

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7648531号

(P7648531)

(45)発行日 令和7年3月18日(2025.3.18)

(24)登録日 令和7年3月10日(2025.3.10)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 J 63/00 (2006.01)

C 0 7 J 63/00

C S P

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 31/20 (2006.01)

A 6 1 P 31/20

A 6 1 P 31/14 (2006.01)

A 6 1 P 31/14

請求項の数 11 (全111頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-546849(P2021-546849)

(86)(22)出願日 令和2年2月11日(2020.2.11)

(65)公表番号 特表2022-520384(P2022-520384
A)

(43)公表日 令和4年3月30日(2022.3.30)

(86)国際出願番号 PCT/IB2020/051048

(87)国際公開番号 WO2020/165741

(87)国際公開日 令和2年8月20日(2020.8.20)

審査請求日 令和5年2月6日(2023.2.6)

(31)優先権主張番号 201941005217

(32)優先日 平成31年2月11日(2019.2.11)

(33)優先権主張国・地域又は機関
インド(IN)

(73)特許権者 521353942

ヘテロ ラボズ リミテッド

HETERO LABS LIMITED

インド ハイデラーバード 500018

, バラナガー, エーピーアイイー, プロ

ットナンバー ビー80アンド81

(74)代理人 110000394

弁理士法人岡田国際特許事務所

(72)発明者 バンディ, パーササラディ レディー

インド ハイデラーバード 500018

, バラナガー, エーピーアイイー, プロ

ットナンバー ビー80アンド81

(72)発明者 クラ, ラサナカール レディー

インド ハイデラーバード 500018

, バラナガー, エーピーアイイー, プロ

最終頁に続く

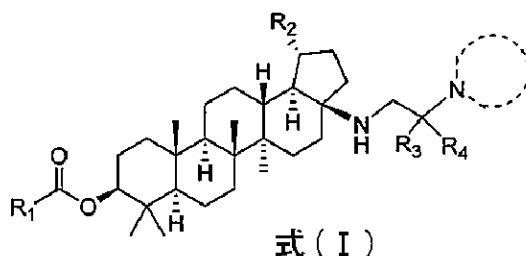
(54)【発明の名称】 HIV阻害剤としての新規トリテルペン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

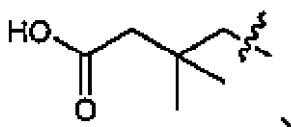
【請求項1】

式(I)の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその薬学的に許容される立体異性体から選択される化合物であって、

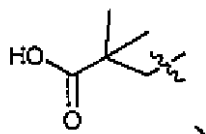
【化1】

R₁は、

【化2】



【化 3】



又は

【化 7】



10

から選択され、

R_2 は、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、任意に置換された $C_2 - C_6$ のアルケニル基、任意に置換された $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基から選択され、ここで、任意の置換基は $C_1 - C_6$ のアルキル基であり、

R_3 は、水素であり、

R_4 は、任意に置換された $C_1 - C_6$ のアルキル基又は $-C(O)OR_a$ であり、ここで、 $C_1 - C_6$ のアルキル基はエチル基であり、任意の置換基はハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、又は $-OC(O)CH_2$ アルコキシであり、ここで、アルコキシは、炭素および水素原子からなる直鎖または分枝鎖および飽和または不飽和の炭化水素鎖が酸素原子に結合した官能基を指し、前記炭化水素鎖は前記酸素原子を介して分子の残りの部分に単結合により結合されており、前記炭化水素鎖は 1 から 8 個の炭素原子を有し、ここで、アルコキシ基中の水素原子はメチルオキシ、エチルオキシ、イソプロポキシ、 n -プロピルオキシ、 t -ブチルオキシ、1-メチルエチルオキシ(イソプロピルオキシ)、 n -ブチルオキシ、 n -ペンチルオキシ、1, 1-ジメチルエチルオキシ(t -ブチルオキシ)、

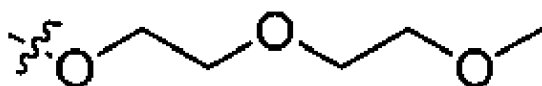
20

【化 3 4】



30

【化 3 5】



40

又は

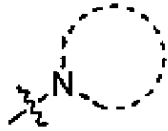
【化 3 6】



から選択される官能基でさらに置換されていてもよく、
環構造である

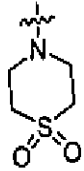
50

【化 8】



は

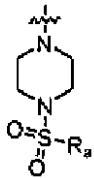
【化 9】



10

又は

【化 10】



20

であり、

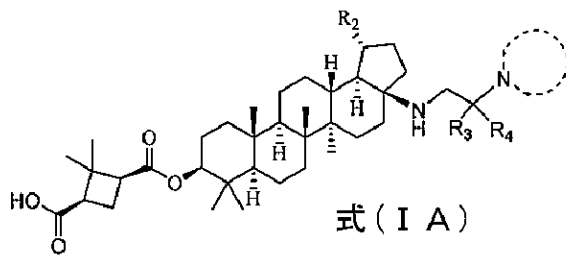
R_a は、水素又は $C_1 - C_6$ のアルキル基である、化合物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物であって、

式 (I A) の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその薬学的に許容される立体異性体から選択され、

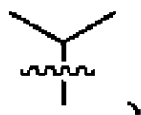
【化 11】



30

 R_2 は、

【化 12】



40

【化 13】



50

又は

【化 1 4】



であり、

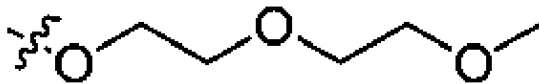
R_3 は、水素であり、

R_4 は、任意に置換される $C_1 - C_6$ のアルキル基又は $-C(O)OR_a$ であり、 $C_1 - C_6$ のアルキル基はエチル基であり、任意の置換基は、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、または $-OC(O)CH_2$ アルコキシであり、ここで、アルコキシは、炭素および水素原子からなる直鎖または分枝鎖および飽和または不飽和の炭化水素鎖が酸素原子に結合した官能基を指し、前記炭化水素鎖は前記酸素原子を介して分子の残りの部分に単結合により結合されており、前記炭化水素鎖は 1 から 8 個の炭素原子を有し、ここで、アルコキシ基中の水素原子はメチルオキシ、エチルオキシ、イソプロポキシ、 n -プロピルオキシ、 t -ブチルオキシ、1-メチルエチルオキシ(イソプロピルオキシ)、 n -ブチルオキシ、 n -ペンチルオキシ、1, 1-ジメチルエチルオキシ(t -ブチルオキシ)、

【化 3 4】



【化 3 5】



又は

【化 3 6】



から選択される官能基でさらに置換されていてもよく、
環構造

【化 1 5】



は

10

20

30

40

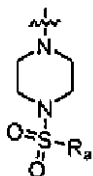
50

【化 1 6】



または

【化 1 7】



10

であり、

R_a は、水素または $C_1 - C_6$ のアルキル基である、化合物。

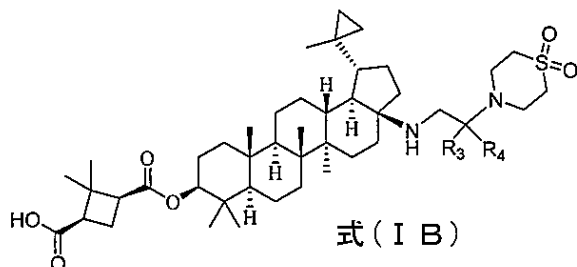
【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物であって、

式 (I B) の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその薬学的に許容される立体異性体から選択され、

20

【化 1 8】



30

R_3 は、水素であり、

R_4 は、任意に置換される $C_1 - C_6$ のアルキル基又は $-C(O)OR_a$ であり、 $C_1 - C_6$ のアルキル基はエチル基であり、任意の置換基は、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、または $-OC(O)CH_2$ アルコキシであり、ここで、アルコキシは、炭素および水素原子からなる直鎖または分枝鎖および飽和または不飽和の炭化水素鎖が酸素原子に結合した官能基を指し、前記炭化水素鎖は前記酸素原子を介して分子の残りの部分に単結合により結合されており、前記炭化水素鎖は 1 から 8 個の炭素原子を有し、ここで、アルコキシ基中の水素原子はメチルオキシ、エチルオキシ、イソプロポキシ、 n -プロピルオキシ、 t -ブチルオキシ、1-メチルエチルオキシ(イソプロピルオキシ)、 n -ブチルオキシ、 n -ペンチルオキシ、1, 1-ジメチルエチルオキシ(t -ブチルオキシ)、

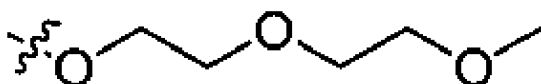
40

【化 3 4】



50

【化 3 5】



又は

【化 3 6】



から選択される官能基でさらに置換されていてもよく、

R a は、水素または C₁ - C₆ のアルキル基である、化合物。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物であって、

(1 R, 3 S) - 3 - ((((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) - 3 a - (((2 R, 3 R) - 2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) - 3 - ヒドロキシブチル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2 - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボン酸、(1 R, 3 S) - 3 - ((((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) - 3 a - (((2 R, 3 S) - 2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) - 3 - フルオロブチル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2 - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボン酸、(1 R, 3 S) - 3 - ((((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) - 3 a - (((2 S, 3 S) - 2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) - 3 - ヒドロキシブチル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2 - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボン酸、(1 R, 3 S) - 3 - ((((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) - 3 a - (((2 R, 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - (イソプロピルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2 - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボン酸、(1 R, 3 S) - 3 - ((((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) - 3 a - (((2 R, 3 R) - 2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) - 3 - ヒドロキシブチル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2 - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボン酸、(1 R, 3 S) - 3 - ((((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) - 3 a - (((R) - 2 - カルボキシ - 2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) エチル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2 - ジメチルシクロブタン -

1-カルボン酸、(1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2R, 3R)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-(2-(2-メトキシエトキシ)アセトキシ)ブチル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸、(1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((12R, 13R)-13-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-12-メチル-2, 5, 8, 11-テトラオキサテトラデカン-14-イル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸、(1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2R, 3R)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-(2-(2-メトキシエトキシ)アセトキシ)ブチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸、4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2R, 3R)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-ヒドロキシブチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)-2, 2-ジメチル-4-オキソブタン酸、(1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((15R, 16R)-16-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-15-メチル-13-オキソ-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオキサヘプタデカン-17-イル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸、および、(1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((12R, 13R)-13-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-12-メチル-2, 5, 8, 11-テトラオキサテトラデカン-14-イル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸、並びに、これらの薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される立体異性体からなる群から選択される化合物。

【請求項5】

請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物および少なくとも一つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項6】

請求項5に記載の医薬組成物であって、

前記薬学的に許容される賦形剤が担体または希釈剤である、医薬組成物。

【請求項7】

請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物であって、

ウイルス媒介性疾患、障害または症候群を予防、改善または治療するために用いられる、化合物。

【請求項8】

請求項7に記載の化合物であって、

前記ウイルス媒介性疾患、障害または症候群が、HIV感染、HBV感染、HCV感染、AIDSに遺伝的に関連するレトロウイルスの感染、(成人型呼吸促拍症候群(ARD

10

20

30

40

50

S)を含む)呼吸障害、または、炎症性疾患である、化合物。

【請求項 9】

請求項 7 に記載の化合物であって、

HIV を治療するために用いられる、化合物。

【請求項 10】

請求項 5 または 6 に記載の医薬組成物であって、

ウイルス媒介性疾患、障害または症候群を予防、改善または治療するために用いられる、医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の医薬組成物であって、

前記ウイルス媒介性疾患、障害または症候群が、HIV 感染、HBV 感染、HCV 感染、AIDS に遺伝的に関連するレトロウイルスの感染、(成人型呼吸促拍症候群 (ARDS) を含む)呼吸障害、または、炎症性疾患である、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2019 年 2 月 11 日に出願されたインドの仮出願第 201941005217 号の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、新規なトリテルペン誘導体および関連化合物、ならびにウイルス性疾患および特に HIV 媒介性疾患の治療処置に有用な組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は、後天性免疫不全症候群(AIDS)の原因物質として確立されてから現在で 20 年以上経過している (Science, 1983, 220, 868-871 及び N. Eng. J. Med., 1984, 311, 1292-1297)。AIDS は、特に CD4+T 細胞の免疫系の破壊を特徴とする。HIV はレトロウイルスであり、HIV のライフサイクルはいくつかの重要なステップを包含しており、ウイルスの宿主細胞膜への付着から始まり、細胞からの子孫ウイルスの放出で終了する。

【0004】

Syzygium clavifolium およびいくつかの他の植物種から単離された天然化合物ベツリン酸は、抗 HIV 活性を有することが見出された。ベツリン酸の半合成類似体を製造することにより強力な抗 HIV 剤を同定しようとする試みにおいて、いくつかの研究グループによって化学修飾が行われ、新規な作用機構を有する化合物としてビビリマツト (bevirimat) の発見につながった。(J. Nat. Prod., 1994, 57(2), 243-7 及び J. Med. Chem., 1996, 39(5), 1016)。さらに、Gag プロセッシングを乱すことによりビビリマツトが作用することが示され (Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2003, 100(23), 13555-60, Antimicrob. Agents. Chemother., 2001, 45(4), 1225-30, J. Virol., 2004, 78(2), 922-9, J. Biol. Chem., 2005, 280(51), 42149-55, J. Virol., 2006, 80(12), 5716-22)、HIV-1 に対する強力な活性を有する第 1 クラスの成熟阻害剤となった。ビビリマツトは第 2 相臨床試験に供され、臨床において最適な血漿濃度であったにもかかわらず、ビビリマツトを投与された被験体は必ずしも顕著なウイルス量の低減を示さなかった。反応の無かった被験体は、反応を示した被験体よりもキャプシド SP-1 の切断部位の近くでより頻繁なベースラインの Gag 多型を有していたことが報告された (HIV gag polymorphism determines treatment response to bevirimat. XVII international HIV drug resistance workshop June 10-14, 2008, Sitges, Spain)。

【0005】

これらの発見を受けて、医薬化学者は、ベツリン酸誘導体および関連化合物をそれらの治療活性のために集中的に探索することを開始した。例えば、W02017/149518 は HIV 阻害剤として C-17 アミン誘導体を有する C-3 新規トリテルペンを開示している。W

10

20

30

40

50

WO2014/105926はHIV阻害剤としての新規のベツリン酸プロリン誘導体を開示している。WO2014/130810はHIVの治療に有用なC3アルキル及びアルケニル変性ベツリン酸誘導体の調製を開示している。WO2014/123889はHIV成熟阻害剤として使用するためのトリテルペノイド誘導体の調製を開示している。WO2013/160810はHIV阻害剤としての新規なベツリン酸誘導体を開示している。WO2013/169578は、HIV成熟阻害活性を有するトリテルペノイドのC-17二環式アミンおよびそれらの調製を開示している。WO2013/123019は、HIV成熟抑制活性を有するC-3シクロアルケニルトリテルペノイドを開示している。WO2013/043778は抗ウイルス活性を有する新規なベツリン酸誘導体を開示している。WO2013/035943は抗老化活性を有するベツリン酸およびその誘導体を開示している。WO2012/106190は、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の調製を開示している。CN102399254は、糖尿病、心血管疾患、脳血管疾患および腫瘍を予防および治療するための新規のペンタサイクリックトリテルペノイド誘導体、それらの調製方法および用途を開示している。WO2011/007230は、抗ウイルス剤としてのルナロール型トリテルペン誘導体の調製を開示している。WO2010/032123は、医薬用途のためのトリテルペノイド化合物の調製を開示している。Journal of Medicinal Chemistry、2010、53(1)、178-190は、ベツリン酸、新規かつ選択的なTGR5アゴニスト、およびその合成誘導体の構造と活性に関する研究：糖尿病における潜在的な影響を開示している。WO2009/100532は、HIV感染の治療のための17β-ルパン(lupane)誘導体の調製を開示している。CN101367861は、2-ヒドロキシ-3-デオキシペンタサイクリックトリテルペン化合物および誘導体の調製方法および用途を開示している。WO2008/138200は、神経保護および記憶増強活性を示すNMDAおよびMC受容体拮抗薬としてのルパン誘導体の調製を開示している。WO2008/127364は、抗ウイルスおよび抗癌医薬組成物に使用するためのベツリン酸誘導体の調製を開示している。

【0006】

いくつかの更なる参考文献がベツリン酸関連化合物を開示している。例えば、WO2006/053255は、ウイルス感染の伝達を阻害する医薬組成物に使用するためのベツリン誘導体の調製を開示している。WO2004/089357は、トリテルペンおよび植物の精油の抗真菌製剤を開示している。Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2003)、13(20)、3549-3552は、抗ウイルス活性を有するルパントリテルペンおよび誘導体を開示している。Russian Journal of Bioorganic Chemistry (2003)、29(6)、594-600は、ベツリン酸およびその誘導体のウレイドおよびカルバメートの合成および抗ウイルス活性を開示している。Journal of Medicinal Chemistry (1996)、39(5)、1056-68には、新規な作用様式のヒト免疫不全ウイルスタイプ1特異的阻害剤の新規クラスであるベツリン酸誘導体が開示されている。Oxidation Communications (1987)、10(3-4)、305-12は酸化脱炭酸、IIアセチルベツリン酸の酸化脱炭酸を開示している。

【0007】

AIDSの世界的な流行レベルの事実が明らかになってから、新規な構造および/または作用機構を有する新規化合物を発見することにより、HIV感染患者、HIVによって媒介される疾患状態および/または障害の治療のための新しい有効な薬物が強く求められ続けている。

【発明の概要】

【0008】

本発明は、下記式(I)の化合物に関する。

10

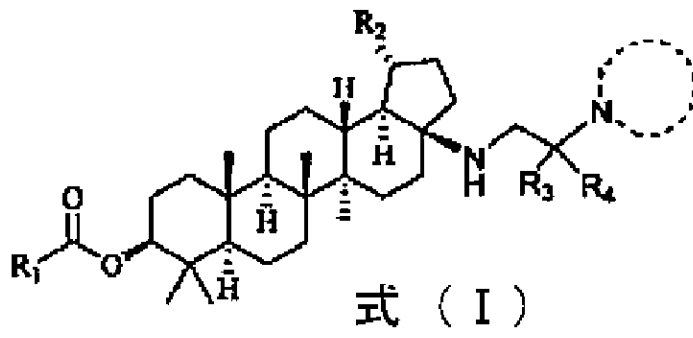
20

30

40

50

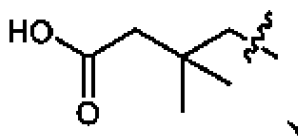
【化 1】



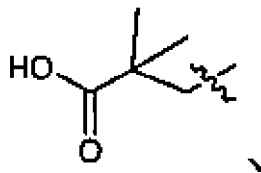
10

(式中、 R_1 は、

【化 2】

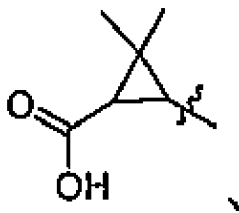


【化 3】



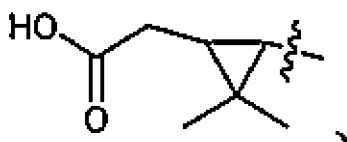
20

【化 4】



30

【化 5】



40

【化 6】



50

【化 7】



から選択され、

R_2 は、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、任意に置換された $C_2 - C_6$ のアルケニル基、任意に置換された $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基から選択され、ここで、任意の置換基は $C_1 - C_6$ のアルキル基であり、

R_3 は、水素、又は $C_1 - C_6$ のアルキル基であり、

R_4 は、任意に置換された $C_1 - C_6$ のアルキル基又は $-C(O)OR_a$ であり、ここで、任意の置換基はハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、 $-OC(O)CH_2$ アルコキシ、 $-OSi(R_a)_3$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-S(R_a)$ 、又は $-O-CH_2-P(O)(OR_a)_2$ であり、

環構造である

【化 8】



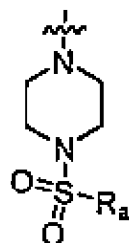
は

【化 9】



又は

【化 10】



であり、

R_a は、水素又は $C_1 - C_6$ のアルキル基であり、

R_b は、水素、アルキル基、 $-C(O)$ アルコキシ基、若しくは $-S(O)_2$ アルキル基、又はそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容される立体異性体、プロドラッグ、若しくはその組合せから選択される。)

【0009】

ある実施形態によれば、式 (I) の化合物が提供され、 R_1 は

10

20

30

40

50

【化 1 1】

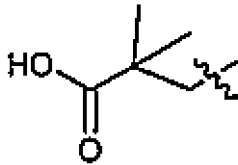


である。

【0 0 1 0】

別の実施形態によれば、式 (I) の化合物が提供され、 R_1 は

【化 1 2】



である。

【0 0 1 1】

更に別の実施形態によれば、式 (I) の化合物が提供され、 R_2 はイソプロピレンである。

【0 0 1 2】

更に別の実施形態によれば、式 (I) の化合物が提供され、 R_2 はメチルシクロプロピル基である。

【0 0 1 3】

更に別の実施形態によれば、式 (I) の化合物が提供され、 R_3 は水素である。

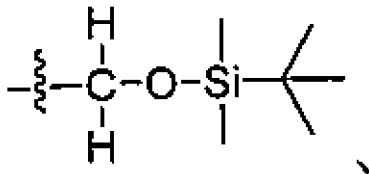
【0 0 1 4】

更に別の実施形態によれば、式 (I) の化合物が提供され、 R_3 はメチル基である。

【0 0 1 5】

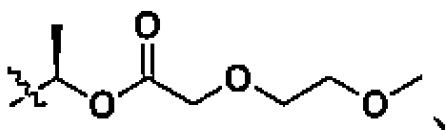
更に別の実施形態によれば、式 (I) の化合物が提供され、 R_4 はメチル基、イソプロピル基、 $-C(O)OH$ 、

【化 1 3】



ヒドロキシエチル基、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、フルオロエチル基、

【化 1 4】



10

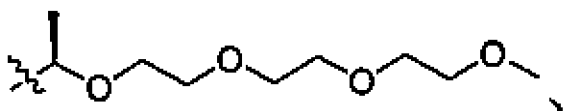
20

30

40

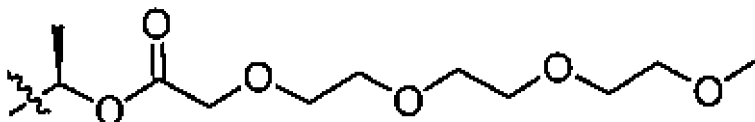
50

【化 1 5】



及び

【化 1 6】



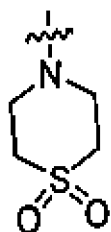
10

から選択される。

【 0 0 1 6】

更に別の実施形態によれば、式 (I) の化合物が提供され、環構造は

【化 1 7】



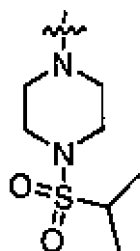
20

である。

【 0 0 1 7】

更に別の実施形態によれば、式 (I) の化合物が提供され、環構造は

【化 1 8】



30

である。

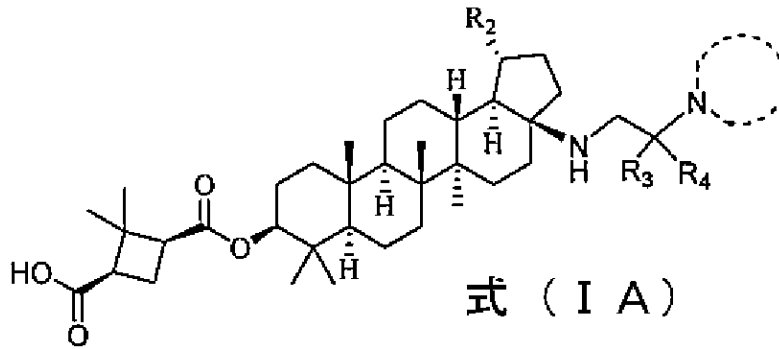
【 0 0 1 8】

本発明の別の態様は、下記式 (I A) の化合物を提供する。

40

50

【化 19】



10

(式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び環構造
【化 20】



20

は、式 (I) で定義されるものと同一、又はそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容される立体異性体、プロドラッグ、若しくはその組み合わせである。)

【0019】

ある実施形態によれば、式 (I A) の化合物が提供され、 R_2 はイソプロピレンである。

【0020】

別の実施形態によれば、式 (I A) の化合物が提供され、 R_2 はメチルシクロプロピル基である。

【0021】

更に別の実施形態によれば、式 (I A) の化合物が提供され、 R_3 は水素である。

【0022】

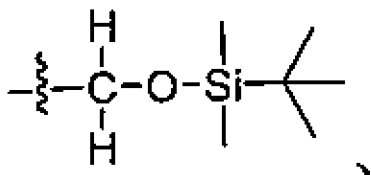
更に別の実施形態によれば、式 (I A) の化合物が提供され、 R_3 はメチル基である。

30

【0023】

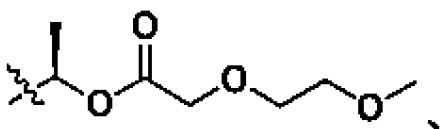
更に別の実施形態によれば、式 (I A) の化合物が提供され、 R_4 は、メチル基、イソプロピル基、 $-C(O)OH$ 、

【化 21】



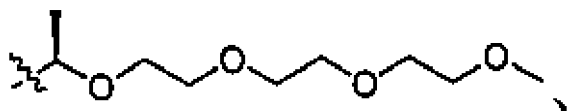
40

ヒドロキシエチル基、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、フルオロエチル基、
【化 22】



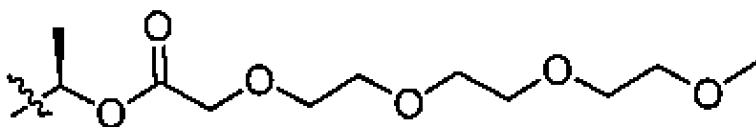
50

【化 2 3】



及び

【化 2 4】



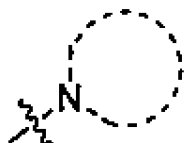
10

から選択される。

【0 0 2 4】

更に別の実施形態によれば、式 (I A) の化合物が提供され、環構造

【化 2 5】



20

は

【化 2 6】



30

である。

【0 0 2 5】

更に別の実施形態によれば、式 (I A) の化合物が提供され、環構造

【化 2 7】

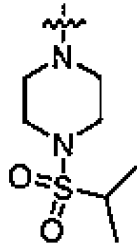


40

は

50

【化 28】



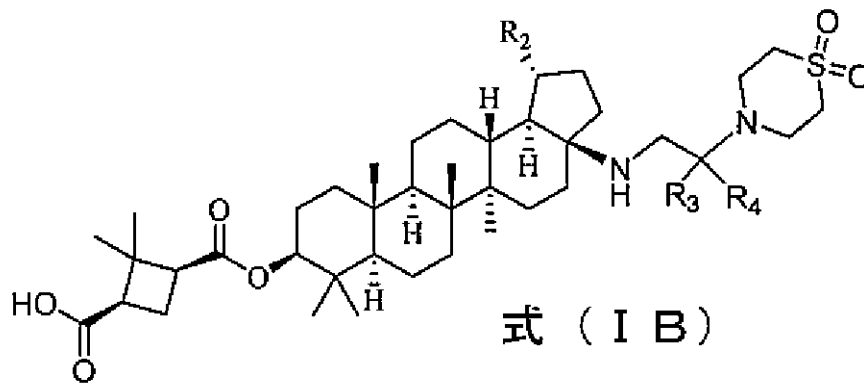
10

である。

【0026】

本発明の別の態様は、下記式 (I B) の化合物を提供する。

【化 29】



20

(式中、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は式 (I) で定義されるものと同一、又はその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される立体異性体、プロドラッグ、若しくはその組み合わせである。)

【0027】

ある実施形態によれば、式 (I B) の化合物が提供され、 R_2 はイソプロピレンである。

【0028】

別の実施形態によれば、式 (I B) の化合物が提供され、 R_2 はメチルシクロプロピル基である。

【0029】

更に別の実施形態によれば、式 (I B) の化合物が提供され、 R_3 は水素である。

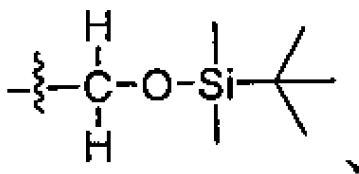
【0030】

更に別の実施形態によれば、式 (I B) の化合物が提供され、 R_3 はメチル基である。

【0031】

更に別の実施形態によれば、式 (I B) の化合物が提供され、 R_4 はメチル基、イソプロピル基、 $-C(O)OH$ 、

【化 30】

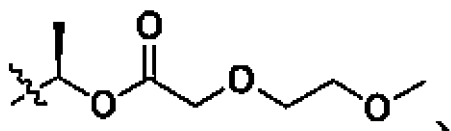


ヒドロキシエチル基、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、フルオロエチル基、

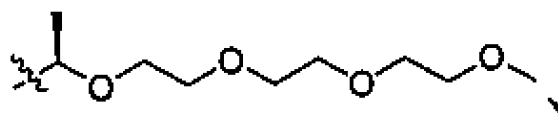
40

50

【化 3 1】

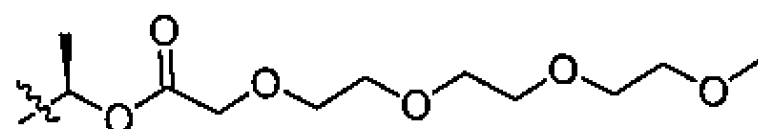


【化 3 2】



又は

【化 3 3】



である。

【0032】

以下は代表的な化合物であるが、本質的には例示であり、発明の範囲を限定することを意図するものではない（命名は、ChemBioDraw Ultra 13.0版でなされている）。（1 R, 3 S）-3-（（（（1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 9 S, 11 a R, 13 a R, 13 b R）-3 a-（（2-（1, 1-ジオキシドチオモルホリノ）-2-メチルプロピル）アミノ）-5 a, 5 b, 8, 8, 11 a-ペンタメチル-1-（1-メチルシクロプロピル）イコサヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル）オキシ）カルボニル）-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸、（1 R, 3 S）-3-（（（（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）-3 a-（（（S）-2-（1, 1-ジオキシドチオモルホリノ）プロピル）アミノ）-5 a, 5 b, 8, 8, 11 a-ペンタメチル-1-（1-メチルシクロプロピル）イコサヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル）オキシ）カルボニル）-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸、（1 R, 3 S）-3-（（（（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）-3 a-（（（R）-2-（1, 1-ジオキシドチオモルホリノ）-3-メチルブチル）アミノ）-5 a, 5 b, 8, 8, 11 a-ペンタメチル-1-（1-メチルシクロプロピル）イコサヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル）オキシ）カルボニル）-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸、（1 R, 3 S）-3-（（（（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）-3 a-（（（R）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-2-（1, 1-ジオキシドチオモルホリノ）プロピル）アミノ）-5 a, 5 b, 8, 8, 11 a-ペンタメチル-1-（1-メチルシクロプロピル）イコサヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル）オキシ）カルボニル）-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸、（1 R, 3 S）-3-（（（（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）-3 a-（（（R）-2-（1, 1-ジオキシドチオモルホリノ）-3-ヒドロキシプロピル）アミノ）-5 a, 5 b, 8, 8, 11 a-ペンタメチル-1-（1-メチルシクロプロピル）イコサヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル）オキシ）カルボニル）-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸、（1 R, 3 S）-3-（（（（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）-3 a-（（（S）-2-（1

, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-メチルブチル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8
 , 11 a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル) イコサヒドロ-1 H-シク
 ロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブ
 タン-1-カルボン酸、(1 R, 3 S) - 3-((((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) - 3 a-(((2 R, 3 R)
 - 2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-ヒドロキシブチル) アミノ) - 5 a
 , 5 b, 8, 8, 11 a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル) イコサヒド
 ロ-1 H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジ
 メチルシクロブタン-1-カルボン酸、(1 R, 3 S) - 3-((((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) - 3 a-(((S)
) - 2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-ヒドロキシプロピル) アミノ
) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル) イ
 コサヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2
 , 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸、(1 R, 3 S) - 3-((((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) - 3
 a-(((S) - 2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-フルオロプロピル)
 アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピ
 ル) イコサヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル
) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸、(1 R, 3 S) - 3-((((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
) - 3 a-(((R) - 2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-フルオロプロ
 ピル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロ
 プロピル) イコサヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カル
 ボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸、(1 R, 3 S) - 3-((((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, 1
 3 b R) - 3 a-(((S) - 2-(4-イソプロピルスルホニル) ピペラジン-1-イ
 ル) プロピル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a-ペンタメチル-1-(1-メチ
 ルシクロプロピル) イコサヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキ
 シ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸、(1 R, 3 S) -
 3-((((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) - 3 a-(((2 R, 3 S) - 2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリ
 ノ) - 3-フルオロブチル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a-ペンタメチル-1
 - (1-メチルシクロプロピル) イコサヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] クリセン-9
 -イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸、(1
 R, 3 S) - 3-((((1 R, 3 a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 9 S, 11 a R, 1
 1 b R, 13 a R, 13 b R) - 3 a-(((2 S, 3 S) - 2-(1, 1-ジオキシド
 チオモルホリノ) - 3-ヒドロキシブチル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a-ペ
 ンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル) イコサヒドロ-1 H-シクロペンタ [a]
] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カ
 ルボン酸、(1 R, 3 S) - 3-((((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) - 3 a-(((2 R, 3 R) - 3-ヒドロ
 キシ-2-(4-(イソプロピルスルホニル) ピペラジン-1-イル) ブチル) アミノ)
 - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル) イコ
 サヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2,
 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸、(1 R, 3 S) - 3-((((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) - 3 a
 - (((2 R, 3 R) - 2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-ヒドロキシブ
 チル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン
 -2-イル) イコサヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カ
 ルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸、(1 R, 3 S) - 3-(

10

20

30

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 R) - 3 a - ((R) - 2 - カルボキシ - 2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) エチル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2 - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボン酸、(1 R, 3 S) - 3 - ((((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) - 3 a - (((2 R, 3 R) - 2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) - 3 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) アセトキシ) ブチル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2 - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボン酸、(1 R, 3 S) - 3 - ((((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) - 3 a - (((12 R, 13 R) - 13 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) - 12 - メチル - 2, 5, 8, 11 - テトラオキサテトラデカン - 14 - イル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2 - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボン酸、(1 R, 3 S) - 3 - ((((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) - 3 a - (((2 R, 3 R) - 2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) - 3 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) アセトキシ) ブチル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2 - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボン酸、4 - ((((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) - 3 a - (((2 R, 3 R) - 2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) - 3 - ヒドロキシブチル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) オキシ) - 2, 2 - ジメチル - 4 - オキソブタン酸、(1 R, 3 S) - 3 - ((((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) - 3 a - (((15 R, 16 R) - 16 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) - 15 - メチル - 13 - オキソ - 2, 5, 8, 11, 14 - ペンタオキサヘプタデカン - 17 - イル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2 - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボン酸、(1 R, 3 S) - 3 - ((((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) - 3 a - (((12 R, 13 R) - 13 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) - 12 - メチル - 2, 5, 8, 11 - テトラオキサテトラデカン - 14 - イル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2 - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボン酸、及び薬学的に許容される塩、並びにこれらの化合物のプロドラッグも可能である。

【0033】

本発明はまた、本明細書に記載の少なくとも一つの化合物と（薬学的に許容される担体や希釈剤等の）少なくとも一つの薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。具体的には、医薬組成物は、本明細書に記載の少なくとも一つの化合物の治療上有効な量を含む。組成物中の化合物は、（担体や希釈剤等の）薬学的に許容される賦形剤と相互作用していてもよく、担体によって希釈されてもよく、またはカプセル、小袋、若しくは他の容器の形態である担体中に封入されていてもよい。

【0034】

本明細書に記載の化合物および医薬組成物は、ウイルス感染によって媒介される疾患、状態および/または障害の治療に有用である。

10

20

30

40

50

【0035】

本発明はさらに、その感染を治療するために治療上有効な量の本明細書に記載の1種以上の化合物を具体的には医薬組成物の形態で被験体に投与して、本発明を必要とする被験体の体内におけるウイルス感染によって媒介される疾患、状態および/または障害を治療する方法を提供する。

【0036】

本明細書では、本明細書に記載の化合物を調製するためのプロセスも提供される。

【0037】

本発明は、本発明を必要とする被験体におけるHIV介在性の疾患、障害又は症候群を予防、改善又は治療するための方法であって、本発明の化合物の治療上有効な量を被験体に投与することを含む方法を提供する。本発明はさらに、HIV介在性の疾患、障害または症候群がエイズに類似のもの、エイズ関連恐怖症、または例えば持続性一般化リンパ腫、発熱および体重減少のような症状、若しくはエイズに遺伝的に関連したレトロウイルス感染のような症状を特徴とする症候群である方法を提供する。

【0038】

本発明の化合物の抗HIV阻害ポテンシャルは、例えばMossman TのJournal of immunological methods, 65 (1-2), 55-63, December 1983及びSPC Coleの cancer chemotherapy and Pharmacology, 1986, 17, 259-263に記載されているアッセイを使用するなど、当該技術分野で公知の一つ以上の方法によって実証することができる。

【発明を実施するための形態】

【0039】

本発明は、抗ウイルス化合物、特に抗HIV化合物として使用される新規のトリテルペン誘導体および関連化合物を提供し、ウイルス感染によって引き起こされる疾患、症状、および/または障害の治療に使用可能な薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤と共に、抗ウイルス化合物及びその薬学的に許容される塩の合成方法も提供する。

【0040】

以下の定義は本明細書で使用される用語に適用される。

【0041】

用語「アルキル」とは、例えばメチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、n-ブチル、n-ペンチル、および1, 1-ジメチルエチル(tert-ブチル)等の、炭素および水素原子のみからなり、不飽和を含まず、1から8個の炭素原子を有し、単結合で分子の他の部分に結合されている直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖基を指す。

【0042】

用語「アルケニル」とは、少なくとも一つの $-C=C-$ を有する示された数の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖を指す。例えば、 C_2-C_6 のアルケニル基は、 $-C=C-$ を包含する2から6個の原子を含む。 C_2-C_6 のアルケニル基の例には、エチレン、プロプ-1-エン、ブテ-1-エン、ブテ-2-エン、ペント-1-エン、ペント-2-エン、ヘキセ-1-エン、ヘキセ-2-エンなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0043】

用語「アルコキシ」とは、炭素および水素原子からなる酸素ラジカルを有する直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖を指し、飽和または不飽和を含み、1から8個の炭素原子を有し、酸素原子を介して分子の残りの部分に単結合により結合される。アルコキシ基中の水素原子の1つは、アルコキシ鎖長をさらに増加させるために、1つ以上のアルコキシ基によってさらに置換されていてもよい。例えば以下のものが挙げられる：メチルオキシ、エチルオキシ、イソプロポキシ、n-プロピルオキシ、tert-ブチルオキシ、1-メチルエチルオキシ(イソプロピルオキシ)、n-ブチルオキシ、n-ペンチルオキシ、1, 1-ジメチルエチルオキシ(tert-ブチルオキシ)、

10

20

30

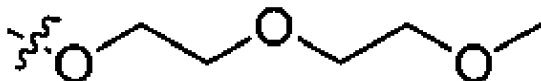
40

50

【化 3 4】



【化 3 5】



10

又は

【化 3 6】



20

【0 0 4 4】

用語「シクロアルキル」は、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルなどの、3 から約 12 個の炭素原子の非芳香族である単環式又は多環式環構造を意味する。多環式シクロアルキル基の例としては、限定されるものではないが、ペルヒドロナフチル基、アダマンチル基、ノルボルニル基、架橋環状基、および、スピロ（4，4）ノン-2-イル等のスピロ二環式基が挙げられる。

【0 0 4 5】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を含む。

【0 0 4 6】

用語「ヒドロキシ」とは、 $-OH$ を指す。

30

【0 0 4 7】

「置換されていてもよい」という用語は、所定の構造中の 1 つ以上の水素ラジカルを、限定されないが、ヒドロキシ、ハロ、カルボキシ、シアノ（ CN ）、ニトロ、オキシ（ $=O$ ）、チオ（ $=S$ ）、アルキル、メチルスルホニル、ハロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アリール、アラキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、 $-C(O)-$ アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルチオ、アリールチオ、アリールオキシ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アリールアミノ、アシル、カルボン酸基、スルホン酸基、スルホニル基、ホスホン酸基、脂肪族基を含む特定の置換基に置換することを意味する。置換基はさらに置換されていてもよいことが理解される。

40

【0 0 4 8】

「プロドラッグ」という用語は、例えばヒトなどの温血動物に投与されたときに、化合物（薬剤）に変換される化合物の誘導体を意味する。本発明の化合物の酵素的および/または化学的加水分解的切断は、証明された薬物形態（親カルボン酸薬物）が放出され、分離された部分は非毒性の状態であるか、または代謝されて非毒性の代謝産物が生成されるように行われる。例えば、カルボン酸基はメチル基又はエチル基等でエステル化することによりエステル化することができる。エステルを被験体に投与すると、エステルが酵素的に、非酵素的に、還元的に、酸化的に、または加水分解的に切断され、アニオン性基を露出させる。アニオン性基は、続いて分解して活性化合物を生成する中間化合物を生じる部分と

50

エステル化することができる（例えばアシルオキシメチルエステル）。プロドラッグの使用についての議論は、T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987によって提供される。

【0049】

状態、疾患、障害または異常の「治療」または「処置」という用語は、（１）臨床的または副臨床的な状態、疾患、障害または異常を未だ経験していないまたは呈していないが、当該状態、疾患、障害または異常に罹患している又は罹りやすい可能性がある被験体において臨床的な状態、疾患、障害または異常の出現を予防または遅延させること、（２）当該状態、疾患、障害または異常を防止すること、すなわち、その状態、疾患、障害、異常、またはそれらの臨床的・副臨床的症状を抑制または減少させること、及び、（３）状態、疾患、障害または異常を緩和すること、すなわち、状態、疾患、障害、異常またはその臨床的・副臨床的症状の少なくとも一つの退行を引き起こすことを含む。

【0050】

処置を受ける被験体にとっての有益性は、統計的に有意であるか、または、被験体または医師に知覚可能であるかのいずれかである。

【0051】

用語「被験体」は、哺乳動物（特にヒト）、並びに、家畜（例えば、ネコおよびイヌを含む家庭用ペット）および非家畜（野生生物など）のような他の動物を含む。

【0052】

「治療上有効な量」とは、状態、疾患、障害または異常を治療するために被験体に投与されると、そのような処置を行うのに十分効果がある化合物の量を意味する。「治療上有効な量」は、化合物、状態、疾患、障害、異常、及びその重症度、並びに、治療を受ける被験体の年齢、体重、体調および応答性に依拠して変化する。

【0053】

本発明の化合物は塩を形成してもよい。本発明の一部を形成する薬学的に許容される塩の非限定的な例としては、キラル塩基の有機塩基の塩、天然アミノ酸の塩、および非天然アミノ酸の塩から誘導される塩が挙げられる。本発明のある種の化合物は、立体異性形態（例えば、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、およびそれらの組み合わせ）で存在することができる。式（I）で示される全化合物に関して、本発明は、これらの立体異性体およびそれらの混合物に及ぶ。従来技術が特定の立体異性体の合成または分離を教示する範囲において、本発明の異なるステレオ異性体形態は、当技術分野で公知の方法によって互いに分離することができ、または所定の異性体を立体特異的または非対称合成によって得ることができる。本明細書に記載される化合物の互変異性形態および混合物も企図される。

【0054】

医薬組成物

本発明により提供される医薬組成物は、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物、および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤（例えば、薬学的に許容される担体または希釈剤）を含む。具体的には、本発明の医薬組成物は、被験体におけるウイルス感染を治療するのに十分な量で本明細書に記載の化合物を含む。

【0055】

意図される被験体には、例えば、生きた細胞、およびヒトを含む哺乳動物が含まれる。本発明の化合物は、薬学的に許容される賦形剤（例えば、担体または希釈剤）と関連していてもよく、または担体によって希釈されてもよく、またはカプセル、サシェ、または他の容器の形態である担体の中に封入されていてもよい。

【0056】

好適な担体の例としては、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、落花生油、オリーブ油、ゼラチン、ラクトース、テラアルバ、スクロース、デキストリン、炭酸

マグネシウム、砂糖、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、セルロースの低級アルキルエーテル、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリド、脂肪酸ジグリセリド、脂肪酸エステル、およびポリオキシエチレンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0057】

担体または希釈剤は、例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの徐放性材料を単独でまたはワックスと混合してもよい。

【0058】

医薬組成物はまた、1つ以上の薬学的に許容される補助剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、保存剤、浸透圧に影響を及ぼす塩、緩衝剤、甘味料、香料、着色剤、または前述の任意の組み合わせを含んでもよい。本発明の医薬組成物は、当技術分野で公知の方法を使用することによって、被験体への投与後の活性成分の迅速な、持続的な、または遅延的な放出を提供するように処方され得る。

【0059】

本明細書に記載の医薬組成物は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., 2003 (Lippincott Williams & Wilkins)に記載されているように調製することができる。例えば、活性化合物は、担体と混合することができ、または担体によって希釈することができ、またはアンプル、カプセル、またはサシェの形態を取り得る担体中に封入することができる。担体が希釈剤として作用する場合、それは、活性化合物のためのビヒクル、賦形剤、または媒体として作用する固体、半固体、または液体材料であり得る。

【0060】

医薬組成物は、従来の形態、例えば、カプセル剤、錠剤、溶液、懸濁液、注射剤、または局所適用のための生成物であってもよい。さらに、本発明の医薬組成物は、所望の放出態様を提供するように配合することができる。

【0061】

投与経路は、活性化合物を適切なまたは所望の作用部位に効果的に輸送する任意の経路であり得る。適切な投与経路としては、口、鼻、肺、頬、真皮下、皮内、経皮、非経口、直腸、デポー、皮下、静脈内、子宮内、筋肉内、鼻腔内、眼（例えば、眼科用溶液）、または局所（例えば、局所軟膏）が挙げられるが、これらに限定されない。経口経路が特に好適である。

【0062】

固体の経口製剤としては、限定されるものではないが、錠剤、カプセル（ソフトまたはハードゼラチン）、糖衣錠（粉末またはペレットの形態の活性成分を含む）、トローチおよびロゼンジが挙げられる。タルクおよび/または炭水化物担体または結合剤などを有する錠剤、糖衣錠、またはカプセルは、特に経口投与に適している。錠剤、糖衣錠、またはカプセルのための例示的な担体には、ラクトース、コーンスターチ、および/またはジャガイモ澱粉が含まれる。甘味付とされたビヒクルを使用する場合には、シロップ剤またはエリキシル剤を使用することができる。

【0063】

典型的な錠剤は、従来の打錠技術によって調製することができる。

【0064】

液体製剤には、シロップ、エマルジョン、ソフトゼラチン、および例えば水性または非水性の液体懸濁液または溶液である滅菌注射可能な液体が含まれるが、これらに限定されない。

【0065】

非経口適用のために、特に好適なのは、注射可能な溶液または懸濁液であり、特にポリヒドロキシ化ヒマシ油に溶解した活性化合物を有する水溶液である。

【0066】

スクリーニング法

本発明の抗ウイルスHIV活性および細胞毒性は、文献に公表された以下の方法に従って並行して測定することができる。

【0067】

化合物の細胞毒性効果は、3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾウムブロミド(MTT)染色を用いて細胞の増殖を測定することによって分析することができる。細胞(5×10^3 細胞/ウェル)を、化合物の存在下または非存在下で96ウェルプレート中でインキュベートする。処理の終了時に、20!J.lのMTT(5mg/ml)を各ウェルに添加し、37℃でさらに4時間インキュベートする。紫-青のMTTホルマゼン沈殿物は、10%SDS、5%イソブタノールおよび10mmol/lのHCLを含有するトリプレックス試薬に溶解される。細胞増殖および生存率を反映するミトコンドリアの活性は、マイクロタイタープレート上の570nmの光学濃度を測定することによって評価されるであろう。

【0068】

Sup-T1細胞におけるHIVの複製に対する化合物の作用は、Roda Rani et al., 2006 (Archives of Biochemistry and Biophysics, Volume 456, Issue 1, 1 December 2006, Pages 79-92)によって公表された方法によって決定することができる。

【0069】

簡単に言えば、100%の細胞生存率を有する 1×10^6 個のSup-T1細胞をTI PMI 1640、0.1%FBS中に4枚の12ウェルプレートに播種する。E p a p -1ペプチド濃度を増加させることは、細胞に添加され、1ml当たり2ngのp24に相当するウイルスの最終濃度において、HIV193IN101で感染されるであろう。感染した細胞を37℃、5%CO₂インキュベーターで2時間インキュベートする。2時間後、細胞を350gで10分間沈降させ、上清を廃棄し、10%FBSを含有するRPMI 1640で細胞を保持する。細胞をE p a p -1ペプチドの濃度を増加させたのと同じ培地で再懸濁し、96時間インキュベートする。細胞には24時間ごとにペプチドを補給する。96時間後に上清を回収し、P24抗原捕捉アッセイキット(SAIC Fredrick)を用いて解析する。E p a p -1の非存在下における感染は0%の阻害率であると考えられ、アジドチミジン(AZT)をポジティブコントロールとして使用する。

【0070】

ウイルスの侵入に対する化合物の作用および侵入したウイルスの定量は、CeciliaらによるJ.Virol. 72, 6988 (1998)や、Analytical Biochemistry Volume 360, Issue 2, 15 January 2007, Pages 315-317 (DyavarS. Ravi and Debashis Mitra)に記載されている方法により、GFPを発現させて行うことができる。

【0071】

簡単に述べると、実験の1日前に細胞を24ウェルプレートのウェルに播種する。細胞にT a t -レポーターをトランスフェクションする。ウイルス接種物をアッセイ培地(DMEM、10%FCS、グルタミンおよび抗生物質)中で1,000-4,000TCID₅₀/mlに調整し、50μlの分量を化合物(50μl)の連続希釈液と37℃で1時間インキュベートする。このブレインキュベート混合物中のこれらの薬剤の濃度を参考に算出される阻害用量が好適な時間に、レポーターの発現は定量される。

【0072】

抗ウイルスHIV活性をスクリーニングするのに有用な他の関連する文献は、Averett, D.R.1989. Anti-HIV compound assessment by two novel high capacity assays. J. Virol. Methods 23: 263-276、Schwartz, O., et al.1998; A rapid and simple colorimetric test for the study of anti HIV agents. AIDS Res. and Human Retroviruses, 4(6):441-447、Daluge, S. M., et al. 1994. 5-Chloro-2',3'-deoxy-3'fluorouridine (935U83), a selective anti human immunodeficiency virus agent with an improved metabolic and toxicological profile; Antimicro. Agents and Chemotherapy, 38(7): 1590-1603、H.Mitsuya and S.Border, Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T -lymphotropic virus type lymphaden

10

20

30

40

50

opathy-associated virus (HLTV-111/LAV) by 2,3'-dideoxynucleosides, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, 1911-15 (1986)、Pennington et al., Peptides 1990; Meek T.D et al., Inhibition of HIV-1 protease in infected T-lymphocytes by synthetic peptide analogues, Nature, 343, p90 (1990)、Weislow et al., J. Natl. Cancer Inst. 81, 577-586, 1989; T. Mimoto et al., J. Med. Chem., 42, 1789-1802, 1999、Uckun et al 1998, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 42:383、for P24 antigen assay Erice et al., 1993, Antimicrob. Ag. Chemotherapy 37: 385-383、Koyanagi et al., Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985、Balzarini et al. AIDS (1991), 5, 21-28、Connor et al., Journal of virology, 1996, 70, 5306-5311、Popik et al., Journal of virology, 2002, 76, 4709-4722、Harrington et al., Journal of Virology Methods, 2000, 88, 111-115、Roos et al., Virology 2000, 273, 307-315、Fedyuk N.V. et al; Problems of Virology 1992, (3) P135、Mosmann T, December 1983, Journal of immunological methods, 65 (1-2), 55-63、SPC Cole, cancer chemotherapy and Pharmacology, 1986, 17, 259-263、Antiviral methods and protocols (Eds: D Kinchington and R. F. Schinazi) Humana Press Inc., 2000, HIV protocols (Eds: N. L. Michael and J. H. Kim) Humana Press Inc, 1999, DAIDS Virology manual from HIV laboratories, Publication NIH-97-3838, 1997, 4. HIV-1 p24 antigen capture assay, enzyme immunoassay for detection of Human immunodeficiency Virus Type 1 (HIV -1) p24 in tissue culture media -Advanced bio science laboratories, Inc kit procedureである。

【0073】

治療方法

本発明は、ウイルス感染に媒介される疾患、状態および/または障害の治療に有用な化合物およびその医薬製剤を提供する。治療効果と抗ウイルス性と関係性は示されている。例えば、国際公開公報第01/07646、第01/65957、及び第03/037908、米国特許公報第4,598,095号、第2002/0068757号、欧州特許公報第0989862号、第0724650号、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16, (6), 1712-1715, 2006、及びそれらの引用文献があり、その全ては参照の目的のために全体が本明細書に援用されている。

【0074】

本発明はさらに、治療的に有効な量の本発明の化合物または医薬組成物を被験体に投与することによって、治療が必要な被験体におけるウイルス感染による疾患、状態および/または障害を治療する方法を提供する。

【0075】

ウイルス感染によって媒介される疾患、症状、および/または障害は、HIV感染、HBV感染、HCV感染、遺伝学的にHIVに関連するレトロウイルスの感染、エイズ、炎症性疾患、呼吸障害（成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、気管支炎、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、喘息、肺気腫、鼻炎および慢性副鼻腔炎を含む）、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎を含む）、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、移植拒絶（限定されないが、特に腎臓および肺同種移植片）、子宮内膜症、I型糖尿病、腎疾患、慢性膵炎、炎症性肺疾患、慢性心不全および細菌感染症（限定されないが、特に結核）を含む。

【0076】

本発明の化合物は、利用可能な薬物と適切に組み合わせて使用する場合、上記疾患の予防または治療における相加効果よりも、より有利な効果を得ることができる。また、いずれかの薬物単独の投与と比較して投与量を低減できるか、抗ウイルス薬以外の共投与薬剤の副作用を回避又は低減することができる。

【0077】

調製方法

本明細書に記載の化合物は、当該技術分野で公知の技術によって調製することができる

。さらに、本明細書に記載の化合物は、下記のスキームに示されるような反応手順に従うことによって調製することができる。さらに、以下のスキームでは、特定の塩基、酸、試薬、溶媒、カップリング剤などが挙げられているが、当該技術分野で公知の他の塩基、酸、試薬、溶媒、カップリング剤などが使用可能であり、本発明の範囲に包含されることが理解される。反応条件の変更、例えば、当該技術分野において公知で利用されている反応温度および/または持続時間も、本発明の範囲内である。特に明記しない限り、これらのスキームにおける化合物の全ての立体異性体も本発明の範囲内に包含される。

【0078】

本発明の化合物は、天然に存在するベツリン酸から合成することができる。アナログを合成するのに必要となる重要な中間体は市販されているか、または文献で公表された方法によって調製することができる。例えば、本発明における重要な中間体は、Journal of organic chemistry 2010, 75, 1285-1288; Journal of organic chemistry 2000, 65, 3934-3940; Tetrahedron: asymmetry 2008, 19, 302-308、又はTetrahedron: asymmetry 2003, 14, 217-223に掲載された手順を改変することによって調製された。

【0079】

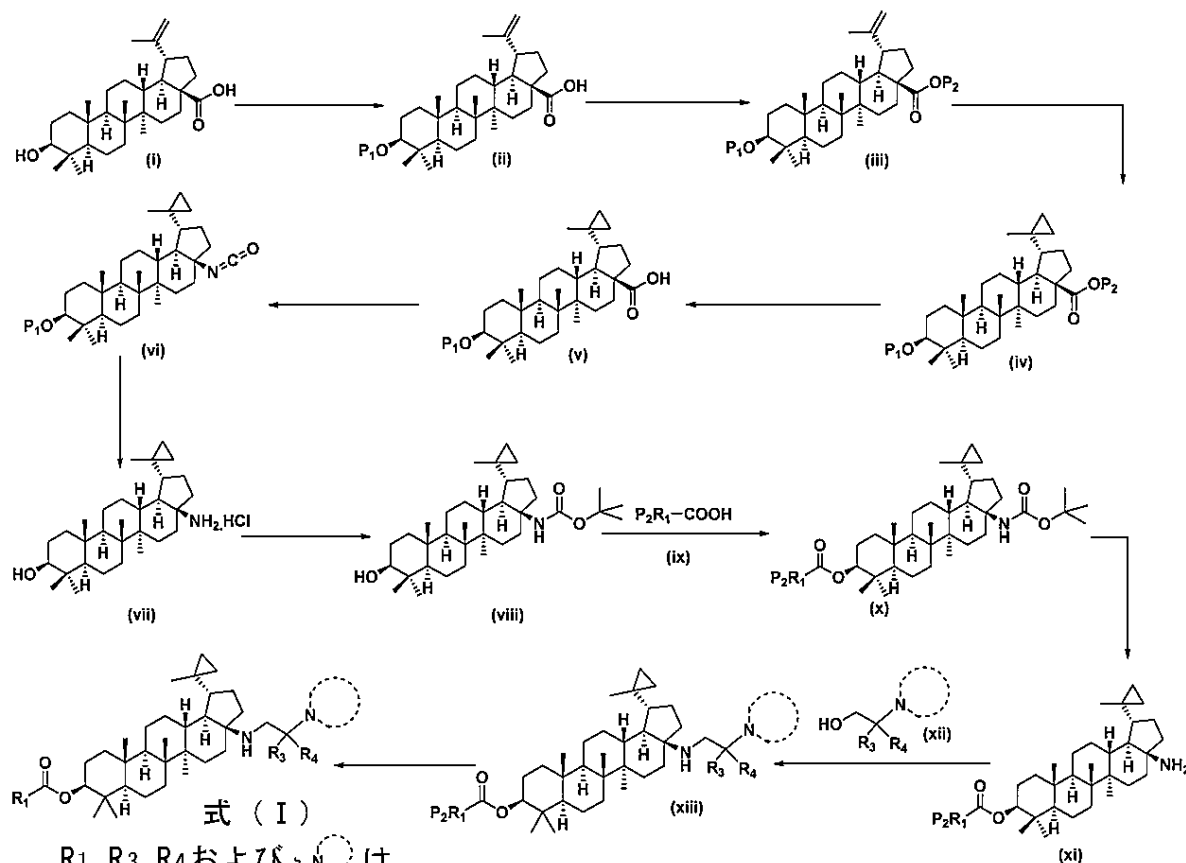
本発明の別の実施形態は、以下の一般化されたスキームに記載された一般式（I）の化合物の製造方法を提供する。当業者は、以下の一般化されたスキームが一般式（I）の化合物および本発明の薬学的に許容される塩を製造するために適合できることを認識するであろう。ここで、全ての記号／変数は、特に断らない限り、先に定義した通りである。

【0080】

一般的な合成手順

スキーム 1

【化37】



式（I）の化合物（式中、 R_1 、 R_3 、及び R_4 は上記と同じであり、 P_1 及び P_2 はアセチル、ベンジル等の保護基である）はスキーム 1 に記載のように調製することができる

。式 (i) の C-3 水酸化化合物は、THF などの溶媒中の還流条件下においてトリエチルアミンまたは N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの試薬および 4-ジメチルアミノピリジンなどの触媒を用いることにより、無水酢酸などの試薬を用いることで還流条件下では酢酸により、または、塩基性条件下では無水酢酸により保護できる。式 (ii) の C-28 酸化合物は、臭化ベンジルのような試薬と、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムのような塩基とを、還流条件下でアセトニトリルまたは THF のような溶媒中で使用することによって、式 (iii) のエステル化合物に変換することができる。式 (iii) の C-3 アセチルと C-28 エステルとの化合物は、ジエチル亜鉛またはジメチル亜鉛のようなシクロプロパン化剤の存在下、ジクロロメタンまたはトルエンなどの溶媒中でジードメタンを用いて、式 (iv) の C-20 シクロプロピル化合物に変換することができる。式 (iv) の C-28 エステル化合物は、(i) 水素圧力下において酢酸エチルおよびメタノールなどの溶媒中で Pd/C のような触媒を用いることによって、または、(ii) エタノールや THF などの溶媒中で Pd/C のような触媒およびギ酸アンモニウムのような試薬を用いることによって、式 (v) の C-28 酸化合物へと脱保護することができる。式 (v) の C-28 酸化合物は、トルエン又は 1, 4-ジオキサンなどの溶媒中においてジフェニルホスホリルアジド (DPPA) などの試薬およびトリエチルアミン (TEA) 又は N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下において式 (vi) の C-17 イソシアナト化合物に変換することができる。式 (vi) の C-17 イソシアナト化合物は、1, 4-ジオキサンなどの溶媒中において高濃度の HCl のような試薬の存在下で式 (vii) の C-17 アミン塩酸塩化合物に変換することができる。式 (vii) の C-17 アミン塩酸塩化合物は、1, 4-ジオキサン: H₂O などの溶媒中において炭水素酸ナトリウム (NaHCO₃) または炭酸ナトリウムなどの塩基、および、ジ-tert-ブチルジカーボネート [(Boc)₂O] などの試薬の存在下で、式 (viii) の C-17 アミン保護化合物に変換することができる。式 (viii) の C-3 水酸化化合物は、ジクロロメタン (DCM) 又は THF などの溶媒中において EDC, HCl などの試薬および 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) などの触媒を用いることにより、式 (ix) の化合物と結合して式 (x) の C-3 エステル化合物を生じることができる。式 (x) の C-17 アミン保護化合物は、1, 4-ジオキサンなどの溶媒中において 1, 4-ジオキサン中における 4N の HCl などの試薬の存在下において、式 (xi) の C-17 アミン化合物に変換することができる。式 (xi) の C-17 アミン化合物は、ジクロロメタンなどの溶媒中においてトリフル酸無水物、2, 6-ルチジンなどの試薬およびトリエチルアミン又は N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、式 (xii) の水酸化化合物と in-situ 条件下で結合することにより、式 (xiii) の C-17 置換アミン化合物を生じることができる。式 (xiii) の C-3 保護化合物は、メタノール、THF、H₂O などの溶媒の混合物中において KOH 又は NaOH などの試薬存在下で脱保護することにより、式 (I) の本発明の酸化合物を生じることができる。

【0081】

スキーム 2

10

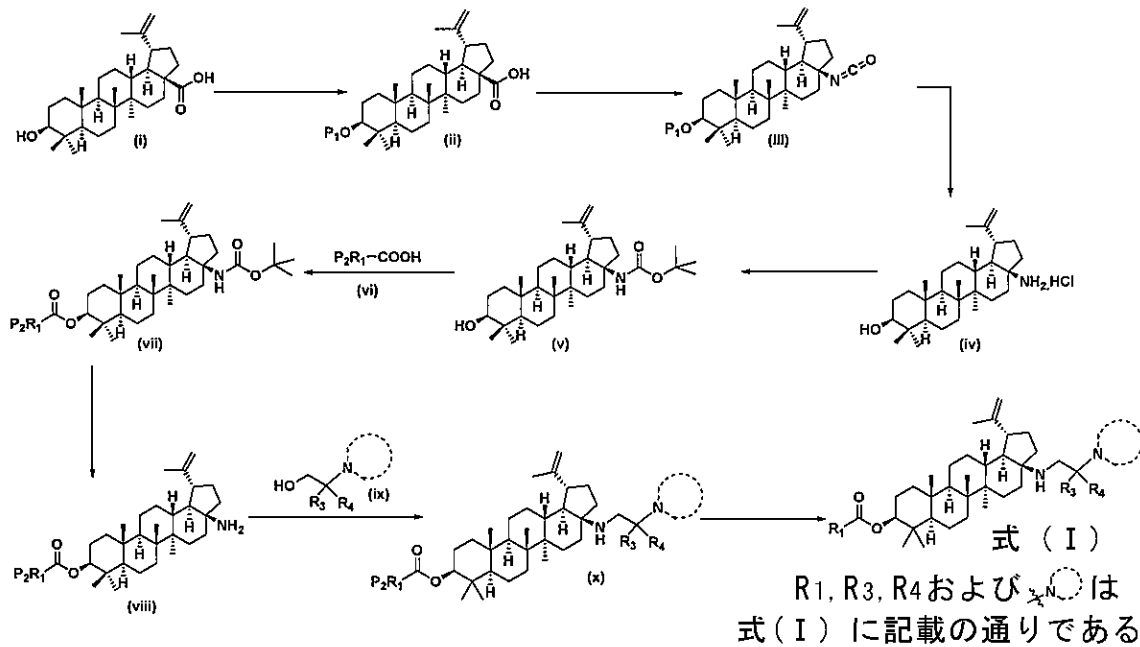
20

30

40

50

【化 3 8】



式 (I) の化合物 (式中、R₁、R₃、及び R₄ は上記と同じであり、P₁ 及び P₂ はアセチル、ベンジル等の保護基である) はスキーム 2 に記載のように調製することができる。式 (i) の C-3 水酸化化合物は、THF などの溶媒中における還流条件下においてトリエチルアミンまたは N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの試薬および 4-ジメチルアミノピリジンなどの触媒を用いることにより、無水酢酸などの試薬を用いることで還流条件下では酢酸により、または、塩基性条件下では無水酢酸により保護できる。式 (ii) の C-28 酸化化合物は、トルエンまたは 1, 4-ジオキサンなどの溶媒中においてジフェニルホスホリルアジド (DPPA) などの試薬とトリエチルアミン (TEA) または N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、式 (iii) の C-17 イソシアナト化合物に変換することができる。式 (iii) の C-17 イソシアナト化合物は、1, 4-ジオキサンなどの溶媒中において高濃度の HCl のような試薬の存在下で式 (iv) の C-17 アミン塩酸塩化合物に変換することができる。式 (iv) の C-17 アミン塩酸塩化合物は、1, 4-ジオキサン : H₂O などの溶媒中において炭酸水素ナトリウム (NaHCO₃) または炭酸ナトリウムなどの塩基と、ジ-tert-ブチルジカーボネート [(Boc)₂O] などの試薬との存在下で、式 (v) の C-17 アミン保護化合物に変換することができる。式 (v) の C-3 水酸化化合物は、ジクロロメタン (DCM) 又は THF などの溶媒中において EDC・HCl などの試薬と 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) などの触媒とを用いることにより、式 (vi) の化合物と結合して式 (vii) の C-3 エステル化合物を生じることができる。式 (viii) の C-17 アミン化合物は、ジクロロメタンなどの溶媒中においてトリフル酸無水物、2, 6-ルチジンなどの試薬とトリエチルアミン又は N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基との存在下で、式 (ix) の水酸化化合物と *in-situ* 条件下で結合することにより、式 (x) の C-17 置換アミン化合物を生じることができる。式 (x) の C-3 保護化合物は、メタノール、THF、H₂O などの溶媒の混合物中において KOH 又は NaOH などの試薬存在下で脱保護することにより、式 (I) の本発明の酸化合物を生じることができる。

【0082】

スキーム 3

10

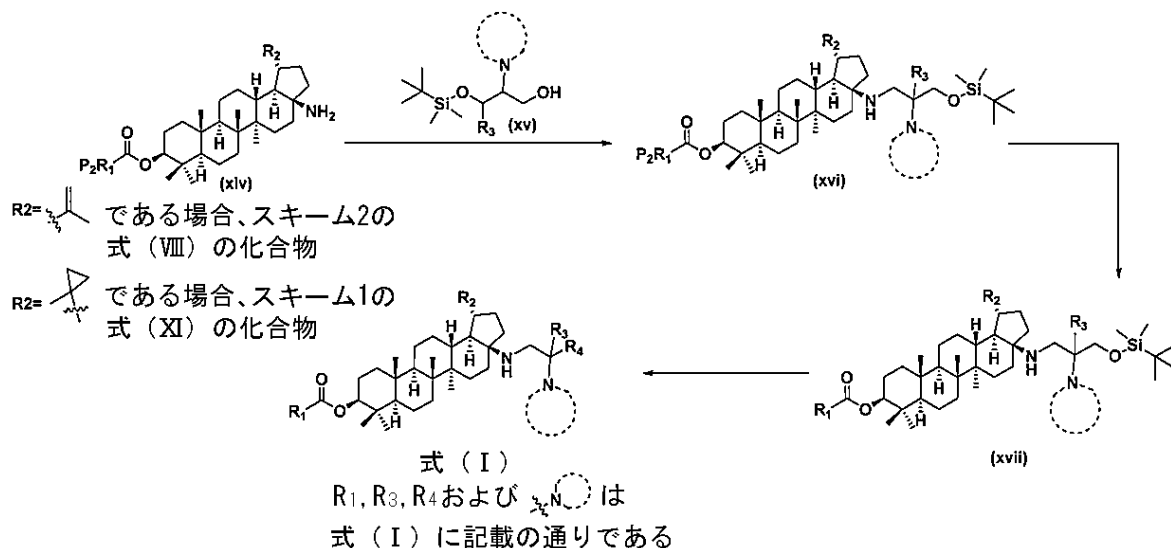
20

30

40

50

【化 3 9】



式 (x i v) の C-17 アミン化合物は、ジクロロメタンなどの溶媒中においてトリフルオロ酸無水物、2, 6-ルチジンなどの試薬とトリエチルアミン又は N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基との存在下で、式 (x v) の水酸化化合物と *i n - s i t u* 条件下で結合することにより、式 (x v i) の C-17 置換アミン化合物を生じることができる。式 (x v i) の C-3 保護化合物は、メタノール、THF、H₂O などの溶媒の混合物中において KOH 又は NaOH などの試薬存在下で脱保護することにより、式 (x v i i) の酸化合物を生じることができる。式 (x v i i) の化合物中のシリルエーテル基は、THF などの溶媒中において THF 中における TBAF などの試薬を用いることにより脱保護し、式 (I) の本発明の酸化合物を生じることができる。

【0083】

さらなる態様では、本発明の化合物は、当該化合物を構成する原子のうちの少なくとも一つにおいて不自然な割合の原子同位体を含んでもよい。例えば、本発明は、本明細書に記載の化合物と同一であるが、化合物の少なくとも一つの原子が天然の原子に通見られる主な原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で置換されている本発明の同位体標識変異体も包含する。特定の原子または特定の元素の全ての同位体は、本発明の化合物およびその使用の範囲に包含される。本発明の化合物に導入できる同位体の例は、²H (D)、³H、ⁿC、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I、¹²⁵I などの水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体を含む。特定の同位体は -CD₃、または -C(D₂)- である。本発明の同位体標識化合物は、一般に、非同位体標識試薬の代わりに同位体標識試薬を用いることにより、スキーム及び/又は以下の実施例に開示された手順に類似した手順に従って調製することができる。

【0084】

略語：本明細書で使用される略語をその具体的な意味と共に以下にまとめる。

1H NMR (プロトン核磁気共鳴)、Hz (ヘルツ)、MHz (メガヘルツ)、DMSO-d₆ (重水素化ジメチルスルホキシド)、δ (デルタ)、ppm (parts per million)、s (一重線)、d (二重線)、dd (二重線の二重線)、t (三重線)、m (多重線)、J (結合定数)、JAB (結合定数)、ABq (A B 四重線)、brs (幅広の一重線)、ml (ミリリットル)、°C (セルシウス度)、mol (モル)、mmol (ミリモル)、N (規定液)、g (グラム)、pH (水素イオン指数)、Pd/C (活性炭素とパラジウムの複合体)、eq (同等物)、psi (1 平方インチあたりのポンド)、ESI-MS (エレクトロスプレーイオン化質量分析)、ES-MS (エレクトロスプレー質量分析)、m/z (電荷数に対する質量)、M-H- (親マススペクトルピーク引く水素-)、M+Na+ (親マススペクトルプラスナトリウム)

ム+)、M+H+(親マススペクトルピークプラス水素+)、DCM(ジクロロメタン)、DMF(N, N-ジメチルホルムアミド)、THF(テトラヒドロフラン)、Na₂SO₄(硫酸ナトリウム)、HCl(塩酸)、TLC(薄層クロマトグラフィー)、%(パーセント)、TEMPO(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-イル)オキシル)、KBr(臭化カリウム)、DIBAL-H(ジイソブチルアルミニウムハイドライド)、DAST(ジエチルアミノイオウ三フッ化アンモニウム)、TBAF(テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド)、NaOH(水酸化ナトリウム)、KOH(水酸化カリウム)、EDC.HCl(1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩)、MTBE(メチル-*tert*-ブチルエーテル)、HBTU(N, N, N', N'-テトラメチル-*O*-(1*H*-ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート)、*h*または*hrs*(時間)、H(水素)、APCI-MS(大気圧化学イオン化質量分析)、DMAP(4-ジメチルアミノピリジン)、TBDMSCl(*tert*-ブチルジメチルシリルクロリド)

【0085】

実験

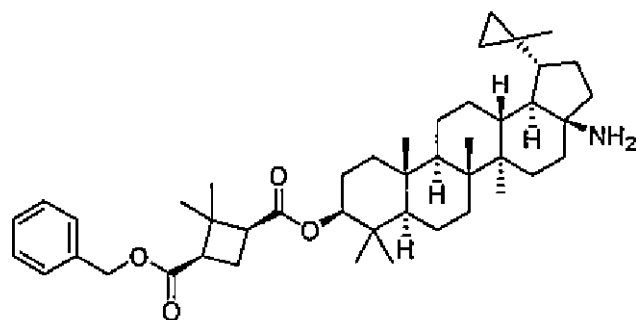
本発明は、以下の実施例によってさらに例示されるが、これらは本開示の範囲に制限を課すものとして解釈されるべきではなく、むしろ例示することのみを意図している。逆に、本明細書中の記載を読んだ後、記載は様々な他の実施形態、改変、およびその等価物が本発明の精神から逸脱することなく当業者に示唆することが明確に理解されるべきである。したがって、当業者は、以下の実施例、置換基、試薬、または条件を様々に変更することによって、実験および実施例がどのようにさらに実施され得るかを理解するであろう。

【0086】

中間体

中間体1: 1-(1*R*, 3*aS*, 5*aR*, 5*bR*, 7*aR*, 9*S*, 11*aR*, 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-(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)3-ベンジル(1*S*, 3*R*)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレートの調製

【化40】



【0087】

工程1: (1*R*, 3*aS*, 5*aR*, 5*bR*, 7*aR*, 9*S*, 11*aR*, 11*bR*, 13*aR*, 13*bR*)-9-アセトキシ-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-3*aH*-シクロペンタ[*a*]クリセン-3*a*-カルボン酸の合成

10

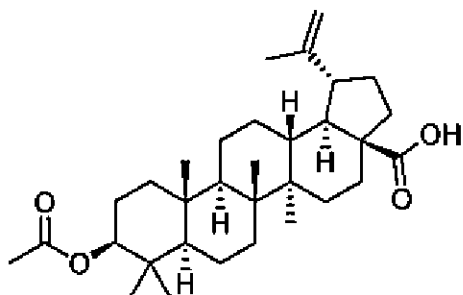
20

30

40

50

【化 4 1】

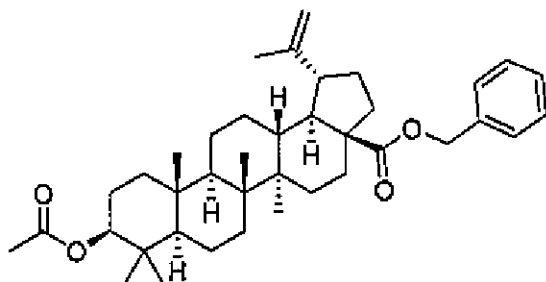


RBフラスコ中のベツリン酸（200 g、0.438モル、1.0当量）に、酢酸（1600 ml）および無水酢酸（173 g、1.696モル、3.87当量）を添加した。反応混合物を約4時間にわたって攪拌しつつ130–140℃に加熱した。TLCによりモニターされた反応の進行は、出発物質が反応終了したことを示した。酢酸を真空下で約1100 ml 蒸留した。フラスコを室温に冷却し、メタノール（1400 ml）をゆっくり添加し、室温で12–16時間攪拌した。固体を濾過し、メタノール（200 ml）で洗浄し、真空下（50–55℃）で乾燥させて、白色固体として表題の化合物を得た（182 g、収率83.32%）。

【0088】

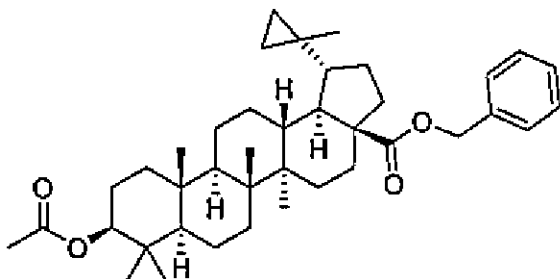
工程2：ベンジル（1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR）-9-アセトキシ-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-（プロプ-1-エン-2-イル）イコサヒドロ-3aH-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレートの合成

【化 4 2】

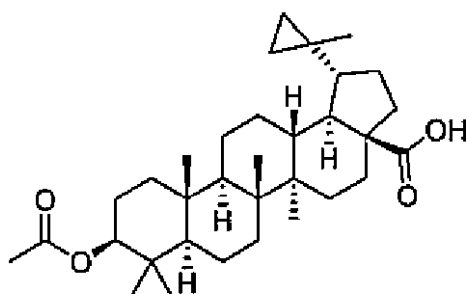


アセトニトリル（1800 ml）に（1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR）-9-アセトキシ-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-（プロプ-1-エン-2-イル）イコサヒドロ-3aH-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボン酸（工程1、180 g、0.361モル、1.0当量）が溶解した攪拌溶液に、炭酸カリウム（99.75 g、0.721モル、2.0当量）を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、臭化ベンジル（42.5 ml、0.361モル、1.0当量）を30分かけて滴下した。反応混合物を約6時間攪拌しながら加熱して還流した。TLCによりモニターした反応の進行は、出発物質が反応終了したことを示した。反応混合物を室温に冷却し、水（2700 ml）を添加し、2時間攪拌した。酢酸エチル（2700 ml）を添加し、30分間攪拌した。有機層を分離し、水層を再び酢酸エチル（2×900 ml）で2回抽出した。合わせた有機層を水（1800 ml）およびブライン溶液（1800 ml）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物をメタノール（720 ml）で処理し、攪拌し、60–65℃に30分間加熱することにより精製した。反応混合物を室温に冷却し、2時間攪拌した。混合物を濾過し、メタノール（180 ml）で洗浄し、真空下（55–60℃）で乾燥させて、固体として表題の化合物（180 g、収率84.7%）を得た。

【化 4 3】



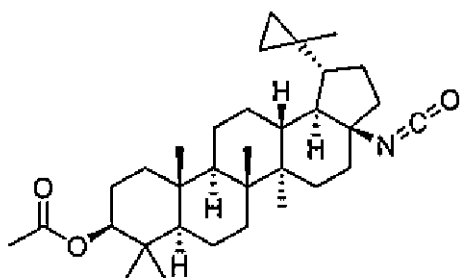
【化 4 4】



酢酸エチル（350 ml）に10% Pd/C（15 g、50% 湿潤）の懸濁液に、メタノール（200 ml）に溶解したベンジル（1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR）-9-アセトキシ-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-3aH-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート（工程3、35 g、58.13 mmol、1.0 当量）を添加した。反応混合物を Parr シェーカー装置で 50 psi の圧力で3時間水素化した。TLC は出発物質の消費を示した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、固体として表題の化合物（30 g）を得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.51-4.46 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.13-0.78 (m, 24H), 2.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 6H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.38-0.34 (m, 2H), 0.27-0.24 (m, 2H); ESI-MS: m/z 511.45 (M-H)⁻ [0091]

10

工程5: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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）イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イルアセテートの合成
【化45】



20

トルエン（200 ml）に（1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR）-9-アセトキシ-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-3aH-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボン酸（工程4、20 g、39.00 mmol、1.0 当量）を溶解した攪拌溶液に、ジフェニルホスホリルアジド（22.36 ml、97.50 mmol、2.5 当量）およびトリエチルアミン（13.70 ml、97.50 mmol、2.5 当量）を添加した。反応混合物を1時間還流した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、水（250 ml）で希釈し、DCM（2×200 ml）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をメタノール（100 ml）で粉碎し、濾過し、真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体として表題の化合物（19 g、収率95.5%）を得た。

30

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.45 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.03-0.78 (m, 25H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.38-0.26 (m, 4H)

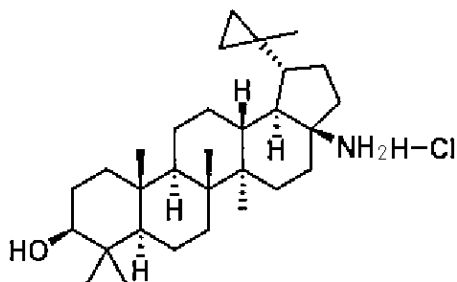
40

【0092】

工程6: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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-オール塩酸塩の合成

50

【化 4 6】



10

1, 4-ジオキサン (190 ml) に (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イルアセテート (工程 5、19 g、37.27 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に 0℃ で濃塩酸 (57 ml) を添加した。反応混合物を 50～60℃ で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、アセトニトリル (100 ml) で共蒸留して、固体として表題の化合物 (20 g) を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

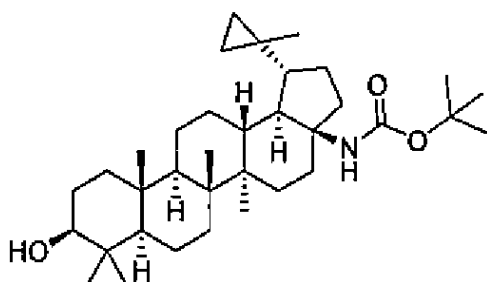
ES-MS: m/z 442.20 ($M+H$)⁺

20

【0093】

工程 7: tert-ブチル ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 9-ヒドロキシ-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-3aH-シクロペンタ [a] クリセン-3a-イル) カルバメートの合成

【化 4 7】



30

1, 4-ジオキサン (200 ml) に (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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-オール塩酸塩 (工程 6、20 g、41.823 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃ で飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100 ml) 及び tert-ブチルジカーボネート (14.41 ml、62.734 mmol、1.5 当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、水で希釈し、DCM (2×200 ml) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をヘキサン (10% 酢酸エチル溶液) を溶離剤として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (9 g、2 回の工程に対し収率 44.57%) を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3.23-3.16 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.42-2.25 (m, 2H), 2.0-1.80 (m, 2H), 1.73-0.67 (m, 20H), 1.42 (s, 9H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.40-0.25 (m, 4H); ES-M

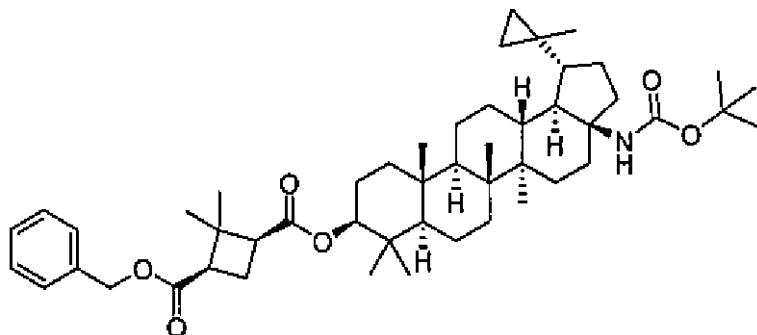
50

S: m/z 564.17 ($M+Na$)⁺

【0094】

工程8：1-ベンジル3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-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-(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)(1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレートの合成

【化48】



ジクロロメタン(90ml)にtert-ブチル((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-9-ヒドロキシ-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-3aH-シクロペンタ[a]クリセン-3a-イル)カルバメート(工程7、9g、16.609mmol、1.0当量)を溶解した攪拌溶液に、(1S, 3R)-3-((ベンジルオキシ)カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸(国際公開第2011/007230号に記載の方法に基づき調製した、8.71g、33.21mmol、2.0当量)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC·HCl)(9.55g、49.82mmol、3.0当量)、および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.81g、6.643mmol、0.4当量)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を水(100ml)で希釈し、ジクロロメタン(2×100ml)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、10%酢酸エチル：ヘキサンを溶離剤として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物(11g、収率84.29%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.34 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, J_{AB} = 12.3 Hz, 2H), 4.44 (dd, J = 11.1, 4.5 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.42-2.23 (m, 2H), 2.07-1.81 (m, 3H), 1.72-0.76 (m, 20H), 1.42 (s, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.40-0.25 (m, 4H); ES-MS: m/z 786.47 ($M+H$)⁺

【0095】

工程9：1-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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)3-ベンジル(1S, 3R)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレートの合成

10

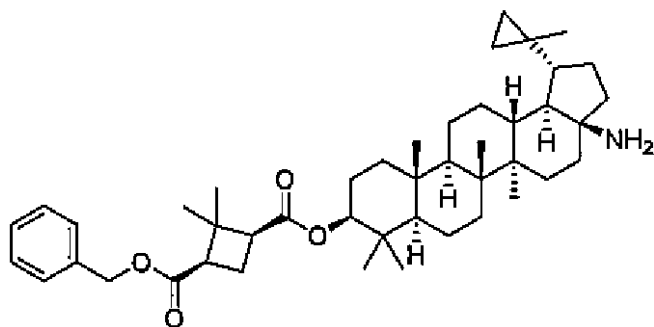
20

30

40

50

【化 4 9】



10

1, 4-ジオキササン (11 ml) に 1-ベンジル 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-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-(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) (1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (工程 8、11 g、13.99 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、1, 4-ジオキササン (33 ml) 中の 4N の HCl を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性化し、ジクロロメタン (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、オフホワイトの固体として表題の化合物 (9 g、収率 93.84%) を得た。

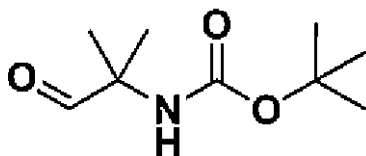
20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.34 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, $J_{AB} = 12.3$ Hz, 2H), 4.45 (m, 1H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 3H), 1.74-0.78 (m, 23H), 1.34 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.37-0.22 (m, 4H); ES-MS: m/z 686.45 ($M+H$)⁺ [0096]

中間体 2: tert-ブチル (2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル) カルバメートの調製

30

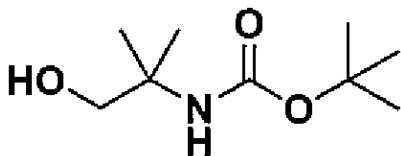
【化 5 0】



工程 1: tert-ブチル (1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル) カルバメートの合成

40

【化 5 1】



ジクロロメタン (120 ml) およびメタノール (100 ml) に 2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール (10 g、112.17 mmol、1.0 当量) を溶解した攪

50

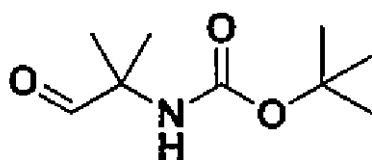
拌溶液に、トリエチルアミン（1.57ml、11.217mmol、0.1当量）およびtert-ブチルジカーボネート（30.92ml、134.60mmol、1.2当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、水（100ml）を加え、化合物をDCM（2×50ml）で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をn-ヘキサンで粉碎し、固体を濾過し、真空下で乾燥して、オフホワイトの固体として表題の化合物（14.0g、収率66%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.66 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.58 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (s, 6H); ES-MS: m/z 189.80 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0097】

工程2: tert-ブチル（2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル）カルバメートの合成

【化52】



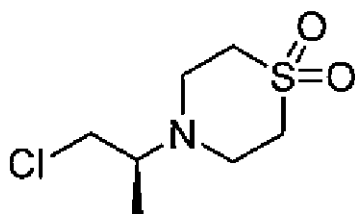
ジクロロメタン（50ml）にtert-ブチル（1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル）カルバメート（工程1、4g、21.134mmol、1.0当量）を溶解した攪拌溶液に、TEMPO（0.098g、0.634mmol、0.03当量）、KBr（0.251g、2.1134mmol、0.1当量）、炭酸水素ナトリウム（10.82g、128.91mmol、6.1当量）、10%NaOCl（26ml）および続いて水（1.05ml）を添加した。反応混合物を室温で約30分間攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物をジクロロメタン（2×50ml）で希釈し、水（50ml）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、無色の液体として標記化合物（7.0g）を得た。得られた化合物を更に精製することなく次の工程に使用した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 9.43 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.33 (s, 6H); ES-MS: m/z 187.78 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0098】

中間体3: (S)-4-(1-クロロプロパン-2-イル)チオモルホリン-1,1-ジオキシドの調製

【化53】



工程1: (S)-4-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオモルホリン-1,1-ジオキシドの合成

10

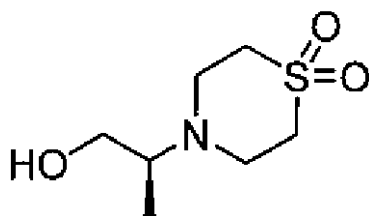
20

30

40

50

【化 5 4】



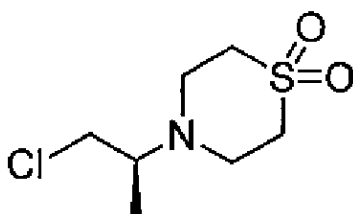
1, 4-ジオキサン (5 ml) およびエタノール (5 ml) に (S) - 2-アミノプロパン-1-オール (1.0 g、13.31 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、ジビニルスルホン (2.67 ml、26.62 mmol、2.0 当量) およびトリエチルアミン (5.6 ml、39.93 mmol、3.0 当量) を添加した。反応混合物を約 3 時間 85℃ に加熱した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、粗精製化合物を DCM の 5% メタノール混合物を溶離剤として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として標題化合物 (2.0 g、収率 80%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.51-3.34 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 4H), 3.03-2.90 (m, 3H), 2.60 (s, 1H), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ES-MS: m/z 193.97 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0099】

工程 2: (S) - 4 - (1-クロロプロパン-2-イル) チオモルホリン-1, 1-ジオキシドの合成

【化 5 5】



1, 2-ジクロロエタン (13 ml) に (S) - 4 - (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) チオモルホリン-1, 1-ジオキシド (工程 1、1.3 g、6.72 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、塩化チオニル (1.47 ml、20.18 mmol、3.0 当量) を添加した。反応混合物を加熱して約 3 時間還流した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタン (20 ml) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタンの 3% メタノール混合物を溶離剤として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色の液体として表題の化合物 (0.925 g、収率 64.91%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.06-3.99 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 8H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 1.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ES-MS: m/z 212.34 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0100】

中間体 4: (R) - 4 - (1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル) チオモルホリン-1, 1-ジオキシドの調製

10

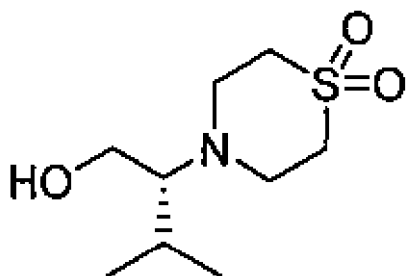
20

30

40

50

【化 5 6】



10

エタノール（10 ml）および 1, 4-ジオキサン（10 ml）に（R）-2-アミノ-3-メチルブタン-1-オール（3 g、29.069 mmol、1.0 当量）を溶解した攪拌溶液に、トリエチルアミン（12.25 ml、87.207 mmol、3.0 当量）を加えた後、ジビニルスルホン（6.869 g、58.139 mmol、2.0 当量）を加えた。反応混合物を約 3 時間還流した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させた。粗精製化合物を、ジクロロメタンの 2% メタノール混合物を溶離液として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物（3.6 g、収率 55.9%）を得た。

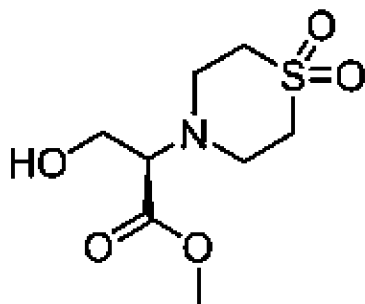
20

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.69 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.32-3.14 (m, 4H), 3.05-3.03 (m, 4H), 2.45-2.38 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H)

【0101】

中間体 5：メチル（R）-2-（1, 1-ジオキシドチオモルホリノ）-3-ヒドロキシプロパノエートの調製

【化 5 7】



30

1, 4-ジオキサン（20 ml）およびエタノール（20 ml）にメチル D-セリン塩酸塩（methyl D-serinate hydrochloride）（4.0 g）25.70 mmol、1.0 当量）を溶解した攪拌溶液に、トリエチルアミン（14.34 ml、102.8 mmol、4.0 当量）を加え、続いてジビニルスルホン（5.15 ml、51.4 mmol、2.0 当量）を加えた。反応混合物を 85℃で 3 時間加熱した。TLC は出発物質が反応終了していることを示し、所望の生成物を観察した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ジクロロメタン中の 5-10% メタノール勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として表題の化合物（5.8 g、収率 95%）を得た。

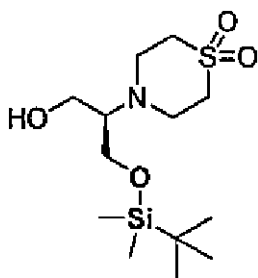
40

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.90-3.84 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (dd, J = 8.1, 6.0 Hz, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 1H), 3.09-3.06 (m, 5H), 2.48 (s, 1H)

50

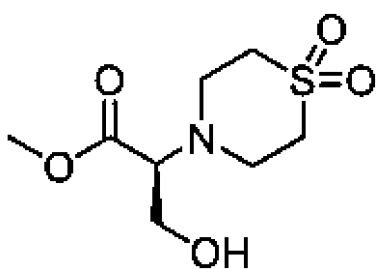
【0102】

中間体6：(R)-4-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオモルホリン-1,1-ジオキシドの調製
【化58】



10

工程1：メチル(S)-2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-ヒドロキシプロパノエートの合成
【化59】



20

1,4-ジオキサン(40ml)およびエタノール(40ml)にメチルL-セリン塩酸塩(methyl-L-serinate hydrochloride)(4g、25.707mmol、1.0当量)を溶解した攪拌溶液に、トリエチルアミン(14.3ml、)102.828mmol、4.0当量)およびジビニルスルホン(6g、51.414mmol、2.0当量)を添加した。反応混合物を85℃で約3時間攪拌した。TLCは出発物質が反応終了していることを示し、所望の生成物を観察した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ヘキサン中の40~80%酢酸エチル勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物(5g、収率81.96%)を得た。

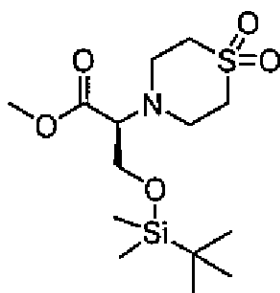
30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.91-3.83 (m, 1H), 3.81-3.73(m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (dd, $J=8.1, 6.0$ Hz, 1H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.19-3.02 (m, 6H), 2.42 (s, 1H); ES-MS: m/z 238.04 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0103】

工程2：メチル(S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)プロパノエートの合成
【化60】

40



50

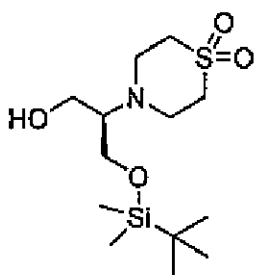
DCM (37.5 ml) にメチル (S) - 2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) - 3 - ヒドロキシプロパノエート (工程 1、2.5 g、10.536 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリエチルアミン (4.4 ml、31.609 mmol、3.0 当量)、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (0.064 g、0.525 mmol、0.05 当量)、続いて *tert*-ブチルジメチルシリルクロリド (2.5 g、16.858 mmol、1.6 当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、水層を分離した。有機層を飽和塩化アンモニウム溶液、5%炭酸水素ナトリウム溶液、水およびブライン溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中の 0~40% 酢酸エチル勾配を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (3 g、収率 81%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.93-3.90 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 4H), 3.08-3.02 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)

【0104】

工程 3: (R) - 4 - (1 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) チオモルホリン - 1, 1 - ジオキシドの合成

【化 61】



メタノール (70 ml) にメチル (S) - 3 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) プロパノエート (工程 2、3.5 g、9.956 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (7.53 g、199.129 mmol、20 当量) を添加した。反応混合物を室温で約 2 時間攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を 1N の HCl で中和し、有機相を減圧下で蒸発させ、水層を酢酸エチル (2 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 ml)、ブライン溶液 (100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の 0~10% メタノール勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗精製化合物を精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (3 g、収率 93.7%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.73-3.68 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.46-3.33 (m, 2H), 3.18-3.01 (m, 7H), 2.99-2.89 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); ES-MS: m/z 323.64 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0105】

中間体 7: (S) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) チオモルホリン - 1, 1 - ジオキシドの調製

10

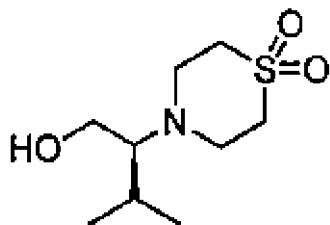
20

30

40

50

【化 6 2】



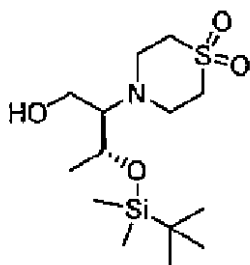
エタノール（10 ml）および1,4-ジオキサン（10 ml）に（S）-2-アミノ-3-メチルブタン-1-オール（2.0 g、19.398 mmol、1.0当量）を溶解した攪拌溶液に、ジビニルスルホン（3.89 ml、38.797 mmol、2.0当量）およびトリエチルアミン（8.178 ml、58.19 mmol、3.0当量）を添加した。反応混合物を加熱して約5時間還流した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させた。残留物を、DCMの2%メタノール混合物を溶離剤として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物（4.0 g、収率95.2%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.74-3.68 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.32-3.14 (m, 4H), 3.05-3.02 (m, 4H), 2.47-2.36 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ES-MS: m/z 221.85 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0106】

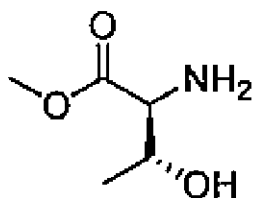
中間体8：4-((2R,3R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)チオモルホリン-1,1-ジオキシドの調製

【化 6 3】



工程1：メチル L-トレオニートの合成

【化 6 4】

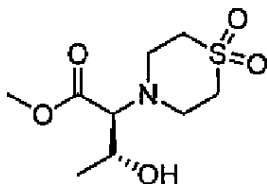


メタノール（100 ml）にL-トレオニン（10 g、83.94 mmol、1.0当量）を溶解した攪拌溶液に、0℃で塩化チオニル（18.38 ml、251.84 mmol、3.0当量）を添加した。反応混合物を加熱して約3時間還流した。TLCは出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物を観察した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、酢酸エチル（100 ml）およびトリエチルアミン（35.39 ml、251.84 mmol、3.0当量）を反応混合物に加え、沈殿物を形成した。生成した沈殿物を濾過により集め、濾液を減圧下で蒸発させて、油状物として表題の化合物（8 g）を得た。得られた化合物をさらに精製することなく次の工程に使用した。

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 4.62 (s, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ES-MS: m/z 134.07 ($M+H$)⁺ [0107]

工程2：メチル(2S, 3R)-2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-ヒドロキシブタノエートの合成

【化65】



10

エタノール(25 ml)および1,4-ジオキサン(25 ml)にメチル L-トレオネート(工程1、2.5 g、18.77 mmol、1.0当量)が溶解した攪拌溶液に、トリエチルアミン(7.91 ml、56.31 mmol、3.0当量)およびジビニルスルホン(5.61 ml、37.55 mmol、2.0当量)を添加した。反応混合物を加熱して約3時間還流した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させた。残留物を、DCMの2%メタノール混合物を溶離剤として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、固体として表題の化合物(4 g、収率85.1%)を得た。

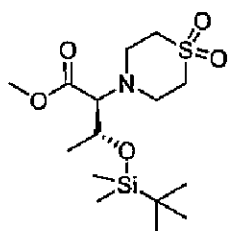
20

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.13-3.96 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.42-2.90 (m, 9H), 1.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); ES-MS: m/z 252.26 ($M+H$)⁺

【0108】

工程3：メチル(2S, 3R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)ブタノエートの合成

【化66】



30

DCM(15 ml)およびDMF(10 ml)にメチル(2S, 3R)-2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-ヒドロキシブタノエート(工程2、1.5 g、5.976 mmol、1.0当量)を溶解した攪拌溶液に、イミダゾール(0.813 g、11.952 mmol、2.0当量)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(1.35 g、8.964 mmol、1.5当量)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を水(20 ml)で希釈し、DCM(2×30 ml)で抽出した。合わせた有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をDCMの1%メタノール混合物を溶離剤として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物(0.6 g、収率27.52%)を得た。

40

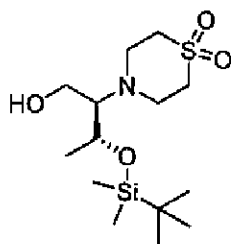
^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.39 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 3H), 3.06-3.03 (m, 4H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ES-MS: m/z 388.10 ($M+Na$)⁺

【0109】

工程4：4-((2R, 3R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)ブタノエート

50

－1－ヒドロキシブタン－2－イル）チオモルホリン－1，1－ジオキシドの合成
【化67】

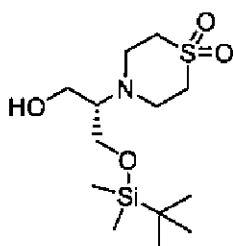


DCM (12 ml) にメチル (2S, 3R)－3－((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)－2－(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)ブタノエート (工程3、0.6 g、1.641 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、－78℃でDIBAL-H (6.5 ml、9.847 mmol、6.0 当量、トルエンに1.5 M) を添加した。反応混合物を同じ温度で約4時間攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチル (2×30 ml) で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCMの2%メタノール混合物を溶離剤として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (0.44 g、収率79.92%) を得た。

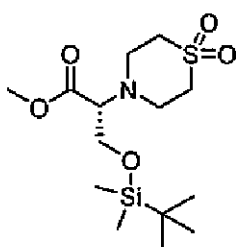
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.11-4.03 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.55-3.39 (m, 4H), 3.19-3.08 (m, 4H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 1.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.0 (s, 9H), 0.20 (s, 6H); ESI-MS: m/z 360.05 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$

【0110】

中間体9：(S)－4－(1－((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)－3－ヒドロキシプロパン－2－イル)チオモルホリン－1，1－ジオキシドの調製
【化68】



工程1：メチル (R)－3－((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)－2－(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)プロパノエートの合成
【化69】



DCM (45 ml) にメチル (R)－2－(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)－3－ヒドロキシプロパノエート (中間体5、4.4 g、18.54 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリエチルアミン (7.7 ml、55.63 mmol、3.0 当量)、4－(ジメチルアミノ)ピリジン (0.113 g、0.92 mmol、0.

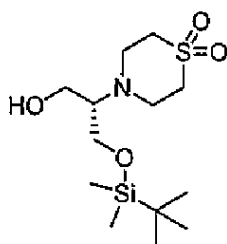
0.5当量)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(4.4g、29.67mmol、1.6当量)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物を観察した。反応混合物をDCM(150ml)で希釈し、水(100ml)およびブライン溶液(100ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗精製化合物をヘキサン(0~40%酢酸エチル勾配)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物(5g、収率77%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.93-3.90 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.51 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.26-3.24 (m, 4H), 3.06-3.02 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); ES-MS: m/z 352.55 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0111】

工程2: (S)-4-(1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオモルホリン-1,1-ジオキシドの合成

【化70】



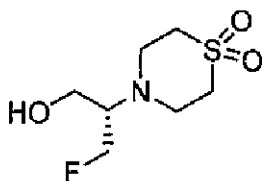
メタノール(100ml)にメチル(R)-3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)プロパノエート(工程1、5g、14.233mmol、1.0当量)を溶解した攪拌溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム(10.76g、284.47mmol、20.0当量)を添加した。反応混合物を室温で約2時間攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を0℃に冷却し、1NのHClで中和し、有機相を減圧下で蒸発させた。水層を酢酸エチル(2×150ml)で抽出した。合わせた有機層を水(150ml)およびブライン溶液(150ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ジクロロメタン中の0~10%メタノール勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物(4g、収率87%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.75-3.62 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 5H), 3.0-2.90 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); ES-MS: m/z 324.56 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0112】

中間体10: (S)-4-(1-フルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオモルホリン-1,1-ジオキシドの調製

【化71】



工程1: (S)-4-(1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-フルオロプロパン-2-イル)チオモルホリン-1,1-ジオキシドの合成

10

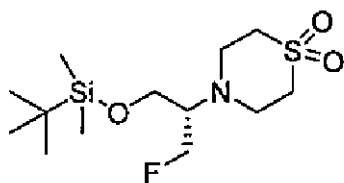
20

30

40

50

【化 7 2】



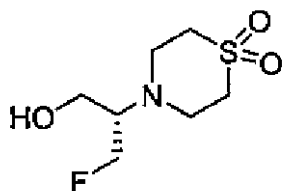
DCM (150 ml) に (R) - 4 - (1 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) チオモルホリン - 1, 1 - ジオキシド (中間体 6、7.5 g、23.291 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃で DAST (3 ml、23.291 mmol、1.0 当量) を添加した。反応混合物を室温で約 1 時間攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をヘキサン中の 0 ~ 20 % の酢酸エチル勾配を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色の液体として表題の化合物 (1.8 g、収率 23.8 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.67-4.64 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 3H), 3.14-2.87 (m, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); ES-MS: m/z 326.46 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0113】

工程 2: (S) - 4 - (1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) チオモルホリン - 1, 1 - ジオキシドの合成

【化 7 3】



THF (36 ml) に (S) - 4 - (1 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - フルオロプロパン - 2 - イル) チオモルホリン - 1, 1 - ジオキシド (工程 1、1.8 g、5.538 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、THF 中の 1.0 M の TBAF (6.64 ml、6.646 mmol、1.2 当量) を 0℃で添加した。反応混合物を室温で約 4 時間攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を DCM で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタンの 0 ~ 4 % メタノール勾配を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗精製化合物を精製して、無色の液体として表題の化合物 (0.950 g、収率 81.9 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.65-4.63 (m, 1H), 4.49-4.47 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 3H), 3.11-3.05 (m, 4H), 2.20 (s, 1H); ES-MS: m/z 212.34 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0114】

中間体 11: (R) - 4 - (1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) チオモルホリン - 1, 1 - ジオキシドの調製

10

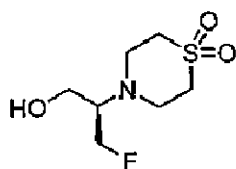
20

30

40

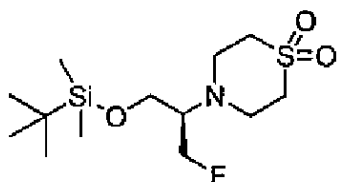
50

【化 7 4】



工程 1：(R) - 4 - (1 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - フルオロプロパン - 2 - イル) チオモルホリン - 1, 1 - ジオキシドの合成

【化 7 5】



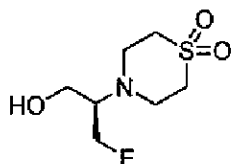
DCM (120 ml) に (S) - 4 - (1 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) チオモルホリン - 1, 1 - ジオキシド (中間体 9、9.6 g、18.633 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃で DAST (1.83 ml、18.633 mmol、1.0 当量) を添加した。反応混合物を 0℃で約 1 時間攪拌し、室温に変え、約 1 時間攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を 0℃に冷却し、飽和炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、DCM (100 ml) で抽出した。有機層を水、ブライン溶液 (100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物をヘキサン の 0 ~ 20 % 酢酸エチル 勾配 を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色の液体として標記化合物 (1.3 g、収率 21.5 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.67-4.64 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 3.75 (dd, $J = 6.0, 1.2$ Hz, 2H), 3.25-3.22 (m, 4H), 3.04-2.90 (m, 5H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); ES-MS: m/z 326.53 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

【0115】

工程 2：(R) - 4 - (1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) チオモルホリン - 1, 1 - ジオキシドの合成

【化 7 6】



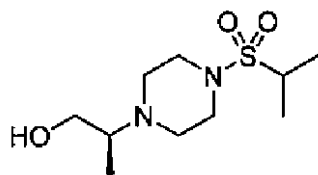
THF (26 ml) に (R) - 4 - (1 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - フルオロプロパン - 2 - イル) チオモルホリン - 1, 1 - ジオキシド (工程 1、1.3 g、4.0 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃で TBAF (4.8 ml、4.80 mmol、1.2 当量、THF 中に 1.0 M) を添加した。反応混合物を室温で約 4 時間攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を DCM (100 ml) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ジクロロメタンの 0 ~ 3 % メタノール 勾配 を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色の液体として表題の化合物 (0.650 g、収率 77 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.65-4.63 (m, 1H), 4.49-4.47 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 3H), 3.11-3.03 (m, 4H), 2.19 (s, 1H); ES-MS: m/z 212.34 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0116】

中間体12: (S)-2-(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オール

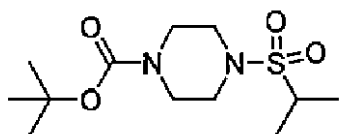
【化77】



10

工程1: tert-ブチル 4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

【化78】



20

tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (5 g、26.84 mmol、1.0当量) および DCM (100 ml) の混合物を -25℃ に冷却し、トリエチルアミン (3.25 g、32.21 mmol、1.2当量)、続いてイソプロピルスルホニルクロリド (4.4 g、30.87 mmol、1.15当量) をゆっくりと滴下した。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を 0℃ に冷却し、1 N の HCl 溶液で中和し、DCM (3×400 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色固体として表題の化合物 (6.9 g、収率 87.92%) を得た。

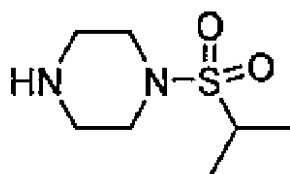
30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.48-3.46 (m, 4H), 3.33-3.30 (m, 4H), 3.23-3.14 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ES-MS: m/z 315.45 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

【0117】

工程2: 1-(イソプロピルスルホニル)ピペラジンの合成

【化79】



40

1,4-ジオキサン (30 ml) に tert-ブチル 4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (工程1、6.9 g、23.60 mmol、1.0当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃ で 4 N の HCl / 1,4-ジオキサン (30 ml) を添加した。反応混合物を室温で約 3 時間攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、0℃ に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、DCM (3×400 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (150 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ジクロロメタンの 0~10% メタノール勾配を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。予想生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃

50

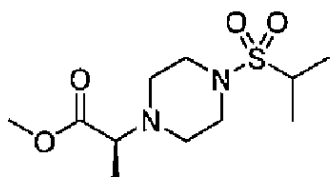
縮して、黄色の半固体として表題の化合物（2.8 g、収率62.2%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.35-3.32 (m, 4H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 4H), 1.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); ES-MS: m/z 193.42 ($M+H$) $^+$

【0118】

工程3：メチル(S)-2-(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロパノエートの合成

【化80】



10

DCM (40 ml) にメチル(R)-2-ヒドロキシプロパノエート (1.461 g、14.042 mmol、1.5当量) を溶解した攪拌溶液に、-78℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.67 ml、15.915 mmol、1.7当量) を添加した。反応混合物を-78℃で約45分間攪拌し、その時点で2,6-ルチジン (1.85 ml、15.915 mmol、1.7当量) を加え、同じ温度で約45分間攪拌した。DCM (10 ml) に1-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン (工程2、1.8 g、9.361 mmol、1.0当量) を溶解した溶液と続けてトリエチルアミン (3.9 ml、28.085 mmol、3.0当量) とを、-78℃で反応混合物に添加した。反応混合物を0℃で約1時間攪拌し、室温で約3時間攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、DCM (3×250 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、淡黄色油状物として標記化合物 (1.8 g、収率69.2%) を得た。

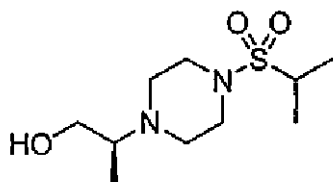
20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.71 (s, 3H), 3.43-3.31 (m, 5H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 4H), 1.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ES-MS: m/z 279.40 ($M+H$) $^+$

【0119】

工程4：(S)-2-(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オール

【化81】



30

メタノール (100 ml) にメチル(S)-2-(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロパノエート (工程3、1.8 g、6.466 mmol、1.0当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (6.11 g、161.65 mmol、25.0当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を0℃に冷却し、1NのHClでpHを6.0に調整し、減圧下で蒸発させた。反応混合物を0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、DCM (3×250 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、液体として表題の化合物 (1.0 g、収率61.8%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.55-3.39 (m, 6H), 3.24-3.13 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H),

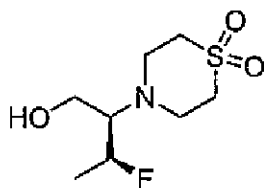
50

0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ES-MS: m/z 251.58 ($M+H$)⁺

【0120】

中間体13：4-((2R, 3S)-3-フルオロ-1-ヒドロキシブタン-2-イル)チオモルホリン-1, 1-ジオキシドの調製

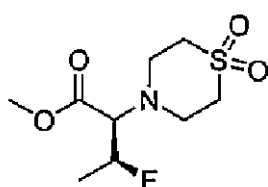
【化82】



10

工程1：メチル(2R, 3S)-2-((1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-フルオロブタノエートの合成

【化83】



20

DCM (150 ml) にメチル(2S, 3R)-2-((1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-ヒドロキシブタノエート(中間体8の工程2、15 g、59.76 mmol、1.0当量)を溶解した攪拌溶液に、0℃でDAST (8.68 ml、65.73 mmol、1.1当量)を添加した。反応混合物を同じ温度で約30分間攪拌し、室温で約1時間攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、DCM (2×200 ml)で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ジクロロメタンの1%メタノール混合物を溶離液として用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、液体として表題の化合物(8 g、収率52.94%)を得た。

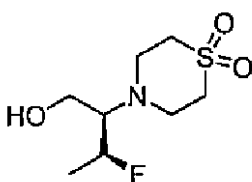
30

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 5.22-5.13 (m, 0.5H), 5.06-4.98 (m, 0.5H), 3.77 (s, 3H), 3.44-3.22 (m, 5H), 3.10-2.96 (m, 4H), 1.45 (d, $J = 6.3$ Hz, 1.5H), 1.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 1.5H); ES-MS: m/z 254.46 ($M+H$)⁺

【0121】

工程2：4-((2R, 3S)-3-フルオロ-1-ヒドロキシブタン-2-イル)チオモルホリン-1, 1-ジオキシドの合成

【化84】



40

THF (160 ml) にリチウムアルミニウム水素化物(3.59 g、94.86 mmol、3.0当量)を溶解した攪拌溶液に、0℃でメチル(2R, 3S)-2-((1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-フルオロブタノエート(工程1、8 g、31.62 mmol、1.0当量)を添加した。反応混合物を0℃で約1時間攪拌し、次いで室温で約2時間攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を0℃に冷却し、水(3.59 ml)、10% NaOH溶液(3.59 ml)、続いて水(10.59 ml)でゆっくりとクエンチし、約2時間攪拌した。生成し

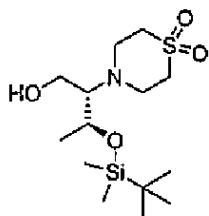
50

た沈殿物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタンの0～2%メタノール勾配を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物(1g、収率14.06%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.57-4.51 (m, 0.5H), 4.40-4.33 (m, 0.5H), 3.94-3.83 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 3H), 3.18-3.0 (m, 6H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ES-MS: m/z 226.48 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

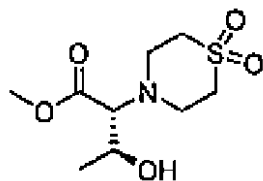
【0122】

中間体14: 4-((2S, 3S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)チオモルホリン-1, 1-ジオキシドの調製
【化85】



工程1: メチル(2R, 3S)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-ヒドロキシブタノエートの合成

【化86】



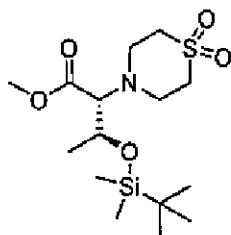
1, 4-ジオキササン(78ml)およびエタノール(78ml)にD-トレオニンメチルエステル塩酸塩(13g、76.65mmol、1.0当量)を溶解した攪拌溶液に、ジビニルスルホン(19.18ml、191.62mmol、2.5当量)を加えた後、トリエチルアミン(53.4ml、383.25mmol、5.0当量)を加えた。反応混合物を約6時間加熱して還流した。TLCは出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物を観察した。反応混合物を減圧下で蒸発させた。粗精製化合物をジクロロメタンの0～6%メタノール勾配を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物(10g、収率51.9%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ ppm 4.0-3.96 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.18-2.99 (m, 7H), 1.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); ES-MS: m/z 252.45 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0123】

工程2: メチル(2R, 3S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)ブタノエートの合成

【化87】



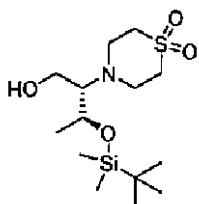
DCM(40ml)およびDMF(20ml)にメチル(2R, 3S)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-ヒドロキシブタノエート(工程1、5.0g、19

． 89 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でイミダゾール (2.7 g、39.78 mmol、2.0 当量) および *tert*-ブチルジメチルシリル塩化物 (3.29 g、21.88 mmol、1.1 当量) を添加した。反応混合物を室温で約 72 時間攪拌した。TLC は出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物を観察した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、水 (200 ml) で希釈し、酢酸エチル (3×100 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×200 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ジクロロメタンの 0～5% メタノール勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (4.5 g、収率 61.89%) を得た。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.41-4.37 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 3H), 3.11-2.99 (m, 4H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.04(s, 3H), 0.01 (s, 3H); ES-MS: m/z 366.50 (M+H)⁺

【0124】

工程 3: 4-((2S, 3S)-3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)チオモルホリン-1, 1-ジオキシドの合成
【化 88】

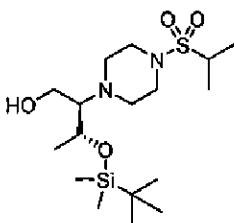


DCM (56 ml) にメチル (2R, 3S)-3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)ブタノエート (工程 2、2.8 g、7.65 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、-78℃で DIBAL-H (15.3 ml、22.97 mmol、3.0 当量、トルエン中に 1.5 M) をゆっくり添加した。反応混合物を -78℃で約 30 分間攪拌し、室温で約 1 時間攪拌した。TLC は出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物を観察した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、DCM (3×80 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (80 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物をジクロロメタンの 0～3% メタノール勾配を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、固体として表題の化合物 (1.8 g、収率 69.7%) を得た。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.02-3.92 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.44-3.32 (m, 3H), 3.14-3.0 (m, 6H), 2.43 (s, 1H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.1 (s, 6H); ES-MS: m/z 338.57 (M+H)⁺

【0125】

中間体 15: (2R, 3R)-3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ブタン-1-オール
【化 89】



工程 1: メチル O-((*tert*-ブチルジメチルシリル)-L-トレオニネートの合成

10

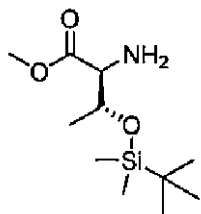
20

30

40

50

【化 9 0】



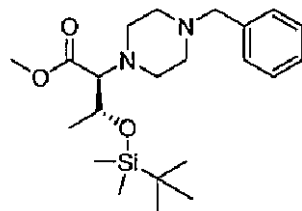
DCM (400 ml) にメチル L-トレオニート塩酸塩 (21.5 g、126.76 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリエチルアミン (124.7 ml、887.32 mmol、7.0 当量)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (1.54 g、12.676 mmol、0.1 当量) および tert-ブチルジメチルシリルクロリド (38.21 g、253.53 mmol、2.0 当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を水 (200 ml) で希釈し、DCM (2×200 ml) で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物をジクロロメタンの 0～1% メタノール勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色の液体として表題の化合物 (20 g、収率 63.77%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.34-4.27 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 1.62 (brs, 2H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ES-MS: m/z 248.37 ($M+H$)⁺

【0126】

工程 2: メチル (2S, 3R) - 2 - (4-ベンジルピペラジン-1-イル) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ブタノエートの合成

【化 9 1】



メタノール (20 ml) にメチル O-(tert-ブチルジメチルシリル)-L-トレオニート (工程 1、20 g、80.83 mmol、1.0 当量) および n-ベンジル-2-クロロ-N-(2-クロロエチル)エタン-1-アミン塩酸塩 (E.J. M. C, 2014, 75, pp:11-20 に記載のように調製した) (32.56 g、121.24 mmol、1.5 当量) を溶解した攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (100 ml) を加えた。反応混合物を 90～100℃で一晩加熱した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、水 (200 ml) で希釈し、DCM (2×200 ml) で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ジクロロメタンに 2% メタノールを配合した溶離液を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色の液体として表題の化合物 (18 g、収率 54.86%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.32-7.30 (m, 5H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.07 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); APCI-MS: m/z 407.3 ($M+H$)⁺

【0127】

工程 3: メチル (2S, 3R) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (ピペラジン-1-イル) ブタノエートの合成

10

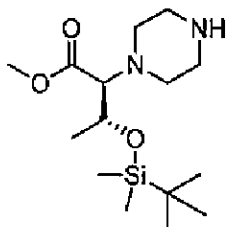
20

30

40

50

【化 9 2】

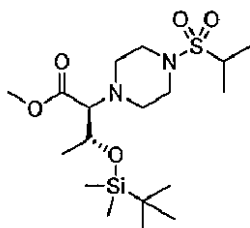


メタノール（360 ml）に10% Pd/C（9 g、50%湿潤）を懸濁した攪拌懸濁液に、メチル（2S, 3R）-2-（4-ベンジルピペラジン-1-イル）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）ブタノエート（工程2、18 g、44.33 mmol、1.0当量）およびギ酸アンモニウム（55.90 g、886.6 mmol、20当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、DCMで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、表題の化合物（12 g、収率85.7%）を得て、更に精製することなく次の工程に使用した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.36-4.30 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.37-3.29 (m, 2H), 3.23-3.11 (m, 5H), 3.05-2.97 (m, 2H), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); APCI-MS: m/z 317.3 ($M+H$) $^+$

【0128】

工程4：メチル（2S, 3R）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-2-（4-（イソプロピルスルホニル）ピペラジン-1-イル）ブタノエートの合成
【化 9 3】



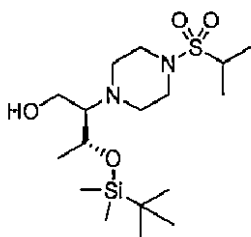
DCM（180 ml）にメチル（2S, 3R）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-2-（ピペラジン-1-イル）ブタノエート（工程3、12.0 g、37.97 mmol、1.0当量）を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリエチルアミン（21.18 ml、151.88 mmol、4.0当量）、続いてイソプロピルスルホニルクロリド（8.12 g、56.96 mmol、1.5当量）を加えた。反応混合物を室温に変え、一晩攪拌した。TLCは出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物を観察した。反応混合物を水（100 ml）で希釈し、DCM（3×100 ml）で抽出した。合わせた有機層を水（100 ml）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物をジクロロメタンの0～3%メタノール勾配を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、液体として表題の化合物（8.0 g、収率50%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.30-4.26 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.34-3.31 (m, 4H), 3.20-3.12 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.77-2.70 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ESI-MS: m/z 423.1 ($M+H$) $^+$

【0129】

工程5：（2R, 3R）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-2-

(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ブタン-1-オール
【化94】



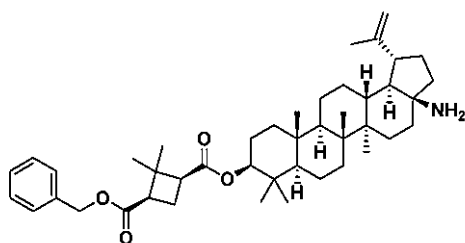
DCM (75 ml) にメチル (2S, 3R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ - 2 - (4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ブタノエート (工程4, 5.0 g, 11.82 mmol, 1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、-78℃でDIBAL-H (19.7 ml, 29.57 mmol, 2.5 当量、トルエン中に1.5 M) を添加した。反応混合物を-78℃で約4時間攪拌した。TLCは出発物質の反応終了を示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、約10分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液をDCM (3×100 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタンの0~3%メタノール勾配を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (3.7 g, 収率80%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3.99-3.95 (m, 1H), 3.54-3.26 (m, 6H), 3.22-3.13 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.086 (s, 3H), 0.081 (s, 3H); ES-MS: m/z 395.46 (M+H)⁺

【0130】

中間体16: 1 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル) 3-ベンジル (1S, 3R) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレートの調製

【化95】



工程1: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a-イソシアナト-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イルアセテートの合成

10

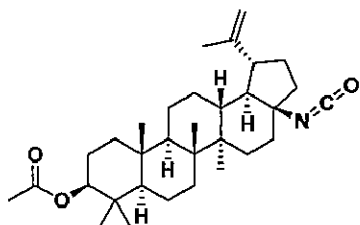
20

30

40

50

【化 9 6】



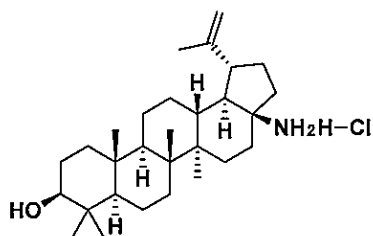
トルエンに (1R, 3a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 9 S, 11 a R, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 9 - アセトキシ - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) イコサヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [a] クリセン - 3 a - カルボン酸 (中間体 1 の工程 1、26 g、52.13 mmol、1.0 当量) が溶解した攪拌溶液に、0℃でジフェニルリン酸アジド (28.684 g、104.26 mmol、2.0 当量) およびトリエチルアミン (15.82 g、156.39 mmol、3.0 当量) を添加した。反応混合物を 80℃に 1.5 時間加熱した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、水 (500 ml) で希釈し、DCM (3 × 500 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (200 ml) およびブライン溶液 (200 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗精製化合物を、メタノール (78 ml) で処理し、室温で 15 分間攪拌し、濾過し、真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体として表題の化合物 (23 g、収率 89.1%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.88-0.77 (m, 23H), 1.68 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)

【0131】

工程 2: (1R, 3a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 9 S, 11 a R, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 3 a - アミノ - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - オール塩酸塩の合成

【化 9 7】



1, 4 - ジオキサン (230 ml) に (1R, 3a S, 5 a R, 5 b R, 7 a R, 9 S, 11 a R, 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) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イルアセテート (工程 1、23 g、46.394 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃で濃塩酸 (69 ml) を加えた。反応混合物を 60℃で一晩加熱した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた化合物をヘプタン (69 ml) で処理し、15 分間攪拌し、固体を濾過し、真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体として表題の化合物 (20 g、収率 93%) を得た。

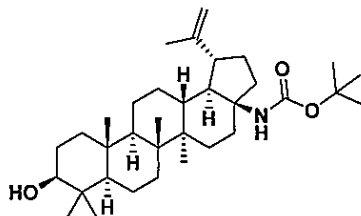
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.67 (s, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.09-2.94 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.76-0.62

(m, 21H), 1.66 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)

【0132】

工程3: tert-ブチル((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-9-ヒドロキシ-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-3aH-シクロペンタ[a]クリセン-3a-イル)カルバメートの合成

【化98】



10

1, 4-ジオキサン(200ml)に(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-オール塩酸塩(工程2、20g、43.087mmol、1.0当量)を溶解した攪拌溶液に、0℃で飽和炭酸水素ナトリウム溶液(200ml)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(14.1g、64.631mmol、1.5当量)を加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を水(400ml)で希釈し、DCM(3×500ml)で抽出した。合わせた有機層を水(400ml)およびブライン溶液(200ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ヘキサンの0~3%酢酸エチル勾配を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。予想生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮して、オフホワイトの固体として表題の化合物(16g、収率70.48%)を得た。

20

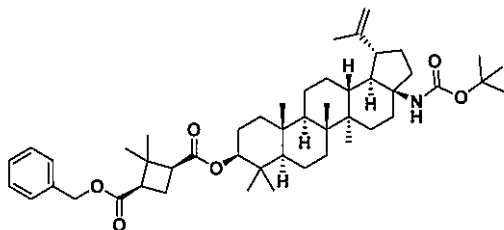
¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.732 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.628 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.66-0.69 (m, 21H), 1.46 (s, 9H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.78 (s, 3H); ESI-MS: m/z 550.45 (M+Na)⁺

30

【0133】

工程4: 1-ベンジル3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-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-(プロプ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレートの合成

【化99】



40

DCM(240ml)にtert-ブチル((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-9-ヒドロキシ-5a, 5b, 8

50

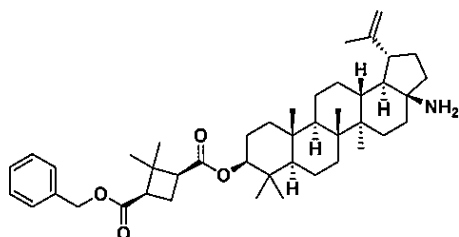
、8、11a-ペンタメチル-1-（プロプ-1-エン-2-イル）イコサヒドロ-3aH-シクロペンタ[a]クリセン-3a-イル）カルバメート（工程3、16g、30.312mmol、1.0当量）を溶解した攪拌溶液に、0℃で（1S、3R）-3-（（ベンジルオキシ）カルボニル）-2,2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸（国際公開第2011/007230に記載のように調製した、11.92g、45.469mmol、1.5当量）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（EDC・HCl）（14.52g、75.781mmol、2.5当量）、および4-（ジメチルアミノ）ピリジン（1.11g、9.093mmol、0.3当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を水（500ml）で希釈し、DCM（3×500ml）で抽出した。合わせた有機層を水（200ml）およびブライン溶液（100ml）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ヘキサンの0～3%酢酸エチル勾配を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。予想生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮して、オフホワイトの固体として表題の化合物（16g、収率68.37%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.36-7.32 (m, 5H), 5.14, 5.09 (ABq, $J_{AB} = 12.3$ Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.43 (dd, $J = 11.4, 4.5$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 2.84-2.51 (m, 4H), 2.48-2.31 (m, 2H), 2.07-0.76 (m, 23H), 1.68 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.85 (s, 6H), 0.84 (s, 3H); ESI-MS: m/z 794.55 ($M+\text{Na}$) $^+$

【0134】

工程5：1-（（1R、3aS、5aR、5bR、7aR、9S、11aR、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）イコサヒドロ-1H-シクロペンタ「a」クリセン-9-イル）3-ベンジル（（1S、）3R）-2,2-ジメチルシクロブタン-1,3-ジカルボキシレートの合成

【化100】



1,4-ジオキサン（55ml）に1-ベンジル3-（（1R、3aS、5aR、5bR、7aR、9S、11aR、11bR、13aR、13bR）-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-（プロプ-1-エン-2-イル）イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル）（1R、3S）-2,2-ジメチルシクロブタン-1,3-ジカルボキシレート（工程4、11.0g、14.24mmol、1.0当量）を溶解した攪拌溶液に、0℃で4NのHClの1,4-ジオキサン溶液（55ml）を添加した。反応混合物を室温に変え、約3時間攪拌した。TLCは出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、水（50ml）で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性化し、DCM（3×100ml）で抽出した。合わせた有機層を水（100ml）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物をヘキサン（50ml）で処理し、攪拌し、濾過し、真空下で乾燥して、固体として標記化合物（7.0g、収率73.1%）を得た。

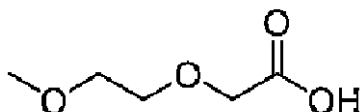
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.36-7.32 (m, 5H), 5.14, 5.09 (ABq, $J_{AB} = 12.3$ Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.43 (dd, $J = 11.4, 4.5$ Hz, 1H), 2.84-2

.48 (m, 4H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.63-0.76 (m, 23H), 1.34 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.85 (s, 6H), 0.83 (s, 3H); ES-MS: m/z 672.49 (M+H)⁺

【0135】

中間体17：2-（2-メトキシエトキシ）酢酸の調製

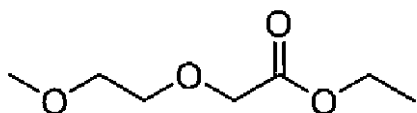
【化101】



10

工程1：エチル2-（2-メトキシエトキシ）アセテートの合成

【化102】



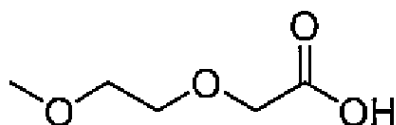
THF（140ml）に水酸化ナトリウム（6.6g、275.98mmol、3.0当量）を溶解した攪拌溶液に、0℃で2-メトキシエタン-1-オール（7.0g、91.996mmol、1.0当量）を添加した。反応混合物を0℃で約30分間攪拌した。エチルブROMアセテート（19.97g、119.59mmol、1.3当量）およびヨウ化カリウム（3.054g、18.399mmol、0.2当量）を反応混合物に添加し、室温で約2時間攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を0℃に冷却し、飽和塩化ナトリウム溶液でクエンチし、DCM（3×350ml）で抽出した。合わせた有機層を水（150ml）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、油状物として表題の化合物（10g、収率67%）を得て、さらに精製することなく次の工程のために使用した。

20

【0136】

工程2：2-（2-メトキシエトキシ）酢酸の合成

【化103】



30

メタノール（100ml）およびTHF（100ml）にエチル2-（2-メトキシエトキシ）アセテート（工程1、10g、61.656mmol、1.0当量）を溶解した攪拌溶液に、0℃で2.5NのKOH水溶液（184.9ml、462.42mmol、7.5当量）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、0℃に冷却し、1NのHClを用いてpHを2.0に調整し、減圧下で蒸発させた。得られた固体をDCM（4×150ml）で攪拌し、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、油状物として表題の化合物（5.0g、収率60.97%）を得た。

40

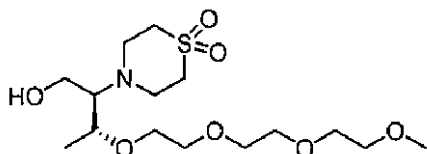
¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.19 (s, 2H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.42 (s, 3H); ES-MS: m/z 135.17 (M+H)⁺

【0137】

中間体18：4-（（12R, 13R）-14-ヒドロキシ-12-メチル-2, 5, 8, 11-テトラオキサテトラデカン-13-イル）チオモルホリン-1, 1-ジオキシドの調製

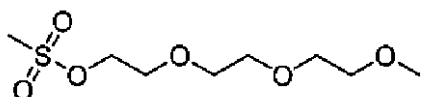
50

【化104】



工程1：2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エチルメタンスルホネートの合成

【化105】



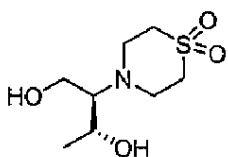
DCM (40 ml) に 2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エタン-1-オール (3.29 g、20.03 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリエチルアミン (8.4 ml、60.09 mmol、3.0 当量) を加え、続いて塩化メタンスルホニル (2.01 ml、26.04 mmol、1.3 当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。水を反応混合物に加え、DCM (2×30 ml) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、液体として標記化合物 (4.3 g) を得て、更に精製することなく次の工程に使用した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.40-4.36 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 6H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.07 (s, 3H); ES-MS: m/z 243.37 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0138】

工程2：4-((2R, 3R)-1, 3-ジヒドロキシブタン-2-イル)チオモルホリン-1, 1-ジオキシドの合成

【化106】

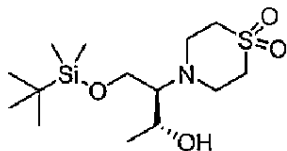


メタノール (300 ml) にメチル (2S, 3R)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリン)-3-ヒドロキシブタノエート (中間体8の工程2、15 g、59.713 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (22.5 g、597.13 mmol、10.0 当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を4NのHCl/1, 4-ジオキサン (120 ml) で中和し、減圧下で濃縮した。残留物をDCMと共に攪拌し、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗精製化合物を、ジクロロメタンの0~5%メタノール勾配を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (6.5 g、収率48.8%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 4.38 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.61-3.44 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 6H), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.0 Hz, 3H); ES-MS: m/z 224.16 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0139】

工程3：4-((2R, 3R)-1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)チオモルホリン-1, 1-ジオキシドの合成

【化107】



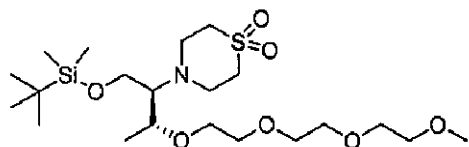
DCM (90 ml) に 4-((2R, 3R)-1, 3-ジヒドロキシブタン-2-イル)チオモルホリン-1, 1-ジオキシド (工程2、4.5 g、20.153 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリエチルアミン (14 ml、100.76 mmol、5.0 当量)、DMAP (0.492 g、4.030 mmol、0.2 当量) および TBDMSCl (7.59 g、50.383 mmol、2.5 当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を DCM (200 ml) で希釈し、水 (200 ml) およびブライン溶液 (250 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製生成物を、ヘキサンの0～60%酢酸エチル勾配を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色固体として表題の化合物 (4 g、収率 58.8%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.80 (dd, $J = 11.1, 3.0$ Hz, 1H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.52-3.39 (m, 3H), 3.12-3.02 (m, 6H), 2.50-2.43 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); ES-MS: m/z 338.32 ($M+H$)⁺

【0140】

工程4: 4-((12R, 13R)-12, 16, 16, 17, 17-ペンタメチル-2, 5, 8, 11, 15-ペンタオキサ-16-シラオクタデカン-13-イル)チオモルホリン-1, 1-ジオキシドの合成

【化108】



THF (50 ml) に水酸化ナトリウム (1.77 g、74.05 mmol、5.0 当量) を懸濁した液に、0℃で 4-((2R, 3R)-1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)チオモルホリン-1, 1-ジオキシド (工程3、5 g、14.81 mmol、1.0 当量) を添加した。反応混合物を 40～50℃で約30分間攪拌した。2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エチルメタンスルホネート (工程1、4.3 g、17.77 mmol、1.2 当量) およびヨウ化カリウム (0.245 g、1.48 mmol、0.1 当量) を反応混合物に添加し、50～60℃で一晩攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、氷冷水でクエンチし、DCM (2×50 ml) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物を、ヘキサンの0～40%酢酸エチル勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色の液体として表題の化合物 (2.0 g、収率 27.93%) を得た。

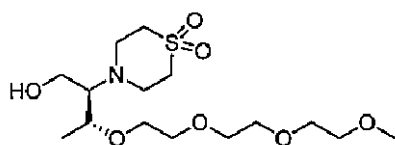
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.0-3.93 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 10H), 3.62-3.50 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.14-2.95 (m, 6H), 2.66-2.61 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ES-MS: m/z 484.65 ($M+H$)⁺

【0141】

工程5: 4-((12R, 13R)-14-ヒドロキシ-12-メチル-2, 5, 8, 11-テトラオキサテトラデカン-13-イル)チオモルホリン-1, 1-ジオキシドの

合成

【化109】



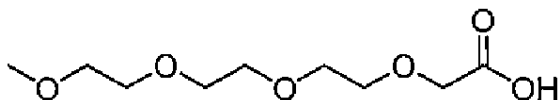
THF (20 ml) に 4-((12R, 13R)-12, 16, 16, 17, 17-ペンタメチル-2, 5, 8, 11, 15-ペンタオキサ-16-シラオクタデカン-13-イル)チオモルホリン-1, 1-ジオキソド (工程4、2.0 g、4.134 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、TBAF (8.26 ml、8.269 mmol、2.0 当量、THF 中に 1.0 M) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を DCM (100 ml) で希釈し、水 (100 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製物を、ジクロロメタンの 0~9% メタノール勾配を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色の液体として標記化合物 (0.8 g、収率 52.6%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.67-3.59 (m, 9H), 3.58-3.53 (m, 4H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.13-3.0 (m, 6H), 2.63-2.56 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); ES-MS: m/z 370.20 ($M+H$)⁺

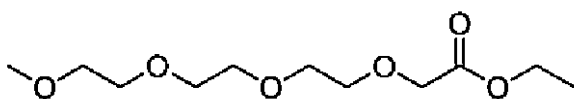
【0142】

中間体 19: 2, 5, 8, 11-テトラオキサトリデカン-13-酸の調製

【化110】



工程1: エチル 2, 5, 8, 11-テトラオキサトリデカン-13-オートの合成
【化111】



THF (125 ml) に水素化ナトリウム (3.65 g、152.25 mmol、5.0 当量) を懸濁した液に、0℃で 2-((2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エタン-1-オール) (5.0 g、30.45 mmol、1.0 当量) およびテトラブチルアンモニウムヨード (2.24 g、6.09 mmol、0.2 当量) を添加した。反応混合物を 0℃で約 30 分間攪拌し、エチル 2-ブロモアセテート (6.611 g、39.58 mmol、1.3 当量) を加え、0℃で約 1 時間攪拌し、室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を 0℃に冷却し、氷でクエンチし、DCM (3×250 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (150 ml) およびブライン溶液 (150 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、固体として表題の化合物 (6 g、収率 78.74%) を得て、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【0143】

工程2: 2, 5, 8, 11-テトラオキサトリデカン-13-酸の合成

10

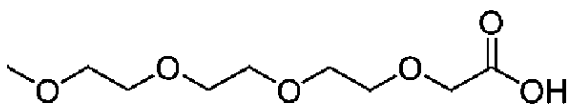
20

30

40

50

【化 1 1 2】



メタノール（60 ml）およびTHF（60 ml）にエチル2, 5, 8, 11-テトラオキサトリデカン-13-オアート（工程1、6.0 g、23.97 mmol、1.0当量）を溶解した攪拌溶液に、0℃で2.5 NのKOH水溶液（71.85 ml、179.79 mmol、7.5当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、水（50 ml）を加え、0℃に冷却し、1 NのHClを用いてpH 2.0に酸性化し、DCM（3×250 ml）で抽出した。合わせた有機層を水（100 ml）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物（5.3 g）を、さらに精製することなく次の工程に使用した。

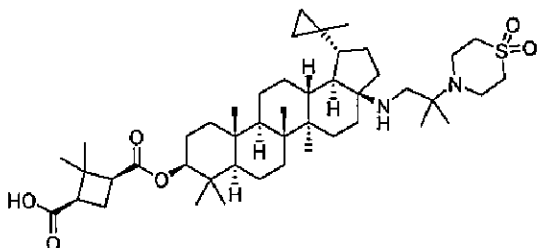
¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.17 (s, 2H), 3.75-3.57 (m, 12H), 3.39 (s, 3H); ES-MS: m/z 223.63 (M+H)⁺

【0 1 4 4】

実施例

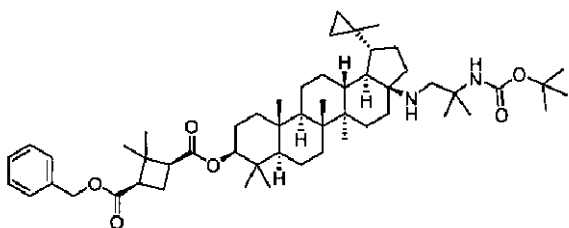
実施例1：(1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)-2-メチルプロピル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)カルボニル)-2,2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製

【化 1 1 3】



工程1：1-ベンジル 3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロピル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(1R, 3S)-2,2-ジメチルシクロブタン-1,3-ジカルボキシレートの合成

【化 1 1 4】



1,2-ジクロロエタン（40 ml）に1-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7a

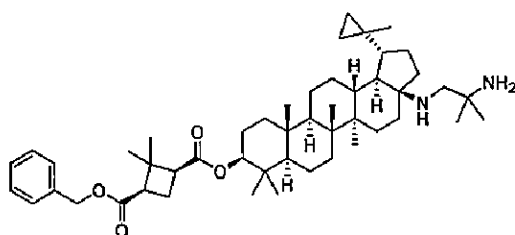
R, 9 S, 11 a R, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 3 a - アミノ - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) 3 - ベンジル (1 S, 3 R) - 2, 2 - ジメチルシクロブタン - 1, 3 - ジカルボキシレート (中間体 1、4 g、5.83 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、tert - ブチル (2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート (中間体 2、3.27 g、17.49 mmol、3.0 当量) およびチタンテトライソプロポキシド (3.4 ml、11.66 mmol、2.0 当量) を添加した。反応混合物を室温で約 1 時間攪拌し、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.7 g、17.49 mmol、3.0 当量) を添加し、室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を反応混合物に添加し、有機層を分離し、水層をジクロロメタン (2 × 40 ml) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタンの 1 % メタノール混合物を溶離剤として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (4 g、収率 80 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.34 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, $J_{AB} = 12.3$ Hz, 2H), 4.45 (m, 1H), 2.90-2.46 (m, 3H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.10-2.0 (m, 2H), 1.97-1.13 (m, 32H), 1.42 (s, 9H), 1.03-0.76 (m, 22H), 0.40-0.20 (m, 4H); ESI-MS: m/z 857.75 ($M+H$)⁺

【0145】

工程 2: 1 - ((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) - 3 a - ((2 - アミノ - 2 - メチルプロピル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) 3 - ベンジル (1 S, 3 R) - 2, 2 - ジメチルシクロブタン - 1, 3 - ジカルボキシレートの合成

【化 115】



1, 4 - ジオキサン (10 ml) に 1 - ベンジル 3 - ((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) - 3 a - ((2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - メチルプロピル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a - ペンタメチル - 1 - (1 - メチルシクロプロピル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) (1 R, 3 S) - 2, 2 - ジメチルシクロブタン - 1, 3 - ジカルボキシレート (工程 1、4 g、4.66 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0 °C で 4 N の HCl / 1, 4 - ジオキサン (30 ml) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性化し、ジクロロメタン (2 × 40 ml) で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、オフホワイトの固体として表題の化合物 (3 g、収率 85.2 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.34 (m, 5H), 5.14, 5.09 (ABq, $J_{AB} = 12.3$ Hz, 2H), 4.45 (m, 1H), 2.84-2.61 (m, 3H), 2.27-2.13 (m, 2H), 2.07-1.17 (m, 34H), 1.13-0.78 (m, 22H), 0.36-0.22 (m, 4H); ESI-MS: m/z 757.50 ($M+H$)⁺

【0146】

10

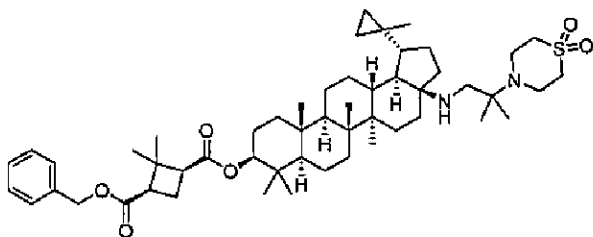
20

30

40

50

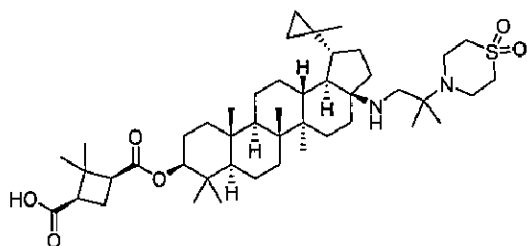
工程 3：1-ベンジル 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-2-メチルプロピル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート
【化116】



1, 4-ジオキサン(4ml)およびエタノール(4ml)に1-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-アミノ-2-メチルプロピル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)3-ベンジル(1S, 3R)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート(工程2、0.4g、0.52mmol、1.0当量)を溶解した攪拌溶液に、トリエチルアミン(0.21ml、1.56mmol、3.0当量)を加えた後、ジビニルスルホン(0.12g、1.056mmol、2.0当量)を加えた。反応混合物を85℃に約3時間加熱した。TLCは出発物質の反応終了を示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(3×30ml)で抽出した。合わせた有機層を水(100ml)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中の20~40%酢酸エチル勾配を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、固体として表題の化合物(0.4g、収率88.8%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.35 (m, 5H), 5.14, 5.09 (ABq, $J_{AB} = 12.3$ Hz, 2H), 4.49-4.40 (m, 1H), 3.05 (m, 8H), 2.86-2.73 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.50-2.28 (m, 2H), 2.10-1.13 (m, 34H), 1.08-0.78 (m, 22H), 0.42-0.22 (m, 4H) [0147]

工程 4：(1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-2-メチルプロピル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成
【化117】



THF(4ml)およびメタノール(4ml)に1-ベンジル 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-2-メチルプロピル)アミノ)-5a

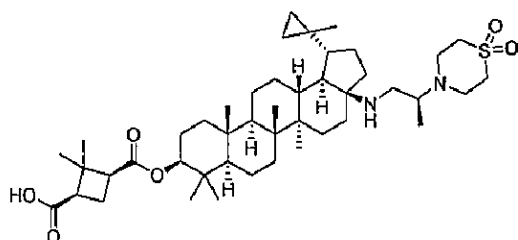
、5b、8、8、11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート(工程3、0.4g、0.456mmol、1.0当量)を溶解した攪拌溶液に、2.5NのKOH水溶液(1.35ml、3.427mmol、7.5当量)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、水(5ml)で希釈した。反応混合物を0℃に冷却し、1NのHClを用いてpHを5に調整し、ジクロロメタン(3×30ml)で抽出した。合わせた有機層を水(20ml)およびブライン溶液(10ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ヘキサン中の30～45%酢酸エチル勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体として表題の化合物(0.15g、収率41.8%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.46 (dd, $J = 10.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.10-2.92 (m, 8H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.10-2.0 (m, 2H), 1.98-1.05 (m, 32H), 1.03-0.78 (m, 22H), 0.40-0.20 (m, 4H). ESI-MS: m/z 785.65 ($M+H$) $^+$

【0148】

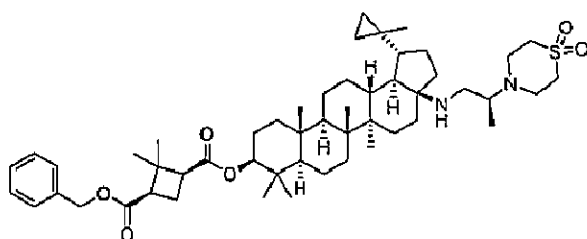
実施例2：(1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 13aR, 13bR)-3a-((S)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)プロピル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製

【化118】



工程1：1-ベンジル 3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((S)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)プロピル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレートの合成

【化119】



アセトニトリル(20ml)に1-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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)3-ベンジル(1S, 3R)-2, 2-ジメチルシクロ

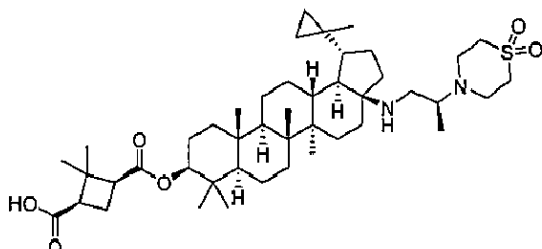
ブタン-1, 3-ジカルボキシレート (中間体 1、1 g、1.457 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、(S)-4-(1-クロロプロパン-2-イル) チオモルホリン-1, 1-ジオキシド (1.36 g、6.4108 mmol、4.4 当量) およびヨウ化カリウム (0.653 g、3.934 mmol、2.7 当量) を添加した。反応混合物を加熱して一晚還流した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、アセトニトリル (25 ml) で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、残留物を、ジクロロメタンの 2% メタノール混合物を溶離剤として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (0.35 g、収率 27.88%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.35 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, $J_{AB} = 12.3$ Hz, 2H), 4.44 (dd, $J = 10.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 8H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.70-2.52 (m, 2H), 2.50-2.48 (m, 1H), 2.18-2.0 (m, 3H), 1.92-1.17 (m, 25H), 1.17-0.78 (m, 25H), 0.68 (m, 1H), 0.50-0.36 (m, 2H), 0.28 (m, 1H); ES-MS: m/z 861.79 ($M+H$)⁺

【0149】

工程 2: (1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((S)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)プロピル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセ-9-イル)オキシ)カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成

【化120】

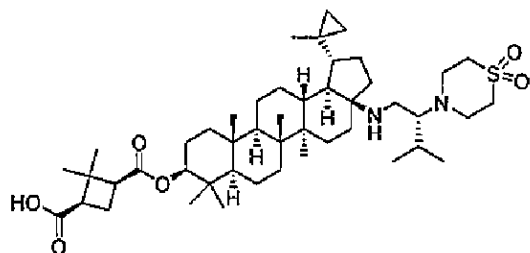


THF (3.5 ml) およびメタノール (3.5 ml) に 1-ベンジル 3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((S)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)プロピル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセ-9-イル) (1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (工程 1、0.35 g、0.406 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃で 2.5 N の KOH 水溶液 (1.22 ml、3.047 mmol、7.5 当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、水 (10 ml) で希釈し、0℃に冷却し、1 N の HCl を用いて pH を 5.0 に調整した。水層をジクロロメタン (2 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、DCM 中の 0~5% メタノール勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物を MTBE (10 ml) で再結晶化して更に精製して、オフホワイトの固体として表題の化合物 (0.1 g、収率 32%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.46 (m, 1H), 3.30-2.90 (m, 9H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.28-2.0 (m, 3H), 2.0-1.17 (m, 26H), 1.14-0.78 (m, 25H), 0.62-0.52 (m, 1H), 0.50-0.36 (m, 2H), 0.32-0.25 (m, 1H); ES-MS: m/z 771.87 ($M+H$)⁺

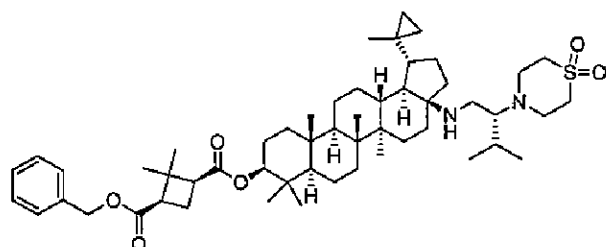
【0150】

実施例 3 : (1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((R) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-メチルブチル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製
【化 1 2 1】



10

工程 1 : 1-ベンジル 3 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((R) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-メチルブチル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) (1R, 3S) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレートの合成
【化 1 2 2】



20

30

ジクロロメタン (12 ml) に (R) - 4 - (1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル) チオモルホリン-1, 1-ジオキド (中間体 4、0.241 g、1.093 mmol、1.25 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.20 ml、1.224 mmol、1.4 当量) を添加した。反応混合物を同じ温度で約 10 分間攪拌した。2, 6-ルチジン (0.145 ml、1.25 mmol、1.43 当量) を添加し、0℃で 10 分間攪拌した。1 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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) 3-ベンジル (1S, 3R) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (中間体 1、0.6 g、0.874 mmol、1.0) と、続いてトリエチルアミン (0.175 ml、1.25 mmol、1.43 当量) を反応混合物に添加し、0℃で約 1 時間攪拌した。冷却槽を除去し、室温で約 4 時間攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物をジクロロメタン (2×20 ml) で希釈し、有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗精製化合物を、ヘキサン/酢酸エチル混合物を溶離剤として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (0.3 g、収率 38.96%) を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.35 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, J_{AB} = 12.3 Hz, 2H), 4.45 (dd, J = 11.1, 4.5 Hz, 1H), 3.22-3.06 (m, 6H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.

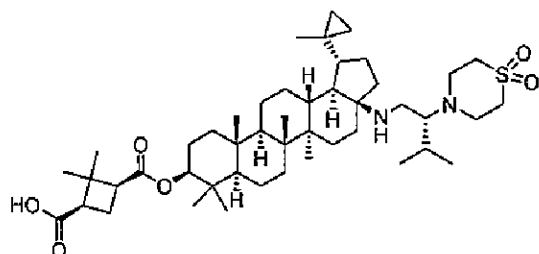
50

88-2.58 (m, 3H), 2.52-2.18 (m, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.88-1.10 (m, 27H), 1.06-0.78 (m, 28H), 0.40-0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 889.81 ($M+H$)⁺

【0151】

工程2: (1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((R) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-メチルブチル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成

【化123】



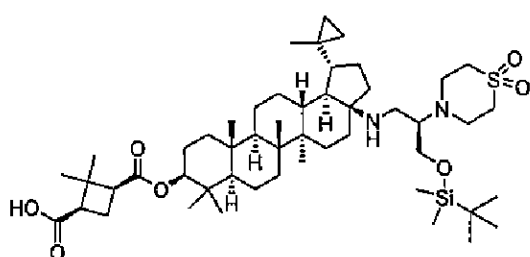
メタノール (3 ml) および THF (3 ml) に 1-ベンジル 3 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((R) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-メチルブチル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) (1R, 3S) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (工程1、0.3 g、0.337 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、2.5 N の KOH 水溶液 (1.01 ml、2.527 mmol、7.5 当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、0℃に冷却し、1 N の HCl を用いて pH 5.0 に酸性化し、ジクロロメタン (2 × 30 ml) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ジクロロメタンの 5% メタノール混合物を溶離液として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (0.100 g、収率 37.3%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.45 (m, 1H), 3.25-2.95 (m, 8H), 2.80-2.70 (m, 3H), 2.62-2.42 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 1H), 2.20-1.20 (m, 29H), 1.18-0.78 (m, 28H), 0.42-0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 799.89 ($M+H$)⁺

【0152】

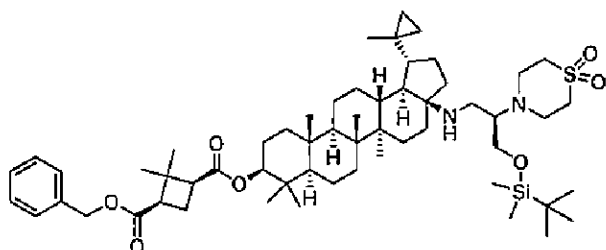
実施例4: (1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) プロピル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製

【化124】



工程1：1-ベンジル 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)プロピル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート

【化125】



DCM (20ml) に (R)-4-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオモルホリン-1, 1-ジオキシド (中間体6、0.742g、2.186mmol、1.5当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.39ml、2.332mmol、1.6当量) を添加した。反応混合物を0℃で約10分間攪拌し、次いで2, 6-ルチジン (0.21ml、2.332mmol、1.6当量) を添加し、0℃で約10分間攪拌した。1-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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)3-ベンジル(1S, 3R)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (中間体1、1g、1.457mmol、1.0当量) およびトリエチルアミントリエチルアミン (0.32ml、2.332mmol、1.6当量) を順次0℃で添加し、同じ温度で約1時間攪拌した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物をDCM (100ml) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水およびブライン溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗精製化合物を、ヘキサン中の0~15%酢酸エチル勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (1g、収率69.4%) を得た。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.34 (m, 5H), 5.14, 5.09 (ABq, J_{AB} = 12.3 Hz, 2H), 4.44 (dd, J = 11.1, 4.8 Hz, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 3H), 3.19-2.98 (m, 8H), 2.85-2.57 (m, 3H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.08-2.0 (m, 1H), 1.95-0.70 (m, 26H), 1.34 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.898 (s, 6H), 0.891 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.36-0.21 (m, 4H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ESI-MS: m/z 992.16 (M+H)⁺

【0153】

工程2：(1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)プロピル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成

10

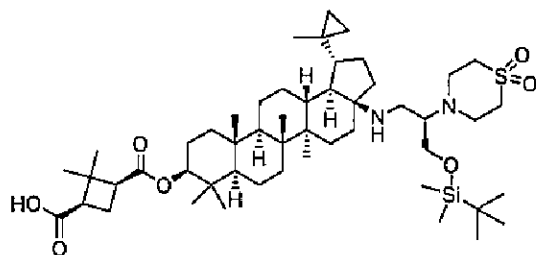
20

30

40

50

【化 1 2 6】



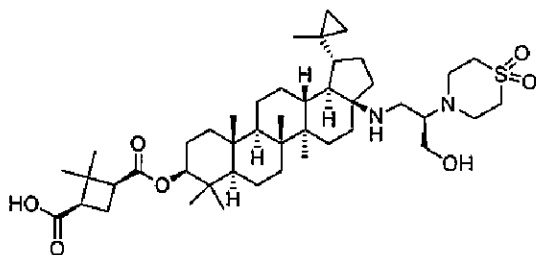
メタノール（10 ml）およびTHF（10 ml）に1-ベンジル 3-（（1R, 3a S, 5a R, 5b R, 7a R, 9 S, 11a R, 11b R, 13a R, 13b R）-3a-（（（R）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-2-（1, 1-ジオキシドチオモルホリノ）プロピル）アミノ）-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-（1-メチルシクロプロピル）イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル）（1R, 3 S）-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート（工程1、1 g、1.008 mmol、1.0当量）を溶解した攪拌溶液に、2.5 NのKOH水溶液（3 ml、7.56 mmol、7.5当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、0℃に冷却し、1 NのHClでpHを5.0に調整し、DCM（2×100 ml）で抽出した。合わせた有機層を水（100 ml）およびブライン溶液（100 ml）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗精製化合物を、ジクロロメタン中の0～6%メタノール勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物（0.350 g、収率38.5%）を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.53-4.45 (m, 1H), 3.76-3.62 (m, 2H), 3.40-3.23 (m, 3H), 3.20-2.93 (m, 8H), 2.80-2.52 (m, 5H), 2.02-0.78 (m, 24H), 1.35 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.40-0.24 (m, 4H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ESI-MS: m/z 901.91 (M+H)⁺

【0 1 5 4】

実施例5：（1R, 3 S）-3-（（（（1R, 3a S, 5a R, 5b R, 7a R, 9 S, 11a R, 11b R, 13a R, 13b R）-3a-（（（R）-2-（1, 1-ジオキシドチオモルホリノ）-3-ヒドロキシプロピル）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）イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル）オキシ）カルボニル）-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製

【化 1 2 7】



THF（15 ml）に（1R, 3 S）-3-（（（（1R, 3a S, 5a R, 5b R, 7a R, 9 S, 11a R, 11b R, 13a R, 13b R）-3a-（（（R）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-2-（1, 1-ジオキシドチオモルホリノ）プロピル）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）イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル）オキシ

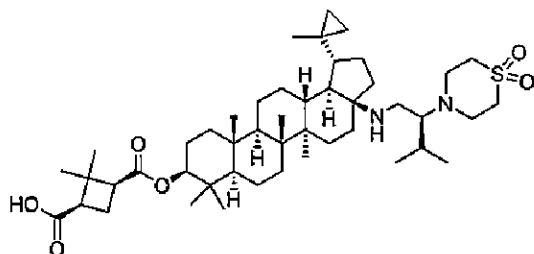
シ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸 (実施例 4、0.500 g、0.554 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃で TBAF (0.66 ml、0.6659 mmol、1.2 当量、THF 中に 1.0 M) を加えた。反応混合物を室温で約 4 時間攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチル (100 ml) に溶解し、水 (2 × 100 ml) およびブライン溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ジクロロメタンの 0 ~ 10% メタノール勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (0.110 g、収率 25.2%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 4.35 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.09-2.92 (m, 6H), 2.82-2.70 (m, 3H), 2.35-2.22 (m, 4H), 1.98-0.78 (m, 25H), 1.33 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.83 (s, 6H), 0.82 (s, 3H), 0.35-0.20 (m, 4H); ESI-MS: m/z 787.55 (M+H)⁺

【0155】

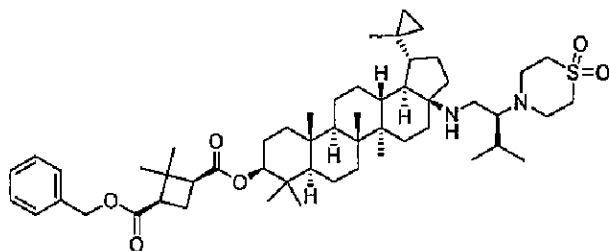
実施例 6: (1R, 3S) - 3 - (((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 7bR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((S) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-メチルブチル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1- (1-メチルシクロプロピル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製

【化128】



工程 1: 1-ベンジル 3 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((S) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-メチルブチル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) (1R, 3S) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート

【化129】



DCM (10 ml) に (S) - 4 - (1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル) チオモルホリン-1, 1-ジオキシド (中間体 7、0.290 g、1.311 mmol、1.5 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.234 ml、1.399 mmol、1.6 当量) を添加した。反応混合物を 0℃で約 10 分間攪拌した。2, 6-ルチジン (0.161 ml、1.399 mmol、1.6 当量)

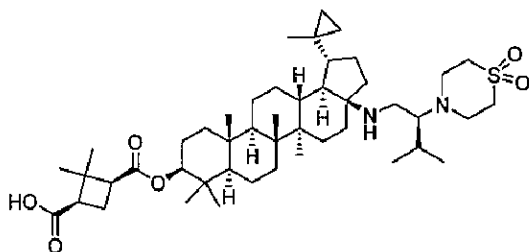
を添加し、0℃で10分間攪拌した。1-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-アミノ-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)3-ベンジル(1S, 3R)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート(中間体1、0.6g、0.8745mmol、1.0当量)およびトリエチルアミン(0.36ml、2.623mmol、3.0当量)を0℃で順次添加し、室温で約4時間攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、DCM(2×20ml)で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、DCMの2%メタノール混合物を溶離剤として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物(0.4g、収率51.48%)を得た。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.36-7.31 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, J_{AB} = 12.3 Hz, 2H), 4.44 (dd, J = 11.1, 4.8 Hz, 1H), 3.15-3.13 (m, 4H), 3.03-2.98 (m, 4H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.14-0.77 (m, 33H), 1.34 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.39-0.20 (m, 4H); ESI-MS: m/z 889.65 (M+H)⁺

【0156】

工程2: (1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 7bR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((S)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-メチルブチル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成

【化130】



メタノール(4ml)およびTHF(4ml)に1-ベンジル 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((S)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-メチルブチル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート(工程1、0.4g、0.449mmol、1.0当量)を溶解した攪拌溶液に、2.5NのKOH水溶液(1.35ml、3.373mmol、7.5当量)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、0℃に冷却し、1NのHClを用いてpHを5.0に調整し、DCM(2×25ml)で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、DCMの5%メタノール混合物を溶離液として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物(0.120g、収率33.5%)を得た。

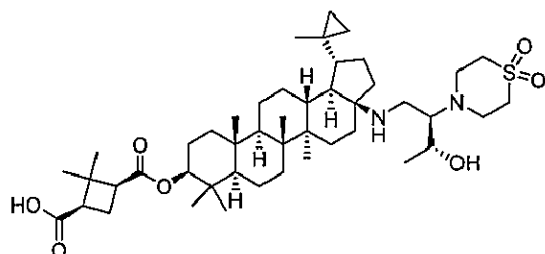
¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 4.44 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 8H), 2.84-2.71 (m, 3H), 2.45-2.24 (m, 5H), 1.95-0.78 (m, 31H), 1.26 (s, 3H), 1.02 (s, 3H),

0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 6H), 0.83 (s, 3H), 0.38-0.18 (m, 4H); ESI-MS: m/z 799.60 ($M+H$)⁺

【0157】

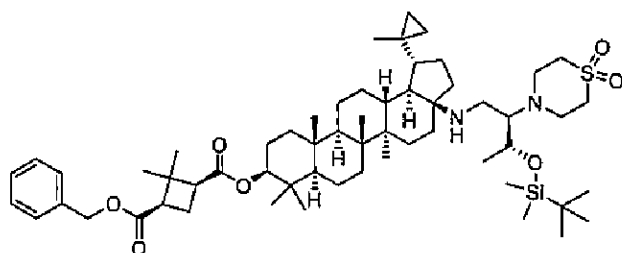
実施例7：(1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - (((2R, 3R) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-ヒドロキシブチル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製

【化131】



工程1：1-ベンジル 3 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - (((2R, 3R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) ブチル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) (1R, 3S) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレートの合成

【化132】



DCM (10ml) に4 - ((2R, 3R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1-ヒドロキシブタン-2-イル) チオモルホリン-1, 1-ジオキシド (中間体8、0.442g、1.311mmol、1.5当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.234ml、1.399mmol、1.6当量) を添加した。反応混合物を0℃で10分間攪拌し、2, 6-ルチジン (0.166ml、1.399mmol、1.6当量) を加え、0℃で約10分間攪拌した。1 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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) 3-ベンジル (1S, 3R) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (中間体6、0.6g、0.8745mmol、1.0当量) およびトリエチルアミン (0.36ml、2.623mmol、3.0当量) を順次0℃で添加し、同じ温度で約1時間攪拌した。反応混合物を室温に変え、約4時間攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、DCM (2×30ml) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ヘキサン/酢酸エチル混合物を溶離液として用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製

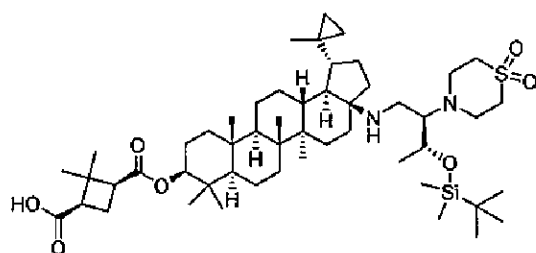
し、オフホワイトの固体として表題の化合物（0.4 g、収率45.5%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.36-7.33 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, $J_{AB} = 12.3$ Hz, 2H), 4.44 (dd, $J = 11.1, 4.5$ Hz, 1H), 4.0-3.97 (m, 1H), 3.46-3.35 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.15-0.78 (m, 28H), 1.34 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (brs, 12H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.38-0.20 (m, 4H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ESI-MS: m/z 1005.85 ($M+H$) $^+$

【0158】

工程2: (1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - (((2R, 3R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) ブチル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成

【化133】



メタノール（5ml）およびTHF（5ml）に1-ベンジル 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - (((2R, 3R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) ブチル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) (1R, 3S) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート（工程1、0.4 g、0.3977 mmol、1.0当量）を溶解した攪拌溶液に、2.5NのKOH水溶液（1.19ml、2.983 mmol、7.5当量）を添加した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、0℃に冷却し、1NのHClを用いてpHを5.0に調整し、DCM（2×20ml）で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、DCMの3%メタノール混合物を溶離液として用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物（0.3 g、収率82.41%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.56-4.50 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.43-3.29 (m, 4H), 3.17-3.03 (m, 2H), 3.0-2.82 (m, 3H), 2.78-2.63 (m, 2H), 2.60-2.47 (m, 3H), 2.02-0.78 (m, 29H), 1.33 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.40-0.22 (m, 4H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ES-MS: m/z 915.60 ($M+H$) $^+$

【0159】

工程3: (1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - (((2R, 3R) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-ヒドロキシブチル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成

10

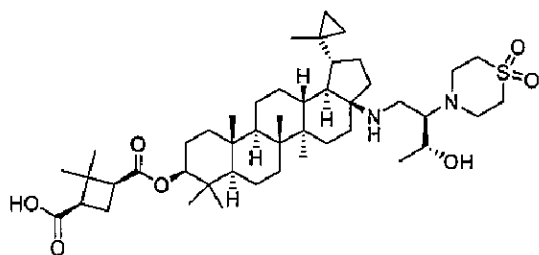
20

30

40

50

【化134】



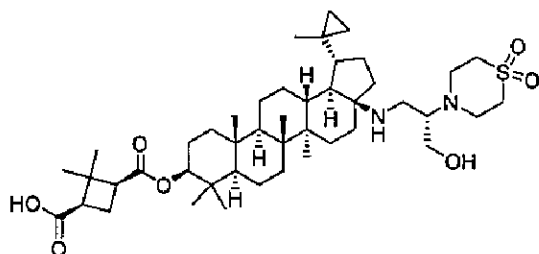
THF (6 ml) に (1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - (((2R, 3R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) プチル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1 - (1-メチルシクロプロピル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸 (工程2、0.3 g、0.327 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド (10 ml、10.0 mmol、31.0 当量、THF に 1.0 M で配合) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を水 (20 ml) で希釈し、DCM (2 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗精製化合物を、DCM の 5% メタノール混合物を溶離液として用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (65 mg、収率 24.8%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.48-4.45 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 6H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 5H), 2.10-2.0 (m, 2H), 1.97-0.78 (m, 26H), 1.33 (s, 3H), 1.07 (s, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 6H), 0.42-0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 802.2 (M+H)⁺

【0160】

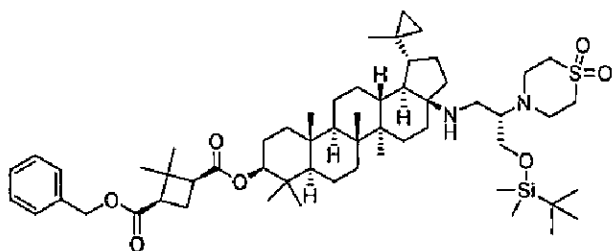
実施例 8: (1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((S) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-ヒドロキシプロピル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1 - (1-メチルシクロプロピル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製

【化135】



工程 1: 1-ベンジル 3 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((S) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) プロピル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) (1R, 3S) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレートの合成

【化136】



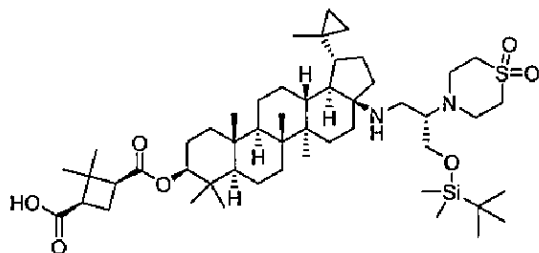
DCM (24 ml) に (S) - 4 - (1 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) チオモルホリン - 1, 1 - ジオキシド (中間体 9、0.844 g、2.623 mmol、1.5 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.47 ml、2.798 mmol、1.6 当量) を添加した。反応混合物を 0℃で約 10 分間攪拌した。2, 6 - エルチジン (0.32 ml、2.798 mmol、1.6 当量) を添加し、0℃で約 10 分間攪拌した。1 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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) 3 - ベンジル (1S, 3R) - 2, 2 - ジメチルシクロブタン - 1, 3 - ジカルボキシレート (中間体 1、1.2 g、1.749 mmol、1.0 当量) およびトリエチルアミン (0.39 ml、2.798 mmol、1.6 当量) を 0℃で順次加え、同じ温度で約 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に変え、一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を DCM (150 ml) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水およびブライン溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ヘキサンの 0 ~ 15 % 酢酸エチル勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (1 g、収率 57.8 %) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.36-7.33 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, J_{AB} = 12.3 Hz, 2H), 4.44 (dd, J = 11.1, 4.8 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 2H), 3.05-2.90 (m, 5H), 2.83-2.72 (m, 3H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.46-2.32 (m, 2H), 2.10-1.20 (m, 26H), 1.0-0.78 (m, 31H), 0.39-0.23 (m, 4H), 0.05 (s, 6H); ES-MS: m/z 992.09 (M+H)⁺

【0161】

工程 2: (1R, 3S) - 3 - (((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((S) - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリン) プロピル) 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) イコサヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2 - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボン酸の合成

【化137】



メタノール (12 ml) および THF (12 ml) に 1 - ベンジル 3 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3

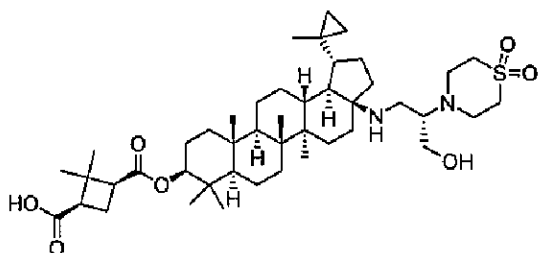
a-((S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)プロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(1R,3S)-2,2-ジメチルシクロブタン-1,3-ジカルボキシレート(工程1、1.0g、1.008mmol、1.0当量)を溶解した攪拌溶液に、2.5NのKOH水溶液(3.0ml、7.564mmol、7.5当量)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、0℃に冷却し、1NのHClを用いてpHを5.0に調整し、DCM(2×100ml)で抽出した。合わせた有機層を水(100ml)およびブライン溶液(100ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、DCMの0~6%メタノール混合物を溶離剤として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物(0.4g、収率44.4%)を得た。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.45 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.10-2.96 (m, 7H), 2.80-2.72 (m, 3H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.10-0.78 (m, 38H), 1.36 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 6H), 0.35-0.27 (m, 4H), 0.05 (s, 6H); ES-MS: m/z 902.18 (M+H)⁺

【0162】

工程3: (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13R,13bR)-3a-((S)-2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-ヒドロキシプロピル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)カルボニル)-2,2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成

【化138】



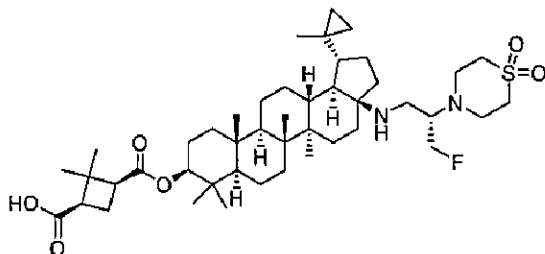
THF(10ml)に(1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)プロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)カルボニル)-2,2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸(工程2、0.4g、0.444mmol、1.0当量)を溶解した攪拌溶液に、0℃でTBFA(0.532ml、0.532mmol、1.2当量、THFに1.0Mで配合)を添加した。反応混合物を室温で約4時間攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物を、DCMの0~10%メタノール勾配を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物(90mg、収率25.7%)を得た。

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 4.40-4.32 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.10-2.92 (m, 8H), 2.82-2.70 (m, 3H), 2.38-2.23 (m, 5H), 1.92-0.78 (m, 24H), 1.26 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.83 (s, 6H), 0.81 (s, 3H), 0.33-0.22 (m, 4H); ESI-MS: m/z 788.27 (M+H)⁺

【0163】

実施例9：(1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((S) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-フルオロプロピル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製

【化139】

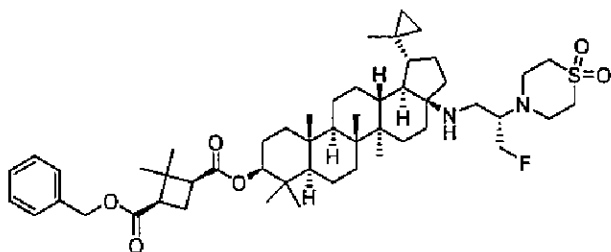


10

工程1：1-ベンジル 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((S) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-フルオロプロピル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) (1R, 3S) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート

20

【化140】



30

DCM (10 ml) に (S) - 4 - (1-フルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル) チオモルホリン-1, 1-ジオキシド (中間体10、0.922 g、4.372 mmol、3.0当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.78 ml、4.664 mmol、3.2当量) を添加した。反応混合物を0℃で約10分間攪拌した。2, 6-ルチジン (0.54 ml、4.664 mmol、3.2当量) を添加し、0℃で約10分間攪拌した。1 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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) 3-ベンジル (1S, 3R) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (中間体1、1.0 g、1.457 mmol、1.0当量) およびトリエチルアミン (0.65 ml、4.664 mmol、3.2当量) を0℃で順に添加し、同じ温度で約1時間攪拌した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物をDCM (100 ml) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100 ml) およびブライン溶液 (100 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物をヘキサンで0~20%酢酸エチル勾配を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、オフホワイトの固体として表題の化合物 (0.300 g、収率23.4%) をオフホワイトの固体として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.36-7.33 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, J_{AB} = 12

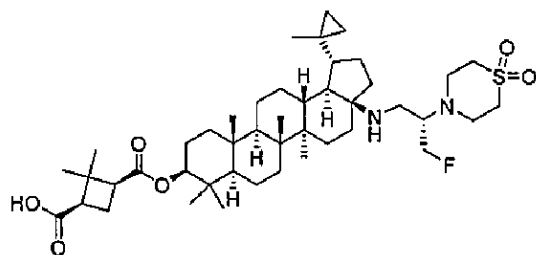
50

.3 Hz, 2H), 4.67 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 11.1$, 4.5 Hz, 1H), 3.28-3.14 (m, 4H), 3.11-3.07 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 4H), 2.85-2.73 (m, 3H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 3H), 2.08-0.78 (m, 24H), 1.34 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.40-0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 880.01 ($M+H$)⁺

【0164】

工程2: (1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((S) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-フルオロプロピル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成

【化141】



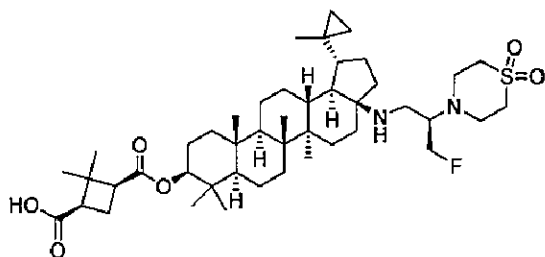
メタノール (3ml) および THF (3ml) に 1-ベンジル 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((S) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-フルオロプロピル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) (1R, 3S) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (工程1、0.300g、0.341mmol、1.0当量) を溶解した攪拌溶液に、2.5NのKOH水溶液 (1ml)、2.559mmol、7.5当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、0℃に冷却し、1NのHClを用いてpHを4.0に調整し、DCM (2×100ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (100ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ジクロロメタンの0~5%メタノール勾配を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物をさらにDCM:ヘキサン (1:9比) で処理することにより精製し、固体を濾過し、真空下で乾燥して、白色固体として表題の化合物 (0.090g、収率33.4%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.67 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 11.1, 4.2$ Hz, 1H), 3.23-3.0 (m, 9H), 2.84-2.75 (m, 3H), 2.64-2.56 (m, 4H), 2.09-0.78 (m, 24H), 1.37 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.38-0.29 (m, 4H); ES-MS: m/z 790.02 ($M+H$)⁺

【0165】

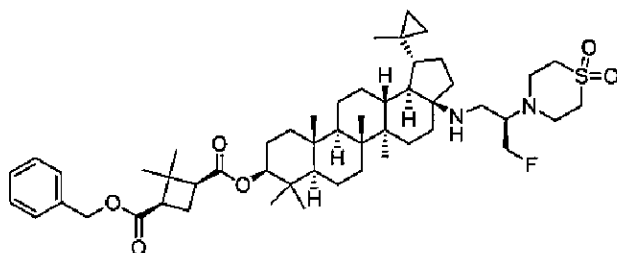
実施例10: (1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((R) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-フルオロプロピル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製

【化 1 4 2】



工程 1：1-ベンジル 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((R)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-フルオロプロピル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート

【化 1 4 3】



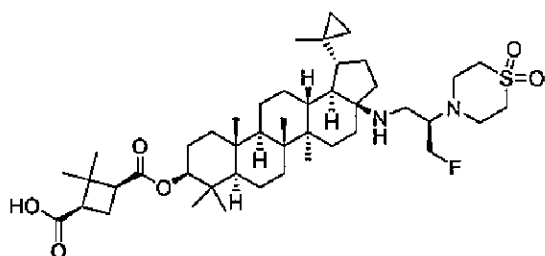
DCM (14 ml) に (R)-4-(1-フルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオモルホリン-1, 1-ジオキシド (中間体 11、0.645 g、3.061 mmol、3.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.548 ml、3.265 mmol、3.2 当量) を添加した。0℃で10分間攪拌した後、2, 6-ルチジン (0.38 ml、3.265 mmol、3.2 当量) を添加し、同じ温度で約10分間攪拌した。1-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-アミノ-5a, 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)3-ベンジル(1S, 3R)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (中間体 1、0.700 g、1.020 mmol、1.0 当量) およびトリエチルアミン (0.45 ml、3.265 mmol、3.2 当量) を反応混合物に添加し、0℃で約1時間攪拌した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が反応終了していることを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を DCM (100 ml) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100 ml)、水およびブライン溶液 (100 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ヘキサン の 0~20% 酢酸エチル 勾配 を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (0.200 g、収率 22.2%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.36-7.35 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, $J_{AB} = 12.3$ Hz, 2H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.48-4.36 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.18-3.02 (m, 7H), 2.85-2.72 (m, 3H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.10-0.78 (m, 26H), 1.34 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.40-0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 880.01 ($M+H$) $^+$

【0 1 6 6】

工程 2：(1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((R)-2-(1, 1-ジオ

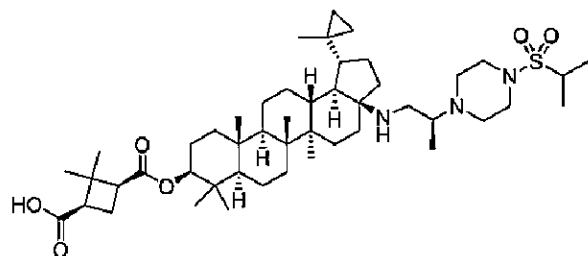
キシドチオモルホリノ) - 3-フルオロプロピル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセノ-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成
【化144】



メタノール (2 ml) および THF (2 ml) に 1-ベンジル 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((R)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-フルオロプロピル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセノ-9-イル) (1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (工程1, 0.200 g, 0.227 mmol, 1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、2.5 N の KOH 水溶液 (0.68 ml, 1.706 mmol, 7.5 当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、0℃に冷却し、1 N の HCl を用いて pH を 4.0 に調整し、DCM (2 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ジクロロメタンの 0~5% メタノール勾配を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物を DCM : ヘキサン (1 : 9 比) で処理することによりさらに精製し、生成した沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、白色固体として表題の化合物 (0.080 g, 収率 44.6%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.64-4.40 (m, 3H), 3.30-2.98 (m, 9H), 2.80-2.50 (m, 5H), 2.20-0.78 (m, 26H), 1.35 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.40-0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 790.02 (M+H)⁺ [0167]

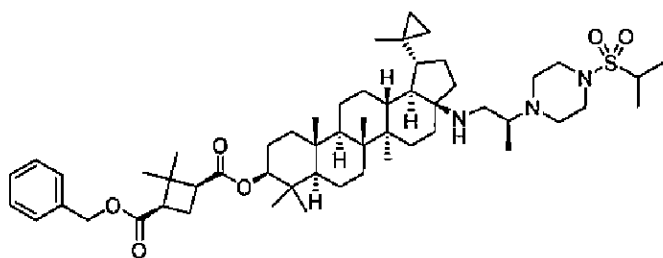
実施例 11: (1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((S)-2-(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセノ-9-イル)オキシ)カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製
【化145】



工程 1: 1-ベンジル 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((S)-2-(4-(イソプロピル

スルホニル) ピペラジン-1-イル) プロピル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) (1R, 3S) -2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート

【化146】



DCM (30 ml) に (S) -2-(4-(イソプロピルスルホニル) ピペラジン-1-イル) プロパン-1-オール (中間体12、0.547 g、2.186 mmol, 1.5 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.41 ml、2.478 mmol、1.7 当量) を添加した。0℃で10分間攪拌した後、2, 6-ルチジン (0.28 ml、2.478 mmol、1.7 当量) を添加し、0℃で約10分間攪拌した。DCM (10 ml) に溶解した1-(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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) 3-ベンジル (1S, 3R) -2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (中間体1、1.0 g、1.457 mmol、1.0 当量)、およびトリエチルアミン (0.6 ml、4.372 mmol、3.0 当量) を順に反応混合物に添加し、0℃で約1時間攪拌した。反応混合物を室温で約4時間攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を水 (150 ml) で希釈し、DCM (3×200 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 ml) およびブライン溶液 (100 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ジクロロメタンの2%メタノール混合物を溶理剤として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。予測生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮して、黄色の半固体として表題の化合物 (0.350 g、収率26.3%) を得た。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.35 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, J_{AB} = 12.3 Hz, 2H), 4.44 (dd, J = 11.1, 4.8 Hz, 1H), 3.48-3.31 (m, 4H), 3.23-3.18 (m, 1H), 2.92-2.43 (m, 10H), 2.10-0.78 (m, 35H), 1.34 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.40-0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 919.03 (M+H)⁺

【0168】

工程2: (1R, 3S) 3-((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) -3a- ((S) -2-(4-(イソプロピルスルホニル) ピペラジン-1-イル) プロピル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) -2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成

10

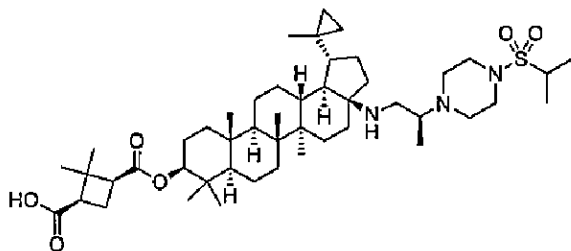
20

30

40

50

【化 1 4 7】



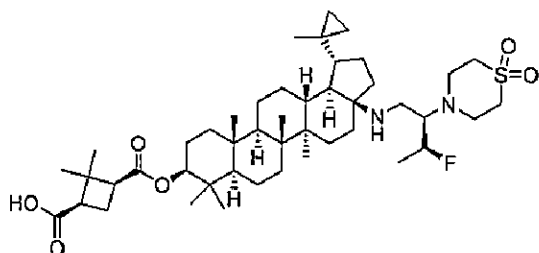
メタノール (3.5 ml) および THF (3.5 ml) に 1-ベンジル 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) -3a-((S)-2-(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (工程 1、0.350 g、0.381 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃で 2.5 N の KOH 水溶液 (1.14 ml、2.858 mmol、7.5 当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、0℃に冷却し、1 N の HCl を用いて pH を 4.0 に調整し、DCM (3×150 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (150 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗精製化合物を、ジクロロメタンの 6% メタノール混合物を溶離剤として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。予想生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮した。得られた化合物を DCM (2 ml) に溶解し、ヘキサン (10 ml) で処理し、室温で約 15 分間攪拌した。生成した沈殿物を濾過により集め、真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体として表題の化合物 (70 mg、収率 22.2%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.47 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 4H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.68-2.50 (m, 7H), 2.10-0.78 (m, 35H), 1.34 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 6H), 0.52-0.22 (m, 4H); ES-MS: m/z 829.01 ($M+H$) $^+$

【0 1 6 9】

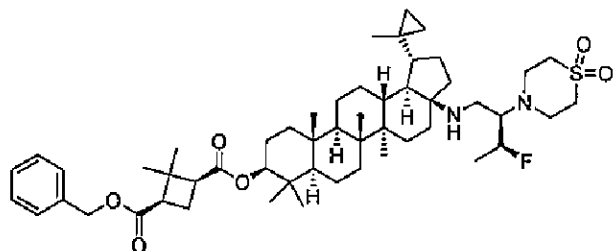
実施例 12: (1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(2R, 3S)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-フルオロブチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製

【化 1 4 8】



工程 1: 1-ベンジル 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) -3a-((2R, 3S)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-フルオロブチル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペン

タ [a] クリセン-9-イル) (1R, 3S) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート合成
【化149】



10

DCM (20 ml) に 4-((2R, 3S)-3-フルオロ-1-ヒドロキシブタン-2-イル)チオモルホリン-1, 1-ジオキシド (中間体13、0.590 g、2.623 mmol、2.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃で2, 6-ルチジン (0.45 ml、3.933 mmol、3.0 当量) を添加した。反応混合物を0℃で約10分間攪拌し、次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.567 ml、3.277 mmol、2.5 当量) を添加し、同じ温度で約15分間攪拌した。1-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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) 3-ベンジル (1S, 3R) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (中間体1、0.9 g、1.311 mmol、1.0 当量) およびトリエチルアミン (0.55 ml、3.933 mmol、3.0 当量) を反応混合物に添加し、0℃で約4時間攪拌した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を反応混合物に添加し、DCM (2 × 30 ml) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物をヘキサンの20%酢酸エチル混合物を溶離剤として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (0.3 g、収率25.64%) を得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.36-7.34 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, J_{AB} = 12.3 Hz, 2H), 4.44 (dd, J = 11.1, 4.5 Hz, 1H), 4.50-4.48 (m, 0.5H), 4.33-4.31 (m, 0.5H), 3.22-3.13 (m, 2H), 3.10-3.0 (m, 7H), 2.85-2.58 (m, 4H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.08-0.78 (m, 29H), 1.34 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.85 (s, 6H), 0.84 (s, 3H), 0.40-0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 893.91 (M+H)⁺

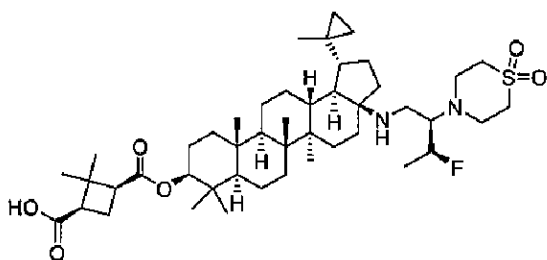
30

【0170】

工程2: (1R, 3S) - 3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2R, 3S)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリン)-3-フルオロブチル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成

40

【化150】



メタノール (3 ml) および THF (3 ml) に 1-ベンジル 3-((1R, 3aS

50

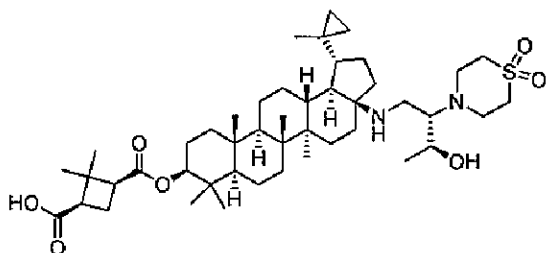
、5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((2R, 3S) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-フルオロブチル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(1R, 3S) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート(工程1、0.3g、0.335mmol、1.0当量)を溶解した攪拌溶液に、2.5NのKOH水溶液(1.0ml、2.518mmol、7.5当量)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を蒸発させ、0℃に冷却し、1NのHClを用いてpHを5.0に調整し、DCM(2×25ml)で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ジクロロメタンの2%メタノール混合物を溶離剤として使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物(0.13g、収率48.32%)を得た。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.49-4.32 (m, 2H), 3.21-3.04(m, 9H), 2.85-2.70 (m, 3H), 2.64-2.48 (m, 2H), 2.10-0.78 (m, 29H), 1.33 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.40-0.22 (m, 4H); ES-MS: m/z 803.82 (M+H)⁺

【0171】

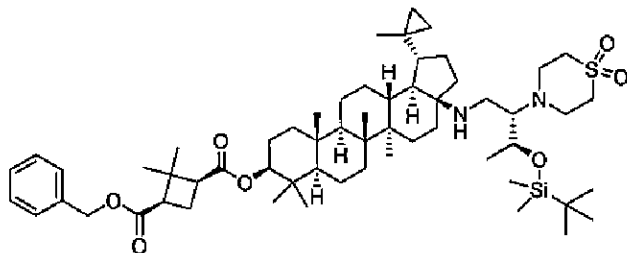
実施例13: (1R, 3S) - 3 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((2S, 3S) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-ヒドロキシブチル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製

【化151】



工程1: 1-ベンジル 3 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((2S, 3S) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) ブチル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(1R, 3S) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレートの合成

【化152】



DCM(16ml)に4 - ((2S, 3S) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1-ヒドロキシブタン-2-イル) チオモルホリン-1, 1-ジオキシド

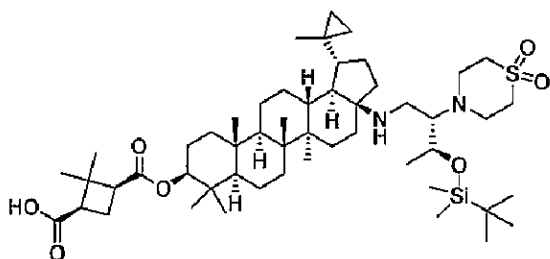
(中間体 14、0.787 g、2.33 mmol、2.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.31 ml、1.86 mmol、1.6 当量) を添加した。反応混合物を 0℃で約 10 分間攪拌した。次に、2,6-ルチジン (0.21 ml、1.86 mmol、1.6 当量) を反応混合物に添加し、約 10 分間攪拌した。1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)3-ベンジル(1S,3R)-2,2-ジメチルシクロブタン-1,3-ジカルボキシレート(中間体 1、0.800 g、1.166 mmol、1.0 当量)、続いてトリエチルアミン (0.48 ml、3.498 mmol、3.0 当量) を反応混合物に添加し、0℃で約 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に変え、一晩攪拌した。TLC は出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、DCM (3×100 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ヘキサン の 20~30% 酢酸エチル勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (0.400 g、収率 34%) を得た。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.36-7.30 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, J_{AB} = 12.3 Hz, 2H), 4.45 (dd, J = 11.1, 4.5 Hz, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 2H), 3.03-2.93 (m, 5H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.08-0.78 (m, 30H), 1.34 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.36-0.23 (m, 4H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ES-MS: m/z 1005.97 (M+H)⁺

【0172】

工程 2: (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2S,3S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)ブチル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)カルボニル)-2,2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成

【化153】



メタノール (4 ml) および THF (4 ml) に 1-ベンジル 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2S,3S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)ブチル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(1R,3S)-2,2-ジメチルシクロブタン-1,3-ジカルボキシレート(工程 1、0.400 g、0.397 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、1.5 N の KOH 水溶液 (1.9 ml、2.98 mmol、7.5 当量) を添加した。反応混合物を室温で約 5 時間攪拌した。TLC は出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、0℃に冷却し、1 N

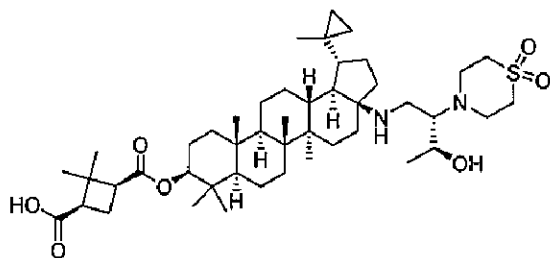
のHClを用いてpHを4.0に酸性化し、DCM(3×50ml)で抽出した。合わせた有機層を水(50ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物を、ジクロロメタンの0~6%メタノール勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、固体として標記化合物(0.200g、収率55%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.49-4.44 (m, 1H), 4.0-3.92 (m, 1H), 3.40-3.22 (m, 4H), 3.04-2.90 (m, 5H), 2.80-2.70 (m, 3H), 2.60-2.50 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.10-0.78 (m, 36H), 1.33 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.40-0.20 (m, 4H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ES-MS: m/z 915.74 (M+H)⁺

【 0 1 7 3 】

工程3：(1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - (((2S, 3S) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-ヒドロキシブチル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成

【化 1 5 4】

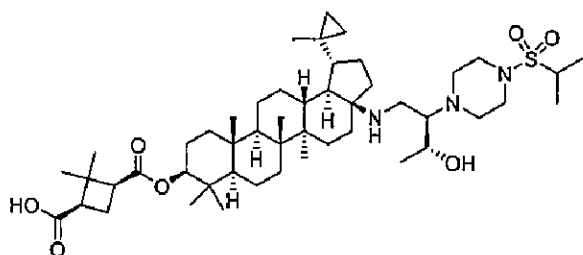


THF (2 ml) に (1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - (((2S, 3S) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオホルホリノ) ブチル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸 (工程2、0.200 g、0.218 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でTBAF (0.654 ml、0.654 mmol、3.0 当量、THF 中に1.0 Mで配合) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が反応終了していないことを示したため、再びTBAF (1.526 ml、1.526 mmol、7.0 当量) を0℃で添加し、室温に変え、室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を水 (50 ml) で希釈し、DCM (3×30 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物を、ジクロロメタンの0~5%勾配を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物を酢酸エチル (1 ml) およびヘキサン (10 ml) で更に処理し、室温で約10分間攪拌し、濾過し、真空下で乾燥させて、固体として表題の化合物 (0.080 g、収率45.7%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.46 (dd, J = 11.7, 4.8 Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.18-3.0 (m, 7H), 2.80-2.50 (m, 7H), 2.08-0.78 (m, 27H), 1.36 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.85 (s, 6H), 0.35-0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 801.73 (M+H)⁺

【0174】

实施例14：(1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3a S, 5a R, 5b R, 7a R, 9 S, 11a R, 11b R, 13a R, 13b R) - 3a - (((2R, 3R) - 3 - 7

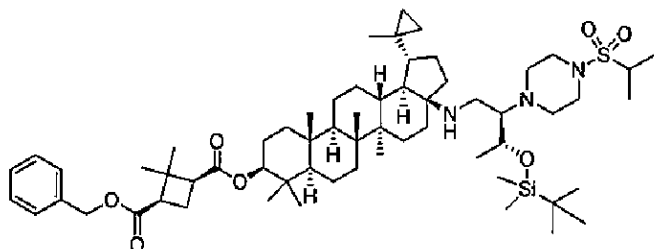
ドロキシ-2-(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製
【化155】



10

工程1: 1-ベンジル 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2R, 3R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート

20



DCM (50 ml) に (2R, 3R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ブタン-1-オール (中間体15、3.21 g、8.16 mmol、1.6 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.45 ml、8.67 mmol、1.7 当量) を添加した。反応混合物を0℃で約10分間攪拌した。2, 6-ルチジン (0.65 ml、8.67 mmol、1.7 当量) を添加し、0℃で15分間攪拌した。1-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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)3-ベンジル(1S, 3R)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (中間体1、3.5 g、5.10 mmol、1.0 当量) およびトリエチルアミン (2.13 ml、15.3 mmol、3.0 当量) を反応混合物に添加し、0℃で約1時間攪拌した。反応混合物を室温に変え、一晩攪拌した。TLCは出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を水 (100 ml) で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性化し、DCM (3×100 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中の0~2%メタノール勾配を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、固体として表題の化合物 (2.0 g、収率36.9%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.35 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, J_{AB} = 12.6 Hz, 2H), 4.44 (dd, J = 11.1, 4.5 Hz, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 5H), 2.90-2.32 (m, 10H), 2.08-1.48 (m, 13H), 1.47-1.13 (m, 24H), 1.07-0.78 (m, 31H), 0.38-0.18 (m, 4H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ES-MS: m/z 1063.68 (M+H)⁺

30

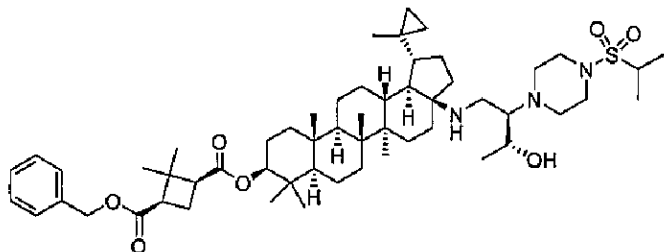
40

50

【0175】

工程2：1-ベンジル 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(((2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレートの合成

【化157】



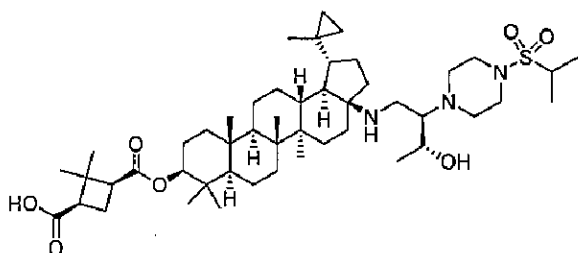
THF (20 ml) に1-ベンジル 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(((2R, 3R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (工程1、2.0 g、1.88 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でTBFA (7.52 ml、7.52 mmol、4.0 当量、THF 中に1.0 Mで配合) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を水(100 ml)で希釈し、DCM (3×100 ml) で抽出した。合わせた有機層を水(100 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物をジクロロメタンの0~4%メタノール勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、固体として標記化合物(0.500 g、収率28%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.36-7.31 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, $J_{AB} = 12.3$ Hz, 2H), 4.44 (dd, $J = 10.8, 4.5$ Hz, 1H), 3.67-3.56 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 4H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.95-2.57 (m, 9H), 2.43-1.90 (m, 6H), 1.88-1.18 (m, 32H), 1.03-0.78 (m, 22H), 0.25-0.24 (m, 4H); ES-MS: m/z 948.93 ($M+H$) $^+$

【0176】

工程3：(1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(((2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成

【化158】



10

20

30

40

50

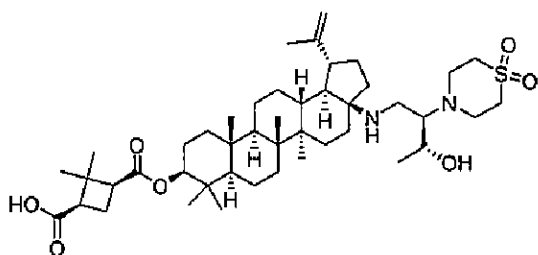
THF (5 ml) およびメタノール (5 ml) に 1-ベンジル 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-(4-(イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (工程 2、0.500 g、0.527 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0°C で 1.5 N の KOH 水溶液 (2.63 ml、3.954 mmol、7.5 当量) を添加した。反応混合物を室温に変え、一晩攪拌した。TLC は出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させた。残留物を水 (20 ml) で希釈し、0°C に冷却し、1 N の HCl を用いて pH 4.0 に酸性化し、DCM (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタンの 0~10% メタノール勾配を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物を DCM (5 ml) およびヘキサン (40 ml) で処理し、室温で約 15 分間攪拌し、溶媒をデカントした。再び DCM (5 ml) およびヘキサン (20 ml) を加え、室温で約 15 分間攪拌し、生成した沈殿物を濾過し、真空下で 2 時間乾燥させて、固体として表題の化合物 (0.180 g、収率 40%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.46 (dd, J = 11.7, 4.8 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.35 (m, 4H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.79-2.74 (m, 4H), 2.61-2.51 (m, 4H), 2.10-1.2 (m, 35H), 1.10-0.78 (m, 24H), 0.34-0.25 (m, 4H); E S-MS: m/z 858.82 (M+H)⁺

【0177】

実施例 15: (1R, 3S)-3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2R, 3R)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-ヒドロキシブチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製

【化159】



工程 1: 1-ベンジル 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2R, 3R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)ブチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレートの合成

10

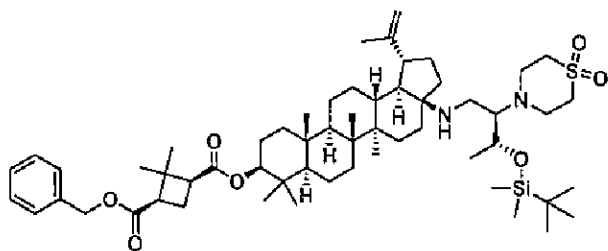
20

30

40

50

【化160】



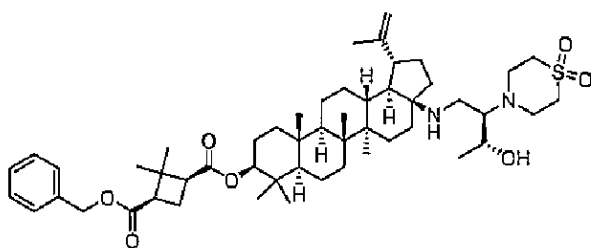
DCM (80 ml) に 4-((2R, 3R)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-hydroxypentan-2-yl)cholesterol-1, 1-dioxyd (中間体 8、4.14 g、12.27 mmol、1.5 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.33 ml、13.9 mmol、1.7 当量) を加え、約 10 分間攪拌した。2, 6-ルチジン (1.6 ml、13.9 mmol、1.7 当量) を反応混合物に添加し、0℃で約 15 分間攪拌した。1-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)3-ベンジル (1S, 3R)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (中間体 16、5.5 g、8.18 mmol、1.0 当量) およびトリエチルアミン (3.42 ml、24.54 mmol、3.0 当量) を反応混合物に添加し、0℃で約 1 時間攪拌し、室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。炭酸水素ナトリウム水溶液を反応混合物に添加し、DCM (3×100 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中の 0~5% メタノール勾配を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、オフホワイトの固体として表題の化合物 (4.0 g、収率 49.3%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.36-7.30 (m, 5H), 5.14, 5.09 (ABq, J_{AB} = 12.3 Hz, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.43 (dd, J = 11.7, 4.5 Hz, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.10-2.94 (m, 5H), 2.85-2.40 (m, 7H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.93-0.75 (m, 25H), 1.68 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.07 (s, 6H); ES-MS: m/z 991.93 (M+H)⁺

【0178】

工程 2: 1-ベンジル 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2R, 3R)-2-(1, 1-ジオキシドcholesterol)-3-ヒドロキシブチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル) (1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレートの合成

【化161】



THF (60 ml) に 1-ベンジル 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR

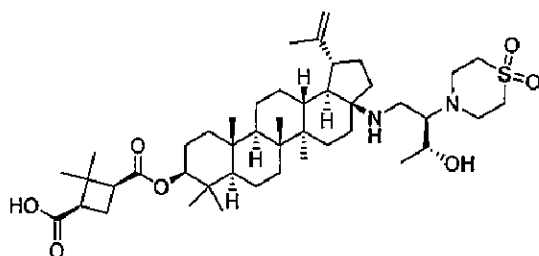
, 9 S, 11 a R, 11 b R, 13 a R, 13 b R) - 3 a - (((2 R, 3 R) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) ブチル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a-ペンタメチル-1- (プロプ-1-エン-2-イル) イコサヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] クリセ-9-イル) (1 R, 3 S) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (工程 1、4.0 g、4.034 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃で TBAF (20.17 ml、20.17 mmol、5.0 当量、THF 中に 1.0 M で配合) を加えた。反応混合物を室温に変え、一晩攪拌した。TLC は出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を水 (50 ml) で希釈し、DCM (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 × 50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM の 0 ~ 5 % メタノール勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、固体として標記化合物 (2.0 g、収率 56.6 %) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.35 (m, 5H), 5.14, 5.09 (ABq, J_{AB} = 12.3 Hz, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.13-3.03 (m, 7H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.57-2.42 (m, 3H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.90-0.75 (m, 25H), 1.68 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); ES-MS: m/z 877.84 (M+H)⁺

【0179】

工程 3: (1 R, 3 S) - 3 - (((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) - 3 a - (((2 R, 3 R) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-ヒドロキシブチル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a-ペンタメチル-1- (プロプ-1-エン-2-イル) イコサヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] クリセ-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成

【化 162】



THF (12 ml) およびメタノール (12 ml) に 1-ベンジル 3 - ((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) - 3 a - (((2 R, 3 R) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-ヒドロキシブチル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a-ペンタメチル-1- (プロプ-1-エン-2-イル) イコサヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] クリセ-9-イル) (1 R, 3 S) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (工程 2、2.0 g、2.279 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃で 1.5 N の KOH 水溶液 (12 ml、17.09 mmol、7.5 当量) を添加した。反応混合物を室温に変え、約 4 時間攪拌した。TLC は出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、水 (20 ml) で希釈し、1 N の HCl を用いて pH を 4.0 に酸性化し、DCM (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM の 4 ~ 8 % メタノール勾配を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物をクロロホルム (5 ml) およびヘキサン (20 ml) で処理することにより更に精製し、約 10 分間攪拌し、デカントした。この手順を 2 回繰

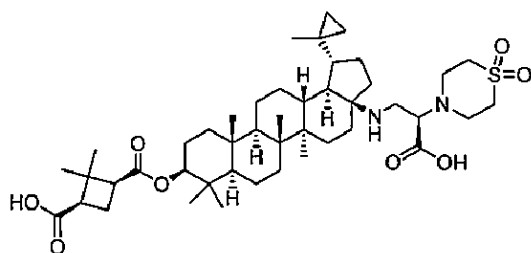
り返し、最後に濾過し、真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体として表題の化合物（0.800 g、収率44.6%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.69 (s, 1H), 4.60(s, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.40-3.07 (m, 9H), 2.80-2.49 (m, 7H), 2.07-0.77 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.85 (s, 6H); ES-MS: m/z 787.60 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0180】

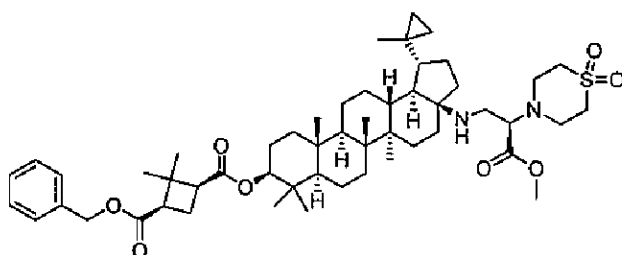
実施例16：(1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((R) - 2 - カルボキシ - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) エチル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - ペンタメチル - 1 - (1-メチルシクロプロピル) イコサヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン - 1 - カルボン酸の調製

【化163】



工程1：1-ベンジル 3 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((R) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-メトキシ - 3-オキソプロピル) 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) イコサヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) (1R, 3S) - 2, 2-ジメチルシクロブタン - 1, 3-ジカルボキシレート の合成

【化164】



ジクロロメタン (16 ml) にメチル (R) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-ヒドロキシプロパノエート (中間体5、0.34 g、1.457 mmol、1.25当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.27 ml、1.632 mmol、1.4当量) を添加した。反応混合物を0℃で10分間攪拌し、次いで2, 6-ルチジン (0.19 ml、1.667 mmol、1.43当量) を添加し、同じ温度で10分間攪拌した。1 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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) 3-ベンジル (1S, 3R) - 2, 2-ジメチルシクロブタン - 1, 3-ジカルボキシレート (中間体1、0.8 g、1.166 mmol、1.0当量)、続いてトリエチルアミン (0.23 ml、1.667 mmol、1.43当量) を反応混合物に添加し、0℃で約1時間攪拌した。反応混合物を室温に変え、約4時間攪拌した。TLCは出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察さ

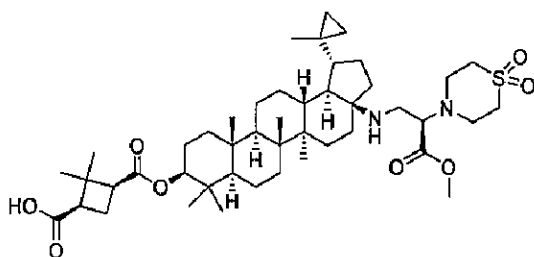
れた。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性化し、ジクロロメタン（3×50 ml）で抽出した。合わせた有機層を水（20 ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ジクロロメタンの0～3%メタノール勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、固体として表題の化合物（0.680 g、収率64%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.35 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, $J_{AB} = 12.3$ Hz, 2H), 4.44 (dd, $J = 11.1, 4.5$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.15-2.94 (m, 7H), 2.85-2.57 (m, 5H), 2.08-1.0 (m, 28H), 1.0-0.78 (m, 22H), 0.38-0.20 (m, 4H)

【0181】

工程2: (1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((R) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-メトキシ-3-オキソプロピル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成

【化165】



酢酸エチル（7 ml）およびメタノール（7 ml）の10% Pd/C（500 mg）懸濁液に、1-ベンジル 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((R) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3-メトキシ-3-オキソプロピル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) (1R, 3S) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート（工程1、0.35 g、0.386 mmol、1.0当量）およびギ酸アンモニウム（0.121 g、1.933 mmol、5.0当量）を添加した。反応混合物を室温で約1時間攪拌した。TLCは出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、DCM（100 ml）の5%メタノール混合物で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、残留物を、1滴の酢酸を含むDCMの5～10%メタノール勾配を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた固体を酢酸エチル（2 ml）およびヘキサン（8 ml）で処理し、室温で20分間攪拌した。生成した沈殿物を濾過により集め、真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体として標記化合物（40 mg、収率12.69%）を得た。

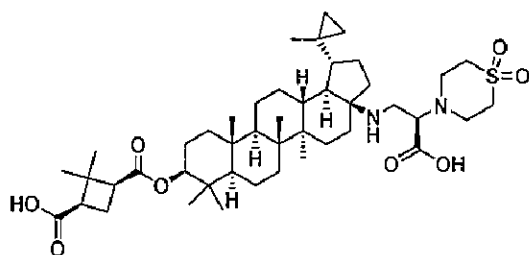
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.47-4.45 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.15-3.02 (m, 4H), 2.98 (m, 3H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 3H), 2.10-1.18 (m, 25H), 1.10-0.78 (m, 25H), 0.40-0.20 (m, 4H); E S-MS: m/z 815.88 ($M+H$)⁺

【0182】

工程3: (1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((R) - 2 - カルボキシ-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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-

1-カルボン酸の合成

【化166】



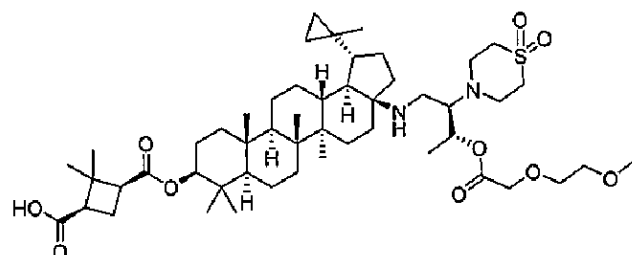
メタノール (3 ml) および THF (3 ml) に 1-ベンジル 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3-((R)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-メトキシ-3-オキソプロピル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセネ-9-イル)(1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (0.3 g、0.33 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、2.5 N の KOH 水溶液 (1.0 ml、2.48 mmol、7.5 当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、水 (10 ml) で希釈し、0℃に冷却し、1 N の HCl を用いて pH 2.0 に酸性化し、そして DCM (3×25 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、1 滴の酢酸と 10% メタノールとを含む DCM を溶離剤として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物をさらに酢酸エチル (20 ml) で処理することにより精製し、約 30 分間加熱して還流した。反応混合物を室温に冷却し、固体を濾過し、酢酸エチル (5 ml) で洗浄し、真空下で乾燥して、白色固体として標記化合物 (50 mg、収率 18.8%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 4.38-4.32 (m, 1H), 3.08-2.93 (m, 8H), 2.82-2.68 (m, 4H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.0-0.78 (m, 26H), 1.27 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.4-0.18 (m, 4H); ESI-MS: m/z 823.55 (M+Na)⁺

【0183】

実施例 17: (1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3-((2R, 3R)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-(2-(2-メトキシエトキシ)アセトキシ)ブチル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセネ-9-イル)オキシ)カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製

【化167】



DCM (10 ml) に (1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2R, 3R)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-ヒドロキシブチル)アミノ)-5a

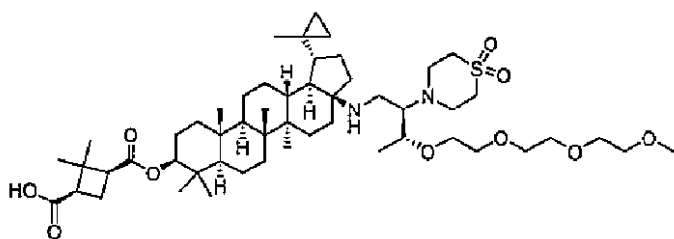
、5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸(実施例8、0.400g、0.499mmol、1.0当量)を溶解した攪拌溶液に、DMAP(0.030g、0.24mmol、0.5当量)、EDC・HCl(0.430g、2.24mmol、4.5当量)および2-(2-メトキシエトキシ)酢酸(中間体17の工程2、0.167g、1.24mmol、2.5当量)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を水(10mL)で希釈し、DCM(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を水(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ジクロロメタンの0~4%メタノール勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物をさらにクロロホルム(2mL)およびヘキサン(8mL)で処理し、室温で約30分間攪拌し、濾過し、真空下で乾燥して、固体として標記化合物(0.100g、収率21.8%)を得た。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 5.15-5.09 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.27-3.19 (m, 4H), 3.0-2.95 (m, 5H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.08-2.0 (m, 2H), 1.90-0.78 (m, 27H), 1.36 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.38-0.25 (m, 4H); ES-MS: m/z 917.95 (M+H)⁺

【0184】

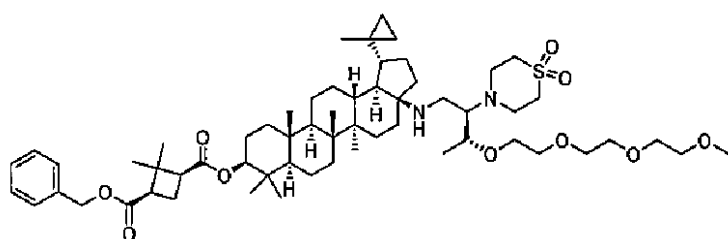
実施例18: (1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(((12R, 13R)-13-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-12-メチル-2, 5, 8, 11-テトラオキサテトラデカン-14-イル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(1-メチルシクロプロピル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製

【化168】



工程1: 1-ベンジル 3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(((12R, 13R)-13-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-12-メチル-2, 5, 8, 11-テトラオキサテトラデカン-14-イル)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)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレートの合成

【化169】

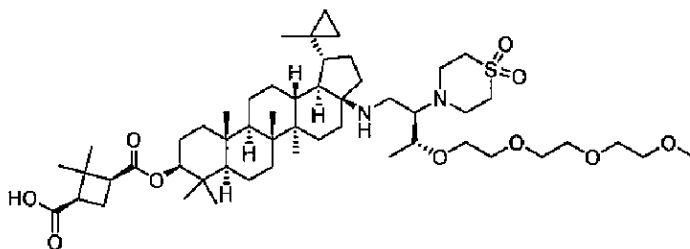


DCM (20 ml) に 4-((1R, 13R)-14-ヒドロキシ-12-メチル-2, 5, 8, 11-テトラオキサテトラデカン-13-イル) チオモルホリン-1, 1-ジオキシド (中間体 18、0.775 g、2.099 mmol、1.6 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.39 ml、2.361 mmol、1.8 当量) を添加した。0℃で10分間攪拌した後、2, 6-ルチジン (0.3 ml、2.623 mmol、2.0 当量) を添加し、同じ温度で約10分間攪拌した。1-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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) 3-ベンジル (1S, 3R)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (中間体 1、0.900 g、1.311 mmol、1.0 当量) およびトリエチルアミン (0.5 ml、3.935 mmol、3.0 当量) を反応混合物に添加し、0℃で約1時間攪拌した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を DCM (100 ml) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100 ml)、水およびブライン溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製生成物をジクロロメタンの 0~5% メタノール勾配を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (1.0 g、収率 73.5%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.35 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, J_{AB} = 12.6 Hz, 2H), 4.44 (dd, J = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 3.67-3.65 (m, 4H), 3.64-3.61 (m, 6H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 3H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.23-3.10 (m, 1H), 3.09-3.06 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 6H), 2.83-2.64 (m, 3H), 2.60-2.54 (m, 3H), 2.10-0.78 (m, 27H), 1.34 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.40-0.19 (m, 4H); ES-MS: m/z 1038.95 (M+H)⁺

【0185】

工程 2: (1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((12R, 13R)-13-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-12-メチル-2, 5, 8, 11-テトラオキサテトラデカン-14-イル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成【化 170】



THF (10 ml) およびメタノール (10 ml) に 1-ベンジル 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((12R, 13R)-13-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-12-メチル-2, 5, 8, 11-テトラオキサテトラデカン-14-イル) 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) (1R, 3S)-2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (工程 1、1.0 g、0.963 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃で 2.5 N の KOH 水溶液 (2.89 ml、7.229 mmol、7.5 当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出

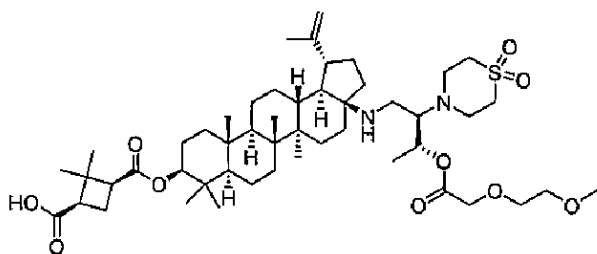
発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、0℃に冷却し、1NのHClを用いてpH4.0に酸性化し、DCM(2×100ml)で抽出した。合わせた有機層を水(100ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製生成物を、DCMの0～7%メタノール勾配を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物(0.050g、収率5.47%)を得た。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.46 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 3.65-3.50 (m, 14H), 3.42-3.32 (m, 5H), 3.18-3.10 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 6H), 2.82-2.72 (m, 3H), 2.70-2.50 (m, 3H), 2.08-0.76 (m, 27H), 1.36 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.40-0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 947.99 (M+H)⁺

【0186】

実施例19: (1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - (((2R, 3R) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3 - (2 - (2-メトキシエトキシ) アセトキシ) ブチル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1 - (プロプ-1-エン-2-イル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製

【化171】

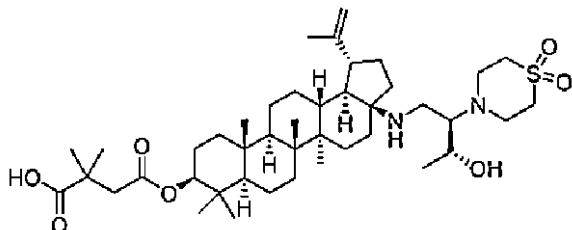


DCM(13ml)に(1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - (((2R, 3R) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 3 - ヒドロキシブチル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1 - (プロプ-1-エン-2-イル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸(実施例15、0.650g、0.825mmol、1.0当量)を溶解した攪拌溶液に、2 - (2-メトキシエトキシ) 酢酸(中間体17、0.276g、2.06mmol、2.5当量)、DMAP(0.050g、0.41mmol、0.5当量)およびEDC·HCl(0.711g、3.71mmol、4.5当量)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を水(50ml)で希釈し、DCM(3×50ml)で抽出した。合わせた有機層を水(50ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタンの0～6%メタノール勾配を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物を酢酸エチル(5ml)およびヘキサン(50ml)で処理して更に精製し、室温で約30分間攪拌し、濾過し、真空下で乾燥して、白色固体として表題の化合物(0.480g、収率64%)を得た。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 5.14-5.09 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.33-2.85 (m, 9H), 2.81-2.40 (m, 5H), 2.05-0.77 (m, 26H), 1.68 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); ES-MS: m/z 904.04 (M+H)⁺

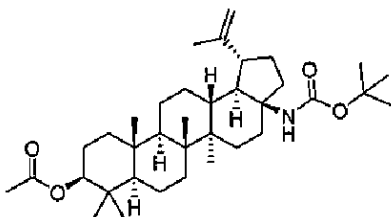
【0187】

実施例 20 : 4 - (((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) - 3 a - (((2 R , 3 R) - 2 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ) - 3 - ヒドロキシブチル) アミノ) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イル) オキシ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソブタン酸の調製
【化 172】



10

工程 1 : (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) - 3 a - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イルアセテートの合成
【化 173】



20

THF (120 ml) に t e r t - ブチル ((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) - 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 - 3 a H - シクロペンタ [a] クリセン - 3 a - イル) カルバメート (国際公開第 2017 / 149518 に記載のように調製した、12 g、22.734 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃でトリエチルアミン (9.5 ml、68.203 mmol、3.0 当量)、DMAP (0.333 g、2.728 mmol、0.12 当量) および無水酢酸 (3 ml、31.828 mmol、1.4 当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を酢酸エチル (200 ml) で希釈し、水 (2 × 200 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を n - ヘキサン (100 ml) で処理し、室温で約 1 時間攪拌し、濾過し、真空下で乾燥して、オフホワイトの固体として表題の化合物 (12 g、収率 93%) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ ppm 4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.47 (dd, $J = 9.9$, 4.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.58-2.30 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02-0.77 (m, 22H), 1.68 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); ES-MS: m/z 570.39 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

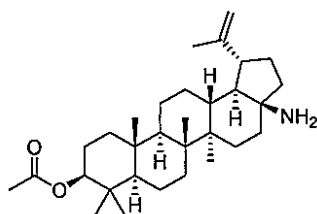
40

【 0188 】

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 R) - 3 a - アミノ - 5 a , 5 b , 8 , 8 , 11 a - ペンタメチル - 1 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) イコサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] クリセン - 9 - イルアセテートの合成

50

【化 1 7 4】

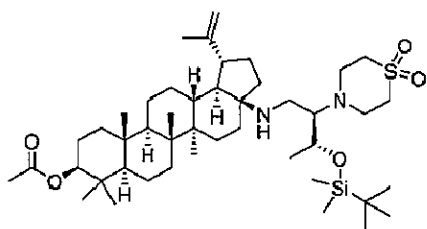


1, 4-ジオキサン (24 ml) に (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イルアセテート (工程 1、12 g、21.057 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、4 N の HCl の 1, 4-ジオキサン溶液 (24 ml) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性化した。得られた固体を濾過し、水で洗浄した。固体を DCM に溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。固体を n-ヘキサン (100 ml) で粉碎し、濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体として表題の化合物 (7 g、収率 70.7%) を得た。
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.71 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 9.0, 5.4 Hz, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.66-0.77 (m, 24H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); ES-MS: m/z 470.44 (M+H)⁺

【0189】

工程 3: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((2R, 3R) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) ブチル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イルアセテートの合成

【化 1 7 5】



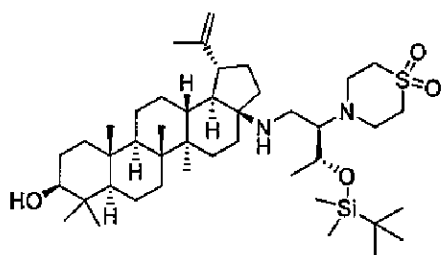
DCM (70 ml) に 4 - ((2R, 3R) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1-ヒドロキシブタン-2-イル) チオモルホリン-1, 1-ジオキシド (中間体 8、8.5 g、25.326 mmol、1.7 当量) を溶解した攪拌溶液に、0 °C で 2, 6-ルチジン (3.8 ml、32.775 mmol、2.2 当量) を添加した。0 °C で 10 分間攪拌した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (5 ml、29.795 mmol、2.0 当量) を添加し、0 °C で約 20 分間攪拌した。(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イルアセテート (工程 2、7 g、14.897 mmol、1.0 当量) およびトリエチルアミン (7.27 ml、52.142 mmol、3.5 当量) を反応混合物に添加し、0 °C で約 1 時間攪拌した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を DCM (200 ml) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム溶液 (10

0 ml) および水 (100 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製生成物を、ヘキサンの0～10%酢酸エチル勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物をn-ヘキサンで処理することによりさらに精製し、濾過し、真空下で乾燥して、白色固体として表題の化合物 (7.0 g、収率59%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.68 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.08-4.0 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 4H), 2.60-2.40 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.93-0.76 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.07 (s, 6H); ES-MS: m/z 789.67 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0190】

工程4: 4-((2R, 3R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-9-ヒドロキシ-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-3aH-シクロペンタ[a]クリセン-3a-イル)アミノ)ブタン-2-イル)チオモルホリン-1, 1-ジオキシドの合成
【化176】



メタノール (70 ml) および THF (70 ml) に (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2R, 3R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-((1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)ブチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イルアセテート (工程3、7.0 g、8.868 mmol、1.0当量) を溶解した攪拌溶液に、1NのKOH水溶液 (53.2 ml、53.212 mmol、6.0当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で濃縮し、DCM (400 ml) を加え、水 (200 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製生成物を、ヘキサンの0～30%酢酸エチル勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として標記化合物 (6.0 g、収率91%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.69 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 3H), 3.07-2.96 (m, 4H), 2.61-2.40 (m, 4H), 1.97-0.66 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.82 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.07 (s, 6H); ES-MS: m/z 747.74 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

工程5: 1-(tert-ブチル) 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2R, 3R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-((1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)ブチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)2, 2-ジメチルスクシネートの合成

10

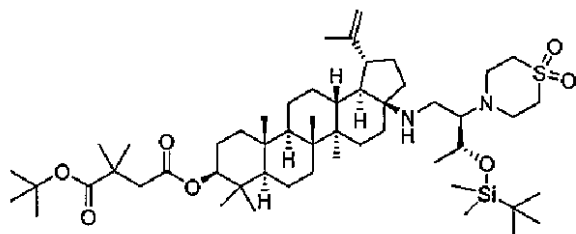
20

30

40

50

【化177】

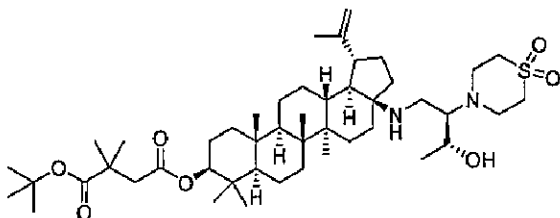


DCM (20 ml) に 4-((2R, 3R)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-9-hydroxy-5a, 5b, 8, 8, 11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)icosahydro-3aH-siklopenta[a]クリセン-3a-イル)アミノ)ブタン-2-イル)チオモルホリン-1, 1-ジオキシド (工程4、1 g、1.338 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、EDC・HCl (0.897 g、4.683 mmol、3.5 当量)、DMAP (0.081 g、0.669 mmol、0.5 当量) および 4-(tert-butoxy)-3,3-dimethyl-4-oxobutanoic acid (国際公開第2013/020245に記載のように調製した、0.676 g、3.345 mmol、2.5 当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を DCM (100 ml) で希釈し、水 (100 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製生成物を、ヘキサンの0~30%酢酸エチル勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (1 g、収率80.2%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.68 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.48 (dd, $J = 10.5, 6.0$ Hz, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.0 (m, 4H), 2.62-2.40 (m, 4H), 2.53 (s, 2H), 1.97-0.75 (m, 33H), 1.68 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.84 (s, 6H), 0.82 (s, 3H), 0.07 (s, 6H); ES-MS: m/z 932.06 ($M+H$) $^+$

【0191】

工程6: 1-(tert-butyl) 4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2R, 3R)-2-(1,1-dioxidothiomorpholin)-3-ylidenebutyl)amino)-5a, 5b, 8, 8, 11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)icosahydro-1H-siklopenta[a]クリセン-9-イル) 2,2-dimethylsuccinate の合成
【化178】



THF (10 ml) に 1-(tert-butyl) 4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2R, 3R)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-2-(1,1-dioxidothiomorpholin)butyl)amino)-5a, 5b, 8, 8, 11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)icosahydro-1H-siklopenta[a]クリセン-9-イル) 2,2-dimethylsuccinate (工程1、1 g、1.073 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、TBAF (4.29 ml、4.294 mmol、4.0 当

量、THFに1.0Mで配合)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を酢酸エチル(100ml)で希釈し、水(100ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗精製生成物を、ジクロロメタンの0~4%メタノール勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物(0.800g、収率91.2%)を得た。

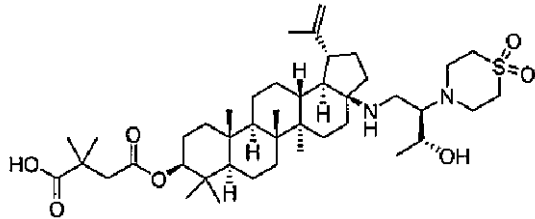
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.68 (s, 1H), 4.59(s, 1H), 4.48 (dd, $J = 10.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 6H), 2.65-2.45 (m, 6H), 1.96-0.76 (m, 24H), 1.68 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.84 (s, 6H), 0.82 (s, 3H); ES-MS: m/z 818.12 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

10

【0192】

工程7: 4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2R, 3R)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-ヒドロキシブチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)オキシ)-2, 2-ジメチル-4-オキソブタン酸の合成

【化179】



20

1, 4-ジオキサン(2ml)に1-(tert-ブチル) 4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2R, 3R)-2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-3-ヒドロキシブチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル) 2, 2-ジメチルスクシネート(工程2, 0.800g、0.987mmol、1.0当量)を溶解した攪拌溶液に、1, 4-ジオキサンに溶解した4NのHCL(2ml)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、DCM(100ml)に溶解し、水(100ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ジクロロメタンの0~5%メタノール勾配を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物をDCM:ヘキサン(1:5、10ml)で再結晶化することにより更に精製した。混合物を冷却し、濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体として表題の化合物(0.500g、収率67%)を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.69 (s, 1H), 4.59(s, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 6H), 2.70-2.48 (m, 6H), 1.95-0.75 (m, 33H), 1.67 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.80 (s, 3H); ES-MS: m/z 762.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

40

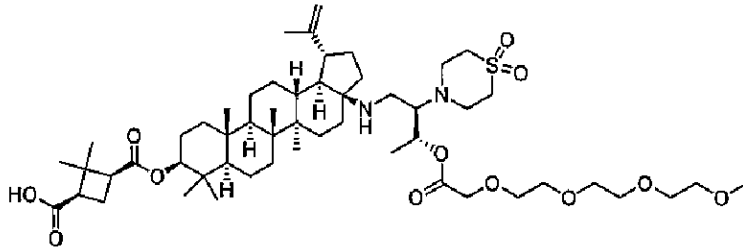
【0193】

実施例21: (1R, 3S)-3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((15R, 16R)-16-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-15-メチル-13-オキソ-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオキサヘプタデカン-17-イル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シ

50

クロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) -2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製

【化180】



10

DCM (5 ml) に (1R, 3S) -3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) -3a-((2R, 3R) -2-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) -3-ヒドロキシブチル) アミノ) -5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) -2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸 (実施例 15、0.350 g、0.444 mmol、1.0 当量) を溶解した攪拌溶液に、EDC·HCl (0.383 g、2.000 mmol、4.5 当量)、DMAP (0.027 g、0.222 mmol、0.5 当量) および 2, 5, 8, 11-テトラオキサトリデカン-13-酸 (0.247 g、1.111 mmol、2.5 当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を DCM (100 ml) で希釈し、1N の HCl (50 ml) および水 (100 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ジクロロメタンの 0~5% メタノール勾配を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物を、1:8 の MTBE:ヘキサン (18 ml) で処理して更に精製し、濾過し、n-ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して、オフホワイトの固体として表題の化合物 (60 mg、収率 13.6%) を得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 5.13-5.08 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 2H), 3.78-3.63 (m, 10H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.30-2.86 (m, 8H), 2.82-2.73 (m, 2H), 2.63-2.32 (m, 6H), 2.10-0.78 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)

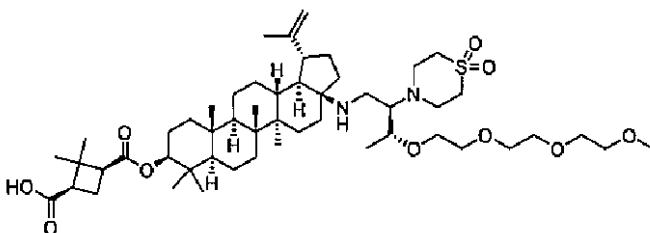
30

【0194】

実施例 22: (1R, 3S) 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) -3a-((12R, 13R) -13-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) -12-メチル-2, 5, 8, 11-テトラオキサテトラデカン-14-イル) アミノ) -5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロプ-1-エン-2-イル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) -2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の調製

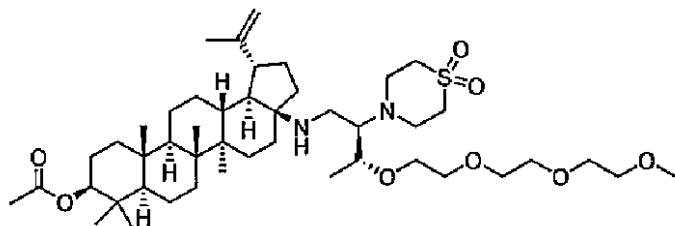
40

【化181】



50

工程 1: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((12R, 13R) - 13 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 12-メチル-2, 5, 8, 11-テトラオキサテトラデカン-14-イル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1- (プロプ-1-エン-2-イル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イルアセテートの合成
【化182】



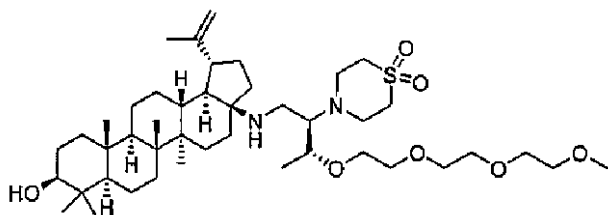
DCM (20 ml) に 4 - ((12R, 13R) - 14-ヒドロキシ-12-メチル-2, 5, 8, 11-テトラオキサテトラデカン-13-イル) チオモルホリン-1, 1-ジオキシド (中間体 18、0.849 g、2.298 mmol、1.8 当量) を溶解した攪拌溶液に、0℃で 2, 6-ルチジン (0.32 ml、2.79 mmol、2.2 当量) を添加した。反応混合物を同じ温度で約 10 分間攪拌し、トリフル酸無水物 (0.43 ml、2.54 mmol、2.0 当量) を添加し、0℃で約 15 分間攪拌した。(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 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) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イルアセテート (実施例 20 の工程 2、0.600 g、1.277 mmol、1.0 当量) およびトリエチルアミン (0.56 ml、4.06 mmol、3.5 当量) を反応混合物に添加し、0℃で 1 時間攪拌し、室温で一晩攪拌した。TLC は出発物質が消費されたことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性化し、DCM (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。同じ実験手順で処理した別の 500 mg バッチを合わせ、ヘキサンで 40 ~ 50 % 酢酸エチル勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して固体として、標記化合物 (1.0 g、収率 95.33%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.69 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 3.66-3.53 (m, 13H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.07-2.97 (m, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.90-0.77 (m, 31H), 1.68 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)

【0195】

工程 2: 4 - ((12R, 13R) - 14 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 9-ヒドロキシ-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1- (プロプ-1-エン-2-イル) イコサヒドロ-3aH-シクロペンタ [a] クリセン-3a-イル) アミノ) - 12-メチル-2, 5, 8, 11-テトラオキサテトラデカン-13-イル) チオモルホリン-1, 1-ジオキシドの合成

【化183】



THF (10 ml) に (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 1

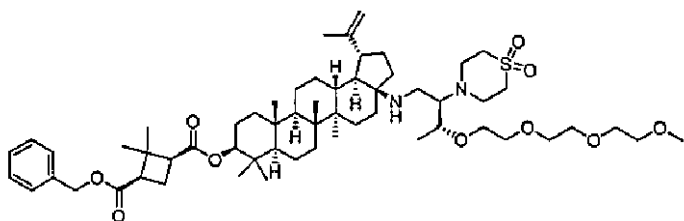
1 b R, 13 a R, 13 b R) - 3 a - (((12 R, 13 R) - 13 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 12-メチル-2, 5, 8, 11-テトラオキサテトラデカン-14-イル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a-ペンタメチル-1- (プロプ-1-エン-2-イル) イコサヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イルアセテート (工程1、1.0 g、1.217 mmol、1.0当量) を溶解した攪拌溶液に、2.5 NのKOH水溶液 (3.57 ml、0.13 mmol、7.5当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、水 (40 ml) で希釈し、1 NのHCl溶液で中和し、DCM (3×50 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物をジクロロメタンの0~3%メタノール勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として表題の化合物 (0.500 g、収率52.74%) を得た。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.69 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.66-3.53 (m, 14H), 3.38 (s, 3H), 3.30-3.0 (m, 8H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.0-0.75 (m, 44H), 1.67 (s, 3H)

【0196】

工程3: 1-ベンジル 3- ((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) - 3 a - (((12 R, 13 R) - 13 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 12-メチル-2, 5, 8, 11-テトラオキサテトラデカン-14-イル) アミノ) - 5 a, 5 b, 8, 8, 11 a-ペンタメチル-1- (プロプ-1-エン-2-イル) イコサヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) (1 R, 3 S) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレートの合成

【化184】



DCM (20 ml) に4- ((12 R, 13 R) - 14 - (((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) - 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-3 a H-シクロペンタ [a] クリセン-3 a-イル) アミノ) - 12-メチル-2, 5, 8, 11-テトラオキサテトラデカン-13-イル) チオモルホリン-1, 1-ジオキシド (工程2、0.500 g、0.641 mmol、1.0当量) を溶解した攪拌溶液に、(1 R, 3 S) - 3- ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸 (国際公開第2011/007230に記載の方法に基づいて調製した、0.505 g、1.925 mmol、3.0当量)、続いてEDC·HCl (0.733 g、3.846 mmol、6.0当量) およびDMAP (0.070 g、0.577 mmol、0.9当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を水 (30 ml) で希釈し、DCM (3×30 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンの0~3%メタノール勾配を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、固体として標記化合物 (0.060 g、収率22.8%) を得た。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.34 (m, 5H), 5.14, 5.09 (ABq, J_{AB} = 12.3 Hz, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.06-4.0 (m, 1H), 3.78-3.52

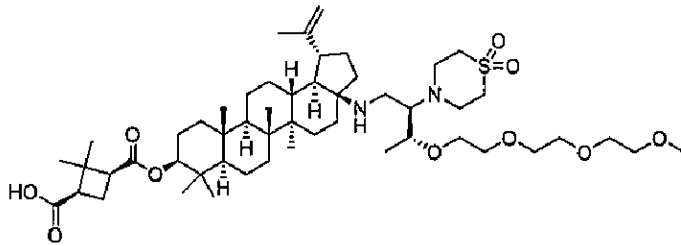
(m, 13H), 3.37 (s, 5H), 3.07-2.97 (m, 6H), 2.84-2.52 (m, 5H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.08-0.77 (m, 31H), 1.68 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)

【0197】

工程4：(1R, 3S) - 3 - ((((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - (((12R, 13R) - 13 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 12-メチル-2, 5, 8, 11-テトラオキサテトラデカン-14-イル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1 - (プロプ-1-エン-2-イル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) オキシ) カルボニル) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1-カルボン酸の合成

10

【化185】



20

THF (2ml) およびメタノール (2ml) に1-ベンジル 3 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - (((12R, 13R) - 13 - (1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) - 12-メチル-2, 5, 8, 11-テトラオキサテトラデカン-14-イル) アミノ) - 5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1 - (プロプ-1-エン-2-イル) イコサヒドロ-1H-シクロペンタ [a] クリセン-9-イル) (1R, 3S) - 2, 2-ジメチルシクロブタン-1, 3-ジカルボキシレート (工程3, 0.200g, 0.195mmol, 1.0当量) を溶解した攪拌溶液に、1.5NのKOH水溶液 (0.97ml, 1.46mmol, 7.5当量) を添加した。反応混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは出発物質が反応終了したことを示し、所望の生成物が観察された。反応混合物を減圧下で蒸発させ、水 (10ml) で希釈し、1NのHClを用いてpH4~5に酸性化し、DCM (3×50ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (30ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗精製化合物を、ジクロロメタンの0~5%メタノール勾配を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた化合物を酢酸エチル (2ml) およびヘキサン (8ml) で処理し、室温で20分間攪拌し、溶媒をデカントし、この手順を2回繰り返す、最後に濾過し、ヘキサン (2ml) で洗浄し、真空下で乾燥して、固体として表題の化合物 (0.060g, 収率32.96%) を得た。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.68 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.80-3.52 (m, 12H), 3.37 (s, 3H), 3.27-2.32 (m, 16H), 2.03-0.77 (m, 25H), 1.68 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 6H), 0.83 (s, 3H); ES-MS: m/z 933.94 (M+H)⁺

40

【0198】

生物学的活性

本明細書に記載の化合物は、当業者に公知の下記の手順に従って、それらの抗ウイルス活性について試験される。例えば、以下のプロトコルを使用して化合物を試験することができる。これらのプロトコルは例示であり、本発明の範囲を限定するものではない。

【0199】

実施例23：MT2細胞におけるHIV-1株92HT599に対する化合物の抗ウイルス活性の評価

50

MT2細胞をHIV-1株92HT599に感染させた(10TCID₅₀/3000細胞)。感染した細胞を96ウェルプレートのウェル当たり～30,000細胞の濃度で播種した。試験化合物を、DMSO(ビヒクル)の最終濃度が1%以下である規定されたフォーマットでマイクロプレートに添加した。インキュベーションは、ウイルス感染のために～96時間、CO₂インキュベーター中で行った。インキュベーション期間の終わりに、p24の評価のために各ウェルから試料の一部を採取した。p24の定量は、化合物の抗ウイルス活性の指標である。抑制率は、対照値(ビヒクルコントロール)を参照して計算された。p24の評価は、供給業者によって詳細に記載されている手順に従って、アドバンスバイオサイエンスキットを用いて実施した。

【0200】

血清結合アッセイにおいて、「A」は10nM未満のIC₅₀値を意味し、「B」は10.01～20nMの範囲のIC₅₀値を意味し、「C」は20nMより大きいIC₅₀値を意味する。IC₅₀値(nM)を以下の表1に示す。

【表1】

実施例	IC ₅₀ (nM)	実施例	IC ₅₀ (nM)
1	C	11	A
2	A	12	C
3	C	13	A
4	B	14	A
5	A	15	A
6	A	16	B
7	A	17	A
8	A	18	A
9	A	19	A
10	A	20	A

【0201】

実施例24：MT4細胞におけるpNL4-3/WTおよびV7A株に対する化合物の抗ウイルス活性の評価

MT4細胞をHIV-1プラスミド(pNL4-3WTおよびV7A)でトランスフェクトした(細胞は、必要な数のHIV-1のTCID₅₀と37℃で1.5時間インキュベートした)。感染後、感染した細胞を96ウェルプレートのウェル当たり3×10⁴の細胞濃度で播種した。試験化合物を、DMSOの最終濃度が1%以下である規定されたフォーマットで試験プレートに添加した。インキュベーションは、ウイルス感染のために4日間CO₂インキュベーター中で行った。インキュベーション期間の終わりに、p24の評価のために各ウェルから試料の一部を採取した。p24の評価は、供給業者によって詳細に記載されている手順に従って、アドバンスバイオサイエンスキットを用いて実施した。

【0202】

pNL4-3WTアッセイの場合、選択された化合物はIC₅₀を示し、ここで、「A」は10nMより小さいIC₅₀値を意味し、「B」は10.01～50nMのIC₅₀値を意味し、「C」は50nMより大きいIC₅₀値を意味する。

【0203】

pNL4-3V7Aアッセイの場合、選択された化合物はIC₅₀を示し、ここで、「A」は1～50nM未満のIC₅₀値を意味し、「B」は50.01～100nMの範囲のIC₅₀値を意味し、そして「C」は100nMより大きいIC₅₀値を意味する。IC₅₀値(nM)を表2に示す。

【表 2】

実施例	pNL4-3 WT IC ₅₀	pNL4-3 V7A IC ₅₀
1	C	C
2	A	A
3	C	C
4	C	C
5	A	A
6	B	A
7	A	A
8	A	A
9	B	B
10	A	A
11	A	A
12	B	C
13	A	A
14	A	A
15	A	A
16	C	C
17	A	A
18	A	A
19	A	A
20	A	A

10

20

【0204】

参考文献：

- 1 Antiviral methods and protocols (Eds: D Kinchington and R. F. Schinazi) Humana Press Inc., 2000
- 2 HIV protocols (Eds: N. L. Michael and J. H. Kim) Humana Press Inc, 1999
- 3 DAIDS Virology manual from HIV laboratories, Publication NIH-97-3838, 1997
- 4 HIV-1 p24 antigen capture assay, enzyme immunoassay for detection of Human immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) p24 in tissue culture media - Advanced bio science laboratories, Inc kit procedure

30

【0205】

本発明は、特定の実施形態を参照して説明されてきたが、これらの実施形態は、本発明の原理および用途の単なる例示であることが理解されなければならない。したがって、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、例示的な実施形態に多くの変更を加えることができ、他の構成を考案することができることが理解されるべきである。

40

【0206】

本明細書に引用された全ての刊行物および特許出願は、個々の刊行物または特許出願の各々が具体的にかつ個々に参照により本明細書に組み込まれるように示されている場合と同じ程度に、本明細書中に参考として援用される。

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	11/16 (2006.01)	A 6 1 P	11/16
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 K	31/541 (2006.01)	A 6 1 K	31/541
A 6 1 K	31/695 (2006.01)	A 6 1 K	31/695
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496

ットナンバー ビー 8 0 アンド 8 1

(72)発明者 アデュラ, パンデュランガ レディー

インド ハイデラーバード 5 0 0 0 1 8, バラナガー, エーピーアイイー, プロットナンバー ビー 8 0 アンド 8 1

(72)発明者 カシレディー, バスカール レディー

インド ハイデラーバード 5 0 0 0 1 8, バラナガー, エーピーアイイー, プロットナンバー ビー 8 0 アンド 8 1

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 1 4 9 5 1 8 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 4 / 1 0 5 9 2 6 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 3 / 0 4 3 7 7 8 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 9 / 1 0 0 5 3 2 (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 J

A 6 1 P

A 6 1 K 3 1 /

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)