

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7706565号  
(P7706565)

(45)発行日 令和7年7月11日(2025.7.11)

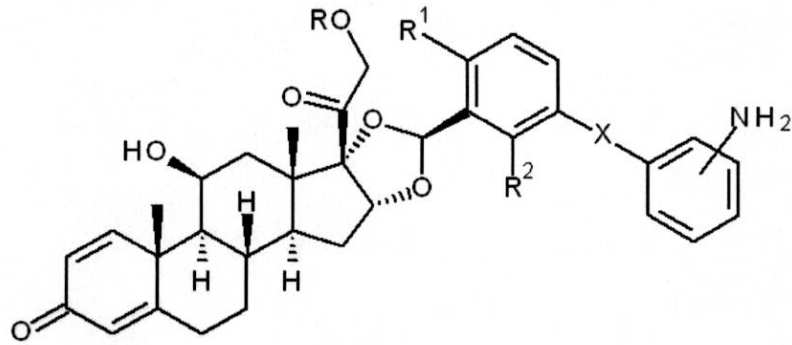
(24)登録日 令和7年7月3日(2025.7.3)

|                         |                               |          |                       |       |
|-------------------------|-------------------------------|----------|-----------------------|-------|
| (51)国際特許分類              |                               | F I      |                       |       |
| C 0 7 J                 | 71/00 (2006.01)               | C 0 7 J  | 71/00                 | C S P |
| A 6 1 K                 | 31/58 (2006.01)               | A 6 1 K  | 31/58                 |       |
| A 6 1 K                 | 31/7048(2006.01)              | A 6 1 K  | 31/7048               |       |
| A 6 1 P                 | 17/02 (2006.01)               | A 6 1 P  | 17/02                 |       |
| A 6 1 P                 | 29/00 (2006.01)               | A 6 1 P  | 29/00                 | 1 0 1 |
| 請求項の数 37 (全125頁) 最終頁に続く |                               |          |                       |       |
| (21)出願番号                | 特願2023-558316(P2023-558316)   | (73)特許権者 | 594197872             |       |
| (86)(22)出願日             | 令和4年3月22日(2022.3.22)          |          | イーライ リリー アンド カンパニー    |       |
| (65)公表番号                | 特表2024-510774(P2024-510774 A) |          | アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 |       |
|                         |                               |          | 8 5 インディアナポリス リリー コー  |       |
| (43)公表日                 | 令和6年3月11日(2024.3.11)          |          | ポレイト センター (番地なし)      |       |
| (86)国際出願番号              | PCT/US2022/021299             | (74)代理人  | 100092783             |       |
| (87)国際公開番号              | WO2022/204108                 |          | 弁理士 小林 浩              |       |
| (87)国際公開日               | 令和4年9月29日(2022.9.29)          | (74)代理人  | 100095360             |       |
| 審査請求日                   | 令和5年11月15日(2023.11.15)        |          | 弁理士 片山 英二             |       |
| (31)優先権主張番号             | 63/164,613                    | (74)代理人  | 100103182             |       |
| (32)優先日                 | 令和3年3月23日(2021.3.23)          |          | 弁理士 日野 真美             |       |
| (33)優先権主張国・地域又は機関       | 米国(US)                        | (74)代理人  | 100139310             |       |
|                         |                               |          | 弁理士 吉光 真紀             |       |
| (31)優先権主張番号             | 63/260,451                    | (72)発明者  | アフマド, アデル アフマド ラシャド   |       |
| (32)優先日                 | 令和3年8月20日(2021.8.20)          |          | アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 |       |
|                         | 最終頁に続く                        |          | 最終頁に続く                |       |

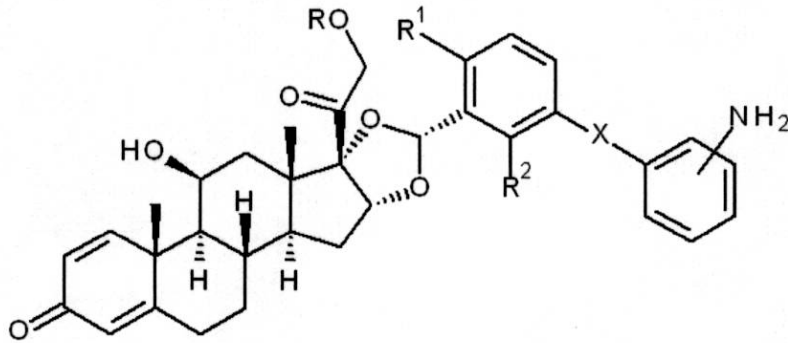
(54)【発明の名称】 グルココルチコイド受容体アゴニスト

(57)【特許請求の範囲】  
【請求項1】  
下記式：

## 【化 1】

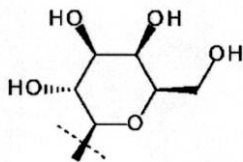


又は



(式中、Rが、H、又は下記：

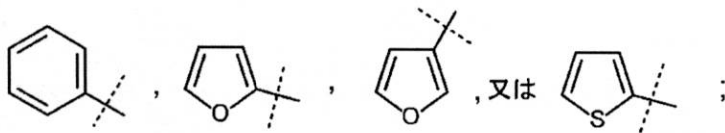
## 【化 2】



であり、

$R^1$ が、ハロゲン、CN、C1～C3アルキル、C3～C6シクロアルキル、C1～C3アルコキシ、C2～C3アルケニル、OCF<sub>3</sub>、

## 【化 3】



であり、

$R^2$ が、ハロゲン、C1～C3アルキル、C1～C3アルコキシ、又はC2～C3アルケニルであり、

$X$ が、O、OCH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、SCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>S、CH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NH、N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、C≡C、又は結合である)の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2】

Rが、Hである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 3】

Rが、下記：

10

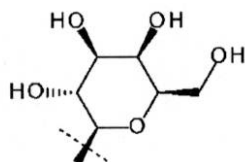
20

30

40

50

## 【化 4】



である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 4】

$R^1$  が、C 1 ～ C 3 アルキルである、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

## 【請求項 5】

$R^1$  が、C H <sub>3</sub> である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 6】

$R^1$  が、C 1 ～ C 3 アルコキシである、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 7】

$R^1$  が、O C H <sub>3</sub> である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

## 【請求項 8】

$R^1$  が、F である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 9】

$R^2$  が、F である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 10】

X が、O C H <sub>2</sub> である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 11】

X が、O である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

## 【請求項 12】

X が、C H <sub>2</sub> である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 13】

X が、C H <sub>2</sub> S 又は S C H <sub>2</sub> である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 14】

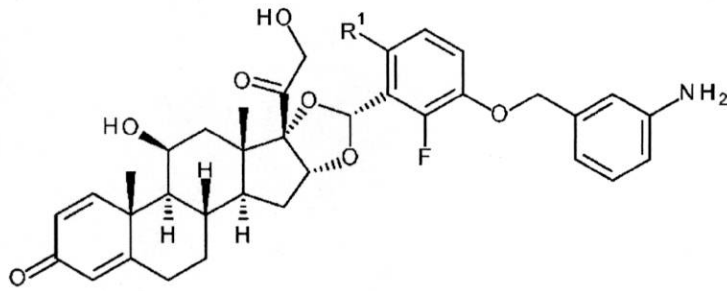
X が、結合である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

## 【請求項 15】

前記化合物が、下記式：

## 【化 5】



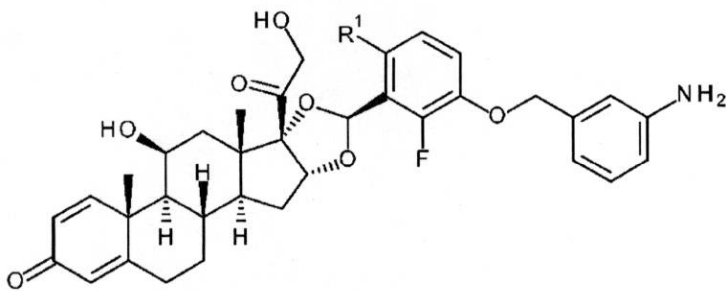
10

である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 6】

前記化合物が、下記式：

## 【化 6】



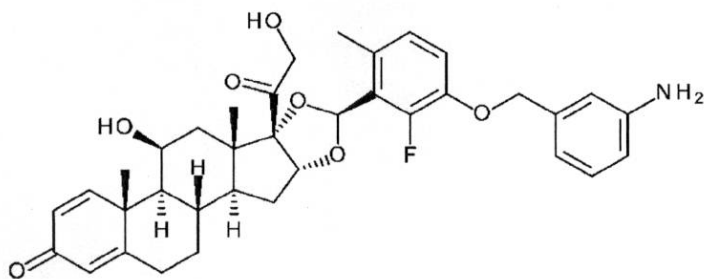
20

である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 7】

前記化合物が、下記：

## 【化 7】



30

である、請求項 1 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

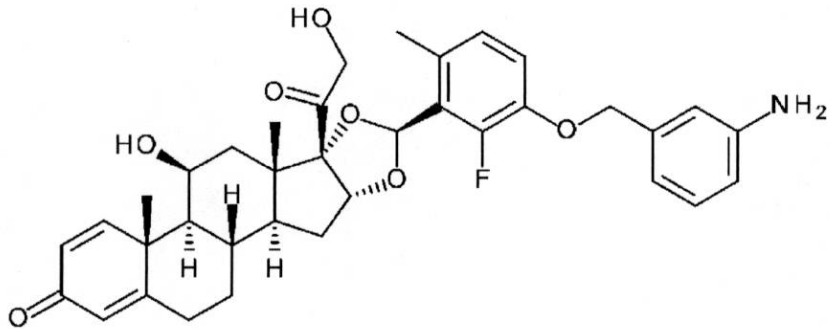
## 【請求項 1 8】

下記式：

40

50

【化 8】



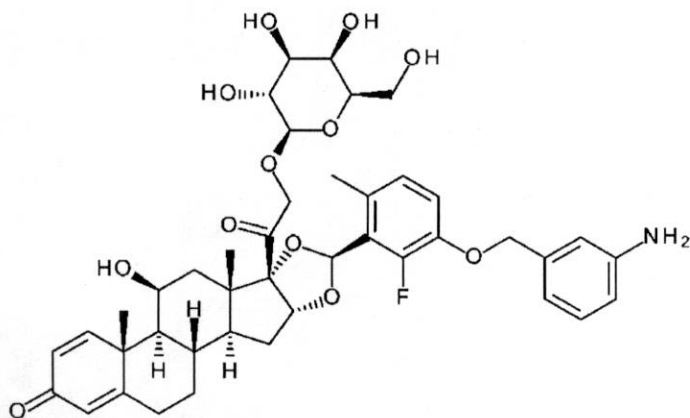
10

である、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

前記化合物が、下記：

【化 9】



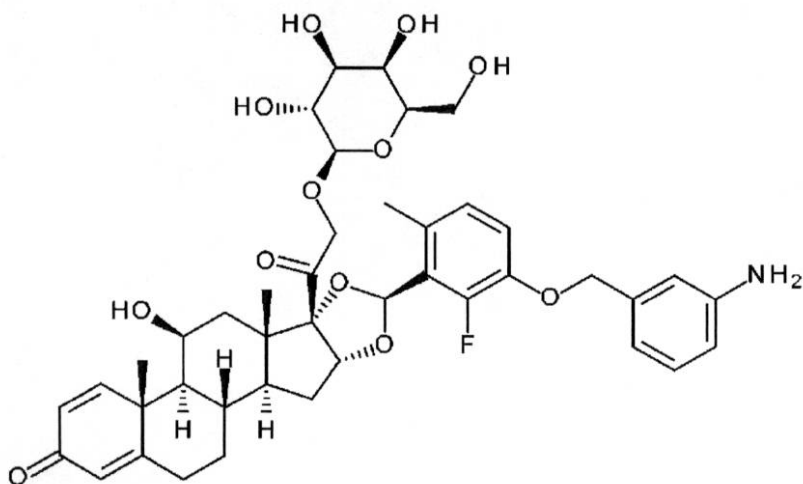
20

である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

下記：

【化 10】



40

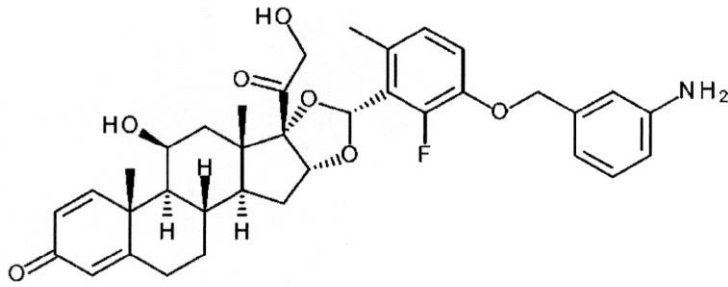
である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

前記化合物が、下記：

50

【化 1 1】



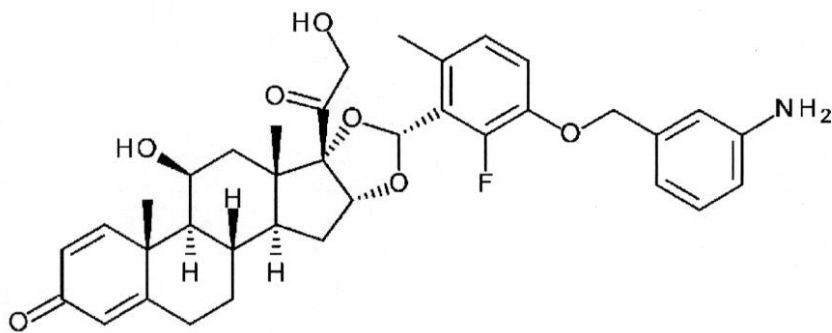
10

である、請求項 1 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

下記：

【化 1 2】



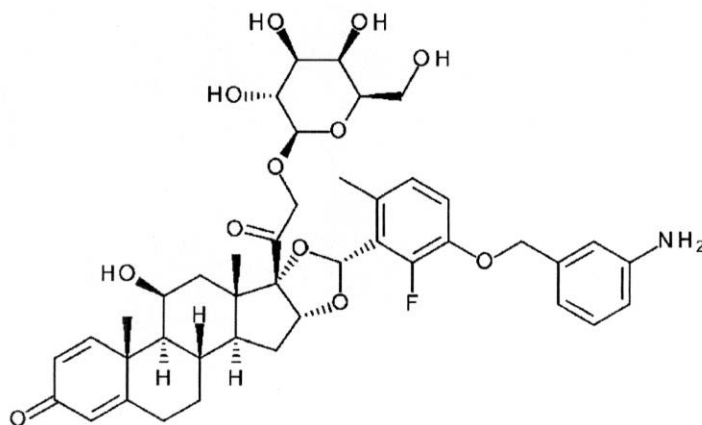
20

である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

前記化合物が、下記：

【化 1 3】



40

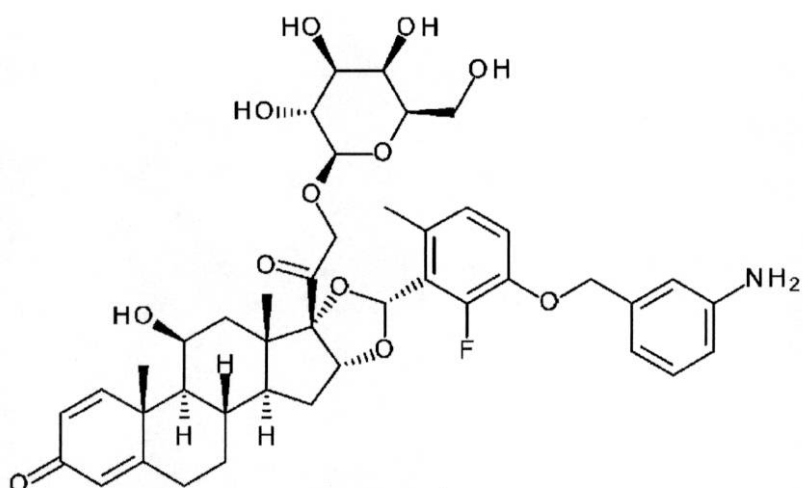
である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

下記：

50

【化 1 4】



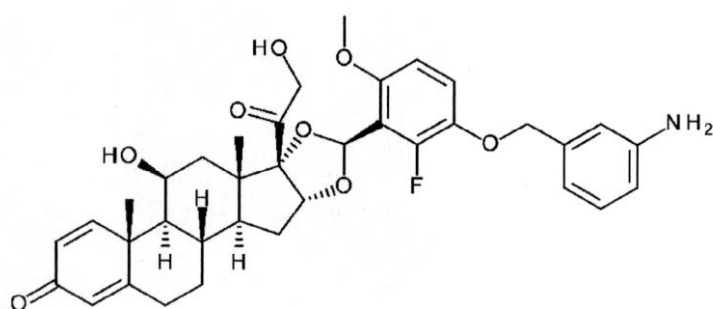
10

である、請求項 2 3 に記載の化合物

【請求項 2 5】

前記化合物が、下記：

【化 1 5】



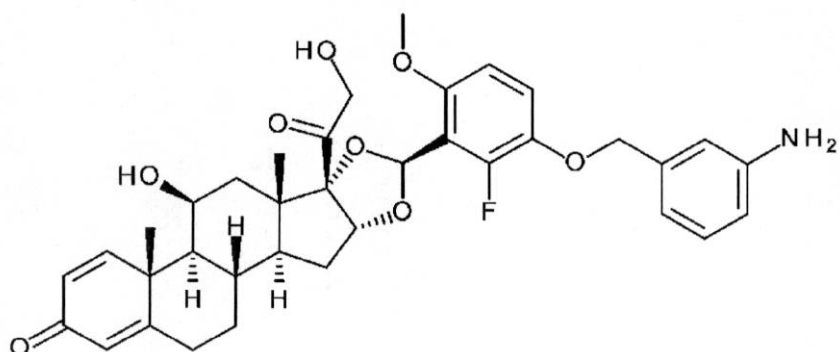
20

である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 6】

下記：

【化 1 6】



40

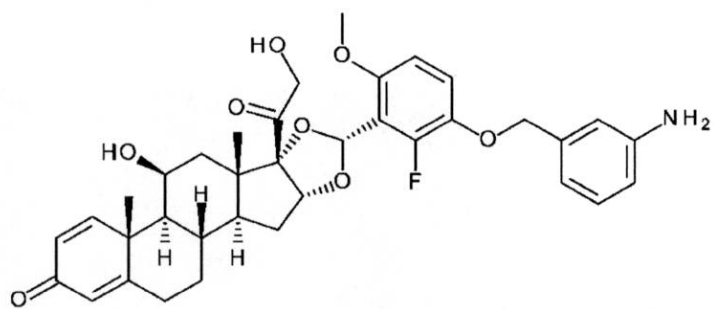
である、請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

前記化合物が、下記：

50

【化 1 7】



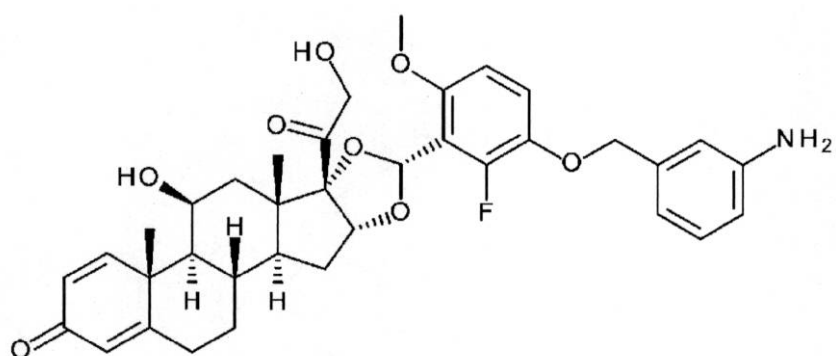
10

である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

下記：

【化 1 8】



20

である、請求項 27 に記載の化合物。

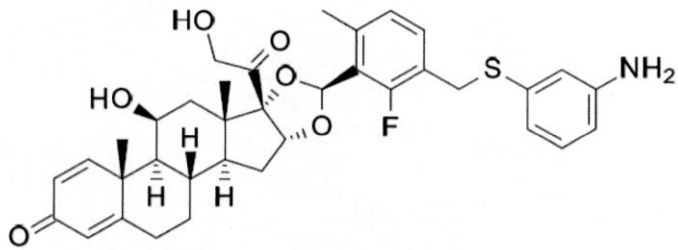
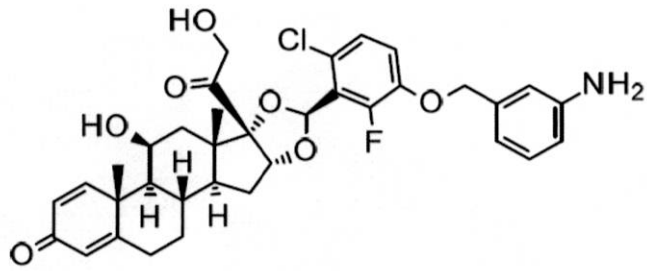
【請求項 29】

下記：

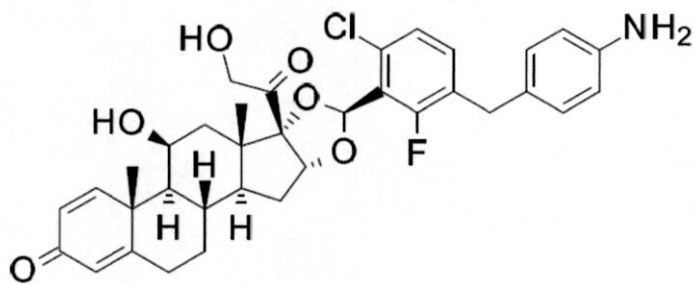
30

40

50



、又は



またはそのその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 30】

下記表：

10

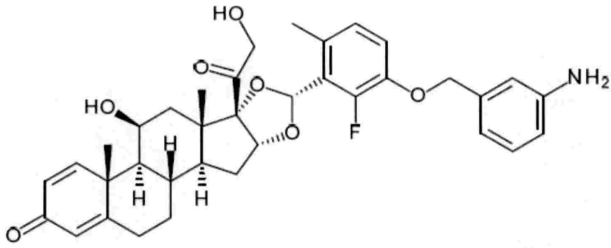
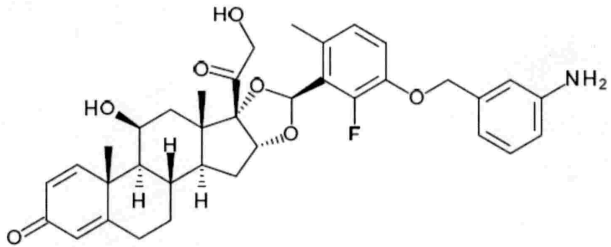
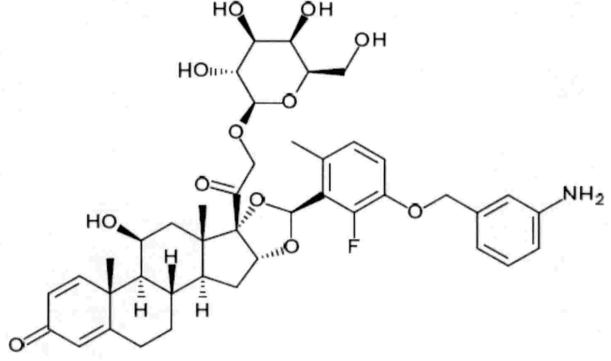
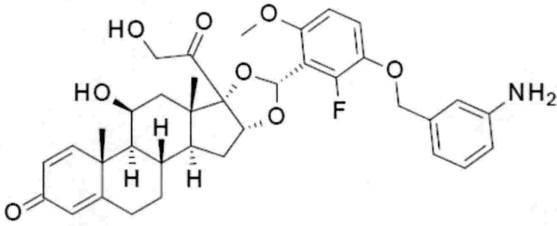
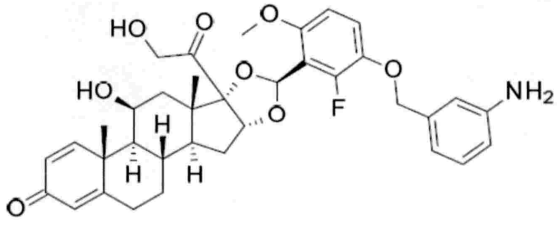
20

30

40

50

【表 1 - 1】

|   |                                                                                     |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 |    |
| 2 |    |
| 3 |   |
| 4 |  |
| 5 |  |

10

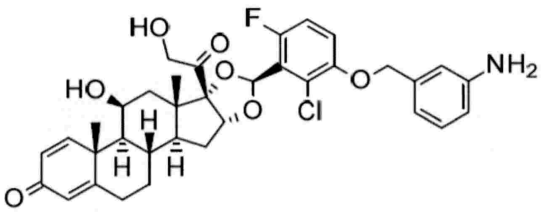
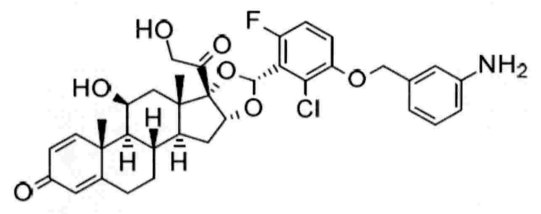
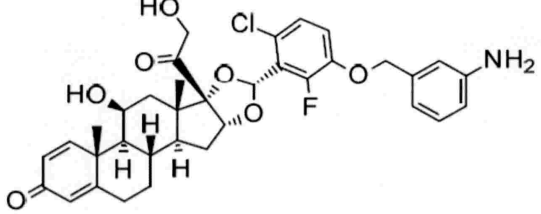
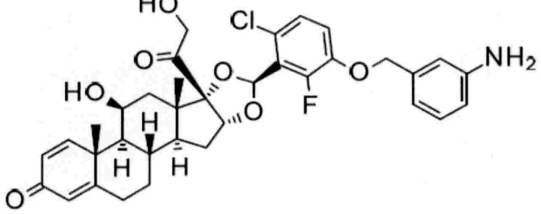
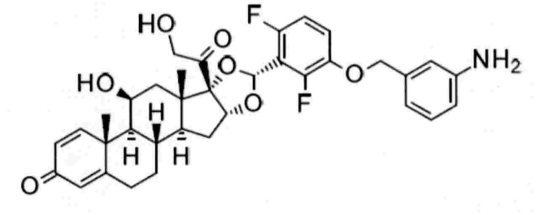
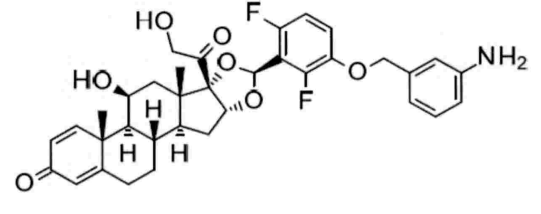
20

30

40

50

【表 1 - 2】

|    |                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 41 |    |
| 43 |    |
| 47 |    |
| 48 |   |
| 49 |  |
| 50 |  |

10

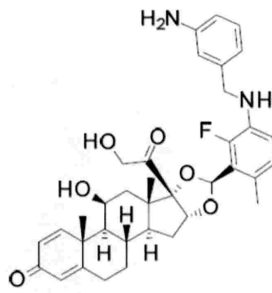
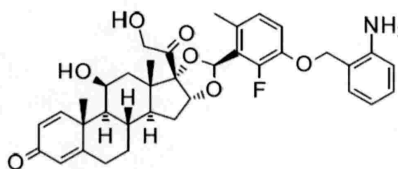
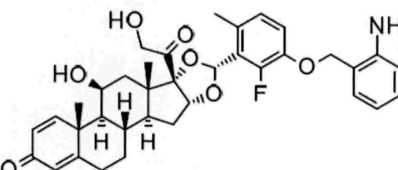
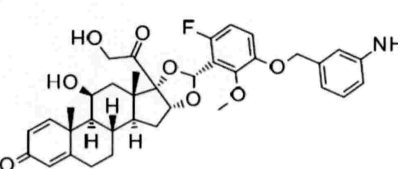
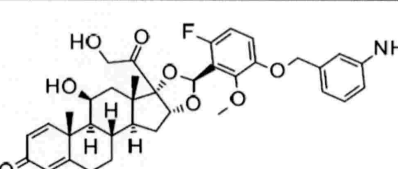
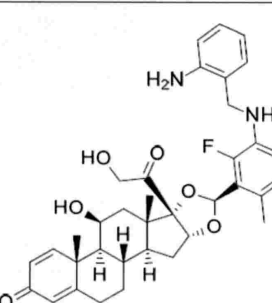
20

30

40

50

【表 1 - 3】

|    |                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 55 |    |
| 56 |    |
| 57 |    |
| 60 |   |
| 61 |  |
| 64 |  |

10

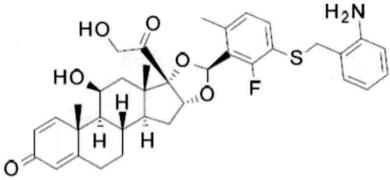
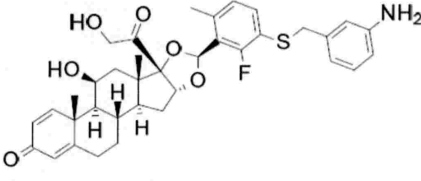
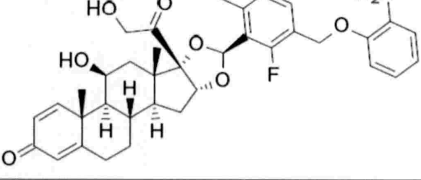
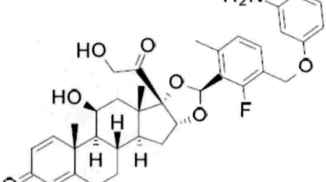
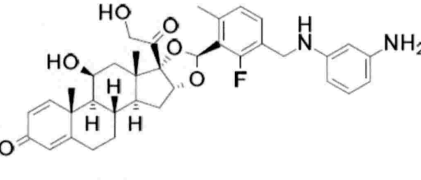
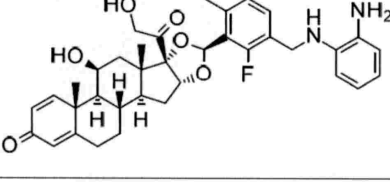
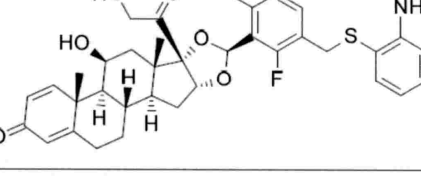
20

30

40

50

【表 1 - 4】

|    |                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 65 |    |
| 66 |    |
| 67 |    |
| 68 |   |
| 69 |  |
| 70 |  |
| 71 |  |

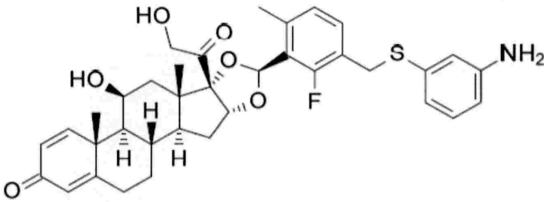
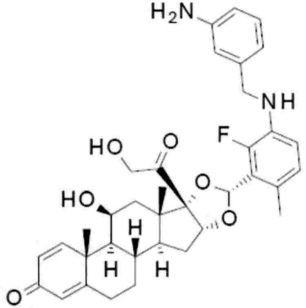
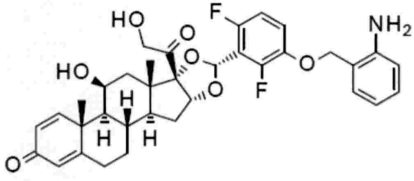
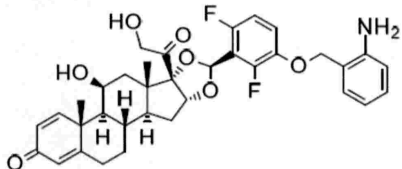
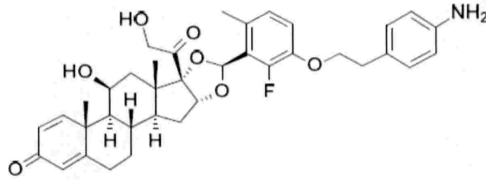
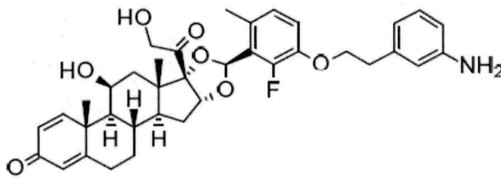
10

20

30

40

50

|    |                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 72 |    |
| 73 |    |
| 82 |    |
| 83 |  |
| 84 |  |
| 85 |  |

10

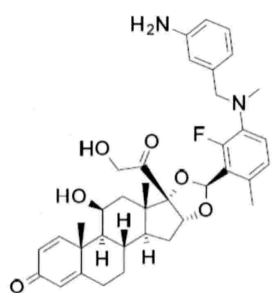
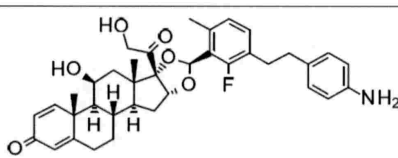
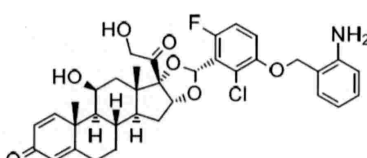
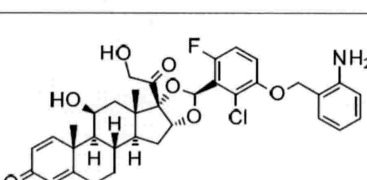
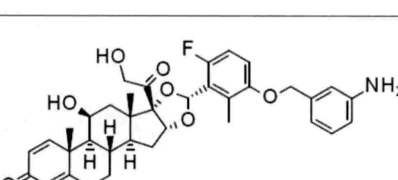
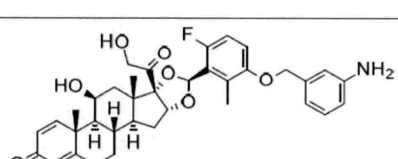
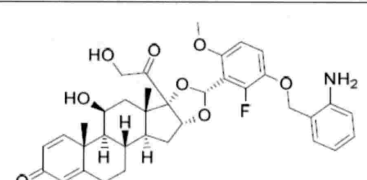
20

30

40

50

【表 1 - 5】

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 86  |    |
| 87  |    |
| 94  |    |
| 95  |   |
| 96  |  |
| 97  |  |
| 100 |  |

10

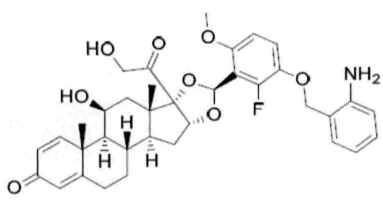
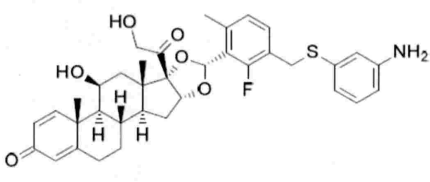
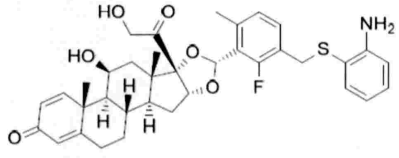
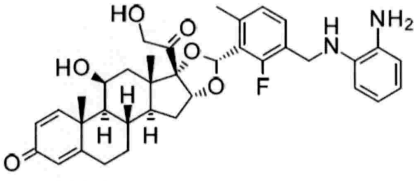
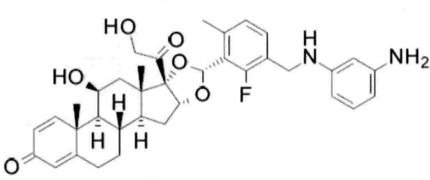
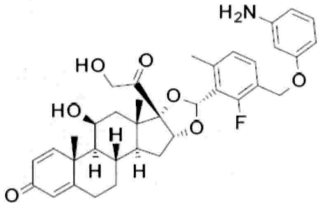
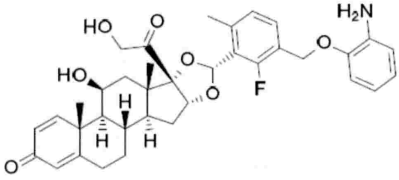
20

30

40

50

【表 1 - 6】

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 101 |    |
| 102 |    |
| 103 |    |
| 104 |    |
| 105 |  |
| 106 |  |
| 107 |  |

10

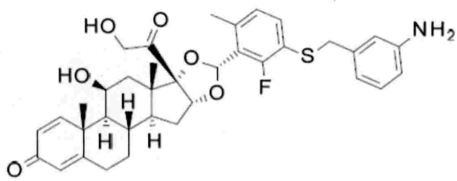
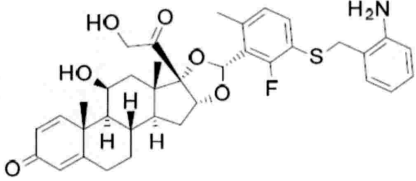
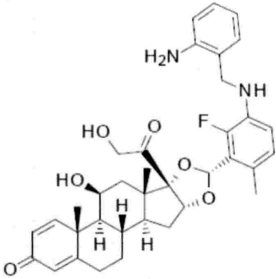
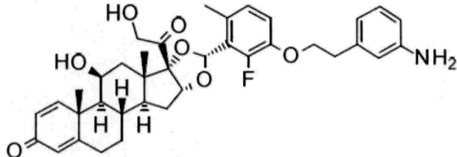
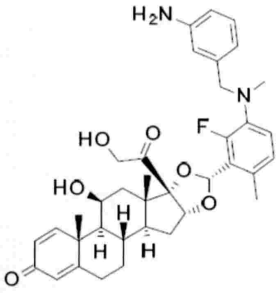
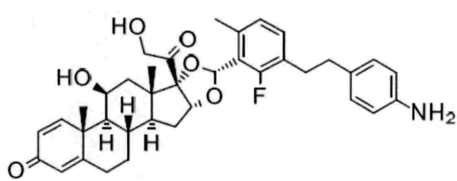
20

30

40

50

【表 1 - 7】

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 108 |    |
| 109 |    |
| 110 |    |
| 111 |   |
| 112 |  |
| 113 |  |

10

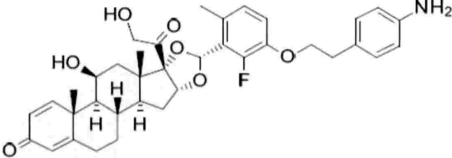
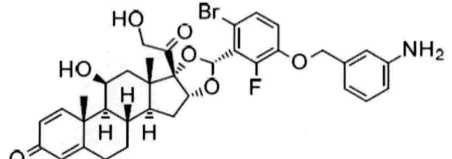
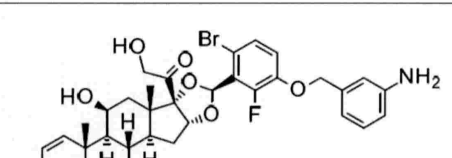
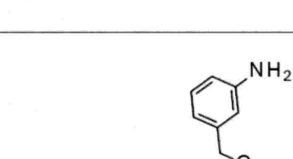
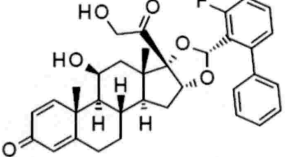
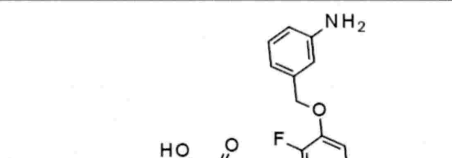
20

30

40

50

【表 1 - 8】

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 114 |    |
| 117 |    |
| 118 |    |
| 122 |    |
| 123 |   |
| 129 |  |

10

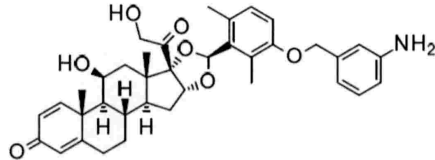
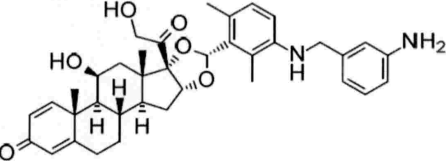
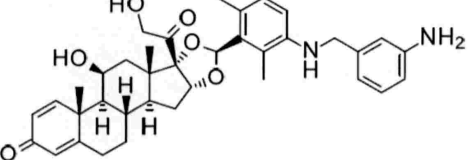
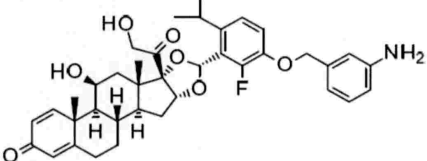
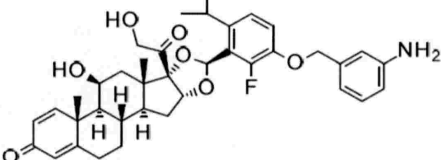
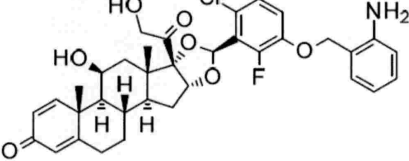
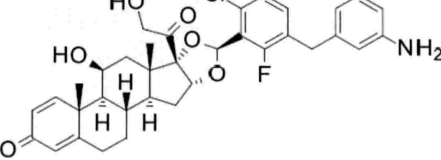
20

30

40

50

【表 1 - 9】

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 130 |    |
| 135 |    |
| 136 |    |
| 138 |   |
| 139 |  |
| 140 |  |
| 143 |  |

10

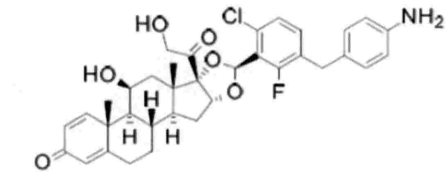
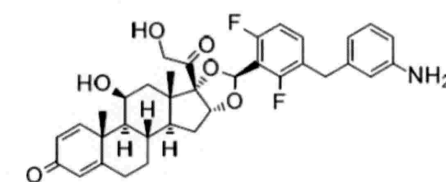
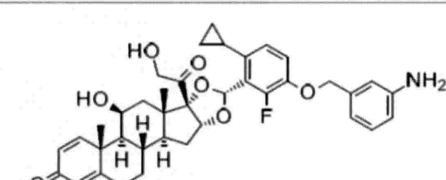
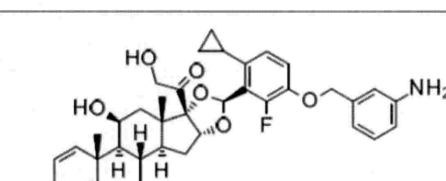
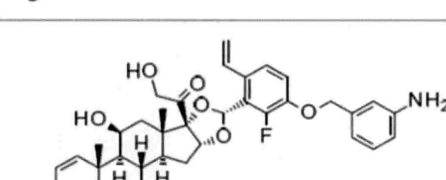
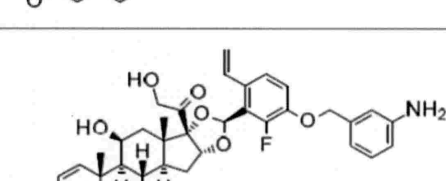
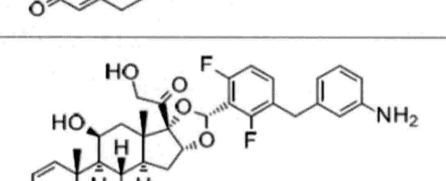
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 146 |    |
| 149 |    |
| 150 |    |
| 151 |   |
| 155 |  |
| 156 |  |
| 157 |  |

；及び

10

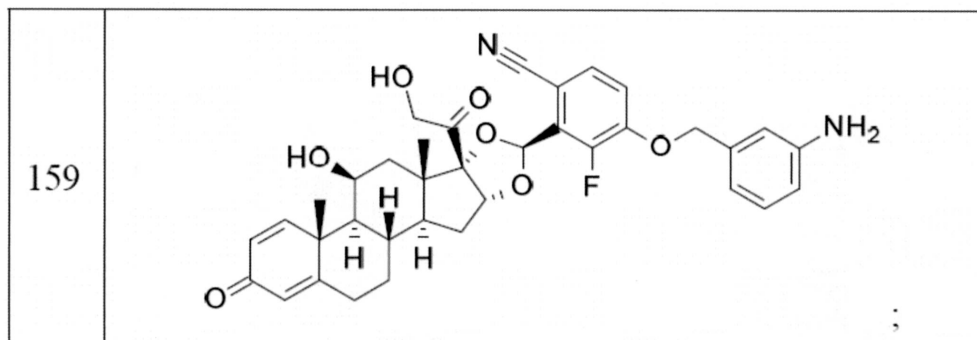
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】



10

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、並びにその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 3 1】

有効量の請求項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、アトピー性皮膚炎の治療用医薬組成物。

## 【請求項 3 2】

有効量の請求項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、関節リウマチの治療用医薬組成物。

## 【請求項 3 3】

請求項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬。

20

## 【請求項 3 4】

アトピー性皮膚炎を治療するための医薬品の製造のための、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の、使用。

## 【請求項 3 5】

関節リウマチを治療するための医薬品の製造のための、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の、使用。

## 【請求項 3 6】

請求項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を、1 つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤とともに含む、薬学的組成物。

30

## 【請求項 3 7】

薬学的組成物を調製するためのプロセスであって、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を、1 つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤と混合することを含む、プロセス。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本開示は、グルココルチコイド受容体アゴニストである化合物であって、自己免疫疾患及び炎症性疾患、例えば、アトピー性皮膚炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、及び関節リウマチの治療に有用である、化合物、これらの化合物を調製するためのプロセス、これらの化合物を含む薬学的組成物を提供し、また、これらの化合物及び組成物を使用する方法が提供される。

40

## 【背景技術】

## 【0002】

アトピー性皮膚炎は、慢性、掻痒性再発及び寛解型の炎症性皮膚疾患であり、これは、小児に頻繁に発生するが、多くの成人にも発症する。アトピー性皮膚炎の現在の治療は、光療法、コルチコステロイド若しくはカルシニューリン阻害剤を含有する局所クリーム、又はデュピルマブとして既知の皮下注射可能な生物製剤を含む。アトピー性皮膚炎の治療は進歩しているが、アトピー性皮膚炎並びに他の炎症性疾患及び自己免疫疾患を治療するための新しい化合物に対する著しい必要性が依然としてある。

50

## 【0003】

国際公開第2017/210471号は、自己免疫疾患又は炎症性疾患を治療するのに有用なあるグルココルチコイド受容体アゴニスト及びそのイムノコンジュゲートを開示している。国際公開第2018/089373号は、新規のステロイド、そのタンパク質コンジュゲート、並びに疾患、障害、及び状態を治療するための方法であって、ステロイド及びコンジュゲートを投与することを含む、方法を開示している。

## 【発明の概要】

## 【0004】

本発明は、グルココルチコイド受容体アゴニストである、ある新規の化合物を提供する。本発明は、グルココルチコイド受容体アゴニストのプロドラッグである、ある新規の化合物を更に提供する。加えて、本発明は、自己免疫疾患及び炎症性疾患、例えば、アトピー性皮膚炎、炎症性腸疾患、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、及びループス腎炎の治療に有用なグルココルチコイド受容体アゴニストである、ある新規の化合物を提供する。

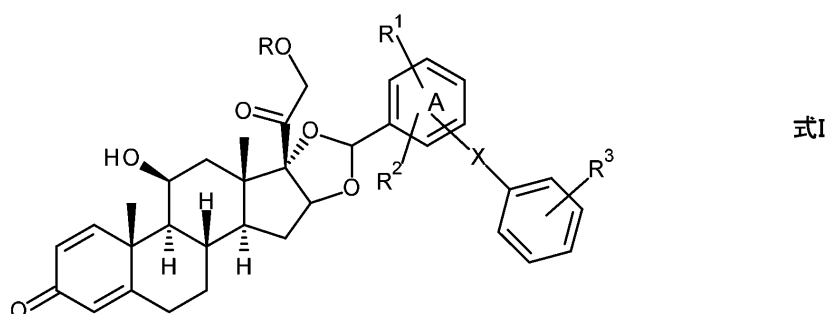
10

## 【0005】

したがって、一実施形態では、本発明は、式Iの化合物であって、

## 【0006】

## 【化1】

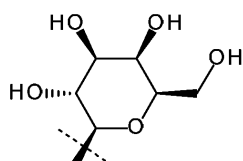


20

式中、Rが、H又は以下であり

## 【0007】

## 【化2】

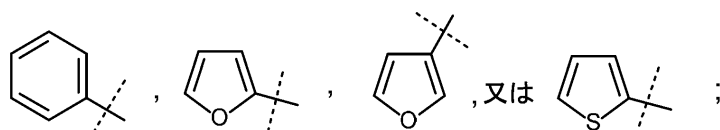


30

R<sup>1</sup>が、H、ハロゲン、CN、C1～C3アルキル、C3～C6シクロアルキル、C1～C3アルコキシ、C2～C3アルケニル、OCF<sub>3</sub>、

## 【0008】

## 【化3】



40

であり、

R<sup>2</sup>が、H、ハロゲン、C1～C3アルキル、C1～C3アルコキシ、又はC2～C3アルケニルであり、

R<sup>3</sup>が、NH<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>であり、

Xが、O、OCH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、SCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>S、CH<sub>2</sub>、NH C

50

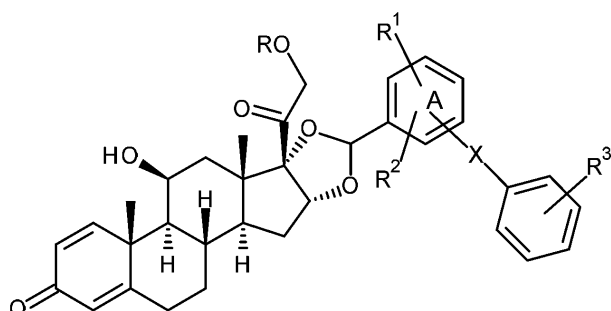
$H_2$ 、 $CH_2NH$ 、 $N(CH_3)CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $C\equiv C$ 、又は結合であり、 $X$ が、フェニル環Aに、オルト位又はメタ位で結合している、化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0009】

一実施形態では、本発明は、式Iaの化合物であって、

【0010】

【化4】



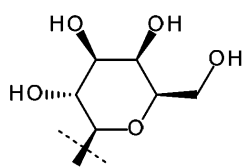
式Ia

10

式中、 $R$ が、 $H$ 又は以下であり

【0011】

【化5】

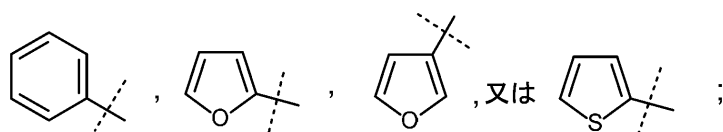


20

$R^1$ が、 $H$ 、ハロゲン、 $C1\sim C3$ アルキル、 $C3\sim C6$ シクロアルキル、 $C1\sim C3$ アルコキシ、 $C2\sim C3$ アルケニル、 $OCF_3$ 、

【0012】

【化6】



30

であり、

$R^2$ が、 $H$ 、ハロゲン、 $C1\sim C3$ アルキル、 $C1\sim C3$ アルコキシ、又は $C2\sim C4$ アルケニルであり、

$R^3$ が、 $NH_2$ 又は $CH_2NH_2$ であり、

$X$ が、 $O$ 、 $OCH_2$ 、 $OCH_2CH_2$ 、 $OCH_2C\equiv C$ 、 $OCH(CH_3)$ 、 $CH_2O$ 、 $SCH_2$ 、 $CH_2S$ 、 $CH_2$ 、 $NHCH_2$ 、 $CH_2NH$ 、 $N(CH_3)CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $C\equiv C$ 、又は結合であり、 $X$ が、フェニル環Aに、オルト位又はメタ位で結合している、化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0013】

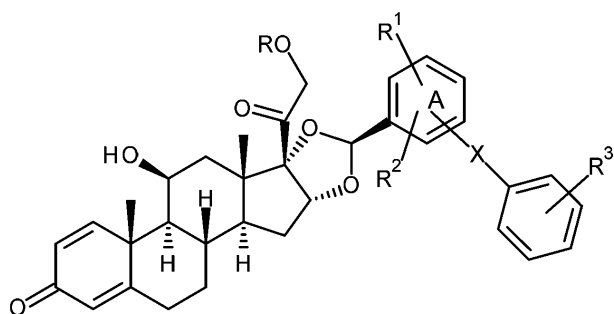
一実施形態では、本発明は、式Ibの化合物であって、

【0014】

40

50

【化 7】



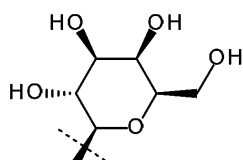
式Ib

10

式中、Rが、H又は以下であり

【0015】

【化 8】

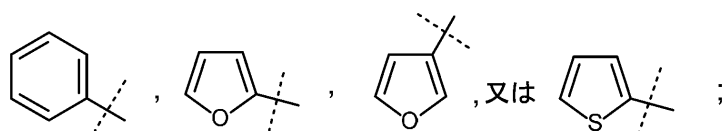


R<sup>1</sup>が、H、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>3</sub>アルケニル、OCF<sub>3</sub>、

20

【0016】

【化 9】



であり、

R<sup>2</sup>が、H、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ、又はC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニルであり、

30

R<sup>3</sup>が、NH<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>であり、

Xが、O、OCH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、OCH(CH<sub>3</sub>)、CH<sub>2</sub>O、SCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>S、CH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NH、N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、C≡C、又は結合であり、Xが、フェニル環Aに、オルト位又はメタ位で結合している、化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

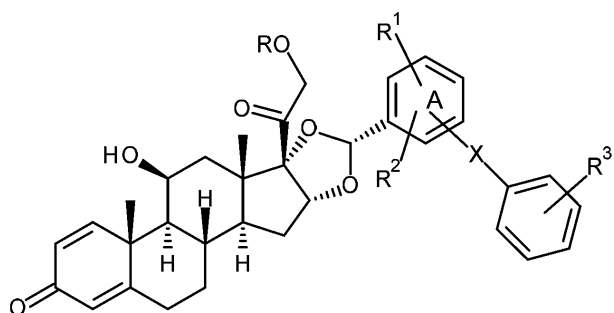
【0017】

一実施形態では、本発明は、式Icの化合物であって、

【0018】

【化 10】

40



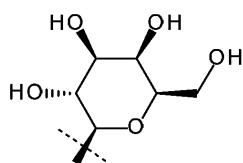
式Ic

式中、Rが、H又は以下であり

50

【0019】

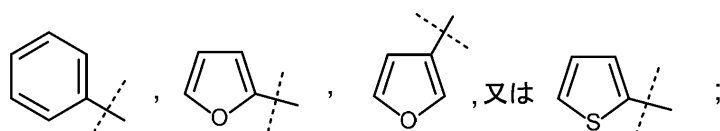
【化11】



$R^1$ が、H、ハロゲン、C1～C3アルキル、C3～C6シクロアルキル、C1～C3アルコキシ、C2～C3アルケニル、OCF<sub>3</sub>、

【0020】

【化12】



であり、

$R^2$ が、H、ハロゲン、C1～C3アルキル、C1～C3アルコキシ、又はC2～C4アルケニルであり、

$R^3$ が、NH<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>であり、

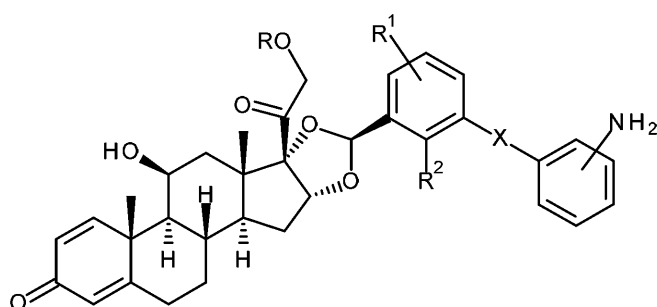
Xが、O、OCH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、OCH(CH<sub>3</sub>)、CH<sub>2</sub>O、SCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>S、CH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NH、N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、C≡C、又は結合であり、Xが、フェニル環Aに、オルト位又はメタ位で結合している、化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0021】

一実施形態では、本発明は、式Ib(i)の化合物：

【0022】

【化13】



式Ib(i)

又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0023】

一実施形態では、本発明は、式Ic(i)の化合物：

【0024】

10

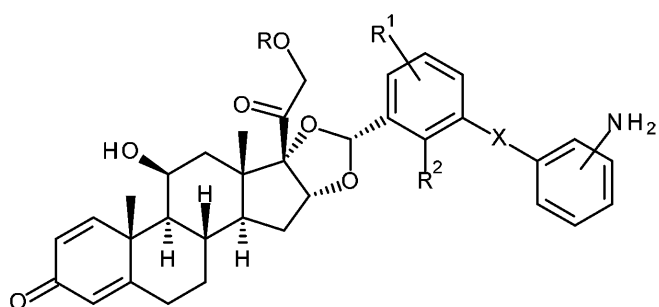
20

30

40

50

【化 1 4】



式Ic(i)

10

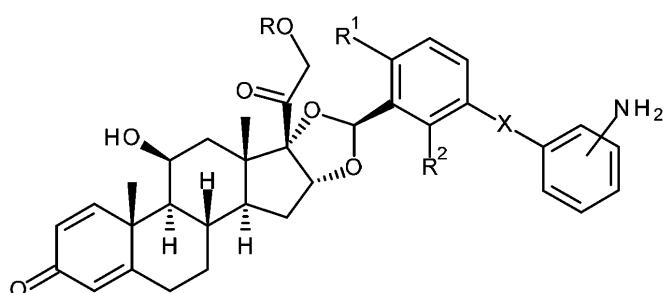
又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0025】

一実施形態では、本発明は、式 I b ( i i ) の化合物：

【0026】

【化 1 5】



式Ib(ii)

20

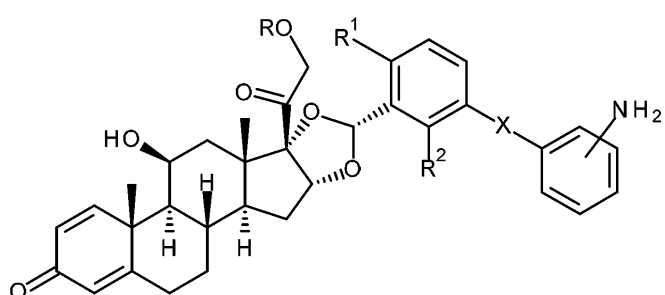
又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0027】

一実施形態では、本発明は、式 I c ( i i ) の化合物：

【0028】

【化 1 6】



式Ic(ii)

30

又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0029】

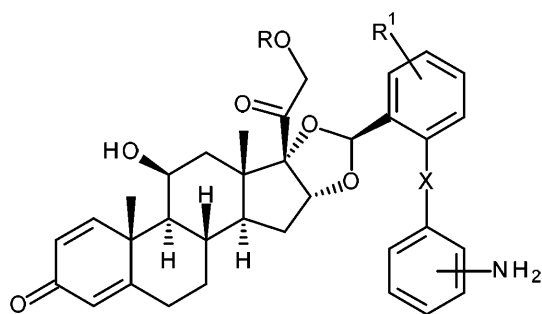
一実施形態では、本発明は、式 I b ( i i i ) の化合物：

【0030】

40

50

【化 17】



式Ib(iii)

10

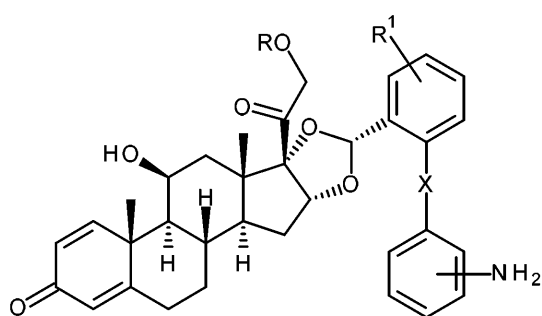
又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0031】

一実施形態では、本発明は、式Ic(iii)の化合物：

【0032】

【化 18】



式Ic(iii)

20

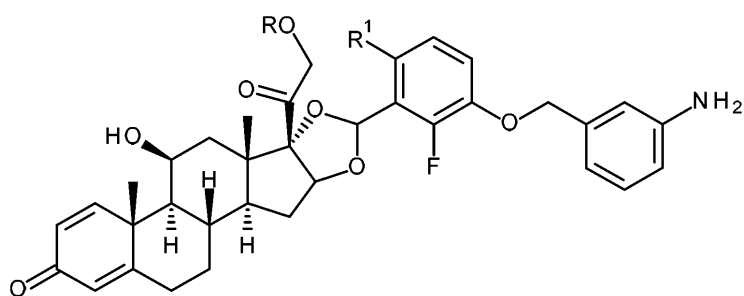
又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0033】

一実施形態では、本発明は、式IIの化合物であって、

【0034】

【化 19】



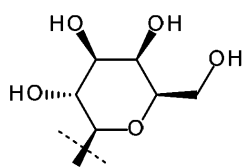
式II

30

式中、Rが、H又は以下であり

【0035】

【化 20】



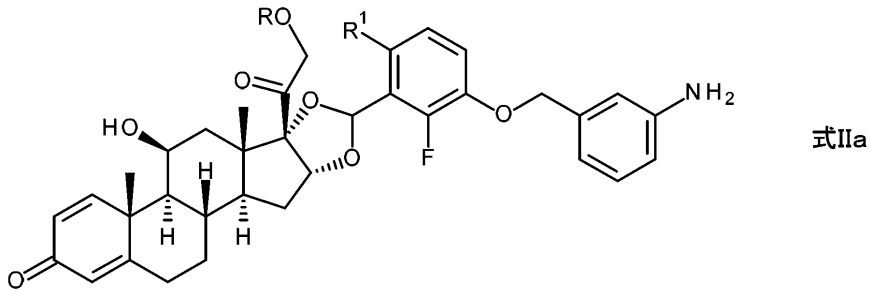
40

R<sup>1</sup>が、-CH<sub>3</sub>又は-OCH<sub>3</sub>である、化合物、  
又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0036】

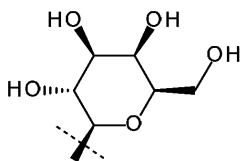
50

特定の実施形態では、本発明は、式ⅡⅠaの化合物であって、  
 【0037】  
 【化21】



10

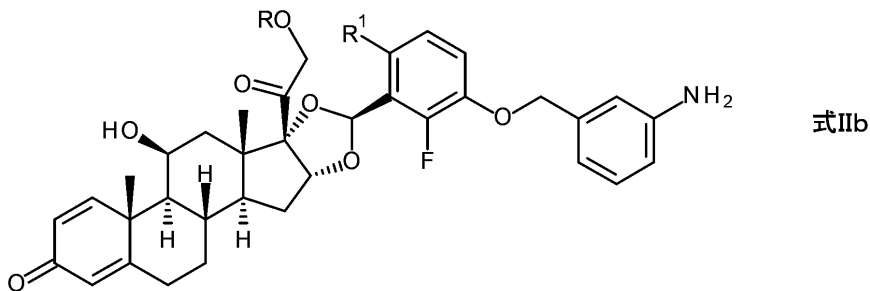
式中、Rが、H又は以下であり  
 【0038】  
 【化22】



20

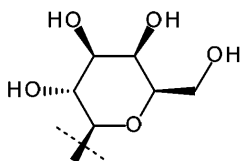
R<sup>1</sup>が、-CH<sub>3</sub>又は-OCH<sub>3</sub>である、化合物、  
 又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0039】  
 特定の実施形態では、本発明は、式ⅡⅠbの化合物であって、  
 【0040】  
 【化23】



30

式中、Rが、H又は以下であり  
 【0041】  
 【化24】



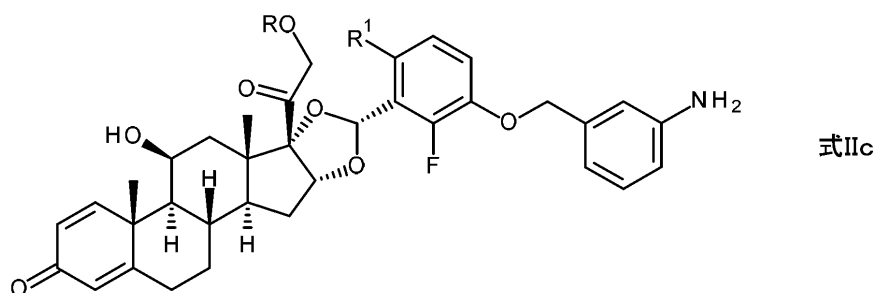
40

R<sup>1</sup>が、-CH<sub>3</sub>又は-OCH<sub>3</sub>である、化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0042】  
 特定の実施形態では、本発明は、式ⅡⅠcの化合物であって、  
 【0043】

50

【化 2 5】

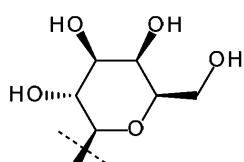


10

式中、R が、H 又は以下であり

【0 0 4 4】

【化 2 6】



R<sup>1</sup> が、-CH<sub>3</sub> 又は -OCH<sub>3</sub> である、化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

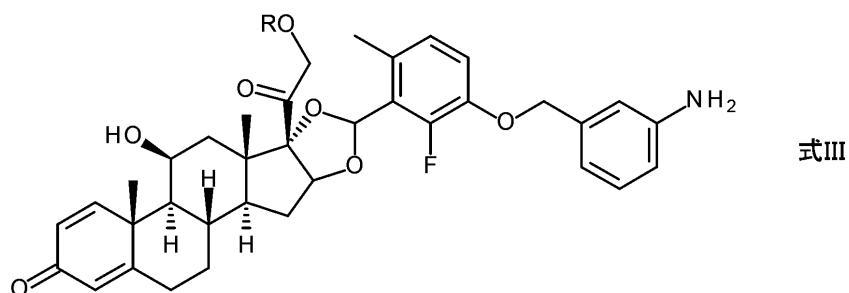
20

【0 0 4 5】

一実施形態では、本発明は、式 III の化合物であって、

【0 0 4 6】

【化 2 7】

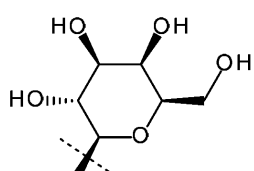


30

式中、R が、H 又は以下である、化合物

【0 0 4 7】

【化 2 8】



40

又はその薬学的に許容される塩を提供する。

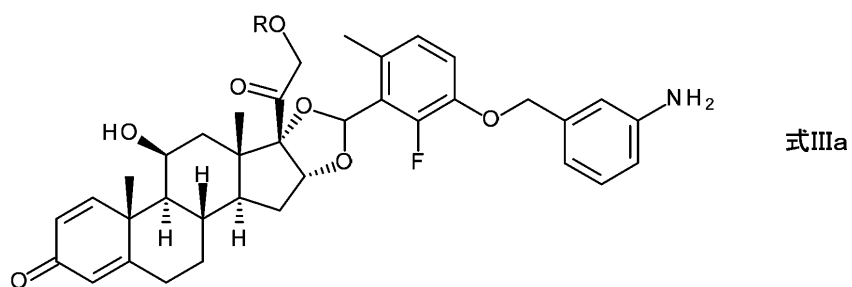
【0 0 4 8】

特定の実施形態では、本発明は、式 III a の化合物であって、

【0 0 4 9】

50

【化 2 9】

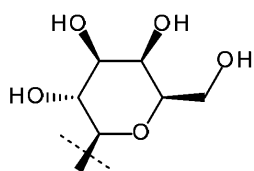


10

式中、Rが、H又は以下である、化合物

【0050】

【化 3 0】



又はその薬学的に許容される塩を提供する。

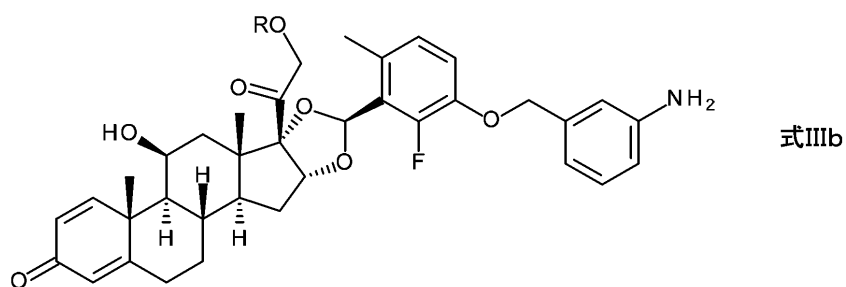
20

【0051】

特定の実施形態では、本発明は、式 III b の化合物であって、

【0052】

【化 3 1】

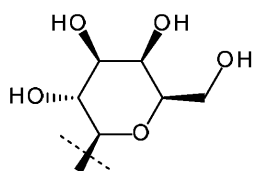


30

式中、Rが、H又は以下である、化合物

【0053】

【化 3 2】



40

又はその薬学的に許容される塩を提供する。

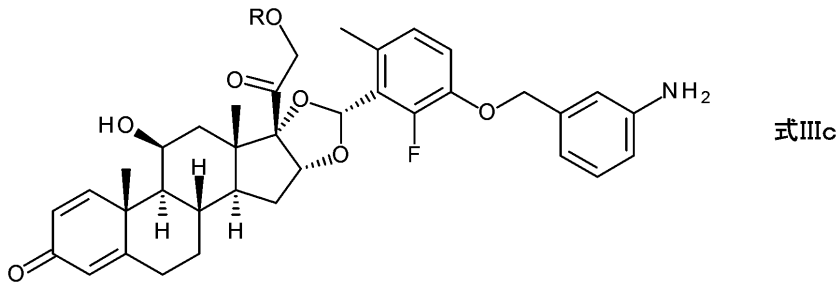
【0054】

特定の実施形態では、本発明は、式 III c の化合物であって、

【0055】

50

【化 3 3】

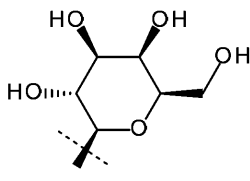


10

式中、Rが、H又は以下である、化合物

【0056】

【化 3 4】



又はその薬学的に許容される塩を提供する。

20

【0057】

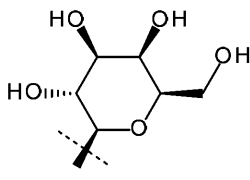
一実施形態では、Rは、Hである。

【0058】

一実施形態では、Rは、以下である

【0059】

【化 3 5】



30

【0060】

一実施形態では、R<sup>1</sup>は、CH<sub>3</sub>である。

【0061】

一実施形態では、R<sup>1</sup>は、Hである。

【0062】

一実施形態では、R<sup>1</sup>は、OCH<sub>3</sub>である。

【0063】

一実施形態では、R<sup>1</sup>は、Fである。

40

【0064】

一実施形態では、R<sup>2</sup>は、Hである。

【0065】

一実施形態では、R<sup>2</sup>は、CH<sub>3</sub>である。

【0066】

一実施形態では、R<sup>2</sup>は、Fである。

【0067】

一実施形態では、R<sup>2</sup>は、OCH<sub>3</sub>である。

【0068】

一実施形態では、Xは、Oである。

50

【0069】

一実施形態では、Xは、 $\text{OCH}_2$ である。

【0070】

一実施形態では、Xは、 $\text{SCH}_2$ である。

【0071】

一実施形態では、Xは、 $\text{CH}_2$ である。

【0072】

一実施形態では、Xは、結合である。

【0073】

一実施形態では、Rは、Hであり、 $\text{R}^1$ は、 $\text{CH}_3$ であり、 $\text{R}^2$ は、Fであり、Xは、 $\text{OCH}_2$ である。

10

【0074】

一実施形態では、Rは、Hであり、 $\text{R}^1$ は、 $\text{OCH}_3$ であり、 $\text{R}^2$ は、Fであり、Xは、 $\text{OCH}_2$ である。

【0075】

一実施形態では、Xは、フェニル環Aに、メタ位で結合している。

【0076】

一実施形態では、Xは、フェニル環Aに、オルト位で結合している。

【0077】

一実施形態では、本発明はまた、炎症性疾患の治療を必要としている患者の炎症性疾患を治療する方法であって、患者に、有効量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。一実施形態では、本発明はまた、アトピー性皮膚炎の治療を必要としている患者のアトピー性皮膚炎を治療する方法であって、患者に、有効量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。一実施形態では、本発明は、炎症性腸疾患の治療を必要としている患者の炎症性腸疾患を治療する方法であって、患者に、有効量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を更に提供する。一実施形態では、本発明は、関節リウマチの治療を必要としている患者の関節リウマチを治療する方法であって、患者に、有効量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を更に提供する。一実施形態では、本発明はまた、全身性エリテマトーデスの治療を必要としている患者の全身性エリテマトーデスを治療する方法であって、患者に、有効量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。一実施形態では、本発明はまた、ループス腎炎の治療を必要としている患者のループス腎炎を治療する方法であって、患者に、有効量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

20

30

【0078】

一実施形態では、本発明は、療法における使用のための、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を更に提供する。一実施形態では、本発明は、炎症性疾患を治療することにおける使用のための、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、本発明は、アトピー性皮膚炎を治療することにおける使用のための、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、本発明は、関節リウマチを治療することにおける使用のための、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、本発明は、炎症性腸疾患を治療することにおける使用のための、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、本発明は、ループス腎炎を治療することにおける使用のための、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、本発明は、全身性エリテマトーデスを治療することにおける使用のための、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

40

【0079】

一実施形態では、本発明はまた、炎症性疾患を治療するための医薬品の製造のための、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。一実施形態では、本発明

50

は、アトピー性皮膚炎を治療するための医薬品の製造のための、式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。一実施形態では、本発明は、関節リウマチを治療するための医薬品の製造のための、式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。一実施形態では、本発明は、炎症性腸疾患を治療するための医薬品の製造のための、式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を更に提供する。一実施形態では、本発明は、ループス腎炎を治療するための医薬品の製造のための、式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を更に提供する。一実施形態では、本発明はまた、全身性エリテマトーデスを治療するための医薬品の製造のための、式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0080】

一実施形態では、本発明は、式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩を、1つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤とともに含む、薬学的組成物を更に提供する。一実施形態では、本発明は、薬学的組成物を調製するためのプロセスであって、式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩を、1つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤と混合することを含む、プロセスを更に提供する。一実施形態では、本発明はまた、式Ⅰの化合物の合成のための、新規の中間体及びプロセスを包含する。

【0081】

本明細書で使用される場合、「治療すること」、「治療」、又は「治療する」という用語は、既存の症状又は障害の進行又は重症度を抑止する、遅くする、停止する、若しくは逆転させることを含む。

【0082】

本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、哺乳類、特にヒトを指す。

【0083】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩の量又は用量を指し、それらは、患者への単一又は複数回用量投与の際に、所望の効果を、診断又は治療中の患者においてもたらす。

【0084】

有効量は、当業者によって、既知の技法の使用によってかつ類似の状況下で得られた結果を観察することによって決定され得る。患者のための有効量の決定において、いくつかの因子が、担当診断医によって考慮され、これらの因子は、患者の人種、患者のサイズ、年齢、及び全般的健康、関与する具体的な疾患又は障害、疾患又は障害の程度又は関与又は重症度、個々の患者の応答、投与される特定の化合物、投与様式、投与される調製物のバイオアベイラビリティ特性、選択される用量レジメン、併用薬の使用、並びに他の関連する状況を含むが、これらに限定されない。

【0085】

本明細書で使用される場合、式Ⅰは、式Ⅰa、Ⅰb、Ⅰc、Ⅰb(i)、Ⅰc(i)、Ⅰb(ii)、Ⅰc(ii)、Ⅰb(iii)、Ⅰc(iii)、ⅠⅠ、ⅠⅠa、ⅠⅠb、ⅠⅠc、ⅠⅠⅠ、ⅠⅠⅠa、ⅠⅠⅠb、及びⅠⅠⅠcを包含することが理解され、本明細書での式Ⅰへの全ての言及は、式Ⅰa、Ⅰb、Ⅰc、Ⅰb(i)、Ⅰc(i)、Ⅰb(ii)、Ⅰc(ii)、Ⅰb(iii)、Ⅰc(iii)、ⅠⅠ、ⅠⅠa、ⅠⅠb、ⅠⅠc、ⅠⅠⅠ、ⅠⅠⅠa、ⅠⅠⅠb、及びⅠⅠⅠcを含むこととして解釈されるべきである。

【0086】

本明細書で使用される場合、式ⅠⅠは、式ⅠⅠa、ⅠⅠb、及びⅠⅠcを包含することが理解され、本明細書での式ⅠⅠへの全ての言及は、式ⅠⅠa、ⅠⅠb、及びⅠⅠcを含むこととして解釈されるべきである。

【0087】

本明細書で使用される場合、式ⅠⅠⅠは、式ⅠⅠⅠa、ⅠⅠⅠb、及びⅠⅠⅠcを包含することが理解され、本明細書での式ⅠⅠⅠへの全ての言及は、式ⅠⅠⅠa、ⅠⅠⅠb、及びⅠⅠⅠcを含むこととして解釈されるべきである。

【0088】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」は、F、Cl、Br、及びIを指す。

【0089】

本明細書で使用される場合、「C1～C3アルキル」は、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、及びCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を指す。

【0090】

本明細書で使用される場合、「C3～C6シクロアルキル」は、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を指す。

【0091】

本明細書で使用される場合、「C1～C3アルコキシ」は、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、及びOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を指す。

10

【0092】

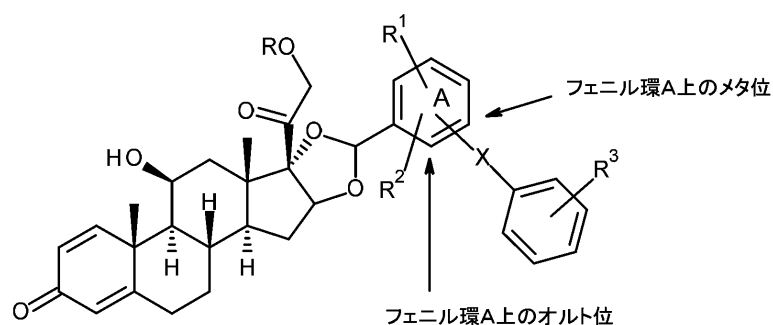
本明細書で使用される場合、「C2～C3アルケニル」は、HC=CH<sub>2</sub>及びC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>を指す。

【0093】

本明細書で使用される場合、フェニル環A上のオルト位及びメタ位は、以下の式Iに示される。

【0094】

【化36】



20

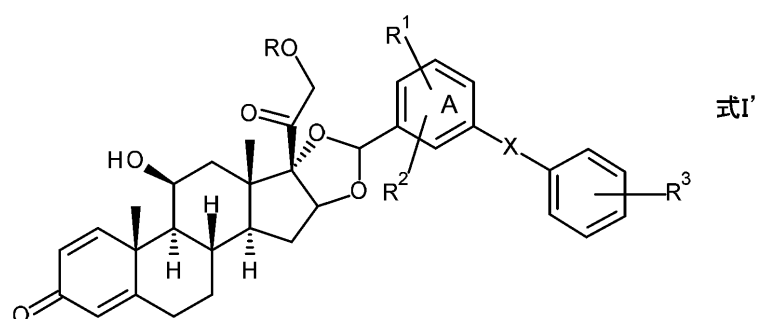
式I

【0095】

例えば、式I'の化合物は、フェニル環Aにメタ位において結合したXを示し、

【0096】

【化37】



30

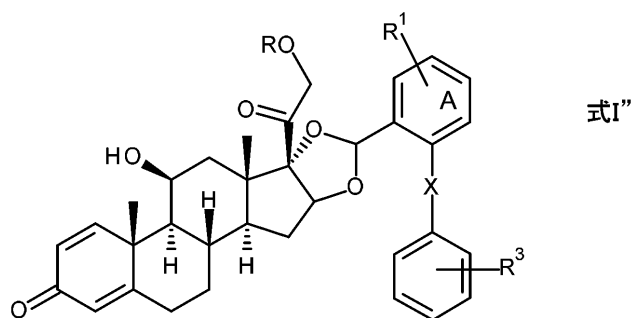
40

式I''の化合物は、フェニル環Aにオルト位において結合したXを示す：

【0097】

50

## 【化 3 8】



式I''

## 【0098】

Xが、式I''に示されるように、フェニル環Aに、オルト位において結合しているときに、R²は、Hであることが、当業者によって理解されよう。

## 【0099】

加えて、本発明の化合物は、当業者によって理解される方法によって、抗体とコンジュゲートして、抗体薬物コンジュゲート (antibody drug conjugate、ADC) を形成することができる。そのようなコンジュゲーションの一例は、リンカー化合物を介する、抗体への本発明の化合物の接続を含む。当業者に既知のリンカー化合物は、例えば、切断可能なリンカー及び切断不可能なリンカーを含む。そのようなADCは、本発明の化合物を、特定の標的組織又は細胞に送達することができる。したがって、式Iの化合物を含むADCもまた、本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、リンカー、例えば、切断可能なリンカー又は切断不可能なリンカーを介して、抗体にコンジュゲートしている。

## 【0100】

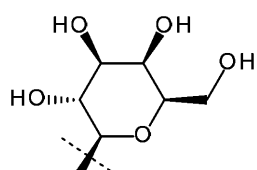
本発明の化合物又はコンジュゲートは、薬学的組成物として製剤化され得、薬学的組成物は、化合物又はコンジュゲートをバイオアベイラブルにするいずれかの経路によって投与され、そのような経路は、例えば、経口、局所、又は皮下投与を含む。ADCを含むそのような薬学的組成物は、当技術分野で既知の技法及び方法を使用して調製され得る。ADCを含むそのような薬学的組成物は、当技術分野で既知の技法及び方法を使用して調製され得る (例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Adejare, Editor, 23rd Edition, 2020出版, Elsevier Science、国際公開第2017/062271号、及び国際公開第2017/210471号を参照されたい)。

## 【0101】

更に、キャップされたC21におけるヒドロキシ基を有する本発明の化合物は、式中、Rが、以下であり、

## 【0102】

## 【化 3 9】



プロドラッグとして挙動し、インビトロ又はインビボで代謝されて、Rが、Hである、活性グルココルチコイド受容体アゴニストを提供する。

## 【0103】

式Iの薬学的に許容される塩は、本発明の範囲内に含まれる。本発明の化合物、例えば、式Iの化合物の薬学的に許容される塩は、例えば、本発明の化合物の適切な遊離塩基を

、適切な薬学的に許容される酸と、ジエチルエーテルなどの好適な溶媒中で、当技術分野で周知の標準的な条件下で反応させることによって形成され得る。例えば、Berge, S. M., et al., 「Pharmaceutical Salts」, Journal of Pharmaceutical Sciences, 66:1-19, (1977) を参照されたい。

【0104】

以下の調製物に記載されるある化合物は、「Pg」と本明細書で称される好適な窒素保護基を含有し得る。保護基は、当業者によって理解されるように、特定の反応条件及び実行される特定の変換に依存して変動し得ることが理解される。保護及び脱保護の条件は、当業者に周知であり、文献に記載されている（例えば、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis», Fourth Edition, by Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007を参照されたい）。

【0105】

10

20

30

40

50

## 【表 1 - 1】

表 1 : 略語及び定義

| 用語      | 定義                        |
|---------|---------------------------|
| ACN     | アセトニトリル                   |
| aq      | 水性                        |
| Å       | オングストローム                  |
| BOC/Boc | tert-ブチルオキシカルボニル          |
| C18     | オクタデシルシラン                 |
| DCM     | ジクロロメタン                   |
| DEA     | ジエチルアミン                   |
| DIBAL-H | 水素化ジイソブチルアルミニウム           |
| DMEA    | ジメチルエチルアミン                |
| DMF     | N, N-ジメチルホルムアミド           |
| DMSO    | ジメチルスルホキシド                |
| dppf    | 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン |
| equiv   | 当量                        |
| ES/MS   | エレクトロスプレー質量分析             |
| EtOAc   | 酢酸エチル                     |
| EtOH    | エタノール                     |
| FA      | 脂肪酸                       |
| g       | グラム                       |
| h       | 時間                        |
| HPLC    | 高速液体クロマトグラフィ              |
| IPA     | イソプロパノール                  |
| IPAm    | イソプロピルアミン                 |
| L       | リットル                      |
| LC      | 液体クロマトグラフィ                |
| LCMS    | 液体クロマトグラフィ質量分析            |
| LDA     | リチウムジイソプロピルアミド            |
| M       | モル                        |
| mbar    | ミリバール                     |
| MeOH    | メタノール                     |
| min     | 分                         |
| mL      | ミリリットル                    |
| mM      | ミリモル                      |
| mmol    | ミリモル                      |
| mol     | モル                        |
| MS      | 質量分析                      |

10

20

30

40

## 【 0 1 0 6 】

50

## 【表 1 - 2】

(表 1 の続き)

| 用語      | 定義               |
|---------|------------------|
| MTBE    | メチルtert-ブチルエーテル  |
| MW      | 分子量              |
| m/z     | 質量対電荷比           |
| nm      | ナノメートル           |
| NMR     | 核磁気共鳴            |
| Petエーテル | 石油エーテル           |
| ppm     | 100万分の1          |
| ROE     | 回転フレームオーバーハウザー強化 |
| RP-HPLC | 逆相HPLC           |
| rt      | 室温               |
| satd    | 飽和               |
| SFC     | 超臨界流体クロマトグラフィ    |
| SM      | 出発材料             |
| THF     | テトラヒドロフラン        |
| wt      | 重量               |

10

20

## 【0107】

本発明の化合物又はその塩は、当業者に既知の様々な手順によって容易に調製され得、それらのうちのいくつかは、以下の調製物及び実施例で例示される。記載される経路の各々についての具体的な合成ステップは、異なる方式において又は異なるスキームからのステップとともに組み合わせられて、本発明の化合物又はその塩が調製され得ることが、当業者によって認識される。各ステップの生成物は、抽出、蒸発、沈殿、クロマトグラフィ、濾過、摩砕、及び結晶化を含む、当技術分野で周知の従来の方法によって回収され得る。全ての置換基は、別途指示のない限り、すでに定義されたとおりである。試薬及び出発材料は、当業者に容易に入手可能である。以下の調製物、実施例、及びアッセイは、本発明を更に例示するが、本発明の範囲を限定するとなんら解釈されるべきでない。

30

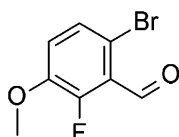
## 【0108】

## 調製物 1

6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド

## 【0109】

## 【化 40】



40

## 【0110】

2つの反応を、並行して実施した。THF (1500 mL) 中の4-ブロモ-2-フルオロ-1-メトキシベンゼン (250 g、1.2 mol) の溶液に、LDA (2 M、730 mL) を、-78℃で30分間にわたってゆっくり添加した。更に30分後、DMF (140 mL、1.8 mol) を、-78℃で30分間にわたってゆっくり添加した。1時間後、2つの反応物を組み合わせて、混合物を、aqクエン酸 (2000 mL) で希釈し、EtOAc (1500 mL × 2) で抽出した。組み合わせられた有機層を、飽和ブライン (1000 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、石油エーテル (1

50

000 mL) で、室温で12時間にわたって摩砕して、表題化合物 (382 g、67%の収率) を得た。ES/MS  $m/z$  233.9 (M+H)。

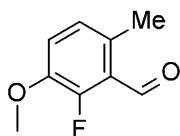
【0111】

調製物 2

2-フルオロ-3-メトキシ-6-メチルベンズアルデヒド

【0112】

【化41】



10

【0113】

3つの反応を、並行して実施した。6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド (120 g、5.3 mol)、メチルボロン酸 (47 g、7.9 mol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (12 g、0.02 mol)、及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (340 g、1.1 mol) を、ジオキサン (600 mL) 及び水 (120 mL) の混合物に添加した。混合物を、120℃で撹拌した。12時間後、3つの反応物を組み合わせ、混合物を、satd aq NH<sub>4</sub>Cl (1000 mL) で希釈し、MTBE (1500 mL×2) で抽出した。組み合わされた有機層を、satd aq NaCl (1000 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、40:1のPetエーテル:EtOAcで溶出して、表題化合物を得た (180 g、59%の収率)。ES/MS  $m/z$  169.3 (M+H)。

20

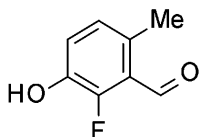
【0114】

調製物 3

2-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド

【0115】

【化42】



30

【0116】

2-フルオロ-3-メトキシ-6-メチルベンズアルデヒド (175 g、1.0 mol) を、DCM (1050 mL) 中に添加した。BBR<sub>3</sub> (200 mL、2.1 mol) を、溶液中に、0℃でゆっくり添加した。反応物を、室温で撹拌した。1時間後、混合物を、satd aq 炭酸水素ナトリウム (1000 mL) で、pH=7~8になるまで希釈し、MTBE (1500 mL×2) で抽出した。組み合わされた有機層を、satd aq NaCl (1000 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (110 g、68%の収率) を得た。ES/MS  $m/z$  154.9 (M+H)。

40

【0117】

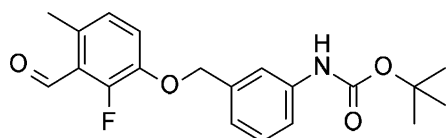
調製物 4

tert-ブチルN-[3-[(2-フルオロ-3-ホルミル-4-メチルフェノキシ)メチル]フェニル]カルバメート

【0118】

50

## 【化 4 3】



## 【0119】

2-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド (130 g、0.84 mol)、tert-ブチル (3-(ブロモメチル)フェニル)カルバメート (200 g、0.70 mol)、及び炭酸カリウム (350 g、2.5 mol) を、アセトニトリル (780 mL) に、室温で添加し、次いで、50℃まで加熱した。5時間後、反応物を、水 (600 mL) で希釈し、EtOAc (800 mL×2) で抽出した。組み合わされた有機層を、ブライン (800 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、50:1のPetエーテル:EtOAcで溶出して、粗生成物を得た。粗生成物を、MTBE (500 mL) で、室温で30分間摩砕して、表題化合物 (103 g、32%の収率) を得た。ES/MS m/z 382.1 (M+N a)。

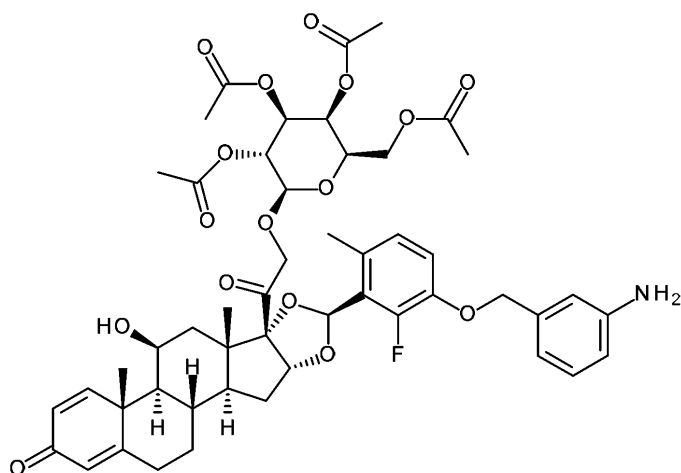
## 【0120】

## 調製物 5

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (2 - ((6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル)オキシ) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-6a, 8a-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 4, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-8bH-ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキサール-8b-イル) - 2-オキソエトキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート

## 【0121】

## 【化 4 4】



## 【0122】

3 Åモレキュラーシーブ (5 g) を、(6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル)オキシ) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキサール-4-オン (150 mg、0.24 mmol、以下の実施例2)、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-アルファ-D-ガラクトピラノシルブロミド (155 mg、0.37 mmol)、及びDCM (5 mL) に、室温で添加した

。1時間後、反応物を、0℃まで冷却した。酸化銀（I）（115mg、0.49mmol）及びトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（45μL、0.24mmol）を添加した。30分後、反応物を、satd aq炭酸水素ナトリウムでクエンチし、珪藻土で濾過し、DCM（10mL）及びメタノール（10mL）ですすいだ。組み合わせられた有機層を、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、逆相クロマトグラフィによって精製し、1：5の10mMの炭酸水素アンモニウム水+5%のメタノール：アセトニトリルで溶出して、表題化合物（43mg、19%の収率）を得た。ES/MS m/z 48.0（M+1）。

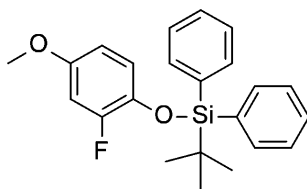
【0123】

調製物6

tert-ブチル（2-フルオロ-4-メトキシフェノキシ）ジフェニルシラン

【0124】

【化45】



【0125】

DMF（350mL、0.5M）中の2-フルオロ-4-メトキシフェノール（25g、180mmol）の溶液に、イミダゾール（18g、260mmol）及びtert-ブチルクロロジフェニルシラン（55mL、200mmol）を添加した。反応物を、18時間室温で撹拌した。混合物を、酢酸エチルで希釈した。有機溶液を、水及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。残渣を、順相精製によって精製し、5：1のヘキサン：酢酸エチルで溶出して、表題化合物（67g、93%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（399.8MHz, d<sub>6</sub>-DMSO）δ 7.67~7.65（m, 4H），7.51~7.44（m, 6H），6.82（dd, J=2.9, 12.7Hz, 1H），6.59（t, J=9.4Hz, 1H），6.47（ddd, J=9.0, 3.0, 1.4Hz, 1H），3.64（s, 3H），1.06（s, 9H）。

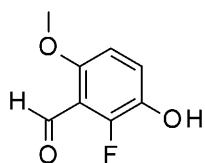
【0126】

調製物7

2-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-メトキシベンズアルデヒド

【0127】

【化46】



【0128】

tert-ブチル（2-フルオロ-4-メトキシフェノキシ）ジフェニルシラン（56g、150mmol、調製物6）を、50mLのトルエン中に溶解させ、真空下で18時間濃縮した。乾燥した固体を、THF（500mL）中に溶解させ、-80℃まで冷却した。n-ブチルリチウム（1.7M、100mL、170mmol）を、冷却された溶液に、大口径カニューレで迅速に添加した。1.5時間後、DMF（25mL、320mmol）を、溶液に添加し、氷浴を除去した。30分後、5NのHCl水溶液（35mL）を、反応物に添加し、次いで、テトラブチルアンモニウムフルオリド（THF中の1M、185mL、185mmol）を添加した。2.5時間後、有機層を、蒸発させ、5NのHCl水溶液で酸性化し、酢酸エチルと水（500mL）との間で分配した。組み合わせ

10

20

30

40

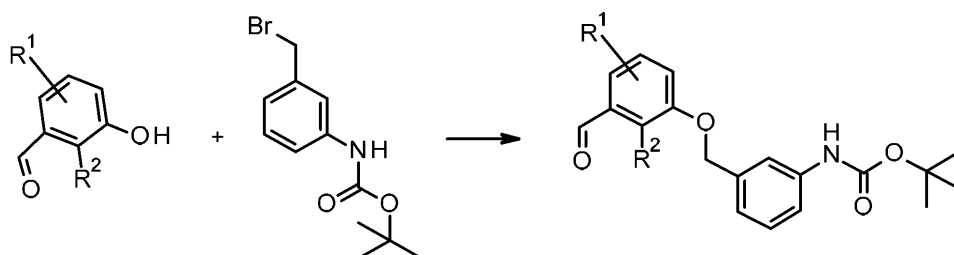
50

れた有機抽出物を、水及びブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。残渣を、順相精製によって精製し、1：1のヘキサン：酢酸エチルで溶出して、表題化合物（22 g、88%の収率）を得た。MS  $m/z$  170.8 (M+H)。

【0129】

【化47】

スキーム1



10

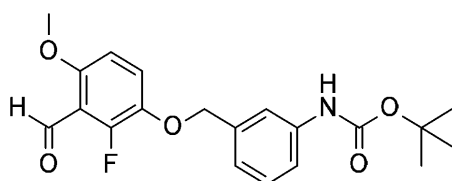
【0130】

調製物8

tert-ブチル（3-（（2-フルオロ-3-ホルミル-4-メトキシフェノキシ）メチル）フェニル）カルバメート

【0131】

【化48】



20

【0132】

2-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-メトキシベンズアルデヒド（2.5 g、15 mmol）及びtert-ブチルN-[3-（ブロモメチル）フェニル]カルバメート（5.1 g、18 mmol）を、アセトニトリル（50 mL）中に溶解させた。炭酸カリウム（2.9 g、29 mmol）を、スラリーに添加し、反応物を、室温で攪拌した。1時間後、反応物を、40℃まで加温した。3時間後、反応物を、冷却し、濾過し、溶媒を蒸発させた。粗残渣を、順相精製によって精製し、7：3のヘキサン：EtOAcで溶出して、表題化合物（3.1 g、57%の収率）を得た。MS  $m/z$  374.4 (M-H)。

【0133】

表2の以下の化合物を、調製物8に記載される手順と本質的に類似の様式で調製した。

【0134】

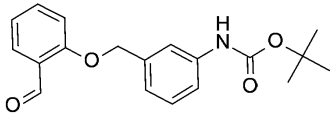
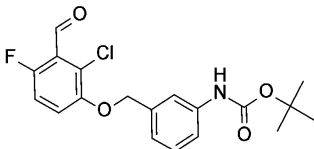
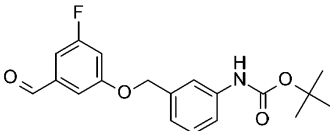
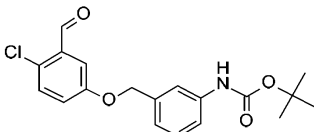
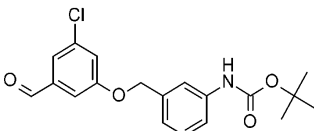
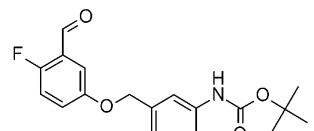
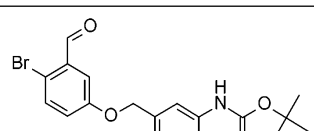
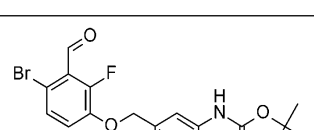
30

40

50

## 【表 2 - 1】

表 2 : 調製物 9 ~ 5 0

| 調製物<br>番号 | 構造                                                                                  | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | 出発フェノール                              |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| 9         |    | 326. 0                  | 2-ヒドロキシベンズ<br>アルデヒド                  |
| 10        |    | 379. 0                  | 2-クロロ-6-フル<br>オロ-3-ヒドロキシ<br>ベンズアルデヒド |
| 11        |    | 344. 0                  | 3-フルオロ-5-ヒ<br>ドロキシベンズアル<br>デヒド       |
| 12        |    | 360. 0                  | 2-クロロ-5-ヒド<br>ロキシベンズアルデ<br>ヒド        |
| 13        |  | 360. 0                  | 3-クロロ-5-ヒド<br>ロキシベンズアルデ<br>ヒド        |
| 14        |  | 344. 0                  | 2-フルオロ-5-ヒ<br>ドロキシベンズアル<br>デヒド       |
| 15        |  | 404. 0                  | 2-ブロモ-5-ヒド<br>ロキシベンズアルデ<br>ヒド        |
| 16        |  | 422. 0<br>(M-H)         | 6-ブロモ-2-フル<br>オロ-3-ヒドロキシ<br>ベンズアルデヒド |

## 【 0 1 3 5 】

10

20

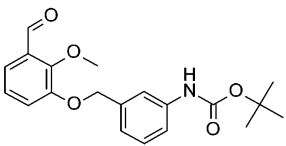
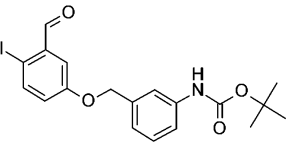
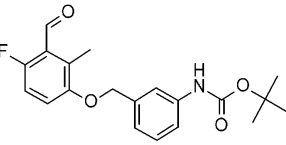
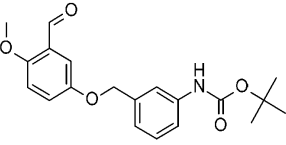
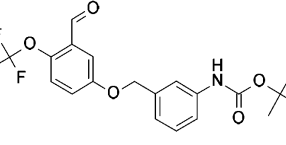
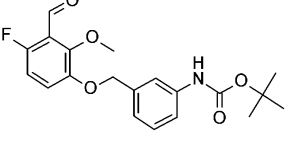
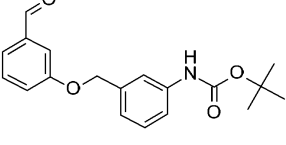
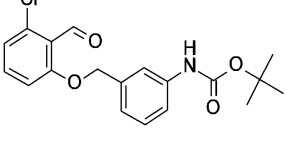
30

40

50

## 【表 2 - 2】

(表 2 の続き)

| 調製物<br>番号 | 構造                                                                                  | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | 出発フェノール                                |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|
| 17        |    | 356. 4<br>(M-H)         | 3-ヒドロキシ-2-<br>メトキシベンズアル<br>デヒド         |
| 18        |    | 451. 4<br>(M-H)         | 5-ヒドロキシ-2-<br>ヨードベンズアルデヒ<br>ド          |
| 19        |    | 359. 2                  | 6-フルオロ-3-ヒ<br>ドロキシ-2-メチル<br>ベンズアルデヒド   |
| 20        |   | 356. 0<br>(M-H)         | 5-ヒドロキシ-2-<br>メトキシベンズアル<br>デヒド         |
| 21        |  | 410. 6<br>(M-H)         | 5-ヒドロキシ-2-<br>(トリフルオロメトキ<br>シ)ベンズアルデヒド |
| 22        |  | 374. 5<br>(M-H)         | 6-フルオロ-3-ヒ<br>ドロキシ-2-メトキ<br>シベンズアルデヒド  |
| 23        |  | 363. 2                  | 3-ヒドロキシベンズ<br>アルデヒド                    |
| 24        |  | 360. 0<br>(M-H)         | 2-クロロ-6-ヒド<br>ロキシベンズアルデ<br>ヒド          |

## 【 0 1 3 6 】

10

20

30

40

50

## 【表 2 - 3】

(表 2 の続き)

| 調製物<br>番号 | 構造 | ES/MS<br>( <i>m/z</i> )<br>( <i>M</i> + <i>H</i> ) | 出発フェノール                               |
|-----------|----|----------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 25        |    | 372. 0<br>( <i>M</i> - <i>H</i> )                  | 2-フルオロ-3-ヒ<br>ドロキシ-6-メチル<br>ベンズアルデヒド  |
| 26        |    | 378. 0<br>( <i>M</i> - <i>H</i> )                  | 6-クロロ-2-フル<br>オロ-3-ヒドロキシ<br>ベンズアルデヒド  |
| 27        |    | 246. 0 ( <i>M</i><br>+ <i>H</i> - <i>Boc</i> )     | 2-フルオロ-3-ヒ<br>ドロキシベンズアル<br>デヒド        |
| 28        |    | 340. 0<br>( <i>M</i> - <i>H</i> )                  | 5-ヒドロキシ-2-<br>メチルベンズアルデ<br>ヒド         |
| 29        |    | 344. 0<br>( <i>M</i> - <i>H</i> )                  | 2-フルオロ-6-ヒ<br>ドロキシベンズアル<br>デヒド        |
| 30        |    | 340. 2<br>( <i>M</i> - <i>H</i> )                  | 3-ヒドロキシ-2-<br>メチルベンズアルデ<br>ヒド         |
| 31        |    | 374. 2<br>( <i>M</i> - <i>H</i> )                  | 2-フルオロ-3-ヒ<br>ドロキシ-4-メトキ<br>シベンズアルデヒド |
| 32        |    | 360. 0<br>( <i>M</i> - <i>H</i> )                  | 4-クロロ-3-ヒド<br>ロキシベンズアルデ<br>ヒド         |

## 【0137】

10

20

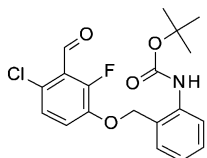
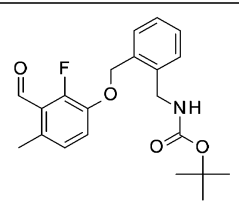
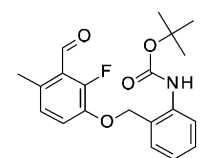
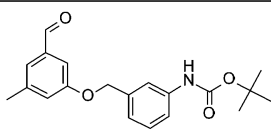
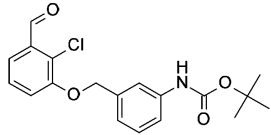
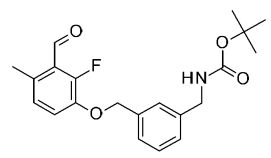
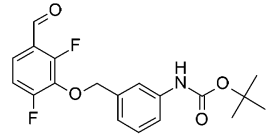
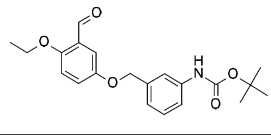
30

40

50

## 【表 2 - 4】

(表 2 の続き)

| 調製物<br>番号 | 構造                                                                                  | ES/MS<br>( $m/z$ )<br>( $M+H$ ) | 出発フェノール                              |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| 33        |    | 402. 2<br>( $M+Na$ )            | 6-クロロ-2-フル<br>オロ-3-ヒドロキシ<br>ベンズアルデヒド |
| 34        |    | 396. 2<br>( $M+Na$ )            | 2-フルオロ-3-ヒ<br>ドロキシ-6-メチル<br>ベンズアルデヒド |
| 35        |    | 382. 2<br>( $M+Na$ )            | 2-フルオロ-3-ヒ<br>ドロキシ-6-メチル<br>ベンズアルデヒド |
| 36        |   | 382. 2<br>( $M+Na$ )            | 3-ヒドロキシ-5-<br>メチルベンズアルデ<br>ヒド        |
| 37        |  | 379. 2<br>( $M+NH_4$ )          | 2-クロロ-3-ヒド<br>ロキシベンズアルデ<br>ヒド        |
| 38        |  | 396. 2<br>( $M+Na$ )            | 2-フルオロ-3-ヒ<br>ドロキシ-6-メチル<br>ベンズアルデヒド |
| 39        |  | 396. 2<br>( $M+Na$ )            | 2, 4-ジフルオロ-<br>3-ヒドロキシベンズ<br>アルデヒド   |
| 40        |  | 370. 4<br>( $M-H$ )             | 2-エトキシ-5-ヒ<br>ドロキシベンズアル<br>デヒド       |

## 【 0 1 3 8 】

10

20

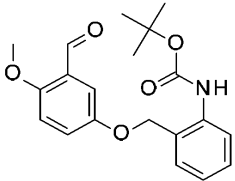
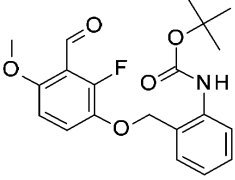
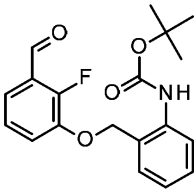
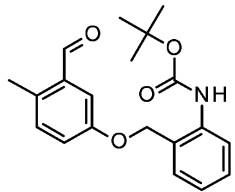
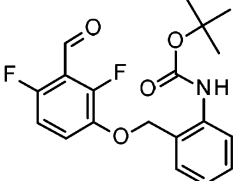
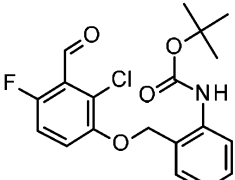
30

40

50

## 【表 2 - 5】

(表 2 の続き)

| 調製物<br>番号 | 構造                                                                                  | ES/MS<br>( $m/z$ )<br>( $M+H$ ) | 出発フェノール                               |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| 41        |    | 356. 4<br>( $M-H$ )             | 5-ヒドロキシ-2-<br>メトキシベンズアル<br>デヒド        |
| 42        |    | 374. 4<br>( $M-H$ )             | 2-フルオロ-3-ヒ<br>ドロキシ-6-メトキ<br>シベンズアルデヒド |
| 43        |    | 344. 2<br>( $M-H$ )             | 2-フルオロ-3-ヒ<br>ドロキシベンズアル<br>デヒド        |
| 44        |  | 340. 2<br>( $M-H$ )             | 5-ヒドロキシ-2-<br>メチルベンズアルデ<br>ヒド         |
| 45        |  | 362. 0<br>( $M+NH_4$ )          | 2, 6-ジフルオロ-<br>3-ヒドロキシベンズ<br>アルデヒド    |
| 46        |  | 378. 0<br>( $M-H$ )             | 2-クロロ-6-フル<br>オロ-3-ヒドロキシ<br>ベンズアルデヒド  |

## 【0139】

10

20

30

40

50

## 【表 2 - 6】

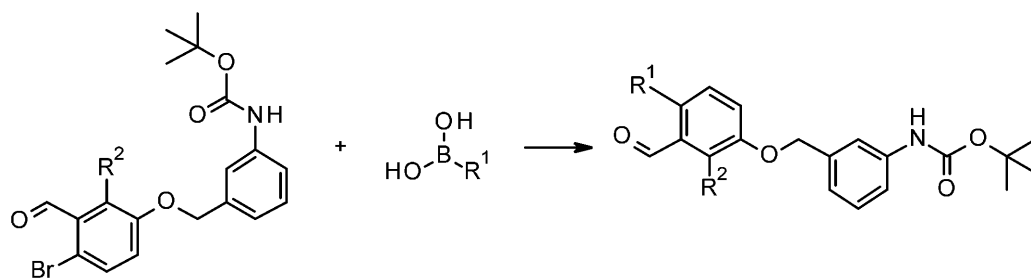
(表 2 の続き)

| 調製物<br>番号 | 構造 | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | 出発フェノール                            |
|-----------|----|-------------------------|------------------------------------|
| 47        |    | 362. 2<br>(M-H)         | 2, 6-ジフルオロ-<br>3-ヒドロキシベンズ<br>アルデヒド |
| 48        |    | 340. 3<br>(M-H)         | 3-ヒドロキシ-2-<br>メチルベンズアルデ<br>ヒド      |
| 49        |    | 372. 8<br>(M+NH4)       | 3-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンズ<br>アルデヒド      |
| 50        |    | 406. 6                  | 2-ブロモ-3-ヒド<br>ロキシベンズアルデ<br>ヒド      |

## 【0140】

## 【化49】

スキーム 2



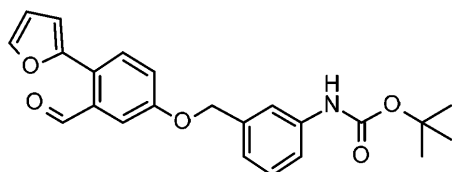
## 【0141】

## 調製物 51

tert-ブチル (3-((3-ホルミル-4-(フラン-2-イル)フェノキシ)メチル)フェニル)カルバメート

## 【0142】

## 【化50】



## 【0143】

マイクロ波管内で、tert-ブチル（3-（（4-ブロモ-3-ホルミルフェノキシ）メチル）フェニル）カルバメート（0.73 g、1.8 mmol）、2-フリルボロン酸（0.30 g、2.7 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.10 g、0.09 mmol）、及びN、N-ジイソプロピルエチルアミン（1.6 mL、1.2 mmol）を、DMF（2 mL、26 mmol）中に溶解させた。管を、N<sub>2</sub>でフラッシュし、キャップを閉めた。反応物を、140℃で45分間マイクロ波処理した。反応物を、冷却し、氷水上に注ぎ、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、表題化合物（0.70 g、98%の収率）を得た。MS m/z 392.2（M-H）。

10

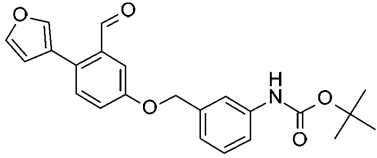
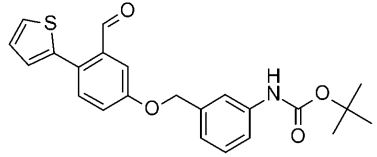
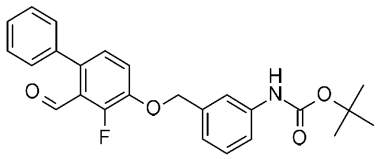
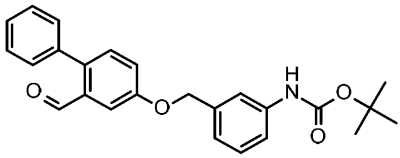
## 【0144】

表3の以下の化合物を、調製物51に記載される手順と本質的に類似の様式で調製した。

## 【0145】

## 【表3】

表3：調製物52～55

| 調製物番号 | 構造                                                                                  | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | ボロン酸           |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------|
| 52    |   | 392.2                   | フラン-3-イルボロン酸   |
| 53    |  | 408.4<br>(M-H)          | チオフェン-2-イルボロン酸 |
| 54    |  | 420.6<br>(M-H)          | フェニルボロン酸       |
| 55    |  | 402.2<br>(M-H)          | フェニルボロン酸       |

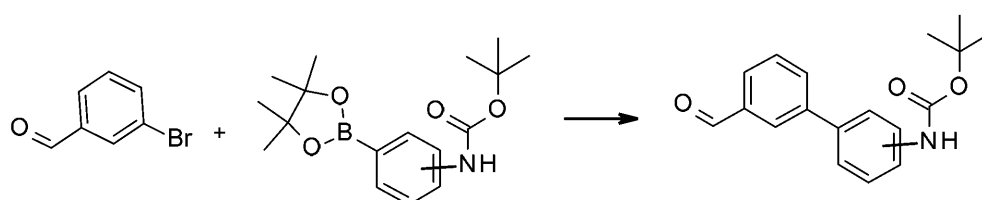
20

30

## 【0146】

## 【化51】

スキーム3



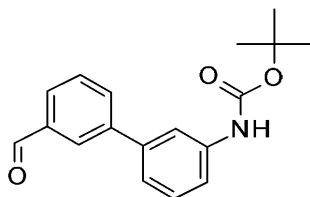
40

## 【0147】

調製物56

50

tert-ブチル (3'-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル) カルバメート  
 【0148】  
 【化52】



【0149】

3-ブロモベンズアルデヒド (1.5 g、8.1 mmol)、tert-ブチル (3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル) カルバメート (2.1 g、6.4 mmol)、及び炭酸カリウム (3.3 g、24 mmol) を、40 mL の反応バイアル内の1,4ジオキサン (11 mL) 及び水 (3 mL) 中に溶解させた。得られた均質混合物を、攪拌し、3回脱気した。1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体 (530 mg、0.81 mmol) を添加し、混合物を、脱気し、キャップを閉め、90℃まで2.25時間加熱した。反応物を、冷却し、珪藻土で濾過し、溶媒を蒸発させた。粗残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、7:3のヘキサン:EtOAcで溶出して、表題化合物 (1.5 g、63%の収率) を得た。MS m/z 315.4 (M+18)。

【0150】

表4の以下の化合物を、調製物56に記載される手順と本質的に類似の様式で調製した。

【0151】

【表4】

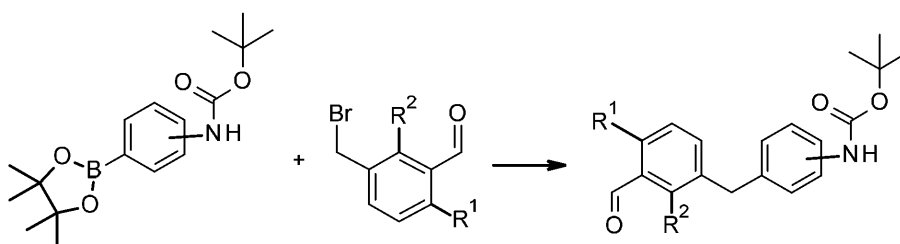
表4：調製物57

| 調製物番号 | 構造 | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | ボロン酸                                                       |
|-------|----|-------------------------|------------------------------------------------------------|
| 57    |    | 296.2<br>(M-H)          | tert-ブチル(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)カルバメート |

【0152】

【化53】

スキーム4



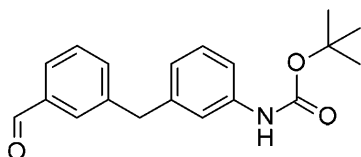
【0153】

調製物58

tert-ブチル (3-(3-ホルミルベンジル)フェニル) カルバメート

【0154】

## 【化 5 4】



## 【0155】

3-(ブロモメチル)ベンズアルデヒド (320mg、1.5mmol)、tert-ブチル (3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)カルバメート (300mg、0.94mmol)、及び炭酸カリウム (410mg、3.0mmol) を、バイアル内のトルエン (9mL) 及び水 (1mL) 中に溶解させた。反応物を、アルゴンでパージした。1, 1'ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (80mg、0.10mmol) を添加し、バイアルのキャップを閉め、100℃まで1.5時間加熱した。反応物を、冷却し、珪藻土で濾過し、溶媒を蒸発させた。粗残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、7:3のヘプタン:EtOAcで溶出して、表題化合物 (300mg、54%の収率) を得た。MS m/z 329.4 (M+18)。

## 【0156】

表5の以下の化合物を、調製物58に記載される手順と本質的に類似の様式で調製した。

## 【0157】

## 【表5】

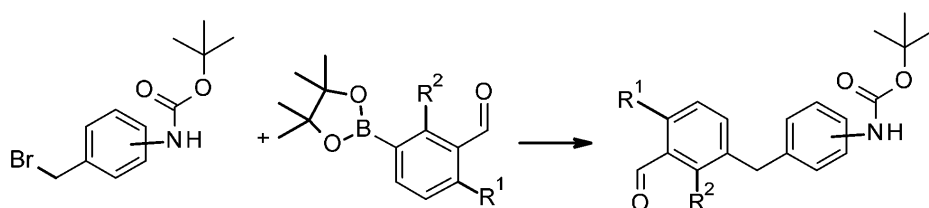
表5: 調製物59~60

| 調製物番号 | 構造 | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H)       | ボロン酸/エステル                                                        |
|-------|----|-------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 59    |    | 329.4<br>(M+NH <sub>4</sub> ) | tert-ブチル (2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)カルバメート |
| 60    |    | 329.4<br>(M+NH <sub>4</sub> ) | tert-ブチル (4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)カルバメート |

## 【0158】

## 【化 5 5】

スキーム 5



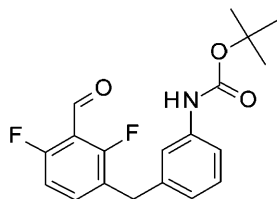
## 【0159】

調製物 61

2,6-ジフルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒド

【0160】

【化56】



10

【0161】

tert-ブチル3-(ブROMOMETHYL)フェニルカルバメート(1.5g、5.0mmol)、2,6-ジフルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒド(1.5g、5.6mmol)、及び炭酸カリウム(2.1g、3.0mmol)を、水(1mL)及びトルエン(9mL)とともに反応バイアル内に置いた。反応混合物をN<sub>2</sub>で通気し、1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(310mg、0.37mmol)を添加し、バイアルのキャップを閉め、100℃で10分間加熱した。反応物を、冷却し、濾過し、濾液を蒸発させた。粗残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、1:1のヘプタン:EtOAcで溶出して、表題化合物(1.38g、3.85mmol、77%の収率)を得た。MS m/z 365.2 (M+NH<sub>4</sub>)。

20

【0162】

表6の以下の化合物を、調製物61に記載される手順と本質的に類似の様式で調製した。

【0163】

30

40

50

## 【表 6】

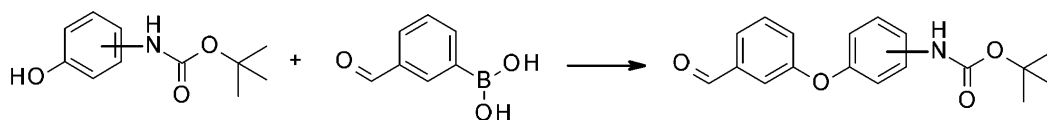
表 6 : 調製物 6 2 ~ 6 6

| 調製物<br>番号 | 構造 | ES/MS<br>( <i>m/z</i> )<br>( <i>M</i> + <i>H</i> ) | ボロン酸/エステル                                                  |
|-----------|----|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 62        |    | イオンなし                                              | 2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒド |
| 63        |    | 381.0<br>( <i>M</i> + <i>NH</i> <sub>4</sub> )     | (4-クロロ-2-フルオロ-3-ホルミルフェニル)ボロン酸                              |
| 64        |    | 381.2<br>( <i>M</i> + <i>NH</i> <sub>4</sub> )     | (4-クロロ-2-フルオロ-3-ホルミルフェニル)ボロン酸                              |
| 65        |    | 363.2<br>( <i>M</i> + <i>NH</i> <sub>4</sub> )     | (4-クロロ-3-ホルミルフェニル)ボロン酸                                     |
| 66        |    | 363.2<br>( <i>M</i> + <i>H</i> )                   | (4-クロロ-3-ホルミルフェニル)ボロン酸                                     |

## 【0164】

## 【化57】

スキーム 6



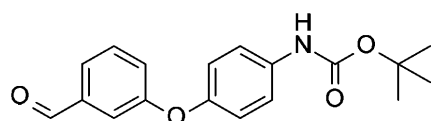
## 【0165】

調製物 6 7

tert-ブチル (4-(3-ホルミルフェノキシ)フェニル) カルバメート

## 【0166】

## 【化58】



## 【0167】

(3-ホルミルフェニル)ボロン酸 (610mg、4.1mmol)、tert-ブチル (4-ヒドロキシフェニル)カルバメート (420mg、2.0mmol)、酢酸銅 (II) (370mg、2.0mmol)、トリエチルアミン (1.4mL、10mmol)、及び 4 Å モレキュラーシーブ (500mg) を、バイアル内の DCM (15mL) に

添加した。反応物を、室温で10時間インキュベートした。反応物を、珪藻土で濾過し、溶媒を蒸発させた。粗残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、7：3のヘキサン：EtOAcで溶出して、表題化合物（180mg、29%の収率）を得た。MS  $m/z$  312.2 (M-H)。

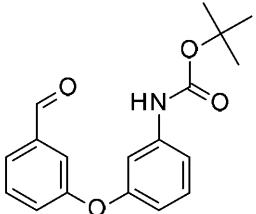
【0168】

表7の以下の化合物を、調製物67に記載される手順と本質的に類似の様式で調製した。

【0169】

【表7】

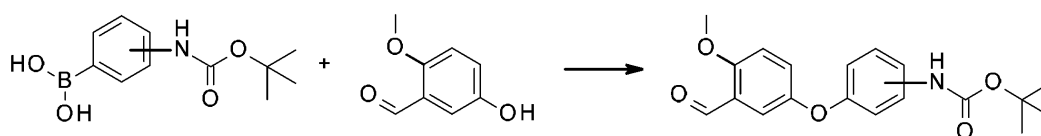
表7：調製物68

| 調製物<br>番号 | 構造                                                                                | ES/MS<br>( $m/z$ )<br>(M+H) | フェノール                               |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| 68        |  | 312.2<br>(M-H)              | tert-ブチル(3-<br>ヒドロキシフェニル<br>)カルバメート |

【0170】

【化59】

スキーム7



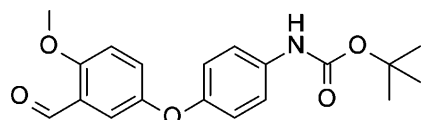
【0171】

調製物69

tert-ブチル(4-(3-ホルミルフェノキシ)フェニル)カルバメート

【0172】

【化60】



【0173】

5-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアルデヒド（1.00g、6.57mmol）、[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]ボロン酸（3.12g、13.2mmol）、酢酸銅（II）（1.19g、6.57mmol）、及び4Åモレキュラーシーブ（1.0g）を、フラスコに添加した。次いで、DCM（60mL）及びトリエチルアミン（4.6mL、33mmol）を添加した。反応混合物を、室温で一晩撹拌した。更なる[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]ボロン酸（1.1g、4.6mmol）及び酢酸銅（II）（400mg、2.2mmol）を添加し、反応混合物を、室温で3日間撹拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を蒸発させた。粗残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、ヘプタン：EtOAcで溶出して、表題化合物（400mg、18%の収率）を得た。MS  $m/z$  361.0 (M+NH<sub>4</sub>)。

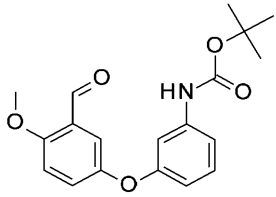
【0174】

表8の以下の化合物を、調製物69に記載される手順と本質的に類似の様式で調製した。

【0175】

【表8】

表8：調製物70

| 調製物<br>番号 | 構造                                                                                | ES/MS<br>( $m/z$ )<br>( $M+H$ ) | ボロン酸                                        |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|
| 70        |  | 361.0<br>( $M+NH_4$ )           | [3-(tert-ブ<br>トキシカルボニ<br>ルアミノ)フェニ<br>ル]ボロン酸 |

10

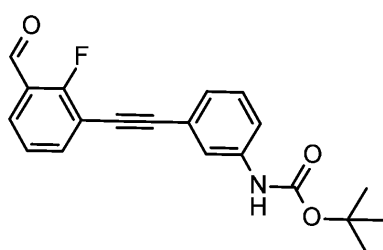
【0176】

調製物71

tert-ブチル(3-((2-フルオロ-3-ホルミルフェニル)エチニル)フェニル)カルバメート

【0177】

【化61】



20

【0178】

3-エチニル-2-フルオロベンズアルデヒド(0.25g、1.7mmol)を、トリエチルアミン(10mL、72mmol)中の、tert-ブチルN-(3-ヨードフェニル)カルバメート(0.55g、1.7mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.025g、0.036mmol)、及びヨウ化銅(I)(0.01g、0.05mmol)と、N<sub>2</sub>下で混合した。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を、EtOAcで希釈し、珪藻土に通して濾過した。濾液を、1Mのaq HCl、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発させて、表題化合物(0.57g、100%の収率)を得た。MS  $m/z$  338.2 ( $M-H$ )。

30

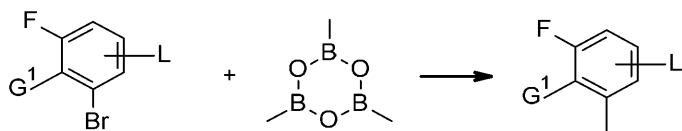
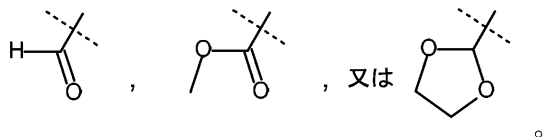
【0179】

40

50

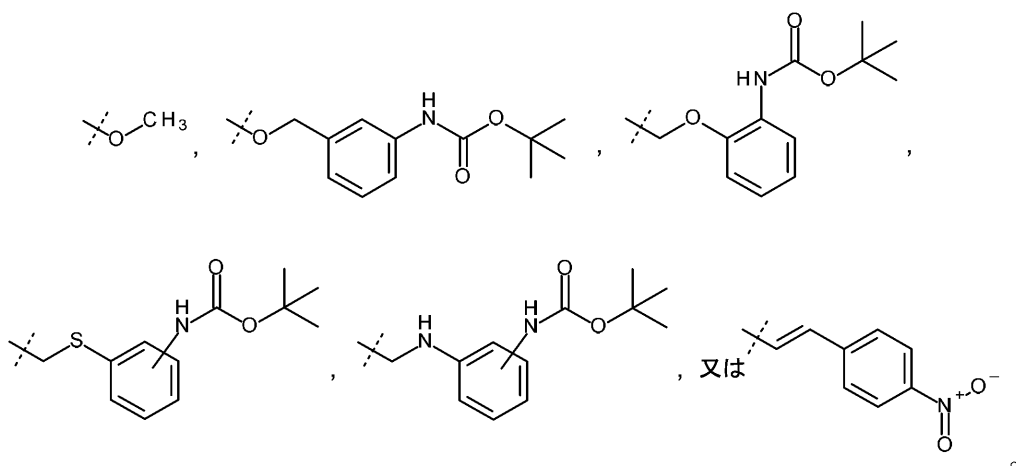
## 【化 6 2】

スキーム 8

式中、G<sup>1</sup>は、以下である

10

式中、Lは、以下である



20

## 【0180】

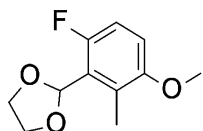
調製物 7 2

2-(6-フルオロ-3-メトキシ-2-メチルフェニル)-1,3-ジオキサラン

30

## 【0181】

## 【化 6 3】



## 【0182】

マイクロ波バイアルに、2-(2-ブromo-6-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1,3-ジオキサラン(970mg、3.5mmol)、THF(600μL、4.3mmol)中のトリメチルボロキシン(50質量%)、並びに1,4-ジオキサラン(12mL、140mmol)及び水(2mL、110mmol)中の炭酸セシウム(2.3g、7.1mmol)を添加した。溶液を、N<sub>2</sub>で2分間脱気した。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(130mg、0.17mmol)を添加し、溶液を、N<sub>2</sub>で2分間脱気した。バイアルのキャップを閉め、110℃で1時間マイクロ波処理した。反応混合物を、水(10mL)で希釈し、EtOAc(10mL)で抽出した。有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、紙に通して濾過し、回転蒸発させて、粗油を得た。粗油を、順相クロマトグラフィによって精製し、7:3のヘキサン:MTBEで溶出して、表題化合物(0.61g、82%の収率)を得た。MS m/z

40

50

212.8 (M+H)。

【0183】

表9の以下の化合物を、調製物72に記載される手順と本質的に類似の様式で調製した。

【0184】

【表9】

表9：調製物73～78

| 調製物<br>番号 | 構造 | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | プロミド                                                                               |
|-----------|----|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 73        |    | イオンなし*                  | tert-ブチル(3-((4-<br>ブロモ-2-フルオロ<br>-3-ホルミルベンジル<br>)チオ)フェニル)カルバ<br>メート                |
| 74        |    | 305.9<br>(M-Boc+H)      | メチル6-ブロモ-3-<br>(((2-((tert-ブトキ<br>シカルボニル)アミノ)フ<br>ェニル)チオ)メチル)-<br>2-フルオロベンゾエ<br>ート |
| 75        |    | 359.0                   | tert-ブチル(3-((4-<br>ブロモ-2-フルオロ<br>-3-ホルミルベンジル<br>)アミノ)フェニル)カル<br>バメート               |
| 76        |    | イオンなし**                 | tert-ブチル(2-((4-<br>ブロモ-2-フルオロ<br>-3-ホルミルベンジル<br>)オキシ)フェニル)カル<br>バメート               |
| 77        |    | 315.9                   | メチル(E)-6-ブロモ<br>-2-フルオロ-3-(<br>4-ニトロスチリル)ベ<br>ンゾエート                                |
| 78        |    | 359.0                   | tert-ブチル(2-((4-<br>ブロモ-2-フルオロ<br>-3-ホルミルベンジル<br>)アミノ)フェニル)カル<br>バメート               |

\*<sup>1</sup>H NMR (400.14MHz, DMSO) : δ 10.40 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.55~7.50 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 1.46 (s, 10H)

\*\*<sup>1</sup>H NMR (400.21MHz, DMSO) : δ 10.45 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.65~7.61 (m, 1

H), 7.22~7.20 (m, 1H), 7.14~7.12 (m, 1H), 7.07~7.02 (m, 1H), 6.95~6.91 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)

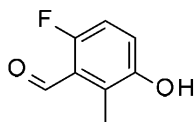
【0185】

調製物79

6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-メチルベンズアルデヒド

【0186】

【化64】



10

【0187】

DCM中の三臭化ホウ素(14mL、14mmol、1mol/L)を、2分間の期間にわたって、0℃まで冷却された、DCM(14mL、220mmol)中の2-(6-フルオロ-3-メトキシ-2-メチルフェニル)-1,3-ジオキソラン(600mg、2.8mmol)の溶液に添加した。添加後、浴を除去した。30分後、反応物を、satd aq NH<sub>4</sub>Clでクエンチした。反応物を、DCMで希釈し、2Mのaq NaOHで洗浄し、次いで、5Mのaq HClで洗浄した。有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、紙に通して濾過し、回転蒸発させて、粗残渣を得た。粗残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、7:3のヘキサン:EtOAcで溶出して、表題化合物(130mg、30%の収率)を得た。MS m/z 153.0 (M-H)。

20

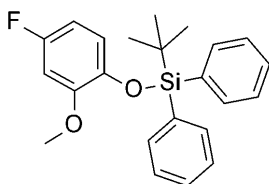
【0188】

調製物80

tert-ブチル(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ジフェニルシラン

【0189】

【化65】



30

【0190】

DCM(35mL)中の4-フルオロ-2-メトキシフェノール(2.3g、16mmol)の溶液に、イミダゾール(2.8g、41mmol)及びtert-ブチルクロロジフェニルシラン(6mL、23mmol)を添加した。1.75時間後、溶媒を蒸発させ、残渣を、ヘキサン中の200mLの10%のEtOAcと100mLの水との間で分配した。有機物を、ブラインで1回洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、9:1のヘキサン:EtOAcで溶出して、表題化合物(6.7g、定量的収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(399.8MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 7.64 (dd, J=1.5, 7.9Hz, 4H), 7.48~7.43 (m, 6H), 6.82 (dd, J=2.9, 10.5Hz, 1H), 6.60 (dd, J=5.9, 8.8Hz, 1H), 6.48 (td, J=8.5, 3.0Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.05 (s, 9H)

40

【0191】

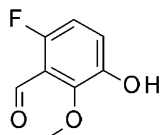
調製物81

6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアルデヒド

【0192】

50

## 【化 6 6】



## 【0193】

tert-ブチル (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) ジフェニルシラン (3.2 g、8.5 mmol) を、テトラヒドロフラン (30 mL) 中に溶解させ、 $-78^{\circ}\text{C}$  まで冷却した。n-ブチルリチウム (7 mL、11 mmol、1.6 M) を、3 分間にわたって添加した。1.5 時間後、DMF (2 mL) を、 $-78^{\circ}\text{C}$  で添加した。1 時間後、約 4 mL の 10% の aq  $\text{NH}_4\text{Cl}$  を添加し、室温まで 1.5 時間にわたって加温した。溶媒を蒸発させて、粗残渣を、得て、次いで、1 M の aq  $\text{HCl}$  で酸性とし、水と 300 mL の EtOAc との間で分配した。有機層を、水、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、3:2 のヘキサン:EtOAc で溶出して、表題化合物 (0.79 g、55% の収率) を得た。MS  $m/z$  171.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

10

## 【0194】

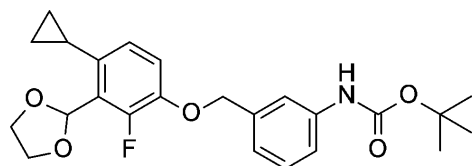
## 調製物 8 2

tert-ブチル (3-((4-シクロプロピル-3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)カルバメート

20

## 【0195】

## 【化 6 7】



## 【0196】

tert-ブチル (3-((4-ブロモ-3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)カルバメート (200 mg、0.43 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (0.21 g、2.4 mmol)、及びリン酸三カリウム (0.28 g、1.3 mmol) を、 $\text{N}_2$  でパージされた 25 mL のバイアル内に置いた。トルエン (3 mL) 及び水 (0.75 mL) を添加した。反応混合物を、 $\text{N}_2$  で 5 分間脱気し、次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.10 g、0.09 mmol) を一度に添加した。反応物を、 $100^{\circ}\text{C}$  まで一晩加熱した。室温まで冷却した後、EtOAc 及び水を添加し、相を分離し、水層を、EtOAc で 2 回抽出した。組み合わされた有機層を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。粗残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、1:1 のヘキサン:EtOAc で溶出して、表題化合物 (170 mg、94% の収率) を得た。MS  $m/z$  428.4 ( $\text{M}-\text{H}$ )。

30

40

## 【0197】

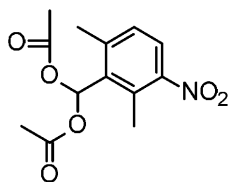
## 調製物 8 3

(2,6-ジメチル-3-ニトロフェニル)メチレンジアセテート

## 【0198】

50

## 【化 6 8】



## 【0199】

2, 6-ジメチル-3-ニトロベンズアルデヒド (1.9 g、10 mmol) を、DCM (23 mL) 中に溶解させ、次いで、無水酢酸 (1.3 mL、14 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸銅 (II) (41 mg、0.11 mmol) を添加した。溶液を、室温で3.5時間攪拌した。反応物を、satd aq NaHCO<sub>3</sub>でクエンチした。有機層を、分離し、水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。粗残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、3:2のヘキサン:EtOAcで溶出して、表題化合物 (2.4 g、81%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.12 (s, 6H)。

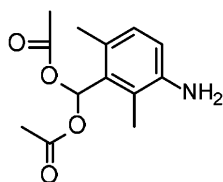
## 【0200】

## 調製物 8 4

(3-アミノ-2, 6-ジメチルフェニル) メチレンジアセテート

## 【0201】

## 【化 6 9】



## 【0202】

炭素上の5重量%の硫化白金 (1.0 g、5.2 mmol) を、500 mLのParrシェーカーボトルに添加し、N<sub>2</sub>で脱気した。25 mLのEtOAc、次いで、25 mLのEtOAc中の(2, 6-ジメチル-3-ニトロフェニル) メチレンジアセテート (2.7 g、9.6 mmol) を、ボトルに添加した。ボトルを、密封し、N<sub>2</sub>でパージし、H<sub>2</sub>でパージし、60 psiのH<sub>2</sub>に1.5時間室温で加圧した。反応混合物を、濾過し、濃縮して、表題化合物 (2.1 g、定量的収率) を得た。MS m/z 251.8 (M + H)。

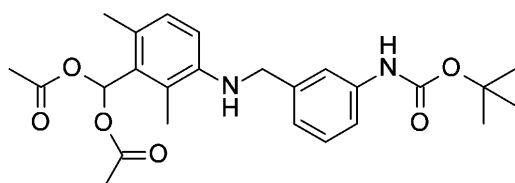
## 【0203】

## 調製物 8 5

(3-((3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ベンジル) アミノ)-2, 6-ジメチルフェニル) メチレンジアセテート

## 【0204】

## 【化 7 0】



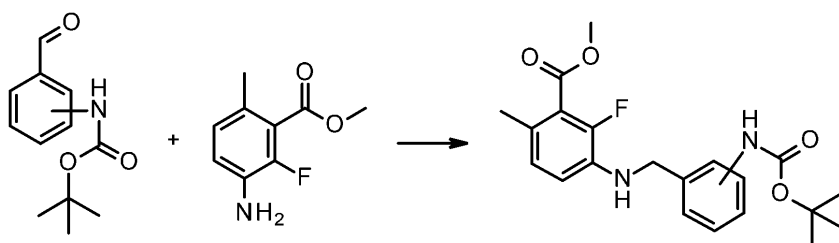
## 【0205】

DMF (3 mL) 中の、(3-アミノ-2,6-ジメチルフェニル)メチレンジアセテート (276 mg、1.10 mmol) 及び炭酸カリウム (435 mg、3.15 mmol) の混合物を、室温で1時間攪拌した。tert-ブチル N-[3-(ブロモメチル)フェニル]カルバメート (300 mg、1.05 mmol) を、スラリーに添加し、反応物を、50℃で1時間攪拌した。冷却後、反応混合物を、酢酸エチルと水との間で分配した。相を分離した。有機相を、丸底フラスコに移し、溶媒を、真空中で蒸発させた。残渣 DMF を、キシレンとともに蒸発 (共沸) させて、残渣を、透明ペーストとして得た。粗残渣を、順相精製によって精製し、1:1のEtOAc:ヘキサンで溶出して、表題化合物 (363 mg、76%の収率) を得た。MS  $m/z$  457.2 (M+H)。

【0206】

【化71】

スキーム 9



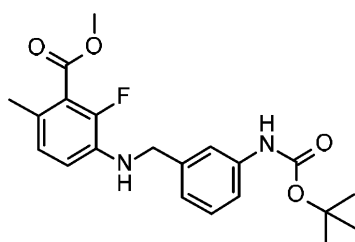
【0207】

調製物 86

メチル 3-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンジル)アミノ)-2-フルオロ-6-メチルベンゾエート

【0208】

【化72】



【0209】

tert-ブチル (3-ホルミルフェニル)カルバメート (1.2 g、5.2 mmol)、メチル 3-アミノ-2-フルオロ-6-メチルベンゾエート (950 mg、4.8 mmol)、及び酢酸 (0.55 mL、9.6 mmol) を、メタノール (5 mL) 中に溶解させ、0℃まで冷却した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.61 g、9.5 mmol) を、溶液中に慎重に添加した。氷浴を除去し、反応混合物を、室温で一晩  $N_2$  下で攪拌した。反応物を、水 (10 mL) の添加によってクエンチした。反応混合物を、EtOAc と水との間で分配した。組み合わされた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。粗残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、3:2のPetエーテル:EtOAcで溶出して、表題化合物 (1.9 g、75%の収率) を得た。MS  $m/z$  389.0 (M+H)。

【0210】

表10の以下の化合物を、調製物86に記載される手順と本質的に類似の様式で調製した。

【0211】

10

20

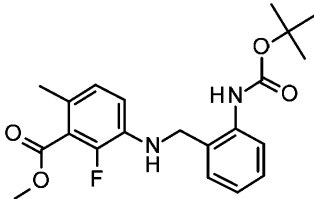
30

40

50

## 【表 10】

表 10 : 調製物 87

| 調製物<br>番号 | 構造                                                                                | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | ホルミル出発材料                   |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 87        |  | 389.0                   | tert-ブチル(2-ホルミルフェニル)カルバメート |

10

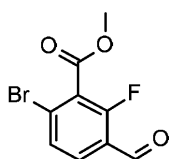
## 【0212】

## 調製物 88

メチル 6-ブロモ-2-フルオロ-3-ホルミルベンゾエート

## 【0213】

## 【化 73】



20

## 【0214】

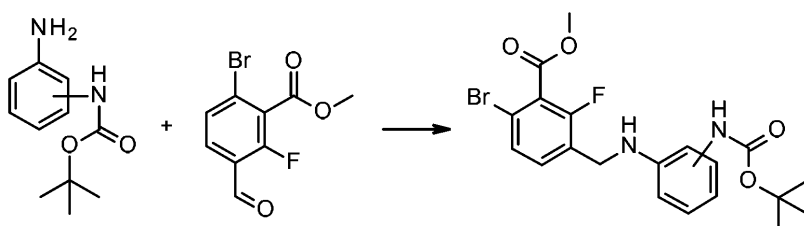
N-ブロモスクシンイミド (5.8 g、31 mmol) を、四塩化炭素 (36 mL) 中のメチル 6-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルベンゾエート (3.9 g、14 mmol) の溶液に添加し、続いて、2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル (0.24 g、1.4 mmol) を添加し、反応混合物を、85℃で一晩攪拌した。混合物を、DCMで希釈し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、粗残渣を得た。残渣を、ACN中に溶解させ、分取C18 HPLC (35%~60%の水 [0.225%のFA] - ACN) によって精製した。溶出液を濃縮して、メチル 6-ブロモ-3-(ジブロモメチル)-2-フルオロベンゾエート (1.9 g、4.6 mmol) を得た。物質を、エタノール (15 mL) 中に溶解させた。水 (10 mL) 中の硝酸銀 (2.0 g、12 mmol) の混合物を添加し、反応混合物を、75℃で6時間、N<sub>2</sub>下で加熱した。反応生成物を、濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を濃縮して、粗残渣を得た。粗残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、8%のEtOAc:Petエーテルで溶出して、表題化合物 (1.1 g、91%の収率) を得た。

30

## 【0215】

## 【化 74】

スキーム 10



40

## 【0216】

## 調製物 89

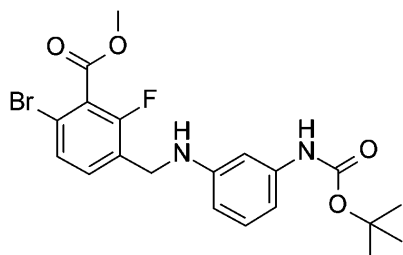
メチル 6-ブロモ-3-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェ

50

ニル) アミノ) メチル) - 2 - フルオロベンゾエート

【0217】

【化75】



10

【0218】

メチル6-ブロモ-2-フルオロ-3-ホルミルベンゾエート (1.0 g、3.7 mmol)、tert-ブチルN-(3-アミノフェニル)カルバメート (870 mg、4.1 mmol)、及び酢酸 (0.43 mL、7.5 mmol) を、メタノール (9 mL) 中に溶解させ、0℃まで冷却した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (480 mg、7.5 mmol) を、溶液中に慎重に添加した。氷浴を除去し、反応混合物を、室温で一晩N<sub>2</sub>下で撹拌した。反応物を、水 (30 mL) の添加によってクエンチした。反応混合物を、EtOAcと水との間で分配した。組み合わされた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。粗残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、7:3のPetエーテル:EtOAcで溶出して、表題化合物 (1.7 g、89%の収率) を得た。MS m/z 454.9 (M+H)。

20

【0219】

表11の以下の化合物を、調製物89に記載される手順と本質的に類似の様式で調製した。

【0220】

【表11】

表11：調製物90

| 調製物<br>番号 | 構造 | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | ホルミル出発材料                     |
|-----------|----|-------------------------|------------------------------|
| 90        |    | 454.9                   | メチル6-ブロモ-2-フルオロ-3-ホルミルベンゾエート |

30

【0221】

調製物91

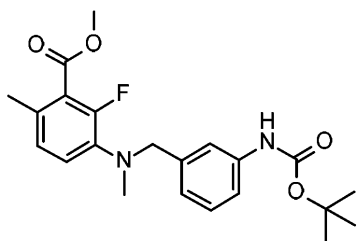
メチル3-((3-((tert-butoxycarbonyl)amino)benzyl)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-6-メチルベンゾエート

【0222】

40

50

## 【化 7 6】



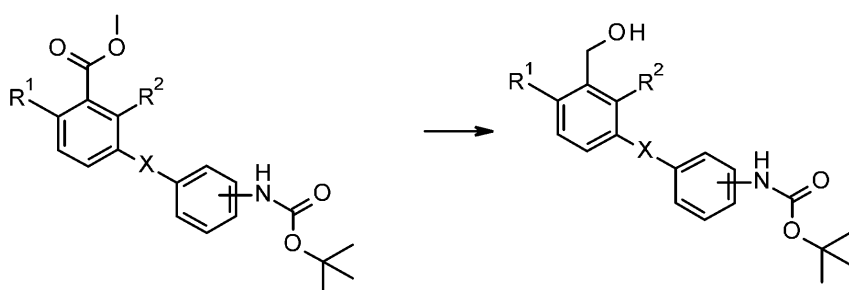
## 【0 2 2 3】

メタノール（5 mL）中のメチル 3-（（3-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ベンジル）アミノ-2-フルオロ-6-メチルベンゾエート（1.7 g、3.3 mmol）の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（420 mg、6.5 mmol）及び酢酸（0.5 mL、9 mmol）を添加した。次いで、水中のホルムアルデヒド（730  $\mu$ L、9.8 mmol、37 質量%）を、25℃で添加した。混合物を、室温で一晩  $N_2$  下で攪拌した。粗混合物を、順相クロマトグラフィによって精製し、4:1のPetエーテル:EtOAcで溶出して、表題化合物（1.3 g、92%の収率）を得た。MS  $m/z$  403.0 (M+H)。

## 【0 2 2 4】

## 【化 7 7】

スキーム 1 1



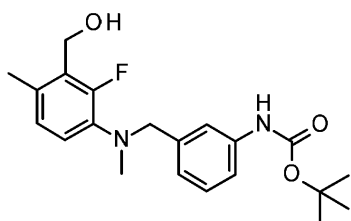
## 【0 2 2 5】

## 調製物 9 2

tert-ブチル（3-（（2-フルオロ-3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルフェニル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）カルバメート

## 【0 2 2 6】

## 【化 7 8】



## 【0 2 2 7】

DCM（10 mL）中のメチル 3-（（3-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ベンジル）（メチル）アミノ-2-フルオロ-6-メチルベンゾエート（1.2 g、2.8 mmol）溶液に、トルエン中のDIBAL-H（7 mL、7.0 mmol、1.0 mol/L）を、0℃で添加した。反応混合物を、室温まで3時間加温した。溶液を、冷却して0℃に戻し、satd aq ロッセル塩及びDCMを添加し、続いて、DCMで抽出した。有機層を、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、シリカゲルプラ

グに通し、濃縮して、粗残渣を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、1 : 1のPetエーテル : EtOAcで溶出して、表題化合物 (640 mg、57%の収率) を得た。MS  $m/z$  375.0 (M+H)。

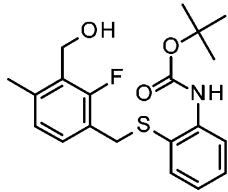
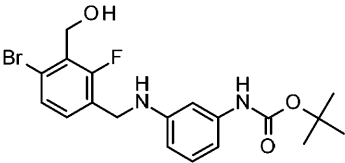
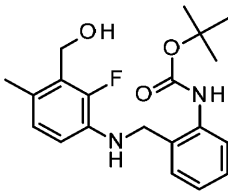
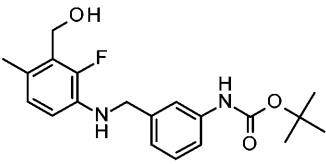
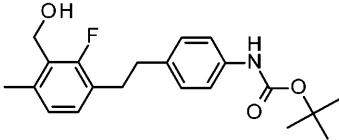
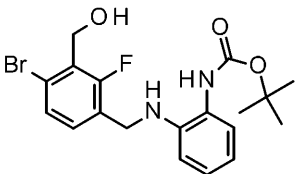
【0228】

表12の以下の化合物を、調製物92に記載される手順と本質的に類似の様式で調製した。

【0229】

【表12】

表12 : 調製物93～98

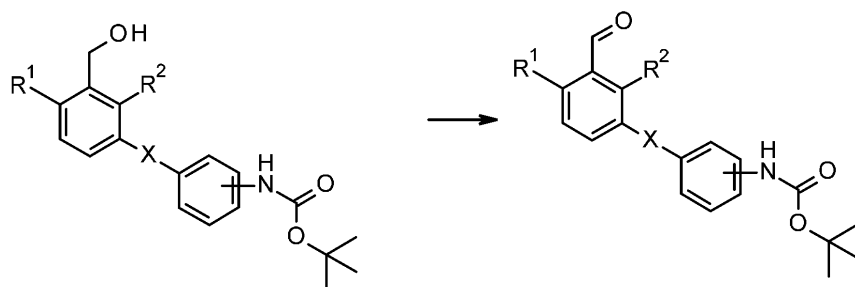
| 調製物<br>番号 | 構造                                                                                  | ES/MS<br>( $m/z$ )<br>(M+H) | エステルSM                                                          |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 93        |    | 278.0<br>(M-Boc+H)          | メチル3-(((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェニル)チオ)メチル)-2-フルオロ-6-メチルベンゾエート  |
| 94        |   | 426.9                       | メチル6-ブロモ-3-(((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェニル)アミノ)メチル)-2-フルオロベンゾエート |
| 95        |  | 361.0                       | メチル3-(((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンジル)アミノ)-2-フルオロ-6-メチルベンゾエート     |
| 96        |  | 361.2                       | メチル3-(((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンジル)アミノ)-2-フルオロ-6-メチルベンゾエート     |
| 97        |  | イオンなし*                      | メチル3-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェネチル)-2-フルオロ-6-メチルベンゾエート          |
| 98        |  | 426.9                       | メチル6-ブロモ-3-(((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェニル)アミノ)メチル)-2-フルオロベンゾエート |

\*<sup>1</sup>H NMR (400.14 MHz, DMSO) : δ 9.23 (s, 1H), 7.35~7.31 (m, 2H), 7.09~7.02 (m, 3H), 6.89 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.92 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.49~4.48 (m, 2H), 4.03 (q, J=7.1 Hz, 1H), 2.79~2.72 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。

【0230】

【化79】

スキーム12



10

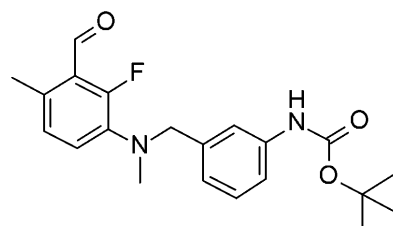
【0231】

調製物99

tert-ブチル (3-((2-フルオロ-3-ホルミル-4-メチルフェニル) (メチル) アミノ) メチル) フェニル) カルバメート

【0232】

【化80】



20

【0233】

EtOAc (5 mL) 中の tert-ブチル (3-((2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) (メチル) アミノ) メチル) フェニル) カルバメート (590 mg、1.5 mmol) の溶液に、2-ヨードキシ安息香酸 (630 mg、2.2 mmol) を添加した。反応混合物を、80℃で6時間攪拌した。固体を濾過して除去し、濾液を濃縮して、粗残渣を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、7:3のPetエーテル:EtOAcで溶出して、表題化合物 (580 mg、94%の収率) を得た。MS m/z 373.0 (M+H)。

30

【0234】

表13の以下の化合物を、調製物99に記載される手順と本質的に類似の様式で調製した。

【0235】

40

50

【表 13】

表 13 : 調製物 100 ~ 104

| 調製物<br>番号 | 構造 | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | アルコール出発材料                                                                      |
|-----------|----|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 100       |    | イオンなし*                  | (6-ブロモ-3-(ブ<br>ロモメチル)-2-フル<br>オロフェニル)メタノ<br>ール                                 |
| 101       |    | 275.9<br>(M-Boc+H)      | tert-ブチル(2-((<br>2-フルオロ-3-(ヒ<br>ドロキシメチル)-4-<br>メチルベンジル)チオ<br>フェニル)カルバメート       |
| 102       |    | 424.9                   | tert-ブチル(3-((<br>4-ブロモ-2-フル<br>オロ-3-(ヒドロキシ<br>メチル)ベンジル)アミ<br>ノ)フェニル)カルバメ<br>ート |
| 103       |    | イオンなし**                 | tert-ブチル(4-(2<br>-フルオロ-3-(ヒド<br>ロキシメチル)-4-メ<br>チルフェネチル)フェニ<br>ル)カルバメート         |
| 104       |    | 425.0                   | tert-ブチル(2-((<br>4-ブロモ-2-フル<br>オロ-3-(ヒドロキシ<br>メチル)ベンジル)アミ<br>ノ)フェニル)カルバメ<br>ート |

\*  $^1\text{H}$  NMR (400.15 MHz, DMSO) :  $\delta$  10.331 (d,  $J=0.8$  Hz, 1H), 7.90~7.86 (m, 1H), 7.78 (dd,  $J=0.8, 8.4$  Hz, 1H), 4.84 (d,  $J=1.0$  Hz, 2H)

\*\*  $^1\text{H}$  NMR (400.15 MHz, DMSO) :  $\delta$  10.42 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.44~7.40 (m, 1H), 7.36~7.33 (m, 2H), 7.09~7.05 (m, 3H), 2.92~2.81 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

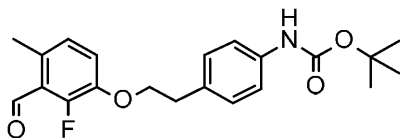
【0236】

調製物 105

tert-ブチル(4-(2-(2-フルオロ-3-ホルミル-4-メチルフェノキシ)エチル)フェニル)カルバメート

【0237】

【化81】



10

20

30

40

50

## 【0238】

アセトニトリル（10 mL）中の、2-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド（250 mg、1.5 mmol）及び4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）フェネチル4-メチルベンゼンスルホネート（760 mg、1.9 mmol）の溶液に、炭酸カリウム（670 mg、4.9 mmol）を添加した。懸濁液を、80℃で16時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、水（40 mL）で希釈し、EtOAc（20 mL）で抽出した。組み合わされた有機層を、ブライン（20 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、17：3のPetエーテル：EtOAcで溶出して、表題化合物（510 mg、85%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400.15 MHz, CDCl<sub>3</sub>）：δ 10.47（s, 1H）, 7.24（d, J = 8.4 Hz, 2H）, 7.15（d, J = 8.5 Hz, 2H）, 6.96（t, J = 8.4 Hz, 1H）, 6.82（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 6.37～6.35（m, 1H）, 4.12（t, J = 7.0 Hz, 2H）, 3.01（t, J = 6.9 Hz, 2H）, 2.45（s, 3H）, 1.45（s, 8H）。

10

## 【0239】

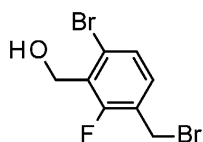
## 調製物106

（6-ブロモ-3-（ブロモメチル）-2-フルオロフェニル）メタノール

## 【0240】

## 【化82】

20



## 【0241】

氷浴で冷却された窒素雰囲気下の、THF（100 mL）中の6-ブロモ-3-（ブロモメチル）-2-フルオロ安息香酸（4.9 g、11 mmol）の溶液に、THF中のボラン-THF錯体（35 mL、35 mmol、1 mol/L）を滴下した。反応混合物を、室温まで一晩にわたって加温させた。反応物を、MeOH（100 mL）の添加によってクエンチし、真空中で濃縮した。得られた残渣を、EtOAc（100 mL）と1MのHCl（30 mL）との間で分配し、水層を、EtOAc（100 mL）で1回抽出した。組み合わされた有機抽出物を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、7：3のPetエーテル：EtOAcで溶出して、表題化合物（2.9 g、62%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400.15 MHz, DMSO）：δ 7.50～7.42（m, 2H）, 5.38～5.23（m, 1H）, 4.70（d, J = 0.5 Hz, 2H）, 4.59（d, J = 1.5 Hz, 2H）。

30

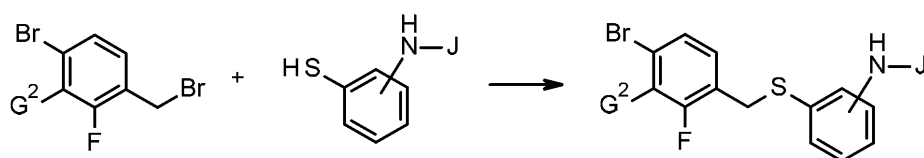
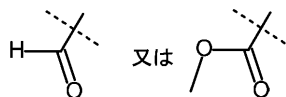
## 【0242】

40

50

## 【化 8 3】

スキーム 1 3

式中、G<sup>2</sup>は、以下である

式中、Jは、水素又はB o cである。

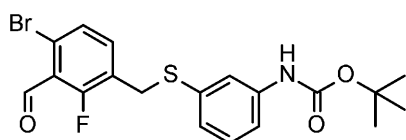
## 【0 2 4 3】

調製物 1 0 7

tert-ブチル (3-((4-ブロモ-2-フルオロ-3-ホルミルベンジル) チオ  
)フェニル) カルバメート

## 【0 2 4 4】

## 【化 8 4】



## 【0 2 4 5】

DCM (10 mL) 中の、6-ブロモ-3-(ブロモメチル)-2-フルオロベンズアルデヒド (620 mg、1.9 mmol) 及び tert-ブチル N-(3-スルファニルフェニル) カルバメート (500 mg、2.0 mmol) の混合物に、トリエチルアミン (530 µL、3.8 mmol) を、N<sub>2</sub> 下で添加した。混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合物を、DCM (30 mL) と水 (30 mL) との間で分配した。組み合わせられた有機抽出物を、真空下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、3:1のPetエーテル:EtOAcで溶出して、表題化合物 (780 mg、89%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400.15 MHz, DMSO): δ 10.19 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.57~7.51 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 1.46 (s, 9H)。

## 【0 2 4 6】

表 1 4 の以下の化合物を、調製物 1 0 7 に記載される手順と本質的に類似の様式で調製した。

## 【0 2 4 7】

10

20

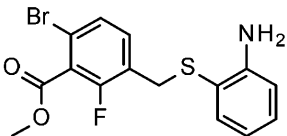
30

40

50

## 【表 1 4】

表 1 4 : 調製物 1 0 8

| 調製物<br>番号 | 構造                                                                                | ES/MS(m/z)<br>(M+H) | チオール出発材料          |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------|
| 108       |  | 371.8               | 2-アミノベンゼン<br>チオール |

10

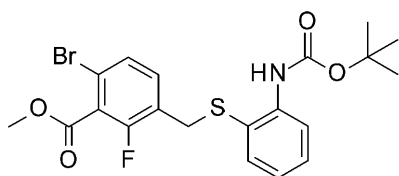
## 【0 2 4 8】

## 調製物 1 0 9

メチル 6-ブロモ-3-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェニル)チオ)メチル)-2-フルオロベンゾエート

## 【0 2 4 9】

## 【化 8 5】



20

## 【0 2 5 0】

tert-ブタノール (13 mL、140 mmol) 中のメチル 3-((2-アミノフェニル)チオ)メチル)-6-ブロモ-2-フルオロベンゾエート (1.3 g、3.4 mmol) の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (3.5 mL、15 mmol) を添加した。混合物を、50℃で一晩 N<sub>2</sub> 下で撹拌した。反応物を、真空下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、10:1のPetエーテル:EtOAcで溶出して、表題化合物 (1.6 g、定量的収率) を得た。MS m/z 371.8 (M-Boc+H)。

30

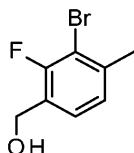
## 【0 2 5 1】

## 調製物 1 1 0

(3-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)メタノール

## 【0 2 5 2】

## 【化 8 6】



40

## 【0 2 5 3】

MeOH中の3-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルベンズアルデヒド (2 g、6.6 mmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (620 mg、16 mmol) を、0℃で添加した。混合物を、1時間撹拌した。混合物を、1Mのaq HCl (30 mL) で、N<sub>2</sub> 下でゆっくりクエンチし、pH 6に調整した。反応混合物を、真空下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、1:2のPetエーテル:EtOAcで溶出して、表題化合物 (820 mg、51%の収率) を得た。

## 【0 2 5 4】

## 調製物 1 1 1

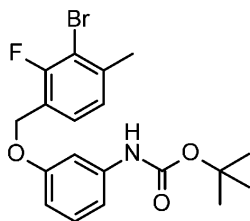
tert-ブチル (3-((3-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルベンジル)オキシ

50

) フェニル) カルバメート

【0255】

【化87】



【0256】

THF (10 mL、120 mmol) 中の、(3-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)メタノール (650 mg、2.7 mmol)、tert-ブチル(3-ヒドロキシフェニル)カルバメート (870 mg、4.0 mmol)、及びテトラブチルホスフィン (1.1 g、5.4 mmol) の溶液に、N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド (940 mg、5.4 mmol) を添加した。反応混合物を、室温で2時間、無水N<sub>2</sub>下で撹拌した。反応混合物を、EtOAc (100 mL) と水 (100 mL) との間で分配した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (200 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗残渣を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、9:1のPetエーテル:EtOAcで溶出して、表題化合物 (1.2 g、96%の収率) を得た。MS m/z 355.8 (M-tBu+H)。

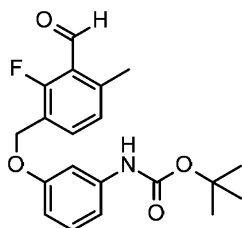
【0257】

調製物112

tert-ブチル(3-((2-フルオロ-3-ホルミル-4-メチルベンジル)オキシ)フェニル)カルバメート

【0258】

【化88】



【0259】

THF (5 mL、62 mmol) 中のtert-ブチル(3-((3-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルベンジル)オキシ)フェニル)カルバメート (0.82 g、1.8 mmol) の溶液に、THF中のイソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体溶液 (3.1 mL、4.0 mmol、1.3 mol/L) を、0℃で添加し、30分間撹拌した。DMF (450 μL、5.7 mmol) を、混合物に、0℃で添加した。混合物を、室温まで1.5時間加温し、次いで、satd aq NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) の添加によってクエンチした。反応混合物を、EtOAc (30 mL) と水 (30 mL) との間で分配した。組み合わされた有機抽出物を、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、95:5のPetエーテル:EtOAcで溶出して、表題化合物 (220 mg、25%の収率) を得た。MS m/z 259.9 (M-Boc+H)。

【0260】

調製物113

tert-ブチル(2-((4-ブロモ-2-フルオロ-3-ホルミルベンジル)オキシ)フェニル)カルバメート

10

20

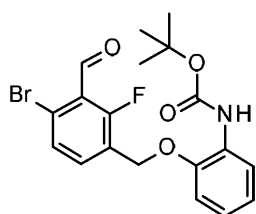
30

40

50

【0261】

【化89】



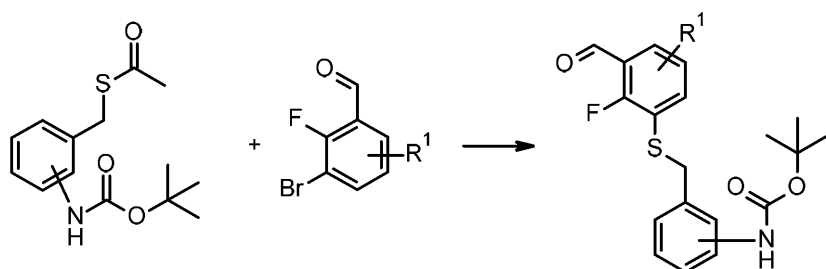
【0262】

炭酸セシウム（230mg、0.71mmol）を、DMF（3mL）中の、tert-ブチル（2-ヒドロキシフェニル）カルバメート（100mg、0.47mmol）及び6-ブロモ-3-（ブロモメチル）-2-フルオロベンズアルデヒド（160mg、0.51mmol）の溶液に添加した。反応混合物を、室温で1時間、N<sub>2</sub>下で攪拌し、次いで、水を添加してクエンチした。反応混合物を、EtOAc（20mL）と水（20mL）との間で分配した。組み合わされた有機抽出物を、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、4：1のPetエーテル：EtOAcで溶出して、表題化合物（210mg、定量的収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400.21MHz, DMSO）：δ10.24（s, 1H）, 8.08（s, 1H）, 7.82（t, J=7.9Hz, 1H）, 7.69（d, J=8.3Hz, 1H）, 7.63（d, J=7.6Hz, 1H）, 7.10（dd, J=1.0, 8.1Hz, 1H）, 7.06~7.02（m, 1H）, 6.95~6.91（m, 1H）, 5.21（s, 2H）, 1.44（s, 9H）。

【0263】

【化90】

スキーム14



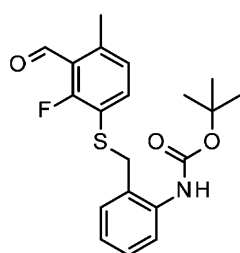
【0264】

調製物114

tert-ブチル（2-（（（2-フルオロ-3-ホルミル-4-メチルフェニル）チオ）メチル）フェニル）カルバメート

【0265】

【化91】



【0266】

1, 4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (2 mL) 中の S-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンジル)エタンチオエート (670 mg、2.2 mmol) の溶液に、3-ブロモ-2-フルオロ-6-メチル-ベンズアルデヒド (550 mg、1.8 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル (220 mg、0.44 mmol)、炭酸カリウム (610 mg、4.4 mmol)、及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (210 mg、0.22 mmol) を添加した。混合物を、100℃まで一晩加熱した。完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL×2) で抽出した。組み合わせられた有機層を、ブライン (40 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、95:5のPetエーテル:EtOAcで溶出して、表題化合物 (670 mg、54% の収率) を得た。MS m/z 275.9 (M-Boc+H)。

【0267】

表15の以下の化合物を、調製物114に記載される手順と本質的に類似の様式で調製した。

【0268】

【表15】

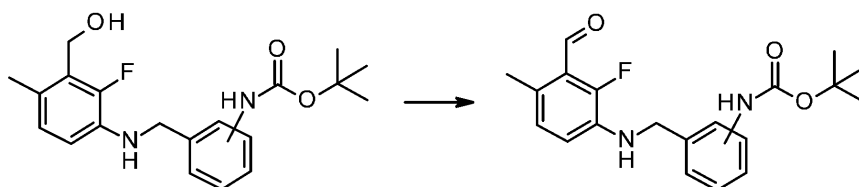
表15：調製物115～116

| 調製物<br>番号 | 構造 | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | チオエートSM                                 |
|-----------|----|-------------------------|-----------------------------------------|
| 115       |    | 398.2<br>(M+Na)         | S-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンジル)エタンチオエート |
| 116       |    | 275.9<br>(M-Boc+H)      | S-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンジル)エタンチオエート |

【0269】

【化92】

スキーム15



【0270】

調製物117

tert-ブチル(2-((2-フルオロ-3-ホルミル-4-メチルフェニル)アミノ)メチル)フェニルカルバメート

【0271】

10

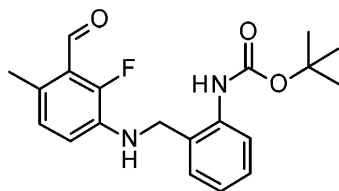
20

30

40

50

## 【化 9 3】



## 【0 2 7 2】

THF (20 mL) 中の tert-ブチル (2-((2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)アミノ)メチル)フェニル)カルバメート (950 mg、2.4 mmol) 溶液に、二酸化マンガン (2.2 g、25 mmol) を、室温で添加した。得られた混合物を、70℃で一晩攪拌した。更なる二酸化マンガン (2.2 g、25 mmol) を、不完全な反応物に添加し、70℃で4時間攪拌し続けた。完了後、反応混合物を、珪藻土のパッドに通して、濾過し、MeOH:DCM (1:1) で洗浄し、濾液を、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、9:1のPetエーテル:EtOAcで溶出して、表題化合物 (220 mg、20%の収率) を得た。MS m/z 359.0 (M+H)。

## 【0 2 7 3】

表 16 の以下の化合物を、調製物 117 に記載される手順と本質的に類似の様式で調製した。

## 【0 2 7 4】

## 【表 16】

表 16 : 調製物 118

| 調製物番号 | 構造 | ES/MS (m/z) (M+H) | アルコールSM                                                         |
|-------|----|-------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 118   |    | 303.0 (M-tBu+H)   | tert-ブチル (3-((2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)アミノ)メチル)フェニル)カルバメート |

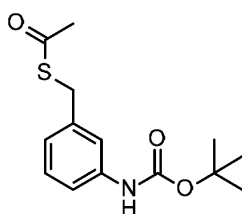
## 【0 2 7 5】

## 調製物 119

S-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンジル)エタンチオエート

## 【0 2 7 6】

## 【化 9 4】



## 【0 2 7 7】

tert-ブチル (3-(ブロモメチル)フェニル)カルバメート (2.0 g、6.7 mmol) 及びチオ酢酸カリウム (1.6 g、14 mmol) を、DMF (9 mL、120 mmol) 中に溶解させ、室温でN<sub>2</sub>下で2時間攪拌した。反応物を、satd aq NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾

燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、17：3のPetエーテル：EtOAcで溶出して、表題化合物（1.8 g、89%の収率）を得た。MS  $m/z$  225.9 (M-tBu+H)。

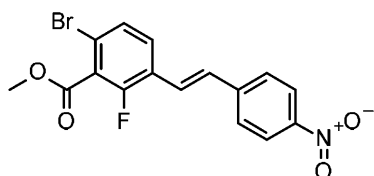
【0278】

調製物120

メチル(E)-6-ブロモ-2-フルオロ-3-(4-ニトロスチリル)ベンゾエート

【0279】

【化95】



10

【0280】

DMF (30 mL) 中の、ジエチル(4-ニトロベンジル)ホスホネート(1.7 g、6.1 mmol)及び15-クラウン-5(1.3 g、5.7 mmol)の溶液に、油中の水素化ナトリウム(340 mg、8.5 mmol、60質量%)を添加した。0℃で30分間撹拌した後、メチル6-ブロモ-2-フルオロ-3-ホルミルベンゾエート(1.5 g、5.7 mmol)を、N<sub>2</sub>下で添加した。1.5時間後、反応物を、satd aq NH<sub>4</sub>Cl (40 mL)の添加によってクエンチして、黄色の固体を沈殿させた。固体を、吸引濾過によって収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物(2.2 g、89%の収率)を得た。MS  $m/z$  379.9、381.9 (M+H)。

20

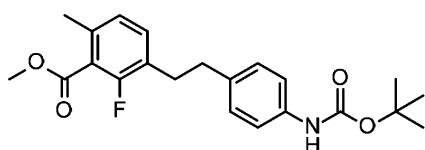
【0281】

調製物121

メチル3-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェネチル)-2-フルオロ-6-メチルベンゾエート

【0282】

【化96】



30

【0283】

MeOH (15 mL) 中のメチル(E)-2-フルオロ-6-メチル-3-(4-ニトロスチリル)ベンゾエート(710 mg、2.2 mmol)の溶液に、パラジウム(650 mg、0.31 mmol)及びジ-tert-ブチルジカーボネート(0.57 mL、2.5 mmol)を添加した。混合物を、室温で2時間、H<sub>2</sub> (15 psi)下で撹拌した。反応混合物を、珪藻土のパッドに通して濾過し、濾液を、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、3：2のPetエーテル：EtOAcで溶出して、表題化合物(620 mg、69%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400.21 MHz, DMSO) : δ 9.24 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.2, 14.8 Hz, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.86~2.68 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.47 (s, 10H)。

40

【0284】

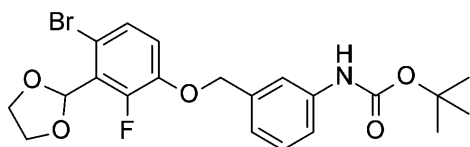
調製物122

tert-ブチル(3-((4-ブロモ-3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)カルバメート

50

【0285】

【化97】



【0286】

取り付けられたディーンスタークトラップで、トルエン（16 mL、150 mmol）中の、tert-ブチル（3-（（4-ブromo-2-フルオロ-3-ホルミルフェノキシ）メチル）フェニル）カルバメート（1.0 g、2.5 mmol）、エチレングリコール（0.55 mL、9.8 mmol）、及びp-トルエンスルホン酸一水和物（47 mg、0.25 mmol）の溶液を、135℃で1時間還流した。反応溶液を、室温まで冷却し、水（15 mL）及びEtOAc（25 mL）で希釈した。相を分離し、水相を、EtOAcで抽出した。組み合わされた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗残渣を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、24：1のDCM：MeOHで溶出して、表題化合物（1.2 g、44%の収率）を得た。MS m/z 486.8（M+NH<sub>4</sub>）。

【0287】

代替調製物122

tert-ブチル（3-（（4-ブromo-3-（1,3-ジオキサラン-2-イル）-2-フルオロフェノキシ）メチル）フェニル）カルバメート

取り付けられたディーンスタークトラップで、トルエン（32 mL）中の、6-ブromo-2-フルオロ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド（1.04 g、4.75 mmol）、エチレングリコール（1.1 mL、20 mmol）、及びp-トルエンスルホン酸一水和物（88 mg、0.46 mmol）の溶液を、135℃で1時間還流した。反応溶液を、室温まで冷却し、水（15 mL）で洗浄した。相を分離した。有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗残渣を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、20：1のDCM：MeOHで溶出して、4-ブromo-3-（1,3-ジオキサラン-2-イル）-2-フルオロフェノール（1.06 g、4.03 mmol）を得た。この物質を、DMF（8.0 mL）中に溶解させ、炭酸カリウム（1.40 g、10.1 mmol）を添加した。この混合物を、室温で5分間攪拌した。次いで、tert-ブチル3-（ブromoメチル）フェニルカルバメート（1.21 g、4.23 mmol）を添加し、混合物を、75分間攪拌した。次いで、混合物を、水（40 mL）で希釈し、EtOAc（40 mL）で抽出した。相を分離した。有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗残渣を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、3：1のEtOAc：ヘキサンで溶出して、tert-ブチル（3-（（4-ブromo-3-（1,3-ジオキサラン-2-イル）-2-フルオロフェノキシ）メチル）フェニル）カルバメート（1.72 g、3.66 mmol、77%の収率）を得た。MS m/z 485.0、487.2（M+NH<sub>4</sub>）。

【0288】

10

20

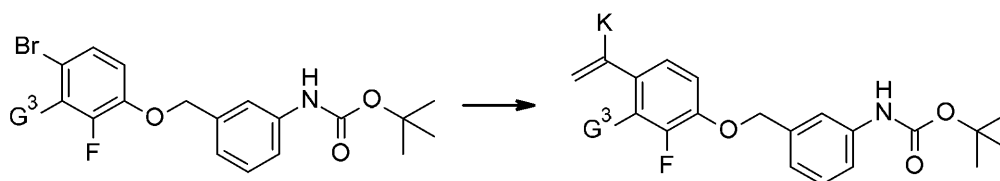
30

40

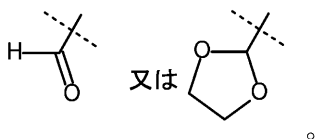
50

## 【化 9 8】

スキーム 1 6



式中、 $G^3$ は、以下である



式中、 $K$ は、水素又はメチルである。

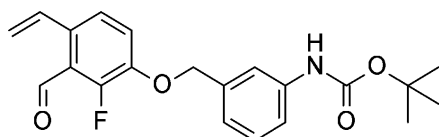
## 【0 2 8 9】

調製物 1 2 3

tert-ブチル (3-((2-フルオロ-3-ホルミル-4-ビニルフェノキシ)メチル)フェニル)カルバメート

## 【0 2 9 0】

## 【化 9 9】



## 【0 2 9 1】

tert-ブチル (3-((4-ブromo-3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)カルバメート (400 mg、0.85 mmol)、カリウムビニルトリフルオロボレート (0.14 g、1.0 mmol)、及び炭酸セシウム (0.84 g、2.6 mmol)を、 $N_2$ でパージされた25 mLのマイクロ波バイアル内に置いた。THF (9 mL)及び水 (1 mL、56 mmol)を添加した。混合物を、表面下 $N_2$ を5分間通気することによって脱気し、酢酸パラジウム (II) (10 mg、0.04 mmol)を添加し、反応物を、100℃まで一晩加熱した。反応物を、室温まで3日間冷却した。EtOAc及び水を添加し、相を分離し、水層を、EtOAcで2回抽出した。組み合わされた有機層を、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、3:2のヘキサン:EtOAcで溶出して、表題化合物 (320 mg、16%の収率)を得た。MS  $m/z$  369.6 (M-H)。

## 【0 2 9 2】

表 1 7 の以下の化合物を、調製物 1 2 3 に記載される手順と本質的に類似の様式で調製した。

## 【0 2 9 3】

10

20

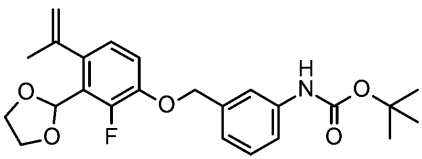
30

40

50

## 【表 17】

表 17 : 調製物 124

| 調製物<br>番号 | 構造                                                                                | ES/MS<br>( <i>m/z</i> )<br>( <i>M</i> + <i>H</i> ) | ポレートSM                          |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------|
| 124       |  | 428.2<br>( <i>M</i> - <i>H</i> )                   | トリフルオロ(プロプ-1-エン-2-イル)ホウ酸カリウム(I) |

10

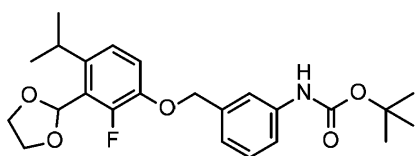
## 【0294】

## 調製物 125

*tert*-ブチル N-[3-[[3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-フルオロ-4-イソプロピル-フェノキシ]メチル]フェニル]カルバメート

## 【0295】

## 【化100】



20

## 【0296】

炭素上の5重量%の硫化白金(0.057g、0.29mmol)を、70mLのParrシェーカーボトルに添加し、N<sub>2</sub>で脱気した。5mLのEtOAc、次いで、6mLのEtOAc中の*tert*-ブチル(3-((3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-フルオロ-4-(プロプ-1-エン-2-イル)フェノキシ)メチル)フェニル)カルバメート(0.231g、0.538mmol)を、ボトルに添加した。ボトルを、密封し、N<sub>2</sub>でパージし、H<sub>2</sub>でパージし、60psiのH<sub>2</sub>に5時間室温で加圧した。反応混合物を、濾過し、濃縮して、表題化合物(255mg、定量的収率)を得た。MS *m/z* 430.4 (*M*-*H*)。

30

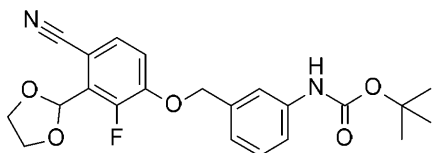
## 【0297】

## 調製物 126

*tert*-ブチル(3-((4-シアノ-3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)カルバメート

## 【0298】

## 【化101】



40

## 【0299】

マイクロ波バイアル内で、DMF(2.5mL、32mmol)中の、*tert*-ブチル(3-((4-ブromo-3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)カルバメート(240mg、0.50mmol)、シアン化亜鉛(130mg、1.1mmol)、及びTHF中の塩化亜鉛(1.0mL、0.50mmol、0.500mol/L)の混合物を、N<sub>2</sub>で通気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(31mg、0.03mmol)を添加した。反応混合物を、N<sub>2</sub>で通気し、キャップを閉め、110℃で1時間マイクロ波処理した。更なる

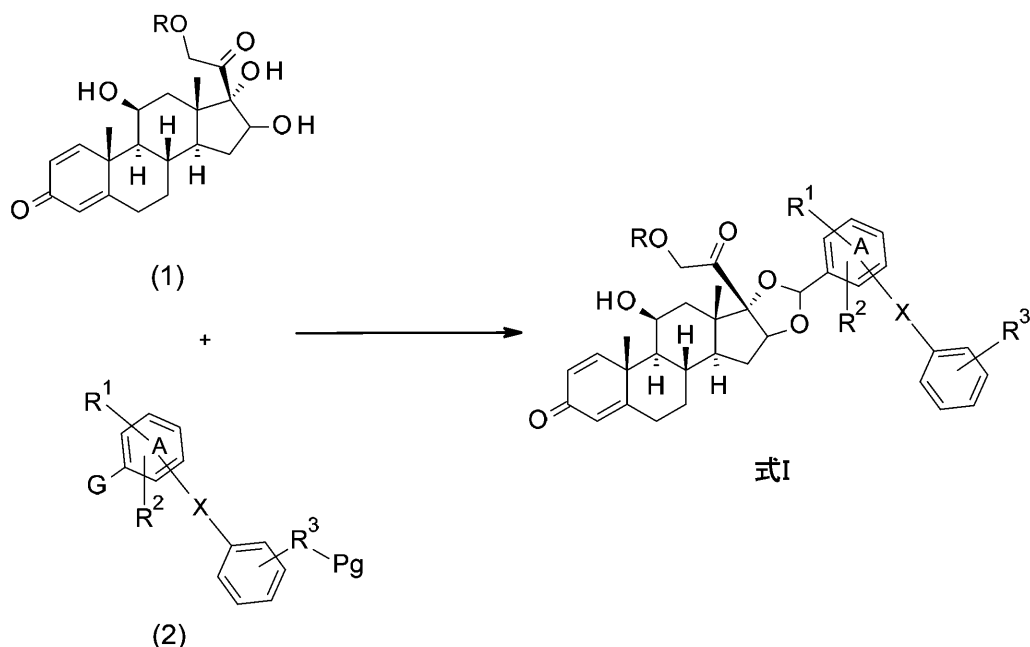
50

シアン化亜鉛（１２０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、 $N_2$ で通気し、キャップを閉め、１２０℃で３０分間マイクロ波処理した。反応溶液を、水（１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、紙に通して濾過し、回転蒸発させて、粗残渣を得た。残渣を、順相クロマトグラフィによって精製し、７：３のヘキサン：ＥｔＯＡｃで溶出して、表題化合物（９０ｍｇ、４３％の収率）を得た。ＭＳ  $m/z$  ４１２．６（ $M-H$ ）。

【０３００】

【化１０２】

スキーム１７

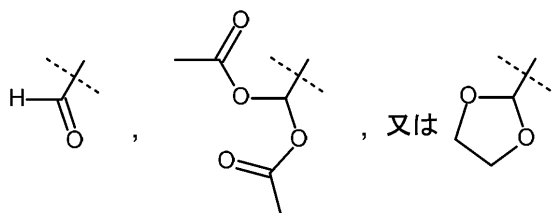


【０３０１】

スキーム１７において、構造１の化合物（式中、 $R$ が、 $H$ である）は、構造２の化合物（式中、 $Pg$ が、好適な窒素保護基、例えば、*tert*-ブチルオキシカルボニルであり、 $G$ が、以下である）と、

【０３０２】

【化１０３】



当業者に周知の条件下で反応して、式Ⅰの化合物（式中、 $R$ が、水素である）を提供する。

【０３０３】

より具体的には、以下のスキーム１７Ａに示されるように、構造１ａの化合物（式中、 $R$ が、 $H$ である）を、構造２の化合物（式中、 $Pg$ 及び $G$ が、上記のように定義される）と、当業者に周知の条件下で反応して、式Ⅰｂ及び式Ⅰｃの化合物を提供する。

【０３０４】

10

20

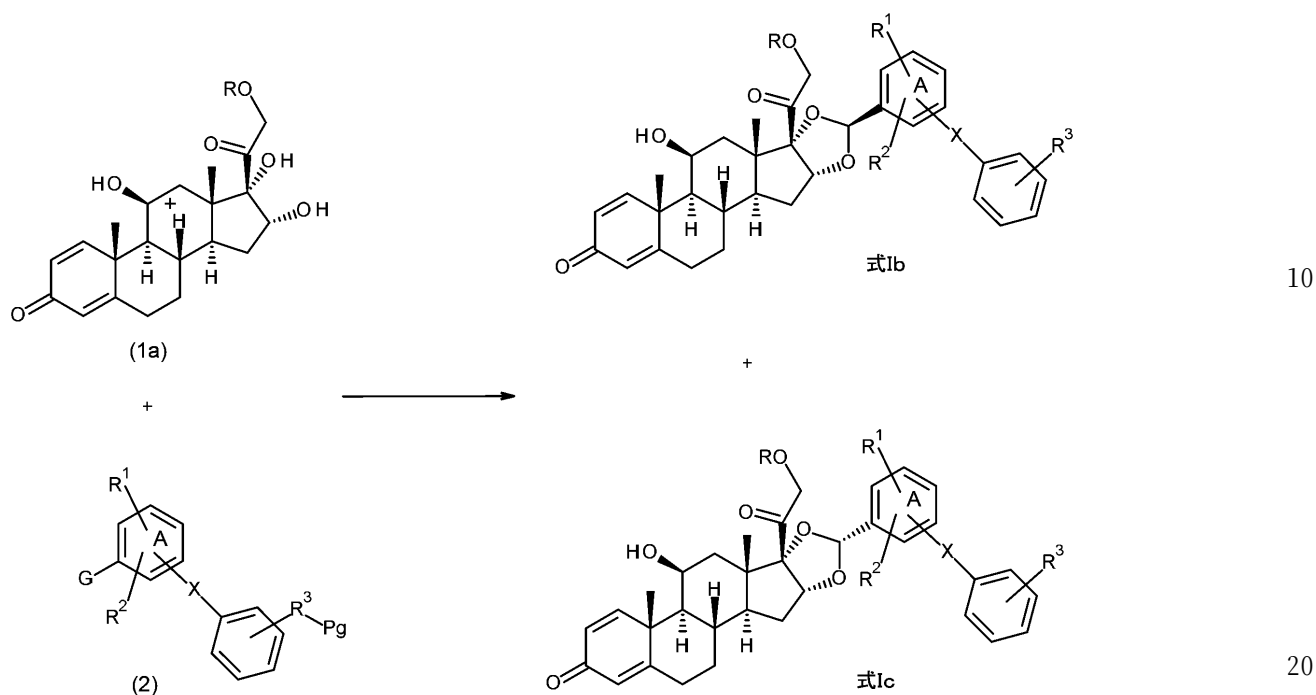
30

40

50

## 【化 104】

スキーム 17A



## 【0305】

例えば、約 1 当量の構造 1 a の化合物（式中、R が、H である）、及び約 1 当量の構造 2 の化合物（式中、Pg 及び G が、スキーム 17 で定義されるとおりである）を、好適な有機溶媒、例えば、アセトニトリル中に懸濁させる。懸濁液を、約  $-10^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $-25^{\circ}\text{C}$  まで冷却し、次いで、約 5 当量の好適な酸、例えば、過塩素酸（水中の 70%）又はトリフルオロ酢酸で処理する。次いで、反応混合物を、室温まで加温し、約 1 ~ 8 時間撹拌させる。更なる有機溶媒、例えば、アセトニトリル及びジメチルホルムアミドを添加してもよく、混合物を、更に約 2 時間撹拌させる。次いで、反応物を、標準的な条件を使用して、例えば、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、生成物を、当技術分野で周知の標準的な技法、例えば、塩化メチレン：イソプラノールなどの好適な有機溶媒での抽出を使用して単離し、有機抽出物を、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗生成物混合物を得る。この粗混合物を精製してもよく、式 I b 及び式 I c の生成物を、当技術分野で周知のテクニクエスト、例えば、クロマトグラフィを使用して分離してもよく、クロマトグラフィは、例えば、DCM 中の MeOH などの好適な溶出剤での順相クロマトグラフィ、及び 2 : 1 の 10 mM の炭酸水素アンモニウム水 + 5% のメタノール：アセトニトリルなどの好適な溶出剤での逆相クロマトグラフィを含む。

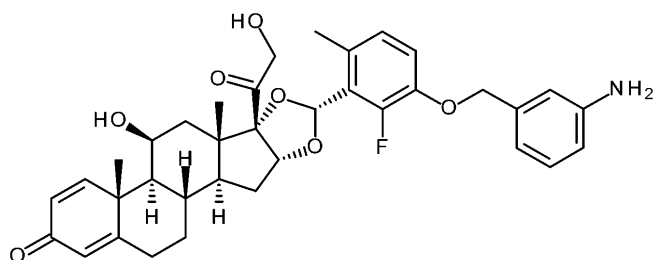
## 【0306】

## 実施例 1

(6 a R, 6 b S, 7 S, 8 a S, 8 b S, 10 R, 11 a R, 12 a S, 12 b S) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル) オキシ) - 2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8 b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6 a, 8 a - ジメチル - 1, 2, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 8 b, 11 a, 12, 12 a, 12 b - ドデカヒドロ - 4 H - ナフト [2', 1' : 4, 5] インデノ [1, 2 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - オン

## 【0307】

## 【化105】



## 【0308】

過塩素酸（水中の70%、4.8mL）を、アセトニトリル（110mL）中の、（8S, 9S, 10R, 11S, 13S, 14S, 16R, 17S）-11, 16, 17-トリヒドロキシ-17-（2-ヒドロキシアセチル）-10, 13-ジメチル-7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16-オクタヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オン（4.4g、12mmol、「16アルファ-ヒドロキシプレドニゾン」とも称される）及びtert-ブチルN-[3-[(2-フルオロ-3-ホルミル-4-メチルフェノキシ)メチル]フェニル]カルバメート（4.0g、11mmol、調製物4）の懸濁液に、-10℃で添加し、室温まで加温した。1時間後、DMF（10mL）を、懸濁液に、室温で添加した。18時間後、反応物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、9：1の塩化メチレン：イソプロパノールで抽出した。有機層を、組み合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、逆相クロマトグラフィによって精製し、1：1の10mMの炭酸水素アンモニウム水+5%のメタノール：アセトニトリルで溶出して、表題化合物、ピーク1（1.72g、25%の収率）を得た。ES/MS m/z 618.6 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400.13MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 0.93~0.87 (m, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.71~1.60 (m, 1H), 1.89~1.76 (m, 4H), 2.18~2.12 (m, 2H), 2.29 (s, 4H), 4.23~4.17 (m, 1H), 4.32~4.30 (m, 1H), 4.50~4.43 (m, 1H), 4.81 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.98~4.95 (m, 3H), 5.16~5.10 (m, 3H), 5.61 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.18~6.15 (m, 1H), 6.53~6.48 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.90~6.86 (m, 1H), 6.99 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.12 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.33~7.30 (m, 1H)。

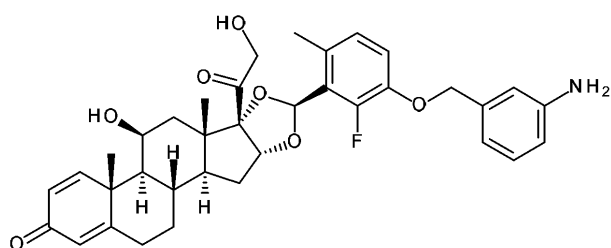
## 【0309】

## 実施例2

（6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS）-10-（3-（（3-アミノベンジル）オキシ）-2-フルオロ-6-メチルフェニル）-7-ヒドロキシ-8b-（2-ヒドロキシアセチル）-6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキサール-4-オン

## 【0310】

## 【化106】



## 【0311】

実施例1から、残渣を、逆相クロマトグラフィによって精製し、1：1の10mMの炭酸水素アンモニウム水+5%のメタノール：アセトニトリルで溶出して、表題化合物ピーク2（1.24g、18%の収率）を得た。ES/MS  $m/z$  618.6 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400.13MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  <sup>1</sup>H NMR (400.13MHz, DMSO) : 0.88 (s, 3H), 1.24~1.12 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.69~1.56 (m, 1H), 1.91~1.76 (m, 4H), 2.08~2.01 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.39~2.29 (m, 1H), 3.18 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.12~4.00 (m, 1H), 4.37~4.30 (m, 2H), 4.79 (d, J=3.1Hz, 1H), 5.00~4.93 (m, 2H), 5.10~5.06 (m, 3H), 5.31 (d, J=6.7Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.18 (dd, J=1.8, 10.1Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.53~6.48 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.99 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.09 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.33 (d, J=10.1Hz, 1H)。

10

## 【0312】

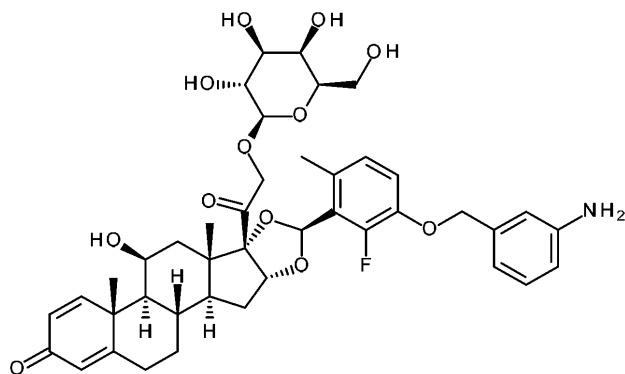
## 実施例3

(6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) -10-(3-((3-アミノベンジル)オキシ)-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-6a, 8a-ジメチル-8b-(2-((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)アセチル)-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン

20

## 【0313】

## 【化107】



30

## 【0314】

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) -2-(アセトキシメチル) -6-(2-((6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) -10-(3-((3-アミノベンジル)オキシ)-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-6a, 8a-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 4, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-8bH-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-8b-イル)-2-オキソエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート(40mg、0.04mmol、調製物5)を、メタノール(2mL)及び炭酸カリウム(20mg、0.20mmol)に添加した。1時間後、混合物を、珪藻土上にロードし、逆相クロマトグラフィによって精製し、1：2の10mMの炭酸水素アンモニウム水+5%のメタノール：アセトニトリルで溶出して、表題化合物(19mg、57%の収率)を得た。ES/MS  $m/z$  780.4 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (500.11MHz,  $d_6$ -DMSO

40

50

)  $\delta$  0.90 (s, 3H), 1.28~1.27 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.72~1.69 (m, 1H), 1.92~1.88 (m, 4H), 2.11~2.10 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.40~2.35 (m, 1H), 3.50~3.46 (m, 1H), 3.57~3.53 (m, 1H), 3.64~3.61 (m, 1H), 4.17~4.15 (m, 1H), 4.34~4.32 (m, 1H), 4.43~4.39 (m, 2H), 4.57~4.52 (m, 1H), 4.64~4.62 (m, 1H), 4.75~4.72 (m, 2H), 5.00~4.93 (m, 3H), 5.12~5.08 (m, 2H), 5.31~5.29 (m, 1H), 5.95 (d,  $J=0.4$  Hz, 1H), 6.20~6.17 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.54~6.49 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.88 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.00 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.12~7.08 (m, 1H), 7.35~7.33 (m, 1H)。

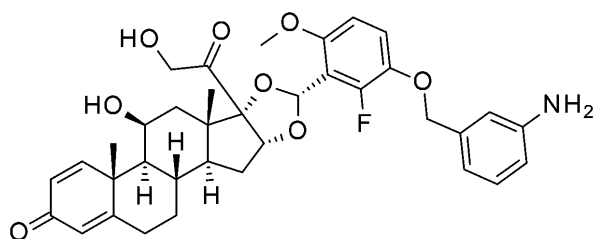
【0315】

#### 実施例 4

(6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) -10-(3-((3-アミノベンジル)オキシ)-2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-8b-(2-ヒドロキシアセチル)-6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン

【0316】

【化108】



【0317】

-20℃の、アセトニトリル(100mL)中の、tert-ブチル(3-((2-フルオロ-3-ホルミル-4-メトキシフェノキシ)メチル)フェニル)カルバメート(2.6g、6.9mmol、調製物8)及び16アルファーヒドロキシプレドニゾロン(2.5g、6.6mmol)の懸濁液に、過塩素酸(水中の70%、3.3mL、5当量)を滴下した。混合物を、-20℃で7時間攪拌した。溶液を、分液漏斗に移した。溶液を、水酸化ナトリウムの水溶液(1Lの水中の7.5mLの5Nのaq NaOH)に滴下した。添加が完了した後、pHを、5と測定し、pHを、8に、5Nのaq NaOHで調整した。懸濁液を、10分間攪拌した。固体を、真空濾過によって収集し、固体を、水で洗浄した。固体を、フィルタ上で一晩乾燥させた。固体を、逆相クロマトグラフィによって精製し、1:1の10mMの炭酸水素アンモニウム水+5%のメタノール:アセトニトリルで溶出して、表題化合物、ピーク1(804mg、18%の収率)を得た。MS  $m/z$  634.2 (M+H)。

【0318】

$^1\text{H}$  NMR (399.8MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  7.33 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 7.17 (t,  $J=9.2$  Hz, 1H), 6.98 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J=1.0, 9.2$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 6.52~6.48 (m, 2H), 6.17 (dd,  $J=1.9, 10.1$  Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.17 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.94~4.90 (m, 3H), 4.79 (d,  $J=3.1$  Hz, 1H), 4.44~4.38 (m, 1H), 4.33~4.31 (m

, 1 H), 4. 22~4. 15 (m, 1 H), 3. 70 (s, 3 H), 2. 37~2. 33 (m, 1 H), 2. 14~2. 04 (m, 2 H), 1. 96~1. 88 (m, 1 H), 1. 82~1. 70 (m, 3 H), 1. 64~1. 56 (m, 1 H), 1. 41 (s, 3 H), 0. 86 (s, 5 H)。

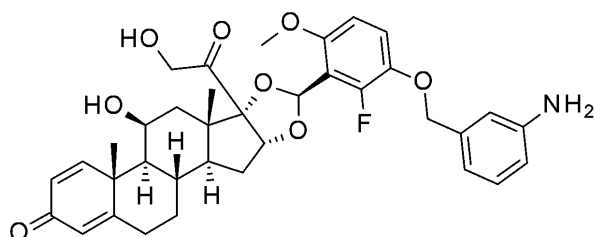
【0319】

#### 実施例5

(6 a R, 6 b S, 7 S, 8 a S, 8 b S, 10 S, 11 a R, 12 a S, 12 b S) -10- (3- ((3-アミノベンジル) オキシ) -2-フルオロ-6-メトキシフェニル) -7-ヒドロキシ-8 b- (2-ヒドロキシアセチル) -6 a, 8 a-ジメチル-1, 2, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 8 b, 11 a, 12, 12 a, 12 b-ドデカヒドロ-4 H-ナフト [2', 1': 4, 5] インデノ [1, 2-d] [1, 3] ジオキソール-4-オン

【0320】

【化109】



【0321】

実施例4から、残渣を、逆相クロマトグラフィによって精製し、1:1の10 mMの炭酸水素アンモニウム水+5%のメタノール:アセトニトリルで溶出して、表題化合物ピーク2 (1. 19 g、27%の収率) を得た。MS m/z 634. 2 (M+H)。

【0322】

<sup>1</sup>H NMR (399. 8 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 7. 32 (d, J=10. 0 Hz, 1 H), 7. 17~7. 12 (m, 1 H), 6. 99 (t, J=7. 7 Hz, 1 H), 6. 72 (d, J=8. 8 Hz, 1 H), 6. 58 (s, 1 H), 6. 53~6. 46 (m, 3 H), 6. 18 (dd, J=1. 7, 10. 1 Hz, 1 H), 5. 95 (s, 1 H), 5. 25 (d, J=6. 5 Hz, 1 H), 5. 10 (s, 2 H), 5. 00~4. 90 (m, 3 H), 4. 78 (d, J=3. 1 Hz, 1 H), 4. 37~4. 31 (m, 2 H), 4. 02~3. 96 (m, 1 H), 3. 63 (s, 3 H), 2. 34~2. 31 (m, 1 H), 2. 11~2. 02 (m, 2 H), 1. 88~1. 76 (m, 4 H), 1. 60~1. 54 (m, 1 H), 1. 40 (s, 3 H), 1. 23~1. 18 (m, 2 H), 0. 87 (s, 3 H)。

【0323】

#### 実施例5の代替調製物

フラスコへの16アルファ-ヒドロキシプレドニゾロンの充填、固体濾過ステップ、及び固体を移すステップを含む全ての固体処理ステップを、使い捨てグローブバッグ内で処理した。

【0324】

2 Lの丸底フラスコ内の-25℃の、ACN (1000 mL) 中の、tert-ブチル (3- ((2-フルオロ-3-ホルミル-4-メトキシフェノキシ) メチル) フェニル) カルバメート (25 g、67 mmol、調製物8) 及び16アルファ-ヒドロキシプレドニゾロン (25 g、65 mmol) の懸濁液に、水中の過塩素酸 (31 mL、330 mmol、10. 6 mol/L) を滴下した。混合物を、反応をLCMSによって監視しつつ、-20℃で攪拌した。内部温度の監視によって、わずかな発熱が、過塩素酸の添加の際に示された。内部温度を、ドライアイスを追加して-19℃未満に保持した。混合物を、-19℃未満に2時間保持し、次いで、-10℃まで加温させた。混合物を、2つに分割

し、2 Lの水中の76 mLの5 Mのaq NaOHを各々収容する2つの別個のビーカー（ビーカー1及びビーカー2）に滴下した。過塩素酸の添加及び完全なクエンチの際に形成された固体を試験した（pH 10）。各添加からの粘着性固体を、DCM中の10%のMeOHを収容する第3のビーカー（ビーカー3）に移し、組み合わせた。混合物を、粘着性固体が完全に溶解するまで攪拌した。次いで、残りの溶液（ビーカー1及びビーカー2）を、紙に通して濾過して、残渣固体を収集した。単離された固体を、水ですすぎ、ビーカー3に移した。ビーカー3を、全ての固体が溶解するまで攪拌した。溶液を、2時間Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄褐色の泡を得た。固体収集物からの濾液を、DCM中の10%のIPAで3回抽出した。組み合わされた有機抽出物を、一晩攪拌しながらNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで、濾過し、蒸発させて、更なる粗残渣を得た。粗生成物を、DCM中の150 mLの1%のMeOH中に溶解させ、順相クロマトグラフィによって、DCM中の0~5%のMeOHを使用して精製して、固体を得た。固体を、600 mLのEtOHで希釈し、ロータリーエバポレータにおいて、45℃で5分間回転させた。熱浴を、60℃まで上昇させた。熱浴が60℃に達したときに、熱浴を止め、フラスコを、浴が室温に達するまで回転させた。フラスコを、ロータリーエバポレータから取り出し、キャップを閉め、一晩室温で放置した。

【0325】

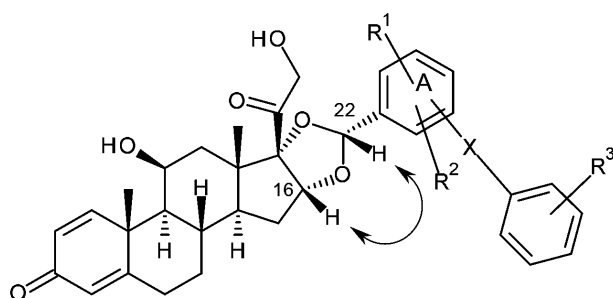
固体を、真空濾過によって、グローブバッグ内に収集した。固体を、EtOHですすぎ、フィルタ上で5時間乾燥させた。固体を、DCM（1.5 L）中の20%のEtOH中に再溶解させた。更なるDCMを添加して、ほぼ透明な溶液を得た（いくらかの濁りが持続した）。溶媒交換を、回転蒸発によって、450 mbar及び45℃で達成して、DCMを除去した。蒸留が停止したら、圧力を、100 mbarに減少させて、EtOHを、約600 mLにした。混合物を、ロータリーエバポレータから除去し、5時間室温で放置した。固体を、真空濾過によって収集し、固体を、更なるEtOHで2回洗浄した。濾過ケーキを、真空オープン内で、室温で48時間乾燥させて、表題化合物（42 g、38%の収率）を得た。MS m/z 634.6 (M+H)。

【0326】

NMRによる構造帰属

【0327】

【化110】



【0328】

アセタール異性体の二次元スルースペースROE NMR分析は、一貫して、R配置のH22（アセタール）及びH16についてクロスピークを与えた。代替として、S配置のH22は、一貫して、約1 ppmより大きいシフトを与えた。全ての他の化合物を、同じ方法によって本質的に帰属させた。

【0329】

表18aの以下の化合物を、実施例1~4に記載される手順と本質的に類似の様式で、構造1aの対応する出発材料及び構造2の対応する出発材料を使用して、上記の対応する調製物及び表2~17において調製されるように、又は当業者に周知の標準的な手順を使用して調製されるように調製した。最終生成物の精製を、以下の方法によって本質的に実行した。

- A. 水中の10mMの $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ +5%のMeOH:ACNの溶出剤を使用するC18カラム
- B. 水中の0.1%のFA:ACNの溶出剤を使用するC18カラム
- C. EtOH+0.05%のDEA:CO<sub>2</sub>の溶出剤を使用するSFC Chiralpak AY
- D. MeOH+0.2%のIPAmの溶出剤を使用するChiralpak IC
- E. IPA+0.5%のDMEA:CO<sub>2</sub>の溶出剤を使用するSFC Lux Amylose-2
- F. IPA+0.5%のDMEA:CO<sub>2</sub>の溶出剤を使用するSFC Chiralpak AD-H
- G. EtOH+0.1%のNH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O:ヘプタンの溶出剤を使用するChiralpak ICヘプタン
- H. IPA+0.1%のNH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O:CO<sub>2</sub>の溶出剤を使用するSFC Chiralpak AD
- I. EtOH+ACN(0.1%のDEA):ヘプタンの溶出剤を使用するChiralcel IHヘプタン
- J. EtOH+0.5%のDEA:CO<sub>2</sub>の溶出剤を使用するSFC Chiralpak AD
- K. EtOH+0.1%のNH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O:ACNの溶出剤を使用するChiralpak IE
- L. EtOH:ACN+0.2%のIPAmの溶出剤を使用するChiralpak AD-H
- M. EtOH:ACNの溶出剤を使用するChiralpak AD-H
- N. EtOH+0.05%のDMEA:CO<sub>2</sub>の溶出剤を使用するSFC Chiralpak IC
- O. MeOH+0.5%のDMEA:CO<sub>2</sub>の溶出剤を使用するSFC Chiralcel OJ-H
- 【0330】

10

20

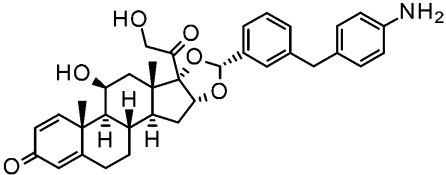
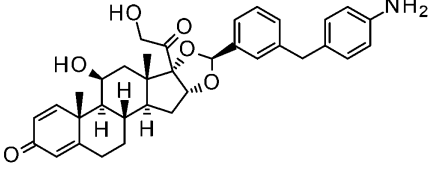
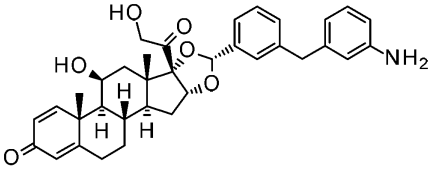
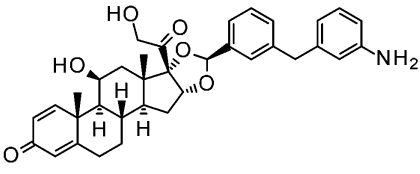
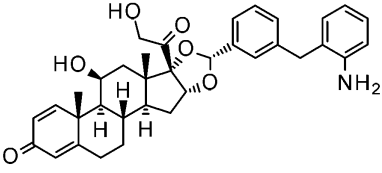
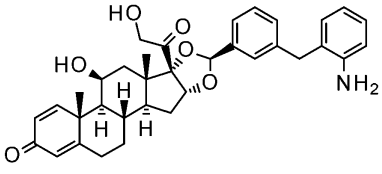
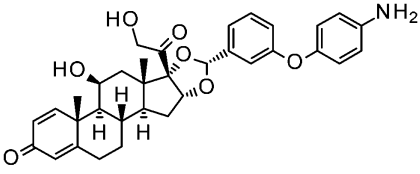
30

40

50

## 【表 18-1】

表 18a : 実施例 6 ~ 158 (構造)

| 実施例<br>番号 | 構造                                                                                  | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | 精製方法* |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------|
| 6         |    | 570.4                   | A     |
| 7         |    | 570.4                   | A     |
| 8         |    | 570.4                   | A     |
| 9         |   | 570.4                   | A     |
| 10        |  | 571.4                   | B     |
| 11        |  | 570.4                   | B     |
| 12        |  | 572.2                   | A     |

## 【0331】

10

20

30

40

50

## 【表 18-2】

(表 18 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造 | ES/MS<br>( $m/z$ )<br>( $M+H$ ) | 精製方法* |
|-----------|----|---------------------------------|-------|
| 13        |    | 572.2                           | A     |
| 14        |    | 572.2                           | A     |
| 15        |    | 572.2                           | A     |
| 16        |    | 600.2                           | A     |
| 17        |    | 600.2                           | A     |
| 18        |    | 600.2                           | A     |
| 19        |    | 586.2                           | A     |

## 【0332】

10

20

30

40

50

## 【表 18-3】

(表 18 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造 | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | 精製方法* |
|-----------|----|-------------------------|-------|
| 20        |    | 586.2                   | A     |
| 21        |    | 604.2                   | A     |
| 22        |    | 604.2                   | A、O   |
| 23        |    | 620.2                   | A     |
| 24        |    | 620.2                   | A     |
| 25        |    | 620.2                   | A     |
| 26        |    | 620.2                   | A     |

## 【0333】

10

20

30

40

50

## 【表 18-4】

(表 18 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造 | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | 精製方法* |
|-----------|----|-------------------------|-------|
| 27        |    | 620.2                   | A     |
| 28        |    | 620.2                   | A     |
| 29        |    | 604.2                   | A     |
| 30        |    | 604.2                   | A     |
| 31        |    | 620.4                   | M     |
| 32        |    | 620.4                   | M     |
| 33        |    | 556.2                   | A     |

## 【0334】

10

20

30

40

50

【表 18-5】

(表 18 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造 | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | 精製方法* |
|-----------|----|-------------------------|-------|
| 34        |    | 556.2                   | A     |
| 35        |    | 600.2                   | A     |
| 36        |    | 600.2                   | A     |
| 37        |    | 604.2                   | A     |
| 38        |    | 604.2                   | A     |
| 39        |    | 556.2                   | A     |
| 40        |    | 556.2                   | A     |

【0335】

10

20

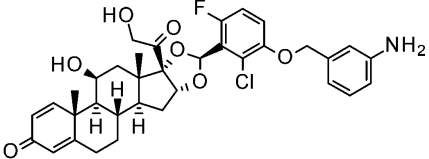
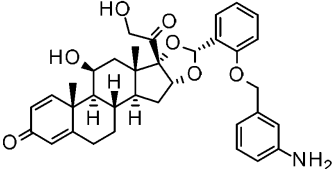
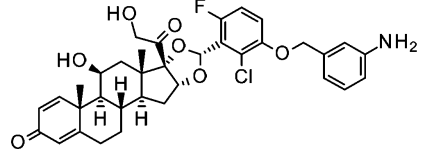
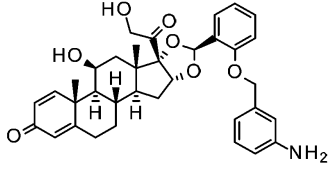
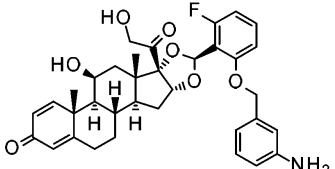
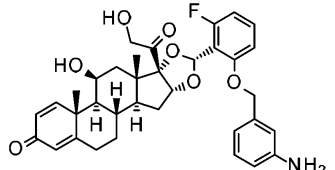
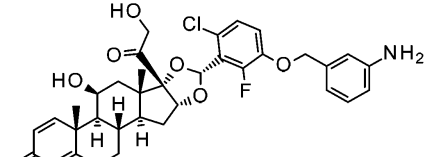
30

40

50

## 【表 18-6】

(表 18 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造                                                                                  | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | 精製方法* |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------|
| 41        |    | 638.4                   | A、L   |
| 42        |    | 586.4                   | A、L   |
| 43        |    | 638.4                   | A、L   |
| 44        |   | 586.4                   | A、L   |
| 45        |  | 604.4                   | A、O   |
| 46        |  | 604.4                   | A、O   |
| 47        |  | 638.2                   | A     |

## 【0336】

10

20

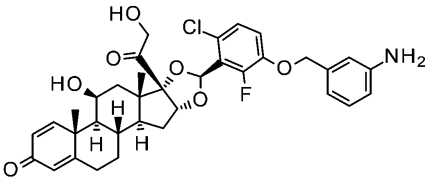
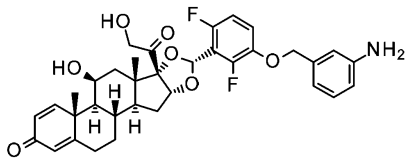
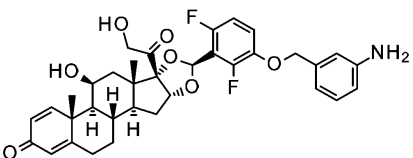
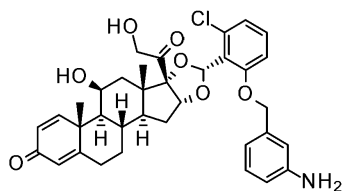
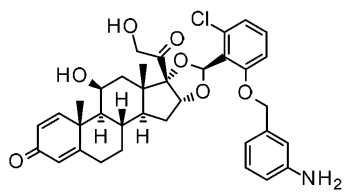
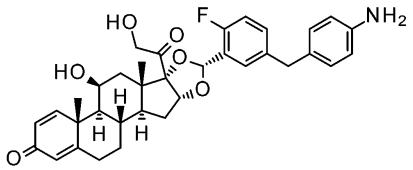
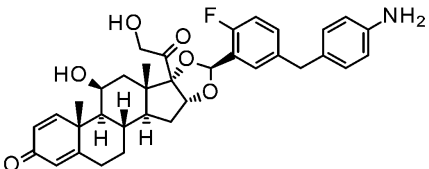
30

40

50

## 【表 18-7】

(表 18 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造                                                                                  | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | 精製方法* |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------|
| 48        |    | 638.2                   | A     |
| 49        |    | 622.3                   | A     |
| 50        |    | 622.3                   | A     |
| 51        |   | 620.5                   | A、O   |
| 52        |  | 620.5                   | A、O   |
| 53        |  | 588.2                   | A     |
| 54        |  | 588.2                   | A     |

## 【0337】

10

20

30

40

50

## 【表 18-8】

(表 18 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造 | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | 精製方法* |
|-----------|----|-------------------------|-------|
| 55        |    | 617.5                   | B、C   |
| 56        |    | 618.4                   | A     |
| 57        |    | 618.4                   | A     |
| 58        |    | 622.0                   | A     |
| 59        |    | 622.4                   | A     |
| 60        |    | 634.3                   | A     |
| 61        |    | 634.3                   | A     |

## 【0338】

10

20

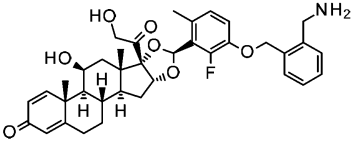
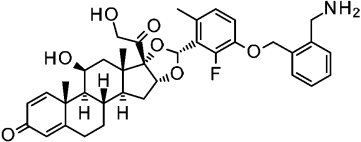
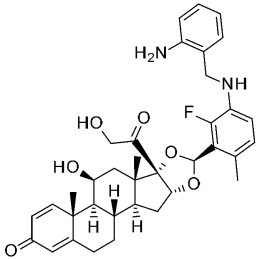
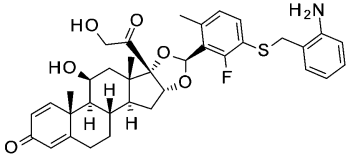
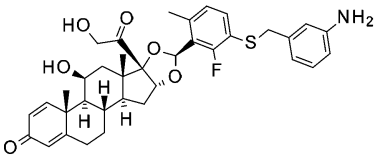
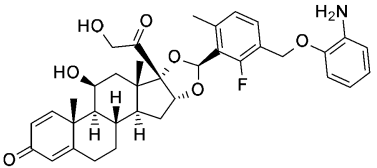
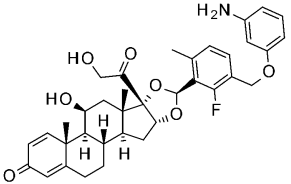
30

40

50

【表 1 8 - 9】

(表 1 8 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造                                                                                  | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | 精製方法* |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------|
| 62        |    | 632.4                   | A     |
| 63        |    | 632.4                   | A     |
| 64        |    | 617.6                   | B、J   |
| 65        |   | 634.5                   | B     |
| 66        |  | 634.5                   | B     |
| 67        |  | 618.5                   | B、I   |
| 68        |  | 618.5                   | B     |

【0 3 3 9】

10

20

30

40

50

## 【表 18-10】

(表 18 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造 | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | 精製方法* |
|-----------|----|-------------------------|-------|
| 69        |    | 617.5                   | B     |
| 70        |    | 617.0                   | B、K   |
| 71        |    | 634.5                   | A、G   |
| 72        |    | 634.1                   | B、H   |
| 73        |    | 617.5                   | B、C   |
| 74        |    | 670.4                   | A     |
| 75        |    | 632.2                   | A     |

## 【0340】

10

20

30

40

50

## 【表 18-11】

(表 18 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造 | ES/MS<br>( <i>m/z</i> )<br>( <i>M</i> + <i>H</i> ) | 精製方法* |
|-----------|----|----------------------------------------------------|-------|
| 76        |    | 632.2                                              | A     |
| 77        |    | 604.4                                              | A     |
| 78        |    | 604.3                                              | A     |
| 79        |    | 670.4                                              | A     |
| 80        |    | 600.6                                              | A     |
| 81        |    | 600.6                                              | A     |
| 82        |    | 622.4                                              | A     |
| 83        |    | 622.3                                              | A     |

## 【0341】

10

20

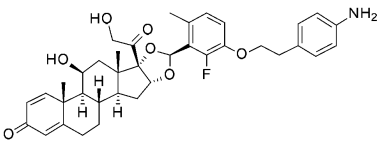
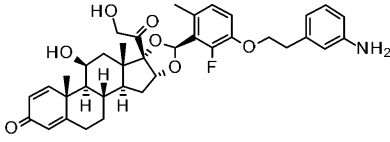
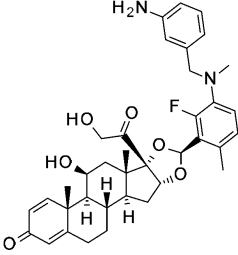
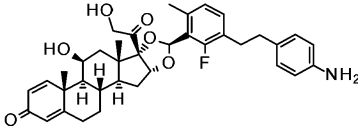
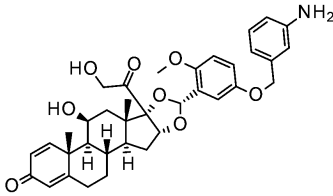
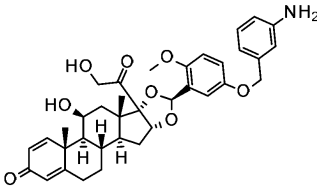
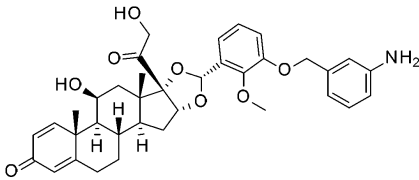
30

40

50

【表 1 8 - 1 2】

(表 1 8 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造                                                                                  | ES/MS<br>( <i>m/z</i> )<br>( <i>M</i> + <i>H</i> ) | 精製方法* |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------|
| 84        |    | 632.4                                              | B、H   |
| 85        |    | 632.4                                              | A     |
| 86        |    | 631.5                                              | B、G   |
| 87        |   | 616.5                                              | B     |
| 88        |  | 616.4                                              | A     |
| 89        |  | 616.4                                              | A     |
| 90        |  | 616.4                                              | A     |

【0 3 4 2】

10

20

30

40

50

## 【表 18-13】

(表 18 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造 | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | 精製方法* |
|-----------|----|-------------------------|-------|
| 91        |    | 616.6                   | A     |
| 92        |    | 664.4                   | A     |
| 93        |    | 664.4                   | A     |
| 94        |    | 638.4                   | D     |
| 95        |    | 638.4                   | D     |
| 96        |    | 618.6                   | N     |
| 97        |    | 618.6                   | N     |
| 98        |    | 600.2                   | B     |

## 【0343】

10

20

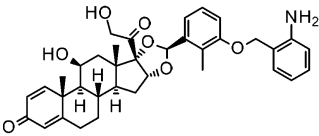
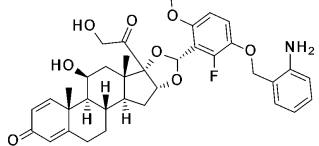
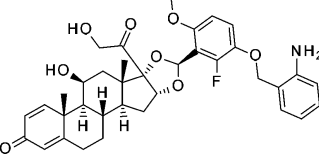
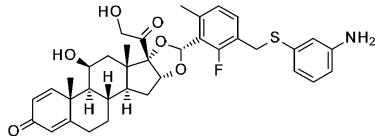
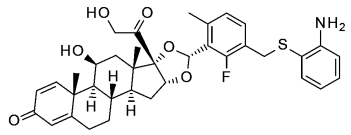
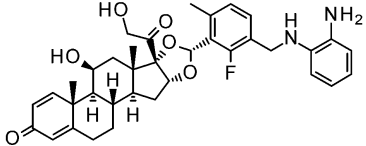
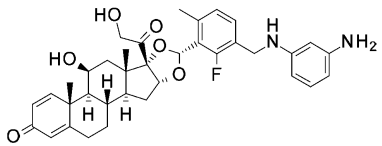
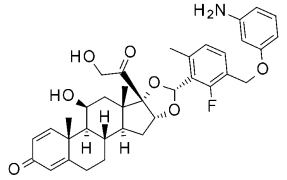
30

40

50

## 【表 18-14】

(表 18 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造                                                                                  | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | 精製方法* |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------|
| 99        |    | 600.2                   | B     |
| 100       |    | 634.4                   | A     |
| 101       |    | 634.4                   | A     |
| 102       |    | 634.5                   | B、H   |
| 103       |  | 634.5                   | B、G   |
| 104       |  | 617.1                   | B、K   |
| 105       |  | 617.5                   | B     |
| 106       |  | 618.5                   | B     |

## 【0344】

10

20

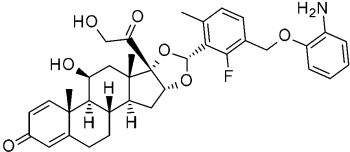
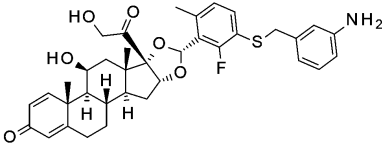
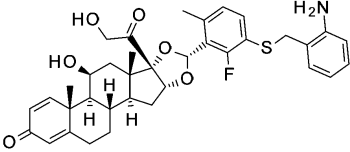
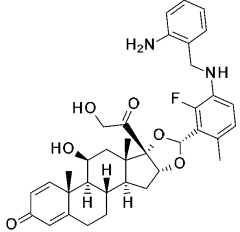
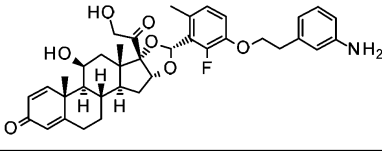
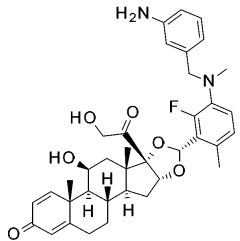
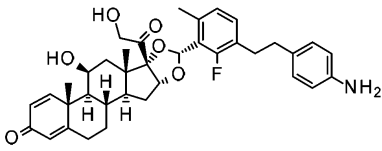
30

40

50

## 【表 18-15】

(表 18 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造                                                                                  | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | 精製方法* |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------|
| 107       |    | 618.5                   | B、I   |
| 108       |    | 634.5                   | B     |
| 109       |    | 634.5                   | B     |
| 110       |   | 617.6                   | B、J   |
| 111       |  | 632.2                   | A     |
| 112       |  | 631.4                   | B、G   |
| 113       |  | 616.5                   | B     |

## 【0345】

10

20

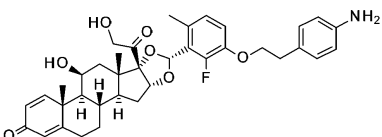
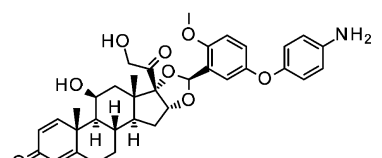
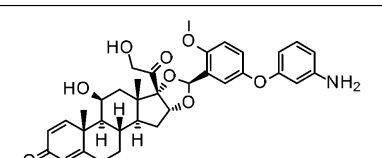
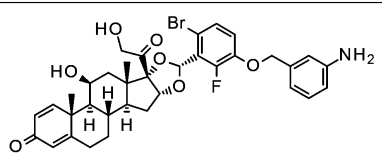
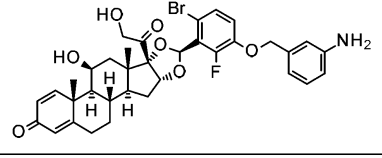
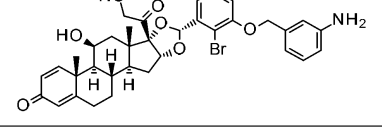
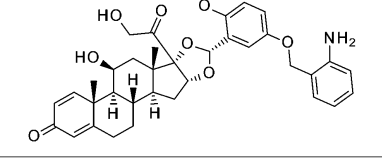
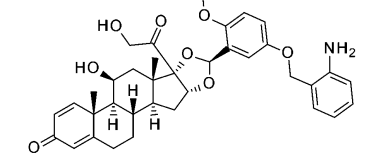
30

40

50

## 【表 18-16】

(表 18 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造                                                                                  | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | 精製方法* |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------|
| 114       |    | 632.4                   | B、H   |
| 115       |    | 602.2                   | A     |
| 116       |    | 602.2                   | A     |
| 117       |    | 682.2                   | A     |
| 118       |  | 682.2                   | A     |
| 119       |  | 666.4                   | F     |
| 120       |  | 616.4                   | A     |
| 121       |  | 616.4                   | A     |

## 【0346】

10

20

30

40

50

## 【表 18-17】

(表 18 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造 | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+H) | 精製方法* |
|-----------|----|-------------------------|-------|
| 122       |    | 680.6                   | B     |
| 123       |    | 679.8                   | B     |
| 124       |    | 711.6                   | A     |
| 125       |    | 712.0                   | A     |
| 126       |    | 667.8                   | B     |
| 127       |    | 597.8                   | A     |

## 【0347】

10

20

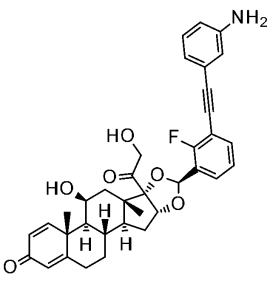
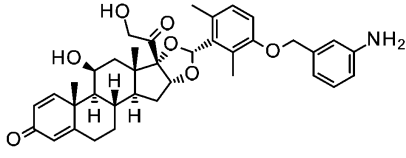
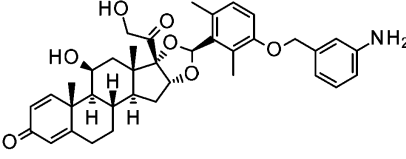
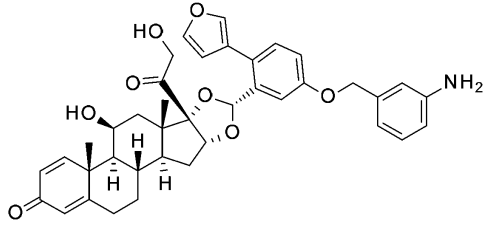
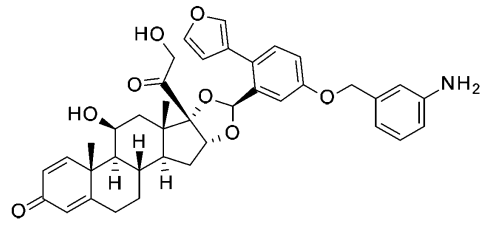
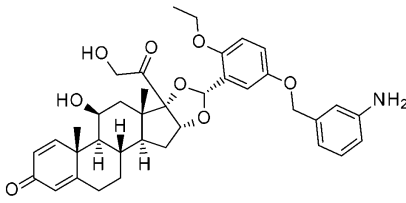
30

40

50

## 【表 18-18】

(表 18 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造                                                                                  | ES/MS<br>( $m/z$ )<br>( $M+H$ ) | 精製方法* |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------|
| 128       |    | 597.8                           | A     |
| 129       |    | 614.6                           | F     |
| 130       |    | 614.6                           | F     |
| 131       |   | 651.8                           | B     |
| 132       |  | 651.8                           | B     |
| 133       |  | 630.4                           | A     |

## 【0348】

10

20

30

40

50

【表 18-19】

(表 18 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造 | ES/MS<br>( $m/z$ )<br>( $M+H$ ) | 精製方法* |
|-----------|----|---------------------------------|-------|
| 134       |    | 630.4                           | A     |
| 135       |    | 613.6                           | E     |
| 136       |    | 613.6                           | E     |
| 137       |    | 666.4                           | F     |
| 138       |    | 646.4                           | A     |
| 139       |    | 646.4                           | A     |
| 140       |    | 638.1                           | A     |

【0349】

10

20

30

40

50

## 【表 18-20】

(表 18 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造 | ES/MS<br>( $m/z$ )<br>( $M+H$ ) | 精製方法* |
|-----------|----|---------------------------------|-------|
| 141       |    | 604.4                           | A     |
| 142       |    | 604.4                           | A     |
| 143       |    | 622.2                           | A     |
| 144       |    | 651.8                           | B     |
| 145       |    | 651.8                           | B     |
| 146       |    | 622.0                           | A     |
| 147       |    | 634.2                           | A     |

## 【0350】

10

20

30

40

50

## 【表 18-21】

(表 18 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造 | ES/MS<br>( $m/z$ )<br>( $M+H$ ) | 精製方法* |
|-----------|----|---------------------------------|-------|
| 148       |    | 634.4                           | A     |
| 149       |    | 606.4                           | A     |
| 150       |    | 644.4                           | A     |
| 151       |    | 644.4                           | A     |
| 152       |    | 662.4                           | A     |
| 153       |    | 662.4                           | A     |
| 154       |    | 634.5                           | B     |

## 【0351】

10

20

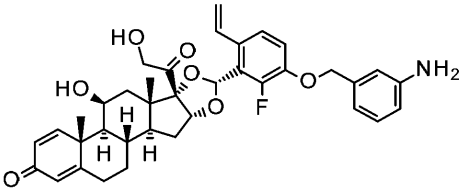
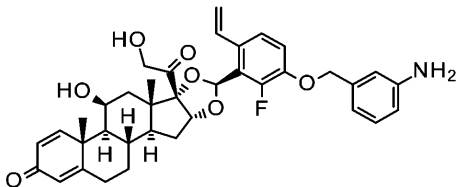
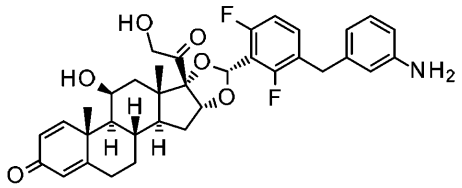
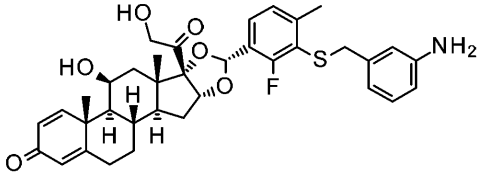
30

40

50

## 【表 18-22】

(表 18 a の続き)

| 実施例<br>番号 | 構造                                                                                  | ES/MS<br>( <i>m/z</i> )<br>( <i>M</i> + <i>H</i> ) | 精製方法* |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------|
| 155       |    | 630.4                                              | A     |
| 156       |    | 630.4                                              | A     |
| 157       |    | 606.4                                              | A     |
| 158       |  | 634.5                                              | B     |

## 【0352】

10

20

30

40

50

## 【表 19-1】

表 18b : 実施例 6 ~ 158 (化学名)

| 実施例<br>番号 | 化学名                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6         | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (4 - アミノベンジル)フェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン                |
| 7         | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (4 - アミノベンジル)フェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン                |
| 8         | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (3 - アミノベンジル)フェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン                |
| 9         | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (3 - アミノベンジル)フェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン                |
| 10        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (2 - アミノベンジル)フェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン                |
| 11        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (2 - アミノベンジル)フェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン                |
| 12        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (4 - アミノフェノキシ)フェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン               |
| 13        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (4 - アミノフェノキシ)フェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン               |
| 14        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (3 - アミノフェノキシ)フェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン               |
| 15        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (3 - アミノフェノキシ)フェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン               |
| 16        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル)オキシ) - 2 - メチルフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン |

## 【0353】

10

20

30

40

50

## 【表 19-2】

(表 18 b の続き)

| 実施例<br>番号 | 化学名                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS)-10-(5-((3-アミノベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-8b-(2-ヒドロキシアセチル)-6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン   |
| 18        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS)-10-(5-((3-アミノベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-8b-(2-ヒドロキシアセチル)-6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン   |
| 19        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS)-10-(3-((3-アミノベンジル)オキシ)フェニル)-7-ヒドロキシ-8b-(2-ヒドロキシアセチル)-6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン         |
| 20        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS)-10-(3-((3-アミノベンジル)オキシ)フェニル)-7-ヒドロキシ-8b-(2-ヒドロキシアセチル)-6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン         |
| 21        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10RS, 11aR, 12aS, 12bS)-10-(5-((3-アミノベンジル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-8b-(2-ヒドロキシアセチル)-6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン |
| 22        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS)-10-(5-((3-アミノベンジル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-8b-(2-ヒドロキシアセチル)-6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン  |
| 23        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS)-10-(3-((3-アミノベンジル)オキシ)-4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-8b-(2-ヒドロキシアセチル)-6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン   |
| 24        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS)-10-(3-((3-アミノベンジル)オキシ)-4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-8b-(2-ヒドロキシアセチル)-6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン   |
| 25        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS)-10-(3-((3-アミノベンジル)オキシ)-5-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-8b-(2-ヒドロキシアセチル)-6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン   |
| 26        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS)-10-(3-((3-アミノベンジル)オキシ)-5-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-8b-(2-ヒドロキシアセチル)-6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン   |
| 27        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS)-10-(5-((3-アミノベンジル)オキシ)-2-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-8b-(2-ヒドロキシアセチル)-6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン   |

## 【0354】

10

20

30

40

50

## 【表 19-3】

(表 18b の続き)

| 実施例<br>番号 | 化学名                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 28        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((3 - アミノベンジル) オキシ) - 2 - クロロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン  |
| 29        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル) オキシ) - 5 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン |
| 30        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル) オキシ) - 5 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン |
| 31        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル) オキシ) - 2 - クロロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン  |
| 32        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル) オキシ) - 2 - クロロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン  |
| 33        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3' - アミノ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン    |
| 34        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3' - アミノ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン    |
| 35        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル) オキシ) - 5 - メチルフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン  |
| 36        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル) オキシ) - 5 - メチルフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン  |
| 37        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン |
| 38        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン |

## 【0355】

10

20

30

40

50

## 【表 19-4】

(表 18b の続き)

| 実施例<br>番号 | 化学名                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 39        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (4' - アミノ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン             |
| 40        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (4' - アミノ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン             |
| 41        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル)オキシ) - 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン |
| 42        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (2 - ((3 - アミノベンジル)オキシ)フェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン                      |
| 43        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル)オキシ) - 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン |
| 44        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (2 - ((3 - アミノベンジル)オキシ)フェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン                      |
| 45        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (2 - ((3 - アミノベンジル)オキシ) - 6 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン           |
| 46        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (2 - ((3 - アミノベンジル)オキシ) - 6 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン           |
| 47        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル)オキシ) - 6 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン |
| 48        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル)オキシ) - 6 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン |
| 49        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル)オキシ) - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン       |

## 【0356】

10

20

30

40

50

## 【表 19-5】

(表 18b の続き)

| 実施例<br>番号 | 化学名                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル) オキシ) - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン        |
| 51        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (2 - ((3 - アミノベンジル) オキシ) - 6 - クロロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン             |
| 52        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (2 - ((3 - アミノベンジル) オキシ) - 6 - クロロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン             |
| 53        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - (4 - アミノベンジル) - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン                  |
| 54        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - (4 - アミノベンジル) - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン                  |
| 55        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル) アミノ) - 2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン  |
| 56        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2 - アミノベンジル) オキシ) - 2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン  |
| 57        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2 - アミノベンジル) オキシ) - 2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン  |
| 58        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル) オキシ) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン        |
| 59        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル) オキシ) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン        |
| 60        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル) オキシ) - 6 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン |

## 【0357】

10

20

30

40

50

## 【表 19-6】

(表 18b の続き)

| 実施例<br>番号 | 化学名                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 61        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル)オキシ) - 6-フルオロ-2-メトキシフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン     |
| 62        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2-(アミノメチル)ベンジル)オキシ) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン |
| 63        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2-(アミノメチル)ベンジル)オキシ) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン |
| 64        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2-アミノベンジル)アミノ) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン      |
| 65        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2-アミノベンジル)チオ) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン       |
| 66        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル)チオ) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン       |
| 67        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2-アミノフェノキシ)メチル) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン     |
| 68        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノフェノキシ)メチル) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン     |
| 69        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (((3-アミノフェニル)アミノ)メチル) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン |
| 70        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (((2-アミノフェニル)アミノ)メチル) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン |
| 71        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (((2-アミノフェニル)チオ)メチル) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン  |

## 【0358】

10

20

30

40

50

## 【表 19-7】

(表 18b の続き)

| 実施例<br>番号 | 化学名                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 72        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノフェニル)チオ)メチル) - 2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン   |
| 73        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル)アミノ) - 2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン      |
| 74        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((3 - アミノベンジル)オキシ) - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン        |
| 75        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - (アミノメチル)ベンジル)オキシ) - 2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン |
| 76        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - (アミノメチル)ベンジル)オキシ) - 2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン |
| 77        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2 - アミノベンジル)オキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン                |
| 78        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2 - アミノベンジル)オキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン                |
| 79        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((3 - アミノベンジル)オキシ) - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン        |
| 80        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((2 - アミノベンジル)オキシ) - 2 - メチルフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン                 |
| 81        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((2 - アミノベンジル)オキシ) - 2 - メチルフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン                 |
| 82        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2 - アミノベンジル)オキシ) - 2 - ジフルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン               |

10

20

30

40

## 【0359】

50

## 【表 19-8】

(表 18b の続き)

| 実施例<br>番号 | 化学名                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 83        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2-アミノベンジル)オキシ) - 2, 6-ジフルオロフェニル) - 7-ヒドロキシ - 8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン       |
| 84        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (4-アミノフェネトキシ) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ - 8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン        |
| 85        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (3-アミノフェネトキシ) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ - 8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン        |
| 86        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル)メチル)アミノ) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ - 8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン |
| 87        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (4-アミノフェネチル) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ - 8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン         |
| 88        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((3-アミノベンジル)オキシ) - 2-メトキシフェニル) - 7-ヒドロキシ - 8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン           |
| 89        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((3-アミノベンジル)オキシ) - 2-メトキシフェニル) - 7-ヒドロキシ - 8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン           |
| 90        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル)オキシ) - 2-メトキシフェニル) - 7-ヒドロキシ - 8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン           |
| 91        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル)オキシ) - 2-メトキシフェニル) - 7-ヒドロキシ - 8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン           |
| 92        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((3-アミノベンジル)オキシ) - 2-ブロモフェニル) - 7-ヒドロキシ - 8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン            |
| 93        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((3-アミノベンジル)オキシ) - 2-ブロモフェニル) - 7-ヒドロキシ - 8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン            |

## 【0360】

10

20

30

40

50

## 【表 19-9】

(表 18b の続き)

| 実施例<br>番号 | 化学名                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 94        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2-アミノベンジル)オキシ) - 2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン      |
| 95        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2-アミノベンジル)オキシ) - 2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン      |
| 96        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル)オキシ) - 6-フルオロ-2-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン      |
| 97        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル)オキシ) - 6-フルオロ-2-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン      |
| 98        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2-アミノベンジル)オキシ) - 2-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン             |
| 99        | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2-アミノベンジル)オキシ) - 2-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン             |
| 100       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2-アミノベンジル)オキシ) - 2-フルオロ-6-メトキシフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン     |
| 101       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2-アミノベンジル)オキシ) - 2-フルオロ-6-メトキシフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン     |
| 102       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (((3-アミノフェニル)チオ)メチル) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン  |
| 103       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (((2-アミノフェニル)チオ)メチル) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン  |
| 104       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (((2-アミノフェニル)アミノ)メチル) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン |

## 【0361】

10

20

30

40

50

## 【表 19-10】

(表 18b の続き)

| 実施例<br>番号 | 化学名                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 105       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノフェニル)アミノ)メチル) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデン[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン |
| 106       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノフェノキシ)メチル) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデン[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン    |
| 107       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2-アミノフェノキシ)メチル) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデン[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン    |
| 108       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル)チオ) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデン[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン      |
| 109       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2-アミノベンジル)チオ) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデン[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン      |
| 110       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2-アミノベンジル)アミノ) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデン[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン     |
| 111       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (3-アミノフェネトキシ) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデン[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン        |
| 112       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル)メチル)アミノ) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデン[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン |
| 113       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (4-アミノフェネチル) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデン[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン         |
| 114       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (4-アミノフェネトキシ) - 2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデン[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン        |
| 115       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - (4-アミノフェノキシ) - 2-メトキシフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデン[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン               |

## 【0362】

10

20

30

40

50

## 【表 19-11】

(表 18b の続き)

| 実施例<br>番号 | 化学名                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 116       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((3-アミノフェノキシ) - 2-メトキシフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン                       |
| 117       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル) オキシ) - 6-ブromo-2-フルオロフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン           |
| 118       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル) オキシ) - 6-ブromo-2-フルオロフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン           |
| 119       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル) オキシ) - 2-ブromoフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン                  |
| 120       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((2-アミノベンジル) オキシ) - 2-メトキシフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン                   |
| 121       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((2-アミノベンジル) オキシ) - 2-メトキシフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン                   |
| 122       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (4 - ((3-アミノベンジル) オキシ) - 3-フルオロ- [1, 1'-ビフェニル] - 2-イル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン |
| 123       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (4 - ((3-アミノベンジル) オキシ) - 3-フルオロ- [1, 1'-ビフェニル] - 2-イル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン |
| 124       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((3-アミノベンジル) オキシ) - 2-ヨードフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン                    |
| 125       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((3-アミノベンジル) オキシ) - 2-ヨードフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン                    |
| 126       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((3-アミノベンジル) オキシ) - 2-(チオフェン-2-イル)フェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン           |

## 【0363】

10

20

30

40

50

## 【表 19-12】

(表 18b の続き)

| 実施例<br>番号 | 化学名                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 127       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノフェニル)エチニル) - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン          |
| 128       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノフェニル)エチニル) - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン          |
| 129       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル)オキシ) - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン        |
| 130       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル)オキシ) - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン        |
| 131       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((3 - アミノベンジル)オキシ) - 2 - (フラン - 3 - イル)フェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン |
| 132       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((3 - アミノベンジル)オキシ) - 2 - (フラン - 3 - イル)フェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン |
| 133       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((3 - アミノベンジル)オキシ) - 2 - エトキシフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン           |
| 134       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((3 - アミノベンジル)オキシ) - 2 - エトキシフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン           |
| 135       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル)アミノ) - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン        |
| 136       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル)アミノ) - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン        |
| 137       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3 - アミノベンジル)オキシ) - 2 - プロモフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 8b - (2 - ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a - ジメチル - 1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b - ドデカヒドロ - 4H - ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オン            |

## 【0364】

10

20

30

40

50

## 【表 19-13】

(表 18b の続き)

| 実施例<br>番号 | 化学名                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 138       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル)オキシ) - 2-フルオロ-6-イソプロピルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン |
| 139       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル)オキシ) - 2-フルオロ-6-イソプロピルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン |
| 140       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((2-アミノベンジル)オキシ) - 6-クロロ-2-フルオロフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン    |
| 141       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - (3-アミノベンジル) - 2-クロロフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン                |
| 142       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - (4-アミノベンジル) - 2-クロロフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン                |
| 143       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (3-アミノベンジル) - 6-クロロ-2-フルオロフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン         |
| 144       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((3-アミノベンジル)オキシ) - 2-(フラン-2-イル)フェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン    |
| 145       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (5 - ((3-アミノベンジル)オキシ) - 2-(フラン-2-イル)フェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン    |
| 146       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (4-アミノベンジル) - 6-クロロ-2-フルオロフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン         |
| 147       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル)オキシ) - 2-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン   |
| 148       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル)オキシ) - 2-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン   |

## 【0365】

10

20

30

40

50

## 【表 19-14】

(表 18b の続き)

| 実施例<br>番号 | 化学名                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 149       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル) - 2, 6-ジフルオロフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン            |
| 150       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル) オキシ) - 6-シクロプロピル-2-フルオロフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン |
| 151       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル) オキシ) - 6-シクロプロピル-2-フルオロフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン |
| 152       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (4 - ((3-アミノベンジル) オキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 2-イル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン |
| 153       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (4 - ((3-アミノベンジル) オキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 2-イル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン |
| 154       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル) チオ) - 2-フルオロ-4-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン      |
| 155       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル) オキシ) - 2-フルオロ-6-ビニルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン     |
| 156       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル) オキシ) - 2-フルオロ-6-ビニルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン     |
| 157       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - (3-アミノベンジル) - 2, 6-ジフルオロフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン             |
| 158       | (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10R, 11aR, 12aS, 12bS) - 10 - (3 - ((3-アミノベンジル) チオ) - 2-フルオロ-4-メチルフェニル) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-1, 2, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-4H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-4-オン      |

10

20

30

40

## 【0366】

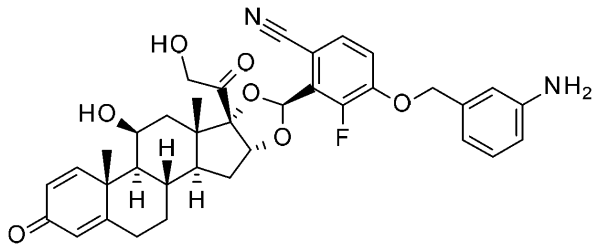
## 実施例 159

4 - ( (3-アミノベンジル) オキシ) - 3-フルオロ-2 - ( (6aR, 6bS, 7S, 8aS, 8bS, 10S, 11aR, 12aS, 12bS) - 7-ヒドロキシ-8b - (2-ヒドロキシアセチル) - 6a, 8a-ジメチル-4-オキソ-2, 4, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 11a, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-1H-ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[1, 2-d][1, 3]ジオキソール-10-イル) ベンゾニトリル

## 【0367】

50

## 【化 1 1 1】



## 【0368】

トリフルオロメタンスルホン酸 (920  $\mu$ L、10 mmol) を、ACN (5 mL、95 mmol) 中の、16  $\alpha$ -ヒドロキシプレドニゾロン (140 mg、0.36 mmol) 及び *tert*-ブチル (3-((4-シアノ-3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)カルバメート (140 mg、0.34 mmol) の懸濁液に、0°C で滴下した。反応物を、satd aq NaHCO<sub>3</sub> でクエンチし、DCM 中の10%のIPAで抽出した。組み合わされた有機層を、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。粗残渣を、逆相精製によって精製し、1:1の水中の10 mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 5%のMeOH:ACNで溶出して、表題化合物 (12 mg、6%の収率) を得た。MS  $m/z$  630.0 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  7.70~7.67 (m, 1H), 7.45~7.41 (m, 1H), 7.33 (d, J=10.1 Hz, 1H), 7.04~7.00 (m, 1H), 6.61~6.51 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.20~6.17 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.37~5.35 (m, 1H), 5.15 (s, 4H), 4.86~4.84 (m, 1H), 4.32~4.31 (m, 2H), 4.07~4.01 (m, 1H), 2.14~2.12 (m, 2H), 1.92~1.88 (m, 4H), 1.67~1.66 (m, 1H), 1.40~1.39 (m, 3H), 1.25~1.20 (m, 2H), 0.89~0.88 (m, 3H)。

## 【0369】

## hGRコアクチベーター動員アッセイ

グルココルチコイド化合物の活性を、Life TechnologiesからのLanthascreen TR-FRET GR Coactivator Assay (A15899) を使用して測定した。化合物を、アッセイプレートに、200 nMの最高濃度での3倍10点段階希釈で音響的に移した。10マイクロリットルの、GR-LBDの2倍溶液を、化合物プレートに添加し、10分間インキュベートした。次いで、10マイクロリットルの、Fluorescein-SRC1-4及びTb標識抗GST抗体の2倍溶液を、プレートに添加した。プレートを、暗所で2時間インキュベートし、次いで、Envisionプレートリーダーにおいて、340 nmでの励起並びに520 nm (フルオレセイン) 及び490 nm (テルビウム) での発光で読み取った。520/490の発光比を、Genedataにおいて分析した。パーセント活性を得るために、データを、DMSOの陰性対照及び4  $\mu$ Mのデキサメタゾンの陽性対照と比較した。以下の例示的化合物を、本質的に上記の手順に従って試験し、これらの化合物は、表19に列挙される以下の活性を示した。

## 【0370】

10

20

30

40

50

## 【表 20】

表 19 : hGR コアクチベーター動員アッセイにおける実施例 1、2、4、及び 5 の化合物のインビトロ効力

| 実施例番号 | IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------------|
| 1     | 2.12                  |
| 2     | 1.44                  |
| 4     | 2.47                  |
| 5     | 1.40                  |

10

## 【0371】

実施例 6 ~ 44、46 ~ 51、53 ~ 79、及び 81 ~ 158 の化合物は、200 nM 未満の相対 IC<sub>50</sub> をもたらした。実施例 45、52、及び 80 の化合物は、200 nM 超の相対 IC<sub>50</sub> をもたらした。

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

|         |       |           |         |       |
|---------|-------|-----------|---------|-------|
| A 6 1 P | 19/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 19/02 |
| A 6 1 P | 37/08 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/08 |
| A 6 1 P | 17/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/00 |

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

06-6288, インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6288, イーライ リリー アンド カンパニー内

## (72)発明者 クレイトン, ジョシュア ライアン

アメリカ合衆国 インディアナ州 46206-6288, インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6288, イーライ リリー アンド カンパニー内

## (72)発明者 ロペス, ホセ エドゥアルド

アメリカ合衆国 インディアナ州 46206-6288, インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6288, イーライ リリー アンド カンパニー内

## (72)発明者 マクミラン, ウィリアム トーマス

アメリカ合衆国 インディアナ州 46206-6288, インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6288, イーライ リリー アンド カンパニー内

## (72)発明者 スタイツ, ライアン エドワード

アメリカ合衆国 インディアナ州 46206-6288, インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6288, イーライ リリー アンド カンパニー内

## (72)発明者 ウィルソン, タカコ

アメリカ合衆国 インディアナ州 46206-6288, インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6288, イーライ リリー アンド カンパニー内

## (72)発明者 ヴルスト, ジャックライン メアリー

アメリカ合衆国 インディアナ州 46206-6288, インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6288, イーライ リリー アンド カンパニー内

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 国際公開第2017/210471 (WO, A1)  
国際公開第2019/106609 (WO, A1)  
国際公開第2019/106608 (WO, A1)  
国際公開第2021/216913 (WO, A1)  
国際公開第2022/150637 (WO, A1)

## (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 J

A 6 1 K 31/

A 6 1 P

CAplus/REGISTRY (STN)