

(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 1

C07J 63/00	(2006.01)	C 0 7 J	63/00	C S P
A61P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A61P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A61P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A61K 31/5375	(2006.01)	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) 國際出願番号 PCT/US2014/014647
 (87) 國際公開番号 WO2014/123889
 (87) 國際公開日 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
 B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
 B C O M P A N Y
 アメリカ合衆国O 8 5 4 3 ニュージャージ
 一州 ブリンストン、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 瞳
 (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

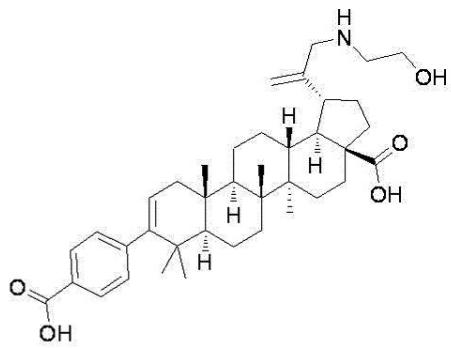
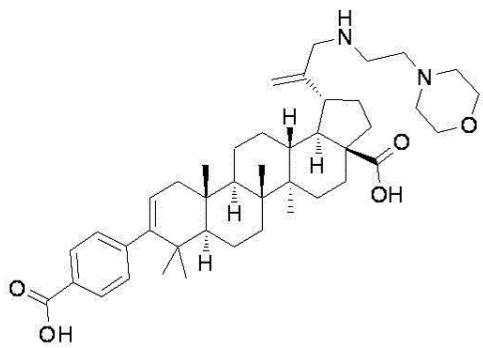
(54) 【発明の名称】 H I V成熟阻害活性を有するC-19修飾トリテルペノイド類

(57) 【特許請求の範囲】

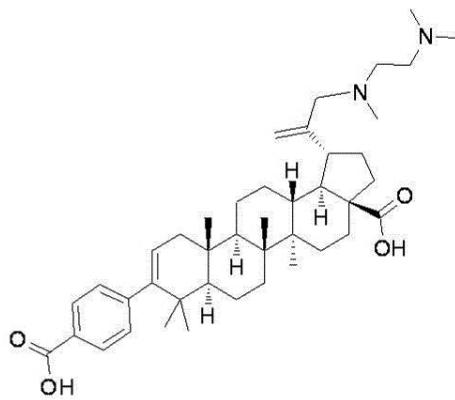
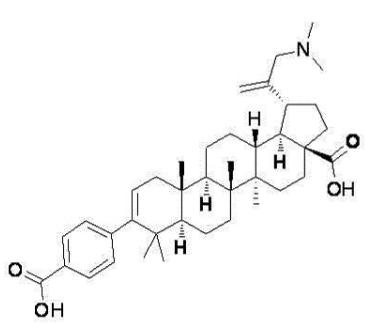
【請求項 1】

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。

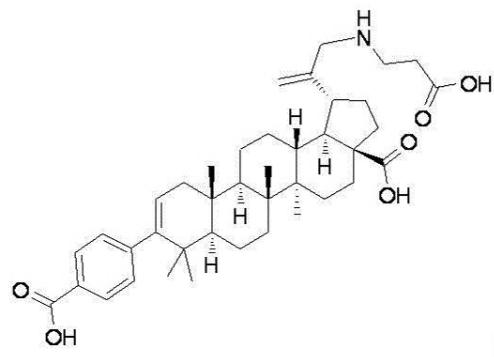
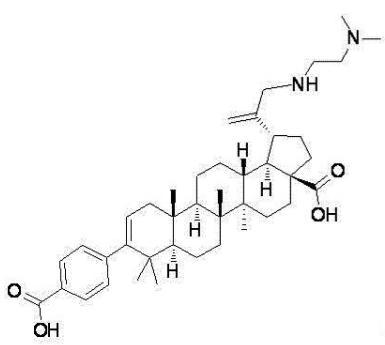
【化 1】



10

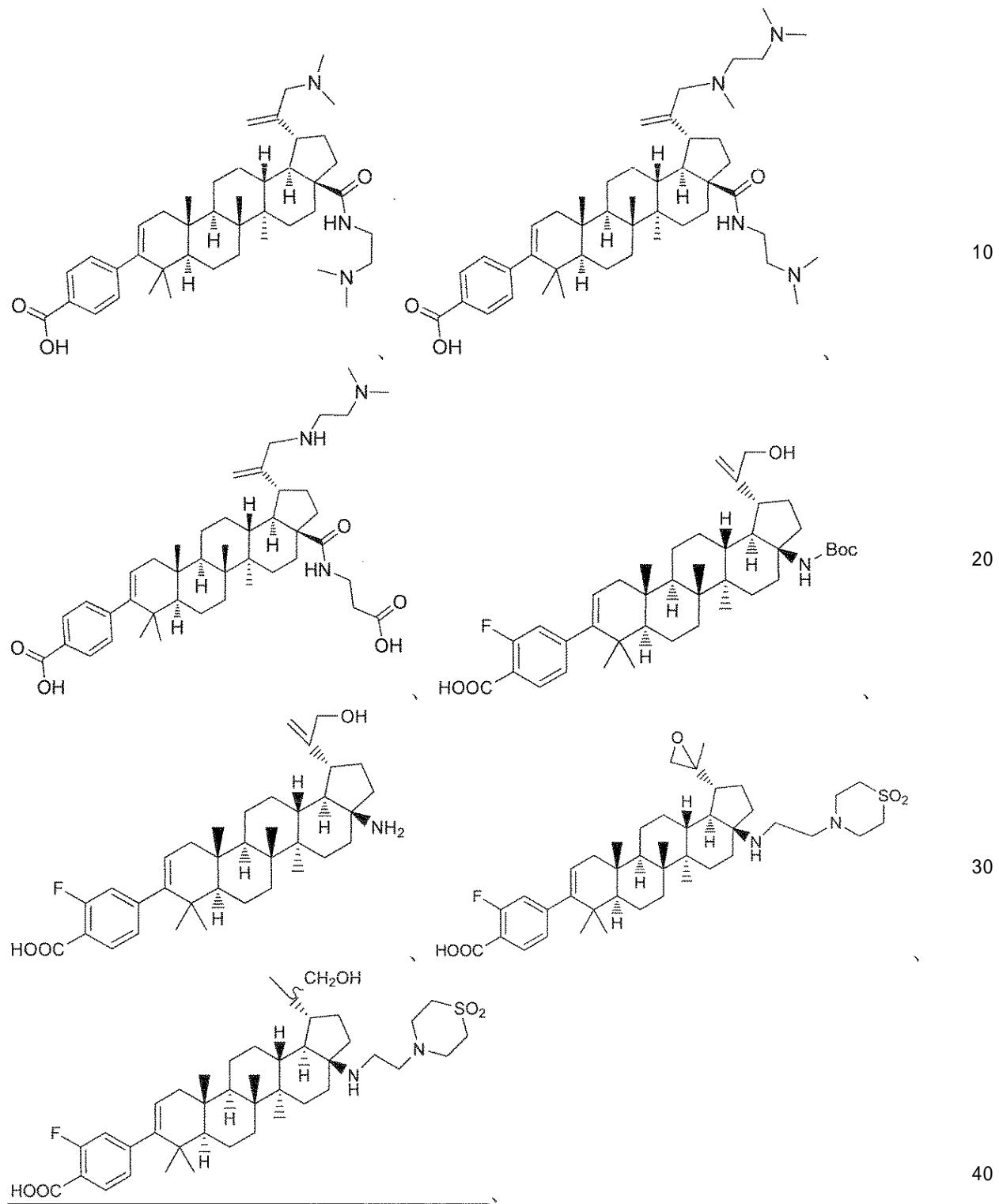


20

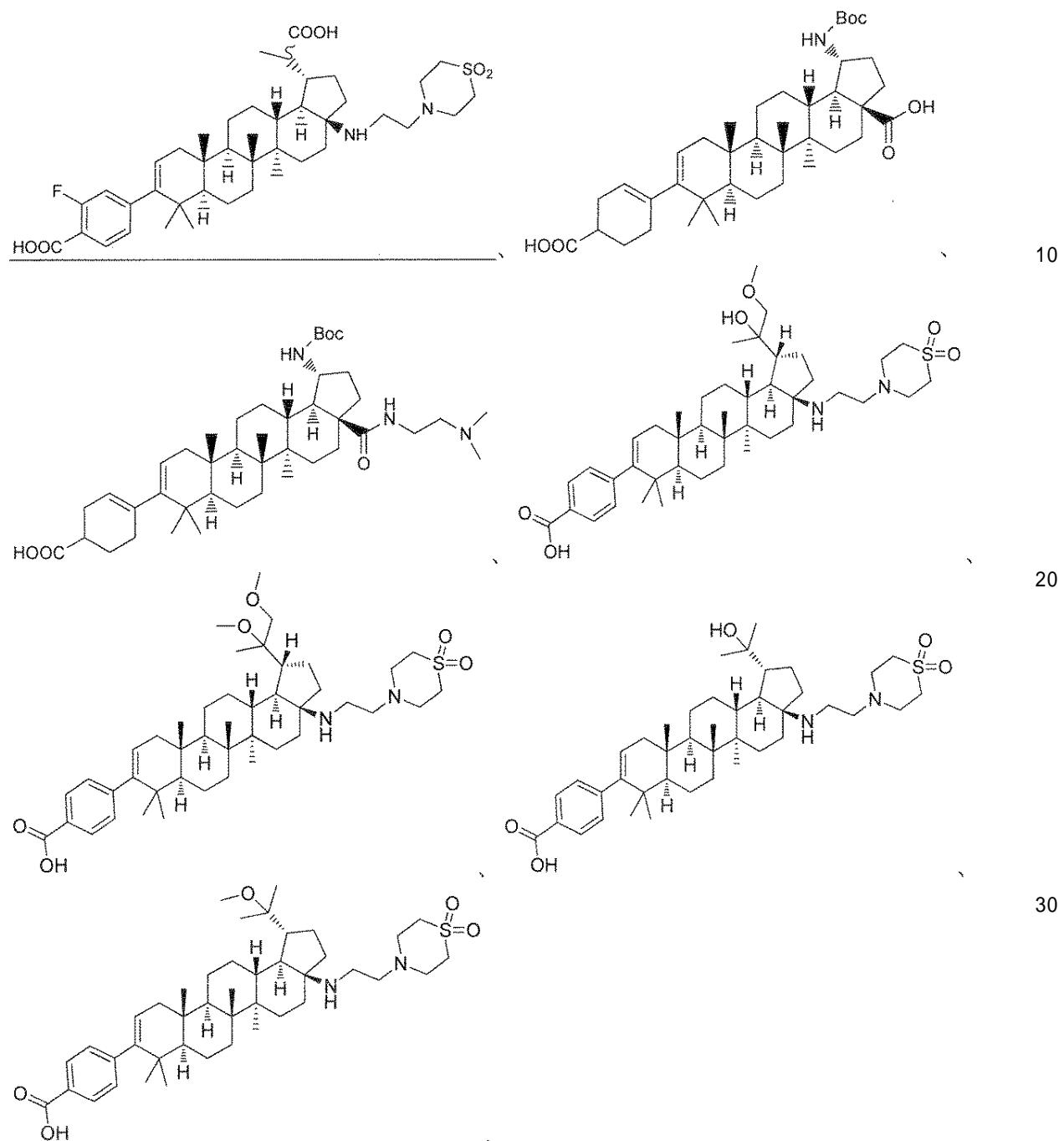


30

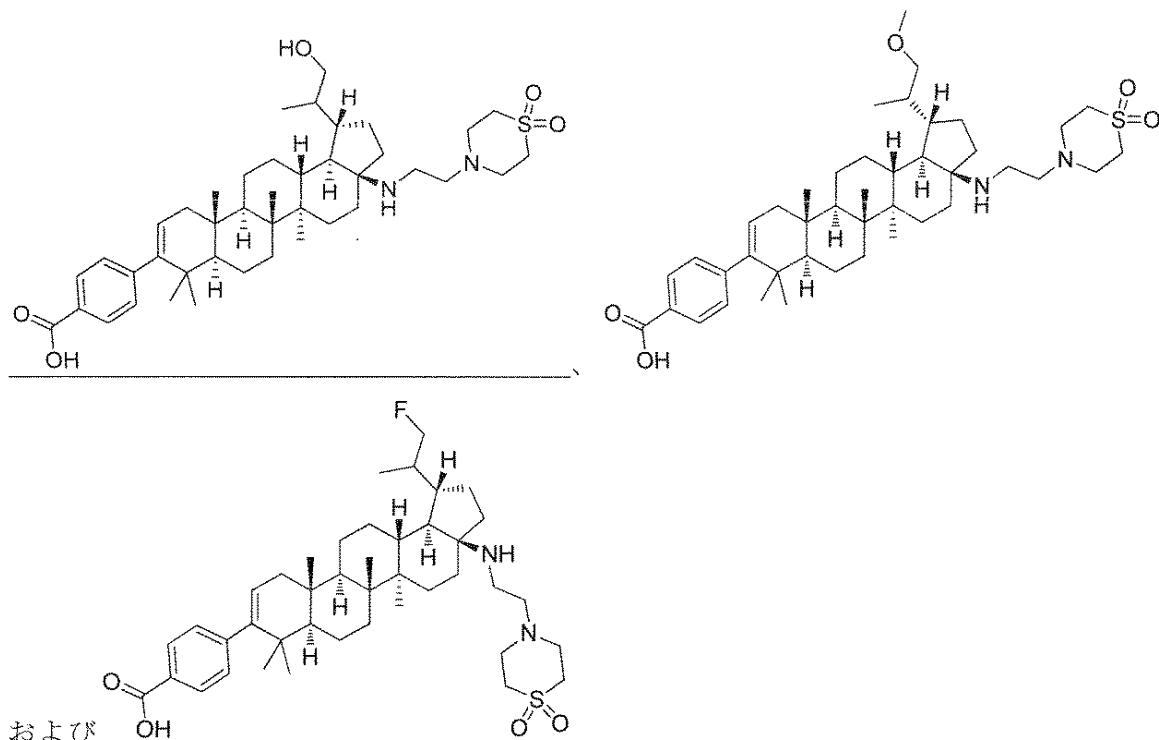
【化 2】



【化 3】



【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】

HIV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】

HIV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) AIDS抗ウイルス剤；(b)抗感染剤；(c)免疫調節剤；および(d)さらなるHIV進入阻害剤からなる群から選択されるAIDS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】

HIV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】

HIV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) AIDS抗ウイルス剤；(b)抗感染剤；(c)免疫調節剤；および(d)さらなるHIV進入阻害剤からなる群から選択されるAIDS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、HIVに対して有用な新規化合物、より具体的に、HIV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

HIV-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。HIVおよびAIDS(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AIDSにより死亡した。HIV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(RT)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AZT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3TCまたはエピビル(登録商標))、ザルシタビン(またはDDC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リルマル酸塩(またはビリアード(登録商標))、エムトリシタビン(またはFTC-EMTRIVA(登録商標))、コンビビル(登録商標)(3TCとAZT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)、エプジコム(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)(ビリアード(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))、およびエトラビ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、アンプレナビル、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(レイアタッツ(登録商標))およびチプラナビル(アプティバス(登録商標))およびコビシスタッフ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、AIDS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、HIV-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ざって、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HIV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HIV融合阻害剤およびHIV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HIV剤の新規クラスの二つの例である。

【0005】

HIV付着阻害剤は、HIV表面糖タンパク質gp120と結合し、表面タンパク質gp120と宿主細胞受容体CD4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HIVがヒトT細胞のCD4に付着することを妨げ、HIV生活環の第一期でHIV複製を阻止する。HIV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、US7,354,924およびUS7,745,625はHIV付着阻害剤の例である。

10

20

30

40

50

【0006】

他に登場したHIV処置のための化合物群はHIV成熟阻害剤と呼ばれる。成熟は、HIV複製またはHIV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、HIVはgagタンパク質でのHIV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(CA)タンパク質の放出に至る。成熟阻害剤は、HIV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、HIV感染のその後のサイクルが阻止される。

【0007】

ベツリン酸のある種の誘導体が、HIV成熟阻害剤として強力な抗HIV活性を示すことが現在示されている。例えば、U.S. 3,65,221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HIV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HIV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、HIV-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))。

10

20

【0008】

ベツリン酸由来化合物のHIV感染処置への使用についての他の参考はU.S. 2,005/023,974,8およびU.S. 2,008/020,757,3、ならびにWO 2,006/053255、WO 2,009/100,532およびWO 2,011/007,230を含む。

【0009】

開発中のHIV成熟化合物の一つは、化学式C₃H₅O₆およびIUPAC名3-(3-カルボキシ-3-メチル-ブタノイルオキシ)ルブ-20(29)-エン-28-オイック酸を有するベビリマットまたはPA-457として定義されている。

【0010】

Bristol-Myers Squibbにより出願された2011年6月2日出願の“HIV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.2,012-014,270,7)および2011年6月2日出願の“HIV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.2,012-014,265,3)もここで引用する。2012年1月27日出願の“HIV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.2,013-002,995,4)の出願もここに引用する。さらに、2012年1月27日出願の“HIV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.2,013-003,531,8)および2013年3月13日出願の“HIV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.2,013-029,655,4)の出願もここに引用する。

30

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

現在当分野で必要とされているのは、HIV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】

【0012】

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

50

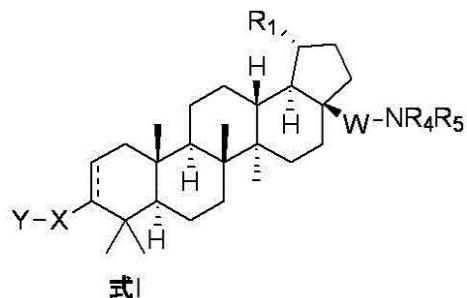
およびHIVのようなウイルスに罹患しているまたは罹患し易い患者へのその使用を提供する。式IおよびIIの化合物は、抗ウイルス剤として、特にHIVの阻害剤として有効である。これらは、HIVおよびAIDSの処置に有用である。

【0013】

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

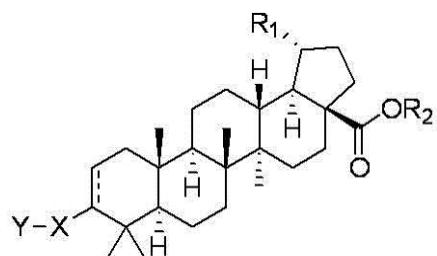
【化1】



式I

の化合物；および式II

【化2】



式II

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；

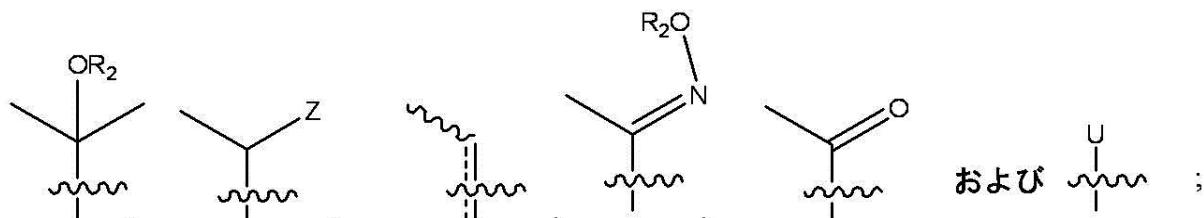
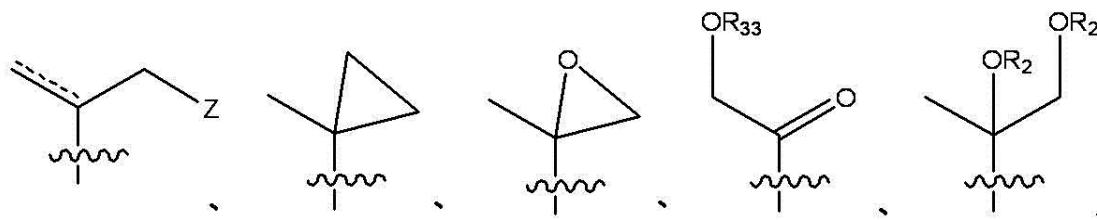
Yは-COO R₂、-C(O)NR₂SO₂R₃、-C(O)NHSO₂NR₂R₂、-NR₂SO₂R₂、-SO₂NR₂R₂、-C₃～6シクロアルキル-COO R₂、-C₂～6アルケニル-COO R₂、-C₂～6アルキニル-COO R₂、-C₁～6アルキル-COO R₂、-アルキル置換C₁～6アルキル、-COOR₂、CF₂-COOR₂、-NH C(O)(CH₂)_n-COOR₂、-SO₂NR₂C(O)R₂、-テトラゾールおよび-CONHOHからなる群から選択され、

ここで、nは1～6であり；

【0014】

R₁は次のものからなる群から選択され

【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-NR₂₋₈R₂₋₉、-OR₃₋₀、-COOR₂、-CONR₁₋₈R₁₋₉、F、Cl、BrおよびIからなる群から選択され；

Uは-NR₂₋₈R₂₋₉、-OR₃₋₀、-COOR₂、-CONR₁₋₈R₁₋₉、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；

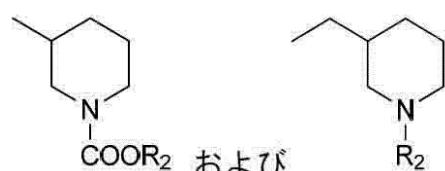
20

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アルキル置換アルキル、-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_1 R_{1-4} および - OR_{1-5} 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；

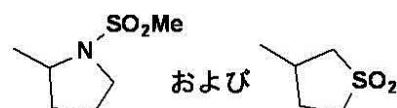
R_7 は - C_{1-6} アルキル、- C_{1-6} 置換アルキル、- C_{3-6} シクロアルキル、- CF_3 、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

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

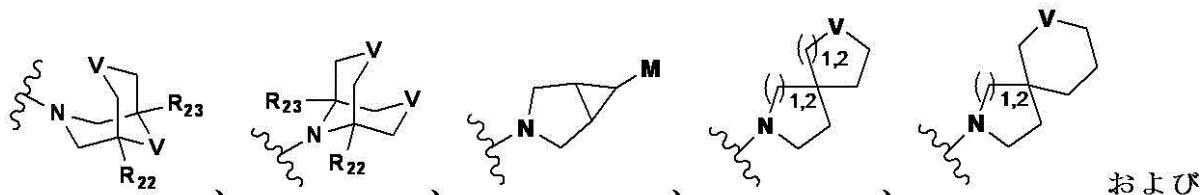
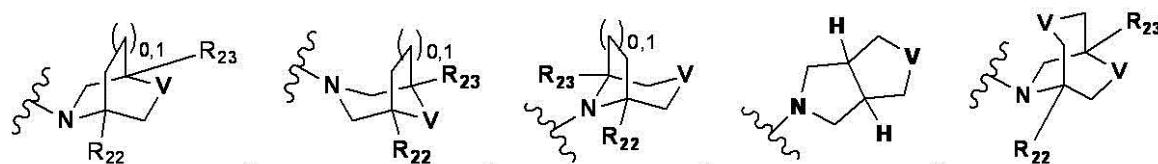
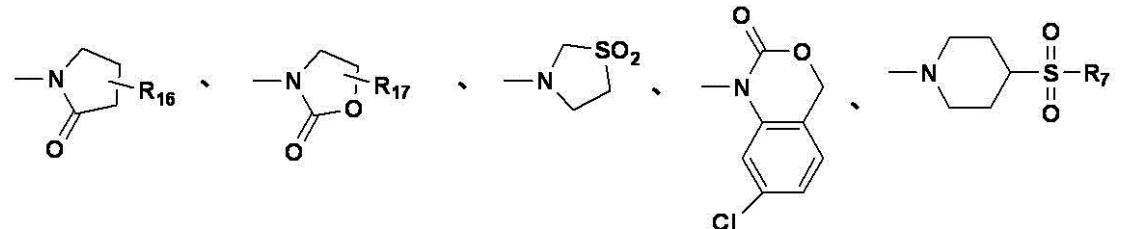
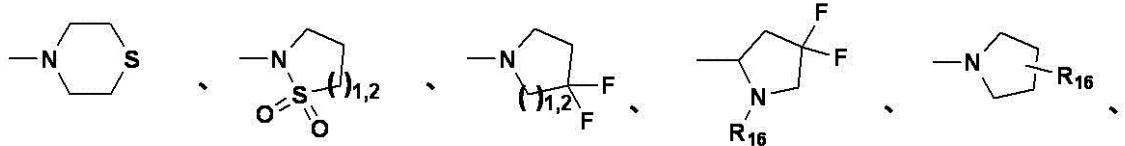
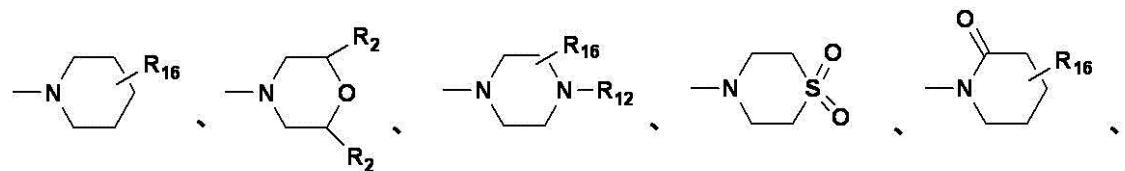
【化6】



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】



および

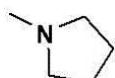


からなる群から選択される環を形成し；

【0016】

Vは $-\text{CR}_{2,4}\text{R}_{2,5}$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{O}$ および $-\text{NR}_{1,2}$ からなる群から選択され；Mは $-\text{CHR}_{2,4}\text{R}_{2,5}$ 、 $-\text{NR}_{2,6}\text{R}_{2,7}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_3$ および $-\text{OH}$ からなる群から選択され； $\text{R}_{1,0}$ および $\text{R}_{1,1}$ は独立して $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ 置換アルキルおよび $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から選択され、または $\text{R}_{1,0}$ および $\text{R}_{1,1}$ は隣接するNと一体となって

【化8】



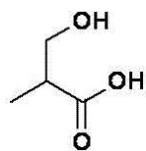
のような環を形成し；

 $\text{R}_{1,2}$ は $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ 置換アルキル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{COR}_7$ 、 $-\text{COONR}_{1,8}\text{R}_{1,9}$ 、 $-\text{SOR}_7$ および $-\text{SONR}_{2,0}\text{R}_{2,1}$ からなる群から選択され； $\text{R}_{1,3}$ および $\text{R}_{1,4}$ は $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ 置換アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $-\text{Q}_4$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $-\text{C}_{3-6}$ シクロアル

40

50

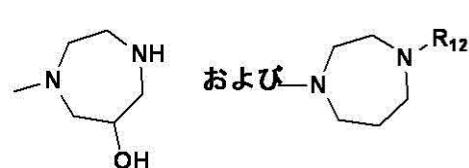
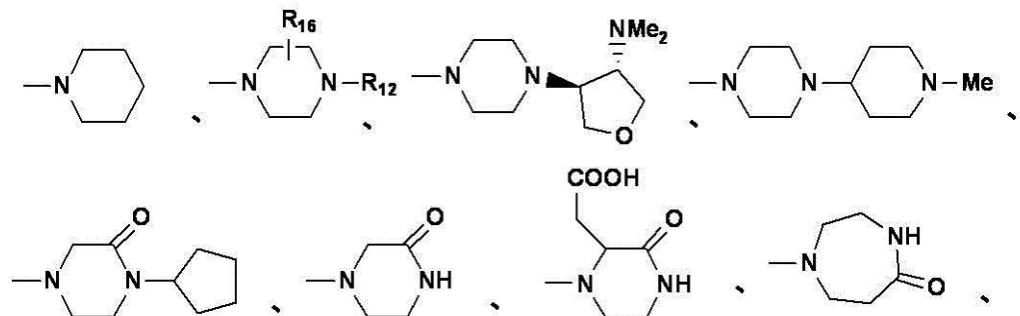
キル - Q₄、C₁ - C₆ 置換アルキル - Q₄ および
【化9】



からなる群から選択され、

または R₁ - 3 および R₁ - 4 は隣接する N と一体となって、

【化10】



からなる群から選択される環を形成し；

【0017】

R₁ - 5 は - C₁ - C₆ アルキル、- C₃ - C₆ シクロアルキル、- C₁ - C₆ 置換アルキル、- C₁ - C₆ アルキル - Q₄、- C₁ - C₆ アルキル - C₃ - C₆ シクロアルキル - Q₄ および - C₁ - C₆ 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、- NR₂ R₂、- CONR₂ R₂、- CO OR₂、- OR₂ および - SO₂ R₃ からなる群から選択され；

R₁ - 6 は - H、- C₁ - C₆ アルキル、- NR₂ R₂ および - COOR₃ からなる群から選択され；

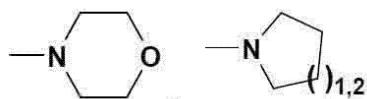
R₁ - 7 は - H、- C₁ - C₆ アルキル、- COOR₃ およびアリールからなる群から選択され；

R₁ - 8 および R₁ - 9 は独立して H、- C₁ - C₆ アルキル、- C₁ - C₆ 置換アルキルおよび - C₁ - C₆ シクロアルキルからなる群から選択され；

R₁ - 8 は - COOR₃ であってもよく；

または R₁ - 8 および R₁ - 9 は隣接する N と一体となって

【化11】



からなる群から選択される環を形成し；

R₂ - 0 および R₂ - 1 は独立して H、- C₁ - C₆ アルキル、- C₁ - C₆ 置換アルキル、- C₁ - C₆ アルキル - Q₅、- C₁ - C₆ 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 SO₂ R₃ からなる群から選択され；

R₂ - 4 および R₂ - 5 は - H、- C₁ - C₆ アルキル、- アルキル置換 C₁ - C₆ アルキル、-

40

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、 $\text{R}_{2,4}$ および $\text{R}_{2,5}$ 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；

$\text{R}_{2,6}$ および $\text{R}_{2,7}$ 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、 $\text{R}_{2,6}$ および $\text{R}_{2,7}$ 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；

【0018】

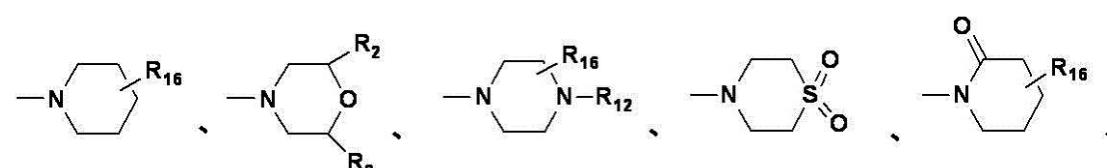
10

$\text{R}_{2,8}$ および $\text{R}_{2,9}$ 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、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- Q_6 、 $-\text{COC}_{1-6}$ アルキル- Q_6 、 $-\text{COOR}_3$ ； $-\text{COCF}_3$ からなる群から選択され；

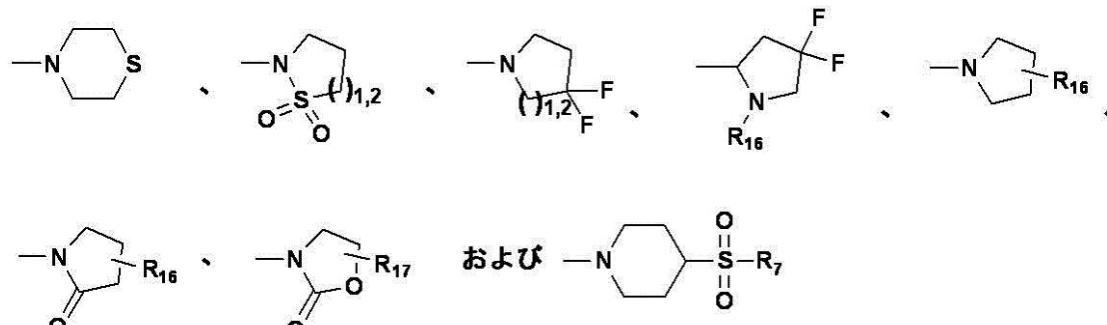
$\text{R}_{2,8}$ はまた $-\text{COOR}_3$ および $-\text{CONR}_{1,8}\text{R}_{1,9}$ からも選択でき；

または $\text{R}_{2,8}$ および $\text{R}_{2,9}$ は隣接するNと一体となって、

【化12】



20



30

からなる群から選択される環を形成し；

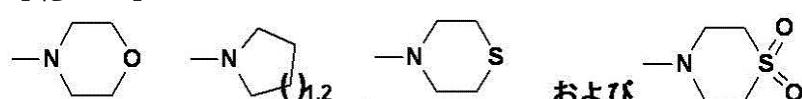
$\text{R}_{3,0}$ は H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{アルキル置換C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルおよび $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- Q_6 からなる群から選択され；

ここで、 Q_6 は H 、 $-\text{OR}_2$ 、 $-\text{COOR}_2$ 、 $-\text{COCOOOR}_2$ 、 $-\text{NR}_{3,1}\text{R}_{3,2}$ からなる群から選択され；

$\text{R}_{3,1}$ および $\text{R}_{3,2}$ は独立して $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ 置換アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ 置換アルキル- OR_2 および $-\text{COR}_3$ からなる群から選択され、

または $\text{R}_{3,1}$ および $\text{R}_{3,2}$ は隣接するNと一体となって

【化13】



40

からなる群から選択される環を形成し；

$\text{R}_{3,3}$ は $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ 置換アルキルおよび $-\text{C}_{1-6}$ 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 $-\text{COOR}_2$ および $-\text{COONR}_2\text{R}_2$ からなる群から選択される。】。

【0019】

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

50

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IIの化合物を、抗ウイルス有効量の(a) AIDS 抗ウイルス剤；(b)抗感染剤；(c)免疫調節剤；および(d)他のHIV進入阻害剤からなる群から選択される他のAIDS処置剤と組み合わせて投与できる。

【0020】

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) AIDS 抗ウイルス剤；(b)抗感染剤；(c)免疫調節剤；および(d)他のHIV進入阻害剤からなる群から選択される他のAIDS処置剤との組み合わせを含む医薬組成物である。

10

【0021】

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

【0022】

また提供されるのは、ここで式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。

【0023】

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】

【0024】

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。

【0025】

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。

【0026】

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、ヘキシルなどの直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。

【0027】

“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。

【0028】

“アリール”または“Ar”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、ナフタレン基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、スルホニアミド、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

つて 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、ブリニル、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^x R^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。
10

【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nyl、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^x R^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。
30

【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(数値範囲例えは、“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
40

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、スルホニアミド、トリハロメタンスルホニアミド、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、シクロペニン、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、スルホニアミド、トリハロ - メタンスルホニアミド、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。

10

20

【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。

30

【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。

40

“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。

50

【0041】

“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。

【0042】

“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。

【0043】

“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。

【0044】

“トリハロメタンカルボニル”基はZ₃CC(=O)-基をいい、該Zはハロゲンである。

【0045】

“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。

【0046】

“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。

【0047】

“トリハロメチル”基は-CZ₃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Z₃CS(=O)₂-基をいい、Zは上に定義したとおりである。

【0048】

“トリハロメタンスルホニアミド”基はZ₃CS(=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(C₁₋₆)アルキルである。

【0049】

“スルフィニル”基は-S(=O)-R”基をいい、R”は(C₁₋₆)アルキルである。

“スルホニル”基は-S(=O)₂R”をいい、R”は(C₁₋₆)アルキルである。

【0050】

“S-スルホニアミド”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(C₁₋₆)アルキルである。

【0051】

“N-スルホニアミド”基はR”SR(=O)₂NR^X-基をいい、R^XはHまたは(C₁₋₆)アルキルである。

【0052】

“O-カルバミル”基は-OOC(=O)NR^XR^Y基をいい、R^XおよびR^Yは独立してHまたは(C₁₋₆)アルキルである。

【0053】

“N-カルバミル”基はR^XOOC(=O)NR^Y基をいい、R^XおよびR^Yは独立してHまたは(C₁₋₆)アルキルである。

【0054】

“O-チオカルバミル”基は-OOC(=S)NR^XR^Y基をいい、R^XおよびR^Yは独立してHまたは(C₁₋₆)アルキルである。

【0055】

10

20

30

40

50

“N-チオカルバミル”基は $R^xOC(=S)NR^y$ -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。

【0056】

“アミノ”基は $-NH_2$ 基をいう。

“C-アミド”基は $-C(=O)NR^xR^y$ 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。

【0057】

“C-チオアミド”基は $-C(=S)NR^xR^y$ 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。

【0058】

“N-アミド”基は $R^xC(=O)NR^y$ -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。

【0059】

“ウレイド”基は $-NR^xC(=O)NR^yR^{y2}$ 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。

【0060】

“グアニジノ”基は $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$ 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。

【0061】

“アミジノ”基は $R^xR^yNC(=N)$ -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。

【0062】

“シアノ”基は $-CN$ 基をいう。

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

【0063】

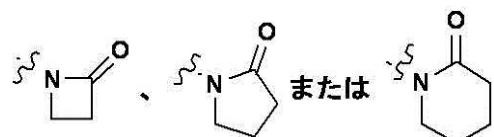
“ホスホニル”基は $P(=O)(OR^x)_2$ をいい、 R^x は(C_{1-6})アルキルである。

“ヒドラジノ”基は $-NR^xNR^yR^{y2}$ 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。

【0064】

“4員、5員または6員環環状N-ラクタム”基は

【化14】



をいう。

【0065】

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える。

【0066】

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るとおり、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。

【0067】

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ア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、シクロヘキシリルアミンなど)または置換低級アルキルアミン類(例えは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リ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。

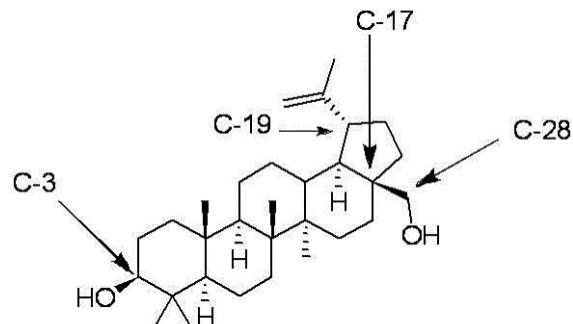
【0068】

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”的両者を含む。

【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)。

【化15】

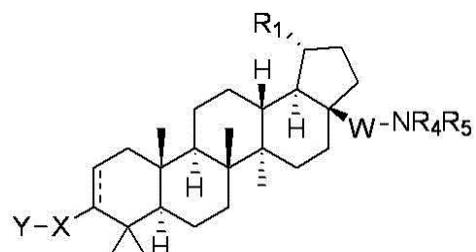


【0070】

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】



式I

の化合物；および

式II

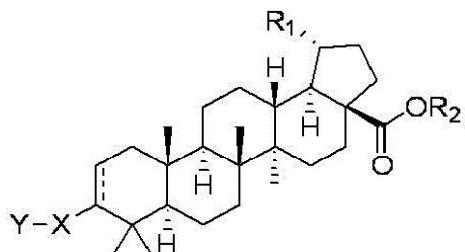
10

20

30

40

【化17】



式II

の化合物

10

[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；

20

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、

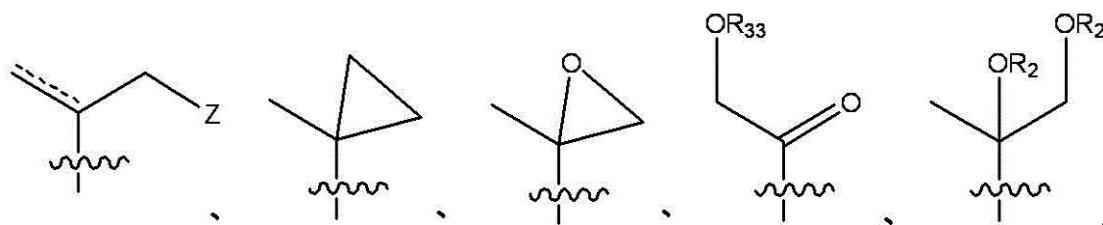
ここで、nは1～6であり；

30

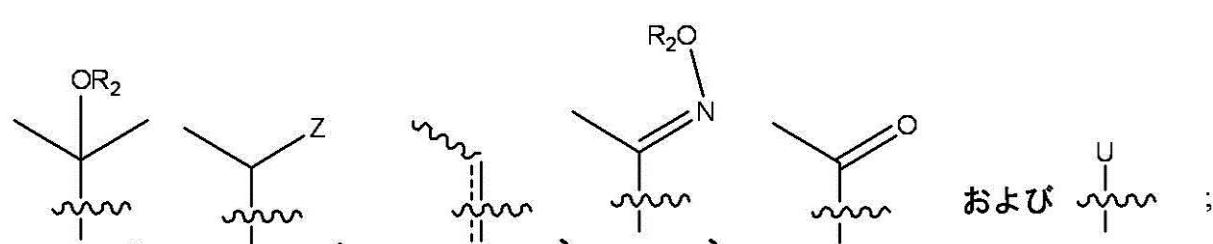
【0071】

R₁は次のものからなる群から選択され

【化18】



40

Wは存在しないかあるいは-CH₂または-COであり；Zは-NR₂～R₂、-OR₃～0、-COOR₂、-CONR₁～R₁、F、Cl、

50

B r および I からなる群から選択され；

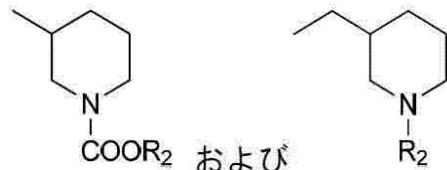
Uは - N R₂ R₈、 - O R₃ O、 - C O O R₂、 - C O N R₁ R₈ R₁ R₉、 F、 C l、 Br、 I、 アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

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(O R₃)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、 - C O R₆、 - C O C O R₆、 - S O₂ R₇ 10
、 - S O₂ N R₂ R₂、

【化 19】



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、 C l、 Br、 I、 - C F₃、 - O R₂、 - C O O R₂、 - N R₈ R₉、 - C O N R₁ R₀ R₁ R₁ 20 および - S O₂ R₇ 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 - N R₈ R₉、 - C O R₆、 - C O C O R₆、 - S O₂ R₇ および - S O₂ N R₂ R₂ 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 - C O R₆ または - C O C O R₆ 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 - C O R₆、 - C O C O R₆、 - S O₂ R₇ および - S O₂ N R₂ R₂ 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、 アリール - Q₃、 - N R₁ R₁ R₁ R₁ 4 および - O R₁ R₁ からなる群から選択され；

ここで、 Q₃ はアリール、 ヘテロアリール、 置換ヘテロアリール、 - O R₂、 - C O O R₂、 - N R₈ R₉、 S O₂ R₇、 - C O N H S O₂ R₃ および - C O N H S O₂ N R₂ R₂ からなる群から選択され；

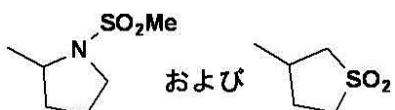
R₇ は - C₁ - 6 アルキル、 - C₁ - 6 置換アルキル、 - C₃ - 6 シクロアルキル、 - C F₃、 アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

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、 アリール、 ヘテロアリール、 置換アリール、 置換ヘテロアリール、 - C₁ - 6 アルキル - Q₂ および - C O O R₃ からなる群から選択され；

R₈ は - C O O R₃ であってもよく；

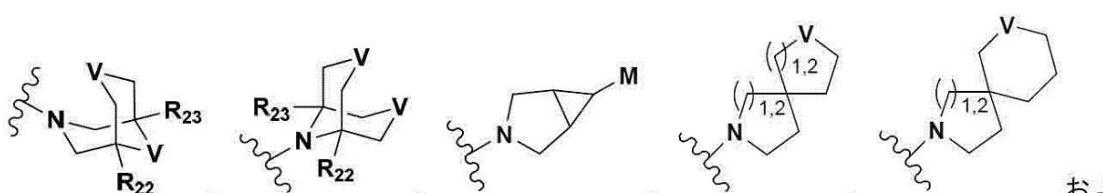
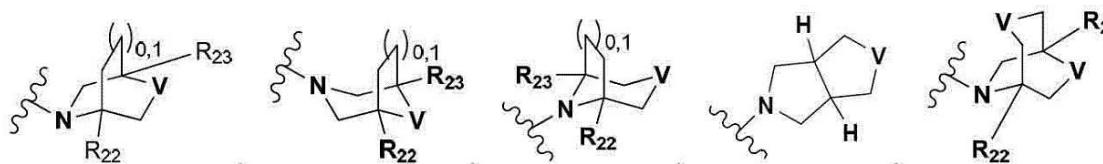
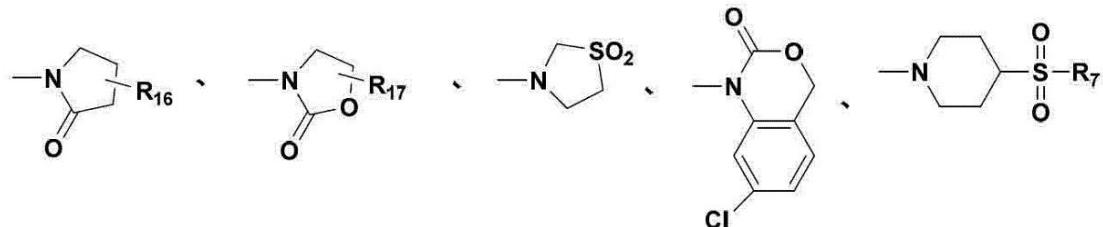
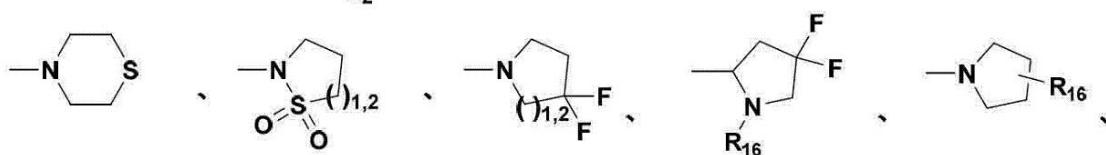
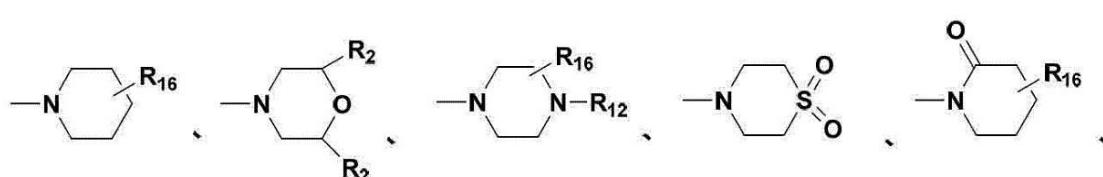
R₈ および R₉ はまた独立して

【化21】



またはR₈およびR₉は隣接するNと一体となって、

【化22】



からなる群から選択される環を形成し；

【0073】

40

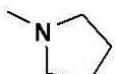
Vは-CR₂—R₂、-SO₂、-Oおよび-NR₁—R₂からなる群から選択され；

Mは-CHR₂—R₂、-NR₂—R₂、-SO₂R₇、-SO₂NR₃R₃および-OHからなる群から選択され；

R₁、R₂およびR₃は独立して-H、-C₁—C₆アルキル、-C₁—C₆置換アルキルおよび-C₃—C₆シクロアルキルからなる群から選択され、

またはR₁、R₂は隣接するNと一体となって

【化23】



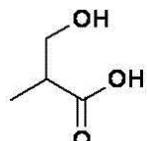
50

のような環を形成し；

$R_{1\sim 2}$ は - $C_{1\sim 6}$ アルキル、 - $C_{1\sim 6}$ アルキル - OH ; - $C_{1\sim 6}$ アルキル、 - $C_{1\sim 6}$ 置換アルキル、 - $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 - COR₇、 - COONR_{1~8}R_{1~9}、 -SOR₇ および -SONR_{2~0}R_{2~1} からなる群から選択され；

$R_{1\sim 3}$ および $R_{1\sim 4}$ は - H、 - $C_{1\sim 6}$ アルキル、 - $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 - $C_{1\sim 6}$ 置換アルキル、 - $C_{1\sim 6}$ アルキル - Q₄、 - $C_{1\sim 6}$ アルキル - C_{3~6} シクロアルキル - Q₄、 $C_{1\sim 6}$ 置換アルキル - Q₄ および

【化 24】

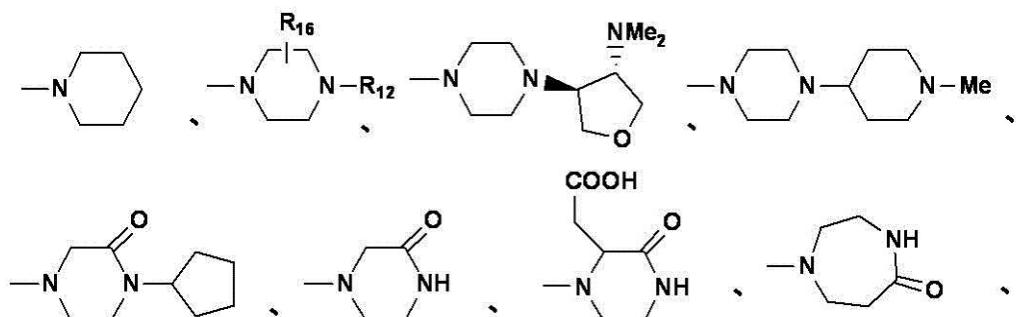


10

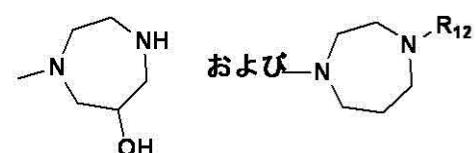
からなる群から選択され、

または $R_{1\sim 3}$ および $R_{1\sim 4}$ は隣接するNと一体となって、

【化 25】



20



30

からなる群から選択される環を形成し；

【0074】

$R_{1\sim 5}$ は - $C_{1\sim 6}$ アルキル、 - $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 - $C_{1\sim 6}$ 置換アルキル、 - $C_{1\sim 6}$ アルキル - Q₄、 - $C_{1\sim 6}$ アルキル - C_{3~6} シクロアルキル - Q₄ および - $C_{1\sim 6}$ 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、 - COR₂、 - OR₂ および - SO₂R₃ からなる群から選択され；

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

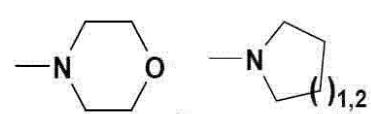
$R_{1\sim 7}$ は - H、 - $C_{1\sim 6}$ アルキル、 - COOR₃ およびアリールからなる群から選択され；

$R_{1\sim 8}$ および $R_{1\sim 9}$ は独立して H、 - $C_{1\sim 6}$ アルキル、 - $C_{1\sim 6}$ 置換アルキルおよび - $C_{1\sim 6}$ シクロアルキルからなる群から選択され；

$R_{1\sim 8}$ は - COOR₃ であってもよく；

または $R_{1\sim 8}$ および $R_{1\sim 9}$ は隣接するNと一体となって

【化 26】



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、-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、

Q_5 はハロゲンおよび SO₂R₃ からなる群から選択され、

R_{24} および R_{25} は独立して -H、-C₁-₆ アルキル、-アルキル置換 C₁-₆ アルキル、-SO₂R₃、-SO₂NR₂R₂ または -OH、-NR₂R₂、-NR₂SO₂R₃、-NR₂COR₃ および -NR₂CONR₂R₂ 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、-NR₂R₂、-NR₂SO₂R₃、-NR₂COR₃ および -NR₂CONR₂R₂ からなる群から選択でき；

R_{26} および R_{27} は独立して -H、-C₁-₆ アルキル、-アルキル置換 C₁-₆ アルキル、-C₁-₃ アルキルアリール、C₁-₃ アルキルヘテロアリール、-CO₂R₂ および -SO₂R₇ 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 -CO₂R₂ または -SO₂R₇ からなる群から選択でき；

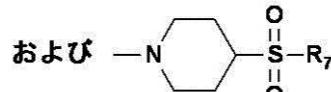
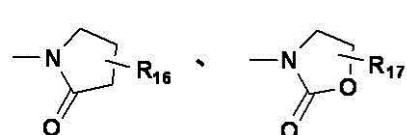
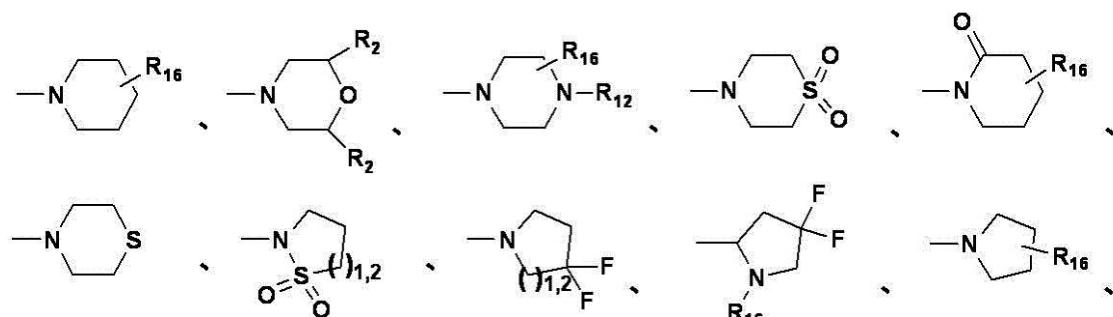
【0075】

R_{28} および R_{29} は独立して H、-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、-COOC₁-₆ アルキル-Q₆、-COOR₃；-COCF₃ からなる群から選択され；

R_{28} はまた -COOR₃ および -CONR₁₈R₁₉ からも選択でき；

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；

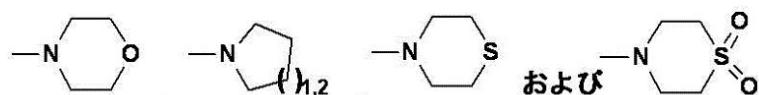
R_{30} は H、-C₁-₆ アルキル、-アルキル置換 C₁-₆ アルキル、-C₃-₆ シクロアルキルおよび -C₁-₆ アルキル-Q₆ からなる群から選択され；

ここで、 Q_6 は H、-OR₂、-COOR₂、-COOCOOR₂ および -NR₃₁R₃₂ からなる群から選択され；

R_{31} および R_{32} 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 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、-C₁-₆ アルキル、-C₁-₆ 置換アルキルおよび -C₁-₆ 置換アル

10

20

30

40

50

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。】

【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。

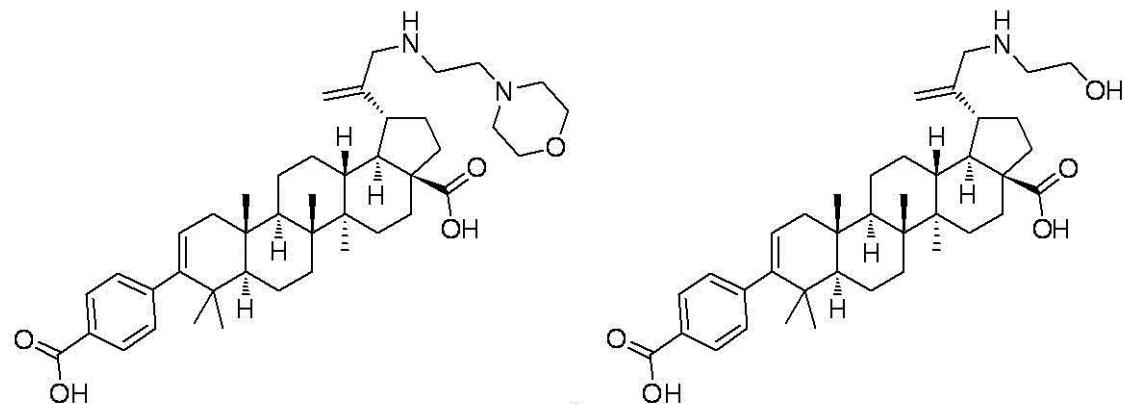
【0077】

さらに好ましいのは、Yが - COOR₂ である化合物である。R₂ が - H であるのも好ましい。

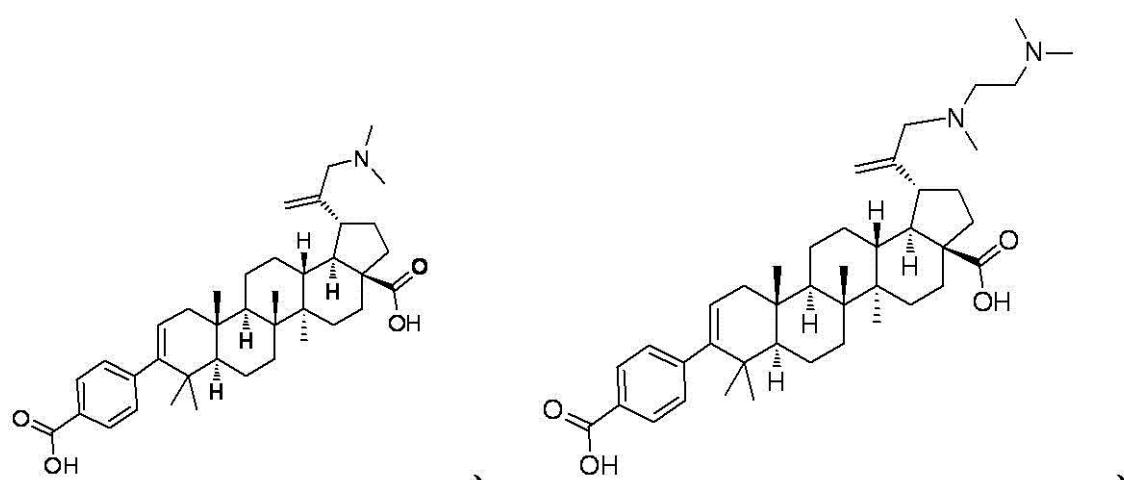
【0078】

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。

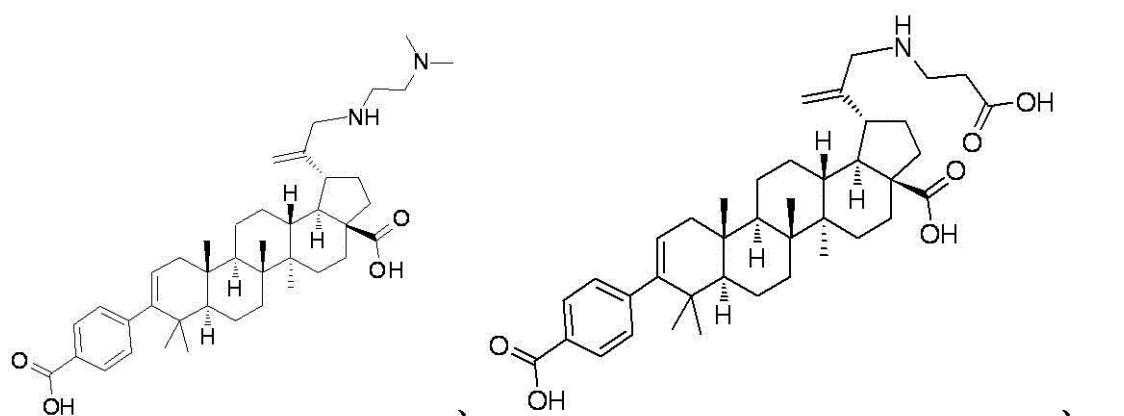
【化29】



10



20

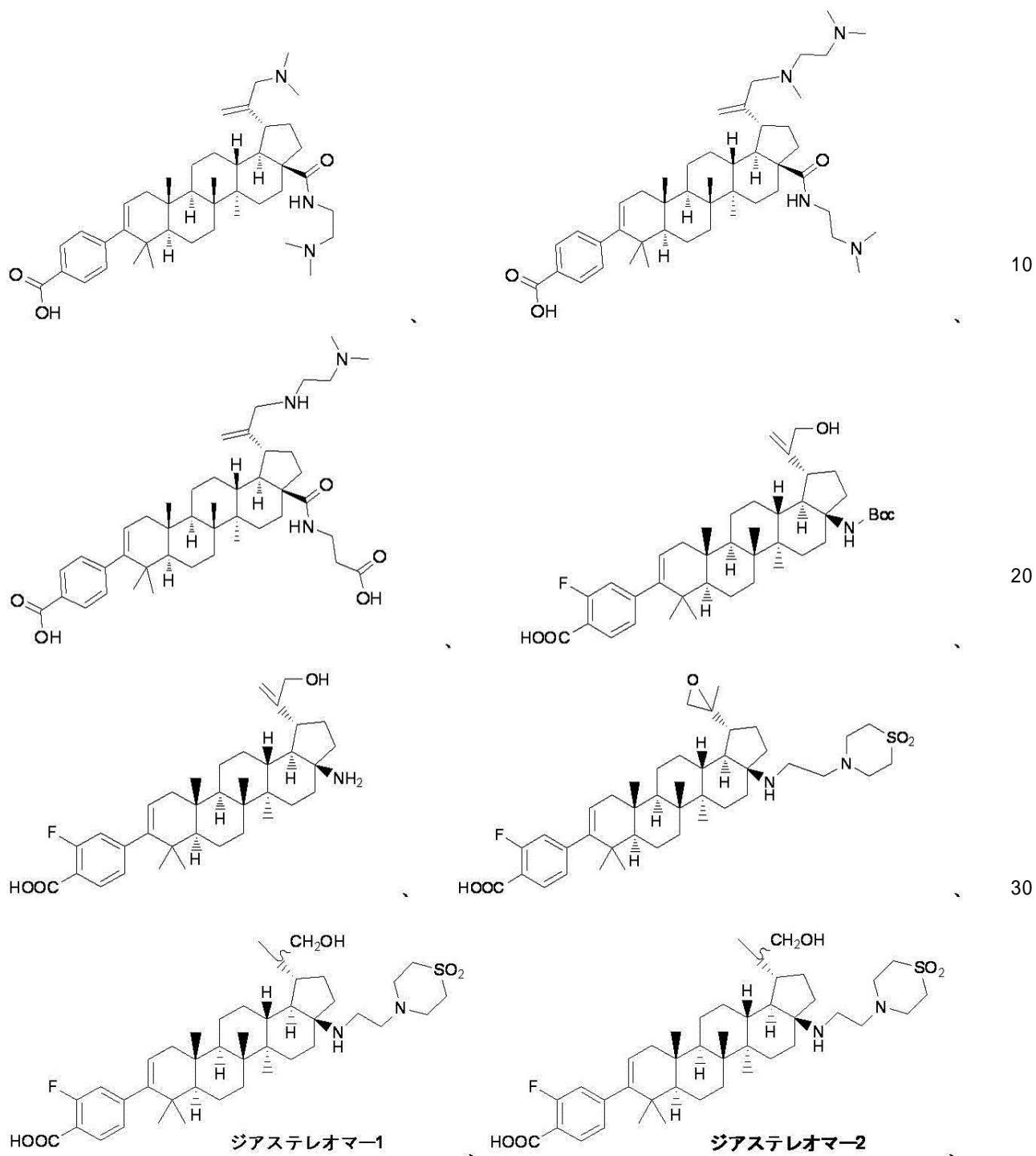


30

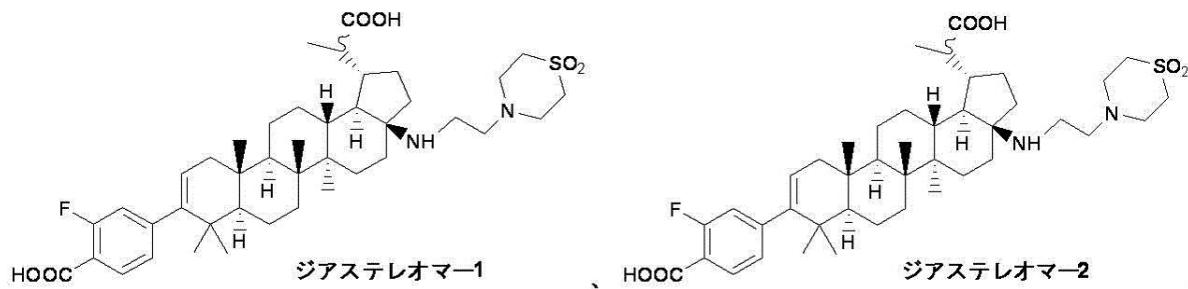


40

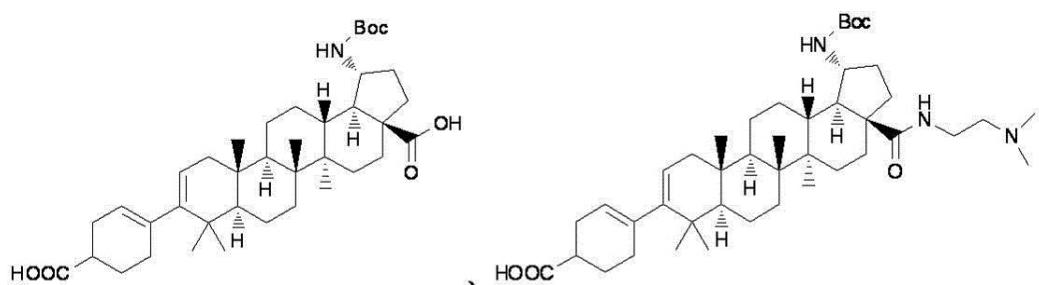
【化 3 0】



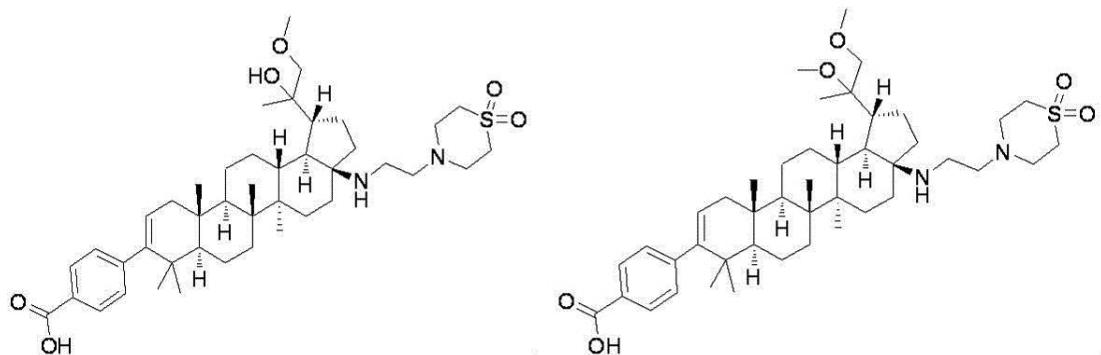
【化 3 1】



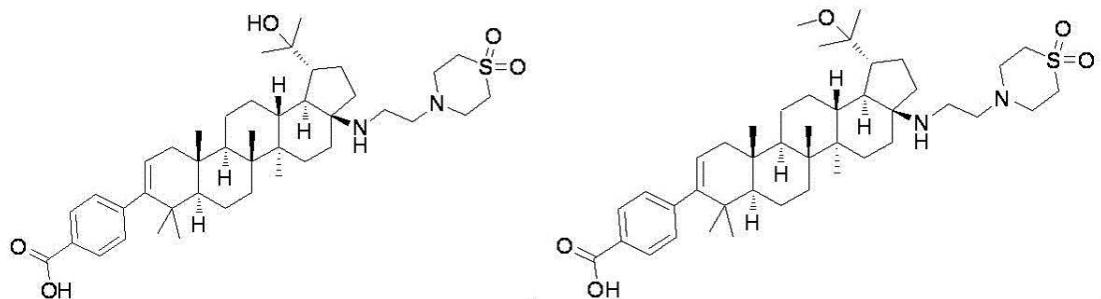
10



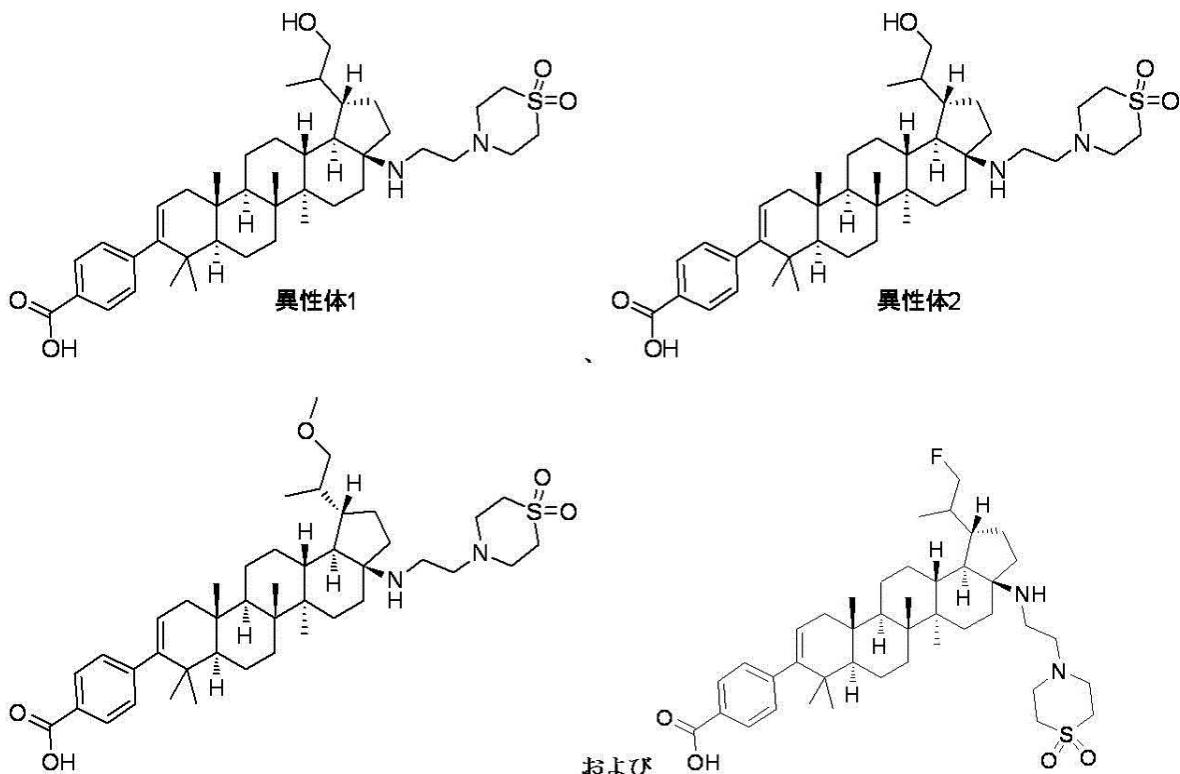
20



30



【化32】



【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にあれ、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、增量剤、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤を含み得る。

【0083】

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、リング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润剤および懸濁化剤、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

【0084】

ここに示す化合物は、約1～100mg/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1～10mg/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1～20mg/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、用いる具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、一般的な健康状態、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。

【0085】

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、AIDS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AIDS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

097

アンプレナビル

141 W94

GW 141

アバカビル
(1592U89)

GW 1592

アセマンナン

アシクロビル

AD-439

AD-519

アデノフィビルピボキシル

AL-721

アルファインターフェロン

アンサマイシン

LM 427

pHを中和する抗体

Labile alpha aberrant Interferon

AR177

ペーターフルオロ-ddA

BMS-234475

(CGP-61755)

製造者

Hoechst/Bayer

Glaxo Wellcome

Glaxo Wellcome

Carrington Labs
(Irving, TX)

Burroughs Wellcome

Tanox Biosystems

Tanox Biosystems

Gilead Sciences

Ethigen

(Los Angeles, CA)

Glaxo Wellcome

Adria Laboratories
(Dublin, OH)Erbamont
(Stamford, CT)Advanced Biotherapy
Concepts
(Rockville, MD)Aronex Pharm
Nat'l Cancer Institute
Bristol-Myers Squibb/
Novartis

適応症

HIV感染、HIV感染、AIDS
、ARC(非ヌクレオチド逆転写
酵素(RT)阻害剤)HIV感染、
AIDS、ARC
(プロテアーゼ阻害剤)HIV感染、
AIDS、ARC(RT阻害剤)

ARC

HIV感染、AIDS、ARC

HIV感染、AIDS、ARC

HIV感染、AIDS、ARC

HIV感染

ARC、PGL

HIV陽性、AIDS

姉妹肉腫、レトロビルと組み
合わせてHIV

ARC

AIDS、ARC

HIV感染、AIDS、ARC

AIDS関連疾患

HIV感染、

AIDS、ARC(プロテアーゼ阻害
剤)

10

20

30

【表2】

Cl-1012 シドフォビル	Warner-Lambert Gilead Science	HIV-1感染 CMV網膜炎、ヘルペス、パッピーラーヴィス
硫酸カートラン サイトカバーウイルス 免疫グロブリン Cytovene ガンシクロビル	Alji Pharma USA MedImmune Syntax	HIV感染 CMV網膜炎 視力を脅かす CMV 末梢CMV 網膜炎
ダルナビル	Tibotec-J & J	HIV感染、AIDS、ARC(ジアゼ阻害剤)
デラビルゾン	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 ジデオキシジン ddI ジデオキシノシン DMP-450	Hoffman-La Roche Bristol-Myers Squibb AVID (Camden, NJ)	HIV感染、AIDS、ARC HIV感染、AIDS、ARC;AZT/d4Tとの組み合わせ HIV感染、AIDS、ARC(ジアゼ阻害剤)
エファビレンツ (DMP 266、サステイバ [®] <small>(登録商標)</small>) (-)-6-クロロ-4-(S)-シクロヘキソヒドロチニル-4(S)-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサン-2-オノ、ストックリン	Bristol Myers Squibb	HIV感染、AIDS、ARC (非ヌクレオシドRT阻害剤)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV感染
エトアビリン	Tibotec/J & J	HIV感染、AIDS、ARC(非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤)
ファムシクロビル GS 840	Smith Kline Gilead	帯状疱疹、単純ヘルペス HIV感染、AIDS、ARC (逆転写酵素阻害剤)

10

20

30

【表3】

HBY097	Hoechst Marion Roussel	HIV感染、AIDS、ARC(非ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤)	
ヒペリシン 組み換えヒト インターフェロンベータ インターフェロングリコナ3 インジナビル	VIMRx Pharm. Triton Biosciences (Almeda, CA) Interferon Sciences Merck	HIV感染、AIDS、ARC AIDS、かぶれ 肉腫、ARC ARC、AIDS HIV感染、AIDS、ARC、無症候性HIV陽性、またAZT/ddI/ddCとの組み合わせ	10
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AZTと併用	
ロフカビル カルタベビル	Bristol-Myers Squibb Agouron Pharmaceuticals	CMV感染 HIV感染、AIDS、ARC(ノウアーゼ阻害剤)	20
セラピオン	Boehringer Ingelheim	HIV感染、AIDS、ARC(RT阻害剤)	
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV阻害剤	
ペプチドT カタペプチド 配列 ホスカルネット	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS	
PNU-140690	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV網膜炎、HIV感染、他のCMV感染	30
プロプロコール RBC-CD4	Pharmacia Upjohn	HIV感染、AIDS、ARC(ノウアーゼ阻害剤)	
リトナビル	Vyrex Sheffield Med. Tech(Houston, TX)	HIV感染、AIDS	
リトナビル	Abbott	HIV感染、AIDS、ARC(ノウアーゼ阻害剤)	
ヌカビル	Hoffmann-LaRoche	HIV感染、AIDS、ARC(ノウアーゼ阻害剤)	40
ヌカブジン;d4T ジテビトノウオキシチミジン	Bristol-Myers Squibb	HIV感染、AIDS、ARC	

【表4】

チブリナビル	Boehringer Ingelheim	HIV感染、AIDS、ARC(アーティザン阻害剤)
バラシキビル	Glaxo Wellcome	生殖器HSV&CMV感染
ビラゾール	Viratek/ICN	無症候性HIV陽性、LAS、ARC
リバビリン	(Costa Mesa, CA)	
VX-478	Vertex	HIV感染、AIDS、ARC
ザルシタビン	Hoffmann-LaRoche	HIV感染、AIDS、ARC、AZTと
ジドコブジソ;AZT	Glaxo Wellcome	HIV感染、AIDS、ARC、カボジ肉腫、他の治療剤と組み合わせ
テノホビルジソプロキシルフル酸塩 (ヒリアード ^{登録商標})	Gilead	HIV感染、AIDS、(逆転写酵素阻害剤)
エムトリハバ ^{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)
コンビヒル ^{登録商標}	GSK	HIV感染、AIDS、(逆転写酵素阻害剤)
アバガビルコウ酸塩(またはザイシン ^{登録商標})	GSK	HIV感染、AIDS、(逆転写酵素阻害剤)
レイタツ ^{登録商標} (またはアズナビル)	Bristol-Myers Squibb	HIV感染 AIDS、アーティザン阻害剤
アゼオノ ^{登録商標} (エンヌービーネット ^{またはT-20)}	Roche/Trimeris	HIV感染 AIDS、ウイルス融合阻害剤
レクシヴァ ^{登録商標} (またはホスアントレバ ^{レバム})	GSK/Vertex	HIV感染 AIDS、ウイルスアーティザン阻害剤
シーエルセントリ	Pfizer	HIV感染 AIDS、(CCR5アーティニスト、開発中)
マラビロク;(UK 427857)	GSK	HIV感染 AIDS、(3薬物組み合わせ)
トリジビル ^{登録商標}		
Sch-417690(ヒクリビロック)	Schering-Plough	HIV感染 AIDS、(CCR5アーティニスト、開発中)

10

20

30

【表5】

TAK-652	武田	HIV感染 AIDS、(CCR5受容体阻害剤、開発中)
GSK 873140 (ONO-4128) インテグラーゼ阻害剤	GSK/ONO	HIV感染 AIDS、(CCR5受容体阻害剤、開発中)
MK-0518 ラルテグラビル ツルバタ [®] (登録商標)	Merck	HIV感染 AIDS
インテグラーゼ阻害剤 GS917/JTK-303 エルビテグラビル 三剤組み合わせ アトリブ [®] ラ [®] (登録商標)	Gilead	テノホビラシソブロキシルフル酸塩(ヒリアート [®] (登録商標))およびエムトリバ [®] (エムトリシタビン)の組み合わせ HIV感染 AIDS 開発中
FESTINAVIR [®] (登録商標) 4'-エチニル-d4T CMX-157 ヌクレオチドナフチビルの脂質コンジヌクレオチド GSK1349572 インテグラーゼ阻害剤	Gilead/Bristol-Myers Squibb Oncolys BioPharma BMS Chimerix GSK	テノホビラシソブロキシルフル酸塩(ヒリアート [®] (登録商標))、エムトリバ [®] (エムトリシタビン)およびサズバ [®] (登録商標)(エフアビレゾン)の組み合わせ HIV感染 AIDS 開発中 HIV感染 AIDS HIV感染 AIDS

【0086】

10

20

30

【表6】

免疫調節剤

薬物名	製造者	適応症	
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS	
アビリミン	Pharmacia Upjohn	進行AIDS	
アセマンン	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS、ARC	
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	AIDS、カボジ 肉腫	
FP-21399 ガンマイナーフェロン	Fuki ImmunoPharm Genentech	CD4+細胞とのHIV融合阻止 ARCTNF(腫瘍壞死因子)との 組み合わせ	10
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子	Genetics Institute Sandoz	AIDS	
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS	
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 HIVコア粒子免疫賦活剤	Schering-Plough Rorer	AIDS、AZTと組み合わせ 血清陽性HIV	
IL-2 インターロイキン-2	Cetus	AIDS、AZTと組み合わせ	20
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 (アデヌロイキン)			
免疫グロブリン 静脈内 (点滴)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	小児科AIDS、AZTと組み合 わせ	
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS、カボジ 肉腫、ARC、PGL	30
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS、カボジ 肉腫、ARC、PGL	

【表7】

ムチオルシエリシチカルバメート	Merieux Institute	AIDS、ARC	
アルファ-2	Schering Plough	ヌボジ肉腫	
インターフェロン		AZTと、AIDS	
ガオニー	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS、ARC	
エンケファリン			
MTP-PE	Ciba-Geigy Corp.	ヌボジ肉腫	
ムルトリペアチト			
顆粒球コレニン刺激因子	Amgen	AIDS、AZTと組み合わせ	10
Remune	Immune Response Corp.	免疫治療	
rCD4	Genentech	AIDS、ARC	
組み換え可溶性ヒトCD4			
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	ヌボジ肉腫AIDS、ARC、AZT と組み合わせ	
SK&F106528	Smith Kline	HIV感染	20
可溶性T4	Immunobiology Research Institute(Annandale, NJ)	HIV感染	
チモペプチン	Genentech	ARC、ガンマインターフェロンと組み合 わせ	
腫瘍壞死因子;TNF			

【0087】

【表8】

抗感染剤

薬物名	製造者	適応症	
クリンダマイシンとブリマキシ	Pharmacia Upjohn	PCP	
フルコナゾール	Pfizer	クリプトコッカス髄膜炎、カンジダ症	
Pastille	Squibb Corp.	口腔カンジダ症の予防	
ニスタチントローチ			
Ornidyl	Merrell Dow	PCP	
エフロニチン			
ペンタミジンイセオネート(IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP処置	10
トリメトプリム		抗細菌	
トリメトプリム/サルファ		抗細菌	
ピリトレキシム	Burroughs Wellcome	PCP処置	
ペンタミジン	Fisons Corporation	PCP予防	
イセオネート、吸入用			
スピラマイシン	Rhone-Poulenc	クリプトヌメリジン下痢	
イトラコナゾールR51211	Janssen-Pharm.	ヒストアラスマ症; クリプトコッカス髄膜炎	20
トリメトレキサート	Warner-Lambert	PCP	
ダウナルビシン	NeXstar, Sequus	かぶさ肉腫	
組み換えヒト	Ortho Pharm. Corp.	重度貧血	
エリスロボエチン		AZT処置と関係する	
組み換えヒト成長ホルモン	Serono	AIDS関連消耗、かへきー	
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	Alza, Smith Kline	AIDS関連消耗	30
完全経腸栄養	Norwich Eaton Pharmaceuticals	AIDSと関係する下痢および吸収障害	

【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U.S. 7,354,924およびU.S. 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

HIV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AZT、3TC、ddCまたはddIのようなHIV逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤である。好ましいHIVプロテアーゼの阻害剤はレイアタッツ(登録商標)(活性成分アタザナビル)である。典型的に300~600mgの投与量を1日1回投与する。これは、低用量リトナビル(50~500mg)と併用してよい。他の好ましいHIV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HIV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-ブ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.5,413,999に従い合成される。インジナビルは、一般に1日3回800mg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HIV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600mgまたは1200mgの投与量で投与する。好ましいHIV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、HIV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、AZTおよび/または3TCおよび/またはddIおよび/またはddC;(2)インジナビルおよびAZTおよび/またはddIおよび/またはddCおよび/または3TC、特に、インジナビルおよびAZTおよび3TCのいずれか;(3)スタブジンおよび3TC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ル酸塩およびエムトリシタビンとの組み合わせを含む。

【0091】

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。

【0092】

略語:

NBS = N-プロモスクシンイミン
 TBDMs = t e r t - ブチルジメチルシラン
 PTFE = ポリテトラフルオロエチレン
 NMO = 4 - メチルモルホリン - N - オキシド
 THF = テトラヒドロフラン
 TLC = 薄層クロマトグラフィー
 DCM = ジクロロメタン
 DCE = ジクロロエタン
 TFA = トリフルオロ酢酸
 LCMS = 液体クロマトグラフィー質量分析
 Prep = 分取
 HPLC = 高速液体クロマトグラフィー
 DAST = 三フッ化(ジエチルアミノ)硫黄
 TEA = トリエチルアミン
 DIPEA = N,N - デイソプロピルエチルアミン
 HATU = [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]
 DMAp = ジメチルアミノピリジン
 TMS = トリメチルシリル
 NMR = 核磁気共鳴
 DPPA = ジフェニルホスホリルアジド
 AIBN = アゾビスイソブチロニトリル
 TBAF = フッ化テトラブチルアンモニウム
 DMF = 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 f ₂ N P h = (トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホニアミド

ジオキサン = 1, 4 - ジオキサン

P G = 保護基

atm = 霧囲気

mol = モル濃度

mmol = ミリモル濃度

mg = ミリグラム

μ g = マイクログラム

μ l = マイクロリットル

μ m = 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500MHzで(またはBruker AV 400 MHz, Bruker DPX-300BまたはVarian Gemini 300の場合は、300MHz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)、app(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ディテクターを使用して記録し、マススペクトロメーター(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 μm 4.6 × 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 μm, 3.0 × 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 μm, 2.0 × 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 μm, 2.0 × 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 μm, 2.0 × 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 μm, 2.0 × 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 = 2.5 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 = 5.0 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 = 5.0 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 = 5.0 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 = 5.0 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 = 5.0 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 = 5.0 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 = 5.0 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 μm、 30 × 150 mm

【 0 1 0 9 】

分取 H P L C 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 = 2.5 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 × 100 mm S 5

【 0 1 1 0 】

分取 H P L C 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 = 5.0 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

【 0 1 1 1 】

分取 H P L C 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 = 5.0 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

【 0 1 1 2 】

分取 H P L C 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 = 5.0 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

【 0 1 1 3 】

分取 H P L C 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 = 5.0 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

【 0 1 1 4 】

分取 H P L C 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 = 5.0 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

【 0 1 1 5 】

分取 H P L C 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 = 5.0 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 μm、 30 × 100 mm

10

20

30

40

50

【0116】

分取HPLC方法16

30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 = 5.0 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

【0117】

分取HPLC方法17

30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 = 5.0 mL / 分

溶媒A = 95%水、5%MeOH、10 mM 重炭酸アンモニウム

溶媒B = 5%水、95%MeOH、10 mM 重炭酸アンモニウム

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

【0118】

分取HPLC方法18

10分にわたる勾配で開始% B = 20、最終% B = 60、5分100% 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 = 95%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 19 × 200 mm S5

20

【0119】

分取HPLC方法19

40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 = 5.0 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

【0120】

分取HPLC方法20

30

15分にわたる勾配で開始% B = 30、最終% B = 100、100% Bに維持
流速 = 2.5 mL / 分

溶媒A = 5%MeOH - 95%H₂O - 1.0 mM 酢酸アンモニウム

溶媒B = 95%MeOH ~ 5%H₂O - 1.0 mM 酢酸アンモニウム

カラム = XBridge Phenyl 19 × 100 mm S5

【0121】

分取HPLC方法21

20分にわたる勾配で開始% B = 15、最終% B = 90、100% Bに維持
流速 = 4.0 mL / 分

溶媒A = 90%水 ~ 10%アセトニトリル、0.1%TFA

40

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 × 100 mm

【0122】

分取HPLC方法22

15分にわたる勾配で開始% B = 25、最終% B = 90、100% Bに維持
流速 = 4.0 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 × 100 mm

【0123】

50

分取 H P L C 方法 2 3

20 分にわたる勾配で開始 % B = 30、最終 % B = 100、10 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 × 100 mm

【0124】

分取 H P L C 方法 2 4

12 分にわたる勾配で開始 % B = 30、最終 % B = 100、8 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 × 100 mm

【0125】

分取 H P L C 方法 2 5

15 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 Xbridge Phenyl、5 μm、30 × 100 mm

【0126】

分取 H P L C 方法 2 6

10 分にわたる勾配で開始 % B = 20、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

カラム = Waters Xbridge Phenyl、5 μm、30 × 100 mm

【0127】

鍵となる中間体の製造：

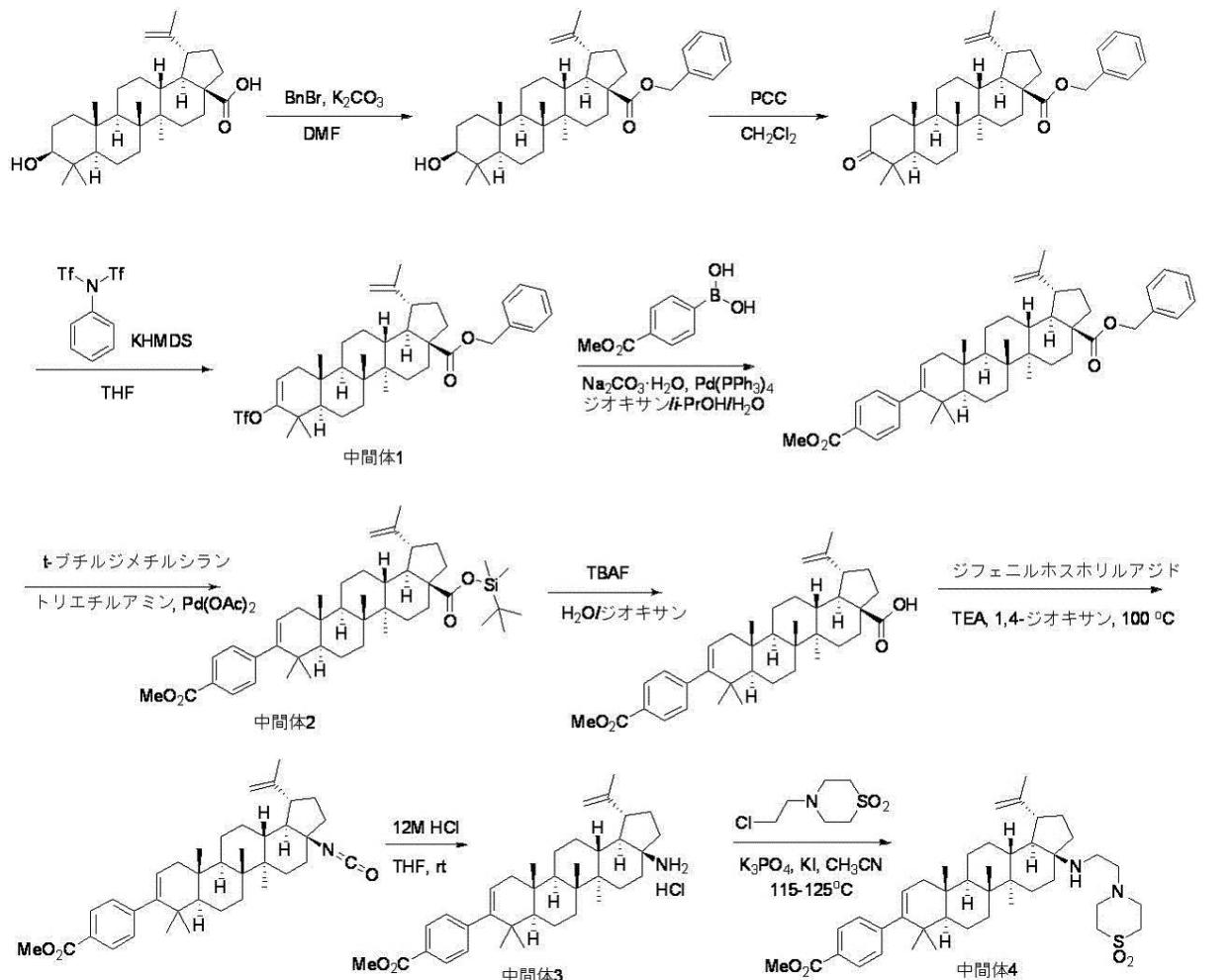
中間体 1 ~ 4 を、次のスキームに示すとおり製造できる。

10

20

30

【化33】



【0128】

(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-(プロピ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペニタ[α]クリセン-3a-カルボキシレートの製造

【化34】



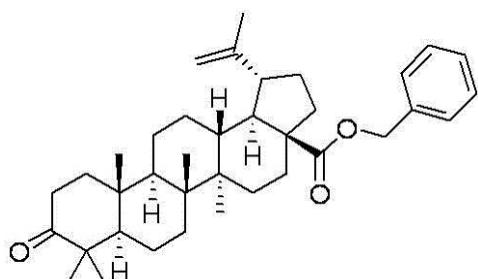
ベツリン酸(1.2 g、2.6.3 mmol)および炭酸カリウム(7.26 g、52.6 mmol)のDMF(150 mL)懸濁液に、臭化ベンジル(3.28 mL、27.6 mmol)を添加した。混合物を60℃で3.5時間加熱し、rtに冷却した。冷却により固体が沈殿し始めた。混合物を水(200 mL)で希釈し、形成した固体をfiltrationにより取得して、表題化合物(1.3.92 g、25.5 mmol、97%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d)

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 H)

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

【0129】

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

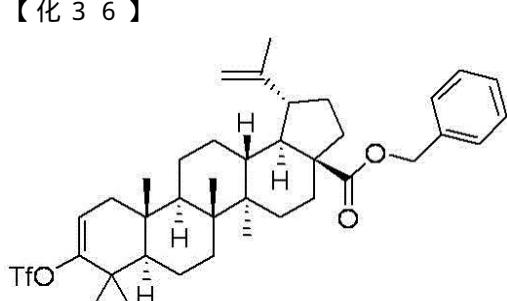


10

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 9 S, 11 a R, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - ベンジル 9 - ヒドロキシ - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル)イコサヒドロ - 1 H - シクロペニタ [a]クリセン - 3 a - 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 NMR (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)

【0130】

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a R, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - ベンジル 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 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, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペニタ [a]クリセン - 3 a - カルボキシレートの製造。中間体 1
【化36】



40

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a R, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - ベンジル 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 9 - オキソ - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル)イコサヒドロ - 1 H - シクロペニタ [a]クリセン - 3 a - 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ニアミド (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

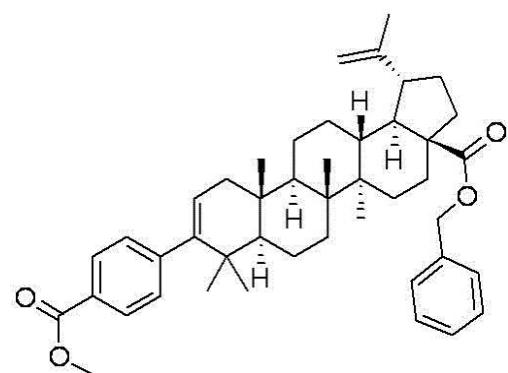
50

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)スルホニルメタノスルホンアミドを添加し、混合物を - 78 °C で攪拌した。1 時間攪拌後、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 MgSO₄ 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)

【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 - (プロピ - 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

【化37】



20

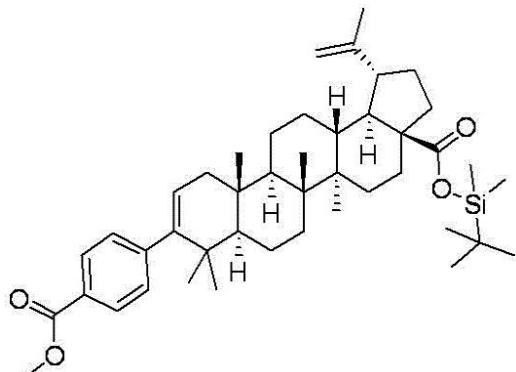
(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13bR) - ベンジル 5a,5b,8,8,11a - ペンタメチル - 1 - (プロピ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) - 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート(6.21 g、9.18 mmol)のジオキサン(25 mL)溶液に、2 - プロパノール(25 mL)および水(15 mL)、続いて炭酸ナトリウム - 水和物(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、N₂ を通気し、一夜加熱還流した。混合物を r.t. 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 MgSO₄ 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)

【0132】

40

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 pentat [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 pentat [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 °C に加熱した。2 時間後、反応物を r.t. 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, CDCl₃) δ 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)

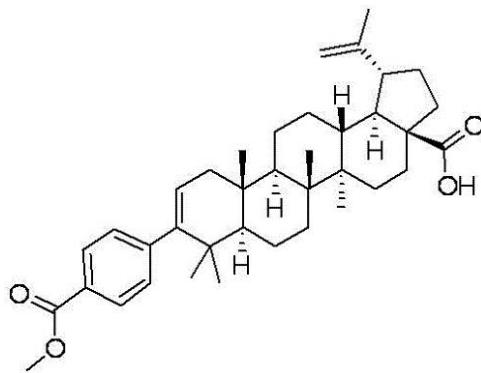
20

【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 pentat [a]クリセン -
3a - カルボン酸の製造

【化 39】

30



40

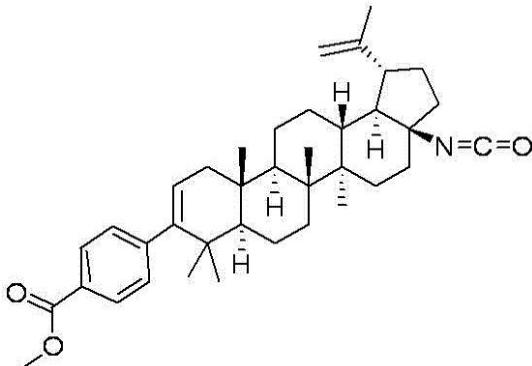
50

(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 - 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) - 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 - シクロペント [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 TBAF (7.5% w/t 水溶液) (2.375 g, 6.81 mmol) を添加し、混合物を r.t. で 4 時間攪拌した。反応混合物を 1 N HCl (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 Na₂SO₄ 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 HCl (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), 1.01 (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)

【0134】

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 - シクロペント [a] クリセン - 9 - イル) ベンゾエートの製造

【化40】



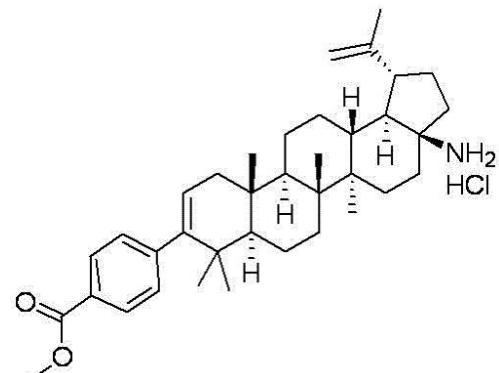
(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペント [a] クリセン - 3 a - カルボン酸 (1.0 g, 17.46 mmol) 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、EtOAc で希釈し、1 N NaOH (2 × 70 mL) で洗浄した。合わせた水層を EtOAc (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 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 Et₂O 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、Et₂O 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, 86% 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), 1.8-2.5 (2 H, m)

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)ベンゾエートの製造。中間体3

【化41】



10

20

30

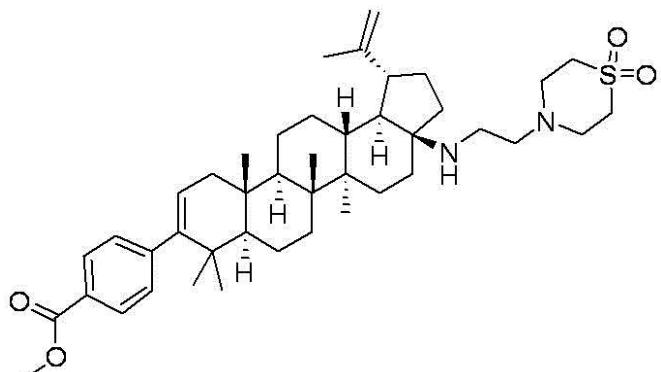
濁ったメチル4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 3 a - イソシアナト - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(5.47 g、9.60 mmol)のTHF(10.0 mL)溶液に、濃塩酸(1.9.83 mL、2.40 mmol)を添加した。得られた均一混合物をrtで7.2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、HC1(4.98 g、8.58 mmol、89%収率)を白色固体として得た。LCMS: m/e 544.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 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)

40

【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42】



10

メチル 4 - ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR) - 3a - アミノ - 1 - イソプロペニル - 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(600 mg、1.10 mmol)、4 - (2 - クロロエチル)チオモルホリン 1,1 - デオキシド(600 mg、2.56 mmol)(WO2002045652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(5.6 mg、73%)を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 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)

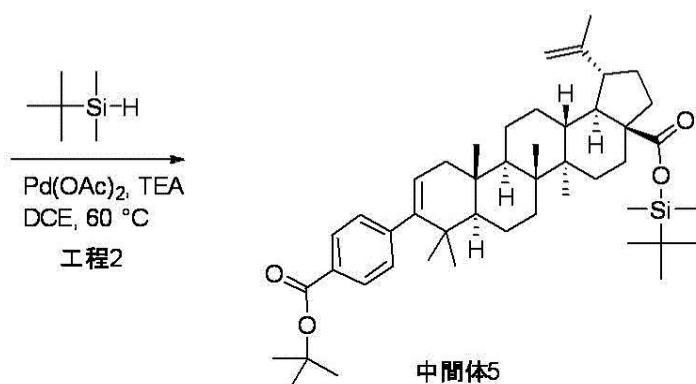
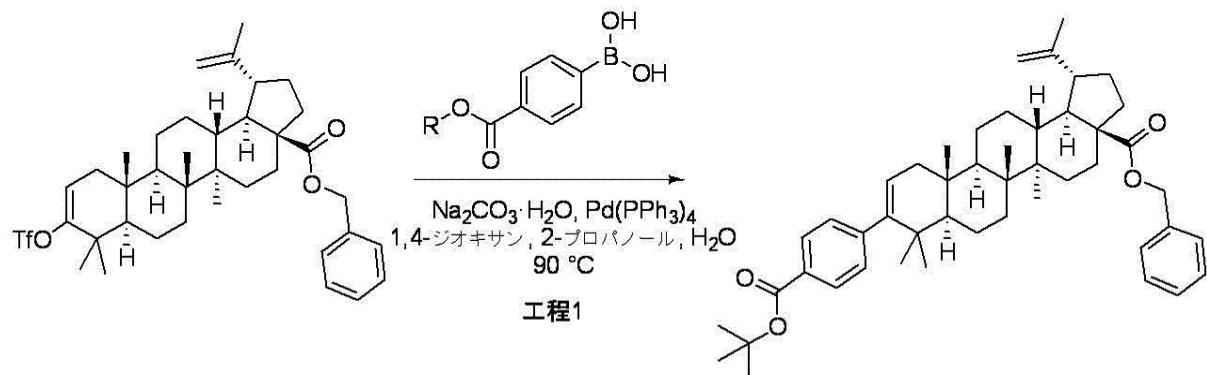
20

【0137】

中間体5は次のスキームに示すとおり製造した。

30

【化43】



【0138】

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 - (tert - プトキシカルボニル)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펜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펜タ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート(17.2 g、25.4 mmol)の1, 4 - ジオキサン(100 mL)懸濁液に、2 - プロパノール(100 mL)、水(40 mL)、炭酸ナトリウム一水和物(9.45 g、7.6 mmol)、4 - tert - プトキシカルボニルフェニルボロン酸(8.46 g、3.81 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)(0.881 g、0.762 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(90 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 DCM および EtOH に溶解し、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 plug 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 - (tert - プトキシカルボニル)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펜タ[a]クリ센 - 3 a - カルボキシレート(13.8 g、19.57 mmol、77% 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

40

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-(プロピ-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펜타[a]クリセン-3a-カルボキシレートの製造。中間体5

10

(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-(プロピ-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-(プロピ-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) δ = 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)

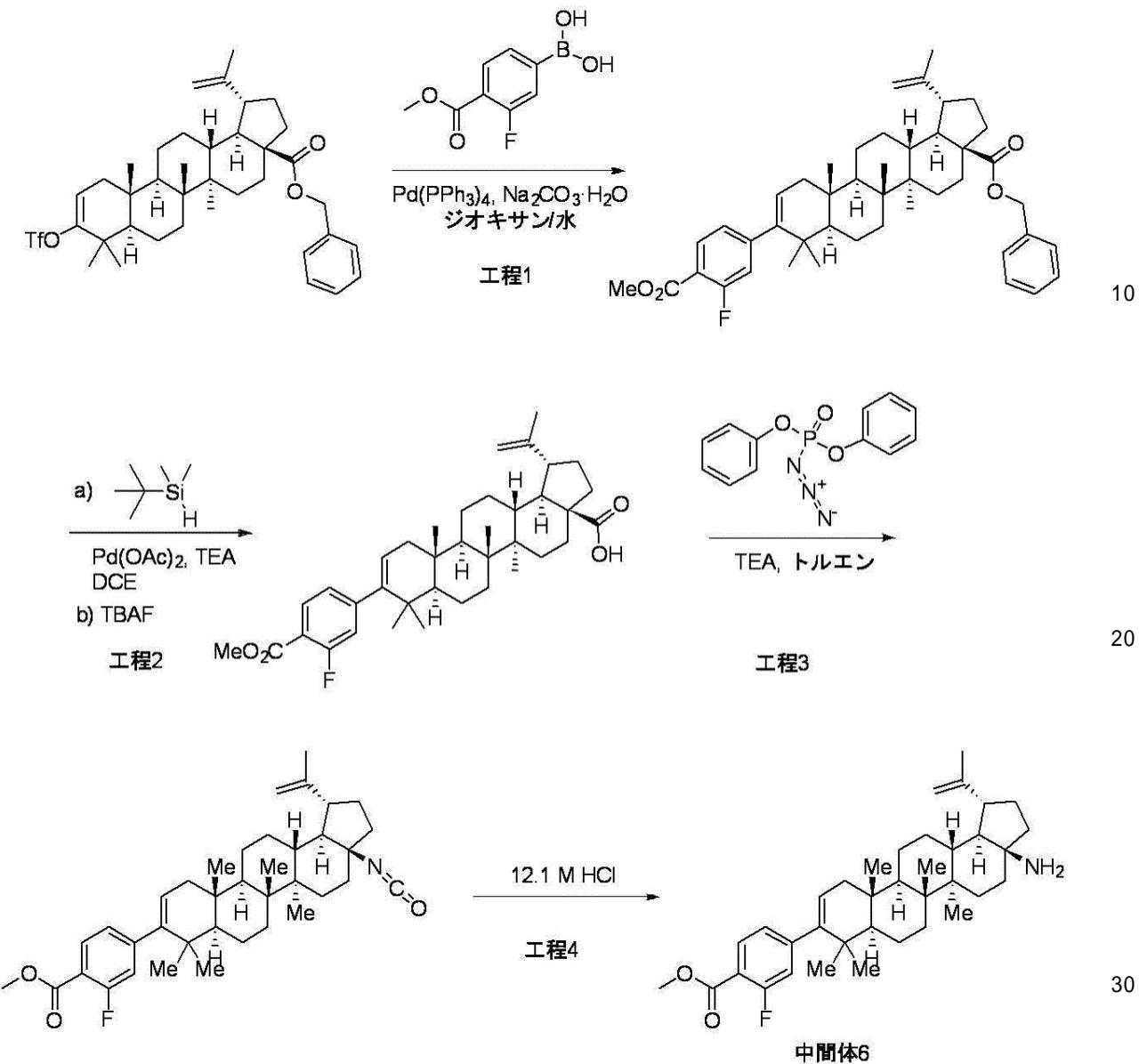
20

【0140】

中間体6は次のスキームに示すとおり製造した。

30

【化44】



【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펜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펜タ[a]クリ센-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)、炭酸ナトリウム一水和物(2.198 g、17.73 mmol)およびPd(PPh₃)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N₂を通気し、混合物を加熱還流した。2時間加熱後、混合物を室温に冷却した。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。合せた有機層をNa₂SO₄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

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:(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 - (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 - 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 - カルボン酸の製造

(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 - (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 - 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(3.59 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r.t.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、r.t.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 - ((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

(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 - (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 - 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,

10

20

30

40

50

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-((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-シクロヘキサ[а]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。

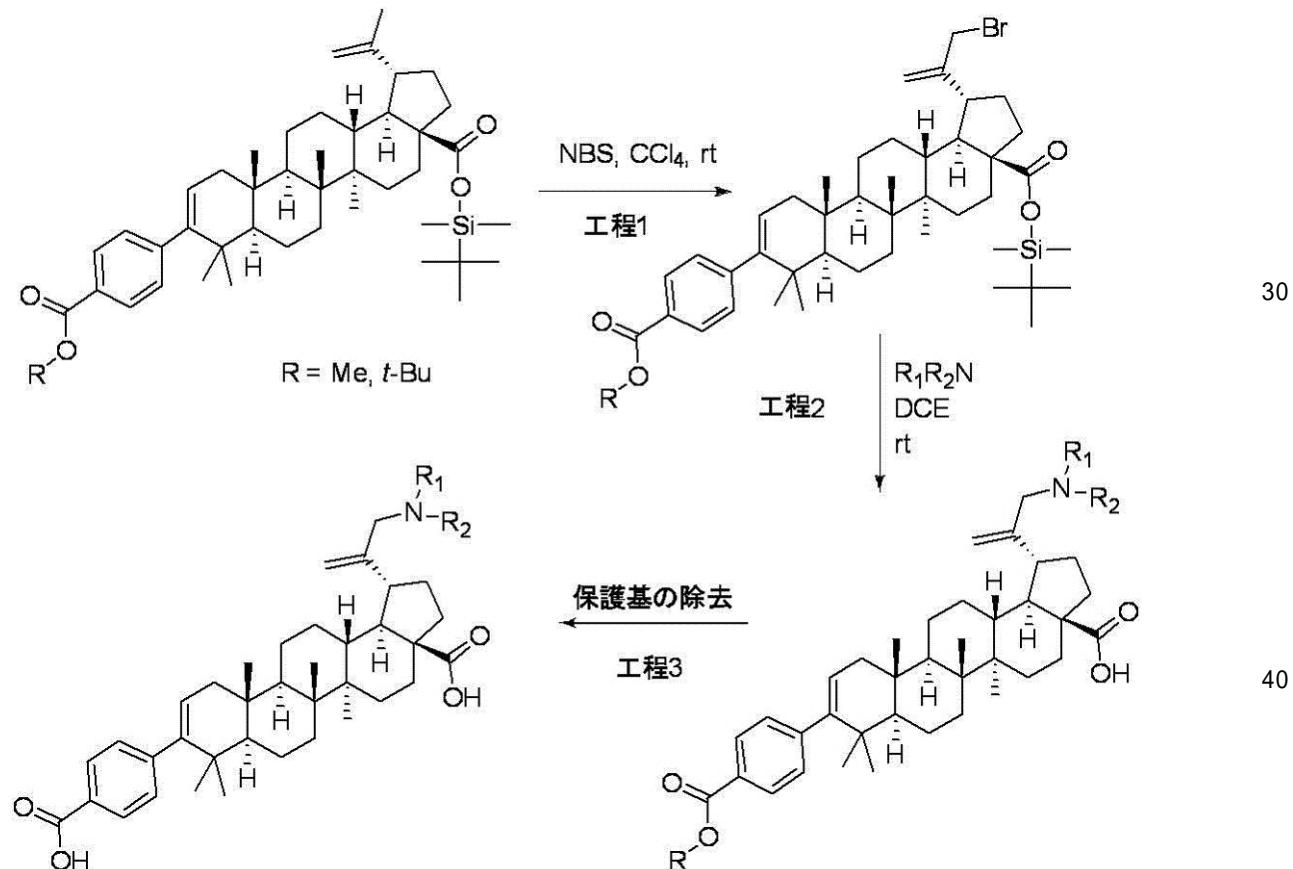
粗製のメチル2-フルオロ-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-イソシアナト-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロブ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロヘキサ[а]クリセン-9-イル)ベンゾエート(2.93 g、4.99 mmol)のTHF(35 mL)溶液に、12 N HCl(10 mL、12.1 mmol)を添加した。混合物を24時間攪拌後、混合物を固体が沈殿するまで水(100 mL)で希釈した。固体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】

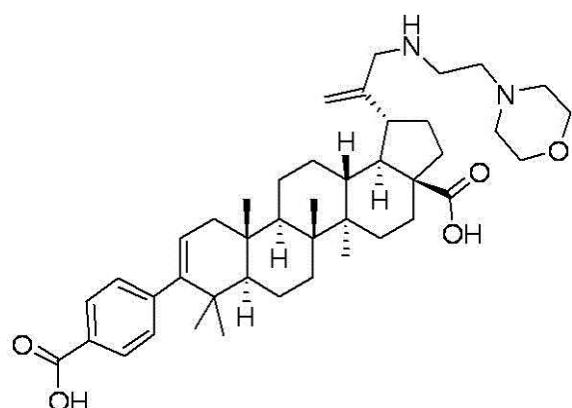
実施例1

(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)プロブ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7

50

, 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 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 6】



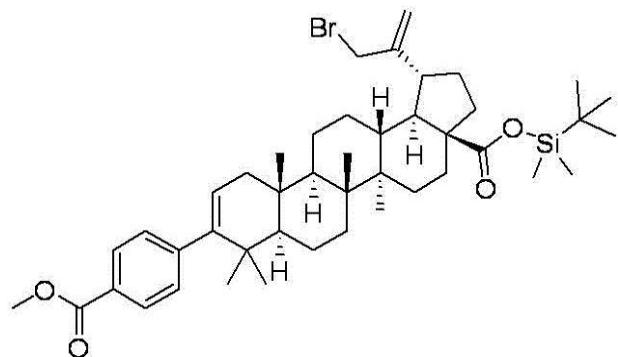
10

【0147】

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) - 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 - (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 - カルボキシレートの製造

20

【化 4 7】



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) - 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 (0 . 3 1 5 g 、 0 . 4 5 8 mmol) の C C l 4 (5 mL) 溶液に、 N B S (0 . 1 0 2 g 、 0 . 5 7 3 mmol) を添加した。混合物を r t で 1 6 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 1 2 g シリカゲルカラムに載せ、ヘキサン中 0 ~ 1 0 % �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 , 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 - (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 (0 . 2 0 5 g 、 0 . 2 6 8 mmol 、 5 8 . 4 % 収率) を白色泡状物として得た。 L C M S: m/e 765, 767.5 (M+H) + , 4.78 分 (方法 1) . ¹H N M R (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

(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS)-tert-ブチルジメチルシリル1-(3-ブロモプロブ-1-エン-2-イル)-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-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(2.6mg、0.034mmol)を含むフラスコに、2-モルホリノエチルアミン(0.056mL、0.430mmol)を添加した。形成したスラリーをDCE(1mL)に溶解し、rtで一夜攪拌した。混合物をrtで18.5時間攪拌後、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(17.6mg、0.025mmol、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(17.6mg、0.025mmol)の1, 4-ジオキサン(1mL)溶液に、1N NaOH(0.126mL、0.126mmol)を添加した。混合物を75℃で19.5時間加熱し、混合物に1N HCl(5mL)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(6.4mg、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)

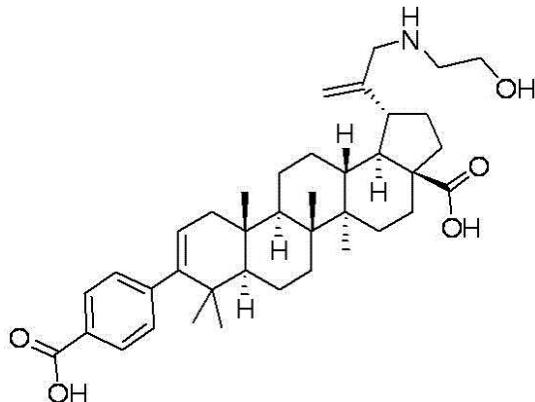
【0150】

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 - シクロペニタ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸の製造

【化48】



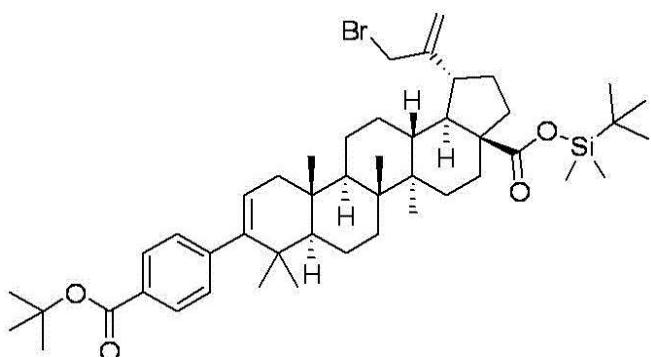
10

【0151】

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 , 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 - シクロペニタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレートの製造

20

【化49】



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 - (t e r t - 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 - (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 - シクロペニタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート(2.0 g、2.7 4 mmol)の C C l₄ (10 mL) 溶液に、NBS (0.57 g、3.20 mmol) を 1 時間かけて少しづつ添加した。混合物を r t で 6 時間攪拌した。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、1.6 0 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)

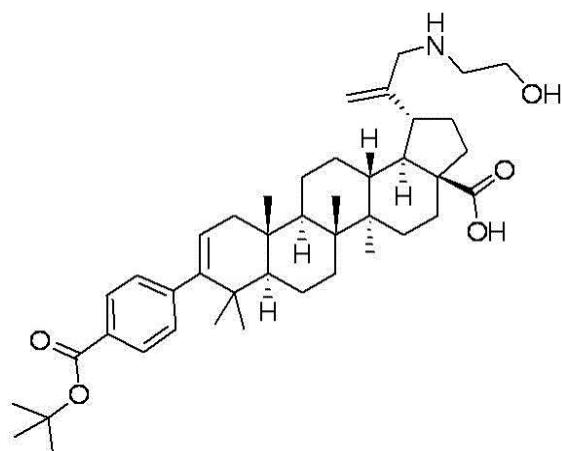
40

【0152】

工程2 : (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 - (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 , 11 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 - プチルジメチルシリル 1 - (3 - ブロモプロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (t e r t - プトキシカルボニル) 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 2 5 g 、 0 . 1 5 5 mmol) の D C E (2 mL) 溶液に、エタノールアミン (0 . 0 9 3 mL 、 1 . 5 4 7 mmol) を添加した。混合物を r t で 2 0 . 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 (5 6 mg 、 0 . 0 8 3 mmol 、 5 3 . 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, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 2.43-0.84 (m, 22H)

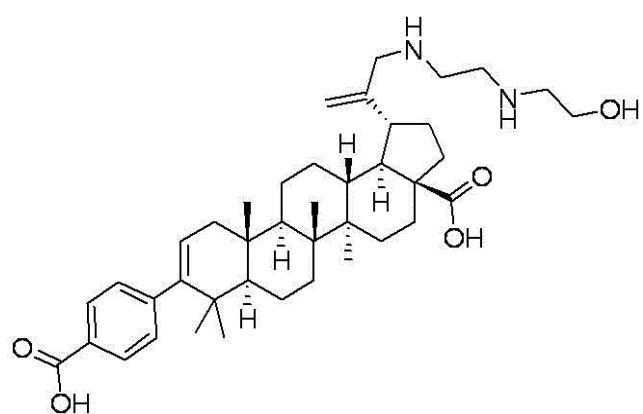
20

【 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 - プトキシカルボニル) 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 . 0 2 5 g 、 0 . 0 3 7 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 1 6 . 2 5 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(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)

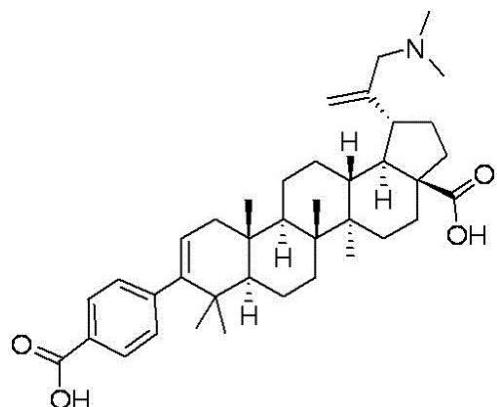
10

【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】



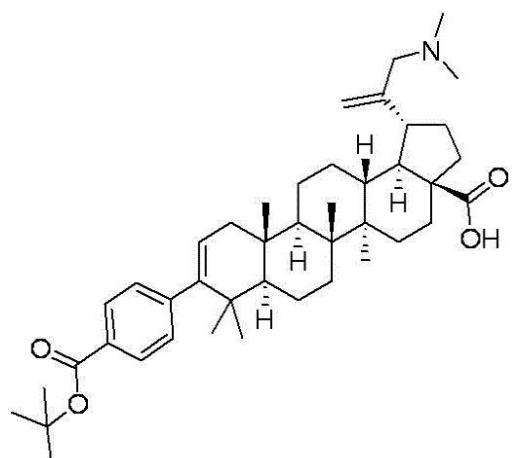
20

【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 - プトキシカルボニル)フェニル) - 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 - 3 a - カルボン酸の製造

30

【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 - プチルジメチルシリル 1 - (3 - ブロモプロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (t

50

e r t - プトキシカルボニル)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펜タ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート(0 . 1 2 5 g、 0 . 1 5 5 mmol)の D C E (1 mL)溶液に、ジメチルアミン(T H F 中 2 M)(0 . 7 7 3 mL、 1 . 5 4 7 mmol)を添加した。混合物を r t で 2 1 時間攪拌後、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 - プトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - (ジメチルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 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펜タ[a]クリ센 - 3 a - カルボン酸(7 4 mg、 0 . 1 1 2 mmol 、 7 2 . 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)

【 0 1 5 6 】

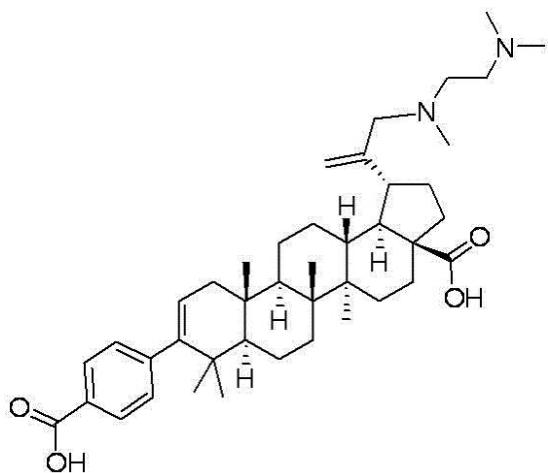
工程 3 : (1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 9 - (4 - (t e r t - プトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - (ジメチルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロ펜타[a]クリ센 - 3 a - カルボン酸(2 5 mg、 0 . 0 3 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 1 6 . 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 H P L C 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 - カルボキシフェニル) - 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펜타[a]クリ센 - 3 a - カルボン酸(5 . 8 mg、 9 . 6 4 μ mol 、 2 5 . 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) pp m 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)

【 0 1 5 7 】

実施例 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) - 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) - 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펜타[a]クリ센 - 3 a - カルボン酸の製造

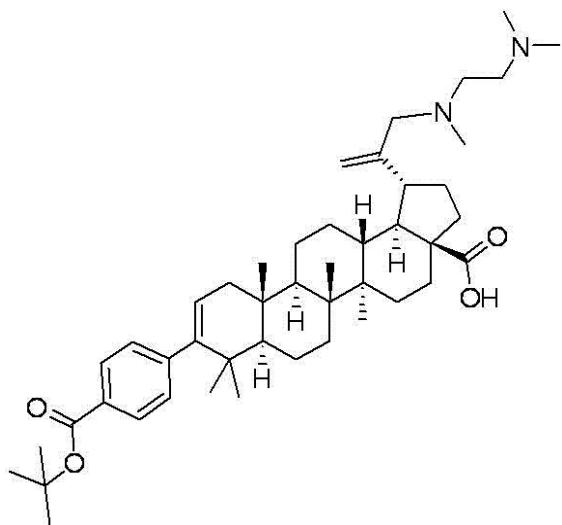
【化54】



【0158】

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)(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펜タ[a]クリセン-3a-カルボン酸の製造

【化55】



(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-tert-ブチルジメチルシリル1-(3-プロモプロプ-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펜タ[a]クリ센-3a-カルボキシレート(0.125g、0.155mmol)のDCE(2mL)溶液に、N,N,N'-トリメチルエチレンジアミン(0.201mL、1.547mmol)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펜タ[a]クリ센-3a-カルボン酸(6.4mg、0.090mmol、57.9%収率)を白色泡状物として得た。LCMS: m/e 713.

10

20

30

40

50

5 (M-H)⁻, 2.76分(方法1)

【0159】

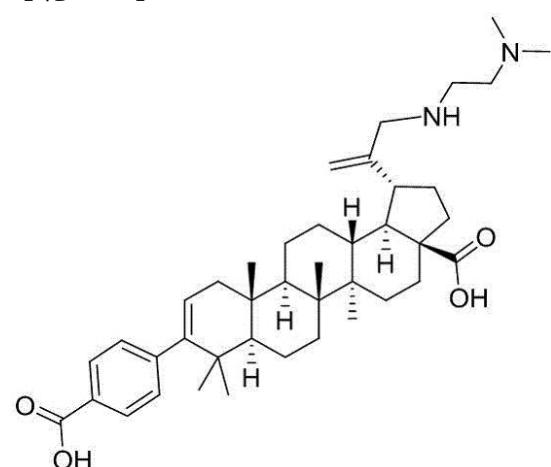
工程3:(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-9-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)-1-(3-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)プロプ-1-エン-2-イル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロ펜タ[a]クリセン-3a-カルボン酸(0.025g、0.035mmol)のDCM(0.5mL)溶液に、TFA(0.1mL、1.298mmol)を添加した。混合物をrtで16.5時間攪拌し、窒素流下で濃縮した。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펜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, 2 H), 7.25 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 5.42 (s, 1 H), 5.31-5.35 (m, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 3.83-4.00 (m, 2 H), 3.77 (s, 4 H), 2.88-3.00 (m, 10 H), 2.25-2.39 (m, 2 H), 0.99-2.24 (m, 20 H), 1.05 (s, 3 H), 1.03 (s, 6 H), 0.97 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H)

【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펜タ[a]クリ센-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펜タ[a]クリ센-3a-カルボン酸の製造

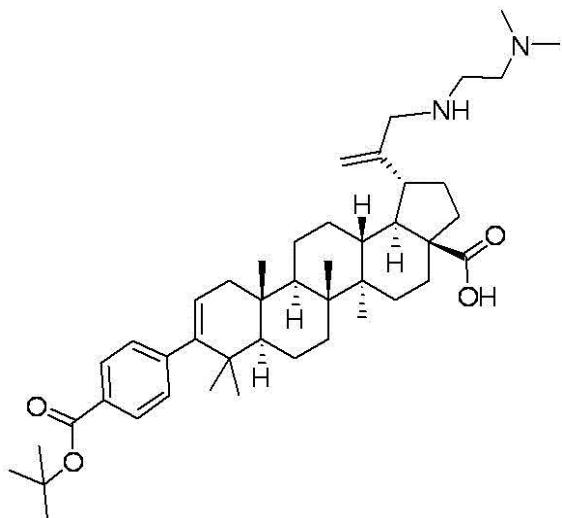
10

20

30

40

【化 5 7】



10

(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) - 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 - (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펜タ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート(0.1 25 g、0.155 mmol)の DCE (2 mL) 溶液に、N,N - デミチルエチレンジアミンを添加した。混合物を r t 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、(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펜タ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸(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 : (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펜タ[a]クリセン - 3 a - カルボン酸(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 r t 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、(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) - 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펜タ[a]クリ센 - 3 a - カルボン酸(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)

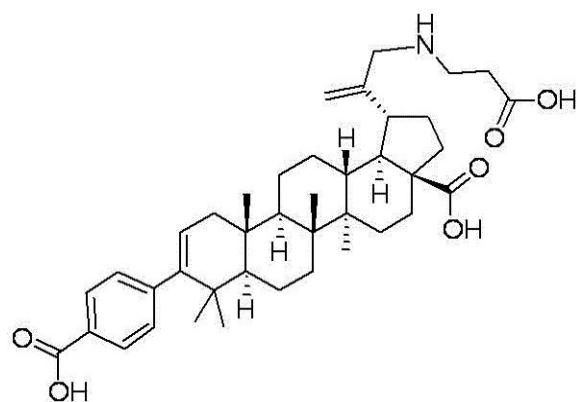
40

【0163】

実施例 6

50

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-(3-
-(2-カルボキシエチルアミノ)プロブ-1-エン-2-イル)-9-(4-カルボキシフ
エニル)-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-カルボン酸の製造
【化58】



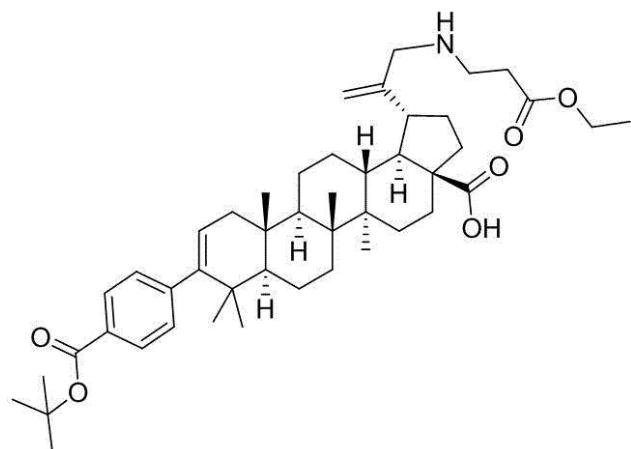
10

【0164】

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-(3-エトキシ-3-オ
キソプロピルアミノ)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,12,13,13
a,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

20

【化59】



30

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-tert-
ブチルジメチルシリル1-(3-ブロモプロブ-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(0.1
25g、0.155mmol)のDCE(2mL)およびトリエチルアミン(0.216mL、1.54
7mmol)溶液に、ベータ-アラニンエチルエステル塩酸塩(0.238g、1.547mmol)
を添加した。混合物をrtで22時間攪拌し、40℃に温め、さらに6時間攪拌した。混
合物をrtに冷却し、90時間、rtで攪拌し、減圧下に濃縮した。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-(3-エトキシ-3-オキソプロ
ピルアミノ)プロブ-1-エン-2-イル)-5a,5b,8,8,11a-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、0.100 mmol、64.6 % 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 】

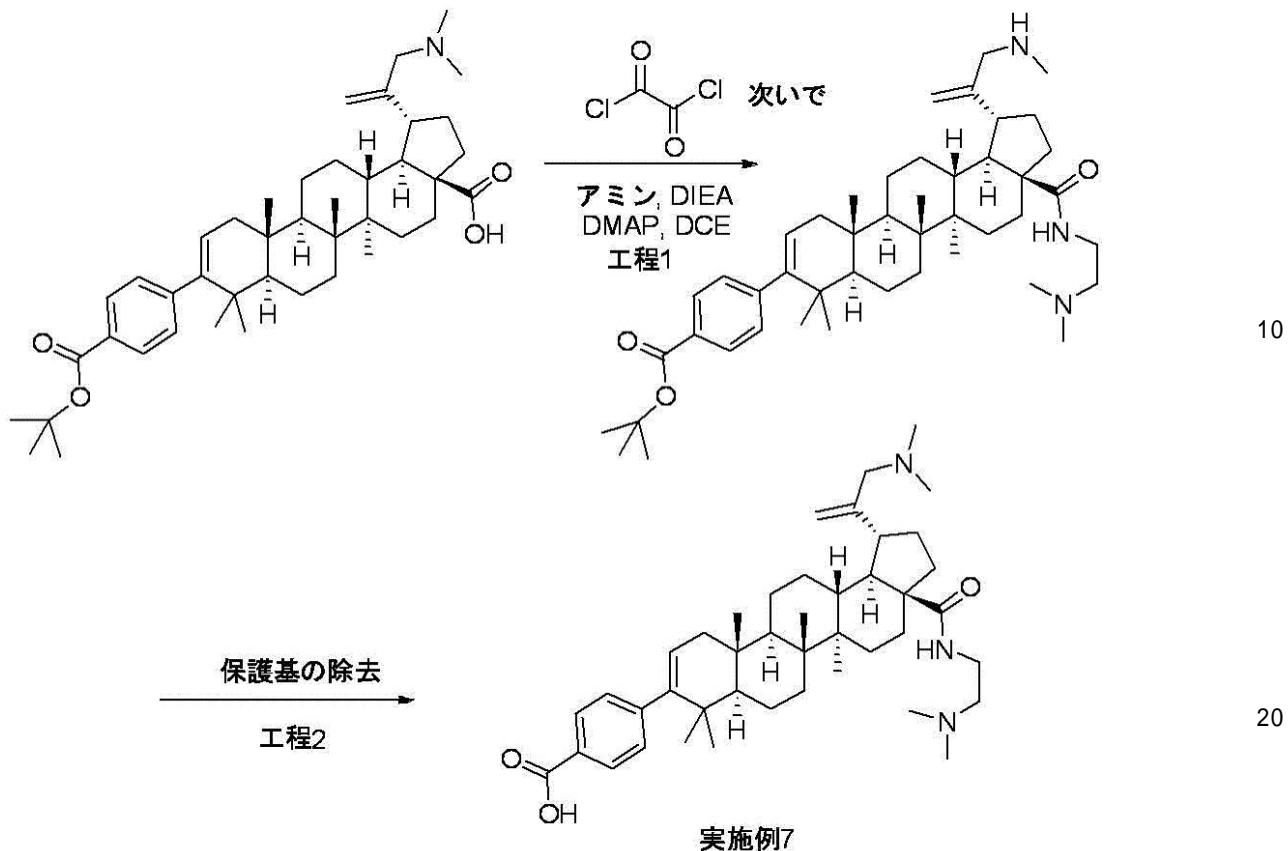
工程 3 : (1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 9 - (4 - (t e r t - プトキシカルボニル)フェニル) - 1 - (3 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピルアミノ)プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 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 . 0 3 5 g、0.048 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 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 18.25 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)プロブ - 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、0.017 mmol、35.5 % 収率) 20 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=5.19 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)安息香酸の製造 30

【化 6 0】

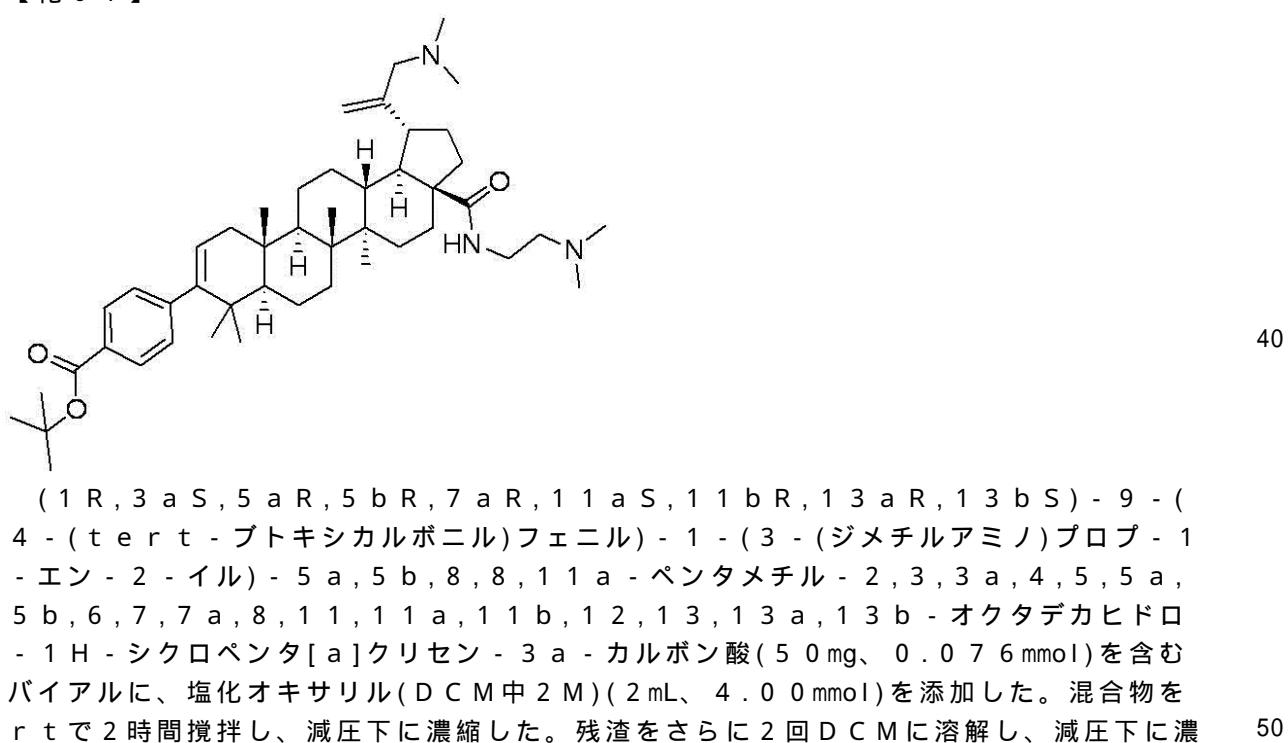


【0167】

工程1 : 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 6 1】



縮した。粗製の生成物を D C E (2 mL) および D I E A (0.066 mL、0.380 mmol) で希釈し、N,N-ジメチルエチレンジアミン (0.022 mL、0.204 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 18.5 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した。LCMS: m/e 726.6 (M-H)⁻, 2.87分(方法1)

【0168】

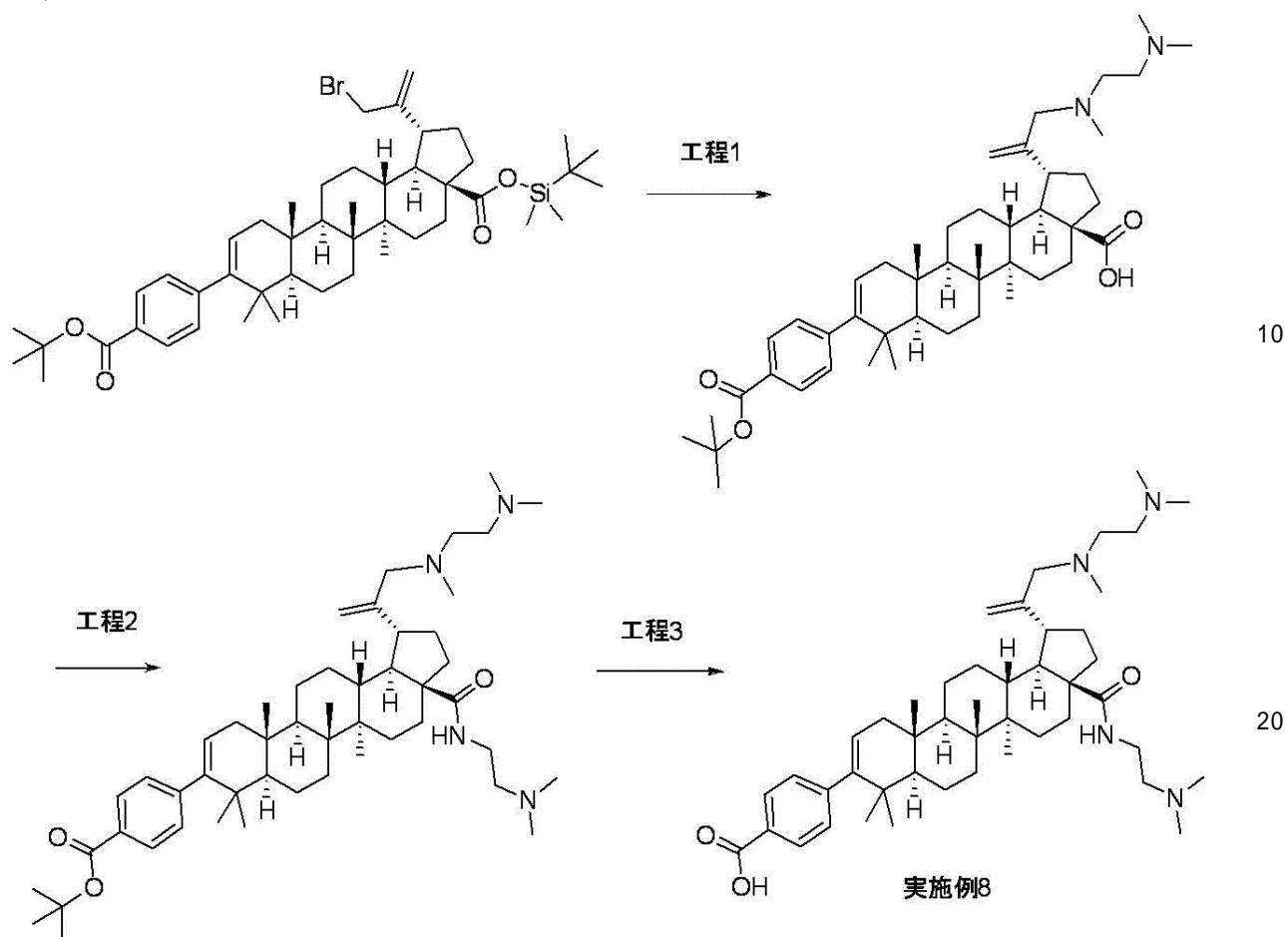
工程 2 : t e r t - プチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (2 - (ジメチルアミノ)エチルカルバモイル) - 1 - (3 - (ジメチルアミノ)プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(55.3 mg、0.076 mmol)の D C M (1 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 15 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(24.8 mg、0.037 mmol、48.6% 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)

【0169】

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

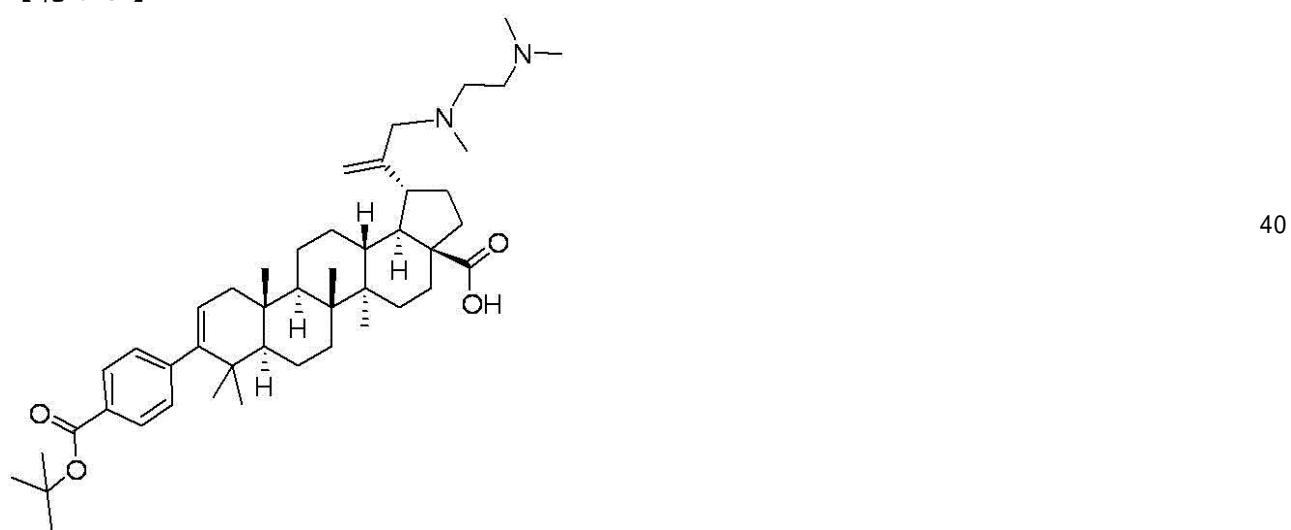
【化62】



【0170】

工程1 : (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - 9 - (4 - (tert - プトキシカルボニル)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 - カルボン酸の製造

【化63】



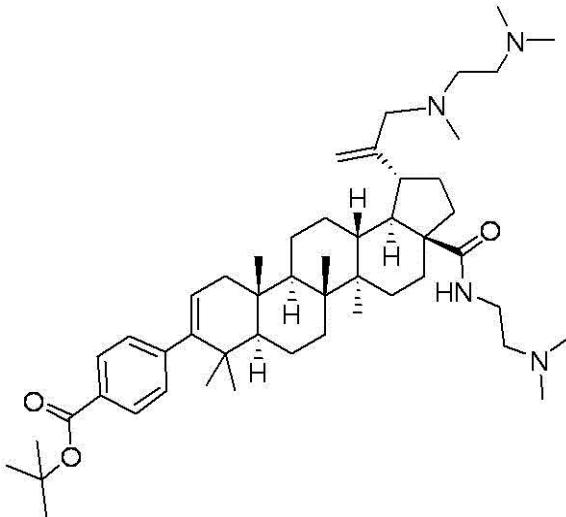
(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bS) - tert - ブチルジメチルシリル 1 - (3 - ブロモプロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (t

tert - プトキシカルボニル)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 pent a [a] クリセン - 3 a - カルボキシレート (0 . 1 2 5 g 、 0 . 1 5 5 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 . 2 0 1 mL 、 1 . 5 4 7 mmol) を添加した。混合物を r t で 2 0 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 - (tert - プトキシカルボニル)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 pent a [a] クリセン - 3 a - カルボン酸 (6 4 mg 、 0 . 0 9 0 mmol 、 5 7 . 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)

【 0 1 7 1 】

工程 2 : 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) - 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 pent a [a] クリセン - 9 - イル) ベンゾエートの製造

【 化 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 S) - 9 - (4 - (tert - プトキシカルボニル)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 pent a [a] クリセン - 3 a - カルボン酸 (0 . 0 3 7 g 、 0 . 0 5 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。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、濃縮した。粗製の残渣を D C E (2 mL) および D I E A (0 . 0 4 5 mL 、 0 . 2 5 9 mmol) で希釈した。 N , N - ジメチルアミノエチルアミン (0 . 0 1 1 mL 、 0 . 1 0 3 mmol) および D M A P (1 mg 、 8 . 1 9 μmol) を添加し、混合物を 1 8 . 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)

【 0 1 7 2 】

工程 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) - 1 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)プロブ - 1 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)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 pent a [a] クリセン - 3 a - カルボン酸 (0 . 0 3 7 g 、 0 . 0 5 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。混合物を r t で 2 . 5 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。粗製の残渣を D C E (2 mL) および D I E A (0 . 0 4 5 mL 、 0 . 2 5 9 mmol) で希釈した。 N , N - ジメチルアミノエチルアミン (0 . 0 1 1 mL 、 0 . 1 0 3 mmol) および D M A P (1 mg 、 8 . 1 9 μmol) を添加し、混合物を 1 8 . 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)

- 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)ベンゾエート(40.8 mg、0.052 mmol)のDCM(1 mL)溶液に、TFA(0.1 mL、1.298 mmol)を添加した。混合物をrtで15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 - (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(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 8.0 10
3 (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)

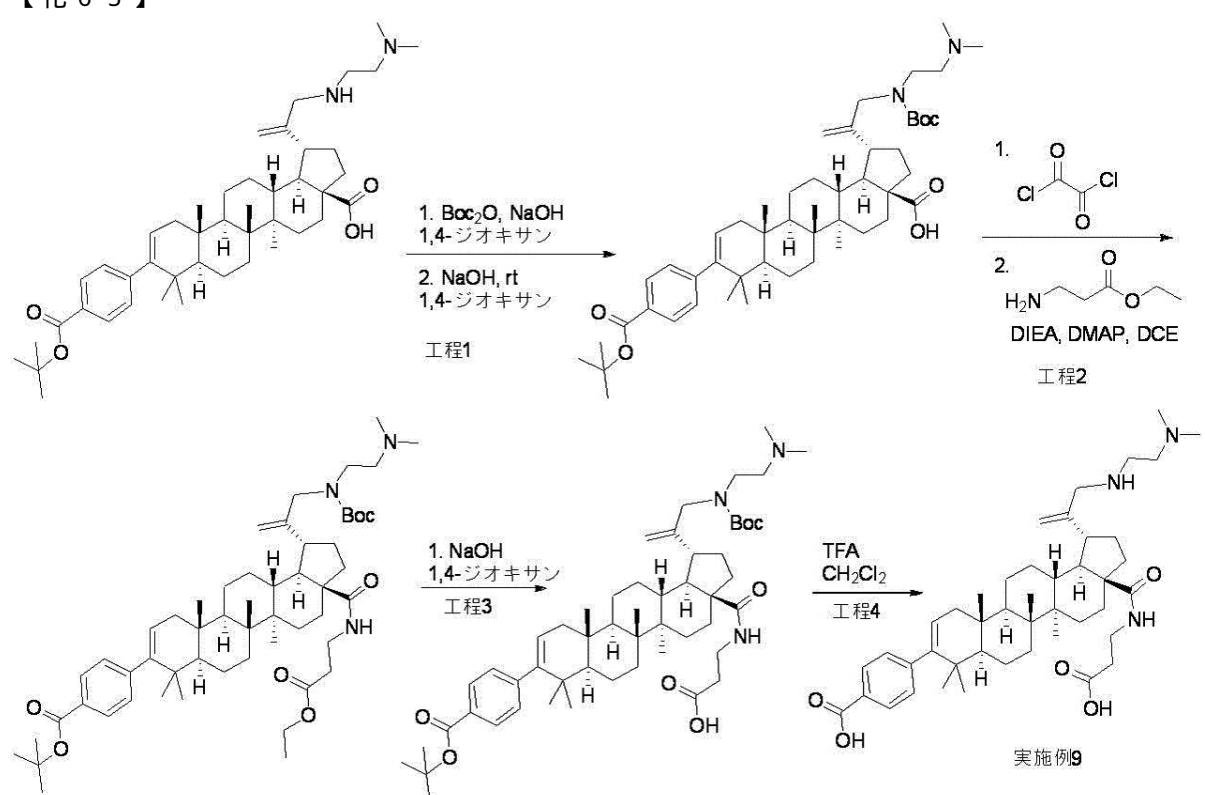
【0173】

20

実施例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) - 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 , 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65】



【0174】

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) -

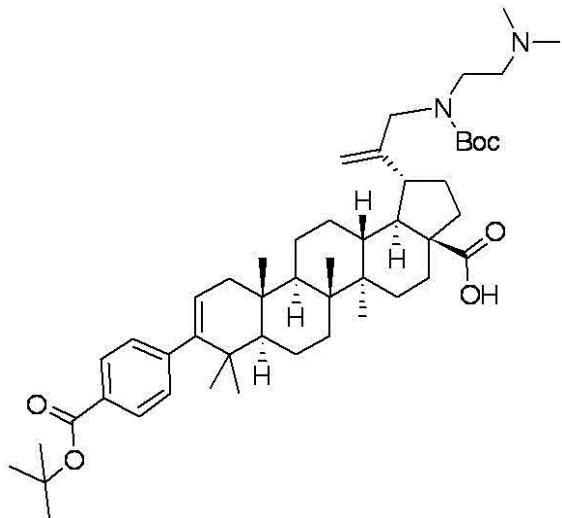
30

40

50

1 - (3 - (tert - プトキシカルボニル(2 - (ジメチルアミノ)エチル)アミノ)プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (tert - プトキシカルボニル)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 - カルボン酸の製造

【化66】



10

(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 - プトキシカルボニル)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(4.5 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r t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9.7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 , 11 b R , 13 a R , 13 b S) - 1 - (3 - (tert - プトキシカルボニル(2 - (ジメチルアミノ)エチル)アミノ)プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 9 - (4 - (tert - プトキシカルボニル)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)

【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 - プトキシカルボニル(2 - (ジメチルアミノ)エチル)アミノ)プロブ - 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

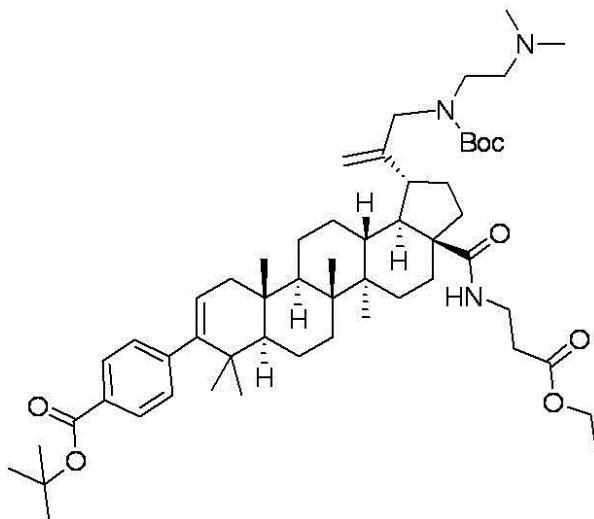
20

30

30

40

【化67】



10

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-(3-(tert-ブトキカルボニル(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펜タ[a]クリセン-3a-カルボン酸(2.6mg、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)

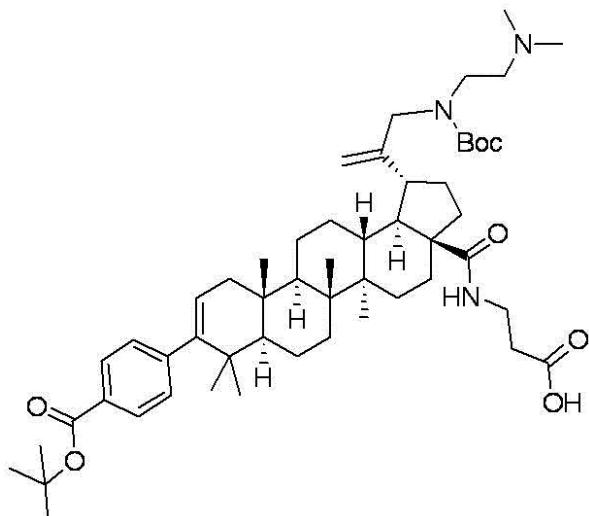
20

【0176】

30

工程3: 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-(3-(tert-ブトキカルボニル(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pent-a]クリセン-3a-カルボキサミド)プロパン酸の製造

【化68】



10

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) - 1 - (3 - (tert - プトキシカルボニル(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 , 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(0.022 g、0.024 mmol)の1, 4 - ジオキサン(1 mL)の溶液に、NaOH(1 N)(0.120 mL、0.120 mmol)を添加した。混合物を75℃で87加熱し、rtに冷却し、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した。LCMS: m/e 870.6 (M-H)⁻, 2.46分(方法1)

20

【0177】

工程4 : BOC脱保護: 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 - プトキシカルボニル(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 - プトキシカルボニル)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(20.93 mg、0.024 mmol)のジクロロメタン(2 mL)溶液に、TFA(0.25 mL、3.24 mmol)を添加した。

30

混合物をrtで16.5時間攪拌し、窒素流下で濃縮した。残渣をジオキサンおよびメタノールに溶解し、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、減圧下に濃縮した。不純物を含む残渣を分取HPLCで再精製した(方法9)。生成物含有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 - 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(6.2 mg、8.66 μmol、4工程で13.5%収率)を白色固体として得た。LCMS: m/e 714.5 (M-H)⁻, 1.93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=4.88 Hz, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 5.05 (s, 1 H), 3.69-3.90 (m, 6 H), 3.45-3.67 (m, 2 H), 3.19 (t, J=12.51 Hz, 1 H), 2.99 (s, 6 H), 2.68 (t, J=6.41 Hz, 2 H), 2.51-2.63 (m, 1 H), 1.08-2.25 (m, 21 H), 1.08 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)

40

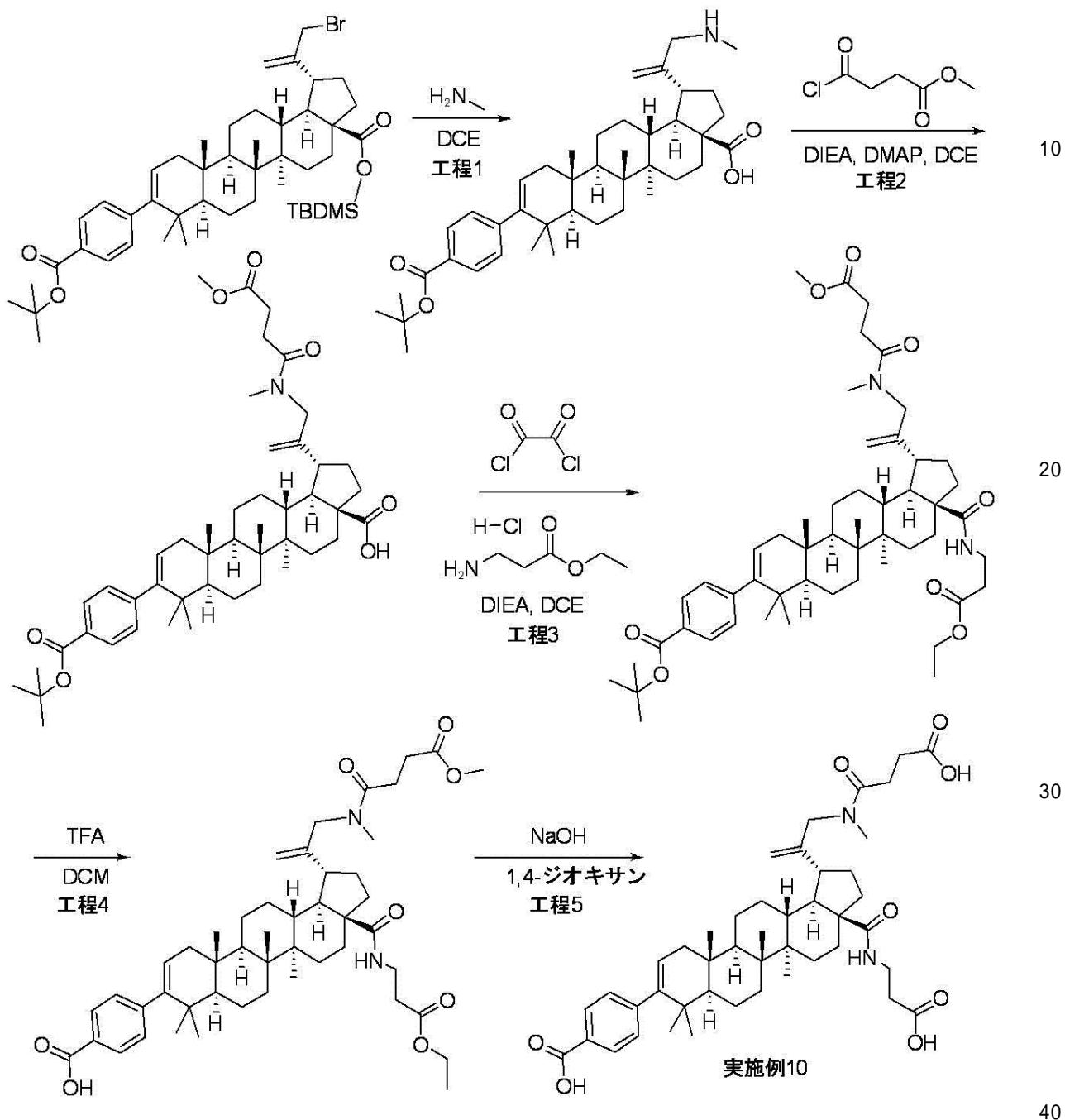
【0178】

実施例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

50

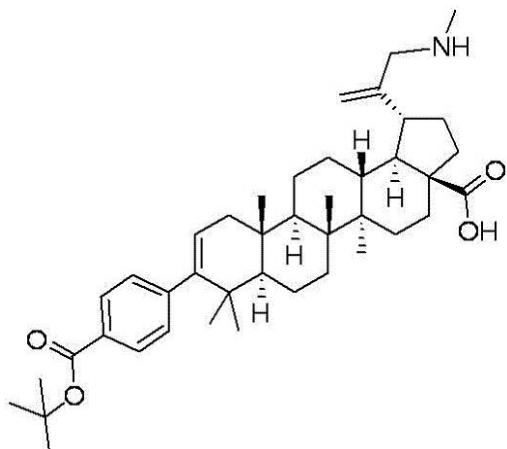
- (3-(3-カルボキシ-N-メチルプロパンアミド)プロブ-1-エン-2-イル)-3a-(2-カルボキシエチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロヘンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造
【化69】



【0179】

工程1:(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-9-(4-(tert-ブトキカルボニル)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-シクロヘンタ[a]クリセン-3a-カルボン酸の製造

【化70】



10

(*1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS*) - *t*
t - 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 - (*t*
e r t - プトキシカルボニル)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* - シクロペニタ[*a*]クリセン - 3 *a* - カルボキシレート(0.1
2 5 g、0.155 mmol)の D C E (1 mL) 溶液に、メチルアミン(T H F 中 2 M)(0.773
mL、1.547 mmol)を添加した。混合物を *r t* で 2 0 時間攪拌し、さらに 0.8 mL のメチ
ルアミン(T H F 中 2 M)を添加し、混合物を *r t* で 1 時間攪拌し、4 0 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(85 mg、0.132
mmol、85% 収率)。LC/MS: m/e 644.4 (M+H)⁺, 2.44分 (方法1)

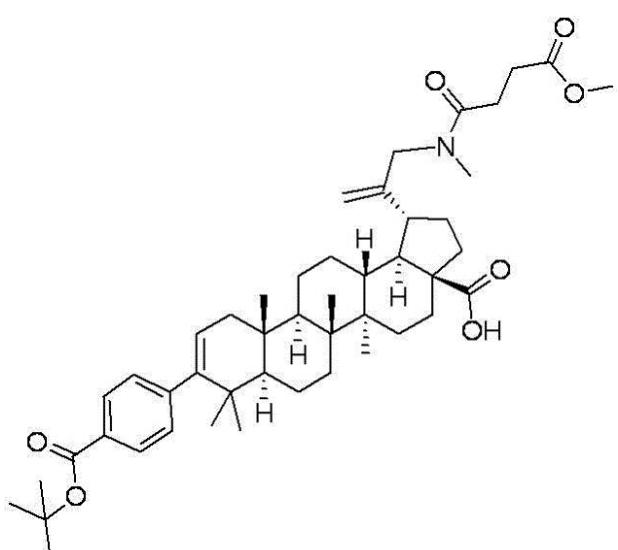
20

【0180】

工程 2 : (*1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS*) -
9 - (*t*
e r t - プトキシカルボニル)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* - シクロペニタ[*a*]クリセン - 3 *a* - カ
ルボン酸の製造

30

【化71】



40

(*1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS*) - 9 - (*t*
e r t - プトキシカルボニル)フェニル) - 5 *a*, 5 *b*, 8, 8, 1 1 *a* - ペンタメチ
ル - 1 - (3 - (メチルアミノ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 *a*, 4, 5, 5 *a*, 5

50

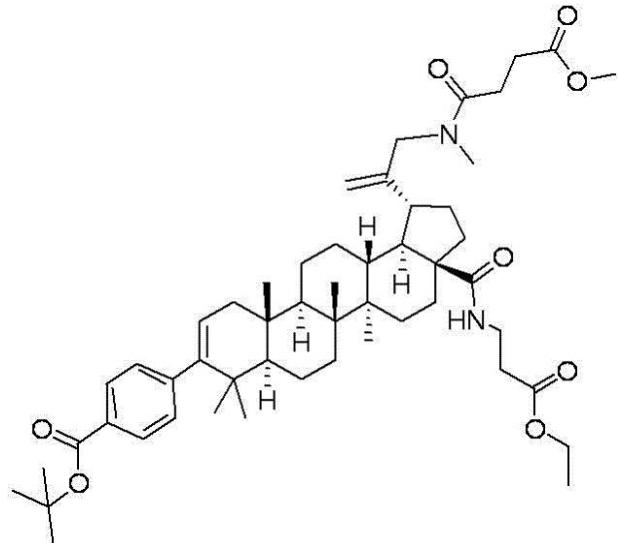
b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロ pentat [a]クリセン - 3a - カルボン酸(0.04g、0.062mmol)の DCE (2mL) 溶液に、DIEA (0.054mL、0.311mmol)、メチル4 - クロロ - 4 - オキソブチレート(0.038mL、0.311mmol)およびDMAP (1mg、8.19μmol)を添加した。混合物を rt で 3 時間攪拌し、水(2mL)および 1N HCl (6mL)で希釈し、ジクロロメタン(3 × 7mL)で抽出した。合わせた有機層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(0.047g、0.062mmol、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 - ((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) - 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) - 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 pentat [a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化72】



20

(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 - オキソブタンアミド)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 pentat [a]クリセン - 3a - カルボン酸(0.047g、0.062mmol)を含むバイアルに、塩化オキサリル(2M のジクロロメタン)(1mL、2.0mmol)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 (1mL) に溶解し、ヒューニッヒ塩基(0.032mL、0.186mmol)を添加し、続いてベータ - アラニンエチルエステル塩酸塩(0.014g、0.093mmol)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 1.2g 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(1.5mg、0.017mmol、28% 収率)。LC/MS: m/e 857.5 (M+H)⁺, 2.57分 (方法1)

30

【0182】

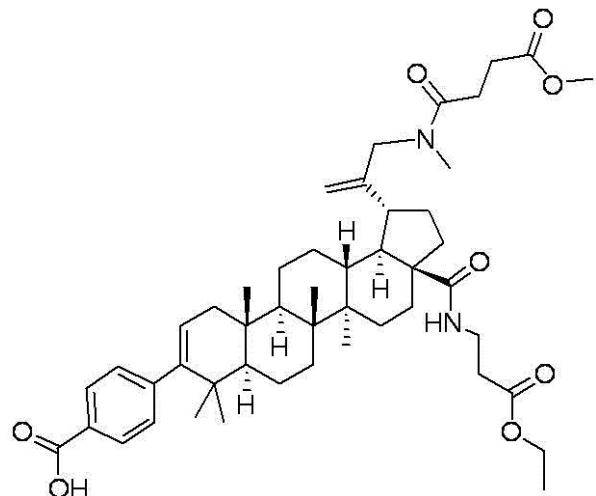
工程 4 : 4 - ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13b

40

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73】



10

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 - (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 r t で 2 3 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 7 5 で 7 2 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】

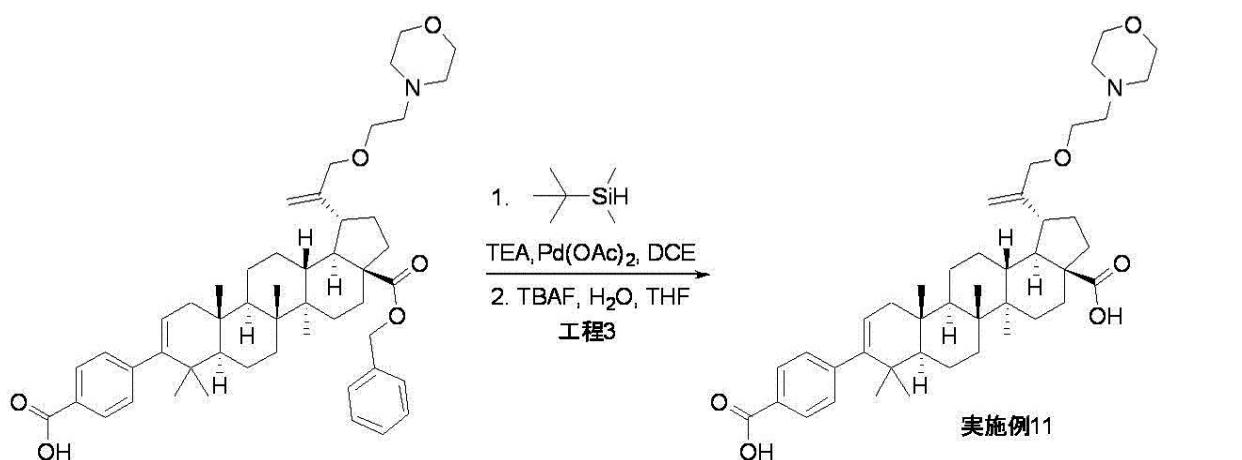
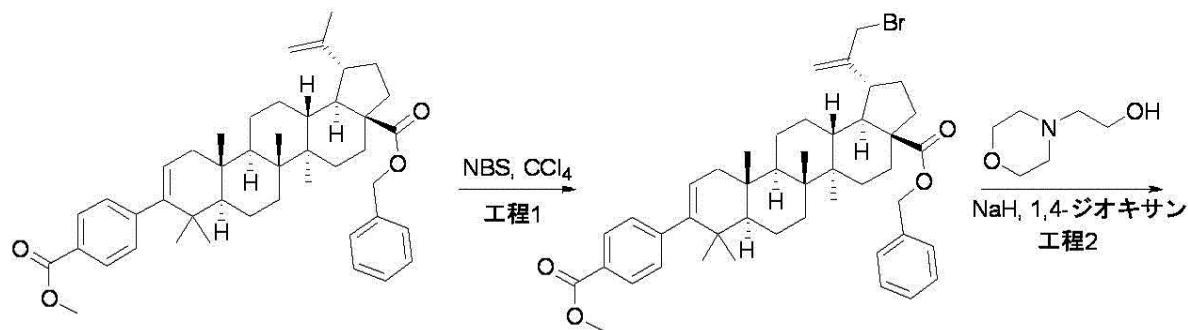
実施例 11

(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

40

50

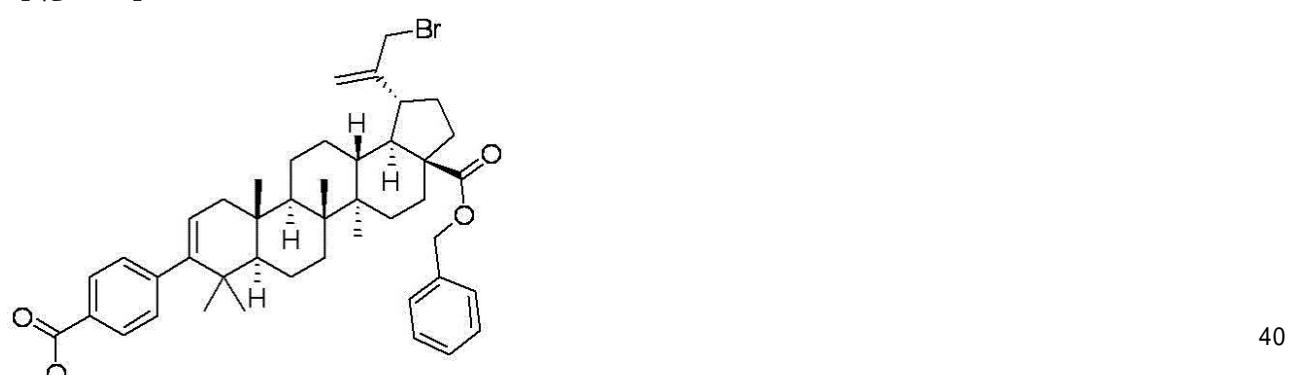
ペント[a]クリセン - 3 a - カルボン酸の製造
【化 7 4】



【0185】

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 - (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 - シクロペント[a]クリセン - 3 a - カルボキシレートの製造

【化 7 5】



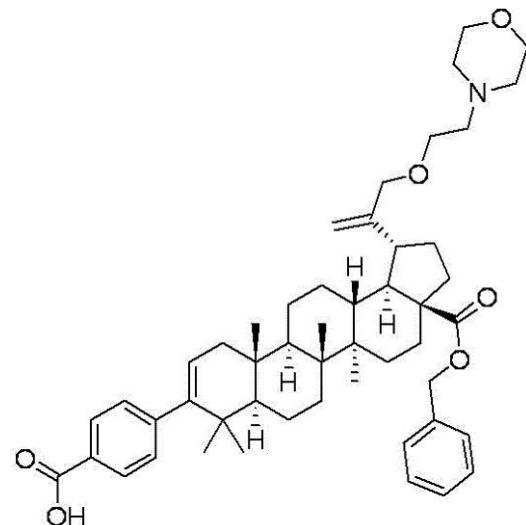
(1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - ベンジル 9 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペント[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 r t 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、r t 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

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、1.44g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、9.0g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(2.1g、2.83mmol、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) 10

【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-ペントメチル-1-(3-(2-モルホリノエトキシ)プロブ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,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】



20

30

NaH(60%鉱油分散)(0.135g、3.37mmol)の1,4-ジオキサン(3mL)中の懸濁液に、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン(0.204mL、1.685mmol)および(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-(ベンジル-1-(3-ブロモプロブ-1-エン-2-イル)-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-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-3a-カルボキシレート(0.25g、0.337mmol)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で冷却し、水(10mL)で反応停止させ、ジクロロメタン(3×20mL)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(0.133g、0.171mmol、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) 40

【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-ペントメチル-1-(3-(2-モルホリノエトキシ)プロブ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5

50

a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 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 D C E (2 mL) 溶液に、トリエチルアミン(0.022 mL、0.160 mmol)、t e r t - 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、r t に冷却し、一夜攪拌した。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 T H F (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(1.0 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)

【 0 1 8 8 】

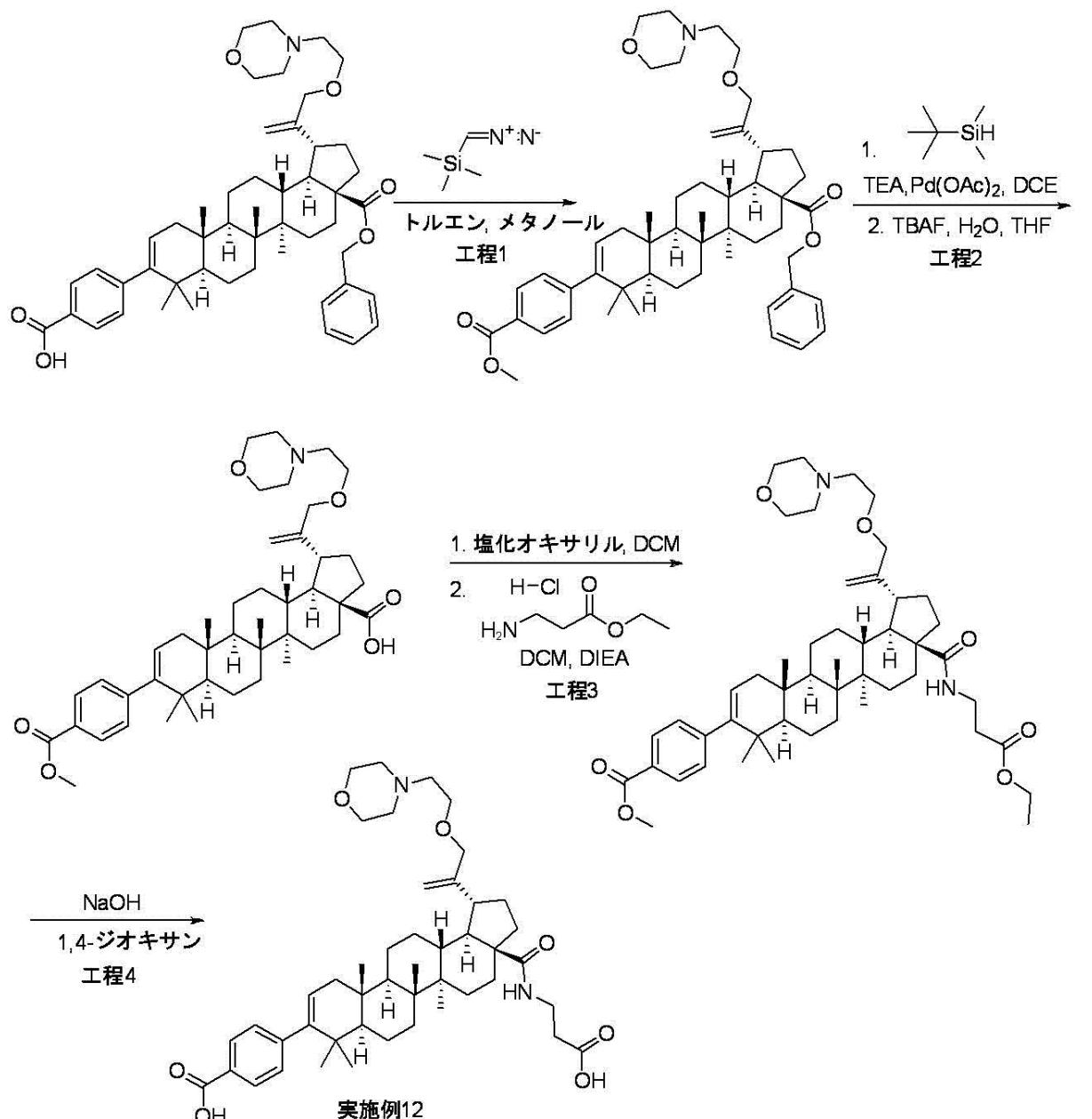
実施例 1 2

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 - 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)プロピ - 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

10

20

【化77】

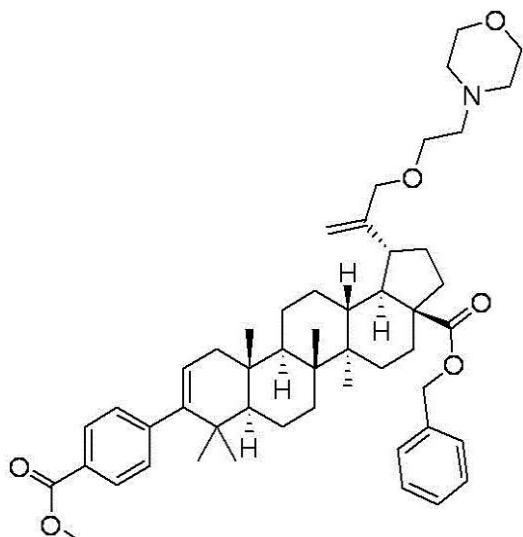


【0189】

工程1：(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)プロピ-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

40

【化78】



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 . 3 8 g、0 . 4 8 8 mmol)のトルエン(3 mL)およびメタノール(0 . 7 5 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 . 3 1 7 mL、0 . 6 3 5 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(2 0 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2 5 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 . 2 9 5 g、0 . 3 5 0 mmol、7 1 . 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)

【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

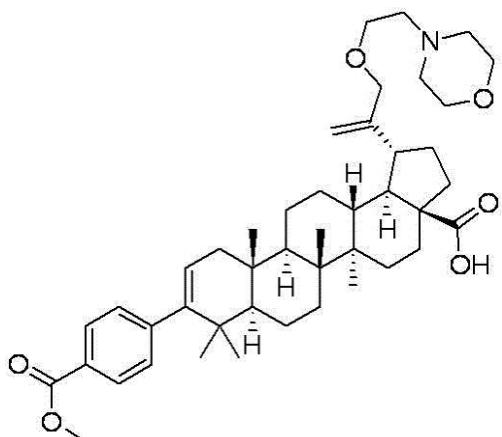
20

30

30

40

【化79】



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-シクロヘpta[a]クリセン-3a-カルボキシレート(0.288g、0.364mmol)のDCE(3.5mL)溶液に、TEA(0.081mL、0.582mmol)、tert-ブチルジメチルシラン(0.121mL、0.727mmol)および酢酸パラジウム(0.020g、0.091mmol)を添加した。混合物にN₂を通気し、60℃に加熱した。2.5時間後、混合物をrt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(5mL)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(0.152g、0.545mmol)を添加した。混合物をrtで2時間攪拌し、水(15mL)で希釈し、酢酸エチル(3×15mL)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25g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(0.188g、0.268mmol、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=1.083, 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 Hz, 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)

【0191】

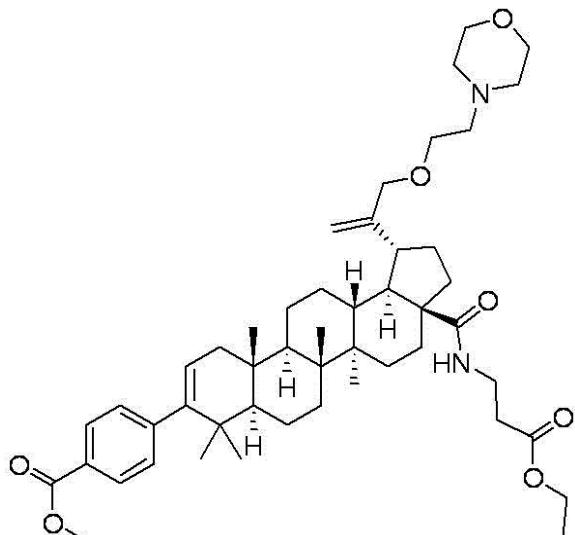
工程3：メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-(3-エトキシ-3-オキソプロピルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(3-(2-モルホリノエトキシ)プロブ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロヘpta[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造

20

30

40

【化 8 0】



10

(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 - (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 - シクロペント [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(DCM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 DCM 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, 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 - シクロペント [a] クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(32.2 mg、0.0447 mmol)の DCE(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、DCM 中 0 ~ 5 % MeOH 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

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、DCM 中 0 ~ 5 % MeOH 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)

30

【0192】

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 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 , 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 - シクロペント [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、NaOH(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 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(18 mg、0.024 mmol、59.6% 収率)を白色固体として得た。

40

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),

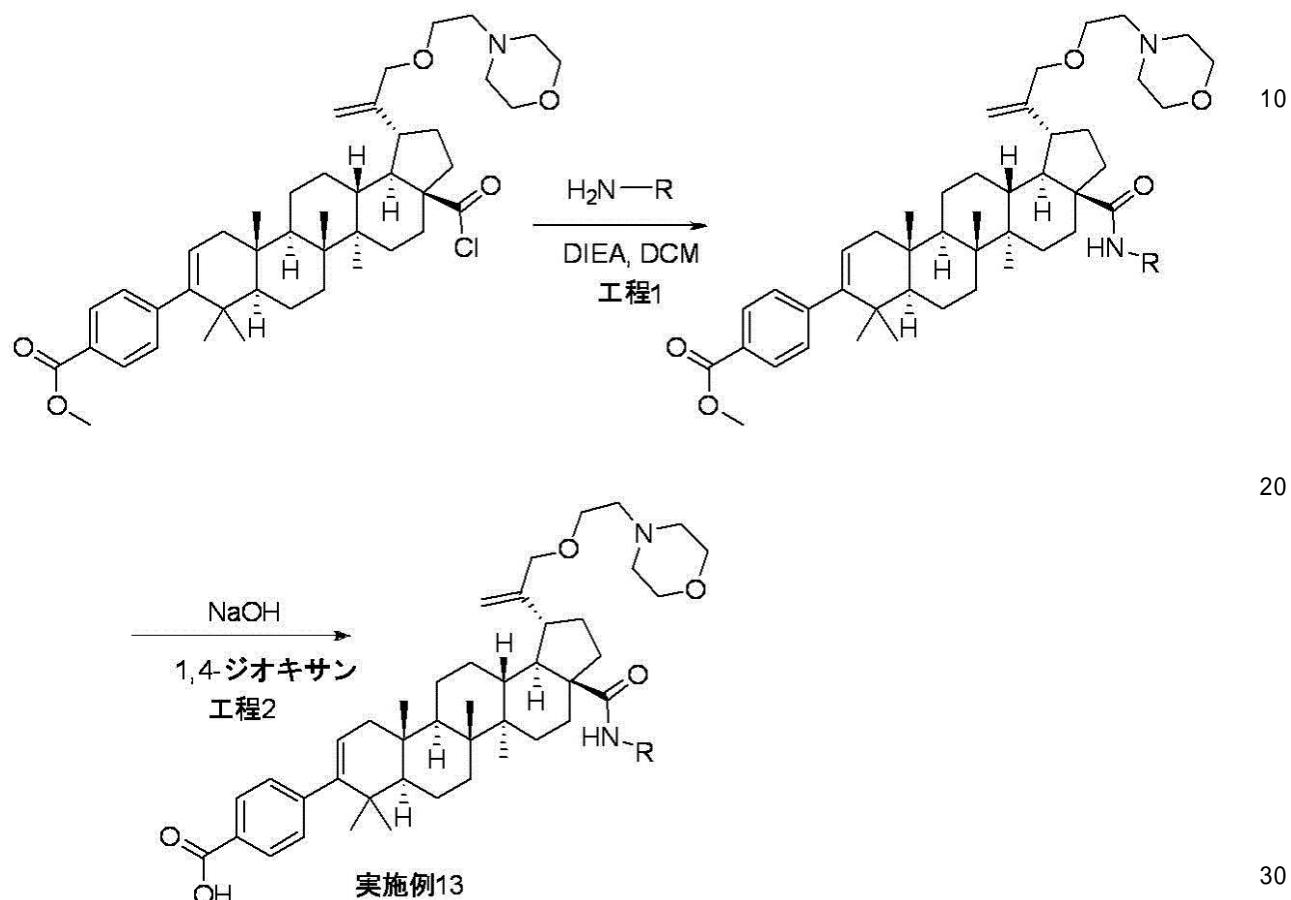
50

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)

【0193】

実施例 13 ~ 17

C-30 エチルモルホリノエーテルを用いる C-28 アミドの製造の一般的スキーム。
【化 81】

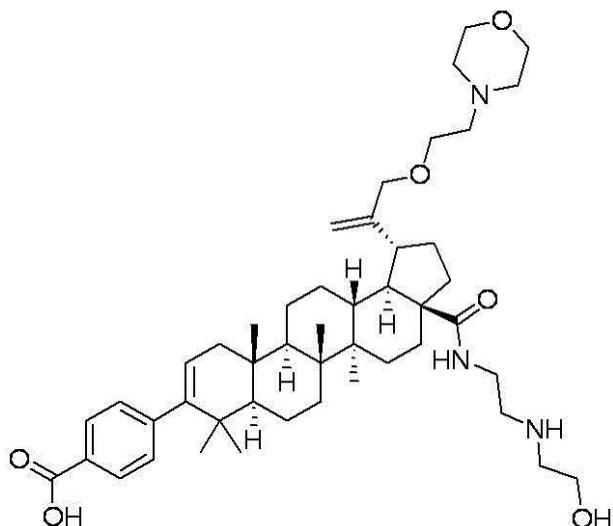


【0194】

実施例 13

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 - (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, 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 - 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 - ((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)ベンゾエートの製造

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 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(3 2.2 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DCE(1 mL)懸濁液に、2 - (2 - アミノエチルアミノ)エタノール(1.6 μL、0.158 mmol)を添加した。混合物をr.tで一夜攪拌した。16時間攪拌後、混合物にジイソプロピルエチルアミン(0.023 mL、0.134 mmol)を添加した。混合物を1時間、r.tで攪拌し、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(1.9 mg、0.024 mmol、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, 2 H), 7.18 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 6.57 (br. s., 1 H), 5.27 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.92 (s, 1 H), 4.91 (s, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.74-3.80 (m, 2 H), 3.70-3.74 (m, 4 H), 3.39-3.63 (m, 5 H), 2.88-3.06 (m, 6 H), 2.59 (t, J=5.80 Hz, 2 H), 2.41-2.56 (m, 5 H), 1.93-2.13 (m, 3 H), 1.80 (dd, J=12.21, 7.63 Hz, 1 H), 0.98-1.74 (m, 17 H), 0.99 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.87-0.93 (m, 6 H)

30

【0196】

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 - (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

40

50

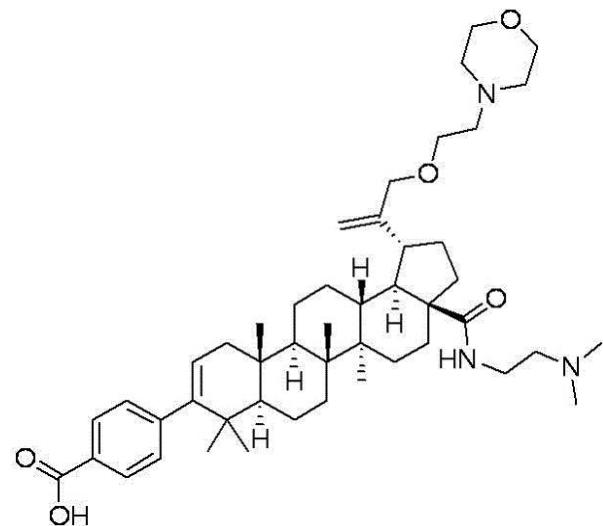
, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロ펜タ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.019g、0.024mmol)の1,4 - ジオキサン(1mL)溶液に、1N NaOH(0.121mL、0.121mmol)を添加した。混合物を75℃で23時間加熱し、rtに冷却し、さらに63時間攪拌した。反応物にさらに0.1mLの1N NaOHを添加し、混合物を75℃で23時間加熱し、rtに冷却し、分取HPLC(方法1)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、生成物(1.5mg、0.019mmol、80%収率)を白色固体として得た。LC/MS: 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펜タ[a]クリ센 - 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펜タ[a]クリ센 - 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펜タ[a]クリ센 - 9 - イル)ベンゾエート(4.0mg、0.0056mmol)(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,

10

20

30

40

50

13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロ penten-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、混合物にジイソブ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】

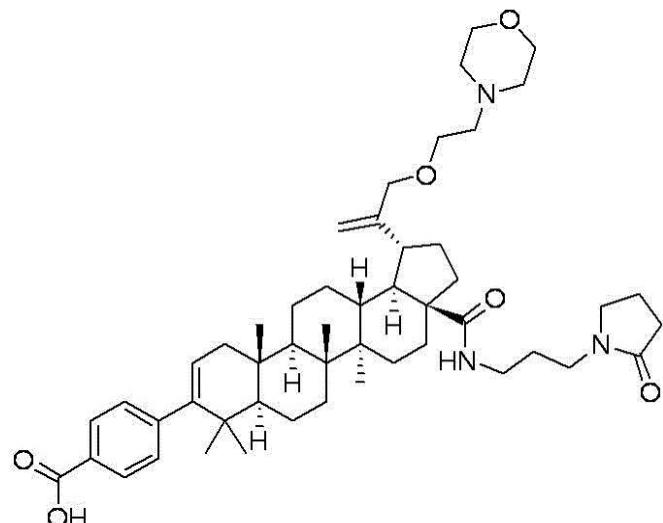
工程2: メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(3-(2-モルホリノエトキシ)プロピ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロ penten-9-イル)ベンゾエート(38.4mg、0.050mmol)の1,4-ジオキサン(1mL)溶液に、1N NaOH(0.249mL、0.249mmol)を添加した。混合物を75℃で15時間加熱し、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, 2 H), 7.15 (d, J=7.94 Hz, 2 H), 7.11 (br. s., 1 H), 5.28 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.91 (s, 1 H), 4.89 (s, 1 H), 3.88-3.96 (m, 2 H), 3.74 (t, J=4.58 Hz, 4 H), 3.59 (t, J=5.49 Hz, 2 H), 3.47-3.53 (m, 2 H), 2.96-3.04 (m, 1 H), 2.74-2.82 (m, 2 H), 2.61-2.68 (m, 2 H), 2.58 (br. s., 4 H), 2.51 (s, 6 H), 2.39-2.47 (m, 1 H), 1.93-2.11 (m, 3 H), 1.75-1.83 (m, 1 H), 1.58-1.69 (m, 2 H), 0.96-1.53 (m, 15 H), 0.96 (s, 3 H), 0.94 (s, 6 H), 0.91 (s, 6 H)

【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)プロピ-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 penten-9-イル)安息香酸の製造

【化84】



【0201】

10

20

30

40

50

工程1：メチル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)プロブ-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)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)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)ベンゾエートの製造において記載)のDCE(1mL)懸濁液に、1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジノン(9.40μL、0.067mmol)を添加した。混合物をrtで16時間攪拌し、ジイソプロピルエチルアミン(0.023mL、0.134mmol)を混合物に添加し、さらに1時間、rt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(36.4mg、0.044mmol、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-((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)プロブ-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)ベンゾエート(0.0364g、0.044mmol)の1,4-ジオキサン(1mL)溶液に、1N NaOH(0.220mL、0.220mmol)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。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(31mg、0.035mmol、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-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3

10

20

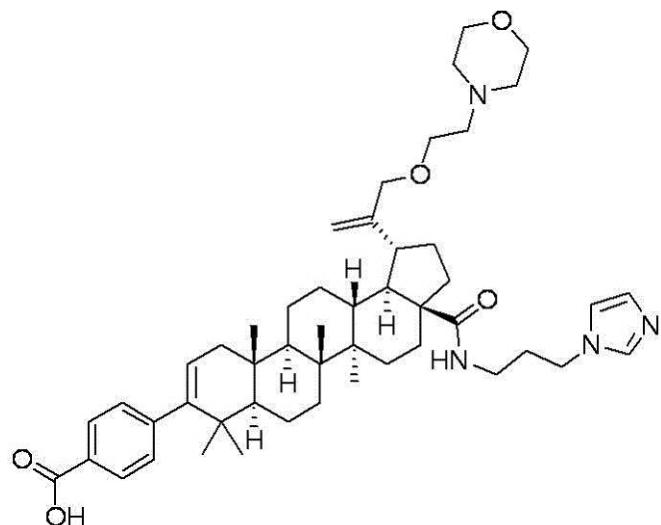
30

40

50

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 - シクロペント [a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製
 造

【化 8 5】



10

20

【0204】

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 - (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
 ネ - 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 - シクロペント [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
 - シクロペント [a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(2 5 mg、0 . 0 3 5 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 - シクロペント [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 μL、0 . 0 6 7 mmol)を添加した。混合物をr tで1 6時間攪拌し、ジイソプロピルエ
 チルアミン(0 . 0 2 3 mL、0 . 1 3 2 mmol)を添加した。混合物を3 0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(1 0 . 8 mg、0 . 0
 1 3 mmol、3 8 . 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

30

40

50

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】

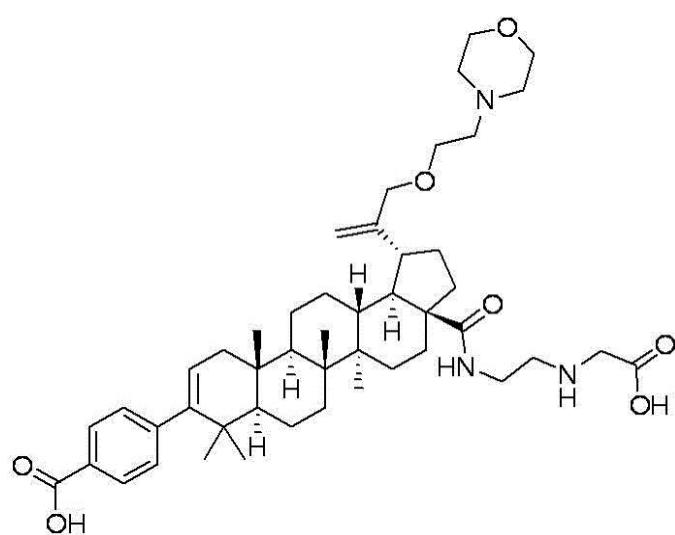
工程2：メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(3-(2-モルホリノエトキシ)プロブ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロ pentat[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(0.0108 g、0.013 mmol)の1,4-ジオキサン(1 mL)の溶液に、1N NaOH(0.067 mL、0.067 mmol)を添加した。混合物を75で15時間加熱し、混合物をrtに冷却した。さらに0.067 μLの1N NaOHを混合物に添加し、75に加熱した。8時間加熱後、混合物をrtに冷却し、さらに63時間、rtで攪拌した。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-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-(2-(カルボキシメチルアミノ)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 pentat[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-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチルアミノ)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 pentat[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造

10

30

40

50

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(3 2 . 2 mg、0 . 0 4 4 7 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 . 8 6 mg、0 . 0 6 7 mmol)を添加した。混合物を r t で 1 6 時間攪拌した。混合物にジイソプロピルエチルアミン(0 . 0 2 3 mL、0 . 1 3 4 mmol)を添加し、混合物を 3 . 5 時間、r t で攪拌した。。さらに 1 0 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 1 9 時間、r t で攪拌した。混合物にさらに 1 0 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 で攪拌した。混合物をさらに 6 0 時間、r t で攪拌後、ジクロロメタン中 0 ~ 1 0 % 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 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(3 1 mg、0 . 0 2 7 mmol、5 9 . 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) 10

【0208】

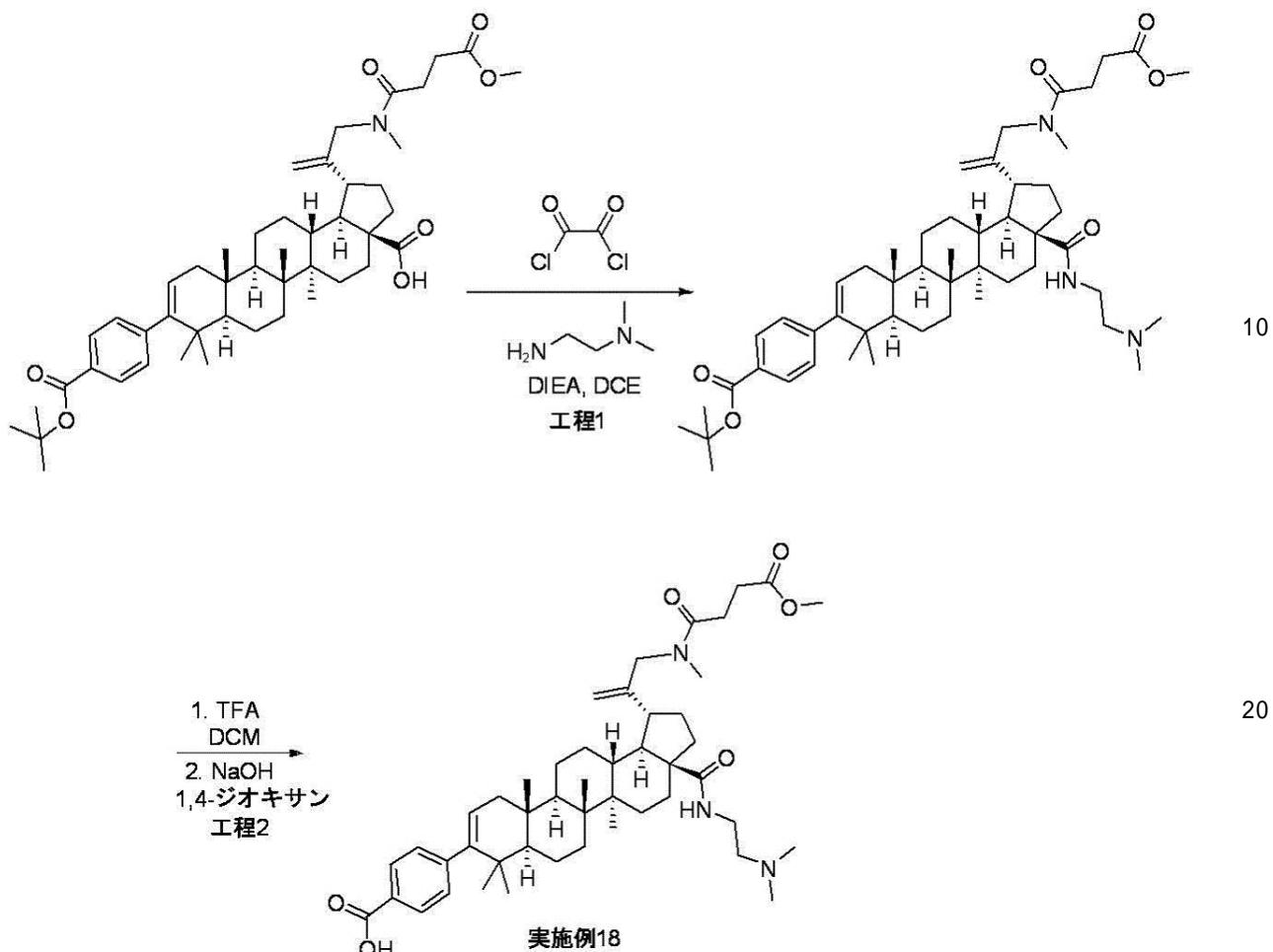
工程 2 : 2 - (2 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 9 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - 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(3 0 mg、0 . 0 2 6 mmol)の 1, 4 - ジオキサン(1 mL)溶液に、1 N NaOH(0 . 2 mL、0 . 2 0 0 mmol)を添加した。混合物を 7 5 で 1 5 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(1 0 mg、0 . 0 1 3 mmol、4 8 . 5 % 収率)を白色固体として得た。LC/M 30 S: 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) 30

【0209】

実施例 1 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) - 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)安息香酸の製造 40

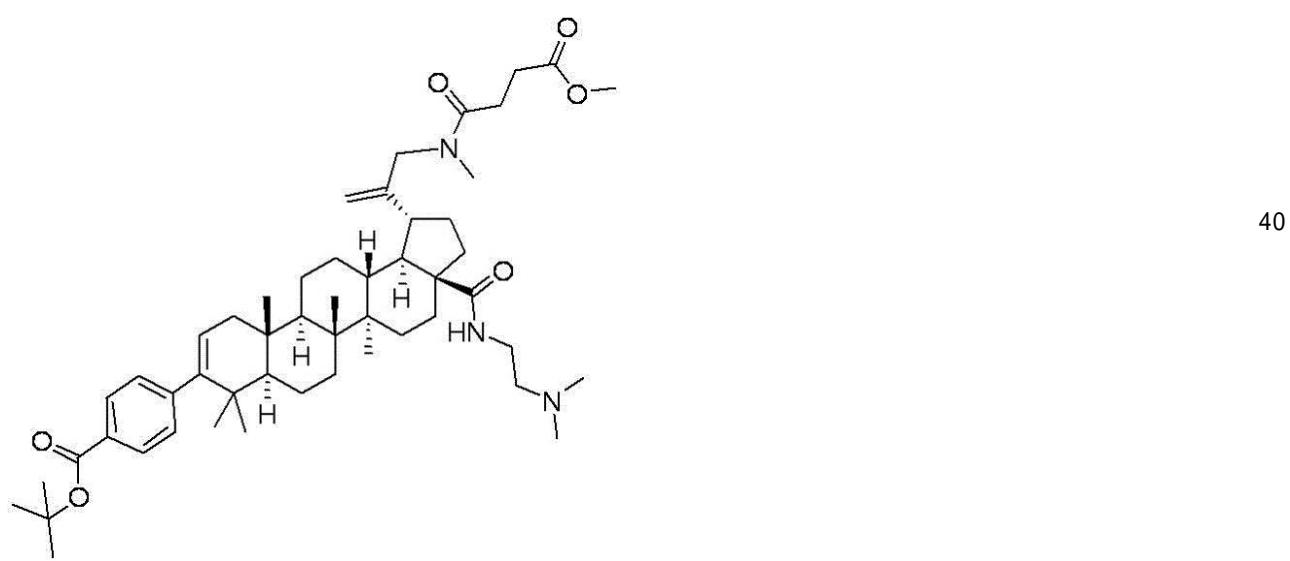
【化 8 7】



【0210】

工程1 : 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 - オキソブタンアミド)プロピ - 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 - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化 8 8】



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(0.1 g、0.132 mmol)を含むバイアルに、塩化オキサリル(DCM中2M)(2mL、4.00 mmol)を添加した。溶液を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、DCE(2mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(0.069mL、0.396 mol)を添加し、続いてN1,N1-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(0.022mL、0.198 mmol)を添加した。混合物をrtで67時間攪拌し、水(7mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×7mL)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(73.4mg、0.089 mmol、67%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) 10

【0211】

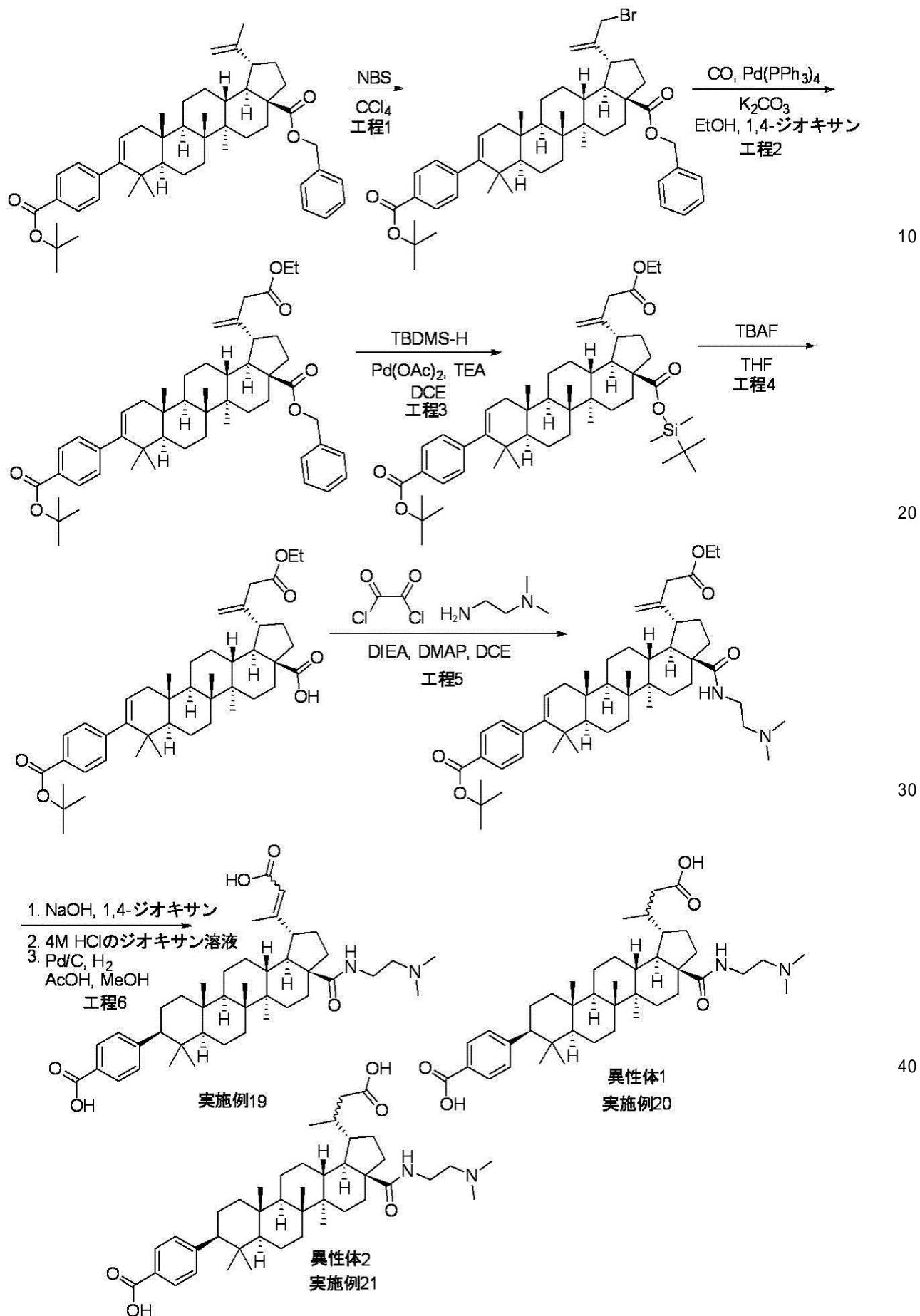
工程2: tert-ブチル4 - ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a - (2 - (ジメチルアミノ)エチルカルバモイル) - 1 - (3 - (4 - メトキシ - N - メチル - 4 - オキソブタンアミド)プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 11 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 11 , 11 a , 11 b , 12 , 13 , 13 a , 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(73mg、0.088 mmol)のDCM(1mL)溶液に、TFA(0.1mL、1.298 mmol)を添加した。混合物をrtで一夜16時間攪拌し、窒素流下で濃縮した。残渣を1,4-ジオキサン(2mL)で希釈し、75℃で加熱した。22時間加熱後、混合物をrtに冷却した。1N HClで酸性化し、ヒートガンで加熱し、rtで一夜静置した。結晶が形成されないと、混合物を分取HPLC(方法1)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、減圧下に濃縮した。残渣を同じHPLC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(14mg、0.018 mmol、21%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) 20

【0212】

実施例19~21

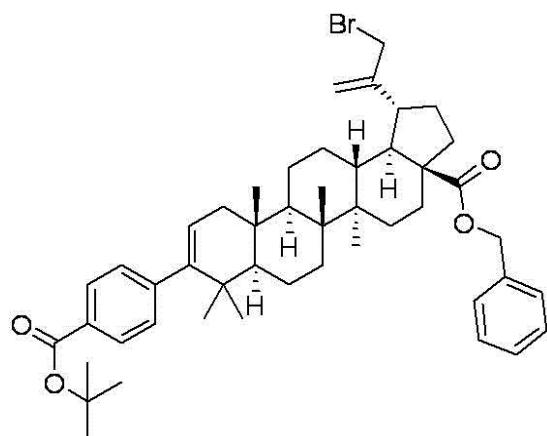
4 - ((1R,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1 - (1 - カルボキシプロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 11 a - ペンタメチルイコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸(実施例19)、4 - ((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1 - (1 - カルボキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - ((2 - (ジメチルアミノ)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20)および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) - 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21)の製造 40

【化 8 9】



【0213】

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

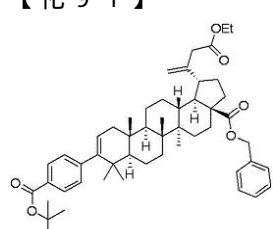
(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - ベンジル 9 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[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 r.t. 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 16.0 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

【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】

30



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 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - カルボキシレート

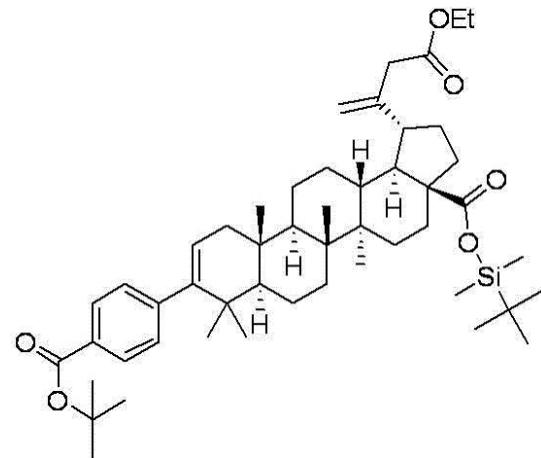
50

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 % EtOAc 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) - tert - ブチルジメチルシリル 9 - (4 - (tert - ブトキカルボニル)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 2 】



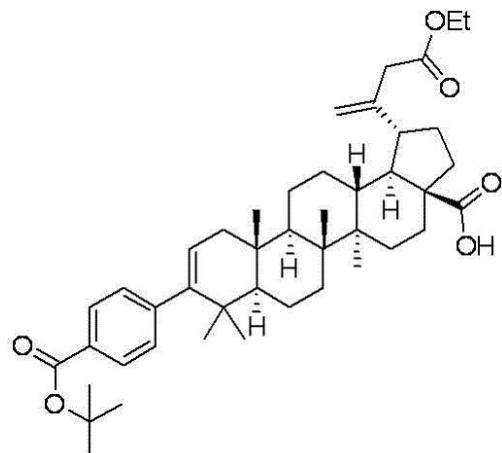
(1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - ベンジル 9 - (4 - (tert - ブトキカルボニル)フェニル) - 1 - (4 - エトキシ - 4 - オキソブト - 1 - エン - 2 - イル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 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(0 . 5 8 8 g、 0 . 7 5 7 mmol)の DCE (7 mL) 溶液に、 トリエチルアミン(0 . 1 6 9 mL、 1 . 2 1 1 mmol)、 tert - 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)(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), 1.88-1.50 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.80-0.70 (m, 2H), 0.65-0.55 (m, 2H), 0.50-0.40 (m, 2H), 0.35-0.25 (m, 2H), 0.20-0.10 (m, 2H), 0.10-0.05 (m, 2H), 0.05-0.01 (m, 2H), 0.01-0.00 (m, 2H), 0.00-0.05 (m, 2H), 0.05-0.10 (m, 2H), 0.10-0.15 (m, 2H), 0.15-0.20 (m, 2H), 0.20-0.25 (m, 2H), 0.25-0.30 (m, 2H), 0.30-0.35 (m, 2H), 0.35-0.40 (m, 2H), 0.40-0.45 (m, 2H), 0.45-0.50 (m, 2H), 0.50-0.55 (m, 2H), 0.55-0.60 (m, 2H), 0.60-0.65 (m, 2H), 0.65-0.70 (m, 2H), 0.70-0.75 (m, 2H), 0.75-0.80 (m, 2H), 0.80-0.85 (m, 2H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.90-0.95 (m, 2H), 0.95-1.00 (m, 2H), 1.00-1.05 (m, 2H), 1.05-1.10 (m, 2H), 1.10-1.15 (m, 2H), 1.15-1.20 (m, 2H), 1.20-1.25 (m, 2H), 1.25-1.30 (m, 2H), 1.30-1.35 (m, 2H), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.40-1.45 (m, 2H), 1.45-1.50 (m, 2H), 1.50-1.55 (m, 2H), 1.55-1.60 (m, 2H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 2H), 1.70-1.75 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 1.80-1.85 (m, 2H), 1.85-1.90 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.05-2.10 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 2H), 2.15-2.20 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H), 2.25-2.30 (m, 2H), 2.30-2.35 (m, 2H), 2.35-2.40 (m, 2H), 2.40-2.45 (m, 2H), 2.45-2.50 (m, 2H), 2.50-2.55 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H), 2.65-2.70 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 2H), 2.75-2.80 (m, 2H), 2.80-2.85 (m, 2H), 2.85-2.90 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 2H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.00-3.05 (m, 2H), 3.05-3.10 (m, 2H), 3.10-3.15 (m, 2H), 3.15-3.20 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.30-3.35 (m, 2H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.60-3.65 (m, 2H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.75-3.80 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 2H), 3.85-3.90 (m, 2H), 3.90-3.95 (m, 2H), 3.95-4.00 (m, 2H), 4.00-4.05 (m, 2H), 4.05-4.10 (m, 2H), 4.10-4.15 (m, 2H), 4.15-4.20 (m, 2H), 4.20-4.25 (m, 2H), 4.25-4.30 (m, 2H), 4.30-4.35 (m, 2H), 4.35-4.40 (m, 2H), 4.40-4.45 (m, 2H), 4.45-4.50 (m, 2H), 4.50-4.55 (m, 2H), 4.55-4.60 (m, 2H), 4.60-4.65 (m, 2H), 4.65-4.70 (m, 2H), 4.70-4.75 (m, 2H), 4.75-4.80 (m, 2H), 4.80-4.85 (m, 2H), 4.85-4.90 (m, 2H), 4.90-4.95 (m, 2H), 4.95-5.00 (m, 2H), 5.00-5.05 (m, 2H), 5.05-5.10 (m, 2H), 5.10-5.15 (m, 2H), 5.15-5.20 (m, 2H), 5.20-5.25 (m, 2H), 5.25-5.30 (m, 2H), 5.30-5.35 (m, 2H), 5.35-5.40 (m, 2H), 5.40-5.45 (m, 2H), 5.45-5.50 (m, 2H), 5.50-5.55 (m, 2H), 5.55-5.60 (m, 2H), 5.60-5.65 (m, 2H), 5.65-5.70 (m, 2H), 5.70-5.75 (m, 2H), 5.75-5.80 (m, 2H), 5.80-5.85 (m, 2H), 5.85-5.90 (m, 2H), 5.90-5.95 (m, 2H), 5.95-6.00 (m, 2H), 6.00-6.05 (m, 2H), 6.05-6.10 (m, 2H), 6.10-6.15 (m, 2H), 6.15-6.20 (m, 2H), 6.20-6.25 (m, 2H), 6.25-6.30 (m, 2H), 6.30-6.35 (m, 2H), 6.35-6.40 (m, 2H), 6.40-6.45 (m, 2H), 6.45-6.50 (m, 2H), 6.50-6.55 (m, 2H), 6.55-6.60 (m, 2H), 6.60-6.65 (m, 2H), 6.65-6.70 (m, 2H), 6.70-6.75 (m, 2H), 6.75-6.80 (m, 2H), 6.80-6.85 (m, 2H), 6.85-6.90 (m, 2H), 6.90-6.95 (m, 2H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.85-7.90 (m, 2H), 7.90-7.95 (m, 2H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.10-8.15 (m, 2H), 8.15-8.20 (m, 2H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.25-8.30 (m, 2H), 8.30-8.35 (m, 2H), 8.35-8.40 (m, 2H), 8.40-8.45 (m, 2H), 8.45-8.50 (m, 2H), 8.50-8.55 (m, 2H), 8.55-8.60 (m, 2H), 8.60-8.65 (m, 2H), 8.65-8.70 (m, 2H), 8.70-8.75 (m, 2H), 8.75-8.80 (m, 2H), 8.80-8.85 (m, 2H), 8.85-8.90 (m, 2H), 8.90-8.95 (m, 2H), 8.95-9.00 (m, 2H), 9.00-9.05 (m, 2H), 9.05-9.10 (m, 2H), 9.10-9.15 (m, 2H), 9.15-9.20 (m, 2H), 9.20-9.25 (m, 2H), 9.25-9.30 (m, 2H), 9.30-9.35 (m, 2H), 9.35-9.40 (m, 2H), 9.40-9.45 (m, 2H), 9.45-9.50 (m, 2H), 9.50-9.55 (m, 2H), 9.55-9.60 (m, 2H), 9.60-9.65 (m, 2H), 9.65-9.70 (m, 2H), 9.70-9.75 (m, 2H), 9.75-9.80 (m, 2H), 9.80-9.85 (m, 2H), 9.85-9.90 (m, 2H), 9.90-9.95 (m, 2H), 9.95-10.00 (m, 2H), 10.00-10.05 (m, 2H), 10.05-10.10 (m, 2H), 10.10-10.15 (m, 2H), 10.15-10.20 (m, 2H), 10.20-10.25 (m, 2H), 10.25-10.30 (m, 2H), 10.30-10.35 (m, 2H), 10.35-10.40 (m, 2H), 10.40-10.45 (m, 2H), 10.45-10.50 (m, 2H), 10.50-10.55 (m, 2H), 10.55-10.60 (m, 2H), 10.60-10.65 (m, 2H), 10.65-10.70 (m, 2H), 10.70-10.75 (m, 2H), 10.75-10.80 (m, 2H), 10.80-10.85 (m, 2H), 10.85-10.90 (m, 2H), 10.90-10.95 (m, 2H), 10.95-11.00 (m, 2H), 11.00-11.05 (m, 2H), 11.05-11.10 (m, 2H), 11.10-11.15 (m, 2H), 11.15-11.20 (m, 2H), 11.20-11.25 (m, 2H), 11.25-11.30 (m, 2H), 11.30-11.35 (m, 2H), 11.35-11.40 (m, 2H), 11.40-11.45 (m, 2H), 11.45-11.50 (m, 2H), 11.50-11.55 (m, 2H), 11.55-11.60 (m, 2H), 11.60-11.65 (m, 2H), 11.65-11.70 (m, 2H), 11.70-11.75 (m, 2H), 11.75-11.80 (m, 2H), 11.80-11.85 (m, 2H), 11.85-11.90 (m, 2H), 11.90-11.95 (m, 2H), 11.95-12.00 (m, 2H), 12.00-12.05 (m, 2H), 12.05-12.10 (m, 2H), 12.10-12.15 (m, 2H), 12.15-12.20 (m, 2H), 12.20-12.25 (m, 2H), 12.25-12.30 (m, 2H), 12.30-12.35 (m, 2H), 12.35-12.40 (m, 2H), 12.40-12.45 (m, 2H), 12.45-12.50 (m, 2H), 12.50-12.55 (m, 2H), 12.55-12.60 (m, 2H), 12.60-12.65 (m, 2H), 12.65-12.70 (m, 2H), 12.70-12.75 (m, 2H), 12.75-12.80 (m, 2H), 12.80-12.85 (m, 2H), 12.85-12.90 (m, 2H), 12.90-12.95 (m, 2H), 12.95-13.00 (m, 2H), 13.00-13.05 (m, 2H), 13.05-13.10 (m, 2H), 13.10-13.15 (m, 2H), 13.15-13.20 (m, 2H), 13.20-13.25 (m, 2H), 13.25-13.30 (m, 2H), 13.30-13.35 (m, 2H), 13.35-13.40 (m, 2H), 13.40-13.45 (m, 2H), 13.45-13.50 (m, 2H), 13.50-13.55 (m, 2H), 13.55-13.60 (m, 2H), 13.60-13.65 (m, 2H), 13.65-13.70 (m, 2H), 13.70-13.75 (m, 2H), 13.75-13.80 (m, 2H), 13.80-13.85 (m, 2H), 13.85-13.90 (m, 2H), 13.90-13.95 (m, 2H), 13.95-14.00 (m, 2H), 14.00-14.05 (m, 2H), 14.05-14.10 (m, 2H), 14.10-14.15 (m, 2H), 14.15-14.20 (m, 2H), 14.20-14.25 (m, 2H), 14.25-14.30 (m, 2H), 14.30-14.35 (m, 2H), 14.35-14.40 (m, 2H), 14.40-14.45 (m, 2H), 14.45-14.50 (m, 2H), 14.50-14.55 (m, 2H), 14.55-14.60 (m, 2H), 14.60-14.65 (m, 2H), 14.65-14.70 (m, 2H), 14.70-14.75 (m, 2H), 14.75-14.80 (m, 2H), 14.80-14.85 (m, 2H), 14.85-14.90 (m, 2H), 14.90-14.95 (m, 2H), 14.95-15.00 (m, 2H), 15.00-15.05 (m, 2H), 15.05-15.10 (m, 2H), 15.10-15.15 (m, 2H), 15.15-15.20 (m, 2H), 15.20-15.25 (m, 2H), 15.25-15.30 (m, 2H), 15.30-15.35 (m, 2H), 15.35-15.40 (m, 2H), 15.40-15.45 (m, 2H), 15.45-15.50 (m, 2H), 15.50-15.55 (m, 2H), 15.55-15.60 (m, 2H), 15.60-15.65 (m, 2H), 15.65-15.70 (m, 2H), 15.70-15.75 (m, 2H), 15.75-15.80 (m, 2H), 15.80-15.85 (m, 2H), 15.85-15.90 (m, 2H), 15.90-15.95 (m, 2H), 15.95-16.00 (m, 2H), 16.00-16.05 (m, 2H), 16.05-16.10 (m, 2H), 16.10-16.15 (m, 2H), 16.15-16.20 (m, 2H), 16.20-16.25 (m, 2H), 16.25-16.30 (m, 2H), 16.30-16.35 (m, 2H), 16.35-16.40 (m, 2H), 16.40-16.45 (m, 2H), 16.45-16.50 (m, 2H), 16.50-16.55 (m, 2H), 16.55-16.60 (m, 2H), 16.60-16.65 (m, 2H), 16.65-16.70 (m, 2H), 16.70-16.75 (m, 2H), 16.75-16.80 (m, 2H), 16.80-16.85 (m, 2H), 16.85-16.90 (m, 2H), 16.90-16.95 (m, 2H), 16.95-17.00 (m, 2H), 17.00-17.05 (m, 2H), 17.05-17.10 (m, 2H), 17.10-17.15 (m, 2H), 17.15-17.20 (m, 2H), 17.20-17.25 (m, 2H), 17.25-17.30 (m, 2H), 17.30-17.35 (m, 2H), 17.35-17.40 (m, 2H), 17.40-17.45 (m, 2H), 17.45-17.50 (m, 2H), 17.50-17.55 (m, 2H), 17.55-17.60 (m, 2H), 17.60-17.65 (m, 2H), 17.65-17.70 (m, 2H), 17.70-17.75 (m, 2H), 17.75-17.80 (m, 2H), 17.80-17.85 (m, 2H), 17.85-17.90 (m, 2H), 17.90-17.95 (m, 2H), 17.95-18.00 (m, 2H), 18.00-18.05 (m, 2H), 18.05-18.10 (m, 2H), 18.10-18.15 (m, 2H), 18.15-18.20 (m, 2H), 18.20-18.25 (m, 2H), 18.25-18.30 (m, 2H), 18.30-18.35 (m, 2H), 18.35-18.40 (m, 2H), 18.40-18.45 (m, 2H), 18.45-18.50 (m, 2H), 18.50-18.55 (m, 2H), 18.55-18.60 (m, 2H), 18.60-18.65 (m, 2H), 18.65-18.70 (m, 2H), 18.70-18.75 (m, 2H), 18.75-18.80 (m, 2H), 18.80-18.85 (m, 2H), 18.85-18.90 (m, 2H), 18.90-18.95 (m, 2H), 18.95-19.00 (m, 2H), 19.00-19.05 (m, 2H), 19.05-19.10 (m, 2H), 19.10-19.15 (m, 2H), 19.15-19.20 (m, 2H), 19.20-19.25 (m, 2H), 19.25-19.30 (m, 2H), 19.30-19.35 (m, 2H), 19.35-19.40 (m, 2H), 19.40-19.45 (m, 2H), 19.45-19.50 (m, 2H), 19.50-19.55 (m, 2H), 19.55-19.60 (m, 2H), 19.60-19.65 (m, 2H), 19.65-19.70 (m, 2H), 19.70-19.75 (m, 2H), 19.75-19.80 (m, 2H), 19.80-19.85 (m, 2H), 19.85-19.90 (m, 2H), 19.90-19.95 (m, 2H), 19.95-20.00 (m, 2H), 20.00-20.05 (m, 2H), 20.05-20.10 (m, 2H), 20.10-20.15 (m, 2H), 20.15-20.20 (m, 2H), 20.20-20.25 (m, 2H), 20.25-20.30 (m, 2H), 20.30-20.35 (m, 2H), 20.35-20.40 (m, 2H), 20.40-20.45 (m, 2H), 20.45-20.50 (m, 2H), 20.50-20.55 (m, 2H), 20.55-20.60 (m, 2H), 20.60-20.65 (m, 2H), 20.65-20.70 (m, 2H), 20.70-20.75 (m, 2H), 20.75-20.80 (m, 2H), 20.80-20.85 (m, 2H), 20.85-20.90 (m, 2H), 20.90-20.95 (m, 2H), 20.95-21.00 (m, 2H), 21.00-21.05 (m, 2H), 21.05-21.10 (m, 2H), 21.10-21.15 (m, 2H), 21.15-21.20 (m, 2H), 21.20-21.25 (m, 2H), 21.25-21.30 (m, 2H), 21.30-21.35 (m, 2H), 21.35-21.40 (m, 2H), 21.40-21.45 (m, 2H), 21.45-21.50 (m, 2H), 21.50-21.55 (m, 2H), 21.55-21.60 (m, 2H), 21.60-21.65 (m, 2H), 21.65-21.70 (m, 2H), 21.70-21.75 (m, 2H), 21.75-21.80 (m, 2H), 21.80-21.85 (m, 2H), 21.85-21.90 (m, 2H), 21.90-21.95 (m, 2H), 21.95-22.00 (m, 2H), 22.00-22.05 (m, 2H), 22.05-22.10 (m, 2H), 22.10-22.15 (m, 2H), 22.15-22.20 (m, 2H), 22.20-22.25 (m, 2H), 22.25-22.30 (m, 2H), 22.30-22.35 (m, 2H), 22.35-22.40 (m, 2H), 22.40-22.45 (m, 2H), 22.45-22.50 (m, 2H), 22.50-22.55 (m, 2H), 22.55-22.60 (m, 2H), 22.60-22.65 (m, 2H), 22.65-22.70 (m, 2H), 22.70-22.75 (m, 2H), 22.75-22.80 (m, 2H), 22.80-22.85 (m, 2H), 22.85-22.90 (m, 2H), 22.90-22.95 (m, 2H), 22.95-23.00 (m, 2H), 23.00-23.05 (m, 2H), 23.05-23.10 (m, 2H), 23.10-23.15 (m, 2H), 23.15-23.20 (m, 2H), 23.20-23.25 (m, 2H), 23.25-23.30 (m, 2H), 23.30-23.35 (m, 2H), 23.35-23.40 (m, 2H), 23.40-23.45 (m, 2H), 23.45-23.50 (m, 2H), 23.50-23.55 (m, 2H), 23.55-23.60 (m, 2H), 23.60-23.65 (m, 2H), 23.65-23.70 (m, 2H), 23.70-23.75 (m, 2H), 23.75-23.80 (m, 2H), 23.80-23.85 (m, 2H), 23.85-23.90 (

.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 pentat[a]クリセン-3a-カルボン酸の製造

【化93】



10

(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 pentat[a]クリセン-3a-カルボキシレート(0.607g、0.757mmol)のTHF(10mL)の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム水和物(0.317g、1.136mmol)を添加した。黄色溶液をrtで3.5時間攪拌し、水(20mL)および1N HCl(10mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×30mL)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40g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(0.485g、0.706mmol、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) δ = 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)

20

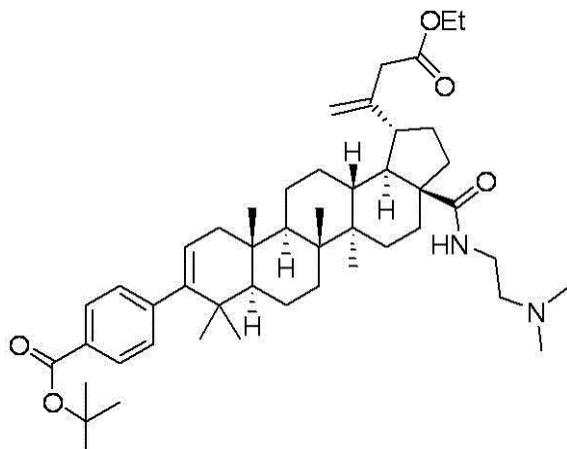
【0217】

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 pentat[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート、HClの製造

30

40

【化94】



10

(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) - 9 - (4 - (tert - プトキシカルボニル)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 , 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펜タ[a]クリセン - 3 a - 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 DCM 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 DCE(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 - デメチルエチレンジアミン(0.036 mL、0.328 mmol)および DMAP(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) δ = 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

【0218】

工程6 : 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 R) - 3 a - (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) - 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(0.115 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 °C 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 °C 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。

30

40

50

生成物の混合物を酢酸(2mL)およびメタノール(4mL)に溶解し、窒素で脱気し、10%Pd/C(20mg)を添加した。混合物を1気圧のH₂下に3時間搅拌し、さらに100mgのPd/Cを添加し、混合物を1気圧のH₂下に搅拌した。21時間搅拌後、混合物をセライトのプラグで滤過し、減压下に濃縮した。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、ニヒドロキシリ化生成物の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-カルボキシプロブ-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-ペント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(4.0mg、0.006mmol、4%收率)

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-ペント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(6.5mg、0.010mmol、7%收率)

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-ペント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(5.5mg、0.008mmol、5.5%收率)

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)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸の製造

10

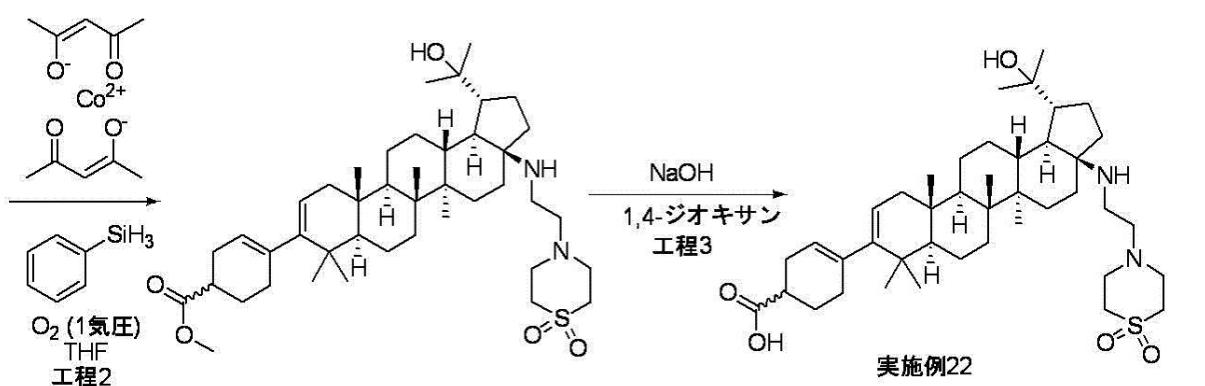
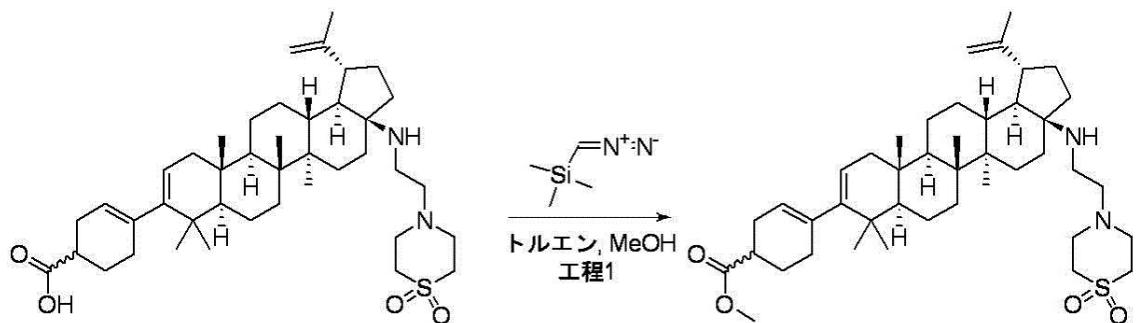
20

30

40

50

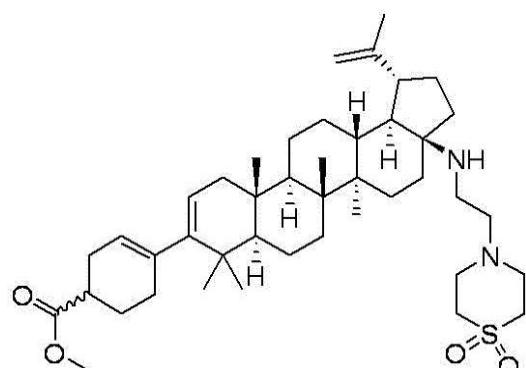
【化95】



【0223】

工程1：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 pentat [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96】



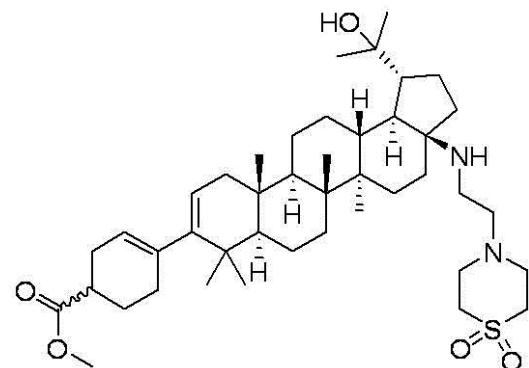
WO 13 12 30 19に記載のとおりに製造した4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロ pentat [a]クリセン - 9 - イル)シクロヘキサ - 3 - エンカルボン酸(0.1g、0.144mmol)のトルエン(2mL)およびメタノール(0.5mL)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2M)(0.086mL、0.173mmol)を滴下した。ガス発生が止んだ後、混合物をrtに温め、黄色溶液をrtで2時間攪拌した。混合物を1mL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(15mL)で希

釀し、ジクロロメタン(3×10mL)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(0.086g、0.121mmol、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の製造

【化97】



10

20

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-(プロピ-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(0.086g、0.121mmol)を含むフラスコに、アセチルアセトンコバルト(II)塩(0.062g、0.243mmol)を添加した。混合物をTHF(2mL)で希釈し、フェニルシリラン(0.060mL、0.485mmol)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。1.5時間後、混合物をジクロロメタンで希釈し、4g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12gシリカゲルカラムを使用して再精製した。

30

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、56mg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(0.056g、0.077mmol)の1,4-ジオキサン(2mL)溶液に、NaOH(1N)(0.385mL、0.385mmol)を添加し、混合物を70℃に加熱した。混合物を18時間加熱後、室温に冷却し、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,8,8,11a-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(0.056g、0.077mmol)を得た。

40

50

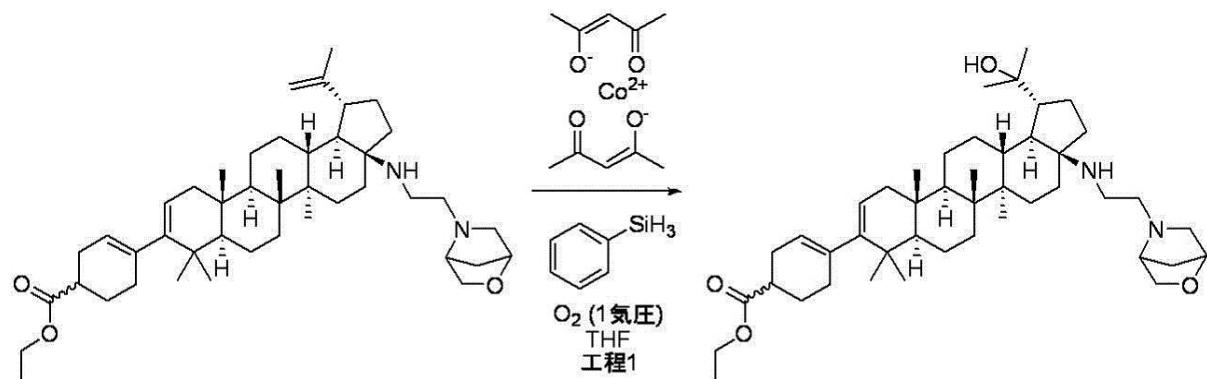
, 11a - ペンタメチル - 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)シクロヘキサ - 3 - エンカルボン酸、TFA(9.2mg、11.1μmol、14%収率)を白色固体として得た。LC/MS: m/e 713.6 (M+H)⁺, 1.44分 (方法6)。¹H NMR (400 MHz, 酢酸) δ=5.39 (br. s., 1H), 5.24 (d, J=5.8 Hz, 1H), 3.38-3.01 (m, 12H), 2.65-2.55 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.40-0.84 (m, 38H)

【0226】

実施例23

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

【化98】



実施例23

【0227】

工程1: エチル4 - ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a - ((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) - 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の製造

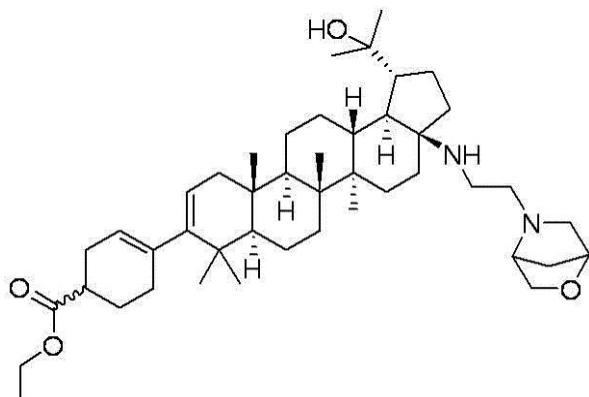
10

20

30

40

【化99】



10

WO 1 3 1 6 9 5 7 8 に記載のとおりに製造したエチル 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 - シクロペニタ[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(4.6 . 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(0.03 3 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% Me OH 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 - シクロペニタ[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(1N)(0.074 mL、0.074 mmol)を添加した。混合物を75度で3時間温め、rt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 - シクロペニタ[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

【0229】

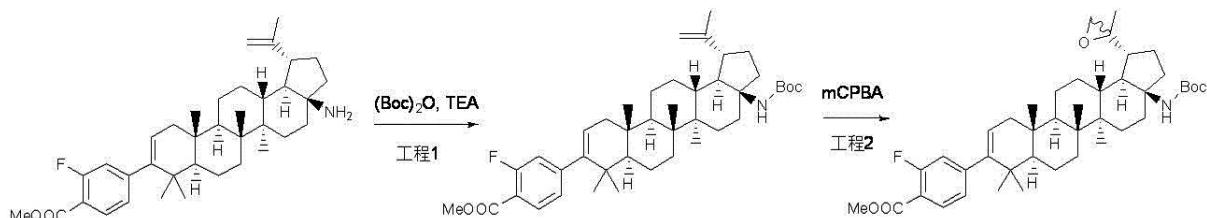
実施例A1

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 -

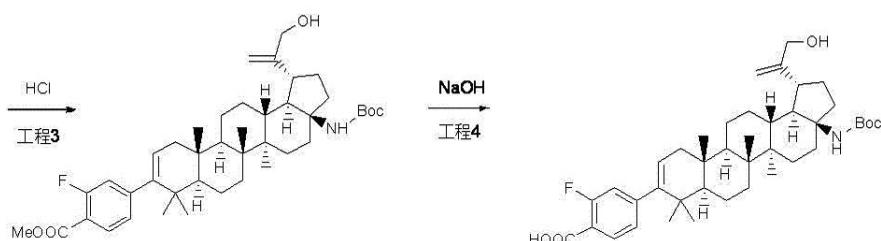
40

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100】



10



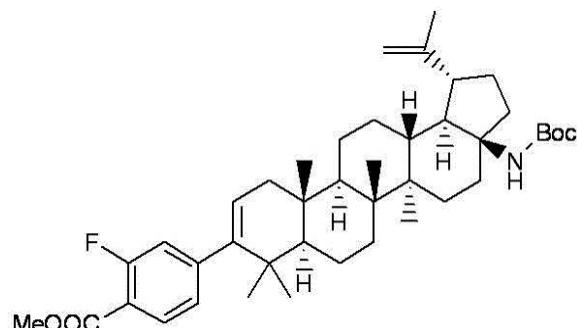
実施例A1

【0230】

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-(プロピ-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101】



30

WO 201206190に記載のとおりに製造したメチル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-(プロピ-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(1.5g、2.67mmol)およびトリエチルアミン(0.744mL、5.34mmol)のTHF(30mL)溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.930mL、4.00mmol)を添加した。反応混合物を15時間、室温で攪拌した。反応混合物を蒸留水(15mL)で反応停止させ、ジクロロメタン(2×15mL)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(1.8g、100%)。LCMS: m/e 662.42 (M+H)⁺, 3.39分(方法4)

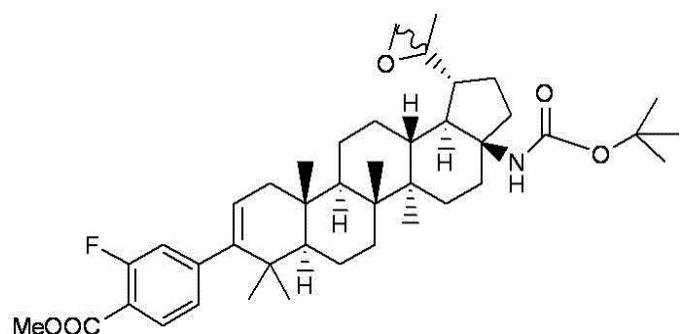
40

【0231】

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 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 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 0 2】

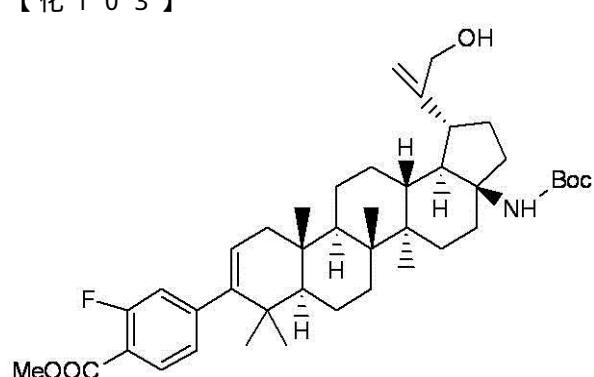


10

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 - ((t e r t - プトキシカルボニル)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) - 2 - フルオロベンゾエート(1 8 0 0 mg、 2 . 7 2 mmol) のジクロロメタン(2 0 mL)溶液に、 0 度で 3 - クロロベンゾペルオキシ酸(6 7 0 mg、 2 . 9 9 mmol)を添加した。反応混合物を 2 時間、 0 度で攪拌し、室温に 2 時間温めた。反応混合物を飽和 N a 2 S 2 O 3 水溶液(2 5 mL)で反応停止させ、ジクロロメタン(2 × 3 0 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 ~ 3 0 % 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 、 5 4 %)。LCMS: m/e 678.39 (M+H) + , 3.69 分(方法4)

【 0 2 3 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 S) - 3 a - ((t e r t - プトキシカルボニル)アミノ) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピ - 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) - 2 - フルオロベンゾエートの製造
【化 1 0 3】



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 - ((t e r t - プトキシカルボニル)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(2 0 0 mg、 0 . 2 9 5 mol)および H C 1 (0 . 5 1 6 mL 、 2 . 0 6 5 mmol)の T H F (2 mL)中の混合物を、 L C M S 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、 H P L C で精製して、所望の生成物を白色固体として得た(3 0 mg 、 1 5 %)。LCMS: m/e 578.5 (M+H) + , 1.93 分(方法6)

40

50

【0233】

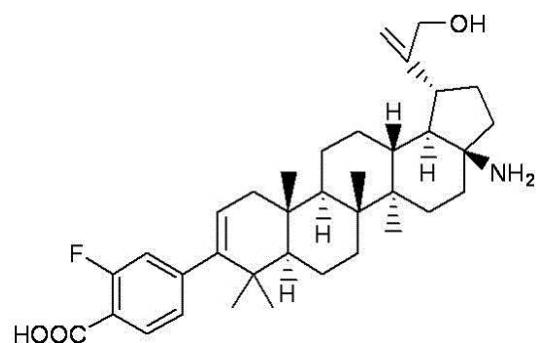
工程4：メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(3-ヒドロキシプロピ-1-エン-2-イル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2-フルオロベンゾエート(30mg、0.044mmol)および1N NaOH(0.443mL、0.443mmol)のジオキサン(1mL)中の混合物を78で3時間温めた。反応混合物は、rtに冷却後沈殿した。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) 10 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-ヒドロキシプロピ-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 20

【化104】



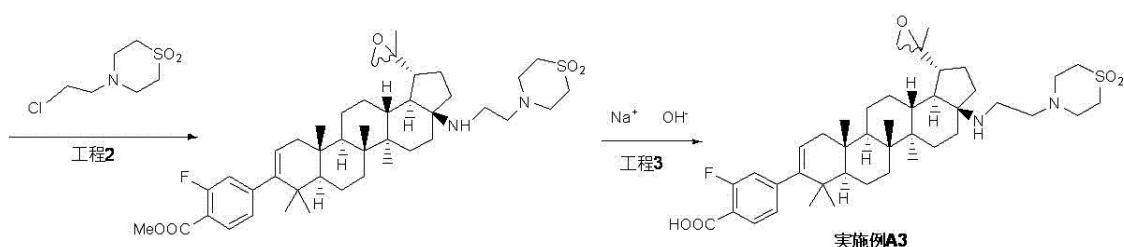
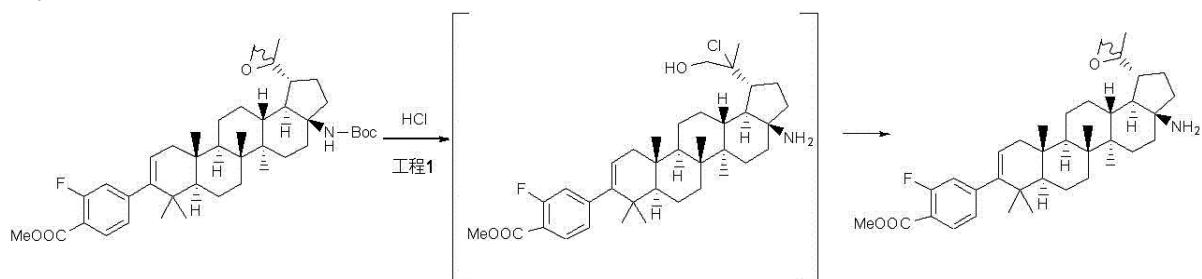
メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-アミノ-1-(3-ヒドロキシプロピ-1-エン-2-イル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2-フルオロベンゾエート(6mg、10.38 μmol)および1N NaOH(0.104mL、0.104mmol)の混合物を78で3時間温めた。反応混合物を室温に冷却し、1N HClでpH約4~6まで中和し、白色沈殿を濾過し、蒸留水で洗浄して、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) 40

【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 50

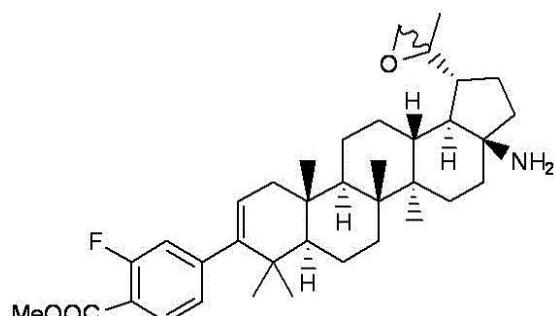
【化105】



【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

【化106】



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、0.221mol)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)

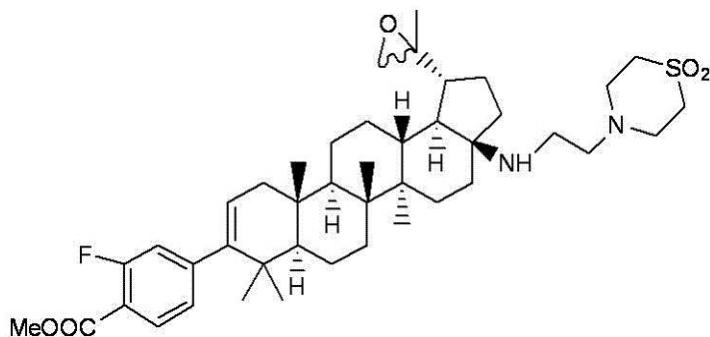
【0237】

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

30

40

【化107】



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

【0238】

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1N 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). $^1\text{H NMR}$ (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

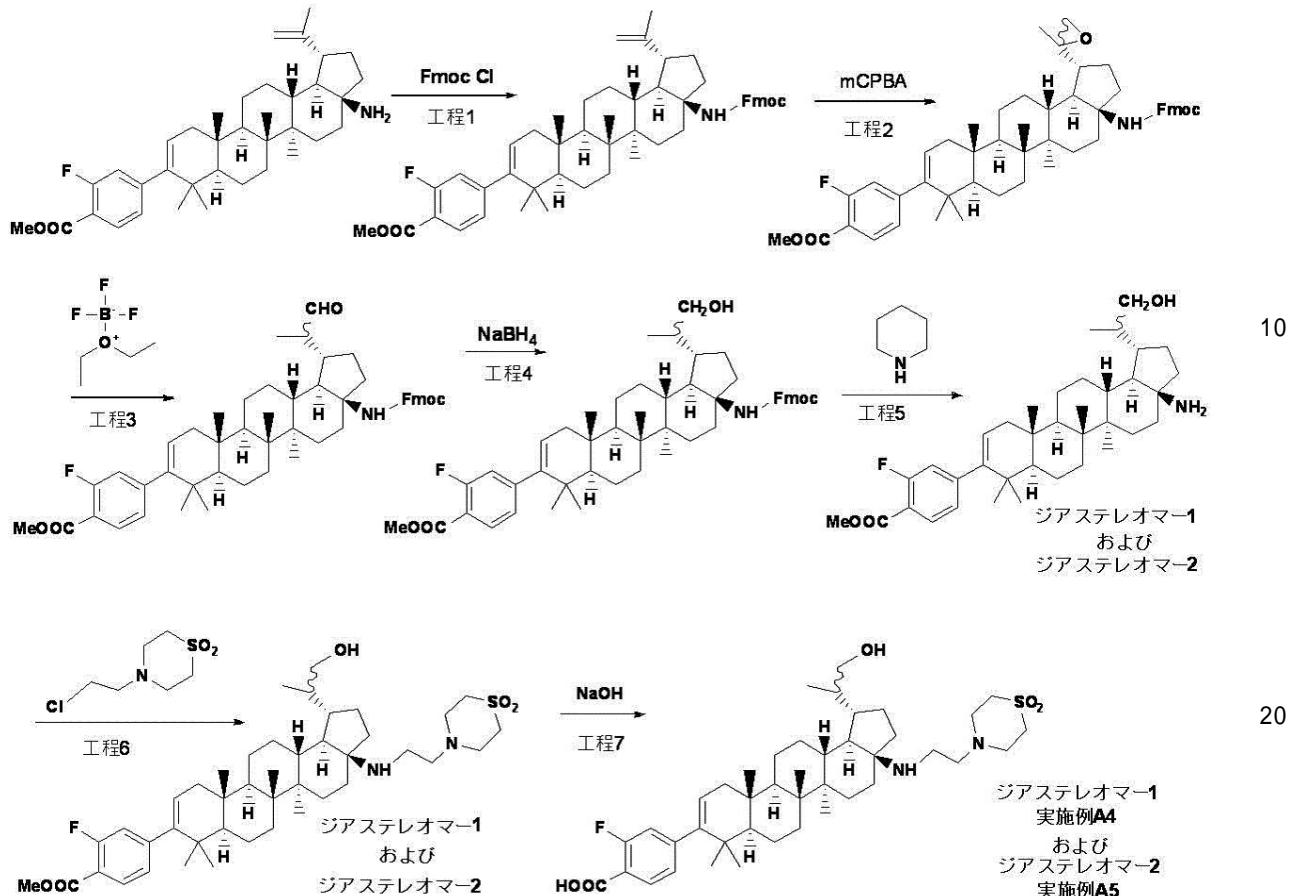
【0239】

40

実施例A4および実施例A5

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 - ヒドロキシブロパン - 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

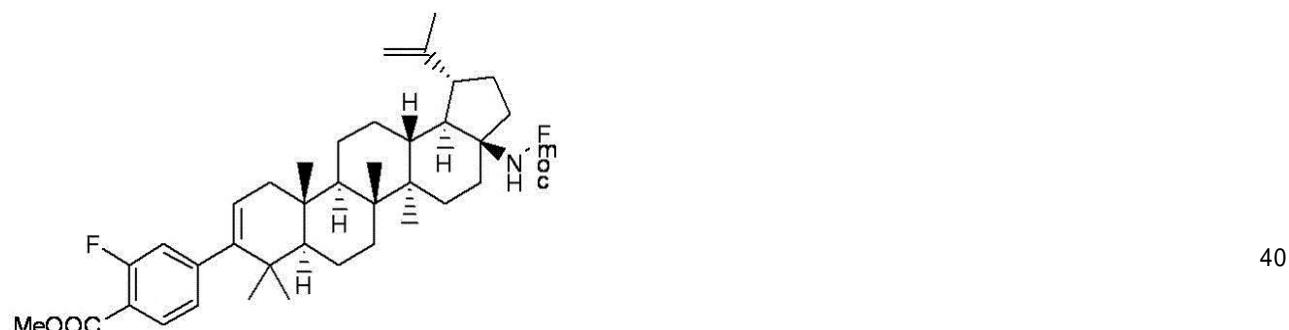
【化108】



【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 pentat [a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエートの製造

【化109】



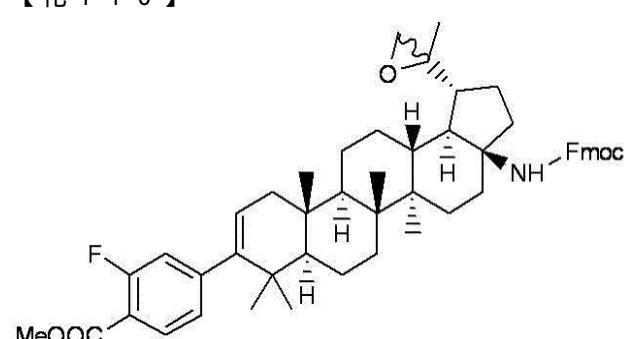
メチル4 - ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR) - 3a - アミノ - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロ pentat [a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(2000mg、3.56mmol)および炭酸ナトリウム(1509mg、14.24mmol)のTHF(50mL)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

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 pentat[a]クリセン-9-イル)-2-フルオロベンゾエートの製造

【化110】



10

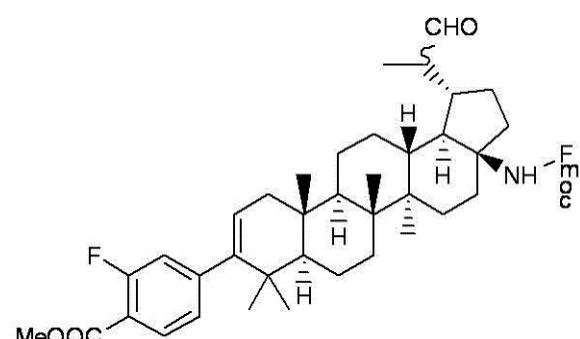
R, 13aR, 13bR)-3a-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロブ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロ pentat[a]クリセン-9-イル)-2-フルオロベンゾエート(950 mg、1.212 mmol)のジクロロメタン(4 mL)溶液に、0で3-クロロベンゾペルオキシ酸(326 mg、1.454 mmol)を添加した。反応混合物を18時間攪拌し、飽和Na₂S₂O₃(2.5 mL)で反応停止させ、ジクロロメタン(2 × 3.0 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)

20

【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 pentat[a]クリセン-9-イル)-2-フルオロベンゾエートの製造

【化111】



30

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

40

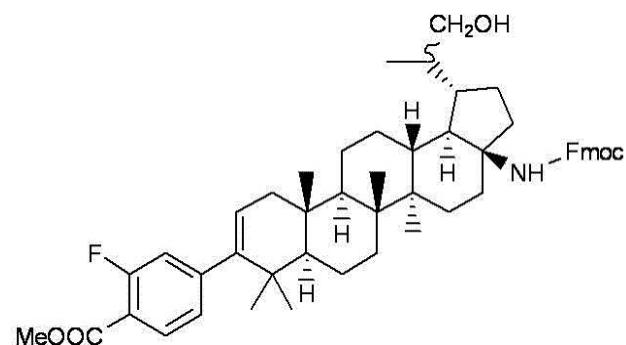
50

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 - シクロペント [a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(7 8 0 mg、0 . 9 7 5 mmol)のTHF(3 0 mL)溶液に、室温でBF₃·OEt₂(0 . 2 4 7 mL、1 . 9 5 0 mmol)を添加した。反応混合物を2時間、室温で搅拌し、蒸留水(4 0 mL)で反応停止させ、ジクロロメタン(2 × 3 0 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 ~ 3 5 %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、4 8 0 mg、6 2 %)。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 - シクロペント [a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエートの製造

【化112】

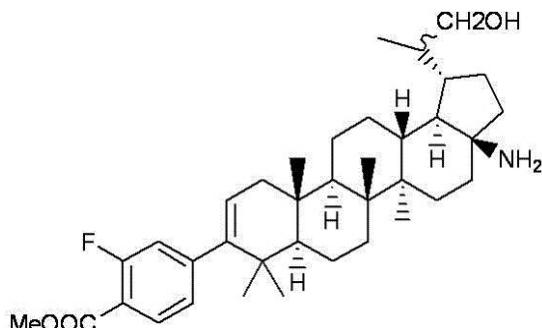


メチル4 - ((1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - 3 a - (((9 H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペント [a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエート(6 0 mg、0 . 0 7 5 mmol)のTHF(2 mL)溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム(5 . 6 7 mg、0 . 1 5 0 mmol)を添加した。反応混合物を2時間、室温で搅拌し、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、5 0 mg、8 3 %)。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 - シクロペント [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】

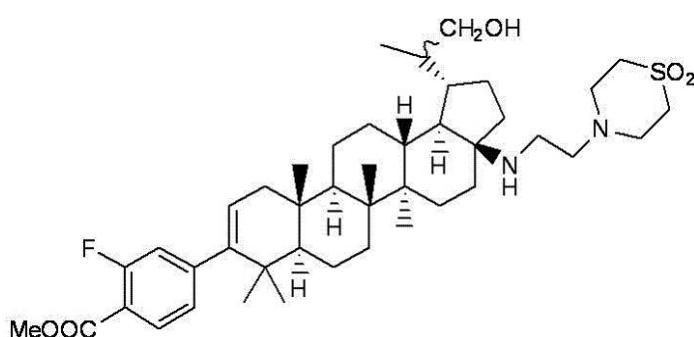


メチル 4 - (((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b R) - 3 a - (((((9 H - フルオレン - 9 -イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 -イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 -イル) - 2 - フルオロベンゾエート(5.0 mg、0.062 mmol)の THF (1 mL) 溶液に、20 ℃ でピペリジン(1.06 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(1.2 mg、33%)およびジアステレオマー-2(2.0 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)

【 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】



メチル4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-1-(1-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)-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(20.46mg、0.103mmol)、リン酸カリウム(21.97mg、0.103mmol)およびヨウ化カリウム(5.73mg、0.034mmol)のアセトニトリル(1mL)中の混合物を120℃で15時間加熱した。反応混合物を水(2mL)で反応停止させ、ジクロロメタン(2×2mL)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-(((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-ペントメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,1

3a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペニタ[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(9mg、35%)。LCMS: m/e 741.44 (M+H)⁺, 2.00分(方法4)

【0246】

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 - シクロペニタ[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、出発物質としてメチル4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - 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 - シクロペニタ[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(22mg、86%)。LCMS: m/e 741.4(M+H)⁺, 2.24分(方法4)

10

【0247】

工程7：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 - シクロペニタ[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)(9mg、0.012mmol)および水酸化ナトリウム(0.297mL、0.297mmol)のアセトニトリル(1mL)中の混合物を80℃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、次の化合物を得た。

20

実施例A4：4 - ((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 - シクロペニタ[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(5mg、22%)。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

【0248】

実施例A5：4 - ((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 - シクロペニタ[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、出発物質としてメチル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 - シクロペニタ[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(13m)

40

50

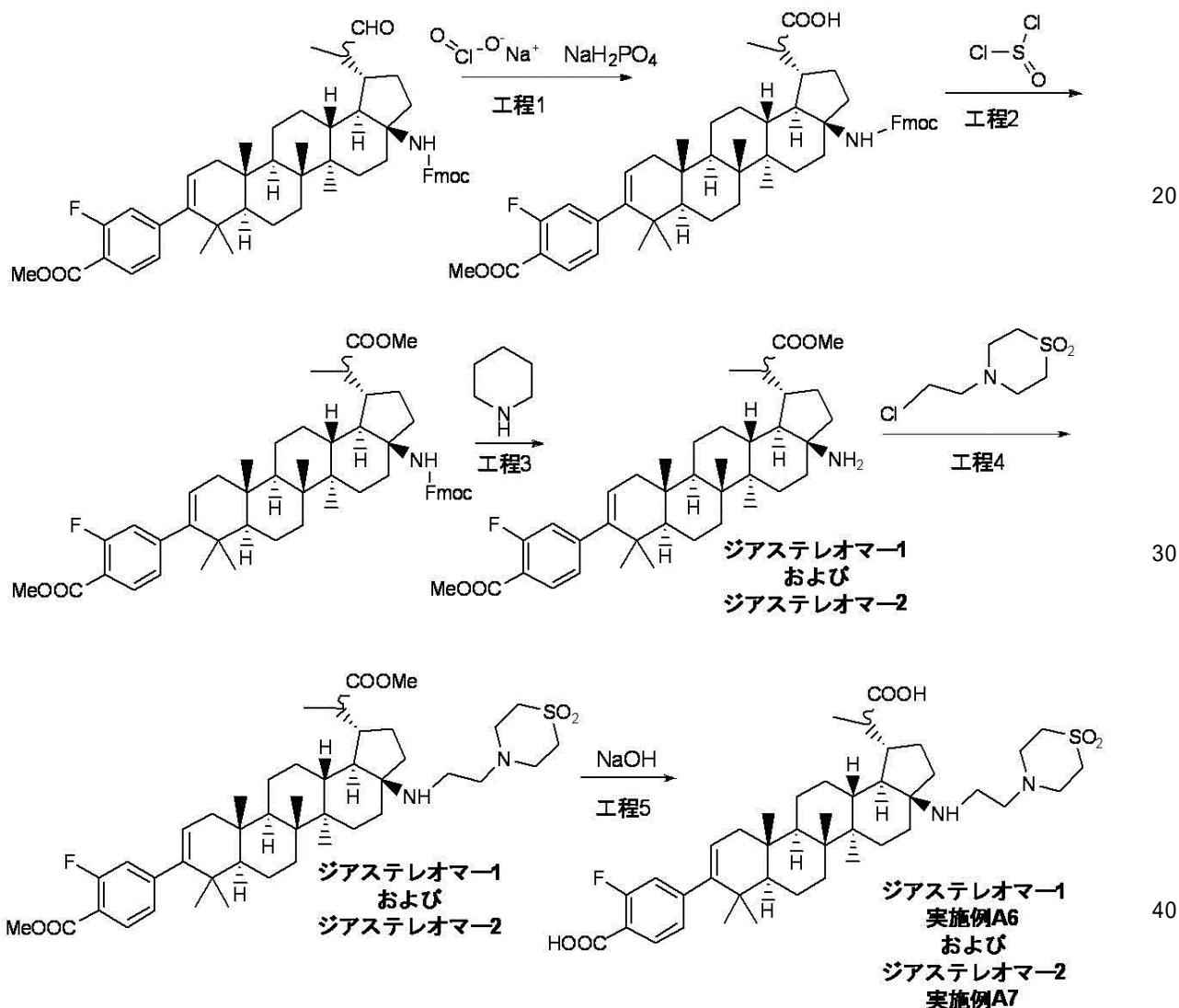
g、57%）。LCMS: m/e 727.6(M+H)⁺, 1.93分(方法6). ¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 7.81 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 5.31 (dd, J=6.0, 1.8 Hz, 1H), 3.34-2.89 (m, 14H), 2.65-2.47 (m, 1H), 2.18-1.05 (m, 23H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H),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

【0249】

実施例A6および実施例A7

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

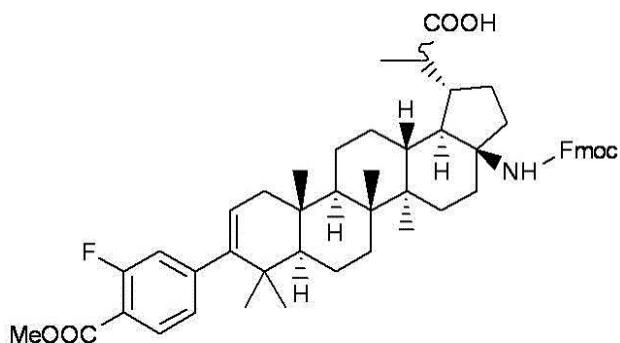
【化115】



【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

【化116】



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 - (((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, 11 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, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロ펜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 Bu OH(4 mL)および THF(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(2×10 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)

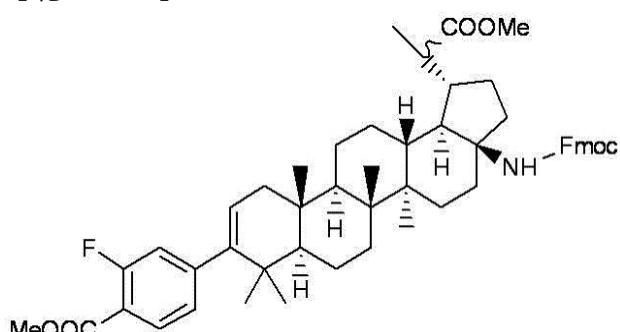
20

【0251】

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 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, 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펜タ[a]クリセン - 9 - イル) - 2 - フルオロベンゾエートの製造

【化117】

30



2 - ((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 - (((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, 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펜タ[a]クリ센 - 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)

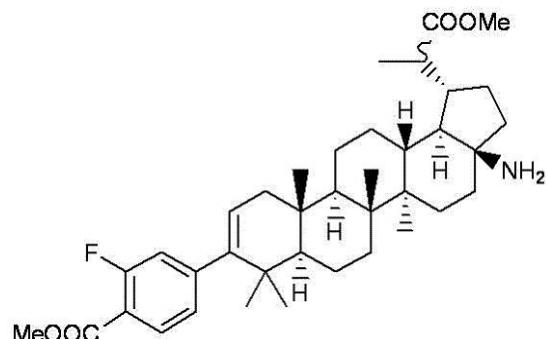
40

50

【0252】

工程3：メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-1-(1-メトキシ-1-オキソプロパン-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)-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118】



10

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-1-(1-メトキシ-1-オキソプロパン-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)-2-フルオロベンゾエート(9.6mg、0.116mmol)のTHF(1mL)溶液に、2.0でピペリジン(1.97mg、2.313mmol)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(1mL)に溶解し、透明溶液を分取HPLC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-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-1-(1-メトキシ-1-オキソプロパン-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)-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(1.2mg、17%)。LCMS: m/e 607.24 (M)⁺/591.25(M-NH₂)⁺, 1.88分(方法4)。およびメチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-1-(1-メトキシ-1-オキソプロパン-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)-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(2.3mg、33%)。LCMS: m/e 607.24 (M)⁺/591.25(M-NH₂)⁺, 2.00分(方法4)

20

30

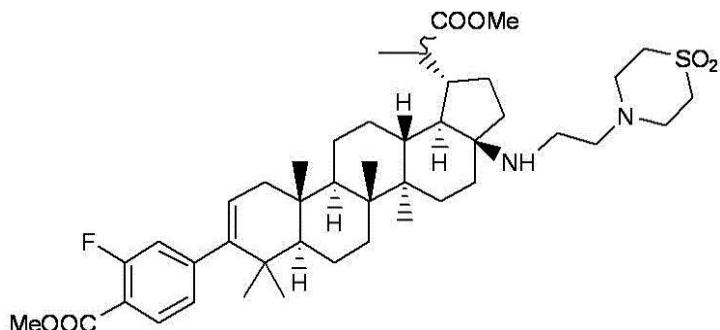
30

【0253】

工程4：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-メトキシ-1-オキソプロパン-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)-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119】



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 - 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, 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(ジアステレオマー1)(1.2 mg、0.020 mmol)、リン酸カリウム(24.10 mg、0.114 mmol)、4 - (2 - クロロエチル)チオモルホリン 1, 1 - ジオキシド(22.44 mg、0.114 mmol)およびヨウ化カリウム(6.28 mg、0.038 mmol)のアセトニトリル(1 mL)中の混合物を120 °C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 × 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, 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 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 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 - 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

【0254】

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 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 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) - 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, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 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, 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(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

【0255】

工程5：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 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 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) - 2 - フルオロベンゾエート(ジアステレオマー1)(1.0 mg、0.013 mmol)および水酸化ナトリウム(0.130 mL、0.130 mmol)の混合物を80 °C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, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 1 - (1 - カルボキシエチル) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシ

40

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、 3 9 %)。 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)

【 0 2 5 6 】

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、 6 9 %)。 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)

【 0 2 5 7 】

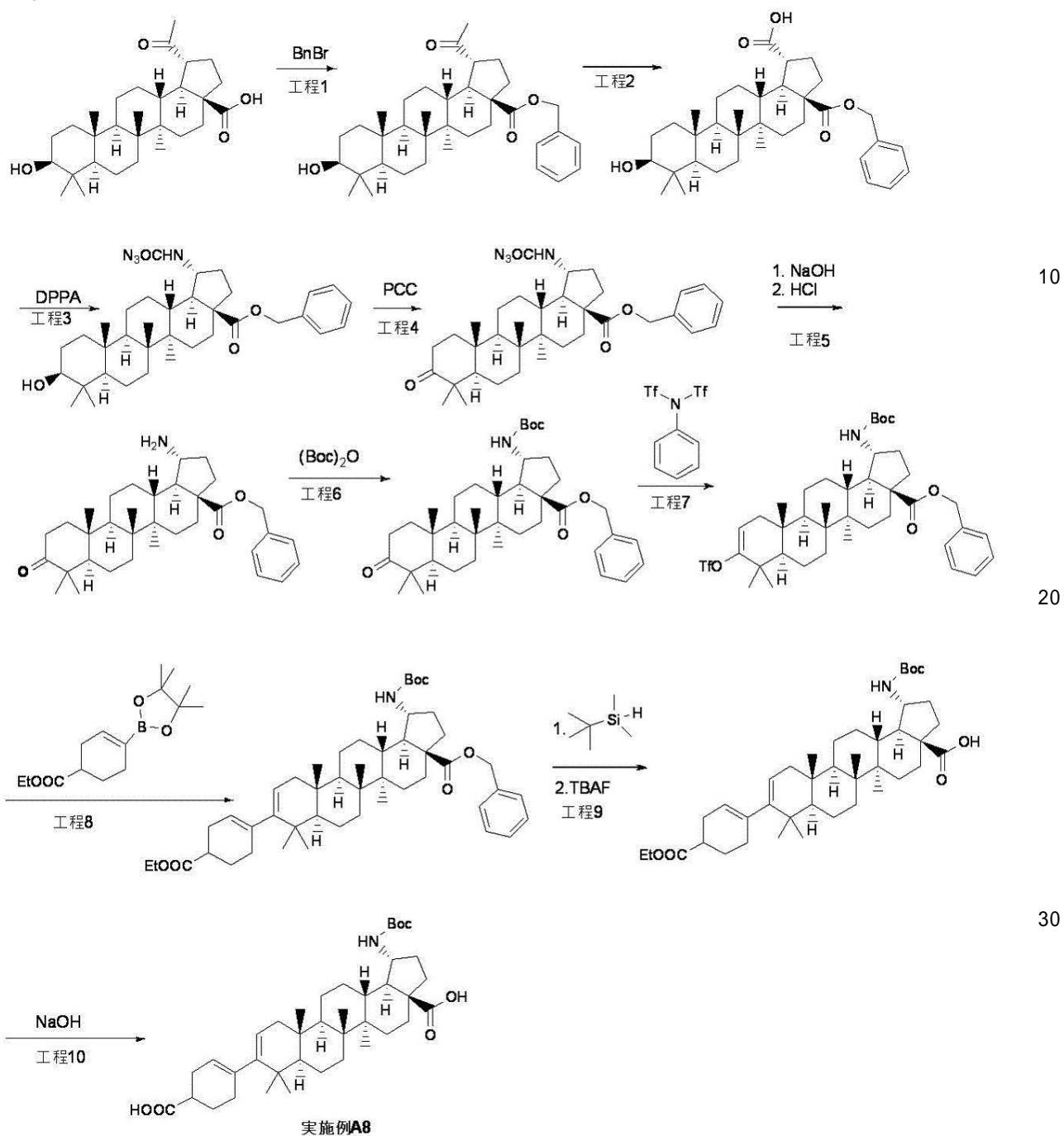
20

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 - プトキシカルボニル)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

30

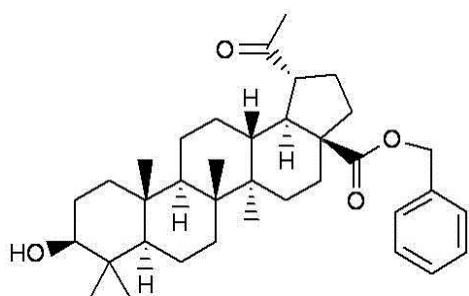
【化120】



【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 - シクロペニタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレートの製造

【化121】



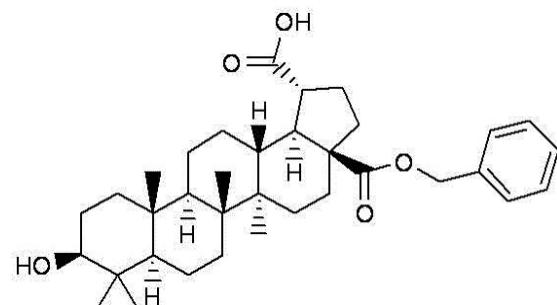
40

50

(1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 9 S, 11 a R, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - 1 - アセチル - 9 - ヒドロキシ - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 11 a - ペンタメチルイコサヒドロ - 1 H - シクロ펜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 mol)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, 11 a R, 11 b R, 13 a R, 13 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 , 11 a - ペンタメチルイコサヒドロ - 1 H - シクロ펜タ[a]クリ센 - 1 - カルボン酸の製造
【化122】



10

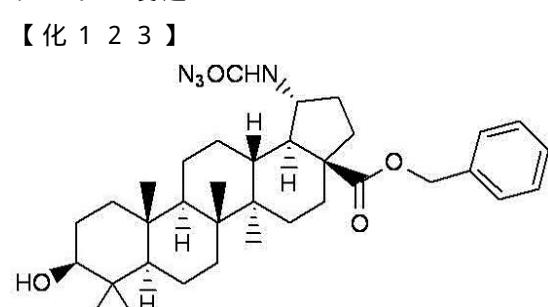
20

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, 11 a R, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - ベンジル 1 - アセチル - 9 - ヒドロキシ - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 11 a - ペンタメチルイコサヒドロ - 1 H - シクロ펜タ[a]クリ센 - 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pH3~4に中和し、ジクロロメタン(2×40 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, 11 a R, 11 b R, 13 a R, 13 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 , 11 a - ペンタメチルイコサヒドロ - 1 H - シクロ펜타[a]クリ센 - 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, 11 a R, 11 b R, 13 a R, 13 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 , 11 a - ペンタメチルイコサヒドロ - 1 H - シクロ펜タ[a]クリ센 - 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

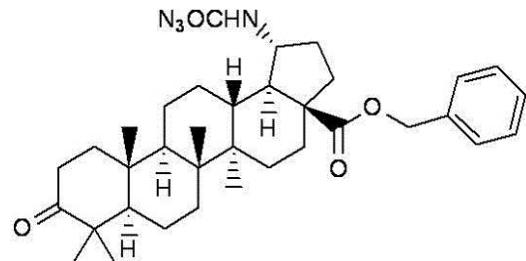
50

を移動相として 0 ~ 4 2 % 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(1.2 g、100%)。LCMS: m/e 589.29 (M-H)⁻, 2.40分(方法4)

【0261】

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

【化124】



10

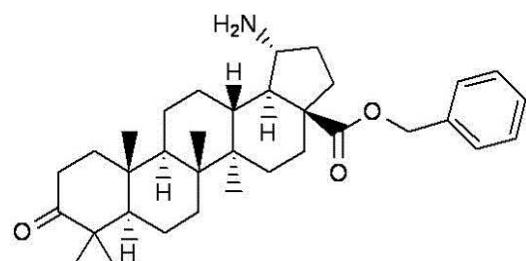
(1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 9 S, 11 a R, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - ベンジル 1 - ((アジドカルボニル)アミノ) - 9 - ヒドロキシ - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチルイコサヒドロ - 1 H - シクロ pentat [a]クリセン - 3 a - カルボキシレート (1.2 g、2.031 mmol) および PCC (1.095 g、5.08 mmol) の THF (20 mL) 中の混合物を 20 ℃ で 17 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を移動相として 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(1.15 g、96%)。LCMS: m/e 589.29 (M+H)⁺, 2.48分(方法4)

20

【0262】

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

【化125】



30

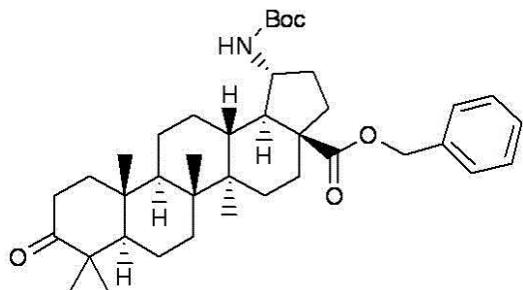
(1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a R, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - ベンジル 1 - ((アジドカルボニル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 9 - オキソイコサヒドロ - 1 H - シクロ pentat [a]クリセン - 3 a - カルボキシレート (1.15 g、1.953 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム (9.77 mL、9.77 mmol) を添加した。反応混合物を出発物質が消費されるまで 1 時間攪拌した。反応混合物に HCl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

40

【0263】

工程6:(1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a R, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - ベンジル 1 - ((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 - 9 - オキソイコサヒドロ - 1 H - シクロ pentat [a]クリセン - 3 a - カルボキシレートの製造

【化126】

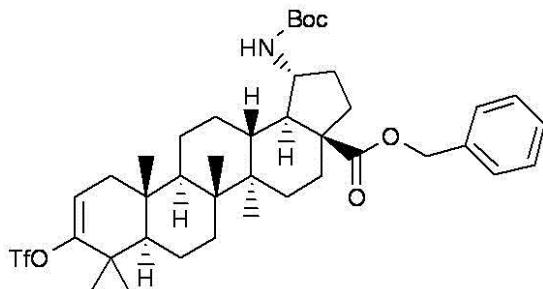


(1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-ベンジル1-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-9-オキソイコサヒドロ-1H-シクロ펜タ[a]クリセン-3a-カルボキシレート(97055-013、011)(1.05g、2.020mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.704mL、3.03mmol)およびトリエチルアミン(0.845mL、6.06mmol)のTHF(10mL)中の混合物を、20で48時間攪拌した。反応混合物を蒸留水(15mL)で反応停止させ、ジクロロメタン(2×15mL)で抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、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(0.83g、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), 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)

【0264】

工程7:(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pent[a]クリセン-3a-カルボキシレートの製造

【化127】



(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pent[a]クリセン-3a-カルボキシレート(0.83g、1.339mmol)のTHF(10mL)溶液に、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(2.94mL、2.68mmol)を-78で添加した。反応混合物を-78で15分攪拌し、1,1,1-トリフルオロオロ-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(0.526g、1.473mmol)のTHF(4mL)溶液を添加した。反応混合物を2時間、-78で攪拌した。反応混合物を蒸留水(20mL)で反応停止させ、酢酸エチル(2×20mL)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(0.5g、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,

10

20

30

40

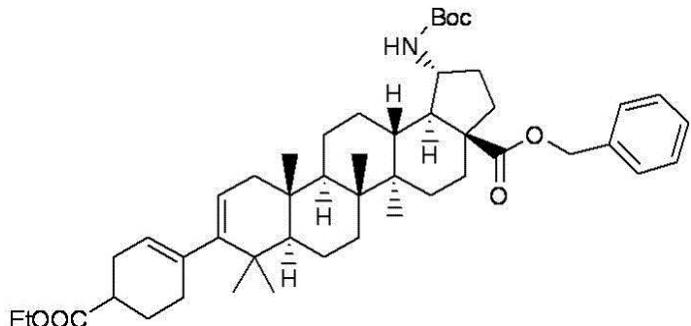
50

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)

[0 2 6 5]

工程 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) -
ベンジル 1 - ((t e r t - プトキシカルボニル)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 - カルボキシレートの製造
【化 128】

【化 1 2 8】

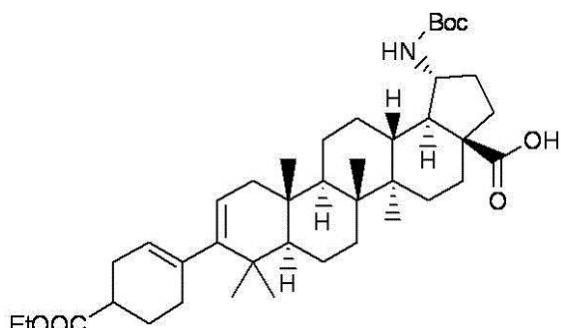


エチル 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)シクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレート(149 mg、0.532 mmol)、(1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR) - ベンジル 1 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) - 5a,5b,8,8,11a - ペンタメチル - 9 - (((トリフルオロロメチル)スルホニル)オキシ) - 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 3a - カルボキシレート(200 mg、0.266 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(15.37 mg、0.013 mmol)および重炭酸ナトリウム(112 mg、1.330 mmol)のジオキサン(5 mL)および水(5 mL)中の混合物を76 °Cで3時間加熱した。反応混合物を蒸留水(10 mL)で反応停止させ、酢酸エチル(3 × 10 mL)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(0.15 g、75%)。LCMS: m/e 778.65 (M+Na)⁺, 3.77分(方法6)

(0 2 6 6)

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 1 2 9】



(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) - ベンジル 1 - ((t e r t - プトキシカルボニル)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 °C 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 時間攪拌した。反応混合物を pH 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 】

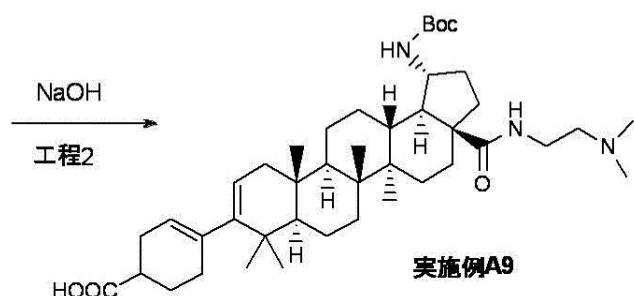
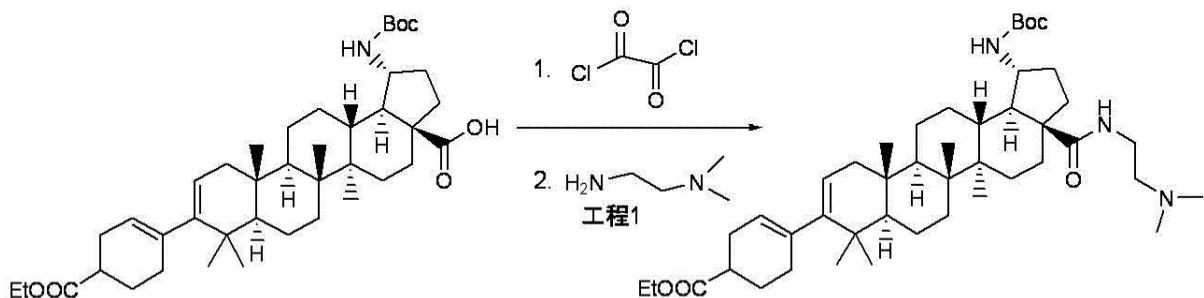
工程 1 0 :(1 R , 3 a R , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - 1 - ((t e r t - プトキシカルボニル)アミノ) - 9 - (4 - (エトキシカルボニル)シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 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 °C 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 - プトキシカルボニル)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 636.2 3 (M-H)⁻, 2.28分(方法4). ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 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 - プトキシカルボニル)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

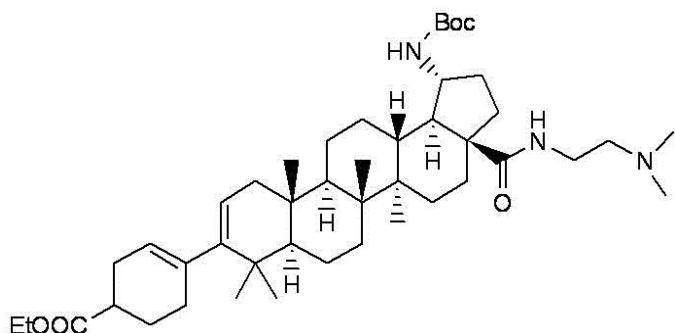
【化130】



【0269】

工程1：エチル4-((1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-((tert-ブトキカルボニル)アミノ)-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-シクロヘキサ[а]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131】



(1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-((tert-ブトキカルボニル)アミノ)-9-(4-(エトキカルボニル)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-シクロヘキサ[а]クリセン-3a-カルボン酸(1.0 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)およびヒューニッヒ塩基(5.25 μL、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 × 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)

【0270】

10

20

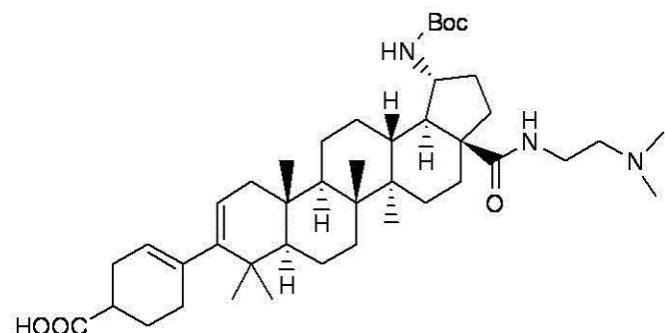
30

40

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 132】



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 °C 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, CDCl₃) δ 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

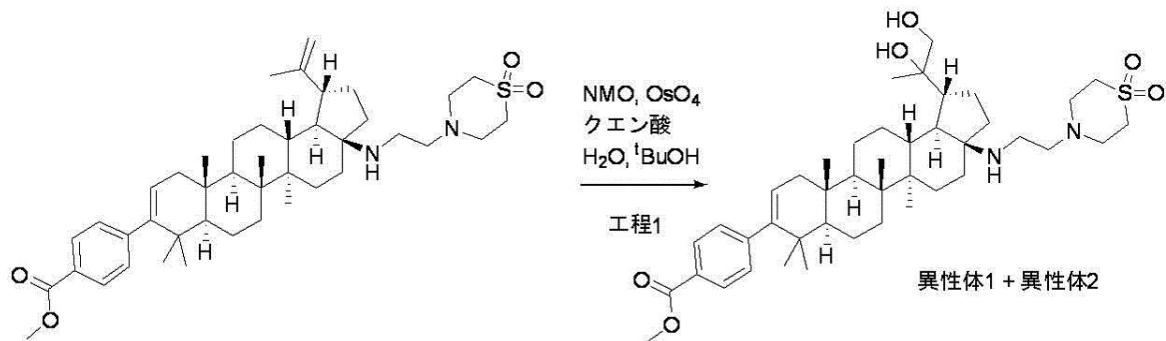
【0271】

実施例 B 1

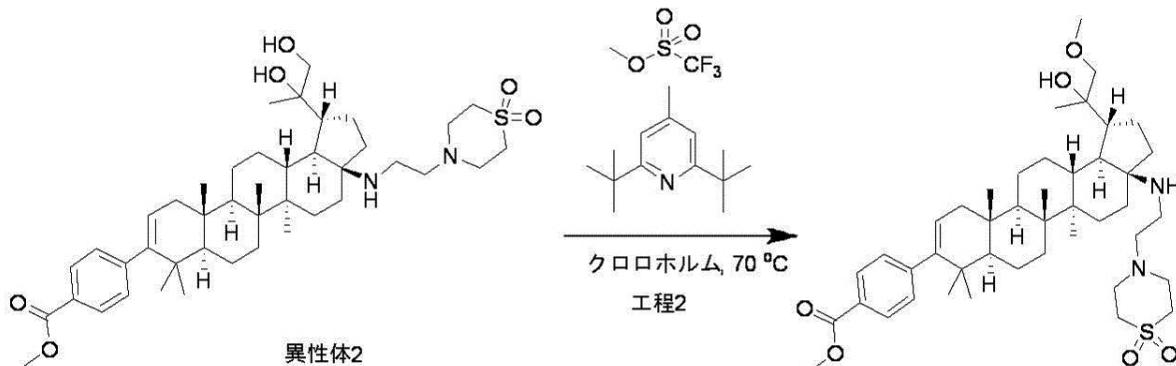
4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1,1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロ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

30

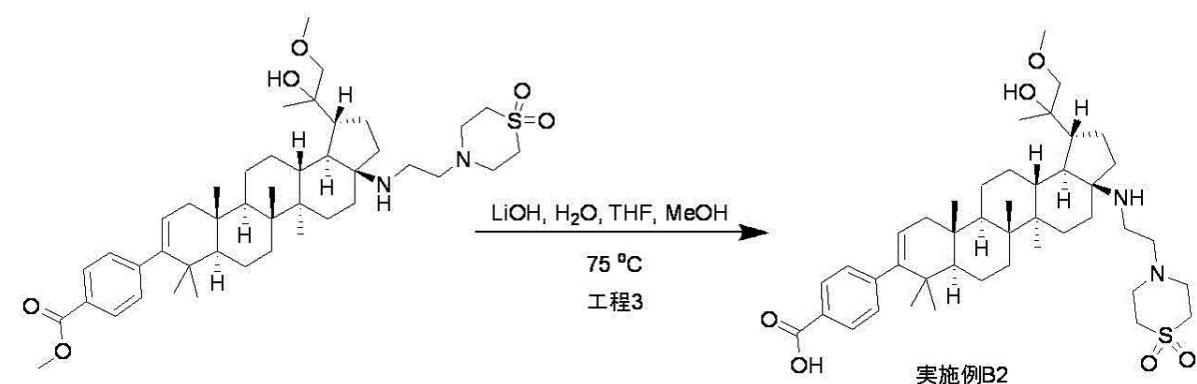
【化133】



10



20



30

【0272】

工程1：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1 およびメチル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 の製造

40

【化134】



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時間攪拌した。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1N 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

【0273】

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

【0274】

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

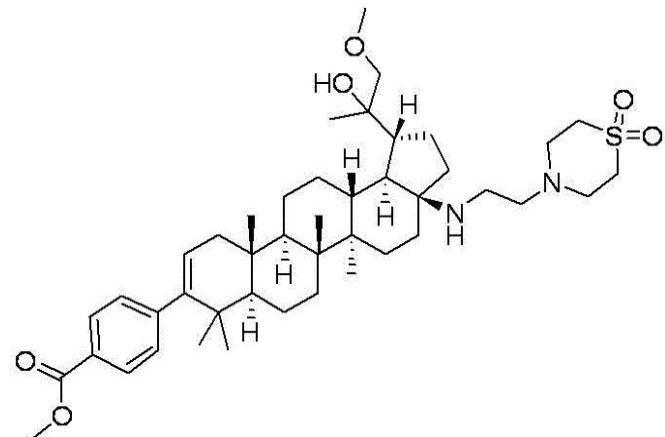
50

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 - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化135】



10

20

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 - シクロペニタ[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 (0.028 g、0.135 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 (0.022 g、0.135 mmol)を添加した。溶液を含むバイアルを密閉し、70 °C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 (0.022 g、0.135 mmol)を添加し、混合物を再び70 °Cで30分加熱した。混合物をクロロホルム (2 mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 × 1 mL)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 (0.0094 g、35.4%収率)を得た。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)

30

40

【0276】

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

50

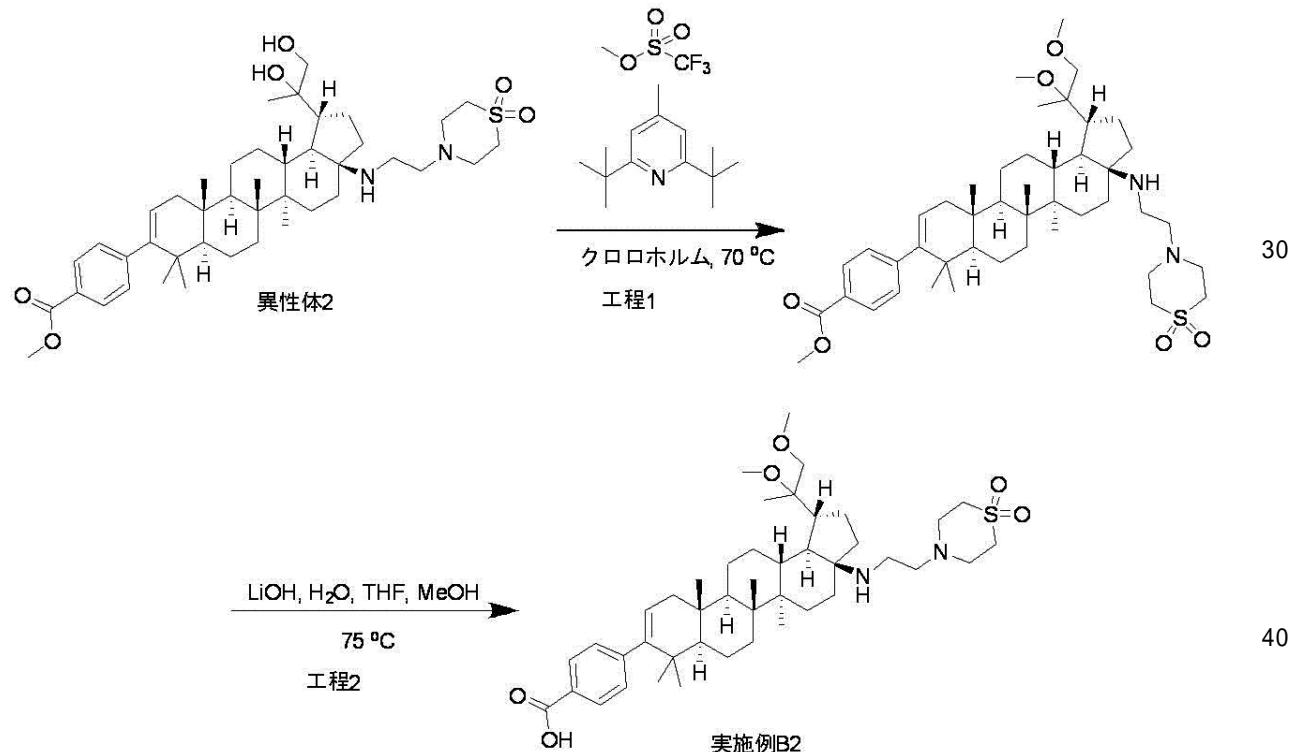
13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノエチル)アミノ)-1-(2-ヒドロキシ-1-メトキシプロパン-2-イル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(0.094g、0.0096mmol)、水酸化リチウム-水和物(0.0040g、0.096mmol)、メタノール(0.3mL)、THF(0.3mL)および水(0.3mL)の混合物を75で80分攪拌しながら加熱した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法3)で精製して、表題化合物(0.0104g、>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

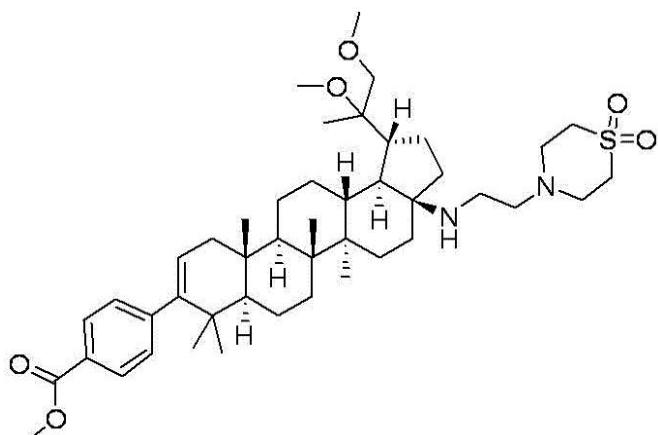
【化136】



【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137】



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 pentat [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 - t e r t - 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)

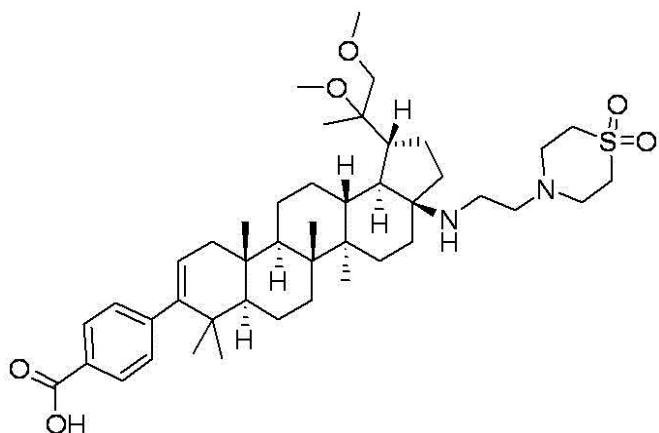
20

【0279】

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 pentat [a]クリセン - 9 - イル) 安息香酸の製造

30

【化138】



10

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펜タ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.0155g、
0.016mmol)、水酸化リチウム一水和物(0.0065g、0.156mmol)、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(0.0118g、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)

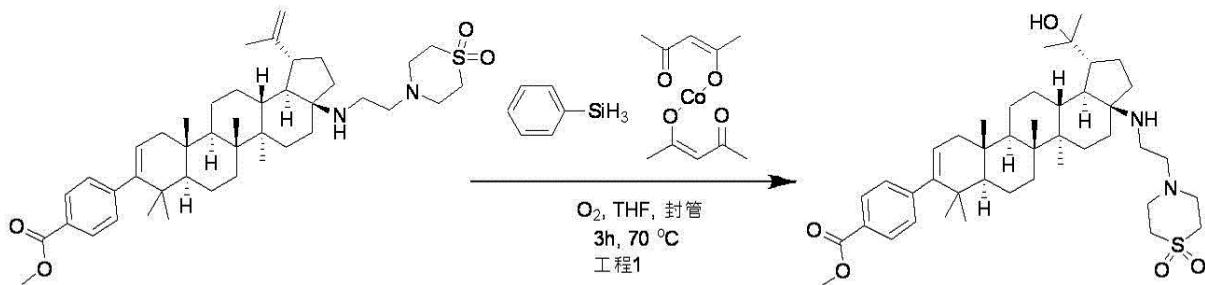
【0280】

実施例B3

30

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, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロ펜タ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

【化139】



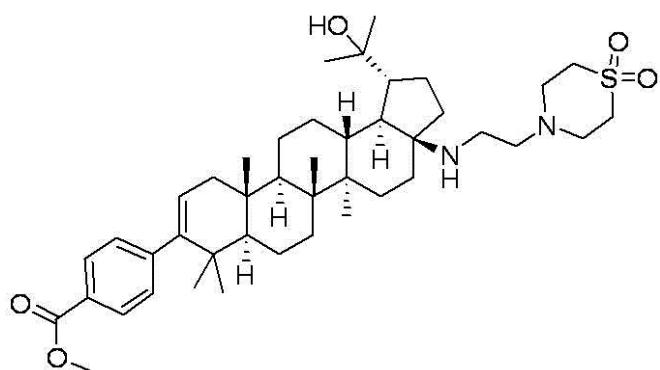
実施例B3

【0281】

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 - 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 - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

20

【化140】



攪拌中のメチル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 - イソプロペニル - 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 - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.050g、0.071mmol)およびアセチルアセトナトコバルト(II)(3.7mg、0.014mmol)の乾燥THF(1mL)中の混合物にフェニルシラン(0.015g、0.142mmol)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℃で69時間加熱した。混合物を熱源から離した。さらにアセチルアセトナトコバルト(II)(2.4mg、0.11mmol)およびフェニルシラン(0.015g、0.142mmol)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rtで3時間攪拌した。逆相分取HPLC(分取HPLC方法4)による精製により、表題化合物(0.0196g、29%収率)をビス-TFA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】

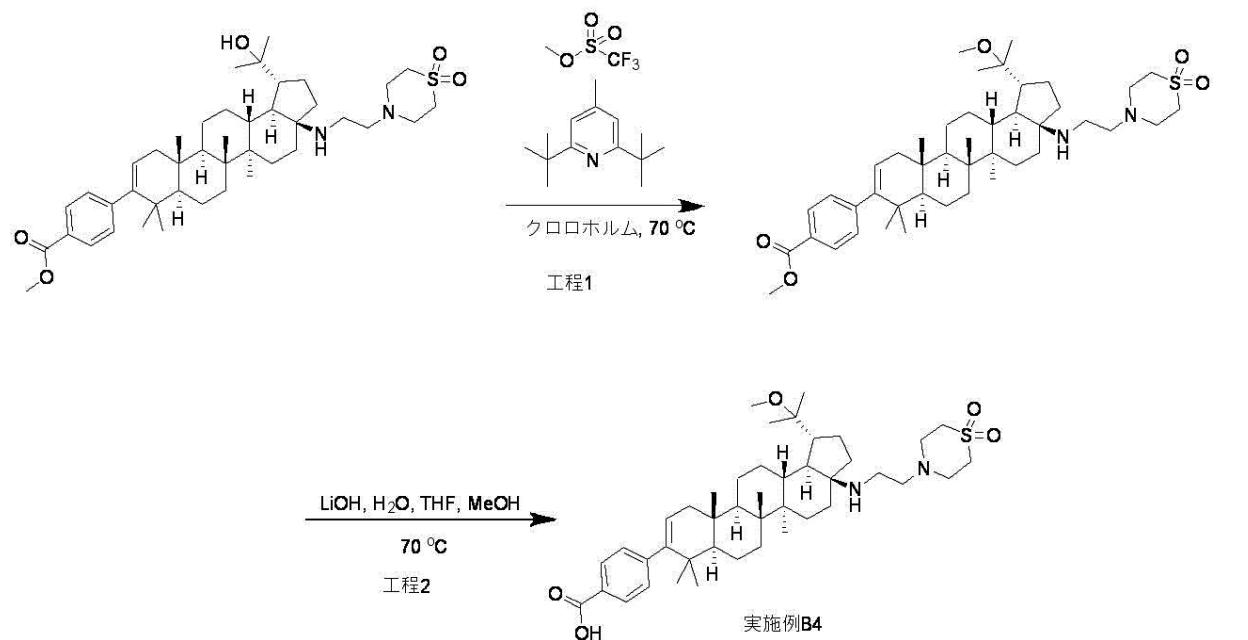
工程2：メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロ pentat[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(0.0195g、0.021mmol)、水酸化リチウム一水和物(0.0103g、0.246mmol)、メタノール(0.3mL)、THF(0.3mL)および水(0.3mL)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(0.0186g、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)

【0283】

実施例B4

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 pentat[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

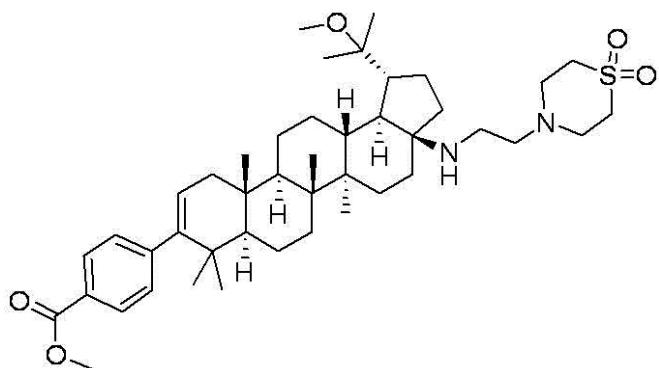
【化141】



【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 pentat[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造

【化142】



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 - シクロペニタ [a] クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.020 g、0.0021 mmol)および 2, 6 - ジ - t e r t - 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HPLC(分取HPLC方法4)で精製して、表題化合物(0.0164 g、81%収率)をビス-TFA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) 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)

【0285】

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 - シクロペニタ [a] クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.0162 g、0.0017 mmol)、水酸化リチウム一水和物(0.00084 g、0.0201 mmol)、メタノール(0.35 mL)、THF(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HPLC(分取HPLC方法5)で精製して、表題化合物(0.0151 g、91%収率)をビス-TFA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)

【0286】

実施例B5

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,

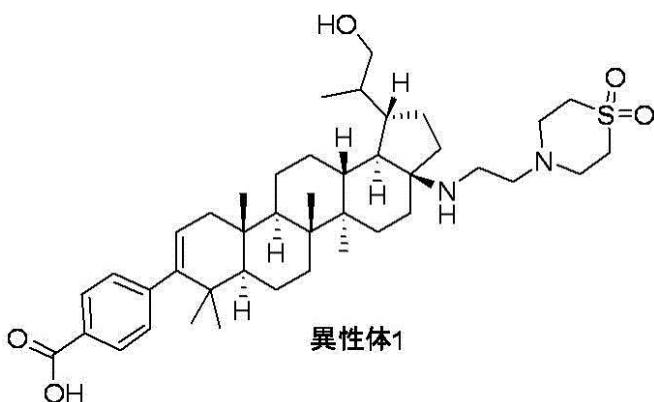
20

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) 安息香酸異性体 1 の製造
【化 1 4 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 - ((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 . 1 0 0 g、0 . 1 4 2 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 . 3 4 0 mL、0 . 3 4 0 mmol) でゆっくり処理した。混合物を r t で 1 6 時間、次いで 7 0 で 3 0 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 . 1 8 0 mL、3 . 1 mmol) および飽和酢酸ナトリウム水溶液(0 . 0 6 6 mL) を添加し、続いて 3 0 % 過酸化水素(0 . 0 9 2 mL、0 . 9 0 mmol) をゆっくり添加した。得られた混合物を r t で 3 時間攪拌した。混合物を逆相分取 HPLC (分取 HPLC 方法 4) で精製して、白色固体(5 6 . 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(2 0 . 0 mg、取得した総量の 3 5 . 3 %)を MeOH (0 . 2 5 mL) と THF (0 . 2 5 mL) の混合物に溶解し、1 . 0 M LiOH 水溶液(0 . 2 5 2 mL、0 . 2 5 2 mmol) で 7 0

20

で 4 5 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、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 . 0 1 3 8 g、3 3 . 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 口ック) 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 , 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 - ヒドロキシブロパン - 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) 安息香酸異性体 2 の製造

【化144】



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 pentat [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 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 r.t. 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 - ((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 pentat [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)

【0288】

40

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 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 (m, 1H)

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)

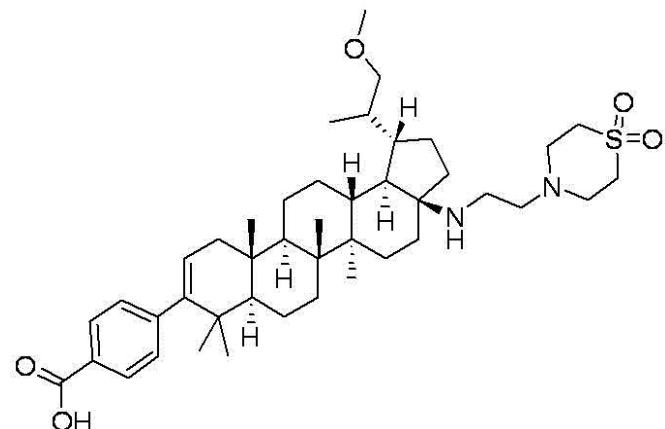
【0289】

実施例B7

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 - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

10

【化145】



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 - イソブロペニル - 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 - シクロペニタ[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で30分攪拌した。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 mol)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時間攪拌した。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で16時間、次いで70で30分攪拌した。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%全體的収率)。LCMS: m/e 737.7 ($M+H$)⁺, 2.34分(方法5). ¹H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) 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)

40

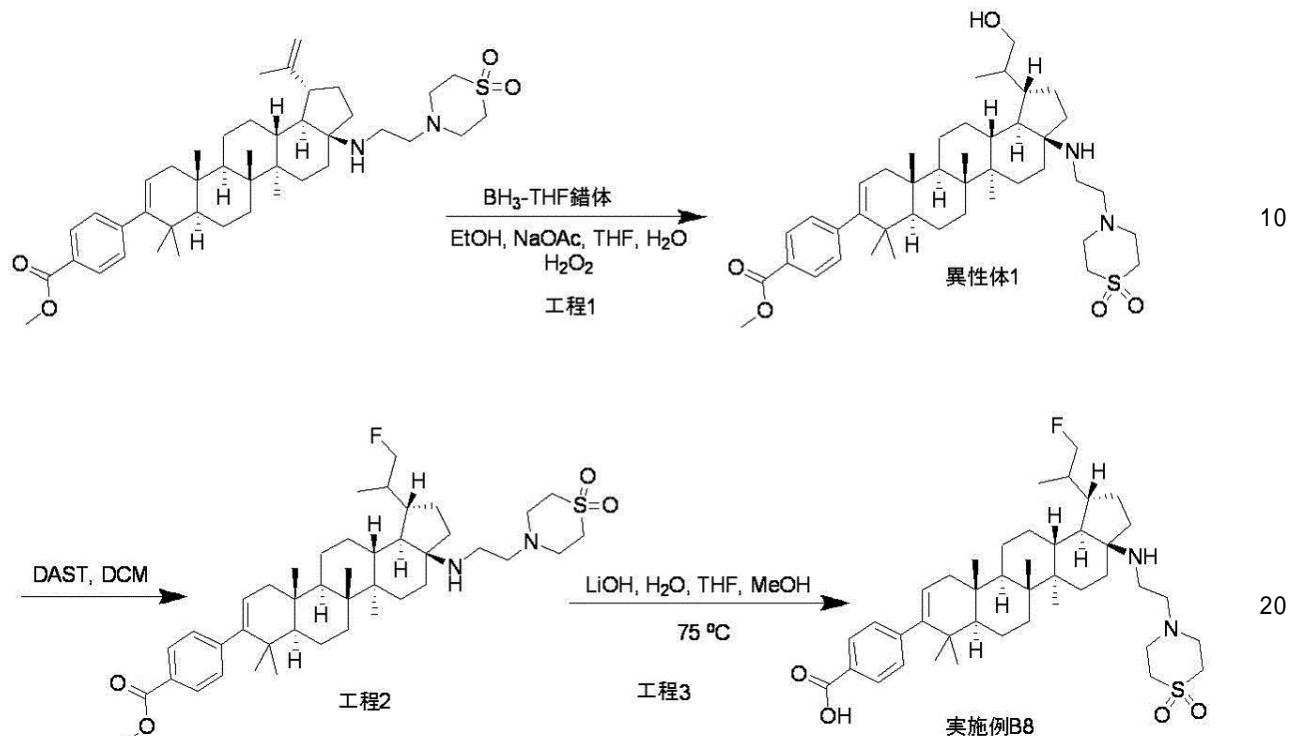
【0290】

実施例B8

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 - フルオロブロ

50

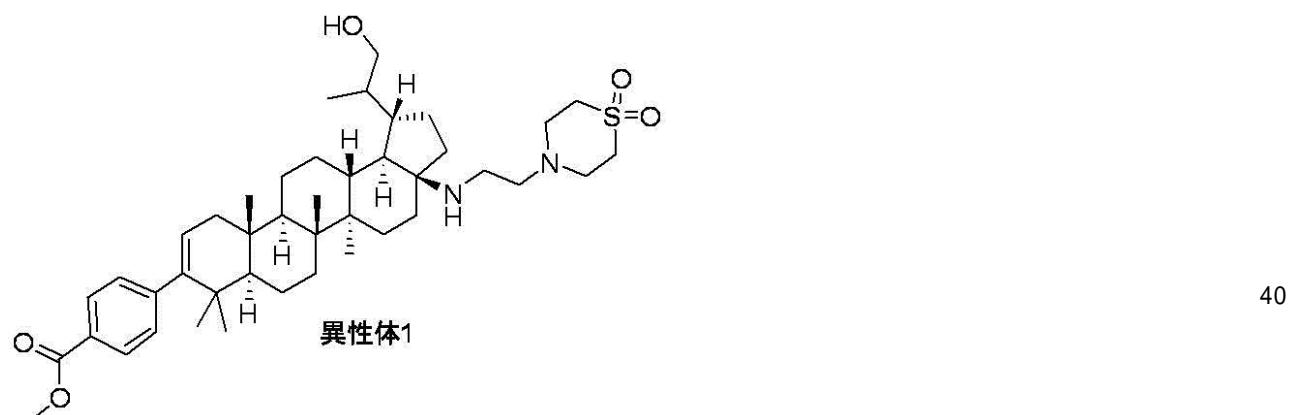
パン - 2 - イル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造
【化 1 4 6】



【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 , 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 - シクロペニタ[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】



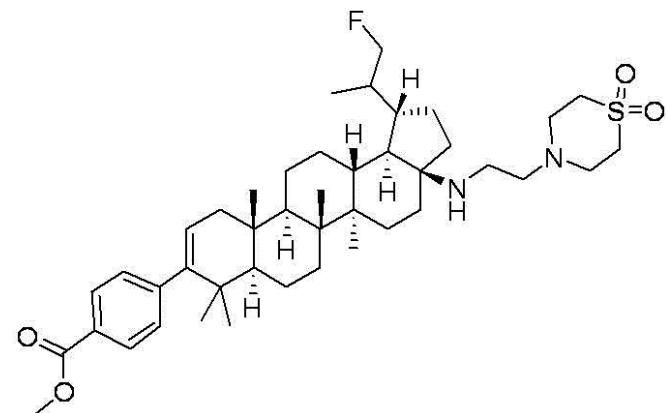
4 - ((1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - 3 a - ((2 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 - チオモルホリニル)エチル)アミノ) - 1 - イソブロペニル - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペニタ[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

搅拌した。混合物を再び氷浴で冷却し、それにエタノール(0.90mL、15.4mmol)および飽和酢酸ナトリウム水溶液(0.33mL)を添加し、続いて30%過酸化水素(0.46mL、4.5mmol)をゆっくり添加した。得られた混合物をrtで2.5時間搅拌した。有機物にシリカゲル(11g)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160gシリカゲルカラムの上に載せた。溶出勾配100%D C M ~ 9 : 1 D C M : 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펜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(0.458g、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penten-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 penten-a]クリセン-9-イル)ベンゾエート異性体1(0.025g、0.035mmol)のD C M (1mL)溶液を-78℃に冷却し、D A S T (0.0078g、0.048mmol)で処理した。混合物をrtに温め、21時間搅拌した。反応混合物を濃縮し、逆相分取H P L C (分取H P L C方法8)で精製して、表題化合物(0.0097g、29%収率)をビス-T F A 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), 1.50

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)

【0293】

工程3：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(0.0095g、0.010mmol)、1.0M 水酸化リチウム-水和物水溶液(0.100mL、0.100mmol)、メタノール(0.3mL)およびTHF(0.3mL)の混合物を、70℃で45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2)で精製して、表題化合物(0.0152g、>100%収率)をビス-TFA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)

【0294】

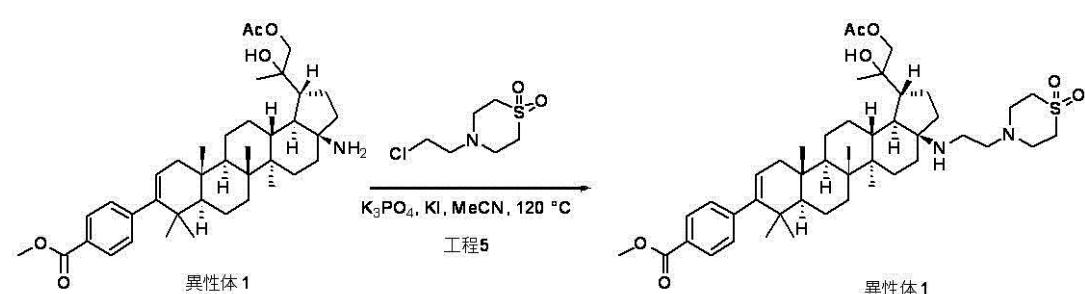
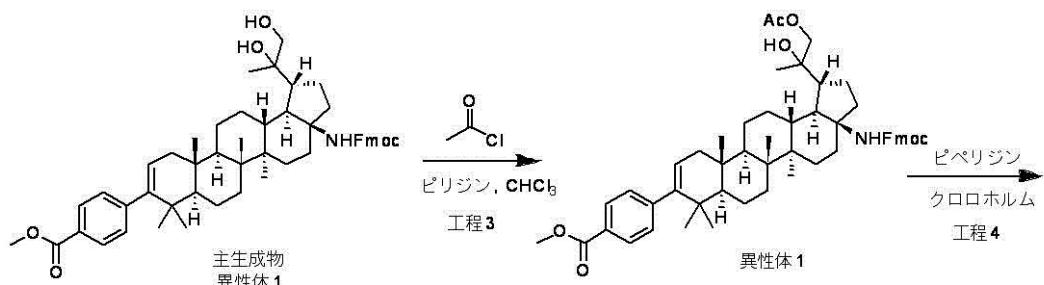
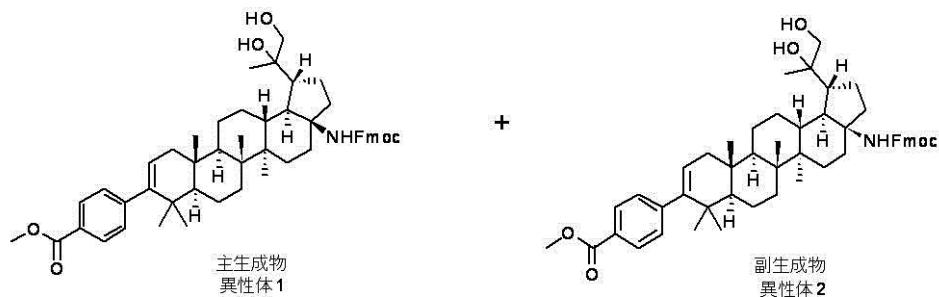
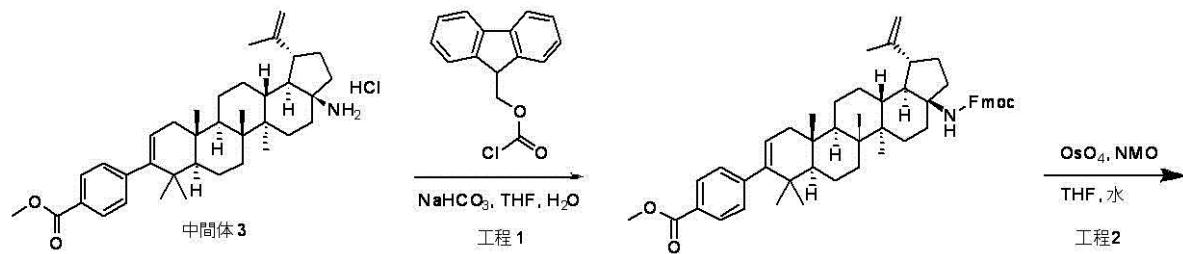
実施例B9

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)安息香酸、異性体1の製造

10

20

【化149】

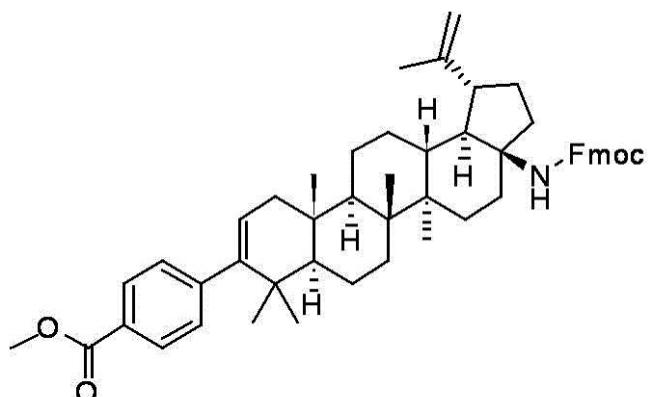


【0295】

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)ベンゾエートの製造

実施例B9

【化150】



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、混合物を室温で搅拌した。2時間搅拌後、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) δ 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)

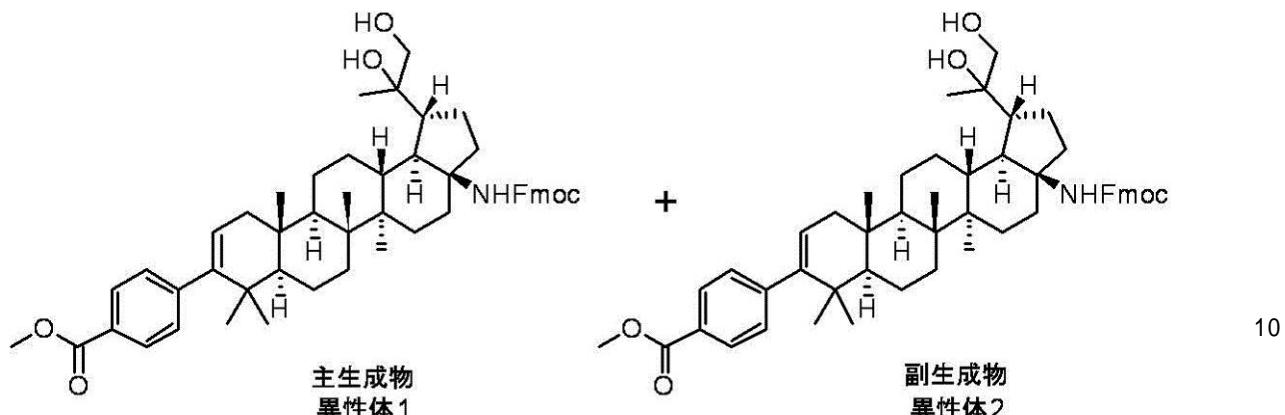
【0296】

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

20

30

【化151】



P T F E スクリュー キャップと攪拌棒を備えた 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 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, 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロピ - 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 - シクロヘキサ [a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(2.50 g、3.26 mmol)と N M O (0.765 g、6.53 mmol)を T H F (60 mL)および水(10 mL)中で混合した。固体四酸化オスミウム(0.415 g、1.632 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(700 mL)および水(30 0 mL)で希釈し、振盪し、層を分離した。有機物を再び水(2 × 250 mL)および塩水(50 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カラムで精製した。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(0.183 g、7.0 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 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)

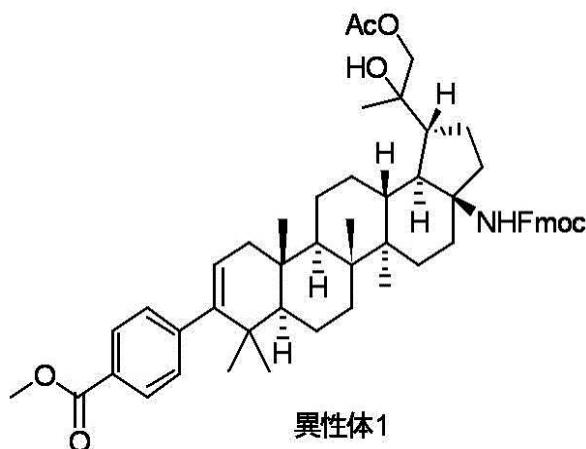
【0297】

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(1.165 g、44.6 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 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, 6 H), 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)

【0298】

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 - (((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, 11 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 2】



10

P T F E スクリューキャップを備えた 2 0 mL シンチレーショナーバイアル中、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 . 3 0 g 、 0 . 3 7 5 mmol) をクロロホルム (5 mL) に溶解した。混合物にピリジン (0 . 2 4 3 mL 、 3 . 0 0 mmol) 、 続いて塩化アセチル (0 . 1 3 3 mL 、 1 . 8 7 5 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。粗製の混合物を最少量の C H C l 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 . 2 6 0 g (8 2 % 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

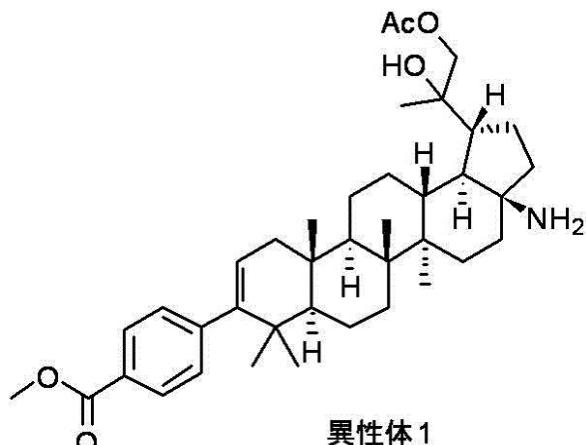
【 0 2 9 9 】

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

30

40

【化153】

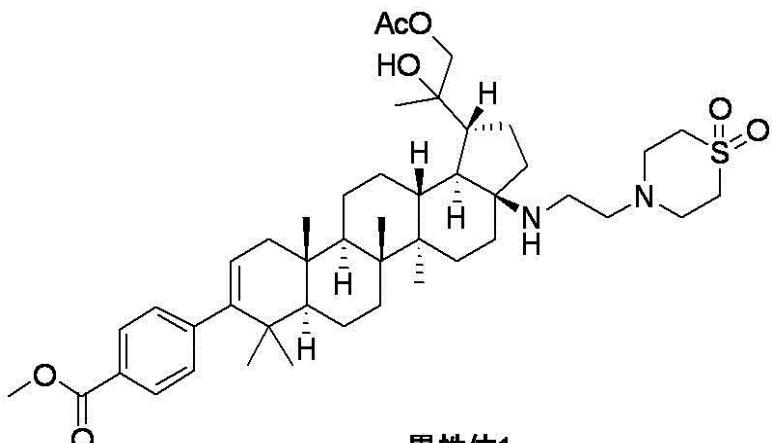


メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (((((9 H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 1 - (1 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロヘキサ [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)

【0300】

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 - シクロヘキサ [a] クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 1 の製造

【化154】



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 - シクロヘキサ [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)

10

20

30

40

50

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 (0.180 g、0.290 mmol)を含む 7.5 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 KI (0.110 g、0.663 mmol)を添加した。混合物をアセトニトリル (1.2 mL)で希釈した。容器に N₂ を通気し、密閉し、油浴中、110 °C で 16 時間加熱した。混合物を EtOAc (1.0 mL) および水 (5.0 mL) で希釈し、振盪し、層を分離した。有機層を MgSO₄ 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% DCM ~ 9 : 1 DCM : MeOH、6 カラム体積 9 : 1 DCM : MeOH 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】

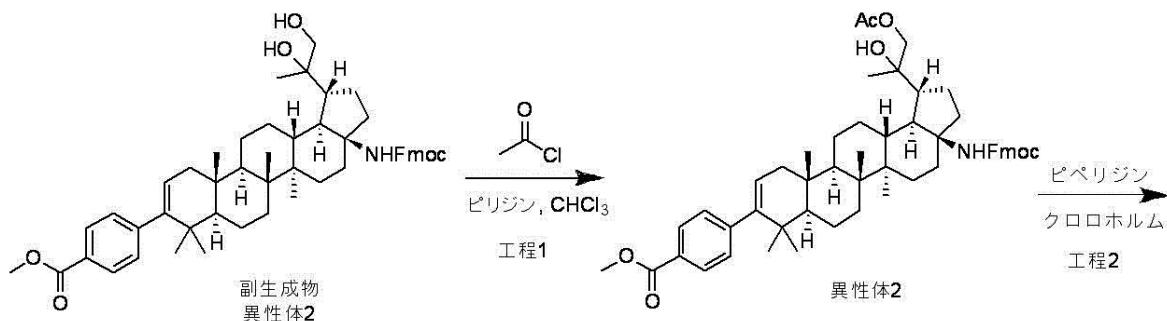
工程 6: 2.0 mL シンチレーションバイアル中、粗製のメチル 4 - ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS) - 1 - (1 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3a - ((2 - (1,1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 1 (0.227 g、0.290 mmol) および水酸化リチウム - 水和物 (0.085 g、2.030 mmol) とテトラヒドロフラン (4 mL)、MeOH (3 mL) および水 (2 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、混合物を攪拌しながら 75 °C で 2 時間加熱した。さらに水酸化リチウム - 水和物 (3.6 mg、0.857 mmol) を添加し、混合物をさらに 4.5 分 7.5 °C に再加熱した。混合物を逆相分取 HPLC で精製して、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) 安息香酸、異性体 1 (0.173 g、61.2% 収率) を白色粉末 TFA 塩として得た。LCMS: 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) δ: 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 (br. s., 3H), 0.95 (br. s., 3H) 20

【0302】

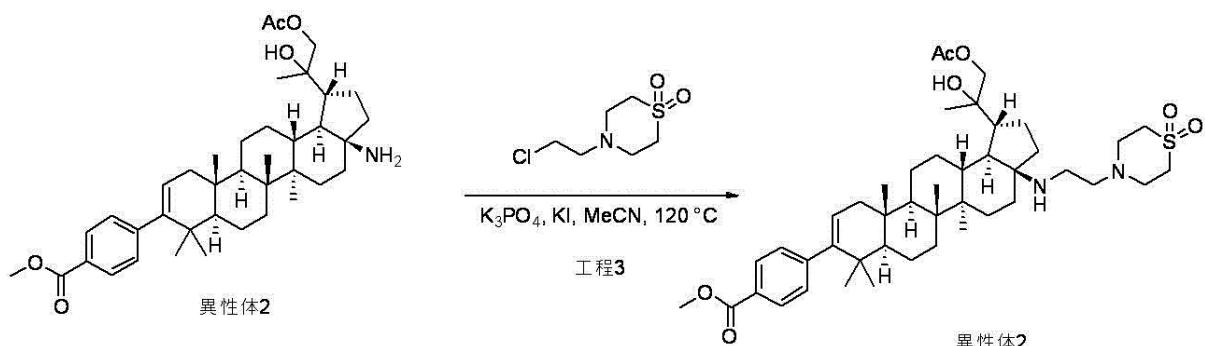
実施例 B 1 0

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) 安息香酸、異性体 2 の製造 40

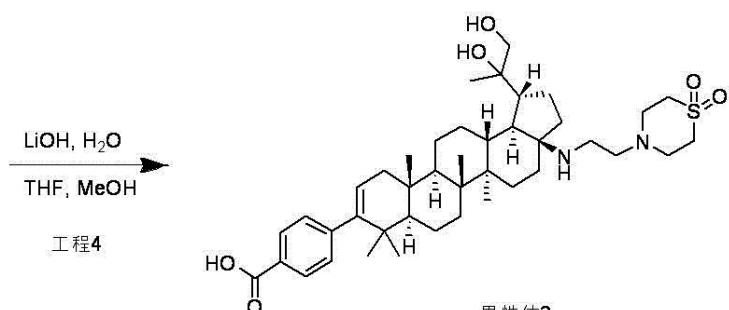
【化155】



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156】



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、0.211mmol)をクロロホルム(5mL)に溶解した。混合物にピリジン(0.137mL、1.690mmol)を添加した。混合物を氷浴で冷却し、塩化アセチル(0.075mL、1.056mmol)をゆっくり添加した。PTFEスクリューキャップをバイアルに付け、混合物をr t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(0.1386g、78%収率)。
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 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)

【0304】

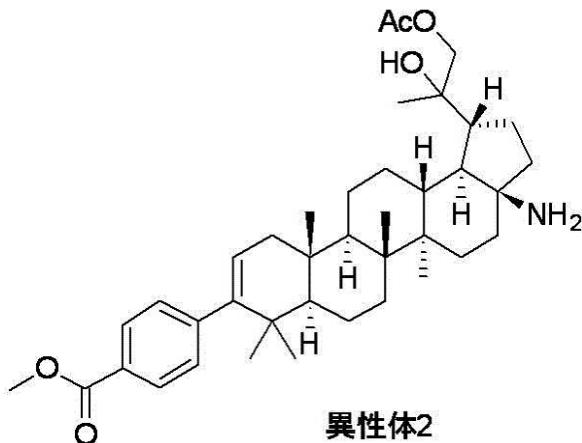
工程2：メチル4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 11 a S, 11 b R, 13 a R, 13 b S) - 1 - (1 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 a - アミノ - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体2の製造

10

20

30

【化157】

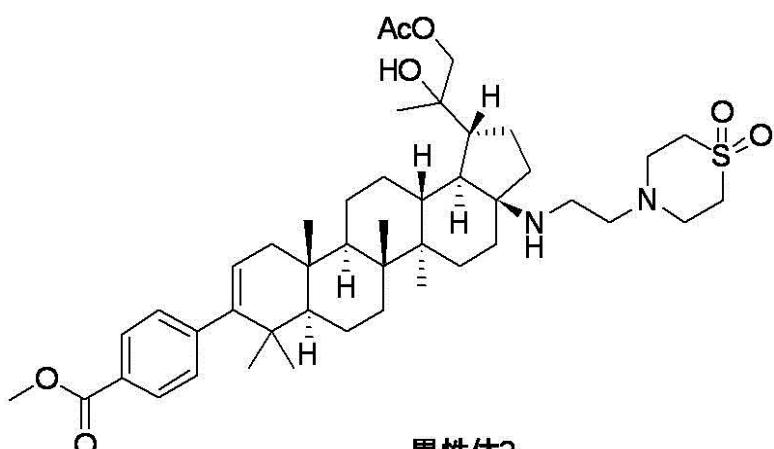


メチル 4 - ((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - (((9 H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 1 - (1 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロ펜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 時間攪拌した。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) 7.95 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.32 (dd, J=6.1, 1.5 Hz, 1H), 4.15-3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.21-2.10 (m, 5H), 2.09-1.75 (m, 5H), 1.71 (d, J=16.9 Hz, 1H), 1.67-1.44 (m, 10H), 1.44-1.30 (m, 5H), 1.30-1.18 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 4H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)

【0305】

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펜タ [a] クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体 2 の製造

【化158】



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) -

10

20

30

40

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 . 0 8 2 g 、 0 . 1 3 2
mmol)、 4 - (2 - クロロエチル)チオモルホリン 1 , 1 - ジオキシド (0 . 0 6 5 g 、 0 . 3
3 1 mmol)、 リン酸カリウム塩 (0 . 0 9 8 g 、 0 . 4 6 3 mmol) および K I (0 . 0 5 5 g 、
0 . 3 3 1 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、 1 1 0 °C で一夜加熱した。混合物をクロロホルム (5 0 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 1 0 0 % D C M ~ 9 : 1 D C M : MeOH 、 6 カラム体積 9 : 1
D C M : 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 . 0 9 9 g 、 10
9 6 % 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), 1.9
5-1.83 (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), 0.9
5 (br. s., 3H)

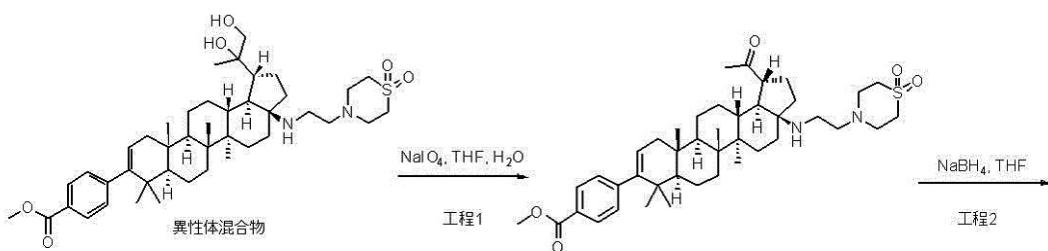
【 0 3 0 6 】

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 . 0 2 5 g 、 0 . 0 3 2 mmol) および水酸化リチウ
ム一水和物 (0 . 0 1 6 g 、 0 . 3 8 4 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
、混合物を攪拌しながら 7 5 °C 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 . 0 2 6 g 、 8 4 % 収率) を白色ガラス状固体 TFA 塩として得た。L
CMS: 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), 1.05-1.0
1 (m, 3H), 0.98-0.96 (m, 3H), 0.95 (br. s., 3H) 40

【 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 50

a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル) 安息香酸異性体 2 の製造
【化 159】



10

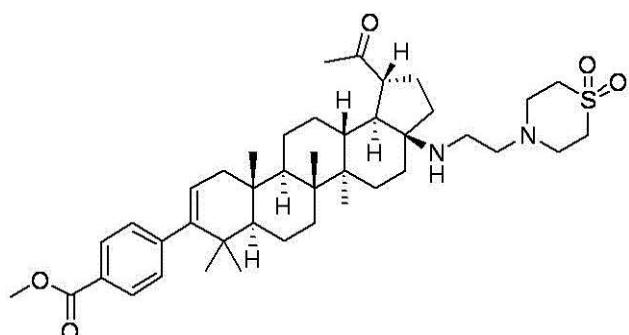


実施例B12

[0 3 0 8]

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 - ((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 6 0】



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) - 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

.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】



10

20

PTFE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)-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。THF(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HPLC(分取HPLC方法4)で精製して、0.026gのTFA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)

30

【0310】

工程3：PTFE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TFA塩を含む工程2からの物質と1.0M水酸化リチウム-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MeOH(0.3mL)を混合した。バイアルをPTFE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HPLC(分取HPLC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TFA塩)とした。副生成物は4

40

50

- ((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2(0.0051g、18.6%収率白色粉末TFA塩)とした。

【0311】

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)

【0312】

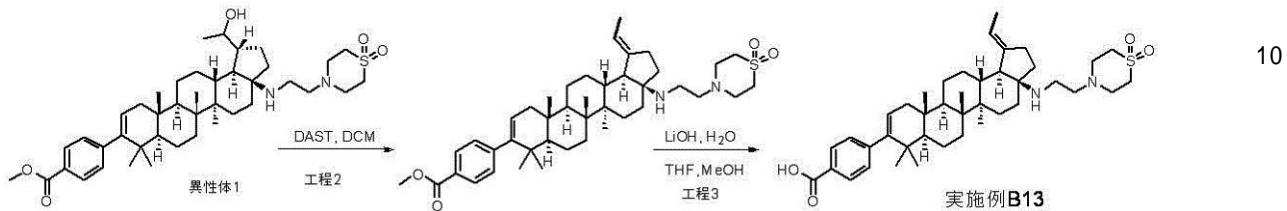
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-(1-ヒドロキシエチル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸異性体2の分析データ:LCMS: m/z=695.4 (M+H)⁺, 2.01分(方法5). ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄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)

【0313】

実施例B13

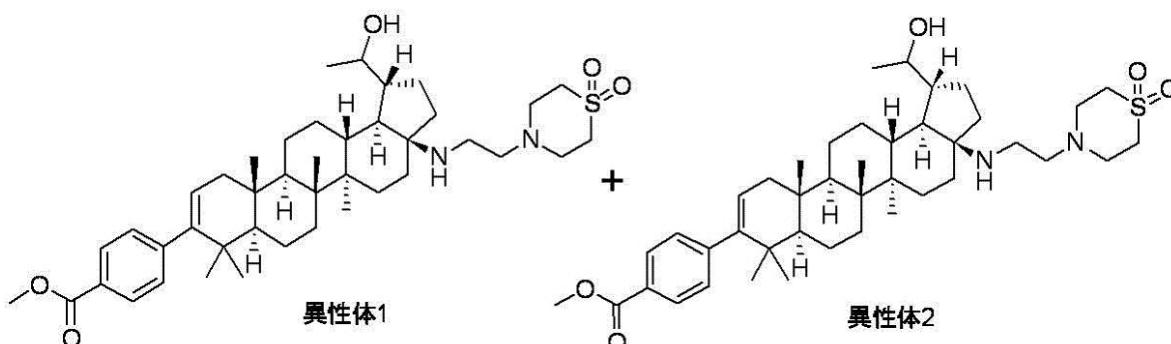
4-((3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-エチリデン-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化162】



【0314】

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pentta[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pentta[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体2の製造
【化163】



ラバーセプタムを備えた7mL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pentta[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.100g、0.141mmol)と水素化ホウ素ナトリウム(0.021g、0.566mmol)をエタノール(2mL)と乾燥THF(2mL)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(0.0547g、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(0.0219g、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(0.0328g、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、1gのWaters Oasis MCXカチ

40

50

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。

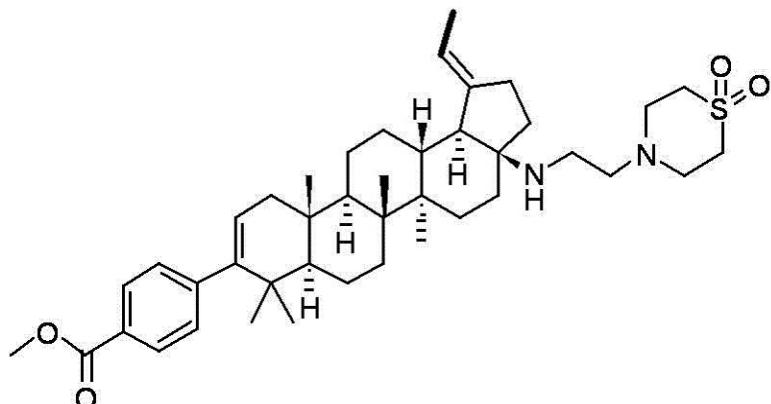
【0315】

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)

【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 - シクロペニタ [a] クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【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 (0.025 g、0.035 mmol) 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 (6.99 μl、0.053 mmol) を添加した。冷浴を除き、混合物を室温で 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 (0.0139 g、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

【 0 3 1 7 】

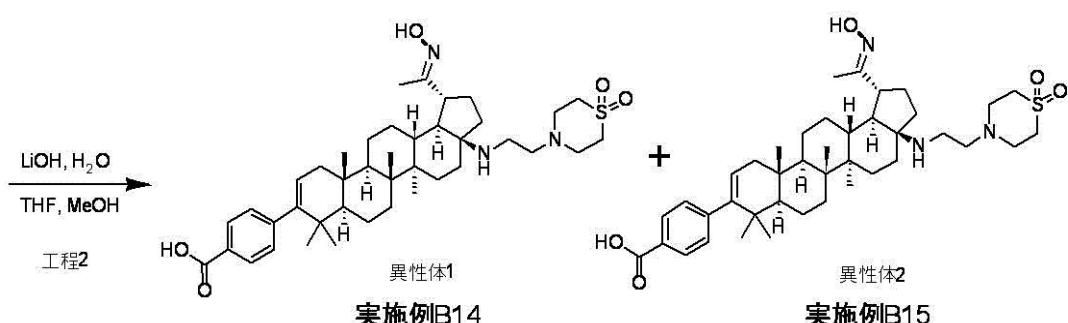
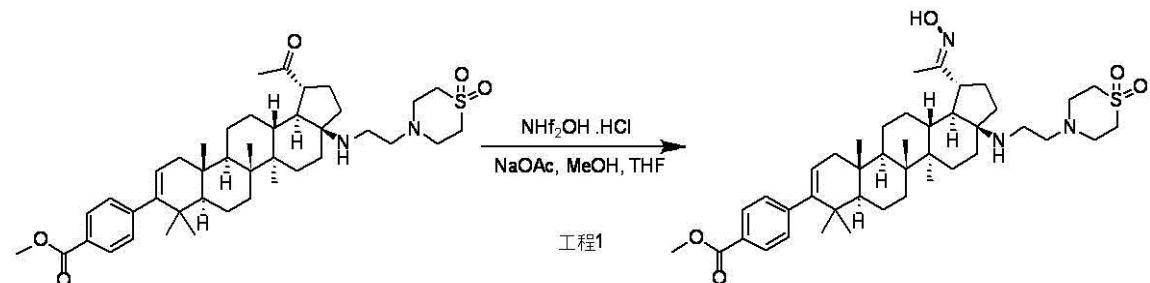
工程3：1 ドラムバイアル中、メチル4-((3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-1-エチリデン-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロpentta[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートTFA塩(0.0139g、0.015mmol)と1.0M 水酸化リチウム-水和物水溶液(0.151mL、0.151mmol)およびテトラヒドロフラン(0.3mL)およびMeOH(0.3mL)を混合した。バイアルを、PTFE裏打ちスクリューキャップで蓋し、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pentta[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) δ 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)

【 0 3 1 8 】

実施例 B 1 4 および実施例 B 1 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) - 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 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 - (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 2 の製造

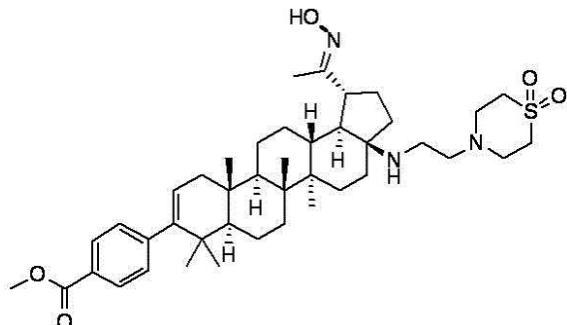
【化 1 6 5】



【0319】

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-(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pentat[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造

【化166】



10

PTFE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)-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pentat[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(0.028g、0.040mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(0.028g、0.396mmol)および酢酸ナトリウム(0.049g、0.594mmol)を乾燥メタノール(2.3mL)とテトラヒドロフラン(1.5mL)の混合物中で混合した。懸濁液を5日間急速に攪拌し、窒素流下に濃縮した。混合物を最少量のTHFとメタノール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。こうして、生成物を白色固体として得た(0.0248g、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

【0320】

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)-1-((E)-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pentat[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(0.020g、0.028mmol)と1.0M水酸化リチウム-水和物水溶液(0.277mL、0.277mmol)、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裏打ちスクリューキャップで蓋し、混合物を攪拌しながら70度で30分加熱した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法12)で精製した。2個のピークを取得した。分取HPLCから最初に溶出した物質を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pentat[a]クリセン-9-イル)安息香酸異性体1(0.0041g、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HPLCから2番目に溶出したのは主生成

30

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 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 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 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=17.0, 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=13.9 Hz, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)

【0323】

実施例 B 1 6

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

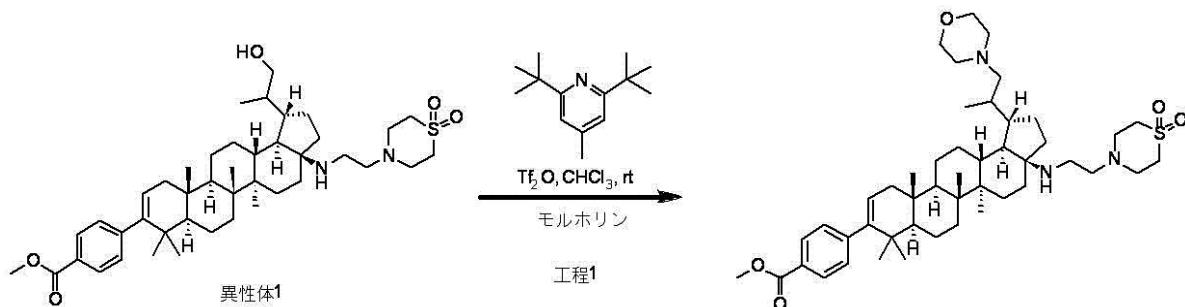
10

20

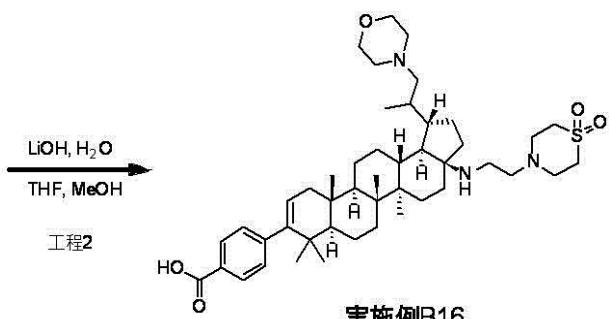
30

40

【化167】



10

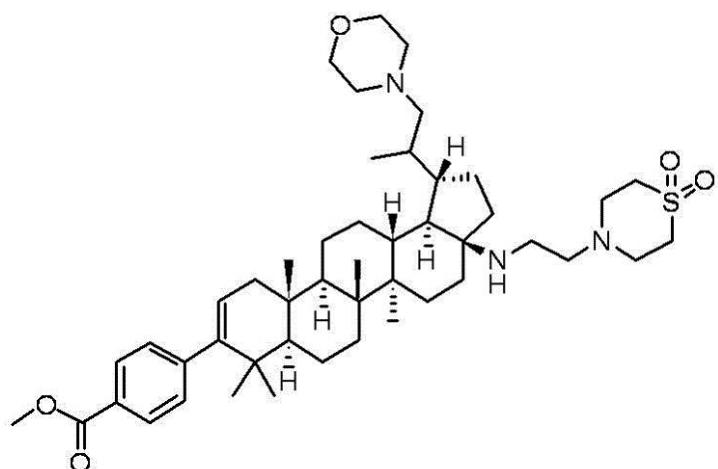


【0324】

20

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)-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-シクロペニタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造

【化168】



30

ラバーセプタ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-シクロペニタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート異性体1(0.025g、0.035mmol)および2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン(0.021g、0.104mmol)を乾燥クロロホルム(1mL)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(0.013g、0.045mmol)をrtで滴下した。混合物をrtで1時間攪拌し、混合物にモルホリノ(0.030mL、0.346mmol)を添加し、得られた溶液をrt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THFとMeO

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=79 2.7 (M+H)⁺, 1.97分(方法5)

【0325】

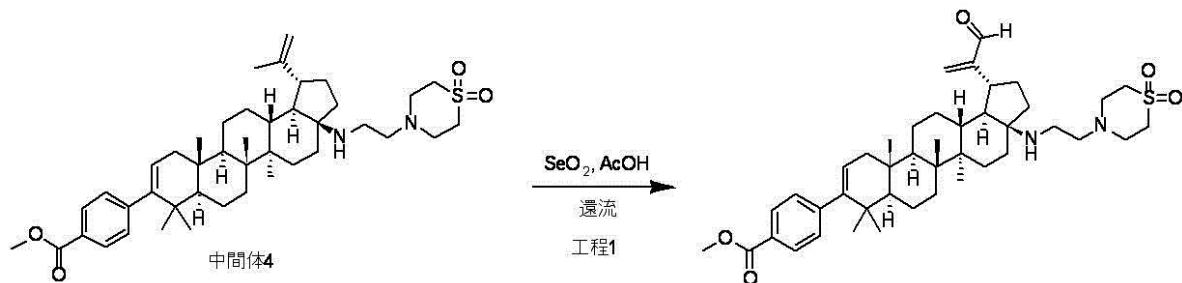
工程2: 1ドラムバイアル中、メチル4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペントメチル-1-(1-モルホリノプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートTFA塩(0.0192g、0.019mmol)と1.0M 水酸化リチウム-水和物水溶液(0.188mL、0.188mmol)をテトラヒドロフラン(0.3mL)およびMeOH(0.3mL)中で混合した。バイアルを、PTFE裏打ちスクリューキャップで蓋し、混合物を攪拌しながら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-ペントメチル-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-1-カルボン酸の製造

【化169】



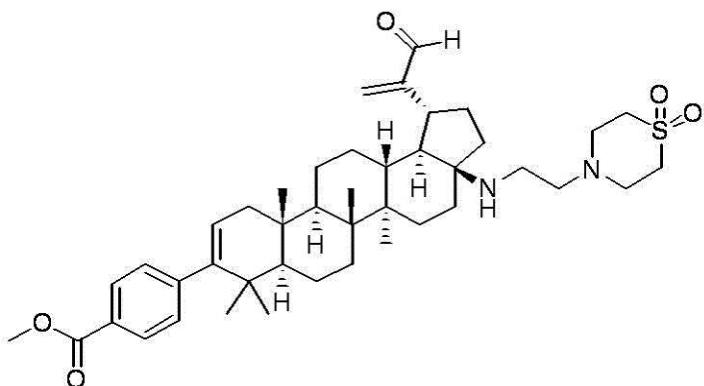
10

【0327】

20

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) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (3 - オキソプロブ - 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 - シクロヘpta[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化170】



30

7.5 mL Chemglass耐圧封管中、中間体4であるメチル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 - シクロヘpta[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(3.0 mL)を混合した。容器を密閉し、混合物を100°Cで45分加熱した。混合物を室温に冷却し、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°C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

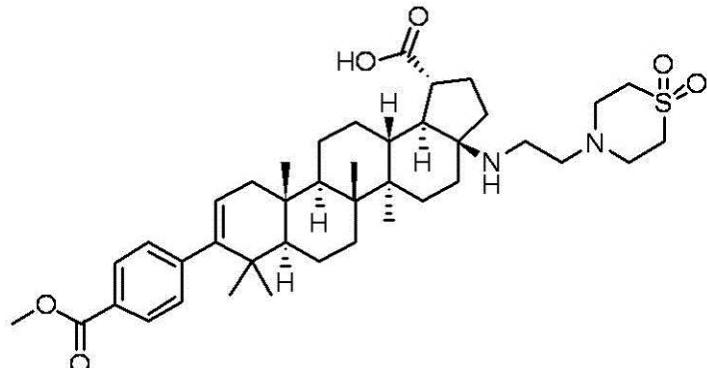
50

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-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-ペントメチル-1-(3-オキソブロブ-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)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5.0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。混合物に固体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)

【0329】

30

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-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裏打ちスクリューキャップで蓋し、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

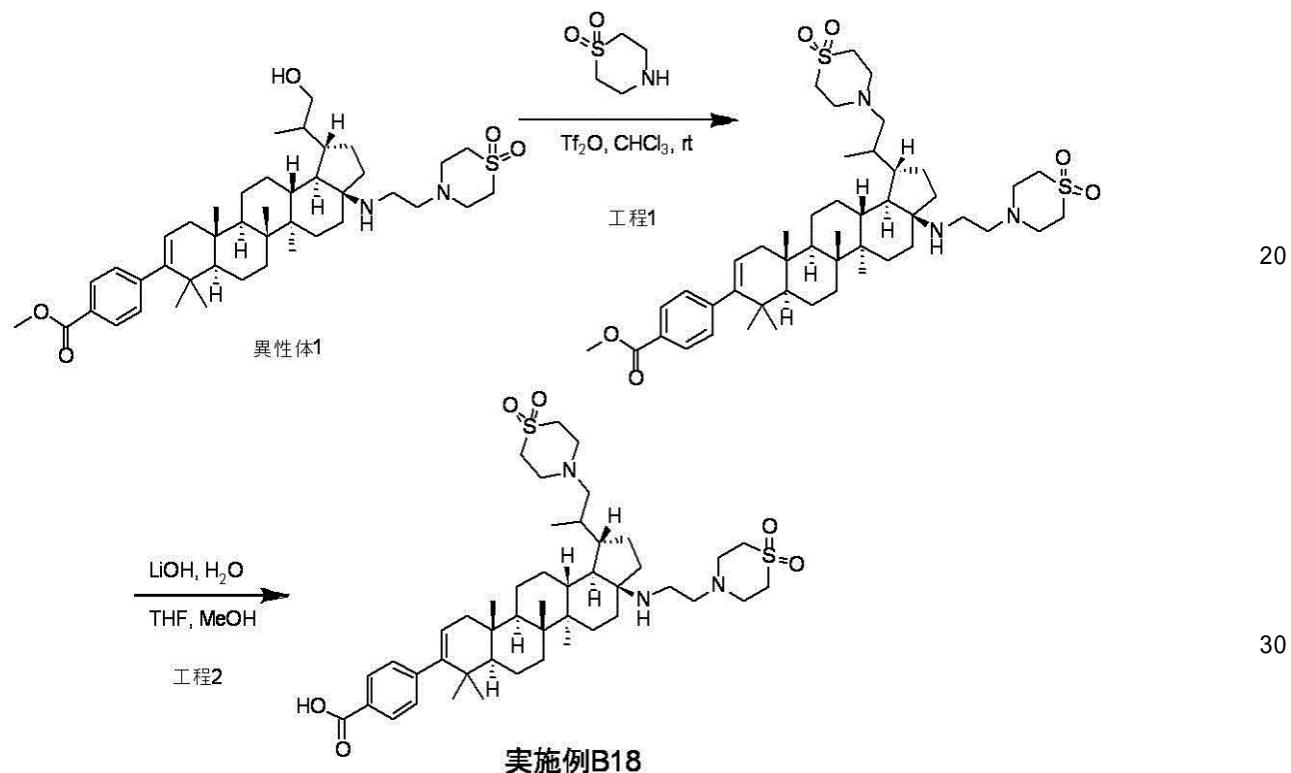
50

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

ラバーセプタ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

10

20

30

40

50

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T H F およびM e O H に溶解し、逆相分取H P L C (分取H P L C方法2)で精製した。生成物をこうして白色ガラス状固体T F A 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)

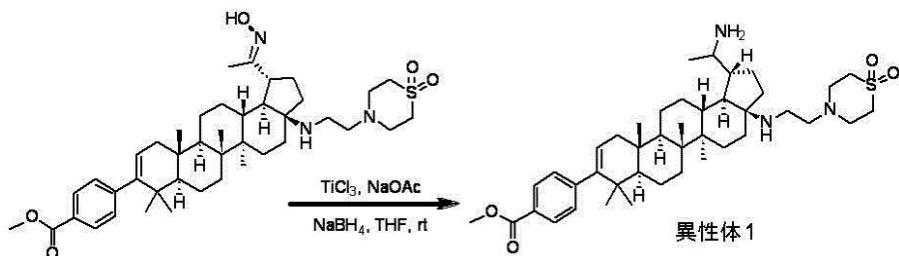
【0332】

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-シクロペニタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートT F A 塩(0.0106 g、9.92 μmol)と1.0M水酸化リチウム-水和物水溶液(0.099mL、0.099mmol)をテトラヒドロフラン(0.5mL)およびM e O H (0.5mL)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H P L C (分取H P L C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-シクロペニタ[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(0.0080 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B 1 9
4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-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-シクロペニタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸異性体1の製造

【化173】

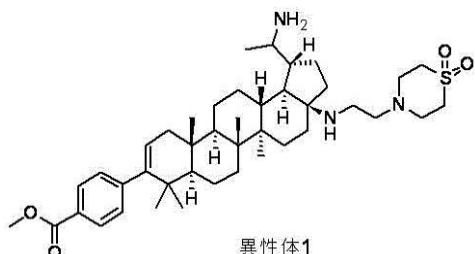


実施例B19

【0334】

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 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 pentat [a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体1の製造

【化174】



2.0 mLシンチレーションバイアル中、3% H C 1 中 2.0% w/t 溶液の塩化チタン(III)(0.766 mL、1.21 mmol)および酢酸ナトリウム(0.099 g、1.212 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、THF(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, 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) - 1 - (1 - (ヒドロキシイミノ)エチル) - 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 pentat [a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.175 g、0.242 mmol)を添加した。バイアルを PTFE 裏打ちスクリューキャップで蓋し、得られた懸濁液を r.t. で 30 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。THF(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(0.092 g、2.424 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 = 130 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 10 当量以上、顕著なガス発生あり)、混合物を r.t. で計 16 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 HPLC(分取 HPLC 方法 2)で精製して、所望の物質を单一異性体ベージュ色固体 TFA 塩として得た(0.079 g、31% 収率)。LCMS: m/z=708.5 (M+H)⁺, 2.06 分(方法5)

【0335】

10

30

40

50

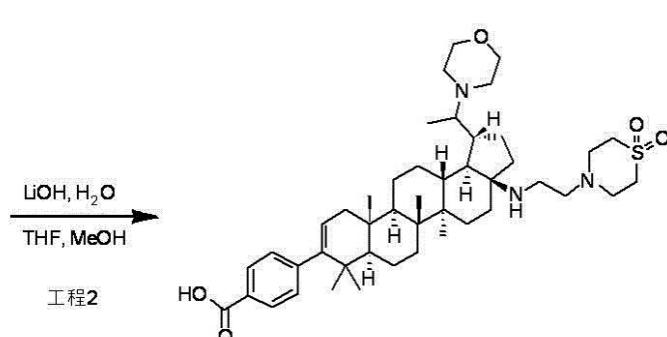
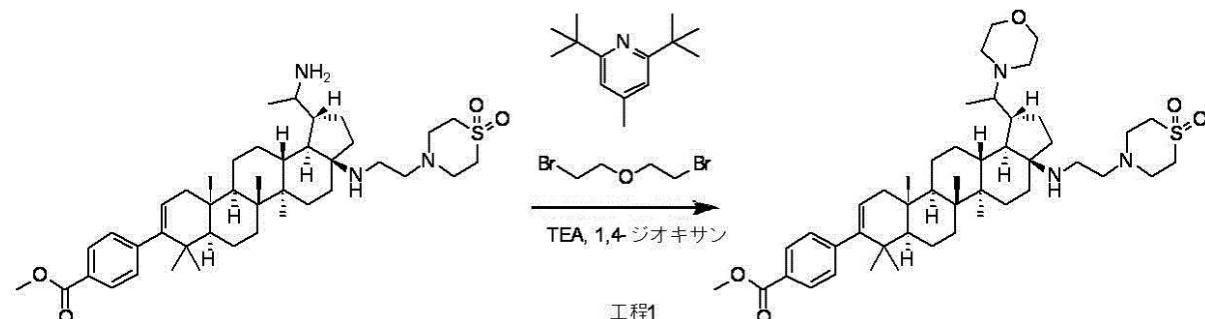
工程2：1ドラムバイアル中、メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-((R)-1-アミノエチル)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロpentta[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート異性体1 TFA塩(0.040g、0.038mmol)と1.0M 水酸化リチウム-水和物水溶液(0.381mL、0.381mmol)をテトラヒドロフラン(0.5mL)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)アミノ)-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pentta[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pentta[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化175】



実施例B20

【0337】

10

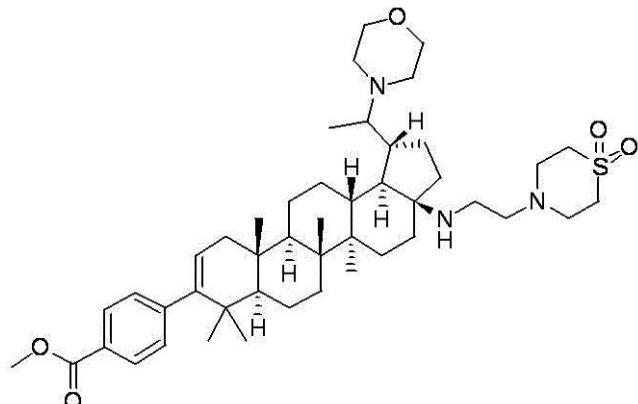
20

30

40

50

工程1：メチル4-((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)ベンゾエートの製造
【化176】



10

20mLシンチレーションバイアル中、メチル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)ベンゾエートTFA塩(0.020g、0.019mmol)と1-ブロモ-2-(2-ブロモエトキシ)エタン(0.00883g、0.0038mmol)およびトリエチルアミン(0.016mL、0.114mmol)の1,4-ジオキサン(0.5mL)を混合した。混合物を85で30分加熱したが、反応は起こらなかった。混合物を5mLマイクロ波容器に移し、乾燥アセトニトリル(2mL)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10当量；0.0445g、0.190mmol)ならびに2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン(0.023g、0.114mmol)を添加した。得られた混合物を120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THF、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)

20

【0338】

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-(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)ベンゾエートTFA塩(0.021g、0.019mmol)と1.0M水酸化リチウム-水和物水溶液(0.190mL、0.190mmol)のテトラヒドロフラン(0.5mL)およびMeOH(0.5mL)を混合した。バイアルをPTFE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HPLC(分取HPLC方法14)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-(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)安息香酸を白色粉末TFA塩として得た(0.0182g、2工程で86%収率)。LCMS: m/z=764.6 (M+H)⁺, 1.85分(方法5). ¹H NMR (400MHz, 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

30

40

50

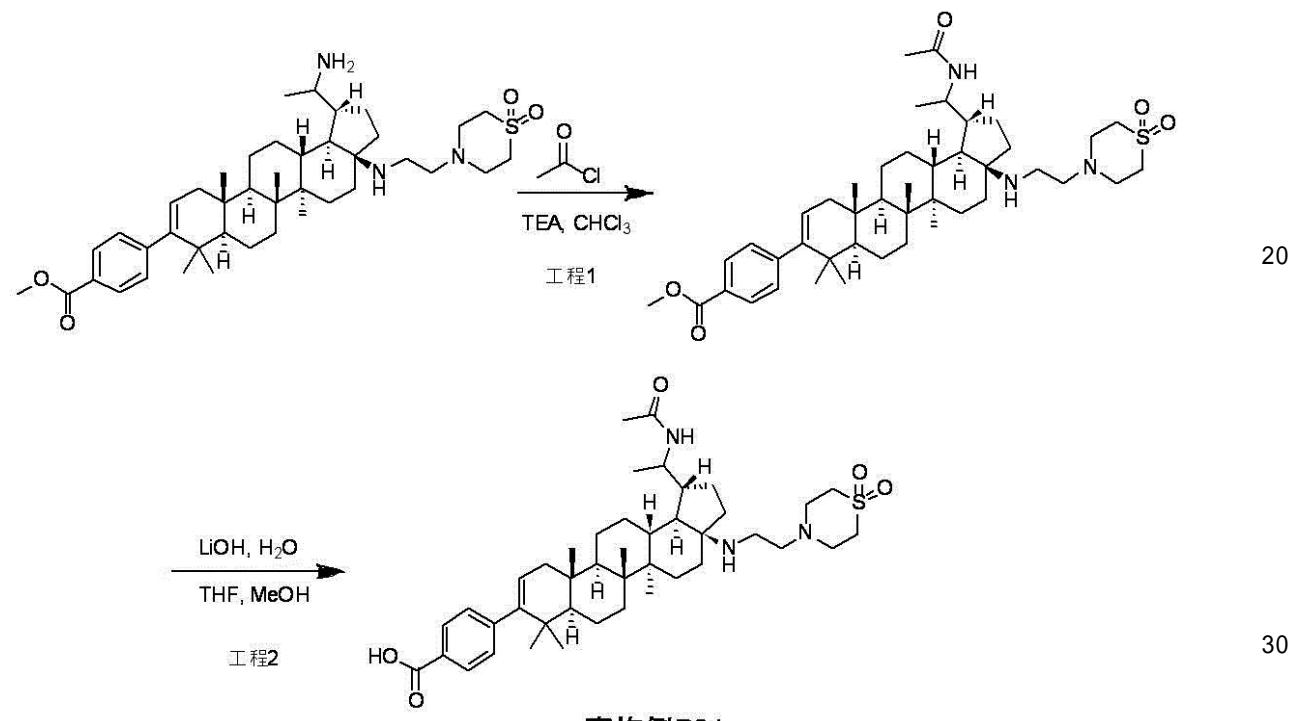
(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.31 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.88 (br. s., 4H), 3.30-2.96 (m, 16H), 2.41 (br. s., 2H), 2.17 (dd, $J=17.0, 6.5$ Hz, 1H), 2.09 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 2.04-1.86 (m, 4H), 1.86-1.69 (m, 3H), 1.67-1.55 (m, 6H), 1.54-1.42 (m, 5H), 1.33-1.24 (m, 5H), 1.22 (s, 3H), 1.13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

【0339】

実施例B21

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

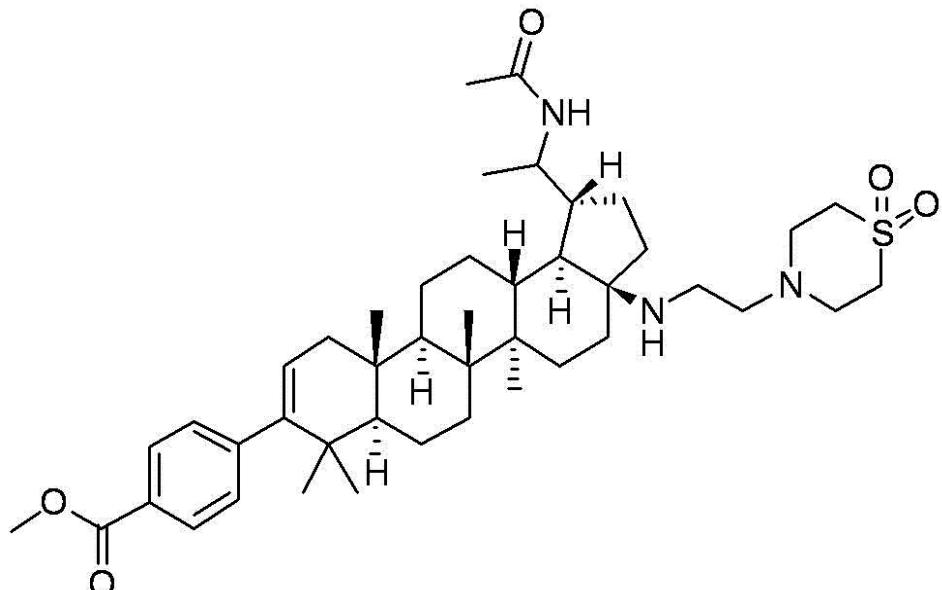
【化177】



【0340】

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178】



10

PTFE裏打ちスクリュ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 - ((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 - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートTFA塩(0.019g、0.018mmol)とTEA(0.025mL、0.181mmol)を乾燥クロロホルム(1mL)中で混合した。塩化アセチル(1.930μl、0.027mmol)を全て一度に添加し、溶液をrtで30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

【0341】

工程2：PTFE裏打ち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 - (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 - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.014g、0.018mmol)を含む粗製の混合物と1.0M水酸化リチウム-水和物水溶液(0.180mL、0.180mmol)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。粗製の混合物を一度の注入で逆相分取HPLC(分取HPLC方法2)で精製した。これにより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 - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸を白色粉末TFA塩として得た(0.0108g、61.6%收率)。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

【0342】

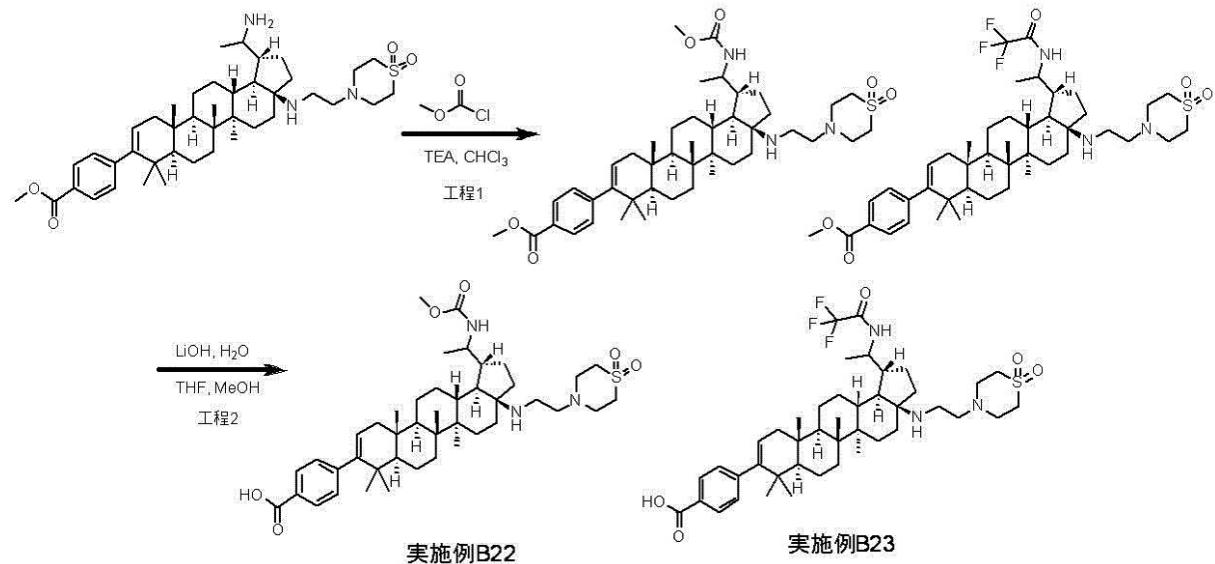
40

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179】

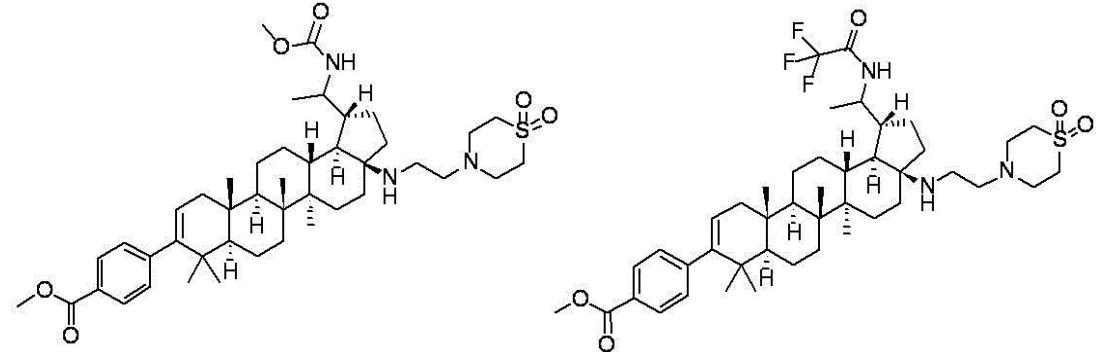
【化 1 7 9】



【 0 3 4 3 】

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-((メトキシカルボニル)アミノ)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)ベンゾエートおよびメチル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-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)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)ベンゾエートの製造【化180】

【化 1 8 0 】



攪拌棒を備えた 20 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

, 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 . 0 1 9 g 、 0 . 0 1 8 mmol)と T E A(0 . 0 2 5 mL 、 0 . 1 8 1 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 . 1 0 2 μ l 、 0 . 0 2 7 mmol)を添加し、溶液を r t で 1 5 分攪拌した。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した。LCMS: m/z=766.5 (M+H)⁺ , 2.24 min および 804.5 (M+H)⁺ , 2.32 分(方法5)

【 0 3 4 4 】

10

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 . 0 1 8 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 . 1 8 0 mL 、 0 . 1 8 0 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 7 0 ° で 2 5 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 2)で精製した。こうして、 2 種の表題化合物を得た。

【 0 3 4 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) - 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 . 0 0 3 9 g 、 2 1 . 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)

【 0 3 4 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 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 . 0 0 6 6 g 、 3 5 . 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) ,

40

50

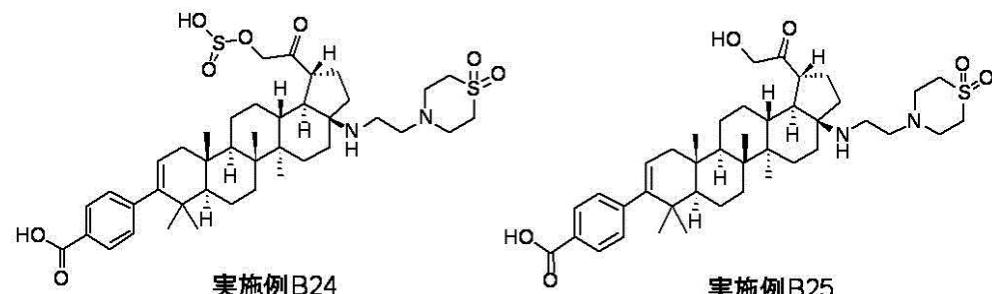
0.96 (br. s., 3H)

〔 0 3 4 7 〕

実施例 B 2 4 および実施例 B 2 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 - (2 - (スルフィノオキシ)アセチル) - 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) - 1 - (2 - ヒドロキシアセチル) - 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 181】



実施例B24

案施例B25

攪拌棒を備えた1ドラムバイアル中、3.0M 水酸化ナトリウム水溶液(0.471mL、1.414mmol)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(0.026mL、0.495mmol)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(0.30mL)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,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-シクロヘキサ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(0.050g、0.071mmol)の1,4-ジオキサン(1.15mL)および水(0.20mL)中の0℃の冷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(0.2mL)を添加し、混合物を80℃で25分加熱した。混合物を窒素流下、固体残渣まで濃縮した。残渣にTHF(2mL)、メタノール(0.5mL)、水(0.3mL)およびアセトニトリル(0.3mL)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。

【 0 3 4 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) - 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 - (スルフィノオキシ)アセチル) - 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：白色粉末として得た(0.009 1 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】

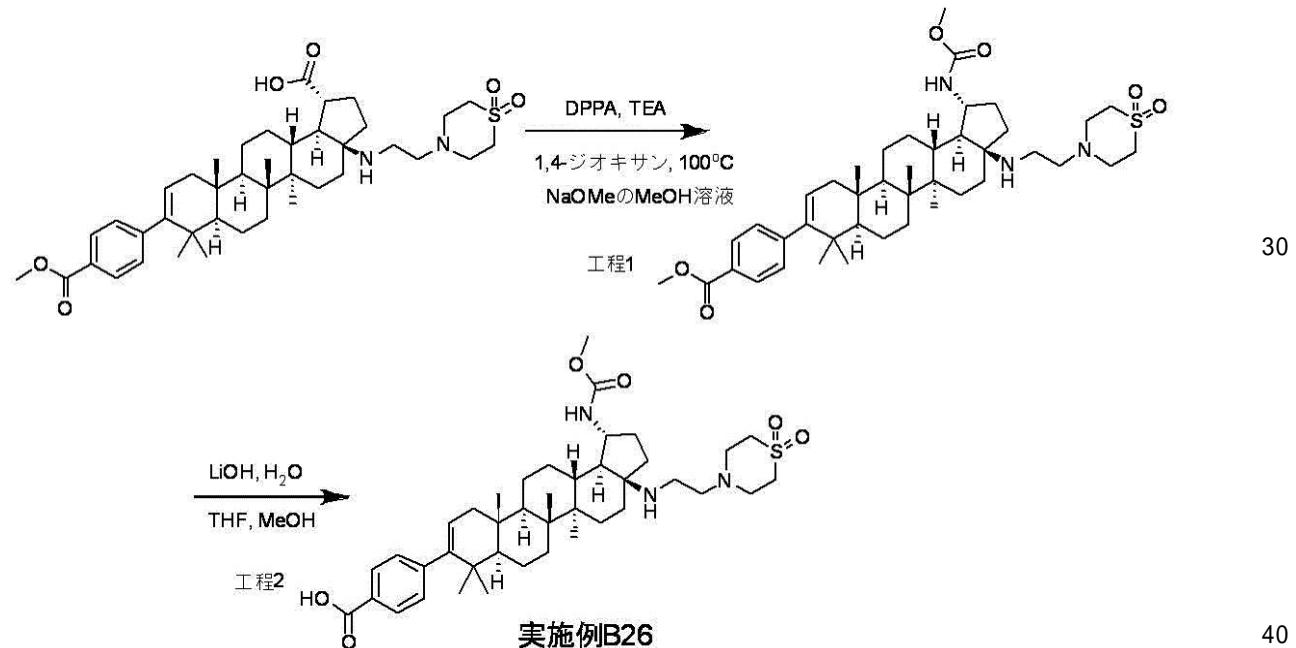
4 - ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS) - 3a - ((2 - (1,1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 1 - (2 - ヒドロキシアセチル) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - オクタデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸：白色粉末として得た(0.0042g、6.2%収率)。LCMS: m/z=709.4 (M+H)⁺, 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)

【0350】

実施例B26

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) - 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

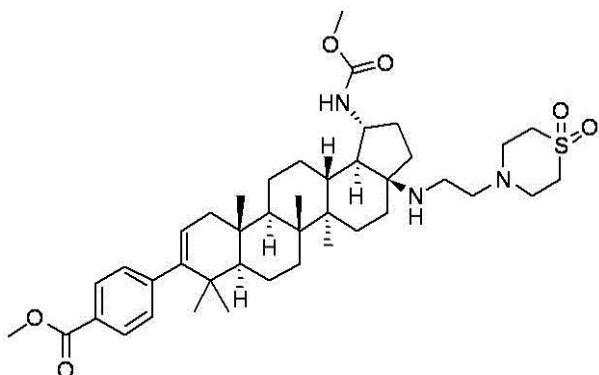
【化182】



【0351】

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) - 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183】



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(0.025g、0.035mmol)とトリエチルアミン(8.85μl、0.063mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(0.011mL、0.053mmol)を乾燥1,4-ジオキサン(0.5mL)中で混合した。バイアルをPTFE裏打ちスクリューキャップで密閉し、混合物を100度で75分加熱した。混合物にrtでメタノール中0.5Mナトリウムメトキシド溶液(0.705mL、0.353mmol)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)

【0352】

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)-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(0.026g、0.035mmol)と、1.0M水酸化リチウム-水和物水溶液(0.352mL、0.352mmol)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スクリューキャップで蓋し、混合物を攪拌しながら、70度で20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、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)-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)ベンゾエートを白色粉末TFA塩として得た(0.0113g、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)

【0353】

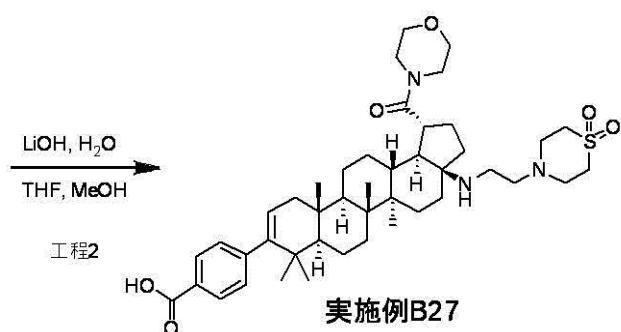
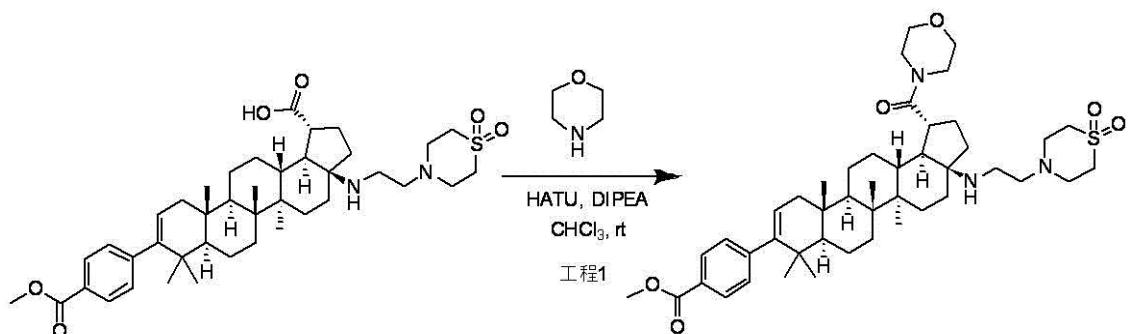
実施例B27

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

40

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】

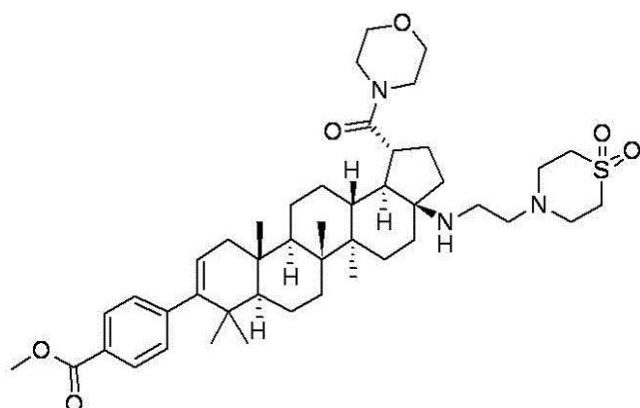


実施例B27

【0 3 5 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) - 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

【化 1 8 5】



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)とモルホリン(3.99 μl、0.046 mmol)、HATU(0.017 g、0.046 mmol)およびDIPEA(0.020 mL、0.113 mmol)をクロロホルム(1 mL)中で混合した。バイアルをPTFE 裏打ちスクリューキャップで密閉し、混合物をrtで一夜攪拌した。混合物を窒素流下濃縮し、最少量のアセトニトリルとメタノールの混合物に再溶解した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法5)で精製して、生成物を白色固体TFA塩として得た(0.0276 g)。LCMS: m/z=778.5 (M+H)⁺, 2.26分(方法5). Yield: 40.

10

20

30

40

50

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口ツク) 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水酸化リチウム一水和物水溶液(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裏打ちスクリュ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,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口ツク) 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

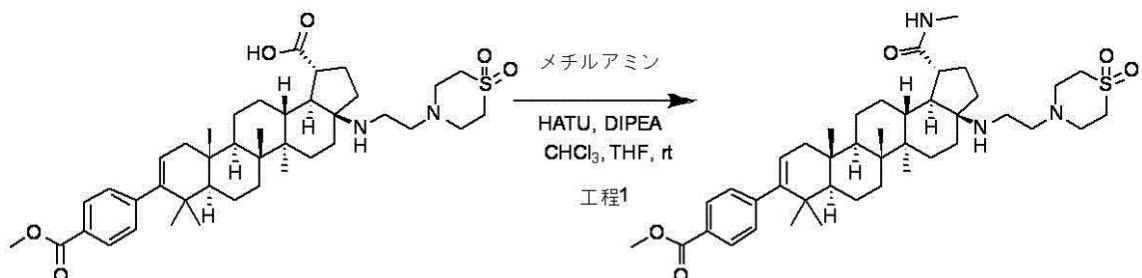
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(メチルカルバモイル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

10

20

30

【化186】



10



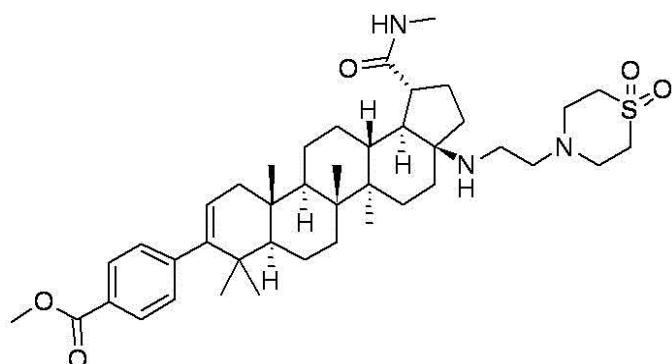
実施例B28

【0357】

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) - 5a, 5b, 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)ベンゾエートの製造

20

【化187】



30

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, 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)ベンゾエートを、THF中2.0M メチルアミン溶液(0.176mL, 0.353mmol)をモルホリンの代わりに使用した以外、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, 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12)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(0.0142g, 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) δ 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)

【0358】

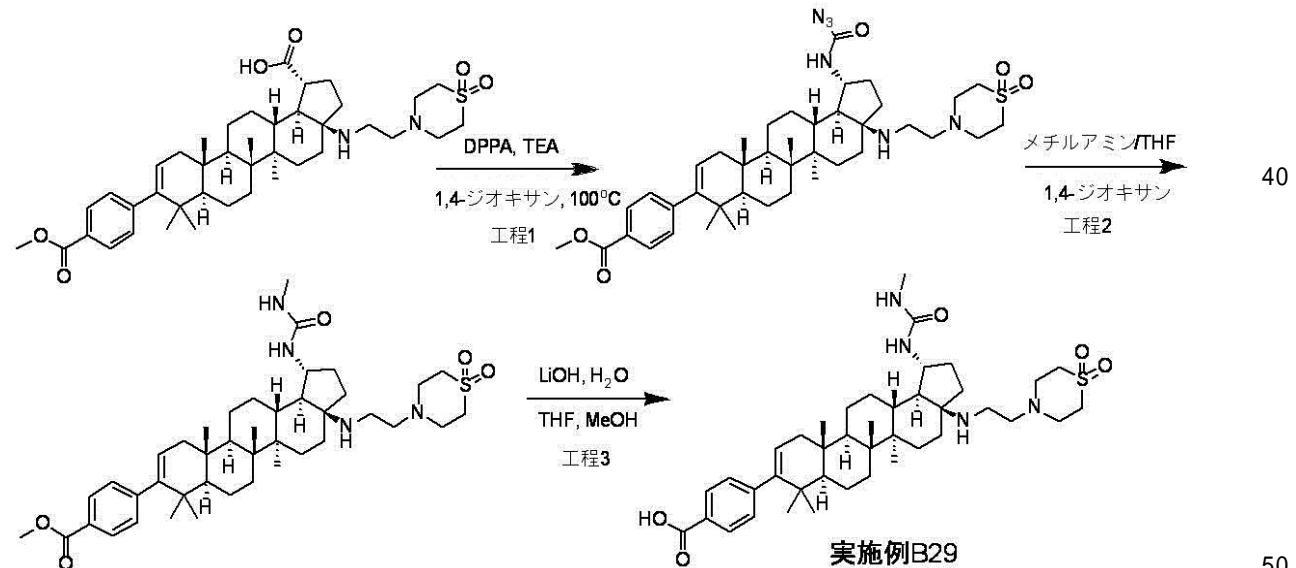
工程2：1ドラムバイアル中、メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペントメチル-1-(メチルカルバモイル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(0.0142g、0.020mmol)と1.0M水酸化リチウム-水和物水溶液(0.197mL、0.197mmol)およびテトラヒドロフラン(0.3mL)およびMeOH(0.3mL)を混合した。バイアルをPTFE裏打ちスクリューキャップで密閉し、混合物を攪拌しながら、60度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-ペントメチル-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)安息香酸を白色粉末TFA塩として得た(0.0171mg、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)

【0359】

実施例B29

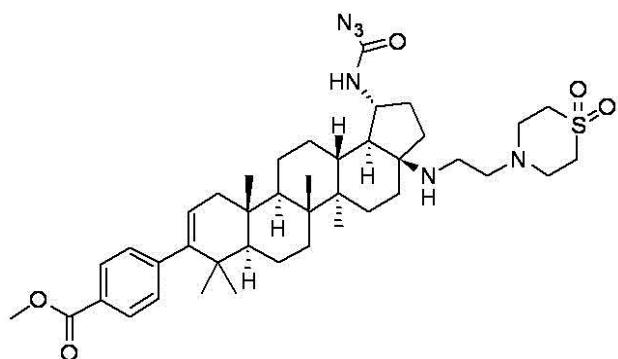
4-((1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペントメチル-1-(3-メチルウレイド)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化188】



【0360】

工程1：メチル4-(((1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-((アジドカルボニル)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펜タ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造
【化189】



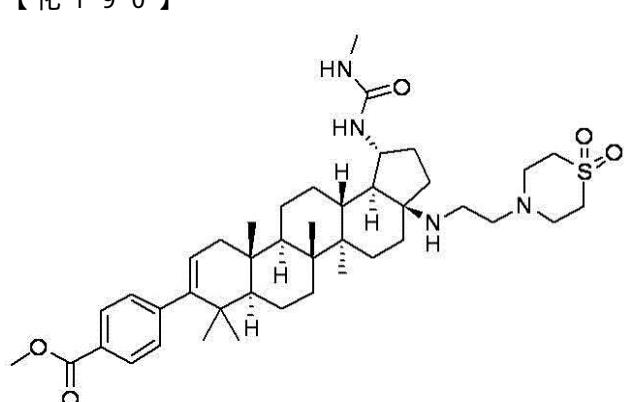
10

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pentta[a]クリセン-1-カルボン酸(0.085g、0.120mmol)とトリエチルアミン(0.030mL、0.216mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(0.028mL、0.132mmol)を乾燥1,4-ジオキサン(2mL)中で混合した。バイアルをPTFE裏打ちスクリューキャップで密閉し、混合物をrtで100分攪拌し、100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(0.028mL、0.132mmol)を添加し、混合物を100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)

【0361】

30

工程2：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-(3-メチルウレイド)-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pentta[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造
【化190】



40

1ドラムバイアル中、メチル4-(((1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-((アジドカルボニル)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-

50

- オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート(0.0
30 g、0.040 mmol)とT H F 中 1.0 M メタンアミン溶液(0.400 mL、0.400
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(0.019
3 g、2 工程で 50 % 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, 1
H), 3.91 (s, 3H), 3.31-3.01 (m, 11H), 2.97 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.3
6-2.21 (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), 1.0
9 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) 10

【 0 3 6 2 】

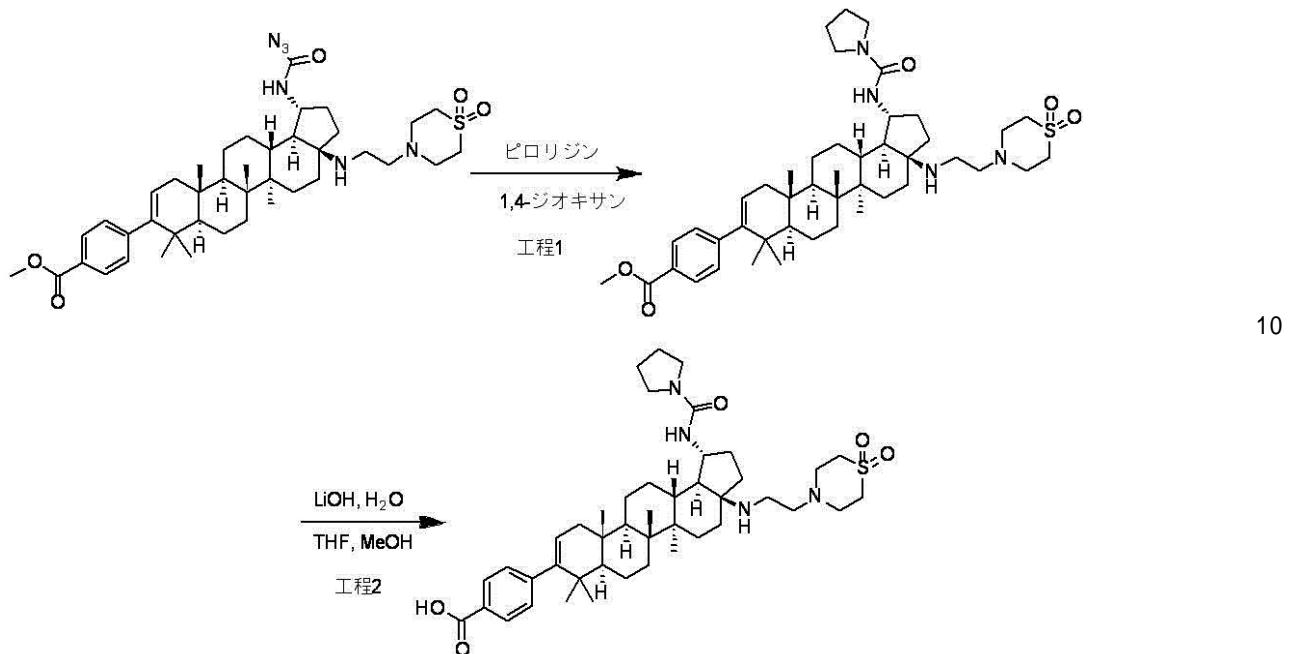
工程 3 : 1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a
S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エ
チル)アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2
, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3
b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート T F
A 塩(0.019 g、0.020 mmol)と 1.0 M 水酸化リチウム - 水和物水溶液(0.19
7 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 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
、60 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 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 -
シクロペニタ[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(0.02
03 g、106 % 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
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) 30

【 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 - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造 40

【化191】

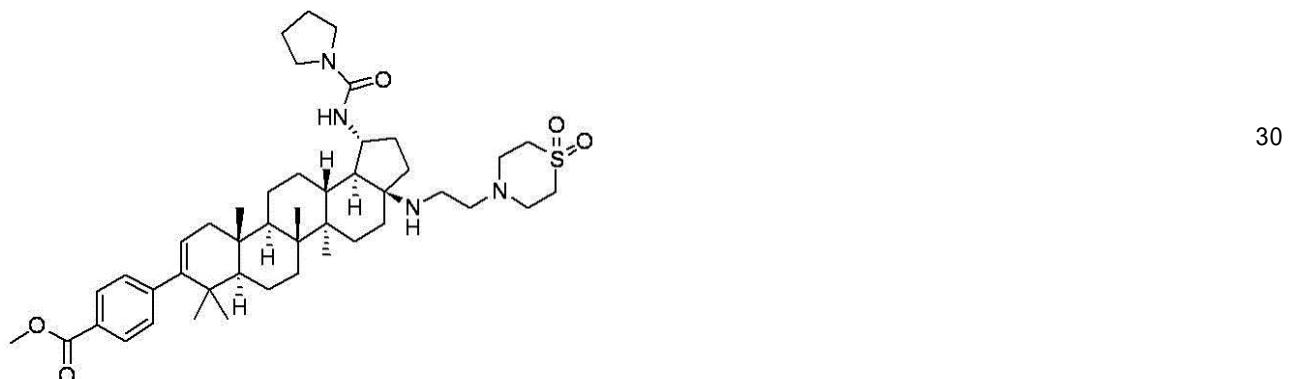


【0364】

20

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-(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-シクロペニタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造

【化192】



1ドラムバイアル中、メチル4-((1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-((アジドカルボニル)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-シクロペニタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(0.030g、0.040mmol)とピロリジン(0.033mL、0.400mmol)を混合した。バイアルをPTFE裏打ちスクリューキャップで密閉し、混合物をrtで1時間攪拌した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法2)で精製した。所望の生成物をこうして白色粉末TFA塩として得た(0.0178g、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】

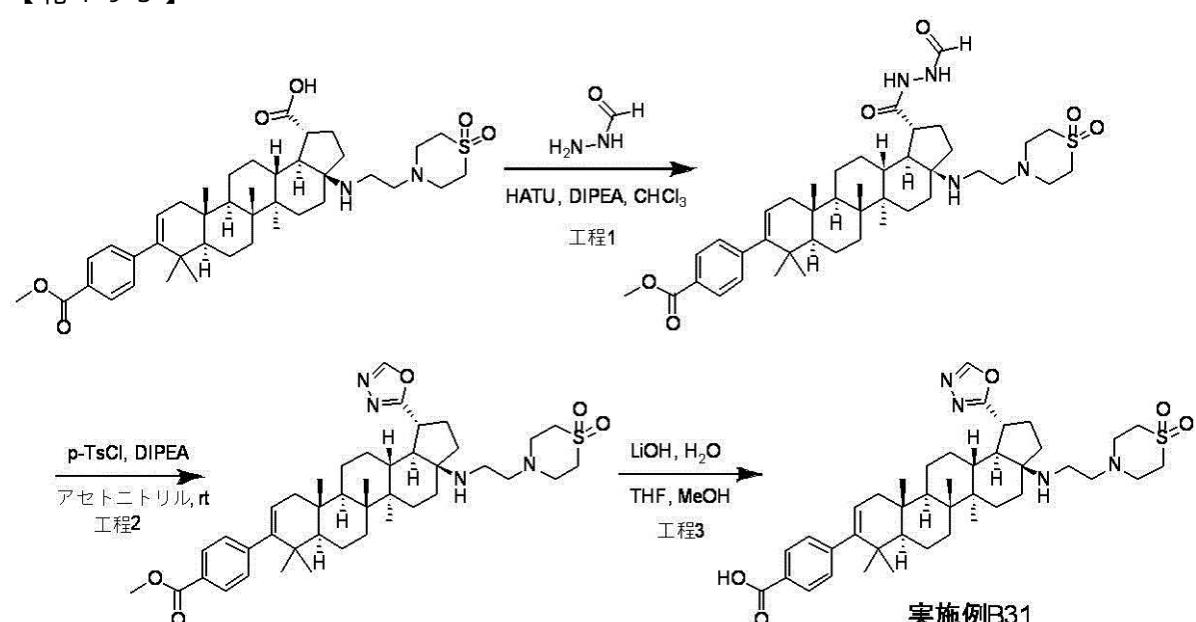
工程2：1ドラムバイアル中、メチル4-((1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペントメチル-1-(ピロリジン-1-カルボキサミド)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートTFA塩(0.019g、0.019mmol)と1.0M水酸化リチウム一水和物水溶液(0.189mL、0.189mmol)およびテトラヒドロフラン(0.3mL)およびMeOH(0.3mL)を混合した。バイアルをPTFE裏打ちスクリュ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-ペントメチル-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-ペントメチル-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,

10

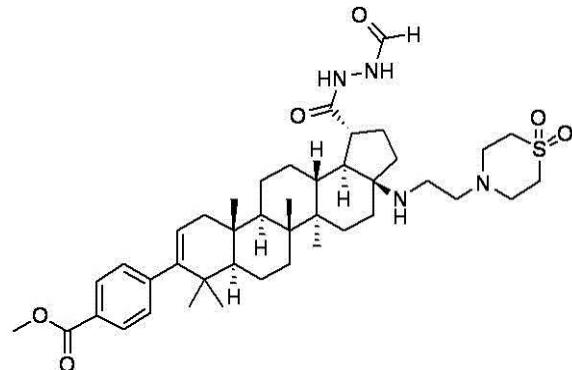
20

30

40

50

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 pentat[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造
【化194】



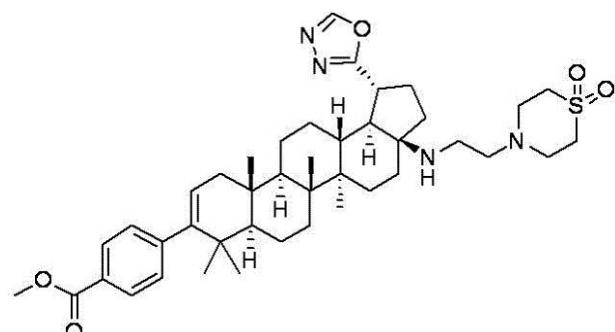
10

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 pentat[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DIEA(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時間攪拌した。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

【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 pentat[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造
【化195】



30

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

40

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 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 - 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、混合物を攪拌しながら、 7 0 °C 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)

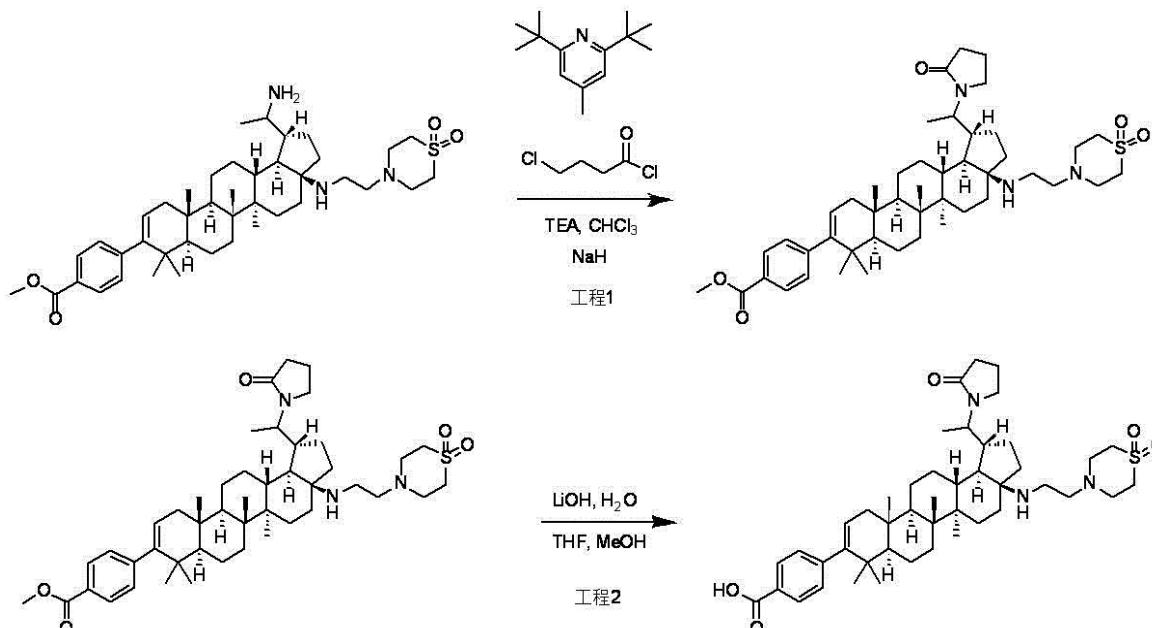
【 0 3 7 0 】

30

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)安息香酸の製造

【化196】



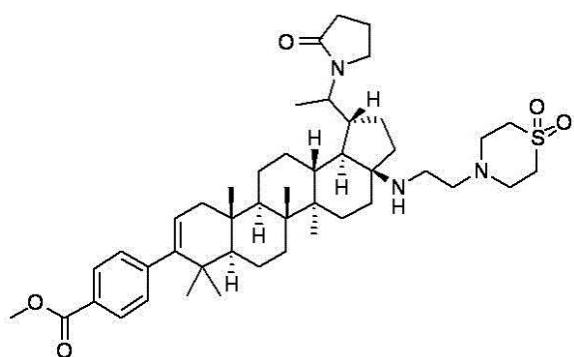
実施例B32

【0371】

20

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)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(1-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)-2,3,3a,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197】



5mLマイクロ波バイアル中、メチル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)ベンゾエート(0.025g、0.035mmol)と4-クロロブタノイルクロライド(5.94μl、0.053mmol)および2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン(0.029g、0.141mmol)を、アセトニトリル(0.5mL)と1,4-ジオキサン(0.5mL)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℃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(鉛油中60%NaH分散)(過剰、約20mg)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

【0372】

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-(2-オキソピロリジン-1-イル)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)ベンゾエート(0.027g、0.035mmol)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THF溶液を、水(1mL)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(1mL)を添加し、得られた混合物を60度で30分加熱した。混合物を窒素流で約0.5mLに濃縮し、アセトニトリル(1mL)およびメタノール(1mL)で希釈し、濾過し、逆相分取HPLC(分取HPLC方法3)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-(1-(2-オキソピロリジン-1-イル)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)安息香酸を白色粉末TFA塩として得た(0.0270g、2工程で76%収率)。LCMS: m/z=762.5 (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) 7.93 (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)

【0373】

実施例B33

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)安息香酸の製造

【化198】



実施例B33

2.0mLシンチレーションバイアル中、(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-カルボン酸トリエチルアンモニウム塩(0.100g、0.123mmol)とジフェニルホスホリルアジド(0.080mL、0.370mmol)およびトリエチルアミン(0.034mL、0.247mmol)を乾燥1,4-ジオキサン(5mL)中で混合した。バイアルをPTFE裏打ちスクリューキャップで密閉し、混合物を80度で2時間加熱した。混合物をrtに冷却し、rtで1.5時間静置した。急速に攪拌している混合物に1.0M水酸化ナトリウム水溶液(4.93mL、4.93mmol)を全て一度に添加した。得られた濁った混合物をrtで30分急速に攪拌した。混合物を窒素流で濃縮し、逆相分取HPLC(分取HPLC方法15)で精製した

10

20

30

40

50

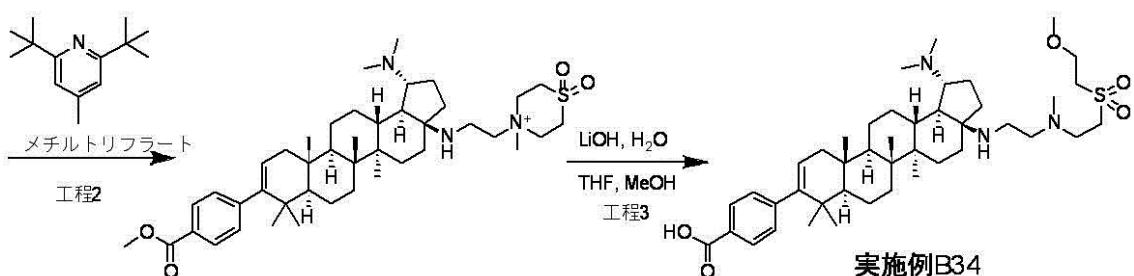
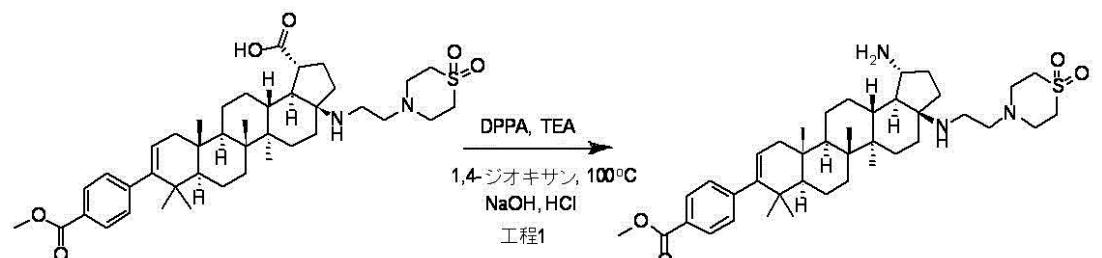
。所望の生成物をこうして白色固体TFA塩として得た(0.0739g、59.5%収率)。LCMS: m/z=666.3 ($M+H$)⁺, 1.79分(方法5)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.31 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.85 (t, J=8.6 Hz, 1H), 3.27-3.12 (m, 6H), 3.11-2.83 (m, 6H), 2.48 (br. s., 1H), 2.23-1.97 (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B34

4 - ((1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1 - (ジメチルアミノ) - 3a - ((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 - シクロペント[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸の製造

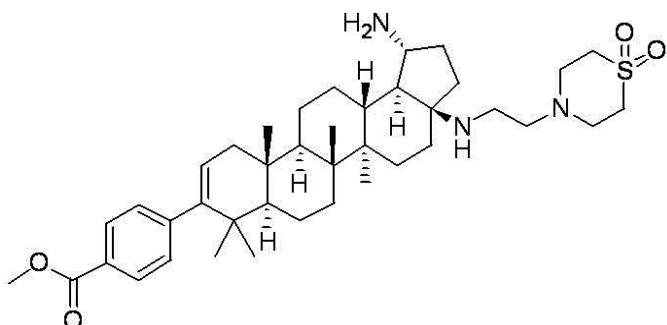
【化199】



【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 - シクロペント[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,

10

20

30

40

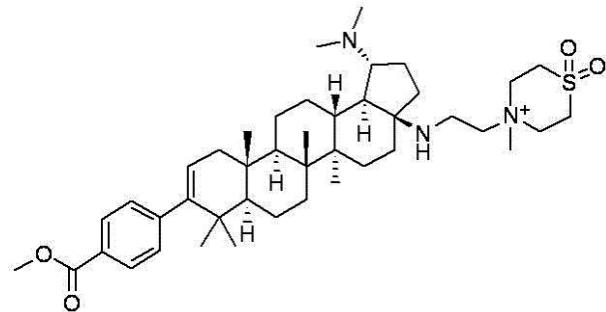
50

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 - 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 裏打ちスクリューキャップで密閉し、混合物を 8 0 °C 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 °C 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 分攪拌後、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)

【 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

【 化 2 0 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 . 0 2 1 g 、 0 . 0 2 1 mmol)と 2 , 6 - ジ - t e r t - プチル - 4 - メチルピリジン(0 . 0 4 2 g 、 0 . 0 5 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 . 0 1 1 mL 、 0 . 1 0 3 mmol)を添加した。バイアルを P T F E 裏打ちスクリューキャップで密閉し、混合物を 7 0 °C で 3 0 分攪拌した。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 °C 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)

【 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

10

20

30

40

50

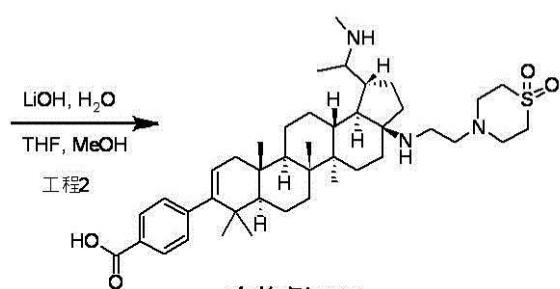
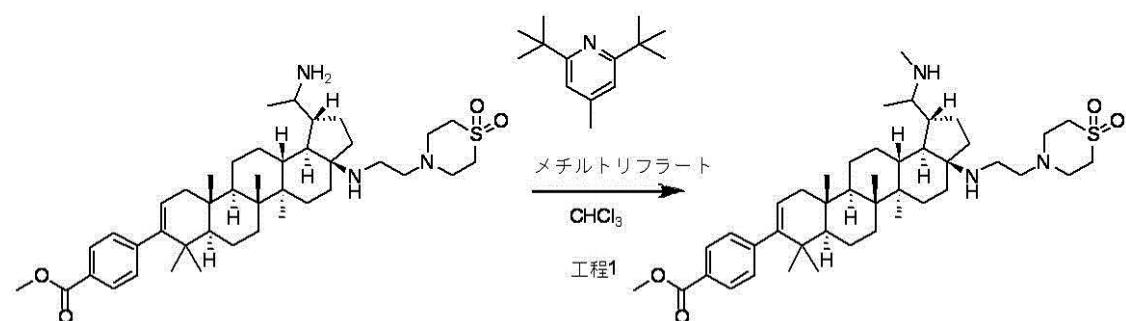
ル)フェニル) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]クリセン - 3 a - イル)アミノ)エチル) - 4 - メチルチオモルホリン - 4 - イウム 1 , 1 - ジオキシド(0 . 0 1 0 g 、 9 . 1 2 μ mol)と 1 . 0 M 水酸化リチウム水和物水溶液(0 . 0 9 1 mL 、 0 . 0 9 1 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 裏打ちスクリューキャップで密閉し、混合物を攪拌しながら、70 度で 30 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 - ((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 - 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 TFA 塩として得た(0 . 0 0 4 8 g 、 2 工程で 2 0 % 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) 10

【0378】

実施例B35

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

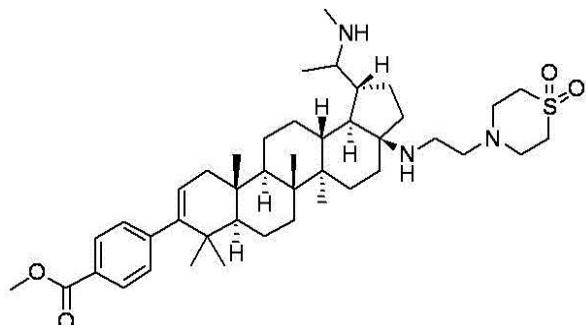
【化202】



【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 , 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)安息香酸を白色粉末 TFA 塩として得た(0 . 0 0 4 8 g 、 2 工程で 2 0 % 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) 10

b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (1 - (メチルアミノ)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)ベンゾエートの製造
【化203】



10

1ドラムバイアル中、メチル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)ベンゾエート(0.020g、0.0028mmol)と2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジン(0.029g、0.141mmol)をクロロホルム(0.5mL)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(4.98μl、0.0045mmol)を添加し、PTFE裏打ちスクリューキャップを付け、混合物をrt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(7μl、約0.0063mmol、2.25当量)を添加し、rtで1.5時間攪拌した。混合物にTHF中1.0M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 THF / MeOH混合物に溶解し、逆相分取HPLC(分取HPLC方法12)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、逆相分取HPLC(分取HPLC方法3)で再精製して、所望の生成物を白色粉末TFA塩として得た(0.0123g、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) 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., 3H)

20

【0380】

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 - (1 - (メチルアミノ)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)ベンゾエートTFA塩(0.0093g、8.74μmol)と1.0M水酸化リチウム水和物水溶液(0.087mL、0.0087mmol)、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HPLC(分取HPLC方法16)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 - (1 - (メチルアミノ)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)安息香酸を白色ガラス状固体TFA塩として得た(0.0078g、80%収率)。LCMS: m/z=708.4 (M+H)⁺, 1.79分(方法5). ¹H N

40

50

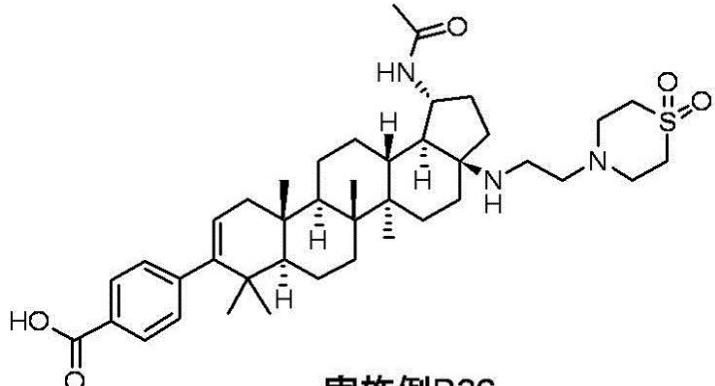
MR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄ロック) 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.31 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.27-2.95 (m, 12H), 2.74 (s, 3H), 2.57-2.44 (m, 1H), 2.23-1.92 (m, 6H), 1.90-1.68 (m, 4H), 1.68-1.40 (m, 11H), 1.34 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.31-1.24 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (s, 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) - 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204】



10

20

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(0.020 g、0.028 mmol)とジフェニルホスホリルアジド(0.015 mL、0.071 mmol)およびトリエチルアミン(0.016 mL、0.113 mmol)を乾燥1, 4 - ジオキサン(1 mL)中で混合した。バイアルをPTFE裏打ちスクリューキャップで密閉し、混合物を80度で20分加熱した。反応混合物を3.0 M 水酸化ナトリウム水溶液(0.235 mL、0.705 mmol)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分後熱源から離した。混合物を酢酸無水物(0.135 g、1.33 mmol)で処理し、得られた混合物を70度で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(0.0149 g、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)

30

40

【0382】

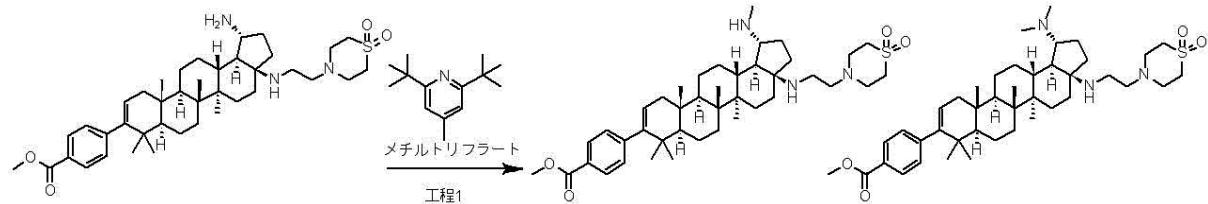
実施例B37および実施例B38

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

50

[a]クリセン-9-イル)安息香酸および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 pentat[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化205】



10



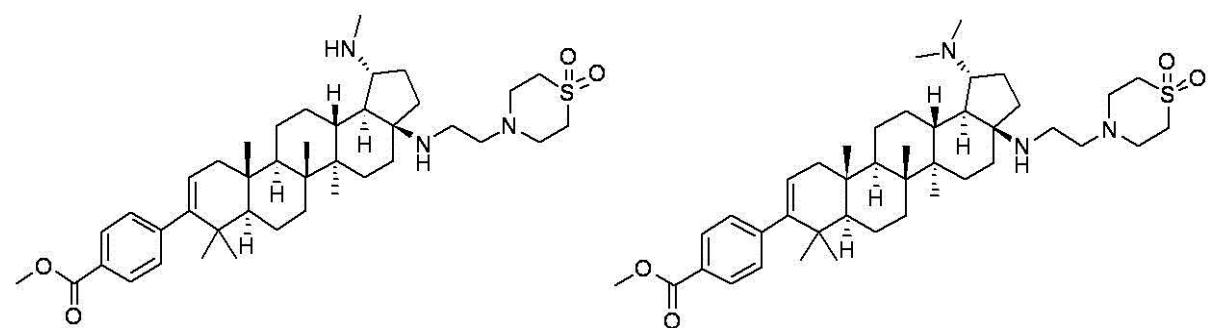
【0383】

20

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-(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 pentat[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートおよびメチル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 pentat[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造

30

【化206】



40

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。

【0384】

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)-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 pentat[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートTFA塩(0.021g、0.021mmol)と2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン(0.042g、0.205mmol)をクロロホルム(0.5mL)中で混合した。この攪拌中の混合物にトリフル

50

オロメタンスルホン酸メチル(0.011mL、0.103mmol)を添加した。PTE裏打ちスクリューキャップを付け、混合物をrtで一夜攪拌した。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(0.0123g)として得た。物質を直接次工程で使用した(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펜타[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートTFA塩(0.021g、0.021mmol)と2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン(0.042g、0.205mmol)をクロロホルム(0.5mL)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(0.011mL、0.103mmol)を添加した。PTE裏打ちスクリューキャップを付け、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(0.011mL、0.103mmol)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(0.010g)として得た。物質を直接次工程で使用した(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-ペントメチル-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pentata[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pentata[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートTFA塩(0.0123g、0.012mmol)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(0.117mL、0.117mmol)、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PTE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-ペントメチル-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pentata[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pentata[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートTFA塩(0.010g、9.52μmol)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(0.095mL、0.095mmol)、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PTE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

10

20

30

40

50

。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、10% 水、2% T F A の混合物での処理により T F A 塩に変換し、繰り返し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(0.0086 g、2工程の合わせた収率 18%)。LCMS: m/z=680.4 (M+H)⁺, 1.7
10 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
20 8 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (br. s., 3H)

【 0 3 9 0 】

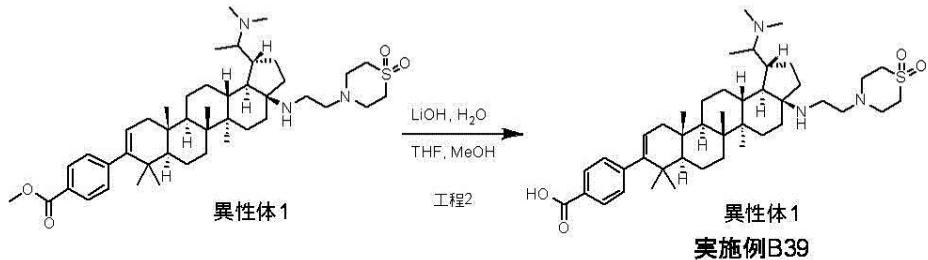
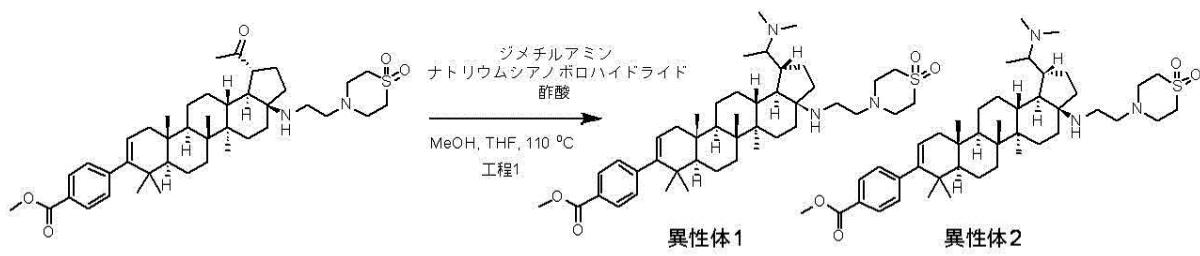
4 - ((1 R, 3 a R, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 1 1 a S, 1 1 b R, 1 3 a R, 1 3 b S) - 1
- (ジメチルアミノ) - 3 a - ((2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)
- 5 a, 5 b, 8, 8, 1 1 a - ペンタメチル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8,
1 1, 1 1 a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ
[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸(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(0.0097 g、2工程の合わせた収率 21%)。LCMS: m/z=694.4 (M+H)⁺, 1
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
30 0 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (br. s., 3H), 0.96 (br. s., 3H)

【 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】



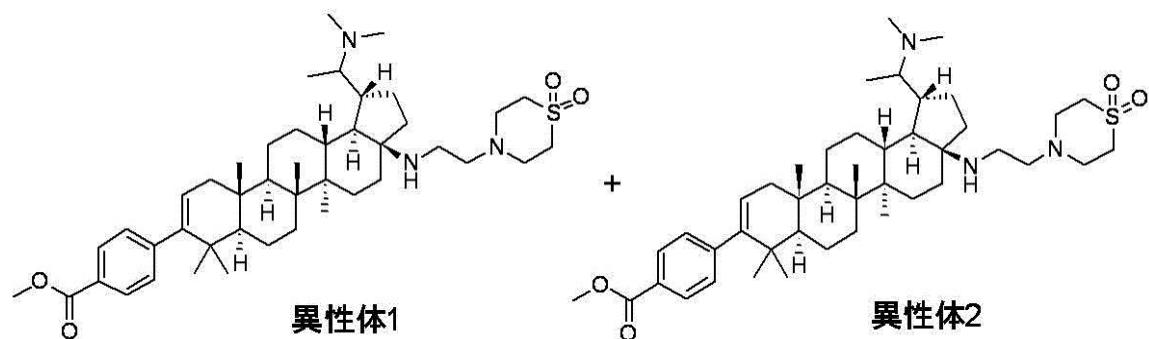
10

【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 pentat[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 pentat[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 pentat[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(0.100 g、0.141 mmol)のMeOH(1mL)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

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 TFA 塩として取得した(0 . 0 2 4 6 g 、 1 6 . 1 % 収率)。LCMS: m/z=736.4 (M+H)⁺, 2.05分(方法5)

【 0 3 9 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 - (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 TFA 塩として取得した(0 . 0 1 1 6 g 、 7 . 6 % 収率)。

【 0 3 9 5 】

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 TFA 塩(0 . 0 2 4 6 g 、 0 . 0 2 3 mmol)と 1 M 水酸化リチウム水和物水溶液(0 . 2 2 8 mL 、 0 . 2 2 8 mmol)、テトラヒドロフラン(0 . 3 mL)および Me OH(0 . 3 mL)を混合した。バイアルを PTFE 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 80 度 20 分加熱した。粗製の混合物を逆相分取 HPLC(分取 HPLC 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 HPLC(分取 HPLC 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 TFA 塩として得た(0 . 0 1 5 1 g 、 6 2 . 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)

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)

【 0 3 9 6 】

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

【化209】



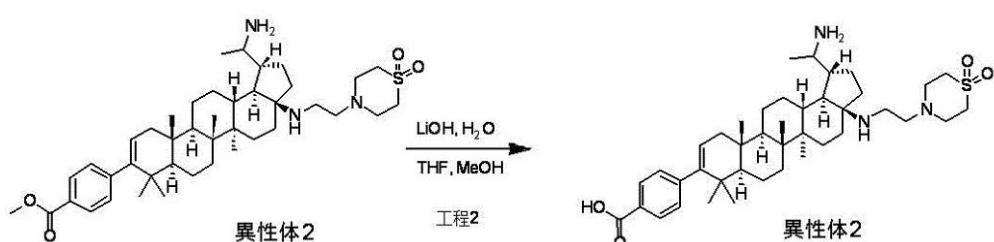
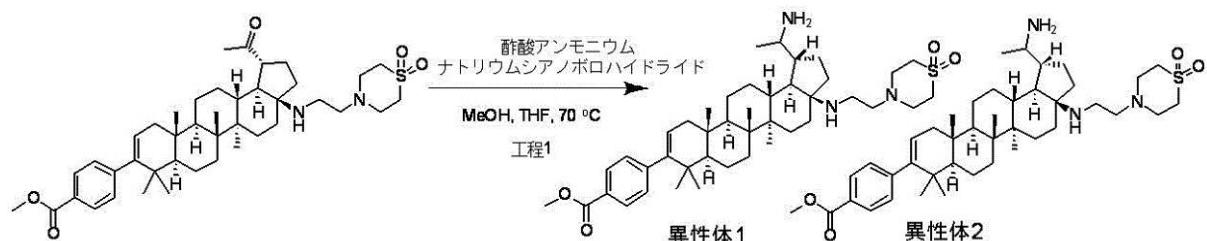
1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 1 - ((R) - 1 - (ジメチルアミノ)エチル) - 3 a - ((2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペニタ[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 μmol)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 裏打ちスクリュ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-d₄) 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)

【0397】

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 - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸異性体 2 の製造

【化210】



10

20

30

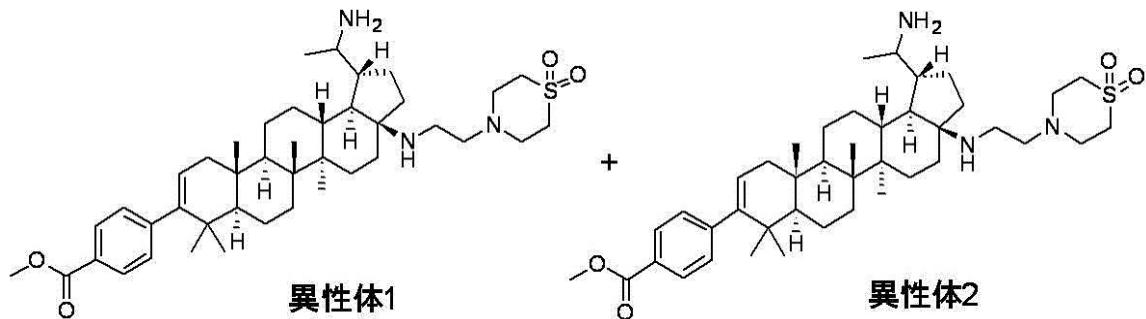
40

50

【0398】

工程1：メチル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펜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-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펜タ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート異性体2の製造

【化211】



10

20

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pentata[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(0.050g、0.071mmol)のMeOH(0.5mL)およびTHF(0.5mL)溶液に、酢酸アンモニウム(0.055g、0.707mmol)およびナトリウムシアノボロハイドライド(7.02mg、0.106mmol)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。

30

【0399】

メチル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pentata[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(0.0233g、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)

40

【0400】

メチル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pentata[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(0.0090g、12.1%収率)。LCMS: m/z=708.4 (M+H)⁺, 2.06分(方法5). ¹H NMR (40

50

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)

【0401】

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
クロペント[a]クリセン - 9 - イル)安息香酸異性体2の製造

【化212】



10

20

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 - シクロペント[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート異性体2

TFA塩(0.0081 g、7.71 μmol)と1M 水酸化リチウム水和物水溶液(0.0
77 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裏打ちスクリューキャップで密閉し、混合物を攪拌しながら8
0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TFA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) 7.9
5 (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)

【0402】

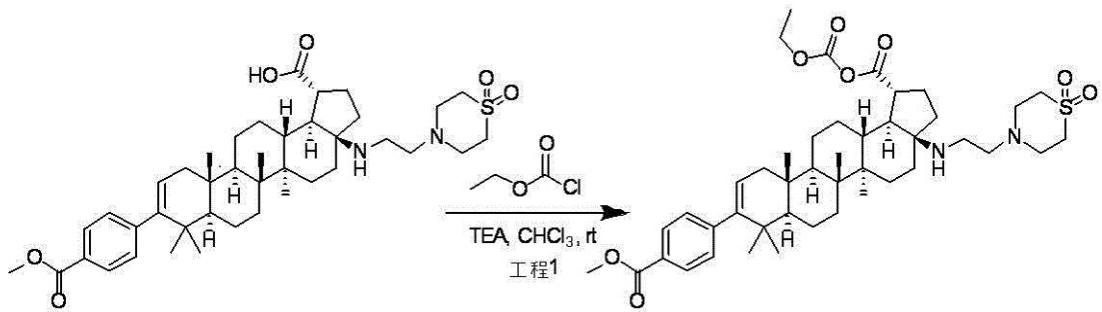
実施例B42

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

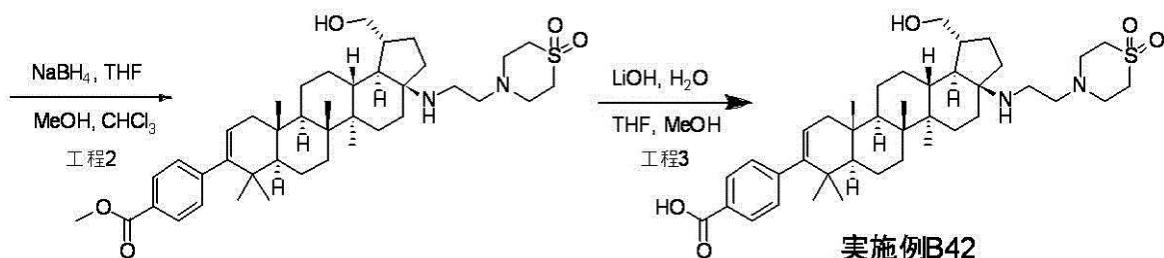
30

40

【化213】



10

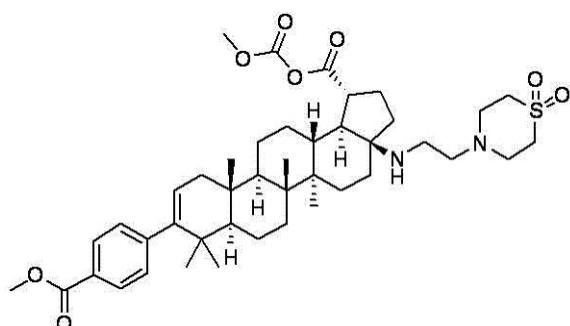


【0403】

工程1：(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 pentat[a]クリセン-1-カルボン酸無水物の製造

20

【化214】



30

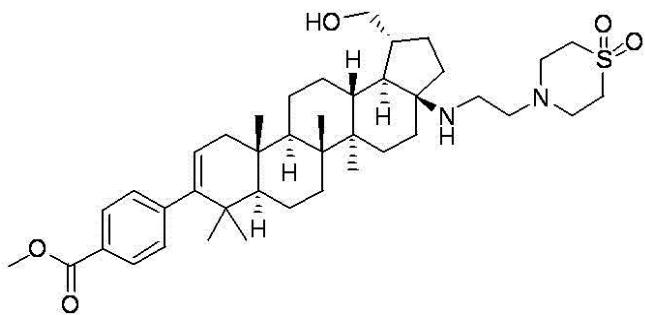
1ドラムバイアル中、(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロ pentat[a]クリセン-1-カルボン酸トリエチルアンモニウム塩(0.020g、0.025mmol)とクロロロギ酸エチル(0.014ml、0.148mmol)およびトリエチルアミン(6.87μl、0.049mmol)を乾燥クロロホルム中で混合した。混合物をrtで10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

【0404】

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-(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 pentat[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造

【化215】



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 pentan[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攪拌した。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 pentan[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、0.115mol)、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裏打ちスクリューキャップで密閉し、混合物を攪拌しながら80度で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 pentan[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=6.2 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

【0406】

実施例B43および実施例B44

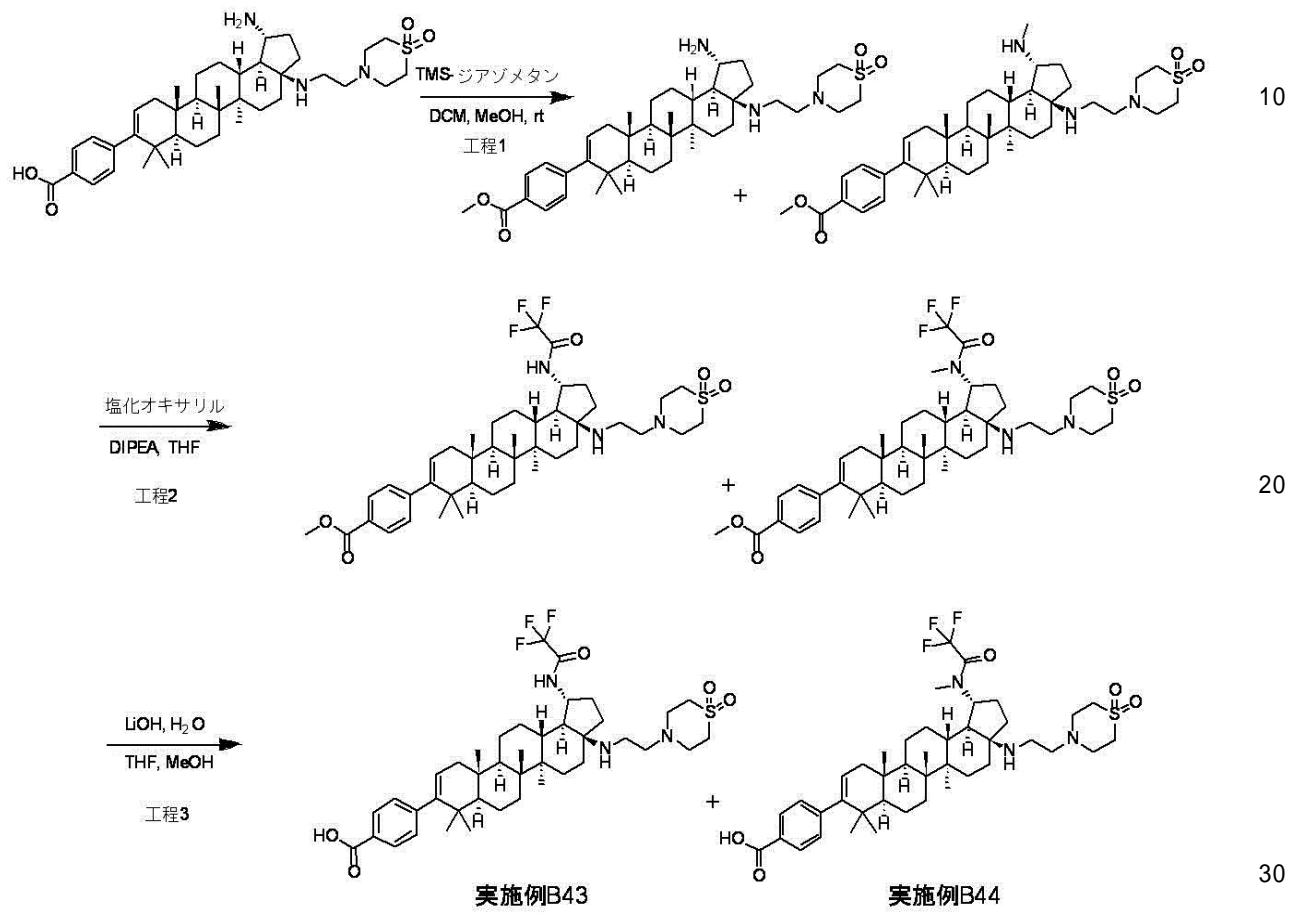
4-((1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペントメチル-1-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒド

40

50

口 - 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】

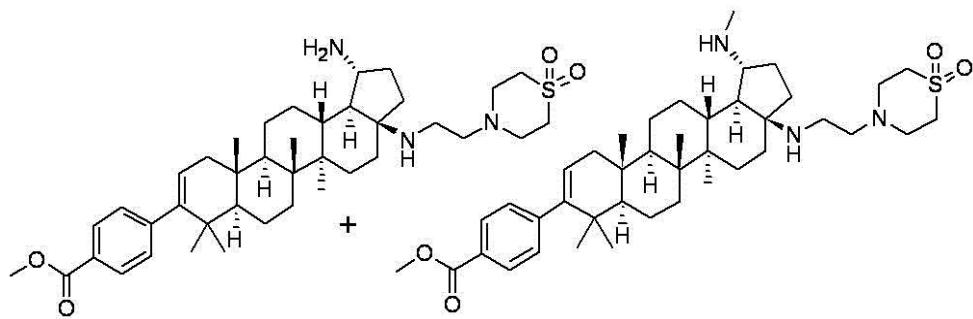
【化 2 1 6】



【 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217】



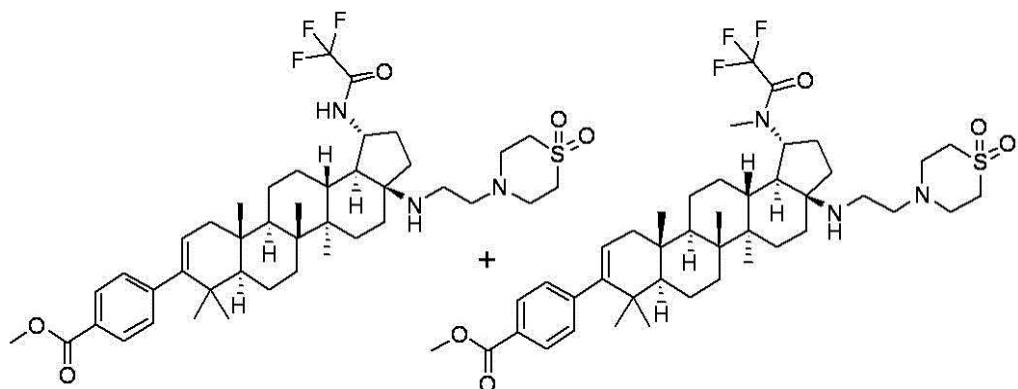
10

100mL丸底フラスコ中、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펜タ [a] クリセン - 9 - イル) 安息香酸 T F A 塩 (0.410g、0.407mmol) と乾燥 D C M (15mL) およびメタノール (15mL) を混合した。この溶液に T M S - ジアゾメタン (1.424mL、2.85mmol) 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、こうして帶黄色固体 T F A 塩として得た (0.259g、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)

【0408】

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) - 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pentta [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pentta [a] クリセン - 9 - イル) ベンゾエート の 製造

【化218】



30

シュウ酸ジクロライド (14.0mg、0.110mmol) の乾燥 T H F (1mL) 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 , 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

40

カヒドロ - 1 H - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート TFA 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 - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート TFA 塩(0.020 g、0.022 mmol)を含む工程 1 からの混合物と DIP EA(0.019 mL、0.110 mmol)を乾燥 THF(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(1.396 mg、0.011 mol)を含む標準シュウ酸ジクロライド / THF 溶液を添加し、得られた混合物を r.t. で 3 時間攪拌した。混合物にさらに 1 当量のシュウ酸ジクロライド(1.396 mg、0.011 mol)(0.1 mL の標準溶液)を添加した。混合物を 1 時間、r.t. で攪拌し、さらに 1 当量のシュウ酸ジクロライド(1.396 mg、0.011 mol)(0.1 mL の標準溶液)を添加し、r.t. で 30 分攪拌した。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) 10

【0409】

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 - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル) 20 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 - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル) ベンゾエート(0.017 g、0.022 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(0.176 mL、0.176 mmol)および MeOH(0.3 mL)で処理した。バイアルを PTFE 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 HPLC(分取 HPLC 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。 30

【0410】

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 - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル) 安息香酸は分取 HPLC 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 TFA 塩として得た(0.011 g、50 % 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) 40

【0411】

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 - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル) 安息香酸 w は分取 HPLC 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 TFA 塩として得た(50

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

【0412】

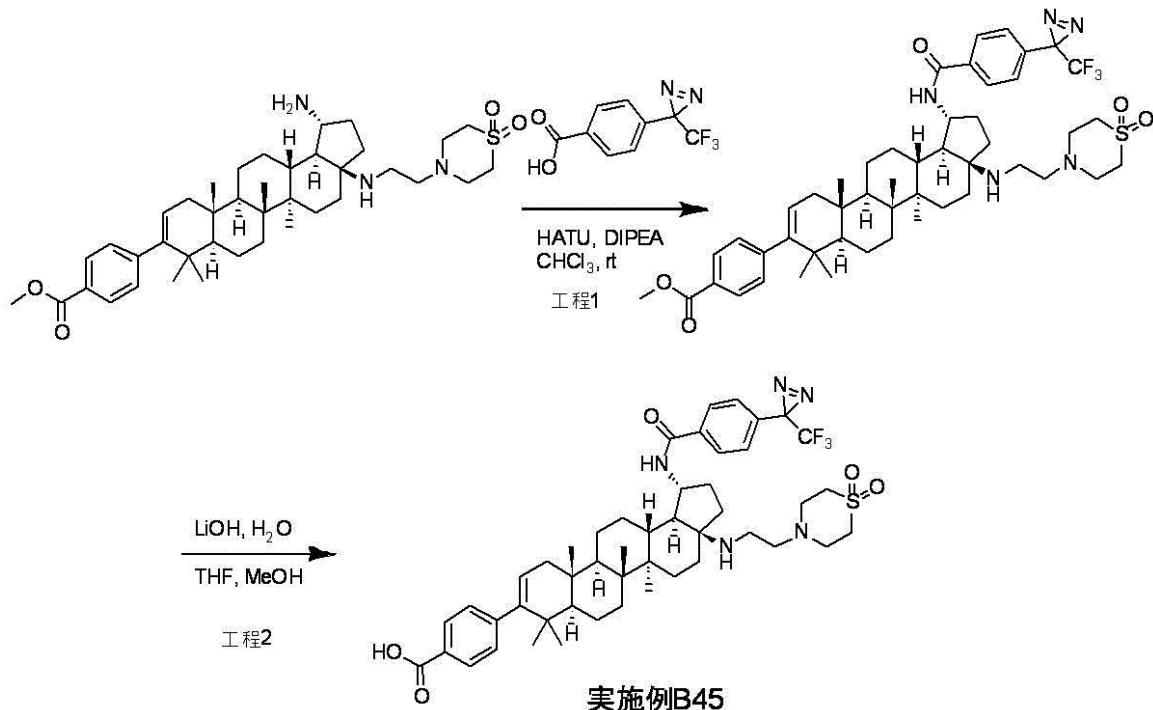
実施例B45

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 - (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, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル)

安息香酸の製造

【化219】

10



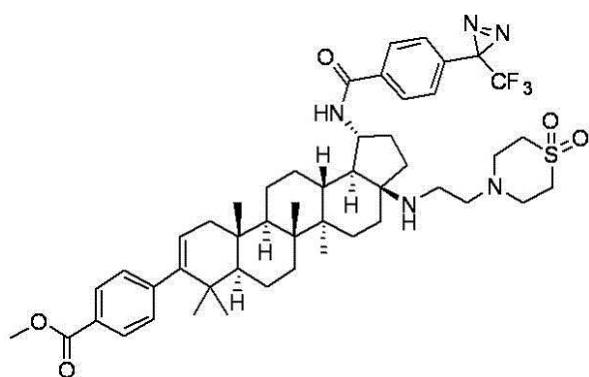
20

【0413】

30

工程1: 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 - (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, 11, 11 a, 11 b, 12, 13, 13 a, 13 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペニタ[a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化220】



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, 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,

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 . 0 2 5 g 、 0 . 0 3 7 mm
ol)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(1 1
. 0 0 mg 、 0 . 0 4 8 mmol)と H A T U(0 . 0 2 2 g 、 0 . 0 5 9 mmol)および D I P E A(0
. 0 1 9 mL 、 0 . 1 1 0 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
ちスクリューキャップで密閉し、アルミホイルで包み、内容物を r t で一夜攪拌した。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 1 6) 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 . 0 2 9 0 g 、 8 0 % 収率)。LCMS: m/z=892.6 (M+H)⁺ , 2
. 41 分(方法5) 10

【 0 4 1 4 】

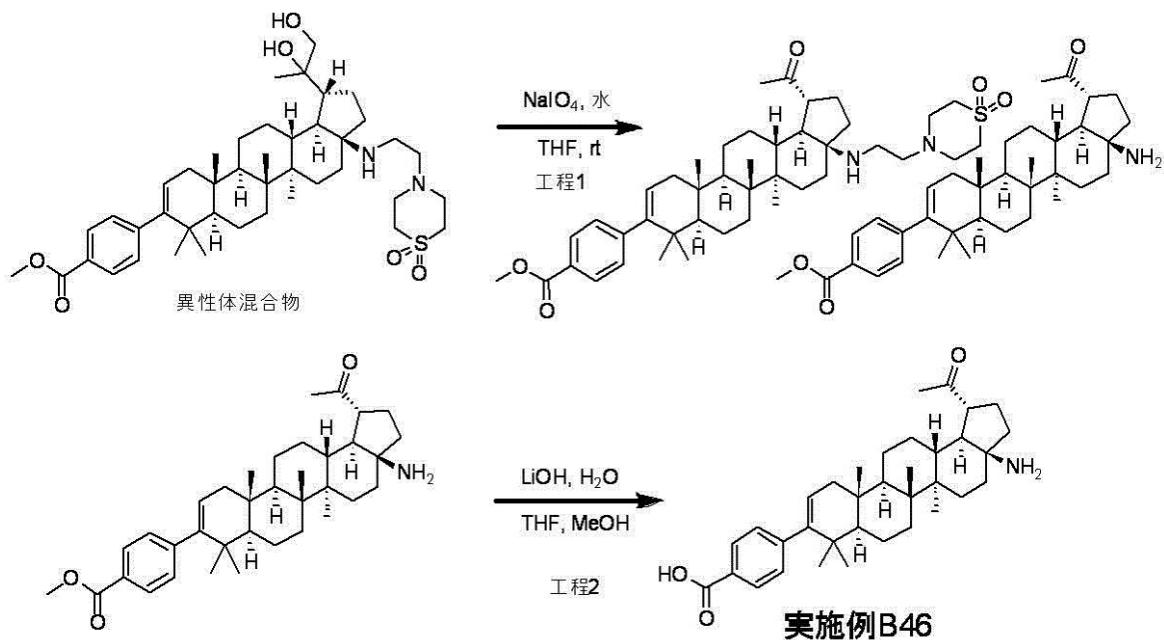
工程 2 : 1 ドラムバイアル中、メチル 4 - ((1 R , 3 a R , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a
S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b S) - 3 a - ((2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ)エ
チル)アミノ) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 1 - (4 - (3 - (トリフルオロ
メチル) - 3 H - ジアジリン - 3 - イル)ベンズアミド) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6
, 7 , 7 a , 8 , 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 . 0 2 9 5 g 、 0 . 0 3 3 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 . 1 3 2 mL 、 0 . 1 3 2 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 裏打ちスクリューキャップで密閉し、混合物を攪拌しな
がら、 7 0 ° で 4 5 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
9) 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 . 0 1 9 0 g 、 5 3 . 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) , 2.5
3-2.33 (m , 2H) , 2.20-1.75 (m , 8H) , 1.75-1.64 (m , 2H) , 1.64-1.35 (m , 9H) , 1.26 (b
r. s. , 3H) , 1.19 (s , 3H) , 1.10 (s , 3H) , 1.02 (s , 3H) , 0.95 (br. s. , 3H) , 0.94 (b
r. s. , 3H) 20

【 0 4 1 5 】 30

実施例 B 4 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 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

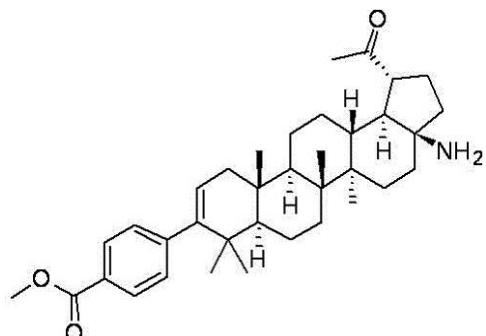
【化221】



【0416】

工程1：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-シクロヘpta[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造

【化222】



混合物ジオールジアステレオマー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-シクロヘpta[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(12.26g、16.59mmol)をTHF(450mL)と水(150mL)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(7.10g、33.2mmol)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(1200mL)および水(500mL)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(2×400mL)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(300g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(1.70g、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-

20

30

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】

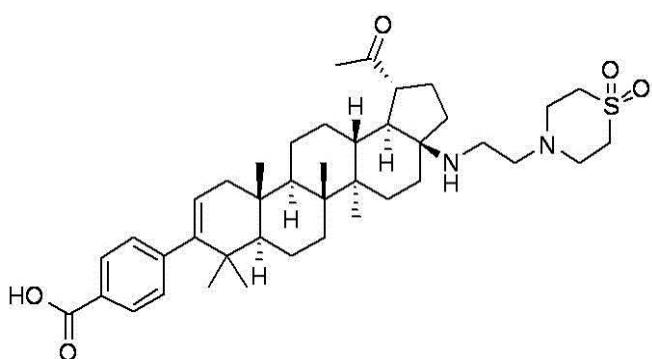
工程2：1ドラムバイアル中、メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-1-アセチル-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペントメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(0.035g、0.064mmol)とテトラヒドロフラン(0.3mL)とMeOH(0.3mL)の混合物を合わせ、混合物を1M水酸化リチウム水和物水溶液(0.257mL、0.257mmol)で処理した。バイアルをPTFE裏打ちスクリュ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)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)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(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裏打ちスクリュ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

10

20

30

40

50

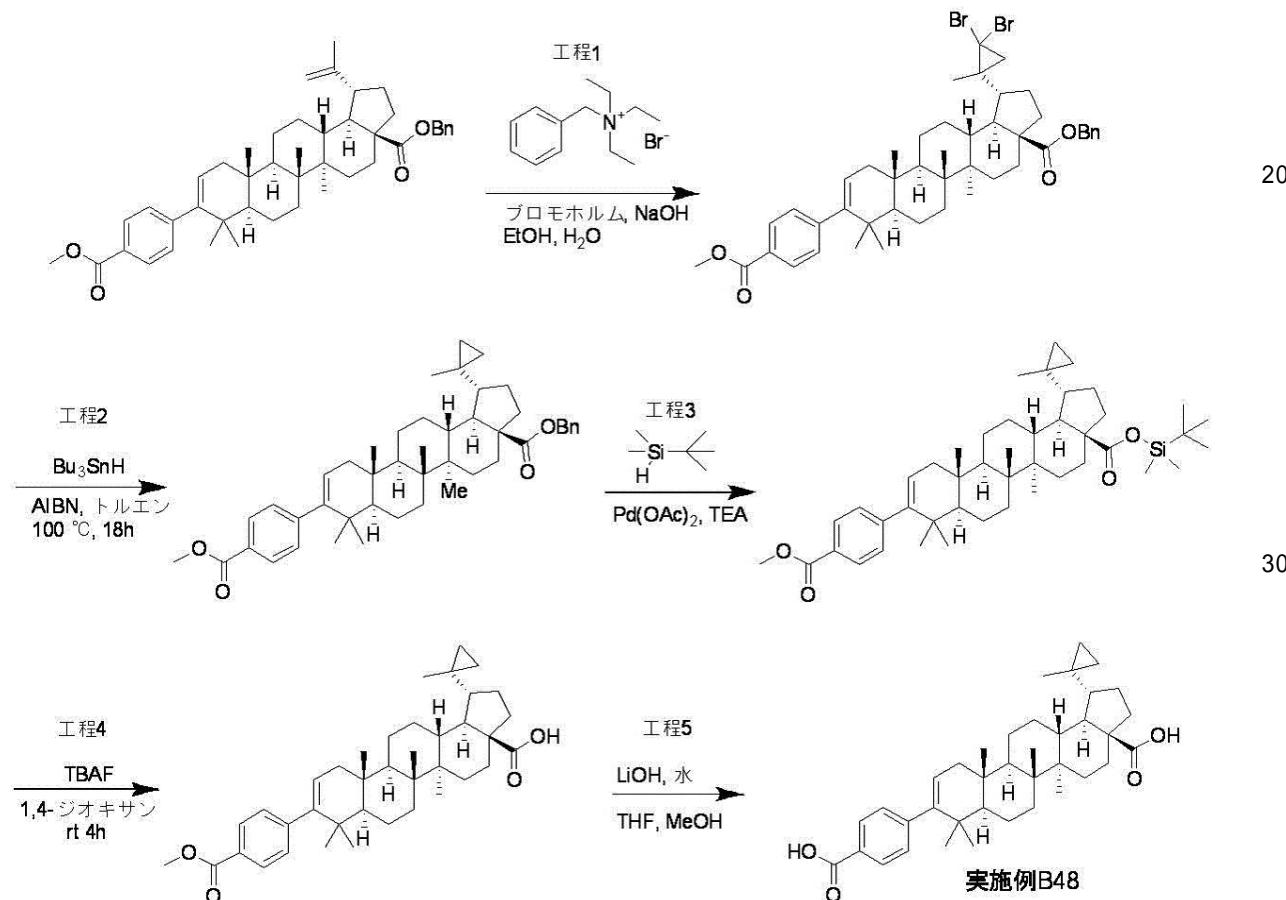
塩として得た(0.0208g、80%収率)。LCMS: m/z=693.6 (M+H)⁺, 2.16分(方法5)。
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-dおよびメタノール-d₄の1:1混合物, メタノール-d₄口々ク) 7.92 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.33-5.26 (m, 1H), 3.31-2.98 (m, 12H), 2.57 (t, J=11.6 Hz, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.19-2.01 (m, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.75-1.64 (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-ペントメチル-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)-ペンジル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)-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-3a-カルボキシレートの製造

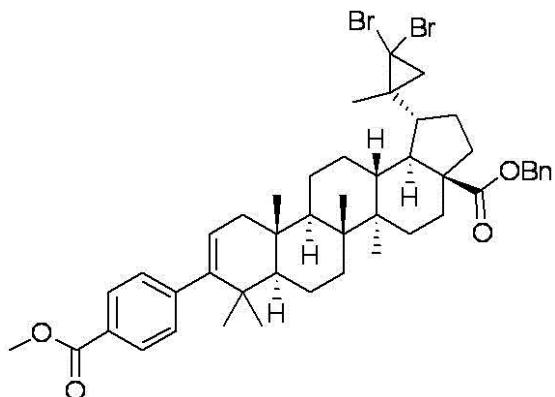
10

20

30

40

【化225】



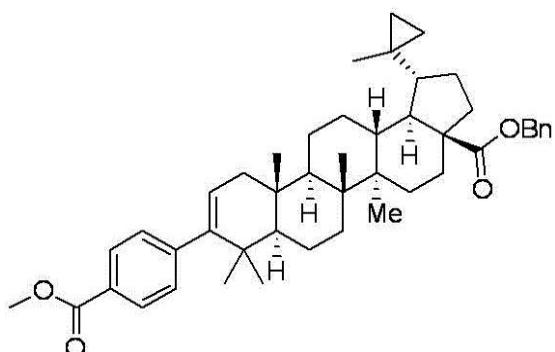
10

(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(11.0g、16.6mmol)およびN-ベンジル-N,N-ジエチルエタナミニウムプロマイド(0.903g、3.32mmol)のプロモホルム(29.0mL、33.2mmol)溶液を急速に攪拌し、水酸化ナトリウム(13.3g、33.2mmol)の水(50mL)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(29.0mL、33.2mmol)および水性(50mL)NaOH(13.3g、33.2mmol)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(700mL)でゆっくり希釈し、DCM(3×200mL)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、6.85g(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)

【0421】

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226】



40

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bS)-ベンジ

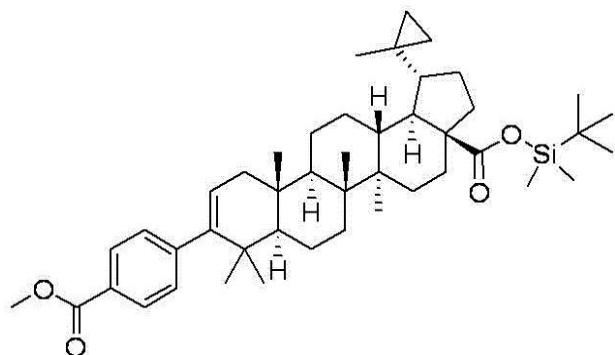
50

ル 1 - ((S) - 2 , 2 - ジプロモ - 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 A I B N(0.067 g、0.409 mmol)を添加した。混合物を攪拌しながら100度で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%ヘキサン：E t O A c)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 D C M に再溶解し、重量で90%シリカおよび10%K F からなるカラムを、溶離剤として D C M 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) - 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 - (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227】



(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)、t e r t - ブチルジメチルシラン(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度で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：E t O A c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した。

【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

10

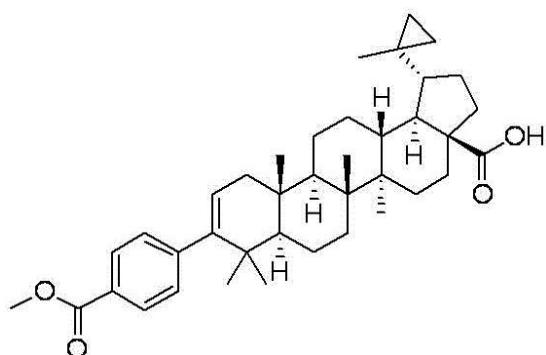
20

30

40

50

a, 1 1 b, 1 2, 1 3, 1 3 a, 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 2 2 8】



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) - 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 - (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(5.53 g、7.89 mmol)の1 , 4 - ジオキサン(100 mL)溶液に、T H F 中 1.0 M T B A F(11.8 mL、11.8 mmol)を添加した。混合物を2.5時間攪拌し、400 mLの1 M H C l 水溶液を添加し、得られた白色固体の懸濁液を10分、r tで攪拌した。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、(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 , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 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(0.080 g、0.136 mmol)と水酸化リチウム一水和物(0.023 g、0.545 mmol)のT H F (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°で1時間温めた。

30

粗製の混合物を逆相分取H P L C(分取H P L C方法2-6)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) d 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 Hz, 7.1, 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)

40

【0425】

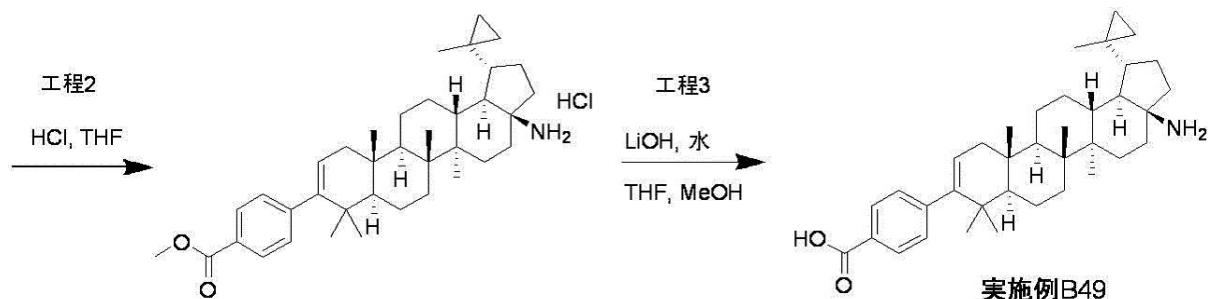
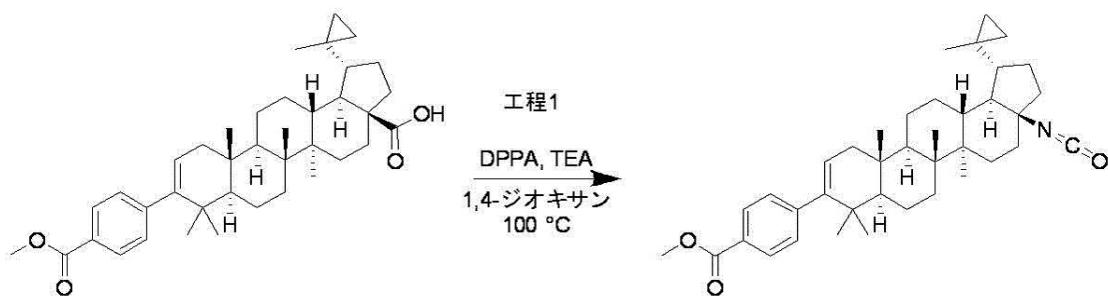
実施例B 4 9

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 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)安息香酸の製

50

造

【化229】

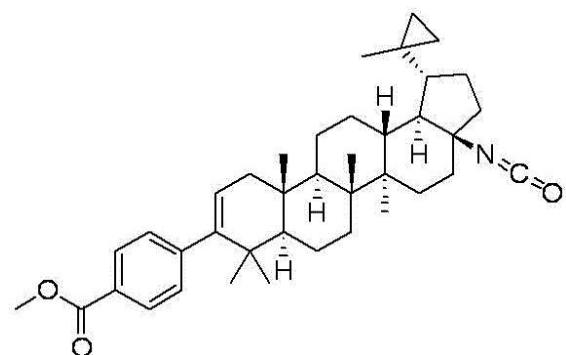


【0426】

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】



(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(3.50 g、5.96 mmol)の1,4-ジオキサン(60 mL)中のスラリーに、トリエチルアミン(1.50 mL、10.7 mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(1.93 mL、2.46 g、8.95 mmol)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rtに冷却し、EtOAcで希釈し、1N NaOH(2×70 mL)および塩水(25 mL)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(2.25 g、64.6%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 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

40

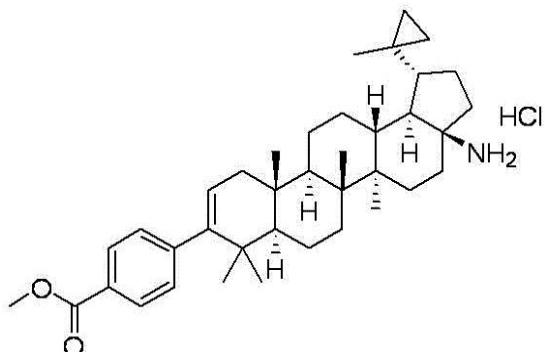
50

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、9.6mmol)で処理した。得られた溶液をrtで48時間攪拌した。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

【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)ベンゾエート塩酸塩(0.050g、0.090mmol)および1.0M水酸化リチウム一水和物水溶液(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時間後熱源から離した。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(4.85mg、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)

30

40

50

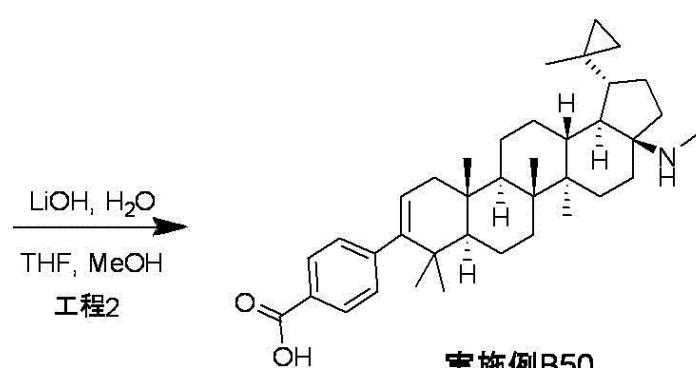
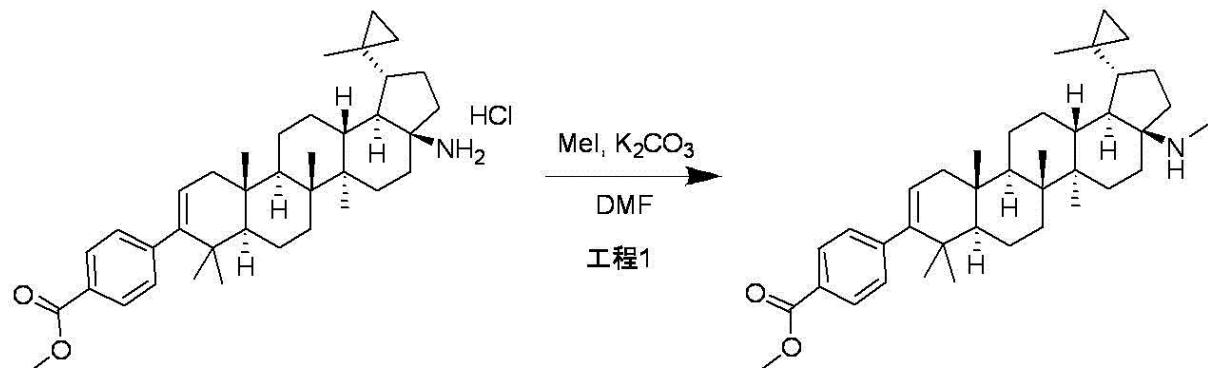
), -0.28 (s, 3H), -0.29 (br. s., 3H), -0.73--0.87 (m, 2H), -0.87--0.97 (m, 2H)

【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】



実施例B50

10

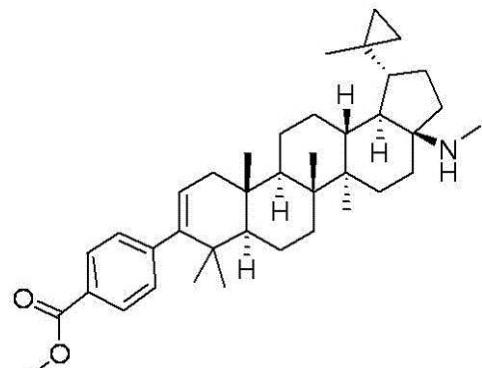
20

30

【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 - メチルシクロブ

40

50

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 】

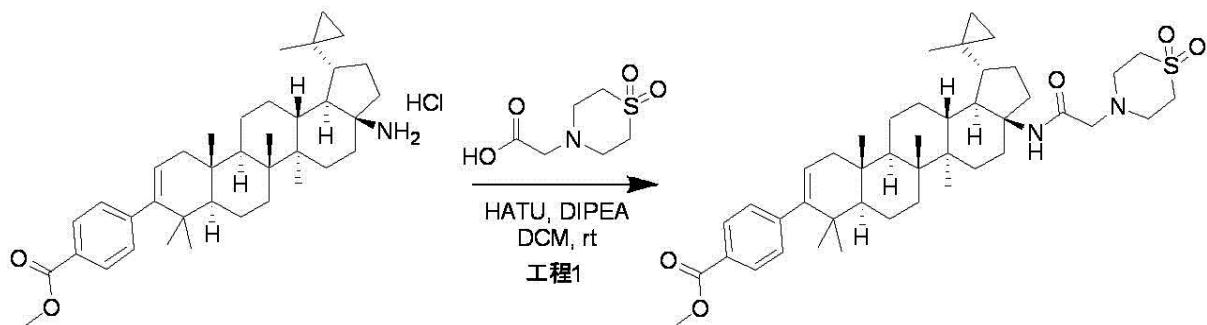
工程 2 : メチル 4 - ((1 R , 3 a S , 5 a R , 5 b R , 7 a R , 1 1 a S , 1 1 b R , 1 3 a R , 1 3 b R) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 1 1 a - ペンタメチル - 3 a - (メチルアミノ) - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 6 , 7 , 7 a , 8 , 1 1 , 1 1 a , 1 1 b , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 3 b - オクタデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]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 LiOH 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, 3H), 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234】



10

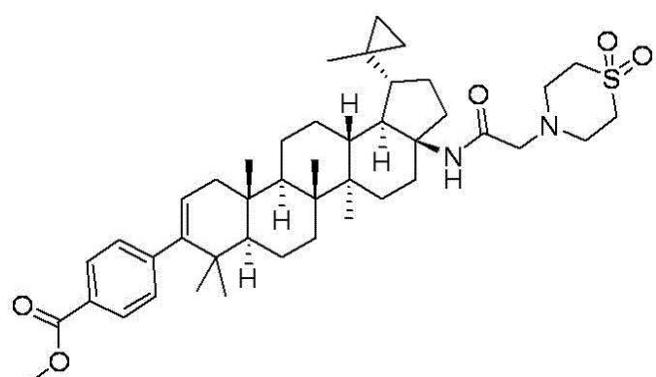


20

【0433】

工程1：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)アセトアミド) - 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 pentat [a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化235】



30

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 pentat [a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート塩酸塩(5.0 mg、0.084 mmol)および2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ)酢酸(0.023 g、0.117 mmol)のDCM(1 mL)中の混合物を、HATU(0.044 g、0.117 mmol)およびDIPEA(0.063 mL、0.359 mmol)で処理した。混合物をrtで3時間攪拌した。混合物を窒素流下に濃縮して残渣を得て、メタノールとTHFの混合物に再溶解した。分取HPLC方法25を使用する逆相分取HPLC精製後、生成物をガラス状灰白色固体(4.49 mg、59%収率)-TFA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, 3H), 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)

【0434】

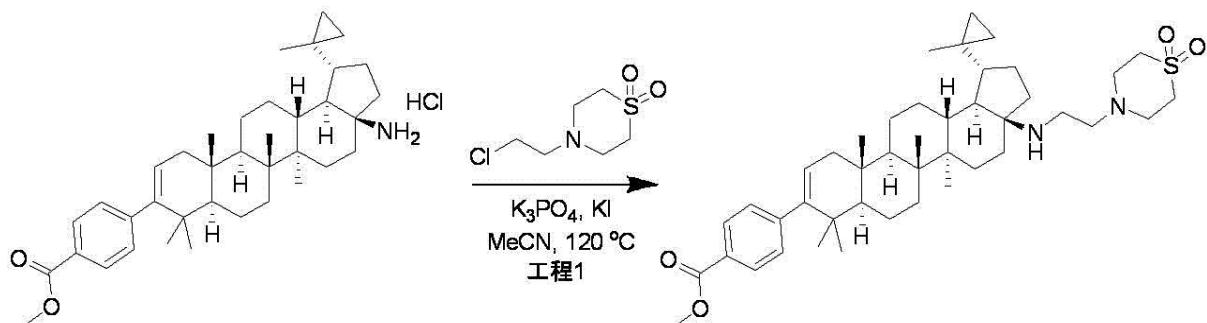
工程2：メチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)アセトアミド)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートトリフルオロ酢酸塩(0.0449g、0.0053mmol)および1M水酸化リチウム水溶液(0.265mL、0.265mmol)の混合物とTHF(0.5mL)およびMeOH(0.5mL)を、密閉バイアル中、75度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)アセトアミド)-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2.4を使用する逆相分取HPLC精製後、白色固体(37.6mg、83%収率)-TFA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)

【0435】

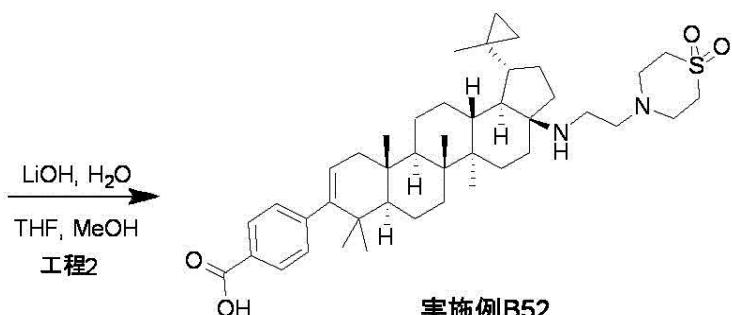
実施例B52

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

【化236】



10

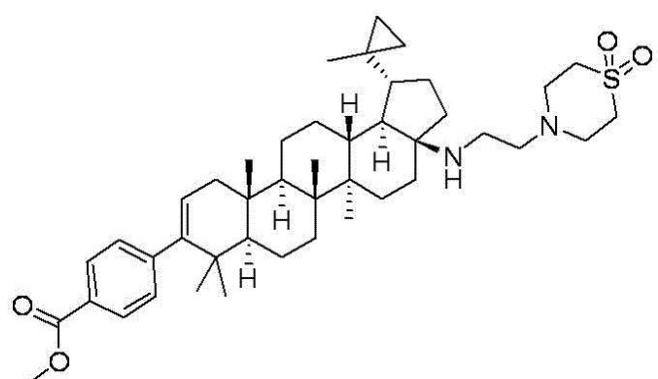


20

【0436】

工程1：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 pentat [a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエートの製造

【化237】



30

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 pentat [a]クリセン - 9 - イル)ベンゾエート塩酸塩(100mg、0.168mmol)、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(0.122mg、0.522mmol)(WO1002045652に記載のとおり製造)、リン酸三カリウム(0.157g、0.740mmol)およびヨウ化カリウム(0.075g、0.454mmol)のアセトニトリル(3mL)溶液を含む耐圧封管を密閉し、120で64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25を使用する逆相分取HPLC精製後、生成物を白色固体(0.0982mg、61.6%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, 2H), 7.26-7.17 (m, J=8.3 Hz, 2H), 5.41-5.26 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.33-3.10 (m,

40

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 (400MHz, 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-(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】



実施例B53

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

10

20

30

40

50

酸の製造に用いたものと同じ2工程法で製造した。分取HPLC方法24を使用する工程2の反応混合物の逆相分取HPLC精製後、表題化合物を白色固体(70.5mg、71.5%収率)ビス-TFA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B54

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】



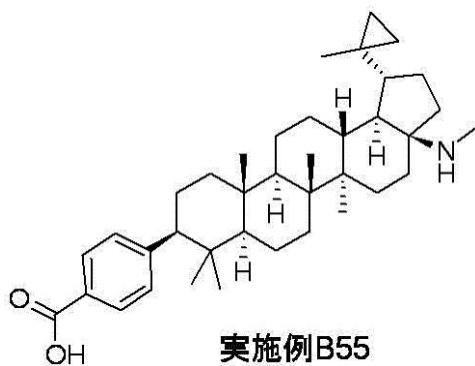
4 - ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸(0.036g、0.055mmol)および酢酸エチル(2mL)の混合物を、窒素ガスで覆い、10%パラジウム/炭素(0.023g、0.022mmol)を添加した。フラスコに水素ガスのバルーンを接続し、混合物を水素雰囲気下、18時間急速に攪拌した。混合物を濾過して触媒を除去し、減圧下に濃縮した。分取HPLC方法24を使用する反応混合物の逆相分取HPLC精製後、表題化合物を白色固体(13.1mg、36.4%収率)-TFA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 (dd, 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B55

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240】



実施例B55

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

【0441】

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)ビペラジン - 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241】



実施例B56

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 - メチルシクロブロピル) - 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 - シクロヘキサ[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HPLC方法4を使用する逆相分取HPLC精製後、表題化合物を白色固体(58.7 mg、59.2%収率)ビス-TFA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)

【0442】

実施例化合物の生物学データ

- ・ “μM”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；
- ・ “μl”はマイクロリットルを意味し；
- ・ “mg”はミリグラムを意味し；
- ・ “μg”はマイクログラムを意味する。

【0443】

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
HIV細胞培養アッセイ - MT-2細胞および293T細胞を、NIH AIDS Research and Reference Reagent Programから得た。MT-2細胞を、10%熱不活化ウシ胎児血清、100 μg/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RPMI 1640培地で増殖させた。293T細胞を、10%熱不活化ウシ胎児血清(FBS)、100単位/mlペニシリンGおよび100 μg/mlストレプトマイシンを添加したDMEMで増殖させた。NL₄-3のプロウイルスDNAクローンは、NIH AIDS Research and Reference Reagent Programから得た。NL₄-3からのnef遺伝子部分がウミシイ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NL₄-3ウイルスを対照ウイルスとして使用した。さらに、残渣Gag P373をP373S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NL₄-3のプロウイルスクローンのトランسفェクションにより調製した。トランسف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MT-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 μL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、NL_{R1uc}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EC₅₀データを表1に示す。

【0444】

【表9】

表1

実施例番号	構造	$E C_{50} (\mu M)$
1		0.04
2		0.14
3		0.10
4		1.42 E - 03

【表10】

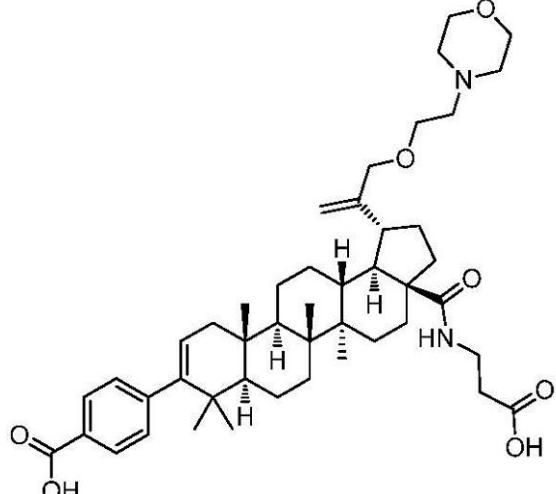
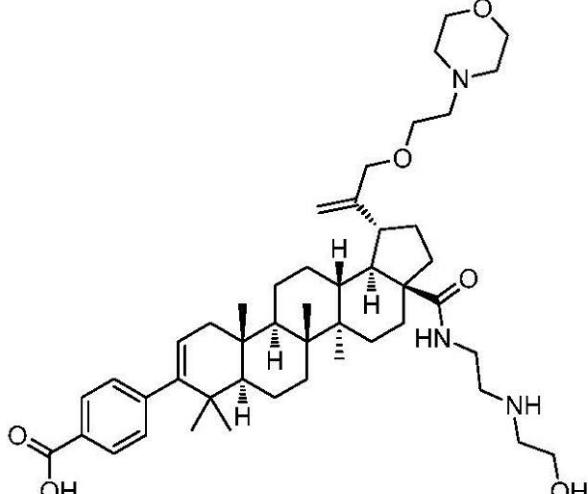
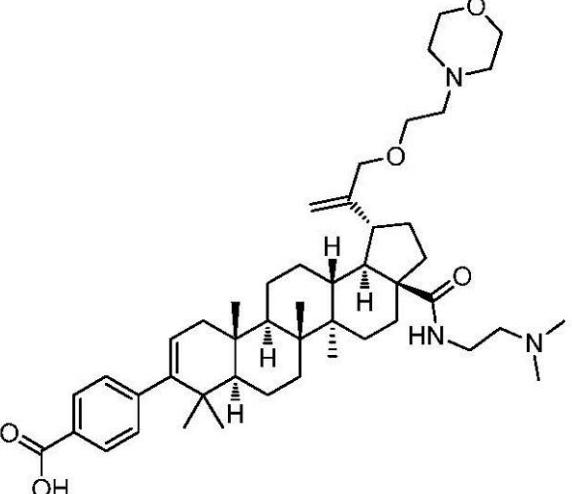
実施例番号	構造	$EC_{50} (\mu M)$
5		0.16
6		4.00
7		5.40E-04
8		1.49E-03

【0445】

【表 1 1】

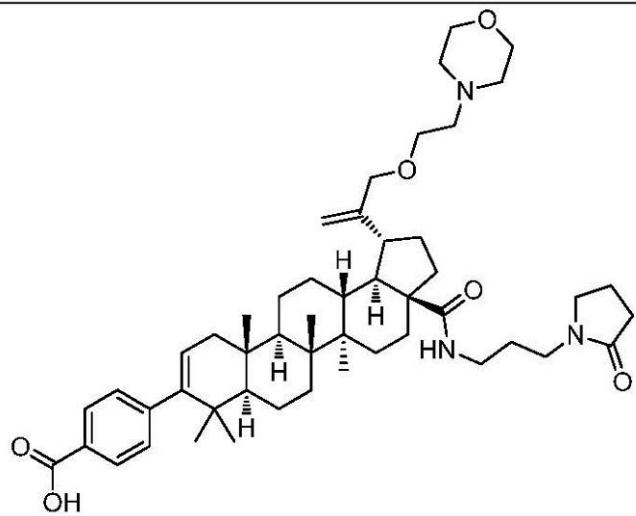
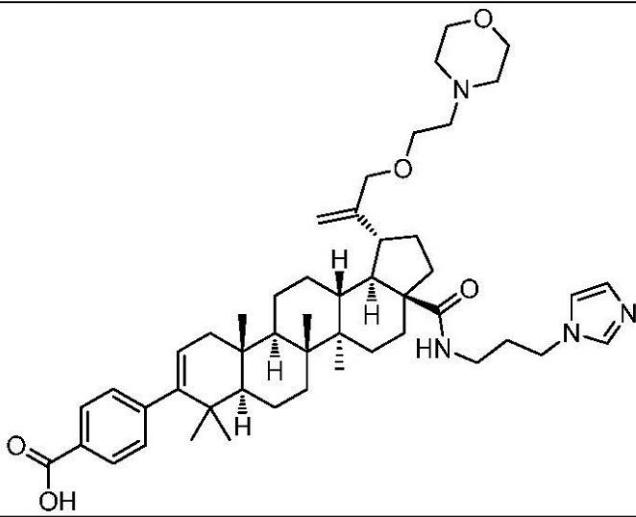
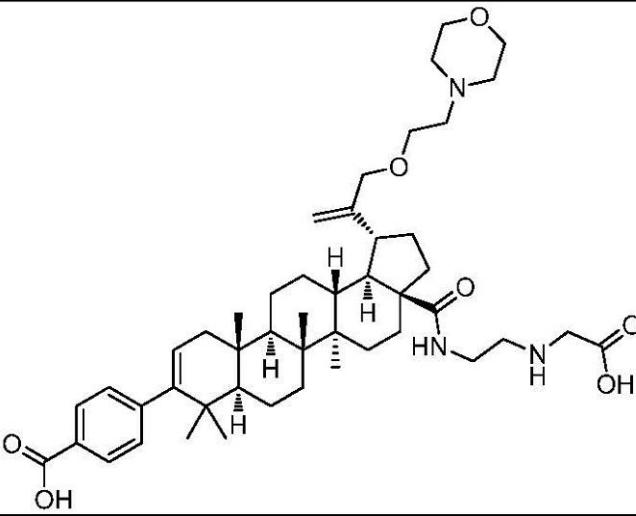
実施例番号	構造	$\text{EC}_{50} (\mu\text{M})$
9		0.09
10		2.00
11		0.02

【表12】

実施例番号	構造	$\text{EC}_{50} (\mu\text{M})$
1.2		0.14
1.3		1.97 E - 03
1.4		7.20 E - 04

【0446】

【表 1 3】

実施例番号	構造	$\text{EC}_{50} (\mu\text{M})$
15		1.83E-03
16		2.48E-03
17		0.08

【表14】

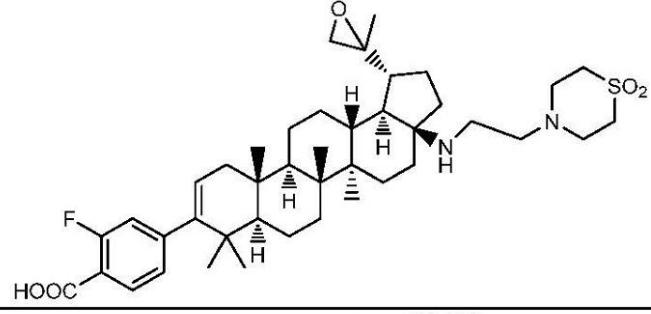
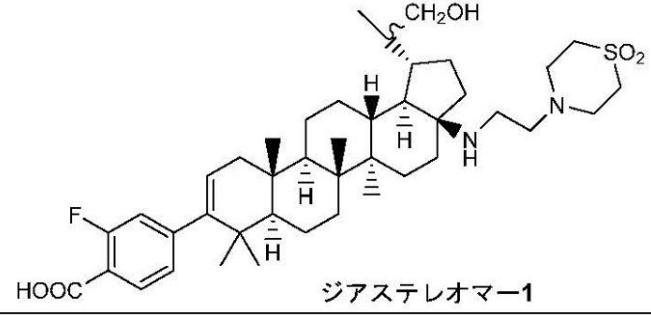
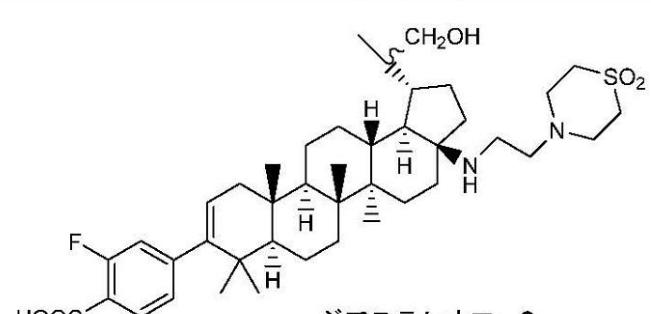
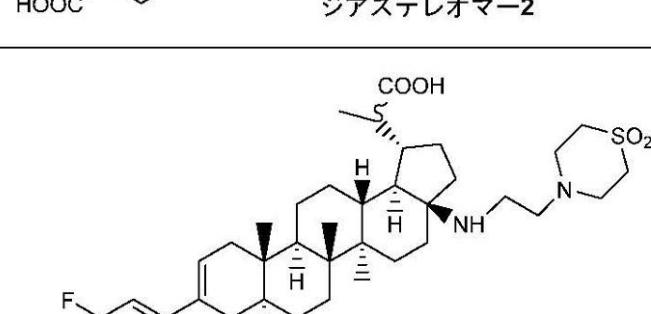
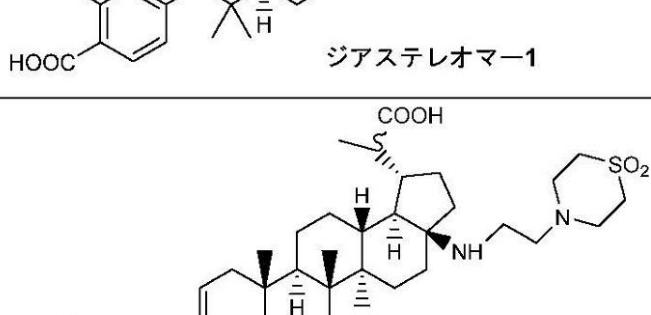
実施例番号	構造	$E C_{50} (\mu M)$
18		1.87E-03 10
19		0.02 20
20		0.03 30
21		0.04 40

【0447】

【表 15】

実施例番号	構造	EC ₅₀ (μM)
22		5.19E-04
23		7.79E-04
A1		0.02
A2		0.01

【表 1 6】

実施例番号	構造	EC ₅₀ (μM)
A 3		0.01
A 4		2.34 E - 03
A 5		6.89 E - 03
A 6		0.39
A 7		0.11

【0448】

【表 17】

実施例番号	構造	$\text{EC}_{50} (\mu\text{M})$
A 8		6.56 E - 03
A 9		1.15 E - 03
B 1		1.19 E - 03
B 2		1.05 E - 03

【表18】

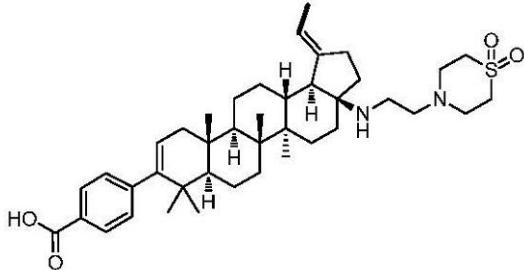
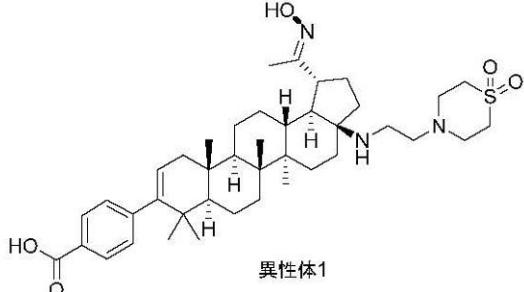
実施例番号	構造	EC ₅₀ (μM)
B 3		1.30E-03
B 4		2.06E-03
B 5		1.15E-03
B 6		3.75E-03

【0449】

【表 19】

実施例番号	構造	$\text{EC}_{50} (\mu\text{M})$
B 7		9.45 E - 04
B 8		2.51 E - 03
B 9		2.15 E - 03
B 10		6.67 E - 03

【表20】

実施例番号	構造	EC ₅₀ (μM)
B 1 1	 異性体1	2.18E-03
B 1 2	 異性体2	3.95E-03
B 1 3		0.01
B 1 4	 異性体1	3.75E-03
B 1 5	 異性体2	30
		40

【0450】

【表 2 1】

実施例番号	構造	$E C_{50} (\mu M)$
B 1 6		8.27 E - 0 4
B 1 7		2.07
B 1 8		1.57 E - 0 3
B 1 9		0.03
B 2 0		2.05 E - 0 3

【表22】

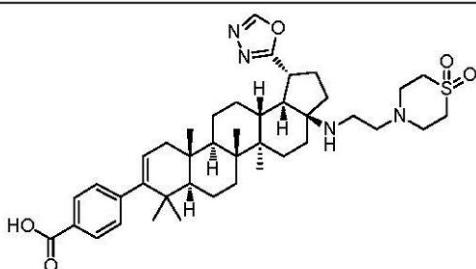
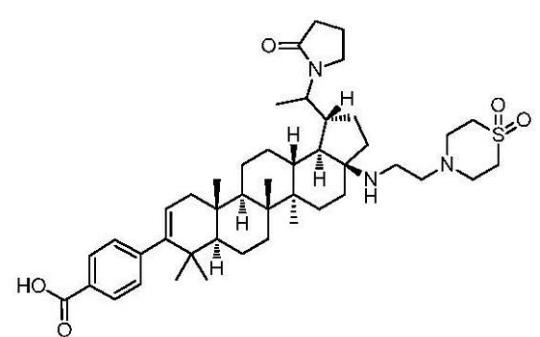
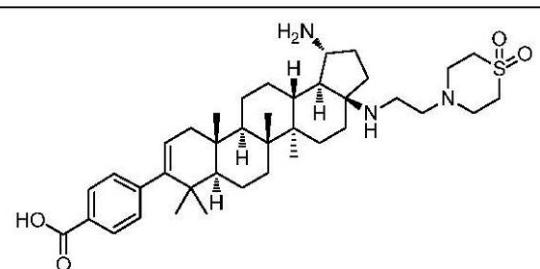
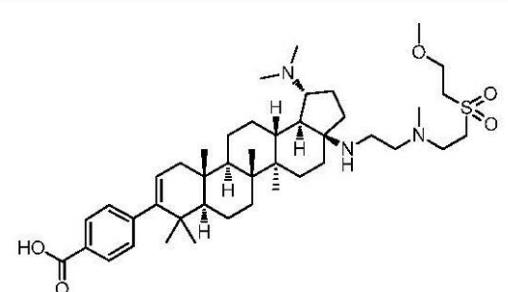
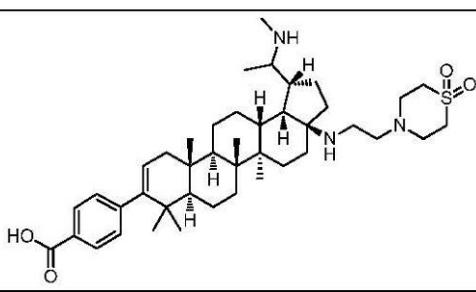
実施例番号	構造	EC ₅₀ (μM)
B 2 1		8.18E-03
B 2 2		1.02E-03
B 2 3		1.16E-03
B 2 4		1.00
B 2 5		0.11

【0451】

【表 2 3】

実施例番号	構造	EC ₅₀ (μM)
B 2 6		2.85 E - 0 3
B 2 7		8.11 E - 0 3
B 2 8		0.11
B 2 9		0.03
B 3 0		2.96 E - 0 3

【表24】

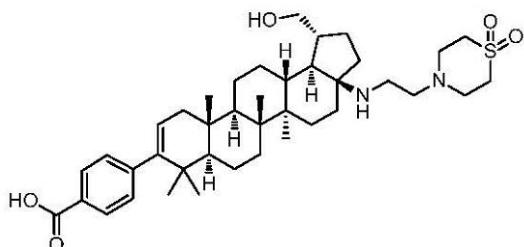
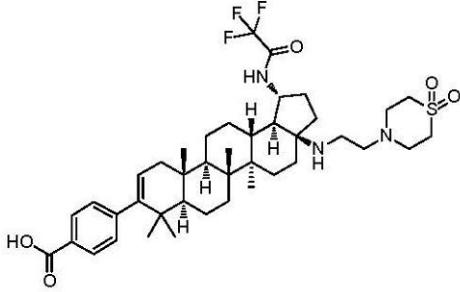
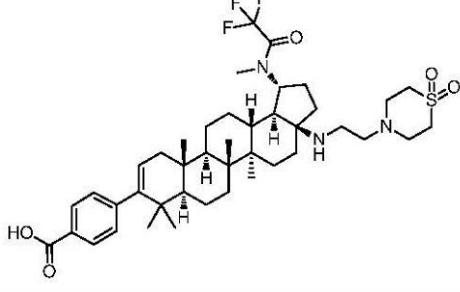
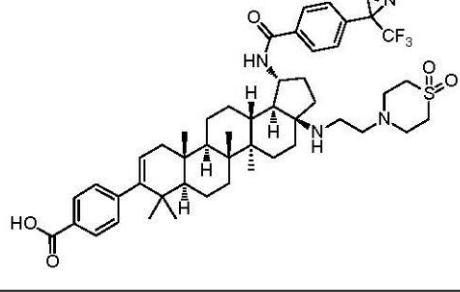
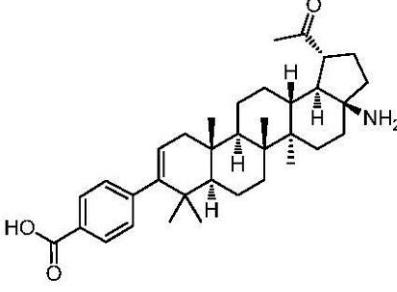
実施例番号	構造	EC ₅₀ (μM)
B 3 1		0.03
B 3 2		2.84 E - 03
B 3 3		0.13
B 3 4		0.02
B 3 5		4.24 E - 03

【0452】

【表 25】

実施例番号	構造	EC ₅₀ (μM)
B 3 6		6.29E-03
B 3 7		0.04
B 3 8		0.01
B 3 9		4.33E-03
B 4 0		0.04
B 4 1		0.04

【表26】

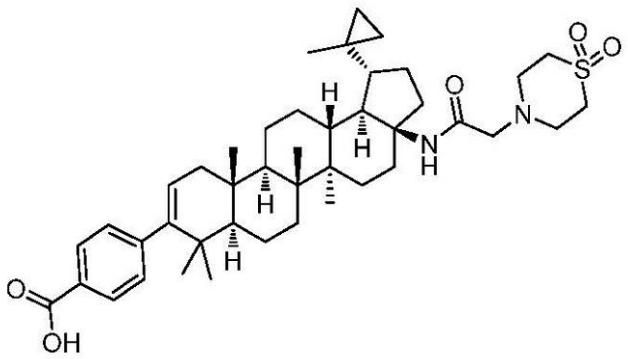
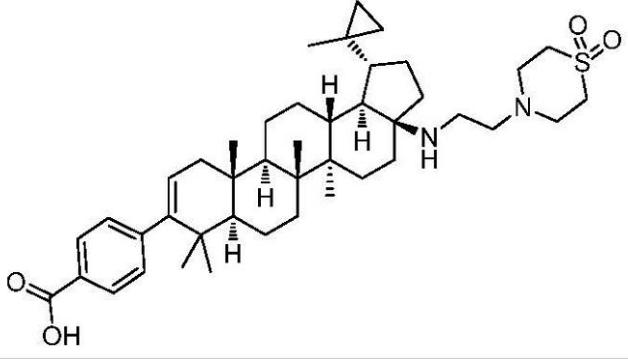
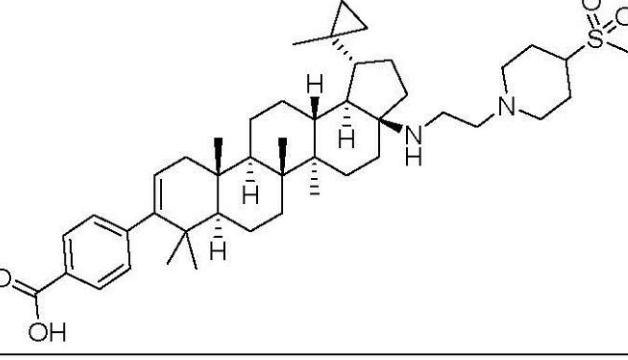
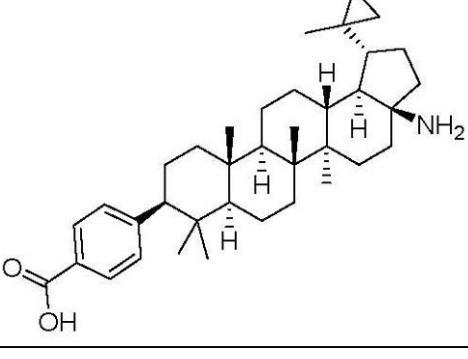
実施例番号	構造	EC ₅₀ (μM)
B 4 2		0.04
B 4 3		2.12E-03
B 4 4		5.92E-03
B 4 5		0.05
B 4 6		0.29

【0453】

【表 27】

実施例番号	構造	$\text{EC}_{50} (\mu\text{M})$
B 47		0.01
B 48		0.01
B 49		9.85 E - 04
B 50		1.36 E - 03

【表 28】

実施例番号	構造	$\text{EC}_{50} (\mu\text{M})$
B 51		1.10E-03
B 52		9.24E-04
B 53		1.03E-03
B 54		5.77E-04

【0454】

【表29】

実施例番号	構造	$\text{EC}_{50} (\mu\text{M})$
B 5 5		1. 5 1 E - 0 3 10
B 5 6		2. 5 1 E - 0 3 20

【0455】

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・スワイドースキ

アメリカ合衆国0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、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ーリングフォード、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ーリングフォード、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ーリングフォード、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ーリングフォード、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ーリングフォード、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 (WO , A1)

国際公開第2 0 1 2 / 1 0 6 1 9 0 (WO , A1)

国際公開第2 0 1 2 / 1 0 6 1 8 8 (WO , A1)

特表平0 7 - 5 0 1 0 6 8 (JP , 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)