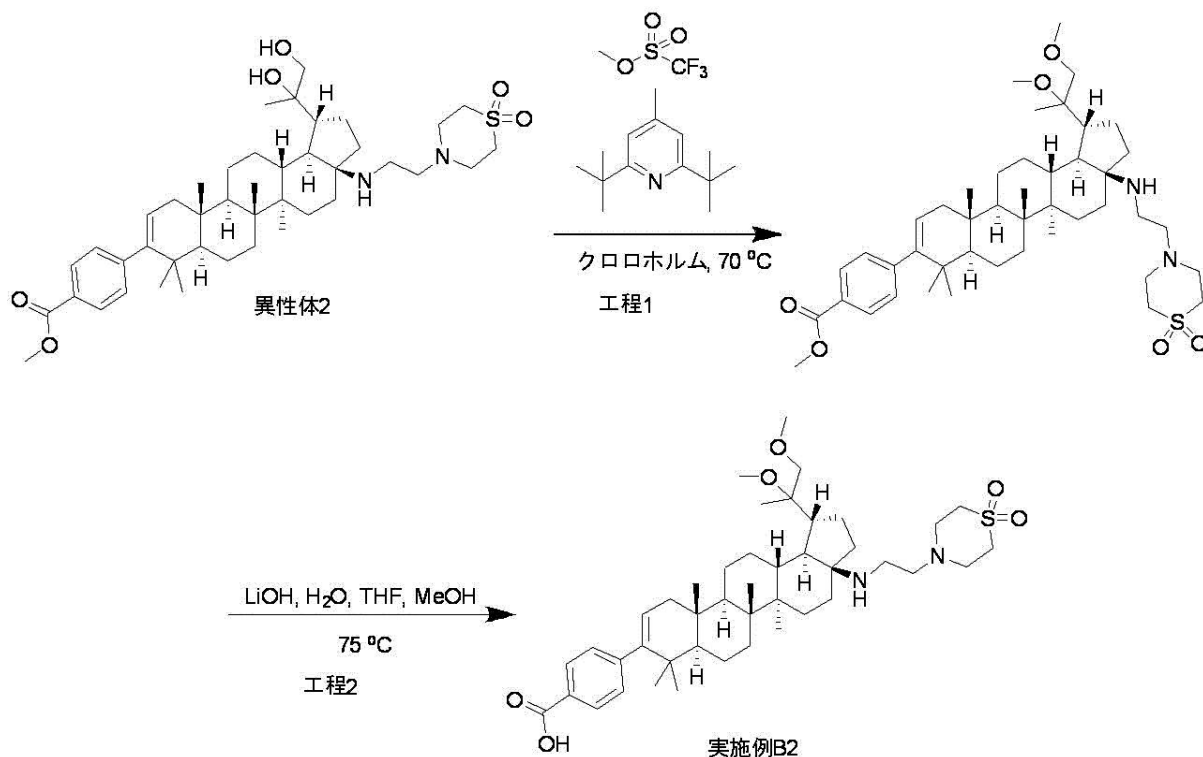
13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキソドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(2-ヒドロキシ-1-メトキシプロパン-2-イル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(0.094g、0.0096mmol)、水酸化リチウム水和物(0.0040g、0.096mmol)、メタノール(0.3mL)、THF(0.3mL)および水(0.3mL)の混合物を75で80分撹拌しながら加熱した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法3)で精製して、表題化合物(0.0104g、>100%収率)をビス-TFA塩として得た。LCMS: m/e 739.6 (M+H)⁺, 2.08分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) ppm 8.03-7.92 (m, J=8.3 Hz, 2H), 7.34-7.25 (m, J=8.3 Hz, 2H), 5.39-5.29 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.24-3.12 (m, 6H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.27-2.10 (m, 3H), 2.01-1.89 (m, 3H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.69-1.53 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.32 (d, J=12.7 Hz, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)

【0277】

実施例B2

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-(1,2-ジメトキシプロパン-2-イル)-3a-((2-(1,1-ジオキソドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

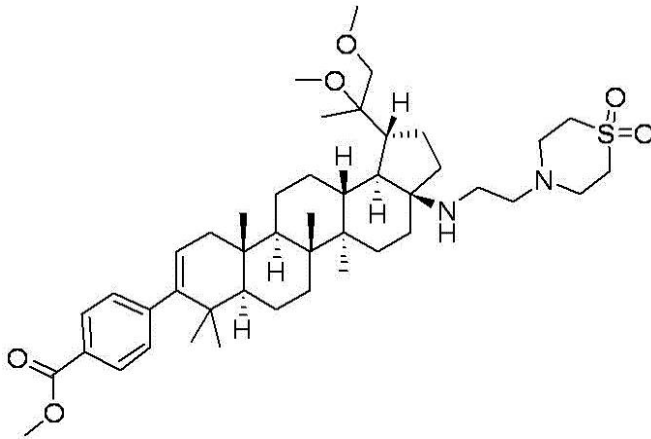
【化136】



【0278】

工程1: メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-(1,2-ジメトキシプロパン-2-イル)-3a-((2-(1,1-ジオキソドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造

【化 1 3 7】



10

攪拌中のメチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1, 2 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 2 (0.020 g、0.027 mmol) および 2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジン (0.056 g、0.271 mmol) のクロロホルム (0.5 mL) 中の混合物にトリフルオロメタンスルホン酸メチル (0.058 g、0.352 mmol) を添加した。溶液を含むバイアルを密閉し、70 で 4 時間加熱した。混合物をクロロホルム (1.5 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 mL) で洗浄した。水性洗液をクロロホルム (2 × 1 mL) で逆抽出し、有機層を合わせた。合わせた有機層を窒素流で濃縮し、逆相分取 HPLC (分取 HPLC 方法 2) で精製して、表題化合物を得た (0.010 g、48.2 % 収率)。LCMS: m/e 767.7 (M+H)⁺, 2.34 分 (方法 5)。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) ppm 8.00-7.90 (m, J=8.3 Hz, 2H), 7.35-7.25 (m, J=8.3 Hz, 2H), 5.35 (dd, J=6.0, 1.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.22 (br. s., 3H), 3.19 (s, 4H), 3.17-3.12 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.36 (dd, J=12.0, 8.8 Hz, 1H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 3H), 1.78 (s, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 6H), 1.54-1.38 (m, 4H), 1.34 (s, 4H), 1.31 (br. s., 1H), 1.15 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)

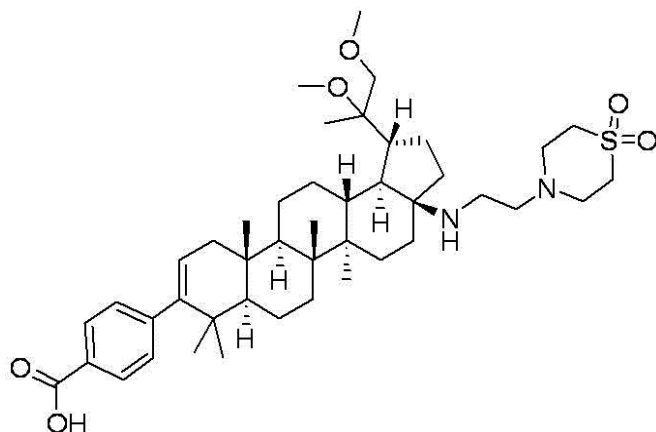
20

30

【0 2 7 9】

工程 2 : 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1, 2 - ジメトキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化 1 3 8】



10

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1, 2 - ジメトキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.0155 g、0.016 mmol)、水酸化リチウム水和物(0.0065 g、0.156 mmol)、メタノール(0.3 mL)、THF(0.3 mL)および水(0.3 mL)の混合物を75 で80分攪拌しながら加熱した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法3)で精製して、表題化合物(0.0118 g、76%収率)を得た。LCMS: m/e 753.6 (M+H)⁺, 2.19分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) ppm 7.98 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.35 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.43-3.25 (m, 9H), 3.25-3.11 (m, 9H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.58 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.35 (dd, J=11.9, 8.7 Hz, 1H), 2.29-2.16 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.80 (d, J=18.1 Hz, 3H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.60 (dd, J=15.9, 7.8 Hz, 6H), 1.54-1.38 (m, 4H), 1.35 (s, 4H), 1.31 (br. s., 1H), 1.17-1.12 (m, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 3H)

20

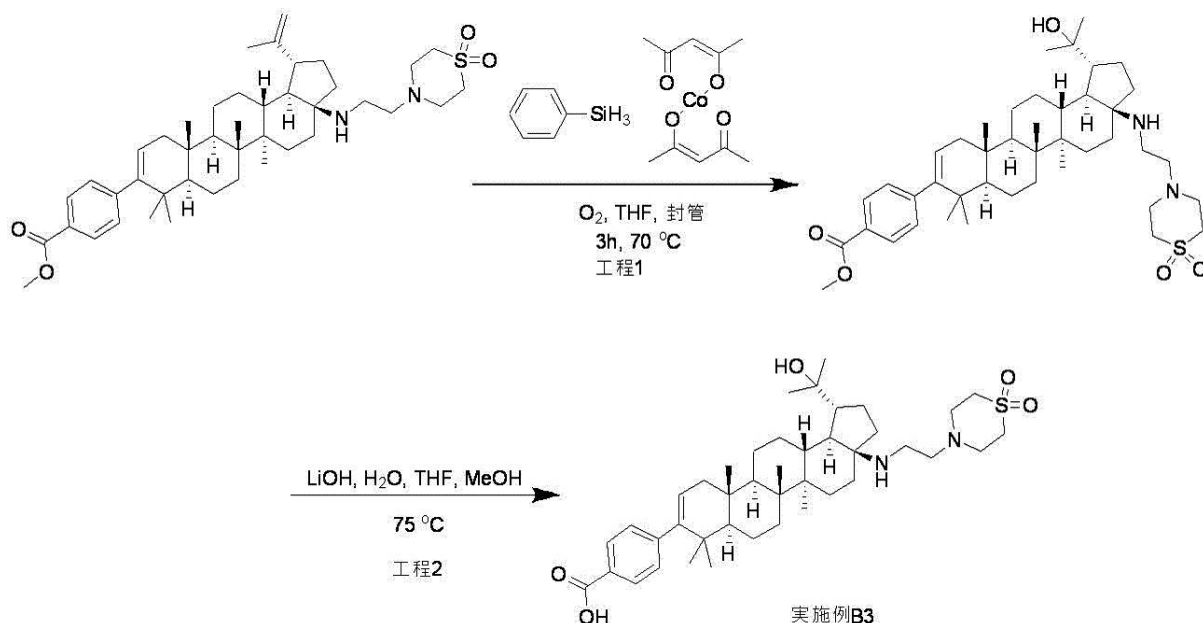
【0280】

実施例 B 3

30

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化 1 3 9】



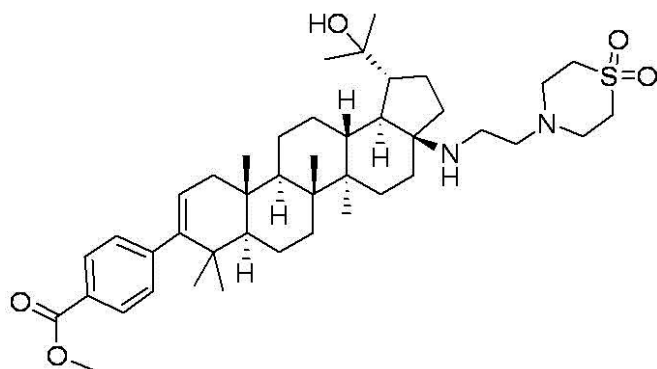
10

【 0 2 8 1】

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

20

【化 1 4 0】



30

攪拌中のメチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシド - 4 - チオモルホリニル)エチル)アミノ) - 1 - イソプロペニル - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.050 g、0.071 mmol)およびアセチルアセトナトコバルト(II)(3.7 mg、0.014 mmol)の乾燥 THF (1 mL)中の混合物にフェニルシラン(0.015 g、0.142 mmol)を添加した。混合物を酸素ガスで覆い、バイアルを密閉し、混合物を 70 °C で 6 9 時間加熱した。混合物を熱源から離れた。さらにアセチルアセトナトコバルト(II)(2.4 mg、0.11 mmol)およびフェニルシラン(0.015 g、0.142 mmol)を添加し、バイアルに酸素ガスバルーンを設置し、混合物を r t で 3 時間攪拌した。逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 4) による精製により、表題化合物(0.0196 g、29% 収率)をピス - T F A 塩として得た。LCMS: m/e 723.6 (M+H)⁺, 2.20 分(方法 5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.00-7.92 (m, J=8.3 Hz, 2H), 7.26-7.17 (m, J=8.3 Hz, 2H), 5.32 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.35-3.10 (m, 8H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.93 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.28-2.12 (m, 2H), 2.12-1.91 (m, 4H), 1.87 (dd, J=13.8, 5.3 Hz, 1H), 1.83-1.76 (m

40

50

, 1H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.63-1.34 (m, 11H), 1.29 (s, 4H), 1.25 (s, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)

【0282】

工程2：メチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(0.0195g、0.021mmol)、水酸化リチウム水和物(0.0103g、0.246mmol)、メタノール(0.3mL)、THF(0.3mL)および水(0.3mL)の混合物を75で80分撹拌しながら加熱した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法3)で精製して、表題化合物(0.0186g、96%収率)をビス-TFA塩として得た。LCMS: m/e 709.6 (M+H)⁺, 2.01分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃:MeOD, MeODロック) ppm 7.96-7.89 (m, J=8.3 Hz, 2H), 7.24-7.16 (m, J=8.3 Hz, 2H), 5.30 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.32-3.14 (m, 6H), 3.14-2.99 (m, 6H), 2.23-2.11 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 4H), 1.81-1.68 (m, 3H), 1.67-1.53 (m, 5H), 1.53-1.36 (m, 6H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (br. s., 3H)

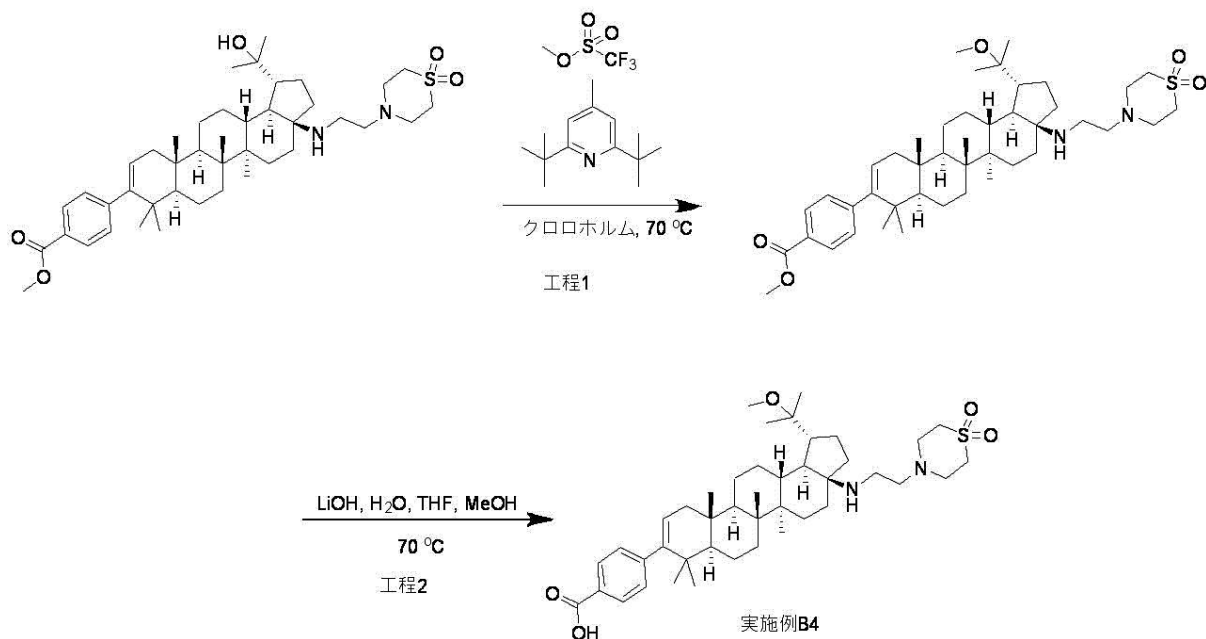
10

【0283】

実施例B4

20

4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(2-メトキシプロパン-2-イル)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造
【化141】



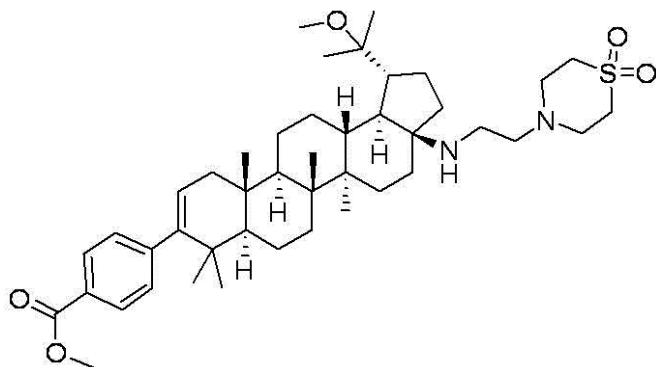
30

40

【0284】

工程1：メチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(2-メトキシプロパン-2-イル)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造

【化 1 4 2】



10

攪拌中のメチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.020 g、0.021 mmol)および 2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジン(0.043 g、0.210 mmol)のクロロホルム(0.5 mL)中の混合物にトリフルオロメタンスルホン酸メチル(0.035 g、0.210 mmol)を添加した。溶液を含むバイアルを密閉し、70 に加熱したで 80 分。粗製の混合物を窒素流で濃縮し、逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 4) で精製して、表題化合物(0.0164 g、81% 収率)をビス - T F A 塩として得た。LCMS: m/e 737.7 (M+H)⁺, 2.34 分(方法 5)。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆)

20

ppm 7.99-7.91 (m, J=8.3 Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, J=8.3 Hz, 2H), 5.34 (dd, J=6.1, 1.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.43-3.27 (m, 4H), 3.27-3.15 (m, 6H), 3.13 (s, 3H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.44 (t, J=8.1 Hz, 1H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 3H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 6H), 1.53-1.44 (m, 3H), 1.41 (d, J=11.2 Hz, 1H), 1.38-1.28 (m, 5H), 1.17-1.14 (m, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)

【0 2 8 5】

工程 2 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (2 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.0162 g、0.017 mmol)、水酸化リチウム水和物(0.0084 g、0.201 mmol)、メタノール(0.35 mL)、T H F (0.35 mL)および水(0.2 mL)の混合物を、70 で 20 分攪拌しながら加熱した。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 5) で精製して、表題化合物(0.0151 g、91% 収率)をビス - T F A 塩として得た。LCMS: m/e 723.7 (M+H)⁺, 2.18 分(方法 5)。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) ppm 8.04-7.90 (m, J=8.3 Hz, 2H), 7.35-7.24 (m, J=8.3 Hz, 2H), 5.35 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.43-3.26 (m, 4H), 3.26-3.21 (m, 3H), 3.18 (d, J=9.0 Hz, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.46 (t, J=7.9 Hz, 1H), 2.29-2.19 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 3H), 1.88-1.70 (m, 6H), 1.67-1.44 (m, 9H), 1.41 (d, J=11.0 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.15 (s, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 3H)

30

40

【0 2 8 6】

実施例 B 5

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a,

50

5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ
- 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸異性体1の製造
【化143】



10

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシド - 4 - チオモルホリニル)エチル)アミノ) - 1 - イソプロペニル - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.100 g、0.142 mmol)の THF (1 mL)溶液を氷浴で冷却し、THF 中 1.0 M のボラン - テトラヒドロフラン 錯体(0.340 mL、0.340 mmol)でゆっくり処理した。混合物を r t で 16 時間、次いで 70 °C で 30 分撹拌した。混合物を再び氷浴で冷却し、それにエタノール(0.180 mL、3.1 mmol)および飽和酢酸ナトリウム水溶液(0.066 mL)を添加し、続いて 30 % 過酸化水素(0.092 mL、0.90 mmol)をゆっくり添加した。得られた混合物を r t で 3 時間撹拌した。混合物を逆相分取 HPLC (分取 HPLC 方法 4)で精製して、白色固体(56.7 mg)を得た。これは、反応の主異性体生成物を含む。副異性体は精製しなかった。この固体の一部(20.0 mg、取得した総量の 35.3 %)を MeOH (0.25 mL)と THF (0.25 mL)の混合物に溶解し、1.0 M LiOH 水溶液(0.252 mL、0.252 mmol)で 70 °C で 45 分処理した。この混合物の逆相分取 HPLC (分取 HPLC 方法 4)による精製、

20

続いて生成物フラクションの 1 M HCl 水溶液での処理と、続く減圧下の濃縮により、異性体 1 表題化合物ビス HCl 塩を白色固体として得た(0.0138 g、33.9 % 全体的収率)。LCMS: m/e 709.7 (M+H)⁺, 1.95 分(方法 5)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃:MeOD, MeOD ロック) ppm 7.96-7.88 (m, J=8.3 Hz, 2H), 7.24-7.17 (m, J=8.1 Hz, 2H), 5.31 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.28 (br. s., 3H), 3.65 (dd, J=10.9, 6.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, J=11.1, 6.2 Hz, 1H), 3.31-3.24 (m, 3H), 3.23-3.13 (m, 2H), 3.13-2.99 (m, 5H), 2.42-2.25 (m, 2H), 2.17 (dd, J=17.2, 6.2 Hz, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.78-1.67 (m, 3H), 1.66-1.38 (m, 11H), 1.33-1.23 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99-0.90 (m, 9H)

30

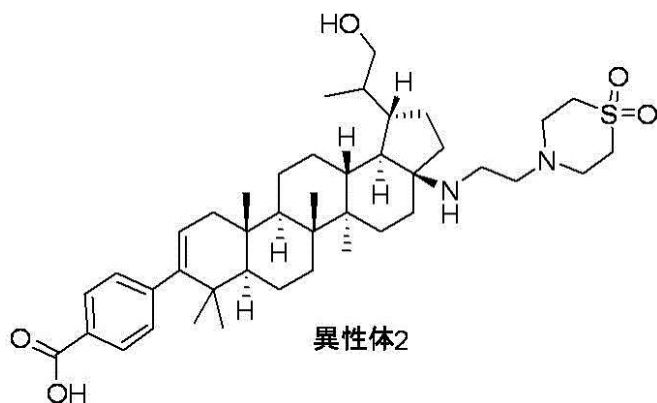
【0287】

実施例 B 6

40

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸異性体 2 の製造

【化 1 4 4】



10

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシド - 4 - チオモルホリニル)エチル)アミノ) - 1 - イソプロペニル - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(1.00 g、1.42 mmol)の THF (10 mL) 溶液を氷浴で冷却し、THF 中 1.0 M のボラン - テトラヒドロフラン錯体(3.40 mL、3.40 mmol)でゆっくり処理した。混合物を r t で 16 時間、次いで 70 °C で 30 分撹拌した。混合物を再び氷浴で冷却し、それにエタノール(0.90 mL、15.4 mmol)および飽和酢酸ナトリウム水溶液(0.33 mL)を添加し、続いて 30 % 過酸化水素(0.46 mL、4.5 mmol)をゆっくり添加した。得られた混合物を r t で 2.5 時間撹拌した。有機物にシリカゲル(11 g)を添加し、混合物を減圧下に濃縮して、自由に流動する粉末を得て、これを 50 °C で 16 時間真空オープンに入れた。自由に流動する粉末を 160 g シリカゲルカラムの上に載せた。溶出勾配 100 % DCM ~ 9 : 1 DCM : MeOH により 2 個のジアステレオマーを分離した。反応物からの主異性体メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 1 はカラムから最初に溶出した(0.458 g、44.6 % 収率)。LCMS: m/e 723.6 (M+H)⁺, 2.14 分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃:MeOD, MeOD ロック) ppm 7.94-7.88 (m, J=8.3 Hz, 2H), 7.25-7.18 (m, J=8.3 Hz, 2H), 5.33-5.26 (m, 1H), 4.25 (br. s., 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (dd, J=10.5, 4.2 Hz, 1H), 3.17-2.95 (m, 9H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.14 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 1H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.71-1.48 (m, 10H), 1.48-1.32 (m, 5H), 1.30-1.18 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (d, J=14.9 Hz, 2H), 1.01 (s, 6H), 0.98 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)

20

30

【0 2 8 8】

反応により形成した 2 個の異性体の副異性体は主異性体に続いてカラムから溶出し、不純物と混合していた。副異性体を含むこれらの不純物フラクションを逆相分取 HPLC (分取 HPLC 方法 6) で再精製して、固体(53.8 mg)を得た。この固体の一部(25 mg、全体の 46.5 %)を MeOH (0.3 mL) と THF (0.3 mL) の混合物に溶解し、1.0 M LiOH 水溶液(0.263 mL、0.263 mmol)で 70 °C で 45 分処理した。この混合物の逆相分取 HPLC (分取 HPLC 方法 7) による精製により、異性体 2 表題化合物を白色固体遊離塩基として得た(0.0115 g、5.2 % 全体的収率)。LCMS: m/e 710.5 (M+H)⁺, 2.18 分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃:MeOD, MeOD ロック) ppm 7.86 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.27 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.18-2.97 (m, 8H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.12 (

40

50

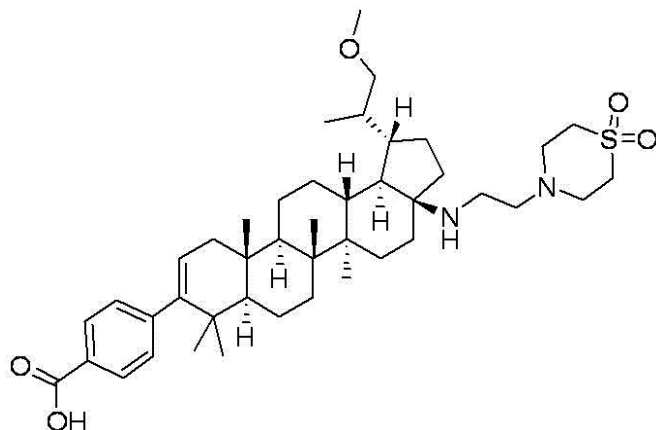
dd, J=16.9, 5.9 Hz, 2H), 1.94 (s, 4H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.79 (dd, J=12.7, 7.1 Hz, 1H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.65-1.36 (m, 11H), 1.35-1.20 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (d, J=13.9 Hz, 1H), 1.02 (s, 6H), 0.94 (s, 6H), 0.81 (d, J=6.8 Hz, 3H)

【0289】

実施例 B 7

4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造
【化145】

10



20

4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシド - 4 - チオモルホリニル)エチル)アミノ) - 1 - イソプロピル - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.100 g、0.142 mmol)のTHF (1 mL)溶液を氷浴で冷却し、THF中1.0 Mのボラン - テトラヒドロフラン錯体(0.340 mL、0.340 mmol)でゆっくり処理した。混合物をrtで16時間、次いで70
30
で30分撹拌した。混合物を再び氷浴で冷却し、これにエタノール(0.180 mL、3.1 mmol)および飽和酢酸ナトリウム水溶液(0.066 mL)を添加し、続いて30%過酸化水素(0.092 mL、0.90 mmol)をゆっくり添加した。得られた混合物をrtで3時間撹拌した。混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法6)で精製して、白色固体(56.7 mg)を得た。これは、反応の主異性体生成物を含む。副異性体を精製しなかった。この固体の一部(30.0 mg、取得した全体の52.9%)をクロロホルム(0.5 mL)に溶解し、2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジン(0.065 g、0.315 mmol)およびトリフルオロメタンスルホン酸メチル(0.052 g、0.315 mmol)で処理した。混合物をrt
40
で16時間、次いで70 で30分撹拌した。この混合物の逆相分取HPLC(分取HPLC方法3)での精製により、表題化合物ビス - TFA塩を無色ガラス状固体として得た(0.0177 g、24.0%全体的収率)。LCMS: m/e 737.7 (M+H)⁺, 2.34分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) ppm 8.03-7.93 (m, J=8.3 Hz, 2H), 7.35-7.26 (m, J=8.1 Hz, 2H), 5.40-5.30 (m, 1H), 3.50 (dd, J=9.5, 6.8 Hz, 1H), 3.36-3.06 (m, 17H), 2.45-2.28 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.96-1.69 (m, 6H), 1.69-1.39 (m, 12H), 1.39-1.34 (m, 1H), 1.33 (s, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3H)

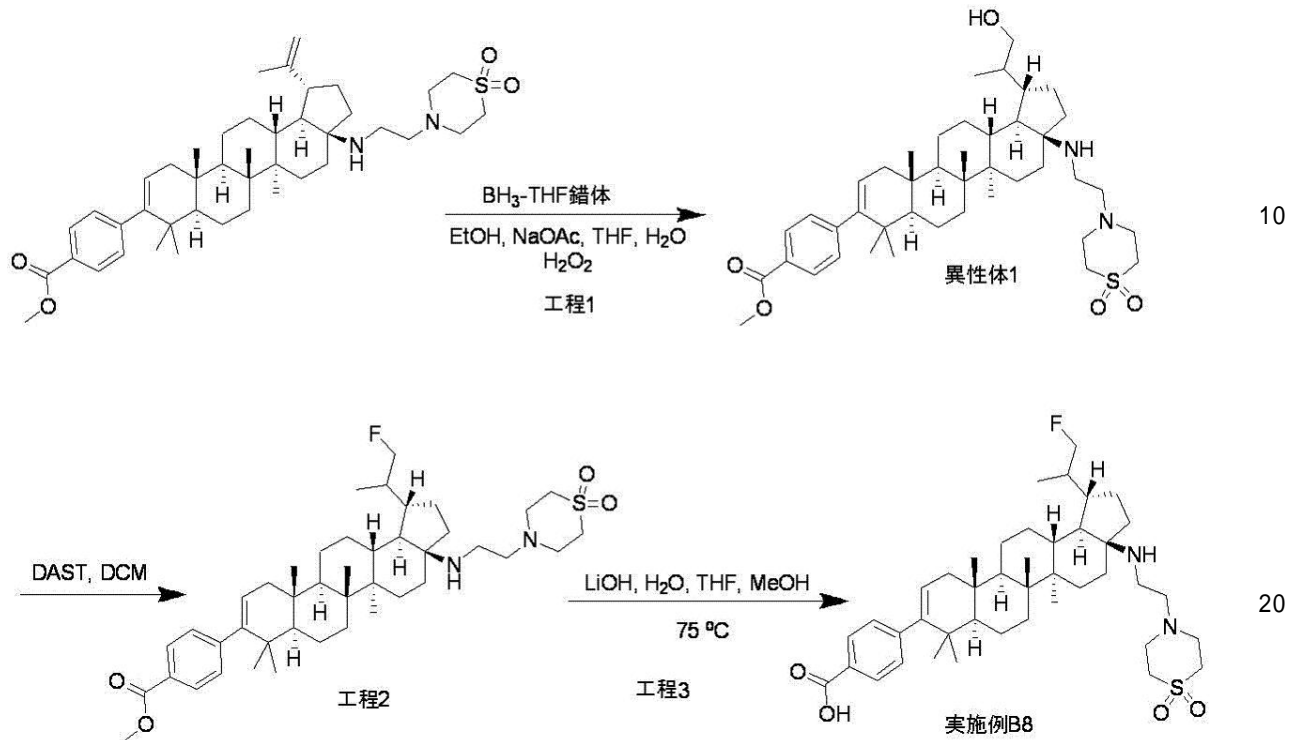
【0290】

実施例 B 8

4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - フルオロプロ

50

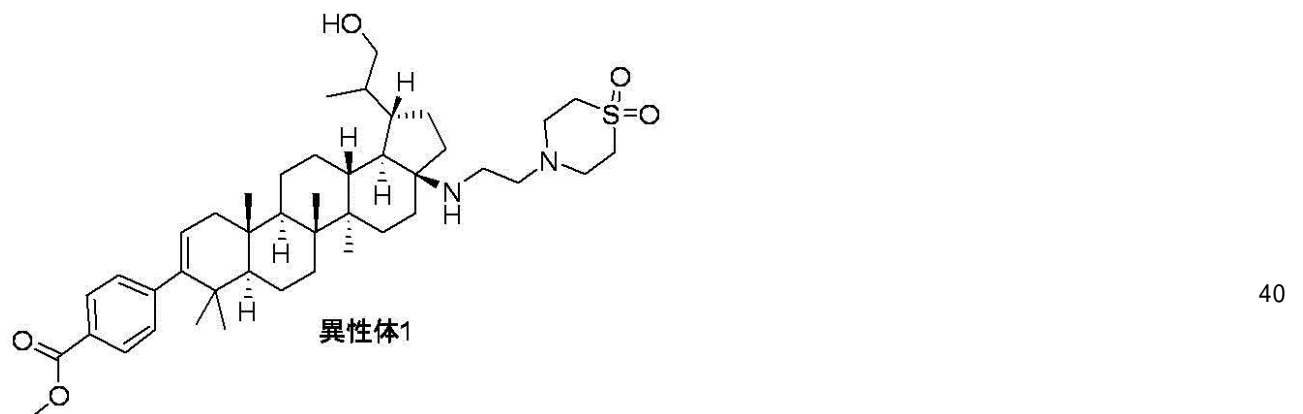
パン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造
【化 1 4 6】



【 0 2 9 1 】

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 1 の製造

【化 1 4 7】



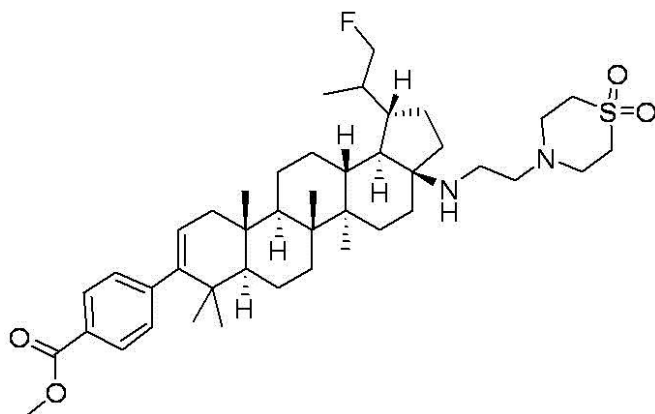
4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシド - 4 - チオモルホリニル)エチル)アミノ) - 1 - イソプロピル - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(1.00 g、1.42 mmol)の THF (10 mL)溶液を氷浴で冷却し、THF 中 1.0 M のボラン - テトラヒドロフラン錯体(3.40 mL、3.40 mmol)でゆっくり処理した。混合物を r t で 16 時間、次いで 70 °C で 30 分

攪拌した。混合物を再び氷浴で冷却し、それにエタノール(0.90 mL、15.4 mmol)および飽和酢酸ナトリウム水溶液(0.33 mL)を添加し、続いて30%過酸化水素(0.46 mL、4.5 mmol)をゆっくり添加した。得られた混合物をrtで2.5時間攪拌した。有機物にシリカゲル(11 g)を添加し、混合物を減圧下に濃縮して、自由に流動する粉末を得て、これを50で16時間真空オーブンに入れた。自由に流動する粉末を160 gシリカゲルカラムの上に載せた。溶出勾配100%DCM~9:1 DCM:MeOHにより2個のジアステレオマーを分離した。反応物からの主異性体メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート異性体1はカラムから最初に溶出した(0.458 g、44.6%収率)。LCMS: m/e 723.6 (M+H)⁺, 2.14分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃:MeOD, MeODロック) ppm 7.94-7.88 (m, J=8.3 Hz, 2H), 7.25-7.18 (m, J=8.3 Hz, 2H), 5.33-5.26 (m, 1H), 4.25 (br. s., 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (dd, J=10.5, 4.2 Hz, 1H), 3.17-2.95 (m, 9H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.14 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 1H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.71-1.48 (m, 10H), 1.48-1.32 (m, 5H), 1.30-1.18 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (d, J=14.9 Hz, 2H), 1.01 (s, 6H), 0.98 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)

【0292】

工程2:メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(1-フルオロプロパン-2-イル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造

【化148】



メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート異性体1(0.025 g、0.035 mmol)のDCM(1 mL)溶液を-78に冷却し、DAST(0.0078 g、0.048 mmol)で処理した。混合物をrtに温め、21時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、逆相分取HPLC(分取HPLC方法8)で精製して、表題化合物(0.0097 g、29%収率)をビス-TFA塩として得た。LCMS: m/e 725.6 (M+H)⁺, 2.35分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.05-7.87 (m, J=8.1 Hz, 2H), 7.26-7.12 (m, J=8.1 Hz, 2H), 5.32 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.58-4.28 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.39-3.11 (m, 8H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.91 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.38-2.22 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 2H), 1.95 (d, J=10.5 Hz, 4H), 1.84-1.61 (m, 5H), 1.55 (s, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.5

1-1.31 (m, 6H), 1.31-1.15 (m, 5H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (br. s., 3H), 0.95 (br. s., 3H), 0.91 (d, J=6.6 Hz, 3H)

【 0 2 9 3 】

工程 3 : メチル 4 - ((1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0 . 0 0 9 5 g 、 0 . 0 1 0 mmol)、 1 . 0 M 水酸化リチウム-水和物水溶液(0 . 1 0 0 mL、 0 . 1 0 0 mmol)、メタノール(0 . 3 mL)および T H F (0 . 3 mL)の混合物を、 7 0 で 4 5 分撹拌しながら加熱した。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 2)で精製して、表題化合物(0 . 0 1 5 2 g、 > 1 0 0 % 収率)をビス - T F A 塩として得た。LCMS: m/e 711.4 (M+H)⁺, 2.19分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃:MeOD, MeOD ロック) ppm 7.96-7.88 (m, J=8.3 Hz, 2H), 7.25-7.17 (m, J=8.1 Hz, 2H), 5.31 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 3.30-3.00 (m, 13H), 2.33-2.21 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 3H), 1.76 (br. s., 1H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 4H), 1.52 (dd, J=14.1, 3.1 Hz, 3H), 1.47 (br. s., 3H), 1.45-1.37 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.8 Hz, 3H)

【 0 2 9 4 】

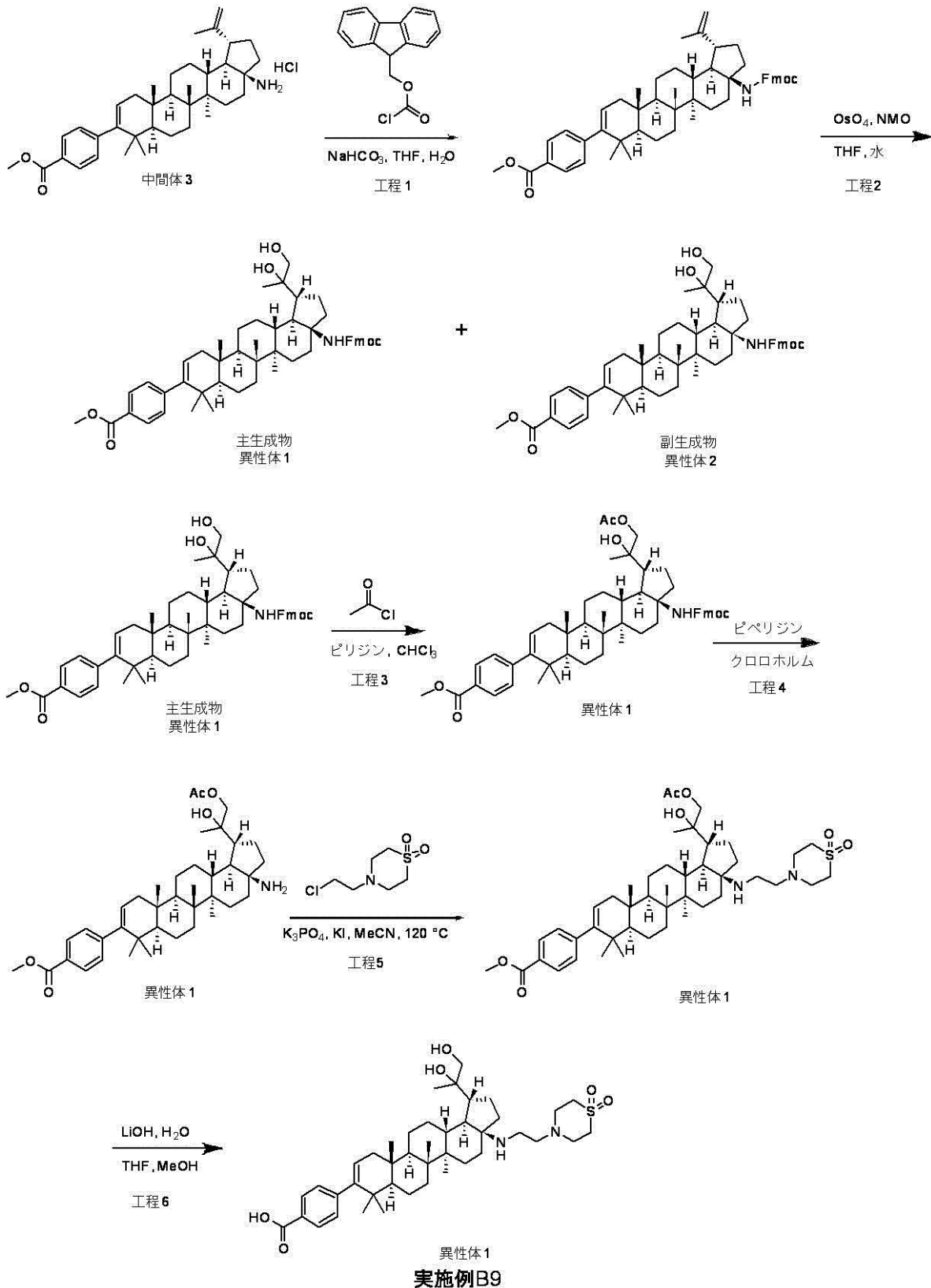
実施例 B 9

4 - ((1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 1 - (1 , 2 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸、異性体 1 の製造

10

20

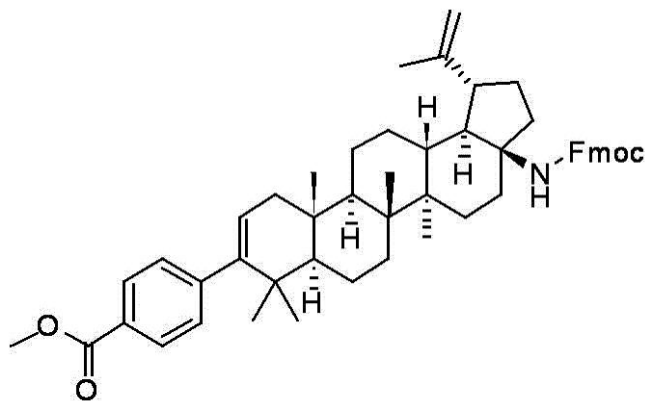
【化 1 4 9】



【 0 2 9 5】

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - (((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) ベンゾエートの製造

【化 1 5 0】



10

中間体 3 (4.00 g、6.89 mmol) を含むフラスコに重炭酸ナトリウム (2.90 g、34.5 mmol) を添加した。混合物を THF (80 mL) および水 (25 mL) で希釈し、9-フルオレニルメトキシカルボニル-クロライド (2.140 g、8.27 mmol) を添加し、混合物を rt で攪拌した。2 時間攪拌後、TLC は反応の完了を示した。混合物を EtOAc (350 mL) で希釈し、水 (3 × 100 mL) で洗浄した。有機物を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣 (約 5.5 g 灰白色ガラス状固体) をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出勾配 10 カラム体積で 96 : 4 ヘキサン : EtOAc ~ 65 : 35 ヘキサン : EtOAc) で精製して、生成物を白色固体として得た。総取得量 = 4.25 g (80% 収率)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.96 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.64 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.44 (td, J=7.2, 4.0 Hz, 2H), 7.35 (tdd, J=7.5, 2.9, 1.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.32 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.63-4.54 (m, 2H), 4.36-4.22 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.61-2.34 (m, 3H), 2.13 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 1H), 2.04-1.85 (m, 1H), 1.81-1.60 (m, 7H), 1.61-1.40 (m, 8H), 1.39-1.20 (m, 6H), 1.18-1.06 (m, 4H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (br. s., 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)

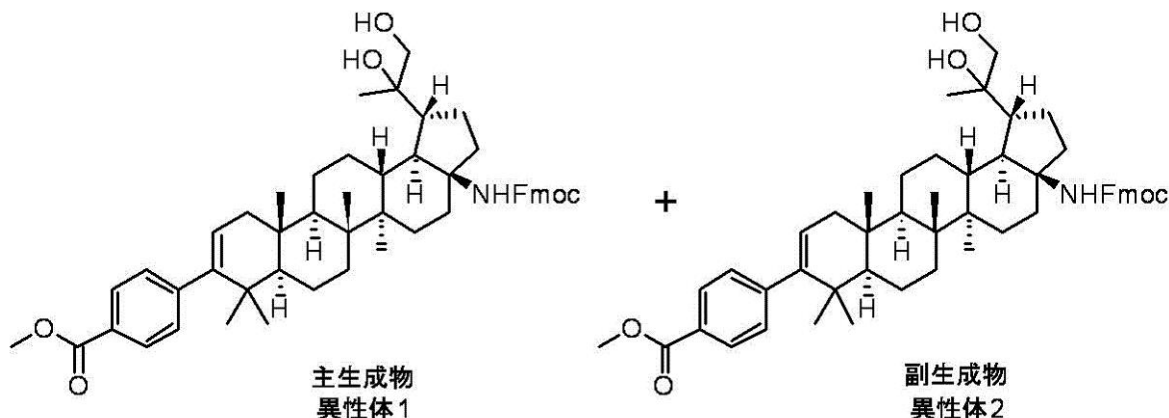
20

【0 2 9 6】

工程 2 : メチル 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - (((9H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 1 - (1, 2 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 1 およびメチル 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - (((9H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 1 - (1, 2 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 2 の製造

30

【化 1 5 1】



10

P T F E スクリューキャップと攪拌棒を備えた 2 0 mL シンチレーションバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - (((9 H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (プロポ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート (2.5 0 g、3.2 6 mmol) と N M O (0.7 6 5 g、6.5 3 mmol) を T H F (6 0 mL) および水 (1 0 mL) 中で混合した。固形四酸化オスミウム (0.4 1 5 g、1.6 3 2 mmol) を導入した。混合物に窒素を通気し、密閉し、r t で 7 日間攪拌した。黄色混合物を酢酸エチル (7 0 0 mL) および水 (3 0 0 mL) で希釈し、振盪し、層を分離した。有機物を再び水 (2 × 2 5 0 mL) および塩水 (5 0 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、褐色固体を得た。粗製の固体をシリカクロマトグラフィー (溶出勾配 1 0 0 % ヘキサン ~ 4 0 % E t O A c のヘキサン溶液、4 カラム体積 4 0 % E t O A c のヘキサン溶液維持、次いで 5 0 % E t O A c のヘキサン溶液まで勾配) で精製した。2 個の生成物を得た。副生成物 (異性体 2) はカラムから溶出した 2 個の異性体の最初であった。異性体 2 は灰色固体として得た (0.1 8 3 g、7.0 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.96 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.64 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.33 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.67 (br. s., 1H), 4.55 (dd, J=10.3, 6.8 Hz, 1H), 4.37-4.28 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.58-3.41 (m, 2H), 2.60 (d, J=13.7 Hz, 1H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 3H), 1.88-1.68 (m, 4H), 1.69-1.31 (m, 12H), 1.26-1.16 (m, 2H), 1.11 (br. s., 6H), 1.04 (s, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)

20

30

【0 2 9 7】

主生成物 (異性体 1) はシリカカラムから溶出した 2 個の異性体の 2 番目であった。異性体 1 は灰色固体として得た (1.1 6 5 g、4 4.6 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.00-7.93 (m, 2H), 7.80 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.64 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.39-5.29 (m, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.55 (dd, J=10.5, 6.8 Hz, 1H), 4.43-4.29 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.66 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.46 (d, J=9.3 Hz, 1H), 2.59 (d, J=10.5 Hz, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.16 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 1H), 2.03-1.77 (m, 6H), 1.76-1.31 (m, 13H), 1.24 (s, 3H), 1.10 (br. s., 4H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (br. s., 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)

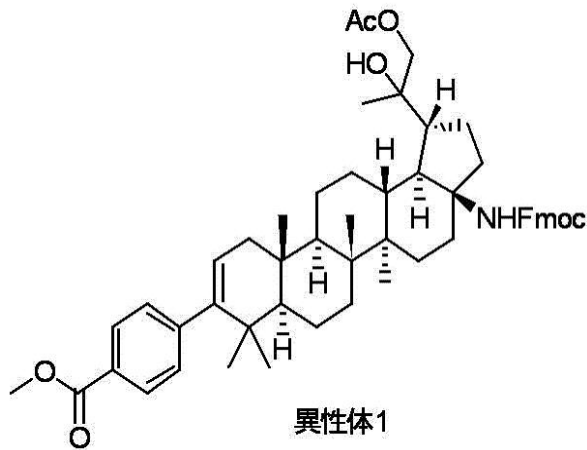
40

【0 2 9 8】

工程 3 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (((9 H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 1 - (1 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペ

50

ンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) ベンゾエート異性体 1 の製造
【化 1 5 2】



10

P T F E スクリューキャップを備えた 2 0 mL シンチレーションバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (((9 H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 1 - (1, 2 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) ベンゾエート異性体 1 (0.30 g、0.375 mmol) をクロロホルム (5 mL) に溶解した。混合物にピリジン (0.243 mL、3.00 mmol)、続いて塩化アセチル (0.133 mL、1.875 mmol) を添加した。発熱が見られた。T L C は 5 分以内の反応の完了を確認した。粗製の混合物をを最少量の C H C l₃ に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー (溶出勾配 6 カラム体積にわたり 1 0 0 % ヘキサン ~ 5 0 % E t O A c のヘキサン溶液、6 カラム体積 5 0 % E t O A c のヘキサン溶液に維持) で精製した。主生成物をこうして白色固体として得た。総取得量 = 0.260 g (82 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.96 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.64 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.33 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 4.57 (dd, J=10.3, 6.8 Hz, 1H), 4.35 (br. s., 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.58 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 4H), 1.98 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.93-1.82 (m, 3H), 1.82-1.32 (m, 14H), 1.26 (d, J=5.4 Hz, 4H), 1.09 (br. s., 4H), 1.03 (d, J=4.2 Hz, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)

20

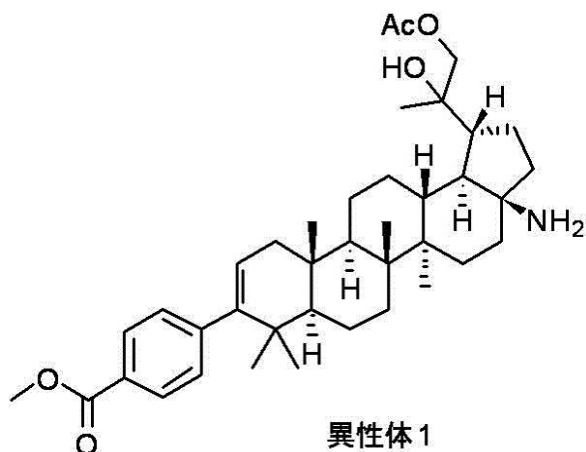
30

【0 2 9 9】

工程 4 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - アミノ - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) ベンゾエート異性体 1 の製造

40

【化 1 5 3】

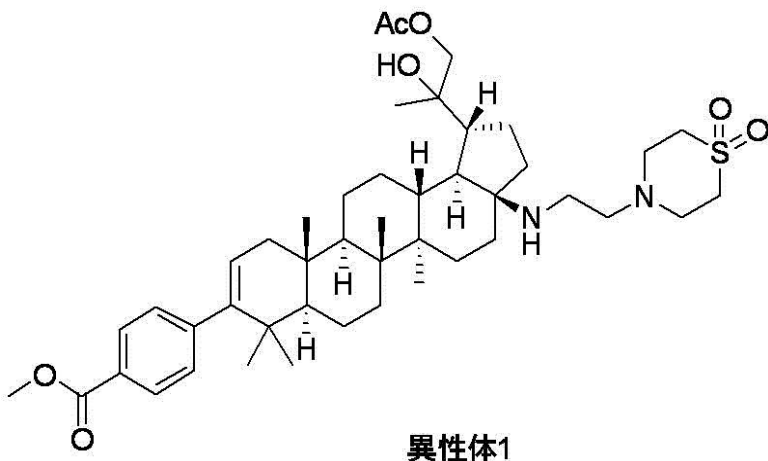


メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (((9 H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 1 - (1 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 1 (0.260 g、0.309 mmol)をクロロホルム(5 mL)に溶解し、ピペリジン(0.5 mL、5.05 mmol)を添加した。混合物を r t で 18 時間攪拌した。反応物を減圧下に濃縮し、粗製の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出勾配 6 カラム体積にわたり 100% DCM ~ 9:1 DCM: MeOH、6 カラム体積 9:1 DCM: MeOH に維持)で精製した。同様に生成物フラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、0.1809 g (95% 収率)の帯黄色泡状固体を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.95 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.32 (dd, J=6.2, 1.8 Hz, 1H), 4.14-4.01 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.99-1.76 (m, 4H), 1.76-1.44 (m, 11H), 1.43-1.17 (m, 11H), 1.15 (s, 3H), 1.02 (s, 6H), 0.96 (s, 6H)

【 0 3 0 0 】

工程 5 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 1 の製造

【化 1 5 4】



メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - アミノ - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1,

1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]
 クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 1 (0.180 g、0.290 mmol)を含む 75 mL
 中圧容器中、4 - (2 - クロロエチル)チオモルホリン 1, 1 - ジオキシド(0.150 g、
 0.759 mmol)、リン酸カリウム塩(0.229 g、1.079 mmol)および K I (0.110
 g、0.663 mmol)を添加した。混合物をアセトニトリル(12 mL)で希釈した。容器に N₂
 を通気し、密閉し、油浴中、110 で 16 時間加熱した。混合物を E t O A c (10
 0 mL)および水(50 mL)で希釈し、振盪し、層を分離した。有機層を M g S O₄ で乾燥し
 、濾過し、減圧下に濃縮して、残渣を得た。粗製の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー
 (溶出勾配 6 カラム体積にわたり 100 % D C M ~ 9 : 1 D C M : M e O H、6 カラム
 体積 9 : 1 D C M : M e O H に維持)で精製して、黄色油状物(0.297 g)を得て、これ
 をさらに精製することなく直接次工程で使用した。LCMS: m/z=781.7 (M+H)⁺, 2.21分(
 方法5)

10

【0301】

工程 6 : 20 mL シンチレーションバイアル中、粗製のメチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R,
 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アセトキシ - 2 - ヒ
 ドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)
 アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7,
 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シ
 クロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 1 (0.227 g、0.290 mmol)
)および水酸化リチウム一水和物(0.085 g、2.030 mmol)とテトラヒドロフラン(4
 mL)、M e O H (3 mL)および水(2 mL)を混合した。バイアルを P T F E スクリューキャッ
 プで密閉し、混合物を攪拌しながら 75 で 2 時間加熱した。さらに水酸化リチウム一水
 和物(36 mg、0.857 mmol)を添加し、混合物をさらに 45 分 75 に再加熱した。混
 合物を逆相分取 H P L C で精製して、4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a
 S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1, 2 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3
 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1
 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1
 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イ
 ル)安息香酸、異性体 1 (0.173 g、61.2 % 収率)を白色粉末 T F A 塩として得た。L
 CMS: m/z=725.6 (M+H)⁺, 1.94分(方法5). ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタ
 ノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J
 =8.3 Hz, 2H), 5.31 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.31
 -3.14 (m, 6H), 3.08 (br. s., 6H), 2.26 (d, J=8.8 Hz, 2H), 2.18 (dd, J=17.1, 6.4
 Hz, 1H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.91-1.67 (m, 6H), 1.66-1.36 (m, 11H), 1.28 (d, J=10
 .5 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.21-1.16 (m, 6H), 1.14 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (b
 r. s., 3H), 0.95 (br. s., 3H)

20

30

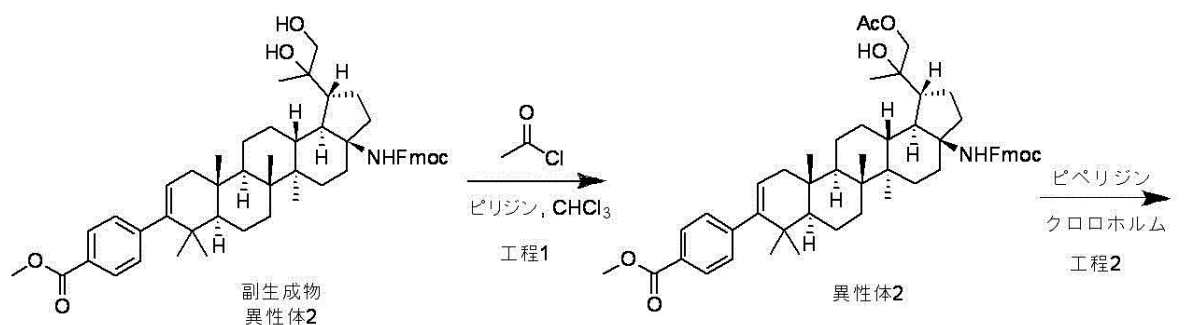
【0302】

実施例 B 10

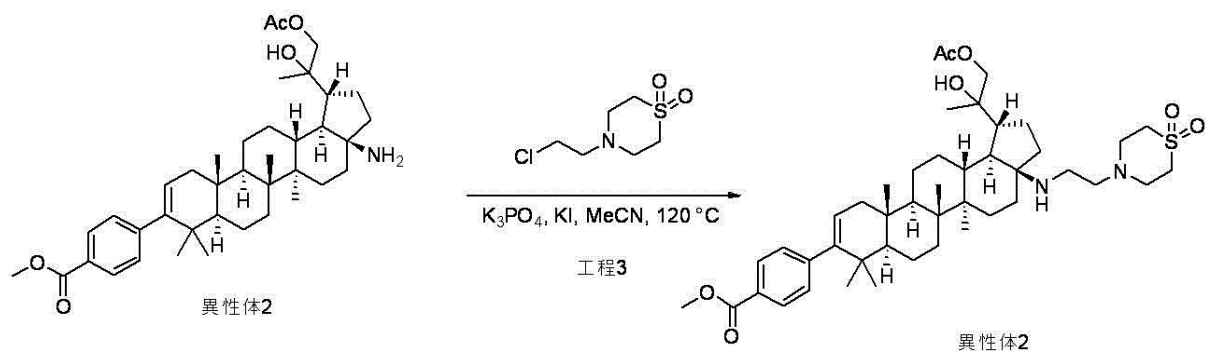
4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1
 - (1, 2 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモ
 ルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5,
 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒ
 ドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸、異性体 2 の製造

40

【化 1 5 5】



10



20



30

実施例B10

【0303】

工程1：メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-1-(1-アセトキシ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5a,5b,8,8,11a-ペントメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート異性体2の製造

【化 1 5 6】



10

20 mLシンチレーションバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - 3 a - (((9 H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 1 - (1, 2 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 2 (0.169、0.211 mmol)をクロロホルム(5 mL)に溶解した。混合物にピリジン(0.137 mL、1.690 mmol)を添加した。混合物を氷浴で冷却し、塩化アセチル(0.075 mL、1.056 mmol)をゆっくり添加した。PTFEスクリーキャップをバイアルに付け、混合物をrtで10分攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。粗製の混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出勾配10カラム体積にわたり100%ヘキサン~40%EtOAcのヘキサン溶液、10カラム体積40%EtOAcのヘキサン溶液に維持)で精製して、帯黄色固体を得た(0.1386 g、78%収率)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.96 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.64 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.33 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.66-4.56 (m, 2H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.58 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 4H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.86-1.64 (m, 5H), 1.63-1.17 (m, 14H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (br. s., 3H), 1.04 (s, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)

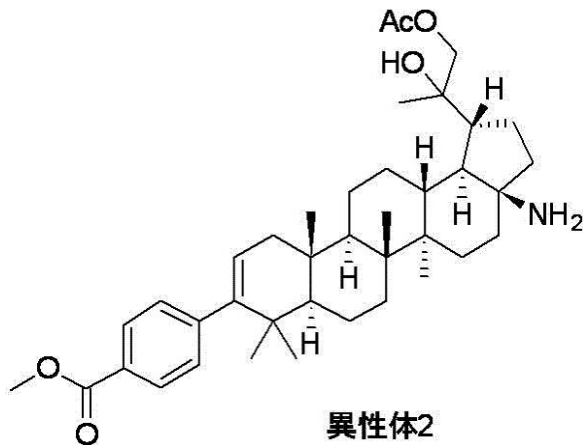
20

30

【0304】

工程 2 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - 1 - (1 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - アミノ - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 2 の製造

【化 1 5 7】



10

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (((9 H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 1 - (1 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 2 (0.135 g、0.160 mmol)をクロロホルム(5 mL)に溶解し、ピペリジン(0.5 mL、5.05 mmol)を添加した。混合物を r t で 18 時間撹拌した。混合物を窒素流で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(溶出勾配 8 カラム体積にわたり 100% DCM ~ 9:1 DCM:MeOH、6 カラム体積 9:1 DCM:MeOH に維持)で精製して、帯黄色固体を得た(0.0848 g、85% 収率)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)

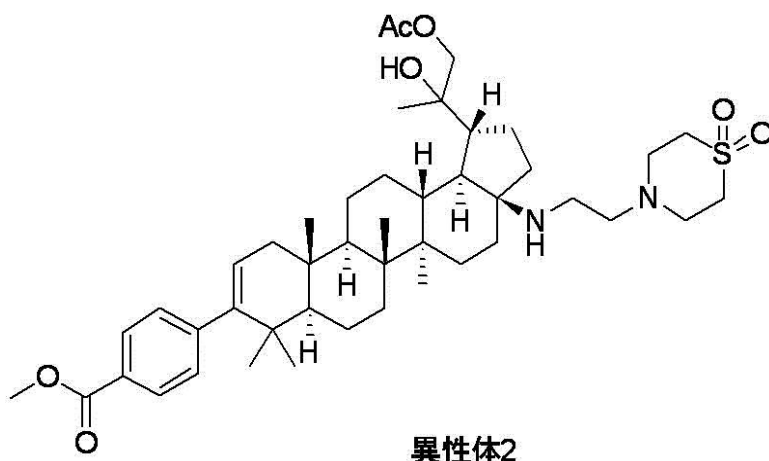
20

【0 3 0 5】

工程 3: メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 2 の製造

30

【化 1 5 8】



40

15 mL 中圧容器中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) -

50

3 a - アミノ - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 2 (0.082 g、0.132 mmol)、4 - (2 - クロロエチル)チオモルホリン 1, 1 - ジオキシド (0.065 g、0.331 mmol)、リン酸カリウム塩 (0.098 g、0.463 mmol) および K I (0.055 g、0.331 mmol) を混合した。混合物をアセトニトリル (6 mL) で希釈した。容器に N₂ を通気し、密閉し、油浴中、110 で一夜加熱した。混合物をクロロホルム (50 mL) で希釈し、濾過して固体を除いた。粗製の混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出勾配 6 カラム体積にわたり 100 % DCM ~ 9 : 1 DCM : MeOH、6 カラム体積 9 : 1 DCM : MeOH に維持) で精製して、非常にわずかに黄色の油状物を得た (0.099 g、96 % 収率)。LCMS: m/z=781.6 (M+H)⁺, 2.16 分 (方法 5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.95 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.32 (dd, J=6.0, 1.6 Hz, 1H), 4.13-3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.16-2.97 (m, 12H), 2.77-2.61 (m, 2H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.25-2.07 (m, 5H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.79-1.63 (m, 4H), 1.62-1.36 (m, 9H), 1.35-1.20 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 4H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (br. s., 3H)

【 0 3 0 6 】

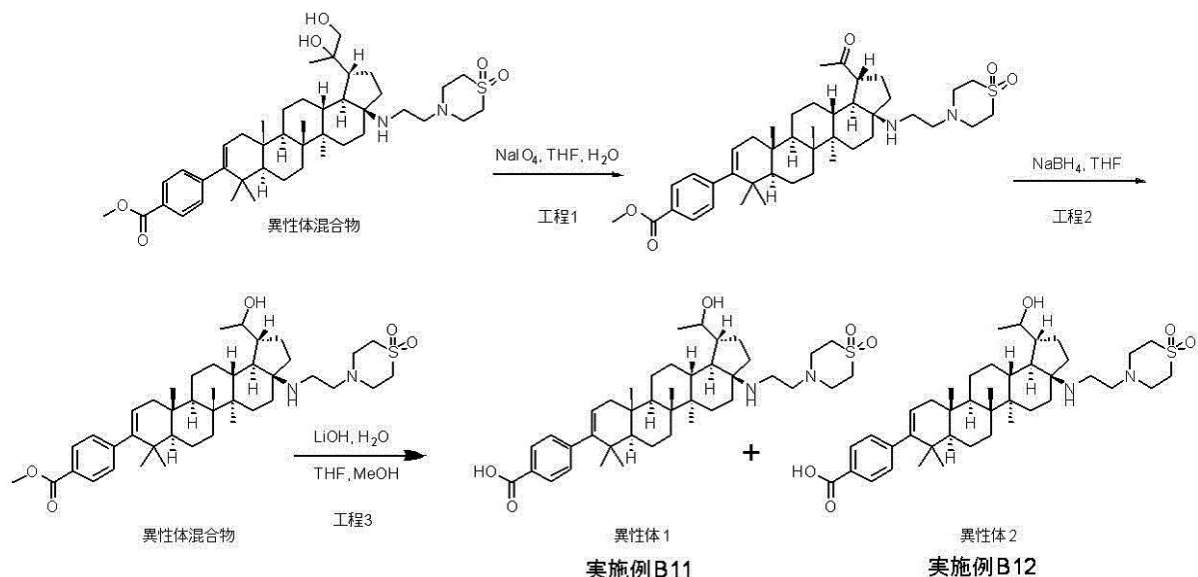
工程 4 : 1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 2 (0.025 g、0.032 mmol) および水酸化リチウム-水和物 (0.016 g、0.384 mmol) とテトラヒドロフラン (0.4 mL)、MeOH (0.4 mL) および水 (0.4 mL) を混合した。バイアルを PTFE スクリューキャップで密閉し、混合物を撹拌しながら 75 で 2 時間加熱した。粗製の混合物を逆相分取 HPLC (分取 HPLC 方法 2) で精製して、4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1, 2 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸、異性体 2 (0.026 g、84 % 収率) を白色ガラス状固体 TFA 塩として得た。LCMS: m/z=725.6 (M+H)⁺, 1.95 分 (方法 5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d およびメタノール-d₄ の 1:1 混合物, メタノール-d₄ ロック) 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.31 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.53 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.32-3.23 (m, 5H), 3.23-3.14 (m, 2H), 3.13-3.00 (m, 6H), 2.40 (t, J=8.6 Hz, 1H), 2.23-2.03 (m, 3H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 3H), 1.73 (d, J=16.9 Hz, 1H), 1.69-1.36 (m, 12H), 1.32-1.24 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.09-1.05 (m, 3H), 1.05-1.01 (m, 3H), 0.98-0.96 (m, 3H), 0.95 (br. s., 3H)

【 0 3 0 7 】

実施例 B 1 1 および B 1 2

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸異性体 1 および 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1

a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリ
セン - 9 - イル)安息香酸異性体2の製造
【化159】



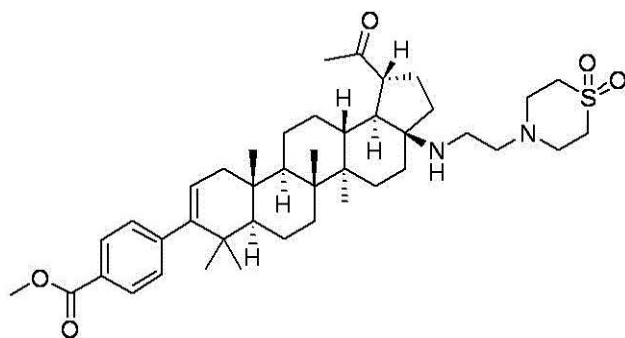
10

【0308】

工程1: メチル4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 1 - アセチル - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

20

【化160】



30

メチル4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 1 - (1, 2 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの両異性体(0.280 g、0.379 mmol)および過ヨウ素酸ナトリウム(0.324 g、1.515 mmol)の混合物をTHF(10 mL)と水(2 mL)の混合物に溶解した。混合物を1時間攪拌し、THF(75 mL)および塩水(30 mL)で希釈し、得られた混合物を振盪し、層を分離した。水層をTHF(2 × 50 mL)およびクロロホルム(2 × 50 mL)で抽出した。有機物を合わせ、得られた濁った液体を約30 mLまで濃縮した。メタノールを有機物が完全に溶解するまで添加し、シリカゲル(3 g)を添加し、混合物を自由に流動する粉末まで濃縮し、これを真空オーブンに一夜入れた。粉末をDCMで予め平衡化した25 gシリカゲルカートリッジの上に載せた。溶出(勾配100%DCM ~ 40%のDCM: MeOHの9:1混合物)により、生成物(0.2462 g、92%収率)をわずかに灰白色のガラス状固体として得た。LCMS: m/z=707.6 (M+H)⁺, 2.25分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.91 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8

40

50

.3 Hz, 2H), 5.29 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.33 (s, 5H), 3.07-2.97 (m, 2H), 2.92 (td, J=11.0, 5.1 Hz, 1H), 2.76-2.66 (m, 2H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17-2.01 (m, 3H), 1.94 (d, J=13.9 Hz, 1H), 1.87 (dd, J=12.7, 7.8 Hz, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.62-1.41 (m, 8H), 1.39-1.18 (m, 5H), 1.15 (d, J=2.0 Hz, 1H), 1.12 (s, 4H), 1.08 (d, J=4.9 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)

【0309】

工程2：メチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(1-ヒドロキシエチル)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造

【化161】



P T F E スクリューキャップを備えた1ドラムバイアル中、メチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-1-アセチル-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(0.020g、0.028mmol)と水素化ホウ素ナトリウム(0.00535g、0.141mmol)を無水エタノール(1mL)中で混合した。混合物をrtで30分攪拌したが、混合物は完全には溶解しなかった。T H F (1mL)を添加し、完全溶液をrtで16時間攪拌した。粗製の混合物を一部逆相分取H P L C (分取H P L C 方法4)で精製して、0.026gのT F A 塩物質を異性体混合物として得て、これをさらに操作することなく次工程で使用した。LCMS: m/z=709.5 (M+H)⁺, 2.14分(方法5)

【0310】

工程3：P T F E スクリューキャップを備えた1ドラムバイアルで、メチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(0.026g、0.014mmol)のT F A 塩を含む工程2からの物質と1.0M 水酸化リチウム一水和物水溶液(0.280mL、0.28mmol)およびテトラヒドロフラン(0.3mL)およびM e O H (0.3mL)を混合した。バイアルをP T F E スクリューキャップで蓋し、混合物を攪拌しながら、70℃で45分加熱した。粗製の混合物を逆相分取H P L C (分取H P L C 方法2)で精製した。2個の別々の生成物を得た。最初に溶出した物質は主生成物であり、4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(1-ヒドロキシエチル)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸異性体1(0.0169g、61.5%収率白色粉末T F A 塩)とした。副生成物は4

- ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸異性体 2 (0.0051 g、18.6%収率白色粉末 TFA 塩)とした。

【0311】

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸異性体 1 の分析データ: LCMS: m/z=695.4 (M+H)⁺, 1.95分(方法5). ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.93 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.31 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.27 (d, J=1.2 Hz, 2H), 3.22-2.97 (m, 8H), 2.24-1.84 (m, 9H), 1.82-1.69 (m, 3H), 1.68-1.32 (m, 12H), 1.32-1.24 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00-0.96 (m, 3H), 0.95 (br. s., 3H)

10

【0312】

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸異性体 2 の分析データ: LCMS: m/z=695.4 (M+H)⁺, 2.01分(方法5). ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.34-5.27 (m, 1H), 4.07 (dd, J=6.2, 4.5 Hz, 1H), 3.31-2.99 (m, 11H), 2.60-2.48 (m, 1H), 2.17 (dd, J=16.8, 6.2 Hz, 1H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.67-1.38 (m, 11H), 1.32-1.24 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.07-1.06 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (br. s., 3H), 0.95 (br. s., 3H)

20

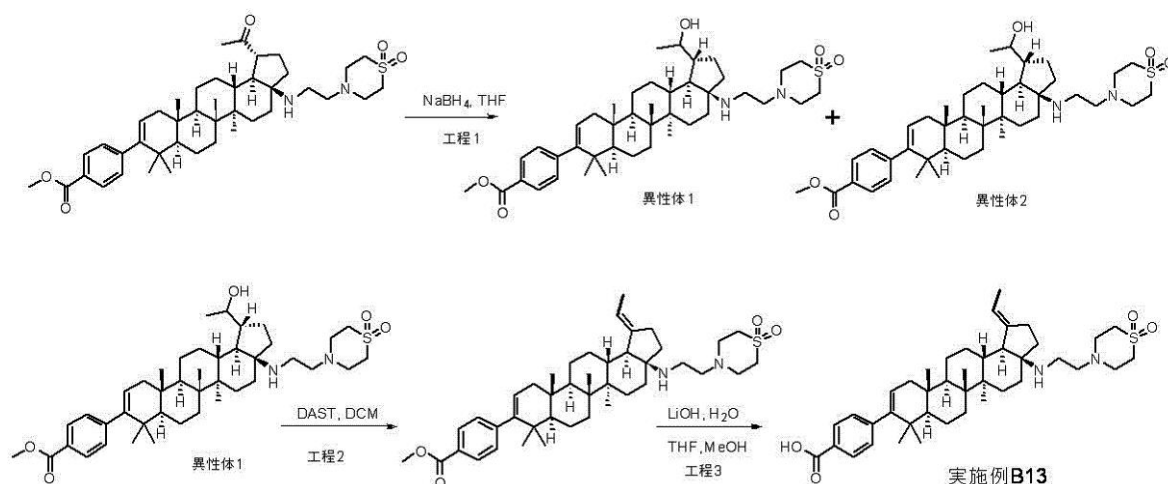
30

【0313】

実施例 B 1 3

4 - ((3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - エチリデン - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

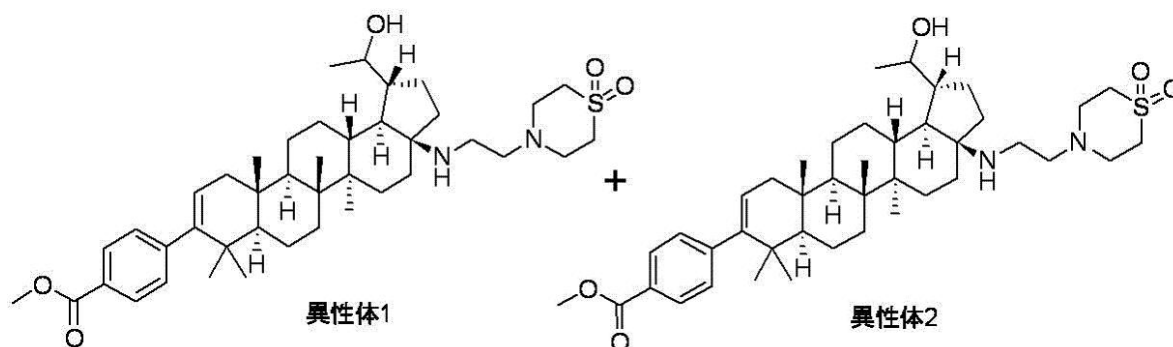
【化 1 6 2】



【0 3 1 4】

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 1 およびメチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 2 の製造

【化 1 6 3】



ラバーセプタムを備えた 7 mL シンチレーションバイアル中、窒素雰囲気下、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - アセチル - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート (0.100 g, 0.141 mmol) と水素化ホウ素ナトリウム (0.021 g, 0.566 mmol) をエタノール (2 mL) と乾燥 THF (2 mL) の混合物中で混合した。混合物を rt で 2 時間攪拌した。混合物に泡立ちが止むまで飽和塩化アンモニウムを滴下した。混合物を少量の THF で希釈し、濾過した。粗製の混合物を逆相分取 HPLC (分取 HPLC 方法 10) で精製した。最初に溶出した物質は主生成物であり、この主生成物を異性体 1 とし、白色粉末 (0.0547 g, 41.3 % 収率) TFA 塩として得た。二番目に溶出した物質は副生成物であり、この副生成物を異性体 2 とし、白色粉末 (0.0219 g, 16.5 % 収率) TFA 塩として得た。三番目に溶出した物質は、未反応出発物質の一部 (0.0328 g, 24.8 %) であった。

異性体 1 を DCM とメタノールの 1 : 1 混合物に溶解し、1 g の Waters Oasis MCX カチ

オン交換カートリッジに載せた。カートリッジを1:1 DCM:MeOH(20mL)、次いでMeOH(10mL)で濯いだ。異性体1物質は、2.0Mアンモニアのメタノール溶液(20mL)によりカートリッジから溶出した。、こうして、遊離塩基物質としての異性体1を、わずかに灰白色の固体として、定量的収率で取得した。

【0315】

メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(1-ヒドロキシエチル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート異性体1の分析データ:LCMS: m/z =709.4 (M+H)⁺, 2.18分(方法5). ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.91 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.30 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.95-3.83 (m, 4H), 3.20-2.98 (m, 8H), 2.88-2.46 (m, 4H), 2.15 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 1H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.83-1.63 (m, 5H), 1.63-1.41 (m, 9H), 1.41-1.22 (m, 4H), 1.20-1.10 (m, 7H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)

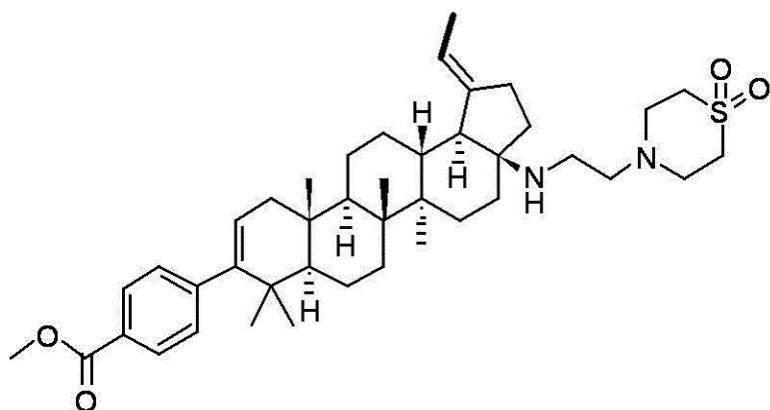
10

【0316】

工程2:メチル4-((3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-エチリデン-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造

20

【化164】



30

ゴム栓付1ドラムバイアルに、メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート異性体1(0.025g、0.035mmol)のDCM(1mL)を入れた。混合物をドライアイス/アセトン浴で-78に冷却し、攪拌中の混合物にDAST(6.99μl、0.053mmol)を添加した。冷浴を除き、混合物をrtで2時間攪拌した。混合物を窒素流下で濃縮して残渣を得て、これを最少THF:MeOH混合物(約4対1)に再溶解し、逆相分取HPLC(分取HPLC方法11)で精製した。生成物をこうして白色固体(0.0139g、43%収率)TFA塩として得た。LCMS: m/z=691.3 (M+H)⁺, 2.31分(方法5). ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.96 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.72-5.58 (m, 1H), 5.36-5.29 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.42-3.29 (m, 1H), 3.25-2.95 (m, 10H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.60-2.47 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.23-1.97 (m, 6H), 1.80 (br. s., 1H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.69-1.37 (m, 12H), 1.31-1.24 (m, 2H), 1.23-1.18 (m, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)

40

50

【0317】

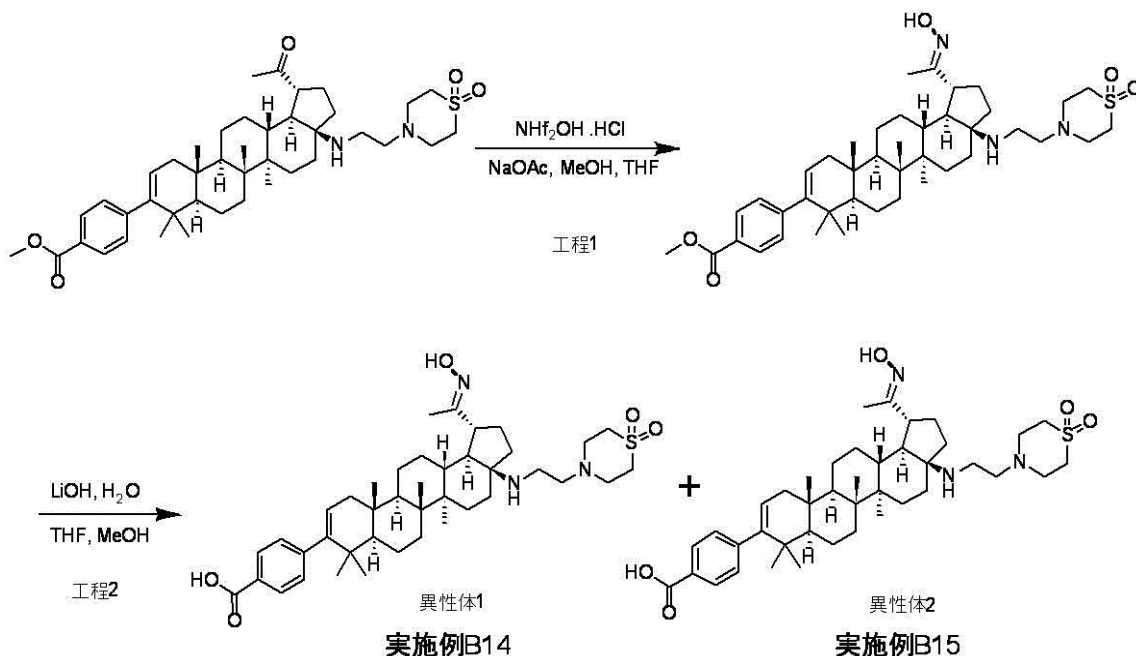
工程3：1ドラムバイアル中、メチル4-((3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-エチリデン-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートTFA塩(0.0139g、0.015mmol)と1.0M 水酸化リチウム-水和物水溶液(0.151mL、0.151mmol)およびテトラヒドロフラン(0.3mL)およびMeOH(0.3mL)を混合した。バイアルを、PTFE裏打ちスクリーキャップで蓋し、混合物を70℃で35分加熱した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法4)で精製して、4-((3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-エチリデン-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸を白色固体(0.0092g、61.8%収率)TFA塩として得た。LCMS: m/z=677.4 (M+H)⁺, 2.17分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, アセトン) 7.98 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.68 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.35 (dd, J=6.4, 1.5 Hz, 1H), 3.26 (d, J=5.1 Hz, 9H), 2.63-2.44 (m, 3H), 2.43-2.29 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 4H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.70-1.51 (m, 10H), 1.24 (br. s., 8H), 1.14 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H)

【0318】

実施例B14および実施例B15

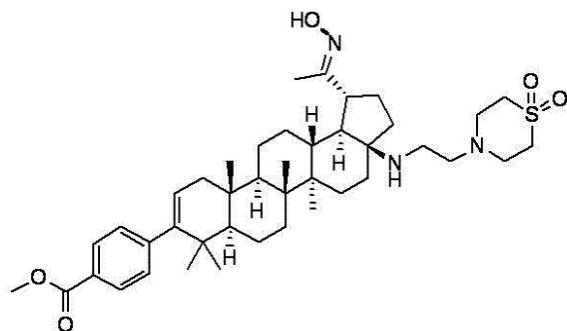
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(1-(ヒドロキシイミノ)エチル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸異性体1および4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(1-(ヒドロキシイミノ)エチル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸異性体2の製造

【化165】



【 0 3 1 9 】

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - (ヒドロキシイミノ)エチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造
【化 1 6 6】



10

P T F E スクリューキャップを備えた 1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - アセチル - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.028 g、0.040 mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(0.028 g、0.396 mmol)および酢酸ナトリウム(0.049 g、0.594 mmol)を乾燥メタノール(2.3 mL)とテトラヒドロフラン(1.5 mL)の混合物中で混合した。懸濁液を 5 日間急速に撹拌し、窒素流下に濃縮した。混合物を最少量の T H F とメタノールの混合物に再溶解し、逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 1 2)で精製した。こうして、生成物を白色固体として得た(0.0248 g、87%収率)。LCMS: m/z=722.4 (M+H)⁺, 2.15分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.95 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.31 (dd, J=6.0, 1.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.18-2.97 (m, 8H), 2.86 (br. s., 1H), 2.76-2.55 (m, 3H), 2.49 (br. s., 1H), 2.13 (dd, J=17.2, 6.5 Hz, 1H), 1.96-1.80 (m, 7H), 1.69 (d, J=17.1 Hz, 3H), 1.64-1.40 (m, 10H), 1.36 (td, J=12.7, 2.6 Hz, 2H), 1.29-1.20 (m, 3H), 1.12 (br. s., 4H), 1.01 (s, 6H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (br. s., 3H)

20

30

【 0 3 2 0 】

工程 2 : 1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - ((E) - 1 - (ヒドロキシイミノ)エチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.020 g、0.028 mmol)と 1.0 M 水酸化リチウム-水和物水溶液(0.277 mL、0.277 mmol)、テトラヒドロフラン(0.3 mL)および M e O H (0.3 mL)を混合した。バイアルを、P T F E 裏打ちスクリューキャップで蓋し、混合物を撹拌しながら 70 で 30 分加熱した。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 1 2)で精製した。2 個のピークを取得した。分取 H P L C から最初に溶出した物質を 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - (ヒドロキシイミノ)エチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸異性体 1 (0.0041 g、20.7%収率)であり、主異性体 2 生成物で汚染されていた。分取 H P L C から 2 番目に溶出したのは主生成

40

50

物であり、4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - (ヒドロキシミノ)エチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸異性体 2 であって、白色粉末として高純度に精製されていた(0.0119 g、60.1%収率)

【0321】

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - (ヒドロキシミノ)エチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸異性体 1 の分析データ: HPLC はこの物質が異性体 1 オキシム対異性体 2 オキシムの 73 : 27 混合物であることを示した。LCMS: $m/z=708.4$ ($M+H$)⁺, 1.95 分(方法5). ¹H NMR (400 MHz, アセトン) 7.98 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.33 (dd, J=5.6, 1.2 Hz, 1H), 3.94-3.78 (m, 1H), 3.19-3.01 (m, 11H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.02 (d, J=2.2 Hz, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.65-1.45 (m, 8H), 1.40-1.26 (m, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.07 (d, J=1.5 Hz, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)

【0322】

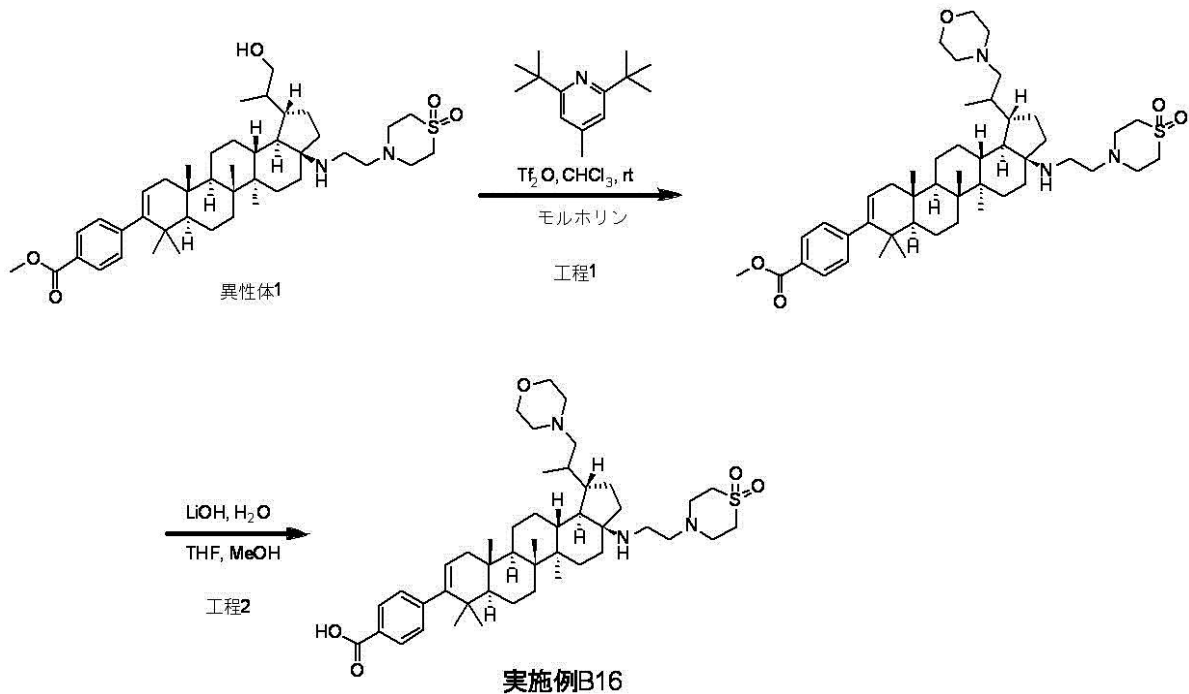
4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - (ヒドロキシミノ)エチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸異性体 2 の分析データ: HPLC は、この物質が高純度の単一化合物であることを示した。LCMS: $m/z=708.4$ ($M+H$)⁺, 1.99 分(方法5). ¹H NMR (400 MHz, アセトン) 7.98 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.33 (dd, J=6.0, 1.6 Hz, 1H), 3.16-2.98 (m, 10H), 2.85 (dt, J=10.8, 5.2 Hz, 3H), 2.77-2.70 (m, 3H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.18 (dd, J=7.0, 6.5 Hz, 1H), 1.98 (br. s., 1H), 1.96 (br. s., 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.79 (s, 4H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.67 (d, J=14.4 Hz, 1H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.47 (d, J=5.4 Hz, 4H), 1.45-1.27 (m, 5H), 1.27-1.22 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (d, J=3.9 Hz, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)

【0323】

実施例 B 16

4 - ((1 S, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - モルホリノプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化 1 6 7】



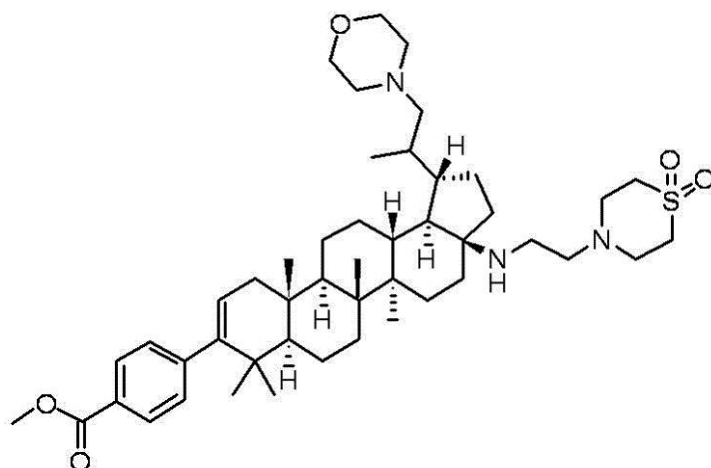
10

【 0 3 2 4】

工程 1 : メチル 4 - ((1 S, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - モルホリノプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

20

【化 1 6 8】



30

ラバーセプトラムおよび攪拌棒を備えた 1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 1 (0.025 g、0.035 mmol) および 2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルピリジン (0.021 g、0.104 mmol) を乾燥クロロホルム (1 mL) 中で混合した。攪拌中の溶液にトリフルオロメタンスルホン無水物 (0.013 g、0.045 mmol) を r t で滴下した。混合物を r t で 1 時間攪拌し、混合物にモルホリン (0.030 mL、0.346 mmol) を添加し、得られた溶液を r t で 30 分攪拌し、60 で 90 分加熱した。反応混合物を窒素流下に濃縮し、最少量の T H F と M e O

40

50

Hの混合物に再溶解した。逆相分取HPLC(分取HPLC方法3)での精製により、所望の生成物を白色粉末(0.0199g、50.7%収率)TFA塩として得た。LCMS: m/z=792.7 (M+H)⁺, 1.97分(方法5)

【0325】

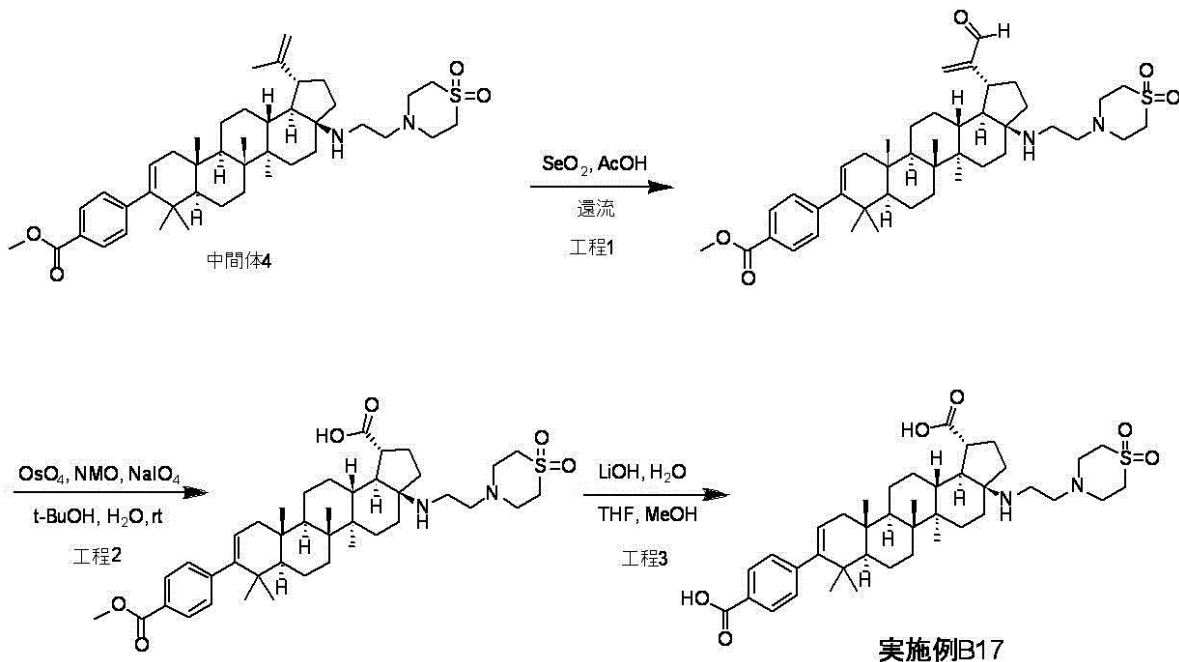
工程2: 1ドラムバイアル中、メチル4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(1-モルホリノプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートTFA塩(0.0192g、0.019mmol)と1.0M 水酸化リチウム-水和物水溶液(0.188mL、0.188mmol)をテトラヒドロフラン(0.3mL)およびMeOH(0.3mL)中で混合した。バイアルを、PTFE裏打ちスクリーキャップで蓋し、混合物を撹拌しながら70℃で40分加熱した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法3)で精製して、4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(1-モルホリノプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸を白色粉末TFA塩として得た(0.0139g、73%収率)。LCMS: m/z=778.7 (M+H)⁺, 1.75分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 5.31 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.96 (br. s., 4H), 3.31-2.95 (m, 16H), 2.38 (br. s., 1H), 2.17 (dd, J=17.1, 6.1 Hz, 2H), 2.07 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.72-1.40 (m, 12H), 1.39-1.25 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (br. s., 3H), 0.96 (br. s., 3H)

【0326】

実施例B17

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-9-(4-カルボキシフェニル)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-1-カルボン酸の製造

【化 1 6 9】

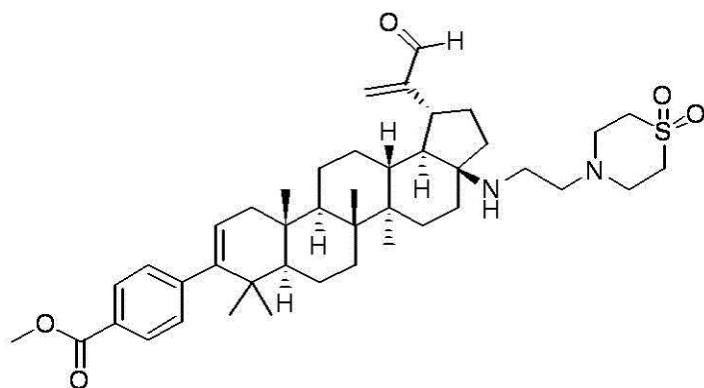


10

【 0 3 2 7 】

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - オキソプロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化 1 7 0】



30

7 5 mL Chemglass耐圧封管中、中間体 4 であるメチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(1.50 g、2.13 mmol)と二酸化セレン(0.295 g、2.66 mmol)および酢酸(30 mL)を混合した。容器を密閉し、混合物を 100 で 4 5 分加熱した。混合物を r t に冷却し、さらに 0.25 当量の二酸化セレン(0.059 g、0.67 mmol)を添加した。容器を 100 で 15 分再加熱した。混合物を細かいフリット漏斗で濾過して、細かい黒色固体を除去し、濾液を減圧下に橙色泡状残渣まで濃縮した。粗製の混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出勾配 6 カラム体積にわたり 100 % ヘキサン ~ 3 : 1 ヘキサン : アセトン、6 カラム体積 3 : 1 ヘキサン : アセトンに維持)で精製した。生成物フラクションを合わせ、濃縮して、生成物を灰白色固体として得た(0.747 g、

40

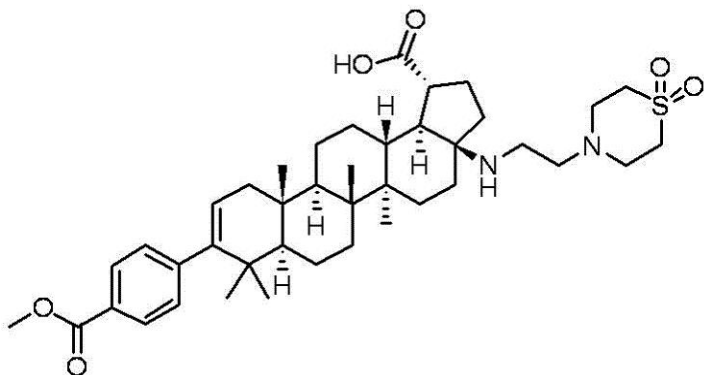
50

48.8%収率)。LCMS: $m/z=719.6$ ($M+H$)⁺, 2.56分(方法3)

【0328】

工程2: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 1 - カルボン酸の製造

【化171】



10

ゴム栓で蓋した100mL丸底フラスコ中、メチル4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (3 - オキソプロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.590g, 0.821mmol)とクエン酸一水和物(0.345g, 1.64mmol)を混合した。tert - ブタノール(18mL)、続いて水(15mL)を添加した。攪拌中の混合物にNMOの50重量%水溶液(0.374mL, 1.81mmol)、続いてt - ブタノール中2.5%の四酸化オスミウム(0.515mL, 0.041mmol)を添加した。混合物をrtで30.5時間攪拌した。混合物に固形過ヨウ素酸ナトリウム(1.229g, 5.74mmol)を添加した。固体は5分以内に溶液から沈殿し始めた。90分攪拌後、反応混合物を125mLの水で希釈し、これにより、重い細かい沈殿が生じた。懸濁液を濾過して、細かい帯灰色固体を得て、これを逆相分取HPLC(分取HPLC方法13)で精製して、灰白色粉末を得た(0.2386g, 41.0%収率)。LCMS: $m/z=709.5$ ($M+H$)⁺, 1.68分(方法3)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.91 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.33-5.26 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.19-2.99 (m, 8H), 2.79-2.58 (m, 4H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.13 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.94 (d, J=12.7 Hz, 1H), 1.87 (dd, J=12.7, 7.8 Hz, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.65-1.41 (m, 9H), 1.41-1.32 (m, 2H), 1.31-1.21 (m, 2H), 1.17 (br. s., 1H), 1.14 (s, 3H), 1.11-1.08 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)

20

30

【0329】

工程3: 1ドラムバイアル中、(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 1 - カルボン酸(0.020g, 0.028mmol)と1.0M 水酸化リチウム一水和物水溶液(0.282mL, 0.282mmol)、テトラヒドロフラン(0.3mL)およびMeOH(0.3mL)を混合した。バイアルを、PTFE裏打ちスクリーキャップで蓋し、混合物を70℃で30分加熱した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法2)で精製した。生成物フラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13a

40

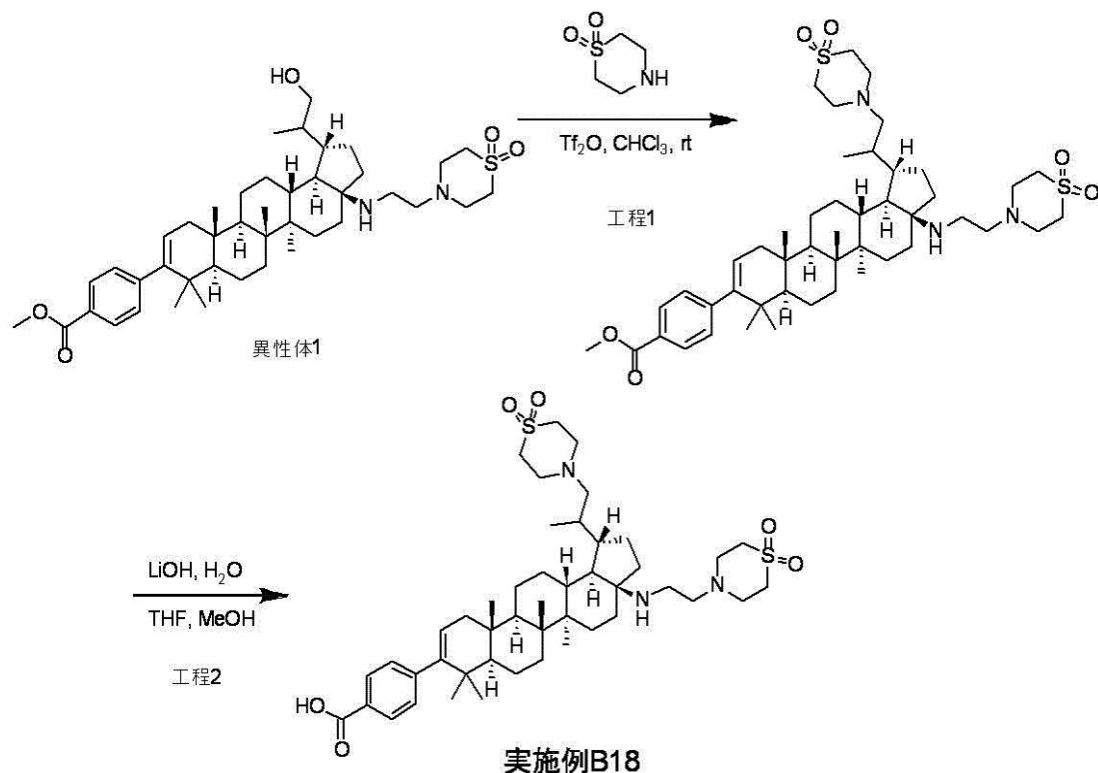
50

R, 13bS) - 9 - (4 - カルボキシフェニル) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 1 - カルボン酸を白色粉末TFA塩として得た(0.0212mg、80%収率)。LCMS: m/z=695.4 (M+H)⁺, 1.93分(方法5)

【0330】

実施例B18

4 - ((1S, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)プロパン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造【化172】



【0331】

工程1: メチル 4 - ((1S, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)プロパン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

ラバーセプトラムおよび攪拌棒を備えた1ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体1(0.150g、0.207mmol)および乾燥クロロホルム(2mL)を混合した。混合物を氷/塩浴で冷却し、-10℃で攪拌しているスラリーにトリフルオロメタンスルホン無水物(0.046mL、0.270mmol)を添加した。得られた混合物を-10℃で1時間攪拌し、混合物にチオモルホリン1, 1 - ジオキ

シド(0.280 g、2.075 mmol)を添加し、混合物を70 で攪拌しながら加熱した。粗製の混合物を濃縮し、最少量のTHFおよびMeOHに溶解し、逆相分取HPLC(分取HPLC方法2)で精製した。生成物をこうして白色ガラス状固体TFA塩として得た(0.0105 g、4.3%収率)。LCMS: m/z=840.6 (M+H)⁺, 2.16分(方法5)

【0332】

工程2: 1ドラムバイアル中、メチル4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(1-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)プロパン-2-イル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[
a]クリセン-9-イル)ベンゾエートTFA塩(0.0106 g、9.92 μmol)と1.0 M

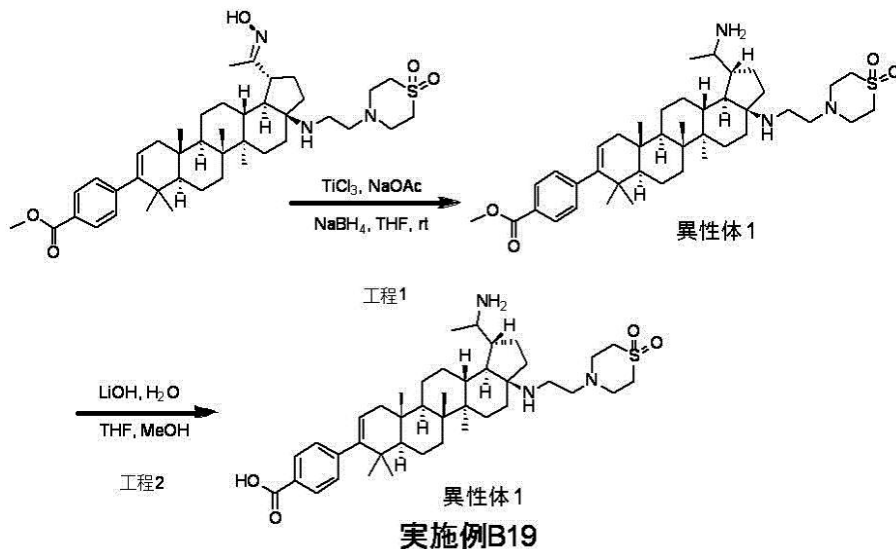
水酸化リチウム一水和物水溶液(0.099 mL、0.099 mmol)をテトラヒドロフラン(0.5 mL)およびMeOH(0.5 mL)中で混合した。混合物を攪拌しながら70 で60分加熱した。粗製の反応混合物を窒素流で濃縮し、アセトニトリル/メタノールに再溶解し、濾過し、逆相分取HPLC(分取HPLC方法2)で精製して、4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(1-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)プロパン-2-イル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[
a]クリセン-9-イル)安息香酸を白色粉末TFA塩として得た(0.0080 g、65.6%収率)。LCMS: m/z=826.6 (M+H)⁺, 1.94分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.35-5.27 (m, 1H), 3.28 (d, J=1.5 Hz, 4H), 3.23-3.02 (m, 13H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.55 (dd, J=13.3, 4.0 Hz, 1H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.17 (dd, J=17.2, 6.5 Hz, 1H), 2.13-1.97 (m, 3H), 1.96-1.85 (m, 3H), 1.81-1.67 (m, 4H), 1.66-1.54 (m, 5H), 1.53-1.40 (m, 5H), 1.34-1.24 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.99 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.98-0.97 (m, 3H), 0.96 (br. s., 3H)

【0333】

実施例B19

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-(1-アミノエチル)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[
a]クリセン-9-イル)安息香酸異性体1の製造

【化 1 7 3】



10

【 0 3 3 4】

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アミノエチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 1 の製造

20

【化 1 7 4】



30

2 0 mLシンチレーションバイアル中、3 % H C l 中 2 0 % w t 溶液の塩化チタン(III)(0 . 7 6 6 mL、1 . 2 1 mmol)および酢酸ナトリウム(0 . 0 9 9 g、1 . 2 1 2 mmol)をエタノール(1 mL)中で混合した。得られたラベンダー色溶液を氷浴で冷却し、T H F (2 mL)を添加し、続いてメチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - (ヒドロキシイミノ)エチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0 . 1 7 5 g、0 . 2 4 2 mmol)を添加した。バイアルを P T F E 裏打ちスクリーキャップで蓋し、得られた懸濁液を r t で 3 0 分攪拌し、窒素流下に濃縮して固体を得て、高真空下、r t で一夜置いた。T H F (2 mL)およびエタノール(1 mL)を添加し、固体水素化ホウ素ナトリウム(0 . 0 9 2 g、2 . 4 2 4 mmol)をゆっくり添加し(反応混合物から相当量のガス放出が起こった)。t = 1 3 0 分で、過剰の水素化ホウ素ナトリウムを添加し(スパチュラにより、さらに約 1 0 当量以上、顕著なガス発生あり)、混合物を r t で計 1 6 時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液をゆっくり添加して、反応停止させた。混合物を窒素流下に濃縮して残渣を得て、最少のアセトニトリル/メタノール/水に再溶解し、濾過し、逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 2)で精製して、所望の物質を単一異性体ベージュ色固体 T F A 塩として得た(0 . 0 7 9 g、3 1 % 収率)。LCMS: m/z=708.5 (M+H)⁺, 2.06分(方法5)

40

【 0 3 3 5】

50

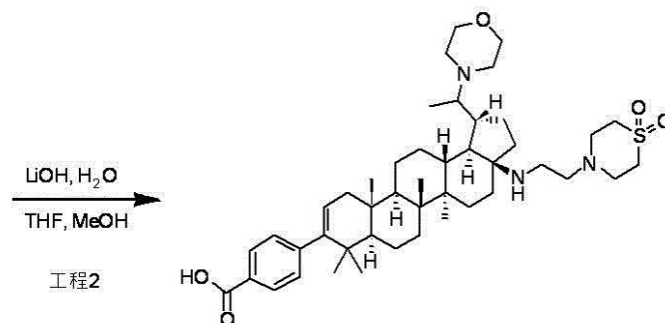
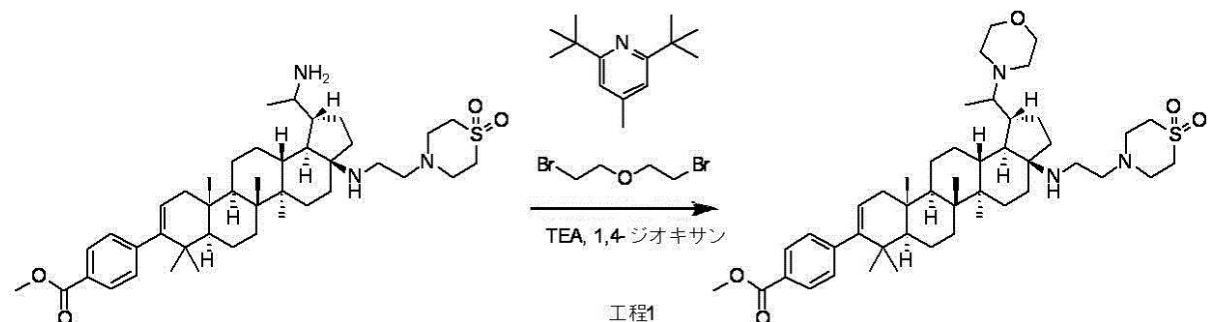
工程2：1ドラムバイアル中、メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-((R)-1-アミノエチル)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート異性体1 TFA塩(0.040g、0.038mmol)と1.0M 水酸化リチウム-水和物水溶液(0.381mL、0.381mmol)をテトラヒドロフラン(0.5mL)およびMeOH(0.5mL)中で混合した。混合物を攪拌しながら70℃で30分加熱した。粗製の反応混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法2)で精製して、4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-((1-アミノエチル)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸異性体1を白色粉末TFA塩として得た(0.040g、99%収率)。LCMS: m/z=694.5 (M+H)⁺, 1.83分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.31 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.43 (q, J=6.6 Hz, 1H), 3.31-3.23 (m, 4H), 3.23-3.13 (m, 3H), 3.13-3.00 (m, 5H), 2.51 (t, J=9.7 Hz, 1H), 2.17 (dd, J=17.0, 6.2 Hz, 1H), 2.11-2.02 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 3H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.74 (d, J=17.4 Hz, 1H), 1.68-1.53 (m, 7H), 1.52-1.44 (m, 4H), 1.43-1.35 (m, J=16.3, 7.5 Hz, 1H), 1.30 (d, J=6.8 Hz, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (br. s., 3H)

【0336】

実施例B20

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(1-モルホリノエチル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化175】



実施例B20

【0337】

10

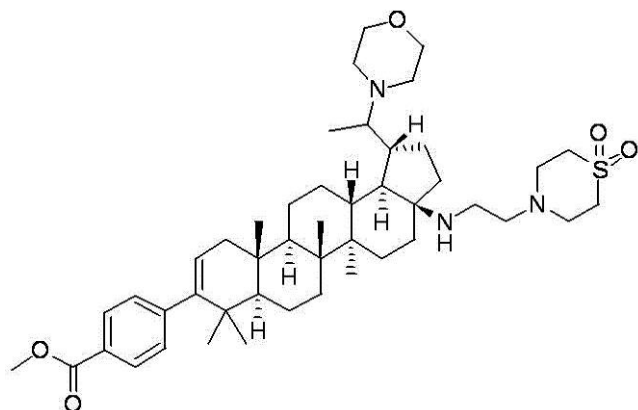
20

30

40

50

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - モルホリノエチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造
【化 1 7 6】



2 0 mLシンチレーションバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アミノエチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート T F A 塩(0.020 g、0.019 mmol)と 1 - ブロモ - 2 - (2 - ブロモエトキシ)エタン(0.00883 g、0.038 mmol)およびトリエチルアミン(0.016 mL、0.114 mmol)の 1, 4 - ジオキサン(0.5 mL)を混合した。混合物を 85 °C で 30 分加熱したが、反応は起こらなかった。混合物を 5 mL マイクロ波容器に移し、乾燥アセトニトリル(2 mL)で希釈した。混合物にさらに 1 - ブロモ - 2 - (2 - ブロモエトキシ)エタン(さらに 1.0 当量; 0.0445 g、0.190 mmol)ならびに 2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジン(0.023 g、0.114 mmol)を添加した。得られた混合物を 120 °C で 90 分、マイクロ波中で加熱した。容器の内容物を窒素流下に濃縮し、少量の T H F、アセトニトリルおよびメタノールの混合物に再溶解し、濾過し、逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 2)で精製した。所望の生成物をこうして白色固体として得て、次工程で直接使用した。LCMS: m/z=778.6 (M+H)⁺, 2.13分(方法5)

【 0 3 3 8 】

工程 2 : 1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - モルホリノエチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート T F A 塩(0.021 g、0.019 mmol)と 1.0 M 水酸化リチウム一水和物水溶液(0.190 mL、0.190 mmol)のテトラヒドロフラン(0.5 mL)および M e O H (0.5 mL)を混合した。バイアルを P T F E 裏打ちスクリーキャップで密閉し、混合物を攪拌しながら 70 °C で 30 分加熱した。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 1 4)で精製して、4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - モルホリノエチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸を白色粉末 T F A 塩として得た(0.0182 g、2 工程で 86 % 収率)。LCMS: m/z=764.6 (M+H)⁺, 1.85分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.93

10

20

30

40

50

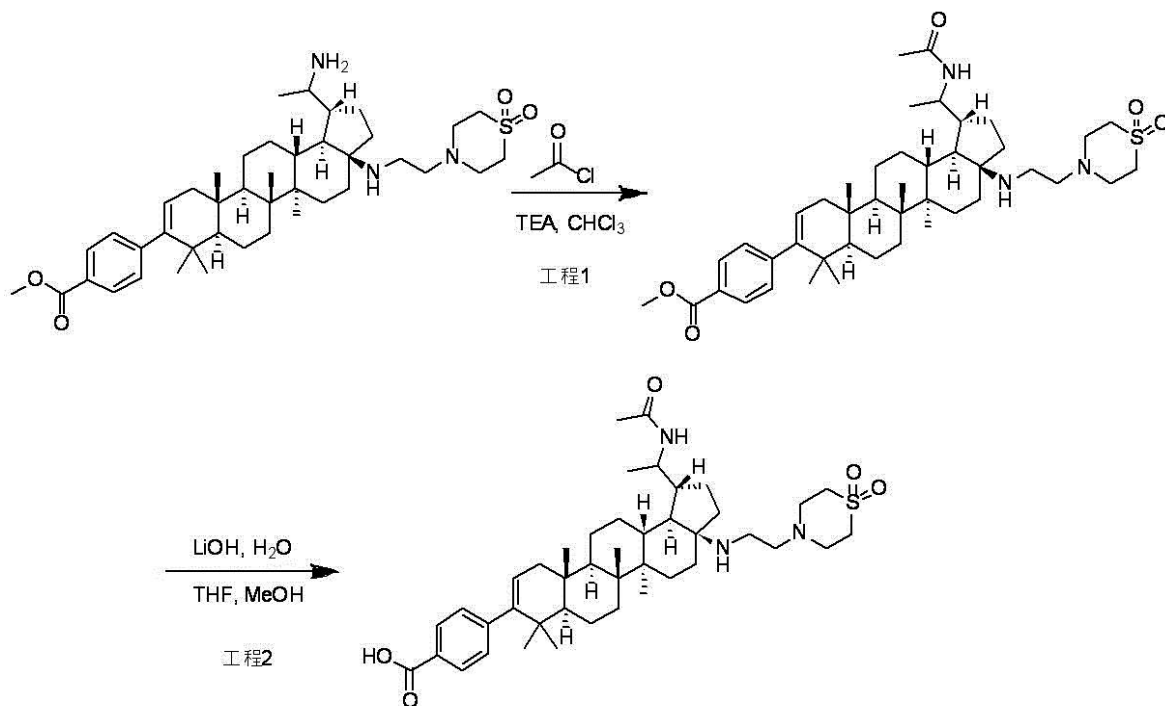
(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.31 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.88 (br. s., 4H), 3.30-2.96 (m, 16H), 2.41 (br. s., 2H), 2.17 (dd, J=17.0, 6.5 Hz, 1H), 2.09 (d, J=15.7 Hz, 1H), 2.04-1.86 (m, 4H), 1.86-1.69 (m, 3H), 1.67-1.55 (m, 6H), 1.54-1.42 (m, 5H), 1.33-1.24 (m, 5H), 1.22 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (br. s., 3H), 0.96 (br. s., 3H)

【 0 3 3 9 】

実施例 B 2 1

4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 1 - (1 - アセトアミドエチル) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【 化 1 7 7 】

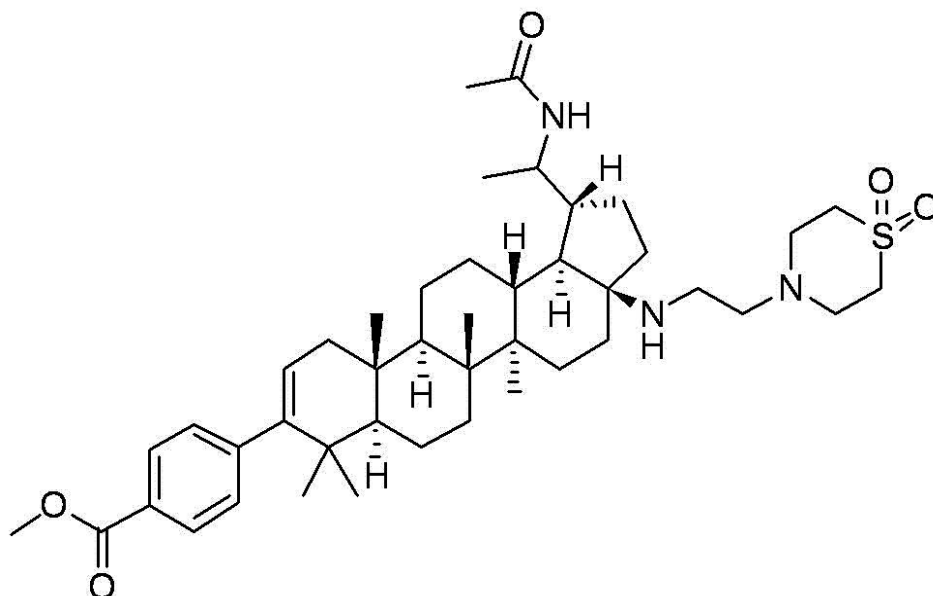


実施例B21

【 0 3 4 0 】

工程 1 : メチル 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 1 - (1 - アセトアミドエチル) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化 1 7 8】



10

P T F E 裏打ちスクリーキャップおよび攪拌棒を備えた 1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アミノエチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート T F A 塩(0.019 g、0.018 mmol)と T E A(0.025 mL、0.181 mmol)を乾燥クロロホルム(1 mL)中で混合した。塩化アセチル(1.930 μ l、0.027 mmol)を全て一度に添加し、溶液を r t で 3 0 分攪拌した。反応混合物を窒素流下に濃縮し、精製せずに次工程で直接使用した。LCMS: m/z=750.5 (M+H)⁺, 2.17分(方法5)

20

【0 3 4 1】

工程 2 : P T F E 裏打ちスクリーキャップを備えた 1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アセトアミドエチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.014 g、0.018 mmol)を含む粗製の混合物と 1.0 M 水酸化リチウム-水和物水溶液(0.180 mL、0.180 mmol)をテトラヒドロフラン(0.5 mL)および M e O H(0.5 mL)中で混合した。混合物を攪拌しながら 7 0 °C で 3 0 分加熱した。粗製の混合物を一度の注入で逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 2)で精製した。これにより 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アセトアミドエチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸を白色粉末 T F A 塩として得た(0.0108 g、61.6%収率)。LCMS: m/z=736.5 (M+H)⁺, 1.94分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.35-5.28 (m, 1H), 4.25 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 3.30-2.99 (m, 12H), 2.27-2.11 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.90-1.76 (m, 5H), 1.76-1.54 (m, 7H), 1.53-1.32 (m, 6H), 1.31-1.23 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)

30

40

【0 3 4 2】

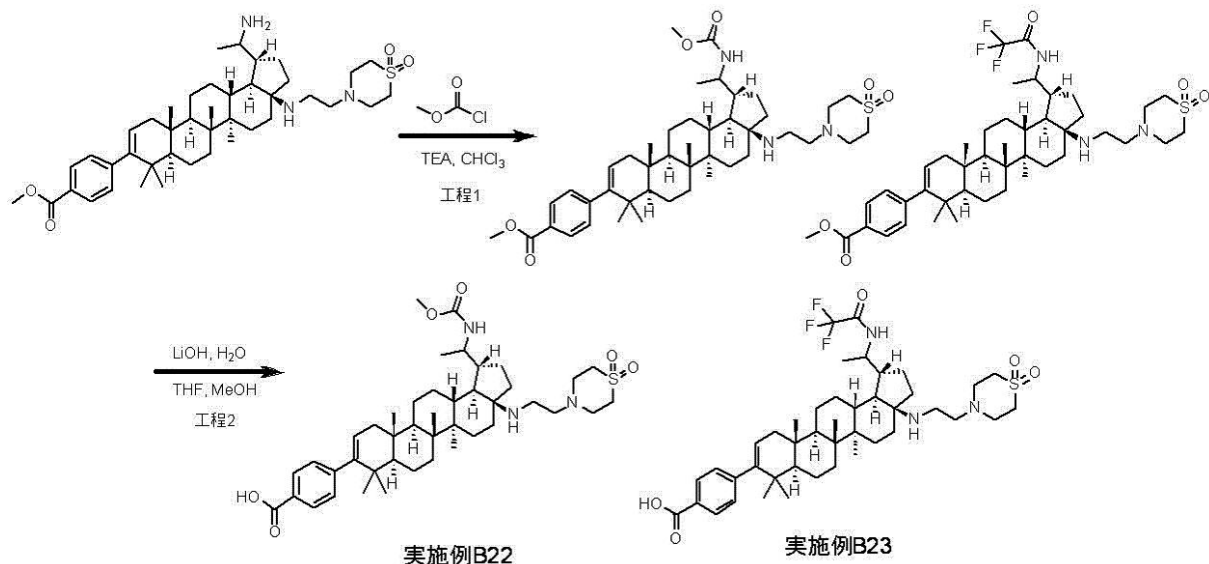
50

実施例 B 2 2 および実施例 B 2 3

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ((メトキシカルボニル)アミノ)エチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸および 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド)エチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化 1 7 9】

10



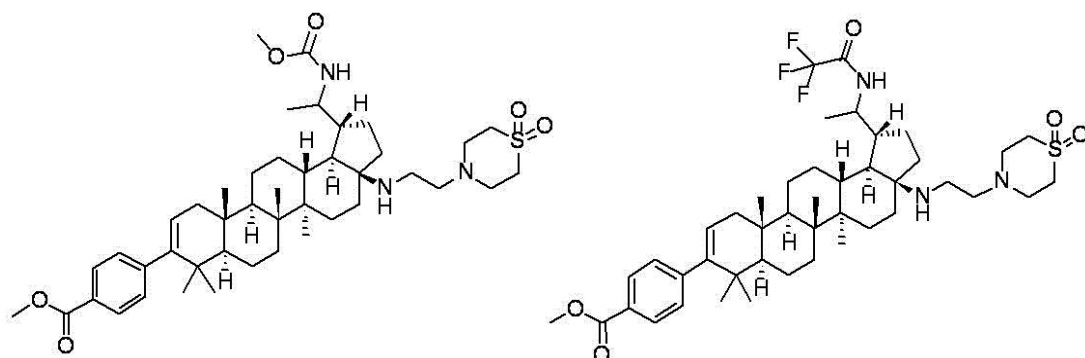
20

【 0 3 4 3 】

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ((メトキシカルボニル)アミノ)エチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートおよび メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド)エチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化 1 8 0】

30



40

攪拌棒を備えた 2 0 mL シンチレーションバイアルに、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R

50

, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アミノエチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート T F A 塩 (0.019 g, 0.018 mmol) と T E A (0.025 mL, 0.181 mmol) の乾燥クロロホルム (1 mL) を仕込んだ。混合物にクロロギ酸メチル (2.102 μ l, 0.027 mmol) を添加し、溶液を r t で 15 分撹拌した。粗製の反応混合物を窒素流下で濃縮して残渣を得て、これを直接次工程で使用了。LCMS: $m/z=766.5$ ($M+H$)⁺, 2.24 min および 804.5 ($M+H$)⁺, 2.32 分 (方法 5)

【0344】

工程 2 : P T F E スクリューキャップを備えた 1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ((メトキシカルボニル)アミノ)エチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートおよびメチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド)エチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート (計 0.018 mmol) を含む粗製の混合物と 1.0 M 水酸化リチウム一水和物水溶液 (0.180 mL, 0.180 mmol) をテトラヒドロフラン (0.5 mL) および M e O H (0.5 mL) 中で混合した。混合物を 70 °C で 25 分、撹拌しながら加熱した。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 2) で精製した。こうして、2 種の表題化合物を得た。

【0345】

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (1 - ((メトキシカルボニル)アミノ)エチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸 : 白色粉末 T F A 塩として得た (0.0039 g, 21.9 % 収率)。LCMS: $m/z=752.5$ ($M+H$)⁺, 2.03 分 (方法 5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d および メタノール-d₄ の 1:1 混合物, メタノール-d₄ ロック)

7.97-7.89 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.42 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.32 (dd, J=6.0, 1.3 Hz, 1H), 4.01-3.89 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.29-2.98 (m, 12H), 2.27 (d, J=8.1 Hz, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.91-1.62 (m, 9H), 1.62-1.38 (m, 8H), 1.33-1.24 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.05 (s, 6H), 0.96 (br. s., 3H), 0.95 (br. s., 3H)

【0346】

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド)エチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸 : 白色粉末 T F A 塩として得た (0.0066 g, 35.7 % 収率)。LCMS: $m/z=790.5$ ($M+H$)⁺, 2.12 分 (方法 5)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.93 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.35-5.27 (m, 1H), 4.33 (t, J=8.3 Hz, 1H), 3.30 (br. s., 7H), 3.13-3.00 (m, 5H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.17 (dd, J=16.9, 6.4 Hz, 1H), 2.09-1.90 (m, 4H), 1.73 (d, J=2.2 Hz, 3H), 1.71-1.55 (m, 6H), 1.55-1.42 (m, 5H), 1.37-1.26 (m, 3H), 1.24 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 3H),

10

20

30

40

50

0.96 (br. s., 3H)

【0347】

実施例B24および実施例B25

4 - ((1R, 3a S, 5a R, 5b R, 7a R, 11a S, 11b R, 13a R, 13b S) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (2 - (スルフィノオキシ)アセチル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸および4 - ((1R, 3a S, 5a R, 5b R, 7a R, 11a S, 11b R, 13a R, 13b S) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (2 - ヒドロキシアセチル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化181】



攪拌棒を備えた1ドラムバイアル中、3.0 M 水酸化ナトリウム水溶液(0.471 mL、1.414 mmol)を仕込んだ。バイアルを、氷/アセトン中 - 10 に冷却した。攪拌中の溶液に臭素(0.026 mL、0.495 mmol)を2分かけて滴下した。得られた黄色/緑色溶液を冷浴中10分攪拌し、1,4 - ジオキサン(0.30 mL)を極めてゆっくり滴下し、得られた黄色溶液をさらに5分冷却下に攪拌した。冷黄色次亜臭素酸溶液を、メチル4 - ((1R, 3a S, 5a R, 5b R, 7a R, 11a S, 11b R, 13a R, 13b S) - 1 - アセチル - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.050 g、0.071 mmol)の1,4 - ジオキサン(1.15 mL)および水(0.20 mL)中の0 の凍結懸濁液に滴下した。得られた黄色懸濁液を直ぐにrtに温め、rtで80分攪拌した。混合物に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(0.2 mL)を添加し、混合物を80 で25分加熱した。混合物を窒素流下、固形残渣まで濃縮した。残渣にTHF(2 mL)、メタノール(0.5 mL)、水(0.3 mL)およびアセトニトリル(0.3 mL)を添加した。バイアルを振盪し、内容物を濾過して固体を除いた。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法2)で精製した。所望の化合物を含むフラクションを合わせ、相分取HPLC(分取HPLC方法12)で再精製した。こうして、2種の表題化合物を得た。

【0348】

4 - ((1R, 3a S, 5a R, 5b R, 7a R, 11a S, 11b R, 13a R, 13b S) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (2 - (スルフィノオキシ)アセチル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸：白色粉末として得た(0.0091 g、12.6%収率)。LCMS: m/z=773.4 (M+H)⁺, 2.03分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, 酢酸) 7.93 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.32 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.85 (td, J=10.8, 5.6 Hz, 1H), 3.47-3.08 (m, 13H), 2.67 (t, J=11.7 Hz, 1H), 2.57-2.40 (m, 1H), 2.18 (d, J=3.9 Hz, 3H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 3H), 1.70

-1.38 (m, 12H), 1.33 (br. s., 3H), 1.28-1.19 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3)

【0349】

4 - ((1R, 3a S, 5a R, 5b R, 7a R, 11a S, 11b R, 13a R, 13b S) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (2 - ヒドロキシアセチル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸：白色粉末として得た(0.0042g、6.2%収率)。LCMS: m/z=709.4 (M+H)⁺, 1.96分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.92 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.29 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.19-3.07 (m, 5H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.94 (td, J=10.9, 4.8 Hz, 2H), 2.78-2.58 (m, 3H), 2.45 (dt, J=11.6, 3.9 Hz, 1H), 2.20 (t, J=11.4 Hz, 1H), 2.15-2.04 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.62-1.20 (m, 12H), 1.20-1.06 (m, 5H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (br. s., 3H), 0.94 (br. s., 3H)

10

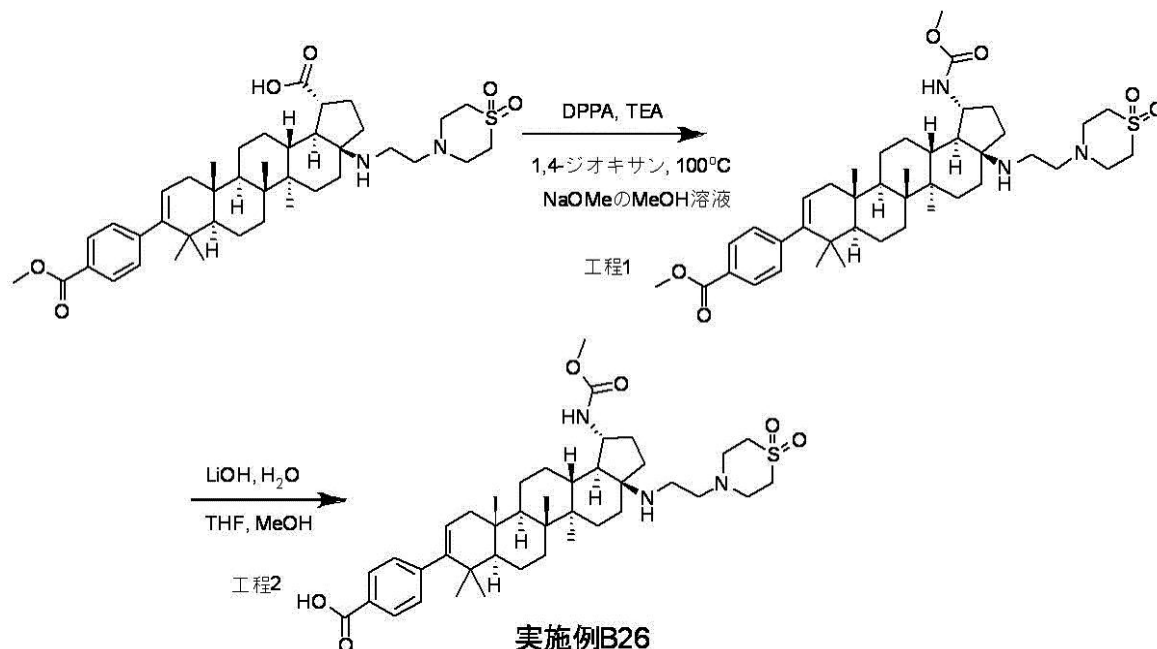
【0350】

実施例B26

4 - ((1R, 3a R, 5a R, 5b R, 7a R, 11a S, 11b R, 13a R, 13b S) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - ((メトキシカルボニル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

20

【化182】



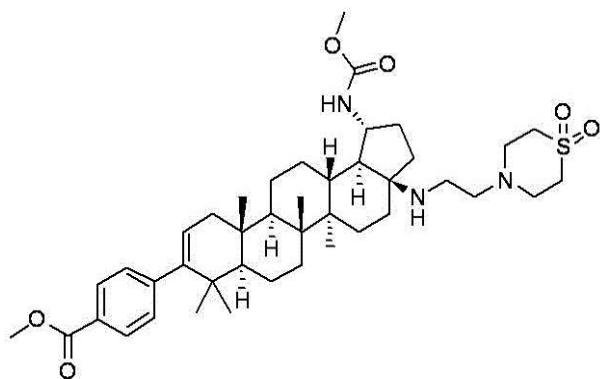
30

40

【0351】

工程1：メチル 4 - ((1R, 3a R, 5a R, 5b R, 7a R, 11a S, 11b R, 13a R, 13b S) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - ((メトキシカルボニル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化 1 8 3】



10

1 ドラムバイアル中、(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 1 - カルボン酸(0.025 g、0.035 mmol)とトリエチルアミン(8.85 μ l、0.063 mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(0.011 mL、0.053 mmol)を乾燥 1, 4 - ジオキサン(0.5 mL)中で混合した。バイアルを P T F E 裏打ちスクリーキャップで密閉し、混合物を 100 で 75 分加熱した。混合物に r t でメタノール中 0.5 M ナトリウムメトキシド溶液(0.705 mL、0.353 mmol)を添加した。1 時間後、反応混合物を窒素流で濃縮し、粗製の残渣を次工程のエステルの加水分解に進めた。LCMS: m/z=738.7 (M+H)⁺, 2.25分(方法3)

20

【 0 3 5 2】

工程 2 : 1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - ((メトキシカルボニル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.026 g、0.035 mmol)と、1.0 M 水酸化リチウム水和物水溶液(0.352 mL、0.352 mmol)およびテトラヒドロフラン(0.3 mL)および M e O H (0.3 mL)を混合した。バイアルを P T F E スクリーキャップで蓋し、混合物を撹拌しながら、70 で 20 分加熱した。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 2)で精製して、メチル 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - ((メトキシカルボニル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートを白色粉末 T F A 塩として得た(0.0113 g、32.7%収率)。LCMS: m/z=724.4 (M+H)⁺, 1.96分(方法3)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.30 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.11-3.96 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.27-2.87 (m, 12H), 2.38-2.23 (m, 1H), 2.22-2.04 (m, 3H), 2.03-1.82 (m, 3H), 1.76 (t, J=16.5 Hz, 3H), 1.69-1.37 (m, 10H), 1.36-1.23 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (br. s., 3H), 0.95 (br. s., 3H)

30

40

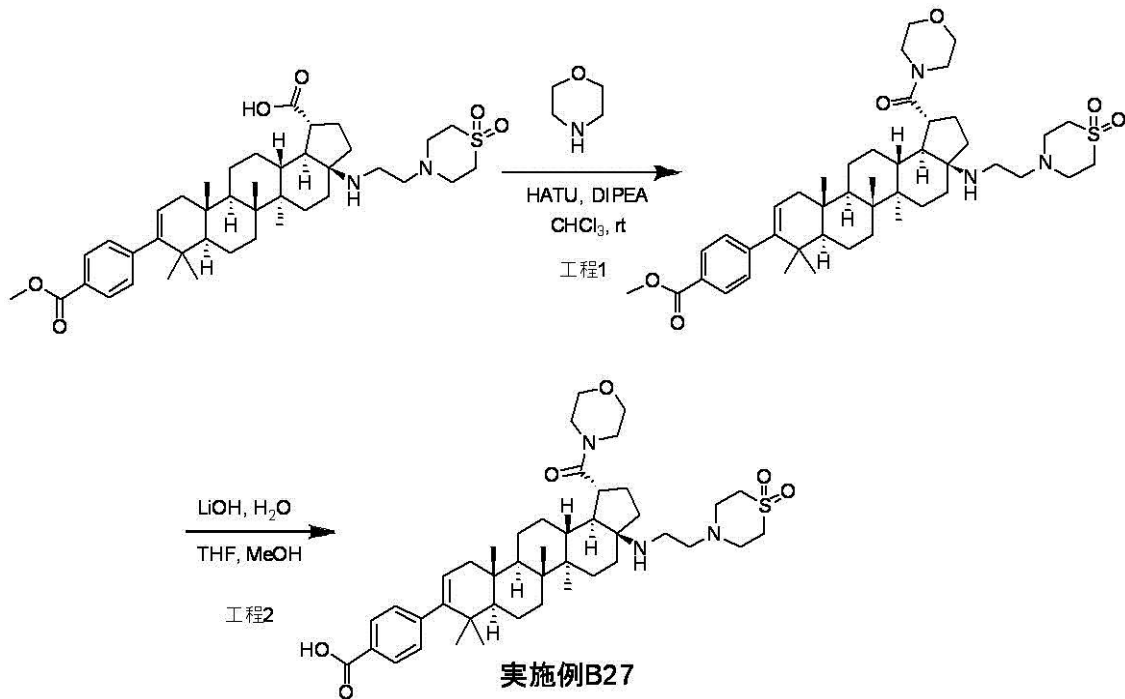
【 0 3 5 3】

実施例 B 2 7

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H

50

- シクロペンタ[*a*]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造
【化 1 8 4】



¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.91 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.30 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73-3.50 (m, 8H), 3.29-3.14 (m, 8H), 3.14-2.96 (m, 5H), 2.71 (t, J=11.7 Hz, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 3H), 1.90-1.64 (m, 5H), 1.64-1.52 (m, 5H), 1.47 (d, J=12.0 Hz, 4H), 1.28 (d, J=10.3 Hz, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)

【0355】

工程2: 1ドラムバイアル中、メチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(モルホリン-4-カルボニル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートTFA塩(0.027g、0.027mmol)と1.0M 水酸化リチウム-水和物水溶液(0.134mL、0.134mmol)およびテトラヒドロフラン(0.3mL)およびMeOH(0.3mL)を混合した。バイアルをPTFE裏打ちスクリーキャップで密閉し、混合物を撹拌しながら、60℃で30分加熱した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法2)で精製して、4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(モルホリン-4-カルボニル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸を白色粉末TFA塩として得た(0.0323g、2工程で92%収率)。LCMS: m/z=764.5 (M+H)⁺, 2.06分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.30 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.73-3.52 (m, 8H), 3.28-3.13 (m, 8H), 3.12-2.95 (m, 5H), 2.71 (t, J=11.6 Hz, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.20-2.04 (m, 3H), 1.79 (d, J=4.2 Hz, 2H), 1.65 (br. s., 3H), 1.64-1.35 (m, 9H), 1.33-1.23 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.14 (s, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)

【0356】

実施例B28

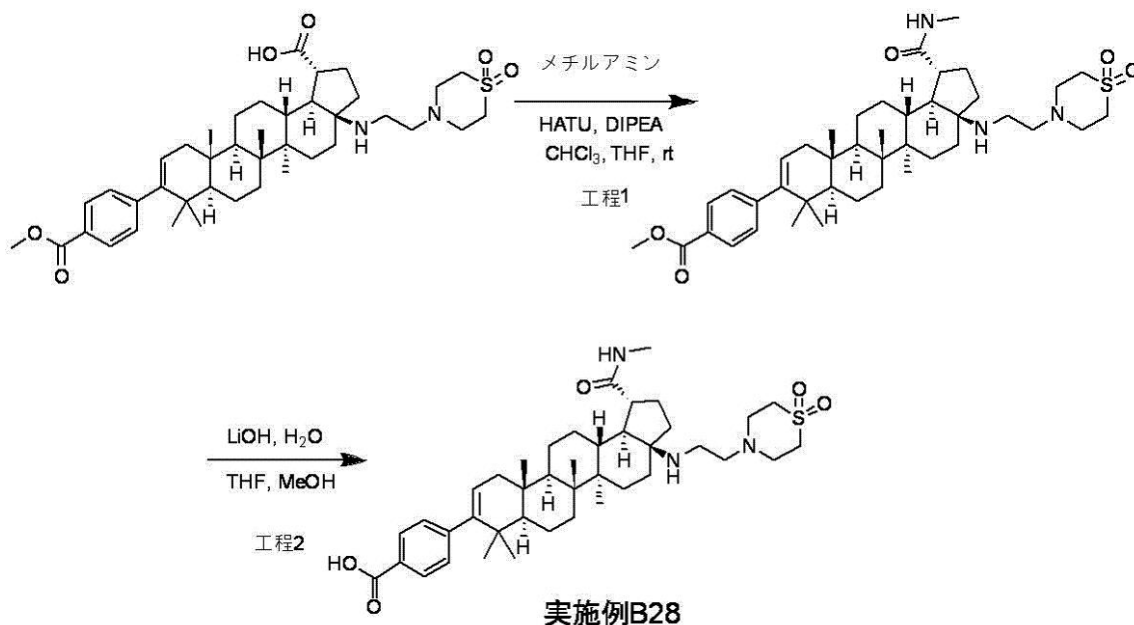
4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(メチルカルバモイル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

10

20

30

【化 1 8 6】



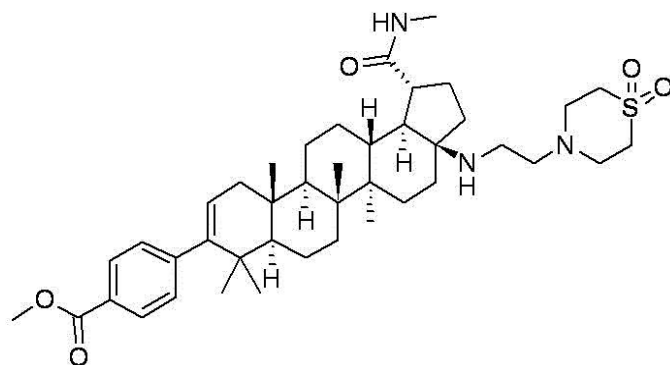
10

【 0 3 5 7】

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (メチルカルバモイル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

20

【化 1 8 7】



30

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (メチルカルバモイル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートを、THF 中 2.0 M メチルアミン溶液 (0.176 mL、0.353 mmol) をモルホリンの代わりに使用した以外、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造について記載した方法に準じる方法で製造した。また、分取 HPLC 精製後、物質を異なる条件 (分取 HPLC 方法 1 2) で再精製しなければならず、所望の生成物を白色粉末として得た (0.0142 g、55.8 % 収率)。LCMS: m/z=722.6 (M+H)⁺, 2.02 分 (方法 3)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d およびメタノール-d₄ の 1:1 混合物, メタノール-d₄ ロック) 7.91 (d, J=8.1 Hz, 2H),

40

50

7.44-7.36 (m, 1H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.29 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.19-2.95 (m, 8H), 2.75-2.68 (m, 5H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.57-2.40 (m, 2H), 2.16-1.88 (m, 4H), 1.83 (dd, J=12.8, 7.9 Hz, 1H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.65-1.42 (m, 8H), 1.42-1.29 (m, 4H), 1.29-1.21 (m, 2H), 1.21-1.14 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)

【 0 3 5 8 】

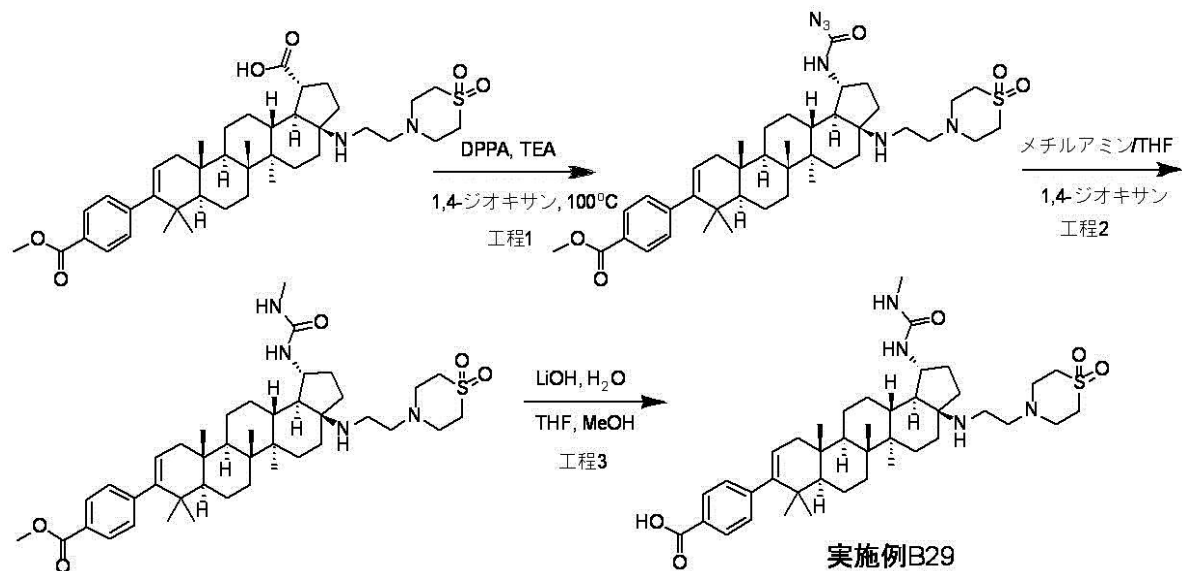
工程 2 : 1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (メチルカルバモイル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.0142 g、0.020 mmol)と 1.0 M 水酸化リチウム-水和物水溶液(0.197 mL、0.197 mmol)およびテトラヒドロフラン(0.3 mL)および MeOH(0.3 mL)を混合した。バイアルを PTFE 裏打ちスクリーキャップで密閉し、混合物を撹拌しながら、60 で 30 分加熱した。粗製の混合物を逆相分取 HPLC (分取 HPLC 方法 2) で精製して、4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (メチルカルバモイル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸を白色粉末 TFA 塩として得た(0.0171 mg、92% 収率)。LCMS: m/z=708.4 (M+H)⁺, 1.98 分(方法 5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d および メタノール-d₄ の 1:1 混合物, メタノール-d₄ ロック) 7.92 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.30 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.26-3.04 (m, 10H), 3.00 (d, J=4.2 Hz, 2H), 2.85 (br. s., 1H), 2.75 (s, 3H), 2.51 (t, J=11.6 Hz, 1H), 2.21-2.07 (m, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.90-1.67 (m, 5H), 1.65-1.34 (m, 10H), 1.21 (br. s., 2H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)

【 0 3 5 9 】

実施例 B 2 9

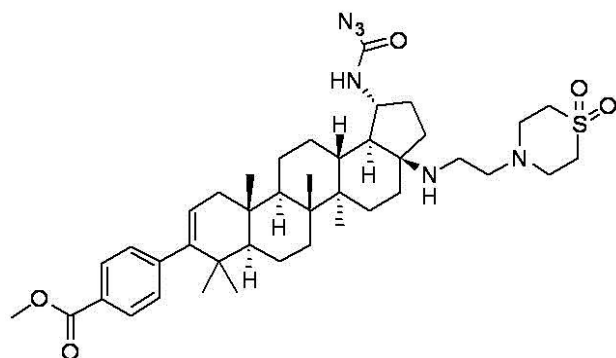
4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【 化 1 8 8 】



【 0 3 6 0 】

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - ((アジドカルボニル)アミノ) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造
【化 1 8 9】



10

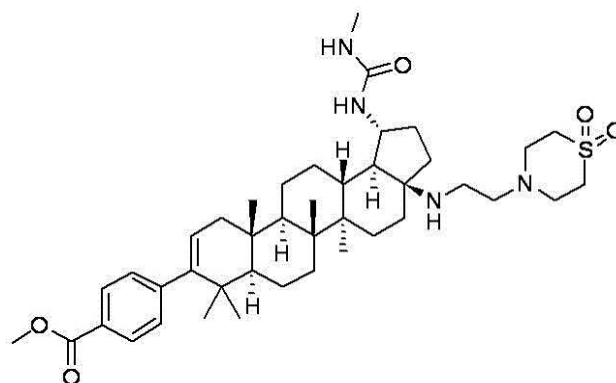
1 ドラムバイアル中、(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 1 - カルボン酸(0.085 g、0.120 mmol)とトリエチルアミン(0.030 mL、0.216 mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(0.028 mL、0.132 mmol)を乾燥 1, 4 - ジオキサン(2 mL)中で混合した。バイアルを P T F E 裏打ちスクリーキャップで密閉し、混合物を r t で 1 0 0 分攪拌し、1 0 0 で加熱し、2 時間攪拌した。混合物にさらにジフェニルホスホリルアジド(0.028 mL、0.132 mmol)を添加し、混合物を 1 0 0 に再加熱し、1 時間攪拌した。粗製の混合物をさらに精製することなく次工程で直接使用した。LCMS: m/z=749.6 (M+H)⁺, 2.30分(方法3)

20

【 0 3 6 1 】

工程 2 : メチル 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - ((アジドカルボニル)アミノ) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造
【化 1 9 0】

30



40

1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - ((アジドカルボニル)アミノ) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b

50

- オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0 . 0 3 0 g、0 . 0 4 0 mmol)と T H F 中 1 . 0 M メタンアミン溶液(0 . 4 0 0 mL、0 . 4 0 0 mmol)を混合した。混合物を r t で 1 時間攪拌した。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 2)で精製して、所望の生成物を白色粉末 T F A 塩として得た(0 . 0 1 9 3 g、2 工程で 5 0 % 収率)。LCMS: m/z=737.4 (M+H)⁺, 2.14分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.91 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.30 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.12-4.01 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.31-3.01 (m, 11H), 2.97 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.36-2.21 (m, 1H), 2.15 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 1H), 2.11-2.02 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.79-1.37 (m, 13H), 1.33-1.22 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)

【 0 3 6 2 】

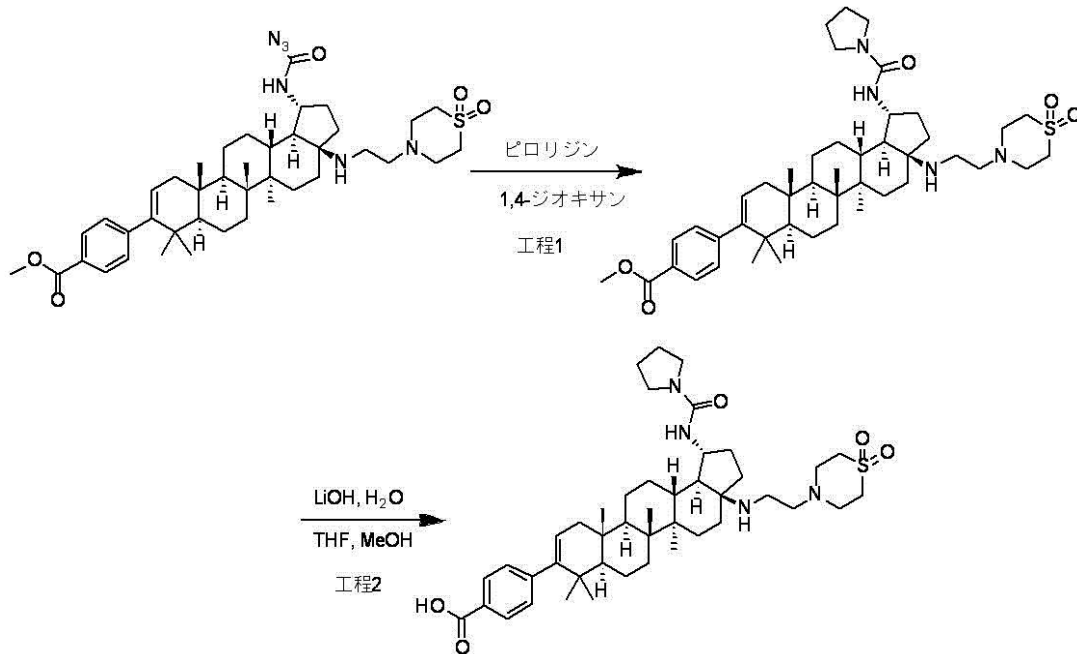
工程 3 : 1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート T F A 塩(0 . 0 1 9 g、0 . 0 2 0 mmol)と 1 . 0 M 水酸化リチウム一水和物水溶液(0 . 1 9 7 mL、0 . 1 9 7 mmol)およびテトラヒドロフラン(0 . 3 mL)および M e O H (0 . 3 mL)を混合した。バイアルを P T F E 裏打ちスクリュウキャップで密閉し、混合物を攪拌しながら、6 0 で 3 0 分加熱した。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 2)で精製して、4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸を白色粉末 T F A 塩として得た(0 . 0 2 0 3 g、1 0 6 % 収率)。LCMS: m/z=723.4 (M+H)⁺, 1.93分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.30 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.16-3.99 (m, 1H), 3.28-3.00 (m, 11H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.38-2.21 (m, 1H), 2.16 (d, J=17.2, 6.5 Hz, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.90-1.55 (m, 10H), 1.35 (d, J=11.7 Hz, 6H), 1.29 (d, J=10.8 Hz, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (br. s., 3H), 0.95 (br. s., 3H)

【 0 3 6 3 】

実施例 B 3 0

4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (ピロリジン - 1 - カルボキサミド) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化 1 9 1】



10

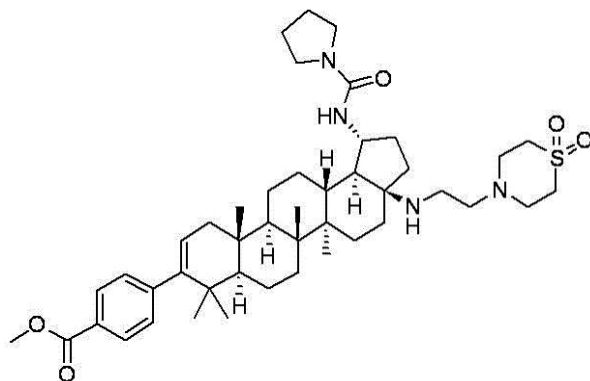
実施例B30

【 0 3 6 4】

20

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (ピロリジン - 1 - カルボキサミド) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化 1 9 2】



30

1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - ((アジドカルボニル)アミノ) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.030 g、0.040 mmol)とピロリジン(0.033 mL、0.400 mmol)を混合した。バイアルを P T F E 裏打ちスクリーキャップで密閉し、混合物を r t で 1 時間攪拌した。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 2) で精製した。所望の生成物をこうして白色粉末 T F A 塩として得た(0.0178 g、44.3% 収率)。LCMS: $m/z=777.5$ ($M+H$)⁺, 2.16 分(方法 5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d およびメタノール-d₄ の 1:1 混合物, メタノール-d₄ ロック) 7.91 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.30 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.16 (br. s., 1H), 3.91 (s, 3H), 3.31-3.00 (m, 12H), 2.94 (br. s., 1H), 2.38-2.21 (m, 2H), 2.16 (dd, J=17.0, 6.2 Hz, 1H), 2.09 (d, J=14.7 Hz, 1H), 2.01-1.66 (m, 12H), 1.65-1.34 (m, 10H), 1.33-1.22 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.10

40

50

(s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (br. s., 3H), 0.95 (br. s., 3H)

【0365】

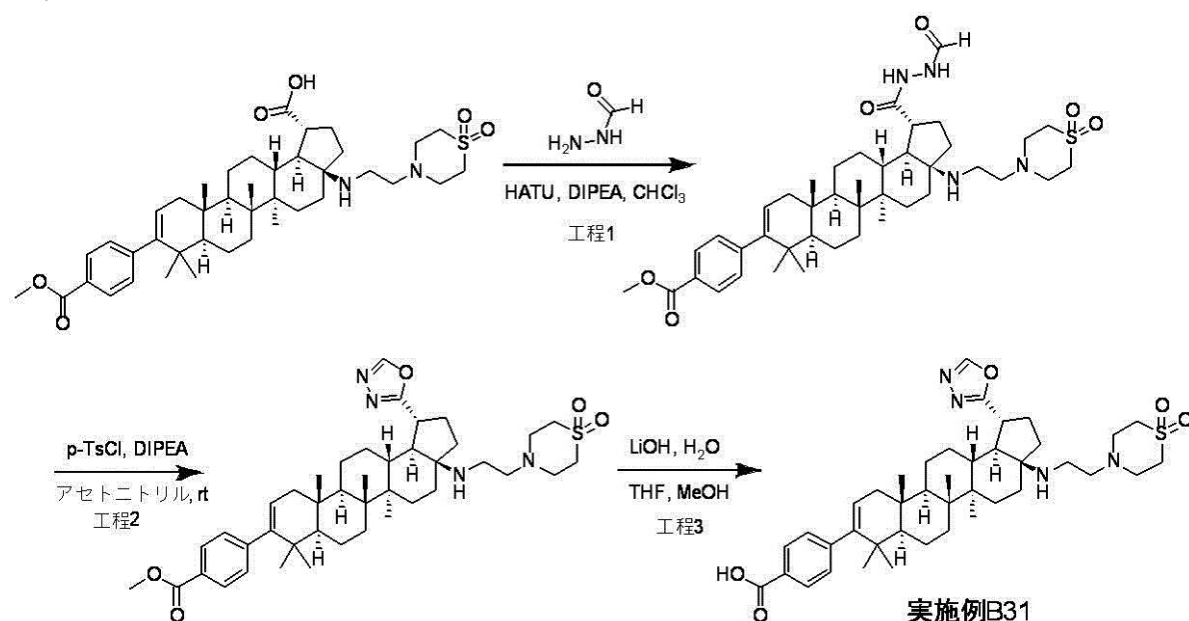
工程2：1ドラムバイアル中、メチル4-((1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(ピロリジン-1-カルボキサミド)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートTFA塩(0.019g、0.019mmol)と1.0M 水酸化リチウム水和物水溶液(0.189mL、0.189mmol)およびテトラヒドロフラン(0.3mL)およびMeOH(0.3mL)を混合した。バイアルをPTFE裏打ちスクリーキャップで密閉し、混合物を攪拌しながら、60℃で30分加熱した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法2)で精製して、4-((1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(ピロリジン-1-カルボキサミド)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸を白色粉末TFA塩として得た(0.0163g、85%収率)。LCMS: m/z=763.4 (M+H)⁺, 2.04分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.30 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.21-4.08 (m, 1H), 3.27-3.00 (m, 12H), 2.93 (d, J=9.3 Hz, 1H), 2.28 (t, J=1.4 Hz, 2H), 2.16 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 1H), 2.09 (d, J=15.4 Hz, 1H), 1.99-1.90 (m, 5H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 4H), 1.66-1.54 (m, 4H), 1.54-1.34 (m, 6H), 1.33-1.22 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (br. s., 3H), 0.95 (br. s., 3H)

【0366】

実施例B31

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

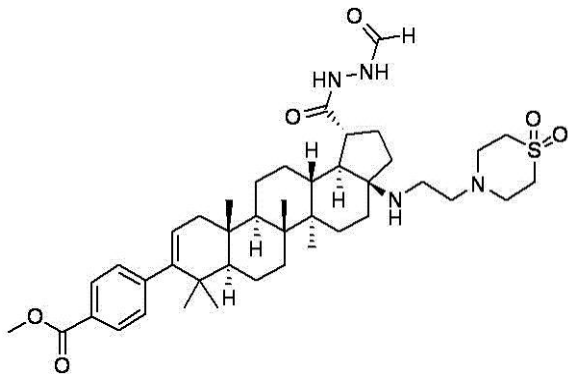
【化193】



【0367】

工程1：メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,

13bS) - 3a - ((2 - (1,1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (2 - ホルミルヒドラジンカルボニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造
【化194】



10

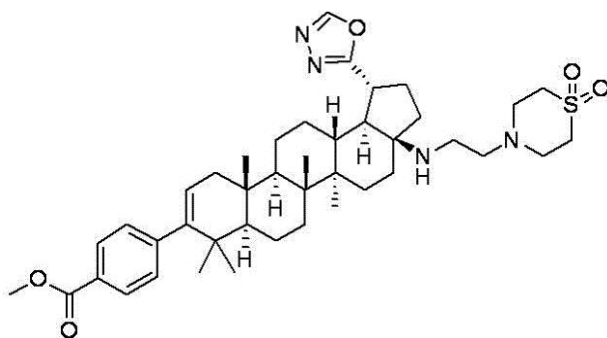
1ドラムバイアル中、(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - ((2 - (1,1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 1 - カルボン酸(0.050g、0.071mmol)とギ酸ヒドラジド(8.47mg、0.141mmol)、HATU(0.035g、0.092mmol)およびDIPEA(0.039mL、0.226mmol)をクロロホルム(1mL)中で混合した。混合物をrtで26時間撹拌した。混合物を窒素流で濃縮し、最少量のアセトニトリル/MeOH混合物に再溶解し、濾過し、逆相分取HPLC(分取HPLC方法2)で精製した。所望の生成物をこうして白色固体TFA塩として得た(0.0396g、57.4%収率)。LCMS: m/z=751.4 (M+H)⁺, 2.11分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.29 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.27-3.04 (m, 10H), 3.03-2.88 (m, 3H), 2.57 (t, J=11.9 Hz, 1H), 2.32-2.18 (m, 1H), 2.18-2.02 (m, 3H), 1.95-1.65 (m, 5H), 1.64-1.32 (m, 10H), 1.31-1.21 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)

20

30

【0368】

工程2: メチル4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - ((2 - (1,1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造
【化195】



40

1ドラムバイアル中、メチル4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - ((2 - (1,1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (2 - ホルミルヒドラジンカルボニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメ

50

チル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート T F A 塩 (0 . 0 2 0 g、0 . 0 2 0 mmol) および D I P E A (0 . 0 3 6 mL、0 . 2 0 4 mmol) とアセトニトリル (0 . 5 mL) を混合した。混合物に p - トルエンスルホニルクロライド (0 . 0 3 1 g、0 . 1 6 3 mmol) を添加した。混合物を r t で 1 時間撹拌した。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 1 2) で精製した。これにより所望の生成物 (0 . 0 0 8 4 g、5 6 . 1 % 収率) を得た。LCMS: m/z=733.7 (M+H)⁺, 2.32分(方法3)

【 0 3 6 9 】

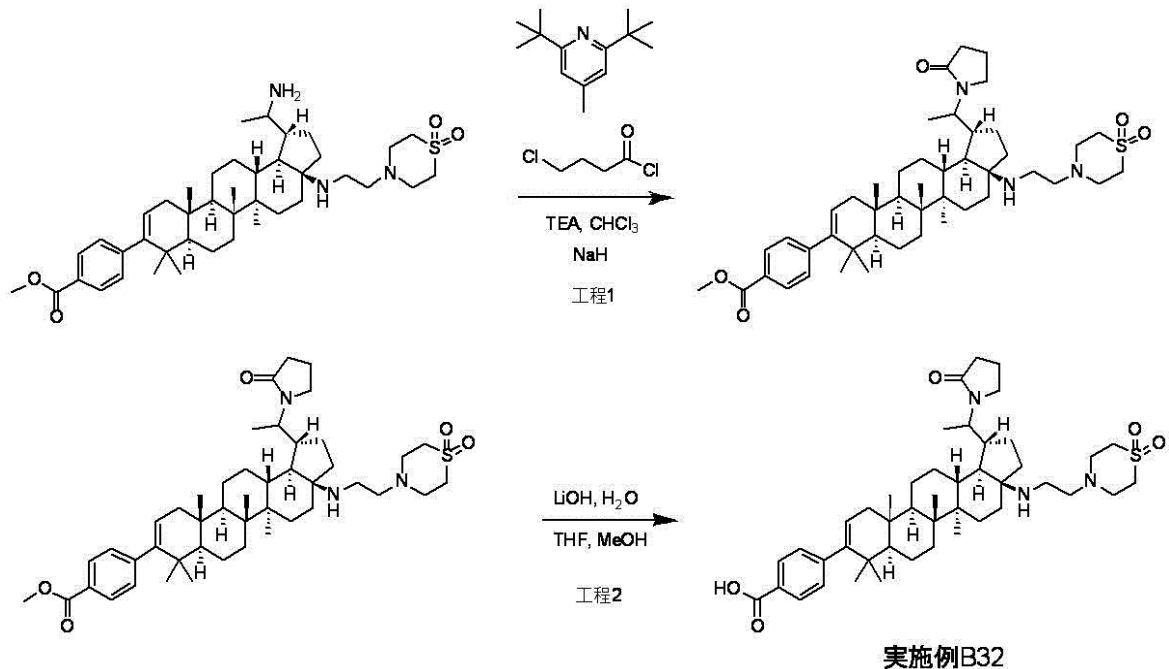
工程 3 : 1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート (0 . 0 0 8 4 g、0 . 0 1 1 mmol) と 1 . 0 M 水酸化リチウムー水和物水溶液 (0 . 1 1 5 mL、0 . 1 1 5 mmol) およびテトラヒドロフラン (0 . 3 mL) および M e O H (0 . 3 mL) を混合した。バイアルを P T F E 裏打ちスクリューキャップで密閉し、混合物を撹拌しながら、7 0 ° で 3 0 分加熱した。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 3) で精製して、4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸を白色粉末 T F A 塩として得た (0 . 0 1 0 6 g、9 7 % 収率)。LCMS: m/z=719.4 (M+H)⁺, 1.9 2分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d およびメタノール-d₄ の 1:1 混合物, メタノール-d₄ ロック) 8.70 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.32-5.21 (m, 1H), 3.75 (td, J=11.1, 3.7 Hz, 1H), 3.27-2.92 (m, 11H), 2.65 (t, J=12.0 Hz, 1H), 2.57-2.42 (m, 1H), 2.26-1.76 (m, 7H), 1.72-1.33 (m, 10H), 1.26 (br. s., 3H), 1.20 (s, 3H), 1.16-1.05 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91-0.84 (m, 1H)

【 0 3 7 0 】

実施例 B 3 2

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - (2 - オキサピロリジン - 1 - イル)エチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化 1 9 6】



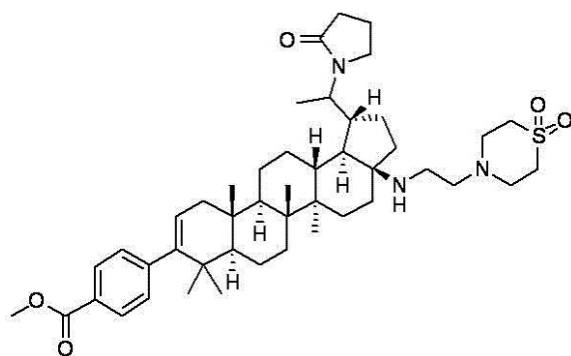
10

【 0 3 7 1】

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル)エチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

20

【化 1 9 7】



30

5 mL マイクロ波バイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アミノエチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.025 g、0.035 mmol)と 4 - クロロブタノイルクロライド(5.94 μ l、0.053 mmol)および 2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジン(0.029 g、0.141 mmol)を、アセトニトリル(0.5 mL)と 1, 4 - ジオキサン(0.5 mL)の混合物中で混合した。混合物を rt で 5 分攪拌し、マイクロ波リアクター中、120 $^{\circ}$ C で 1 時間加熱した。混合物を rt に冷却し、水素化ナトリウム(鉱油中 60 % NaH 分散)(過剰、約 20 mg)を混合物に添加し(顕著なガス発生を生じる。)、混合物を rt で 24 時間攪拌した。粗製の混合物をさらに操作することなく次工程で使用した。LCMS: m/z=776.5 (M+H)⁺, 2.18 分(方法 5)

40

50

【 0 3 7 2 】

工程 2 : メチル 4 - ((1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ) エチル) アミノ) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) ベンゾエート (0 . 0 2 7 g 、 0 . 0 3 5 mmol) および過剰の水素化ナトリウムを含む粗製の反応混合物の T H F 溶液を、水 (1 mL) をゆっくり添加して反応停止させ、活発なガス発生をもたらした。メタノール (1 mL) を添加し、得られた混合物を 6 0 ° で 3 0 分加熱した。混合物を窒素流で約 0 . 5 mL に濃縮し、アセトニトリル (1 mL) およびメタノール (1 mL) で希釈し、濾過し、逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 3) で精製して、4 - ((1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ) エチル) アミノ) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) 安息香酸を白色粉末 T F A 塩として得た (0 . 0 2 7 0 g 、 2 工程で 7 6 % 収率) 。 LCMS : m/z=762.5 (M+H) ⁺ , 1.98 分 (方法 5) 。 ¹ H NMR (400 MHz , クロロホルム-d およびメタノール-d₄ の 1 : 1 混合物 , メタノール-d₄ ロック) 7.93 (d , J=8.3 Hz , 2H) , 7.21 (d , J=8.3 Hz , 2H) , 5.31 (d , J=4.9 Hz , 1H) , 4.38-4.28 (m , 1H) , 3.62-3.53 (m , 1H) , 3.49-3.40 (m , 1H) , 3.27-2.93 (m , 11H) , 2.49-2.29 (m , 2H) , 2.29-2.12 (m , 2H) , 1.98 (br. s. , 4H) , 1.95-1.79 (m , 5H) , 1.78-1.68 (m , 2H) , 1.52 (d , J=6.1 Hz , 6H) , 1.50-1.32 (m , 5H) , 1.31-1.25 (m , 2H) , 1.22 (br. s. , 3H) , 1.21 (s , 3H) , 1.05 (s , 6H) , 0.96 (br. s. , 3H) , 0.95 (br. s. , 3H)

10

20

【 0 3 7 3 】

実施例 B 3 3

4 - ((1 R , 3 a R , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 1 - アミノ - 3 a - ((2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ) エチル) アミノ) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) 安息香酸の製造

30

【 化 1 9 8 】



実施例B33

2 0 mL シンチレーションバイアル中、(1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ) エチル) アミノ) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 1 - カルボン酸トリエチルアンモニウム塩 (0 . 1 0 0 g 、 0 . 1 2 3 mmol) とジフェニルホスホリルアジド (0 . 0 8 0 mL 、 0 . 3 7 0 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 0 3 4 mL 、 0 . 2 4 7 mmol) を乾燥 1 , 4 - ジオキサン (5 mL) 中で混合した。バイアルを P T F E 裏打ちスクリュウキャップで密閉し、混合物を 8 0 ° で 2 時間加熱した。混合物を r t に冷却し、r t で 1 . 5 時間静置した。急速に攪拌している混合物に 1 . 0 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4 . 9 3 mL 、 4 . 9 3 mmol) を全て一度に添加した。得られた濁った混合物を r t で 3 0 分急速に攪拌した。混合物を窒素流で濃縮し、逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 1 5) で精製した

40

50

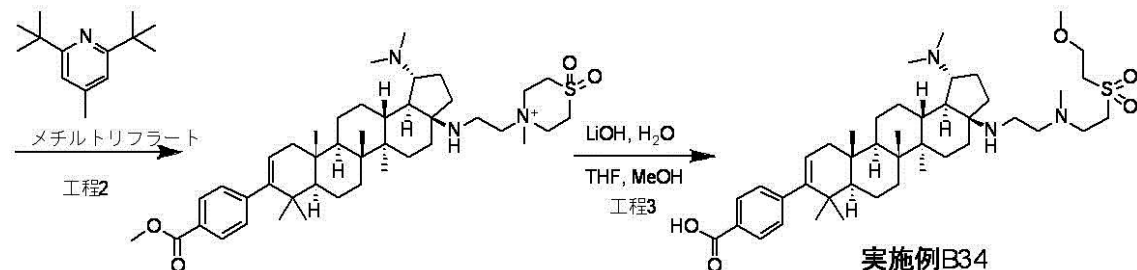
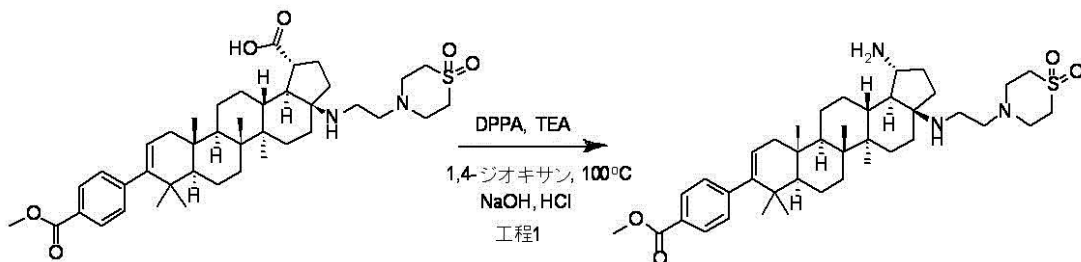
。所望の生成物をこうして白色固体 T F A 塩として得た (0.0739 g、59.5% 収率)。
LCMS: $m/z=666.3$ ($M+H$)⁺, 1.79分 (方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.93 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.31 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.85 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.27-3.12 (m, 6H), 3.11-2.83 (m, 6H), 2.48 (br. s., 1H), 2.23-1.97 (m, 5H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.75 (d, $J=16.1$ Hz, 2H), 1.69-1.34 (m, 11H), 1.33-1.24 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)

【0374】

実施例 B 3 4

4 - ((1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 1 - (ジメチルアミノ) - 3a - ((2 - ((2 - ((2 - メトキシエチル)スルホニル)エチル)(メチル)アミノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

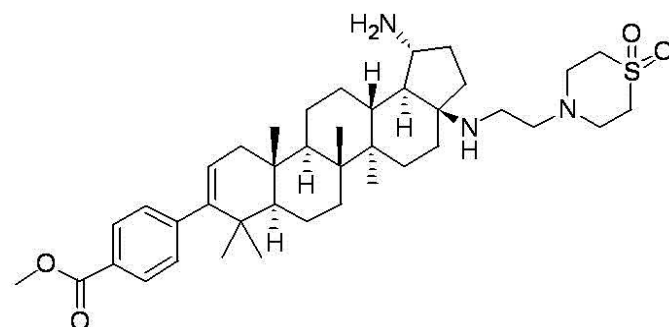
【化199】



【0375】

工程1: メチル 4 - ((1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 1 - アミノ - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化200】



1 ドラムバイアル中、(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3,

3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 1 - カルボン酸(0.1 5 0 g、0.2 1 2 mmol)とジフェニルホスホリルアジド(0.1 1 4 mL、0.5 2 9 mmol)およびトリエチルアミン(0.1 1 8 mL、0.8 4 6 mmol)を乾燥 1, 4 - ジオキサン(2 mL)中で混合した。バイアルを P T F E 裏打ちスクリュウキャップで密閉し、混合物を 8 0 で 4 5 分加熱した。さらにジフェニルホスホリルアジド(0.0 5 7 mL、0.2 6 5 mmol)を添加し、混合物を 8 5 でさらに 2 0 分加熱した。混合物を熱源から離し、r t に冷却し、それに 3.0 M 水酸化ナトリウム水溶液(1.4 1 mL、4.2 3 mmol)を添加した。4 5 分撹拌後、混合物を氷浴で冷却し、それに 1 2 M 塩酸(0.3 5 3 mL、4.2 3 mmol)をゆっくり添加した。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 3)で精製した。所望の生成物を白色粉末 T F A 塩として得た(0.0 5 5 8 g、2 5.8 % 収率)。LCMS: m/z=680.4 (M+H)⁺, 1.93 分(方法 5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d およびメタノール-d₄の 1:1 混合物, メタノール-d₄ ロック) 7.92 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.30 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.95-3.81 (m, 4H), 3.30-2.84 (m, 12H), 2.59-2.37 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.21-2.01 (m, 4H), 2.00-1.70 (m, 4H), 1.69-1.33 (m, 12H), 1.33-1.24 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)

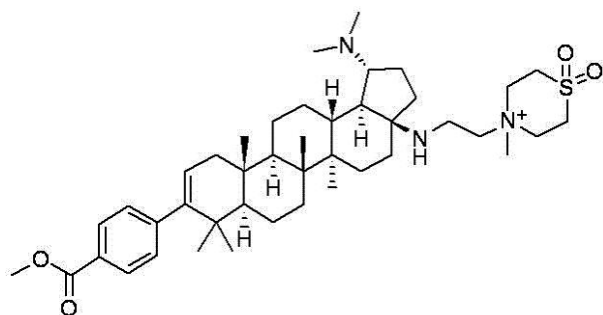
10

【 0 3 7 6 】

工程 2 : 4 - (2 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (ジメチルアミノ) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - イル)アミノ)エチル) - 4 - メチルチオモルホリン - 4 - イウム 1, 1 - ジオキシドの製造

20

【 化 2 0 1 】



30

1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - アミノ - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリン)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート T F A 塩(0.0 2 1 g、0.0 2 1 mmol)と 2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルピリジン(0.0 4 2 g、0.2 0 5 mmol)をクロロホルム(0.5 mL)中で混合した。この撹拌中の混合物にトリフルオロメタンスルホン酸メチル(0.0 1 1 mL、0.1 0 3 mmol)を添加した。バイアルを P T F E 裏打ちスクリュウキャップで密閉し、混合物を 7 0 で 3 0 分撹拌した。さらに 5 当量のトリフルオロメタンスルホン酸メチル(0.0 1 1 mL、0.1 0 3 mmol)を添加し、混合物を 7 0 でさらに 1 0 5 分再加熱した。混合物を窒素流で濃縮し、少量の T H F を添加した最少量のメタノールに再溶解した。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 2)で精製した。こうして得た生成物を直接次工程で使用した。LCMS: m/z=722.4 (M+H)⁺, 2.04 分(方法 5)

40

【 0 3 7 7 】

工程 3 : 1 ドラムバイアル中、4 - (2 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (ジメチルアミノ) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート T F A 塩(0.0 2 1 g、0.0 2 1 mmol)と 2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルピリジン(0.0 4 2 g、0.2 0 5 mmol)をクロロホルム(0.5 mL)中で混合した。この撹拌中の混合物にトリフルオロメタンスルホン酸メチル(0.0 1 1 mL、0.1 0 3 mmol)を添加した。バイアルを P T F E 裏打ちスクリュウキャップで密閉し、混合物を 7 0 で 3 0 分撹拌した。さらに 5 当量のトリフルオロメタンスルホン酸メチル(0.0 1 1 mL、0.1 0 3 mmol)を添加し、混合物を 7 0 でさらに 1 0 5 分再加熱した。混合物を窒素流で濃縮し、少量の T H F を添加した最少量のメタノールに再溶解した。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 2)で精製した。こうして得た生成物を直接次工程で使用した。LCMS: m/z=722.4 (M+H)⁺, 2.04 分(方法 5)

50

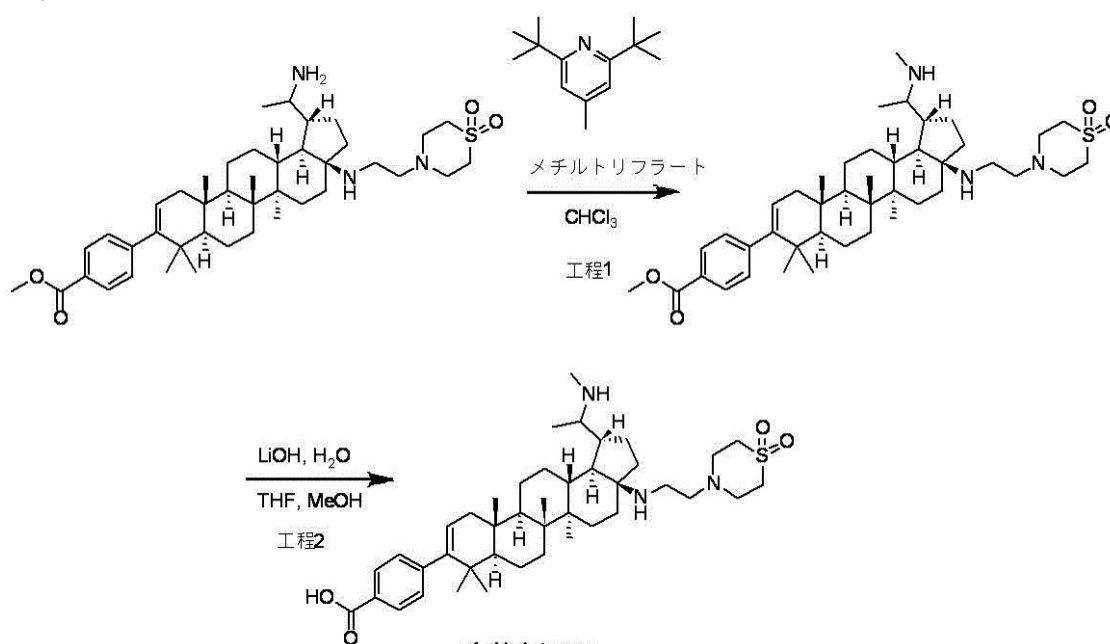
ル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - イル)アミノ)エチル) - 4 - メチルチオモルホリン - 4 - イウム 1, 1 - ジオキシド(0.010 g、9.12 μ mol)と1.0 M 水酸化リチウム水和物水溶液(0.091 mL、0.091 mmol)およびテトラヒドロフラン(0.3 mL)および MeOH(0.3 mL)を混合した。バイアルを P T F E 裏打ちスクリーキャップで密閉し、混合物を撹拌しながら、70 で30分加熱した。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法3)で精製して、4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (ジメチルアミノ) - 3 a - ((2 - ((2 - (2 - メトキシエチル)スルホニル)エチル)(メチル)アミノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸を白色粉末 T F A 塩として得た(0.0048 g、2工程で20%収率)。LCMS : $m/z=740.4$ ($M+H$)⁺, 1.88分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.93 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.30 (dd, $J=6.0, 1.3$ Hz, 1H), 4.24-4.10 (m, 1H), 3.84 (t, $J=4.6$ Hz, 2H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.49-3.43 (m, $J=6.2, 6.2$ Hz, 2H), 3.25-3.12 (m, 3H), 3.01-2.74 (m, 8H), 2.72 (s, 3H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.73 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 1.68-1.42 (m, 12H), 1.35-1.20 (m, 8H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (br. s., 3H), 0.95 (br. s., 3H)

【0378】

実施例 B 3 5

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - (メチルアミノ)エチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化202】

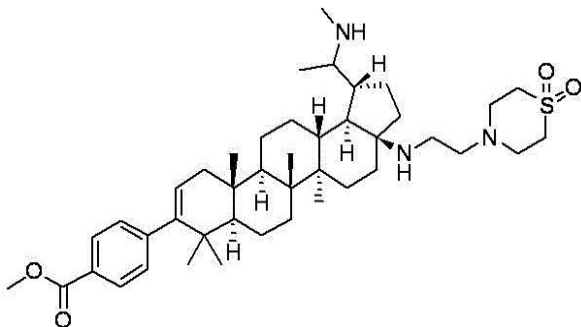


実施例B35

【0379】

工程1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5

b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (1 - (メチルアミノ)エチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造
【化 2 0 3】



10

1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - 1 - (1 - アミノエチル) - 3 a - ((2 - (1,1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.020 g、0.028 mmol)と 2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルピリジン(0.029 g、0.141 mmol)をクロロホルム(0.5 mL)中で混合した。この攪拌中の混合物にトリフルオロメタンスルホン酸メチル(4.98 μ l、0.045 mmol)を添加し、P T F E 裏打ちスクリューキャップを付け、混合物を r t で 45 分攪拌した。混合物にさらにトリフルオロメタンスルホン酸メチル(7 μ l、約 0.063 mmol、2.25 当量)を添加し、r t で 1.5 時間攪拌した。混合物に T H F 中 1.0 M アンモニア溶液を添加し、混合物を窒素流下に濃縮して残渣を得て、最少量の 1 : 1 T H F / M e O H 混合物に溶解し、逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 1 2)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 3)で再精製して、所望の生成物を白色粉末 T F A 塩として得た(0.0123 g、40.9% 収率)。LCMS: m/z=722.3 (M+H)⁺, 2.01分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック)

20

7.92 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.31 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.28-2.96 (m, 12H), 2.74 (s, 3H), 2.50 (td, J=10.9, 2.6 Hz, 1H), 2.21-1.91 (m, 6H), 1.90-1.68 (m, 4H), 1.68-1.37 (m, 11H), 1.34 (s, 3H), 1.31-1.24 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (br. s., 3H), 0.95 (br. s., 3)

30

【 0 3 8 0 】

工程 2 : 1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - 3 a - ((2 - (1,1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (1 - (メチルアミノ)エチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート T F A 塩(0.0093 g、8.74 μ mol)と 1.0 M 水酸化リチウム水和物水溶液(0.087 mL、0.087 mmol)、テトラヒドロフラン(0.3 mL)および M e O H (0.3 mL)を混合した。バイアルを P T F E 裏打ちスクリューキャップで密閉し、混合物を攪拌しながら、70 で 30 分加熱した。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 1 6)で精製して、4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - 3 a - ((2 - (1,1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (1 - (メチルアミノ)エチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸を白色ガラス状固体 T F A 塩として得た(0.0078 g、80% 収率)。LCMS: m/z=708.4 (M+H)⁺, 1.79分(方法5)。¹H N

40

50

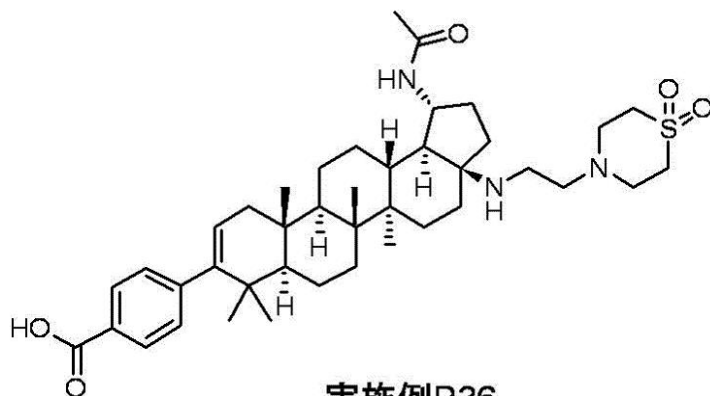
MR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック)
 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.31 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.27-
 2.95 (m, 12H), 2.74 (s, 3H), 2.57-2.44 (m, 1H), 2.23-1.92 (m, 6H), 1.90-1.68 (m,
 4H), 1.68-1.40 (m, 11H), 1.34 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.31-1.24 (m, 3H), 1.21 (s, 3H)
), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (br. s., 3H), 0.96 (br. s., 3H)

【0381】

実施例B36

4 - ((1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 1
 - アセトアミド - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5
 a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 1
 1, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[
 a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化204】



実施例B36

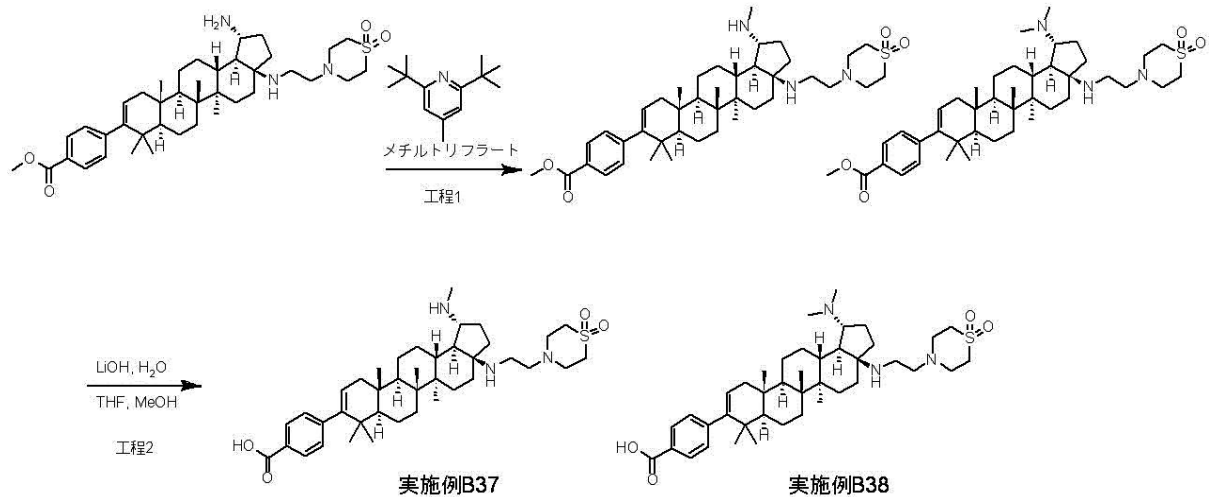
1 ドラムバイアル中、(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 1 - カルボン酸(0.020g、0.028mmol)とジフェニルホスホリルアジド(0.015mL、0.071mmol)およびトリエチルアミン(0.016mL、0.113mmol)を乾燥1, 4 - ジオキサン(1mL)中で混合した。バイアルをPTFE裏打ちスクリュウキャップで密閉し、混合物を80℃で20分加熱した。反応混合物を3.0M 水酸化ナトリウム水溶液(0.235mL、0.705mmol)を含む80℃のバイアルに直接ピペットで添加した。混合物を1分後熱源から離れた。混合物を酢酸無水物(0.135g、1.33mmol)で処理し、得られた混合物を70℃で10分加熱した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法16)で精製して、所望の生成物を無色固体TFA塩として得た(0.0149g、54%収率)。LCMS: m/z=708.3 (M+H)⁺, 1.92分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.30 (dd, J=6.0, 1.3 Hz, 1H), 4.25 (q, J=11.2 Hz, 1H), 3.27-3.00 (m, 11H), 2.91 (dt, J=14.6, 7.2 Hz, 1H), 2.38-2.23 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.90-1.66 (m, 5H), 1.65-1.35 (m, 11H), 1.34-1.22 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (br. s., 3H), 0.95 (br. s., 3H)

【0382】

実施例B37および実施例B38

4 - ((1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3
 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11
 a - ペンタメチル - 1 - (メチルアミノ) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8,
 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ

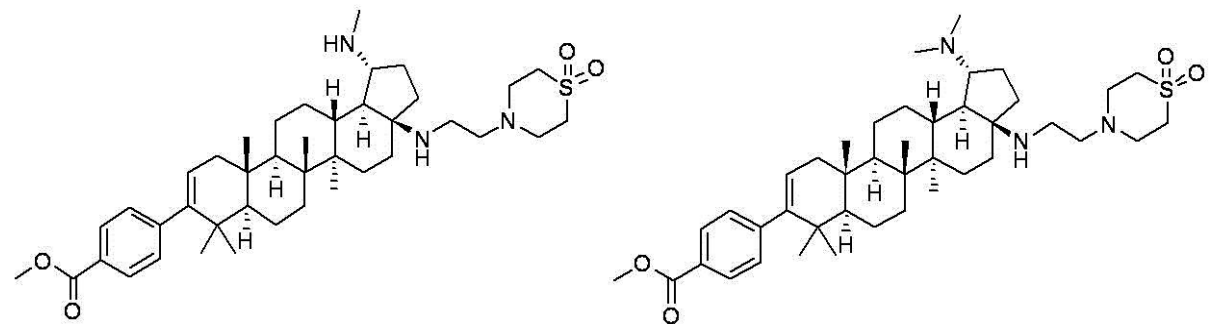
[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸および 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (ジメチルアミノ) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造
【化 2 0 5】



【 0 3 8 3 】

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (メチルアミノ) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートおよびメチル 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (ジメチルアミノ) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化 2 0 6】



2 個の別々の工程 1 および工程 2 実験を行った。両実験からの工程 2 後の最終的に得られた粗製の反応混合物を合わせ、精製して表題化合物を得た。

【 0 3 8 4 】

実験 1 : 1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - アミノ - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート T F A 塩 (0.021 g、0.021 mmol) と 2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルピリジン (0.042 g、0.205 mmol) をクロロホルム (0.5 mL) 中で混合した。この攪拌中の混合物にトリフル

オロメタンスルホン酸メチル(0.011 mL、0.103 mmol)を添加した。PTFE裏打ちスクリーキャップを付け、混合物をrtで一夜撹拌した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法16)で精製した。2個の所望の生成物の混合物を、分取HPLCによりこうしてTFA塩(0.0123 g)として得た。物質を直接次工程で使用了(実験1工程2)。LCMS: $m/z=694.6$ ($M+H$)⁺, 1.92分および708.6 ($M+H$)⁺, 2.07分(方法3)

【0385】

実験2: 1ドラムバイアル中、メチル4-((1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-アミノ-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートTFA塩(0.021 g、0.021 mmol)と2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン(0.042 g、0.205 mmol)をクロロホルム(0.5 mL)中で混合した。この撹拌中の混合物にトリフルオロメタンスルホン酸メチル(0.011 mL、0.103 mmol)を添加した。PTFE裏打ちスクリーキャップを付け、混合物を70℃で30分加熱した。さらにトリフルオロメタンスルホン酸メチル(0.011 mL、0.103 mmol)を添加し、混合物を70℃で105分加熱した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法2)で精製した。2個の所望の生成物の混合物を、こうして分取HPLCからこうしてTFA塩(0.010 g)として得た。物質を直接次工程で使用了(実験2工程2)。

【0386】

工程2:

実験1: 1ドラムバイアル中、メチル4-((1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(メチルアミノ)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートTFA塩およびメチル4-((1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-(ジメチルアミノ)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートTFA塩(0.0123 g、0.012 mmol)を含む実験1の工程1からの混合物と1M水酸化リチウム水和物水溶液(0.117 mL、0.117 mmol)、テトラヒドロフラン(0.3 mL)およびMeOH(0.3 mL)を混合した。バイアルをPTFE裏打ちスクリーキャップで密閉し、混合物を撹拌しながら、70℃で30分加熱した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法16)で精製した。

【0387】

実験2: 1ドラムバイアル中、メチル4-((1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(メチルアミノ)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートTFA塩およびメチル4-((1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-(ジメチルアミノ)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートTFA塩(0.010 g、9.52 μmol)を含む実験2の工程1からの混合物と水酸化リチウム水和物(0.095 mL、0.095 mmol)、テトラヒドロフラン(0.3 mL)およびMeOH(0.3 mL)を混合した。バイアルをPTFE裏打ちスクリーキャップで密閉し、混合物を撹拌しながら70℃で30分加熱した

。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 3) で精製した。

【 0 3 8 8 】

実験 1 工程 2 および実験 2 工程 2 からの合わせた残渣の再精製：実験 1 工程 2 および実験 2 工程 2 からの分取 H P L C 精製による生成物を含むフラクションを合わせ、逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 1 7) で再精製した。濃縮した類似生成物フラクションを 8 8 % アセトニトリル、1 0 % 水、2 % T F A の混合物での処理により T F A 塩に変換し、続いて減圧下再濃縮した。こうして、分離された所望の生成物を T F A 塩として得た。

【 0 3 8 9 】

4 - ((1 R , 3 a R , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (メチルアミノ) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a]クリセン - 9 - イル)安息香酸(実施例 B 3 7)：この物質は無色固体 T F A 塩として取得した(0 . 0 0 8 6 g 、 2 工程の合わせた収率 1 8 %)。LCMS: m/z=680.4 (M+H)⁺, 1.7 3分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.31 (dd, J=5.6, 1.2 Hz, 1H), 3.77-3.66 (m, 1H), 3.25-3.01 (m, 8H), 3.00-2.82 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.42-2.26 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.11-1.92 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.70-1.43 (m, 10H), 1.43-1.34 (m, 1H), 1.33-1.23 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.0 8 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (br. s., 3H)

10

20

【 0 3 9 0 】

4 - ((1 R , 3 a R , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 1 - (ジメチルアミノ) - 3 a - ((2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a]クリセン - 9 - イル)安息香酸(実施例 B 3 8)：この物質は無色固体 T F A 塩として取得した(0 . 0 0 9 7 g 、 2 工程の合わせた収率 2 1 %)。LCMS: m/z=694.4 (M+H)⁺, 1 .76分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.93 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.37-5.24 (m, 1H), 4.22-4.07 (m, 1H), 3.28-3.03 (m, 8H), 3.03-2.89 (m, 4H), 2.85 (s, 6H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.21-1.99 (m, 6H), 1.81-1.34 (m, 14H), 1.33-1.24 (m, 2H), 1.2 0 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (br. s., 3H), 0.96 (br. s., 3H)

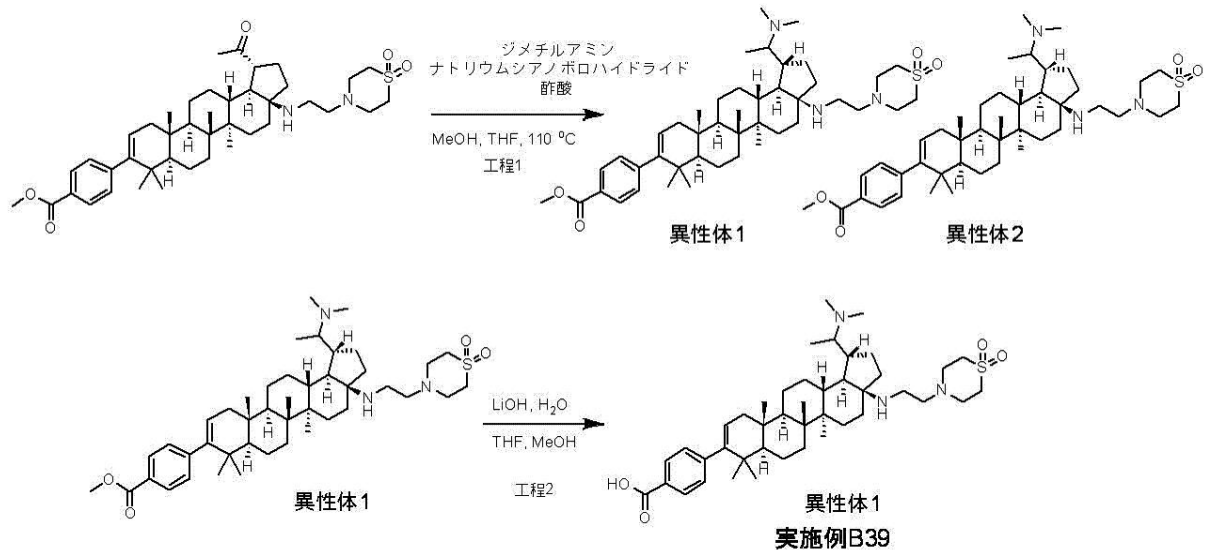
30

【 0 3 9 1 】

実施例 B 3 9

4 - ((1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 1 - (1 - (ジメチルアミノ)エチル) - 3 a - ((2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a]クリセン - 9 - イル)安息香酸異性体 1 の製造

【化207】



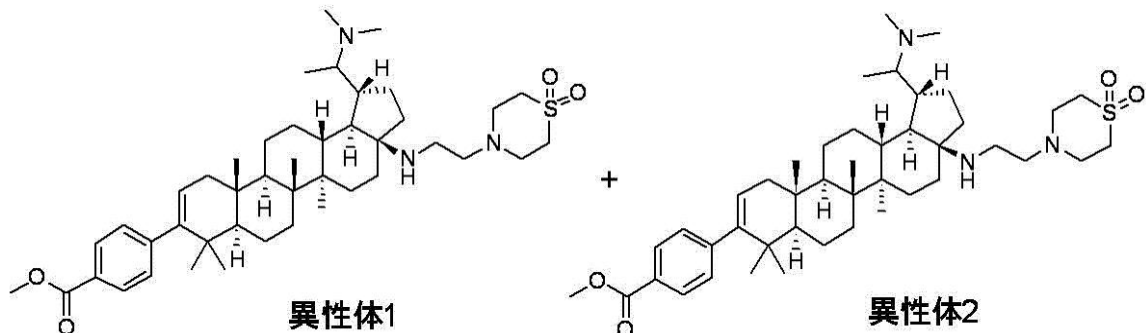
10

【0392】

工程1: メチル 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 1 - (1 - (ジメチルアミノ)エチル) - 3a - ((2 - (1,1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体1およびメチル 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 1 - (1 - (ジメチルアミノ)エチル) - 3a - ((2 - (1,1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体2の製造

20

【化208】



30

15 mL耐圧封管中、メチル 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 1 - アセチル - 3a - ((2 - (1,1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.100 g、0.141 mmol)のMeOH(1 mL)溶液をTHF中2.0 M ジメチルアミン溶液(1.061 mL、2.122 mmol)、酢酸(0.121 mL、2.122 mmol)およびナトリウムシアノボロハイドライド(0.019 g、0.283 mmol)で処理した。容器を密閉し、混合物を油浴中、110で6日間加熱した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法16)で精製した。所望の生成物をこうして得た。

40

【0393】

メチル 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 1 - (1 - (ジメチルアミノ)エチル) - 3a - ((2 - (1,1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート

50

ノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 1 は主生成物であり、白色固体 T F A 塩として取得した(0.0246 g、16.1%収率)。LCMS: m/z=736.4 (M+H)⁺, 2.05分(方法5)

【0394】

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - (ジメチルアミノ)エチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 2 は副生成物であり、白色粘性固体 T F A 塩として取得した(0.0116 g、7.6%収率)。

10

【0395】

工程 2: 1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - ((R) - 1 - (ジメチルアミノ)エチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 1 T F A 塩(0.0246 g、0.023 mmol)と 1 M 水酸化リチウム水和物水溶液(0.228 mL、0.228 mmol)、テトラヒドロフラン(0.3 mL)および M e O H (0.3 mL)を混合した。バイアルを P T F E 裏打ちスクリュキャップで密閉し、混合物を撹拌しながら 80 で 20 分加熱した。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 1 6)で精製した。生成物フラクションを合わせ、逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 1 5)により再精製することが必要であり、4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - (ジメチルアミノ)エチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸異性体 1 を白色ガラス状固体 T F A 塩として得た(0.0151 g、62.2%収率)。LCMS: m/z=722.4 (M+H)⁺, 1.80分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄)

20

7.95 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.34 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.30-3.05 (m, 10H), 3.04-2.78 (m, 7H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.29-1.97 (m, 6H), 1.93-1.75 (m, 4H), 1.73-1.48 (m, 11H), 1.40 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.38-1.30 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H)

30

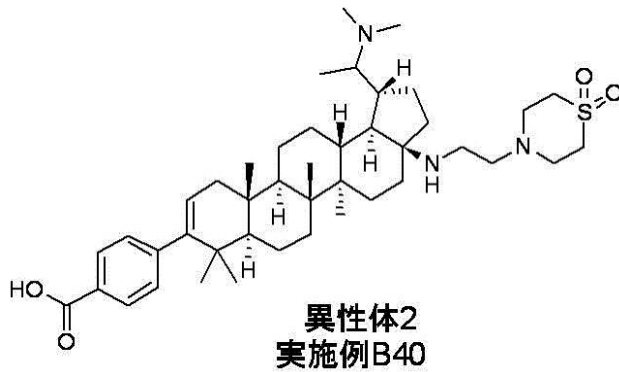
【0396】

実施例 B 4 0

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - (ジメチルアミノ)エチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸異性体 2 の製造

40

【化 2 0 9】



10

1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - ((R) - 1 - (ジメチルアミノ)エチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 2 T F A 塩(0.0116 g、10.76 μ mol)と1 M 水酸化リチウム水和物水溶液(0.108 mL、0.108 mmol)、テトラヒドロフラン(0.3 mL)および M e O H (0.3 mL)を混合した。バイアルを P T F E 裏打ちスクリーキャップで密閉し、混合物を攪拌しながら 80 で 20 分加熱した。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 3)で精製した。所望の生成物を粘性ガム状 T F A 塩として得た(0.0053 g、46.3 % 収率)。LCMS: m/z =722.4 ($M+H$)⁺, 1.82 分(方法 5)。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) 7.95 (d, J =8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J =8.1 Hz, 2H), 5.34 (d, J =4.4 Hz, 1H), 3.55 (d, J =7.1 Hz, 1H), 3.29-3.18 (m, 8H), 3.14 (br. s., 4H), 2.91 (br. s., 6H), 2.26-1.98 (m, 6H), 1.95-1.73 (m, 5H), 1.72-1.47 (m, 13H), 1.41 (d, J =6.6 Hz, 4H), 1.35-1.23 (m, 13H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96-0.86 (m, 3H)

20

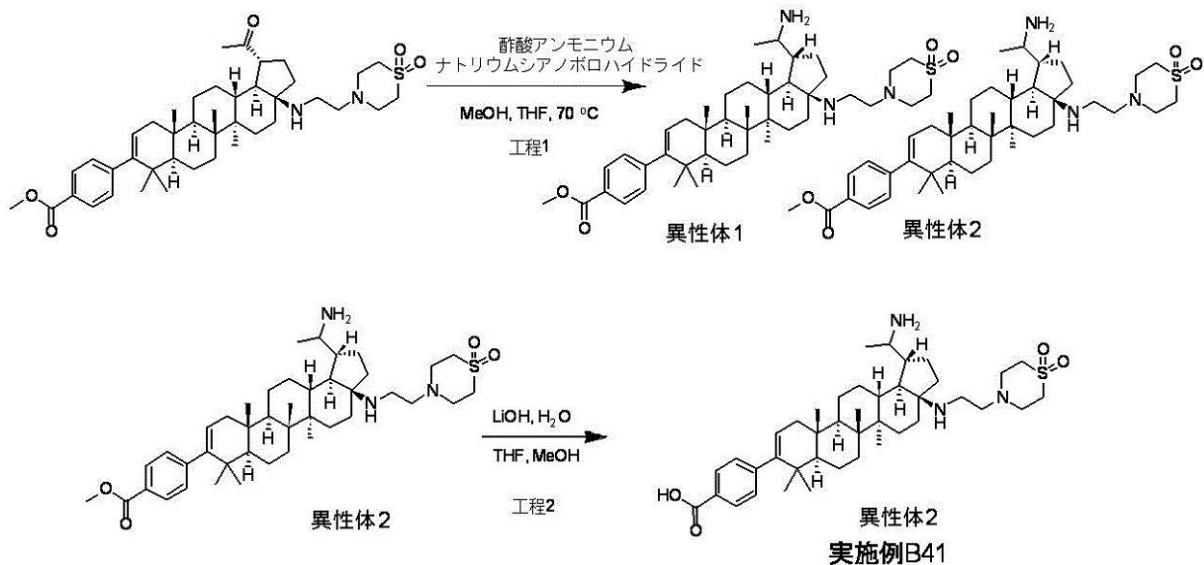
【 0 3 9 7】

実施例 B 4 1

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アミノエチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸異性体 2 の製造

30

【化 2 1 0】



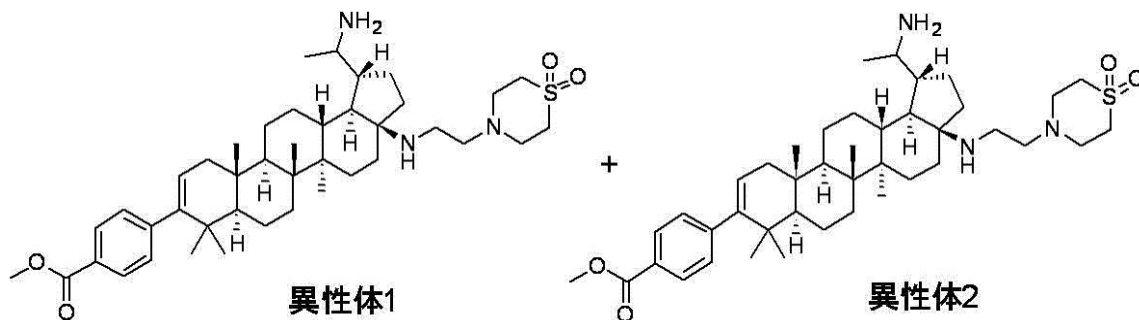
40

50

【0398】

工程1：メチル4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アミノエチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体1およびメチル4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アミノエチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体2の製造

【化211】



メチル4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - アセチル - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.050 g、0.071 mmol)のMeOH(0.5 mL)およびTHF(0.5 mL)溶液に、酢酸アンモニウム(0.055 g、0.707 mmol)およびナトリウムシアノボロハイドライド(7.02 mg、0.106 mmol)を添加した。反応混合物をrtで24時間攪拌し、70℃で6日間加熱した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法16)で精製して、所望の生成物を得た。

【0399】

メチル4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アミノエチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体1：無色固体TFA塩として得た(0.0233 g、31.4%収率)。LCMS: m/z=708.4 (M+H)⁺, 2.01分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.92 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.30 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.30-2.92 (m, 12H), 2.44 (dd, J=8.9, 6.2 Hz, 1H), 2.16 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 1H), 2.11-1.92 (m, 5H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.73 (d, J=17.1 Hz, 1H), 1.69-1.35 (m, 13H), 1.33-1.24 (m, 5H), 1.21 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)

【0400】

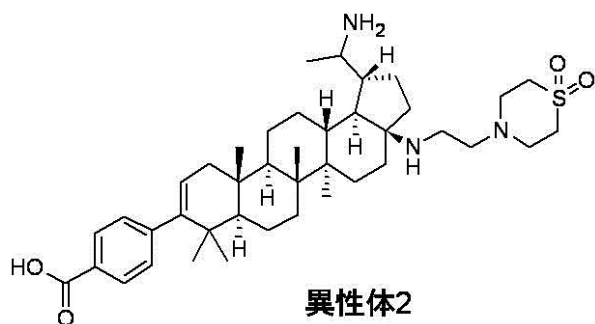
メチル4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アミノエチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体2：無色固体TFA塩として得た(0.0090 g、12.1%収率)。LCMS: m/z=708.4 (M+H)⁺, 2.06分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.92 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.30 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.30-2.92 (m, 12H), 2.44 (dd, J=8.9, 6.2 Hz, 1H), 2.16 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 1H), 2.11-1.92 (m, 5H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.73 (d, J=17.1 Hz, 1H), 1.69-1.35 (m, 13H), 1.33-1.24 (m, 5H), 1.21 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)

0 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.9
2 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.30 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H
, 3.58-3.47 (m, 1H), 3.28-3.12 (m, 8H), 3.12-2.95 (m, 4H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2
.23-2.05 (m, 3H), 2.05-1.84 (m, 3H), 1.83-1.39 (m, 15H), 1.35-1.23 (m, 7H), 1.21
(s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (br. s., 3H)

【 0 4 0 1 】

工程 2 : 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1 - アミノエチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸異性体 2 の製造

【化 2 1 2】



1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - ((R) - 1 - アミノエチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 2

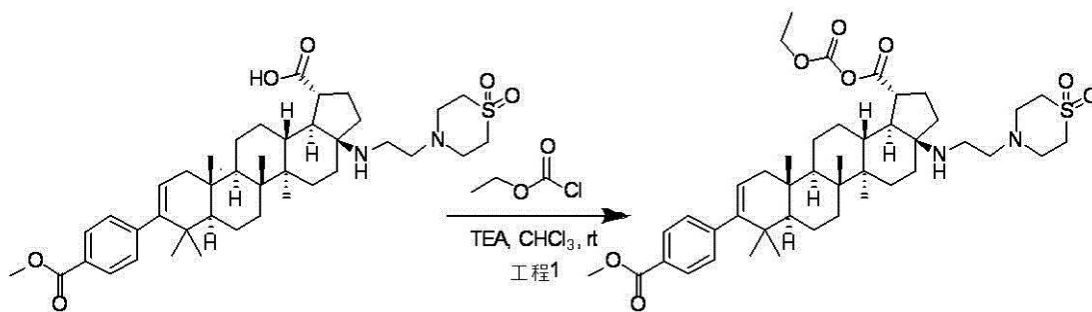
TF A 塩(0.0081 g、7.71 μmol)と1 M 水酸化リチウム水和物水溶液(0.077 mL、0.077 mmol)、テトラヒドロフラン(0.3 mL)およびMeOH(0.3 mL)を混合した。バイアルをPTFE裏打ちスクリーキャップで密閉し、混合物を攪拌しながら80℃で20分加熱した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法16)で精製した。所望の化合物を白色ガラス状固体TF A 塩として得た(0.0076 g、93%収率)。LCMS: m/z=694.4 (M+H)⁺, 1.83分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.95 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.34 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.58 (q, J=6.3 Hz, 1H), 3.30-3.17 (m, 8H), 3.17-3.04 (m, 3H), 2.98 (d, J=5.1 Hz, 1H), 2.66 (br. s., 1H), 2.28-2.10 (m, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.77 (br. s., 5H), 1.75-1.45 (m, 11H), 1.44-1.29 (m, 7H), 1.27 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H)

【 0 4 0 2 】

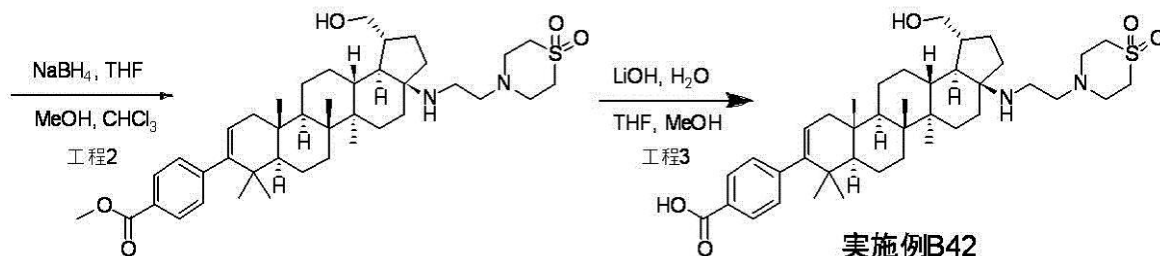
实施例 B 4 2

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化 2 1 3】



10

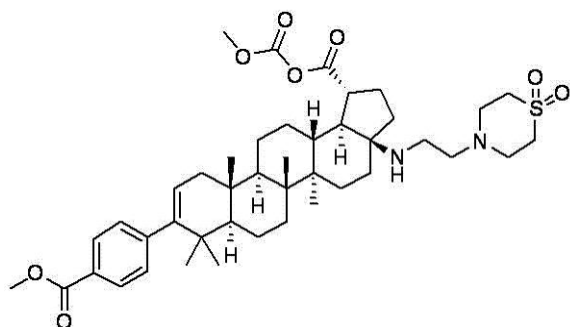


【 0 4 0 3】

工程 1 : (炭酸エチル)(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 1 - カルボン酸無水物の製造

20

【化 2 1 4】



30

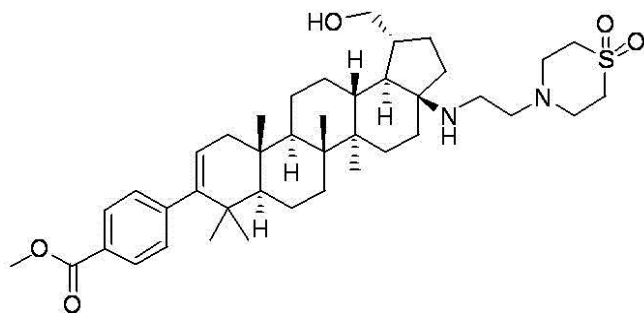
1 ドラムバイアル中、(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 1 - カルボン酸トリエチルアンモニウム塩(0.020 g、0.025 mmol)とクロロギ酸エチル(0.014 ml、0.148 mmol)およびトリエチルアミン(6.87 μl、0.049 mmol)を乾燥クロロホルム中で混合した。混合物を r t で 1 0 分攪拌した。粗製の反応混合物を直接次工程で使用した。LCMS: m/z=781.4 (M+H)⁺, 2.30分(方法5)

40

【 0 4 0 4】

工程 2 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化 2 1 5】



10

(炭酸エチル)(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 1 - カルボン酸無水物(0.020g、0.025mmol)のクロロホルム(1mL)溶液を含む粗製の混合物をTHF(0.75mL)で希釈し、水素化ホウ素ナトリウム(9.46mg、0.250mmol)で処理した。5分後、ガス発生は明白ではなく、固体水素化ホウ素ナトリウムは混合物中、浮いたままであった。混合物に乾燥メタノール(0.75mL)を添加し、発泡が直ぐに起こった。15分後、さらに水素化ホウ素ナトリウム(9.46mg、0.250mmol)を添加し、混合物を窒素下に一夜撹拌した。粗製の混合物を窒素流下に濃縮し、最少量のMeOHとTHFの混合物に再溶解し、逆相分取HPLC(分取HPLC方法12)で精製した。所望の生成物を白色ガラス状固体として得た(0.0080g、93%収率)。LCMS: m/z=695.4 (M+H)⁺, 2.20分(方法5)

20

【0405】

工程3: 1ドラムバイアル中、メチル4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.008g、0.012mmol)と1M 水酸化リチウム水和物水溶液(0.115mL、0.115mmol)、テトラヒドロフラン(0.3mL)およびMeOH(0.3mL)を混合した。バイアルをPTFE裏打ちスクリーキャップで密閉し、混合物を撹拌しながら80℃で30分加熱した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法18)で精製して、4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸(0.0055g、52.6%収率)を得た。LCMS: m/z=681.6 (M+H)⁺, 1.99分(方法5)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.28 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.21-3.03 (m, 12H), 2.13 (dd, J=17.2, 6.6 Hz, 1H), 2.03 (br. s., 2H), 1.84 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.78-1.64 (m, 3H), 1.61-1.39 (m, 10H), 1.34 (d, J=16.2 Hz, 1H), 1.30-1.20 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.00 (br. s., 3H), 0.98 (br. s., 3H), 0.92 (br. s., 6H)

30

40

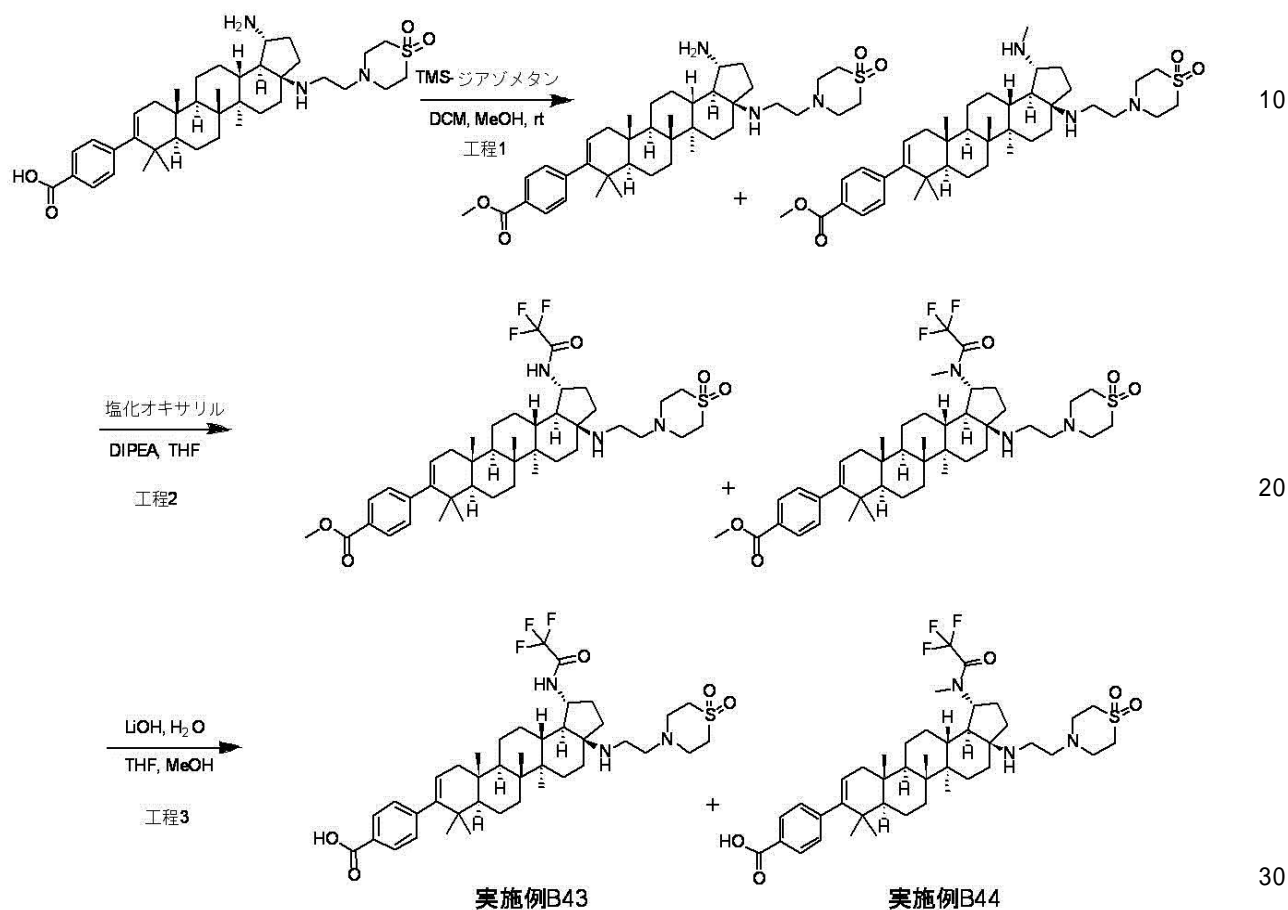
【0406】

実施例B43および実施例B44

4 - ((1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒド

50

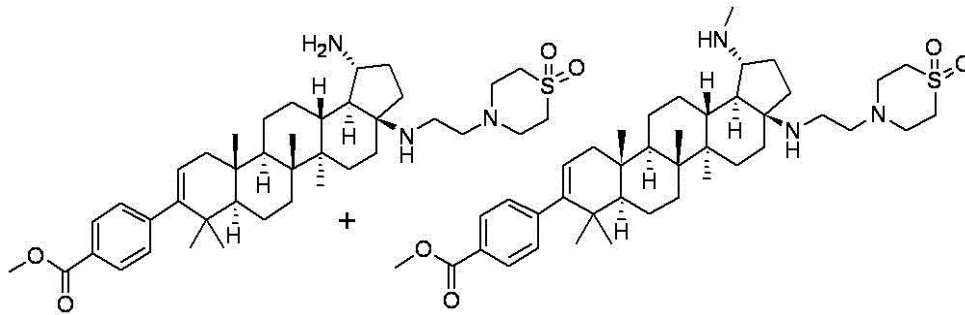
ロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸および 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - N - メチルアセトアミド) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造
【化 2 1 6】



【 0 4 0 7 】

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - アミノ - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートおよびメチル 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (メチルアミノ) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化 2 1 7】



10

100 mL丸底フラスコ中、4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - 1 - アミノ - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸 T F A 塩 (0.410 g、0.407 mmol)と乾燥 D C M (15 mL)およびメタノール (15 mL)を混合した。この溶液に T M S - ジアゾメタン (1.424 mL、2.85 mmol)を添加した。溶液を約半分添加した後、わずかな発熱と顕著なガス発生が確認された。混合物を r t で3時間攪拌し、減圧下に濃縮して、固体残渣を得た。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法4)で精製した。2個の所望の生成物の混合物を、こうして帯黄色固体 T F A 塩として得た (0.259 g、70.2 % 収率)。混合物を直接次工程で使用した。LCMS: m/z=680.5 (M+H)⁺および694.6 (M+H)⁺, 2.04分 (方法5)

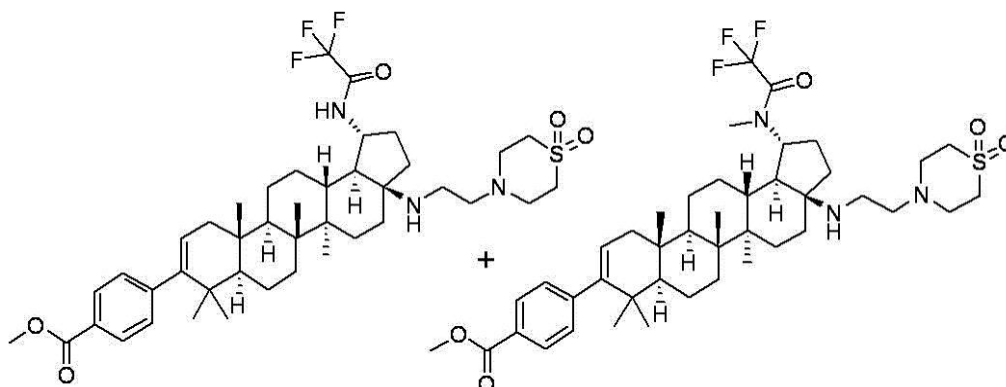
20

【0408】

工程2: メチル4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートおよびメチル4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - N - メチルアセトアミド) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

30

【化 2 1 8】



40

シュウ酸ジクロライド (14.0 mg、0.110 mmol)の乾燥 T H F (1 mL)中の標準溶液を調製した。1ドラムバイアル中、メチル4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - 1 - アミノ - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデ

50

カヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート T F A 塩およびメチル 4 - ((1 R , 3 a R , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (メチルアミノ) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート T F A 塩(0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 2 2 mmol)を含む工程 1 からの混合物と D I P E A (0 . 0 1 9 mL 、 0 . 1 1 0 mmol)を乾燥 T H F (0 . 5 mL)中で混合した。この混合物に 0 . 1 mL のシュウ酸ジクロライド(1 . 3 9 6 mg 、 0 . 0 1 1 mmol)を含む標準シュウ酸ジクロライド / T H F 溶液を添加し、得られた混合物を r t で 3 時間撹拌した。混合物にさらに 1 当量のシュウ酸ジクロライド(1 . 3 9 6 mg 、 0 . 0 1 1 mmol)(0 . 1 mL の標準溶液)を添加した。混合物を 1 時間、 r t で撹拌し、さらに 1 当量のシュウ酸ジクロライド(1 . 3 9 6 mg 、 0 . 0 1 1 mmol)(0 . 1 mL の標準溶液)を添加し、 r t で 3 0 分撹拌した。混合物を窒素流下で濃縮し、粗製の残渣をそのまま直接次工程で使用した。LCMS: m/z=776.5 (M+H)⁺, 2.28分およびm/z=790.6 (M+H)⁺, 2.47分(方法5)

【 0 4 0 9 】

工程 3 : 1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R , 3 a R , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートおよびメチル 4 - ((1 R , 3 a R , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - メチルアセトアミド) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0 . 0 1 7 g 、 0 . 0 2 2 mmol)を含む工程 2 からの粗製の反応混合物を 1 M 水酸化リチウム水和物水溶液(0 . 1 7 6 mL 、 0 . 1 7 6 mmol)および M e O H (0 . 3 mL)で処理した。バイアルを P T F E 裏打ちスクリーキャップで密閉し、混合物を撹拌しながら、70 で 3 0 分加熱した。粗製の混合物を逆相分取 H P L C (分取 H P L C 方法 6)で精製した。これにより 2 個の所望の生成物を得た。

【 0 4 1 0 】

4 - ((1 R , 3 a R , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸は分取 H P L C から最初に溶出した化合物であった。この生成物を白色粉末 T F A 塩として得た(0 . 0 1 1 0 g 、 5 0 % 収率)。LCMS: m/z=762.4 (M+H)⁺, 2.11分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.39 (td, J=11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.27-2.82 (m, 12H), 2.45-2.28 (m, 2H), 2.21-1.99 (m, 3H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 3H), 1.67-1.36 (m, 10H), 1.33-1.24 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (br. s., 3H)

【 0 4 1 1 】

4 - ((1 R , 3 a R , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - メチルアセトアミド) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸 w は分取 H P L C から二番目に溶出した化合物であった。この生成物を白色粉末 T F A 塩として得た(

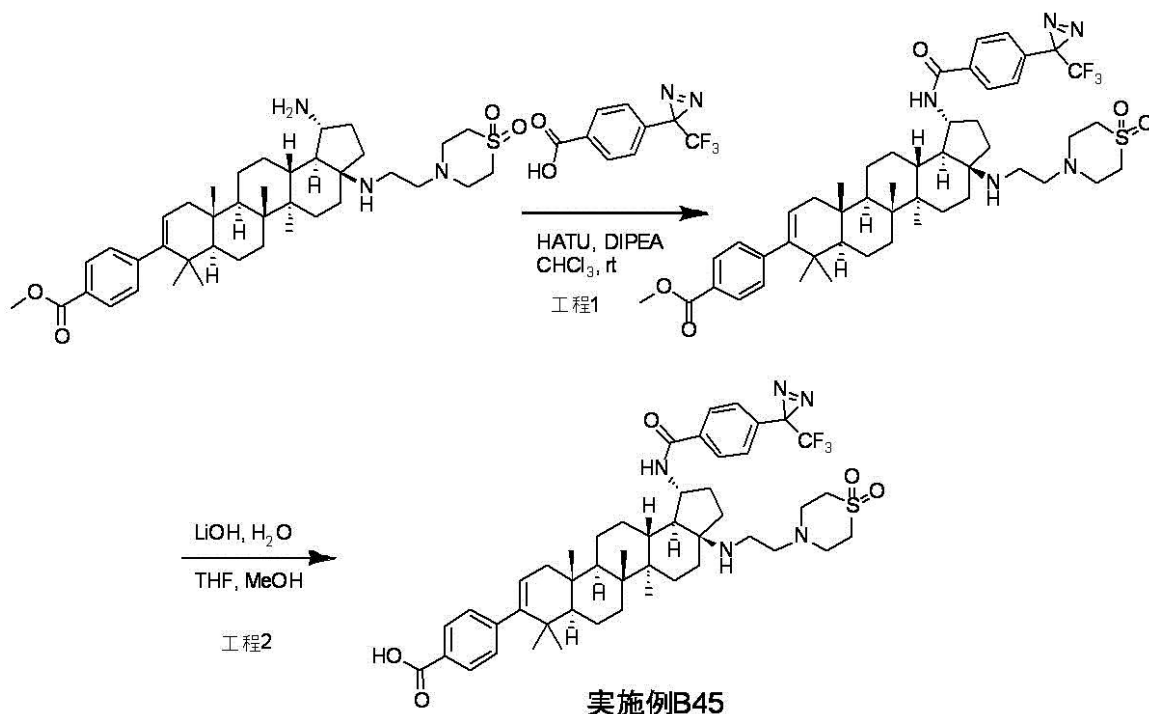
0.0042 g、18%収率)。LCMS: $m/z=776.5$ ($M+H$)⁺, 2.13分(方法5)

【0412】

実施例B45

4 - ((1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 3H - ジアジリン - 3 - イル)ベンズアミド) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

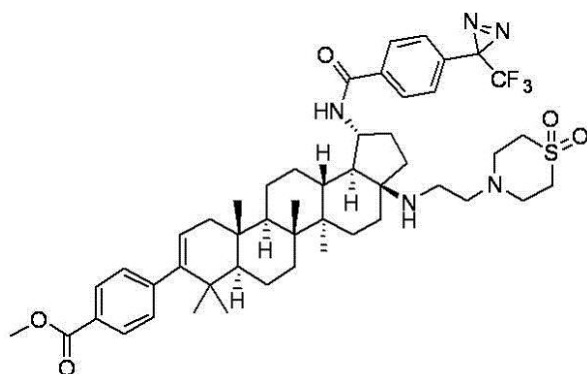
【化219】



【0413】

工程1: メチル 4 - ((1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 3H - ジアジリン - 3 - イル)ベンズアミド) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化220】



1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1R, 3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 1 - アミノ - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a,

10

20

30

40

50

5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.025 g、0.037 mmol)および4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 3 H - ジアジリン - 3 - イル)安息香酸(11.00 mg、0.048 mmol)とH A T U(0.022 g、0.059 mmol)およびD I P E A(0.019 mL、0.110 mmol)のクロロホルム(1 mL)を混合した。バイアルをP T F E 裏打ちスクリーキャップで密閉し、アルミホイルで包み、内容物をr tで一夜撹拌した。粗製の混合物を窒素流下に濃縮して残渣を得て、混合物を最少量のメタノールに再溶解した。粗製の混合物を逆相分取H P L C(分取H P L C方法16)で精製した。所望の生成物を白色固体T F A塩として得た(0.0290 g、80%収率)。LCMS: m/z=892.6 (M+H)⁺, 2.41分(方法5)

10

【0414】

工程2: 1ドラムバイアル中、メチル4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 3 H - ジアジリン - 3 - イル)ベンズアミド) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.0295 g、0.033 mmol)をテトラヒドロフラン(0.3 mL)とM e O H(0.3 mL)の混合物に溶解し、混合物を1 M 水酸化リチウム水和物水溶液(0.132 mL、0.132 mmol)で処理した。バイアルをアルミホイルで包んで遮光し、P T F E 裏打ちスクリーキャップで密閉し、混合物を撹拌しながら、70 で45分加熱した。粗製の混合物を逆相分取H P L C(分取H P L C方法19)で精製して、所望の生成物を白色固体T F A塩として得た(0.0190 g、53.9%収率)。LCMS: m/z=878.6 (M+H)⁺, 2.25分(方法5). ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 8.63 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.27 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.50 (br. s., 1H), 3.30-2.87 (m, 12H), 2.53-2.33 (m, 2H), 2.20-1.75 (m, 8H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.64-1.35 (m, 9H), 1.26 (br. s., 3H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.95 (br. s., 3H), 0.94 (br. s., 3H)

20

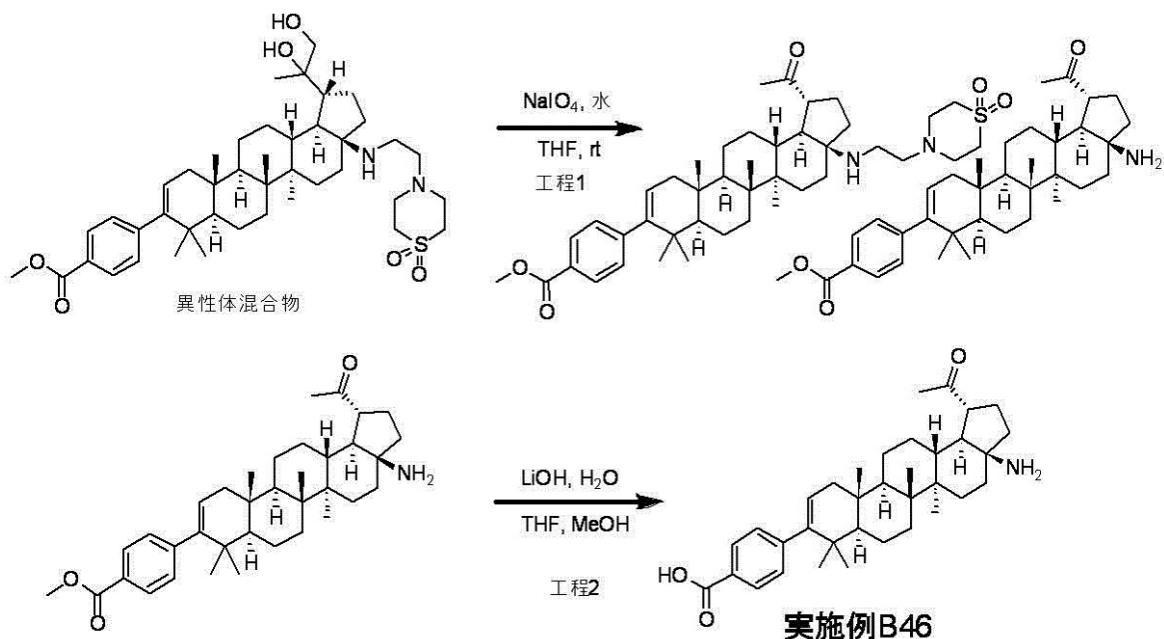
【0415】

30

実施例B46

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - アセチル - 3 a - アミノ - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化 2 2 1】



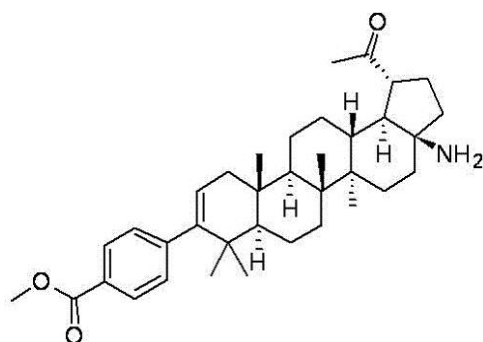
10

【 0 4 1 6】

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - アセチル - 3 a - アミノ - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

20

【化 2 2 2】



30

混合物ジオールジアステレオマーメチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1 - (1, 2 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(12.26 g、16.59 mmol)をTHF(450 mL)と水(150 mL)の混合物に溶解し、得られた溶液を氷浴で冷却した。過ヨウ素酸ナトリウム(7.10 g、33.2 mmol)を添加した。透明溶液は急速に濁り、白色綿状固体が沈殿した。混合物を30分、rtで攪拌し、クロロホルム(1200 mL)および水(500 mL)で希釈し、得られた混合物を振盪し、層を分離した。水層をクロロホルム(2 × 400 mL)で再び抽出した。有機物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(300 g シリカ、溶出勾配 6 カラム体積で 100% DCM ~ 20 : 1 DCM : MeOH、8 カラム体積 20 : 1 DCM : MeOH に維持)で精製して、所望の生成物を白色固体として得た(1.70 g、18.8% 収率)。LCMS: m/z=546.4 (M+H)⁺, 2.36分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.91 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.29 (dd, J=6.2, 1.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.90 (td, J=11.3, 5.7 Hz, 1H), 2.43-

40

50

2.19 (m, 5H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.85-1.44 (m, 12H), 1.44-1.34 (m, 4H), 1.27 (d, J=10.0 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.13-1.08 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)

【0417】

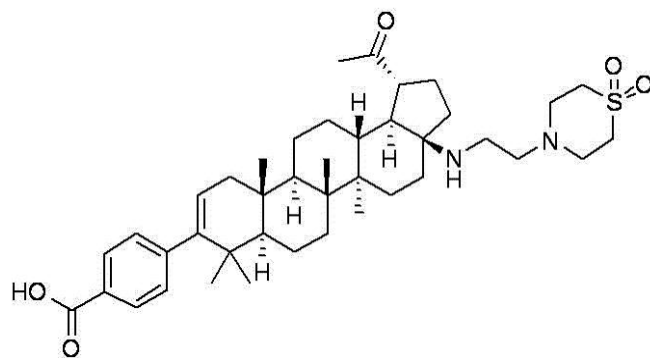
工程2：1ドラムバイアル中、メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-アセチル-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(0.035g、0.064mmol)とテトラヒドロフラン(0.3mL)とMeOH(0.3mL)の混合物を合わせ、混合物を1M水酸化リチウム水和物水溶液(0.257mL、0.257mmol)で処理した。バイアルをPTFE裏打ちスクリーキャップで密閉し、混合物を攪拌しながら、70℃で45分加熱した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法16)で精製して、4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-アセチル-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸を白色粉末TFA塩として得た(0.0253g、60%収率)。LCMS: m/z=532 (M+H)⁺, 2.11分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.92 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.29 (dd, J=6.1, 1.5 Hz, 1H), 2.88 (td, J=11.2, 6.1 Hz, 1H), 2.36 (t, J=11.7 Hz, 1H), 2.31-2.20 (m, 4H), 2.13 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 1H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.87-1.47 (m, 11H), 1.47-1.33 (m, 3H), 1.31-1.23 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (br. s., 1H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)

【0418】

実施例B47

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-アセチル-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化223】



1ドラムバイアル中、メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-アセチル-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(0.0262g、0.028mmol)と1.0M水酸化リチウム水和物水溶液(0.249mL、0.249mmol)、テトラヒドロフラン(0.3mL)およびMeOH(0.3mL)を混合した。バイアルをPTFE裏打ちスクリーキャップで密閉し、混合物を攪拌しながら70℃で35分加熱した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法2)で精製して、表題化合物を白色粉末TFA

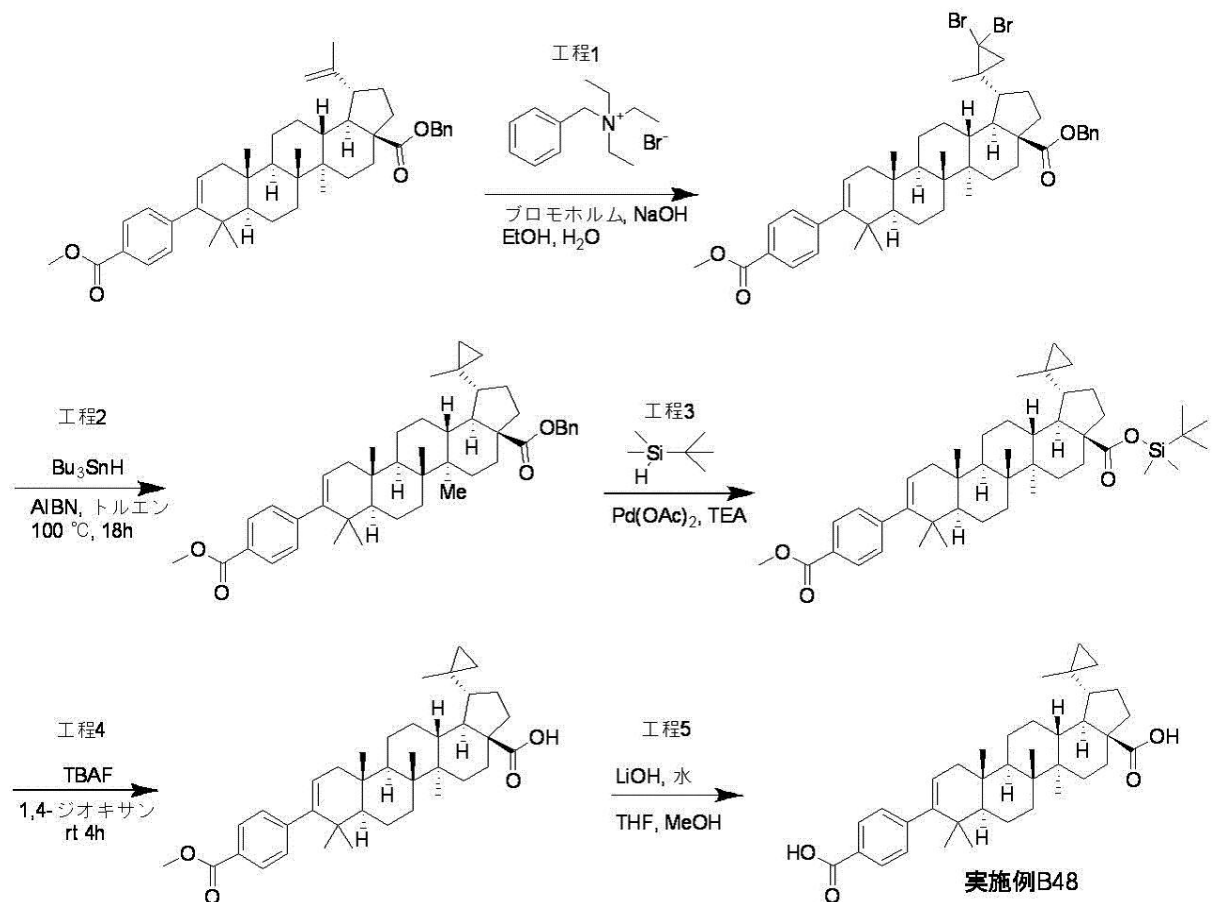
塩として得た(0.0208 g、80%収率)。LCMS: $m/z=693.6$ ($M+H$)⁺, 2.16分(方法5).
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.92 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.33-5.26 (m, 1H), 3.31-2.98 (m, 12H), 2.57 (t, J=11.6 Hz, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.19-2.01 (m, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 3H), 1.64-1.50 (m, 5H), 1.50-1.38 (m, 4H), 1.32-1.23 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.16-1.06 (m, 5H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)

【0419】

実施例B48

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 9 - (4 - カルボキシフェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸の製造

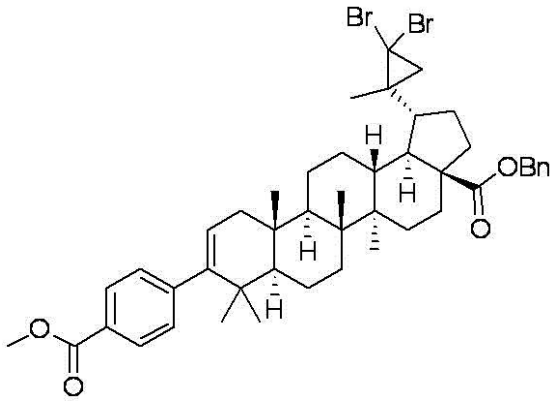
【化224】



【0420】

工程1: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - ベンジル 1 - ((S) - 2, 2 - ジブromo - 1 - メチルシクロプロピル) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレートの製造

【化 2 2 5】



10

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - ベンジ
 ル 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル -
 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11,
 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]
 クリセン - 3a - カルボキシレート (11.0 g、16.6 mmol) および N - ベンジル - N,
 N - ジエチルエタナミニウムブロマイド (0.903 g、3.32 mmol) のプロモホルム (2
 9.0 mL、3.32 mmol) 溶液を急速に攪拌し、水酸化ナトリウム (13.3 g、3.32 mmol)
 の水 (50 mL) 溶液でゆっくり処理した。得られた二相混合物を急速に攪拌しながら 63
 に加熱した。さらにプロモホルム (29.0 mL、3.32 mmol) および水性 (50 mL) NaOH (13.3 g、3.32 mmol) を添加し、混合物を 63 で 60 時間急速に攪拌した。混合物を
 水 (700 mL) でゆっくり希釈し、DCM (3 x 200 mL) で洗浄した。有機抽出物を合わせ
 、減圧下に濃縮して、明褐色油状物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配
 100%ヘキサン ~ 30 : 1 ヘキサン : EtOAc) での精製により、6.85 g (49.5% 収率) の白色固体を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.95-7.89 (m,
 J=8.2 Hz, 2H), 7.40-7.28 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, J=8.2 Hz, 2H), 5.29 (dd, J=6.1,
 1.5 Hz, 1H), 5.17 (d, J=12.2 Hz, 1H), 5.03 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.
 35-2.23 (m, 3H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.98 (dd, J=12.5, 7.6 Hz, 1H), 1.71-1.55 (m,
 5H), 1.55 (s, 3H), 1.51-1.27 (m, 12H), 1.26 (s, 5H), 1.20 (dd, J=10.8, 2.9 Hz,
 1H), 1.18-1.07 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (d, J=2.4 Hz, 6H), 0.88
 (t, J=6.9 Hz, 2H), 0.81 (s, 3H)

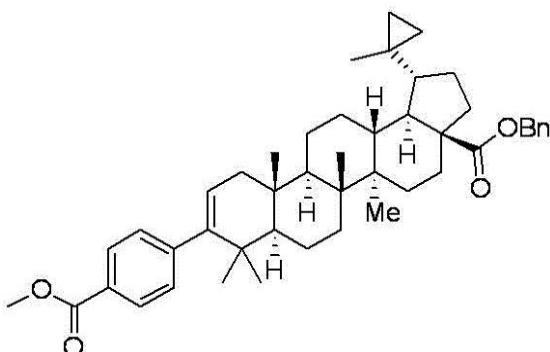
20

30

【0 4 2 1】

工程 2 : (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) -
 ベンジル 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメ
 チル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8,
 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ
 [a]クリセン - 3a - カルボキシレートの製造

【化 2 2 6】



40

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - ベンジ

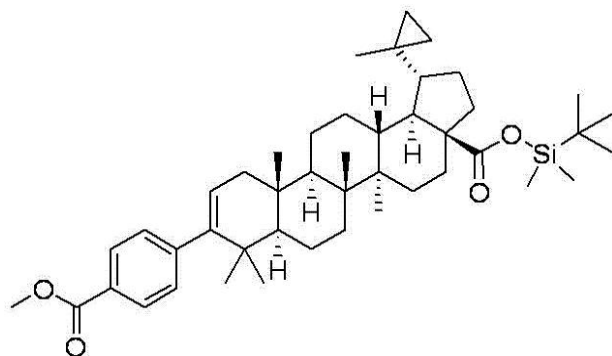
50

ル 1 - ((S) - 2, 2 - ジブロモ - 1 - メチルシクロプロピル) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート (6.82 g、8.17 mmol) のトルエン (100 mL) 溶液を、水素化トリ - n - ブチル錫 (14.3 g、13.1 mL、49.0 mmol)、続いて AIBN (0.067 g、0.409 mmol) を添加した。混合物を撹拌しながら 100 で 18 時間加熱した。混合物を減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配 100% ヘキサン ~ 25 : 1 ヘキサン : EtOAc) で精製した。生成物フラクションを合わせ、減圧下に濃縮し、残渣を DCM に再溶解し、重量で 90% シリカおよび 10% KF からなるカラムを、溶離剤として DCM を使用して通した。減圧下の濃縮により、5.48 g (99%) の白色泡状固体を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.00-7.91 (m, J=8.2 Hz, 2H), 7.42-7.31 (m, 5H), 7.26-7.18 (m, J=8.2 Hz, 2H), 5.36-5.29 (m, 1H), 5.15 (d, J=12.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.56-1.36 (m, 10H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (br. s., 3H), 0.95 (br. s., 3H), 0.94 (br. s., 3H), 0.85 (s, 3H), 0.46-0.40 (m, 1H), 0.38 (dt, J=9.2, 4.7 Hz, 1H), 0.31-0.20 (m, 2H)

【0422】

工程 3 : (1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - tert - ブチルジメチルシリル 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレートの製造

【化 2 2 7】

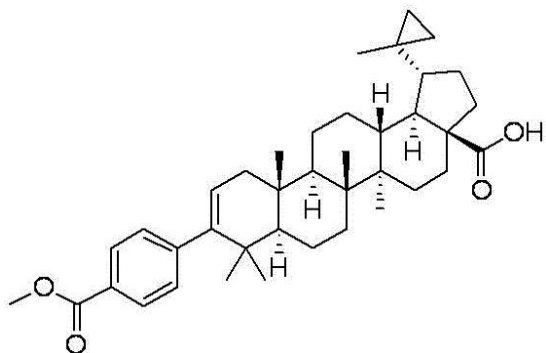


(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - ベンジル 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート (5.34 g、7.89 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (100 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.76 mL、12.6 mmol)、tert - ブチルジメチルシリル (2.62 mL、1.84 g、15.8 mmol) および酢酸パラジウム(II) (0.443 g、1.97 mmol) を添加した。混合物を 60 で 22 時間加熱した。粗製の反応混合物を溶離剤として 10 : 1 ヘキサン : EtOAc を使用してシリカゲル/セライトプラグを通した。減圧下の濃縮により、6.34 g (> 100% 収率) の白色を得て、これをさらに精製することなく次工程で使用了。

【0423】

工程 4 : (1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1

a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリ
セン - 3a - カルボン酸の製造
【化228】



10

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - tert - プチルジメチルシリル 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート (5.53 g、7.89 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (100 mL) 溶液に、THF 中 1.0 M TBAF (11.8 mL、11.8 mmol) を添加した。混合物を 2.5 時間撹拌し、400 mL の 1 M HCl 水溶液を添加し、得られた白色固体の懸濁液を 10 分、rt で撹拌した。固体沈殿を濾過により単離し、乾燥して、表題化合物を白色粉末として得た (4.43 g、96% 収率)。LCMS: m/e 587.4 (M+H)⁺, 4.58 分 (方法 5)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 9.61 (br. s., 1H), 8.01-7.90 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 5.33 (dd, J=6.3, 1.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 3H), 1.60-1.36 (m, 12H), 1.34-1.19 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 1.04-0.99 (m, 6H), 0.98-0.93 (m, 9H), 0.47-0.41 (m, 1H), 0.41-0.36 (m, 1H), 0.33-0.22 (m, 2H)

20

【0424】

工程 5 : 20 mL シンチレーションバイアル中、(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボン酸 (0.080 g、0.136 mmol) と水酸化リチウム水和物 (0.023 g、0.545 mmol) の THF (1 mL)、メタノール (1 mL) および水 (0.5 mL) を混合した。懸濁した混合物を 60 °C で 1 時間温めた。粗製の混合物を逆相分取 HPLC (分取 HPLC 方法 26) で精製した。所望の生成物を白色粉末として得た (0.042 g、51.6% 収率)。LCMS: m/e 571.7 (M-H)⁻, 2.35 分 (方法 3)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃ と MeOD の 1:1 混合物, MeOD ロック) δ 7.88 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.29-5.21 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 2H), 2.10 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.67 (d, J=17.1 Hz, 1H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 8H), 1.38-1.26 (m, 4H), 1.25-1.12 (m, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (br. s., 3H), 0.88 (s, 4H), 0.88 (br. s., 3H), 0.38-0.27 (m, 2H), 0.23-0.12 (m, 2H)

30

40

【0425】

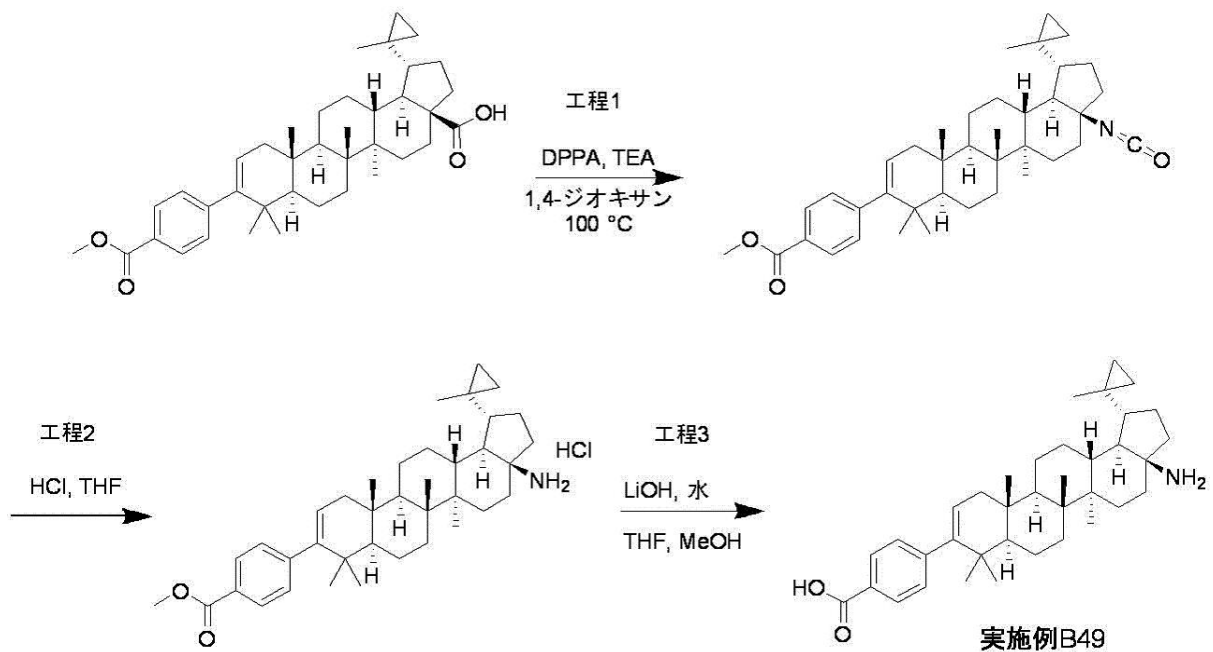
実施例 B49

4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - アミノ - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル) 安息香酸の製

50

造

【化229】



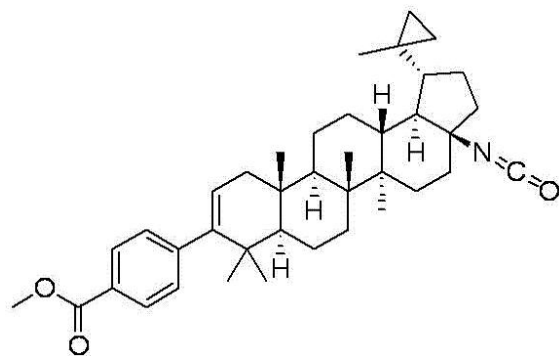
10

【0426】

20

工程1：メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-イソシアナト-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造

【化230】



30

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボン酸(3.50g、5.96mmol)の1,4-ジオキサン(60mL)中のスラリーに、トリエチルアミン(1.50mL、10.7mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(1.93mL、2.46g、8.95mmol)を添加した。得られたスラリーを100で5時間加熱した。混合物をr tに冷却し、EtOAcで希釈し、1N NaOH(2×70mL)および塩水(25mL)で洗浄した。固体が有機層から析出し、濾過により単離した。濾液の濃縮により、2番目の沈殿を得た。2個の最初の沈殿は両者とも同じ物質であり、乾燥して、白色粉末(2.25g、64.6%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.01-7.92 (m, J=8.3 Hz, 2H), 7.26-7.18 (m, J=8.3 Hz, 2H), 5.34 (dd, J=6.1, 1.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.18 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 1H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.92-1.64 (m, 6H), 1.63-1.36 (m, 11H), 1.32-1.18 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.04 (s, 3H),

40

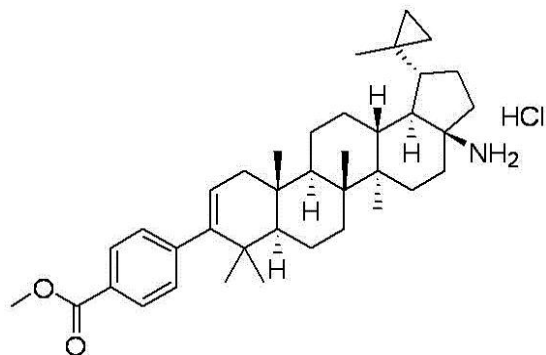
50

1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.46-0.38 (m, 2H), 0.38-0.25 (m, 2H)

【0427】

工程2：メチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-アミノ-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート塩酸塩の製造

【化231】



10

メチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-イソシアナト-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(2.24g、3.84mmol)のTHF(40mL)溶液を濃HCl(7.93mL、96mmol)で処理した。得られた溶液をrtで48時間撹拌した。混合物を濾過して固体を除去し、濾液を減圧下に濃縮して、白色粉末(2.30g、100%収率)を得た。LCMS: m/e 559 (M+H)⁺, 2.12分(方法6)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.07 (br. s., 2H), 7.98-7.91 (m, J=8.1 Hz, 2H), 7.26-7.17 (m, J=8.1 Hz, 2H), 5.34 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.43 (dd, J=12.7, 9.0 Hz, 1H), 2.31-2.10 (m, 4H), 2.06-1.83 (m, 4H), 1.78-1.67 (m, 4H), 1.65-1.44 (m, 11H), 1.30 (br. s., 6H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (br. s., 3H), 0.96 (br. s., 3H), 0.96 (br. s., 3H), 0.54 (br. s., 1H), 0.42 (d, J=5.1 Hz, 2H), 0.35-0.23 (m, 1H)

20

30

【0428】

工程3：メチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-アミノ-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸塩酸塩(0.050g、0.090mmol)および1.0M 水酸化リチウム-水和物水溶液(0.359mL、0.359mmol)のTHF(0.8mL)およびMeOH(0.8mL)中の混合物を密閉バイアル中で75℃に温めて、均一溶液を得た。混合物を1時間後熱源から離れた。粗製の混合物を分取HPLC方法24を使用する逆相分取HPLCで精製して、4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-アミノ-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸を帯黄色粉末として得た(48.5mg、79%収率)。LCMS: m/e 544.7 (M+H)⁺, 1.94分(方法6)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃とMeODの1:1混合物, MeODロック) ppm 6.68 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.96 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.14-4.00 (m, 1H), 2.09 (dt, J=3.2, 1.5 Hz, 1H), 1.00-0.86 (m, 2H), 0.86-0.64 (m, 2H), 0.60-0.44 (m, 5H), 0.43-0.22 (m, 10H), 0.18-0.02 (m, 4H), -0.04--0.14 (m, 4H), -0.17 (s, 3H), -0.20 (s, 3H), -0.27 (s, 4H)

40

50

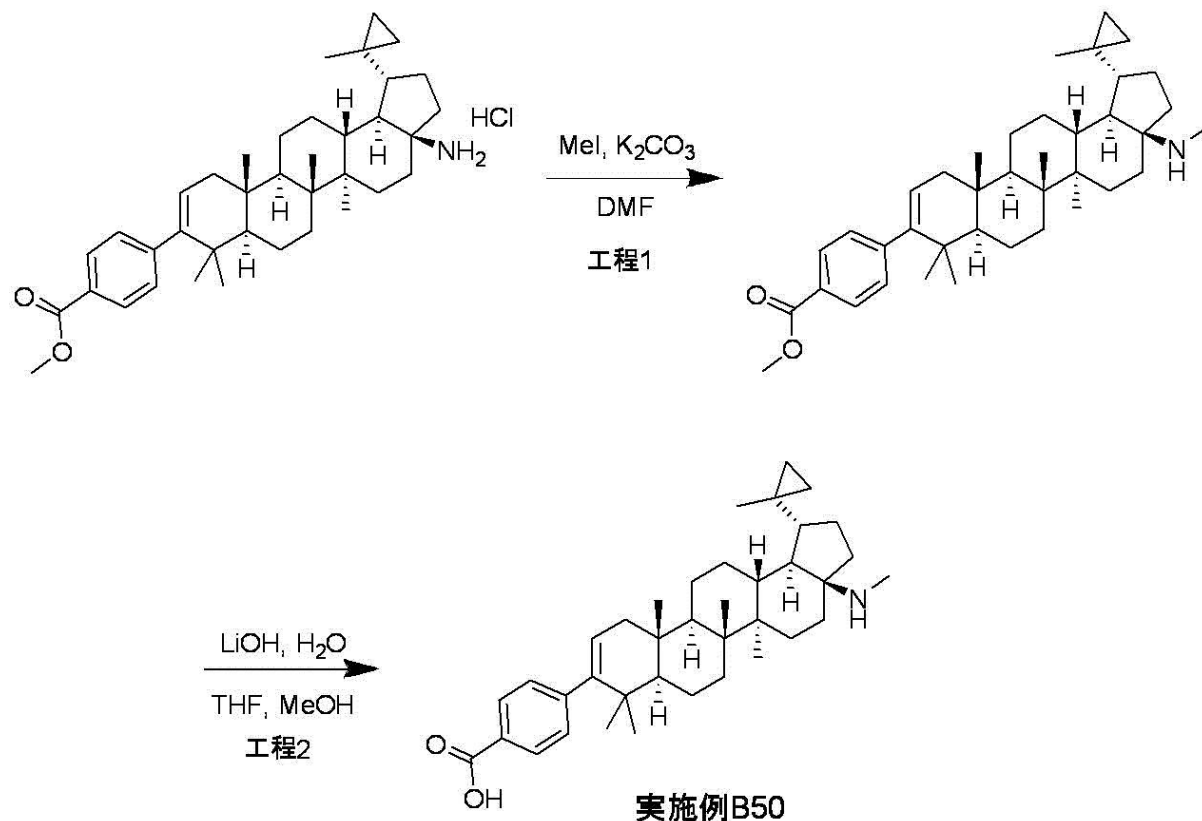
), -0.28 (s, 3H), -0.29 (br. s., 3H), -0.73--0.87 (m, 2H), -0.87--0.97 (m, 2H)

【0429】

実施例B50

4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 3a - (メチルアミノ) - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

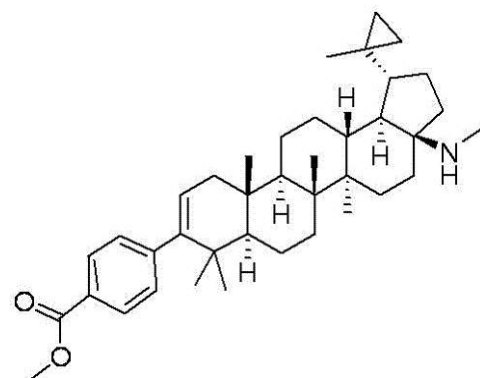
【化232】



【0430】

工程1: メチル 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 3a - (メチルアミノ) - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化233】



メチル 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - アミノ - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロ

ロピル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート塩酸塩(5 0 mg、0 . 0 8 4 mmol)および炭酸カリウム(2 3 . 3 mg、0 . 1 6 8 mmol)の D M F (1 mL)中の混合物を、密閉バイアル中、ヨウ化メチル(0 . 0 1 6 mL、0 . 0 3 6 g、0 . 2 5 mmol)で処理し、7 5 で 3 時間加熱した。混合物を T H F および塩水で希釈した。混合物を振盪し、層を分離した。有機物を減圧下に濃縮して、残渣を得た。分取 H P L C 方法 2 5 を使用する逆相分取 H P L C 精製後、生成物をガラス状白色固体(5 7 . 2 mg、9 9 % 収率) - T F A 塩として得た。LCMS: m/e 572.6 (M+H)⁺, 2.18分(方法6)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.02-7.88 (m, J=8.1 Hz, 2H), 7.26-7.17 (m, J=8.1 Hz, 2H), 5.33 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.65 (br. s., 3H), 2.27-2.09 (m, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.95 (dd, J=13.8, 8.4 Hz, 1H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.66 (d, J=2.9 Hz, 1H), 1.61-1.39 (m, 10H), 1.38-1.24 (m, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99-0.91 (m, 9H), 0.49-0.40 (m, 2H), 0.40-0.35 (m, 1H), 0.35-0.27 (m, 1H)

【 0 4 3 1 】

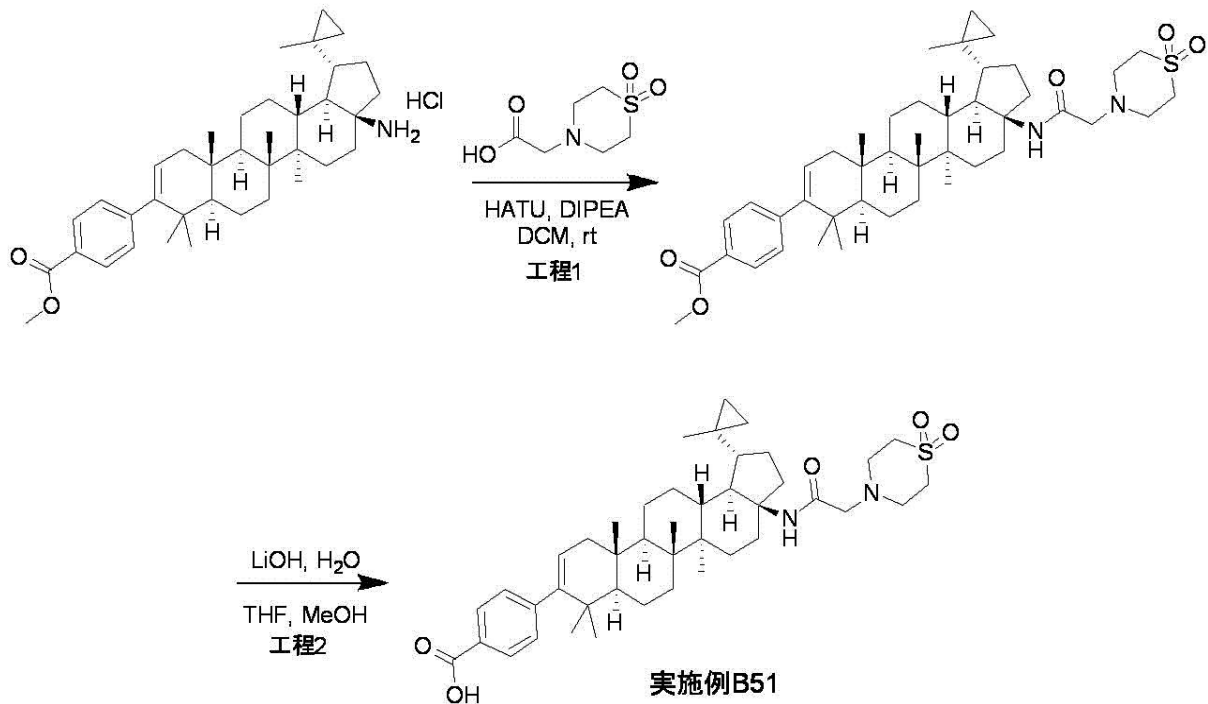
工程 2 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 3 a - (メチルアミノ) - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート T F A 塩(5 7 mg、0 . 0 8 3 mmol)、1 . 0 M L i O H 水溶液(0 . 4 1 7 mL、0 . 4 1 7 mmol)、T H F (0 . 8 mL)およびメタノール(0 . 8 mL)の混合物を、密閉バイアル中、7 5 で 1 時間、次いで 6 0 で 1 8 時間温めた。表題化合物である 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 3 a - (メチルアミノ) - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸を、分取 H P L C 方法 2 4 を使用する逆相分取 H P L C 精製後、白色固体(4 4 . 1 mg、6 9 % 収率) - T F A 塩として得た。LCMS: m/e 558.7 (M+H)⁺, 1.98分(方法6)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃とMeODの1:1混合物, MeODロック) ppm 6.69 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.97 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.07 (d, J=4.8 Hz, 1H), 2.09 (dt, J=3.2, 1.5 Hz, 1H), 1.35 (s, 3 H), 1.01-0.86 (m, 2H), 0.86-0.72 (m, 2H), 0.72-0.56 (m, 3H), 0.52 (d, J=16.3 Hz, 2H), 0.39-0.10 (m, 11H), 0.05 (dd, J=10.9, 6.7 Hz, 1H), -0.01--0.07 (m, 1H), -0.08 (s, 3H), -0.15 (s, 3H), -0.19 (s, 3H), -0.26 (s, 3H), -0.28 (br. s., 3H), -0.29 (br. s., 3H), -0.72--0.81 (m, 1H), -0.83 (dd, J=6.7, 3.9 Hz, 1H), -0.86--0.96 (m, 2H)

【 0 4 3 2 】

実施例 B 5 1

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - (2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)アセトアミド) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化 2 3 4】



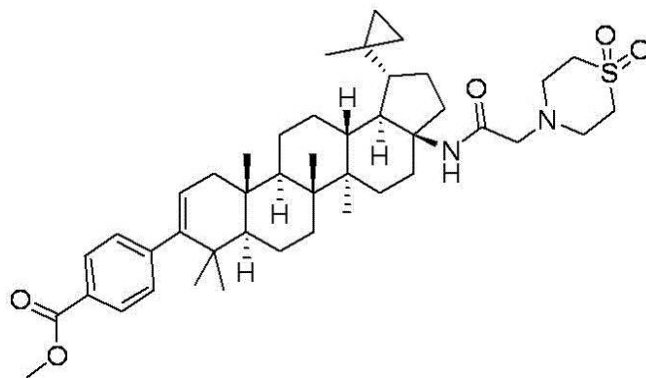
10

20

【 0 4 3 3】

工程 1 : メチル 4 - ((1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - 3 a - (2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ) アセトアミド) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化 2 3 5】



30

メチル 4 - ((1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - 3 a - アミノ - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート塩酸塩 (5 0 mg 、 0 . 0 8 4 mmol) および 2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ) 酢酸 (0 . 0 2 3 g 、 0 . 1 1 7 mmol) の D C M (1 mL) 中の混合物を、 H A T U (0 . 0 4 4 g 、 0 . 1 1 7 mmol) および D I P E A (0 . 0 6 3 mL 、 0 . 3 5 9 mmol) で処理した。混合物を r t で 3 時間撹拌した。混合物を窒素流下に濃縮して残渣を得て、メタノールと T H F の混合物に再溶解した。分取 H P L C 方法 2 5 を使用する逆相分取 H P L C 精製後、生成物をガラス状灰白色固体 (4 4 . 9 mg 、 5 9 % 収率) - T F A 塩として得た。LCMS: m/e 733.6 (M+H) ⁺ , 2.66分 (方法6) . ¹H NMR (400 MHz , クロロホルム-d) ppm 8.01-7.90 (m , J=8.3 Hz , 2H) , 7.26-7.18 (m , J=8.3 Hz , 2H) , 5.34 (dd , J=6.1 , 1.7 Hz , 1H) , 3.94 (s , 3 H) , 3.35-3.20 (m , 6H) , 3.12 (d , J=5.1 Hz , 4H) , 2.71-2.56 (m , 1H) , 2.46 (dd , J=12

40

50

.5, 8.3 Hz, 1H), 2.19 (dd, J=17.0, 6.5 Hz, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 3H), 1.64-1.62 (m, 1H), 1.61-1.34 (m, 12H), 1.32-1.26 (m, 2H), 1.23-1.13 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (br. s., 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.54-0.44 (m, 1H), 0.41-0.32 (m, 2H), 0.32-0.23 (m, 1H)

【 0 4 3 4 】

工程 2 : メチル 4 - ((1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - 3 a - (2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ) アセトアミド) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートトリフルオロ酢酸塩(0 . 0 4 4 9 g、0 . 0 5 3 mmol)および 1 M 水酸化リチウム水溶液(0 . 2 6 5 mL、0 . 2 6 5 mmol)の混合物と T H F (0 . 5 mL)および M e O H (0 . 5 mL)を、密閉バイアル中、7 5

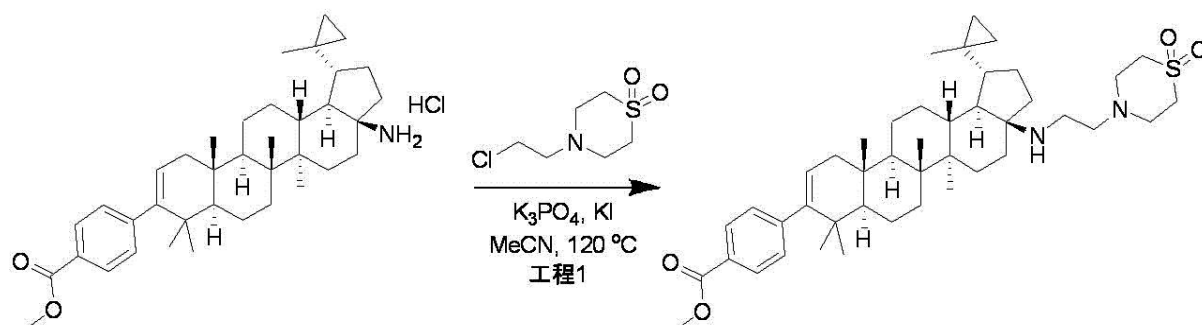
で 1 時間加熱した。表題化合物である 4 - ((1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - 3 a - (2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ) アセトアミド) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸を、分取 H P L C 方法 2 4 を使用する逆相分取 H P L C 精製後、白色固体(3 7 . 6 mg、8 3 % 収率) - T F A 塩として得た。LCMS: m/e 719.7 (M+H)⁺, 2.32分(方法6)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃とMeODの1:1混合物, MeODロック) ppm 6.65 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.94 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.04 (d, J=4.6 Hz, 1H), 1.94 (br. s., 6H), 1.86 (d, J=5.6 Hz, 4H), 1.31 (d, J=13.0 Hz, 1H), 1.13 (dd, J=12.7, 8.1 Hz, 1H), 0.90 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 1H), 0.84 (d, J=10.8 Hz, 1H), 0.58-0.45 (m, 2H), 0.44-0.20 (m, 9H), 0.20--0.08 (m, 7H), -0.13 (d, J=12.7 Hz, 1H), -0.21 (s, 3H), -0.22 (s, 3H), -0.24 (s, 4H), -0.31 (s, 3H), -0.32--0.36 (m, 6H), -0.76--0.85 (m, 1H), -0.85--0.93 (m, 1H), -0.93--1.04 (m, 2H)

【 0 4 3 5 】

実施例 B 5 2

4 - ((1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ) エチル) アミノ) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化 2 3 6】



10

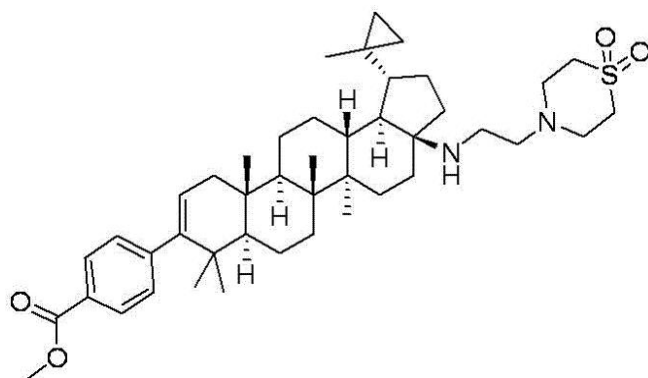


20

【 0 4 3 6】

工程 1 : メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化 2 3 7】



30

メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - アミノ - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート塩酸塩(1 0 0 mg、0.1 6 8 mmol)、4 - (2 - クロロエチル)チオモルホリン 1, 1 - ジオキシド塩酸塩(0.1 2 2 mg、0.5 2 2 mmol)(WO 1 0 0 2 0 4 5 6 5 2 に記載のとおり製造)、リン酸三カリウム(0.1 5 7 g、0.7 4 0 mmol)およびヨウ化カリウム(0.0 7 5 g、0.4 5 4 mmol)のアセトニトリル(3 mL)溶液を含む耐圧封管を密閉し、1 2 0 °C で 6 4 時間加熱した。粗製の混合物を THF で希釈し、濾過して固体を除いた。濾液を濃縮し、分取 HPLC 方法 2 5 を使用する逆相分取 HPLC 精製後、生成物を白色固体(0.0 9 8 2 mg、6 1.6 % 収率)ビス - TFA 塩として得た。LCMS: m/e 719.7 (M+H)⁺, 2.10 分(方法 6)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.02-7.88 (m, J=8.3 Hz, 2 H), 7.26-7.17 (m, J=8.3 Hz, 2 H), 5.41-5.26 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.33-3.10 (m,

40

50

8H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.98-2.83 (m, 2H), 2.25-2.04 (m, 3H), 2.02-1.80 (m, 5H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.66-1.36 (m, 11H), 1.27 (d, J=9.0 Hz, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (br. s., 3H), 0.96 (s, 6H), 0.49-0.40 (m, 2H), 0.40-0.27 (m, 2H)

【0437】

工程2：メチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートトリフルオロ酢酸塩(0.098g、0.118mmol)および1M 水酸化リチウム水溶液(0.588mL、0.588mmol)とTHF(1mL)およびMeOH(1mL)のA混合物を、密閉バイアル中、75℃で1時間加熱した。表題化合物である4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸を、分取HPLC方法24を使用する逆相分取HPLC精製後、白色固体(89.9mg、79%収率)ビス-TFA塩として得た。LCMS: m/e 705.8 (M+H)⁺, 1.93分(方法6)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃とMeODの1:1混合物, MeODロック) ppm 7.91 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.29 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.28-3.09 (m, 7H), 3.09-2.89 (m, 5H), 2.16 (dd, J=17.0, 6.2 Hz, 1H), 2.07 (d, J=14.7 Hz, 3H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 3H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.63-1.36 (m, 12H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (br. s., 3H), 0.94 (br. s., 3H), 0.93 (br. s., 3H), 0.47-0.37 (m, 2H), 0.37-0.24 (m, 2H)

【0438】

実施例B53

4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)-3a-(2-(4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル)エチルアミノ)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化238】



表題化合物を、工程1において4-(2-クロロエチル)チオモルホリン1,1-ジオキシド塩酸塩の代わりに1-(2-クロロエチル)-4-(メチルスルホニル)ピペリジン(0.152g、0.673mmol)を使用した以外、4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香

酸の製造に用いたものと同じ 2 工程法で製造した。分取 H P L C 方法 2 4 を使用する工程 2 の反応混合物の逆相分取 H P L C 精製後、表題化合物を白色固体 (70.5 mg、71.5 % 収率) ビス - T F A 塩として得た。LCMS: m/e 733.6 ($M+H$)⁺, 2.28 分 (方法 5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ と MeOD の 1:1 混合物, MeOD ロック) ppm 7.97-7.87 (m, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.25-7.15 (m, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.31 (dd, $J=6.0, 1.6$ Hz, 1H), 3.26 (t, $J=11.7$ Hz, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 3.16-3.02 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.56 (t, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.42 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.27-2.13 (m, 3H), 2.13-1.94 (m, 5H), 1.94-1.83 (m, 3H), 1.82-1.66 (m, 3H), 1.63-1.38 (m, 11H), 1.35 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 1.31-1.23 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.50-0.39 (m, 2H), 0.39-0.26 (m, 2H)

10

【0439】

実施例 B 5 4

4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aS, 9S, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - アミノ - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル)イコサヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化 239】



20

4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - アミノ - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸 (0.036 g、0.055 mmol) および酢酸エチル (2 mL) の混合物を、窒素ガスで覆い、10 % パラジウム / 炭素 (0.023 g、0.022 mmol) を添加した。フラスコに水素ガスのバルーンを接続し、混合物を水素雰囲気下、18 時間急速に攪拌した。混合物を濾過して触媒を除去し、減圧下に濃縮した。分取 H P L C 方法 2 4 を使用する反応混合物の逆相分取 H P L C 精製後、表題化合物を白色固体 (13.1 mg、36.4 % 収率) - T F A 塩として得た。LCMS: m/e 546.7 ($M+H$)⁺, 1.95 分 (方法 6). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ と MeOD の 1:1 混合物, MeOD ロック) ppm 7.89 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 2.42 (d, $J=13.1, 2.8$ Hz, 1H), 2.19-2.08 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.92-1.71 (m, 5H), 1.66-1.40 (m, 11H), 1.39-1.28 (m, 3H), 1.24 (br. s., 1H), 1.10 (s, 5H), 1.06 (s, 4H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 4H), 0.76 (s, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.49-0.41 (m, 1H), 0.41-0.34 (m, 1H), 0.34-0.26 (m, 2H)

30

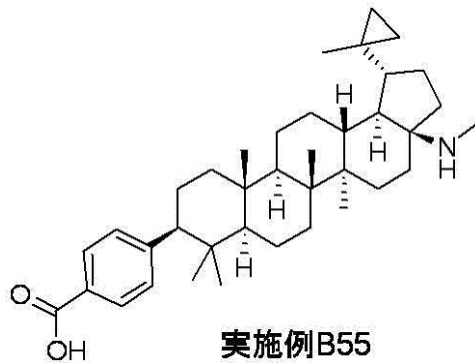
【0440】

実施例 B 5 5

4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aS, 9S, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 3a - (メチルアミノ) - 1 - (1 - メチルシクロプロピル)イコサヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

40

【化 2 4 0】



10

表題化合物を、4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - アミノ - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の代わりに4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 3 a - (メチルアミノ) - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸(0.034 g、0.051 mmol)を使用する以外、4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a S, 9 S, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - アミノ - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル)イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の合成について記載した方法に準じて製造した。粗製の混合物の分取HPLC方法23を使用する逆相分取HPLCでの精製により、表題化合物を白色固体(25.5 mg、63.6 %収率) - TFA塩として得た。LCMS: m/e 560.8 (M+H)⁺, 2.14分(方法6)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃とMeODの1:1混合物, MeODロック) ppm 7.89 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.3 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.42 (dd, J=13.2, 2.9 Hz, 1H), 2.17-2.09 (m, 2H), 2.05-1.77 (m, 6H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.54-1.28 (m, 10H), 1.21-1.13 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (br. s., 1H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 4H), 0.76 (s, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.50-0.42 (m, 1H), 0.42-0.35 (m, 1H), 0.35-0.25 (m, 2H)

20

30

【0 4 4 1】

実施例 B 5 6

4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 3 a - (2 - (4 - (メチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)エチルアミノ) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化 2 4 1】



40

表題化合物を、工程1において4 - (2 - クロロエチル)チオモルホリン1, 1 - ジオキ

50

シド塩酸塩の代わりに 1 - (2 - クロロエチル) - 4 - (メチルスルホニル)ピペラジン (0.118 g、0.522 mmol) を使用する以外、4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造に用いたのと同じ 2 工程法により製造した。工程 2 の反応混合物の分取 H P L C 方法 4 を使用する逆相分取 H P L C 精製後、表題化合物を白色固体 (58.7 mg、59.2 % 収率) ピス - T F A 塩として得た。LCMS: m/e 734.4 (M+H)⁺, 2.30 分 (方法 5)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ と MeOD の 1:1 混合物, MeOD ロック) ppm 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.32 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.31-3.21 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.83-2.66 (m, 6H), 2.18 (dd, J=17.0, 6.2 Hz, 1H), 2.14-2.02 (m, 2H), 2.02-1.82 (m, 3H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.68-1.39 (m, 12H), 1.37 (d, J=11.7 Hz, 1H), 1.33-1.23 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.51-0.42 (m, 2H), 0.42-0.27 (m, 2H)

10

【 0 4 4 2 】

実施例化合物の生物学データ

- ・ “ μ M ” はマイクロモル濃度を意味し ;
- ・ “ mL ” はミリリットルを意味し ;
- ・ “ μ l ” はマイクロリットルを意味し ;
- ・ “ mg ” はミリグラムを意味し ;
- ・ “ μ g ” はマイクログラムを意味する。

20

【 0 4 4 3 】

表 1 に記載する結果を得るために使用した材料および実験法を下に記載する

H I V 細胞培養アッセイ - M T - 2 細胞および 2 9 3 T 細胞を、NIH AIDS Research and Reference Reagent Program から得た。M T - 2 細胞を、10 % 熱不活化ウシ胎児血清、100 μ g / ml ペニシリン G および 100 単位 / ml までのストレプトマイシンを添加した R P M I 1640 培地で増殖させた。293T 細胞を、10 % 熱不活化ウシ胎児血清 (F B S)、100 単位 / ml ペニシリン G および 100 μ g / ml ストレプトマイシンを添加した D M E M で増殖させた。N L₄₋₃ のプロウイルス D N A クローンは、NIH AIDS Research and Reference Reagent Program から得た。N L₄₋₃ からの n e f 遺伝子部分がウミシタケルシフェラーゼ遺伝子に置き換わっている組み換え N L₄₋₃ ウイルスを対照ウイルスとして使用した。さらに、残渣 G a g P 373 を P 373 S に変換した。簡単に述べると、組み換えウイルスを、改変された N L₄₋₃ のプロウイルスクローンのトランスフェクションにより調製した。トランスフェクションは、Invitrogen (Carlsbad, CA) からの LipofectAMINE PLUS を、製造業者の指示に従い使用して 293T 細胞で行った。ウイルスを、マーカーとしてルシフェラーゼ酵素活性を使用して M T - 2 細胞中で力価測定した。ルシフェラーゼは、Promega (Madison, WI) からの Dual Luciferase キットを、製造業者のプロトコルを改変して使用して定量した。希釈した Passive Lysis 溶液を再懸濁した Luciferase Assay Reagent および再懸濁した Stop & Glo Substrate と予め混合した (2 : 1 : 1 比)。50 μ L の混合物をアッセイプレートの各吸引したウェルに添加し、ルシフェラーゼ活性を直ちに Wallac TriLux (Perkin-Elmer) で測定した。組み換えウイルスに対する阻害剤の抗ウイルス活性を、阻害剤の連続希釈存在下、N L R 1 u c 組み換え体で 4 ~ 5 日間感染させた細胞におけるルシフェラーゼ活性の測定により定量した。化合物の E C₅₀ データを表 1 に示す。

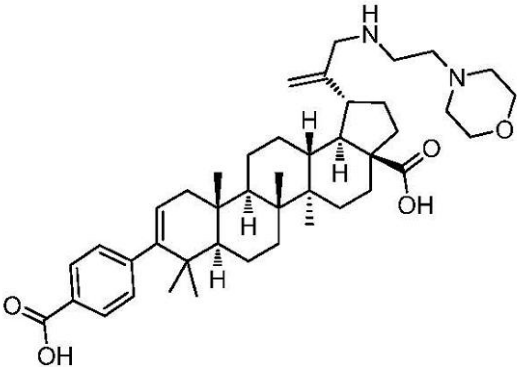
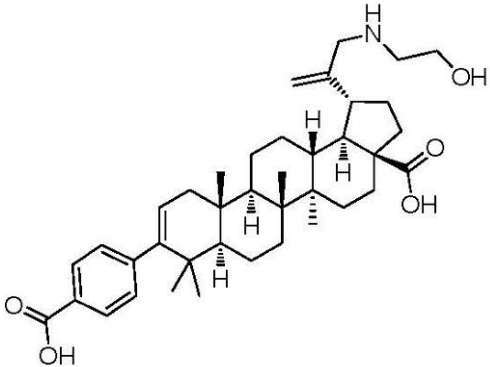
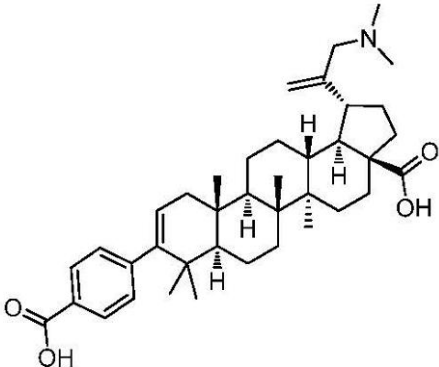
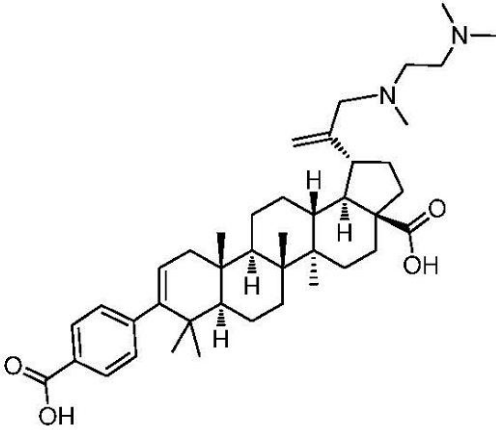
30

40

【 0 4 4 4 】

【表 9】

表 1

実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
1		0.04
2		0.14
3		0.10
4		1.42×10^{-3}

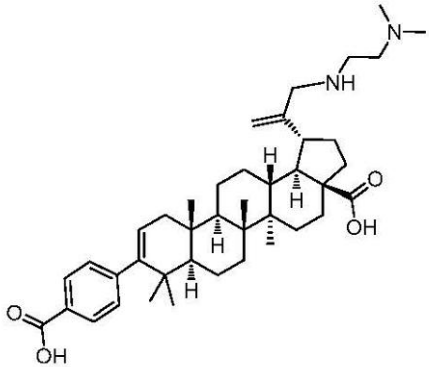
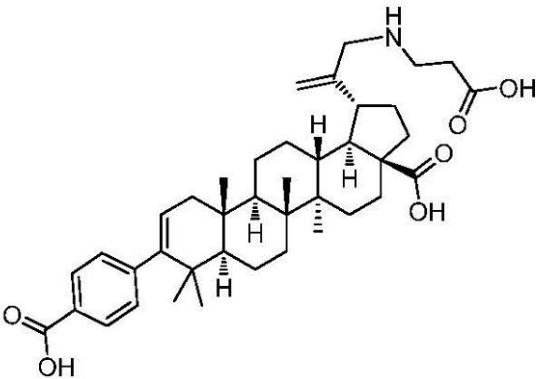
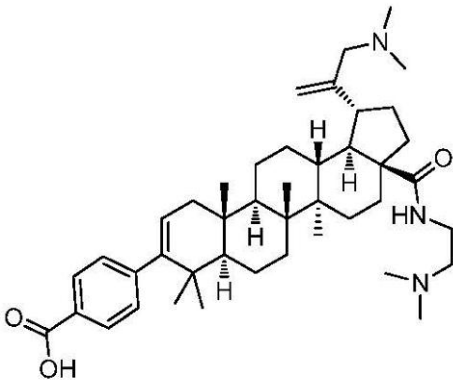
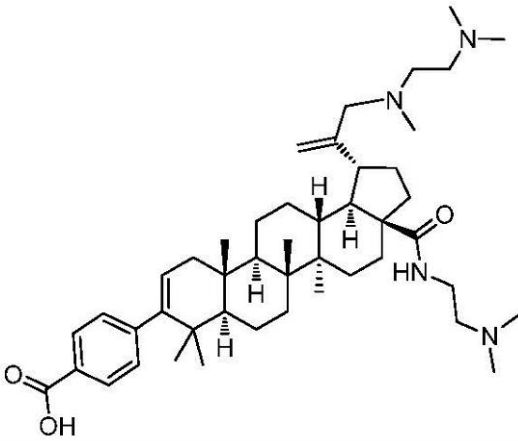
10

20

30

40

【表 10】

実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
5		0.16
6		4.00
7		5.40×10^{-4}
8		1.49×10^{-3}

【0445】

10

20

30

40

【表 1 1】

実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
9		0.09
10		2.00
11		0.02

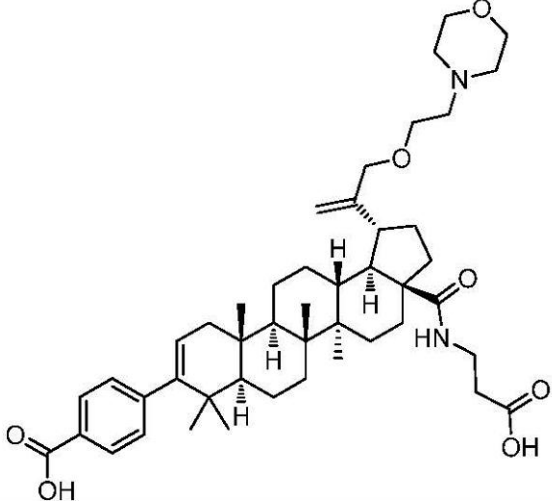
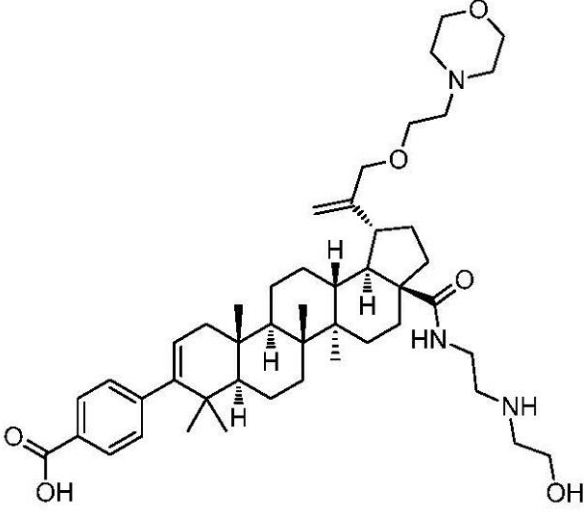
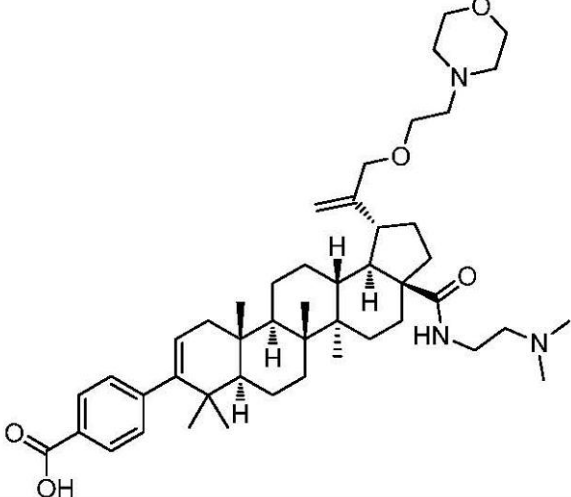
10

20

30

40

【表 1 2】

実施例番号	構造	EC ₅₀ (μM)
1 2		0.14
1 3		1.97E-03
1 4		7.20E-04

【0446】

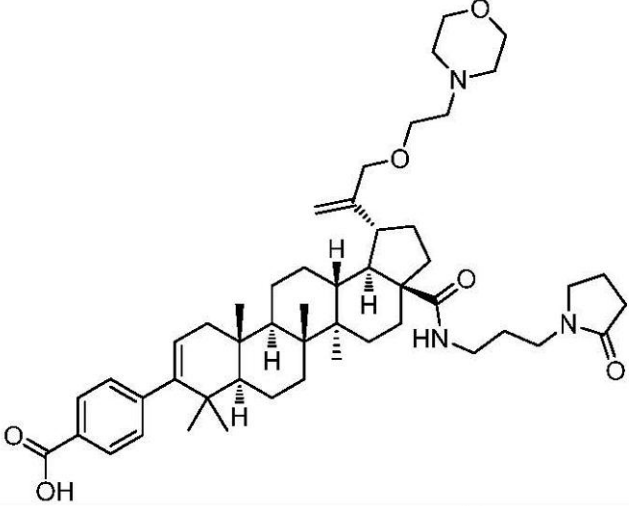
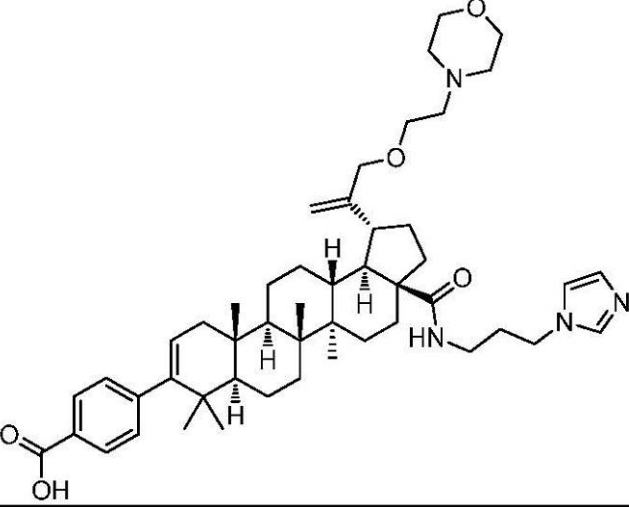
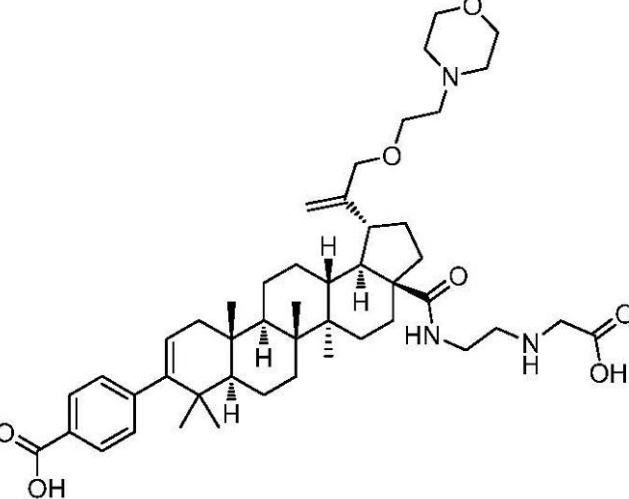
10

20

30

40

【表 1 3】

実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
15		1.83×10^{-3}
16		2.48×10^{-3}
17		0.08

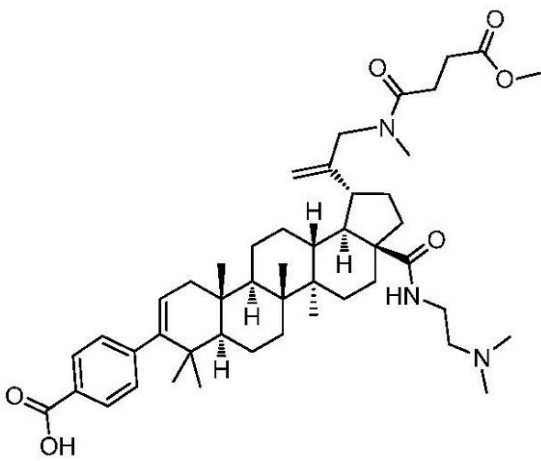
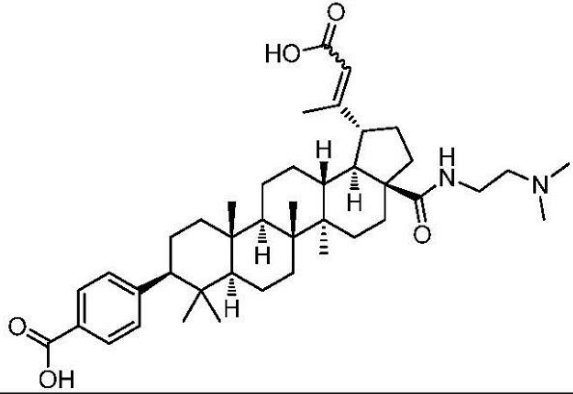


10

20

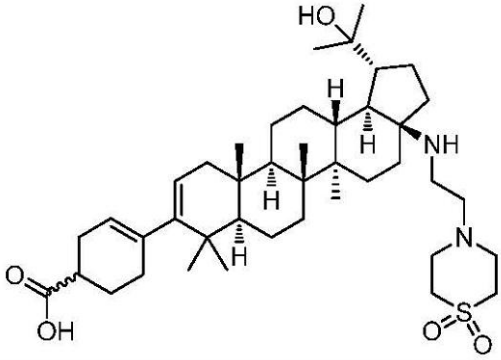
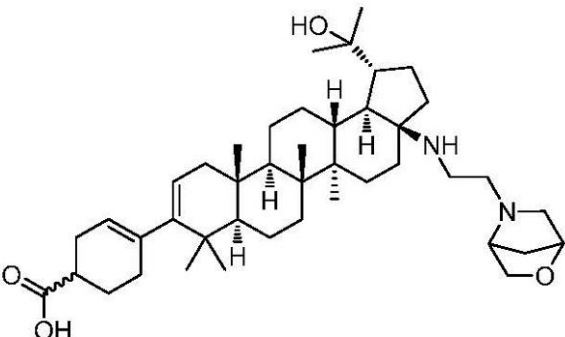
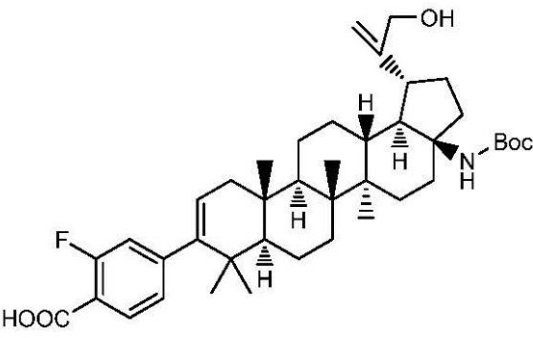
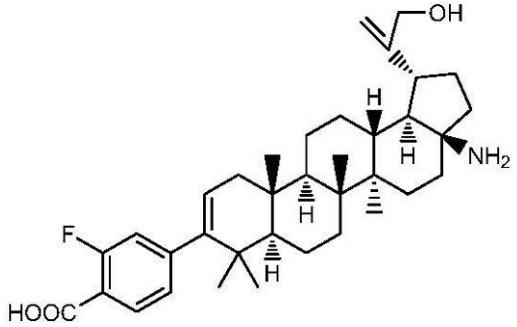
30

40

【表 1 4】

実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
18		1.87×10^{-3}
19		0.02
20	 <p>異性体1</p>	0.03
21	 <p>異性体2</p>	0.04

【表 15】

実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
22		5.19×10^{-4}
23		7.79×10^{-4}
A1		0.02
A2		0.01

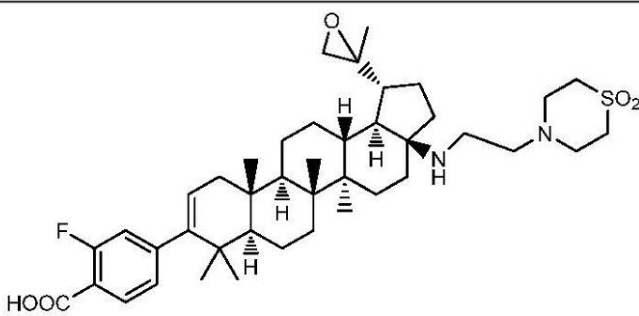
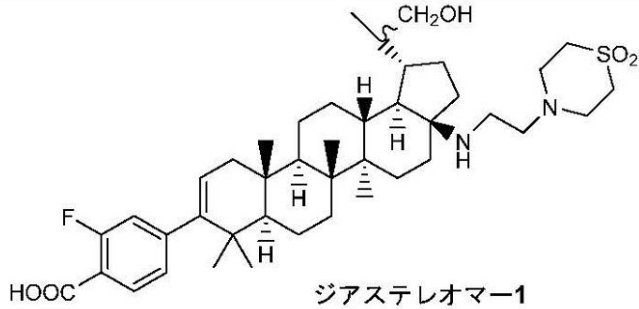
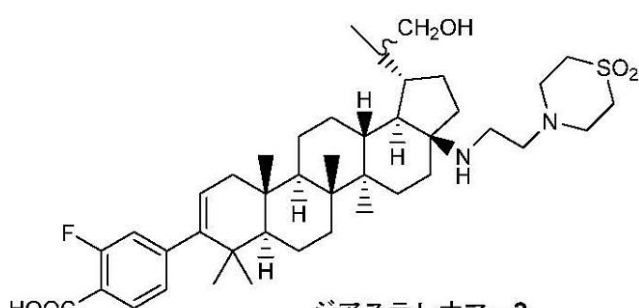
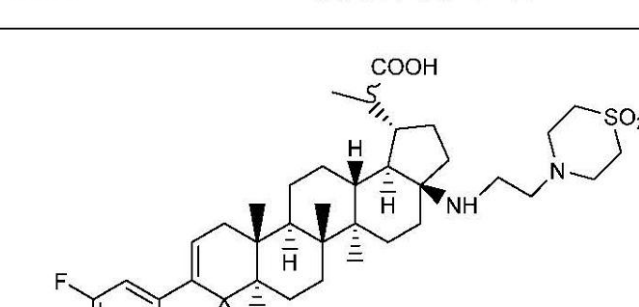
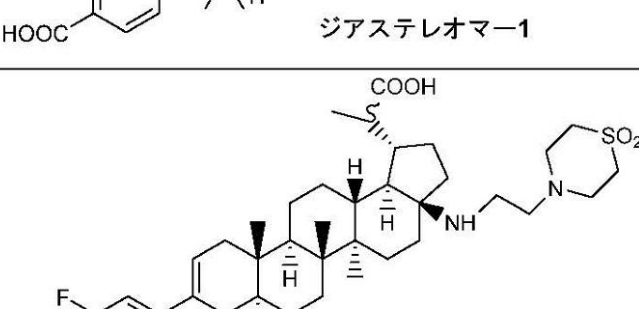
10

20

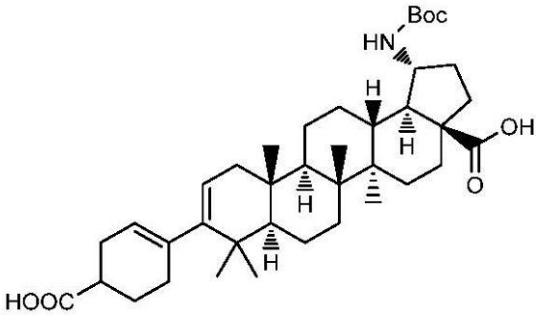
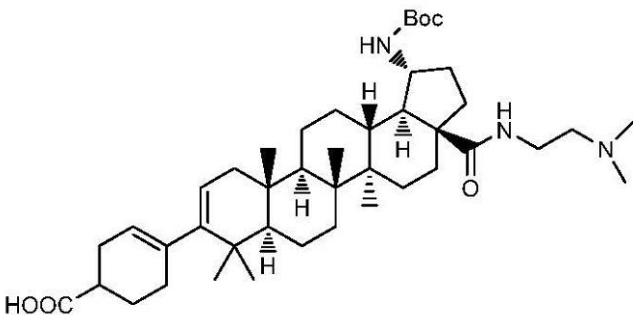
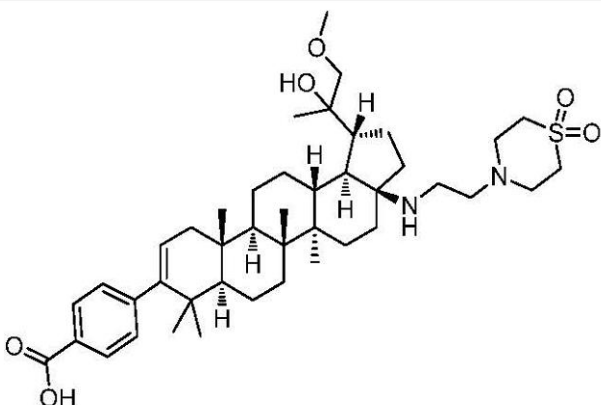
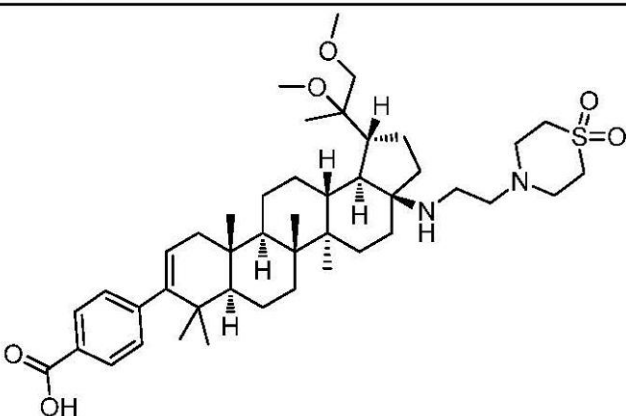
30

40

【表 16】

実施例番号	構造	EC ₅₀ (μM)
A 3	 <p>ジアステレオマー1</p>	0.01
A 4	 <p>ジアステレオマー1</p>	2.34E-03
A 5	 <p>ジアステレオマー2</p>	6.89E-03
A 6	 <p>ジアステレオマー1</p>	0.39
A 7	 <p>ジアステレオマー2</p>	0.11

【表 17】

実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
A 8		6.56×10^{-3}
A 9		1.15×10^{-3}
B 1		1.19×10^{-3}
B 2		1.05×10^{-3}

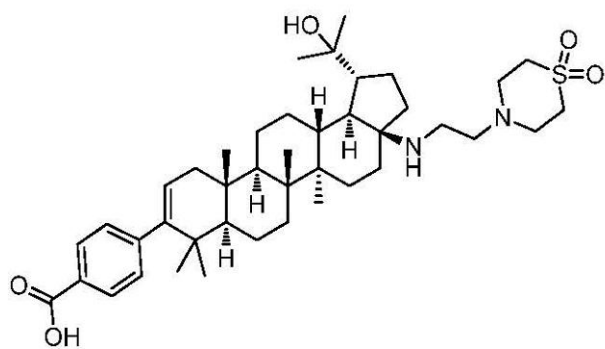
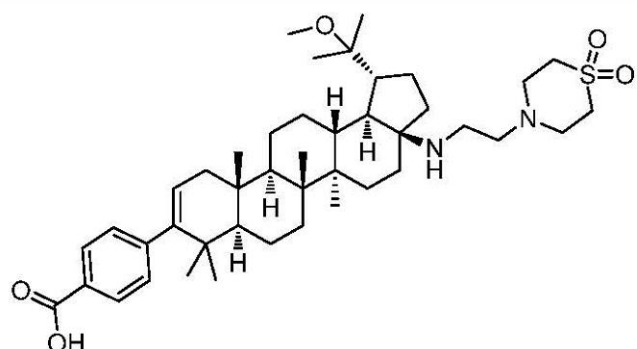
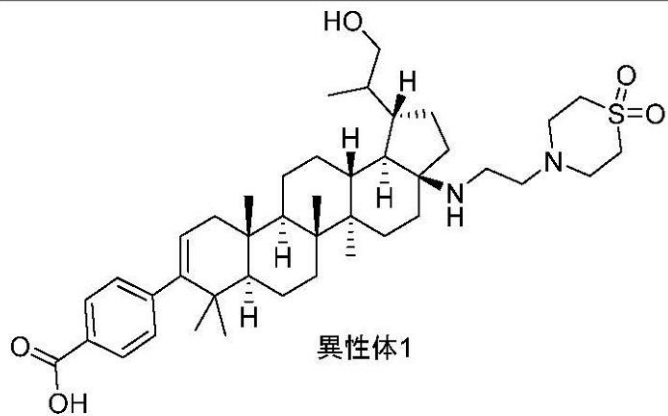

10

20

30

40

【表 18】

実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
B 3		$1.30E-03$
B 4		$2.06E-03$
B 5	 <p>異性体1</p>	$1.15E-03$
B 6	 <p>異性体2</p>	$3.75E-03$

【0449】

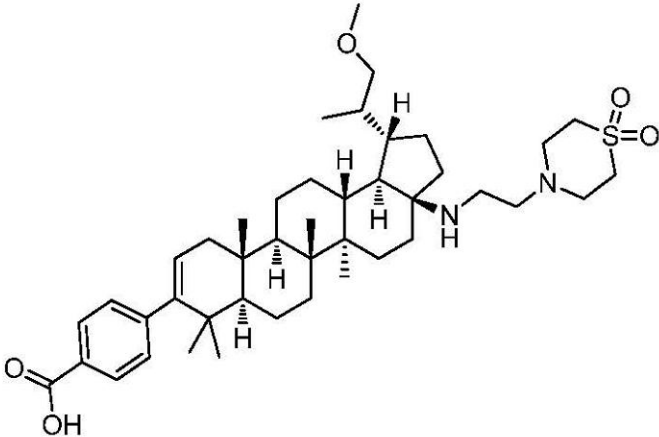
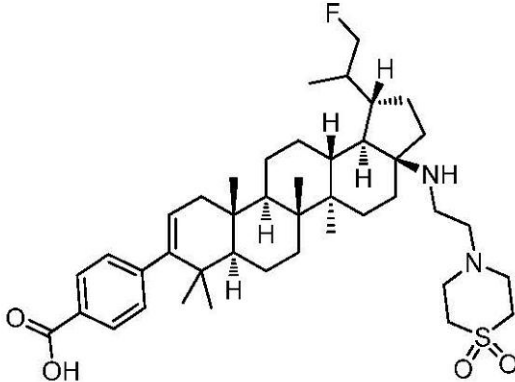


10

20

30

40

【表 19】

実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
B 7		9.45×10^{-4}
B 8		2.51×10^{-3}
B 9	 <p>異性体1</p>	2.15×10^{-3}
B 10	 <p>異性体2</p>	6.67×10^{-3}



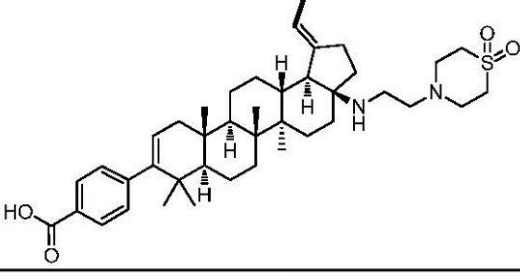
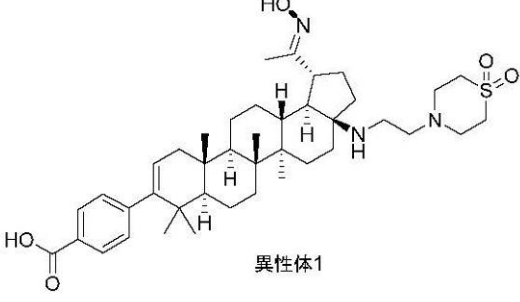

10

20

30

40

【表 2 0】

実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
B 1 1	 <p>異性体1</p>	2.18×10^{-3}
B 1 2	 <p>異性体2</p>	3.95×10^{-3}
B 1 3	 <p>異性体1</p>	0.01
B 1 4	 <p>異性体1</p>	3.75×10^{-3}
B 1 5	 <p>異性体2</p>	

【 0 4 5 0 】

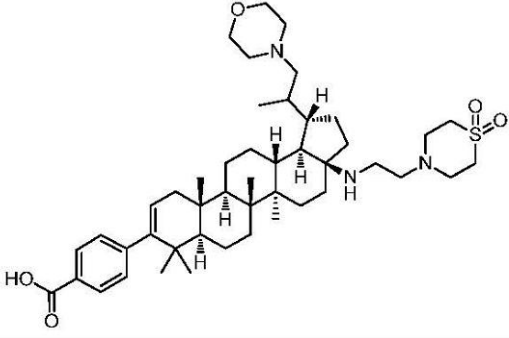
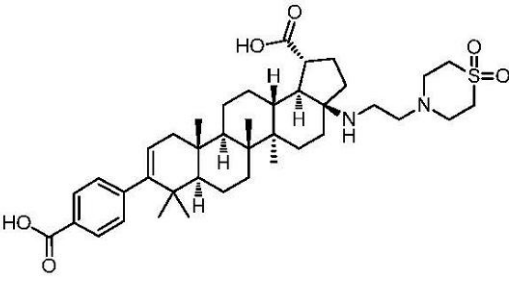
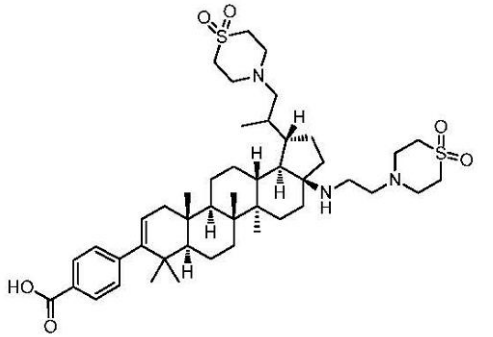
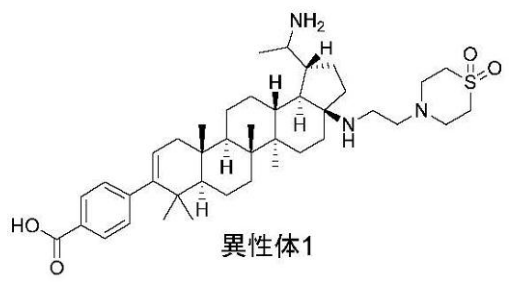
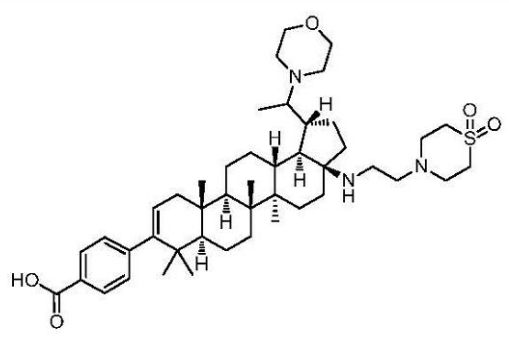
10

20

30

40

【表 2 1】

実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
B 1 6		8.27×10^{-4}
B 1 7		2.07
B 1 8		1.57×10^{-3}
B 1 9	 <p>異性体1</p>	0.03
B 2 0		2.05×10^{-3}

10

20

30

40

【表 2 2】

実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
B 2 1		8.18×10^{-3}
B 2 2		1.02×10^{-3}
B 2 3		1.16×10^{-3}
B 2 4		1.00
B 2 5		0.11

【 0 4 5 1 】

10

20

30

40

【表 2 3】

実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
B 2 6		2.85×10^{-3}
B 2 7		8.11×10^{-3}
B 2 8		0.11
B 2 9		0.03
B 3 0		2.96×10^{-3}

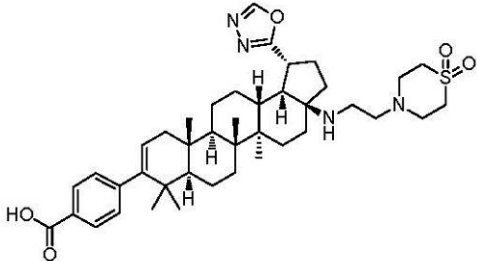
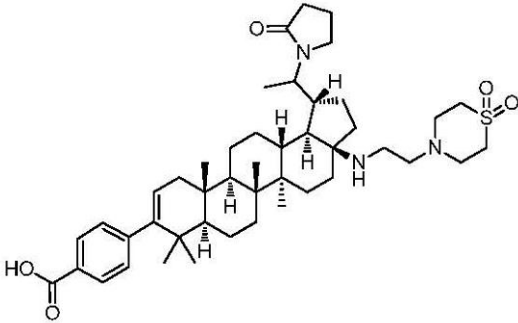

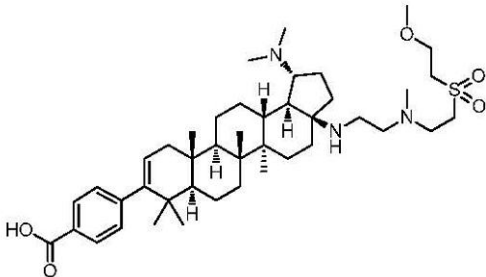
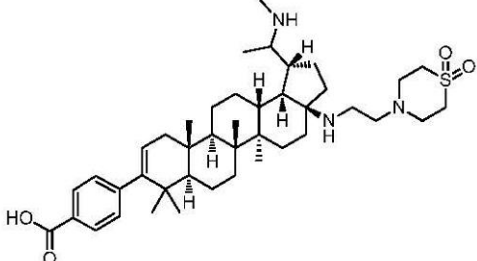
10

20

30

40

【表 2 4】

実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
B 3 1		0.03
B 3 2		2.84×10^{-3}
B 3 3		0.13
B 3 4		0.02
B 3 5		4.24×10^{-3}

【0452】

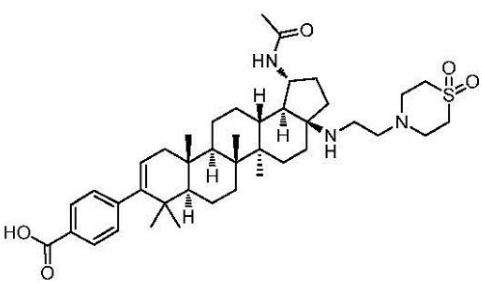
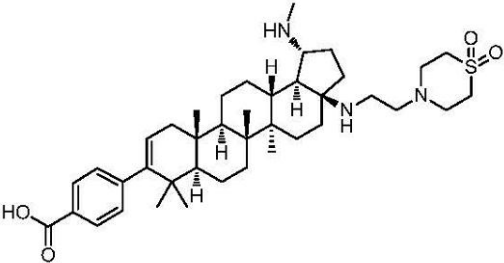
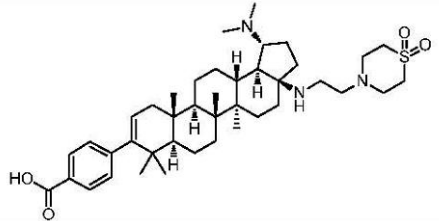



10

20

30

40

【表 2 5】

実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
B 3 6		6.29×10^{-3}
B 3 7		0.04
B 3 8		0.01
B 3 9	 異性体1	4.33×10^{-3}
B 4 0	 異性体2	0.04
B 4 1	 異性体2	0.04

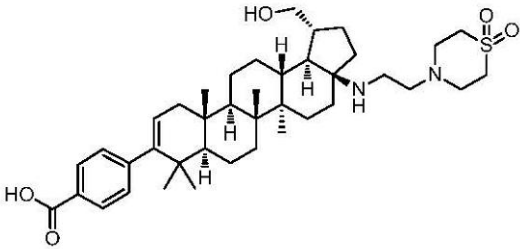
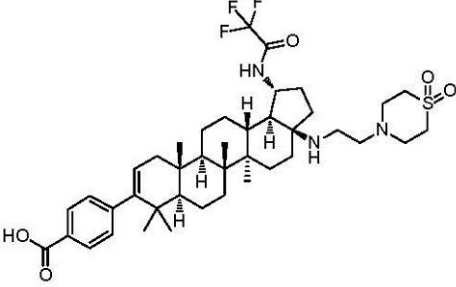
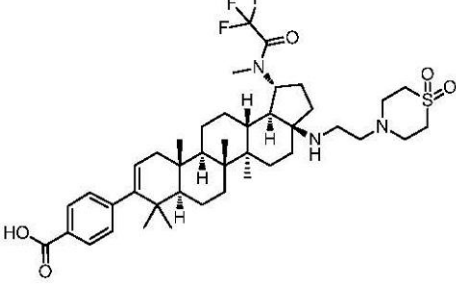
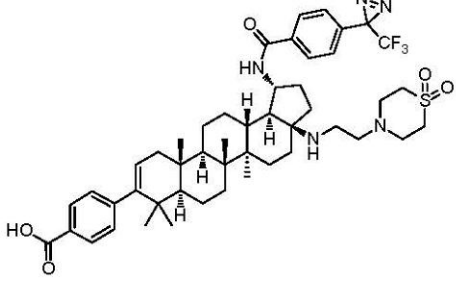
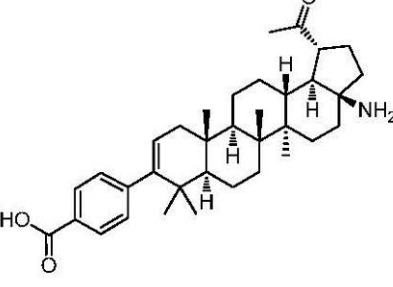
10

20

30

40

【表 2 6】

実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
B 4 2		0.04
B 4 3		2.12×10^{-3}
B 4 4		5.92×10^{-3}
B 4 5		0.05
B 4 6		0.29

【0453】

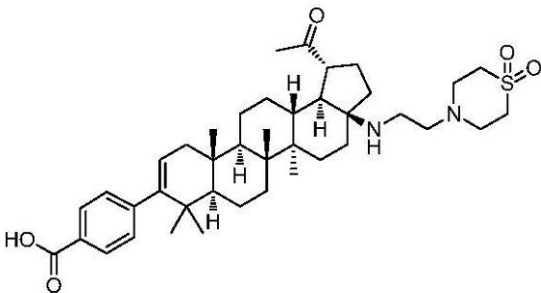
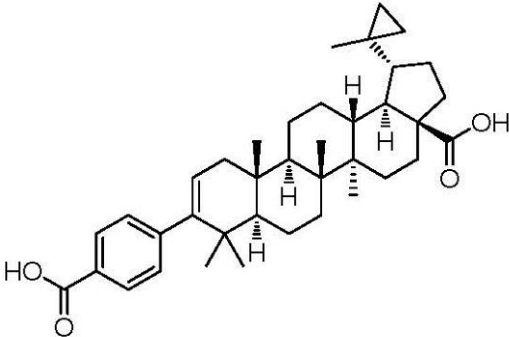
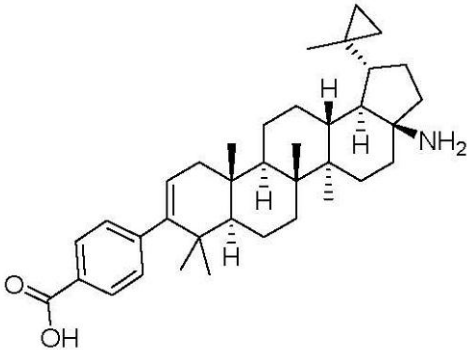
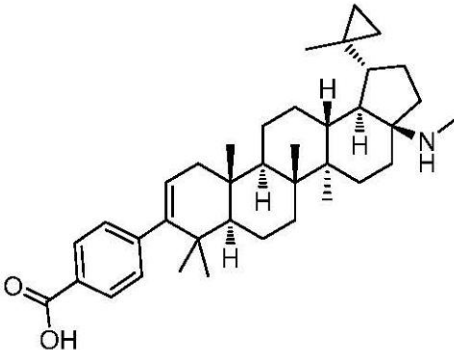
10

20

30

40

【表 2 7】

実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
B 4 7		0.01
B 4 8		0.01
B 4 9		9.85×10^{-4}
B 5 0		1.36×10^{-3}

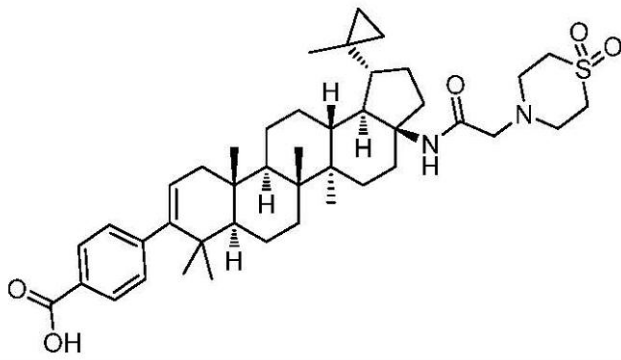
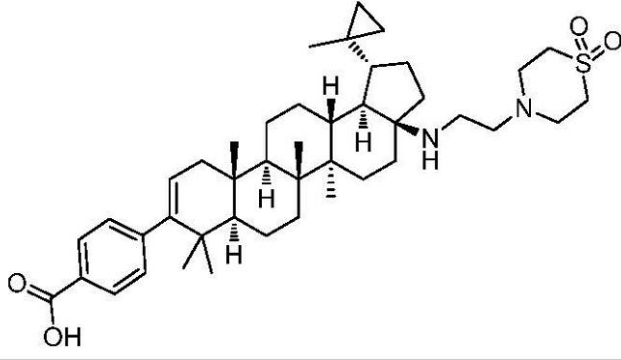
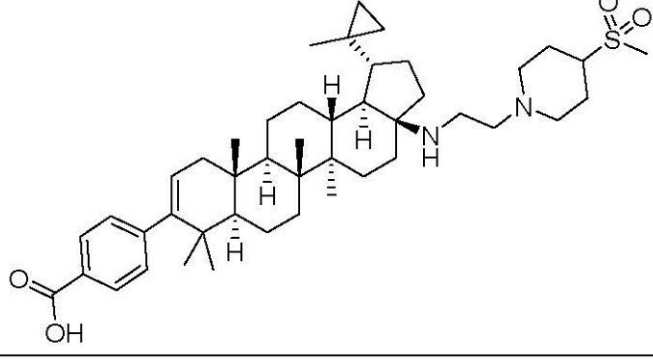
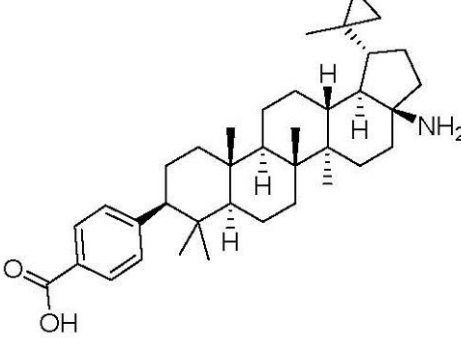
10

20

30

40

【表 28】

実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
B 5 1		1.10×10^{-3}
B 5 2		9.24×10^{-4}
B 5 3		1.03×10^{-3}
B 5 4		5.77×10^{-4}

【 0 4 5 4 】

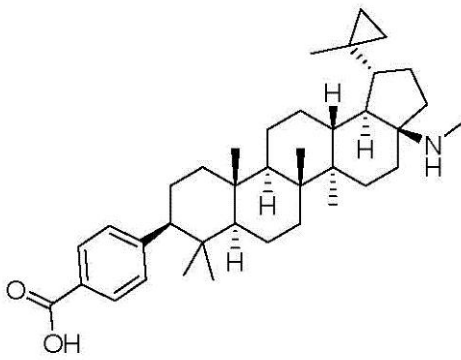
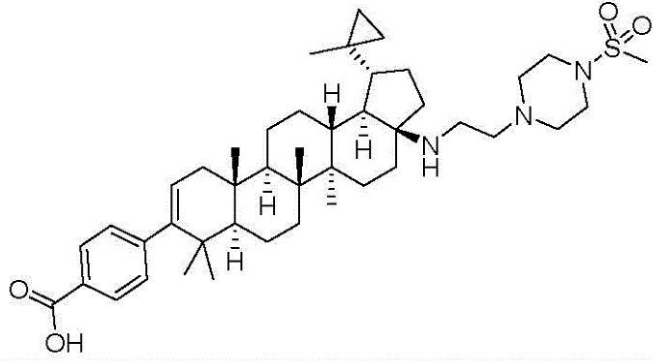
10

20

30

40

【表 2 9】

実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
B 5 5		1.51E-03
B 5 6		2.51E-03

10

20

【 0 4 5 5 】

前記は単なる説明であり、いかなる方法でも本発明の範囲または基礎となる原則を限定すると解釈してはならない。事実、ここに示し、記載するものに加えて、本発明の種々の修飾が上記実施例および先の記載から当業者には明らかとなる。このような修飾は、添付する特許請求の範囲の範囲内に入ることも意図される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/194	(2006.01)	A 6 1 K 31/194
A 6 1 K 31/19	(2006.01)	A 6 1 K 31/19
A 6 1 K 31/54	(2006.01)	A 6 1 K 31/54
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 ジェイコブ・スウィードスキ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ブライアン・リー・ベナブルズ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 チェン・リウ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ニ・シン

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ニコラス・エイ・ミーンウェル

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 アリシア・レゲイロ・レン

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 笠原 暢子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 1 / 1 5 3 3 1 5 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 2 / 1 0 6 1 9 0 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 2 / 1 0 6 1 8 8 (W O , A 1)

特表平 0 7 - 5 0 1 0 6 8 (J P , A)

EVERS, M. et al, Betulinic Acid Derivatives: A New Class of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Specific Inhibitors with a New Mode of Action, Journal of Medicinal Chemistry, 1996年, Vol.39, No.5, p.1056-68

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 J 6 3 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 1 9

A 6 1 K 3 1 / 1 9 4

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 5

A 6 1 K 3 1 / 5 4

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 3 1 / 1 2

A 6 1 P 3 1 / 1 8

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)