

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5755731号  
(P5755731)

(45) 発行日 平成27年7月29日 (2015. 7. 29)

(24) 登録日 平成27年6月5日 (2015. 6. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 J 63/00 (2006. 01)

C 0 7 J 63/00 C S P

A 6 1 K 31/56 (2006. 01)

A 6 1 K 31/56

A 6 1 K 31/58 (2006. 01)

A 6 1 K 31/58

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00

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

A 6 1 P 31/12

請求項の数 23 (全 278 頁)

(21) 出願番号 特願2013-513340 (P2013-513340)  
 (86) (22) 出願日 平成23年6月2日 (2011. 6. 2)  
 (65) 公表番号 特表2013-527243 (P2013-527243A)  
 (43) 公表日 平成25年6月27日 (2013. 6. 27)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/038884  
 (87) 国際公開番号 W02011/153319  
 (87) 国際公開日 平成23年12月8日 (2011. 12. 8)  
 審査請求日 平成26年5月27日 (2014. 5. 27)  
 (31) 優先権主張番号 61/351, 332  
 (32) 優先日 平成22年6月4日 (2010. 6. 4)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708  
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン  
 パニー  
 BRISTOL-MYERS SQUIB  
 B COMPANY  
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015  
 4 ニューヨーク パーク アベニュー  
 345  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恭生  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 睦  
 (74) 代理人 100126778  
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

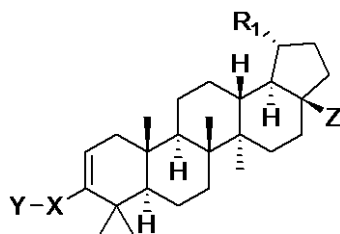
(54) 【発明の名称】 HIV成熟阻害剤としての修飾C-3ペツリン酸誘導体のC-28アミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物:

【化1】

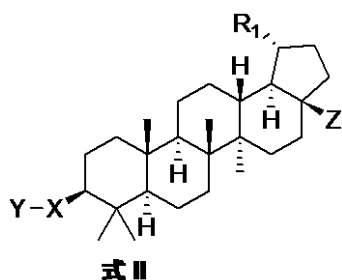


式I

、式IIの化合物:

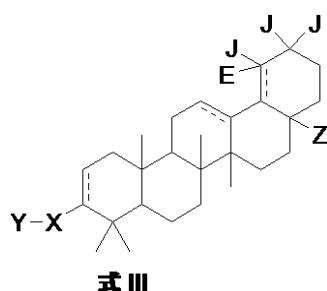


## 【化 2】



、式IIIの化合物:

## 【化 3】



[ 式中、 $R_1$  は、イソプロペニルまたはイソプロピルであり；

JおよびEは、-Hまたは-CH<sub>3</sub>であり；

二重結合が存在する場合、Eは存在せず:

Xは、Aで置換されたフェニルまたはヘテロアリール環であり、ここで、Aは-H、-ハロ、-アルキル、-アルコキシ、-COOR<sub>2</sub>および-ヒドロキシルの群から選択される少なくとも1つの要素であり、ここで、R<sub>2</sub>は-H、-C<sub>1-6</sub>アルキルもしくは置換-C<sub>1-6</sub>アルキルであり；

Yは、 $-\text{COOR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ シクロアルキル- $\text{COOR}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルケニル- $\text{COOR}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキニル- $\text{COOR}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{COOR}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 、 $-\text{テトラゾール}$ 、 $\text{B}(\text{OH})_2$ および $-\text{CONHOH}$ の群から選択され、ここで、 $n=1\sim 6$ であって、 $\text{R}_3$ は $\text{C}_{1-6}$ アルキルであり；そして、

Zは、 $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ であり；

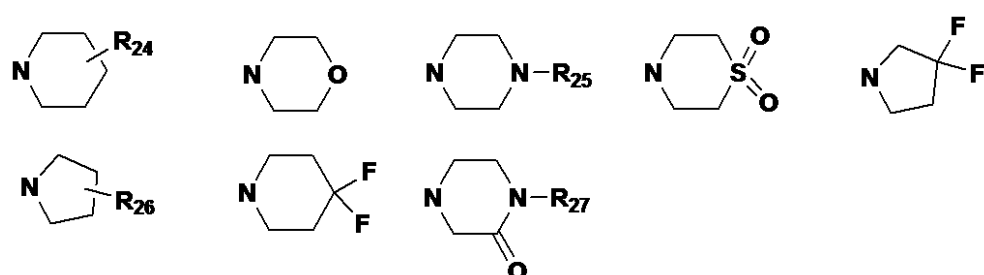
R<sub>4</sub>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、およびC<sub>1-6</sub>アルキル-OHの群から選択され;

R<sub>5</sub>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、置換-アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル-R<sub>6</sub>、C<sub>2-6</sub>アルキル-R<sub>7</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、およびSO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>の群から選択され；

R<sub>6</sub>は、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、C<sub>1-6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>1-6</sub>シクロアルキル、SO<sub>3</sub>H、COOR<sub>14</sub>、またはC(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>から選択され;

R<sub>7</sub>は、OR<sub>17</sub>、N<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>)R<sub>18</sub>R<sub>19</sub>、NR<sub>20</sub>(COR<sub>21</sub>)またはNR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>から選択されるか;あるいは、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、一緒になって、式:

【化 4】



の群から選択される環を形成し:



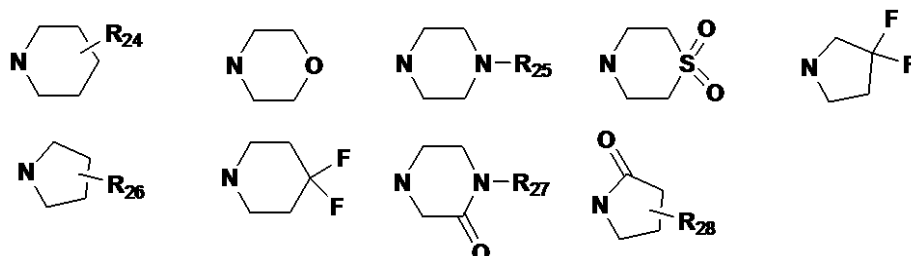
$R_{22}$ および $R_{23}$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、置換-アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $R_{32}$ 、 $C_{2-6}$ アルキル- $R_{33}$ 、 $SO_2R_8$ 、および $SO_2NR_9R_{10}$ の群から選択され;

$R_{32}$ は、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 $SO_2R_{11}$ 、 $SO_2NR_{12}R_{13}$ 、 $C_{1-6}$ シクロアルキル、置換 $C_{1-6}$ シクロアルキル、 $SO_3H$ 、 $COOR_{14}$ 、または $C(O)NR_{15}R_{16}$ から選択され、

$R_{33}$ は、 $OR_{17}$ 、 $N^+(O^-)R_{18}R_{19}$ 、 $NR_{20}(COR_{21})$ または $NR_9R_{10}$ から選択されるか;あるいは、

$R_{22}$ および $R_{23}$ は、一緒になって、式:

【化5】



10

の群から選択される環を形成し;

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{30}$ および $R_{31}$ は、各々独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、置換-アルキル、 $C_{1-6}$ シクロアルキルおよび置換 $C_{1-6}$ シクロアルキルの群から選択され;

$R_{24}$ 、 $R_{26}$ および $R_{28}$ は、H、アルキル、置換アルキル、 $COOR_{29}$ 、および $COONR_{30}R_{31}$ の群から選択され;そして、

20

$R_{25}$ は、アルキル、置換アルキル、 $COOR_{29}$ 、および $COONR_{30}R_{31}$ の群から選択される ] の群から選択される化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

該化合物が式Iを有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

該化合物が式IIを有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Xがフェニル環であって、Yがパラ位にある、請求項2に記載の化合物。

【請求項5】

Xが置換フェニル環である、請求項4に記載の化合物。

30

【請求項6】

該フェニル環が、Aで置換されており、Aが-H、-OHおよび-Fの群から選択される少なくとも1つの要素である、請求項5に記載の化合物。

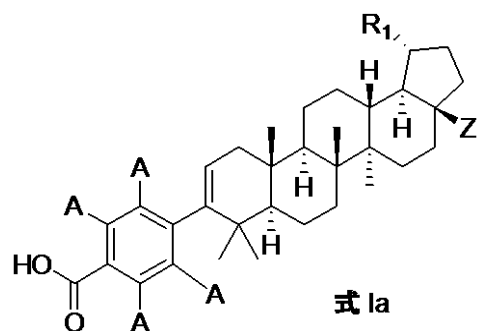
【請求項7】

Yが-COOHである、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

Xがフェニル環であって、Yがパラ位において-COOHである、式Ia:

【化6】



式Ia

40

で示される、請求項4に記載の化合物。

【請求項9】

50



Aが、-H、-OHおよび-Fの群から選択される少なくとも1つの要素である、請求項8に記載の化合物。

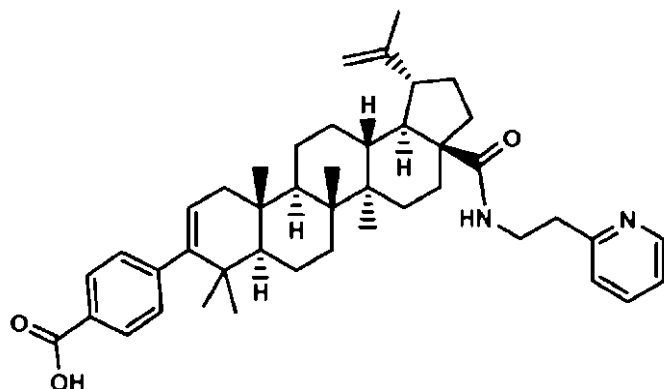
【請求項10】

Aが-Hまたは-Fである、請求項9に記載の化合物。

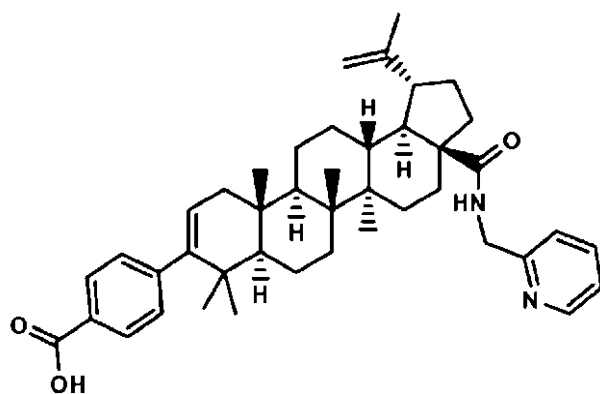
【請求項11】

式：

【化7】



10

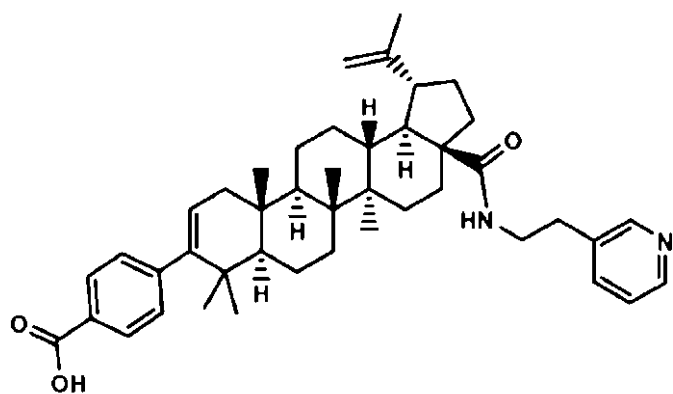


20

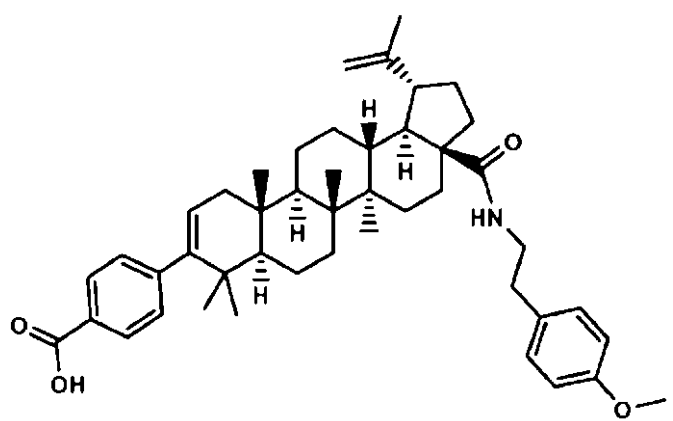
30



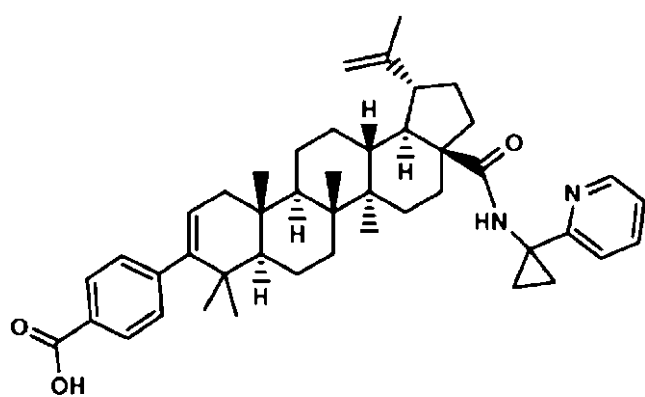
【化 8】



10



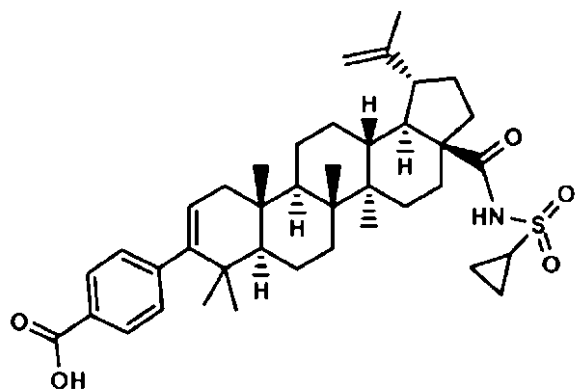
20



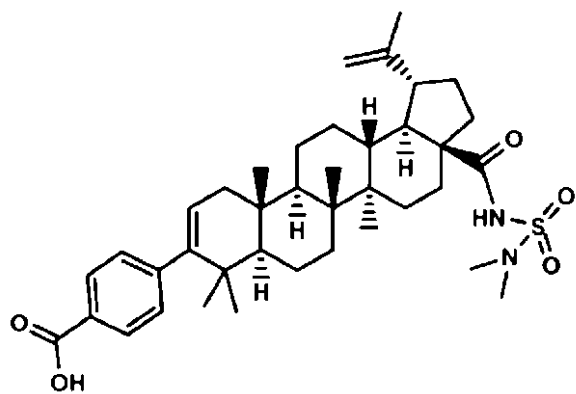
30



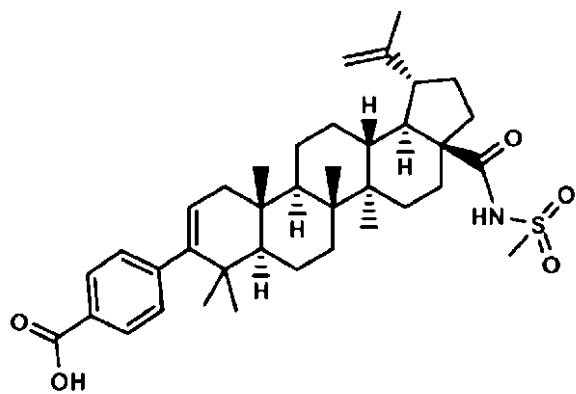
## 【化 9】



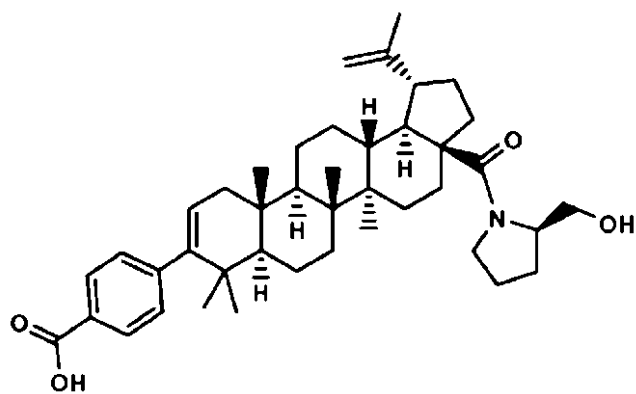
10



20



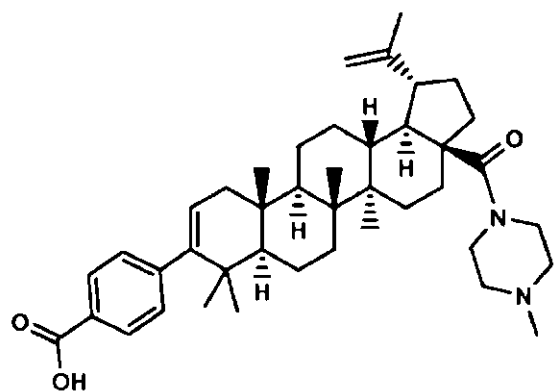
30



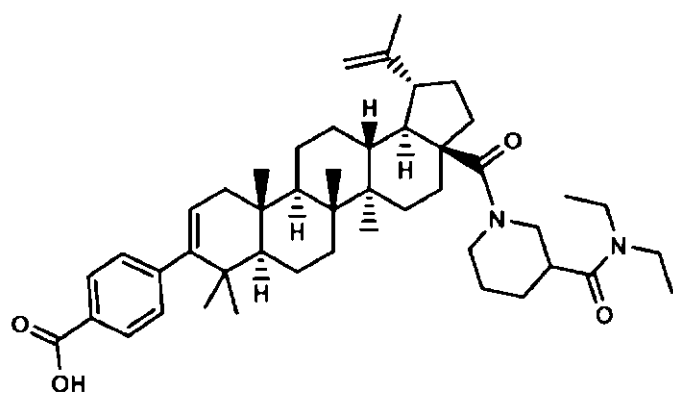
40



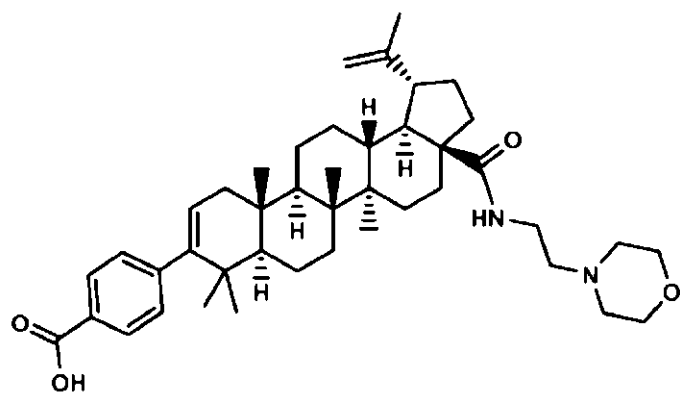
【化 1 0】



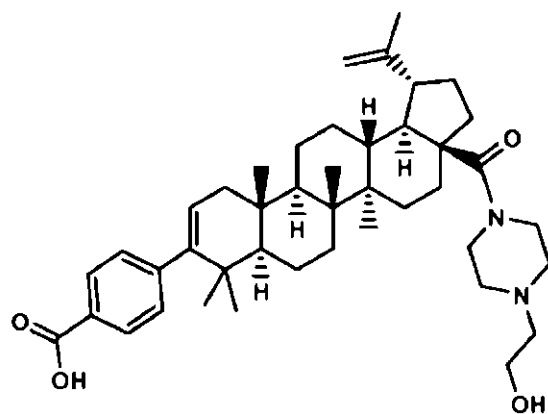
10



20



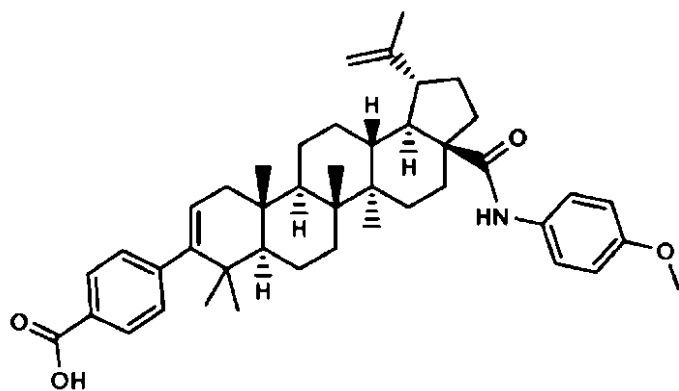
30



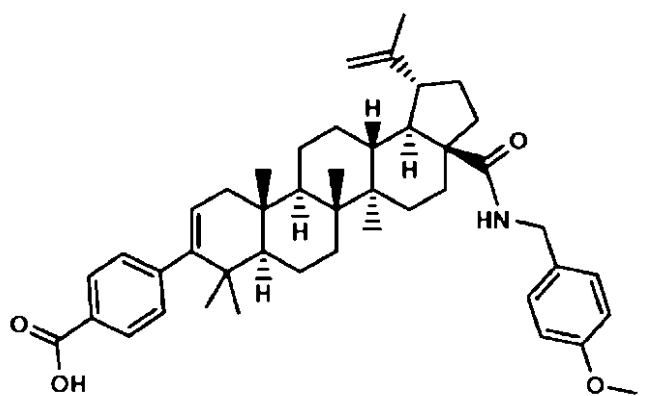
40



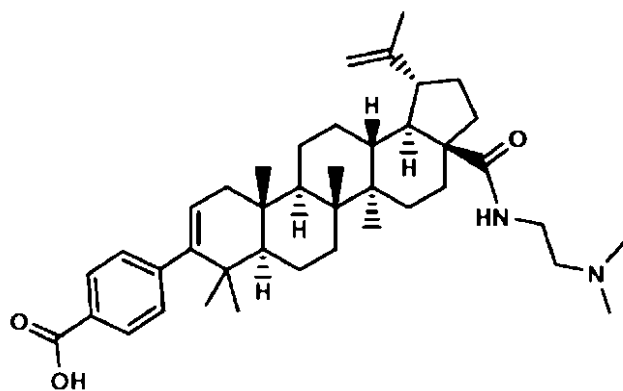
## 【化 1 1】



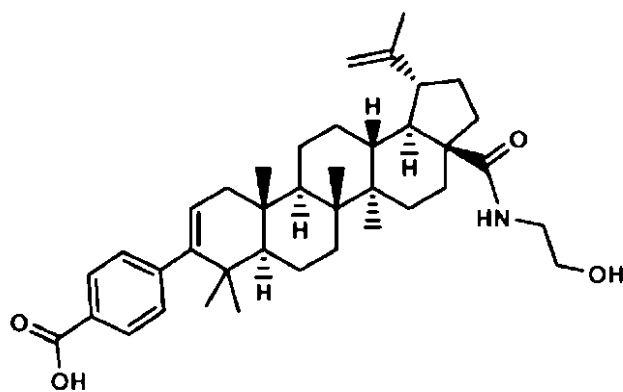
10



20



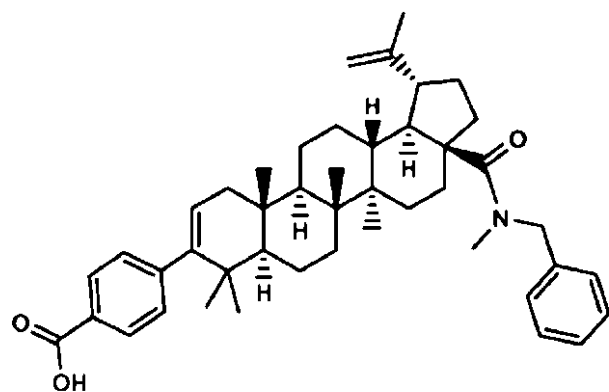
30



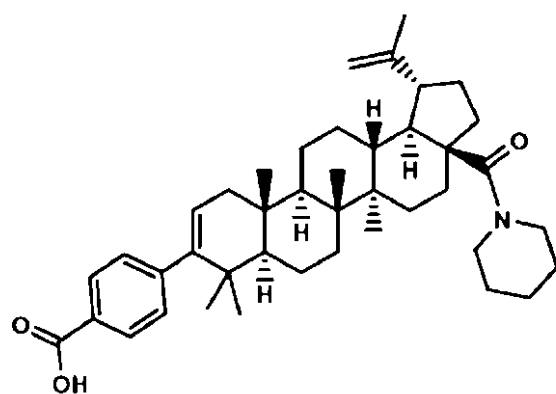
40



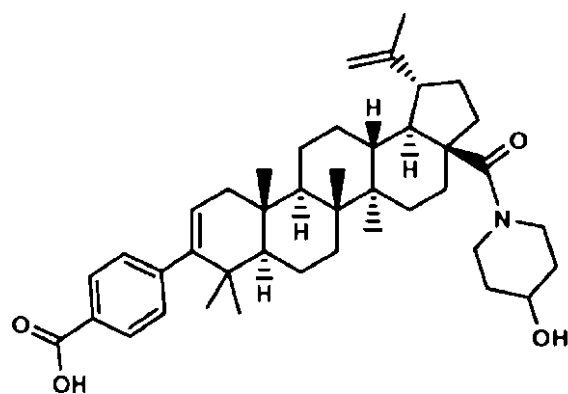
## 【化 1 2】



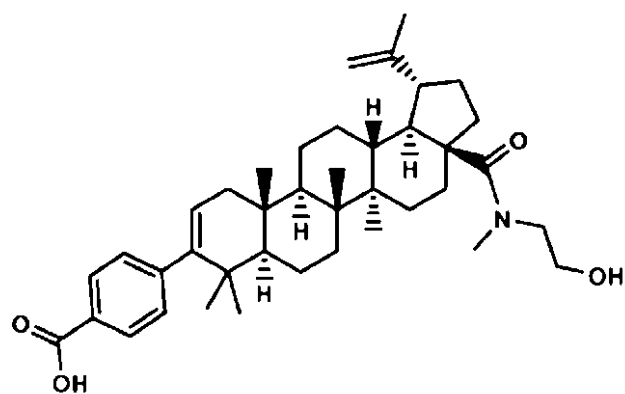
10



20



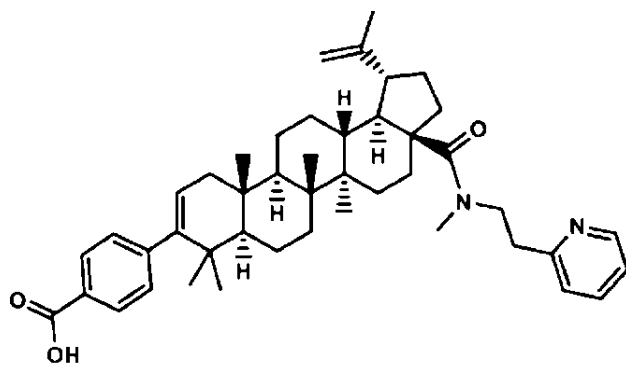
30



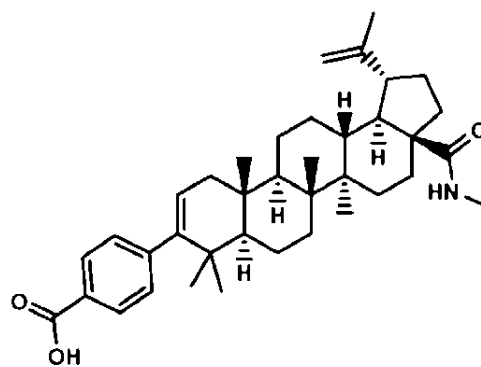
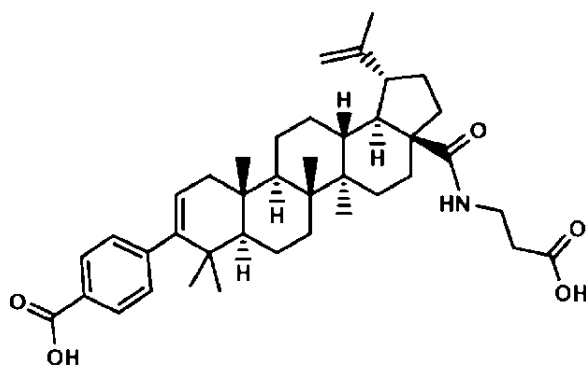
40



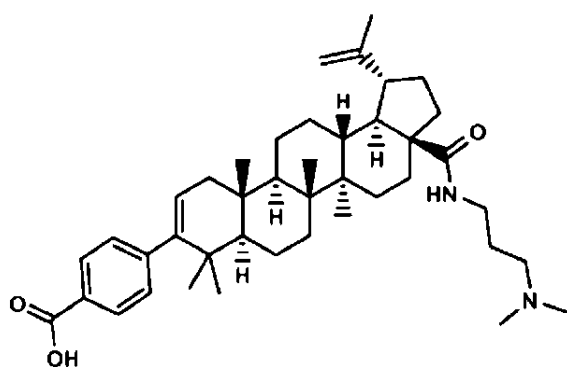
【化 1 3】



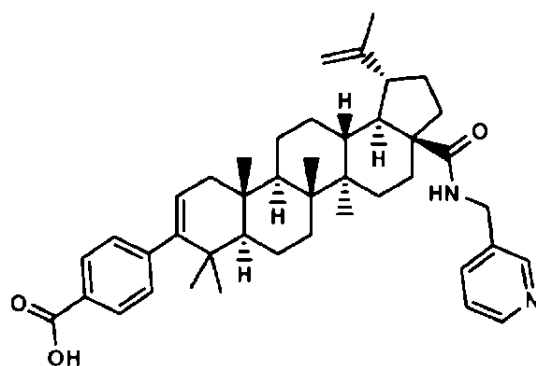
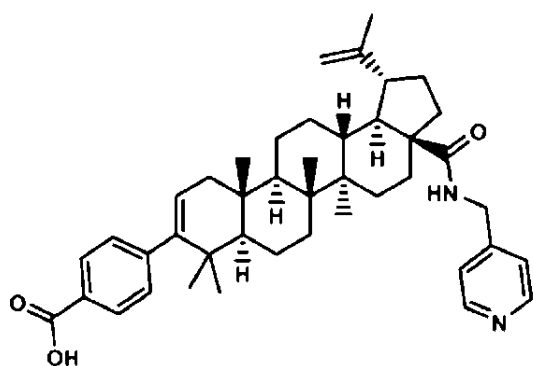
10



20



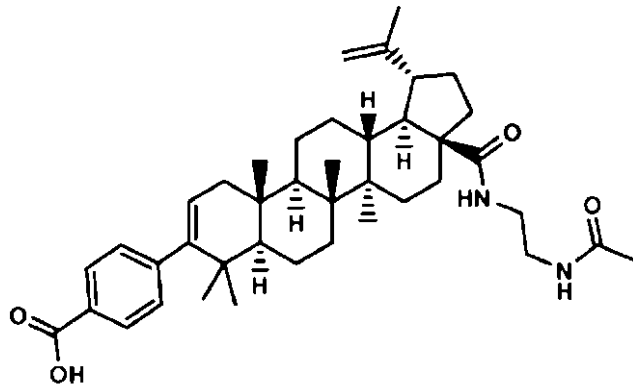
30



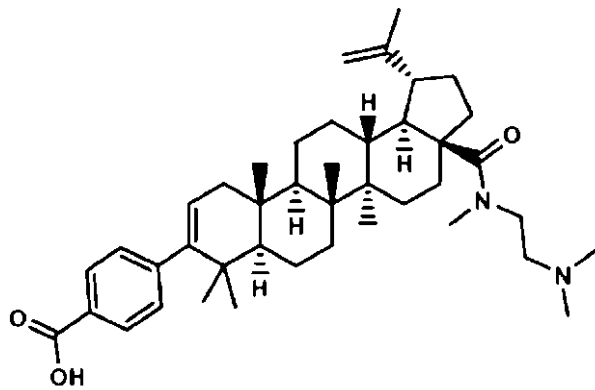
40



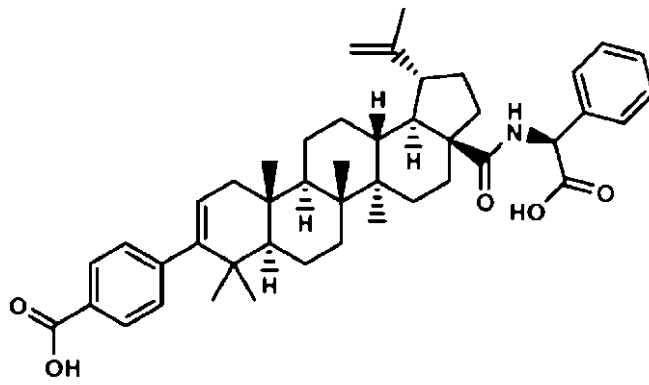
## 【化 1 4】



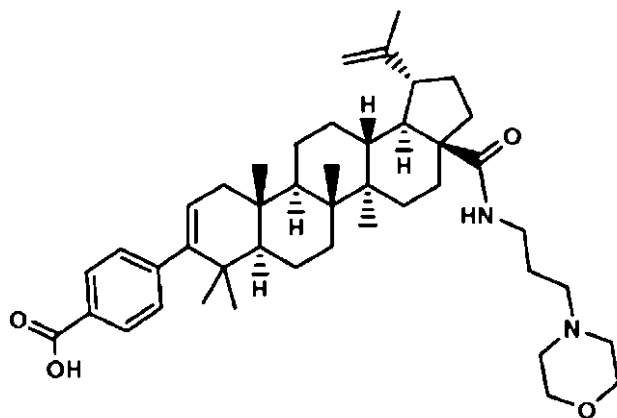
10



20



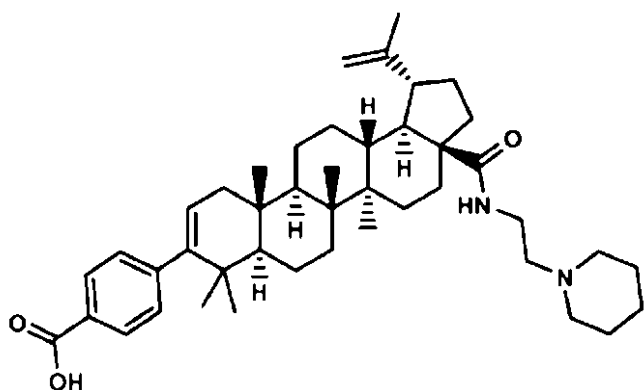
30



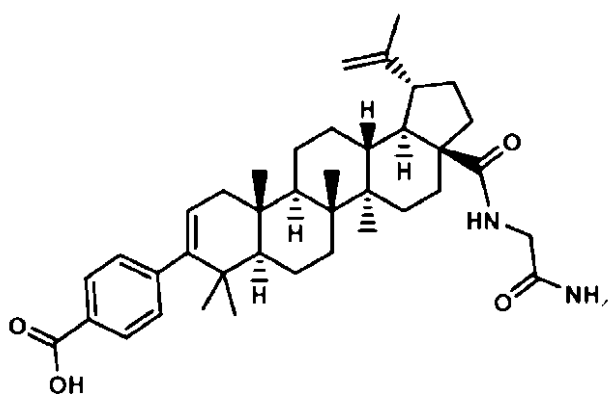
40



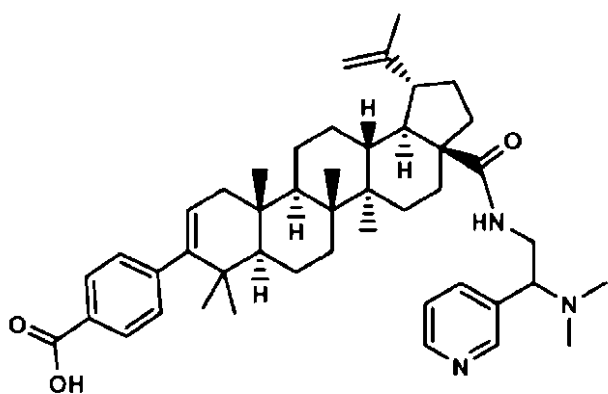
【化 1 5】



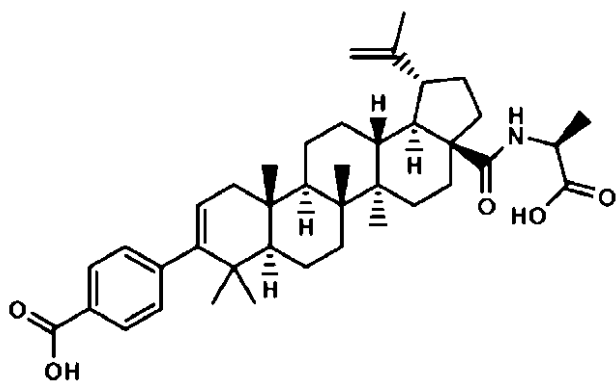
10



20



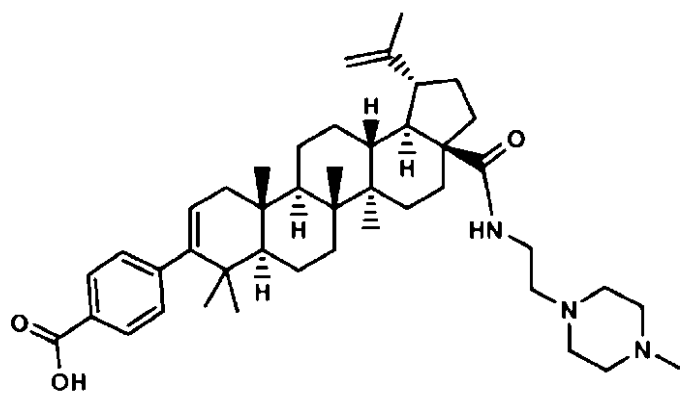
30



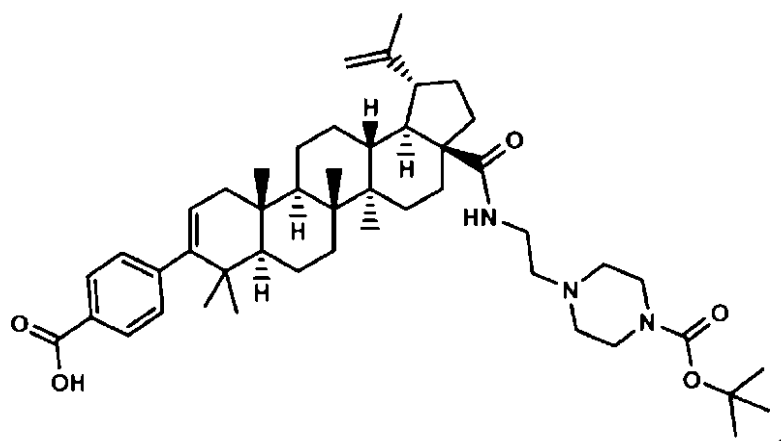
40



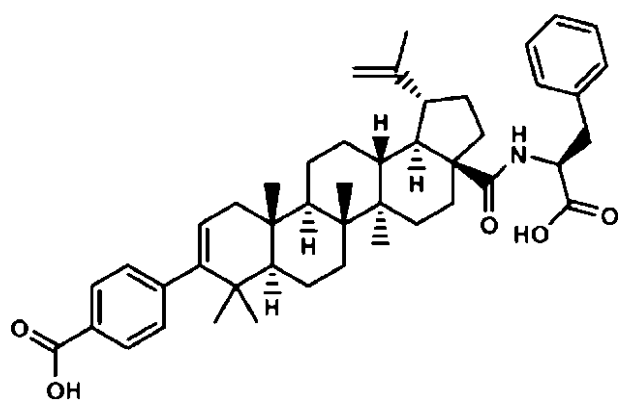
【化 1 6】



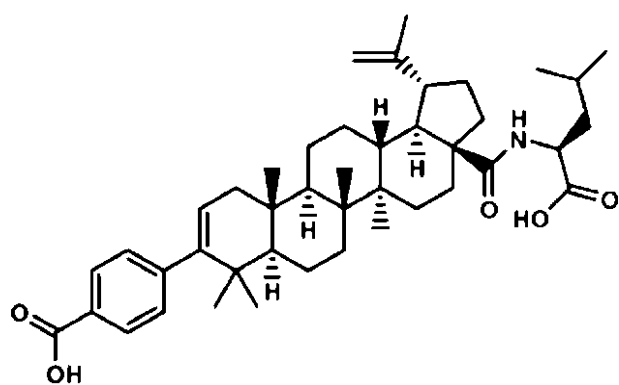
10



20



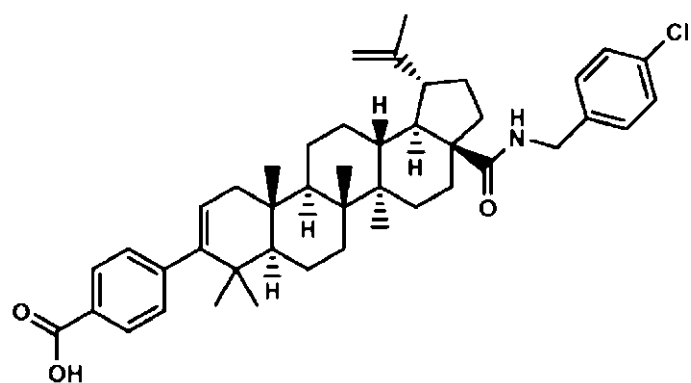
30



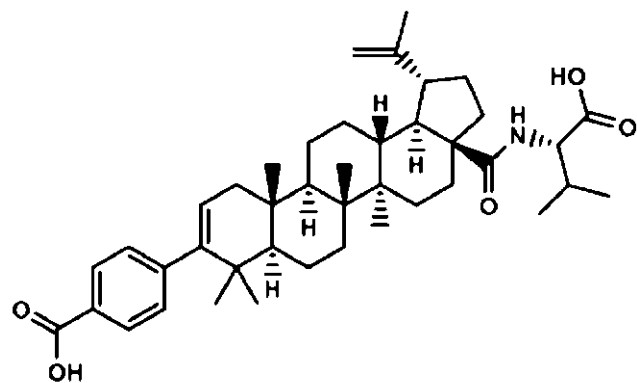
40



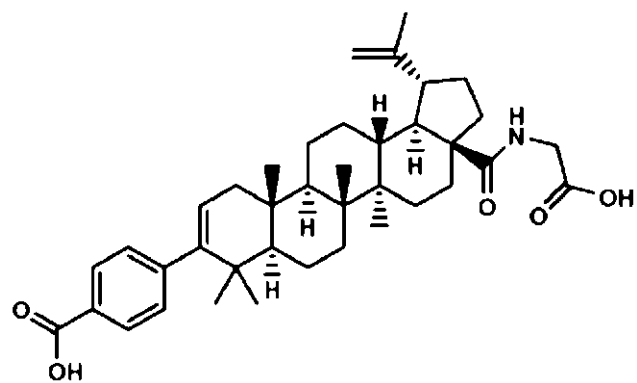
【化 17】



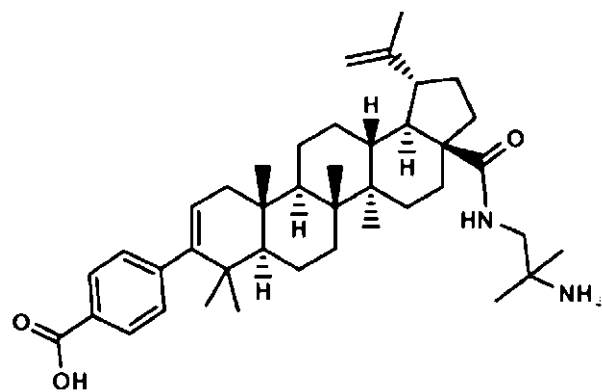
10



20



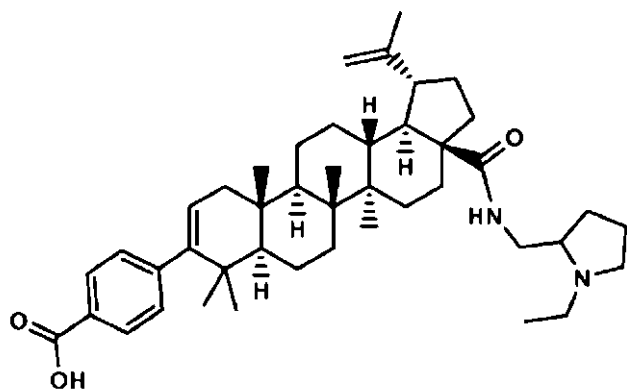
30



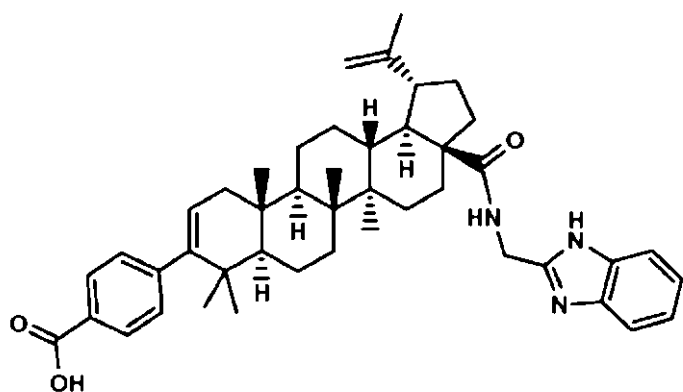
40



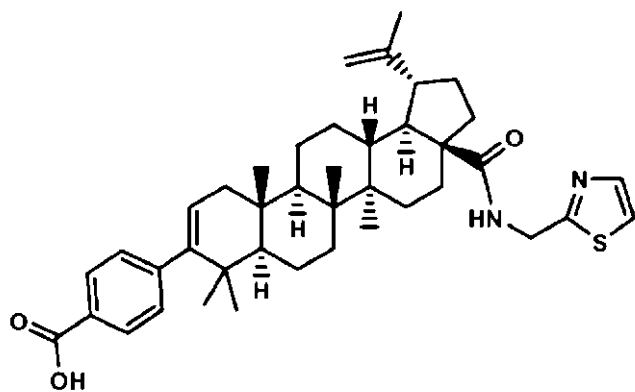
【化 1 8】



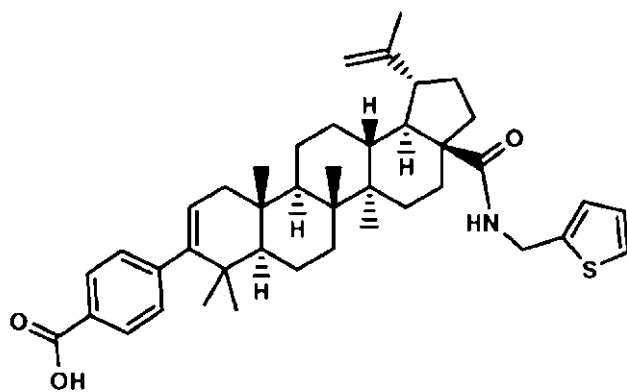
10



20



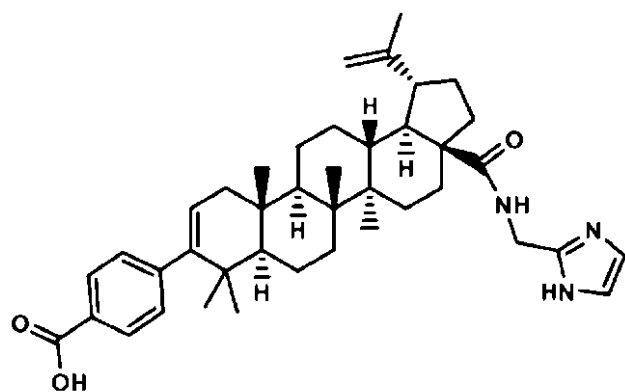
30



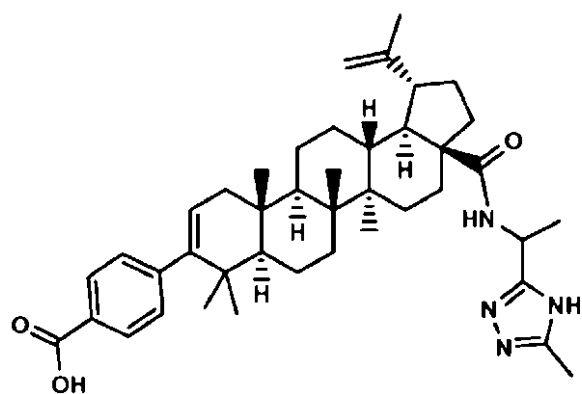
40



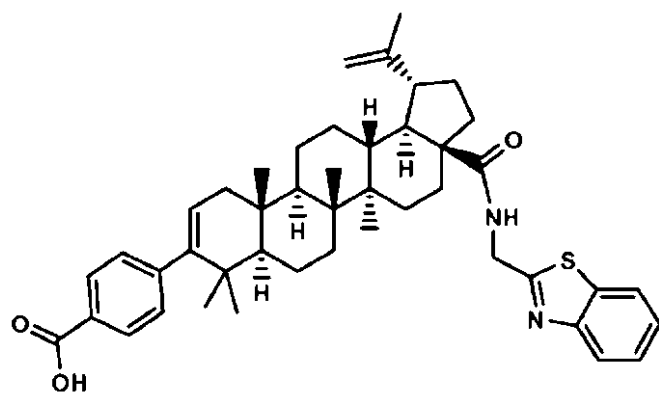
【化 1 9】



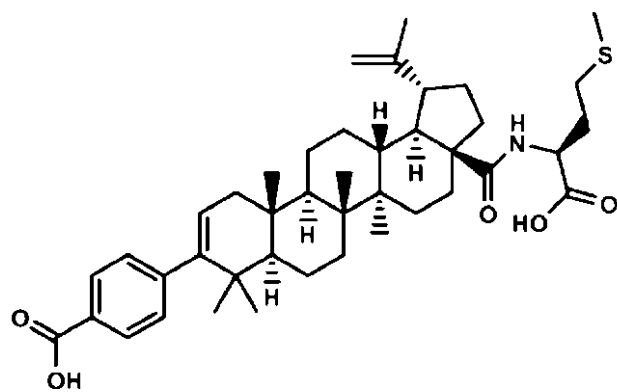
10



20



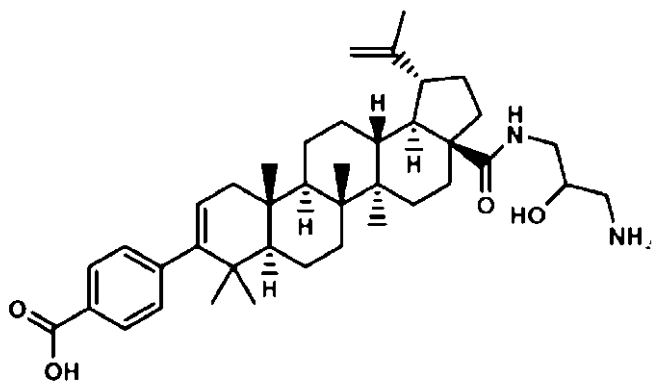
30



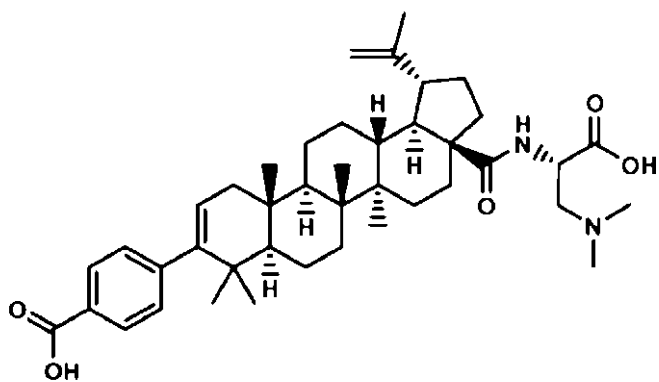
40



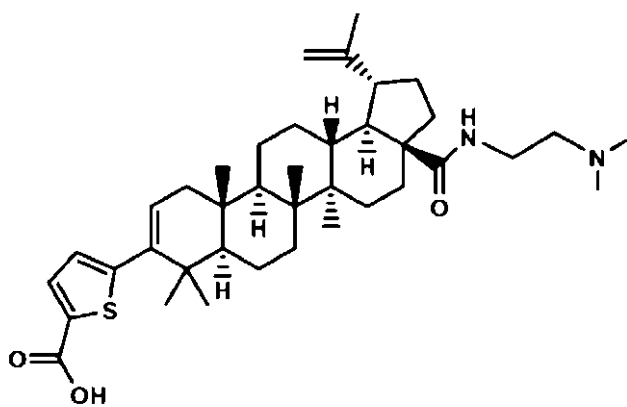
【化 20】



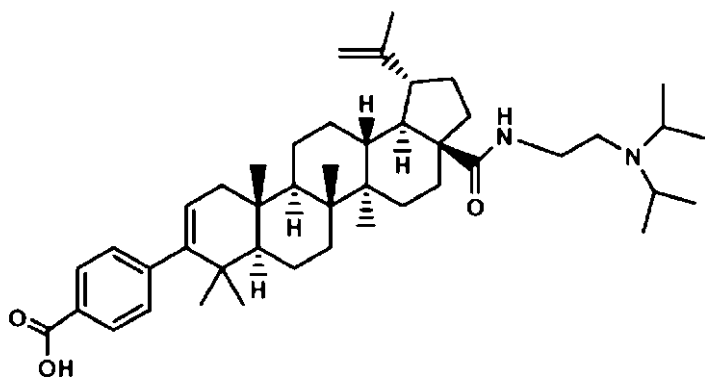
10



20



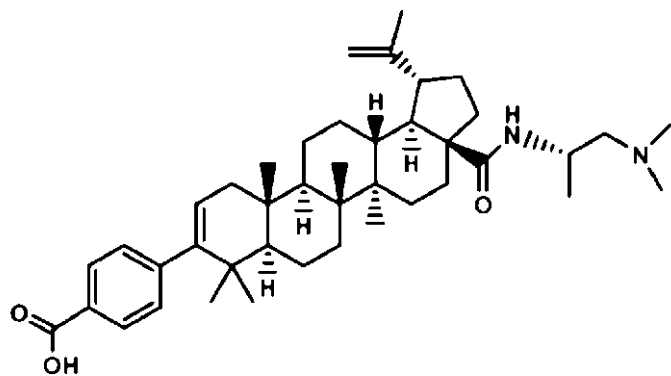
30



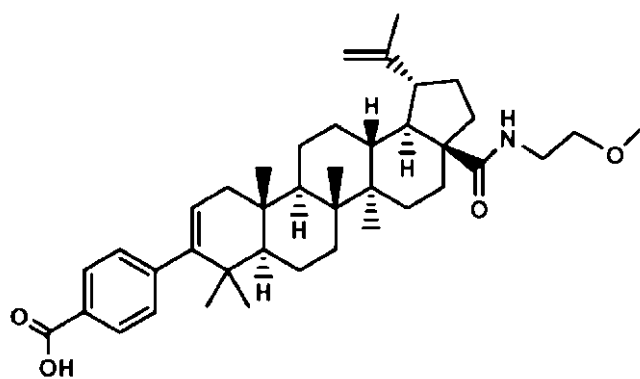
40



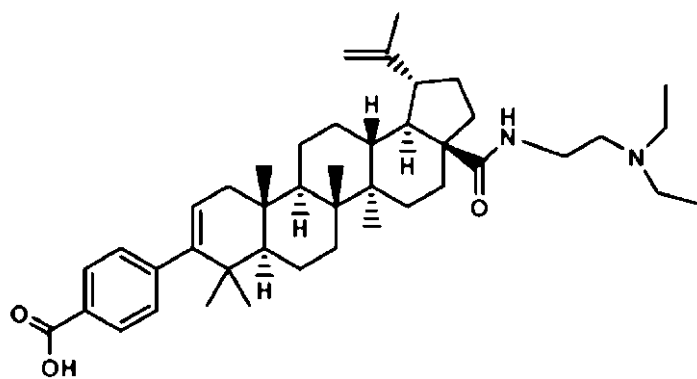
【化 2 1】



10



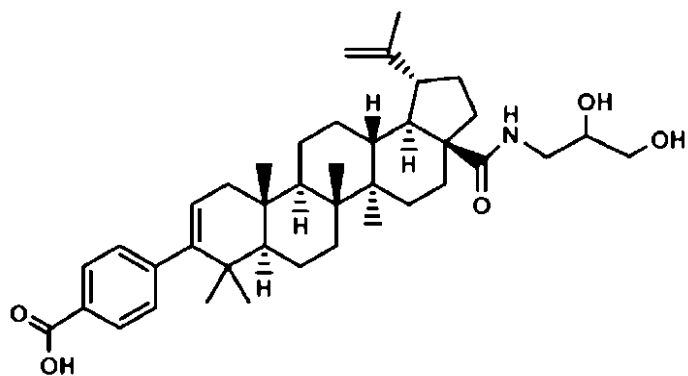
20



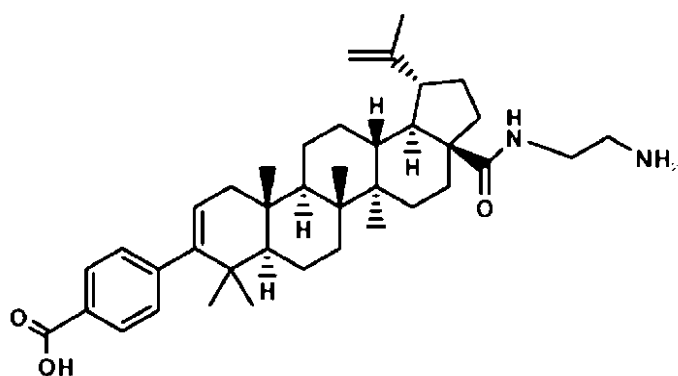
30



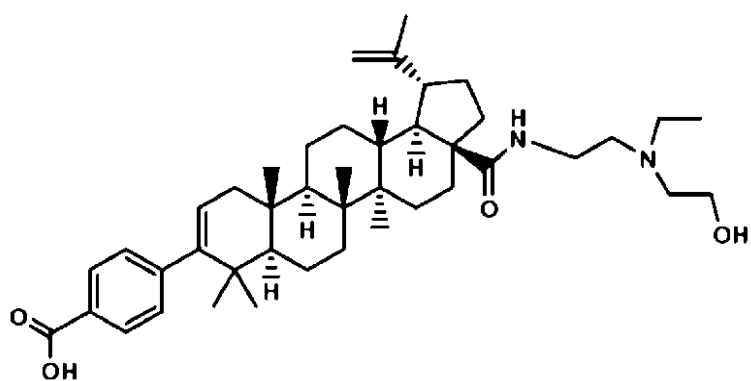
【化 2 2】



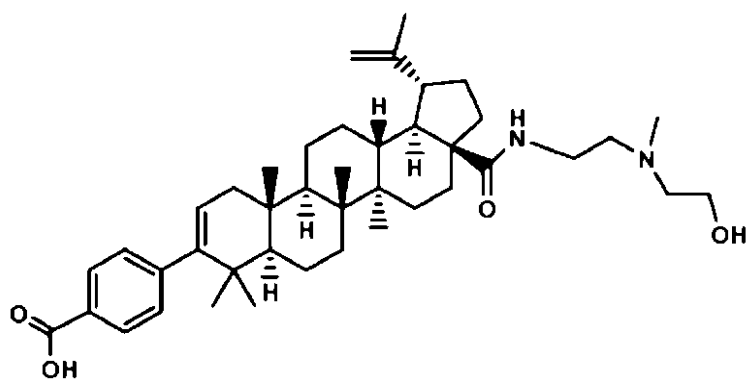
10



20



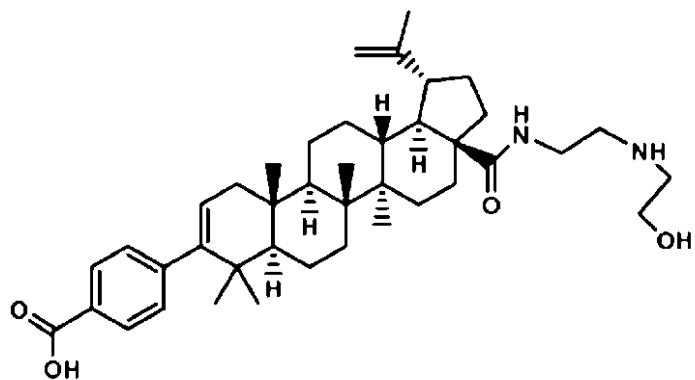
30



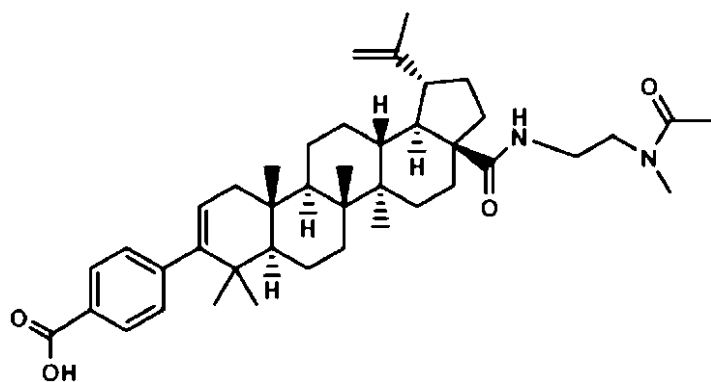
40



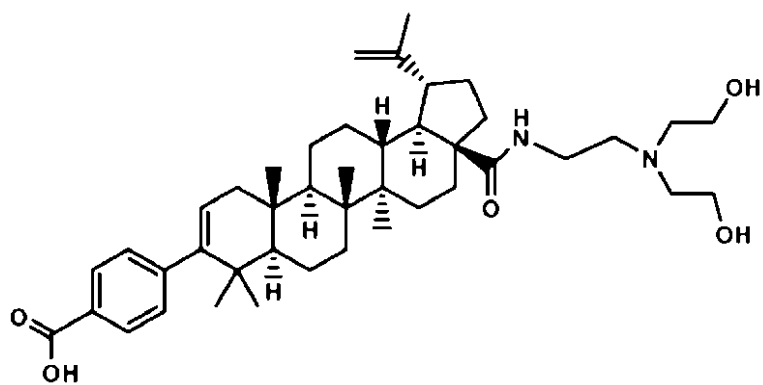
【化 2 3】



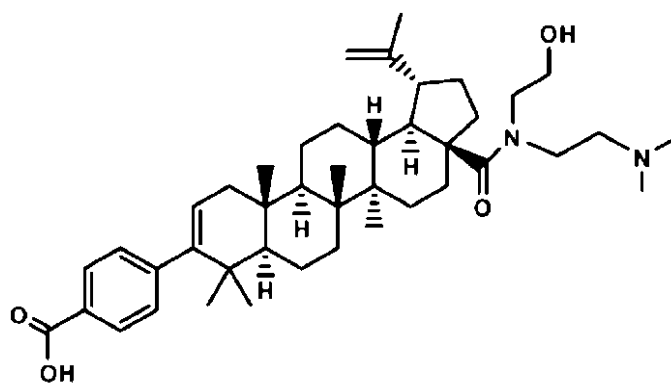
10



20



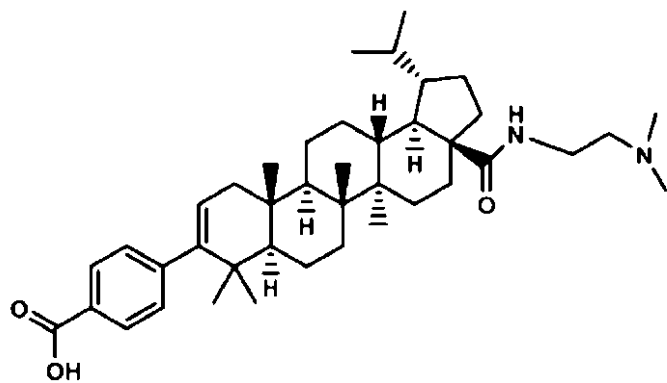
30



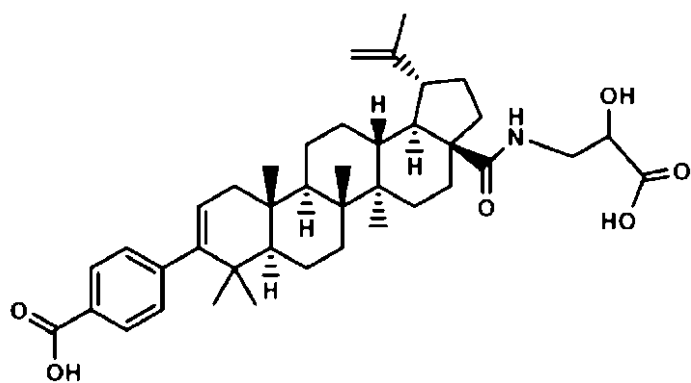
40



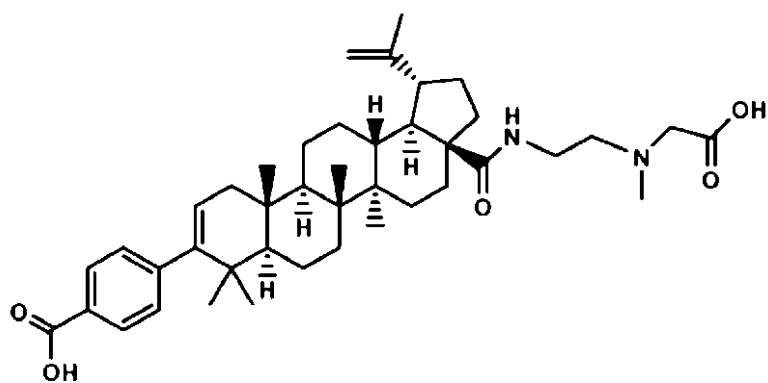
【化 2 4】



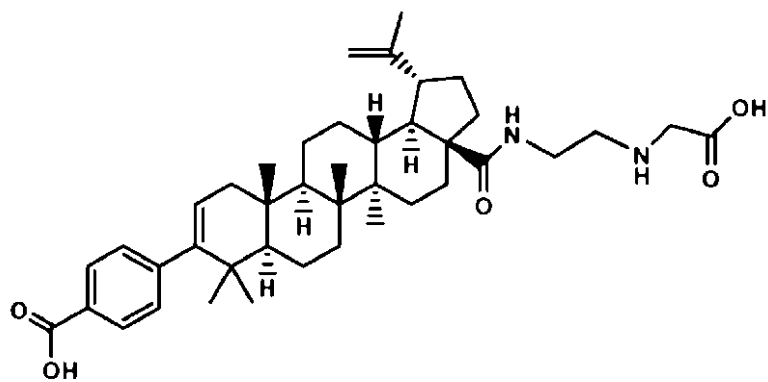
10



20



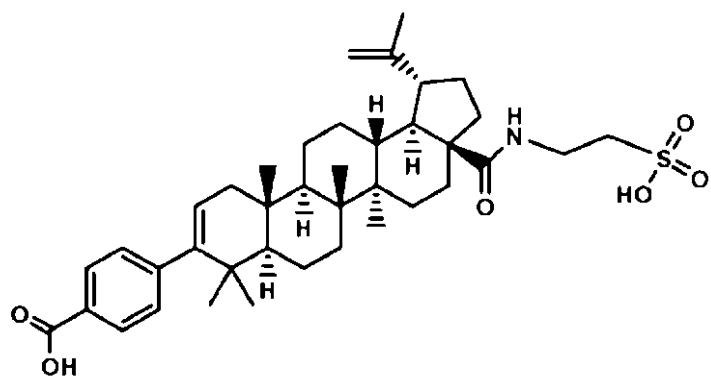
30



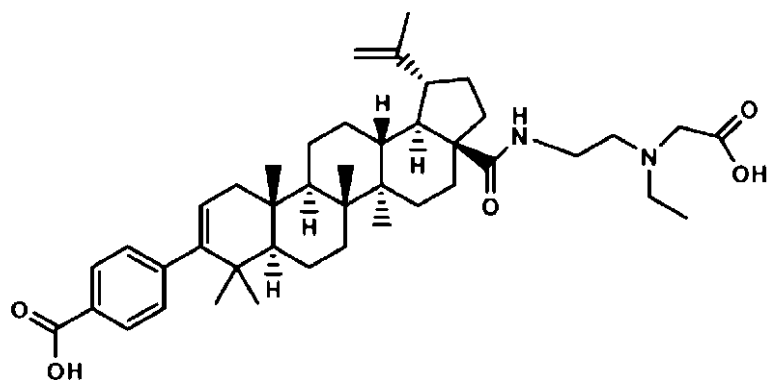
40



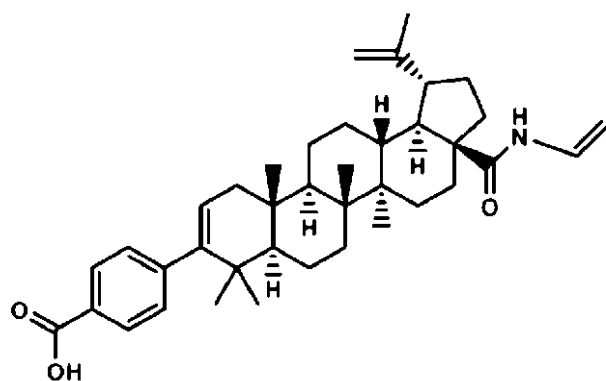
【化 2 5】



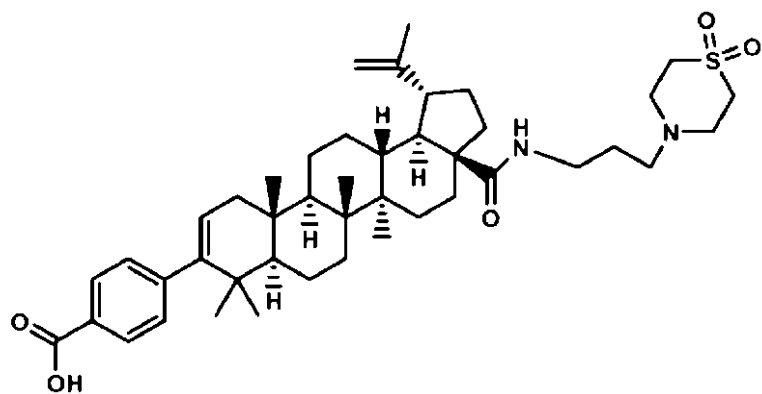
10



20



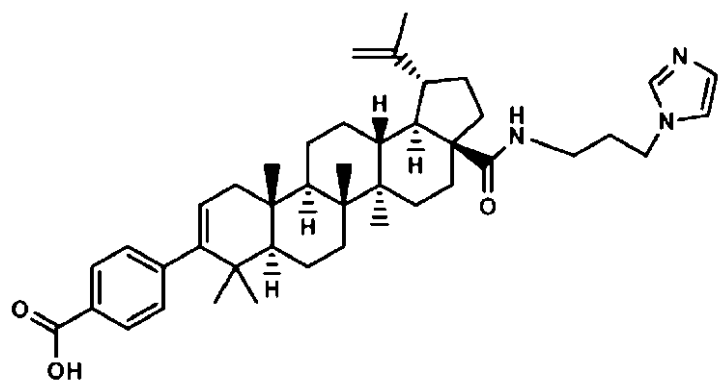
30



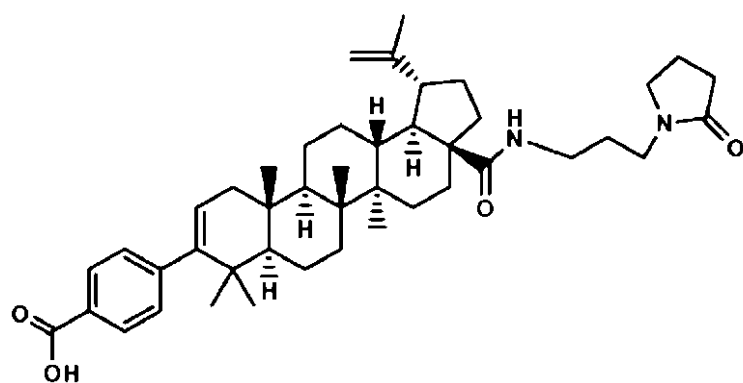
40



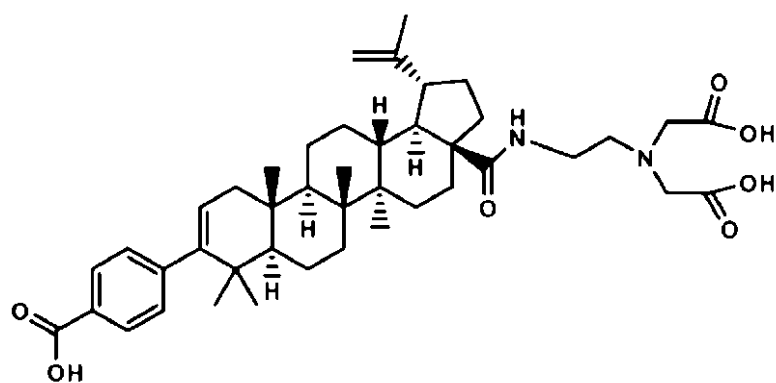
【化 2 6】



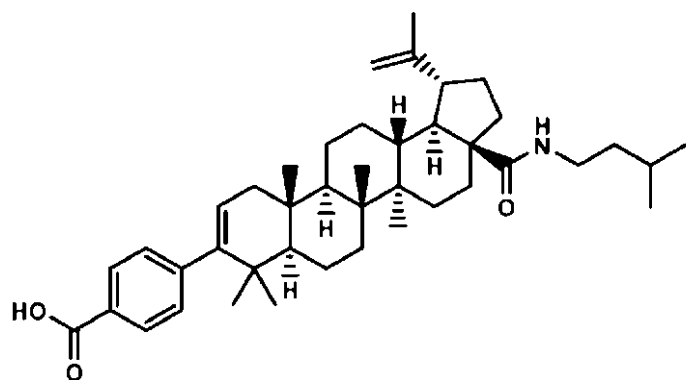
10



20



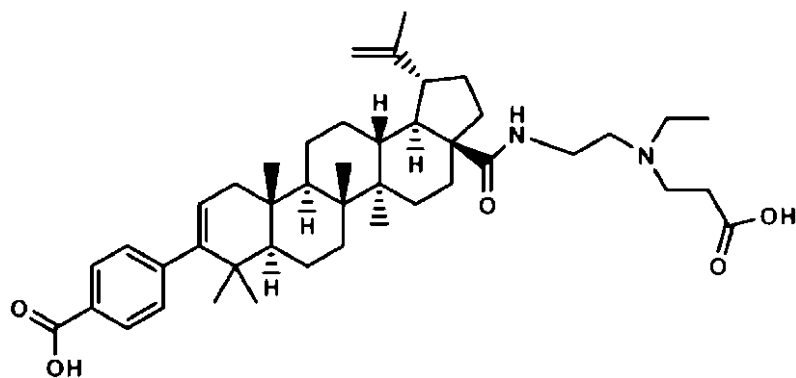
30



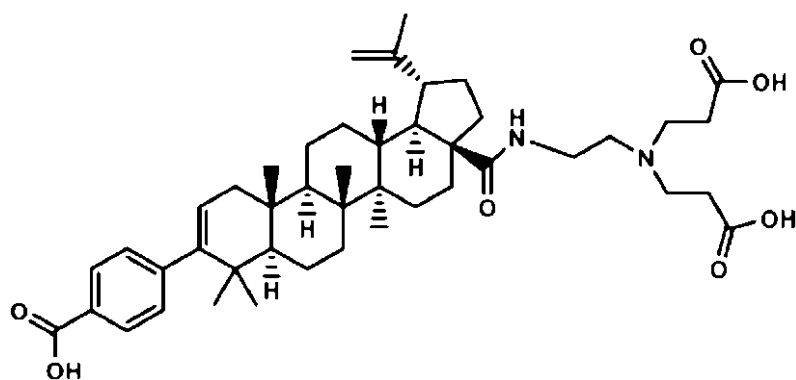
40



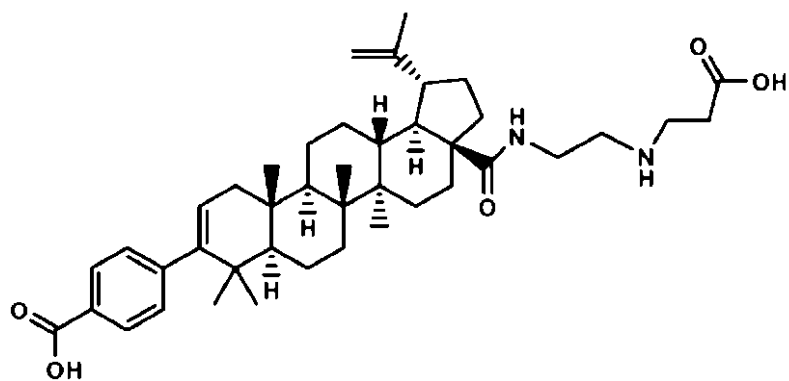
【化 27】



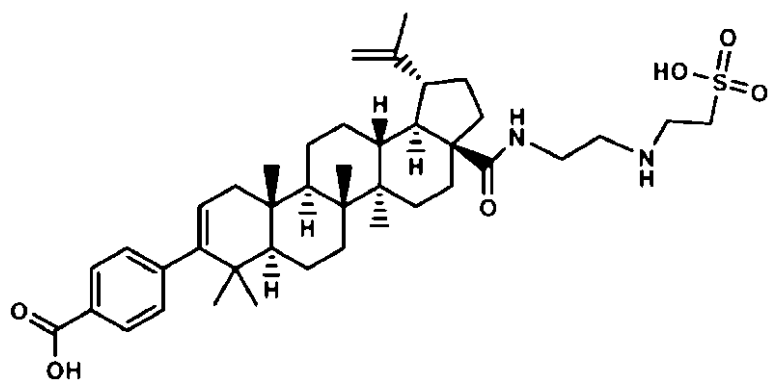
10



20



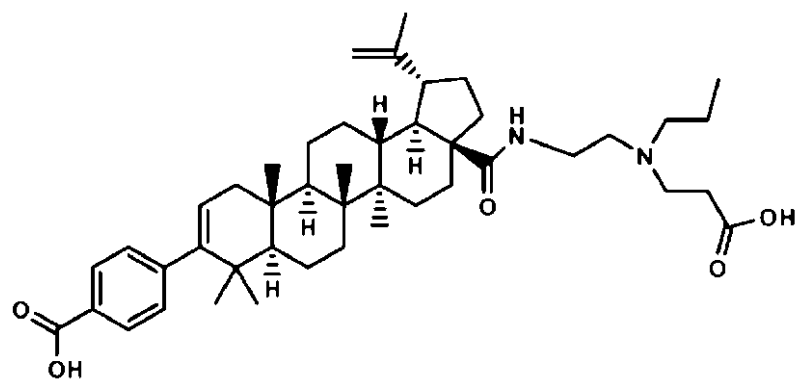
30



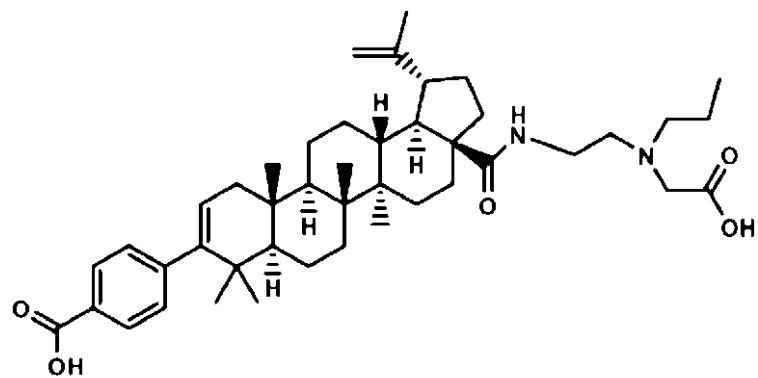
40



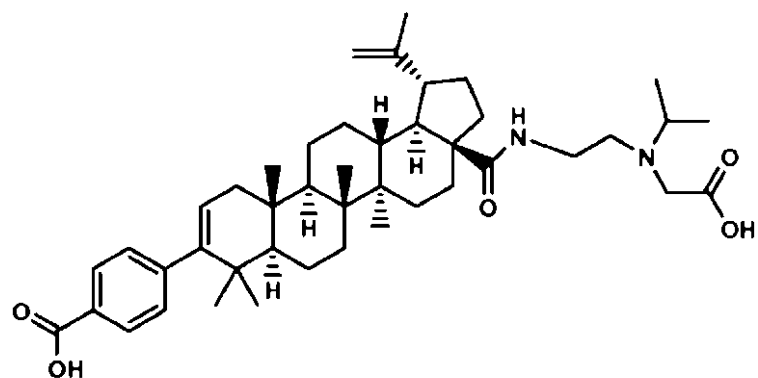
【化 28】



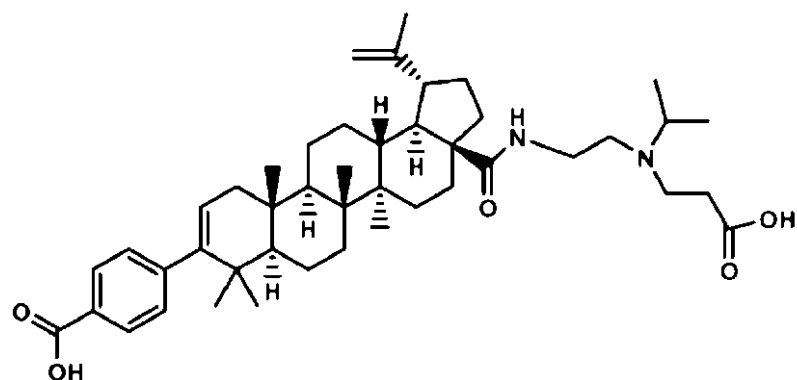
10



20



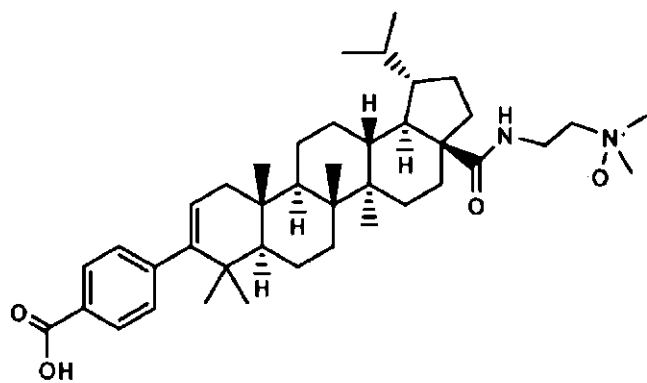
30



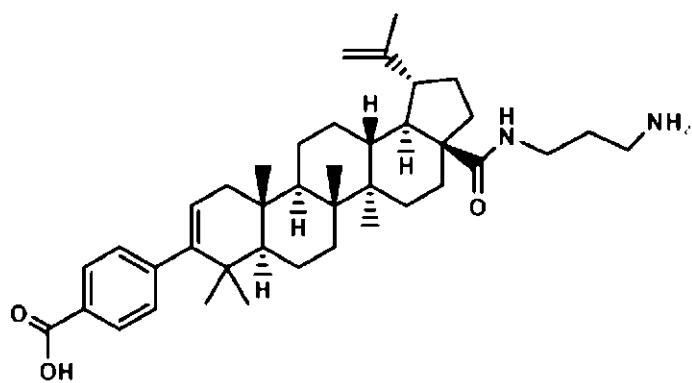
40



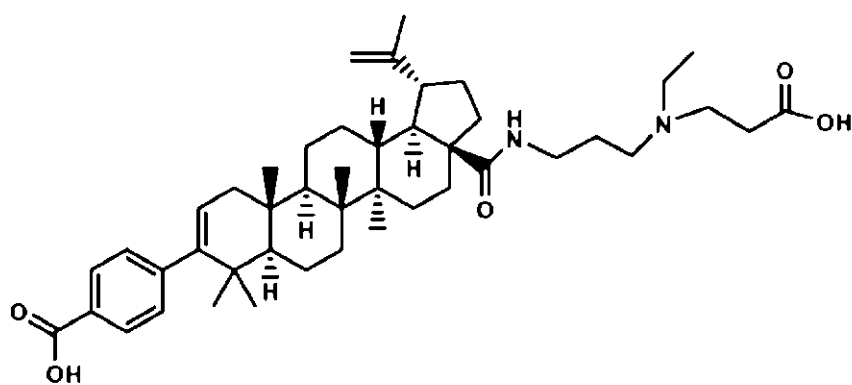
【化 2 9】



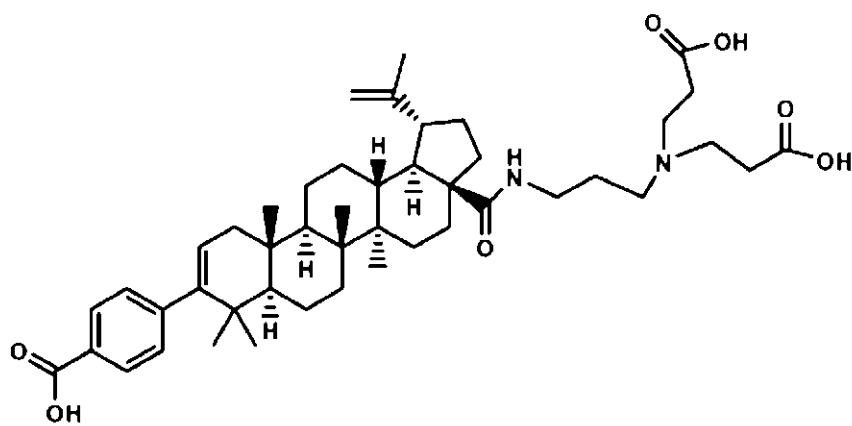
10



20



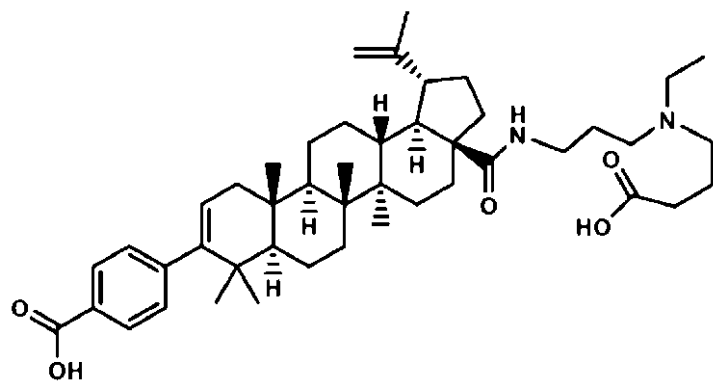
30



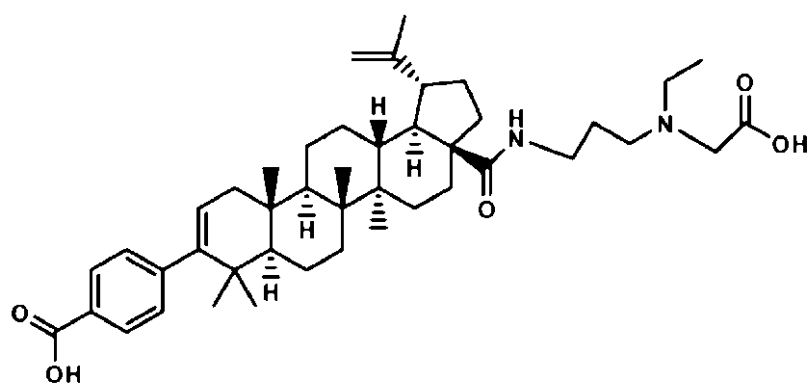
40



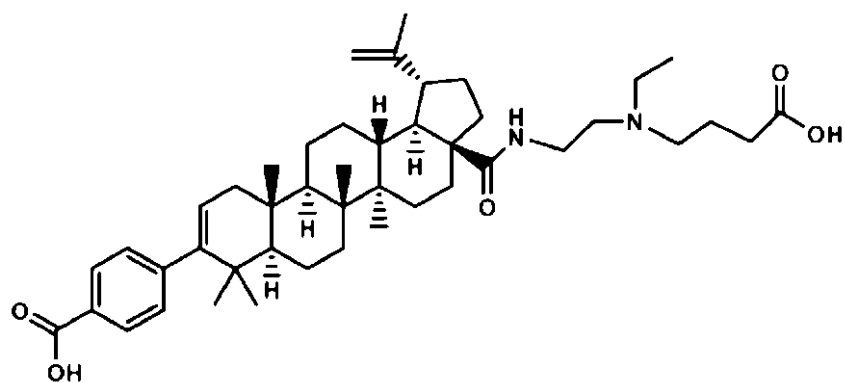
【化 30】



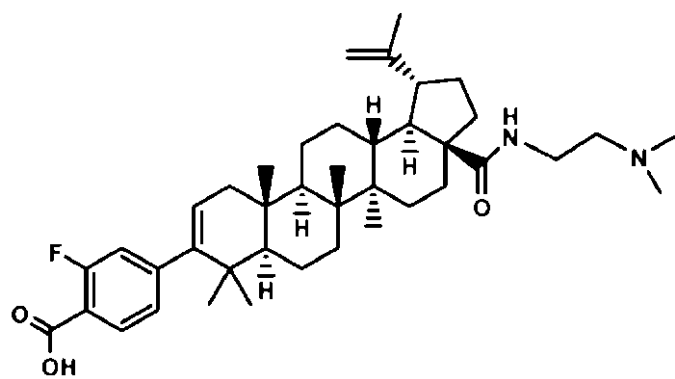
10



20



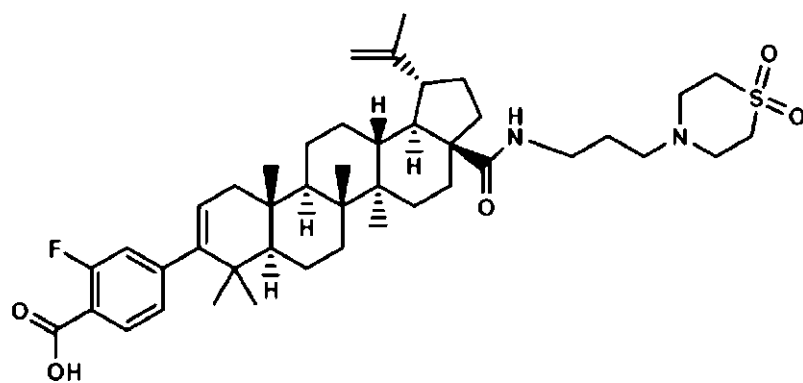
30



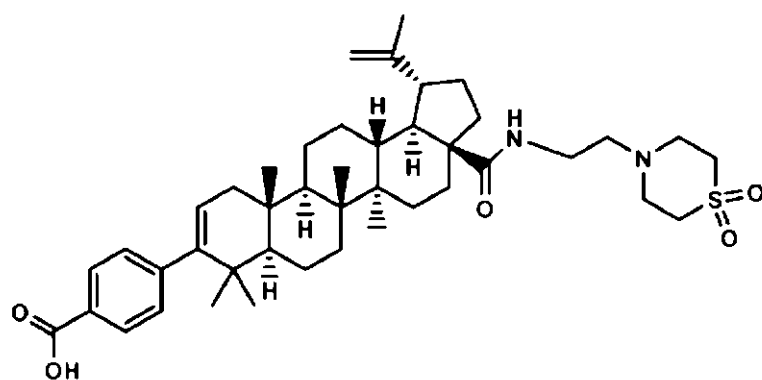
40



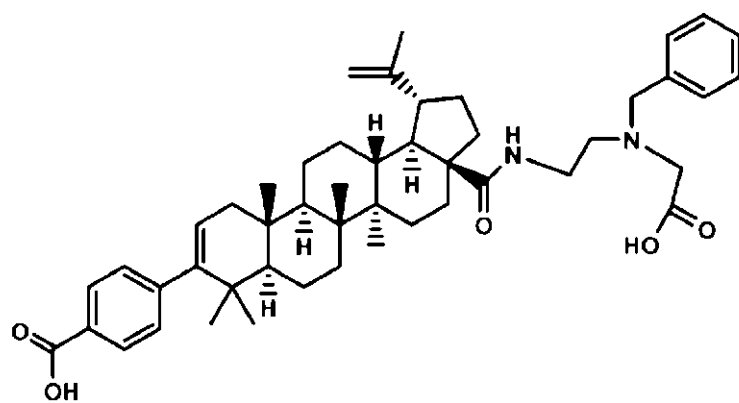
【化 3 1】



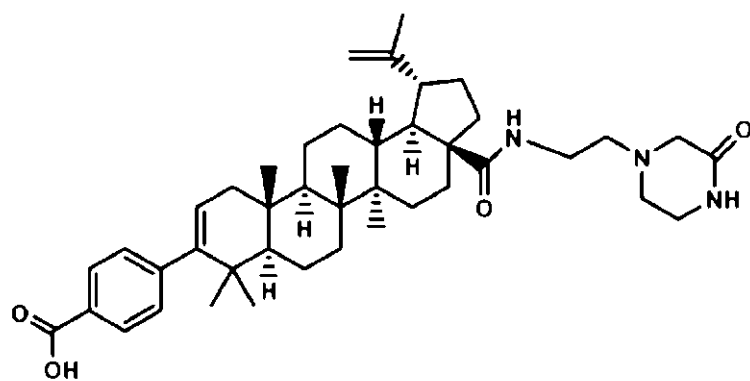
10



20



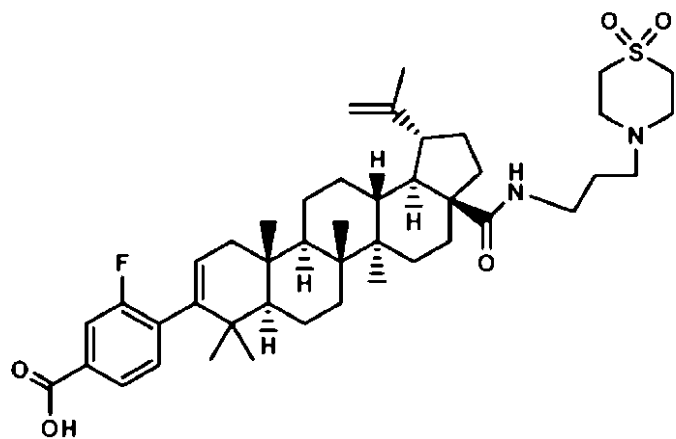
30



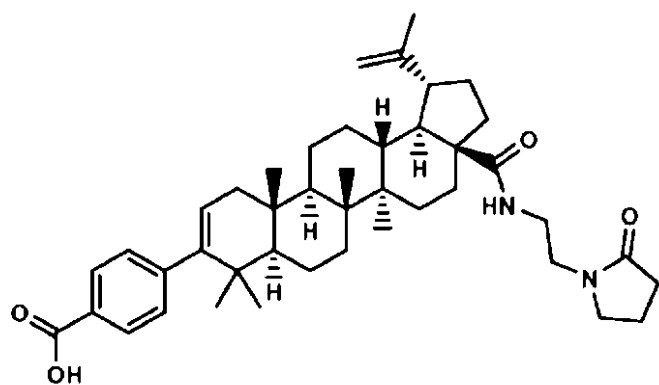
40



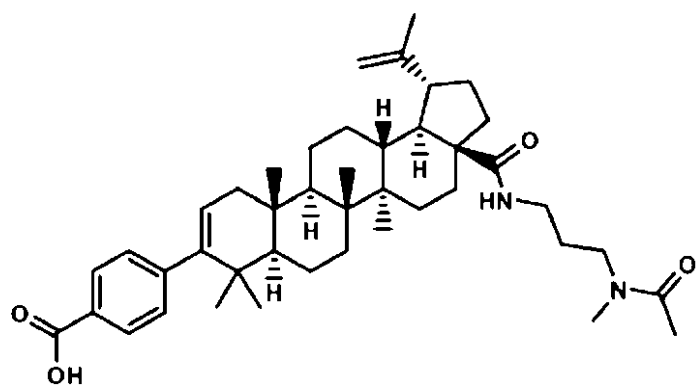
【化 3 2】



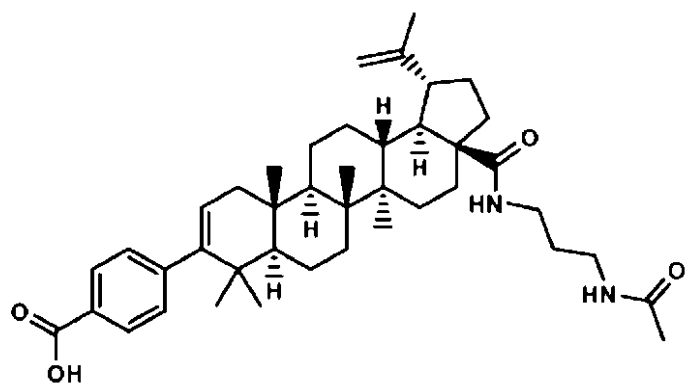
10



20



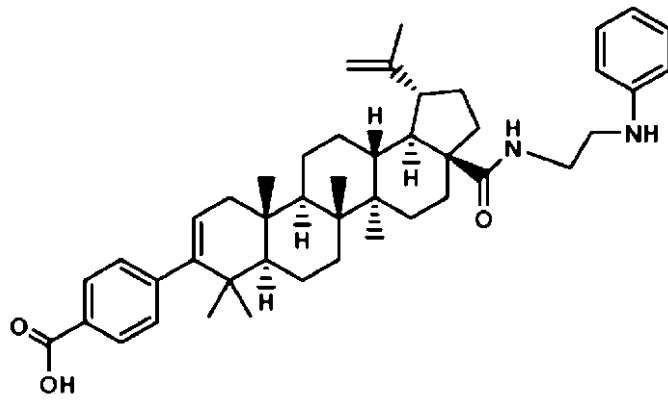
30



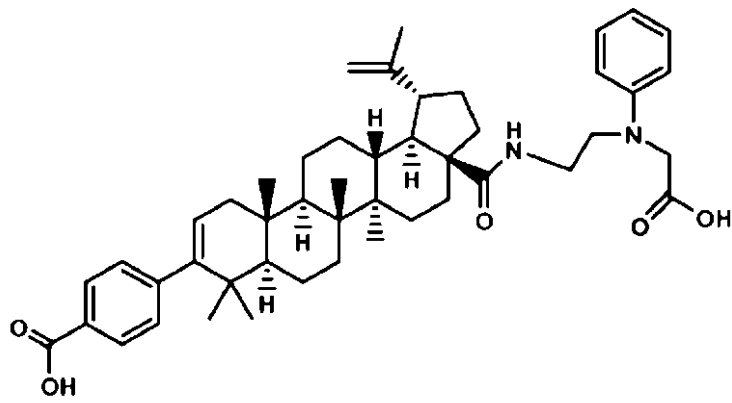
40



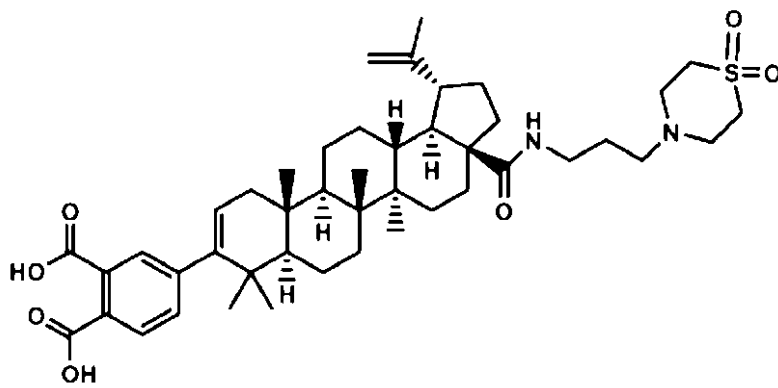
【化 3 3】



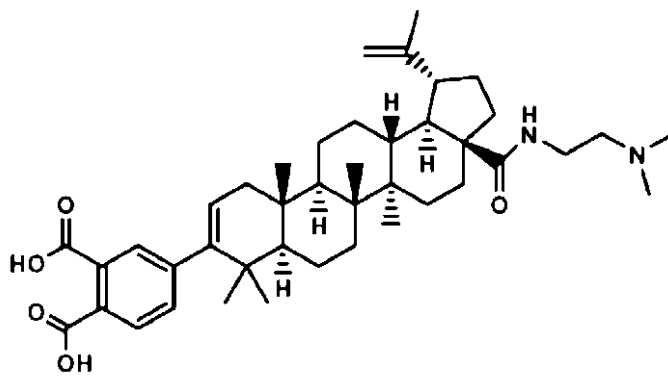
10



20



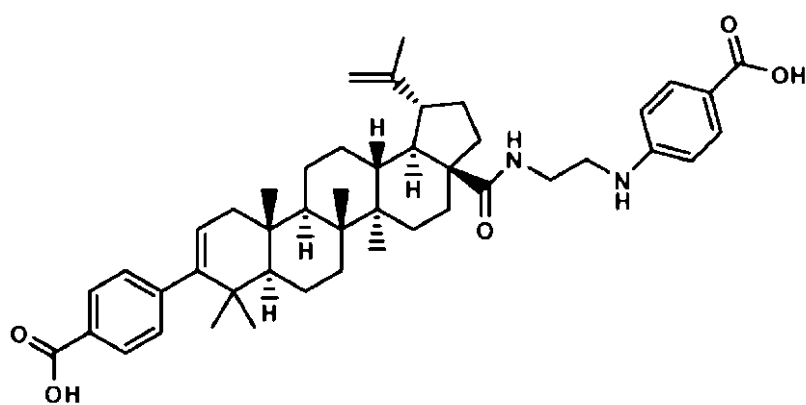
30



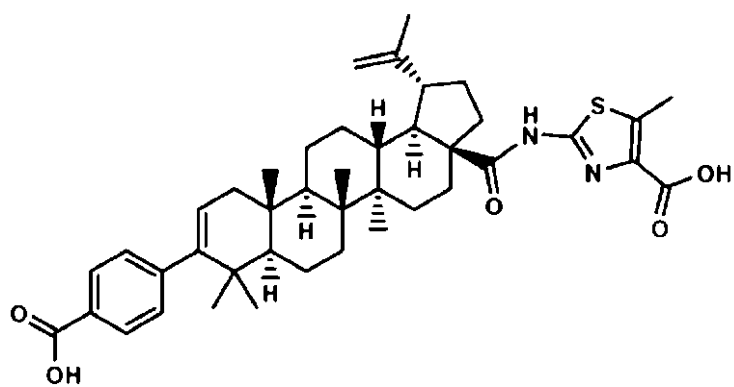
40



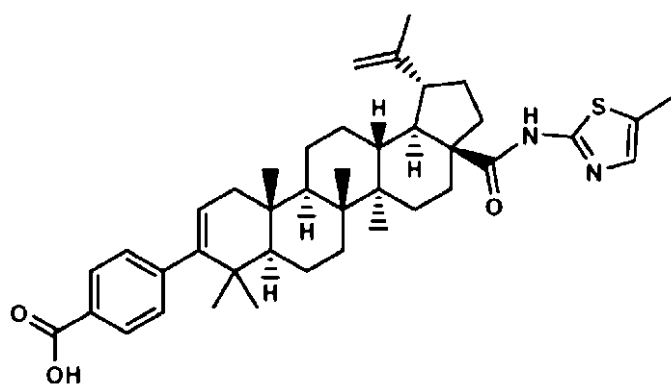
【化 3 4】



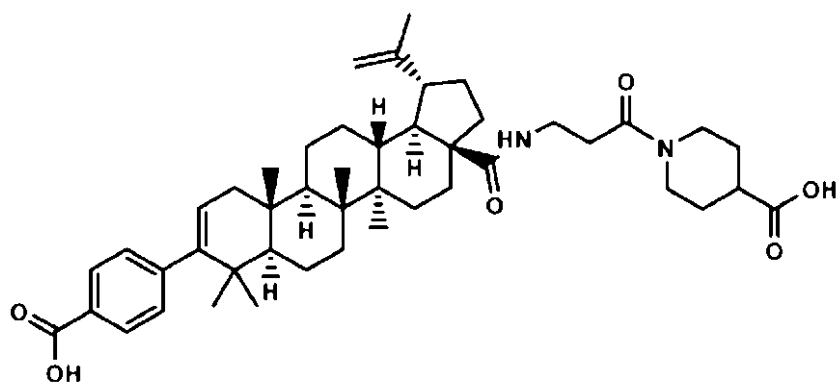
10



20



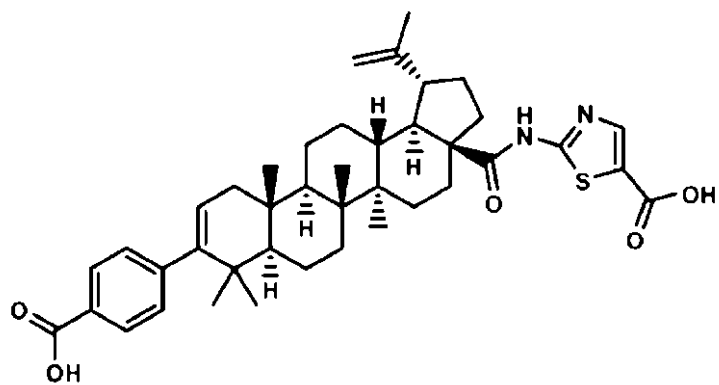
30



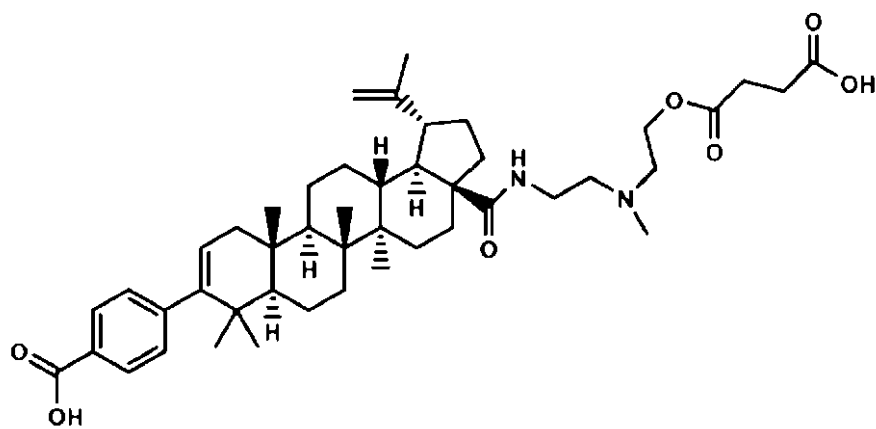
40



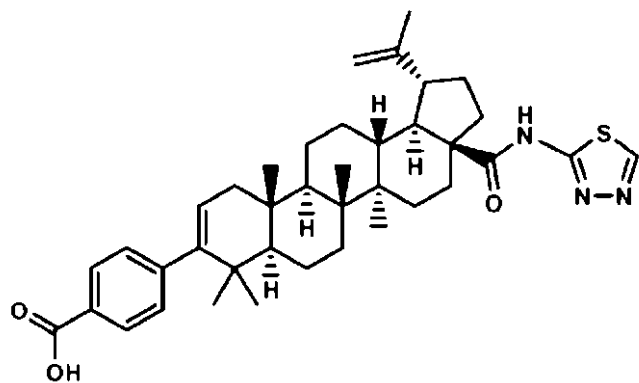
【化 3 5】



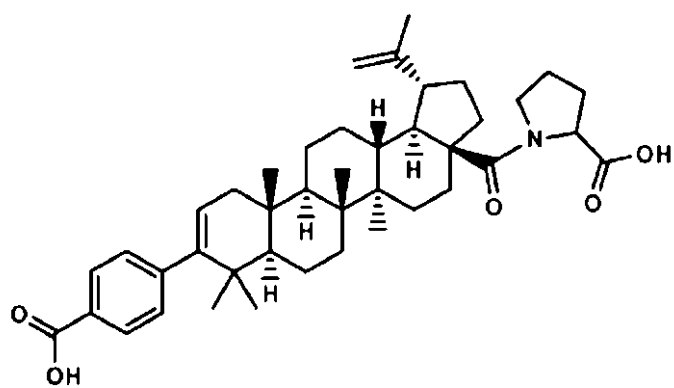
10



20



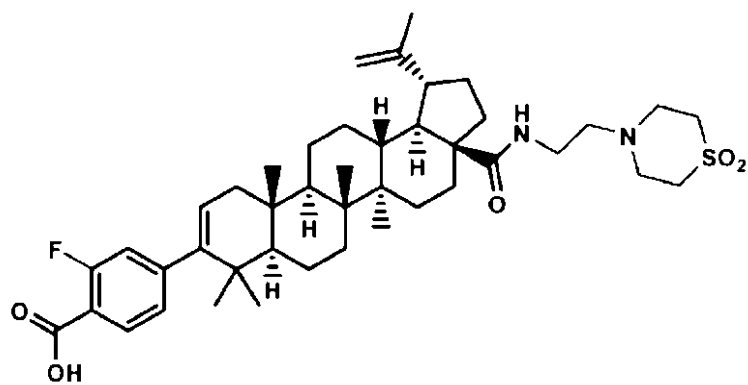
30



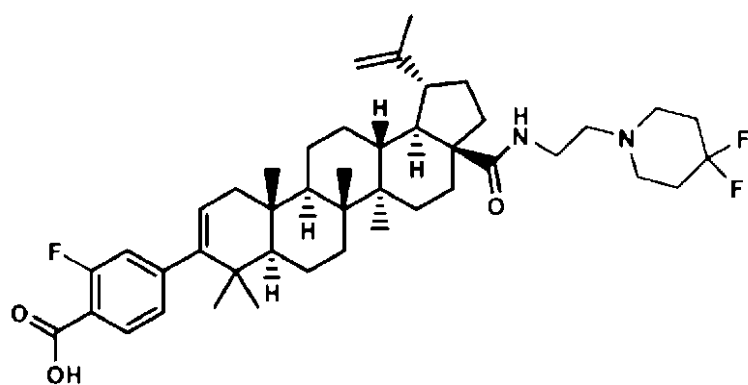
40



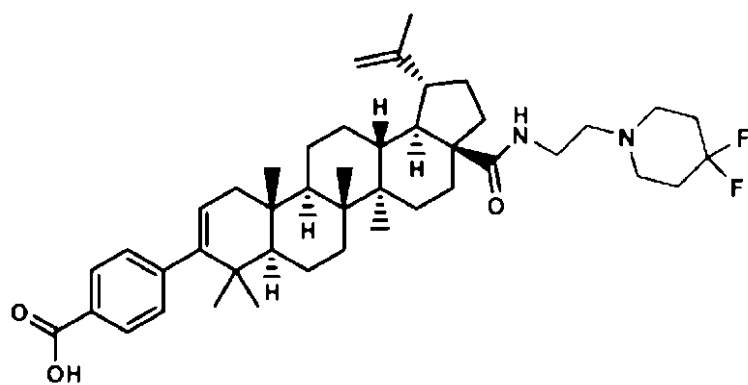
【化 3 6】



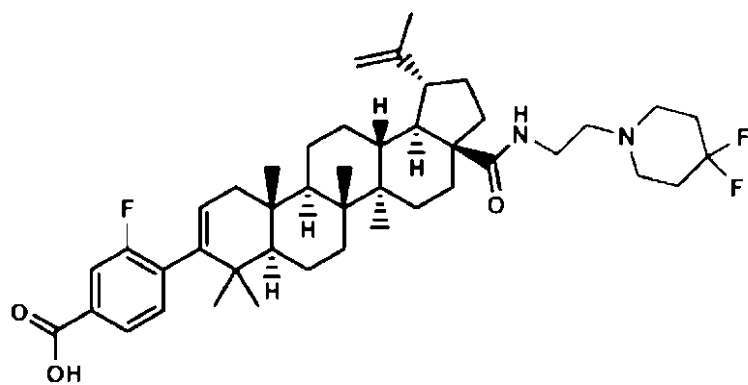
10



20



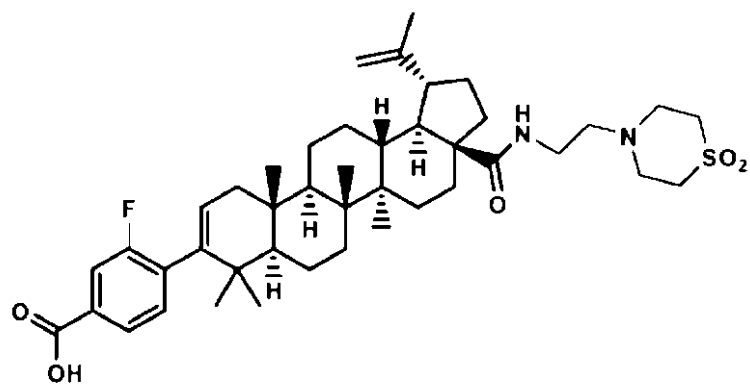
30



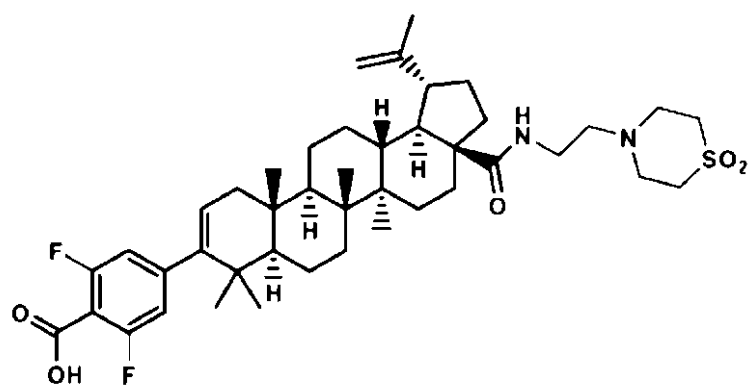
40



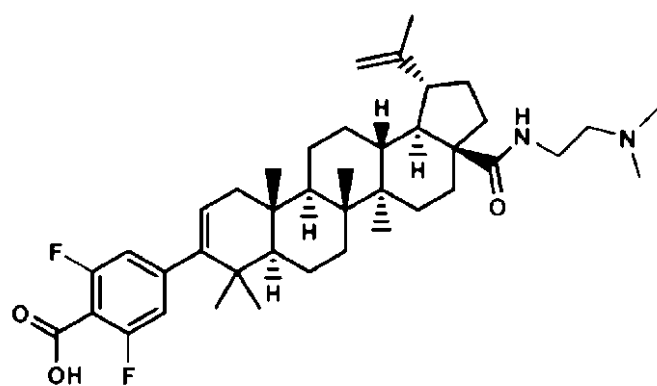
【化 3 7】



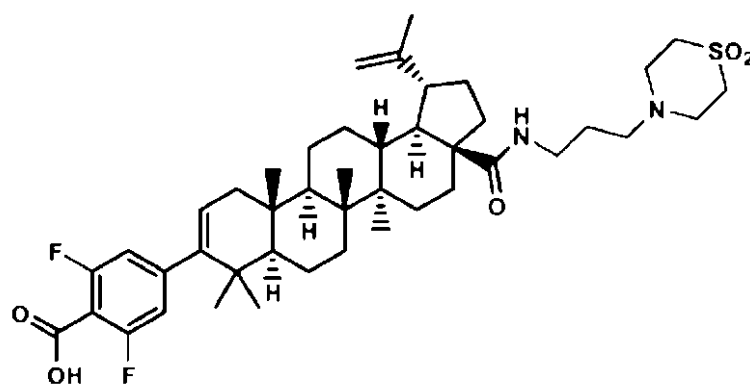
10



20



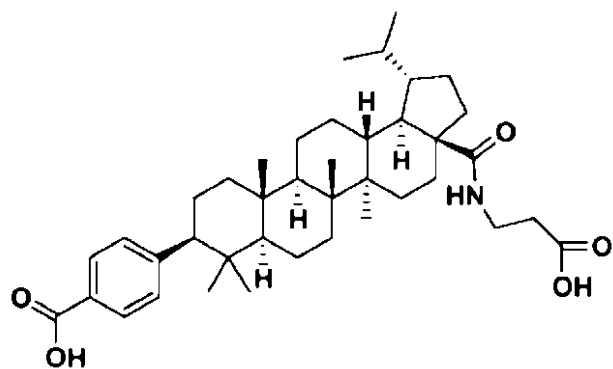
30



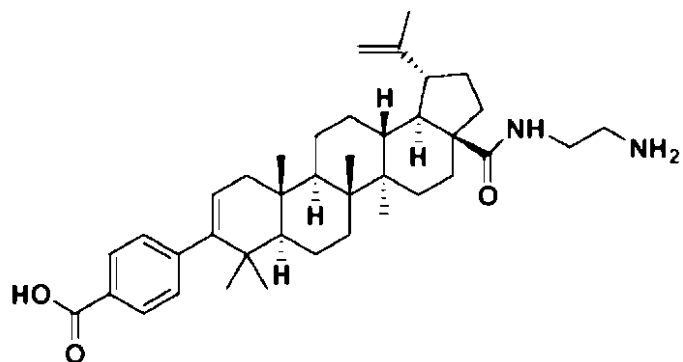
40



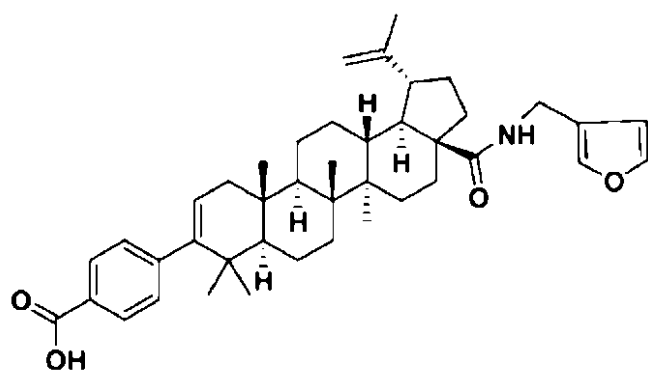
【化 3 8】



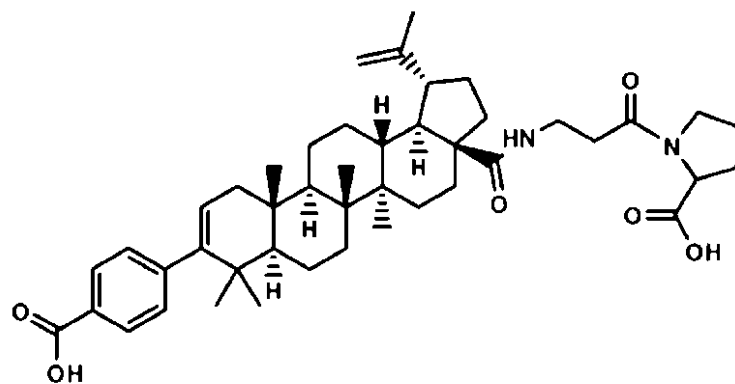
10



20



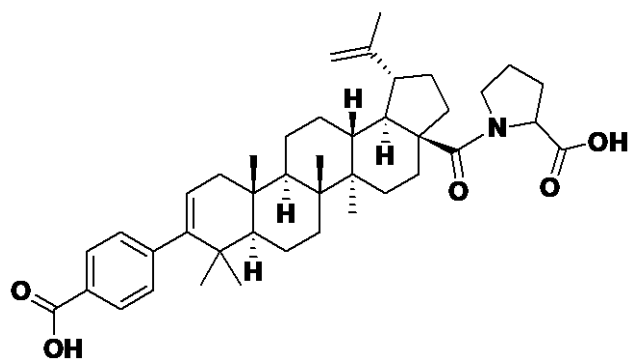
30



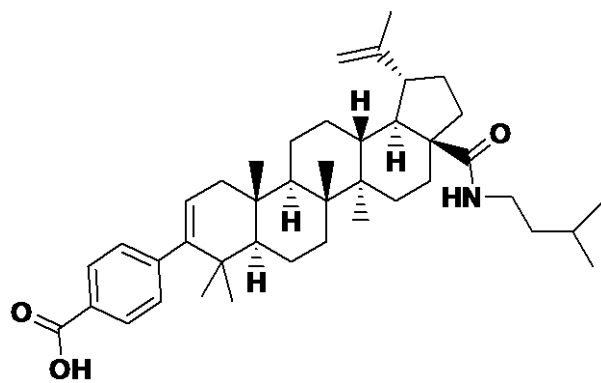
40



【化 3 9】

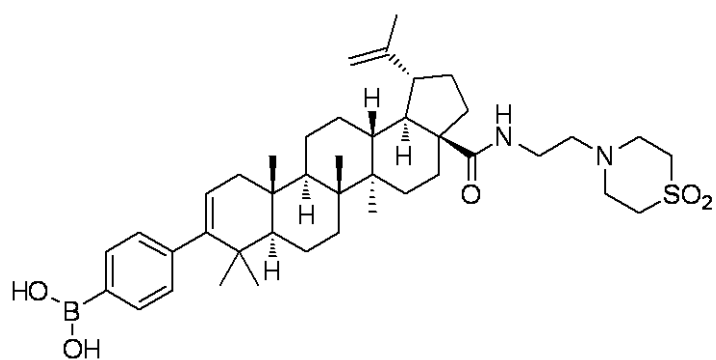


10



20

および



30

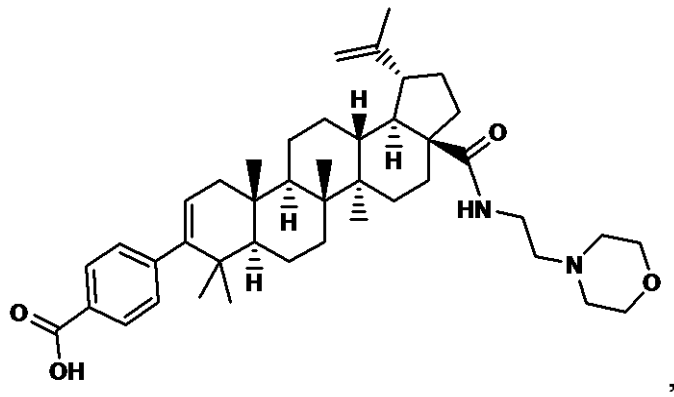
からなる群から選択される化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 2】

式：



【化 4 0】





Chemical structure of a steroid derivative, specifically a 3β-(4-carboxyphenyl)-5α-androstane-3-one derivative. The structure shows a steroid nucleus with a carboxylic acid group at C-3, a methyl group at C-10, and a dimethylaminoethyl side chain at C-17. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.

Chemical structure of compound 10, a complex steroid derivative. It features a pentacyclic steroid core with a carboxylic acid group at C-3, a vinyl group at C-14, and a side chain at C-17 containing a pyridine ring. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.

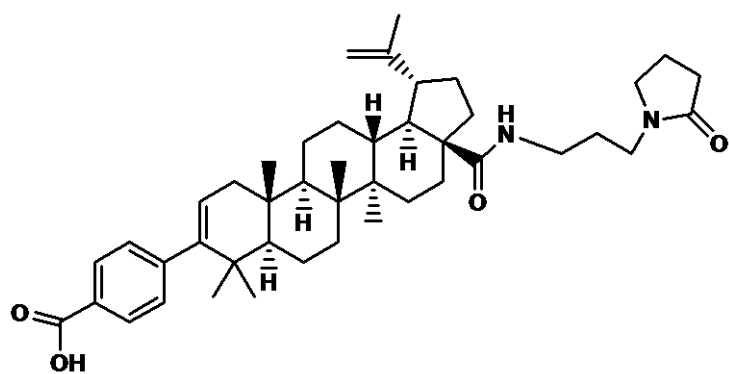
Chemical structure of a complex steroid derivative, likely a hormone or pharmaceutical agent. The structure features a steroid nucleus with a carboxylic acid group at C3, a phenyl ring at C14, and a complex side chain at C17 including a ketone, an amide, and a dimethylaminoethanol group. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.

[illegible]

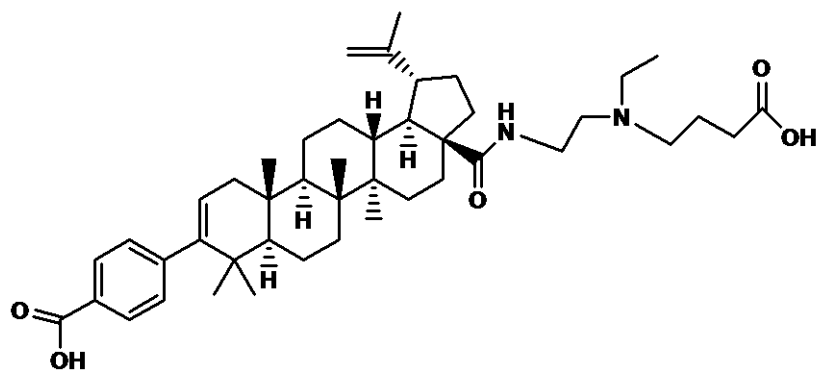
40



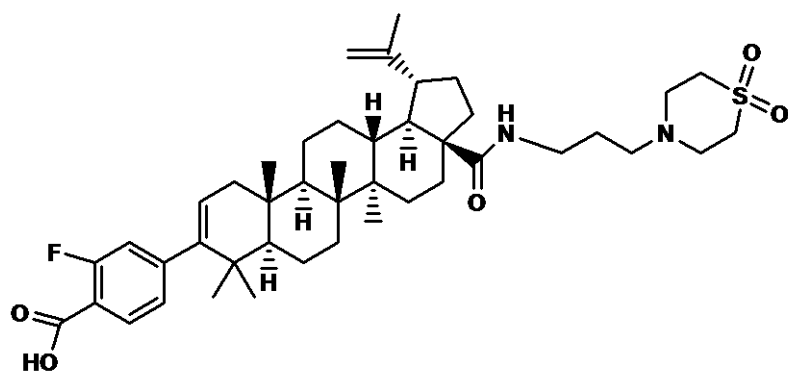
【化 4 2】



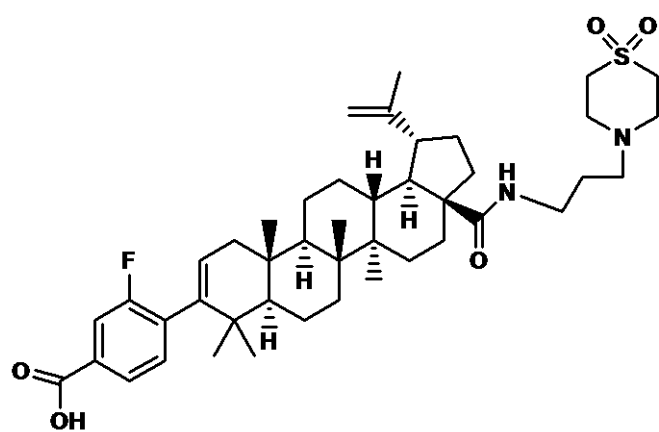
10



20



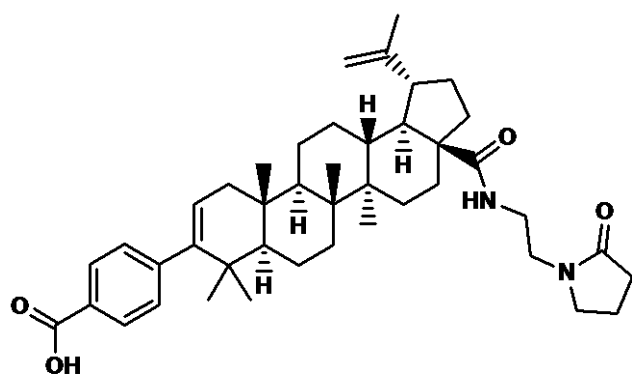
30



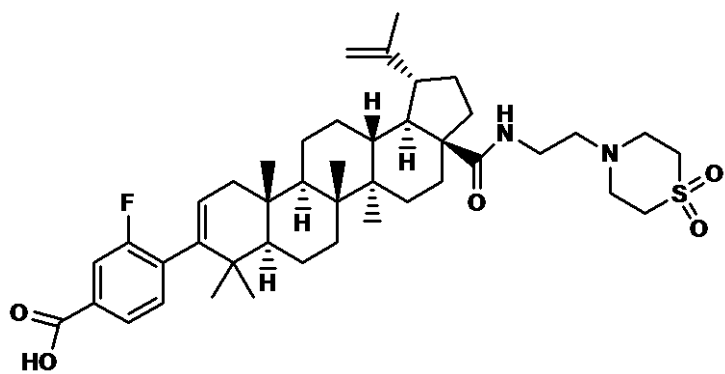
40



【化 4 3】

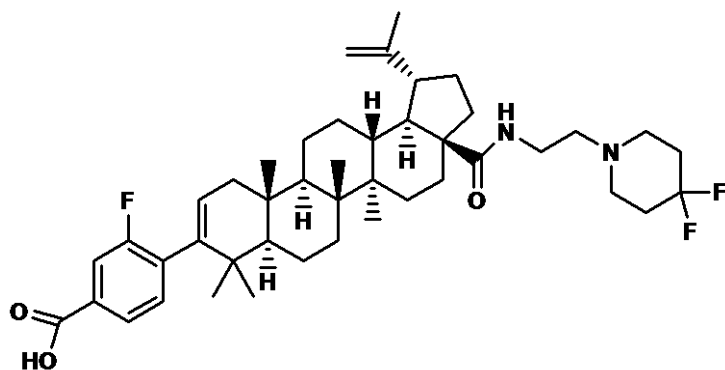


10



20

, および



30

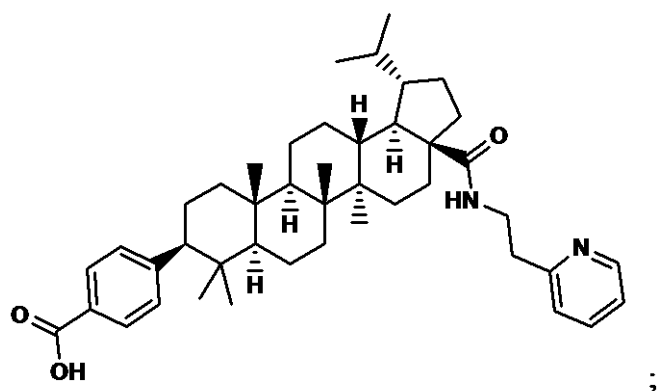
からなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

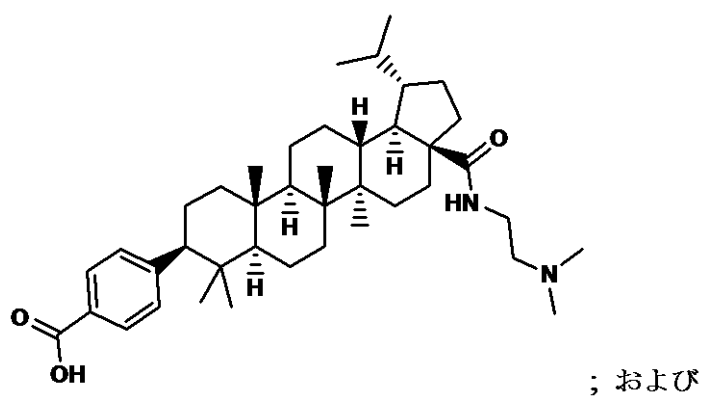
式：



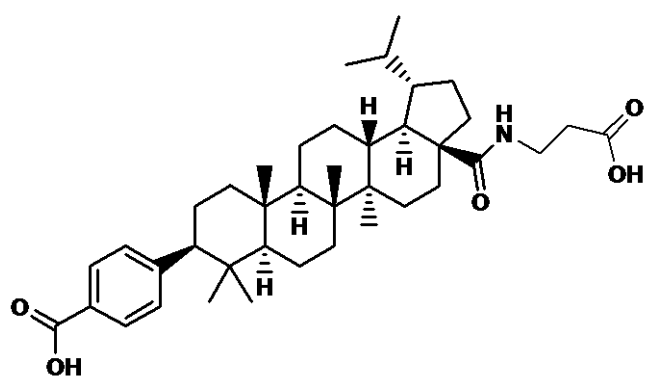
【化 4 4】



10



20



30

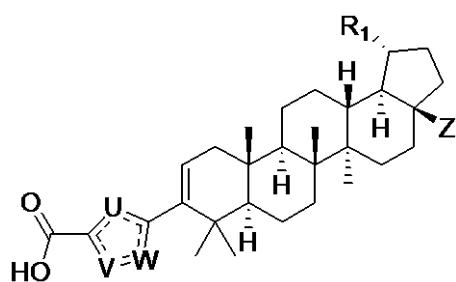
からなる群から選択される化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 4】

Xが、以下の構造：

40

【化 4 5】



50



( 式中、U、VおよびWの各々は、C、N、OおよびSからなる群から選択されるが、但し、U、VおよびWのうちの少なくとも1つはC以外である )

を有する、5-員ヘテロアリール環である、請求項5に記載の化合物。

【請求項 15】

Xが、チオフェン、ピラゾール、イソオキサゾール、およびオキサジアゾール基の群から選択される、請求項14に記載の化合物。

【請求項 16】

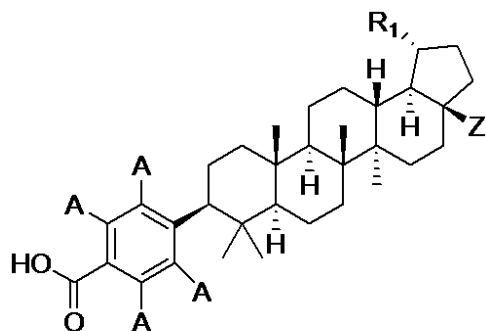
Xがチオフェンである、請求項15に記載の化合物。

【請求項 17】

Xがフェニル基であって、Yがパラ位において-COOHである、下記の式IIa:

10

## 【化 4 6】



20

式 IIa

(式中、Aは-H、-ハロ、-OH、-C<sub>1-3</sub>アルキルおよび-C<sub>1-3</sub>アルコキシの群から選択される少なくとも1つの要素であり、-ハロは-フルオロおよび-クロロの群から選択される)で示される、請求項3に記載の化合物。

【請求項 18】

該化合物が式IIIを有する、請求項1に記載の化合物。

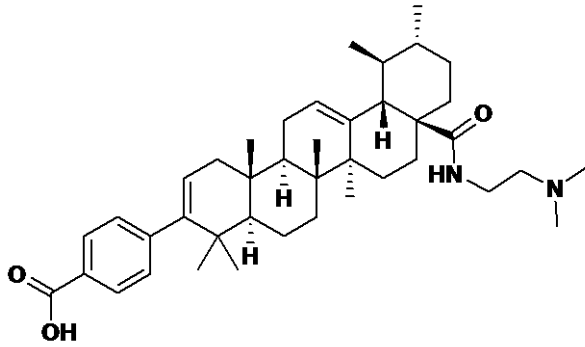
【請求項 19】

式：

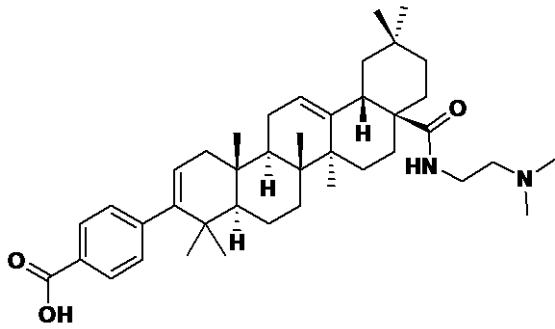
30



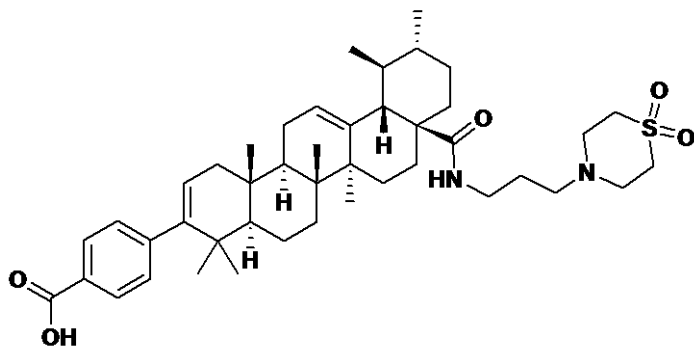
## 【化 4 7】



10

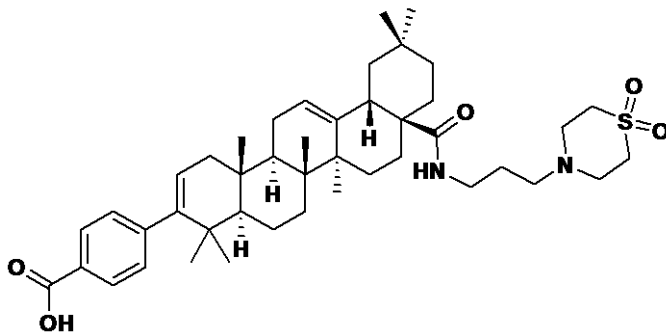


20



および

30



40

からなる群から選択される化合物、またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 2 0】

抗ウイルス有効量の請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物のうちの1つ以上を、1つ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤もしくは希釈剤と一緒に含有する、HIVによる感染症を処置するための医薬組成物。

## 【請求項 2 1】

さらに、

- (a) AIDS抗ウイルス薬；
- (b) 抗感染症薬；
- (c) 免疫調節薬；および、

50



(d)別のHIVエントリー阻害剤

からなる群から選択される、抗ウイルス有効量の1つ以上のAIDS治療薬を含有する、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

抗ウイルス有効量の請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物のうちの1つ以上、ならびに、

(a)AIDS抗ウイルス薬；

(b)抗感染症薬；

(c)免疫調節薬；および、

(d)別のHIVエントリー阻害剤

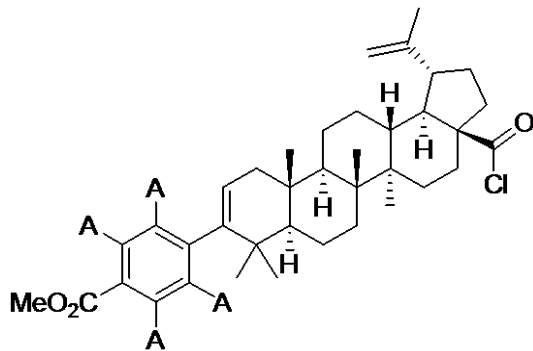
10

からなる群から選択される、抗ウイルス有効量の1つ以上のAIDS治療薬を組み合わせる、HIVによる感染症を処置するための剤であって、該AIDS治療薬は該請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物より前、同時、または後に投与される、該剤。

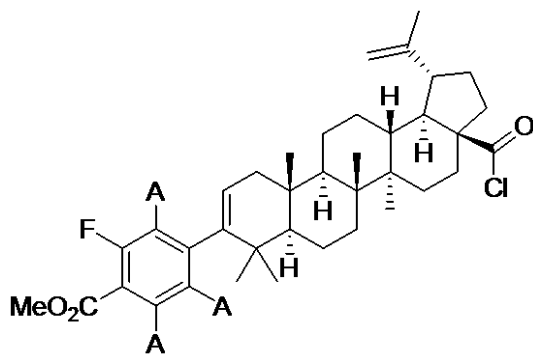
【請求項23】

式：

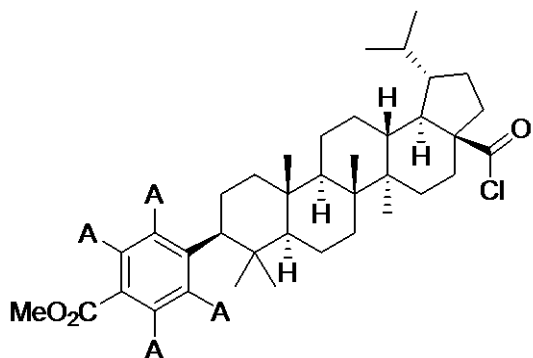
【化48】



20



30

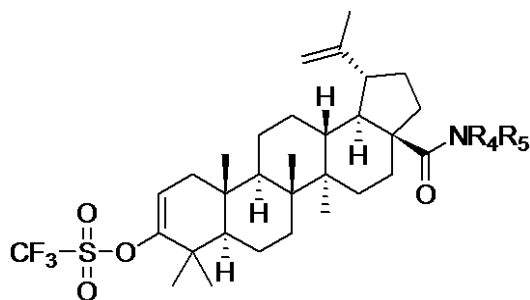


40

，および



## 【化 4 9】



の群から選択される中間体化合物

10

[ 式中、Aは、-H、-ハロ、-アルキル、-アルコキシ、-COOR<sub>2</sub>および-ヒドロキシルの群から選択される少なくとも1つの要素であり、ここで、R<sub>2</sub>は-H、-C<sub>1-6</sub>アルキルもしくは置換-C<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sub>4</sub>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、およびC<sub>1-6</sub>アルキル-OHの群から選択され；

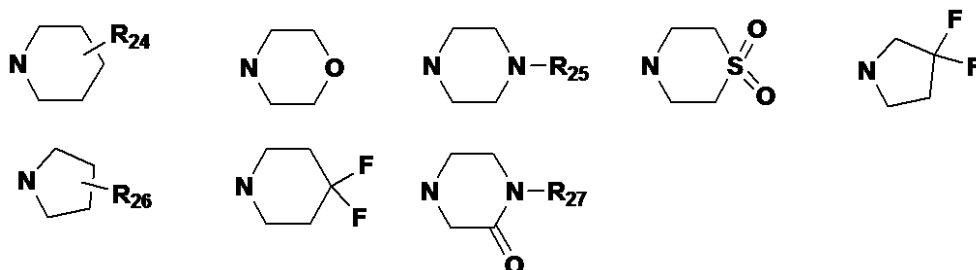
R<sub>5</sub>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、置換-アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル-R<sub>6</sub>、C<sub>2-6</sub>アルキル-R<sub>7</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、およびSO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>の群から選択され；

R<sub>6</sub>は、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、C<sub>1-6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>1-6</sub>シクロアルキル、SO<sub>3</sub>H、COOR<sub>14</sub>、またはC(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>から選択され；

R<sub>7</sub>は、OR<sub>17</sub>、N<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>)R<sub>18</sub>R<sub>19</sub>、NR<sub>20</sub>(COR<sub>21</sub>)またはNR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>から選択されるか；あるいは、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、一緒になって、式：

20

## 【化 5 0】



30

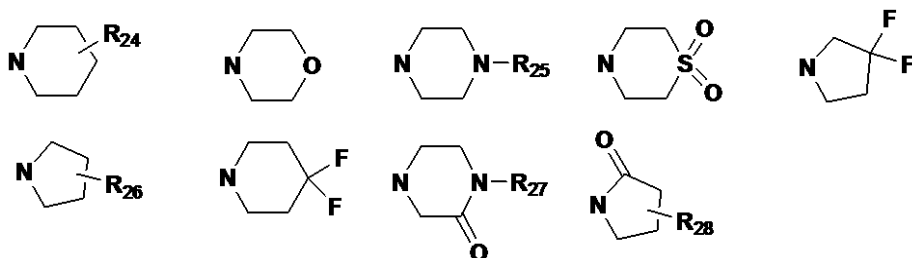
の群から選択される環を形成し；

R<sub>22</sub>およびR<sub>23</sub>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、置換-アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル-R<sub>32</sub>、C<sub>2-6</sub>アルキル-R<sub>33</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、およびSO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>の群から選択され；

R<sub>32</sub>は、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、C<sub>1-6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>1-6</sub>シクロアルキル、SO<sub>3</sub>H、COOR<sub>14</sub>、またはC(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>から選択され、

R<sub>33</sub>は、OR<sub>17</sub>、N<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>)R<sub>18</sub>R<sub>19</sub>、NR<sub>20</sub>(COR<sub>21</sub>)またはNR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>から選択されるか；あるいは、R<sub>22</sub>およびR<sub>23</sub>は、一緒になって、式：

## 【化 5 1】



40

の群から選択される環を形成し；

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>30</sub>およびR<sub>31</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、置換-アルキル、C<sub>1-6</sub>シクロアルキルおよび置換C<sub>1-6</sub>シクロアルキルの群から選択され；

50



R<sub>24</sub>、R<sub>26</sub>およびR<sub>28</sub>は、H、アルキル、置換アルキル、COOR<sub>29</sub>、およびCOONR<sub>30</sub>R<sub>31</sub>の群から選択され;そして、

R<sub>25</sub>は、アルキル、置換アルキル、COOR<sub>29</sub>、およびCOONR<sub>30</sub>R<sub>31</sub>の群から選択される ]。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、HIVに対して有用な新規化合物、より具体的には、HIV成熟 (maturation) 阻害剤として有用なベツリン酸 (betulinic acid) 由来の化合物および他の構造上関連した化合物、そして、それを含む医薬組成物、ならびに、それらの製造および使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

HIV-1 (ヒト免疫不全ウイルス-1) 感染は、2007年末には世界中で推定 4 5 0 0 万人が感染しており、依然として主要な医学上の問題である。HIVおよびAIDS (後天性免疫不全症候群) の症例の数は急速に増えている。2005年には、約500万の新しい感染症が報告されており、310万人がAIDSで死亡した。HIVの治療のために現在利用可能な薬物としては、ヌクレオシド逆転写酵素(RT)阻害剤もしくは認可された単一丸剤の組合せ:ジドブジン(またはAZTもしくはレトロビル(登録商標))、ジダノシン(またはヴァイデックス(登録商標))、スタブジン(またはゼリット(登録商標))、ラミブジン(または3TCもしくはエビビル(登録商標))、ザルシタピン(またはDDCもしくはハイビッド(登録商標))、コハク酸アバカビル(またはザイアジェン(登録商標))、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(またはピリアード(登録商標))、エムトリシタピン(またはFTC-エムトリバ(登録商標))、コンビビル(登録商標)(3TCとAZTを含有する)、トリジビル(登録商標)(アバカビル、ラミブジン、およびジドブジンを含有する)、エブジコム(登録商標)(アバカビルおよびラミブジンを含有する)、ツルバダ(登録商標)(ピリアード(登録商標)およびエムトリバ(登録商標)を含有する);非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤:ネビラピン(またはビラミューン(登録商標))、デラビルジン(またはレスクリプター(登録商標))およびエファビレンツ(またはサスティバ(登録商標))、アトリブラ(登録商標)(ツルバダ(登録商標)+サスティバ(登録商標))、およびエトラビリン、ならびにペプチド模倣プロテアーゼ阻害剤あるいは認可された製剤:サキナビル、インジナビル、リトナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル、ロピナビル、カレトラ(登録商標)(ロピナビルおよびリトナビル)、ダルナビル、アタザナビル(レイアタツツ(登録商標))およびチプラナビル(アプティバス(登録商標))、ならびにインテグラーゼ阻害剤、例えば、ラルテグラビル(アイセントレス(登録商標))、ならびにエントリー阻害剤、例えば、エンフビルチド(T-20)(フゼオン(登録商標))およびマラビロク(シーエルセントリ(登録商標))、が挙げられる。

【0003】

これらの薬物の各々は、単独で使用する、ウイルス複製を一時的に抑制できるにすぎない。しかしながら、組み合わせて使用した場合、これらの薬物は、ウイルス血症および疾患の進行に大きな効果をもたらす。実際に、AIDS患者の間で死亡率が著しく低減していることが、併用療法の広範にわたる適用の結果として最近記録されている。しかしながら、これらの印象的な結果にもかかわらず、患者の30~50%が併用薬物療法に最終的に失敗することがある。不十分な薬物の効力、服薬不履行、限られた組織浸透およびいくつかの細胞型の中での薬物特異的制限(例えば、休止細胞中ではほとんどのヌクレオシド類似体はリン酸化されない)は、感受性ウイルスの不完全な抑制の原因となり得る。さらに、HIV-1の高い複製率および急速なターンオーバーは、突然変異の頻繁な取り込みと相まって、最適薬物濃度以下である場合に薬物耐性変異体の出現および治療の失敗をもたらす。したがって、異なる耐性パターン、および有望な薬物動態ならびに安全性プロファイルを示す新規な抗HIV薬が、より多くの治療オプションを提供するために必要とされている

10

20

30

40

50



。改良されたHIV融合阻害剤およびHIVエントリー補助受容体アンタゴニストは、多くの研究者によってさらに研究されている抗HIV薬の新しいクラスの2つの例である。

【0004】

HIV結合阻害剤は、HIV表面糖タンパク質gp120と結合し、表面タンパク質gp120と宿主細胞受容体CD4の間の相互作用に干渉する抗ウイルス化合物のさらなるサブクラスである。したがって、それらはHIVがヒトCD4 T細胞に結合するのを防ぎ、HIVライフサイクルの第1ステージにおけるHIV複製をブロックする。抗ウイルス薬として最大限の有用性および有効性をもつ化合物を得るために、HIV結合阻害剤の特性を改良する努力が続けられている。とりわけ、特許文献1および特許文献2が、HIV結合阻害剤の例である。

【0005】

別の新しい類のHIV治療用化合物は、HIV成熟阻害剤と呼ばれている。成熟は、HIV複製もしくはHIVライフサイクルにおける10以上の段階の最後であり、その中で、gagタンパク質におけるいくつかのHIVプロテアーゼ-仲介切断イベント（最終的にカプシド(CA)タンパク質が放出される）の結果としてHIVは感染性となる。成熟阻害剤は適切に、HIVカプシドの、会合および成熟か、保護外膜の形成か、またはヒト細胞からの出現を阻止する。その代わりに、非感染性ウイルスが産生され、続くHIV感染のサイクルを阻止する。

【0006】

ベツリン酸のいくつかの誘導体が、HIV成熟阻害剤として強力な抗HIV活性を表すことが示されている。例えば、特許文献3は、モノアシル化ベツリンおよびジヒドロベツリン誘導体、ならびにそれらの抗HIV薬としての使用を開示している。'221 文献に考察されているとおり、いくつかの置換アシル基（例えば、3',3'-ジメチルグルタリルおよび3',3'-ジメチルスクシニル基）を用いたベツリン酸(1)のエステル化により、活性が増強された誘導体を得られた(非特許文献1)。また、強力な抗HIV薬であるアシル化ベツリン酸およびジヒドロベツリン酸誘導体が、特許文献4に記載されている。また、ベツリンの3位の炭素をコハク酸でエステル化することによっても、HIV-1活性を阻害することができる化合物を得られた(非特許文献2)。

【0007】

HIV感染の処置にベツリン酸由来の化合物を用いることに関する他の文献としては、特許文献5および特許文献6が挙げられる。

【0008】

開発中である1つのHIV成熟阻害剤（compound）が、ベビリマットもしくはPA-457（化学式  $C_{36}H_{56}O_6$ 、およびIUPAC名 3-(3-カルボキシ-3-メチル-ブタノイルオキシ)ルパ-20(29)-エン-28-酸）として同定されている。

【0009】

Bristol-Myers Squibbによる仮特許出願、表題「MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS」（2010年6月4日出願、米国特許出願61/351,338号に帰属）もまた本明細書において言及される。

【0010】

従って、当分野で必要とされているものは、HIV成熟阻害剤として有用な新しい化合物、およびこれらの化合物を含む新しい医薬組成物である。前述の参考文献に記載の化合物は、以下に記載の本発明の化合物とは構造的に異なる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】米国特許第7,354,924号

【特許文献2】米国特許出願公開第2005/0209246号

【特許文献3】米国特許第7,365,221号

【特許文献4】米国特許第5,679,828号

【特許文献5】米国特許出願公開第2005/0239748号

【特許文献6】米国特許出願公開第2008/0207573号

10

20

30

40

50



## 【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Kashiwada, Y., et al., J. Med. Chem. 39:1016-1017 (1996)

【非特許文献2】Pokrovskii, A. G., et al., Gos. Nauchnyi Tsentr Virusol. Biotekhnol. "Vector" 9:485-491 (2001)

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

【0013】

## (発明の概要)

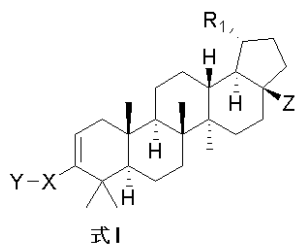
本発明は、以下の式I、II、およびIIIの化合物（それらの医薬的に許容される塩を含む）、それらの医薬製剤、ならびにウイルス（例えばHIV）に罹患しているかまたは罹患しやすい患者におけるそれらの使用を提供する。式I~IIIの化合物は、有効な抗ウイルス剤（とりわけHIVの阻害剤として）である。それらは、HIVおよびAIDSの処置に有用である。

## 【課題を解決するための手段】

【0014】

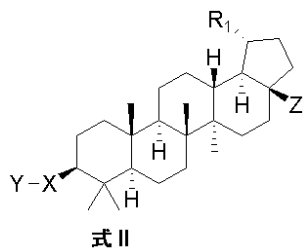
本発明の一実施態様は、  
式Iの化合物：

## 【化1】



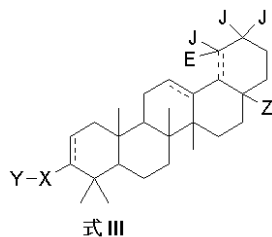
、式IIの化合物：

## 【化2】



、式IIIの化合物：

## 【化3】



〔式中、R<sub>1</sub>は、イソプロペニルまたはイソプロピルであり；

JおよびEは、-Hまたは-CH<sub>3</sub>であり；

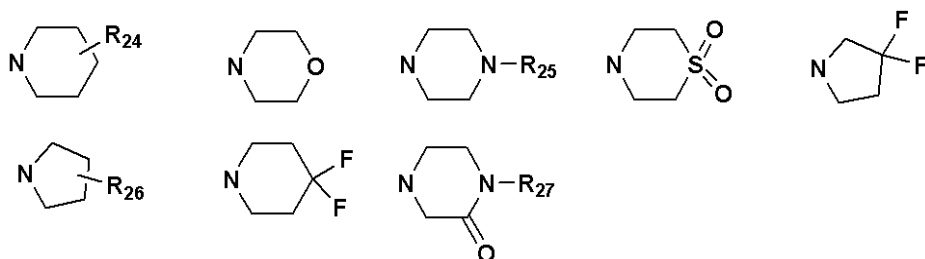
二重結合が存在する場合、Eは存在せず；

Xは、Aで置換されたフェニルまたはヘテロアリール環であり、ここで、Aは-H、-ハロ、-



アルキル、-アルコキシ、-COOR<sub>2</sub>および-ヒドロキシルの群から選択される少なくとも1つの要素であり、ここで、R<sub>2</sub>は-H、-C<sub>1-6</sub>アルキルもしくは置換-C<sub>1-6</sub>アルキルであり；  
Yは、-COOR<sub>2</sub>、-C(O)NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-C(O)NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、-NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>シクロアルキル-COOR<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>アルケニル-COOR<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>アルキニル-COOR<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>アルキル-COOR<sub>2</sub>、-NHC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>C(O)R<sub>2</sub>、-テトラゾール、B(OH)<sub>2</sub>および-CONHOHの群から選択され、ここで、n=1~6であって、R<sub>3</sub>はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；そして、  
Zは、-CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>であり；  
R<sub>4</sub>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、およびC<sub>1-6</sub>アルキル-OHの群から選択され；  
R<sub>5</sub>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、置換-アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル-R<sub>6</sub>、C<sub>2-6</sub>アルキル-R<sub>7</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>の群から選択され；  
R<sub>6</sub>は、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、C<sub>1-6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>1-6</sub>シクロアルキル、SO<sub>3</sub>H、COOR<sub>14</sub>、C(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>から選択され；  
R<sub>7</sub>は、OR<sub>17</sub>、N<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>)R<sub>18</sub>R<sub>19</sub>、NR<sub>20</sub>(COR<sub>21</sub>)またはNR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>から選択されるか；あるいは、  
R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、一緒になって、式：

## 【化4】



の群から選択される環を形成し；

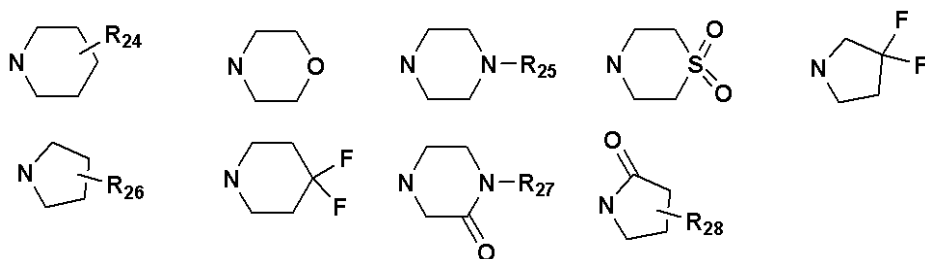
R<sub>22</sub>およびR<sub>23</sub>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、置換-アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル-R<sub>32</sub>、C<sub>2-6</sub>アルキル-R<sub>33</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>の群から選択され；

R<sub>32</sub>は、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、C<sub>1-6</sub>シクロアルキル、置換C<sub>1-6</sub>シクロアルキル、SO<sub>3</sub>H、COOR<sub>14</sub>、C(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>から選択され、

R<sub>33</sub>は、OR<sub>17</sub>、N<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>)R<sub>18</sub>R<sub>19</sub>、NR<sub>20</sub>(COR<sub>21</sub>)およびNR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>の群から選択されるか、あるいは、

R<sub>22</sub>およびR<sub>23</sub>は、一緒になって、式：

## 【化5】



の群から選択される環を形成し；

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>30</sub>およびR<sub>31</sub>は、各々独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、置換-アルキル、C<sub>1-6</sub>シクロアルキルおよび置換C<sub>1-6</sub>シクロアルキルの群から選択され；

R<sub>24</sub>、R<sub>26</sub>およびR<sub>28</sub>は、H、アルキル、置換アルキル、COOR<sub>29</sub>、COONR<sub>30</sub>R<sub>31</sub>の群から選択され；そして、

R<sub>25</sub>は、アルキル、置換アルキル、COOR<sub>29</sub>、COONR<sub>30</sub>R<sub>31</sub>の群から選択される]

の群から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

## 【0015】

さらなる実施態様において、ウイルス（とりわけ該ウイルスはHIVである）に感染した

10

20

30

40

50



哺乳動物の処置方法であって、該哺乳動物に、抗ウイルス有効量の上記の式I、II、IIIの化合物の群から選択される化合物および1つ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤もしくは希釈剤を投与することを含む該方法を提供する。適宜、式I、II、および/またはIIIの化合物は：(a)AIDS抗ウイルス薬；(b)抗感染症薬；(c)免疫調節薬；および(d)他のHIVエン

トリー阻害剤からなる群から選択される、抗ウイルス有効量の別のAIDS治療薬と組み合わせ

て投与することができる。

#### 【0016】

本発明の別の実施態様は、抗ウイルス有効量の式I、II、およびIIIの化合物の群から選択される化合物および1つ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、ならびに適

#### 【0017】

本発明の別の実施態様において、式I、II、およびIIIの化合物を製造するための1つ以上の方法を提供する。

#### 【0018】

本発明は、これらならびに以下に記載の他の重要な目的に関する。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0019】

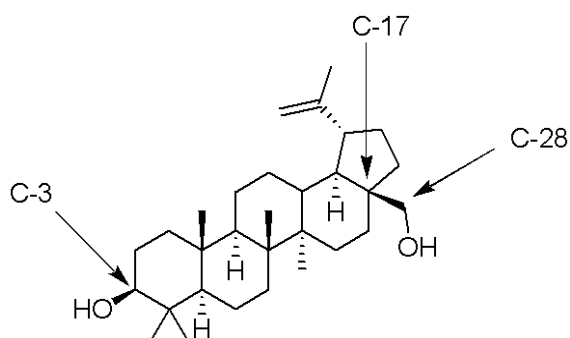
(実施態様の詳細な説明)

本発明の化合物は、不斉中心を有し、従ってジアステレオマーとエナンチオマーの混合物として存在しうるので、本発明には、それらの混合物に加えて、式I、IIおよびIIIの化合物の個々のジアステレオマー体およびエナンチオマー体が含まれる。

#### 【0020】

該用語「C-3」および「C-28」は、IUPACの規則に従って番号付けされた、トリテルペンコアのある特定の位置を言う(例示的トリテルペン：ベツリンに関しては、以下に示す位置)。

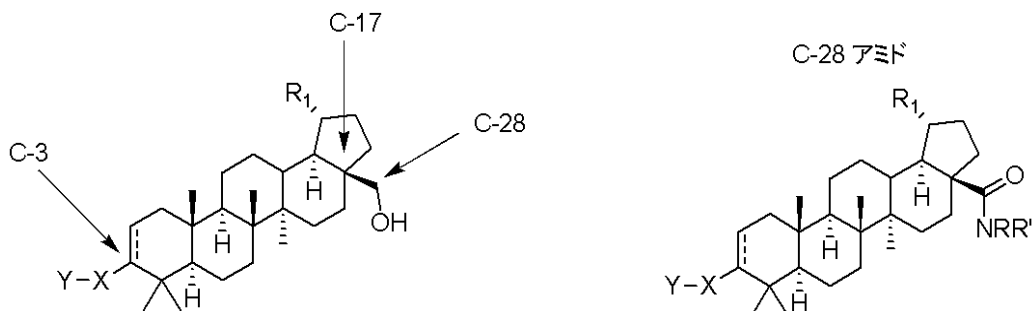
#### 【化6】



#### 【0021】

スキームおよび方法の一般的な記載において、化合物シリーズについて言及する場合、同じナンバリングのままである。

#### 【化7】



10

20

30

40

50



## 【 0 0 2 2 】

(定義)

本願明細書において他に特に記載のない限り、以下の用語の1つ以上を本明細書で用いてもよく、以下の意味を有するものとする。

## 【 0 0 2 3 】

「H」は、水素（その同位体（例えばジウテリウム）を含む）を言う。

## 【 0 0 2 4 】

本明細書および特許請求の範囲で用いる用語「C<sub>1-6</sub>アルキル」は(他に特別の定めのない限り)、直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、アミル、ヘキシルなどを意味する。

10

## 【 0 0 2 5 】

「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキル」とは、少なくとも1個のH原子がF原子で置換されており、各H原子が独立してF原子で置換され得る、F-置換C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルを言う。

## 【 0 0 2 6 】

「ハロゲン」とは、塩素、臭素、ヨウ素またはフッ素を言う。

## 【 0 0 2 7 】

「アリール」もしくは「Ar」基とは、完全に共役した 電子系を有する全炭素単環式基または縮合環多環式(すなわち、隣接した炭素原子のペアを共有する環)基を言う。アリール基の例は、限定はしないが、フェニル、ナフタレニルおよびアントラセニルである。該アリール基は置換されていても無置換であってもよい。置換される場合、該置換基は好ましくは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式(heteroalicyclic)、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリシクロオキシ(heteroalicycloxy)、チオヒドロキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロアリシクロオキシ(thioheteroalicycloxy)、シアノ、ハロゲン、ニトロ、カルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、C-アミド、N-アミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロメチル、ウレイド、アミノまたは-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、から選択される1つ以上であり、ここで、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、カルボニル、C-カルボキシ、スルホニル、トリハロメチルからなる群から選択され、結合して、5-もしくは6-員ヘテロ脂環式環を形成する。

20

30

## 【 0 0 2 8 】

本明細書で用いる「ヘテロアリール」基とは、環中に、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1つ以上の原子を有し、加えて、完全に共役した 電子系を有する、単環式基または縮合環(すなわち、隣接した原子ペアを共有する環)基を言う。他に特に記載のない限り、該ヘテロアリール基は、該ヘテロアリール基内の炭素原子または窒素原子のいずれかで結合してよい。該用語ヘテロアリールは、親ヘテロアリールのN-オキシドが当分野で公知のように化学的に可能である場合、親ヘテロアリールのN-オキシドを含むことを意図することに留意すべきである。ヘテロアリール基の例は、限定はしないが、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、プリニル、カルバゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ジアジニル、ピラジン、トリアジニル、テトラジニル、およびテトラゾリルである。置換される場合、該置換基は好ましくは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリシクロオキシ、チオアルコキシ、チオヒドロキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロアリシクロオキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、カルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、C-アミド、N-アミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロメチル、ウレイド、アミノ

40

50



、または $-NR^xR^y$ から選択される1つ以上であり、ここで、 $R^x$ および $R^y$ は上記の通りである。

#### 【0029】

本明細書で用いる「ヘテロ脂環式」基とは、環中に、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1つ以上の原子を有する単環式基または縮合環基を言う。環は、安定な結合の配置を供するものから選択され、存在しない環式を包含することを意図しない。該環はまた、1つ以上の二重結合を有していてもよい。しかしながら、該環は完全に共役した

電子系を有しない。ヘテロ脂環式基の例は、限定はしないが、アゼチジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリニル、チアゾリジニル、3-ピロリジン-1-イル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびテトラヒドロピラニルである。置換される場合、該置換基は好ましくは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリシクロオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロアリシクロオキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、カルボニル、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、C-チオアミド、N-アミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロメタンスルホンアミド、トリハロメタンスルホニル、シリル、グアニル、グアニジノ、ウレイド、ホスホニル、アミノまたは $-NR^xR^y$ から選択される1つ以上であり、ここで、 $R^x$ および $R^y$ は上記の通りである。

#### 【0030】

「アルキル」基とは、直鎖および分枝鎖基を含む飽和脂肪族炭化水素を言う。好ましくは、該アルキル基は1~20個の炭素原子を有する(数値範囲;例えば「1-20」が本明細書において記載される場合はいつも、該基(この場合はアルキル基)が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子などから20個の炭素原子を含むまで含有してもよいことを意味する)。より好ましくは、1~10個の炭素原子を有する中程度の大きさのアルキルである。最も好ましくは、1~4個の炭素原子を有する低級アルキルである。該アルキル基は置換されていても無置換であってもよい。置換される場合、該置換基は好ましくは、トリハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリシクロオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロアリシクロオキシ、シアノ、ハロ、ニトロ、カルボニル、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、C-チオアミド、N-アミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロメタンスルホンアミド、トリハロメタンスルホニルから個々に選択される1つ以上であり、結合して、5-もしくは6-員ヘテロ脂環式環を形成する。

#### 【0031】

「シクロアルキル」基とは、1つ以上の環が完全に共役した電子系を有しない、全-炭素単環式基または縮合環(すなわち、隣接した炭素原子のペアを共有する環)基を言う。シクロアルキル基の例は、限定はしないが、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘプタン、シクロヘプテンおよびアダマンタンである。シクロアルキル基は置換されていても無置換であってもよい。置換される場合、該置換基は好ましくは、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリシクロオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロアリシクロオキシ、シアノ、ハロ、ニトロ、カルボニル、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、C-チオアミド、N-アミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロ-メタンスルホンアミド、トリハロメタンスルホニル、シリル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、ホスホニル、アミノまたは $-NR^xR^y$ ( $R^x$ および $R^y$ は上記の通りである)から個々に選択される1つ以上である。



## 【 0 0 3 2 】

「アルケニル」基とは、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する、本明細書に記載のアルキル基を言う。

## 【 0 0 3 3 】

「アルキニル」基とは、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する、本明細書に記載のアルキル基を言う。

## 【 0 0 3 4 】

「ヒドロキシ」基とは、-OH基を言う。

## 【 0 0 3 5 】

「アルコキシ」基とは、本明細書に記載の-O-アルキルおよび-O-シクロアルキル基の両方を言う。 10

## 【 0 0 3 6 】

「アリールオキシ」基とは、本明細書に記載の-O-アリールおよび-O-ヘテロアリール基の両方を言う。

## 【 0 0 3 7 】

「ヘテロアリールオキシ」基とは、本明細書に記載の、ヘテロアリールを有するヘテロアリール-O-基を言う。

## 【 0 0 3 8 】

「ヘテロアリシクロオキシ」基とは、本明細書に記載の、ヘテロ脂環式基を有するヘテロ脂環式-O-基を言う。 20

## 【 0 0 3 9 】

「チオヒドロキシ」基とは、-SH基を言う。

## 【 0 0 4 0 】

「チオアルコキシ」基とは、本明細書に記載のS-アルキルおよび-S-シクロアルキル基の両方を言う。

## 【 0 0 4 1 】

「チオアリールオキシ」基とは、本明細書に記載の-S-アリールおよび-S-ヘテロアリール基の両方を言う。

## 【 0 0 4 2 】

「チオヘテロアリールオキシ」基とは、本明細書に記載の、ヘテロアリールを有するヘテロアリール-S-基を言う。 30

## 【 0 0 4 3 】

「チオヘテロアリシクロオキシ」基とは、本明細書に記載の、ヘテロ脂環式基を有するヘテロ脂環式-S-基を言う。

## 【 0 0 4 4 】

「カルボニル」基とは、-C(=O)-R"基を言い、ここでR"は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール(環内炭素を介して結合)およびヘテロ脂環式基(環内炭素を介して結合)(各々は本明細書に記載のとおりである)からなる群から選択される。

## 【 0 0 4 5 】

「アルデヒド」基とは、R"が水素であるカルボニル基を言う。 40

## 【 0 0 4 6 】

「チオカルボニル」基とは、R"が本明細書に記載の通りである-C(=S)-R"基を言う。

## 【 0 0 4 7 】

「ケト」基とは、-CC(=O)C-基を言い、ここで、C=Oの一方もしくは両側の炭素は、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールもしくはヘテロ脂環式基の炭素であってよい。

## 【 0 0 4 8 】

「トリハロメタンカルボニル」基とは、ZがハロゲンであるZ<sub>3</sub>CC(=O)-基を言う。

## 【 0 0 4 9 】

50



- 「C-カルボキシ」基とは、R"が本明細書に記載の通りである-C(=O)O-R"基を言う。
- 【0050】
- 「O-カルボキシ」基とは、R"が本明細書に記載の通りであるR"C(-O)O-基を言う。
- 【0051】
- 「カルボン酸」基とは、R"が水素であるC-カルボキシ基を言う。
- 【0052】
- 「トリハロメチル」基とは、Zが本明細書に記載のハロゲン基である-CZ<sub>3</sub>基を言う。
- 【0053】
- 「トリハロメタンスルホニル」基とは、Zが上記の通りであるZ<sub>3</sub>CS(=O)<sub>2</sub>-基を言う。
- 【0054】 10
- 「トリハロメタンスルホンアミド」基とは、Zが上記の通りであり、R<sup>x</sup>がHまたは(C<sub>1-6</sub>)アルキルである、Z<sub>3</sub>CS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>-基を言う。
- 【0055】
- 「スルフィニル」基とは、R"が(C<sub>1-6</sub>)アルキルである-S(=O)-R"基を言う。
- 【0056】
- 「スルホニル」基とは、R"が(C<sub>1-6</sub>)アルキルである-S(=O)<sub>2</sub>R"基を言う。
- 【0057】
- 「S-スルホンアミド」基とは、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>が独立してHまたは(C<sub>1-6</sub>)アルキルである-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>を言う。
- 【0058】 20
- 「N-スルホンアミド」基とは、R<sub>x</sub>がHまたは(C<sub>1-6</sub>)アルキルであるR"S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>-基を言う。
- 【0059】
- 「O-カルバミル」基とは、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>が独立してHまたは(C<sub>1-6</sub>)アルキルである-OC(=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>基を言う。
- 【0060】
- 「N-カルバミル」基とは、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>が独立してHまたは(C<sub>1-6</sub>)アルキルであるR<sup>x</sup>OC(=O)NR<sup>y</sup>基を言う。
- 【0061】
- 「O-チオカルバミル」基とは、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>が独立してHまたは(C<sub>1-6</sub>)アルキルである-OC(=S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>基を言う。
- 【0062】 30
- 「N-チオカルバミル」基とは、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>が独立してHまたは(C<sub>1-6</sub>)アルキルであるR<sup>x</sup>OC(=S)NR<sup>y</sup>-基を言う。
- 【0063】
- 「アミノ」基とは、-NH<sub>2</sub>基を言う。
- 【0064】
- 「C-アミド」基とは、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>が独立してHまたは(C<sub>1-6</sub>)アルキルである-C(=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>基を言う。
- 【0065】 40
- 「C-チオアミド」基とは、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>が独立してHまたは(C<sub>1-6</sub>)アルキルである-C(=S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>基を言う。
- 【0066】
- 「N-アミド」基とは、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>が独立してHまたは(C<sub>1-6</sub>)アルキルであるR<sup>x</sup>C(=O)NR<sup>y</sup>-基を言う。
- 【0067】
- 「ウレイド」基とは、R<sup>x</sup>、R<sup>y</sup>、およびR<sup>y2</sup>が独立してHまたは(C<sub>1-6</sub>)アルキルである-NR<sup>x</sup>C(=O)NR<sup>y</sup>R<sup>y2</sup>基を言う。
- 【0068】
- 「グアニジノ」基とは、R<sup>x</sup>、R<sup>y</sup>、およびR<sup>y2</sup>が独立してHまたは(C<sub>1-6</sub>)アルキルである-R 50



$^x\text{NC}(=\text{N})\text{NR}^y\text{R}^{y2}$ 基を言う。

【0069】

「アミノ」基とは、 $\text{R}^x$ および $\text{R}^y$ が独立してHまたは $(\text{C}_{1-6})$ アルキルである $\text{R}^x\text{R}^y\text{NC}(=\text{N})$ -基を言う。

【0070】

「シアノ」基とは、-CN基を言う。

【0071】

「シリル」基とは、 $\text{R}''$ が $(\text{C}_{1-6})$ アルキルまたはフェニルである $-\text{Si}(\text{R}'')_3$ を言う。

【0072】

「ホスホニル」基とは、 $\text{R}^x$ が $(\text{C}_{1-6})$ アルキルである $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^x)_2$ を言う。

10

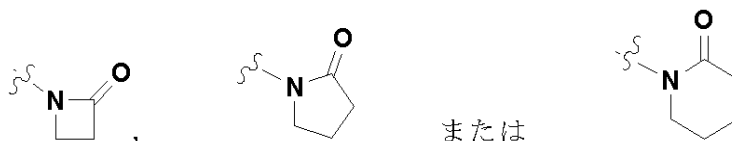
【0073】

「ヒドラジノ」基とは、 $\text{R}^x$ 、 $\text{R}^y$ 、および $\text{R}^{y2}$ が独立してHまたは $(\text{C}_{1-6})$ アルキルである $-\text{NR}^x\text{NR}^y\text{R}^{y2}$ 基を言う。

【0074】

「4、5、もしくは6員環の環状N-ラクタム」基とは、

【化8】



20

を言う。

【0075】

いずれの隣接する2個のR基は結合して、さらなるアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはそれらのR基を当初から有する環に縮合したヘテロ環を形成してもよい。

【0076】

ヘテロアリール系の窒素原子は「ヘテロアリール環二重結合に関与する」ことができ、これは5-員環ヘテロアリール基を含む2つの互変異性構造における二重結合の形態を意味することが、当分野において公知である。これにより、窒素が、当分野の化学者によりよく理解されているとおりに置換され得るかどうか決定される。本発明の開示および特許請求の範囲は、化学結合についての公知の一般的な原理に基づいている。特許請求の範囲は、不安定であるかまたは文献に基づいて存在することができないことが知られている構造を包含しないことが理解される。

30

【0077】

本明細書に開示の医薬的に許容される塩およびプロドラッグは、本発明の範囲内である。本明細書および特許請求の範囲中で用いる用語「医薬的に許容される塩」は、無毒の塩基付加塩を含むことを意図している。適切な塩としては、例えば、限定はしないが、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、酢酸、酒石酸、乳酸、スルフィン酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ソルビン酸、アコニット酸、サリチル酸、フタル酸、などの有機酸および無機酸由来のものが挙げられる。本明細書で用いる用語「医薬的に許容される塩」はまた、カルボン酸塩などの酸性基の塩、アンモニウムのような対イオンとの塩、アルカリ金属塩（とりわけナトリウムもしくはカリウム）、アルカリ土類金属塩（とりわけカルシウムもしくはマグネシウム）、ならびに、低級アルキルアミン（メチルアミン、エチルアミン、シクロヘキシルアミン、など）といった適切な有機塩基との塩か、置換低級アルキルアミン（例えば、ヒドロキシル-置換アルキルアミン（例えば、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンもしくはトリス（ヒドロキシメチル）-アミノメタン））との塩か、または例えばピペリジンもしくはモルホリンなどの塩基との塩を含むことを意図している。

40

【0078】

上記のとおり、本発明の化合物は「プロドラッグ」も含む。本明細書で用いる用語「プロドラッグ」は、用語「プロドラッグエステル」および用語「プロドラッグエーテル」の

50



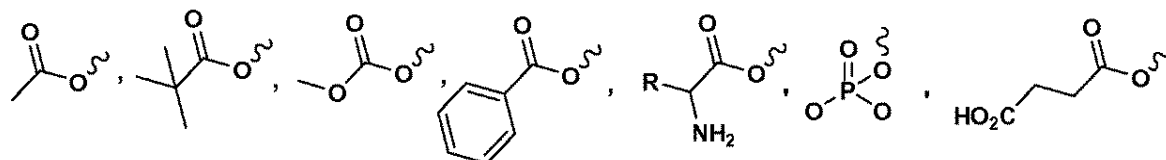
両方を包含する。本明細書で用いる用語「プロドラッグエステル」には、当業者に公知の方法を用いて、式Iの化合物の1つ以上のヒドロキシルを、アルキル、アルコキシ、もしくはアリール置換アシル化剤もしくはリン酸化剤のいずれかと反応させて、アセテート、ピバレート、メチルカーボネート、ベンゾエート、アミノ酸エステル、ホスフェート、ハーフ酸エステル（例えばマロネート、スクシネート、もしくはグルタレート）などを生成することにより形成される、エステルおよびカーボネートが含まれる。ある特定の実施態様においては、アミノ酸エステルが特に好ましいものでありうる。

【0079】

そのようなプロドラッグエステルの例としては、

【化9】

10



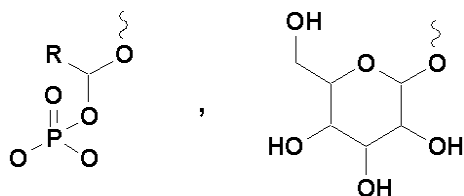
が挙げられる。

【0080】

該用語「プロドラッグエーテル」には、リン酸アセタール（phosphate acetal）および0-グルコシドの両方が含まれる。そのようなプロドラッグエーテルの代表的な例としては、

20

【化10】



が挙げられる。

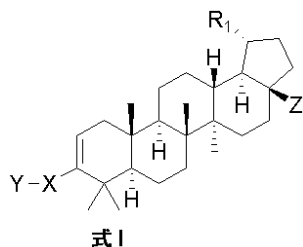
【0081】

30

上記のとおり、本発明は、

式Iの化合物：

【化11】

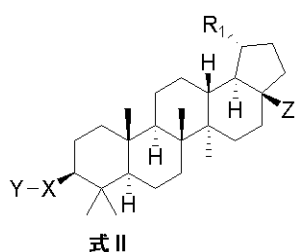


式I

40

、式IIの化合物：

【化12】



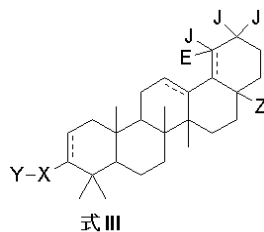
式II

50



、式IIIの化合物：

【化13】



10

[ 式中、 $R_1$ は、イソプロペニルまたはイソプロピルであり；

JおよびEは、 $-H$ または $-CH_3$ であり；

二重結合が存在する場合、Eは存在せず；

Xは、Aで置換されたフェニルまたはヘテロアリール環であり、ここで、Aは $-H$ 、 $-H$ 口、 $-$ アルキル、 $-$ アルコキシ、 $-COOR_2$ および $-$ ヒドロキシルの群から選択される少なくとも1つの要素であり、ここで、 $R_2$ は $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルもしくは置換 $-C_{1-6}$ アルキルであり；

Yは、 $-COOR_2$ 、 $-C(O)NR_2SO_2R_3$ 、 $-C(O)NR_2SO_2NR_2R_2$ 、 $-SO_2NR_2R_2$ 、 $-NR_2SO_2R_2$ 、 $-C_{1-6}$ シクロアルキル $-COOR_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルケニル $-COOR_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキニル $-COOR_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $-COOR_2$ 、 $-NHC(O)(CH_2)_n-COOR_2$ 、 $-SO_2NR_2C(O)R_2$ 、 $-$ テトラゾール、 $B(OH)_2$ および $-CONHOH$ の群から選択され、ここで、 $n=1\sim6$ であって、 $R_3$ は $C_{1-6}$ アルキルであり；そして、

20

Zは、 $-CONR_4R_5$ であり；

$R_4$ は、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、および $C_{1-6}$ アルキル $-OH$ の群から選択され；

$R_5$ は、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、置換 $-$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル $-R_6$ 、 $C_{2-6}$ アルキル $-R_7$ 、 $SO_2R_8$ 、 $SO_2NR_9R_{10}$ の群から選択され；

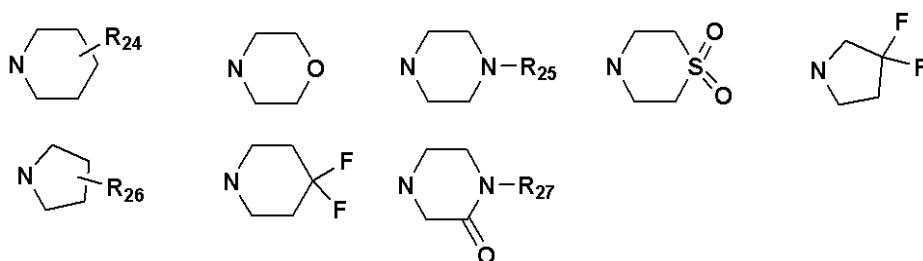
$R_6$ は、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 $SO_2R_{11}$ 、 $SO_2NR_{12}R_{13}$ 、 $C_{1-6}$ シクロアルキル、置換 $C_{1-6}$ シクロアルキル、 $SO_3H$ 、 $COOR_{14}$ 、 $C(O)NR_{15}R_{16}$ から選択され；

$R_7$ は、 $OR_{17}$ 、 $N^+(O^-)R_{18}R_{19}$ 、 $NR_{20}(COR_{21})$ または $NR_{22}R_{23}$ から選択されるか；あるいは、

$R_4$ および $R_5$ は、一緒になって、式：

30

【化14】



の群から選択される環を形成し；

$R_{22}$ および $R_{23}$ は、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、置換 $-$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル $-R_{32}$ 、 $C_{2-6}$ アルキル $-R_{33}$ 、 $SO_2R_8$ 、 $SO_2NR_9R_{10}$ の群から選択され；

40

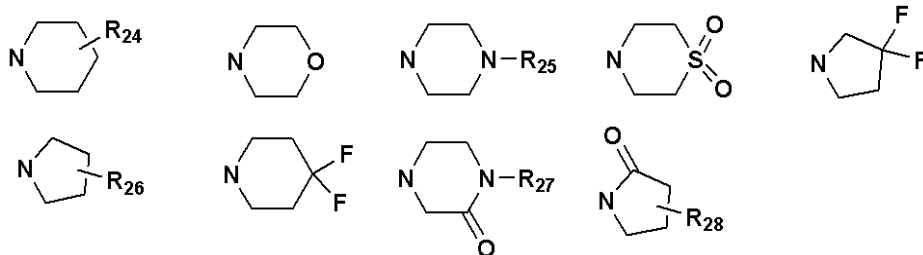
$R_{32}$ は、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 $SO_2R_{11}$ 、 $SO_2NR_{12}R_{13}$ 、 $C_{1-6}$ シクロアルキル、置換 $C_{1-6}$ シクロアルキル、 $SO_3H$ 、 $COOR_{14}$ 、 $C(O)NR_{15}R_{16}$ から選択され、

$R_{33}$ は、 $OR_{17}$ 、 $N^+(O^-)R_{18}R_{19}$ 、 $NR_{20}(COR_{21})$ および $NR_9R_{10}$ の群から選択されるか、あるいは、

$R_{22}$ および $R_{23}$ は、一緒になって、式：



## 【化 1 5】



の群から選択される環を形成し；

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{30}$ および $R_{31}$ は、各々独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、置換-アルキル、 $C_{1-6}$ シクロアルキルおよび置換 $C_{1-6}$ シクロアルキルの群から選択され；

$R_{24}$ 、 $R_{26}$ および $R_{28}$ は、H、アルキル、置換アルキル、 $-COOR_{29}$ 、 $-COONR_{30}R_{31}$ の群から選択され；そして、

$R_{25}$ は、アルキル、置換アルキル、 $-COOR_{29}$ 、 $-COONR_{30}R_{31}$ の群から選択される]

の群から選択される化合物または医薬的に許容される塩に関する。

## 【0082】

より好ましい化合物としては、式Iにより包含されるものが挙げられる。これらのうち、Xがフェニル環であるものがさらに好ましい。Xがフェニル環であってYがパラ位にある式Iの化合物が、さらに好ましい。

## 【0083】

また、Aが-H、-OH、-ハロ、 $-C_{1-3}$ アルキル、および $-C_{1-3}$ アルコキシの群から選択される少なくとも1つの要素（ここで-ハロは-Cl、-Fおよび-Brの群から選択され、-Fがより好ましい）である、式Iの化合物が好ましい。

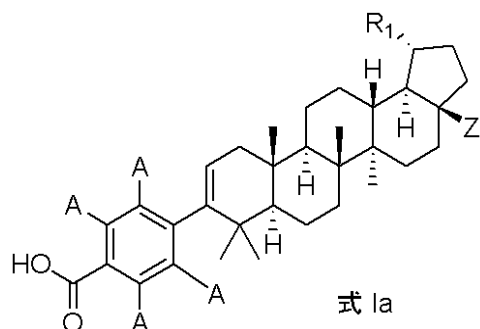
## 【0084】

また、Yが-COOHである式Iの化合物が好ましい。

## 【0085】

別の好ましい実施態様において、Xがフェニル環であって、Yがパラ位において-COOHである、下記の式Iaの化合物：

## 【化 1 6】



を提供する。

## 【0086】

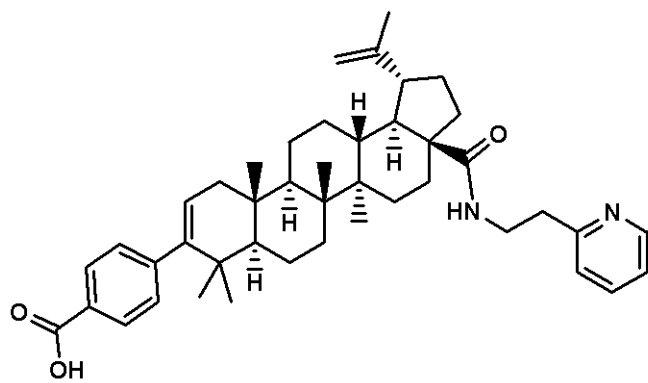
この実施態様において、Aが-H、-ハロ、-OH、 $-C_{1-3}$ アルキルおよび $-C_{1-3}$ アルコキシの群から選択される少なくとも1つの要素であることもまた好ましい。Aが-H、-フルオロ（fluoro）、-クロロ、-OH、-メチルおよび-メトキシの群から選択される少なくとも1つの要素であることが、特に好ましい。

## 【0087】

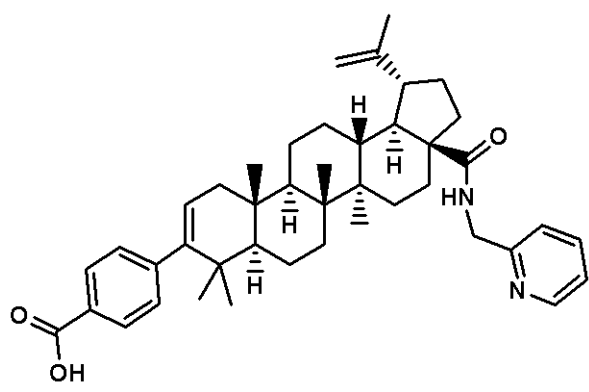
本発明の一部として好ましい、式Iにより包含される他の化合物としては、



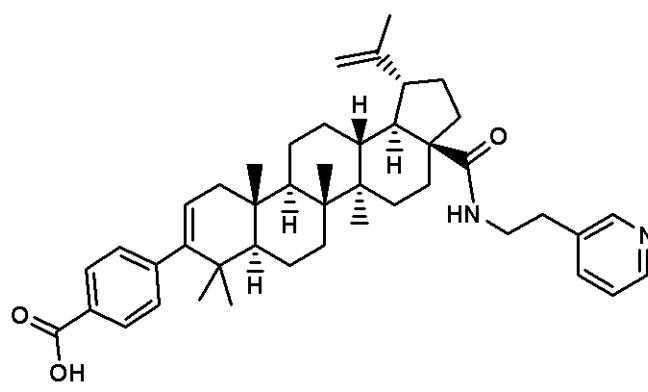
【化 1 7】



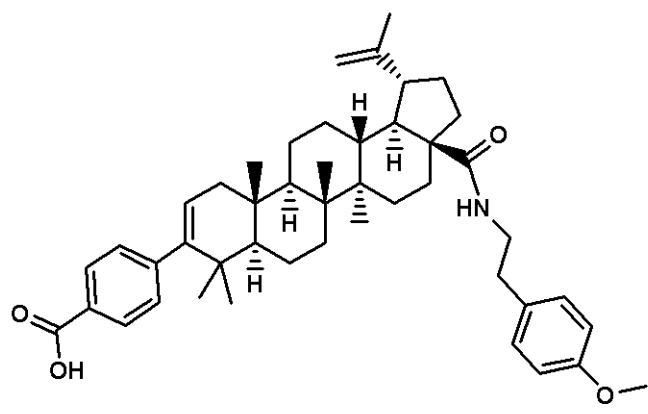
10



20



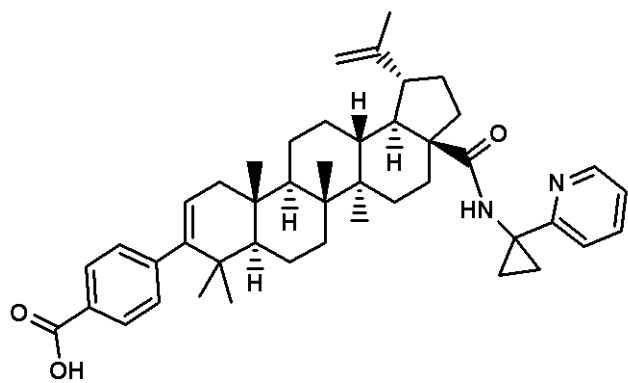
30



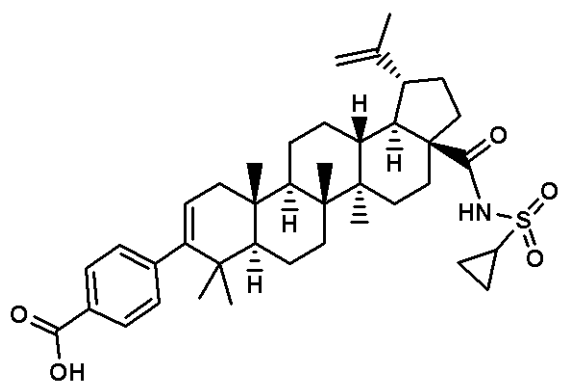
40



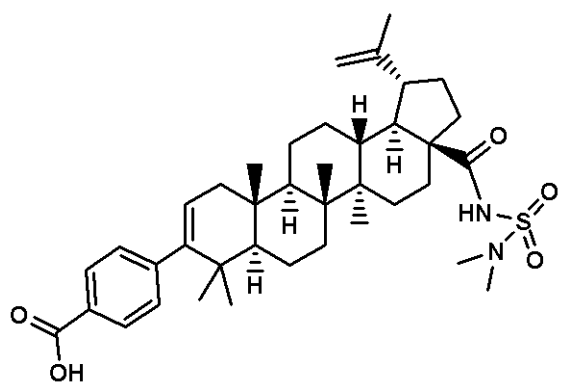
## 【化 1 8】



10



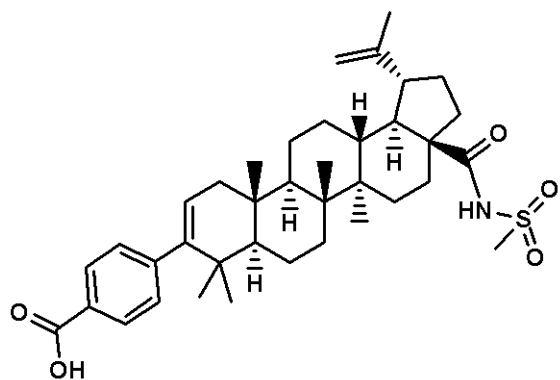
20



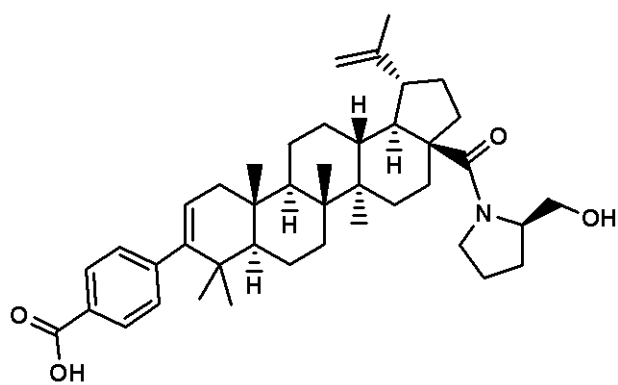
30



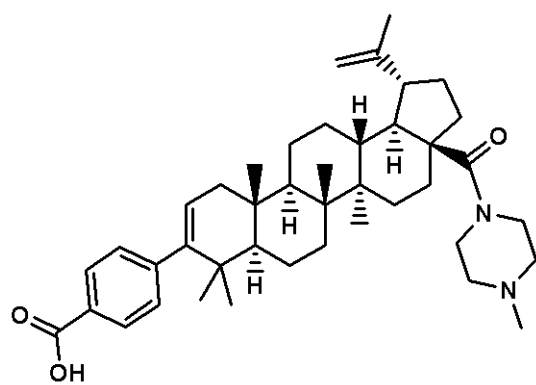
## 【化 19】



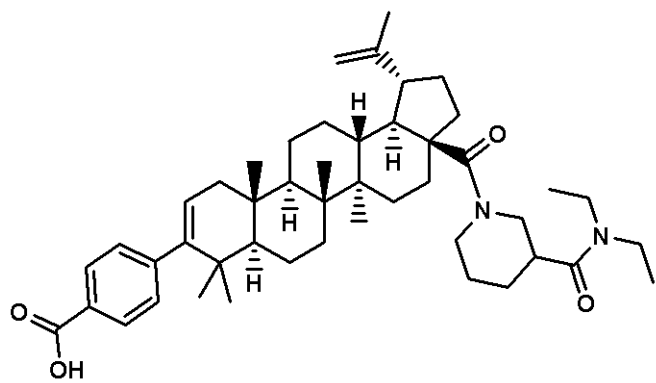
10



20



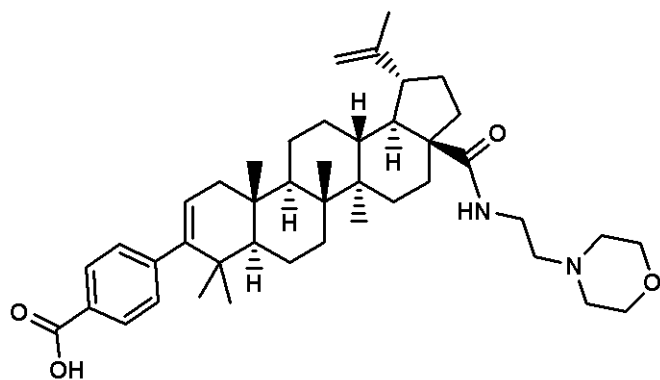
30



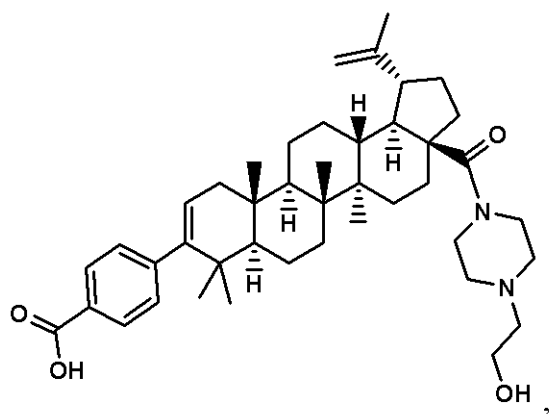
40



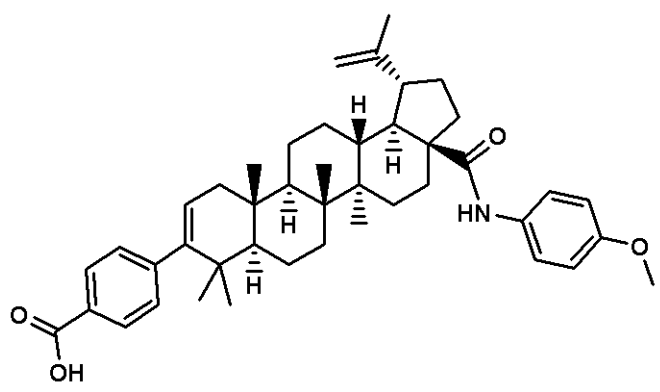
【化 20】



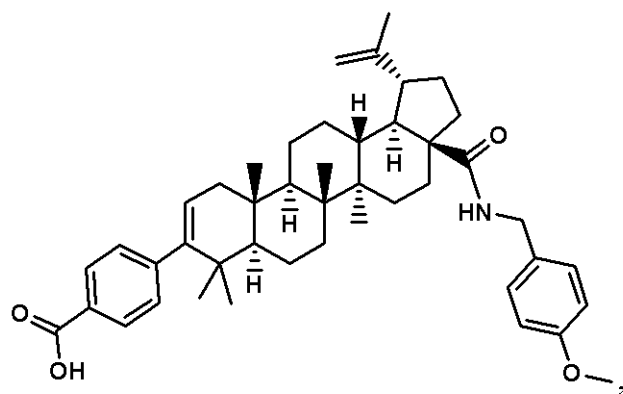
10



20



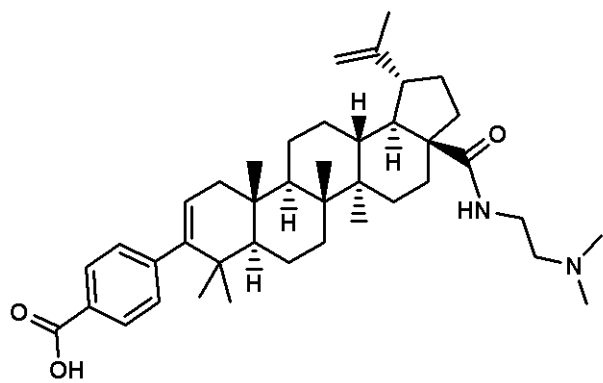
30



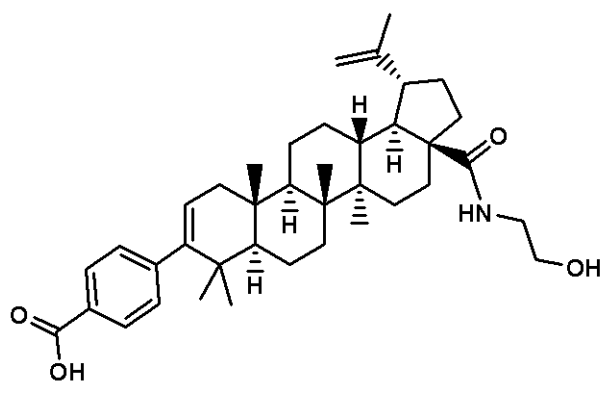
40



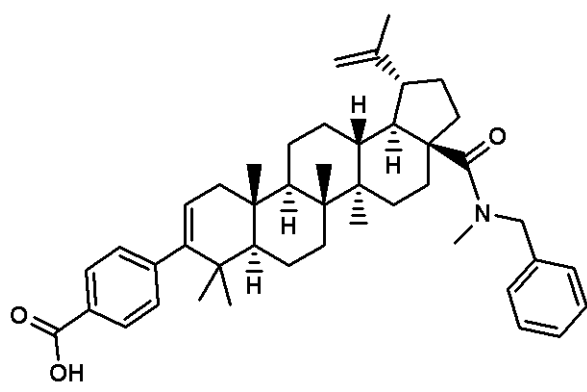
## 【化 2 1】



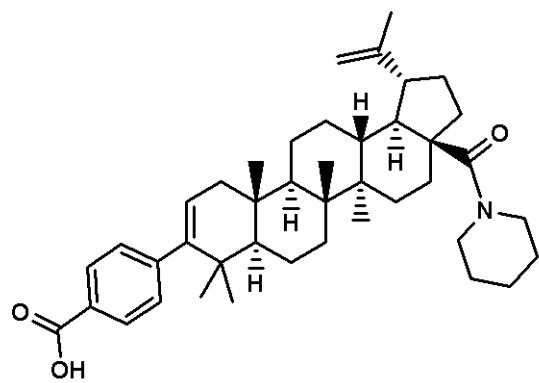
10



20



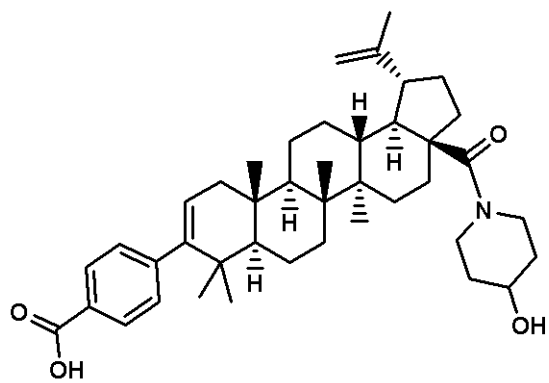
30



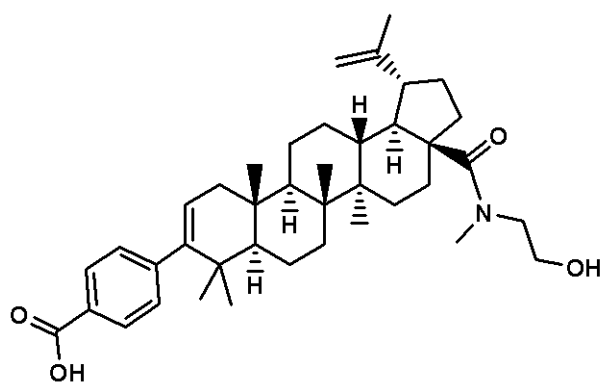
40



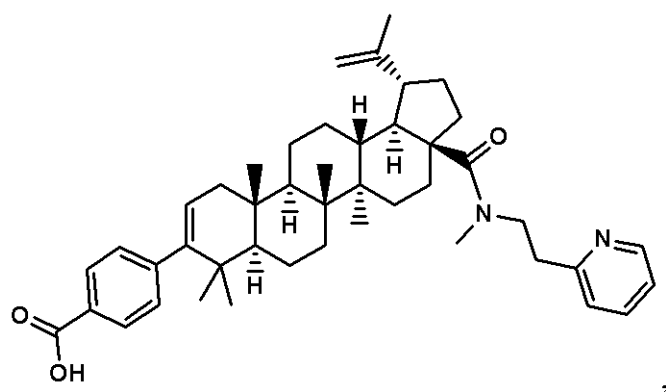
【化 2 2】



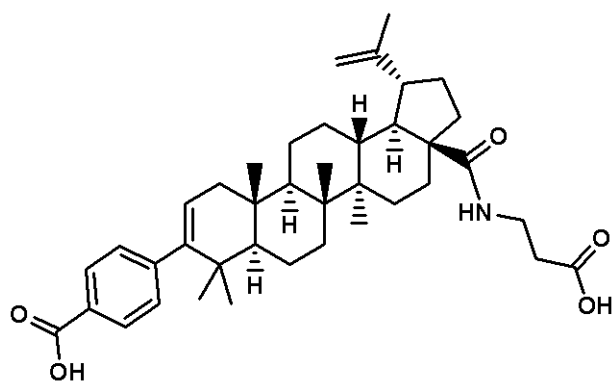
10



20



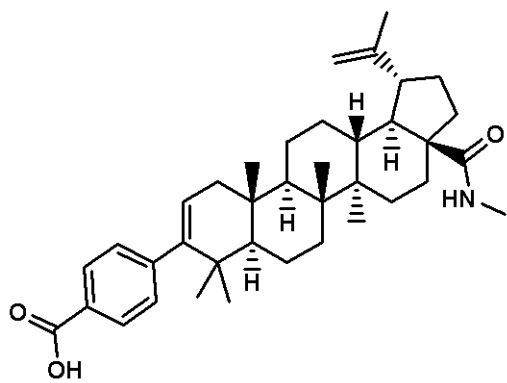
30



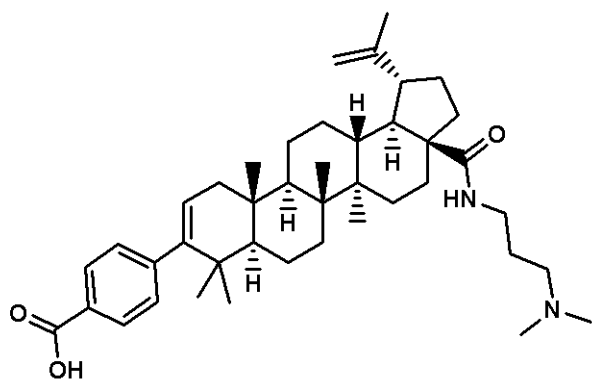
40



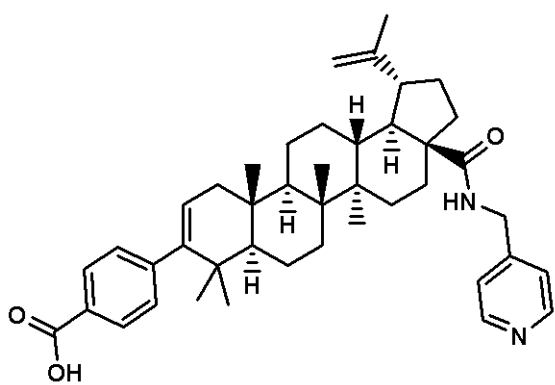
【化 2 3】



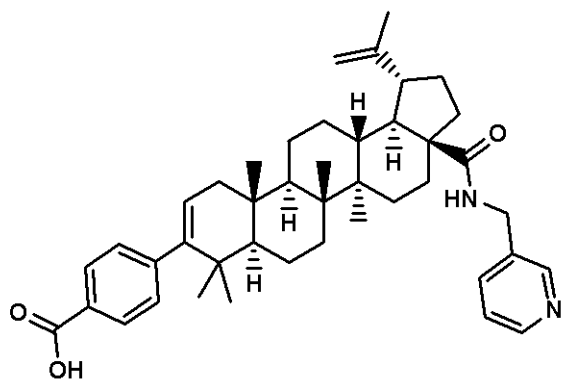
10



20



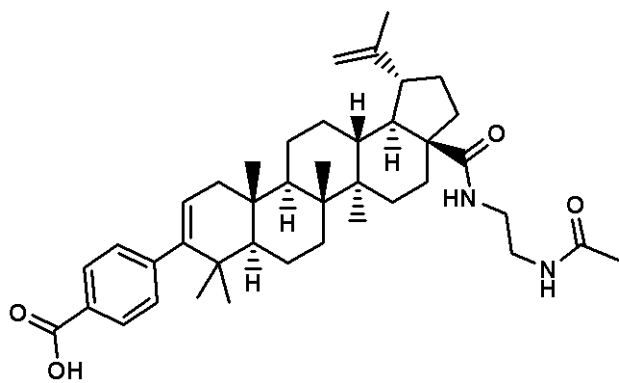
30



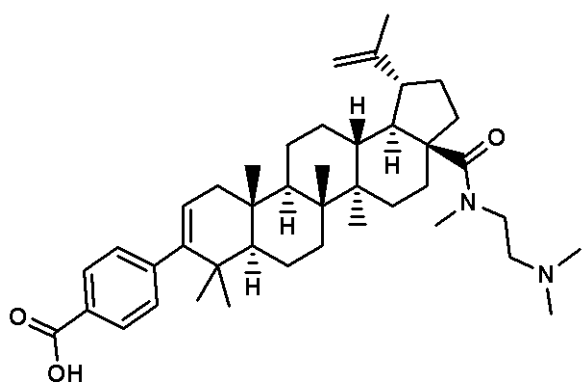
40



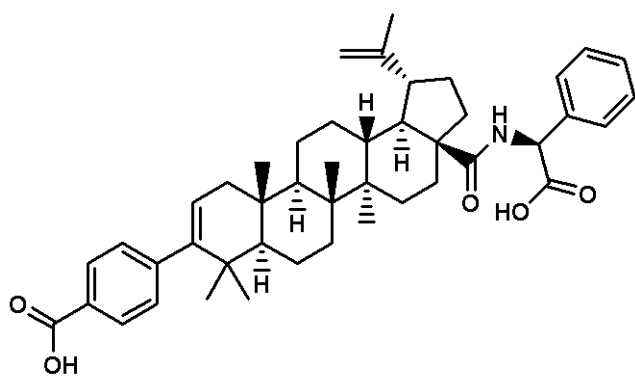
## 【化 2 4】



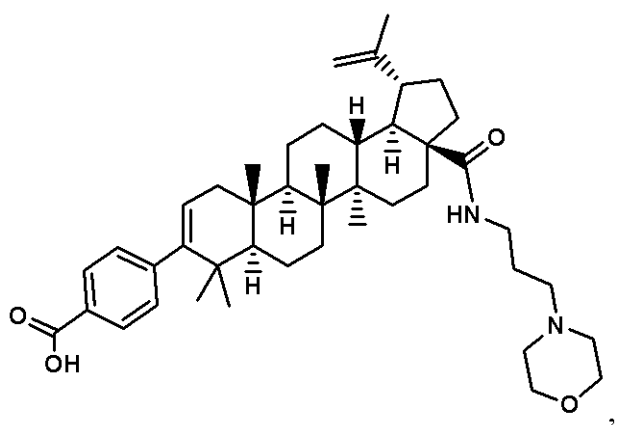
10



20



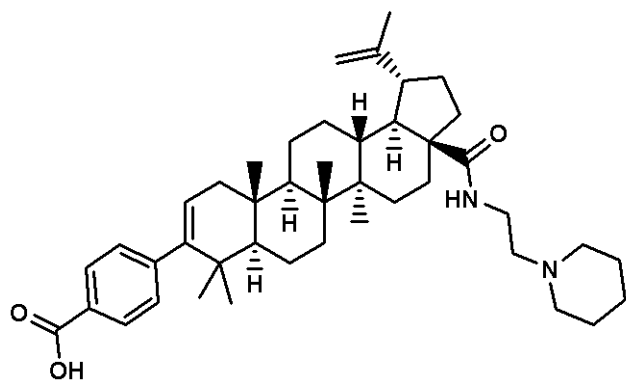
30



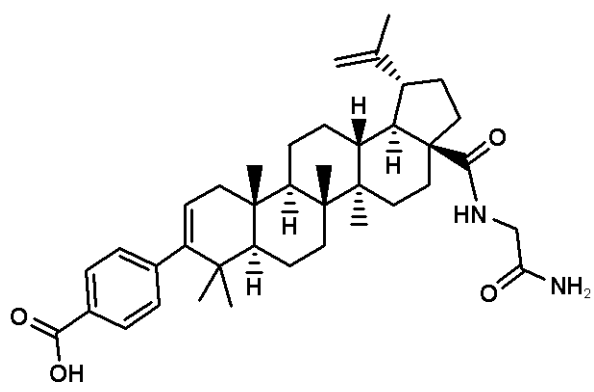
40



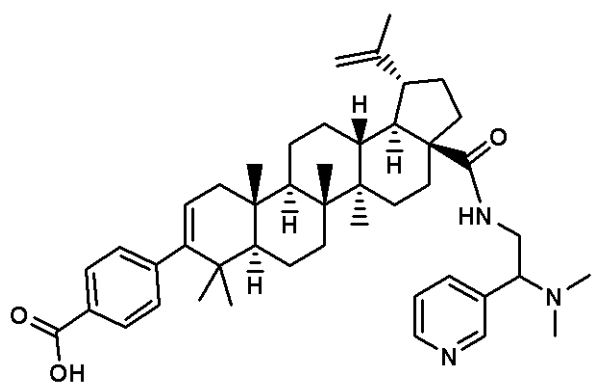
【化 2 5】



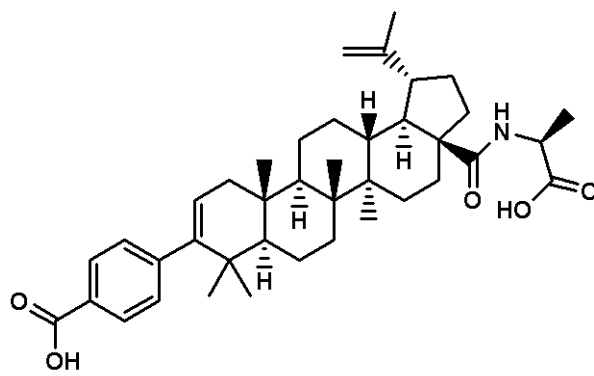
10



20



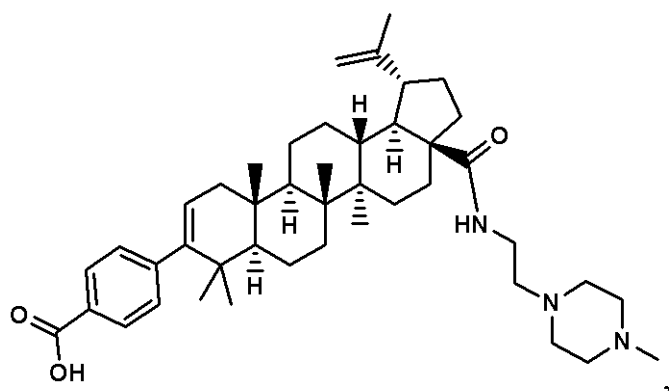
30



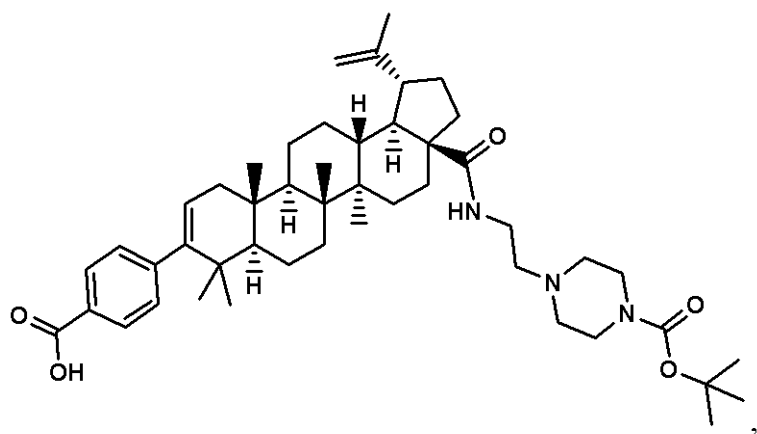
40



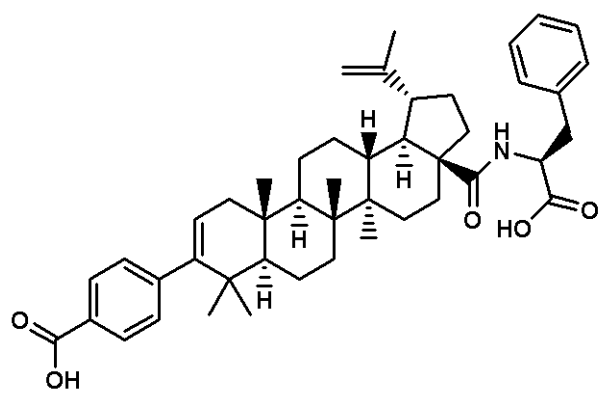
【化 2 6】



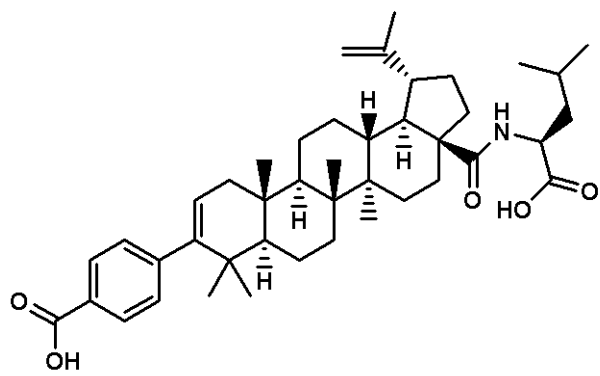
10



20



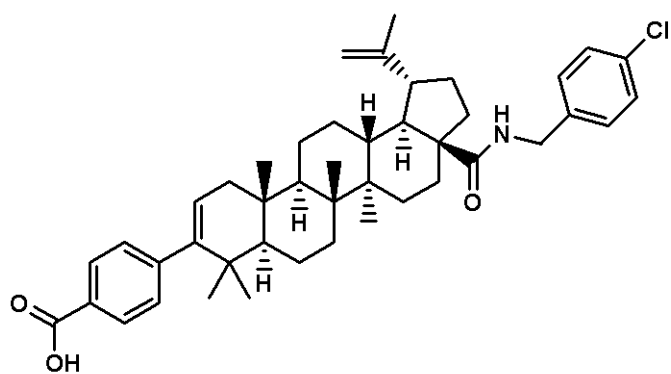
30



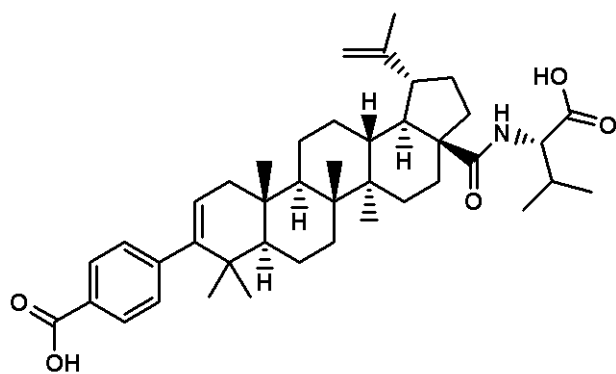
40



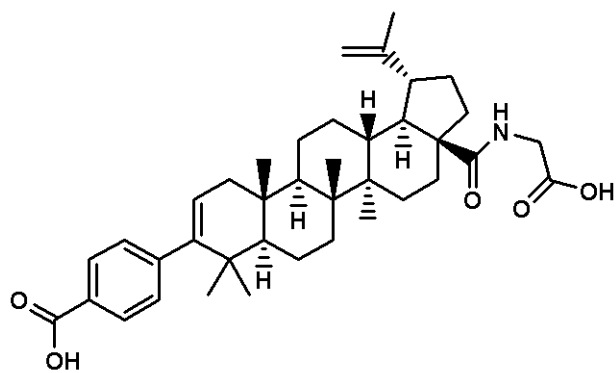
【化 2 7】



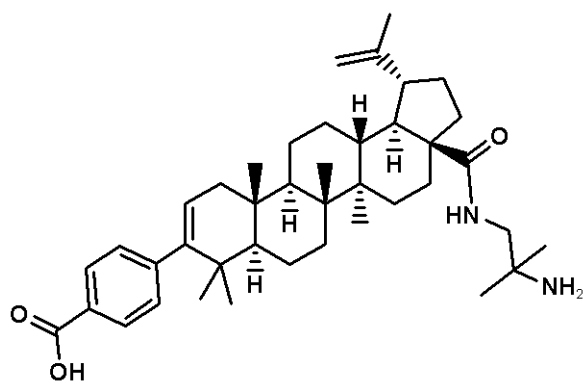
10



20



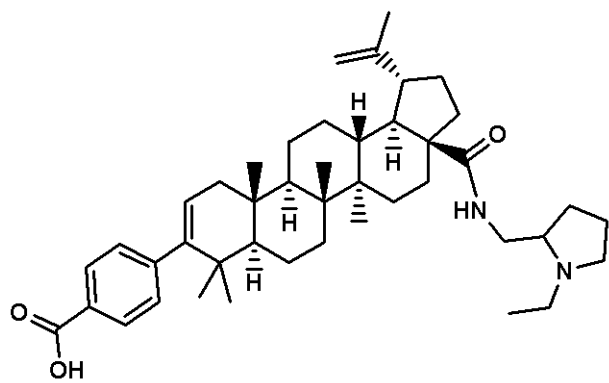
30



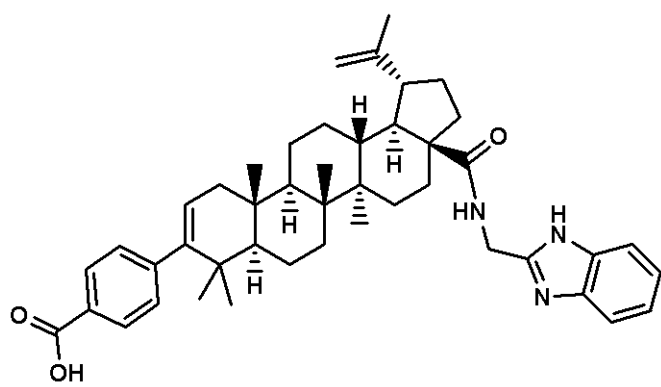
40



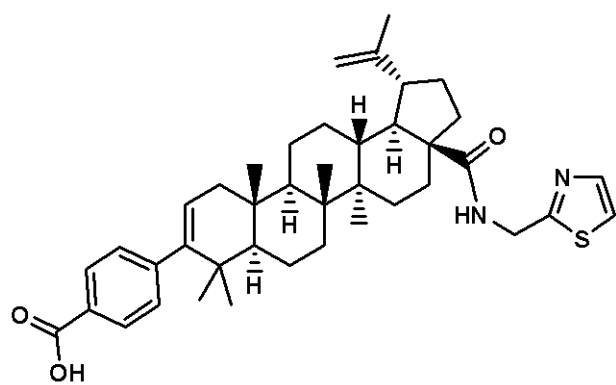
【化 2 8】



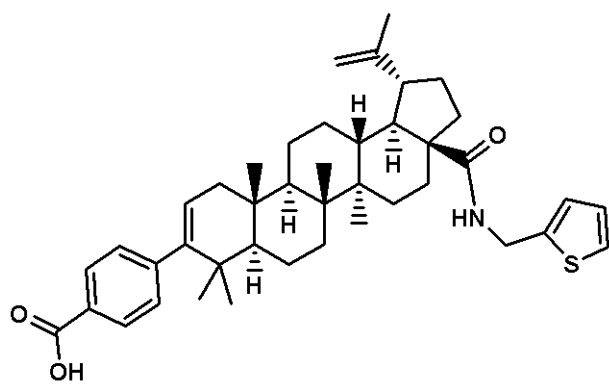
10



20



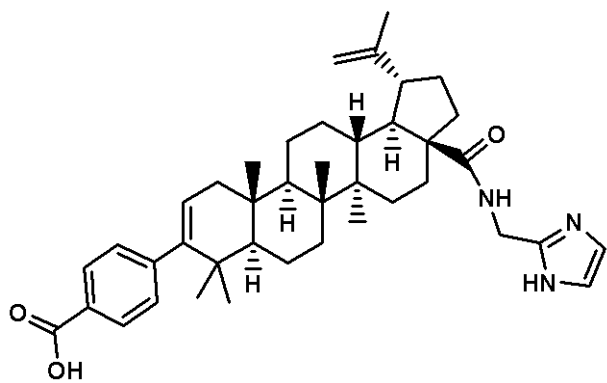
30



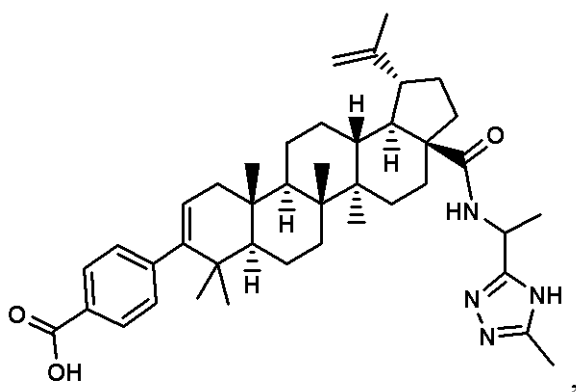
40



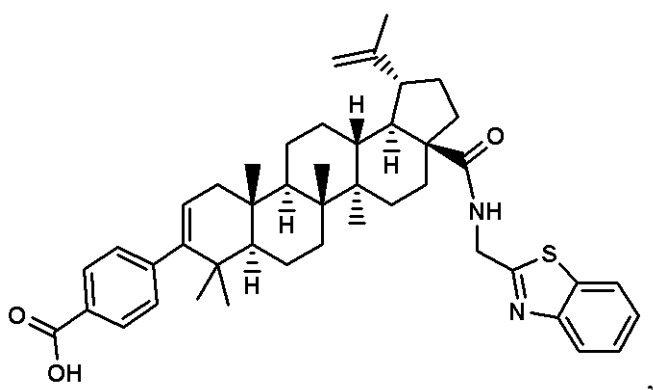
【化 2 9】



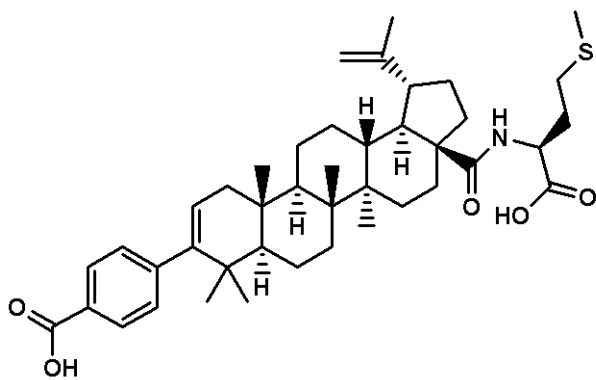
10



20



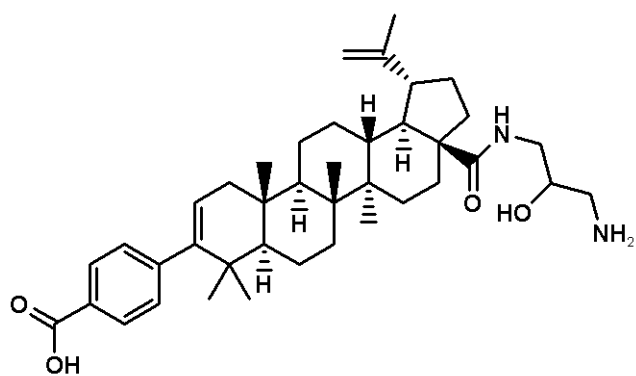
30



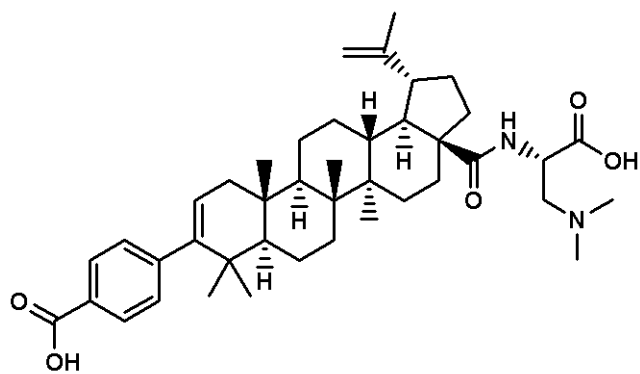
40



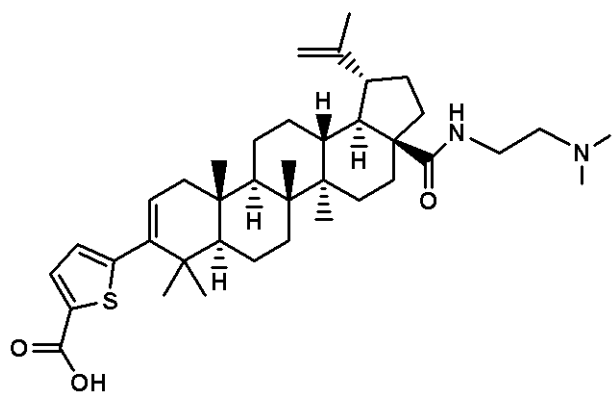
【化 3 0】



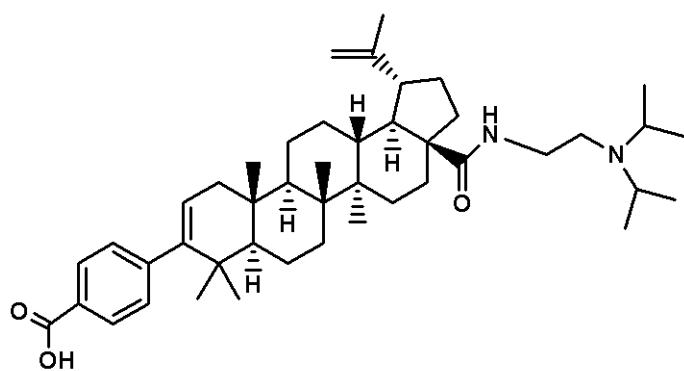
10



20



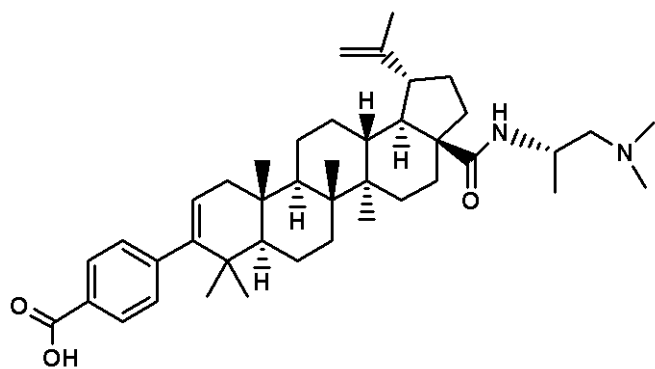
30



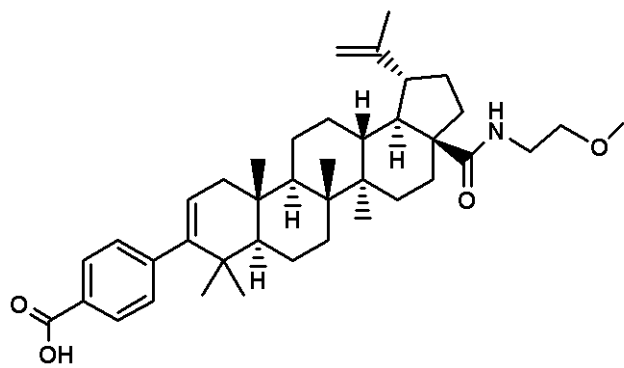
40



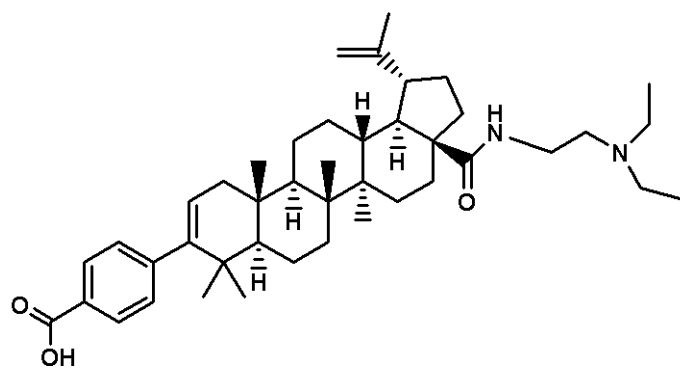
【化 3 1】



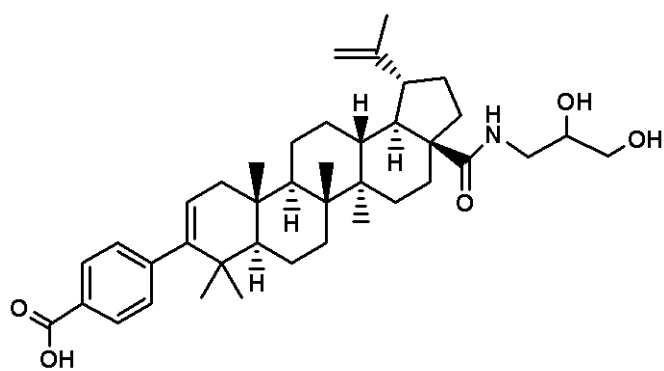
10



20



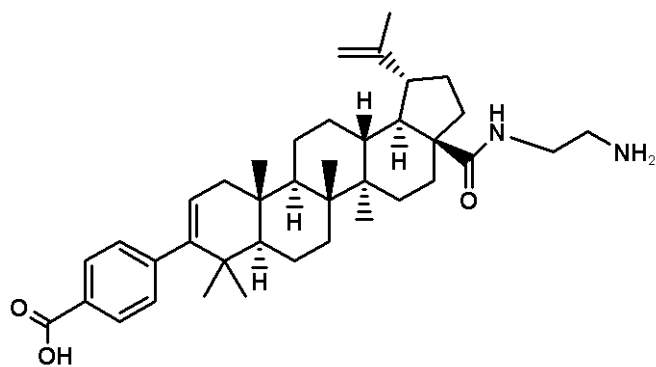
30



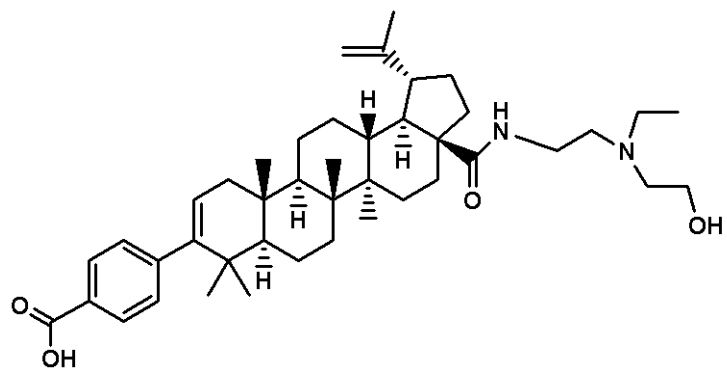
40



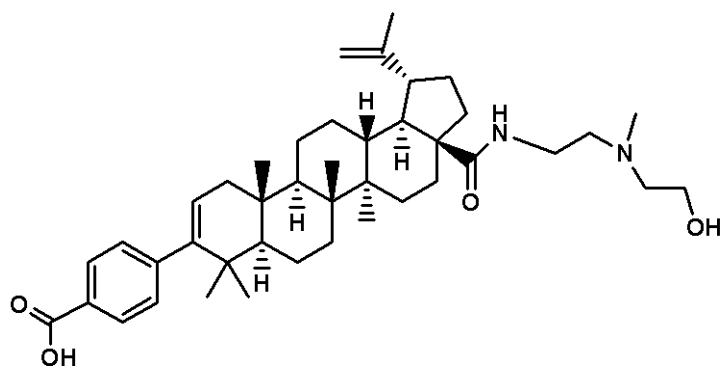
## 【化 3 2】



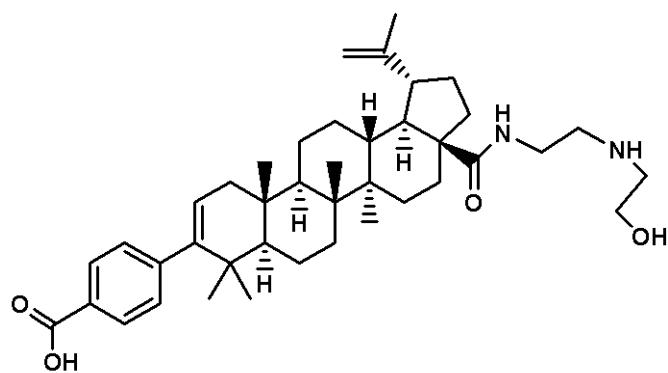
10



20



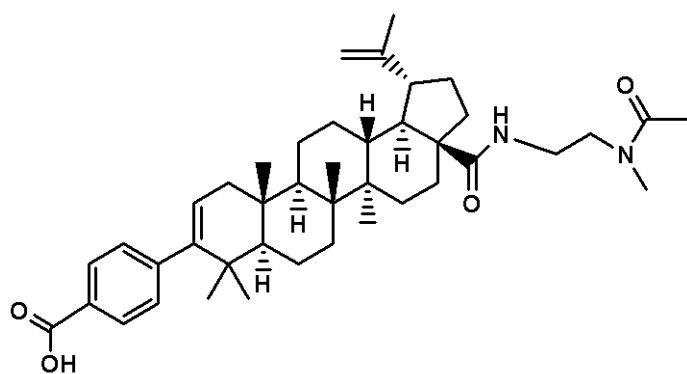
30



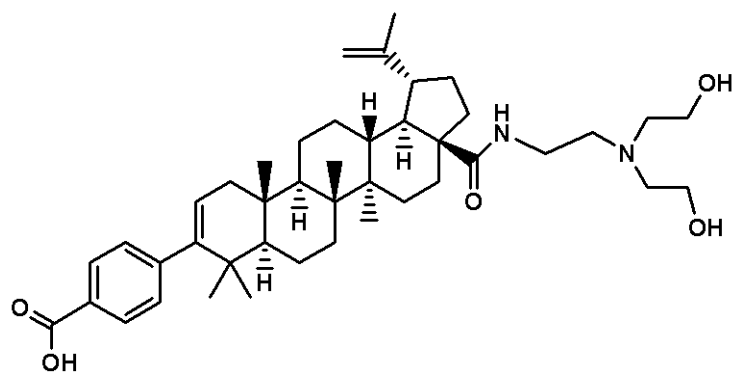
40



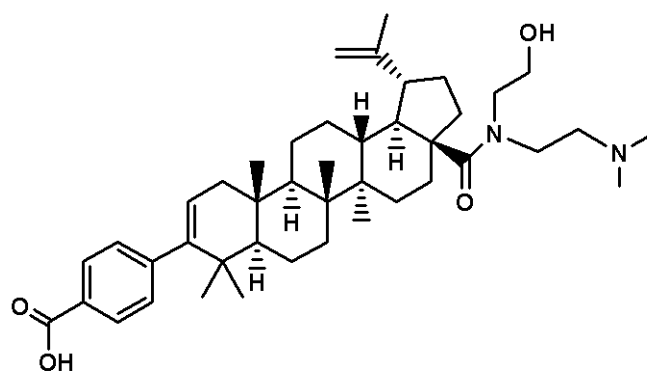
【化 3 3】



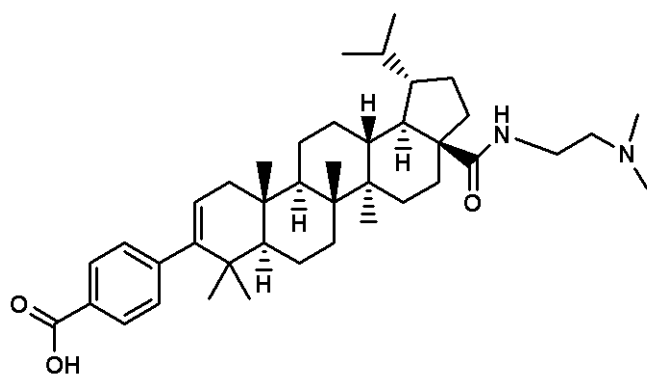
10



20



30



40



Chemical structure of a complex steroid derivative. The steroid core is substituted with a 4-carboxyphenyl group at C3, a vinyl group at C14, and a 2-hydroxy-3-oxopropyl group at C17. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.

Chemical structure of a complex steroid derivative. The steroid core is substituted with a 4-carboxyphenyl group at C3, a vinyl group at C14, and a 3-((dimethylamino)ethyl)carbamoyl group at C17. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.

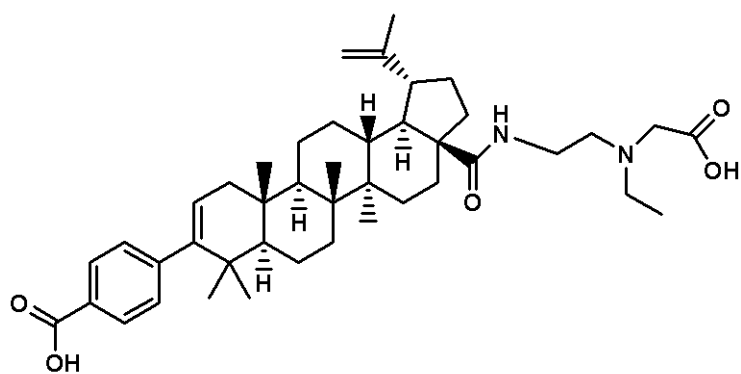
Chemical structure of a complex steroid derivative. The steroid core features a 4-oxo group at C3, a 14-methyl group, and a 13-ethyl group. At C17, there is a side chain consisting of a 2-oxo-3-(4-carboxyphenyl)propyl group and a 2-oxo-3-(4-carboxyphenyl)propyl group.

The chemical structure is a steroid derivative. It features a four-ring steroid nucleus. At the C3 position, there is a p-carboxyphenyl group (a benzene ring with a carboxylic acid group at the para position). At the C14 position, there is a 2-methylprop-1-en-1-yl group (an isopentenyl group). At the C17 position, there is a 2-sulfoethylamide group (an amide linkage to a 2-sulfoethyl chain). Stereochemistry is indicated with wedges and dashes: C13-methyl is wedged, C14-isopentenyl is dashed, C17-amide is wedged, C5-methyl is dashed, C8-methyl is wedged, C9-methyl is dashed, and C10-methyl is wedged.

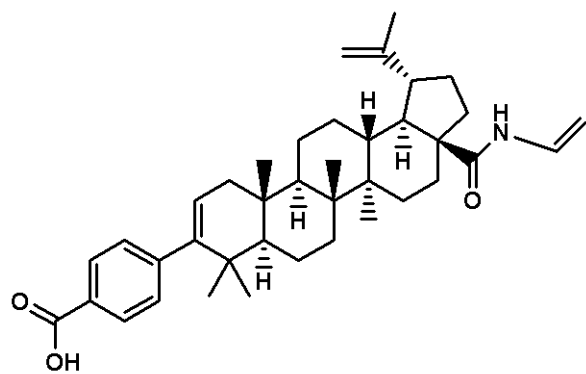
40



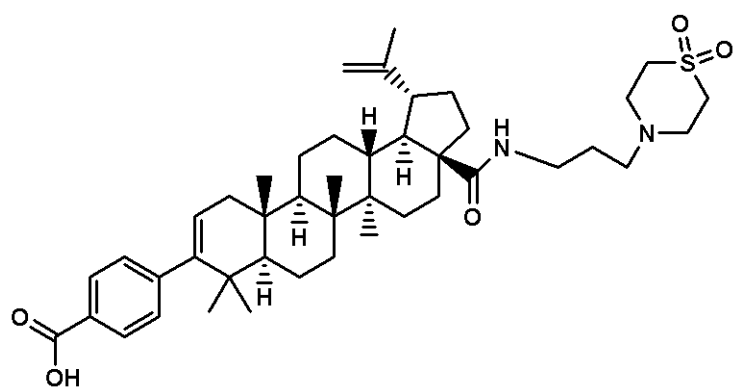
【化 3 5】



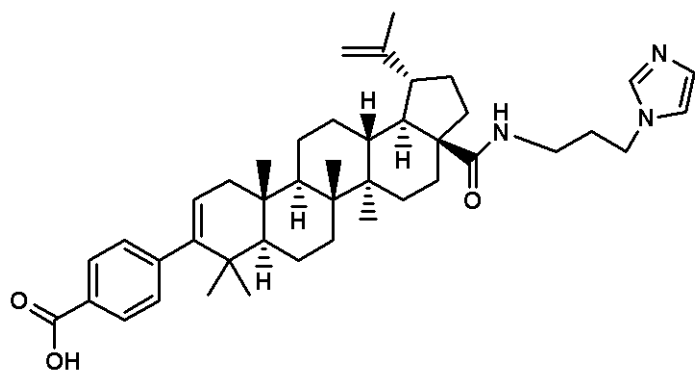
10



20



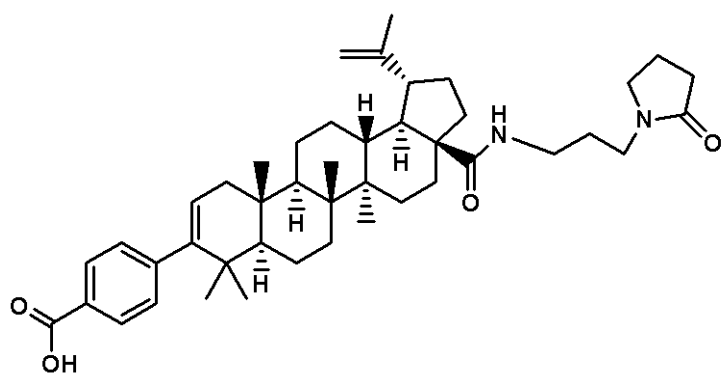
30



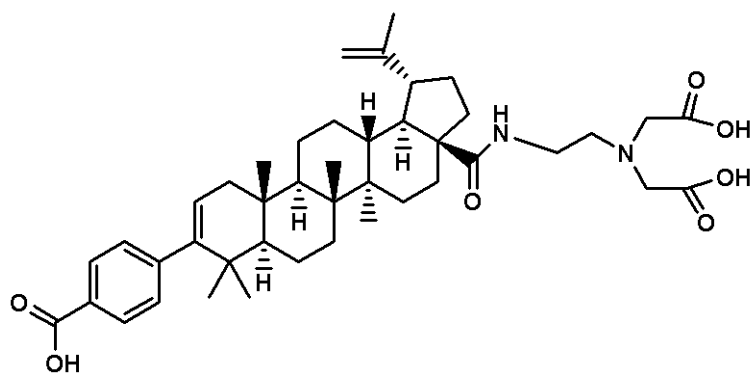
40



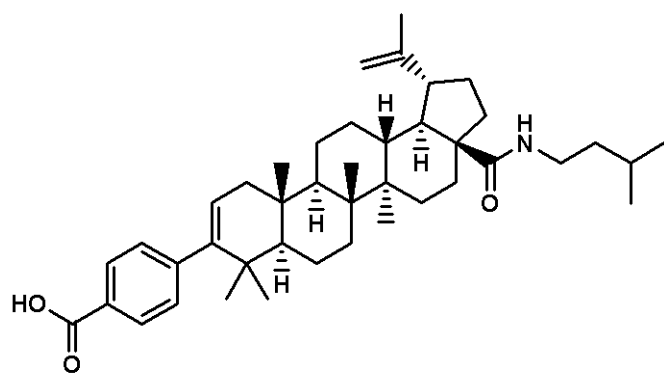
【化 3 6】



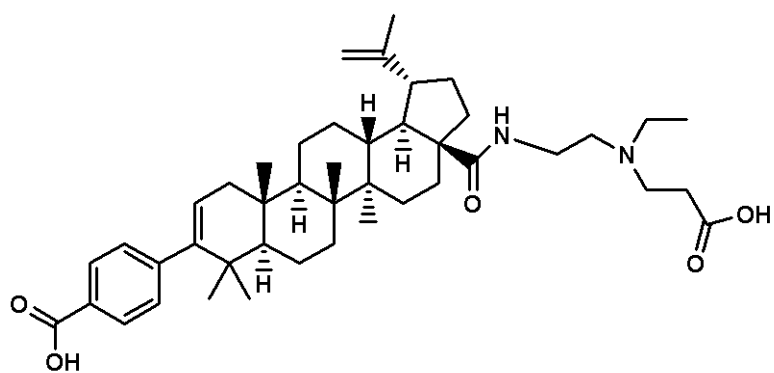
10



20



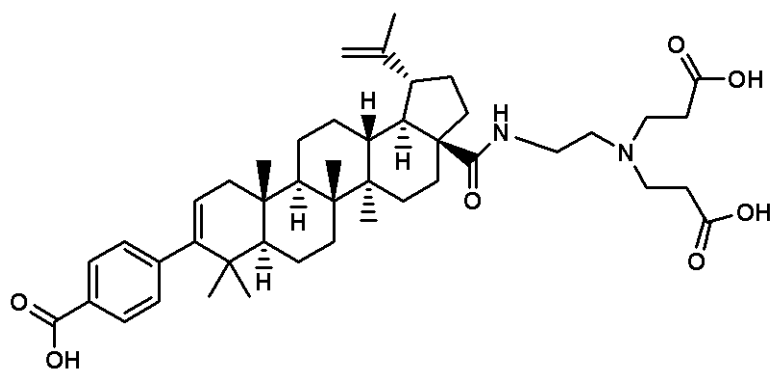
30



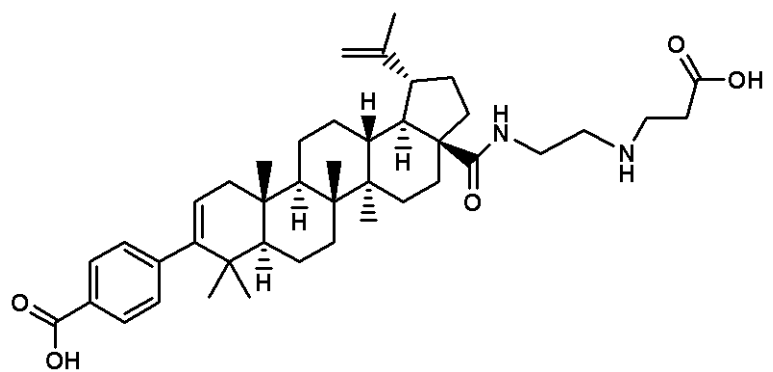
40



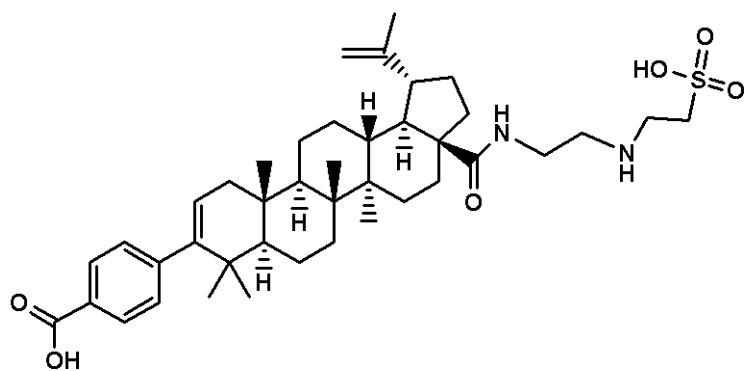
【化 3 7】



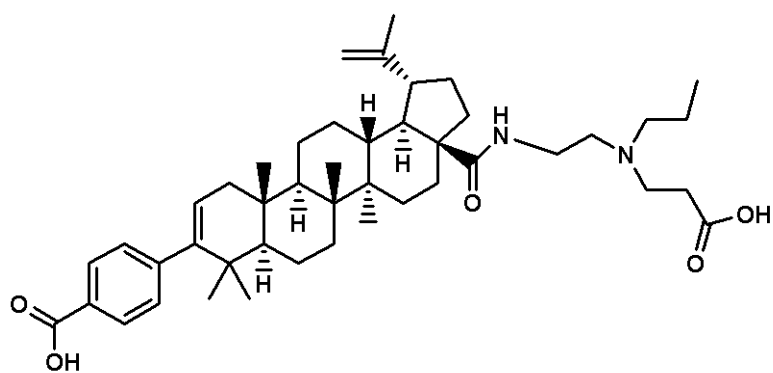
10



20



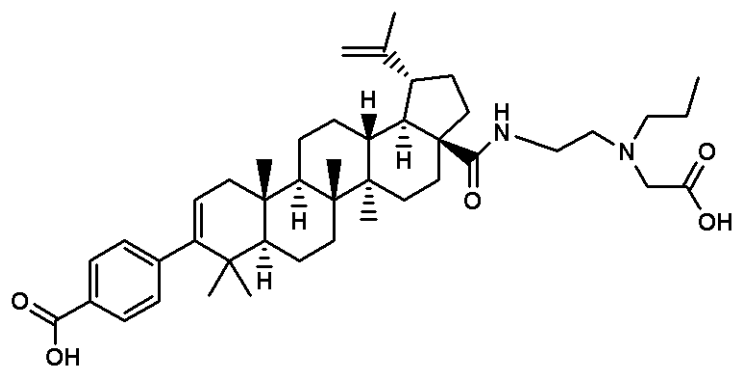
30



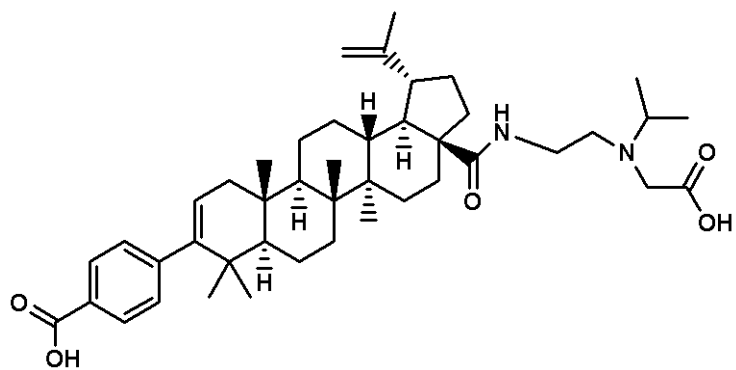
40



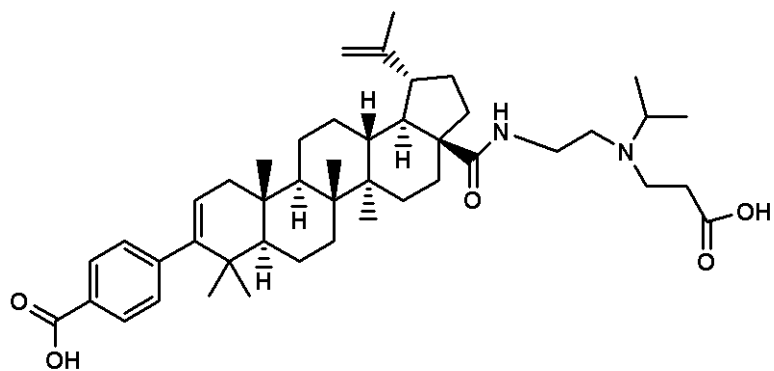
【化 3 8】



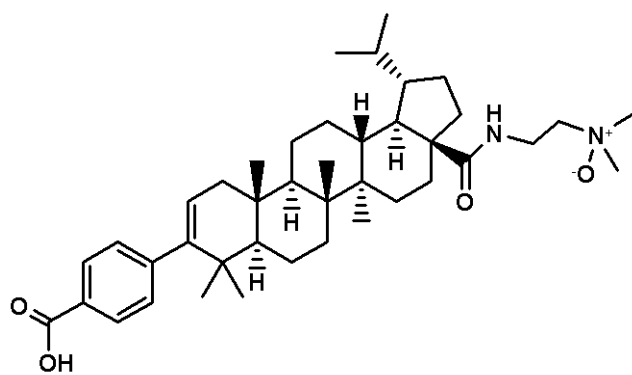
10



20



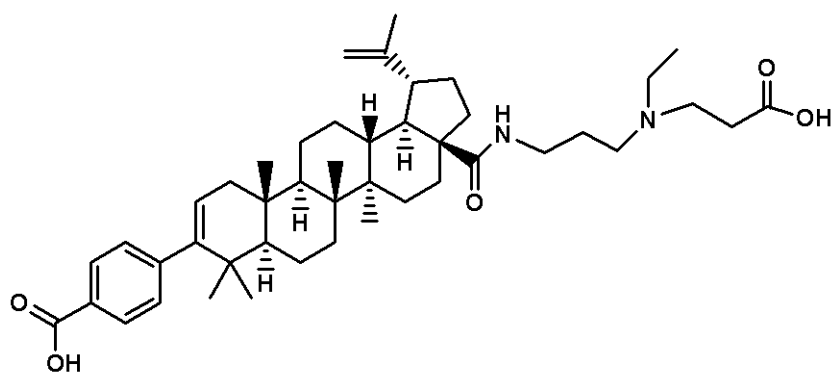
30



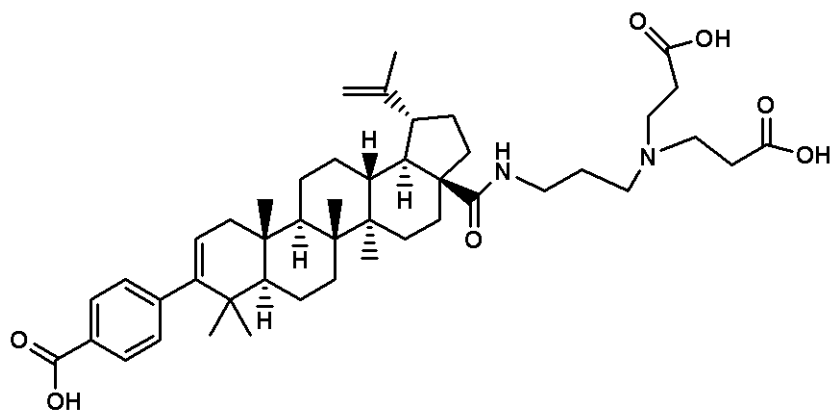
40



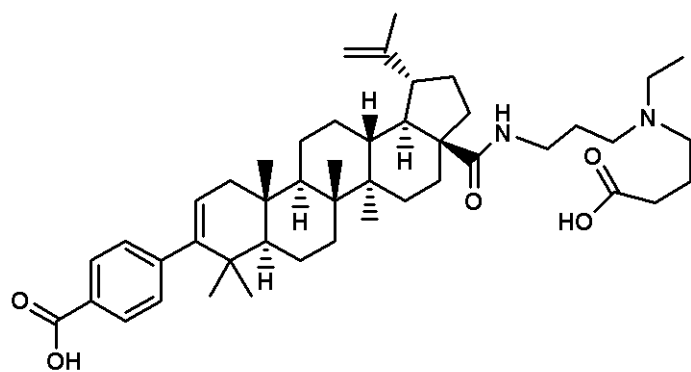
【化 3 9】



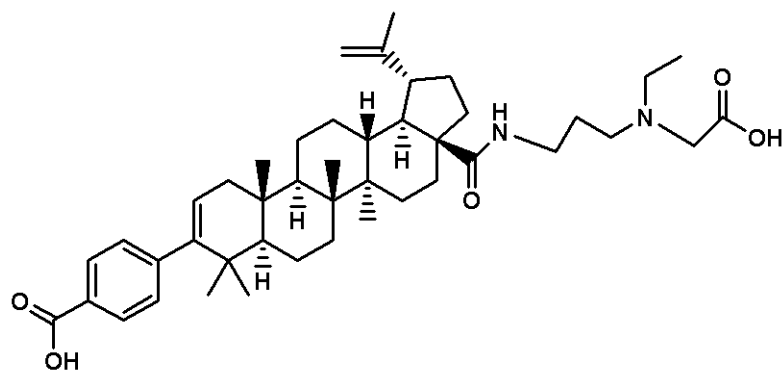
10



20



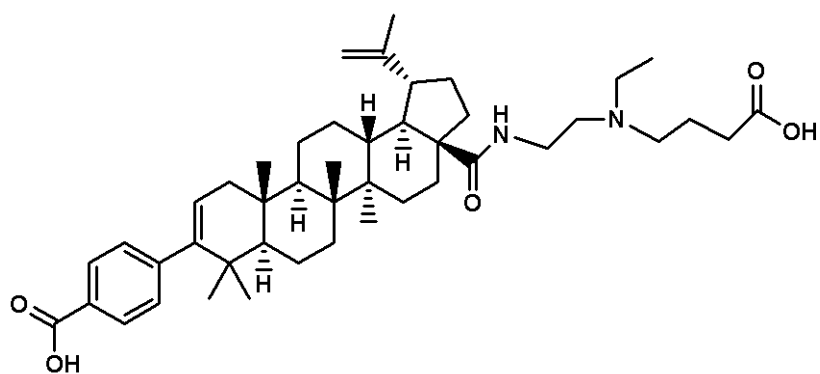
30



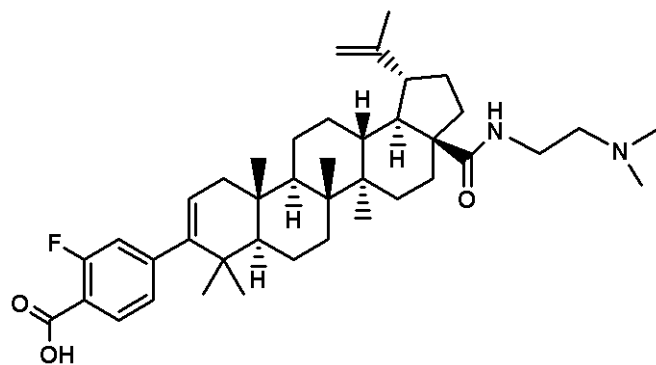
40



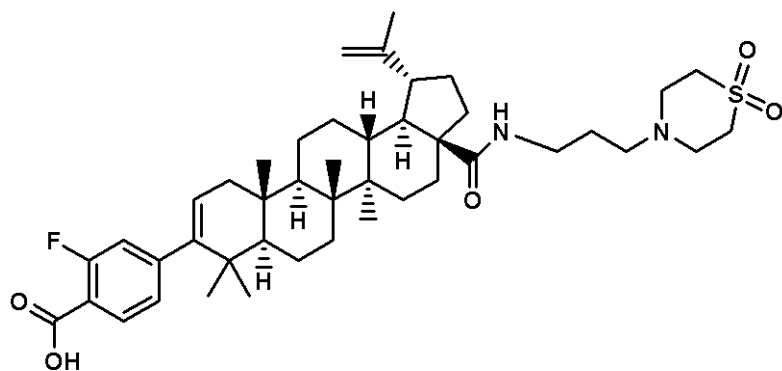
【化 4 0】



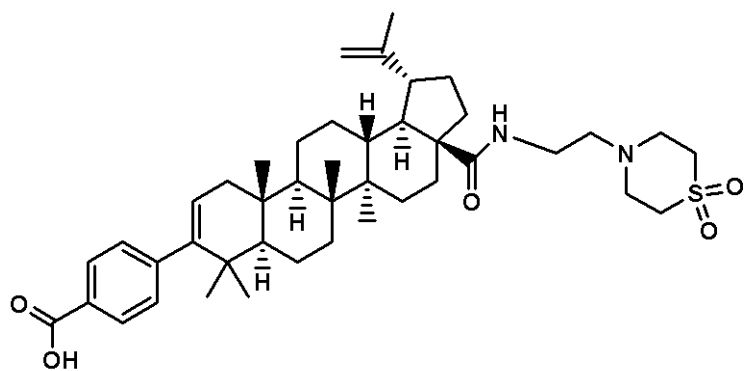
10



20



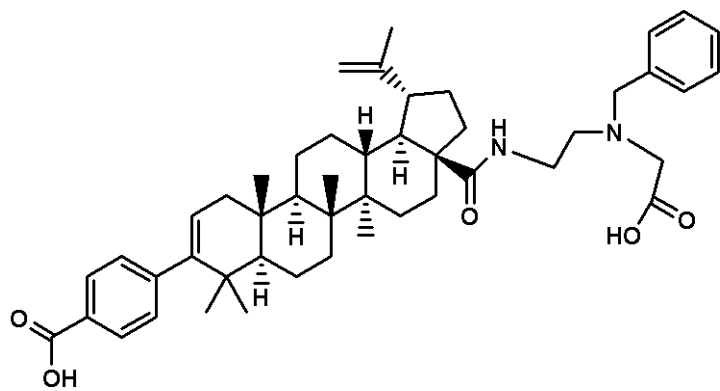
30



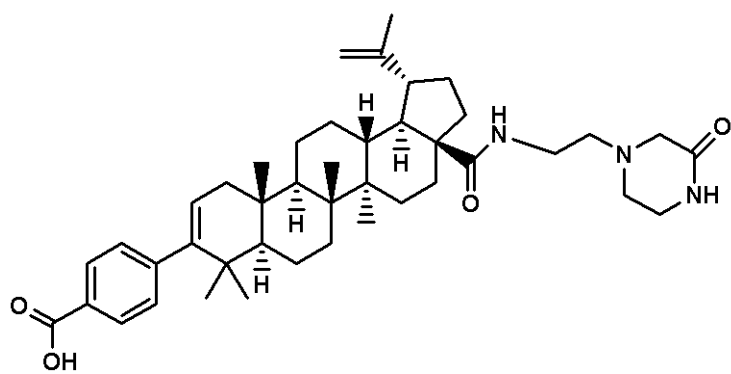
40



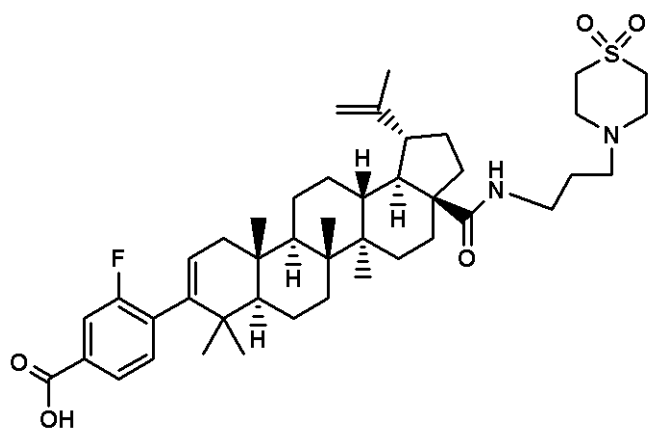
## 【化 4 1】



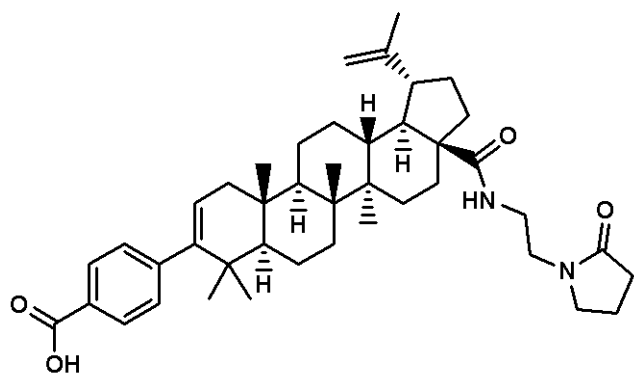
10



20



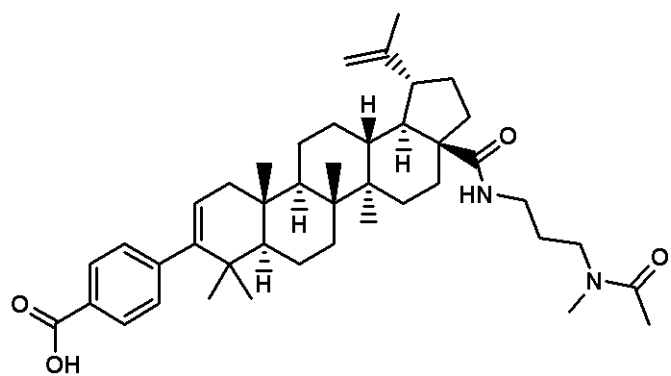
30



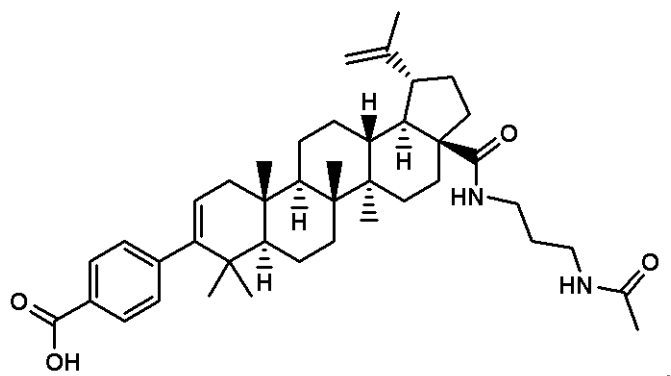
40



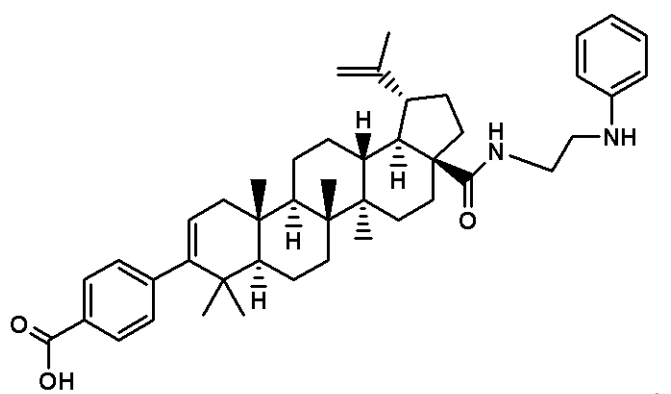
## 【化 4 2】



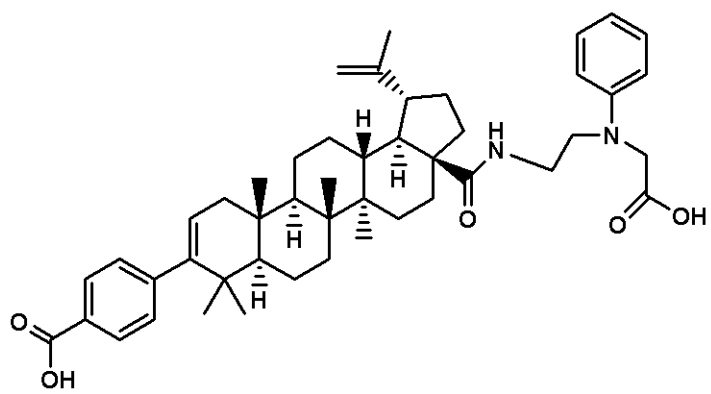
10



20



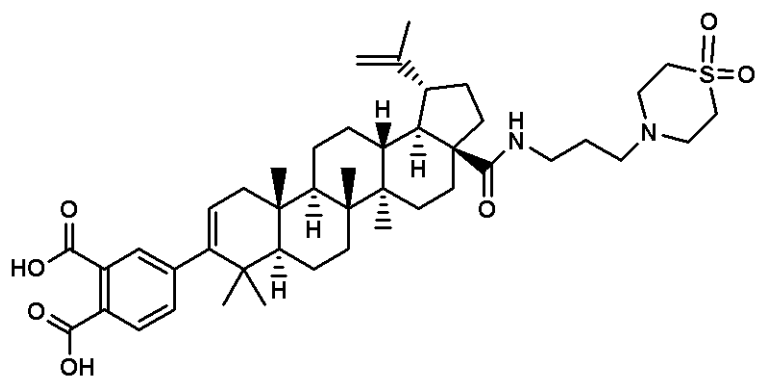
30



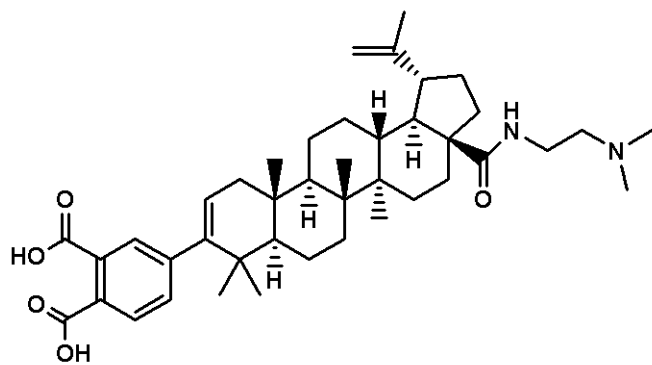
40



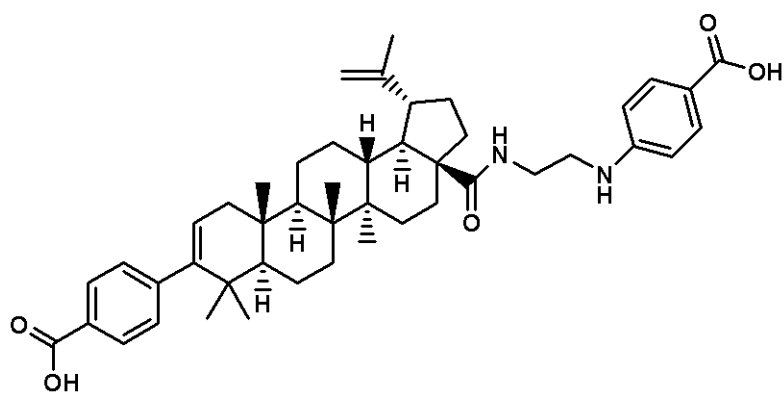
## 【化 4 3】



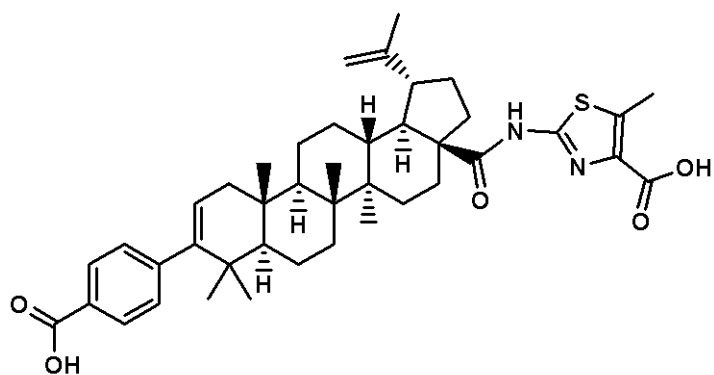
10



20



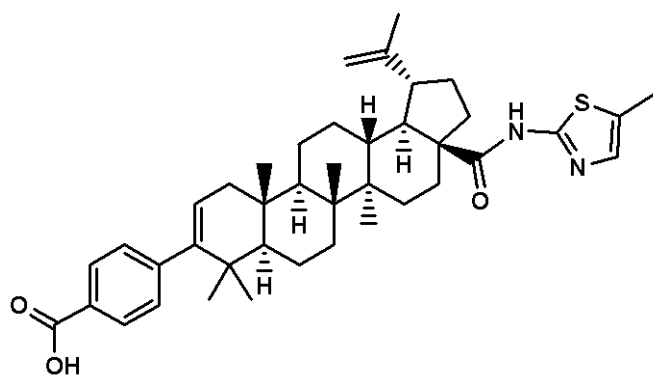
30



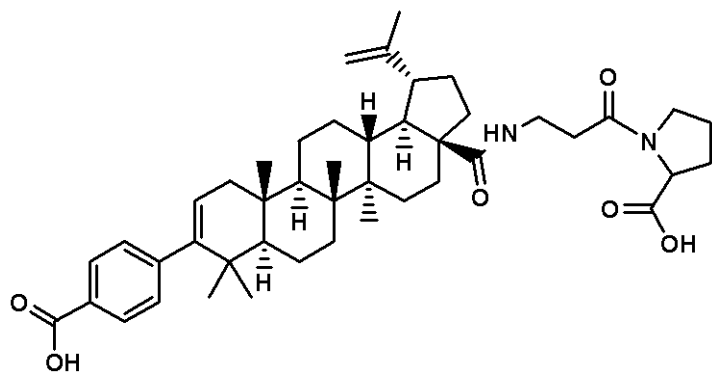
40



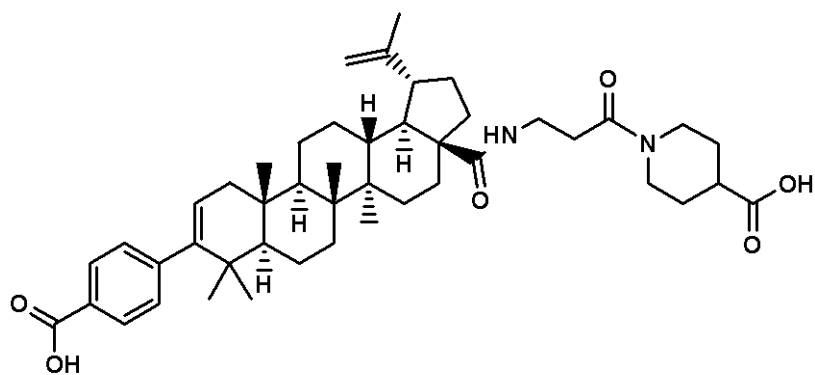
## 【化 4 4】



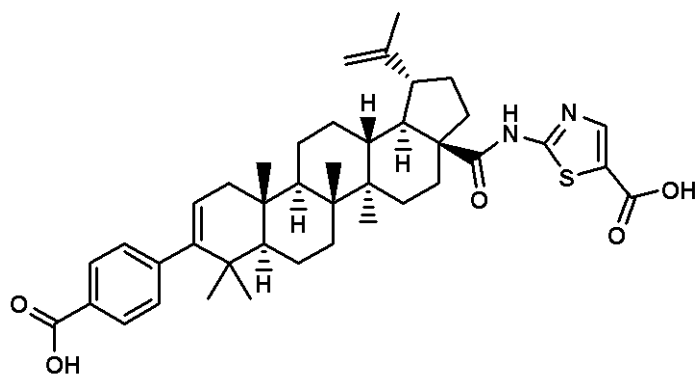
10



20



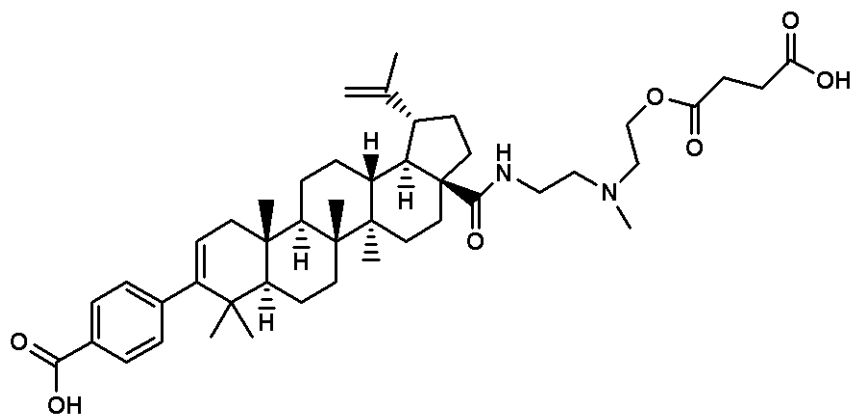
30



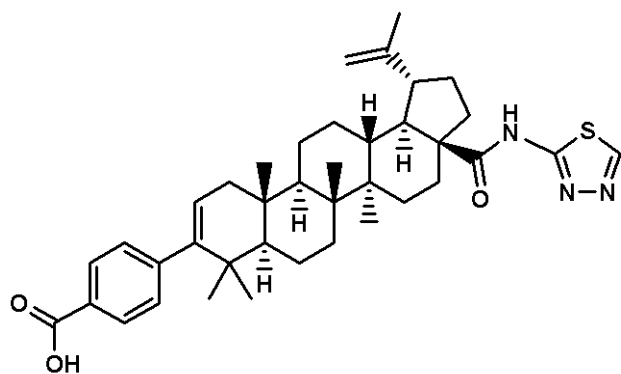
40



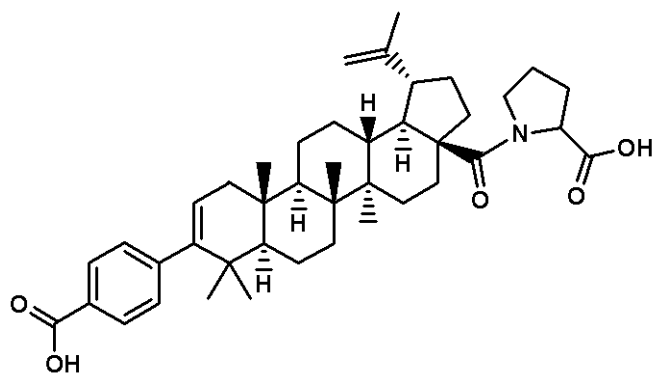
【化 4 5】



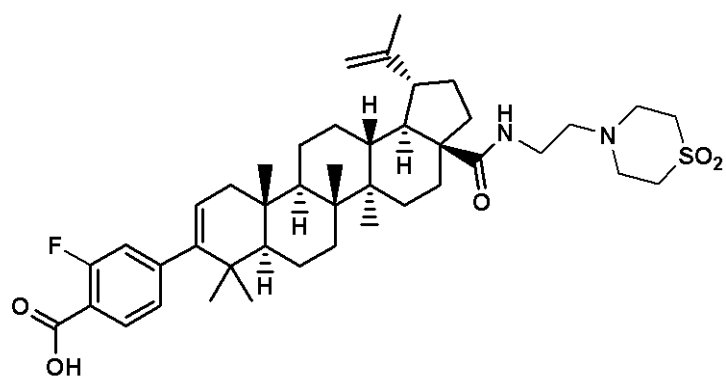
10



20



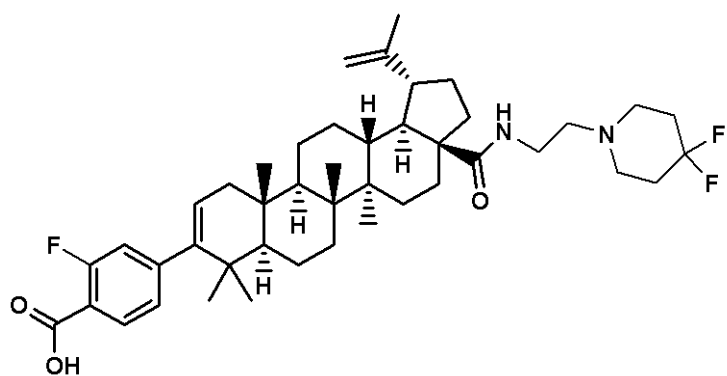
30



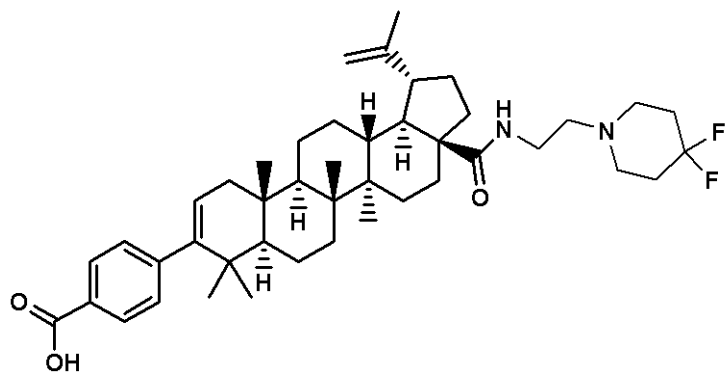
40



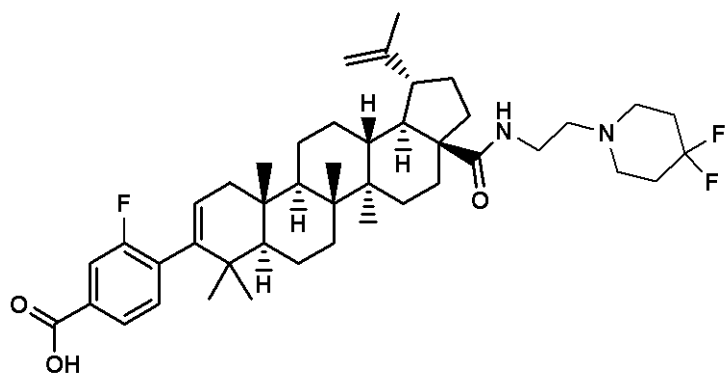
## 【化 4 6】



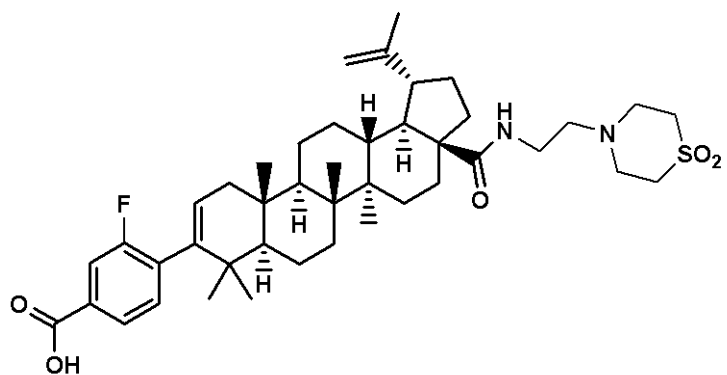
10



20



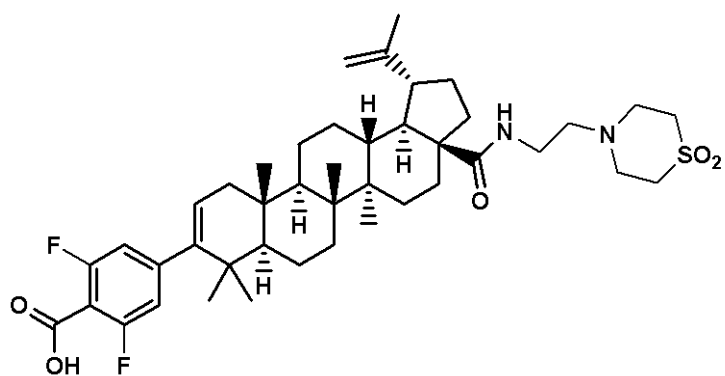
30



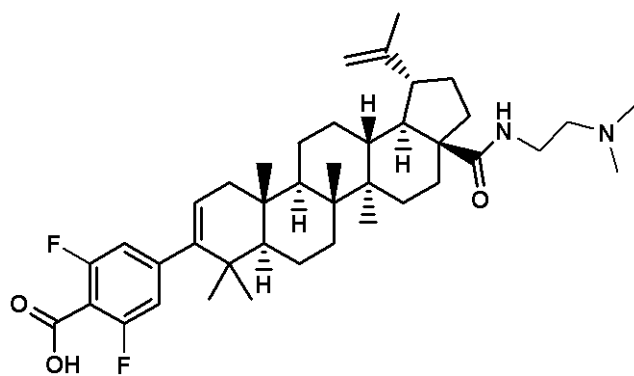
40



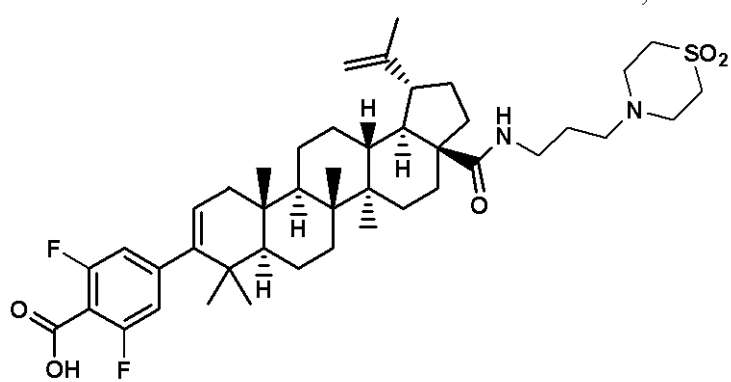
## 【化 4 7】



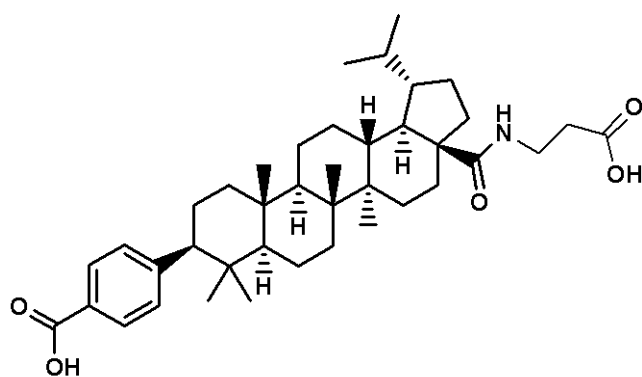
10



20



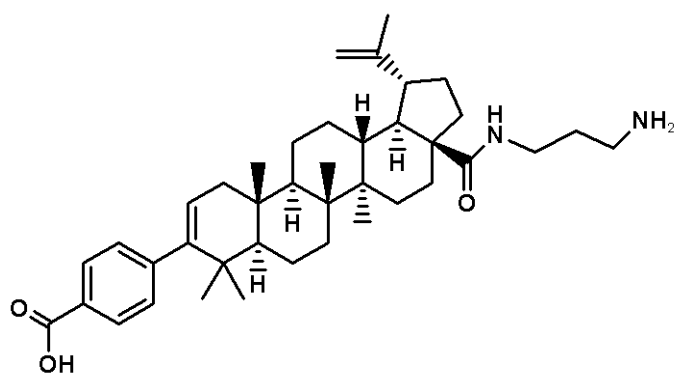
30



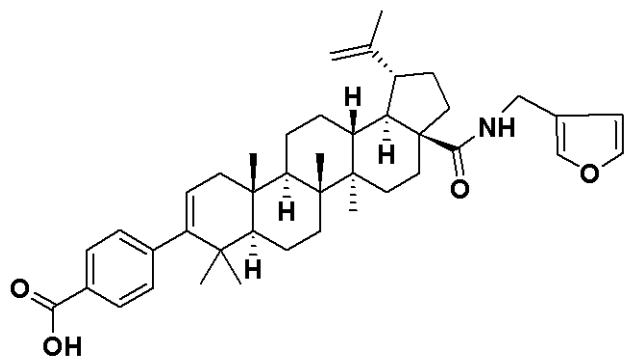
40



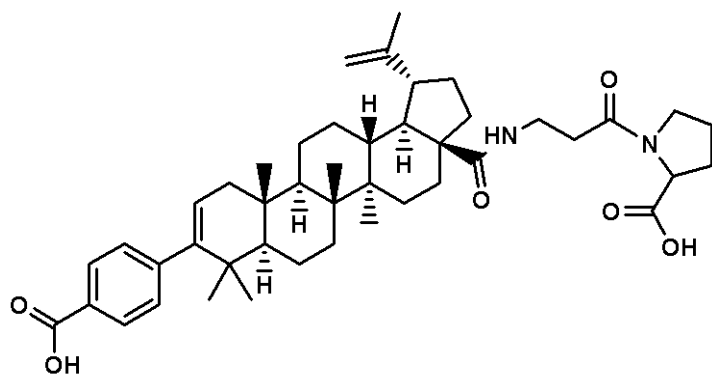
## 【化 4 8】



10



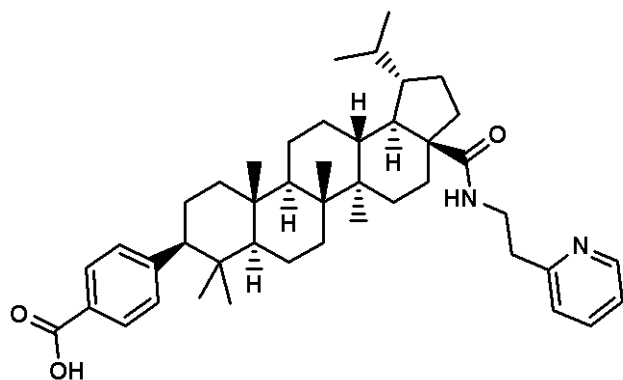
20



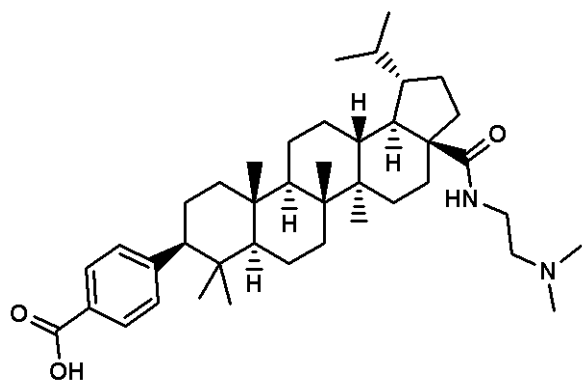
30



【化 4 9】

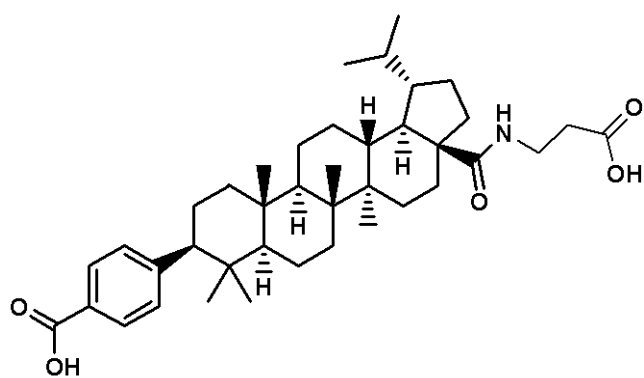


10



20

および



30

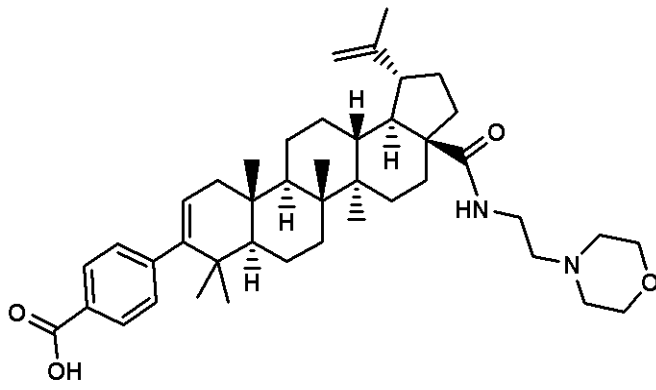
が挙げられる。

【 0 0 8 8 】

前記のうち、以下の化合物が特に好ましい。

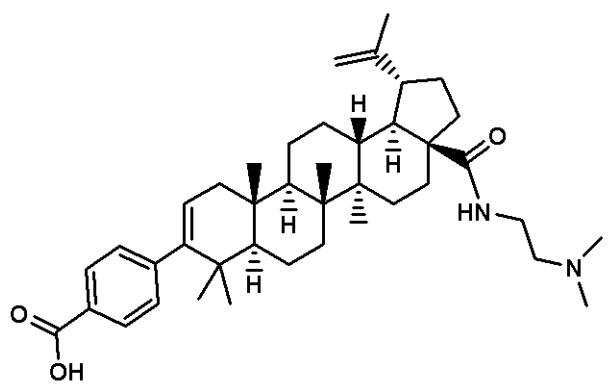


【化 5 0】

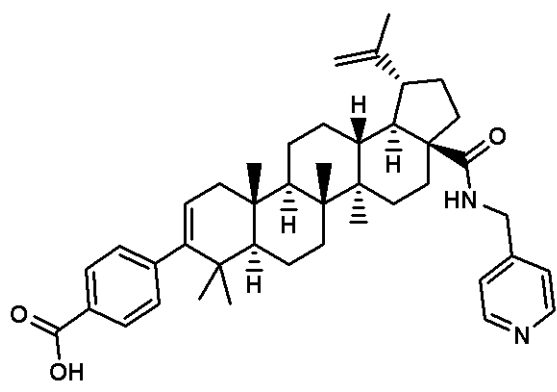




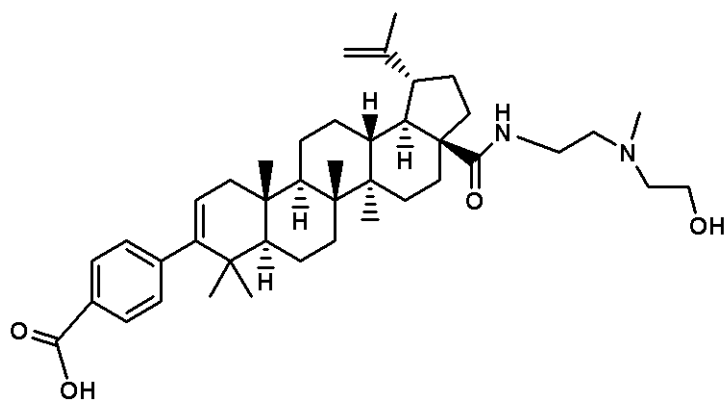
【化 5 1】



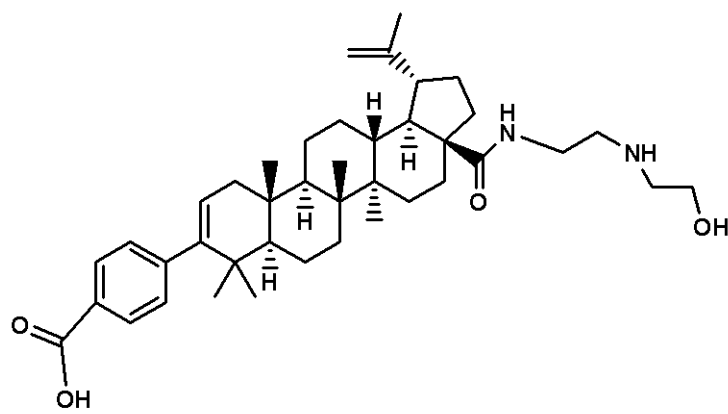
10



20



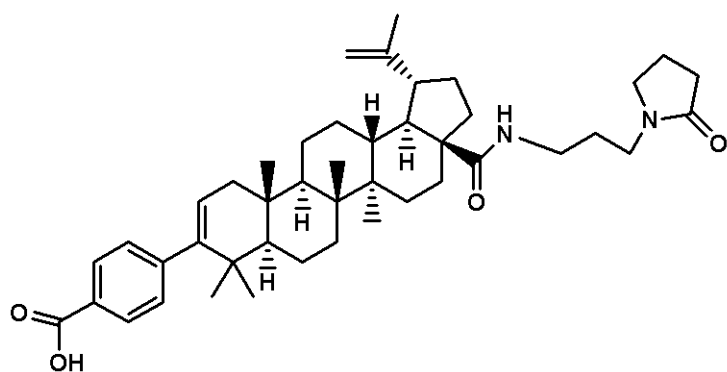
30



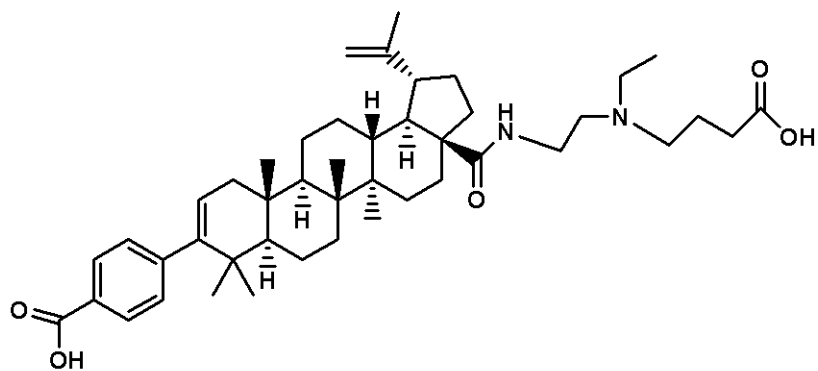
40



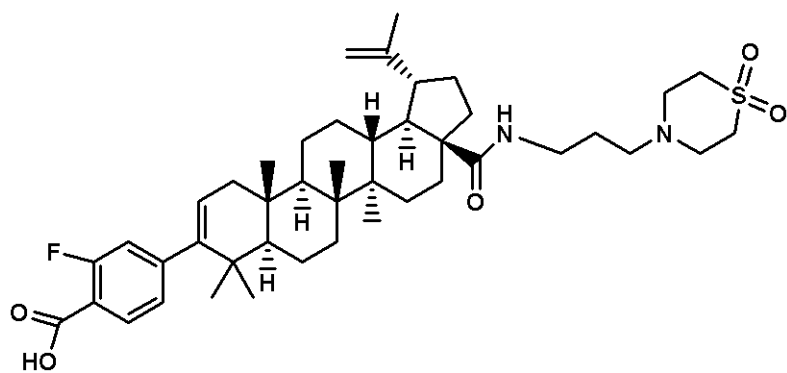
【化 5 2】



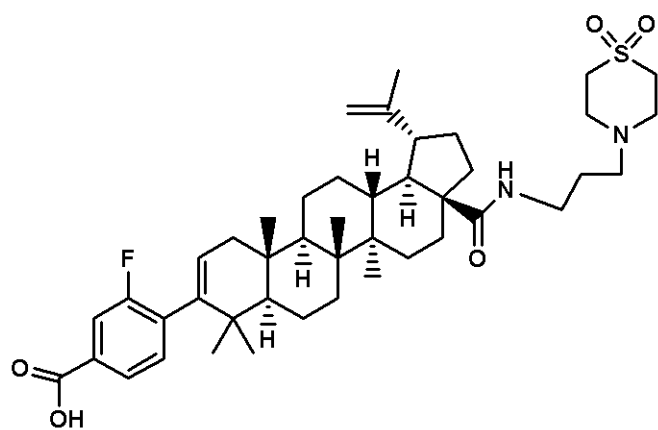
10



20



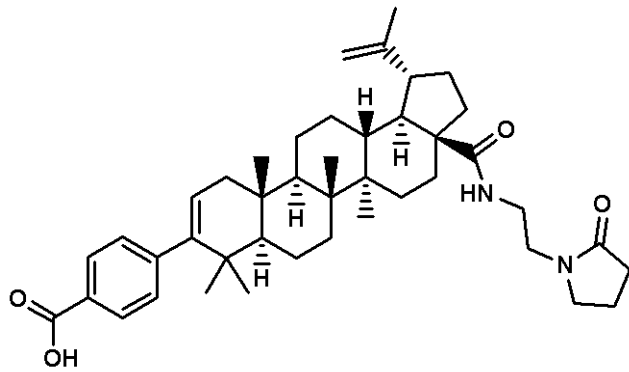
30



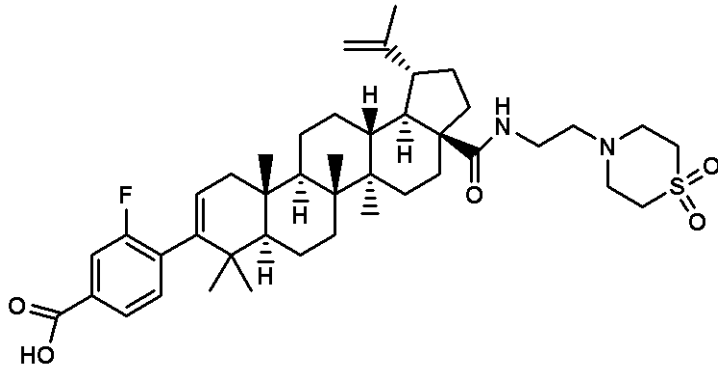
40



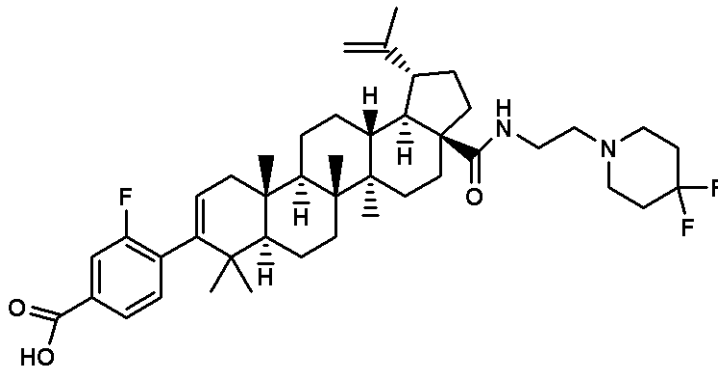
## 【化 5 3】



10



20

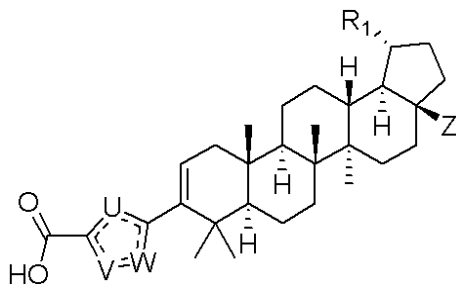


30

## 【 0 0 8 9 】

また、Xが5もしくは6-員ヘテロアリール環である式Iの化合物が、本発明の一部として特に好ましい。具体的には、Xが以下の構造：

## 【化 5 4】



40

(式中、U、VおよびWの各々は、C、N、OおよびSからなる群から選択されるが、但し、U、VおよびWのうちの少なくとも1つはC以外である)

を有する5-員ヘテロアリール環である、式Iの化合物が特に好ましい。これらのうち、Xがチオフェン、ピラゾール、イソオキサゾール (isoxazole)、およびオキサジアゾール基の群から選択される化合物が特に好ましく、チオフェンがさらに好ましい。

## 【 0 0 9 0 】

50

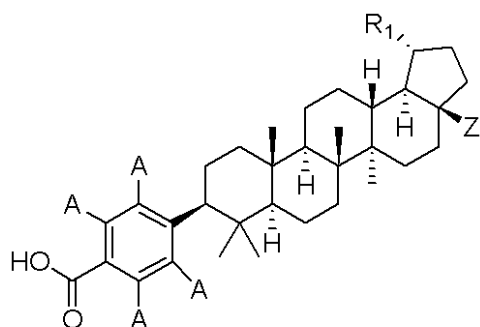


また、Xが、ピリジルおよびピリミジン環の群から選択される6-員ヘテロアリール環である式Iの化合物が好ましい。

【0091】

他の好ましい本発明の化合物としては、上記の式IIにより包含されるものが挙げられる。これらのうち、Xがフェニル基であって、Yがパラ位において-COOHである(ならびに、ここで、Aは上記の通りである)、下記式IIa:

【化55】



式IIa

で示される化合物が特に好ましい。

【0092】

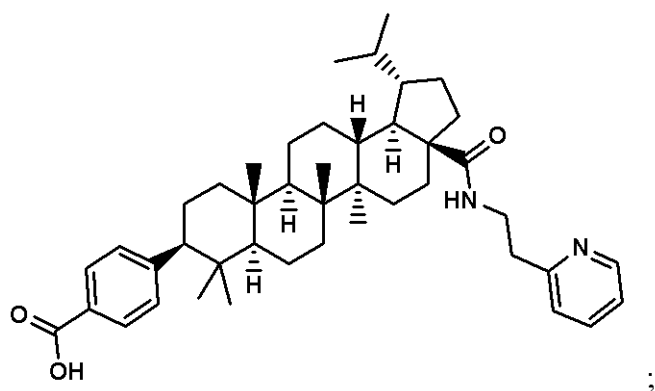
式IIaの化合物の好ましい例としては、以下:

10

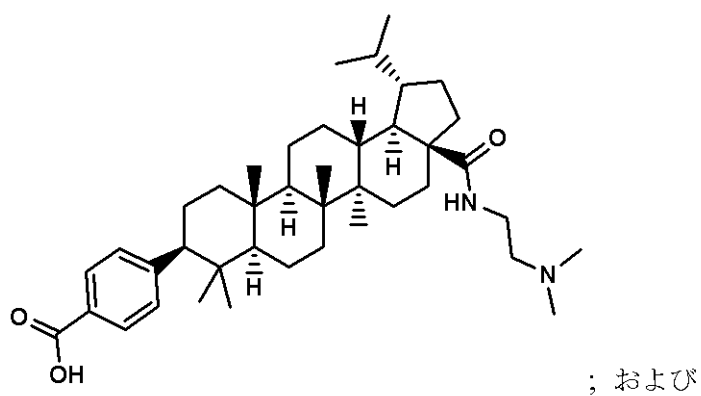
20



【化 5 6】

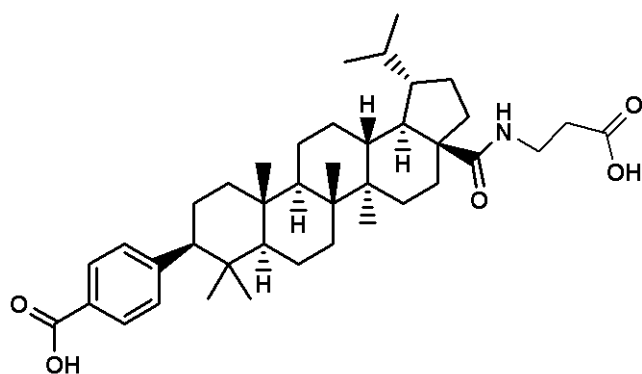


10



20

; および



30

が挙げられる。

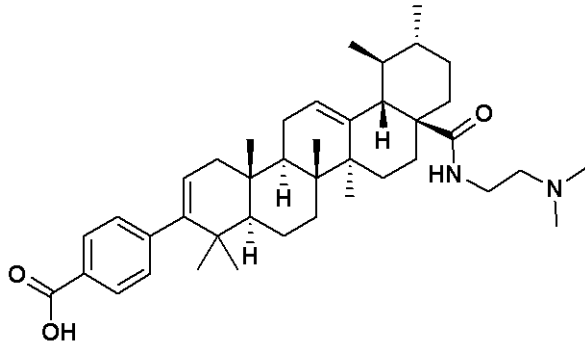
【 0 0 9 3 】

さらに、式IIIの化合物の好ましい例としては、以下：

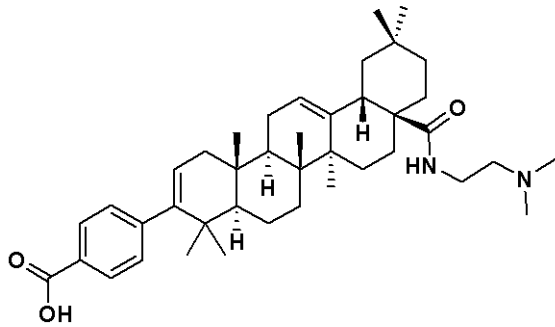
40



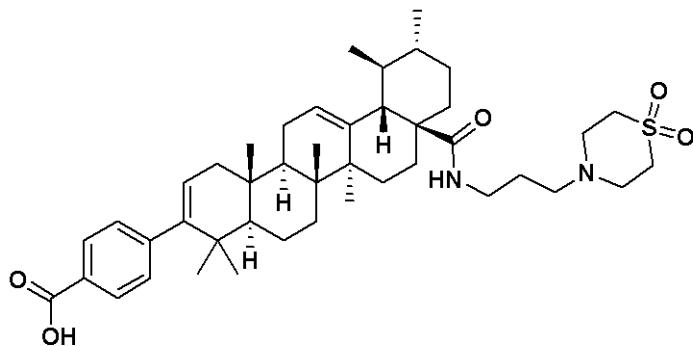
## 【化 5 7】



10

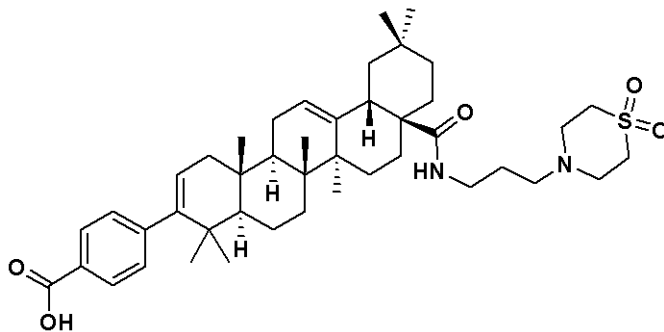


20



および

30



40

が挙げられる。

## 【 0 0 9 4 】

上記の様々な実施態様の全てに記載の本発明の化合物は、経口的に、非経口的に(皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内の注射もしくは注入技術を含む)、吸入スプレーによって、もしくは直腸内に、および他の手段によって、当業者が利用できる無毒の医薬的に許容される担体、賦形剤および希釈剤を含有する用量単位製剤で投与してもよい。また、1つ以上のアジュバントを含んでもよい。

## 【 0 0 9 5 】

従って、本発明によると、ウイルス感染症(例えばHIV感染およびAIDS)を処置するための、処置方法および医薬組成物がさらに提供される。該処置には、そのような処置を必

50



要としている患者に、抗ウイルス有効量の1つ以上の式I、II、および/もしくはIIIの化合物とともに、1つ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤もしくは希釈剤を含有する医薬組成物を投与することが含まれる。本明細書で用いる用語「抗ウイルス有効量」は、有意義な患者利益、すなわち、HIV感染の阻害を特徴とする、急性症状の抑制、寛解、もしくは治癒を示すのに十分である組成物および方法における各活性成分の総量を意味する。単独で投与される個々の活性成分に適用する場合、該用語はその成分単独を意味する。該用語は、組み合わせに適用する場合、組み合わせるか、連続してか、または同時に投与するか否かにかかわらず、治療効果をもたらす活性成分の合計量を意味する。本明細書および特許請求の範囲中で用いる用語「処置する、処置すること、処置」は、HIV感染に関連する疾患の予防、寛解または治癒を意味する。

10

#### 【0096】

本発明の医薬組成物は、経口投与可能な懸濁剤もしくは錠剤;ならびに点鼻薬、無菌の注射用製剤(例えば、無菌の注射用の水性もしくは油性懸濁剤として)、または坐剤の形態であってよい。医薬的に許容される担体、賦形剤もしくは希釈剤を医薬組成物中に用いてもよく、それらは医薬製剤の分野で用いられるものである。

#### 【0097】

懸濁剤として経口投与する場合、これらの組成物は、医薬製剤の分野において周知の技術に従って製造され、嵩を増すための微結晶セルロース、懸濁剤としてのアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウム、増粘剤としてのメチルセルロース、および当分野で公知の甘味剤/香味剤を含んでもよい。速放性錠剤として、これらの組成物は、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、およびラクトース、ならびに/あるいは当分野で公知の他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤、および滑沢剤を含んでもよい。

20

#### 【0098】

注射用液剤もしくは懸濁剤は、適切な無毒の非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒(例えばマンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンゲル液もしくは生理食塩水)、あるいは適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤(例えば、合成モノ-もしくはジグリセリドを含む無菌の刺激のない固定油、およびオレイン酸を含む脂肪酸)を用いて、公知の技術に従って製剤化されうる。

#### 【0099】

本発明の化合物は、約1~100 mg/kg体重の用量範囲で、分割用量で、通常は長期間(例えば日、週、月、さらには年)にわたって、ヒトに経口投与することができる。1つの好ましい用量範囲は、約1~10 mg/kg体重の経口分割用量である。別の好ましい用量範囲は、1~20 mg/kg体重の分割用量である。しかしながら、いずれの特定の患者に対する具体的な用量レベルおよび投与頻度は変化させてもよく、用いる特定の化合物の活性、該化合物の代謝安定性および作用期間、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食餌、投与の様式および時間、排出速度、薬剤の組み合わせ、個々の症状の重篤度、ならびに治療を受けるホストを含む様々な因子に依存しうることが理解されるであろう。

30

#### 【0100】

本明細書において、本明細書に記載の式I、II、および/もしくはIIIの化合物とAIDSの処置に有用な1つ以上の他の剤との組み合わせも意図される。例えば、本発明の化合物は、曝露前の期間および/または曝露後の期間にかかわらず、有効な量のAIDS抗ウイルス薬、免疫調節薬、抗感染薬、またはワクチン(例えば、以下の限定的でない表中のもの)と組み合わせ、効果的に投与されうる。

40

#### 【0101】

抗ウイルス薬



【表 1】

薬剤名	製造者	適応	
097	Hoechst/Bayer	HIV 感染, AIDS, ARC (非ヌクレオシド 逆転写酵素(RT) 阻害剤)	
アンプレナビル 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	10
アバカビル(1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC (RT 阻害剤)	
エースマンナン (Acemannan)	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC	
アシクロビル	Burroughs Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC	20
AD-439	Tanox Biosystems	HIV 感染, AIDS, ARC	
AD-519	Tanox Biosystems	HIV 感染, AIDS, ARC	
アデホビルジピボキシル AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	HIV 感染 ARC, PGL HIV 陽性, AIDS	30
$\alpha$ インターフェロン	Glaxo Wellcome	カポジ肉腫, HIV(Retrovir と組み合わせて)	
アンサマイシ LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC	
pH 変動性 $\alpha$ 異常インターフェロン を中和する抗体	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS, ARC	40
AR177	Aronex Pharm	HIV 感染, AIDS, ARC	



【表 2】

$\beta$ -フルオロ-ddA	Nat'l Cancer Institute	AIDS-関連疾患	
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	HIV 感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1 感染	
シドホビル	Gilead Science	CMV 網膜炎, ヘルペス, パピローマウイルス	10
カードラン硫酸 (Curdlan sulfate)	AJI Pharma USA	HIV 感染	
サイトメガロウイルス 免疫グロブリン(globin)	MedImmune	CMV 網膜炎	
シトベン(Cytovene)	Syntex	視力を脅かすもの (Sight threatening)	20
ガンシクロビル		CMV 末梢 CMV 網膜炎	
ダルナビル	Tibotec- J & J	HIV 感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
デラビルジン (Delaviridine)	Pharmacia-Upjohn	HIV 感染, AIDS, ARC (RT 阻害剤)	30
デキストラン硫酸 (Dextran Sulfate)	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS, ARC, HIV 陽性 (無症候性)	
ddC ジデオキシシチジン	Hoffman-La Roche	HIV 感染, AIDS, ARC	
ddI ジデオキシイノシン	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染, AIDS, ARC; AZT/d4T との組み合わせ	
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	HIV 感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	40



【表 3】

エファビレンツ (DMP 266, サスティバ (登録商標)) (-)-6-クロロ-4-(S)-シクロプロ ピルエチニル-4(S)-トリフル オロ-メチル-1,4-ジヒドロ- 2H-3,1-ベンゾオキサジン- 2-オン, ストックリン	Bristol Myers Squibb	HIV 感染, AIDS, ARC (非ヌクレオシド RT 阻害剤)	10
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV 感染	
エトラビリン	Tibotec/ J & J	HIV 感染, AIDS, ARC (非ヌクレオシド逆転写酵素 阻害剤)	
ファムシクロビル	Smith Kline	帯状ヘルペス, 単純ヘルペス	20
GS 840	Gilead	HIV 感染, AIDS, ARC (逆転写酵素 阻害剤)	
HBY097	Hoechst Marion Roussel	HIV 感染, AIDS, ARC (非ヌクレオシド 逆転写酵素 阻害剤)	30
ヒペリジン	VIMRx Pharm.	HIV 感染, AIDS, ARC	
組換えヒト インターフェロン $\beta$	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS, カポジ肉腫, ARC	
インターフェロン $\alpha$ -n3	Interferon Sciences	ARC, AIDS	
インジナビル	Merck	HIV 感染, AIDS, ARC, 無症候性 HIV 陽性, (また AZT/ddI/ddC と組み合わせて)	40
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV 網膜炎	
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV-関連疾患	



【表 4】

ラミブジン, 3TC	Glaxo Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC (逆転写酵素 阻害剤); また AZT とともに	
ロブカビル	Bristol-Myers Squibb	CMV 感染症	10
ネルフィナビル	Agouron Pharmaceuticals	HIV 感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
ネビラピン	Boehringer Ingelheim	HIV 感染, AIDS, ARC (RT 阻害剤)	
ノバプレン	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV 阻害剤	20
ペプチド T オクタペプチド 配列	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS	
ホスホノギ酸三ナトリ ウム(ホスカルネット)	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV 網膜炎, HIV 感染, 他の CMV 感染症	
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV 感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	30
プロブコール	Vyrex	HIV 感染, AIDS	
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV 感染, AIDS, ARC	
リトナビル	Abbott	HIV 感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
サキナビル	Hoffmann- LaRoche	HIV 感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	40
スタブジン; d4T ジデヒドロデオキシ- チミジン	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染, AIDS, ARC	
チプラナビル	Boehringer Ingelheim	HIV 感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	50



【表 5】

バラシクロビル	Glaxo Wellcome	生殖器 HSV & CMV 感染症	10
ビラゾール リバビリ	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	無症候性 HIV 陽性, LAS, ARC	
VX-478	Vertex	HIV 感染, AIDS, ARC	
ザルシタビン	Hoffmann-LaRoche	HIV 感染, AIDS, ARC, (AZT とともに)	
ジドブジン; AZT	Glaxo Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC, カポジ肉腫, (他の療法と組み合わせて)	20
テノホビルジソプロ キシル, フマル酸塩 (ビリアード (登録商標) )	Gilead	HIV 感染, AIDS, (逆転写酵素阻害剤)	
エムトリバ (登録商標) (FTC)	Gilead	HIV 感染, AIDS, (逆転写酵素阻害剤)	
コンビビル (登録商標)	GSK	HIV 感染, AIDS, (逆転写酵素阻害剤)	
コハク酸アバカビル (またはザイアジェン (登録商標) )	GSK	HIV 感染, AIDS, (逆転写酵素阻害剤)	30
レイアタツ (登録商標) (またはアタザナビル)	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染 AIDs, プロテアーゼ 阻害剤	
フゼオン (登録商標) (エンフビルチドまたは T-20)	Roche/Trimeris	HIV 感染 AIDs, ウイルス融合 阻害剤	
レクシヴァ (登録商標) (またはホスアンプレナ ビルカルシウム)	GSK/Vertex	HIV 感染 AIDs, ウイルスプロテアーゼ 阻害剤	
シーエルセントリ マラビロク; (UK 427857)	Pfizer	HIV 感染 AIDs, (CCR5 アンタゴニスト, 開発中)	40



【表 6】

トリジビル（登録商標）	GSK	HIV感染 AIDs, (3つの薬剤の組み合わせ)	
Sch-417690 (ビクリビロ ック)	Schering-Plough	HIV感染 AIDs, (CCR5 アンタゴニスト, 開発中)	
TAK-652	Takeda	HIV感染 AIDs, (CCR5 アンタゴニスト, 開発中)	10
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	HIV 感染 AIDs, (CCR5 アンタゴニスト, 開発中)	
インテグラーゼ阻害剤 MK-0518 ラルテグラビル	Merck	HIV 感染 AIDs	20
ツルバダ（登録商標）	Gilead	テノホビルジソプロキシル フマル酸塩(ビリアード（登録 商標）)およびエムトリバ（登 録商標）(エムトリシタビン) の組み合わせ	
インテグラーゼ阻害剤 GS917/JTK-303 エルビテグラビル	Gilead/Japan Tobacco	HIV 感染 AIDs (開発中)	30
3種類の薬剤の組み合わせ アトリプラ（登録商標）	Gilead/Bristol-Myers Squibb	テノホビルジソプロキシル フ マル酸塩(ビリアード（登録商 標）), エムトリバ（登録商標） (エムトリシタビン), および サスティバ（登録商標）(エフ ァビレンツ)の組み合わせ	
4'-エチニル-d4T	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染 AIDs (開発中)	40
CMX-157 スクレオチドテノホ ビルの脂質複合体	Chimerix	HIV 感染 AIDs	
GSK1349572 インテグラーゼ阻害剤	GSK	HIV 感染 AIDs	

【 0 1 0 2 】

免疫調節薬

50



【表 7】

薬剤名	製造者	適応	
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS	
ブロピリミン	Pharmacia Upjohn	進行 AIDS	
エースマンナン (Acemannan)	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS, ARC	10
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	AIDS, カポジ肉腫	
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	HIV の CD4+細胞との融合 をブロック	
γ インターフェロン	Genentech	ARC, (TNF(腫瘍壊死因子)と 組み合わせて)	
顆粒球 マクロファージコロニー 刺激因子	Genetics Institute Sandoz	AIDS	20
顆粒球 マクロファージコロニー 刺激因子	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS	
顆粒球 マクロファージコロニー 刺激因子	Schering-Plough	AIDS, (AZT と組み合わせて)	30
HIV コア粒子 免疫賦活剤	Rorer	血清陽性 HIV	
IL-2 インターロイキン-2	Cetus	AIDS, (AZT と組み合わせて)	
IL-2 インターロイキン-2	Hoffman-LaRoche Immunex	AIDS, ARC, HIV, (AZT と組み合わせて)	
IL-2 インターロイキン-2 (アルデスロイキン)	Chiron	AIDS, CD4 細胞数の増加	40
免疫グロブリン 静脈内 (ヒト)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	小児 AIDS, (AZT と組み合わせて)	



【表 8】

IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, カポジ肉腫, ARC, PGL	
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, カポジ肉腫, ARC, PGL	
イムチオール ジエチル ジチオ カルバメート	Merieux Institute	AIDS, ARC	10
$\alpha$ -2 インターフェロン	Schering Plough	カポジ肉腫 (AZT とともに), AIDS	
メチオニン- エンケファリン	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS, ARC	
MTP-PE ムラミル-トリペプチド	Ciba-Geigy Corp.	カポジ肉腫	
顆粒球コロニー 刺激因子	Amgen	AIDS, (AZT と組み合わせて)	20
レミューン(Remune)	Immune Response Corp.	免疫療法	
rCD4 組換え可溶性ヒト CD4	Genentech	AIDS, ARC	
rCD4-IgG ハイブリッド		AIDS, ARC	
組換え可溶性ヒト CD4	Biogen	AIDS, ARC	30
インターフェロン $\alpha$ 2a	Hoffman-La Roche	カポジ肉腫, AIDS, ARC, (AZT と組み合わせて)	
SK&F106528 可溶性 T4	Smith Kline	HIV 感染	
チモペンチン	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	HIV 感染	
腫瘍壊死因子; TNF	Genentech	ARC, ( $\gamma$ インターフェロンと 組み合わせて)	40

## 【 0 1 0 3 】

抗 感 染 薬



【表 9】

薬剤名	製造者	適応	
クリンダマイシンおよび プリマキン	Pharmacia Upjohn	PCP	
フルコナゾール	Pfizer	クリプトコッカス髄膜炎, カンジダ症	
トローチ(Pastille) ナイスタチントローチ	Squibb Corp.	口腔カンジダ症の予防	10
オルニジル エフロルニチン	Merrell Dow	PCP	
イセチオン酸ペンタミ ジン(IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP 治療	
トリメトプリム		抗菌	
トリメトプリム/スルファ		抗菌	20
ピリトレキシム	Burroughs Wellcome	PCP 治療	
吸入用イセチオン酸 ペンタミジン	Fisons Corporation	PCP 予防	
スピラマイシン	Rhone-Poulenc	クリプトスポリジウムによる 下痢症	
イトラコナゾール (Intraconazole)-R51211	Janssen-Pharm.	ヒストプラスマ症; クリプトコッカス髄膜炎	30
トリメトレキサート	Warner-Lambert	PCP	
ダウノルビシン	NeXstar, Sequus	カポジ肉腫	
組換えヒト エリスロポエチン	Ortho Pharm. Corp.	AZT 療法に関連した 重症貧血	
組換えヒト 成長ホルモン	Serono	AIDS-関連消耗, 悪液質	40
酢酸メゲストロール	Bristol-Myers Squibb	AIDSに関連した 食欲不振の治療	
テストステロン	Alza, Smith Kline	AIDS-関連消耗	
完全経腸栄養	Norwich Eaton Pharmaceuticals	AIDSに関連した 下痢症および吸収障害	

## 【 0 1 0 4 】

さらに、本明細書に記載の本発明の化合物は、HIVエンタリー阻害剤と組み合わせて使



用してもよい。そのようなHIVエントリー阻害剤の例は、DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pp. 243-246, Oct. 29, 1999; および、DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, No. 5, May 2000, pp. 183-194、および、“Inhibitors of the entry of HIV into host cells” Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461 で論じられている。具体的には、該化合物は、他の結合阻害剤、融合阻害剤、およびCCR5もしくはCXCR4補助受容体のどちらかを対象としたケモカイン受容体アンタゴニストと組み合わせて利用することができる。HIV結合阻害剤はまた、US 7,354,924およびUS 2005/0209246にも記載されている。

#### 【0105】

本発明の化合物と、AIDS抗ウイルス薬、免疫調節薬、抗感染薬、HIVエントリー阻害剤またはワクチンとの組合せの範囲は、上記の表中のリストに限定されないが、原則として、AIDSの処置に有用な任意の医薬組成物との任意の組合せを含むことが理解されよう。

#### 【0106】

好ましい組合せは、本発明の化合物と、HIVプロテアーゼの阻害剤および/またはHIV逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤を用いた、同時または交互処置である。組合せにおける任意の4番目の成分は、AZT、3TC、ddCまたはddIなどのHIV逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤である。好ましいHIVプロテアーゼの阻害剤は、レイアタツ（登録商標）（有効成分アタザナビル）である。通常、300～600mgの用量を1日1回投与する。これは、低用量のリトナビル（50～500mg）と同時投与してもよい。別の好ましいHIVプロテアーゼの阻害剤は、カレトラ（登録商標）である。別の有用なHIVプロテアーゼの阻害剤は、インジナビルであり、これはN-(2(R)-ヒドロキシ-1-(S)-インダニル)-2(R)-フェニルメチル-4-(S)-ヒドロキシ-5-(1-(4-(3-ピリジル-メチル)-2(S)-N'-(t-ブチルカルボキサミド)-ピペラジニル))-ペンタンアミドエタノレート硫酸塩であり、米国特許第5,413,999に従って合成される。インジナビルは、一般に800mgの投与量で1日3回投与する。他の好ましいプロテアーゼ阻害剤は、ネルフィナビルおよびリトナビルである。別の好ましいHIVプロテアーゼの阻害剤はサキナビルであり、600または1200mgの投与量で1日3回投与する。好ましいHIV逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤には、エファビレンツが含まれる。これらの組合せは、HIVの感染の広がりおよび程度を制限することに対して予期しない効果を有する。好ましい組合せには、以下、(1)インジナビルとエファビレンツ、ならびに、適宜、AZTおよび/または3TCおよび/またはddIおよび/またはddC; (2)インジナビル、ならびにAZTおよび/またはddIおよび/またはddCおよび/または3TCのいずれか、特に、インジナビルおよびAZTおよび3TC; (3)スタブジンならびに3TCおよび/またはジドブジン; (4)テノホビルジソプロキシルフマル酸塩およびエムトリシタピンとのものが含まれる。

#### 【0107】

そのような組み合わせにおいて、本発明の化合物および他の活性薬剤は別個もしくは併せて投与してもよい。加えて、一成分の投与は、他の薬剤の投与の前、同時、または後であってよい。

#### 【0108】

一般化学(合成方法)

本発明は、式I、II、およびIIIの化合物、それらの医薬製剤、およびHIV感染症に罹患しているかもしくは罹患しやすい患者におけるそれらの使用を包含する。また、式I、II、およびIIIの化合物は、医薬的に許容されるその塩を含む。式I、II、およびIIIの化合物およびそれらの合成に有用な中間体を製造するための一般的な方法を以下のスキームに記載する(略語以降)。

#### 【0109】

略語

以下の略語のうちの1つ以上、そのほとんどは、当業者に周知の通常の略語であり、本開示の説明および実施例の全体を通して用いられうる。

10

20

30

40

50



h	= 時間	
min	= 分	
rt	= 室温	
mol	= モル	
mmol	= ミリモル	
g	= グラム	
mg	= ミリグラム	
mL	= ミリリットル	
TFA	= トリフルオロ酢酸	
DCE	= 1,2-ジクロロエタン	10
THF	= テトラヒドロフラン	
DIEA	= N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	= 4-ジメチルアミノピリジン	
DMF	= N,N-ジメチルホルムアミド	
EDC	= 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルジイミド塩酸塩	
KHMDS	= カリウムヘキサメチルジシラジド	
TMS	= トリメチルシリル	
DCM	= ジクロロメタン	
MeOH	= メタノール	
EtOAc	= 酢酸エチル	20
DME	= ジメトキシエタン	
TLC	= 薄層クロマトグラフィー	
DMSO	= ジメチルスルホキシド	
PCC	= クロロクロム酸ピリジニウム	
ATM	= 気圧	
HOAc	= 酢酸	
SOCl <sub>2</sub>	= チオニルクロリド	
TBAF	= テトラブチルアンモニウムフルオリド	
TBDPSCI	= tert-ブチルジフェニルクロロシラン	
TBTU	= o-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウ	30
μテトラフルオロボレート		
Hex	= ヘキサン	
Equiv.	= 当量	
Rb	= 丸底	
Prep HPLC	= プレパラティブ高速液体クロマトグラフィー	

## 【 0 1 1 0 】

( 式I、II、およびIIIの化合物の製造 一般的な化学スキーム )

式I、II、およびIIIの化合物の製造 一般的な化学スキーム:

式I、II、およびIIIの化合物は、以下のスキームに記載の化学によって、市販の(Aldrich, 他)ベツリン酸およびベツリンから製造することができる。

## 【 0 1 1 1 】

一般的な反応スキームを以下の通り記載する。

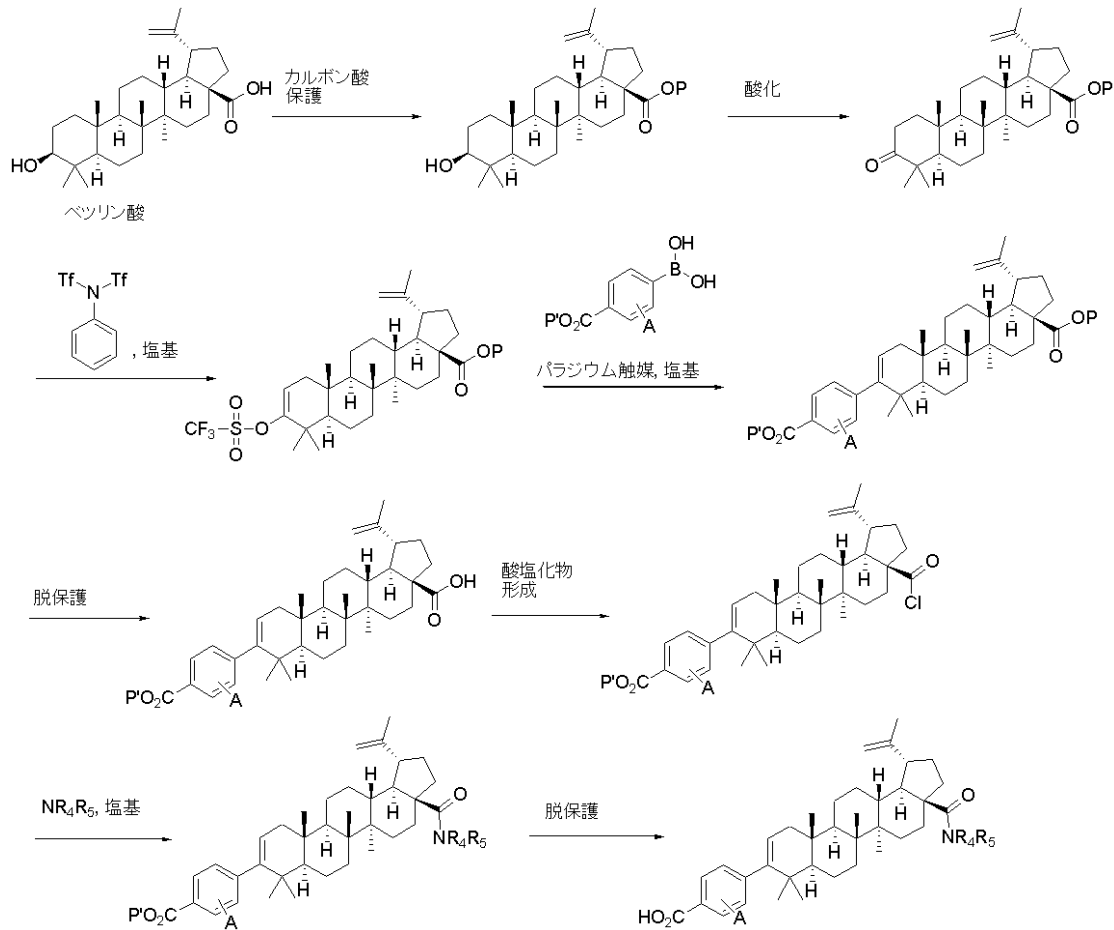
スキームA~Eを、式Iの化合物の製造のために用いることができる。

## 【 0 1 1 2 】

スキームA



## 【化58】



10

20

該合成は、適切なカルボン酸保護基の導入によって開始する。標準的な酸化剤を用いたC-3アルコールの酸化によってC-3ケトン（それは当業者が利用可能な方法によってトリフレートに変換される）を得る。該ケトンを用いて、ボロン酸を用いた標準的なスズカップリングで処理することができる；スズ試薬（tin reagent）を用いたスティールカップリングもまた用いることができる。C-28位のカルボン酸の選択的脱保護によって対応する酸塩化物を製造することができ、それをアミンと反応させて目的のアミドを得ることができる。時として該アミンは、カルボン酸の脱保護に続いてかもしくは同時に脱保護され得る保護基を有し得る。

30

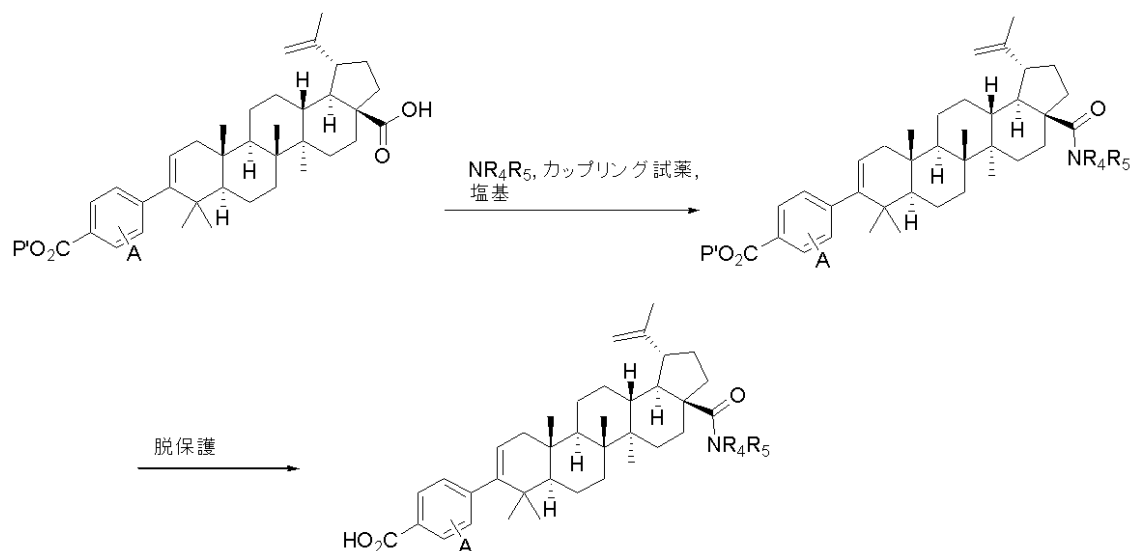
## 【0113】

別法として、C-28アミドを、スキームBに示す通りにC-28酸中間体から製造することができる。

## スキームB



## 【化59】

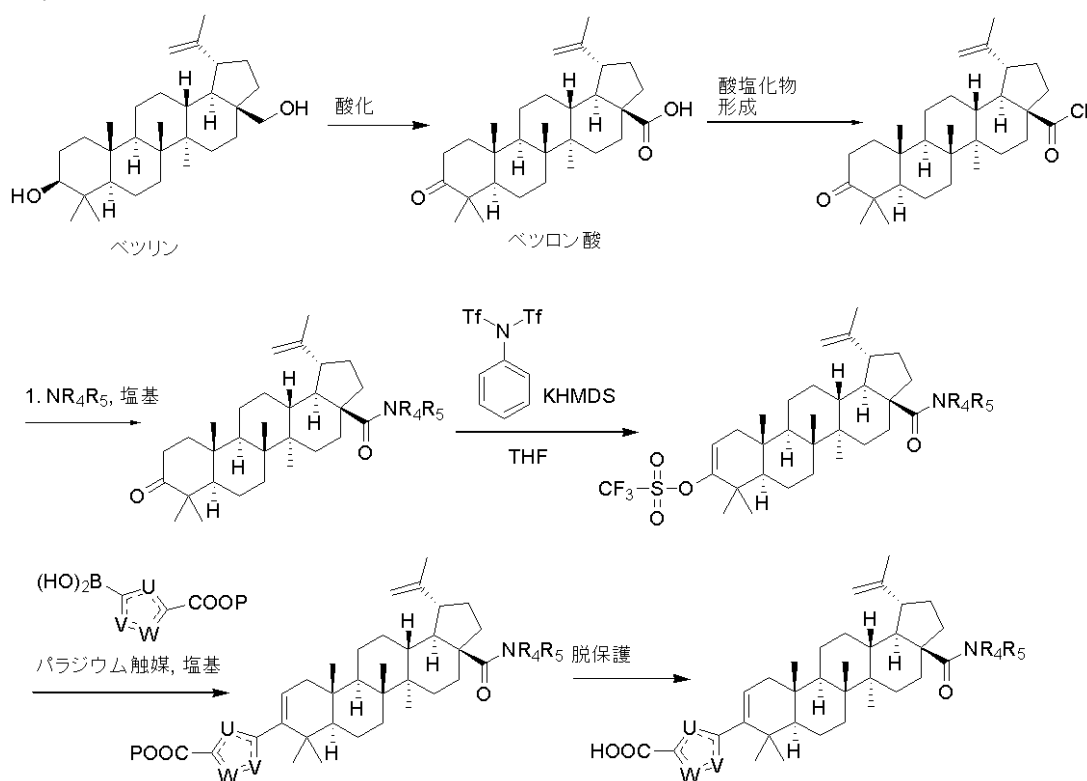


10

## 【0114】

## スキームC

## 【化60】



20

30

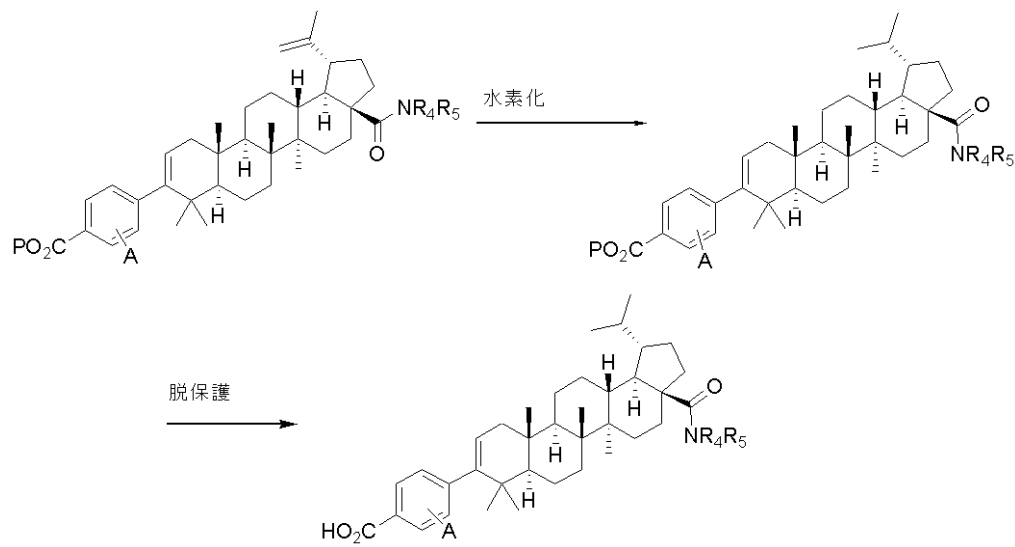
40

酸化剤（例えばジョーンズ試薬）を用いたベツリンの酸化によってベツロン酸を得ることができ、それをさらに対応する酸塩化物に変換することができる。アミンを用いて処理することにより、対応するC-28アミドを得ることができる。上記のとおり、C-3ケトンからトリフレートへの変換、その後のスズキカップリングおよび脱保護によって、目的の化合物が得られる。

## スキームD



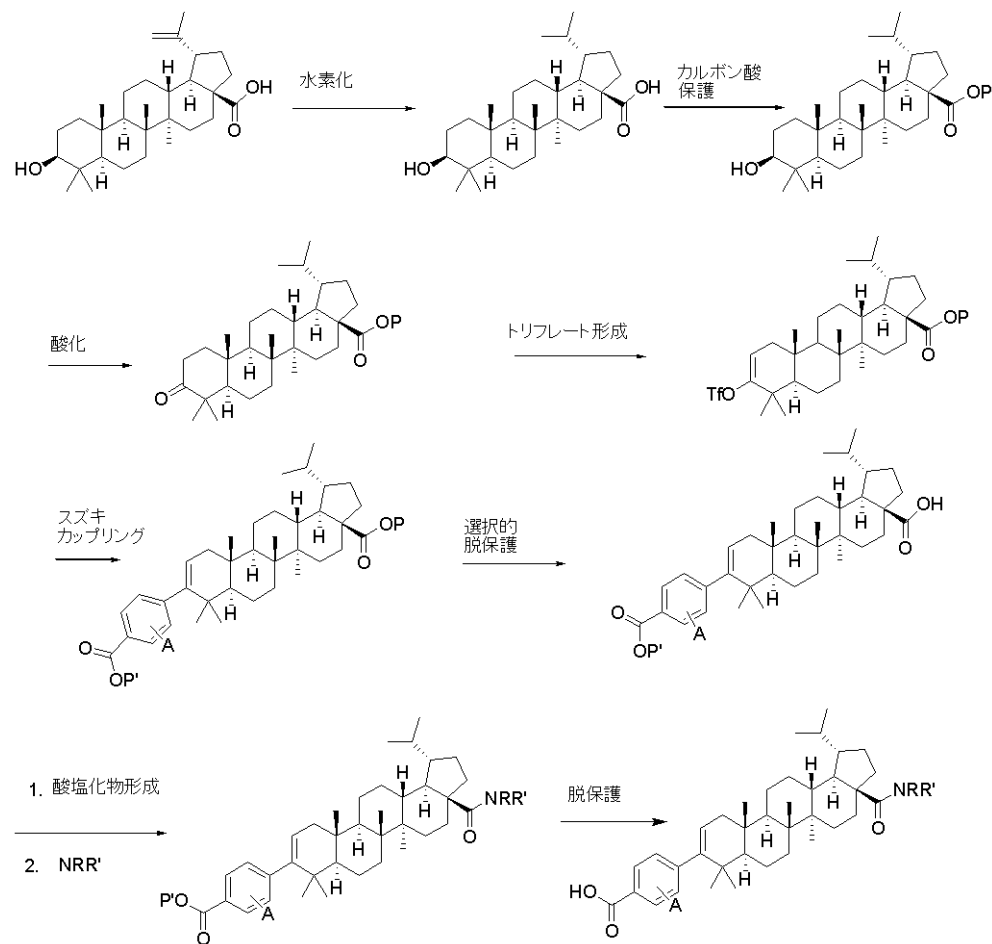
## 【化61】



10

## スキームE

## 【化62】



20

30

40

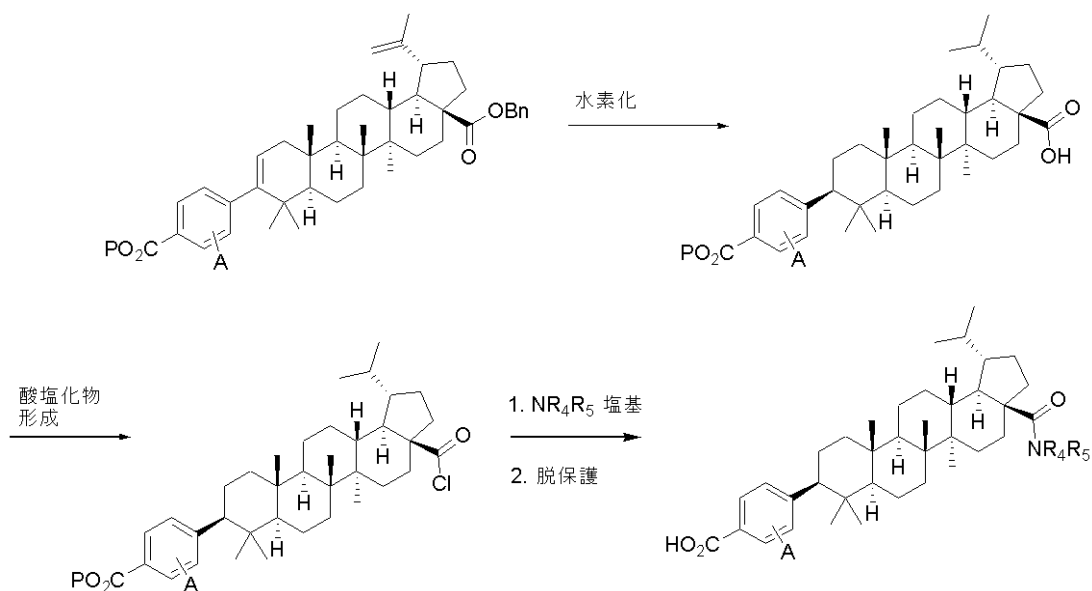
## 【0115】

式IIの化合物は、スキームF-Gに示す通りに製造することができる：

## スキームF



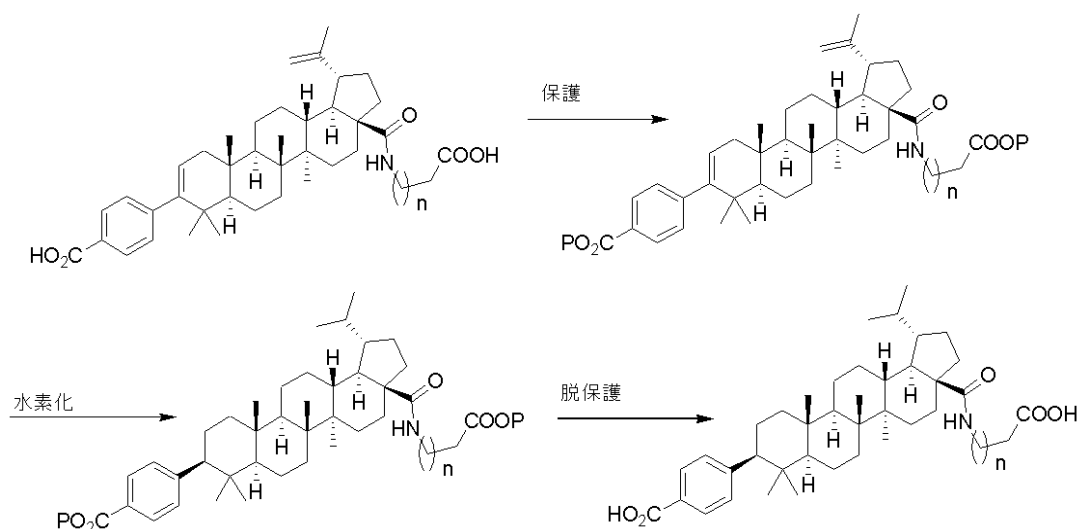
## 【化 6 3】



10

## スキームG

## 【化 6 4】



20

30

## 【0116】

別法として、式IIの化合物は、二重結合の水素化、その後の適切な保護基を用いたカルボン酸の保護によって、ベツリン酸から製造することができる。次いで、ヒドロキシル基からケトンへの酸化およびトリフェート形成、その後のパラジウム促進クロスカップリング（例えばスズキもしくはスティールカップリング）によって、安息香酸エステル中間体を得る。C-28位の該エステルの選択的脱保護によって、対応するカルボン酸を得て、それを酸塩化物に変換し、目的のアミンと反応させて、C-28アミドが得られる。安息香酸エステルの脱保護により、最終化合物が得られる。

40

## 【0117】

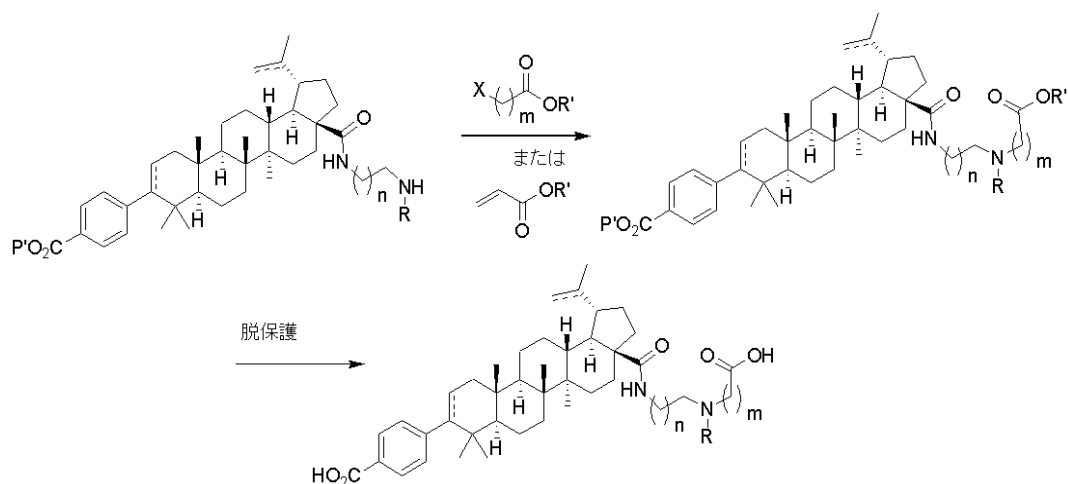
アミドのいくつかを、以下のスキームに例示する通りにさらに修飾することができる。

## 【0118】

## スキーム1



## 【化 6 5】



10

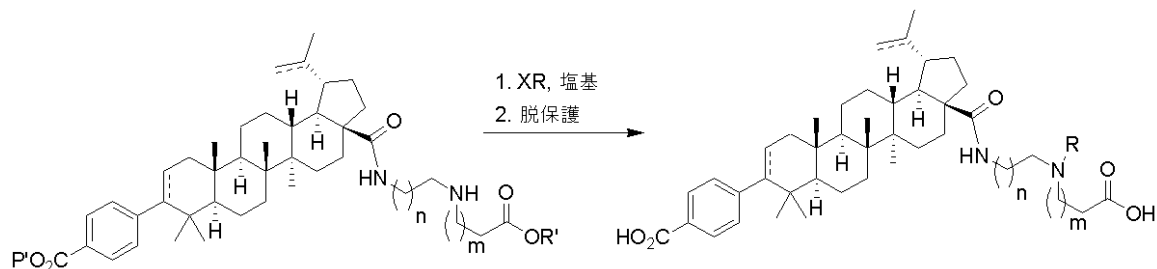
アミド側鎖中のアミンを、カルボン酸エステルを含有するアルキル化試薬を用いてか、あるいは、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸エステルへのマイケル付加によって誘導体化することができ、その後、該2つのカルボン酸エステルを脱保護する。

## 【 0 1 1 9】

スキーム2

## 【化 6 6】

20



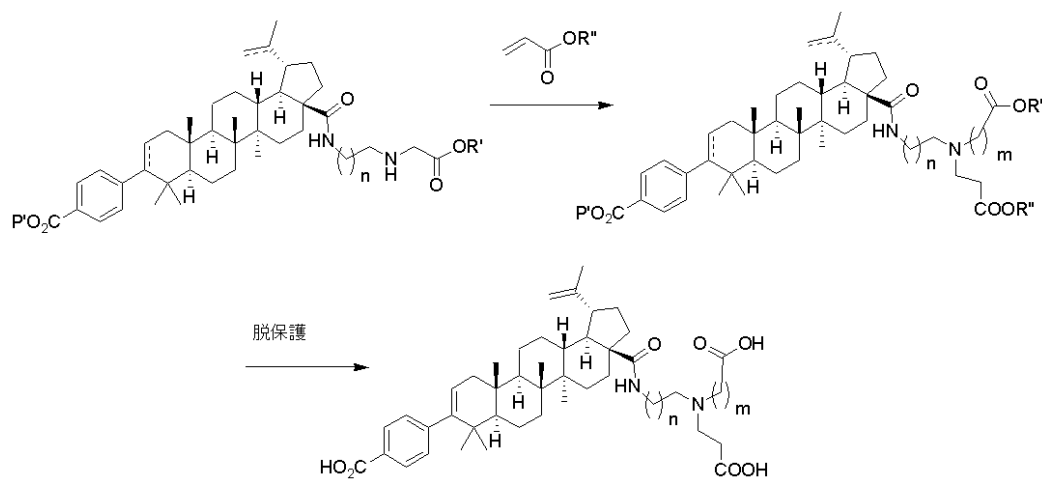
30

アミンを含むアミドを、上記に示すとおり、アルキルハライドを用いてアルキル化することができる。カルボン酸エステルの脱保護によって最終化合物が得られる。

## 【 0 1 2 0】

スキーム3

## 【化 6 7】



40

アミンを含むアミドはまた、上記に示すとおり、マイケル受容体を用いて誘導体化され

50

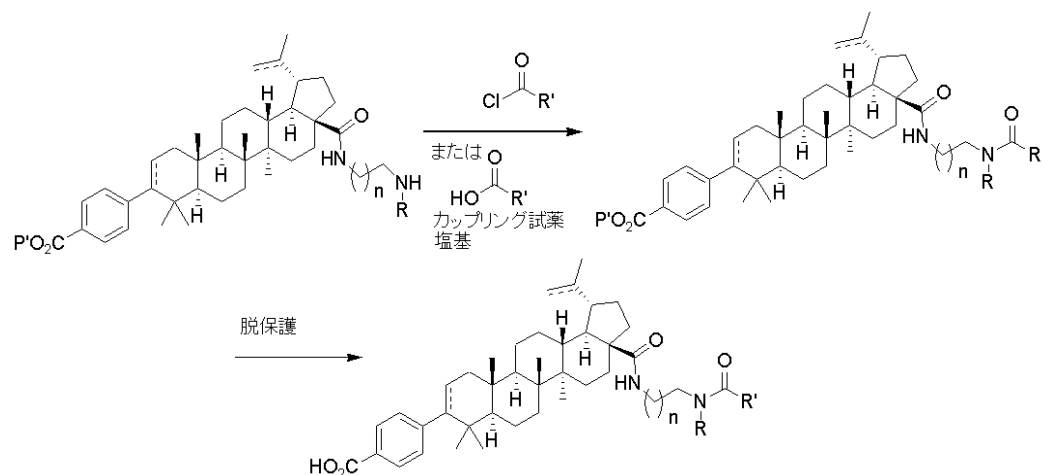


得る。カルボン酸エステルの脱保護によって最終化合物が得られる。

【0121】

スキーム4

【化68】



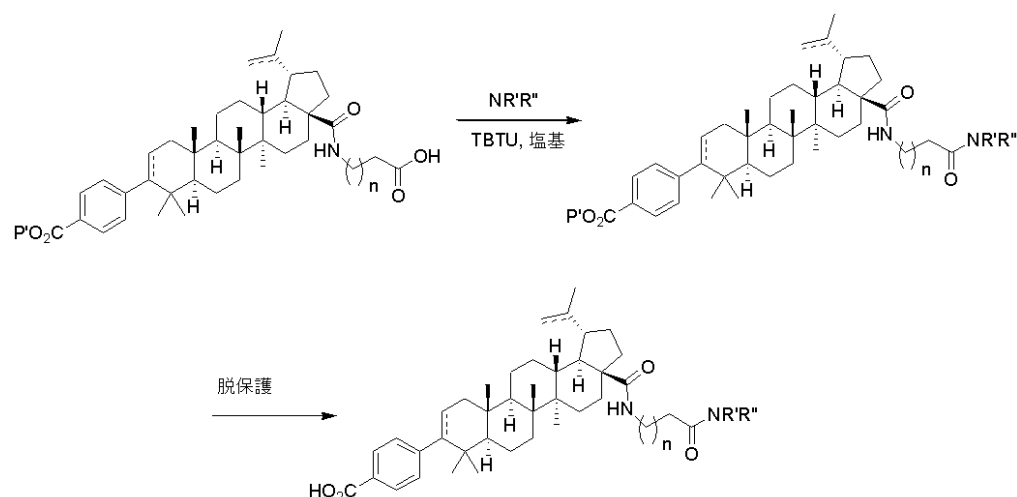
アミン基を有する化合物を、酸塩化物を用いてアシル化するか、あるいは塩基の存在下においてカルボン酸および適切なカップリング試薬を用いて処理することによって、アミドを得ることができる。該カルボン酸をアンマスキングして最終化合物を得る。

20

【0122】

スキーム5

【化69】



上記に示すとおり、ペンディングの (pending) カルボン酸アミドを用いてアミドを製造することができる。該C-28酸塩化物を、カルボン酸エステルを有するアミンを用いて処理することができる。このカルボン酸エステルの選択的脱保護、その後の標準的なアミドカップリングおよび安息香酸の脱保護によって、最終化合物が得られる。

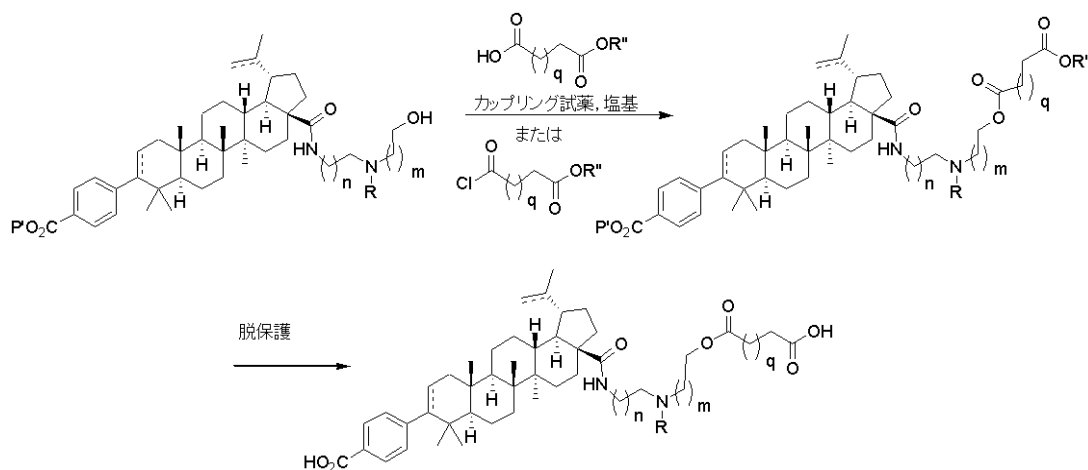
40

【0123】

スキーム6



## 【化 7 0】



10

ヒドロキシル基を有する化合物を、酸塩化物を用いてか、あるいは塩基の存在下においてカルボン酸およびカップリング試薬を用いて処理することによってアシル化し、エステルを得ることができる。末端のカルボン酸をアンマスキングして最終化合物を得る。アミンを有するアミドを、標準的な酸化条件下において対応するN-オキシドへと変換することができる。

20

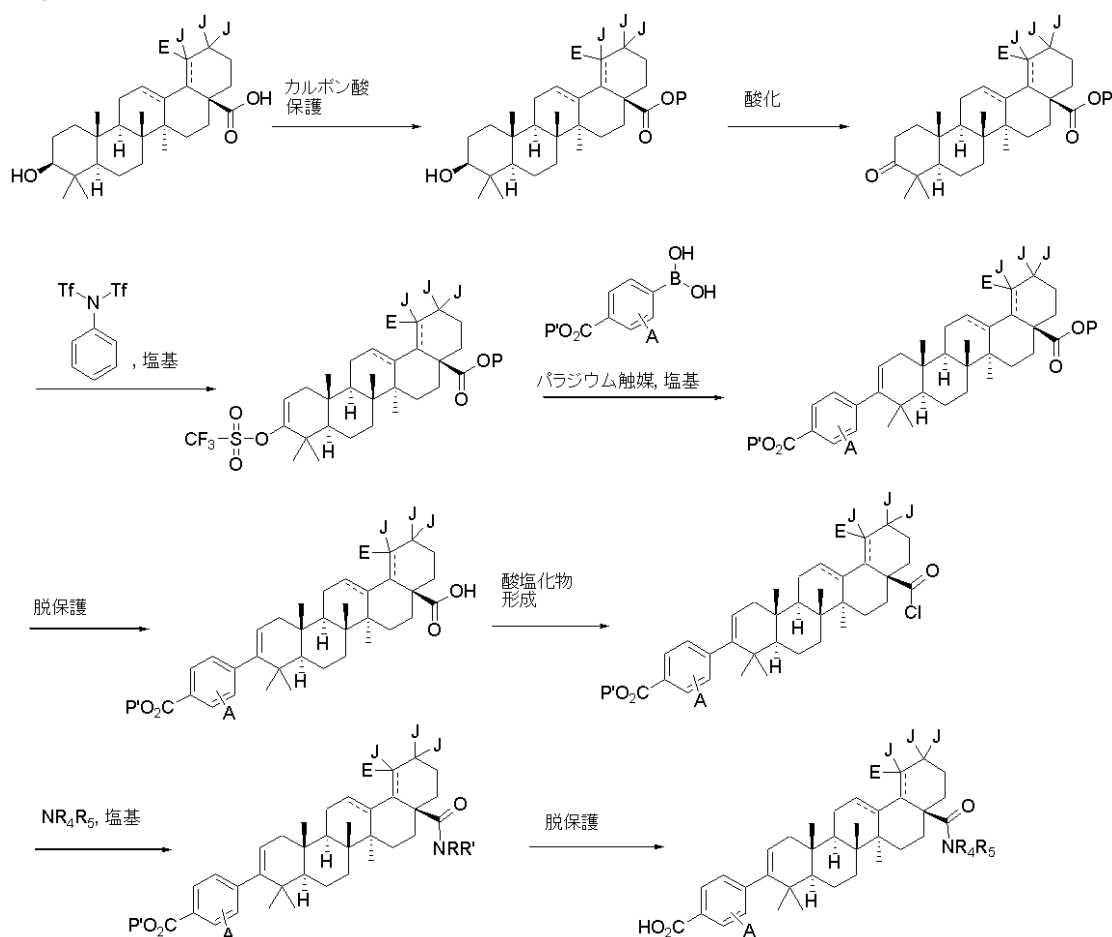
## 【 0 1 2 4 】

例えば、以下のスキームに示すとおり、同一の合成方法を適用して、ベツリン酸もしくはベツリンの代わりに出発物質としてウルソール酸か、オレアノール酸か、もしくはモロン酸を用いて(この場合、C-3ケトンがすでに存在するので酸化は必要ない)、式IIIの化合物を製造することができる。

## スキーム7



## 【化 7 1】



10

20

## 【実施例】

## 【0125】

## (実施例)

以下の実施例は、上記に一般的に述べた式I、IIおよびIIIの化合物の典型的な合成について例示する。これらの実施例は、単なる例示であり、本発明を制限することを全く意図しない。試薬および出発物質は、当業者にとって容易に入手可能なものである。

30

## 【0126】

## 化学

典型的方法および選択した実施例のキャラクタライズ:

他に特に記載のない限り、溶媒および試薬は、商業的供給源から得たそのままで用い、反応は窒素雰囲気下において実施した。フラッシュクロマトグラフィーは、シリカゲル 60 (0.040-0.063 粒径; EM Science から入手)で実施した。<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、Bruker DRX-500fにおいて500 MHzで(または、記載の通り、Bruker DPX-300BもしくはVarian Gemini 300において300 MHzで)記録した。化学シフトは、TMS = 0に相対的なスケールのppmで報告した。以下の内部標準を以下の溶媒中の残留プロトンに対して使用した: CDCl<sub>3</sub> (H 7.26), CD<sub>3</sub>OD (H 3.30), Acetic-d<sub>4</sub> (酢酸 d<sub>4</sub>) (H 11.6, 2.07), DMSOmix もしくは DMSO-D<sub>6</sub>-CDCl<sub>3</sub> (H 2.50 および 8.25) (比 75%:25%), および DMSO-D<sub>6</sub> (H 2.50)。標準的なアクロニムを用いて、多重パターンを記載した: s (1重線), br. s (ブロードの1重線), d (2重線), t (3重線), q (4重線), m (多重線), b (ブロード), app (見かけ上)。結合定数(J)はヘルツである。全ての液体クロマトグラフィー(LC)データをSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録し、ならびに質量分析(MS)データをエレクトロスプレーモードにおけるLC用MICROMASS Platformを用いて決定した。

40

## 【0127】

50



## LC/MSメソッド

## メソッド1

2分にわたって開始%B = 0, 最終%B = 100のグラジエント  
流速 = 4 mL/分  
溶媒A = 95%水/5%メタノール/10 mM 酢酸アンモニウム  
溶媒B = 5%水/95%メタノール/10 mM 酢酸アンモニウム  
カラム = PHENOMENEX- LUNA 3.0 x 50 mm

10

## メソッド2

2分にわたって開始%B = 0, 最終%B = 100のグラジエント  
流速 = 1 mL/分  
溶媒A = 90%水/10%アセトニトリル/0.1% TFA  
溶媒B = 10%水/90%アセトニトリル/0.1% TFA  
カラム = PHENOMENEX- LUNA 2.0 x 30 mm C18, 3u

## メソッド3

20

2分にわたって開始%B = 0, 最終%B = 100のグラジエント  
流速 = 4 mL/分  
溶媒A = 95%水/5%メタノール/10 mM 酢酸アンモニウム  
溶媒B = 5%水/95%メタノール/10 mM 酢酸アンモニウム  
カラム = Xbridge 4.6 x 50 mm 5u C18

## メソッド4

2分にわたって開始%B = 0, 最終%B = 100のグラジエント  
流速 = 0.8 mL/分  
溶媒A = 95%水/5%メタノール/10 mM 酢酸アンモニウム  
溶媒B = 5%水/95%メタノール/10 mM 酢酸アンモニウム  
カラム = Xbridge 2.1 x 50 mm 3.5 um C18

30

## メソッド5

2分にわたって開始%B = 15, 最終%B = 100のグラジエント、100%で3分間ホールド  
流速 = 1 mL/分  
溶媒A = 95%水/5%アセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウム  
溶媒B = 5%水/95%アセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウム  
カラム = PHENOMENEX- LUNA 2.0 x 30 mm C18, 3u

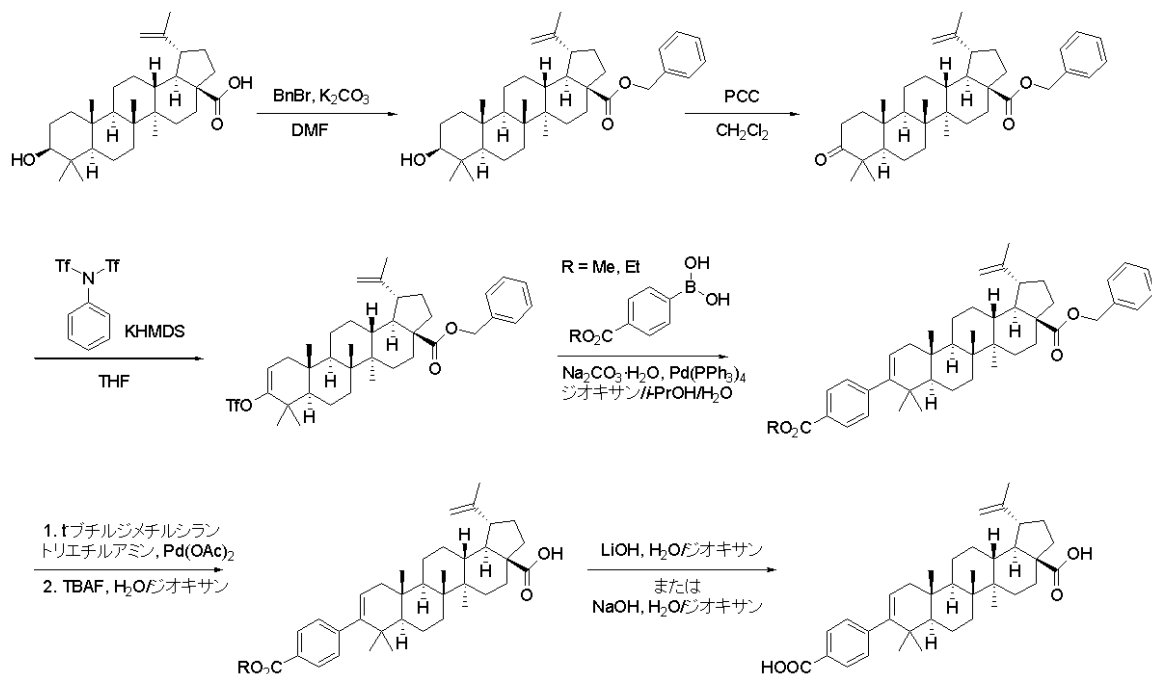
40

【 0 1 2 8 】

化合物の製造:



## 【化 7 2】

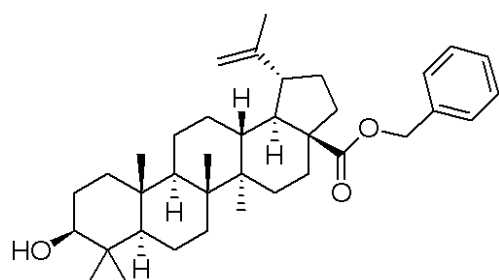


10

## 【 0 1 2 9】

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-ベンジル 9-ヒドロキシ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート. 中間体1の製造

## 【化 7 3】



30

$\text{DMF}$  (150 mL) 中のベツリン酸 (12 g, 26.3 mmol) および炭酸カリウム (7.26 g, 52.6 mmol) の懸濁液に、ベンジルプロミド (3.28 mL, 27.6 mmol) を加えた。該混合液を 60 まで 3.5 時間加熱し、室温まで冷却した。冷却すると、固形物が沈殿し始めた。該混合液を 200 mL の水で希釈し、生じた固形物を濾過により集めて、(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-ベンジル 9-ヒドロキシ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート (13.92 g, 25.5 mmol, 97% 収率) を白色の固形物として得た。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  7.39-7.28 (m, 5 H), 5.16-5.06 (m, 2 H), 4.71 (d,  $J=1.83$  Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 3.17 (ddd,  $J=11.44$ , 5.65, 5.49 Hz, 1 H), 3.01 (td,  $J=10.99$ , 4.88 Hz, 1 H), 2.27 (ddd,  $J=12.36$ , 3.20, 3.05 Hz, 1 H), 2.21-2.13 (m, 1 H), 1.93 - 1.81 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 1.71 - 0.82 (m, 20 H), 0.79 (s, 3 H), 0.75 (s, 3 H), 0.74 (s, 3 H).

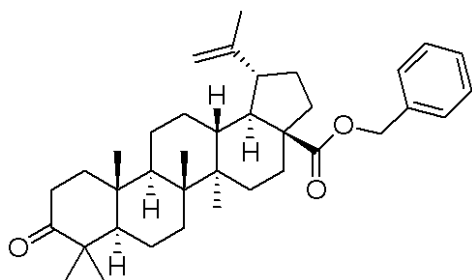
40

## 【 0 1 3 0】

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



## 【化 7 4】



10

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-ベンジル 9-ヒドロキシ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート(7.1 g, 12.98 mmol) / ジクロロメタン(100 mL)溶液に、PCC(4.20 g, 19.48 mmol)を加えた。5分間撹拌した後、該混合液は深紅色に変化した。該混合液を5.5時間さらに撹拌した。該混合液を、セライトのパッドおよびシリカゲル(ジクロロメタン、次いで酢酸エチル:ヘキサン)の1:1混合液を用いて洗浄した)によって濾過した。該濾液を減圧下において濃縮して、(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-ベンジル 5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-9-オキシ-1-(プロパ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート(6.92 g, 12.7 mmol, 98% 収率)を白色の泡状物質として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.38 - 7.28 (m, 5 H), 5.17 - 5.06 (m, 2 H), 4.72 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 3.01 (td, J=10.99, 4.88 Hz, 1 H), 2.51 - 2.43 (m, 1 H), 2.42 - 2.34 (m, 1 H), 2.28 (dt, J=12.59, 3.17 Hz, 1 H), 2.21 (td, J=12.28, 3.51 Hz, 1 H), 1.94 - 1.82 (m, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.73 - 0.95 (m, 17 H), 0.94 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H), 0.78 (s, 3 H).

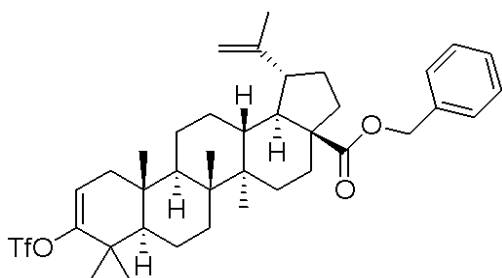
20

## 【 0 1 3 1】

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

30

## 【化 7 5】



40

78 にて、THF(200 mL)中の(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-ベンジル 5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-9-オキシ-1-(プロパ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート(6.9 g, 12.67 mmol)および1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(9.05 g, 25.3 mmol)の溶液に、-KHMDs(50.7 mL, 25.3 mmol)をゆっくりと加えた。該反応混合液を-78 で1時間撹拌した。出発物質が消費され、目的の生成物が形成されたことが、TLCによって示された。該反応混合液を食塩水でクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した。該抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮した。残渣をトルエン中に溶解させ、biotage (2-10%トルエン/ヘキサンおよび5-10%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、表題の化合物を白色の固形物として得た(5.0 g, 58%)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d)

50



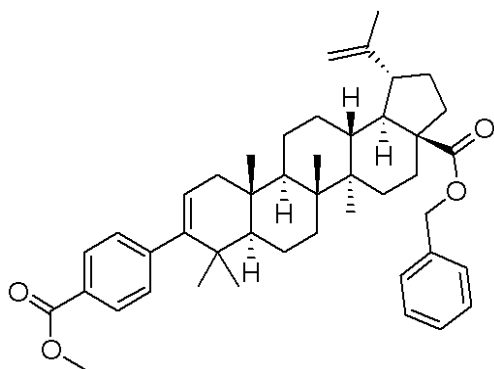
ppm 0.77 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.91 - 1.77 (m, 17 H), 0.94 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.81 - 1.96 (m, 2 H), 2.14 (dd, J=17.09, 6.71 Hz, 1 H), 2.22 (td, J=12.21, 3.36 Hz, 1 H), 2.25 - 2.31 (m, 1 H), 3.02 (td, J=10.99, 4.58 Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 4.72 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 5.05 - 5.12 (m, 1 H), 5.13 - 5.18 (m, 1 H), 5.54 (dd, J=6.71, 1.53 Hz, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 5 H).

【 0 1 3 2 】

スズキカップリングについての方法

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

【 化 7 6 】



(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13bR)-ベンジル 5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-9-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート (6.21 g, 9.18 mmol) / ジオキサン (25 mL) 溶液を含む丸底フラスコに、2-プロパノール (25 mL) および水 (15 mL) を加え、次いで炭酸ナトリウム-水和物 (3.42 g, 27.5 mmol)、4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸 (2.478 g, 13.77 mmol)、そしてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.318 g, 0.275 mmol) を加えた。該フラスコを還流冷却器に取り付け、N<sub>2</sub> でフラッシュし、終夜還流加熱した。該混合液を14.5時間加熱した後、それを室温まで冷却し、水 (75 mL) で希釈した。該混合液を酢酸エチル (3 x 75 mL) で抽出し、食塩水で洗浄した。有機層を合わせて、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、Biotage フラッシュクロマトグラフィーにより、0-20% 酢酸エチル/ヘキサングラジエントを用いて、精製した。期待される生成物を含む画分を合わせて、減圧下において濃縮して、期待される生成物、(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-ベンジル 9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート (4.16 g, 6.28 mmol, 68.4% 収率) を、白色の泡状物質として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.92 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.40 - 7.29 (m, 5 H), 7.19 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.28 (dd, J=6.10, 1.83 Hz, 1 H), 5.19 - 5.07 (m, 2 H), 4.73 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.04 (td, J=10.91, 4.73 Hz, 1 H), 2.20 - 2.32 (m, 2 H), 2.09 (dd, J=17.24, 6.26 Hz, 1 H), 1.95 - 1.82 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 1.75 - 0.87 (m, 17 H), 0.82 (s, 3 H).

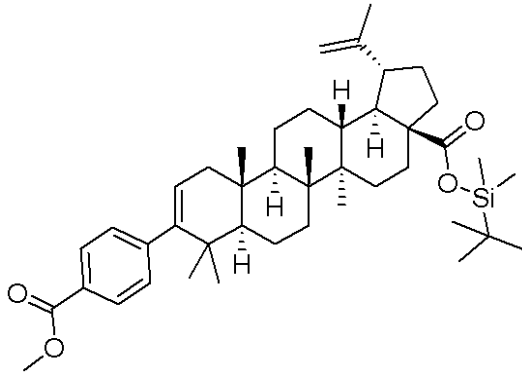
【 0 1 3 3 】

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-tert-ブチルジメチルシリル 9-(4-(メトキ



シカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート. 中間体5

【化77】



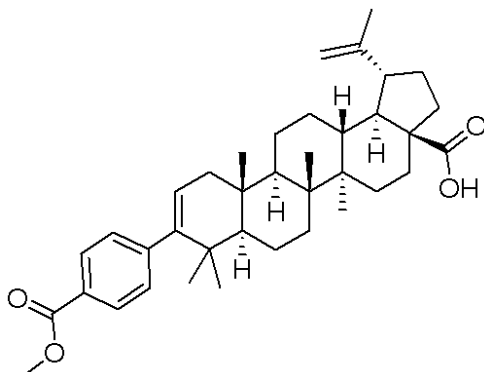
10

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-ベンジル 9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート (3.82 g, 5.76 mmol) / ジクロロエタン (100 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.285 mL, 9.22 mmol)、tert-ブチルジメチルシラン (1.912 mL, 11.52 mmol)、および酢酸パラジウム(II) (0.647 g, 2.88 mmol) を加えた。該混合液をN<sub>2</sub>でフラッシュし、60 20  
まで加熱した。2時間後、該反応液を室温まで冷却し、室温まで冷却し、セライトのパッドおよびシリカゲルによって濾過して固形物を除去し、25% EtOAc / ヘキサンで洗浄した。該濾液を減圧下において濃縮し、20 mLの酢酸、10 mLのTHFおよび3 mLの水で処理した。1時間攪拌した後、生じた固形物を濾過により集め、水で洗浄して、(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-tert-ブチルジメチルシリル 9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート (3.62 g, 5.27 mmol, 91% 収率) を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 30  
MHz, クロロホルム-d) ppm 7.94 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.21 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 5.30 (dd, J=6.15, 1.63 Hz, 1 H), 4.75 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 3.92 (s, 4 H), 3.08 (td, J=10.92, 4.27 Hz, 1 H), 2.35 - 2.22 (m, 2 H), 2.17 - 2.06 (m, 1 H), 2.02 - 1.84 (m, 2 H), 1.71 (s, 3 H), 1.01 (s, 6 H), 0.99 (br. s., 3 H), 0.98 (s, 9 H), 0.94 (s, 6 H), 1.78 - 0.90 (m, 16 H), 0.32 - 0.28 (m, 6 H).

【0134】

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

【化78】



40

50

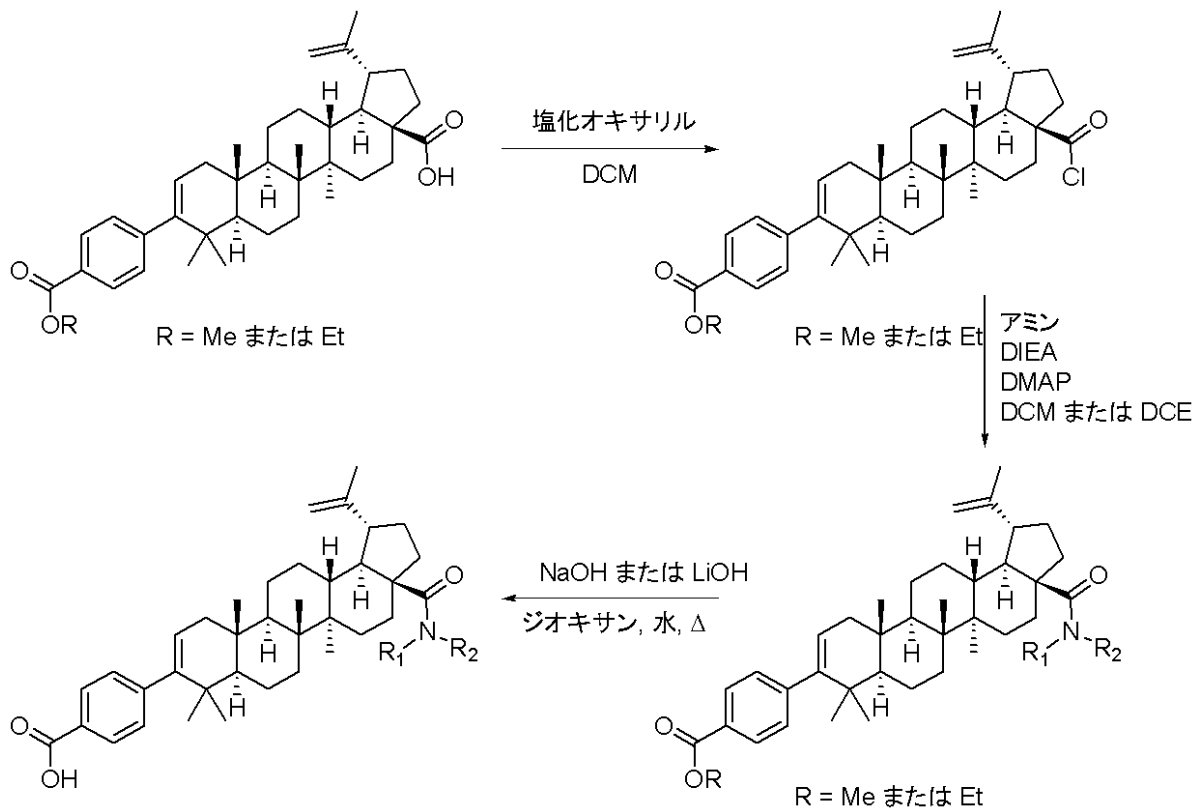


(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR, 13aR,13bR)-tert-ブチルジメチルシリル 9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート(3.12g, 4.54 mmol) / ジオキサン(25 mL)溶液に、TBAF(75重量% / 水)(2.375 g, 6.81 mmol)を加えた。該混合液を室温で4時間攪拌した後、1N HCl(25 mL)および水(5 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3 x 100 mL)で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下において約10 mLの量まである程度濃縮した。ある程度濃縮した混合液に、1N HCl(50 mL)を加えた。生じた固形物を濾過により集め、水で洗浄した。期待される生成物、(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR, 13aR,13bR)-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボン酸(2.58 g, 4.50 mmol, 99% 収率)を白色の固形物として単離した。 LCMS: m/e 571.47 (M-H)<sup>-</sup>, 3.60分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 9.80 (br. s., 1 H), 7.92 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.18 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.32 - 5.26 (m, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.62 (br. s., 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.07 - 2.99 (m, 1 H), 2.33 - 2.21 (m, 2 H), 2.10 (dd, J=17.09, 6.10 Hz, 1 H), 2.06 - 1.94 (m, 2 H), 1.70 (s, 3 H), 1.01 (br. s., 3 H), 1.00 (br. s., 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.91 (s, 6 H), 1.79 - 0.89 (m, 17 H)。

【 0 1 3 5 】

C-28 アミドの形成についての一般的な方法

【 化 7 9 】

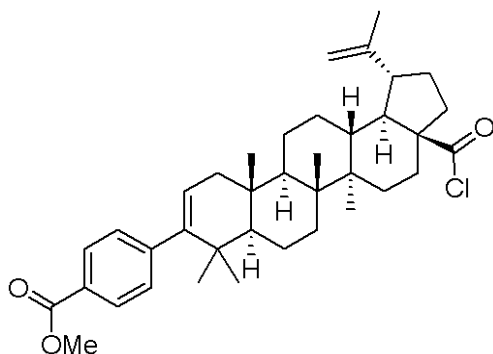


工程1:

メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(クロロカルボニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート。  
中間体7の製造



## 【化 8 0】



10

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13bR)-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボン酸(0.1 - 4.2 mmol スケール)を含むフラスコに、塩化オキサリル(2M / ジクロロメタン)(10 - 50当量)を加えた。該溶液を、室温で2-5時間攪拌し、溶媒を取り除いた。残渣をジクロロメタンに溶解させ、さらに2回濃縮した後、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.92 (d,  $J=8.55$  Hz, 2 H), 7.19 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 5.26 - 5.30 (m, 1 H), 4.73 (d,  $J=1.53$  Hz, 1 H), 4.62 - 4.64 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.81 (td,  $J=11.14, 4.58$  Hz, 1 H), 2.47 (ddd,  $J=13.58, 3.20, 3.05$  Hz, 1 H), 2.19 - 2.28 (m, 2 H), 2.10 (dd,  $J=17.09, 6.41$  Hz, 1 H), 1.85 - 1.99 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.00 (s, 6 H), 0.98 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.84 - 1.83 (m, 17 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, クロロホルム-d) ppm 177.49, 167.35, 149.46, 148.81, 146.39, 130.17 (s, 2 C), 128.61 (s, 2 C), 128.03, 124.12, 110.40, 68.00, 52.99, 52.11, 49.78, 49.67, 46.11, 42.54, 41.86, 40.70, 38.00, 37.60, 36.39, 36.31, 33.64, 32.3, 29.98, 29.72, 29.54, 25.60, 21.37, 21.13, 19.86, 19.48, 16.59, 15.71, 14.89.

20

## 【 0 1 3 6】

工程2:

30

ジクロロエタンもしくはジクロロメタン中の酸塩化物の溶液(0.02-0.15 M)に、ヒューニッヒ塩基(3-5当量)、アミン(1.1-2.6当量)、およびDMAP(0.03-0.1当量)を加えた。該混合液を室温で2-72時間攪拌した。該反応混合液を1N HClもしくは水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、乾燥剤を濾過により除去し、該濾液を減圧下において濃縮した。残渣を、Biotage フラッシュクロマトグラフィーにより精製するか、あるいはさらなる精製は行わずに次の工程にそのまま用いた。

注記: 同一の反応条件 (DMAPなし) を用いて、対応するアミドを首尾よく得ることができる。

## 【 0 1 3 7】

NaOHもしくは $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ を用いた、安息香酸エステルの加水分解についての一般的な方法

40

上記で得たC-28 アミドを1,4-ジオキササンに溶解させ、1Nもしくは10 N NaOH水溶液のいずれかを該混合液に加え、それを50-85 °Cまで加熱した。2-24時間加熱した後、該混合液を室温まで冷却した。該粗混合液を、プレパラティブHPLCにより精製するか、または1N HClを滴下することによって酸性にして、最終生成物をジオキササン/水もしくはジオキササン/メタノール/水から結晶化させた。

## 【 0 1 3 8】

別法として、以下のとおり脱保護を行うことができる: 上記で得たC-28 アミドを1,4-ジオキササンに溶解させた。該溶液に、水(4:1 ジオキササン:水、または5:1 ジオキササン:水)、次いで $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5-12当量)を加えた。該混合液を50-85 °Cまで加熱した。2-24時間加熱した後、該混合液を室温まで冷却した。該粗混合液を、プレパラティブHPLCにより精製する

50

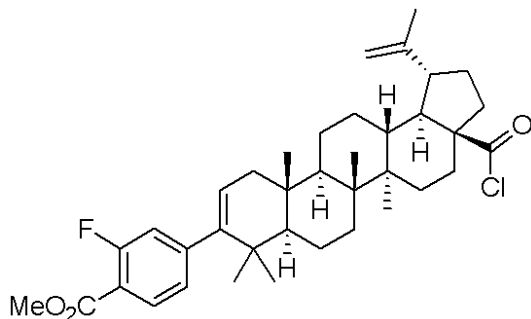


か、または1N HCLを滴下することによって酸性にして、最終生成物をジオキサン/水もしくはジオキサン/メタノール/水から結晶化させた。

【 0 1 3 9 】

メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(クロロカルボニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2-フルオロベンゾエート。 中間体7aの製造

【 化 8 1 】



10

表題の化合物を、スズキカップリングについての上記の方法(中間体4に記載の通り、ただし、反応物として3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸を用いて);C-28の酸の脱保護(中間体5および6に記載のとおり)および酸塩化物への変換(中間体7に記載のとおり)に従って、(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-ベンジル 5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-9-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート(中間体3)から製造した。該粗物質を、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。 LCMS: m/e 605.39 (M-Cl+OMe+ H)<sup>+</sup>, 4.12分(メソッド1)。

20

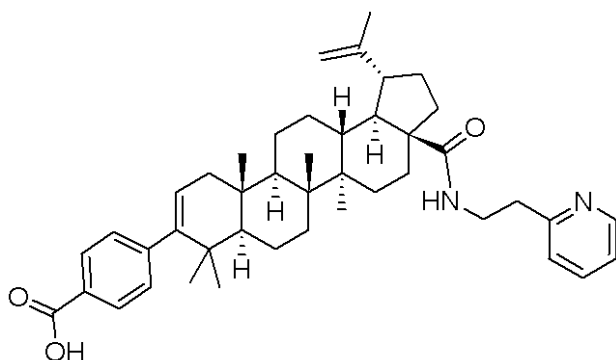
【 0 1 4 0 】

実施例1

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-3a-(2-(ピリジン-2-イル)エチルカルバモイル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

30

【 化 8 2 】



40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして2-(2-アミノエチル)ピリジンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(13 mg, 14%)。 LCMS: m/e 661.7 (M-H)<sup>-</sup>, 2.16分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.59 - 8.50 (m, 1 H), 8.02 - 7.95 (m, 2 H), 7.69 - 7.64 (m, 1 H), 7.24 - 7.17 (m, 3 H), 6.77 - 6.71 (m, 1 H), 5.28 (

50



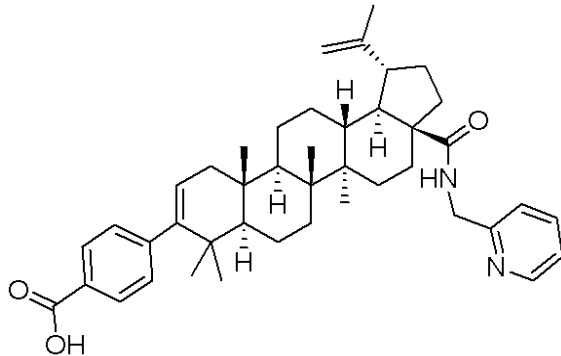
d,  $J=6.10$  Hz, 1 H), 4.73 (br. s., 1 H), 4.58 (br. s., 1 H), 3.73 - 3.66 (m, 2 H), 3.12 - 3.03 (m, 3 H), 2.42 (t,  $J=12.21$  Hz, 1 H), 2.08 (dd,  $J=16.94, 5.65$  Hz, 1 H), 1.97 (d,  $J=13.73$  Hz, 1 H), 1.89 - 1.78 (m, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.73 - 0.95 (m, 19 H), 0.95 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.92 (br. s., 6 H), 0.89 (s, 3 H).

【 0 1 4 1 】

#### 実施例2

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-3a-(ピリジン-2-イルメチルカルバモイル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化 8 3】



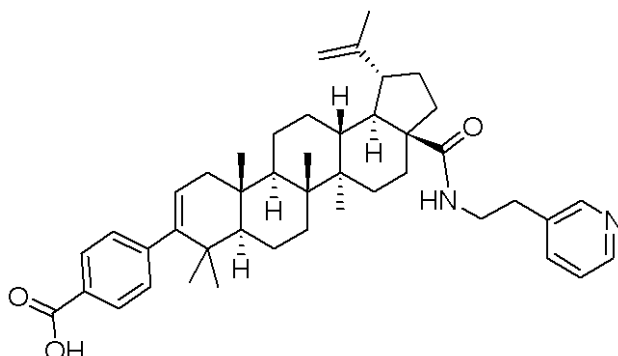
表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして2-(アミノメチル)ピリジンを用いて、製造した。該生成物をオフホワイト色の固形物として単離した(38 mg, 41%)。 LCMS:  $m/e$  647.6 ( $M-H$ )<sup>-</sup>, 2.13分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.54 (d,  $J=4.88$  Hz, 1 H), 7.99 (d,  $J=7.93$  Hz, 2 H), 7.69 (td,  $J=7.63, 1.53$  Hz, 1 H), 7.38 (d,  $J=7.93$  Hz, 1 H), 7.24 - 7.20 (m, 3 H), 7.09 - 7.03 (m, 1 H), 5.29 (d,  $J=5.49$  Hz, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 4.62 - 4.54 (m, 2 H), 4.54 - 4.47 (m, 1 H), 3.16 (td,  $J=10.99, 4.58$  Hz, 1 H), 2.49 - 2.42 (m, 1 H), 2.13 - 2.05 (m, 2 H), 2.00 - 1.80 (m, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 1.75 - 0.95 (m, 16 H), 0.94 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.82 (s, 3 H).

【 0 1 4 2 】

#### 実施例3

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-3a-(2-(ピリジン-3-イル)エチルカルバモイル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化 8 4】



10

20

30

40

50



表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして3-(2-アミノエチル)ピリジンを用いて、製造した。該生成物をオフホワイト色の固形物として単離した(70 mg, 74%)。 LCMS:  $m/e$  661.7 (M-H)<sup>-</sup>, 2.12分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.45 (br. s., 1 H), 8.41 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.80 (d, J=7.93 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J=7.48, 5.04 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.33 - 5.29 (m, 1 H), 4.72 (d, J=2.14 Hz, 1 H), 4.60 (br. s., 1 H), 3.57 - 3.40 (m, 2 H), 3.10 - 3.02 (m, 1 H), 2.94 - 2.84 (m, 2 H), 2.68 - 2.58 (m, 1 H), 2.17 (dd, J=17.24, 6.56 Hz, 1 H), 2.06 (d, J=13.43 Hz, 1 H), 1.70 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.80 - 0.95 (m, 19 H), 1.03 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H)。

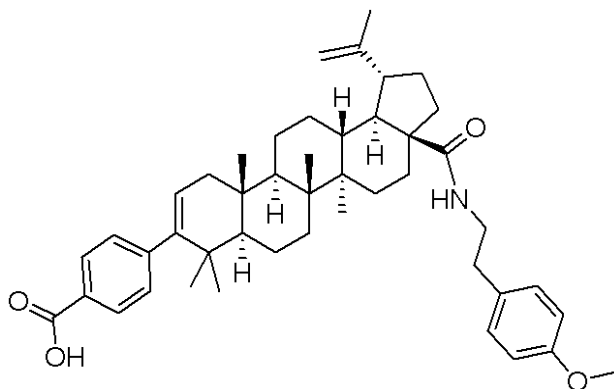
10

【 0 1 4 3 】

## 実施例4

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-メトキシフェネチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化 8 5】



20

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(36 mg, 49%)。 LCMS:  $m/e$  690.7 (M-H)<sup>-</sup>, 2.19分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.01 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.24 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.15 (d, J=8.78 Hz, 2 H), 6.89 - 6.84 (m, 2 H), 5.58 (t, J=5.65 Hz, 1 H), 5.34 - 5.29 (m, 1 H), 4.75 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.63 - 3.42 (m, 2 H), 3.07 (td, J=11.04, 3.51 Hz, 1 H), 2.85 - 2.71 (m, 2 H), 2.46 (td, J=12.17, 3.26 Hz, 1 H), 2.17 - 2.08 (m, 1 H), 2.01 - 1.82 (m, 2 H), 1.70 (s, 3 H), 1.75 - 0.98 (m, 18 H), 0.99 (s, 6 H), 0.98 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H)。

30

【 0 1 4 4 】

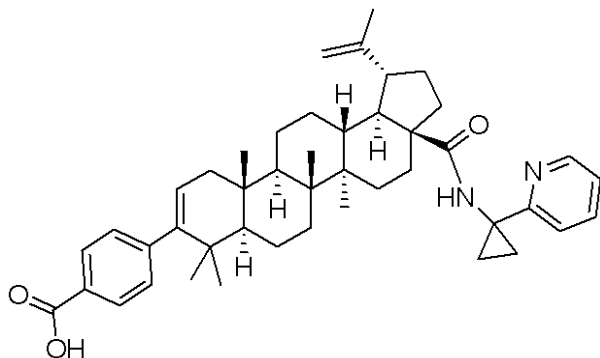
## 実施例5

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-3a-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

40



## 【化 8 6】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン、2 HClを用いて、製造した。該生成物を白色の膜状物として単離した(10 mg, 12%)。 LCMS: m/e 673.7 (M-H)<sup>-</sup>, 2.11分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.47 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 7.66 - 7.59 (m, 1 H), 7.43 (d, J=7.93 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 7.11 (dd, J=7.32, 4.88 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 5.28 (br. s., 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 3.16 (td, J=10.83, 3.97 Hz, 1 H), 2.49 (t, J=12.05 Hz, 1 H), 2.13 - 1.98 (m, 2 H), 1.97 - 1.85 (m, 1 H), 1.82 (dd, J=11.75, 7.78 Hz, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 1.74 - 0.87 (m, 21 H), 0.95 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H)。

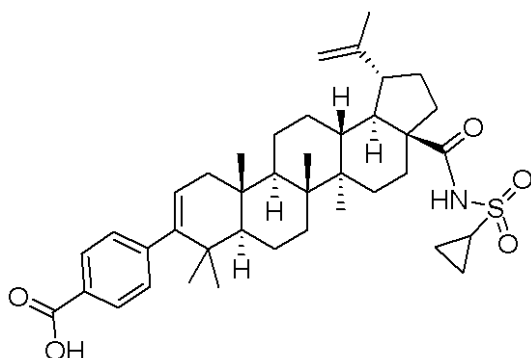
20

## 【 0 1 4 5 】

## 実施例6

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

## 【化 8 7】



30

40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてシクロプロパンスルホンアミドを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(25 mg, 21%)。 LCMS: m/e 660.6 (M-H)<sup>-</sup>, 2.04分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.99 (d, J=7.53 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=8.03 Hz, 2 H), 7.01 (br. s., 1 H), 5.31 (s, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 3.18 - 3.00 (m, 2 H), 2.51 (t, J=10.92 Hz, 1 H), 2.18 - 2.06 (m, 2 H), 2.04 - 1.82 (m, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 0.94 (s, 6 H), 1.80 - 0.87 (m, 20 H)。

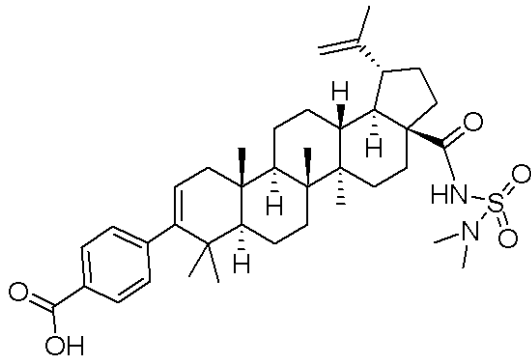
## 【 0 1 4 6 】

## 実施例7

50



4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(N,N-ジメチルスルファモイルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造  
【化 8 8】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてN,N-ジメチルスルファミドを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(12 mg, 10%)。 LCMS: m/e 663.5 (M-H)<sup>-</sup>, 2.08分(メソッド1)。  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.99 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 5.30 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 3.05 (td, J=10.99, 4.27 Hz, 1 H), 2.98 (s, 6 H), 2.48 (td, J=12.13, 3.20 Hz, 1 H), 2.11 (dd, J=17.24, 6.26 Hz, 1 H), 2.00 - 1.90 (m, 2 H), 1.84 (dd, J=12.21, 7.63 Hz, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.76 - 0.95 (m, 18 H), 1.03 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.93 (s, 6 H)。

20

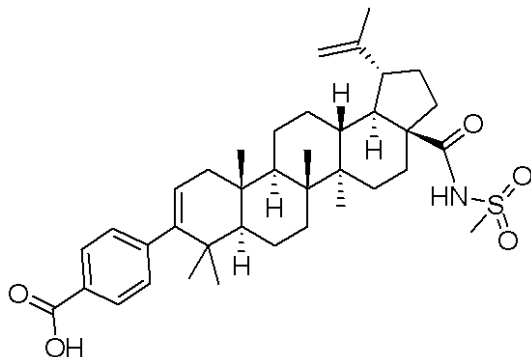
【 0 1 4 7 】

実施例8

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(メチルスルホニルカルバモイル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

30

【化 8 9】



40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてメタンスルホンアミドを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(22 mg, 19%)。 LCMS: m/e 634.4 (M-H)<sup>-</sup>, 2.01分(メソッド1)。  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.97 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.21 (d, J=8.55 Hz, 2 H), 5.31 - 5.27 (m, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.07 (td, J=10.99, 4.58 Hz, 1 H), 2.45 (td, J=12.44, 3.20 Hz, 1 H), 1.99 - 1.87 (m, 2 H), 1.83 (dd, J=12.51, 7.63 Hz, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.75 - 0.95 (m, 18 H),

50



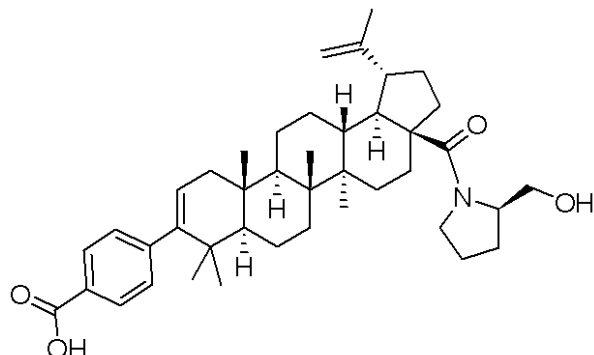
1.01 (s, 6 H), 0.97 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H).

【 0 1 4 8 】

#### 実施例9

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化90】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてD(-)プロリノールを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(22 mg, 27%)。 LCMS: m/e 640.6 (M-H)<sup>-</sup>, 2.18分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.99 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 7.24 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 5.34 - 5.30 (m, 1 H), 4.75 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 4.40 - 4.33 (m, 1 H), 3.89 - 3.81 (m, 1 H), 3.69 - 3.63 (m, 1 H), 3.60 - 3.54 (m, 1 H), 3.35 (ddd, J=10.73, 8.34, 6.27 Hz, 1 H), 3.06 - 2.93 (m, 2 H), 1.71 (s, 3 H), 2.14 - 0.95 (m, 25 H), 1.03 (s, 3 H), 1.01 (s, 6 H), 0.95 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H)。

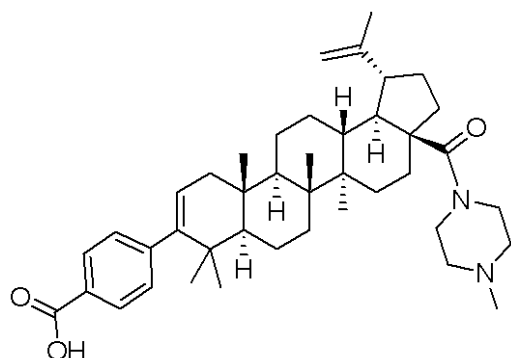
20

【 0 1 4 9 】

#### 実施例10

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化91】



40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして1-メチルピペラジンを用いて、製造した。該生成物を白色の膜状物として単離した(8 mg, 10%)。 LCMS: m/e 639.7 (M-H)<sup>-</sup>, 2.22分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.98 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.29 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 4.52 (br. s., 4

50



H), 3.68 - 3.58 (m, 2 H), 3.38 (br. s., 4 H), 2.99 - 2.90 (m, 1 H), 2.85 (s, 3 H), 2.86 - 2.78 (m, 1 H), 2.73 - 2.57 (m, 2 H), 2.11 (dd, J=17.09, 6.41 Hz, 1 H), 1.98 (d, J=13.43 Hz, 1 H), 1.69 (s, 3 H), 1.88 - 0.95 (m, 15 H), 0.99 (s, 3 H), 0.97 (s, 6 H), 0.93 (s, 3 H), 0.92 (br. s., 3 H). 注記: ピペラジンのピークはベースライン中にまで広がっていた。

【0150】

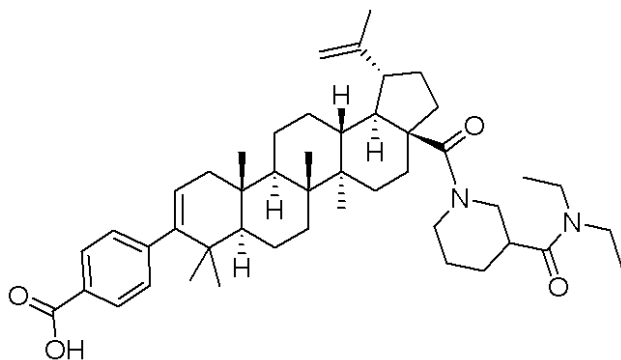
#### 実施例11

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(ジエチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリ

10

セン-9-イル)安息香酸の製造

【化92】



20

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてN,N-ジエチルニコペタミドを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(42 mg, 46%)。 LCMS: m/e 723.7 (M-H)<sup>-</sup>, 2.21分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.01 - 7.95 (m, 2 H), 7.24 - 7.24 (m, 2 H), 5.30 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.76 - 4.71 (m, 1 H), 1.72 - 1.66 (m, 3 H), 3.59 - 0.95 (m, 42 H), 1.02 - 0.99 (m, 3 H), 0.99 - 0.95 (m, 6 H), 0.95 - 0.90 (m, 6 H).

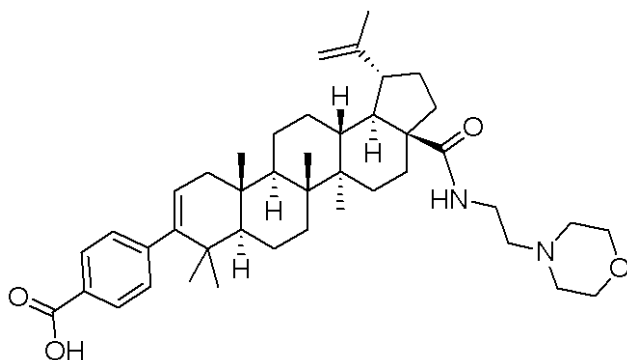
30

【0151】

#### 実施例12

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

【化93】



40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてN-(2-アミノエチル)モルホリンを用いて、製造した。該生成物を

50



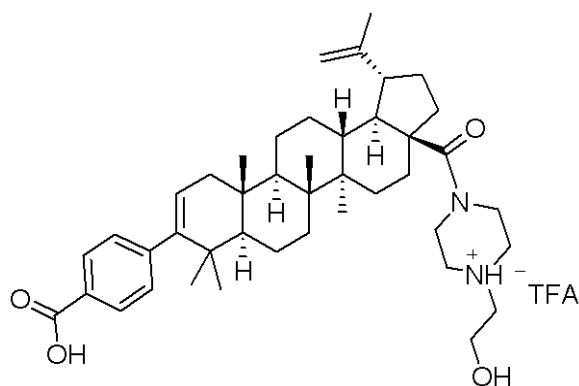
白色の固形物として単離した(13.7 mg, 16%)。 LCMS:  $m/e$  669.7 ( $M-H$ )<sup>-</sup>, 2.14分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 12.70 (br. s., 1 H), 7.97 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 7.24 - 7.18 (m, 3 H), 5.29 (d,  $J=4.88$  Hz, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 3.99 (br. s., 4 H), 3.80 - 3.72 (m, 1 H), 3.70 - 3.61 (m, 1 H), 3.56 (t,  $J=11.44$  Hz, 2 H), 3.23 (t,  $J=5.19$  Hz, 2 H), 3.08 (td,  $J=10.76, 4.12$  Hz, 1 H), 2.96 - 2.87 (m, 2 H), 2.48 - 2.39 (m, 1 H), 2.09 (dd,  $J=17.24, 6.26$  Hz, 1 H), 2.01 (d,  $J=13.73$  Hz, 1 H), 0.98 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.89 - 0.95 (m, 19 H), 0.95 (s, 6 H), 0.92 (s, 6 H)。

【 0 1 5 2 】

#### 実施例13

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸, TFAの製造

【化94】



表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンを用いて、製造した。該生成物を白色の膜状物として単離した(2.6 mg, 2.6%)。 LCMS:  $m/e$  669.6 ( $M-H$ )<sup>-</sup>, 2.13分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.93 (d,  $J=8.28$  Hz, 2 H), 7.23 (d,  $J=8.28$  Hz, 2 H), 5.31 (d,  $J=6.27$  Hz, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 3.92 - 3.87 (m, 1 H), 3.52 - 3.10 (m, 10 H), 3.01 - 2.83 (m, 2 H), 2.23 - 2.11 (m, 1 H), 2.07 - 1.97 (m, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.91 - 0.95 (m, 20 H), 1.03 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H)。

【 0 1 5 3 】

#### 実施例14

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-メトキシフェニルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

10

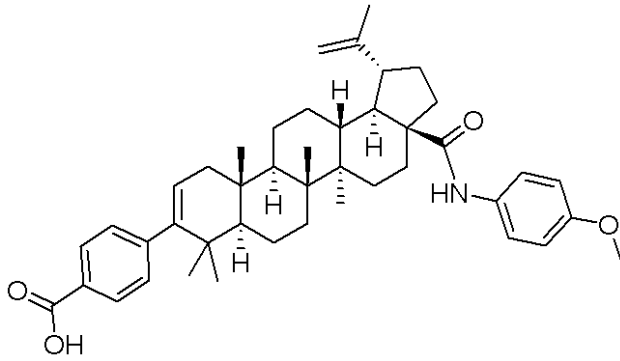
20

30

40



## 【化 9 5】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてp-アニシジンを用いて、製造した。該生成物を黄褐色の固形物として単離した(40 mg, 47%)。 LCMS: m/e 662.6 (M-H)<sup>-</sup>, 2.15分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.98 (d, J=8.55 Hz, 2 H), 7.40 - 7.34 (m, 2 H), 7.22 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 6.90 - 6.84 (m, 2 H), 5.31 - 5.28 (m, 1 H), 4.76 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.21 (td, J=11.06, 4.43 Hz, 1 H), 2.67 - 2.58 (m, 1 H), 2.16 - 1.97 (m, 3 H), 1.89 (dd, 1 H), 1.76 (d, J=10.99 Hz, 1 H), 1.71 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.72 - 0.95 (m, 16 H), 0.97 (s, 3 H), 0.92 (s, 6 H)。

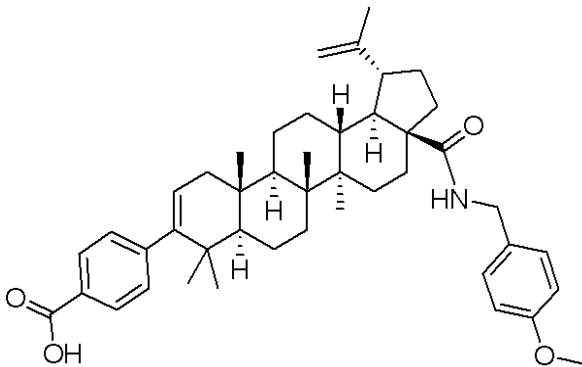
20

## 【 0 1 5 4】

## 実施例15

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-メトキシベンジルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペント[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

## 【化 9 6】



30

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして4-アミノメチル-アニソールを用いて、製造した。該生成物をオフホワイト色の固形物として単離した(31 mg, 36%)。 LCMS: m/e 676.6 (M-H)<sup>-</sup>, 2.16分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.99 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.24 - 7.19 (m, 4 H), 6.86 (d, J=8.55 Hz, 2 H), 5.80 (t, J=5.65 Hz, 1 H), 5.30 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 4.44 (dd, J=14.34, 5.80 Hz, 1 H), 4.30 (dd, J=14.34, 5.49 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.20 (td, J=10.99, 4.27 Hz, 1 H), 2.59 - 2.51 (m, 1 H), 2.11 (dd, J=17.24, 6.26 Hz, 1 H), 2.04 - 1.94 (m, 1 H), 1.90 (d, J=13.12 Hz, 1 H), 1.78 - 1.72 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 1.71 - 0.95 (m, 16 H), 0.98 (s, 6 H), 0.94 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H)。

40

## 【 0 1 5 5】

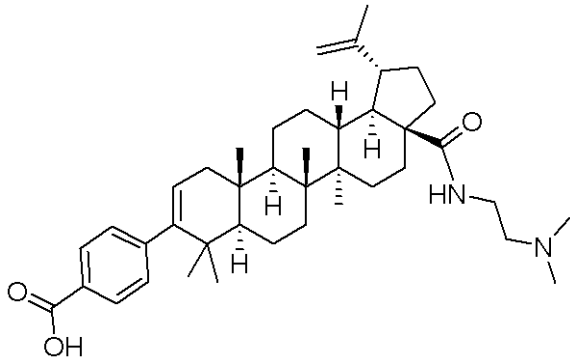
50



## 実施例16

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

【化97】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての一般的な方法のためのメソッドに従って、反応アミンとしてN,N-ジメチルエチレンジアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(200 mg, 66%)。 LCMS: m/e 627.6 (M-H)<sup>-</sup>, 2.20分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 12.52 (br. s., 1 H), 8.00 (d, J=8.03 Hz, 2 H), 7.40 (t, J=4.64 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 5.31 (d, J=4.52 Hz, 1 H), 4.75 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 3.79 - 3.61 (m, 2 H), 3.30 - 3.20 (m, 2 H), 3.12 (td, J=10.79, 4.02 Hz, 1 H), 2.88 (s, 6 H), 2.51 - 2.42 (m, 1 H), 2.16 - 2.03 (m, 2 H), 1.00 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 1.95 - 0.95 (m, 19 H), 0.98 (s, 3 H), 0.94 (s, 6 H)。

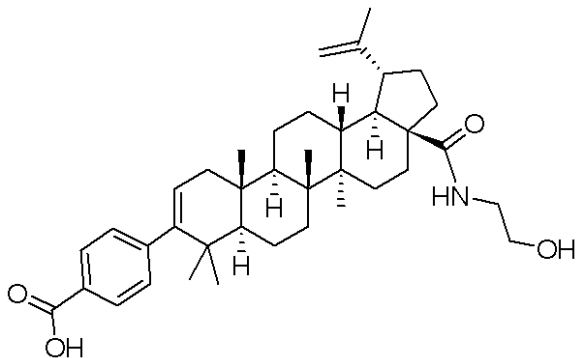
20

【0156】

## 実施例17

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

【化98】



40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてエタノールアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(12 mg, 16%)。 LCMS: m/e 600.6 (M-H)<sup>-</sup>, 2.06分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.99 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 6.07 (t, J=5.65 Hz, 1 H), 5.33 - 5.25 (m, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 3.74 (t, J=4.88 Hz, 2 H), 3.55 - 3.46 (m, 1 H), 3.43 - 3.35 (m, 1 H), 3.12

50



(td,  $J=10.99$ ,  $3.97$  Hz,  $1$  H),  $2.52 - 2.45$  (m,  $1$  H),  $2.10$  (dd,  $J=17.24$ ,  $6.26$  Hz,  $1$  H),  $2.03 - 1.92$  (m,  $2$  H),  $1.69$  (s,  $3$  H),  $1.00$  (s,  $6$  H),  $1.82 - 0.95$  (m,  $18$  H),  $0.97$  (s,  $3$  H),  $0.92$  (s,  $6$  H).

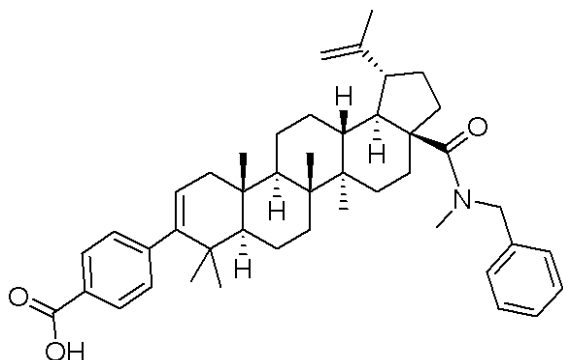
【0157】

#### 実施例18

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(ベンジル(メチル)カルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化99】

10



20

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてN-メチルベンジルアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の膜状物として単離した( $15$  mg,  $18\%$ )。 LCMS:  $m/e$   $660.6$  ( $M-H$ ) $^-$ ,  $2.28$ 分(メソッド1)。

$^1H$  NMR ( $500$  MHz, クロロホルム- $d$ ) ppm  $7.99$  (d,  $J=8.55$  Hz,  $2$  H),  $7.33$  (t,  $J=7.32$  Hz,  $2$  H),  $7.29 - 7.20$  (m,  $5$  H),  $5.32 - 5.28$  (m,  $1$  H),  $4.76$  (d,  $J=2.14$  Hz,  $1$  H),  $4.72$  (d,  $J=14.34$  Hz,  $1$  H),  $4.60$  (s,  $1$  H),  $4.47$  (br. s.,  $1$  H),  $3.09$  (td,  $J=11.06$ ,  $3.51$  Hz,  $1$  H),  $3.05 - 2.88$  (m,  $3$  H),  $2.32 - 2.18$  (m,  $1$  H),  $2.16 - 2.03$  (m,  $2$  H),  $1.71$  (s,  $3$  H),  $1.04$  (s,  $3$  H),  $0.99$  (s,  $6$  H),  $1.82 - 0.95$  (m,  $19$  H),  $0.94$  (s,  $3$  H),  $0.93$  (s,  $3$  H)。

30

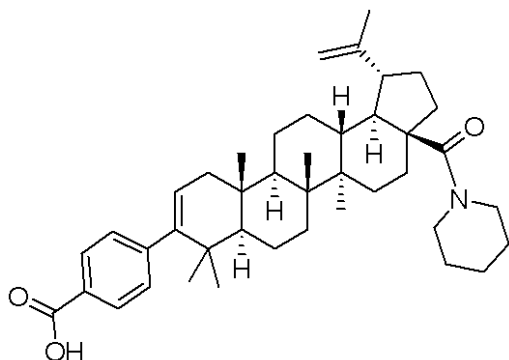
【0158】

#### 実施例19

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(ピペリジン-1-カルボニル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化100】

40



表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてピペリジンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として

50



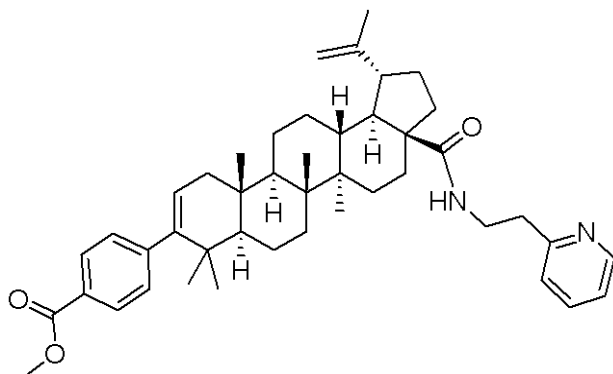
単離した(23 mg, 29%)。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.99 (d,  $J=8.03$  Hz, 2 H), 7.24 (d,  $J=8.03$  Hz, 2 H), 5.32 (d,  $J=3.01$  Hz, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 3.66 - 3.46 (m, 4 H), 3.09 - 2.93 (m, 2 H), 1.71 (s, 3 H), 2.20 - 0.95 (m, 27 H), 1.03 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H)。

【0159】

#### 実施例20

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

【化101】



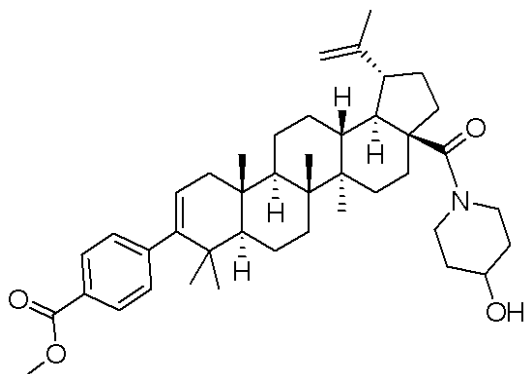
表題の化合物を、C-28 アミド形成についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして2-(2-アミノエチル)ピリジンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(44 mg, 25%)。 LCMS:  $m/e$  677.63 ( $M+H$ ) $^+$ , 2.71分(メソッド1)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.52 (d,  $J=3.97$  Hz, 1 H), 7.91 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 7.62 (td,  $J=7.63, 1.83$  Hz, 1 H), 7.21 - 7.12 (m, 5 H), 6.73 (t,  $J=5.34$  Hz, 1 H), 5.26 (dd,  $J=6.26, 1.68$  Hz, 1 H), 4.73 (d,  $J=1.83$  Hz, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.67 (q,  $J=6.00$  Hz, 2 H), 3.10 (td,  $J=11.14, 3.97$  Hz, 1 H), 3.03 - 2.97 (m, 2 H), 2.41 (td,  $J=12.21, 3.36$  Hz, 1 H), 2.07 (dd,  $J=17.40, 6.41$  Hz, 1 H), 2.00 - 1.94 (m, 1 H), 1.94 - 1.84 (m, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 1.74 - 0.92 (m, 17 H), 0.92 (s, 3 H), 0.89 (s, 6 H), 0.88 (s, 3 H)。

【0160】

#### 実施例21

メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造

【化102】



10

20

30

40

50



表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして4-ヒドロキシピペリジンを用いて、製造した。LCMS:  $m/e$  656.6 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 3.10分(メソッド2). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.92 (d,  $J=8.55$  Hz, 2 H), 7.19 (d,  $J=8.55$  Hz, 2 H), 5.28 (dd,  $J=6.26, 1.68$  Hz, 1 H), 4.73 (d,  $J=2.14$  Hz, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.19 - 3.88 (m, 2 H), 3.22 - 3.01 (m, 2 H), 3.01 (td,  $J=10.99, 3.36$  Hz, 1 H), 2.97 - 2.90 (m, 1 H), 2.15 - 2.06 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 2.01 - 0.95 (m, 25 H), 0.99 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H).

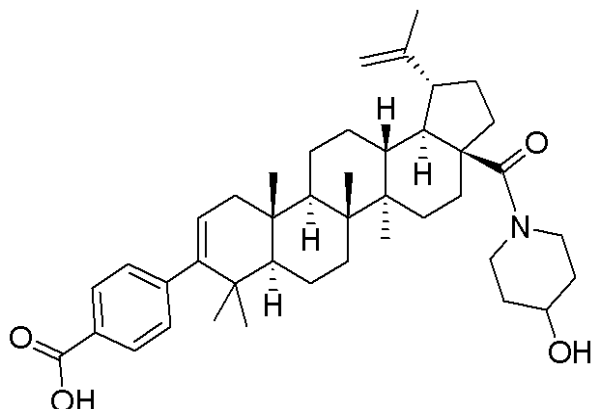
【0161】

10

#### 実施例22

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化103】



20

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして4-ヒドロキシピペリジンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(7.7 mg, 9.4%). LCMS:  $m/e$  642.6 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.46分(メソッド2). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.00 (d,  $J=8.28$  Hz, 2 H), 7.24 (d,  $J=8.28$  Hz, 2 H), 5.32 (d,  $J=4.77$  Hz, 1 H), 4.75 (d,  $J=1.51$  Hz, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 4.21 - 3.89 (m, 3 H), 3.25 - 2.90 (m, 4 H), 1.71 (s, 3 H), 2.17 - 0.95 (m, 26 H), 1.02 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H).

【0162】

30

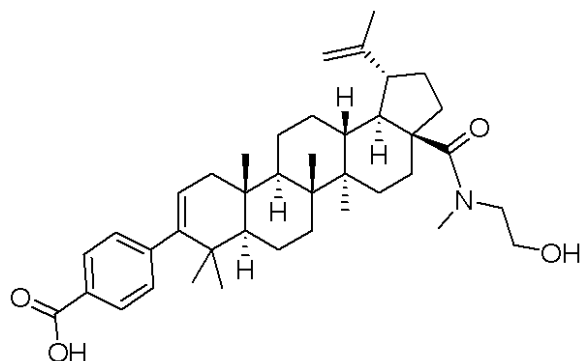
#### 実施例23

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

40



## 【化 1 0 4】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして2-メチルアミノエタノールを用いて、製造した。該生成物を白色の膜状物として単離した(6.1 mg, 7.8%)。 LCMS:  $m/e$  616.6 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.50分(メソッド2)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.98 (d,  $J=7.63$  Hz, 2 H), 7.21 (d,  $J=7.93$  Hz, 2 H), 5.31 - 5.27 (m, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 3.81 (t,  $J=4.73$  Hz, 2 H), 3.58 - 3.53 (m, 2 H), 3.15 (s, 3 H), 3.01 - 2.93 (m, 1 H), 2.88 (t,  $J=10.83$  Hz, 1 H), 2.29 (d,  $J=13.43$  Hz, 1 H), 2.16 - 2.03 (m, 3 H), 1.94 - 1.81 (m, 1 H), 1.69 (s, 3 H), 1.78 - 0.95 (m, 16 H), 1.00 (s, 6 H), 0.97 (s, 3 H), 0.92 (s, 6 H)。

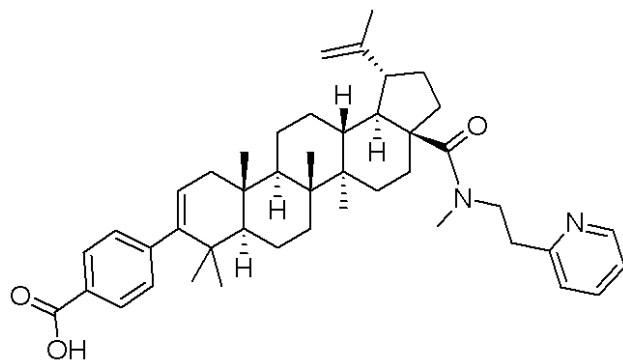
20

## 【 0 1 6 3】

## 実施例24

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(メチル(2-(ピリジン-2-イル)エチル)カルバモイル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

## 【化 1 0 5】



30

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして2-(2-メチルアミノエチル)ピリジンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(22 mg, 25%)。 LCMS:  $m/e$  675.7 ( $M-H$ )<sup>-</sup>, 2.23分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.49 (d,  $J=4.58$  Hz, 1 H), 7.83 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 7.71 (td,  $J=7.63, 1.53$  Hz, 1 H), 7.27 (d,  $J=7.93$  Hz, 1 H), 7.22 (dd,  $J=7.02, 5.19$  Hz, 1 H), 7.15 (d,  $J=7.93$  Hz, 2 H), 5.23 (d,  $J=4.88$  Hz, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 3.69 - 3.60 (m, 1 H), 3.02 - 2.84 (m, 7 H), 2.19 (d,  $J=12.82$  Hz, 1 H), 2.07 (dd,  $J=17.55, 6.56$  Hz, 1 H), 2.01 - 1.93 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.72 - 0.95 (m, 19 H), 0.95 (s, 6 H), 0.92 (s, 3 H), 0.88 (s, 6 H)。

40

## 【 0 1 6 4】

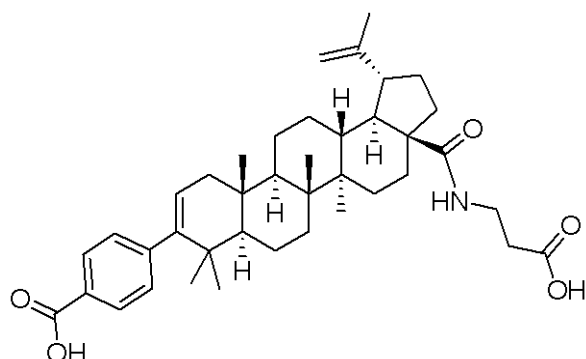
## 実施例25

50



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

【化106】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして L-アラニン、エチルエステル塩酸塩を用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(102 mg, 73%)。 LCMS: m/e 628.6 (M-H)<sup>-</sup>, 1.96分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.97 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 6.27 (t, J=6.10 Hz, 1 H), 5.24 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.75 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 3.63 - 3.47 (m, 2 H), 3.08 (td, 1 H), 2.71 - 2.59 (m, 2 H), 2.39 (td, J=12.21, 3.36 Hz, 1 H), 2.06 - 1.90 (m, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 1.79 - 0.95 (m, 18 H), 0.95 (s, 3 H), 0.88 (br. s., 9 H)。

20

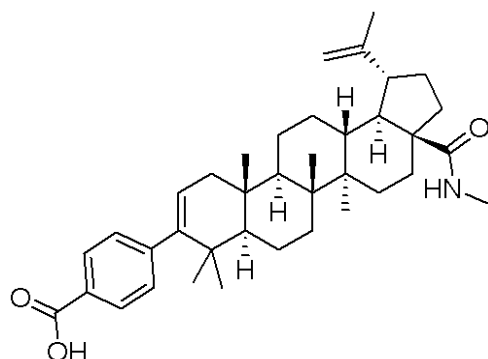
【0165】

実施例26

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(メチルカルバモイル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

30

【化107】



40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてメチルアミン(2M/THF, 10当量 使用)を用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(92 mg, 77%)。 LCMS: m/e 570.6 (M-H)<sup>-</sup>, 2.22分(メソッド3)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.88 (br. s., 1 H), 7.86 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.49 (q, J=4.27 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.24 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=2.14 Hz, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 3.04 (td, J=10.76, 4.43 Hz, 1 H), 2.66 - 2.59 (m, 1 H), 2.56 (d, J=4.58 Hz, 3 H), 2.13 - 2.04 (m, 2 H), 1.64 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.80 - 0.93 (m, 19 H), 0.91 (s, 3 H), 0

50



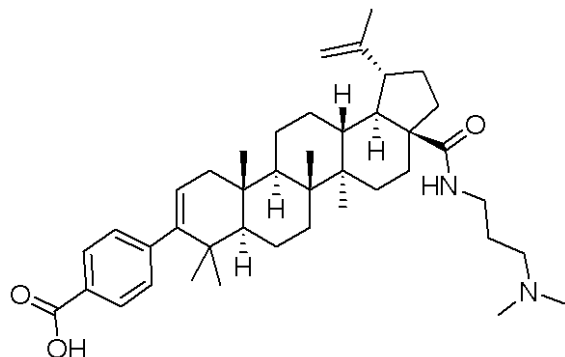
.88 (s, 6 H).

【 0 1 6 6 】

## 実施例27

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

【化 1 0 8 】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして3-(ジメチルアミノ)プロピルアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(65 mg, 51%)。 LCMS: m/e 641.7 (M-H)<sup>-</sup>, 2.22分(メソッド3)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.86 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.80 (t, J=5.80 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 5.24 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 3.14 - 3.07 (m, 2 H), 3.03 (td, J=10.76, 4.43 Hz, 1 H), 2.95 (t, J=7.48 Hz, 2 H), 2.72 (s, 6 H), 2.66 - 2.57 (m, 1 H), 2.13 (d, J=3.12 Hz, 1 H), 2.07 (dd, J=17.55, 6.56 Hz, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.83 - 0.95 (m, 21 H), 0.96 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.88 (s, 6 H)。

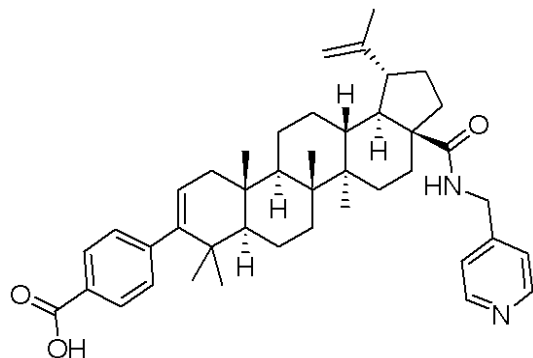
20

【 0 1 6 7 】

## 実施例28

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-3a-(ピリジン-4-イルメチルカルバモイル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化 1 0 9 】



40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして4-ピコリルアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(14 mg, 11%)。 LCMS: m/e 647.7 (M-H)<sup>-</sup>, 2.21分(メソッド3)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.49 (d, J=5.80 Hz, 2 H), 8.30 (t, J=5.95 Hz, 1 H), 7

50



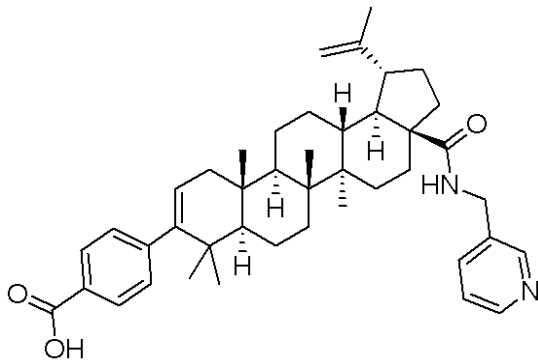
.84 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.23 (d, J=5.80 Hz, 2 H), 7.17 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 5.23 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.66 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.31 - 4.25 (m, 1 H), 4.23 - 4.18 (m, 1 H), 3.01 (td, J=10.99, 4.58 Hz, 1 H), 2.60 - 2.53 (m, 1 H), 2.22 (d, J=13.73 Hz, 1 H), 2.06 (dd, J=17.24, 6.26 Hz, 1 H), 1.87 (dd, J=12.05, 7.78 Hz, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.77 - 0.95 (m, 18 H), 0.96 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.88 (s, 6 H), 0.83 (s, 3 H).

【 0 1 6 8 】

#### 実施例29

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-3a-(ピリジン-3-イルメチルカルバモイル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【 化 1 1 0 】



表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして3-(アミノメチル)ピリジンを用いて、製造した。該生成物をオフホワイト色の固形物として単離した(25 mg, 18%)。 LCMS: m/e 647.6 (M-H)<sup>-</sup>, 2.21分(メソッド3)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.48 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=4.58, 1.53 Hz, 1 H), 8.26 (t, J=5.95 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.64 (d, J=7.93 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J=7.78, 4.73 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.23 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.31 (dd, J=15.11, 5.95 Hz, 1 H), 4.18 (dd, J=14.95, 5.80 Hz, 1 H), 3.03 (td, J=10.91, 4.12 Hz, 1 H), 2.60 - 2.53 (m, 1 H), 2.18 (d, J=13.43 Hz, 1 H), 2.06 (dd, J=17.24, 6.56 Hz, 1 H), 1.81 (dd, J=11.90, 7.63 Hz, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.74 - 0.95 (m, 18 H), 0.95 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.88 (s, 6 H), 0.79 (s, 3 H)。

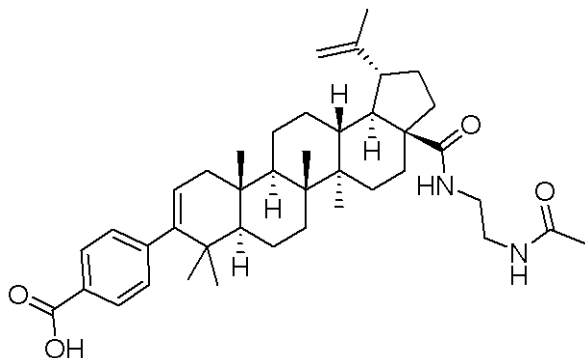
【 0 1 6 9 】

#### 実施例30

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-アセトアミドエチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造



## 【化 1 1 1】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてN-アセチルエチレンジアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(43 mg, 34%)。 LCMS:  $m/e$  641.7 (M-H)<sup>-</sup>, 2.19分(メソッド3)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.84 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.60 (br. s., 1 H), 7.19 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.23 (d, J=5.19 Hz, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 4.54 (s, 1 H), 3.16 - 2.97 (m, 5 H), 2.65 - 2.55 (m, 1 H), 2.13 - 2.03 (m, 2 H), 1.79 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 1.82 - 0.95 (m, 19 H), 0.95 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 0.88 (s, 6 H)。

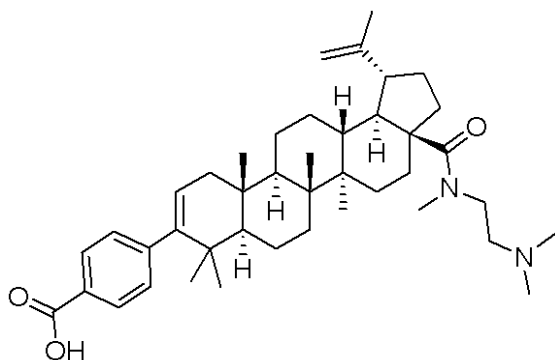
20

## 【 0 1 7 0 】

## 実施例31

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

## 【化 1 1 2】



30

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてN,N,N'-トリメチルエチレンジアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(58 mg, 48%)。 LCMS:  $m/e$  641.7 (M-H)<sup>-</sup>, 2.31分(メソッド3)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.86 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=8.55 Hz, 2 H), 5.24 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 3.68 - 3.45 (m, 2 H), 2.94 - 2.81 (m, 2 H), 3.08 (br. s., 5 H), 2.73 (br. s., 6 H), 2.23 (br. s., 1 H), 2.13 - 1.98 (m, 2 H), 1.66 (s, 3 H), 1.73 - 0.95 (m, 18 H), 0.97 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.88 (s, 6 H)。

40

## 【 0 1 7 1 】

## 実施例32

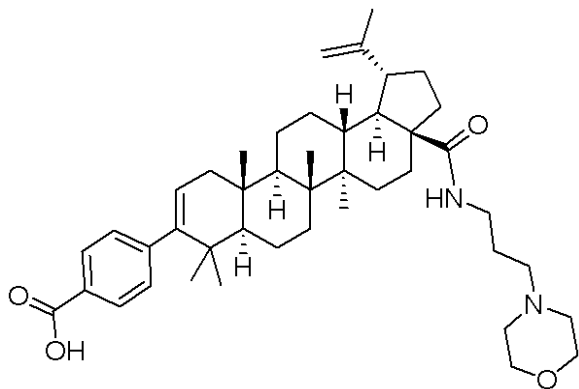
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(3-モルホリノプロピルカルバモイル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8

50



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

【化 1 1 3】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてN-(3-アミノプロピル)モルホリンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(94 mg, 93%)。 LCMS: m/e 683.8 (M-H)<sup>-</sup>, 2.25分(メソッド3)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.86 (br. s., 1 H), 7.86 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.79 (br. s., 1 H), 7.22 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.24 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.05 - 3.92 (m, 2 H), 3.78 - 3.67 (m, 2 H), 3.62 (br. s., 1 H), 3.17 - 2.95 (m, 6 H), 2.68 - 2.58 (m, 1 H), 2.31 (br. s., 1 H), 2.19 - 2.02 (m, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 1.86 - 0.95 (m, 22 H), 0.92 (s, 3 H), 0.89 (s, 6 H)。

20

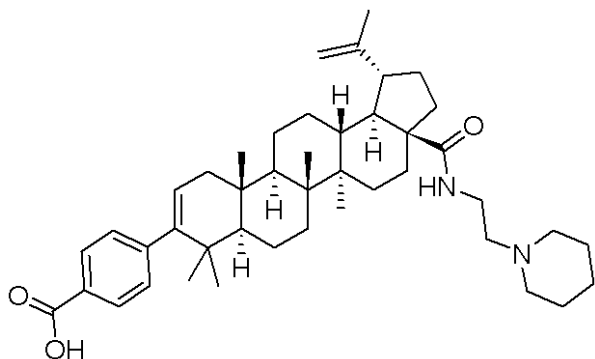
【 0 1 7 2 】

実施例33

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(2-(ピペリジン-1-イル)エチルカルバモイル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

30

【化 1 1 4】



40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてN-(2-アミノエチル)ピペリジンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(100 mg, 75%)。 LCMS: m/e 667.7 (M-H)<sup>-</sup>, 2.29分(メソッド3)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Pyr) ppm 8.47 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.81 (br. s., 1 H), 7.41 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.40 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.98 (d, J=2.44 Hz, 1 H), 4.81 (br. s., 1 H), 3.73 - 3.56 (m, 3 H), 3.13 - 3.05 (m, 1 H), 2.58 (t, J=6.26 Hz, 2 H), 2.48 - 2.35 (m, 4 H), 2.25 (t, J=8.39 Hz, 1 H), 2.17 - 2.06 (m, 2 H), 2.03 - 1.95 (m, 1 H), 1.82 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 1.85 - 0.95 (m, 23 H), 1.1

50



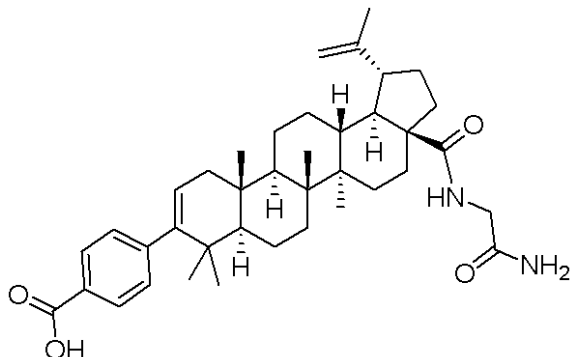
0 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H).

【 0 1 7 3 】

#### 実施例34

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-アミノ-2-オキソエチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【 化 1 1 5 】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてグリシンアミド塩酸塩を用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(29 mg, 33%)。 LCMS: m/e 613.6 (M-H)<sup>-</sup>, 2.16分(メソッド3)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.97 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.21 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 6.31 (t, J=5.34 Hz, 1 H), 6.11 (br. s., 1 H), 5.64 (br. s., 1 H), 5.31 - 5.27 (m, 1 H), 4.75 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 4.00 (dd, J=16.17, 5.19 Hz, 1 H), 3.89 (dd, J=16.17, 5.19 Hz, 1 H), 3.11 (td, J=11.06, 4.73 Hz, 1 H), 2.46 (td, J=12.13, 3.51 Hz, 1 H), 2.10 (dd, J=17.24, 6.56 Hz, 1 H), 2.04 - 1.87 (m, 2 H), 1.81 (dd, J=12.05, 7.78 Hz, 1 H), 1.69 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.76 - 0.95 (m, 17 H), 0.97 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H)。

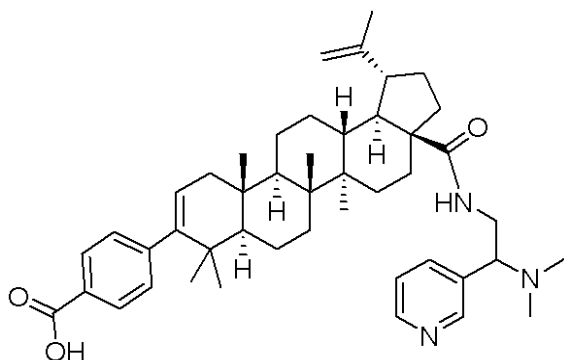
20

【 0 1 7 4 】

#### 実施例35

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

【 化 1 1 6 】



40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして(2-アミノ-1-(3-ピリジル)エチル)ジメチルアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(80 mg, 78%)。 LCMS: m/e 704.7 (M-

50



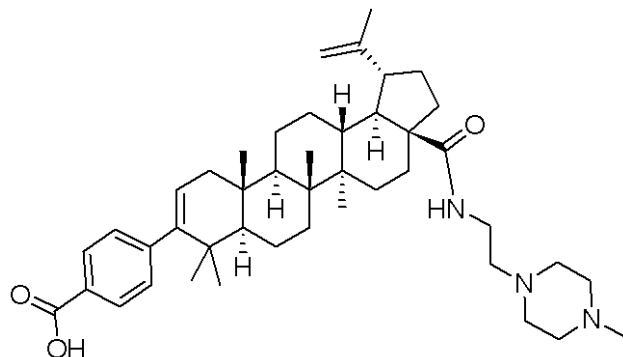
H)<sup>-</sup>, 2.23分(メソッド3).

【0175】

#### 実施例36

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチルカルバモイル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化117】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エチルアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(56 mg, 56%)。 LCMS: m/e 682.7 (M-H)<sup>-</sup>, 2.25分(メソッド3)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.88 (br. s., 1 H), 7.86 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 5.24 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.68 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 4.02 - 2.32 (m, 17 H), 2.15 (d, J=12.51 Hz, 1 H), 2.08 (dd, J=17.09, 6.10 Hz, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 1.88 - 0.94 (m, 19 H), 0.92 (s, 3 H), 0.89 (s, 6 H)。

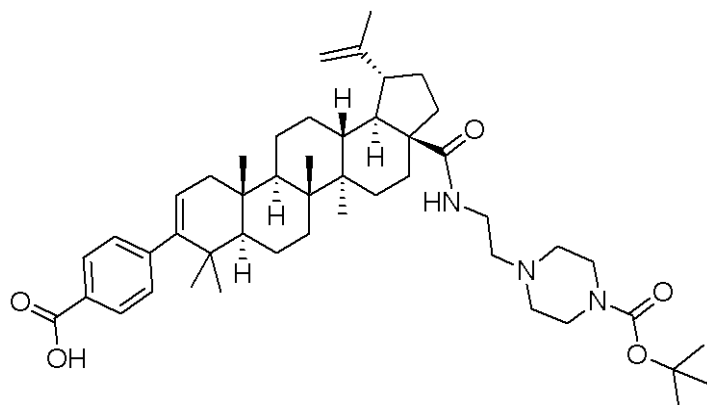
20

【0176】

#### 実施例37

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化118】



40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして4-N-(2-アミノエチル)-1-N-Boc-ピペラジンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(69 mg, 56%)。 LCMS: m/e 768.8 (M-H)<sup>-</sup>, 2.32分(メソッド3)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.86 (br. s., 1 H), 7.96 (b

50



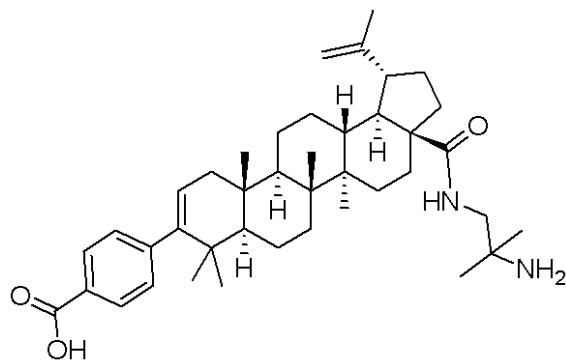
r. s., 1 H), 7.86 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.24 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 4.00 (br. s., 2 H), 3.53 - 3.40 (m, 4 H), 3.32 - 2.96 (m, 6 H), 2.67 - 2.53 (m, 1 H), 2.18 - 2.03 (m, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 1.42 (s, 9 H), 0.96 (s, 3 H), 1.84 - 0.95 (m, 20 H), 0.95 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.88 (s, 6 H).

【 0 1 7 7 】

#### 実施例38

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-アミノ-2-メチルプロピルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化 1 1 9】



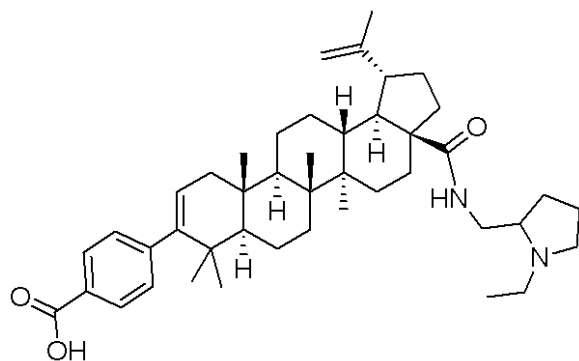
表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして1,2-ジアミノ-2-メチルプロパンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(66 mg, 68%)。 LCMS: m/e 627.7 (M-H)<sup>-</sup>, 2.19分(メソッド3)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.76 (t, J=6.41 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.78 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.66 (dd, J=14.95, 6.10 Hz, 1 H), 3.58 (dd, J=14.65, 5.49 Hz, 1 H), 3.15 (td, J=10.91, 4.12 Hz, 1 H), 2.63 (td, J=12.36, 3.36 Hz, 1 H), 2.29 (d, J=13.73 Hz, 1 H), 1.74 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 2.23 - 0.95 (m, 20 H), 1.07 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H).

【 0 1 7 8 】

#### 実施例39

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1-エチルピロリジン-2-イル)メチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化 1 2 0】



10

20

30

40

50



表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして1-エチル-2-アミノメチレンピロリジンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(35 mg, 34%)。 LCMS:  $m/e$  667.7 (M-H)<sup>-</sup>, 2.27分(メソッド3)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.18 (br. s., 1 H), 8.06 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.33 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.40 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.81 (s, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 4.06 - 3.67 (m, 4 H), 3.58 - 3.43 (m, 1 H), 3.26 - 3.12 (m, 3 H), 2.65 - 2.55 (m, 1 H), 2.41 (d, J=13.12 Hz, 1 H), 1.77 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 2.34 - 0.95 (m, 27 H), 1.03 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H)。

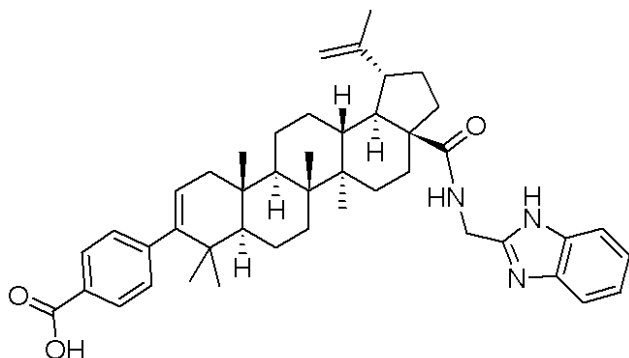
10

【 0 1 7 9 】

## 実施例40

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化 1 2 1】



20

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法のための上記のメソッドに従って、反応アミンとして2-アミノメチルベンゾイミダゾール、HClを用いて、製造した。該生成物を黄褐色の固形物として単離した(32 mg, 46%)。 LCMS:  $m/e$  686.7 (M-H)<sup>-</sup>, 2.27分(メソッド3)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.83 (br. s., 1 H), 8.49 (t, J=4.52 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.72 - 7.65 (m, 2 H), 7.42 - 7.35 (m, 2 H), 7.22 (ddd, 2 H), 5.24 (d, J=4.77 Hz, 1 H), 4.65 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 4.55 (br. s., 2 H), 4.53 (s, 1 H), 3.00 (td, J=10.79, 4.27 Hz, 1 H), 2.51 - 2.43 (m, 1 H), 2.26 (d, J=12.80 Hz, 1 H), 2.06 (dd, J=16.81, 6.27 Hz, 1 H), 1.95 (dd, J=11.42, 7.91 Hz, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 1.81 - 0.83 (m, 18 H), 0.68 (s, 3 H)。

30

【 0 1 8 0 】

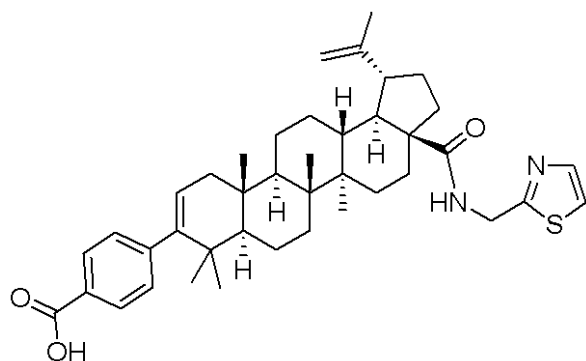
## 実施例41

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-3a-(チアゾール-2-イルメチルカルバモイル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

40



## 【化 1 2 2】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして2-アミノメチルチアゾール塩酸塩を用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(55 mg, 85%)。 LCMS:  $m/e$  653.6 (M-H)<sup>-</sup>, 2.23分(メソッド3)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.53 (t, J=5.90 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.71 (d, J=3.26 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=3.26 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 5.26 (d, J=4.52 Hz, 1 H), 4.70 (d, J=2.26 Hz, 1 H), 4.63 - 4.45(m, 3 H), 3.00 - 3.09 (m, 1 H), 2.70 - 2.59 (m, 1 H), 2.21 (d, J=12.80 Hz, 1 H), 2.09 (dd, J=17.44, 6.15 Hz, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 1.94 - 0.95 (m, 20 H), 0.96 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.90 (s, 6 H)。

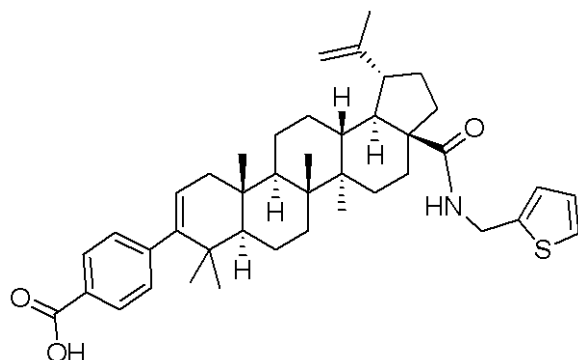
20

## 【 0 1 8 1】

## 実施例42

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-3a-(チオフェン-2-イルメチルカルバモイル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

## 【化 1 2 3】



30

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして2-チオフェンメチルアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(44 mg, 66%)。 LCMS:  $m/e$  652.7 (M-H)<sup>-</sup>, 2.24分(メソッド3)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.81 (br. s., 1 H), 8.25 (t, J=5.90 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.37 (dd, J=4.39, 1.88 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 6.97 - 6.92 (m, 2 H), 5.26 (d, J=4.52 Hz, 1 H), 4.69 (d, J=2.26 Hz, 1 H), 4.57 (s, 1 H), 4.48 (dd, J=15.31, 5.77 Hz, 1 H), 4.37 (dd, J=15.06, 6.02 Hz, 1 H), 3.11 - 3.01 (m, 1 H), 2.71 - 2.61 (m, 1 H), 2.16 (d, J=12.80 Hz, 1 H), 2.09 (dd, J=17.19, 6.15 Hz, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.88 - 0.94 (m, 19 H), 0.97 (s, 6 H), 0.91 (s, 3 H), 0.90 (s, 6 H)。

40

## 【 0 1 8 2】

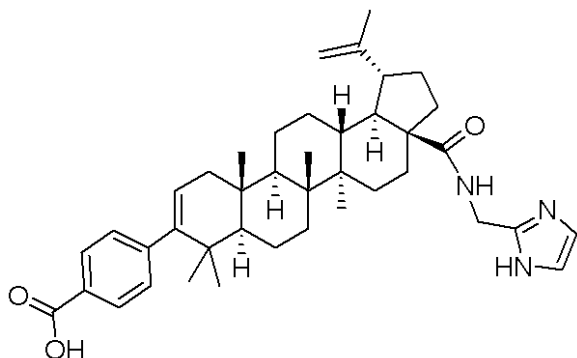
50



## 実施例43

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1H-イミダゾール-2-イル)メチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化124】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして2-アミノメチル-1H-イミダゾール二塩酸塩を用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(35 mg, 52%)。 LCMS: m/e 636.7 (M-H)<sup>-</sup>, 2.2 3分(メソッド3). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.33 (t, J=5.14 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.37 (s, 2 H), 7.23 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 5.25 (d, J=4.52 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=2.26 Hz, 1 H), 4.57 (s, 1 H), 4.41 - 4.30 (m, 2 H), 3.01 (td, J=10.98, 5.14 Hz, 1 H), 2.54 - 2.44 (m, 1 H), 2.23 - 2.16 (m, 1 H), 2.08 (dd, J=17.94, 6.65 Hz, 1 H), 1.91 - 1.83 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.77 - 0.95 (m, 19 H), 0.96 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.90 (s, 6 H), 0.77 (s, 3 H).

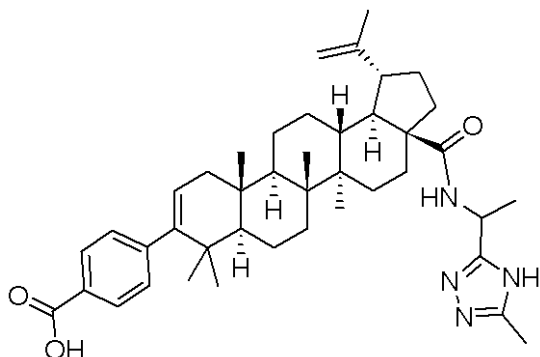
20

【0183】

## 実施例44

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(1-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチルカルバモイル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化125】



40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして1-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エタンアミン, 2 HClを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(24 mg, 35%)。 LCMS: m/e 665.7 (M-H)<sup>-</sup>, 2.20分(メソッド3). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 13.29 (br. s., 1 H), 12.85 (br. s., 1 H), 7.86 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.22 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.24 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.98 (br. s., 1 H), 4.66 (d,

50



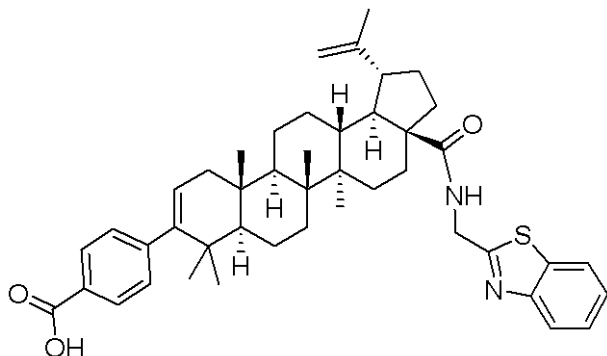
J=2.14 Hz, 1 H), 4.54 (s, 1 H), 3.00 (td, J=10.83, 4.58 Hz, 1 H), 2.67 - 2.67 (m, 1 H), 2.34 - 2.20 (m, 4 H), 2.08 (dd, J=17.24, 6.26 Hz, 1 H), 1.91 (dd, J=11.29, 7.93 Hz, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 1.80 - 0.93 (m, 21 H), 0.93 (s, 3 H), 0.89 (s, 6 H).

【 0 1 8 4 】

#### 実施例45

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【 化 1 2 6 】



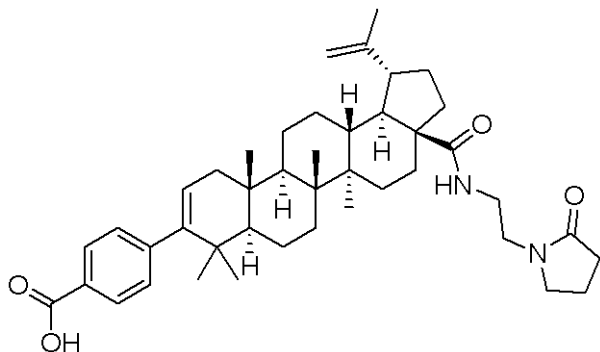
表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメチルアミン塩酸塩を用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(55 mg, 85%)。 LCMS: m/e 703.7 (M-H)<sup>-</sup>, 2.28分(メソッド3)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.83 (br. s., 1 H), 8.64 (t, J=5.90 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=7.53 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=7.53 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.54 - 7.49 (m, 1 H), 7.46 - 7.40 (m, 1 H), 7.23 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 5.26 (d, J=4.77 Hz, 1 H), 4.69 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 4.66 (d, J=6.02 Hz, 2 H), 4.57 (s, 1 H), 3.04 (td, J=10.98, 4.14 Hz, 1 H), 2.69 - 2.59 (m, 1 H), 2.30 - 2.22 (m, 1 H), 2.09 (dd, J=17.19, 6.40 Hz, 1 H), 2.00 - 1.91 (m, 1 H), 1.91 - 1.78 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 1.74 - 0.95 (m, 17 H), 0.94 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.90 (s, 6 H).

【 0 1 8 5 】

#### 実施例46

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

【 化 1 2 7 】



10

20

30

40

50



表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして1-(2-アミノエチル)ピロリジン-2-オンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(52 mg, 45%)。 LCMS: m/e 667.5 (M-H)<sup>-</sup>, 2.19分(メソッド3)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.98 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 6.30 - 6.26 (m, 1 H), 5.29 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.74 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 3.54 - 3.41 (m, 6 H), 3.14 (td, J=11.06, 4.12 Hz, 1 H), 2.51 - 2.43 (m, 1 H), 2.41 (t, J=8.09 Hz, 2 H), 2.02 - 2.14 (m, 3 H), 1.99 - 1.85 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.77 - 0.95 (m, 18 H), 0.98 (s, 6 H), 0.96 (s, 3 H), 0.92 (s, 6 H)。

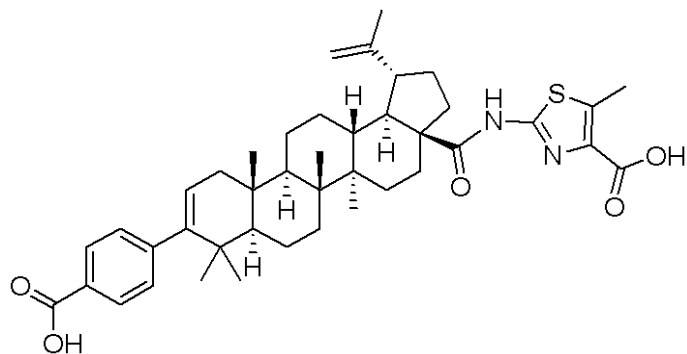
10

【 0 1 8 6 】

## 実施例47

2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)-5-メチルチアゾール-4-カルボン酸の製造

【 化 1 2 8 】



20

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(14 mg, 16%)。 LCMS: m/e 697.4 (M-H)<sup>-</sup>, 2.41分(メソッド4)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.29 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.84 (s, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 3.11 - 3.19 (m, 1 H), 2.78 - 2.86 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.41 (d, J=13.73 Hz, 1 H), 1.77 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.86 - 2.28 (m, 20 H)。

30

【 0 1 8 7 】

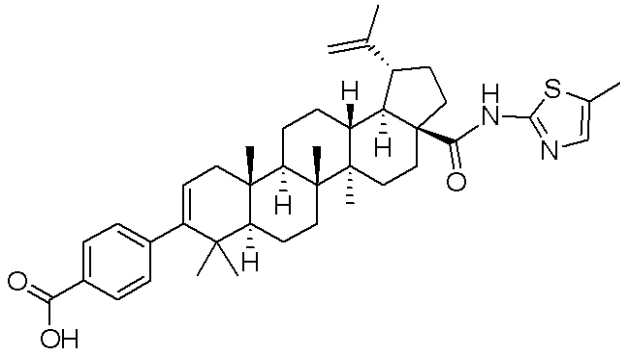
## 実施例48

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(5-メチルチアゾール-2-イルカルバモイル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

40



## 【化 1 2 9】

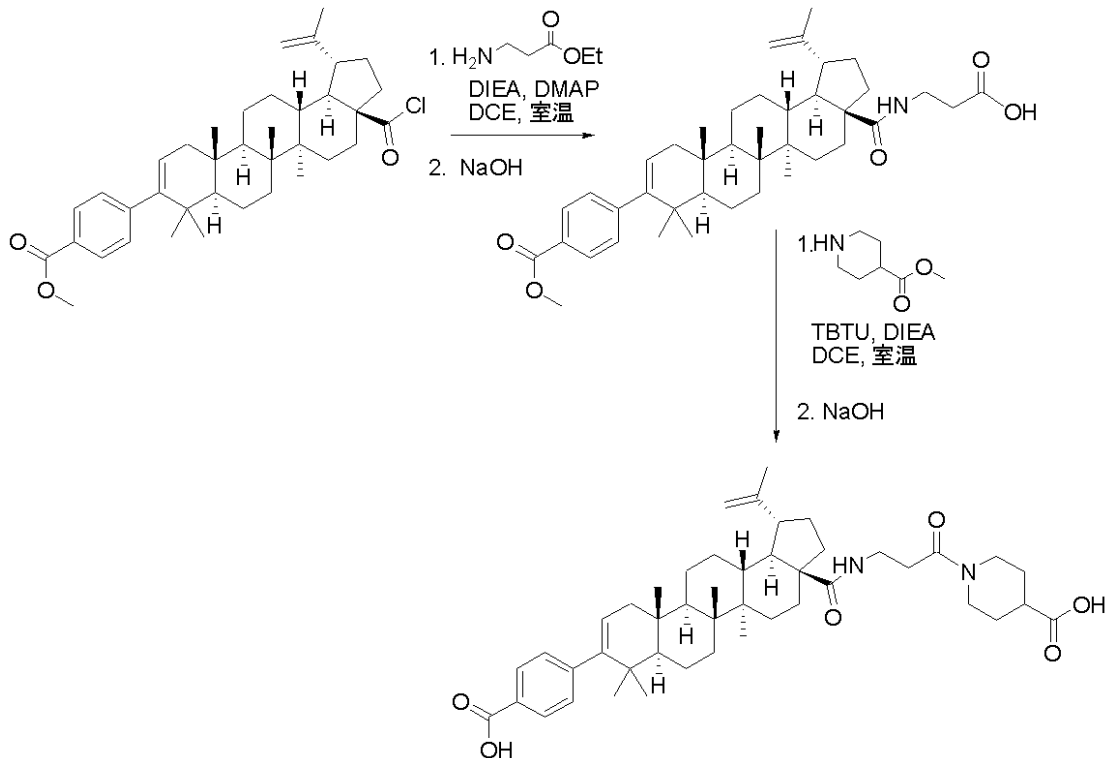


10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて、製造した。チアゾールカルボキシレートの加水分解後、少量の副生成物として脱カルボン酸が生じた。該生成物を白色の固形物として単離した(4.3 mg, 4.7%)。LCMS: m/e 653.4 (M-H)<sup>-</sup>, 2.68分(メソッド4)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.99 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.21 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 6.52 (s, 1 H), 5.30 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 3.10 - 3.18 (m, 1 H), 2.58 - 2.69 (m, 1 H), 2.45 (d, J=13.73 Hz, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 0.80 - 2.17 (m, 20 H).

20

## 【化 1 3 0】



30

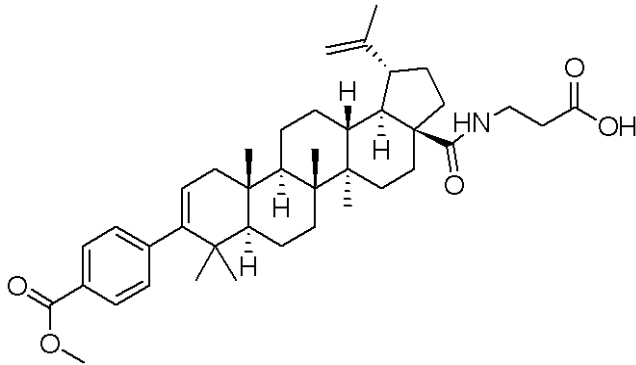
40

## 【0 1 8 8】

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



## 【化 1 3 1】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成についての一般的な方法のための上記のメソッドに従って、反応アミンとして  $\gamma$ -アラニン、エチルエステル塩酸塩を用いて、製造した。得られたエチルエステルを、4当量の1N NaOHおよび1,4-ジオキサンを溶媒として用いて、室温にて、加水分解した。1.5時間後、該混合液を、1N HClを用いて酸性化し、ジクロロメタン(3 x 20 mL)で抽出した。有機層を合わせて、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮した。残渣を、Biotage フラッシュクロマトグラフィー(0.1% 酢酸を添加した0-50% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、表題の生成物を白色の固形物として得た(330 mg, 61%)。 LCMS:  $m/e$  642.4 ( $\text{M-H}^-$ ), 2.89分(メソッド4)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム- $d$ ) ppm 7.92 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 7.18 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 6.18 (t,  $J=5.80$  Hz, 1 H), 5.26 - 5.29 (m, 1 H), 4.74 (d,  $J=1.83$  Hz, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.53 - 3.61 (m, 1 H), 3.44 - 3.52 (m, 1 H), 3.11 (td,  $J=11.06$ , 4.12 Hz, 1 H), 2.64 (t,  $J=5.49$  Hz, 2 H), 2.43 - 2.50 (m, 1 H), 2.09 (dd,  $J=17.40$ , 6.10 Hz, 1 H), 1.88 - 1.98 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.97 - 1.77 (m, 18 H), 0.96 (s, 3 H), 0.91 (s, 6 H)。

20

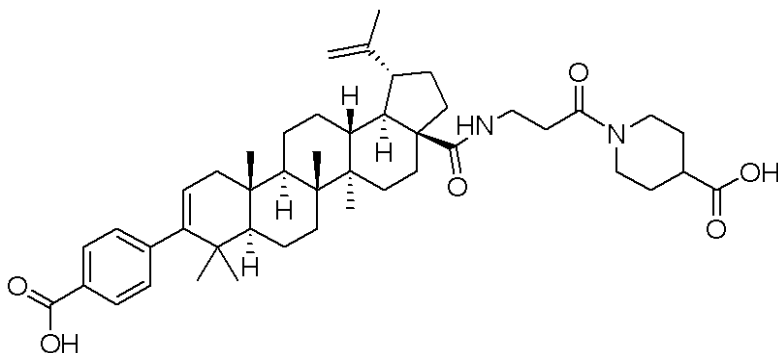
## 【 0 1 8 9 】

## 実施例49

1-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)プロパノイル)ピペリジン-4-カルボン酸の製造

30

## 【化 1 3 2】



40

3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)プロパン酸(0.06 g, 0.093 mmol)/DCE(2 mL)溶液に、DIEA(0.049 mL, 0.280 mmol)、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウム テトラフルオロボレート(0.048 g, 0.149 mmol)、およびイソニペコチン酸メチル(0.019 mL, 0.140 mmol)

50



)を加えた。該混合液を室温で15.75時間攪拌した後、7 mLの水で希釈し、ジクロロメタン (3 x 7 mL)で抽出した。有機層を合わせて、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、乾燥剤を濾過により除去し、該濾液を減圧下において濃縮した。残渣を、Biotage フラッシュクロマトグラフィーにより、0-75% 酢酸エチル/ヘキサングラジエントを用いて、精製した。期待される生成物を含む画分を合わせて、減圧下において濃縮した。期待される生成物、メチル 1-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)プロパノイル)ピペリジン-4-カルボキシレート(0.058 g, 0.075 mmol, 81% 収率)を、白色の泡状物質として単離した。 LCMS: m/e 767.5 (M-H)<sup>-</sup>, 3.46分(メソッド4)。

10

## 【0190】

メチル 1-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)プロパノイル)ピペリジン-4-カルボキシレート(0.058 g, 0.075 mmol) / 1,4-ジオキサン(2 mL)溶液に、NaOH(1N)(0.377 mL, 0.377 mmol)を加えた。該混合液を85 °Cまで15時間加熱した後、室温まで冷却した。該混合液を5 mLの1N HClで希釈し、ジクロロメタン(4 x 5 mL)で抽出した。有機層を合わせて、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、乾燥剤を濾過により除去し、該濾液を減圧下において濃縮した。残渣を、Biotage フラッシュクロマトグラフィーにより、0-10% MeOH/ジクロロメタングラジエント(該混合液に0.1% HOAcを添加)を用いて、精製した。該化合物を、プレパラティブHPLCによってさらに精製した。期待される生成物を含む画分を合わせて、減圧下において濃縮して、表題の化合物(41.5 mg, 0.056 mmol, 74.3% 収率)を白色の固形物として得た。 LCMS: m/e 739.4 (M-H)<sup>-</sup>, 2.37分(メソッド4)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=6.10 Hz, 1 H), 4.79 (s, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 4.43 - 4.53 (m, 1 H), 3.95 - 4.02 (m, 1 H), 3.46 - 3.70 (m, 2 H), 3.18 - 3.27 (m, 1 H), 3.13 (qd, J=11.04, 4.12 Hz, 1 H), 2.65 - 2.97 (m, 4 H), 2.47 - 2.57 (m, 1 H), 1.74 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.03 - 2.24 (m, 25 H), 1.00 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

20

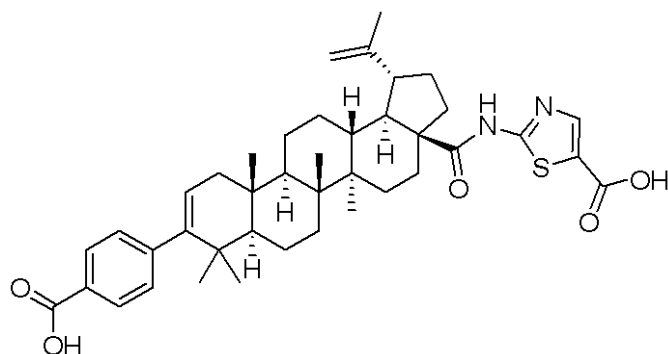
## 【0191】

30

## 実施例50

2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボン酸の製造

## 【化133】



40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてメチル 2-アミノチアゾール-5-カルボキシレートを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(14 mg, 10.7%)。 LCMS: m/e 683.3 (M-H)

50



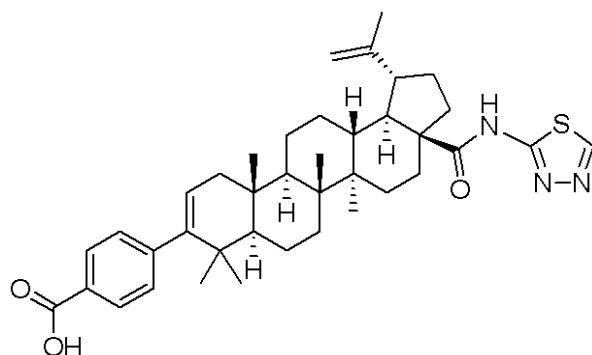
)<sup>-</sup>, 2.36分(メソッド4). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.18 (s, 1 H), 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.84 (s, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 3.16 (td, J=10.99, 4.58 Hz, 1 H), 2.79 - 2.86 (m, 1 H), 2.39 - 2.45 (m, 1 H), 1.77 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.02 - 2.25 (m, 20 H), 1.00 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H).

【 0 1 9 2 】

#### 実施例51

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

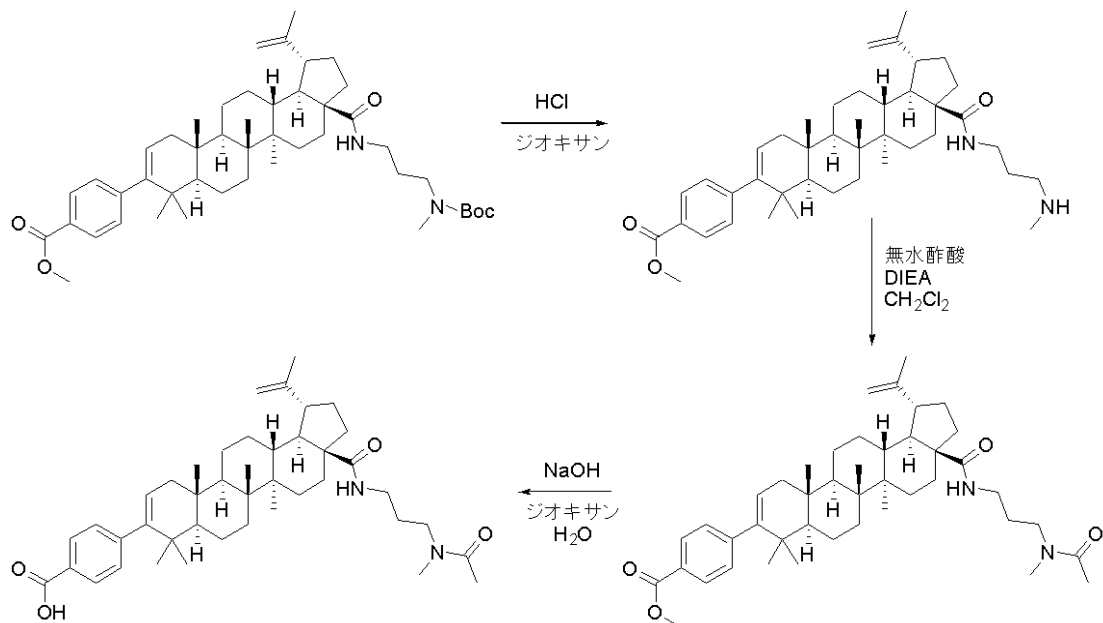
【化 1 3 4 】



表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸 エチルエステルを用いて、製造した。該チアジアゾールカルボキシレートの加水分解後、少量の副生成物として脱カルボン酸が生じた。該生成物を白色の固形物として単離した(9 mg, 9.9%)。LCMS: m/e 640.3 (M-H)<sup>-</sup>, 2.53分(メソッド4). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 11.84 (br. s., 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.00 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.21 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 5.30 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.79 (s, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 3.07 - 3.15 (m, 1 H), 2.57 - 2.65 (m, 1 H), 2.46 (d, J=13.73 Hz, 1 H), 2.07 - 2.16 (m, 2 H), 1.72 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.95 - 1.93 (m, 18 H), 0.94 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H).



## 【化 1 3 5】



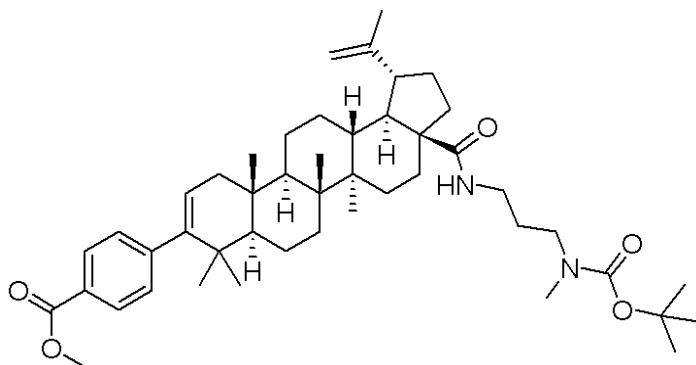
10

## 【 0 1 9 3】

メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)プロピルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート. 中間体9の製造

20

## 【化 1 3 6】



30

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボン酸(0.1 g, 0.175 mmol)を含むフラスコに、塩化オキサリル(2M / DCM)(3 mL, 6.00 mmol)を加えた。該混合液を数分間激しくバブリングし、次いでバブリングをやめ、該澄明な溶液を室温で3時間撹拌した。該混合液を減圧下において濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、さらに2回濃縮した。該粗生成物をDCE(2 mL)で希釈し、ヒューニッヒ塩基(0.152 mL, 0.873 mmol)およびN-(3-アミノプロピル)-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル(0.061 g, 0.324 mmol)を該混合液に加えた。該混合液を室温で19時間撹拌した後、該混合液を10 mLの水で希釈し、ジクロロメタン(3 x 10 mL)で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。該乾燥剤を濾過により除去し、該濾液を減圧下において濃縮した。残渣を、Biotage フラッシュクロマトグラフィーにより、0-5% MeOH / DCMグラジエントを用いて、精製した。期待される生成物を含む画分を合わせて、減圧下において濃縮し、メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)プロピルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-

40

50



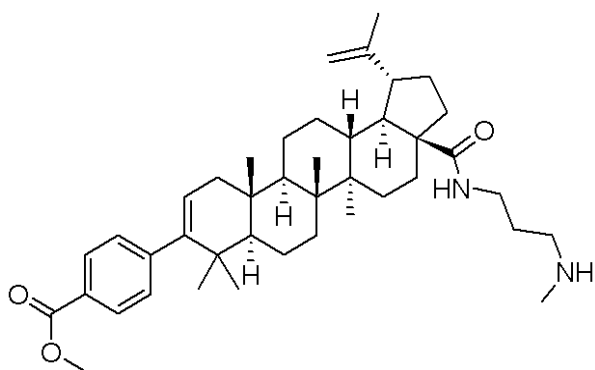
1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(122 mg, 0.164 mmol, 94% 収率)を白色の泡状物質として得た。LCMS:  $m/e$  741.6 (M-H)<sup>-</sup>, 3.41分(メソッド3)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.90 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.17 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 6.89 (br. s., 1 H), 5.26 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.74 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.57 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.40 - 3.04 (m, 5 H), 2.81 (s, 3 H), 2.51 (t, J=10.83 Hz, 1 H), 2.19 - 2.04 (m, 2 H), 1.99 - 1.87 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 0.98 (s, 3 H), 1.52 - 0.95 (m, 20 H), 0.97 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.90 (s, 6 H)。

【0194】

10

メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(3-(メチルアミノ)プロピルカルバモイル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート。中間体10の製造

【化137】



20

メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)プロピルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(122 mg, 0.164 mmol)を含むバイアルをHCl(4M/ジオキサン)(3 mL, 12.00 mmol)で希釈した。該混合液を室温で攪拌した。室温で1.5時間攪拌した後、反応が完了したことがLC/MSによって示された。該混合液を減圧下において濃縮した。該粗生成物を、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。LCMS:  $m/e$  641.5 (M-H)<sup>-</sup>, 2.73分(メソッド3)。

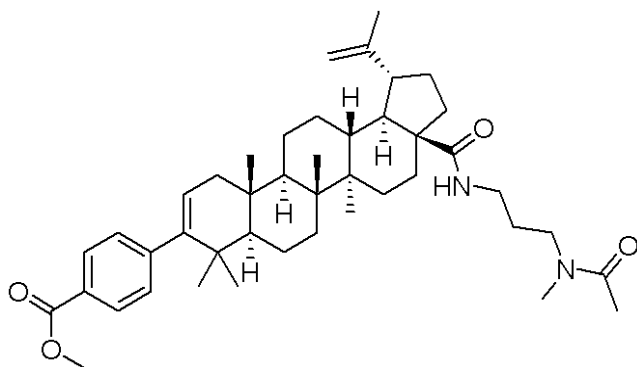
30

【0195】

メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(3-(N-メチルアセトアミド)プロピルカルバモイル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート。中間体11の製造

【化138】

40



50



メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(3-(メチルアミノ)プロピルカルバモイル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート, HCl(111 mg, 0.164 mmol) / ジクロロメタン(2 mL)溶液に、ヒューニッヒ塩基(0.058 mL, 0.330 mmol)および無水酢酸(0.023 mL, 0.247 mmol)を加えた。該混合液を室温で3時間撹拌した後、7 mLの水で希釈し、ジクロロメタン(3 x 7 mL)で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。該乾燥剤を濾過により除去し、該濾液を減圧下において濃縮して、粗生成物を薄黄色の泡状物質として得た。該粗生成物を、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。 LCMS: m/e 683.5 (M-H)<sup>-</sup>, 2.87分(メソッド 3)。

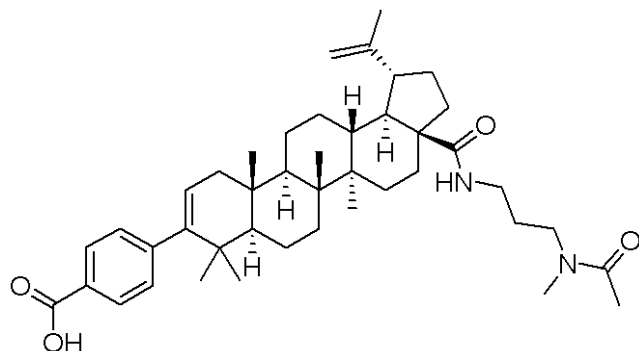
10

【0196】

実施例52

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(3-(N-メチルアセトアミド)プロピルカルバモイル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化139】



20

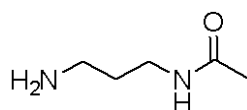
表題の化合物を、NaOHを用いた安息香酸エステルの加水分解についての一般的な方法のための上記のメソッドに従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(62 mg, 56%)。 LCMS: m/e 669.4 (M-H)<sup>-</sup>, 2.24分(メソッド3)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.98 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=8.55 Hz, 2 H), 6.93 (t, J=6.26 Hz, 1 H), 5.29 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.74 (d, J=2.14 Hz, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 3.64 - 3.56 (m, 1 H), 3.36 - 3.25 (m, 2 H), 3.20 (td, J=11.06, 4.43 Hz, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 3.05 - 2.96 (m, 1 H), 2.58 - 2.50 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 2.16 - 0.95 (m, 23 H), 0.96 (s, 3 H), 0.92 (s, 6 H)。

30

【0197】

N-(3-アミノプロピル)アセトアミド, TFAの製造

【化140】



40

tert-ブチル 3-アミノプロピルカルバメート(0.1 g, 0.574 mmol) / ジクロロメタン(5 mL)溶液に、無水酢酸(0.060 mL, 0.631 mmol)を加えた。該混合液を室温で1.5時間撹拌し、減圧下において濃縮して、アシル化生成物を、澄明で無色の膜状物として得た。該膜状物をジクロロメタン(5 mL)に溶解させ、TFA(0.2 mL, 2.60 mmol)を加えた。該混合液を室温で2時間撹拌し、さらなる0.5 mLのTFAを加えた。該混合液を3時間撹拌した後、減圧下に

50



において濃縮して、表題の生成物(0.132g, 100%)を得た。該粗生成物を、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD) ppm 3.29 (t,  $J=6.71$  Hz, 2 H), 2.96 (t,  $J=7.17$  Hz, 2 H), 1.99 (s, 3 H), 1.85 (quin, 2 H).

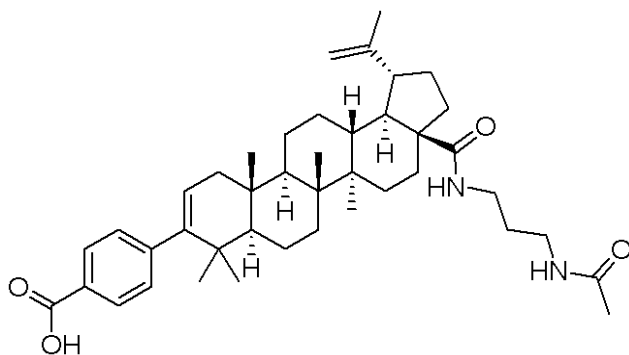
【 0 1 9 8 】

#### 実施例53

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-アセトアミドプロピルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化 1 4 1】

10



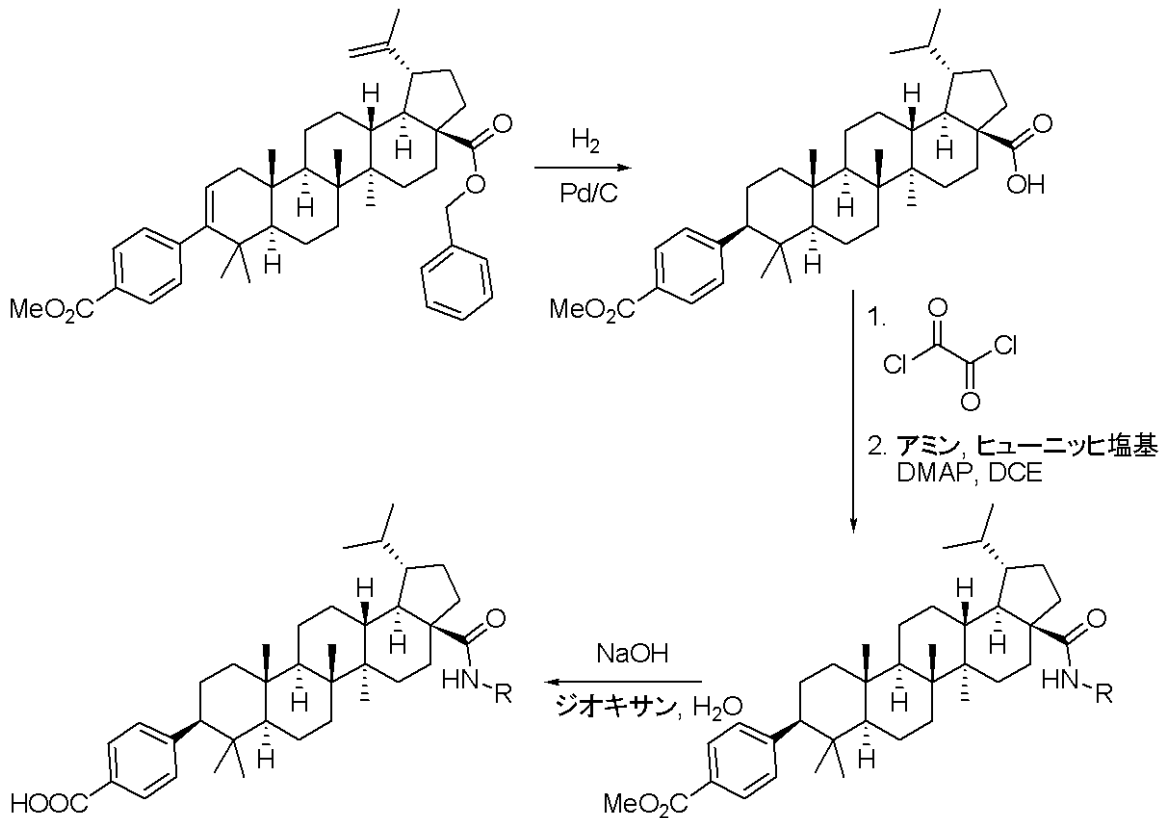
20

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてN-(3-アミノプロピル)アセトアミド、TFAを用いて、製造した(4.08当量のアミン 使用, 8.2当量のヒューニッヒ塩基 使用)。該生成物を白色の固形物として単離した(77 mg, 90%)。 LCMS:  $m/e$  655.6 (M-H) $^+$ , 2.24分(メソッド3)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.98 (d,  $J=7.93$  Hz, 2 H), 7.22 (d,  $J=7.93$  Hz, 2 H), 6.30 (t,  $J=6.26$  Hz, 1 H), 6.24 (t,  $J=6.41$  Hz, 1 H), 5.29 (d,  $J=5.80$  Hz, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 3.44 - 3.33 (m, 2 H), 3.25 - 3.10 (m, 3 H), 2.58 - 2.50 (m, 1 H), 2.11 (dd,  $J=17.40, 6.41$  Hz, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 2.06 - 0.95 (m, 22 H), 0.97 (s, 3 H), 0.92 (s, 6 H).

30



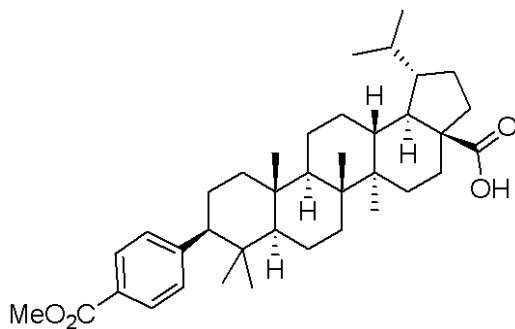
## 【化 1 4 2】



## 【 0 1 9 9 】

(1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-イソプロピル-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチルイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボン酸. 中間体12の製造

## 【化 1 4 3】



エタノール(5 mL)、1,4-ジオキサン(7 mL)、および酢酸(0.5 mL, 8.73 mmol)中の(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-ベンジル 9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート(0.2 g, 0.302 mmol)の溶液に、Pd/C(10重量%) (0.1 g, 0.094 mmol)を加えた。該混合液をN<sub>2</sub>でフラッシュし、30 psiのH<sub>2</sub>下においてパルシェイカー (Parr shaker) 上に設置した。2時間後、該反応を<sup>1</sup>H NMRによりチェックした。ベンジル基は除去されたが、アルケンはまだ残っていた。該混合液をN<sub>2</sub>で再びフラッシュした。さらなる50 mgの10 % Pd/Cを加え、該混合液を40 psiのH<sub>2</sub>まで加圧した。該混合液を終夜撹拌した後、反応液をパルシェイカーから外し、該パラジウム触媒を濾過により除去した。該濾液を減圧下において濃縮して、期待される生成物、(1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-イソプロピル-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチルイ

40

50

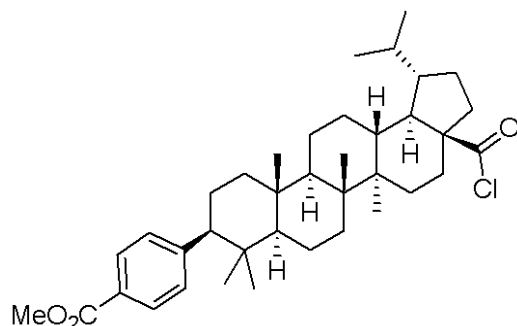


コサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボン酸(0.174 g, 100% 収率)を白色の固形物として得た。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.91 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 7.22 (d,  $J=8.55$  Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.39 (dd,  $J=13.12, 3.05$  Hz, 1 H), 2.19 - 2.29 (m, 3 H), 2.01 - 2.13 (m, 1 H), 0.99 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.86 (d,  $J=6.71$  Hz, 3 H), 0.79 - 1.92 (m, 22 H), 0.76 (d,  $J=6.71$  Hz, 3 H), 0.75 (s, 3 H), 0.68 (s, 3 H)。

【0200】

メチル 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(クロロカルボニル)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチルイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート。 中間体13の製造

【化144】

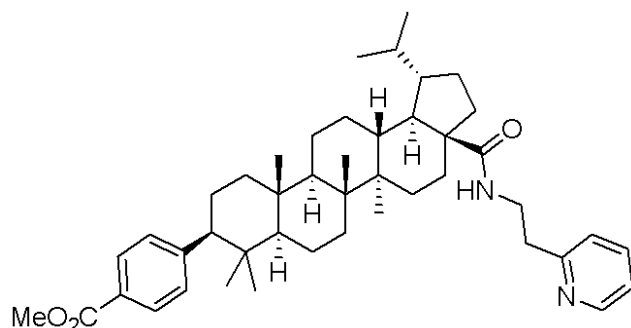


(1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-イソプロピル-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチルイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボン酸(0.154 g, 0.267 mmol)を含むフラスコに、塩化オキサリル(2M/ジクロロメタン)(5 mL, 10.00 mmol)を加えた。該溶液を室温で3時間撹拌した。該混合液を減圧下において濃縮し、ジクロロメタンに溶解させ、さらに2回濃縮した。該粗生成物を、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

【0201】

メチル 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(2-(ピリジン-2-イル)エチルカルバモイル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート。 中間体14の製造

【化145】



メチル 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(クロロカルボニル)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチルイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(77 mg, 0.13 mmol) / DCE(2 mL)を含むフラスコに、ヒューニツヒ塩基(0.068 mL, 0.390 mmol)、DMAP(1 mg, 8.19  $\mu\text{mol}$ )、および2-(2-アミノエチル)ピリジン(0.031 mL, 0.260 mmol)を加えた。該混合液を室温で2.5時間撹拌した。該反応液を5 mLの水で希釈し、ジクロロメタン(3 x 5 mL)で抽出した。有機層を合わせて、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。該乾燥剤を濾過により除去し、該濾液を減圧下において濃縮した。残渣を、Bi otage フラッシュクロマトグラフィーによって、0-75% 酢酸エチル/ヘキサングラジエン

10

20

30

40

50



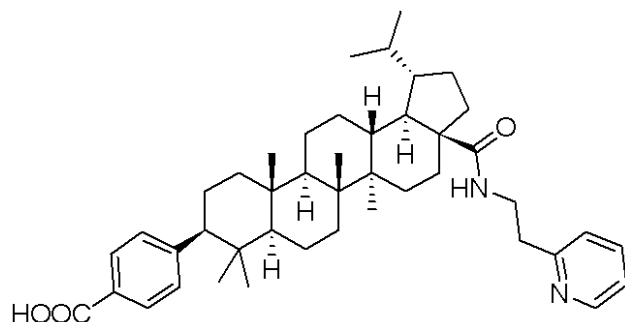
トを用いて、精製した。期待される生成物を含む画分を合わせて、濃縮した。期待される生成物、メチル 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(2-(ピリジン-2-イル)エチルカルバモイル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(0.062g, 0.091 mmol, 70.0% 収率)を白色の泡状物質として単離した。LCMS: m/e 679.7 (M-H)<sup>-</sup>, 3.09分(メソッド3)。

【0202】

#### 実施例54

4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(2-(ピリジン-2-イル)エチルカルバモイル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化146】

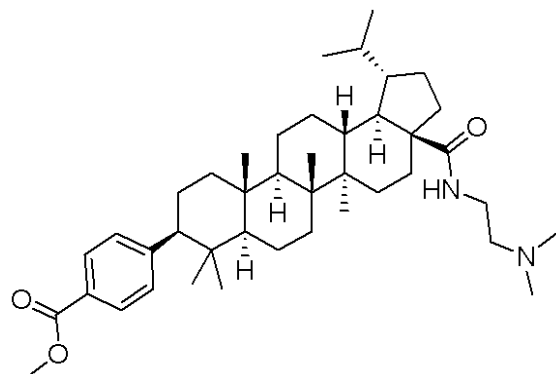


表題の化合物を、水酸化ナトリウムを用いた安息香酸の加水分解についての一般的な方法のための上記のメソッドに従って、製造した。該生成物を薄黄色の物質として単離した(48 mg, 73%)。LCMS: m/e 667.6 (M-H)<sup>-</sup>, 2.32分(メソッド3)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.77 (br. s., 1 H), 8.78 (br. s., 1 H), 8.33 (br. s., 1 H), 7.82 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 7.66 - 7.81 (m, 3 H), 7.31 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 3.47 - 3.56 (m, 2 H), 3.05 - 3.20 (m, 2 H), 2.37 - 2.46 (m, 1 H), 1.98 - 2.23 (m, 3 H), 1.64 - 1.79 (m, 2 H), 0.57 - 1.63 (m, 42 H)。

【0203】

メチル 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチルイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート。中間体15の製造

【化147】



メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(クロロカルボニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(77 mg, 0.13 mmol) / DCE(2 mL)を含むフラスコに、ヒューニツヒ塩基(0.068 mL, 0.390 mmol)、DMAP(1 mg, 8.19 μmol)、およびN,N-ジメチルエチレンジアミン(0.029 mL, 0.260 mmol)を加えた。該混合液を室温で2時間撹拌した。該反応液を5 mLの水でクエンチし



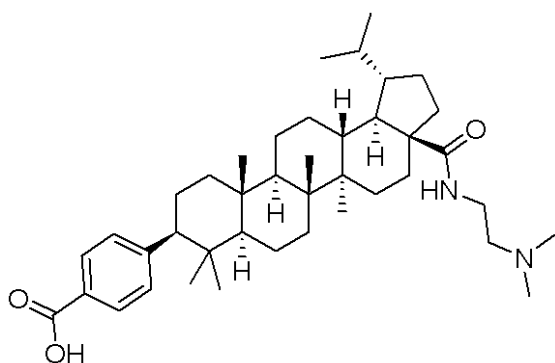
、ジクロロメタン(3 x 5 mL)で抽出した。有機層を合わせて、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。該乾燥剤を濾過により除去し、該濾液を減圧下において濃縮し、Biotage フラッシュクロマトグラフィーによって、0-10% MeOH / ジクロロメタングラジエントを用いて、精製した。期待される生成物を含む画分を合わせて、減圧下において濃縮して、メチル 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチルイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートを白色の泡状物質として得た(37mg, 44% 収率)。LCMS:  $m/e$  647.7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 3.09分(メソッド3)。

【0204】

#### 実施例55

4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチルイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化148】



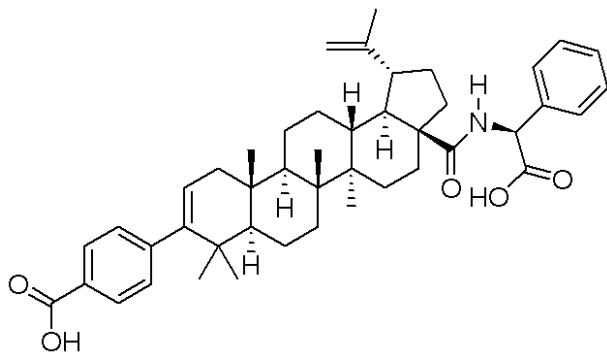
表題の化合物を、水酸化ナトリウムを用いた安息香酸エステルの加水分解についての一般的な方法のための上記のメソッドに従って、製造した。該生成物を白色の膜状物として単離した(3 mg, 8%)。LCMS:  $m/e$  631.7 ( $M-H$ )<sup>-</sup>, 2.31分(メソッド3)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.94 (d,  $J=7.94$  Hz, 2 H), 7.21 (d,  $J=7.93$  Hz, 2 H), 7.02 (br. s., 1 H), 3.40 - 3.62 (m, 2 H), 2.73 - 2.85 (m, 2 H), 2.54 (s, 6 H), 0.65 - 2.73 (m, 48 H)。

【0205】

#### 実施例56

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

【化149】



表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従

10

20

30

40

50



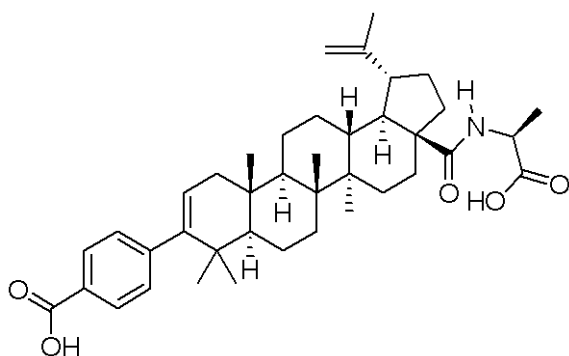
って、反応アミンとして(S)-メチル 2-アミノ-2-フェニルアセテートを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(23 mg, 40%)。 LCMS: m/e 692.60 (M+H)<sup>+</sup>, 2.06分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.78 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 7.59 (d, J=5.19 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=7.32 Hz, 2 H), 7.20 (t, J=7.48 Hz, 2 H), 7.15 - 7.04 (m, 3 H), 5.19 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.63 (d, J=5.19 Hz, 1 H), 4.54 (s, 1 H), 3.13 - 3.02 (m, 1 H), 2.31 (d, J=12.82 Hz, 1 H), 2.18 - 1.98 (m, 2 H), 1.64 (s, 3 H), 1.86 - 1.01 (m, 19 H), 0.95 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.87 (s, 6 H), 0.66 (s, 3 H)。

【 0 2 0 6 】

#### 実施例57

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

【 化 1 5 0 】



表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして(S)-メチル 2-アミノプロパノエートを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(33 mg, 55%)。 LCMS: m/e 630.50 (M+H)<sup>+</sup>, 2.01分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.82 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.45 (d, J=6.10 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.22 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 3.80 - 3.76 (m, 1 H), 3.08 - 2.94 (m, 1 H), 2.59 - 2.49 (m, 1 H), 2.19 - 1.99 (m, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 1.18 (d, J=7.02 Hz, 3 H), 1.81 - 0.96 (m, 19 H), 0.95 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 0.88 (s, 6 H)。

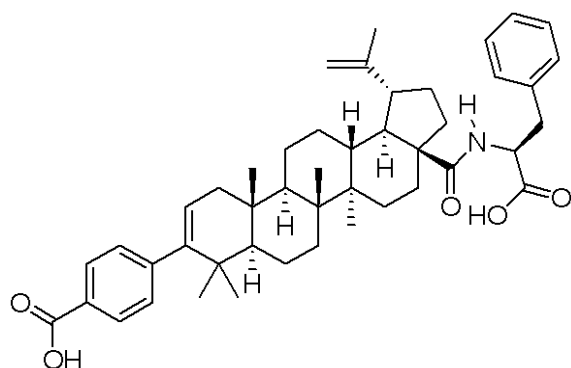
【 0 2 0 7 】

#### 実施例58

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



## 【化 1 5 1】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして(S)-メチル 2-アミノ-3-フェニルプロパノエートを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(28 mg, 46%)。LCMS:  $m/e$  706.60 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.13分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7.82 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 7.28 - 7.08 (m, 8 H), 5.22 (d,  $J=4.58$  Hz, 1 H), 4.64 (d,  $J=2.14$  Hz, 1 H), 4.52 (s, 1 H), 4.21 - 4.08 (m, 2 H), 3.09 (dd,  $J=13.12, 4.88$  Hz, 1 H), 2.98 (dd,  $J=13.12, 7.02$  Hz, 1 H), 2.57 - 2.52 (m, 1 H), 2.13 - 1.97 (m, 2 H), 1.61 (s, 3 H), 1.72 - 0.96 (m, 19 H), 0.93 (s, 6 H), 0.88 (s, 3 H), 0.88 (s, 6 H)。

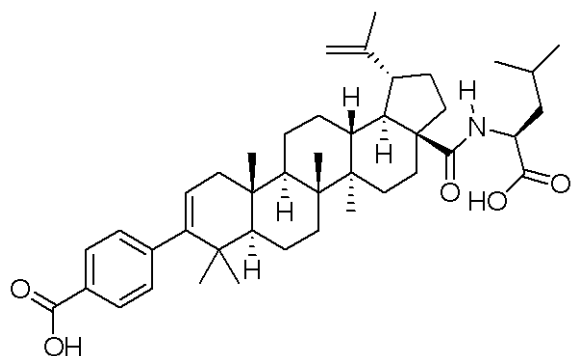
20

## 【 0 2 0 8 】

## 実施例59

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

## 【化 1 5 2】



30

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして(S)-メチル 2-アミノ-4-メチルペンタノエートを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(24 mg, 40%)。LCMS:  $m/e$  672.58 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.08分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7.82 (d,  $J=7.93$  Hz, 2 H), 7.49 (d,  $J=7.32$  Hz, 1 H), 7.15 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 5.23 (d,  $J=4.58$  Hz, 1 H), 4.67 (d,  $J=2.44$  Hz, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.19 - 4.04 (m, 1 H), 3.03 - 2.96 (m, 1 H), 2.63 - 2.53 (m, 1 H), 2.23 (d,  $J=12.82$  Hz, 1 H), 2.06 (dd,  $J=17.40, 6.71$  Hz, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.86 - 0.96 (m, 22 H), 0.95 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 0.88 (s, 6 H), 0.86 (d,  $J=6.41$  Hz, 3 H), 0.84 (d,  $J=6.41$  Hz, 3 H)。

40

## 【 0 2 0 9 】

## 実施例60

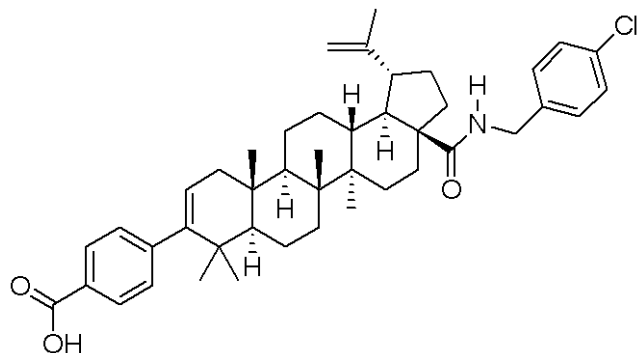
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-クロロベンジルカルバモイル)-5a

50



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

【化 1 5 3】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして(4-クロロフェニル)メタンアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(44 mg, 71%)。LCMS:  $m/e$  682.53 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.22分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 8.22 (t,  $J=6.26$  Hz, 1 H), 7.85 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 7.42 - 7.33 (m, 2 H), 7.27 (d,  $J=8.55$  Hz, 2 H), 7.20 (d,  $J=7.93$  Hz, 2 H), 5.24 (d,  $J=4.58$  Hz, 1 H), 4.67 (d,  $J=1.83$  Hz, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.32 - 4.23 (m, 1 H), 4.21 - 4.13 (m, 1 H), 3.03 (td,  $J=10.99, 3.97$  Hz, 1 H), 2.56 (d,  $J=19.84$  Hz, 1 H), 2.24 - 2.15 (m, 1 H), 2.07 (dd,  $J=17.85, 6.87$  Hz, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.88 - 0.97 (m, 19 H), 0.95 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.89 (s, 6 H), 0.83 (s, 3 H)。

20

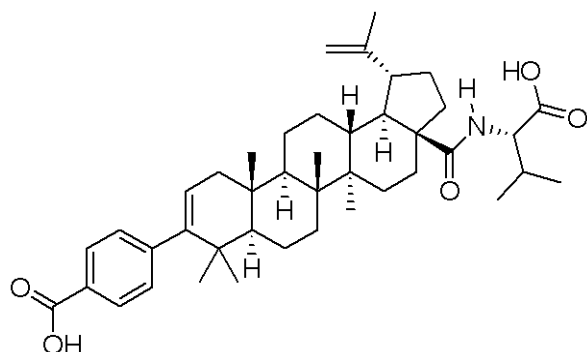
【 0 2 1 0 】

実施例61

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

30

【化 1 5 4】



40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法のための上記のメソッドに従って、反応アミンとして(S)-メチル 2-アミノ-3-メチルブタノエートを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(30 mg, 50%)。LCMS:  $m/e$  658.56 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.04分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7.85 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 7.41 (d,  $J=8.24$  Hz, 1 H), 7.21 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 5.24 (d,  $J=4.58$  Hz, 1 H), 4.66 (d,  $J=2.14$  Hz, 1 H), 4.54 (s, 1 H), 4.06 (t,  $J=7.17$  Hz, 1 H), 3.06 - 2.94 (m, 1 H), 2.69 - 2.56 (m, 1 H), 2.27 (br. s., 1 H), 2.17 - 2.02 (m, 2

50



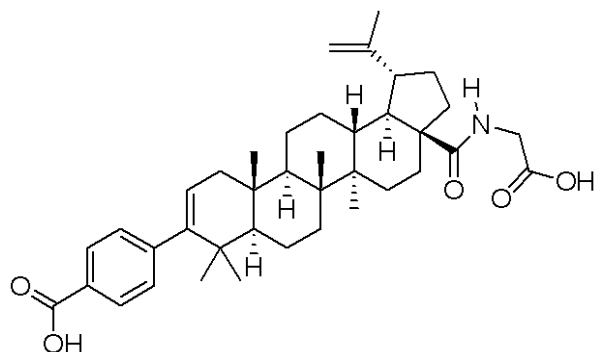
H), 1.98 - 1.89 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.77 - 1.59 (m, 3 H), 1.50 (t, J=11.14 Hz, 10 H), 1.30 - 0.97 (m, 5 H), 0.96 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.92 - 0.85 (m, 15 H).

【 0 2 1 1 】

#### 実施例62

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

【化 1 5 5】



10

20

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてメチル 2-アミノアセートを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(10 mg, 17%)。 LCMS: m/e 616.48 (M+H)<sup>+</sup>, 2.01分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.78 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 7.17 (br. s., 1 H), 7.08 (d, J=7.32 Hz, 2 H), 5.21 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 3.49 - 3.40 (m, 2 H), 3.05 (t, J=10.38 Hz, 1 H), 2.58 - 2.53 (m, 1 H), 2.16 - 1.98 (m, 2 H), 1.64 (s, 3 H), 1.84 - 0.97 (m, 19 H), 0.96 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 0.88 (d, J=2.75 Hz, 6 H)。

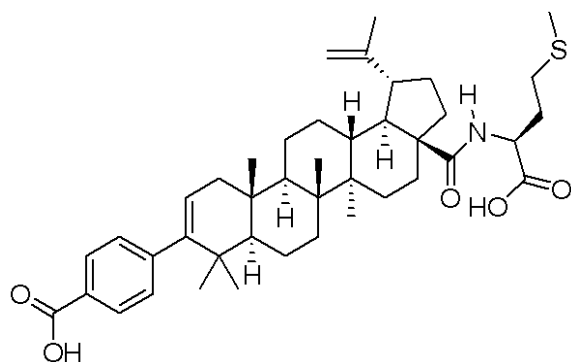
【 0 2 1 2 】

30

#### 実施例63

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((S)-1-カルボキシ-3-(メチルチオ)プロピルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化 1 5 6】



40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして(S)-メチル 2-アミノ-4-(メチルチオ)ブタノエートを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(33 mg, 54%)。 LCMS: m/e 690.56 (M+

50



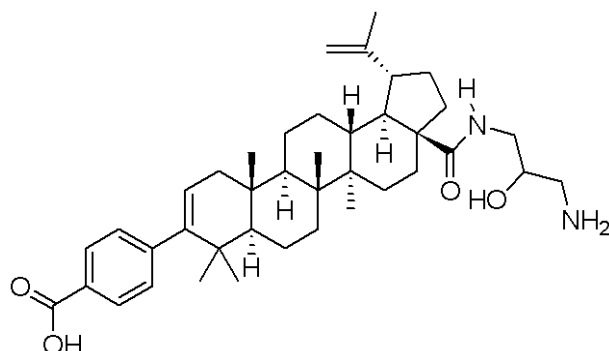
H)<sup>+</sup>, 2.04分(メソッド1). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.82 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.33 (d, J=5.80 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.22 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 3.92 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 3.11 - 2.98 (m, 1 H), 2.61 - 2.53 (m, 1 H), 2.42 (t, J=7.78 Hz, 2 H), 2.13 - 2.04 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 2.00 - 0.98 (m, 21 H), 0.96 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.88 (s, 6 H).

【0213】

#### 実施例64

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

【化157】



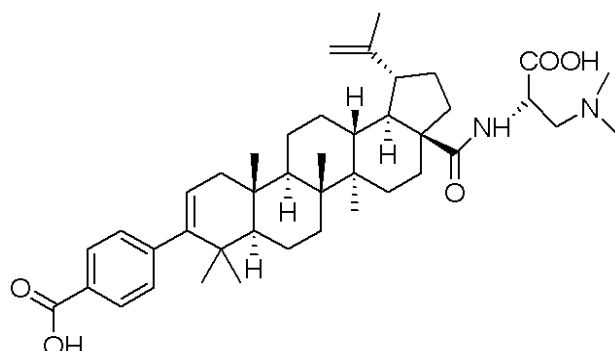
表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして1,3-ジアミノプロパン-2-オールを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(31 mg, 50%)。 LCMS: m/e 631.56 (M+H)<sup>+</sup>, 2.11分(メソッド1). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.72 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 7.60 (d, J=5.19 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=7.94 Hz, 2 H), 5.18 (d, J=5.19 Hz, 1 H), 4.67 (br. s., 1 H), 4.55 (br. s., 1 H), 3.44 - 3.38 (m, 1 H), 3.21 - 2.88 (m, 4 H), 2.69 - 2.58 (m, 1 H), 2.45 - 2.35 (m, 1 H), 2.14 (d, J=13.73 Hz, 1 H), 2.05 (dd, J=16.48, 6.10 Hz, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.85 - 0.98 (m, 19 H), 0.95 (s, 6 H), 0.92 (d, J=4.88 Hz, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.87 (s, 3 H).

【0214】

#### 実施例65

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

【化158】



10

20

30

40

50



表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして(S)-2-アミノ-3-(ジメチルアミノ)プロパン酸を用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(15 mg, 24%)。LCMS:  $m/e$  673.60 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.04分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7.83 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 7.41 - 7.28 (m, 1 H), 7.18 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 5.23 (d,  $J=4.88$  Hz, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.21 - 4.11 (m, 1 H), 3.10 - 2.99 (m, 1 H), 2.89 - 2.69 (m, 2 H), 2.55 - 2.52 (m, 1 H), 2.44 (s, 6 H), 2.15 - 2.03 (m, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 1.90 - 1.02 (m, 19 H), 0.96 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.88 (s, 6 H)。

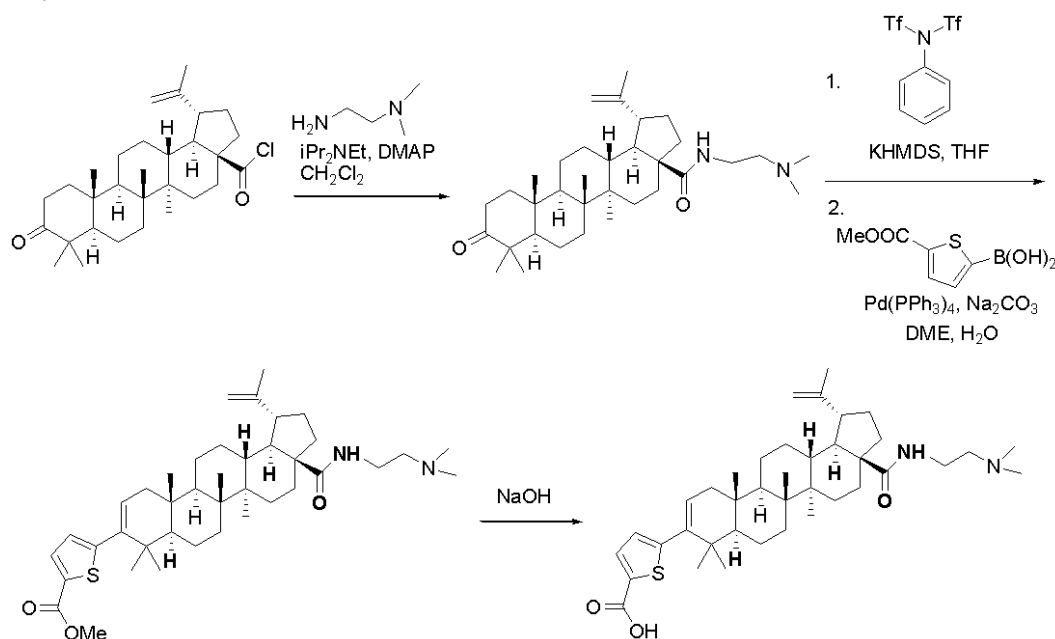
10

【0215】

## 実施例66

5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)チオフェン-2-カルボン酸の製造方法

【化159】



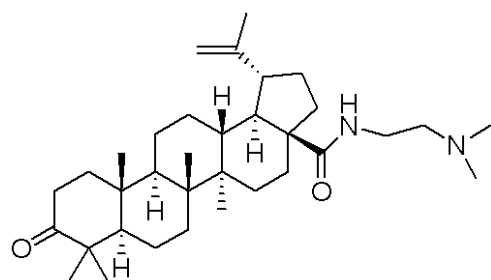
20

30

【0216】

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-9-オキソ-1-(プロパ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド。中間体16の製造

【化160】



40

ジクロロメタン(2 mL)中のN1,N1-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(74.5 mg, 0.845 mmol)、ヒューニッヒ塩基(0.369 mL, 2.114 mmol)およびDMAP(5.16 mg, 0.042 mmol)の混合液

50

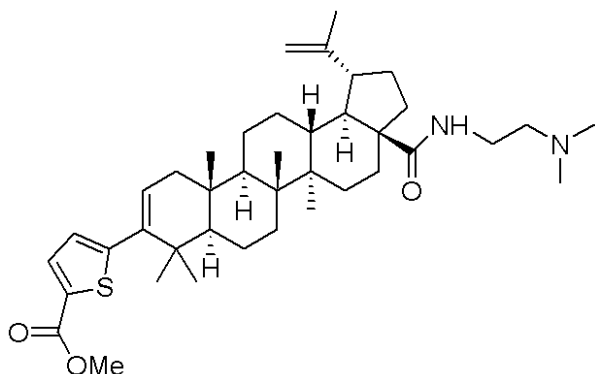


に、(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-9-オキソ-1-(プロパ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボニルクロリド(200 mg, 0.423 mmol)を加えた。該反応混合液を16時間撹拌した。LCMSによって目的の生成物の形成が示された。該反応混合液を減圧下において濃縮した。残渣をメタノールに溶解させ、該澄清な溶液を、プレパラティブHPLCにより精製して、表題の化合物を無色の油状物として得た(150 mg, 68%)。LCMS:  $m/e$  525.56 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.27分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 6.89 (t,  $J=5.04$  Hz, 1 H), 4.72 (d,  $J=2.14$  Hz, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 3.59 - 3.34 (m, 2 H), 3.12 (td,  $J=11.06, 4.12$  Hz, 1 H), 2.67 (t,  $J=5.80$  Hz, 2 H), 2.53 - 2.43 (m, 2 H), 2.41 (s, 6 H), 2.40 - 2.32 (m, 1 H), 2.07 - 2.03 (m, 1 H), 1.97 - 1.84 (m, 2 H), 1.78 (dd,  $J=11.60, 7.93$  Hz, 1 H), 1.71 (dd,  $J=13.12, 2.44$  Hz, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.62 - 1.22 (m, 14 H), 1.21 - 1.11 (m, 1 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.04 - 0.97 (m, 1 H), 0.97 (s, 6 H), 0.91 (s, 3 H)。

#### 【0217】

メチル 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)チオフェン-2-カルボキシレート。中間体17の製造

#### 【化161】



-78 にて、(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-9-オキソ-1-(プロパ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド(150 mg, 0.286 mmol) / THF(5 mL)にKHMDS(1.143 mL, 0.572 mmol)を加え、該反応混合液を-78 で15分間撹拌した後、THF(15mL)およびトルエン(5 mL)中の1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(112 mg, 0.314 mmol)を、-78 で、20分かけてゆっくりと加えた。該反応混合液を-78 で2時間撹拌した。TLCによって、目的の生成物の形成が示された。該反応混合液を水でクエンチし、酢酸エチル(3 x 5 mL)で抽出し、該抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮して、クルードな(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-3a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル トリフルオロメタンスルホネート 100 mgを淡い赤色の油状物として得た。

水(1 mL)およびDME(1 mL)中の(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-3a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル トリフルオロメタンスルホネート(100 mg, 0.152 mmol)、5-(メトキシカルボニル)チオフェン-2-イルボロン酸(36 mg, 0.228 mmol)、テトラキス(トリフェニルホルフィン)パラジウム(0)(5.2 mg, 0.0045 mmol)および炭酸ナトリウム(48 mg, 0.456 mmol)の混合液を、90 にて2時間加熱した。該反応混合液を蒸留水でクエンチし、酢

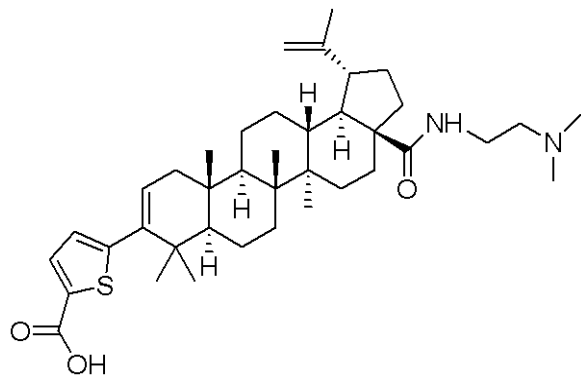


酸エチル(3 x 5 mL)で抽出し、該抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮して、目的の生成物を茶色の油状物として得た(60 mg, 32%)。LCMS:  $m/e$  647.63 ( $M-H$ )<sup>-</sup>, 2.67分(メソッド1)。

【0218】

5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)チオフェン-2-カルボン酸の製造

【化162】



10

20

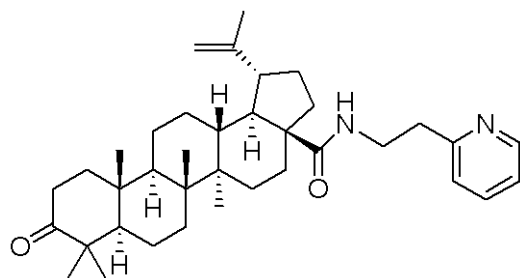
ジオキサン(2 mL)中のメチル 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)チオフェン-2-カルボキシレート(60 mg, 0.092 mmol)および水酸化ナトリウム(0.028 mL, 0.277 mmol)の混合液を、70 °Cにて3時間加熱した。LCMSによって、目的の生成物の形成が示された。該反応混合液を濾過し、プレパラティブHPLCにより精製して、表題の化合物を白色の固形物として得た(6.4 mg, 10%)。LCMS:  $m/e$  635.35 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.18分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7.49 (t,  $J=5.65$  Hz, 1 H), 7.37 (br. s., 1 H), 6.86 (d,  $J=3.66$  Hz, 1 H), 5.72 (d,  $J=4.88$  Hz, 1 H), 4.67 (d,  $J=2.44$  Hz, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 3.21 (td,  $J=13.20, 6.56$  Hz, 1 H), 3.08 - 2.98 (m, 2 H), 2.61 - 2.53 (m, 1 H), 2.26 (td,  $J=6.79, 2.29$  Hz, 2 H), 2.15 (s, 6 H), 2.15 - 2.06 (m, 2 H), 1.64 (s, 3 H), 1.82 - 1.04 (m, 19 H), 1.03 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 0.87 (s, 3 H)。

30

【0219】

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-9-オキソ-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-N-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド。中間体18の製造

【化163】



40

表題の化合物を、(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-9-オキソ-1-(プロパ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミドについての上記のメソッドに従って、

50



反応アミンとしてN1,N1-ジイソプロピルエタン-1,2-ジアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(150 mg, 64%)。LCMS: m/e 559.25 (M+H)<sup>+</sup>, 2.25分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.51 (d, J=3.97 Hz, 1 H), 7.62 (td, J=7.63, 1.83 Hz, 1 H), 7.22 - 7.10 (m, 2 H), 6.71 (t, J=5.34 Hz, 1 H), 4.72 (d, J=2.14 Hz, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 3.80 - 3.58 (m, 2 H), 3.08 (td, J=11.14, 3.97 Hz, 1 H), 3.03 - 2.92 (m, 2 H), 2.58 - 2.29 (m, 4 H), 1.96 (dt, J=13.35, 3.09 Hz, 1 H), 1.92 - 1.82 (m, 2 H), 1.70 - 1.65 (m, 2 H), 1.66 (s, 3H), 1.56 (t, J=11.44 Hz, 1 H), 1.50 - 1.14 (m, 13 H), 1.05 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.04 - 0.95 (m, 1 H), 0.93 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H)。

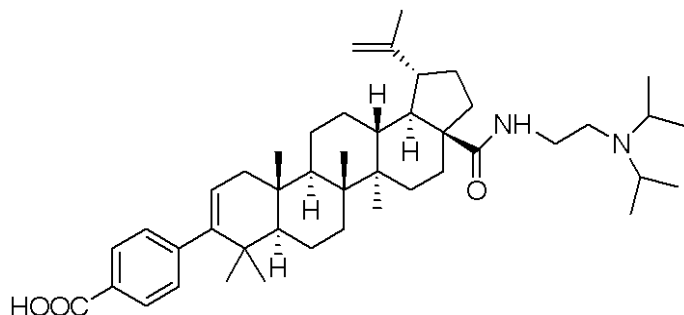
【0220】

10

#### 実施例67

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

【化164】



20

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてN1,N1-ジイソプロピルエタン-1,2-ジアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(19 mg, 31%)。LCMS: m/e 685.39 (M+H)<sup>+</sup>, 2.22分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.95 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.16 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.28 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 3.65 - 3.43 (m, 2 H), 3.43 - 3.32 (m, 2 H), 3.21 - 3.08 (m, 1 H), 3.01 - 2.78 (m, 2 H), 2.48 (td, J=12.13, 3.51 Hz, 1 H), 1.25 (t, J=5.95 Hz, 12 H), 2.30 - 0.99 (m, 21 H), 0.98 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.91 (s, 6 H)。

【0221】

30

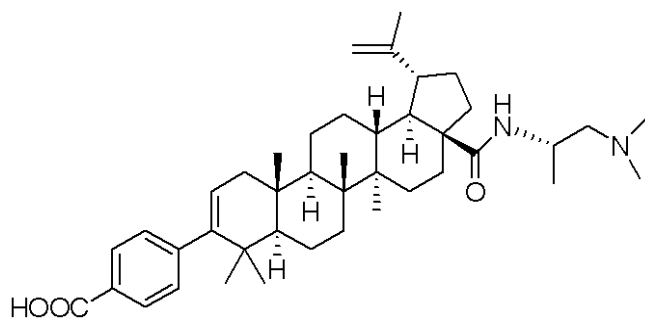
#### 実施例68

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

40



## 【化 1 6 5】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして(S)-N1,N1-ジメチルプロパン-1,2-ジアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(39 mg, 76%)。LCMS: m/e 643.58 (M+H)<sup>+</sup>, 2.25分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.93 (d, J=7.94 Hz, 2 H), 7.18 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.29 (d, J=5.19 Hz, 1 H), 4.72 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 4.56 (br. s., 1 H), 4.38 - 4.04 (m, 1 H), 3.30 - 3.02 (m, 1 H), 2.77 - 2.30 (m, 8 H), 1.65 (s, 3 H), 2.23 - 1.03 (m, 25 H), 0.99 (d, J=3.97 Hz, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.94 (d, J=3.97 Hz, 3 H), 0.92 (s, 6 H)。

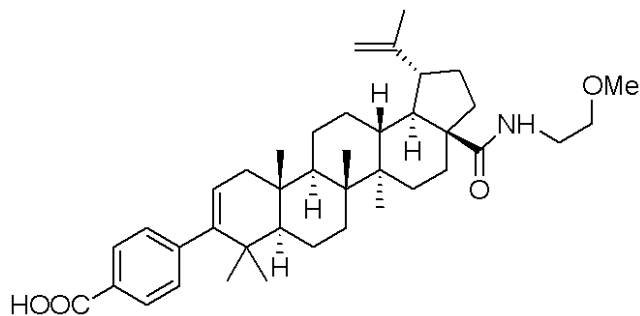
## 【 0 2 2 2】

20

## 実施例69

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

## 【化 1 6 6】



30

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして2-メトキシエタンアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(31 mg, 50%)。LCMS: m/e 616.47 (M+H)<sup>+</sup>, 2.18分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.98 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.98 (t, J=5.49 Hz, 1 H), 5.29 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.75 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 3.57 - 3.37 (m, 4 H), 3.36 (s, 3 H), 3.14 (td, J=11.06, 4.12 Hz, 1 H), 2.56 - 2.41 (m, 1 H), 2.10 (dd, J=17.24, 6.56 Hz, 1 H), 1.96 (d, J=10.38 Hz, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.82 - 1.01 (m, 19 H), 1.00 (s, 6 H), 0.97 (s, 3 H), 0.92 (d, J=1.83 Hz, 6 H)。

40

## 【 0 2 2 3】

## 実施例70

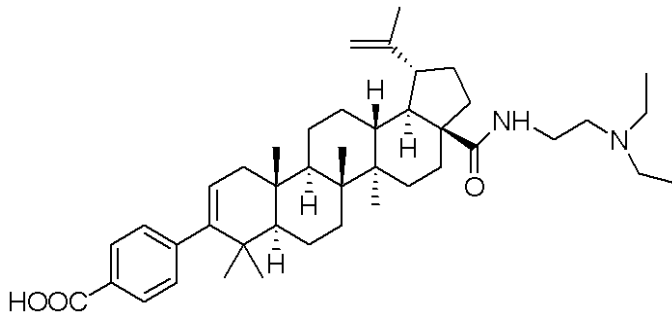
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ジエチルアミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)

50



## 安息香酸の製造

## 【化 1 6 7】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてN1,N1-ジエチルエタン-1,2-ジアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(30 mg, 49%)。 LCMS: m/e 657.51 (M+H)<sup>+</sup>, 2.27分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.93 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.48 (br. s., 1 H), 7.15 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.29 (d, J=5.19 Hz, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 3.69 - 3.48 (m, 2 H), 3.19 - 3.08 (m, 1 H), 3.02 - 2.89 (m, 6 H), 2.52 - 2.40 (m, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.28 - 1.22 (m, 6 H), 2.18 - 0.99 (m, 21 H), 0.97 (s, 3 H), 0.95 (s, 6 H), 0.91 (s, 6 H)。

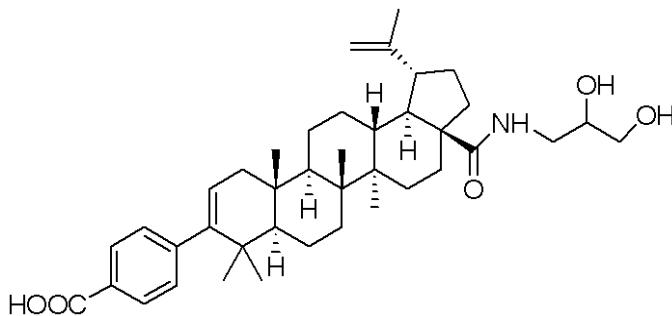
20

## 【 0 2 2 4】

## 実施例71

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2,3-ジヒドロキシプロピルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

## 【化 1 6 8】



30

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして3-アミノプロパン-1,2-ジオールを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(33 mg, 55%)。 LCMS: m/e 632.44 (M+H)<sup>+</sup>, 2.08分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.97 (d, J=7.94 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 6.03 (t, J=5.95 Hz, 1 H), 5.29 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 3.81 - 3.73 (m, 1 H), 3.62 - 3.51 (m, 2 H), 3.52 - 3.35 (m, 2 H), 3.19 - 3.03 (m, 1 H), 2.58 - 2.40 (m, 1 H), 2.11 (dd, J=17.09, 6.71 Hz, 1 H), 2.02 - 1.89 (m, 1 H), 1.69 (s, 3 H), 1.82 - 1.02 (m, 19 H), 1.01 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.92 (s, 6 H)。

40

## 【 0 2 2 5】

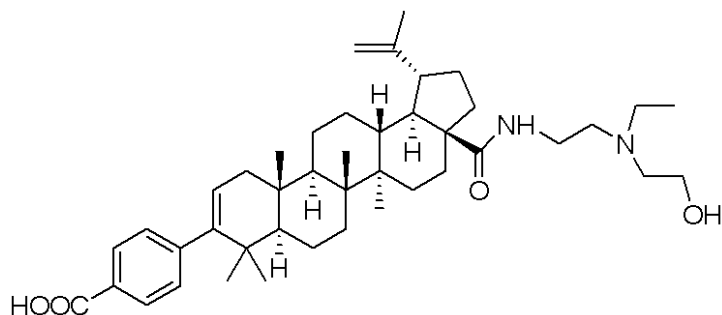
## 実施例72

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3

50



,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ  
[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造  
【化169】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして2-((2-アミノエチル)(エチル)アミノ)エタノールを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(37 mg, 72%)。LCMS: m/e 673.56 (M+H)<sup>+</sup>, 2.15分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.55 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.78 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.06 (t, J=5.04 Hz, 2 H), 3.88 - 3.64 (m, 2 H), 3.55 - 3.35 (m, 6 H), 3.14 (t, J=11.29 Hz, 1 H), 2.62 - 2.47 (m, 1 H), 2.29 - 2.14 (m, 2 H), 1.39 (t, J=7.17 Hz, 3 H), 2.13 - 1.09 (m, 19 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

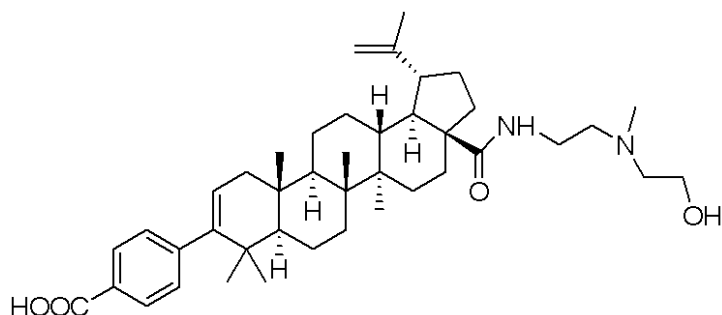
20

【0226】

#### 実施例73

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

【化170】



30

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして2-((2-アミノエチル)(メチル)アミノ)エタノールを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(30 mg, 56%)。LCMS: m/e 659.48 (M+H)<sup>+</sup>, 2.15分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 4.78 (d, J=1.22 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.05 (t, J=5.04 Hz, 2 H), 3.89 - 3.68 (m, 2 H), 3.60 - 3.38 (m, 4 H), 3.22 - 3.10 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.54 (td, J=12.21, 3.36 Hz, 1 H), 2.28 - 2.20 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 2.11 - 1.09 (m, 19 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

40

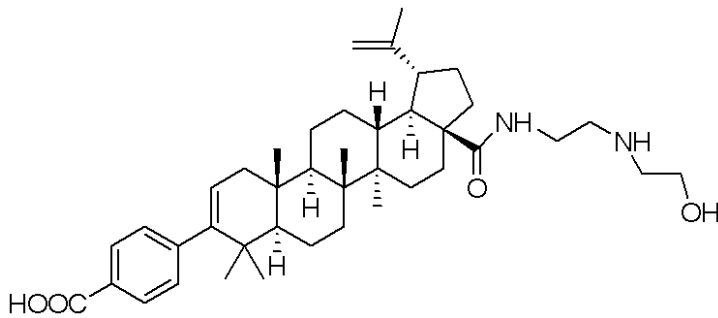
【0227】

#### 実施例74

50



4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造  
【化171】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして2-(2-アミノエチルアミノ)エタノールを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(32 mg, 56%)。LCMS: m/e 645.54 (M+H)<sup>+</sup>, 2.13分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.54 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.10 - 3.92 (m, 2 H), 3.84 - 3.60 (m, 2 H), 3.46 - 3.28 (m, 4 H), 3.24 - 2.95 (m, 1 H), 2.56 (td, J=12.13, 3.20 Hz, 1 H), 1.74 (s, 3 H), 2.28 - 1.19 (m, 21 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

20

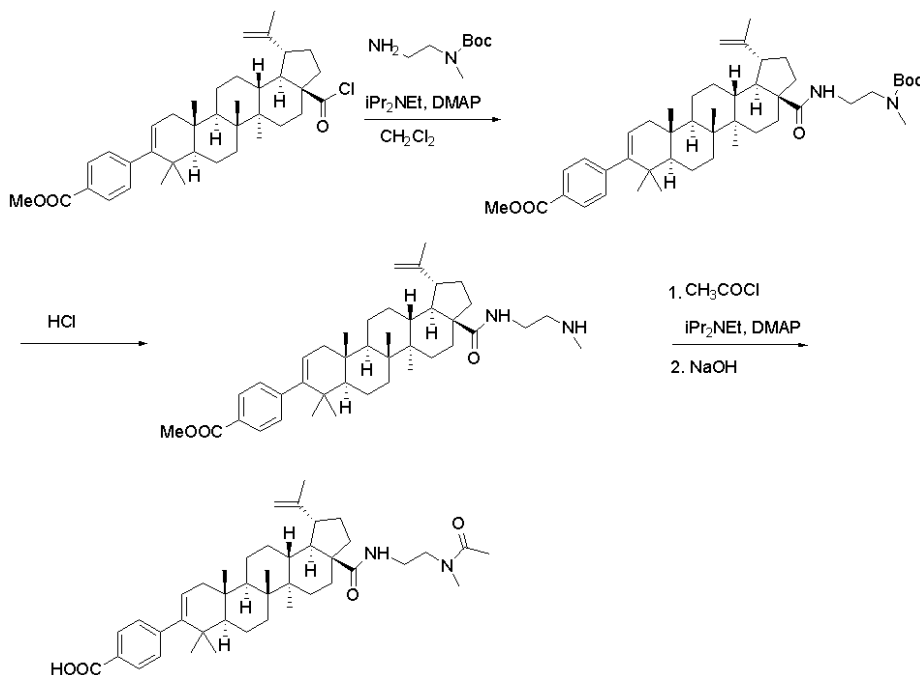
【0228】

実施例75

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(2-(N-メチルアセトアミド)エチルカルバモイル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造方法

【化172】

30



40

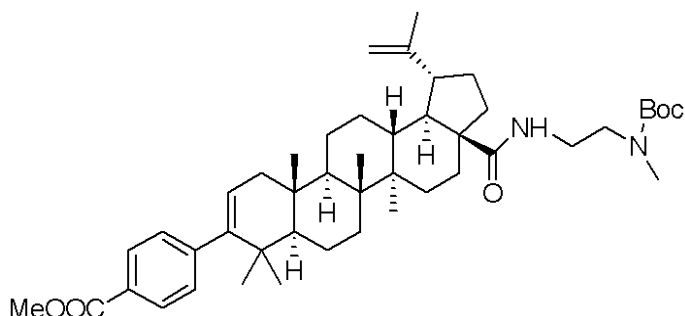
【0229】

メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(tert-ブトキシカルボニ

50



ル(メチル)アミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート. 中間体19の製造  
【化173】



10

DCM(1 mL)中のtert-ブチル 2-アミノエチル(メチル)カルバメート(17.68 mg, 0.101 mmol)、ヒューニツヒ塩基(0.053 mL, 0.304 mmol)およびDMAP(1.240 mg, 10.15 μmol)の混合液に、メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(クロロカルボニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(60 mg, 0.101 mmol)/DCM(1 mL)を加えた。該反応混合液を1時間撹拌した。LCMSによって、目的の生成物の形成が示された。該反応混合液を蒸留水でクエンチし、DCM(3 x 3 mL)で抽出した。全ての抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮して、目的の生成物を白色の固形物として得た(65 mg, 88%)。 LCMS: m/e 729.61 (M+H)<sup>+</sup>, 2.72分(メソッド1)。

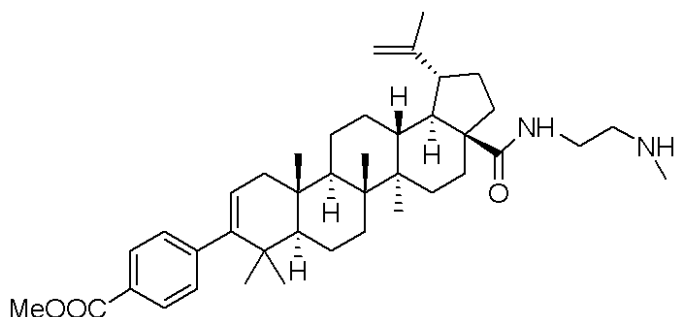
20

【0230】

メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(2-(メチルアミノ)エチルカルバモイル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート. 中間体20の製造

【化174】

30



40

DCM(1 mL)中のメチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(65 mg, 0.089 mmol)および4N HCl(0.111 mL, 0.446 mmol)の混合液を、室温で16時間撹拌した。LCMSによって、目的の生成物の形成が示された。該反応混合液を減圧下において濃縮して、目的の生成物を白色の固形物として得た(45 mg, 80%)。 LCMS: m/e 629.52 (M+H)<sup>+</sup>, 2.65分(メソッド1)。

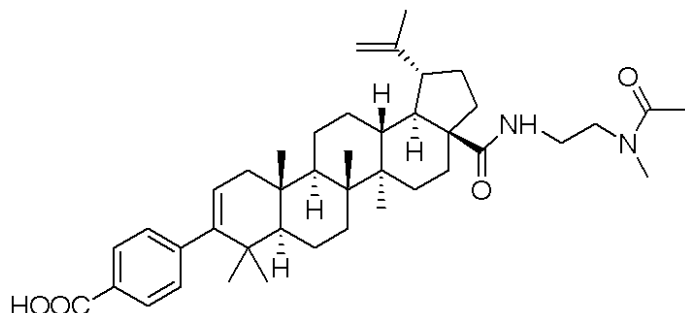
【0231】

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(2-(N-

50



メチルアセトアミド)エチルカルバモイル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造  
【化175】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてメチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(2-(メチルアミノ)エチルカルバモイル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート、および反応酸塩化物として塩化アセチルを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(35 mg, 75%)。 LCMS: m/e 657.53 (M+H)<sup>+</sup>, 2.13分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.64 (br. s., 1 H), 3.72 - 3.41 (m, 4 H), 3.20-3.15 (m, 1 H), 3.14 (s, 3 H), 2.68 - 2.48 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 2.26 - 1.17 (m, 21 H), 1.07 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

20

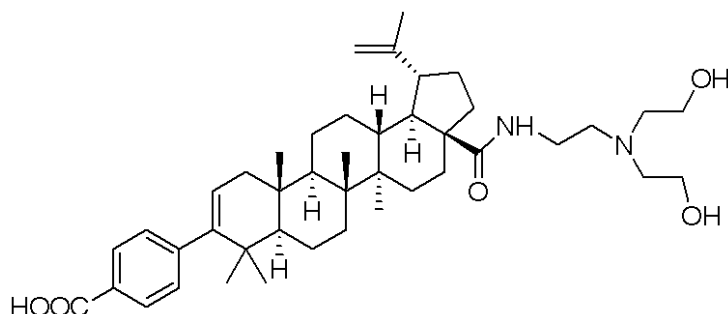
【0232】

## 実施例76

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

30

【化176】



40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして2,2'-(2-アミノエチルアザンジイル)ジエタノールを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(14 mg, 28%)。 LCMS: m/e 689.56 (M+H)<sup>+</sup>, 2.11分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.50 - 5.29 (m, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.11 (t, J=4.58 Hz, 4 H), 3.95 - 3.72 (m, 2 H), 3.62 (d, J=4.58 Hz, 6 H), 3.25 - 3.06 (m, 1 H), 2.54 (td, J=12.59, 2.90 Hz, 1 H), 1.74 (s, 3 H), 2.34 - 1.21 (m, 21 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

50



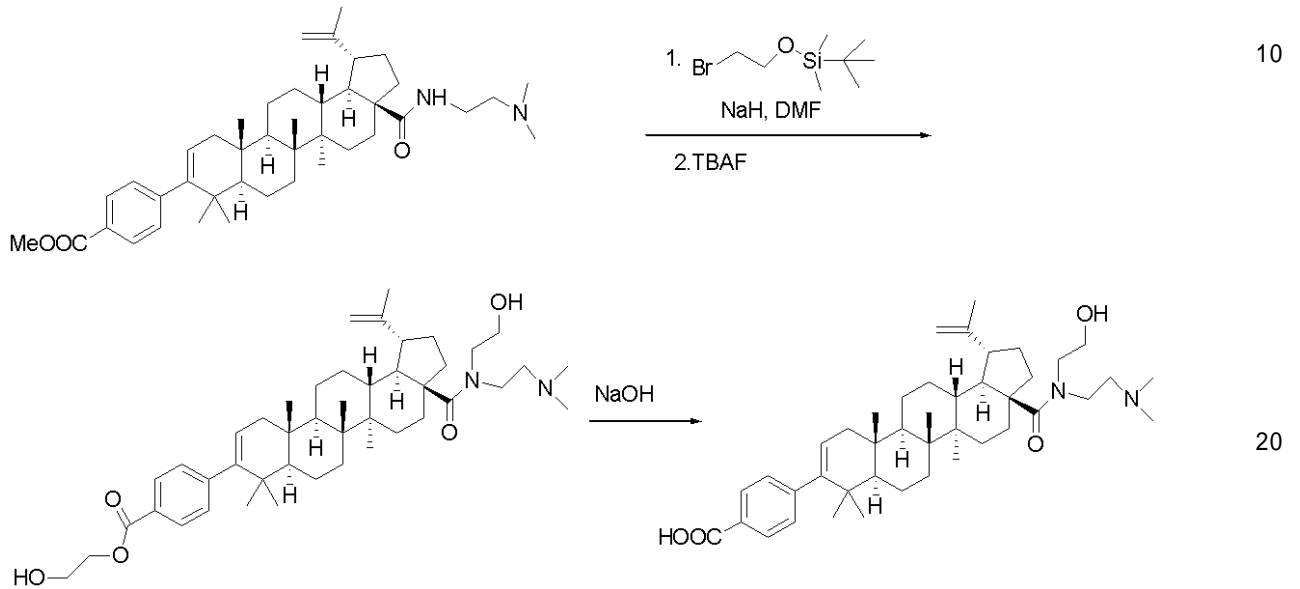
H).

【 0 2 3 3 】

## 実施例77

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

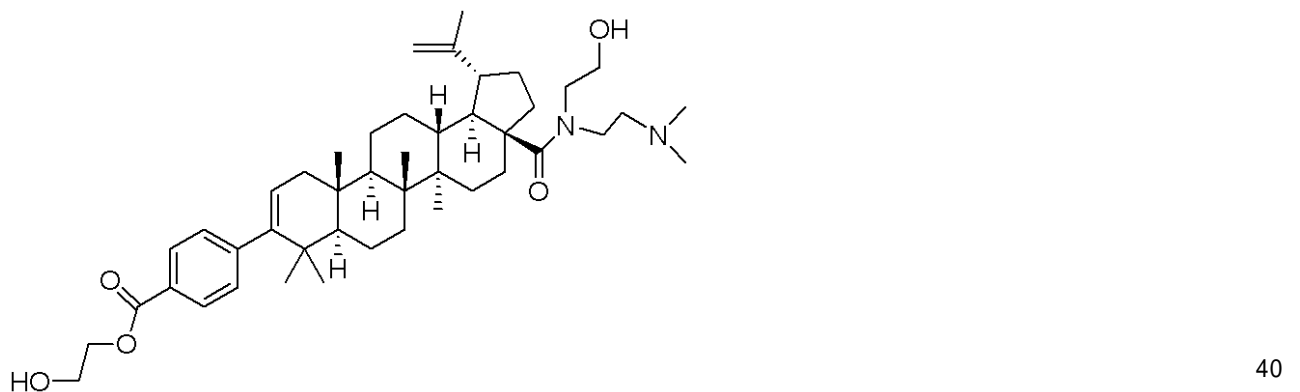
【 化 1 7 7 】



【 0 2 3 4 】

2-ヒドロキシエチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート. 中間体21の製造

【 化 1 7 8 】



メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(30 mg, 0.047 mmol) / DMF(1 mL)混合液に、窒素雰囲気下において、60%水酸化ナトリウム(3.73 mg, 0.093 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で20分間攪拌した。(2-プロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(13.39 mg, 0.056 mmol)を、窒素雰囲気下において室温にて、加えた。該反応混合液を78℃にて18時間加熱した。該反応混合液を水でクエンチし、DCM(3 x 4 mL)で抽出し、該抽出物を合わせて、硫酸ナ

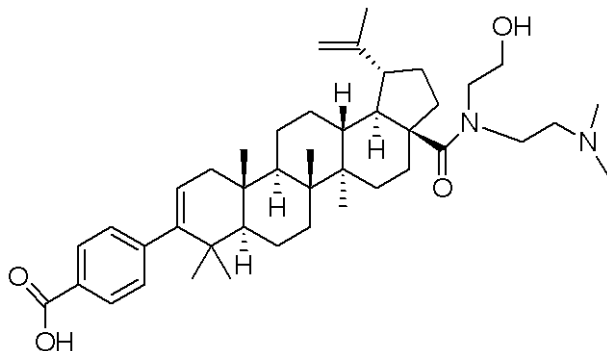


トリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮して、目的の中間体を無色の油状物として得た。DCM(1 mL)中のこの中間体に、TBAF(16.46 mg, 0.047 mmol)を加えた。該反応混合液を20分間攪拌した。LCMSによって、目的の生成物の形成が示された。該反応混合液を減圧下において濃縮して、表題の化合物を白色の固形物として得た(6 mg, 33%)。LCMS:  $m/e$  717.64 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.27分(メソッド1)。

【0235】

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

【化179】



ジオキサン(1 mL)中の2-ヒドロキシエチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(6 mg, 8.37  $\mu$ mol)および水酸化ナトリウム(0.042 mL, 0.042 mmol)の混合液を、78 °Cにて3時間加熱した。該溶液を水で希釈し、濾過した。該澄明な溶液をプレパラティブHPLCにより精製して、表題の化合物を白色の固形物として得た(5 mg, 84%)。LCMS:  $m/e$  673.58 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.08分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸- $d_4$ ) ppm 8.03 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 7.30 (d,  $J=8.55$  Hz, 2 H), 5.43 - 5.31 (m, 1 H), 4.78 (d,  $J=1.53$  Hz, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 4.26 - 4.13 (m, 2 H), 3.90 - 3.78 (m, 2 H), 3.75 - 3.63 (m, 4 H), 3.30 (s, 6 H), 3.20 - 3.07 (m, 1 H), 2.60 - 2.45 (m, 1 H), 1.74 (s, 3 H), 2.26 - 1.22 (m, 21 H), 1.08 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

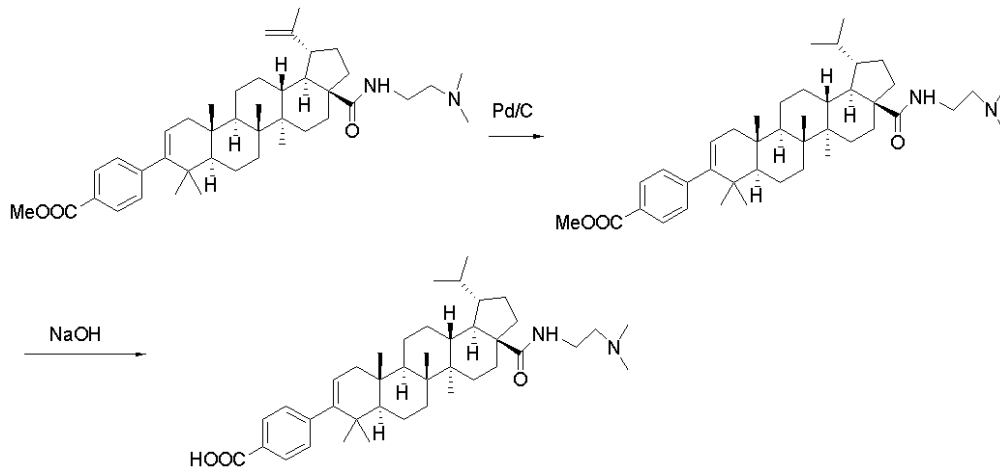
【0236】

実施例78

4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造方法



## 【化 1 8 0】



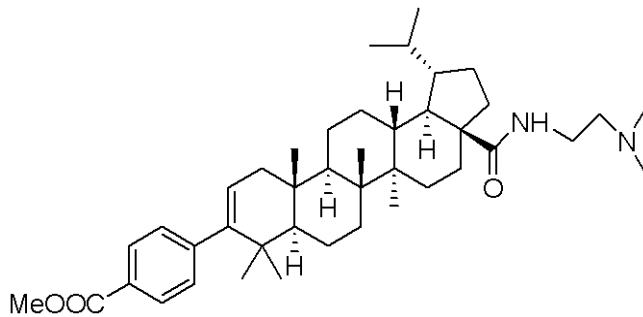
10

## 【 0 2 3 7】

メチル 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート。中間体22の製造

## 【化 1 8 1】

20



30

酢酸(4 mL)およびMeOH(4 mL)中のメチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(27 mg, 0.042 mmol)およびPd/C(14.30 mg, 0.013 mmol)の混合液を、パールシェイカー中において、40 psi下で18時間、反応させた。該反応混合液をセライトによって濾過し、Pd/Cを除去した。該濾液を減圧下において濃縮した。残渣をメタノールに溶解させた後、プレパラティブHPLCにより精製して、表題の化合物を白色の固形物として得た(6 mg, 22%)。LCMS: m/e 645.62 (M+H)<sup>+</sup>, 2.87分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 7.98 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.27 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3H), 3.74 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.43 - 3.32 (m, 2 H), 2.95 (s, 6 H), 2.59 - 2.48 (m, 1 H), 2.42 - 2.31 (m, 1 H), 2.28 - 1.10 (m, 22 H), 1.07 (d, J=3.97 Hz, 6 H), 1.05 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 0.91 (d, J=6.71 Hz, 3 H), 0.82 (d, J=6.71 Hz, 3 H)。

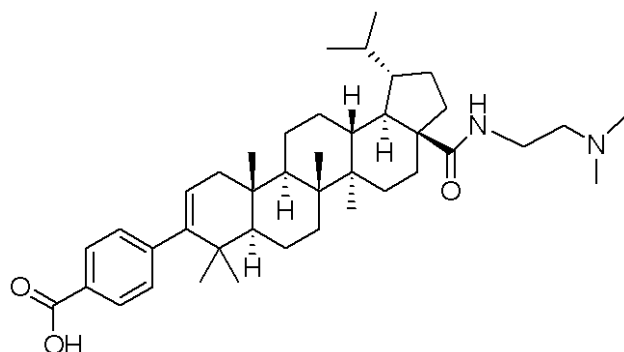
40

## 【 0 2 3 8】

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



## 【化 1 8 2】



10

ジオキサン (1 mL) 中のメチル 4-((1S, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-1-イソプロピル-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート (6 mg, 9.30  $\mu$ mol) および水酸化ナトリウム (0.037 mL, 0.037 mmol) の混合液を、78 °C で 3 時間加熱した。該反応混合液を濾過し、プレパラティブ HPLC により精製して、表題の化合物を白色の固形物として得た (2.2 mg, 36%)。LCMS: m/e 631.59 (M+H)<sup>+</sup>, 2.29 分 (メソッド 1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.38 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 3.74 (t, J=6.10 Hz, 2 H), 3.46 - 3.33 (m, 2 H), 2.96 (s, 6 H), 2.63 - 2.47 (m, 1 H), 2.44 - 2.27 (m, 1 H), 2.25 - 1.15 (m, 22 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.91 (d, J=6.71 Hz, 3 H), 0.82 (d, J=6.71 Hz, 3 H)。

20

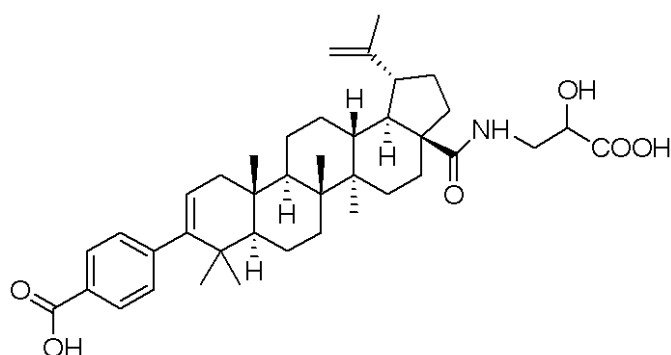
## 【 0 2 3 9】

## 実施例 79

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

30

## 【化 1 8 3】



40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてメチル 3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノエートを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した (22 mg, 40%)。LCMS: m/e 646.34 (M+H)<sup>+</sup>, 2.04 分 (メソッド 1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 4.55 - 4.45 (m, 1 H), 3.81 - 3.68 (m, 2 H), 3.22 - 3.06 (m, 1 H), 2.71 - 2.53 (m, 1 H), 2.26 - 2.13 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 2.03 - 1.18 (m, 19 H), 1.07 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

50

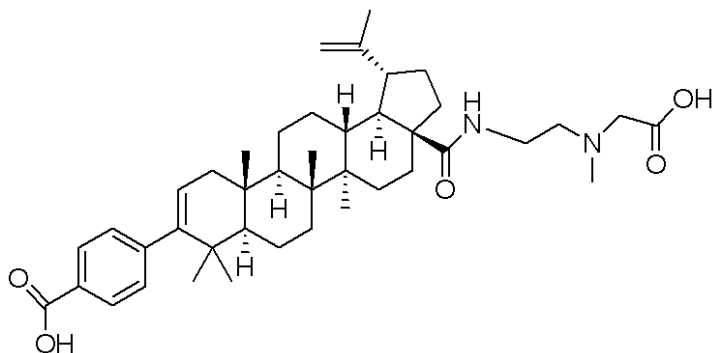


## 【 0 2 4 0 】

## 実施例80

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

## 【 化 1 8 4 】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてエチル 2-((2-アミノエチル)(メチル)アミノ)アセテートを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(40 mg, 83%)。 LCMS: m/e 673.38 (M+H)<sup>+</sup>, 2.08分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.55 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.03 (s, 2 H), 3.88 - 3.65 (m, 2 H), 3.49 (t, J=5.80 Hz, 2 H), 3.19 - 3.12 (m, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 2.63 - 2.48 (m, 1 H), 1.74 (s, 3 H), 2.29 - 1.18 (m, 21 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

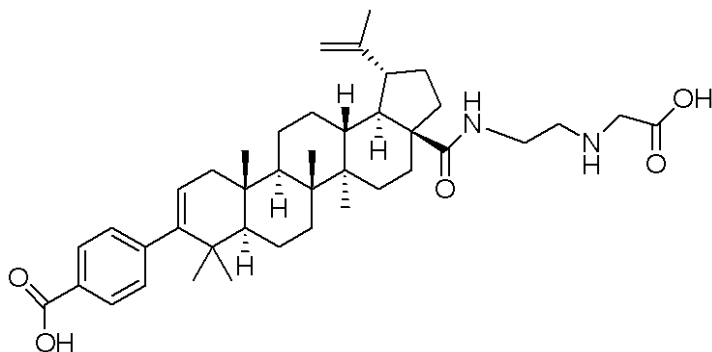
20

## 【 0 2 4 1 】

## 実施例81

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

## 【 化 1 8 5 】



40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてメチル 2-(2-アミノエチルアミノ)アセテートを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(26 mg, 64%)。 LCMS: m/e 659.38 (M+H)<sup>+</sup>, 2.08分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H),

50



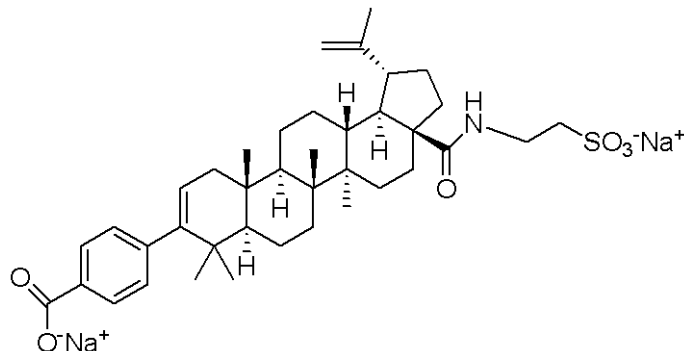
3.98 (d,  $J=2.75$  Hz, 2 H), 3.84 - 3.72 (m, 1 H), 3.66 (ddd,  $J=14.80$ , 5.49, 5.34 Hz, 1 H), 3.40 (t,  $J=5.65$  Hz, 2 H), 3.13 (td,  $J=10.99$ , 3.97 Hz, 1 H), 2.70 - 2.47 (m, 1 H), 2.25 - 2.13 (m, 2 H), 1.75 (s, 3 H), 2.02 - 1.17 (m, 19 H), 1.09 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H).

【 0 2 4 2 】

#### 実施例82

ナトリウム 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-3a-(2-スルホナトエチルカルバモイル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートの製造

【 化 1 8 6 】



水(1 mL)中の2-アミノエタンスルホン酸(19.05 mg, 0.152 mmol)およびトリエチルアミン(0.141 mL, 1.015 mmol)の溶液に、ジオキササン(1 mL)中のメチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(クロロカルボニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(80492-081)(30 mg, 0.051 mmol)およびトリエチルアミン(0.141 mL, 1.015 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で1時間攪拌した。LCMSによって、目的の中間体の形成が示された。次いで、該反応混合液に1N 水酸化ナトリウム(0.099 mL, 0.099 mmol)を加え、78 にて3時間(LCMSによって出発物質の消費が示されるまで)加熱した。該反応混合液を濾過し、該澄明な溶液をプレパラティフHPLCにより精製して、表題の化合物を白色の固形物として得た(15 mg, 49%)。LCMS:  $m/e$  666.32 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.04分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 7.90 (d,  $J=7.93$  Hz, 2 H), 7.69 (t,  $J=5.34$  Hz, 1 H), 7.18 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 5.30 (d,  $J=5.19$  Hz, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 3.79 - 3.55 (m, 2 H), 3.19 - 3.08 (m, 1 H), 3.05 - 2.91 (m, 2 H), 2.59 (t,  $J=13.73$  Hz, 1 H), 2.22 - 2.09 (m, 2 H), 1.72 (s, 3 H), 1.96 - 1.15 (m, 19 H), 1.06 (s, 6 H), 1.05 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H).

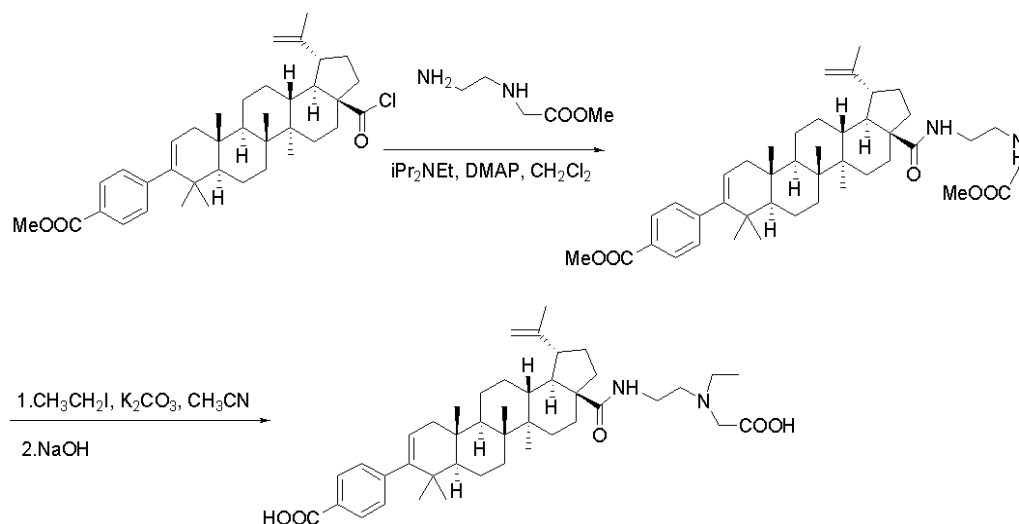
【 0 2 4 3 】

#### 実施例83

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



## 【化 1 8 7】



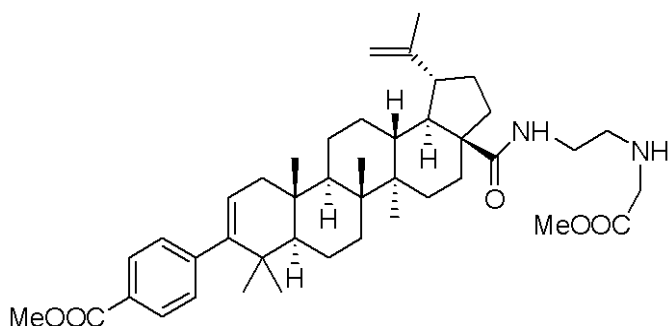
10

## 【 0 2 4 4】

メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチルアミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート. 中間体23の製造

20

## 【化 1 8 8】



30

DCM(1.5 mL)中のメチル 2-(2-アミノエチルアミノ)アセテート(33.5 mg, 0.254 mmol)、ヒューニツヒ塩基(0.089 mL, 0.507 mmol)およびDMAP(20.66 mg, 0.169 mmol)の溶液に、メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(クロロカルボニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(100 mg, 0.169 mmol)/DCM(1.5 mL)を加えた。該反応混合液を20℃で3時間攪拌した。LCMSによって、目的の生成物の形成が示された。該反応混合液を蒸留水でクエンチし、DCM(3 x 4mL)で抽出した。全ての抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮して、表題の化合物を白色の固形物として得た(90 mg, 76%)。LCMS : m/e 713.45 (M-H)<sup>+</sup>, 2.75分(メソッド1)。

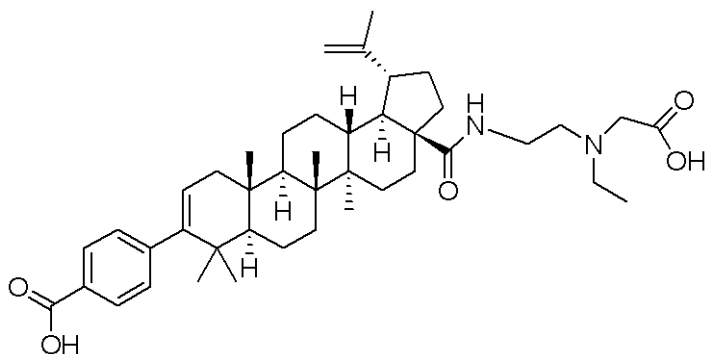
40

## 【 0 2 4 5】

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



## 【化 1 8 9】



10

アセトニトリル(2.0 mL)およびジオキサン(2.0 mL)中のメチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチルアミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(50 mg, 0.071 mmol)、ヨードエタン(0.047 mL, 0.571 mmol)および炭酸カリウム(19.72 mg, 0.143 mmol)の混合液を、8時間加熱した。LCMSによって、目的の生成物の形成および出発物質の消費が示された。該反応混合液を蒸留水でクエンチし、DCM(3 x 3 mL)で抽出した。全ての抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮して、クルードな中間体 メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(エチル(2-メトキシ-2-オキソエチル)アミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートを得た。ジオキサン(1 mL)中のこの中間体に、1N 水酸化ナトリウム(0.224 mL, 0.224 mmol)を加えた。該反応混合液を78 °Cで3時間(LCMSによって出発物質の消費が示されるまで)加熱した。該反応混合液を濾過し、該澄明な溶液をプレパラティブHPLCにより精製して、表題の化合物を白色の固形物として得た(29 mg, 59%)。LCMS: m/e 687.40 (M+H)<sup>+</sup>, 2.11分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.02 (s, 2 H), 3.85 - 3.63 (m, 2 H), 3.58 - 3.37 (m, 4 H), 3.22 - 3.01 (m, 1 H), 2.69 - 2.43 (m, 1 H), 1.73 (s, 3 H), 2.30 - 1.20 (m, 24 H), 1.08 (s, 3 H), 1.07 (s., 3 H), 1.06 (s., 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H).

20

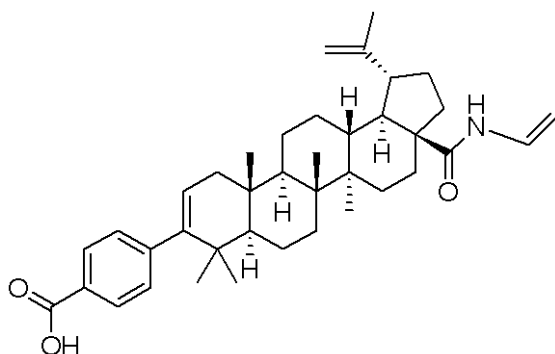
30

## 【 0 2 4 6】

## 実施例84

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-3a-(ビニルカルバモイル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

## 【化 1 9 0】



40

50



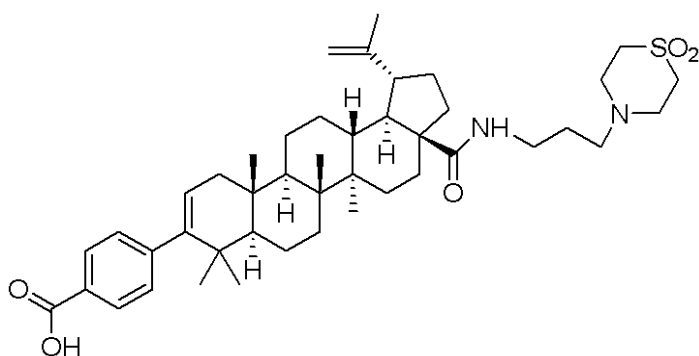
表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして2-クロロエタンアミニウムクロリドを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(9 mg, 58%)。 LCMS: m/e 584.30 (M+H)<sup>+</sup>, 2.37分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.98 (br. s., 2 H), 7.26 - 7.20 (m, 2 H), 5.31 (d, J=4.52 Hz, 1 H), 4.78 (br. s., 1 H), 4.62 (br. s., 1 H), 4.18 (t, J=10.67 Hz, 1 H), 3.91 (t, J=9.16 Hz, 2 H), 3.18 - 2.98 (m, 1 H), 2.61 - 1.10 (m, 25 H), 1.01 (s., 3 H), 1.00 (s., 3 H), 0.98 (s., 3 H), 0.94 (s., 6 H)。

【 0 2 4 7 】

#### 実施例85

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

【 化 1 9 1 】



表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして4-(3-アミノプロピル)チオモルホリン 1,1-ジオキシドを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(27 mg, 65%)。 LCMS: m/e 733.44 (M+H)<sup>+</sup>, 2.11分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.85 (br. s., 4 H), 3.60 (br. s., 4 H), 3.49 - 3.33 (m, 2 H), 3.33 - 3.25 (m, 2 H), 3.15 (td, J=11.06, 4.73 Hz, 1 H), 2.66 - 2.54 (m, 1 H), 2.26 - 2.13 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 2.03 - 1.09 (m, 21 H), 1.08 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

【 0 2 4 8 】

#### 実施例86

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

10

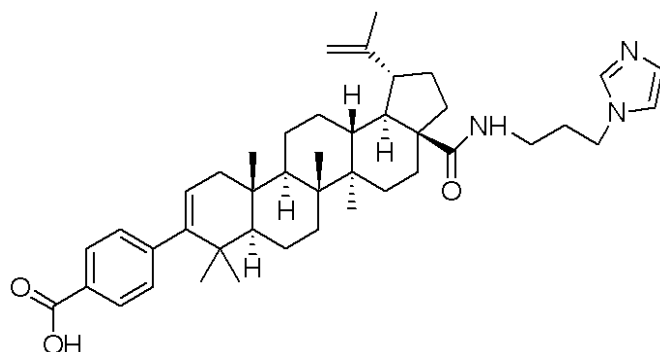
20

30

40



## 【化 1 9 2】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(7 mg, 23%)。 LCMS: m/e 666.39 (M+H)<sup>+</sup>, 2.15分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 9.05 - 8.94 (m, 1 H), 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.59 (d, J=14.65 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.36 (t, J=6.87 Hz, 2 H), 3.47 - 3.31 (m, 2 H), 3.17 (td, J=11.06, 4.12 Hz, 1 H), 2.69 - 2.54 (m, 1 H), 2.30 - 2.13 (m, 4 H), 1.75 (s, 3 H), 2.03 - 1.07 (m, 19 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H).

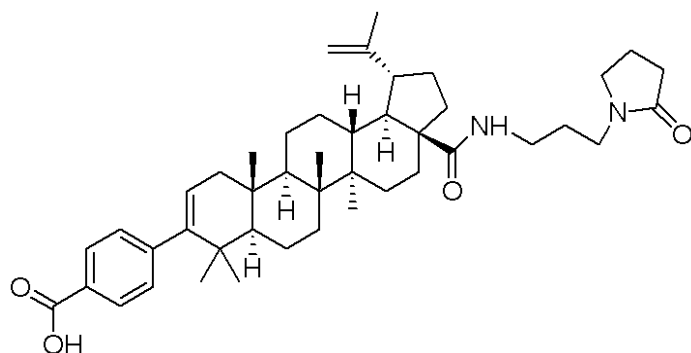
20

## 【 0 2 4 9】

## 実施例87

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

## 【化 1 9 3】



30

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして1-(3-アミノプロピル)ピロリジン-2-オンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(17 mg, 47%)。 LCMS: m/e 683.42 (M+H)<sup>+</sup>, 2.18分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 3.62 - 3.42 (m, 3 H), 3.42 - 3.29 (m, 2 H), 3.27 - 3.13 (m, 2 H), 2.66 - 2.58 (m, 1 H), 2.56 (t, J=8.09 Hz, 2 H), 2.26 - 2.15 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 2.15 - 1.09 (m, 23 H), 1.09 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H).

40

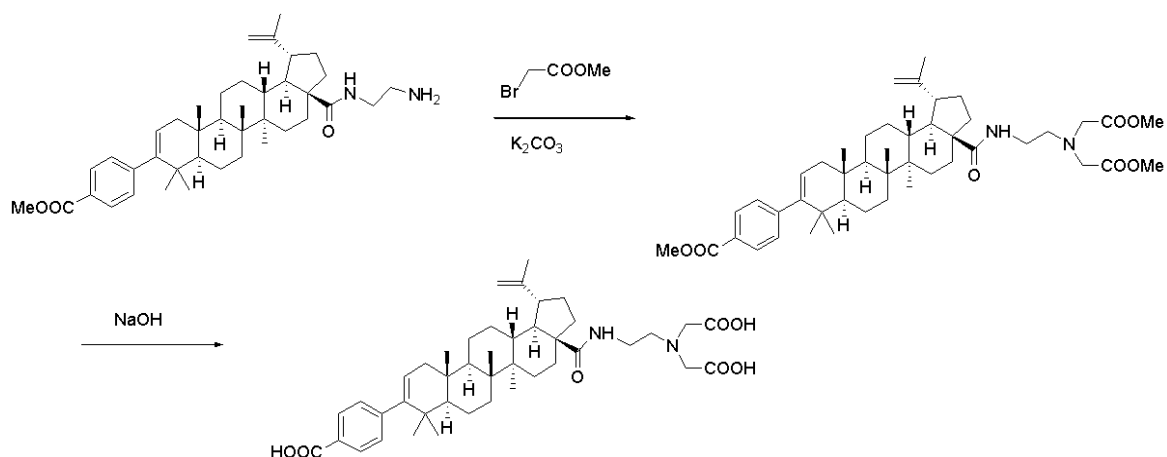
## 【 0 2 5 0】

## 実施例88

50



2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)エチルアザンジイル)二酢酸の製造方法  
【化194】



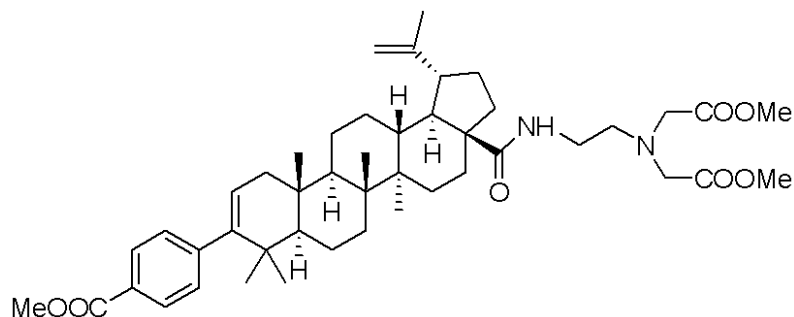
10

## 【0251】

ジメチル 2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)エチルアザンジイル)ジアセテート. 中間体24の製造

20

## 【化195】



30

アセトニトリル(1 mL)およびジオキサン(1 mL)中のメチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-アミノエチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(20 mg, 0.033 mmol)の溶液に、メチル 2-プロモアセテート(14.93 mg, 0.098 mmol)および炭酸カリウム(22.48 mg, 0.163 mmol)を加えた。該反応混合液を78℃にて3時間加熱した。LCMSによって、目的の生成物の形成および出発物質の消費が示された。該反応混合液を蒸留水でクエンチし、DCM(3 x 3 mL)で抽出した。全ての抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮して、目的の生成物(17 mg, 69%)を白色の固形物として得た。LCMS: m/e 759.7 (M+H)<sup>+</sup>, 2.88分(メソッド1)。

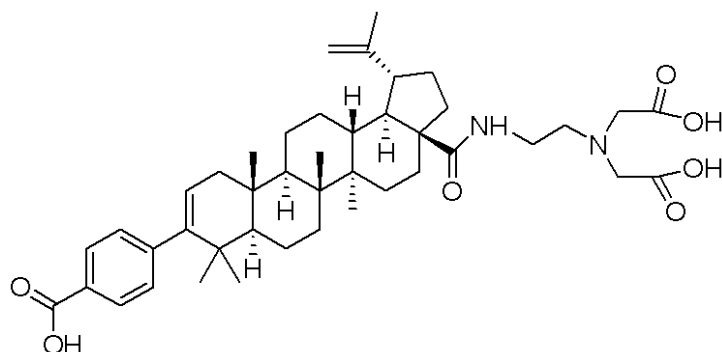
40

## 【0252】

2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)エチルアザンジイル)二酢酸の製造



## 【化 1 9 6】



10

ジオキサン(0.5 mL)中のジメチル 2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)エチルアザンジイル)ジアセテート(17 mg, 0.022 mmol)および1 N 水酸化ナトリウム(0.112 mL, 0.112 mmol)の混合液を、78 で3時間加熱した。LCMSによって、目的の生成物の形成が示された。該反応混合液を濾過し、該澄明な溶液をプレパラティブHPLCにより精製して、表題の化合物(10 mg, 59%)を白色の固形物として得た。LCMS: m/e 717.35 (M+H)<sup>+</sup>, 1.97分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 4.35 - 4.14 (m, 4 H), 3.94 - 3.81 (m, 1 H), 3.71 - 3.61 (m, 1 H), 3.60 - 3.49 (m, 2 H), 3.18 - 3.06 (m, 1 H), 2.53 (td, J=12.13, 3.51 Hz, 1 H), 2.24 - 2.13 (m, 2 H), 1.75 (s, 3 H), 2.10 - 1.09 (m, 19 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H).

20

## 【 0 2 5 3】

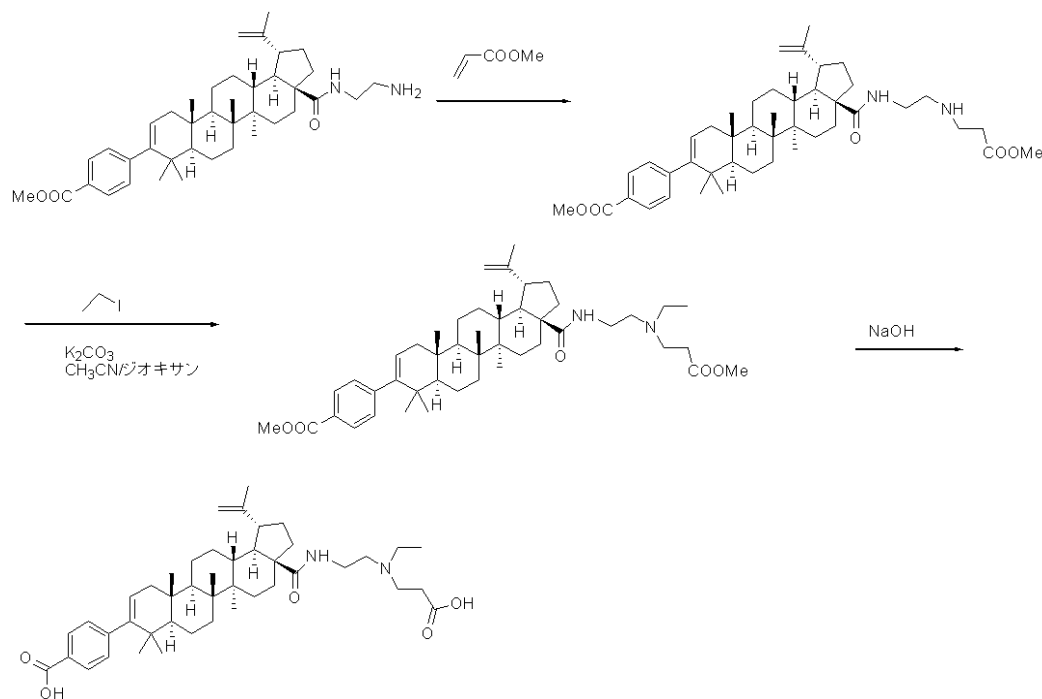
## 実施例89

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

30



## 【化 1 9 7】



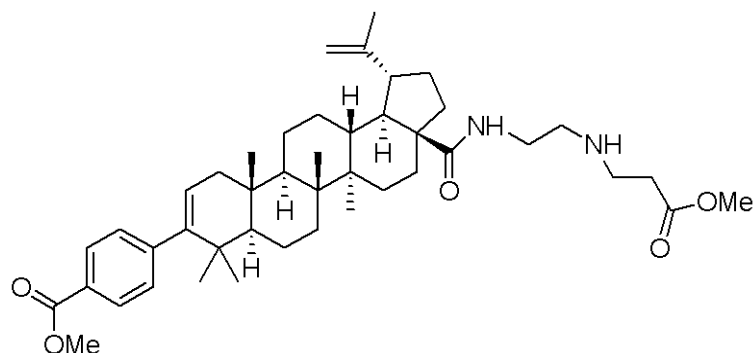
10

## 【 0 2 5 4】

20

メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3-メトキシ-3-オキソプロピルアミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート. 中間体25の製造

## 【化 1 9 8】



30

メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-アミノエチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート (60 mg, 0.098 mmol) / メタノール (1 mL) 溶液に、アクリル酸メチル (25.2 mg, 0.293 mmol) を加え、該反応混合液を 20℃ で 3 時間攪拌した。LCMS によって、目的の生成物の形成が示された。該反応混合液を蒸留水でクエンチし、DCM (3 x 3 mL) で抽出した。全ての抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮して、目的の生成物を白色の固形物として得た (60 mg, 88%)。LCMS:  $m/e$  701.46 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.58 分 (メソッド 1)。

40

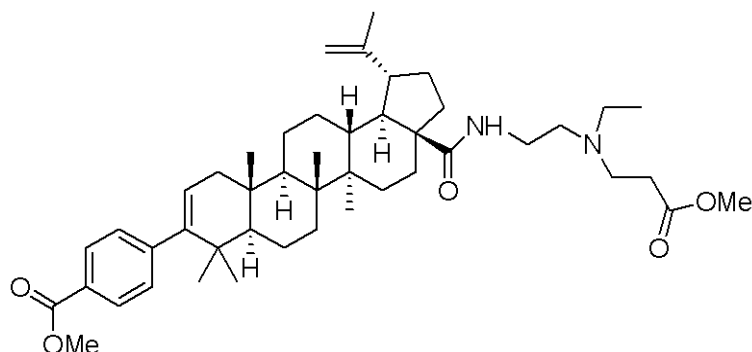
## 【 0 2 5 5】

メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(エチル(3-メトキシ-3-オキソプロピル)アミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート. 中間体26の製造

50



## 【化 1 9 9】



10

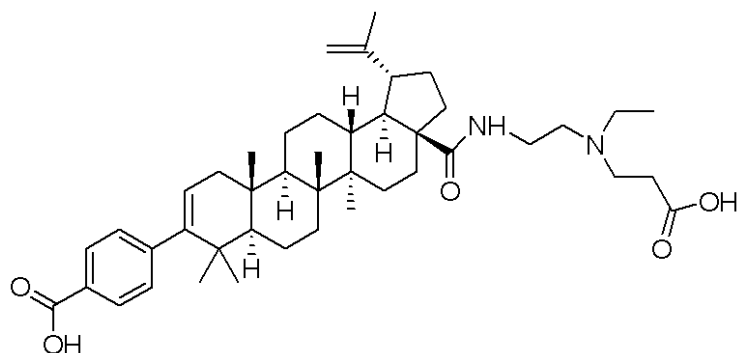
アセトニトリル(2 mL)およびジオキサン(2 mL)中のメチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3-メトキシ-3-オキソプロピルアミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(20 mg, 0.029 mmol)、ヨードエタン(0.019 mL, 0.228 mmol)および炭酸カリウム(7.89 mg, 0.057 mmol)の混合液を、8時間還流した。LCMSによって、目的の生成物の形成および出発物質の消費が示された。該反応混合液を蒸留水でクエンチし、DCM(3 x 3mL)で抽出した。全ての抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮して、表題の化合物を白色の固形物として得た(16 mg, 77%)。LCMS: m/e 729.45 (M+H)<sup>+</sup>, 2.76分(メソッド1)。

20

## 【 0 2 5 6】

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

## 【化 2 0 0】



30

表題の化合物を、2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)エチルアザンジイル)二酢酸(実施例88)についての上記のメソッドに従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(8.7 mg, 54%)。LCMS: m/e 701.41 (M+H)<sup>+</sup>, 2.06分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.55 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.78 (d, J=1.22 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.90 - 3.69 (m, 2 H), 3.53 (t, J=7.02 Hz, 2 H), 3.49 - 3.31 (m, 4 H), 3.13 (td, J=10.76, 4.43 Hz, 1 H), 2.96 (t, J=6.87 Hz, 2 H), 2.64 - 2.48 (m, 1 H), 2.24 - 2.14 (m, 2 H), 1.75 (s, 3 H), 1.40 (t, J=7.17 Hz, 3 H), 2.05 - 1.09 (m, 19 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 (s,

40

50



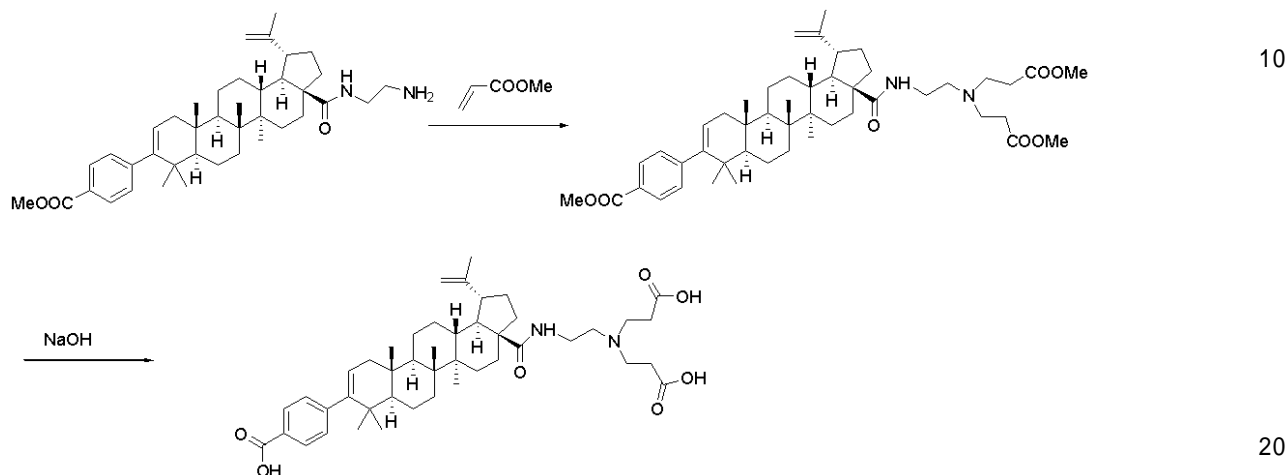
3 H), 0.99 (s, 3 H).

【 0 2 5 7 】

# 実施例90

3,3'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)エチルアザンジイル)ジプロパン酸の製造方法

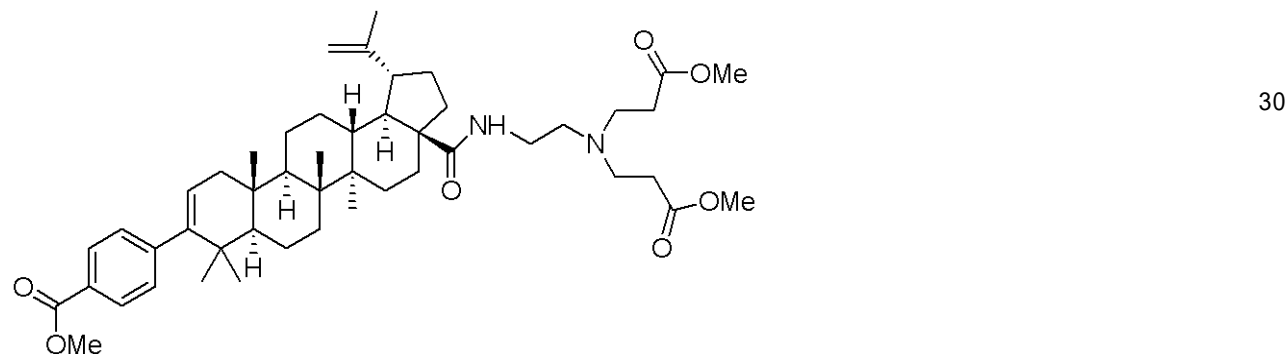
【 化 2 0 1 】



【 0 2 5 8 】

ジメチル 3,3'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)エチルアザンジイル)ジプロパノエート. 中間体27の製造

【 化 2 0 2 】



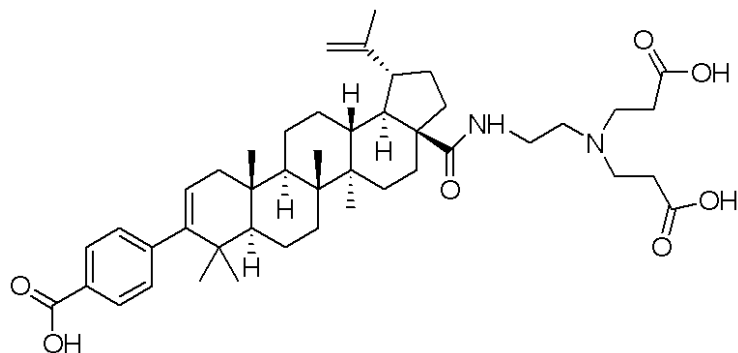
メタノール(1 mL)中のメチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-アミノエチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(20 mg, 0.033 mmol)およびアクリル酸メチル(8.40 mg, 0.098 mmol)の混合液を、20 で3時間撹拌した。LCMSによって、一置換が示された。アクリル酸メチル(8.40 mg, 0.098 mmol)を該反応混合液に再び加えた。該反応混合液を16時間撹拌した。該反応混合液を蒸留水でクエンチし、DCM(3 x 3mL)で抽出した。全ての抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮して、表題の化合物を白色の固形物として得た(25 mg, 98%)。LCMS: m/e 787.48 (M+H)<sup>+</sup>, 2.67分(メソッド1)。

【 0 2 5 9 】

3,3'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-5a,5b



,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)エチルアザンジイル)ジプロパン酸の製造  
【化 2 0 3】



10

表題の化合物を、2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)エチルアザンジイル)二酢酸(実施例88)についての上記のメソッドに従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(16 mg, 64%)。 LCMS: m/e 745.39 (M+H)<sup>+</sup>, 1.97分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.89 - 3.75 (m, 2 H), 3.59 (t, J=6.56 Hz, 4 H), 3.54 - 3.41 (m, 2 H), 3.19 - 3.07 (m, 1 H), 3.00 (t, J=6.56 Hz, 4 H), 2.62 - 2.49 (m, 1 H), 2.24 - 2.14 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 2.03 - 1.09 (m, 19 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

20

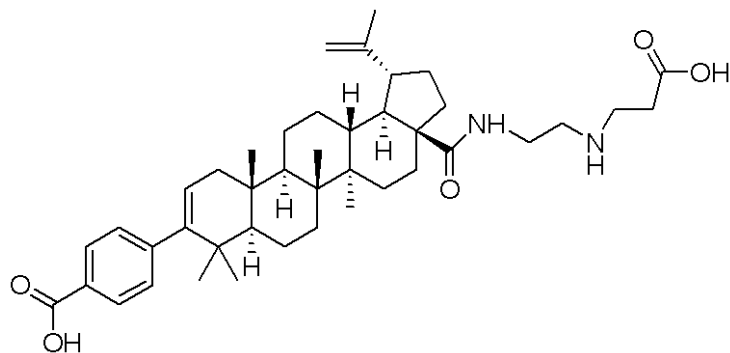
【 0 2 6 0】

実施例91

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

30

【化 2 0 4】



40

表題の化合物を、2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)エチルアザンジイル)二酢酸(実施例88)についての上記のメソッドに従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(5.5 mg, 54%)。 LCMS: m/e 673.38 (M+H)<sup>+</sup>, 2.08分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=

50



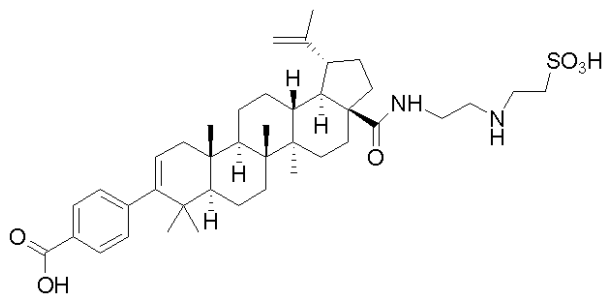
8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.83 - 3.59 (m, 2 H), 3.44 (t, J=6.41 Hz, 2 H), 3.37 (t, J=5.80 Hz, 2 H), 3.14 (td, J=10.83, 4.27 Hz, 1 H), 2.93 (t, J=6.41 Hz, 2 H), 2.56 (td, J=12.51, 2.75 Hz, 1 H), 2.26 - 2.14 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 2.06 - 1.09 (m, 19 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H).

【 0 2 6 1 】

#### 実施例92

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

【 化 2 0 5 】



20

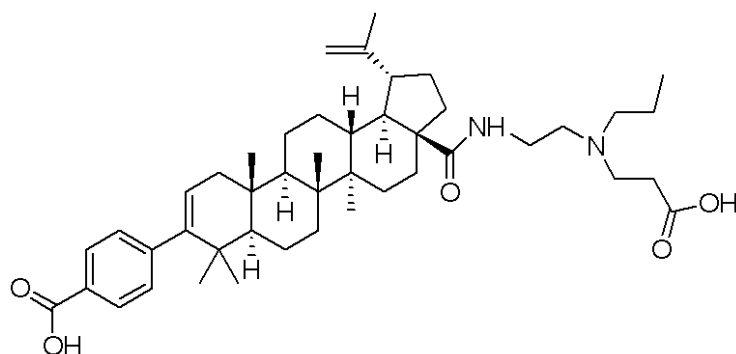
表題の化合物を、2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)エチルアザンジイル)二酢酸(実施例88)についての上記のメソッドに従って、アルキル化試薬として2-プロモエタンスルホン酸を用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(3 mg, 39%)。 LCMS: m/e 709.37 (M+H)<sup>+</sup>, 2.04分(メソッド1). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.54 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=6.10 Hz, 1 H), 4.79 (s, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 3.93 - 3.75 (m, 2 H), 3.74 - 3.62 (m, 2 H), 3.50 - 3.44 (m, 2 H), 3.42 (t, J=5.80 Hz, 2 H), 3.20 - 3.06 (m, 1 H), 2.66 - 2.47 (m, 1 H), 1.75 (s, 3 H), 2.31 - 1.10 (m, 21 H), 1.09 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H).

【 0 2 6 2 】

#### 実施例93

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

【 化 2 0 6 】



40

50



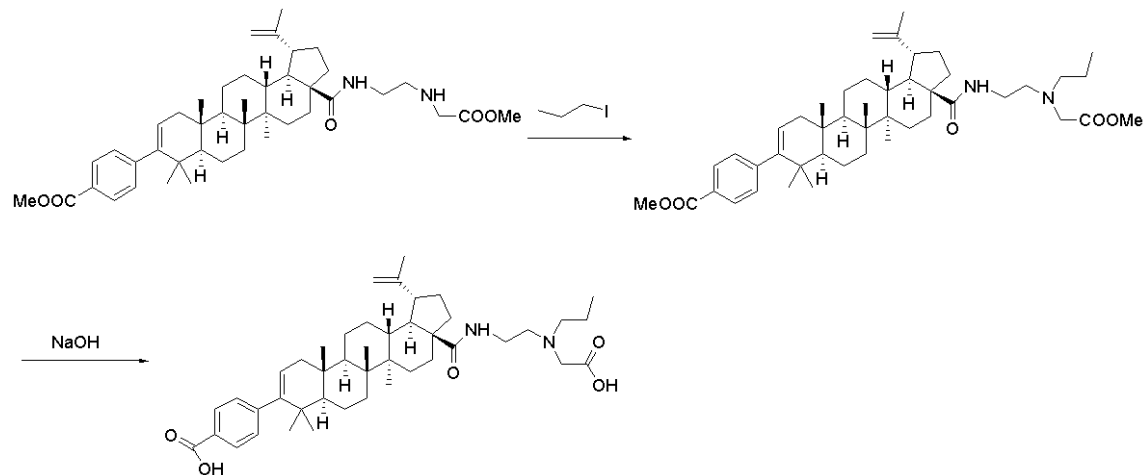
表題の化合物を、4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((2-カルボキシエチル)(エチル)アミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸(実施例89)の製造についての上記のメソッドに従って、アルキル化試薬として1-ヨードプロパンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(10 mg, 49%)。 LCMS: m/e 715.50 (M+H)<sup>+</sup>, 2.08分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.88 - 3.72 (m, 2 H), 3.55 (t, J=7.02 Hz, 2 H), 3.44 (q, J=6.51 Hz, 2 H), 3.32 - 3.21 (m, 2 H), 3.13 (td, J=11.22, 3.51 Hz, 1 H), 2.97 (t, J=6.71 Hz, 2 H), 2.55 (td, J=12.13, 3.81 Hz, 1 H), 2.25 - 2.13 (m, 2 H), 1.75 (s, 3 H), 2.04 - 1.10 (m, 21 H), 1.08 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.03 (t, J=5 Hz, 2 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

【 0 2 6 3 】

実施例94

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

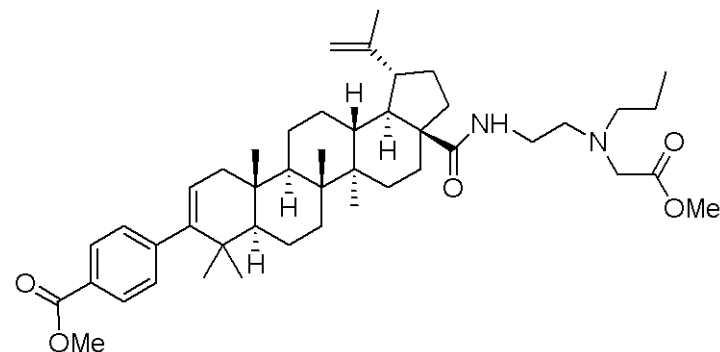
【 化 2 0 7 】



【 0 2 6 4 】

メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((2-メトキシ-2-オキシエチル)(プロピル)アミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート. 中間体28の製造

【 化 2 0 8 】



10

20

30

40

50



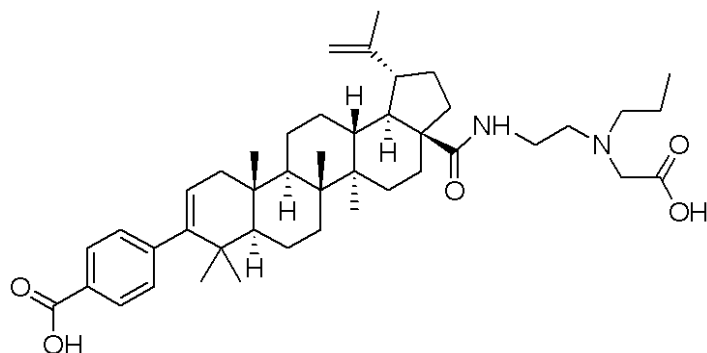
アセトニトリル(2 mL)およびジオキサン(2.000 mL)中のメチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチルアミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(28 mg, 0.041 mmol)、1-ヨードプロパン(55.4 mg, 0.326 mmol)および炭酸カリウム(11.27 mg, 0.082 mmol)の混合液を8時間加熱した。LCMSによって、目的の生成物の形成および出発物質の消費が示された。該反応混合液を蒸留水でクエンチし、DCM(3 x 3 mL)で抽出した。全ての抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮して、目的の生成物を白色の固形物として得た(20 mg, 67%)。 LCMS: m/e 729.47 (M+H)<sup>+</sup>, 2.96分(メソッド1)。

10

## 【0265】

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

## 【化209】



20

表題の化合物を、2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)エチルアザンジイル)二酢酸(実施例88)についての上記のメソッドに従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(14 mg, 68%)。 LCMS: m/e 701.50 (M+H)<sup>+</sup>, 2.08分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 3.86 - 3.64 (m, 2 H), 3.58 - 3.46 (m, 2 H), 3.34 (dd, J=10.68, 6.71 Hz, 2 H), 3.22 - 3.04 (m, 1 H), 2.67 - 2.45 (m, 1 H), 2.26 - 2.13 (m, 2 H), 1.75 (s, 3 H), 2.03 - 1.11 (m, 21 H), 1.08 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.04 (t, J=5 Hz, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

30

## 【0266】

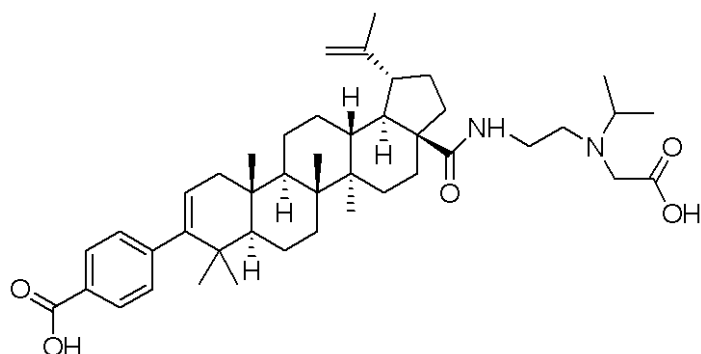
## 実施例95

40

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



## 【化 2 1 0】



10

表題の化合物を、4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((カルボキシメチル)(プロピル)アミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸(実施例94)の製造についての上記のメソッドに従って、アルキル化試薬として2-ヨードプロパンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(16 mg, 65%)。 LCMS: m/e 701.63 (M+H)<sup>+</sup>, 2.06分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.06 - 3.85 (m, 3 H), 3.82 - 3.62 (m, 2 H), 3.56 - 3.33 (m, 2 H), 3.13 (td, J=10.91, 4.12 Hz, 1 H), 2.66 - 2.48 (m, 1 H), 2.25 - 2.13 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 1.41 (d, J=6.41 Hz, 6 H), 2.04 - 1.10 (m, 19 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

20

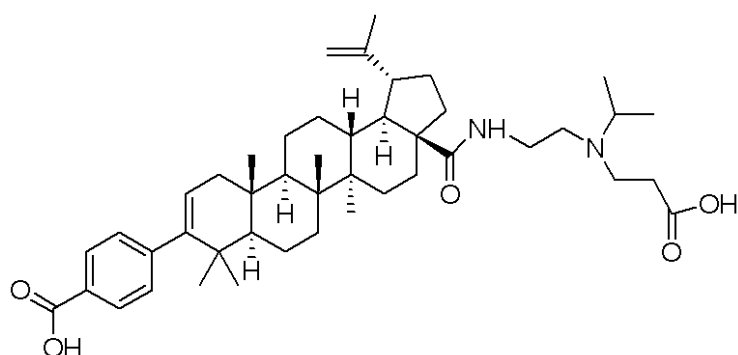
## 【 0 2 6 7】

## 実施例96

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

30

## 【化 2 1 1】



40

表題の化合物を、4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((2-カルボキシエチル)(エチル)アミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸(実施例89)の製造についての上記のメソッドに従って、アルキル化試薬として2-ヨードプロパンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(12 mg, 66%)。 LCMS: m/e 715.62 (M+H)<sup>+</sup>, 2.08分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.00 -

50



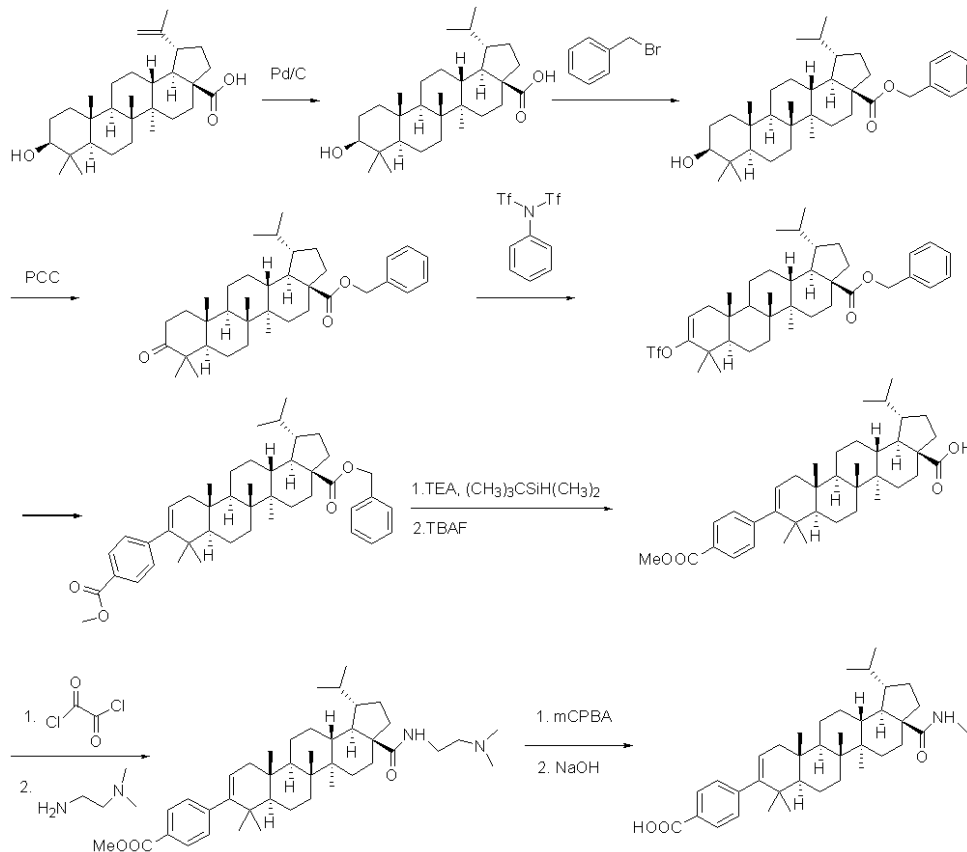
3.85 (m, 1 H), 3.85 - 3.65 (m, 2 H), 3.55 - 3.32 (m, 4 H), 3.23 - 3.08 (m, 1 H), 3.01 - 2.87 (m, 2 H), 2.64 - 2.47 (m, 1 H), 2.27 - 2.14 (m, 2 H), 1.75 (s, 3 H), 1.41 (d, J=4.88 Hz, 6 H), 2.04 - 1.10 (m, 19 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H).

【 0 2 6 8 】

#### 実施例97

2-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)-N,N-ジメチルエタンアミンオキシドの製造方法

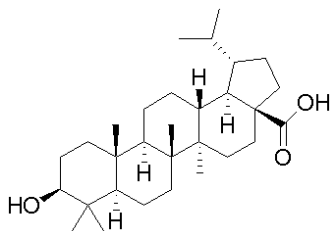
【 化 2 1 2 】



【 0 2 6 9 】

(1S,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチルイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボン酸. 中間体29の製造

【 化 2 1 3 】



酢酸エチル(80 mL)およびMeOH(30 mL)中の(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-ヒドロキシ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボン酸(4 g, 8.76 mmol)および10% Pd/C(1.398 g, 1.314 mmol)の混合液をパールシェイカーに接続し、室温にて45 psi下で18時間、振盪

10

20

30

40

50

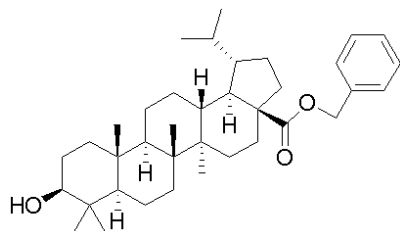


させた。LCMSによって、目的の生成物の形成が示された。該反応混合液をセライトによって濾過し、該濾液を減圧下において濃縮して、表題の化合物を白色の固形物として得た(3 g, 75%)。LCMS:  $m/e$  457.27 ( $M-H$ )<sup>-</sup>, 2.40分(メソッド1)。

【0270】

(1S,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-ベンジル 9-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチルイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート。中間体30の製造

【化214】



10

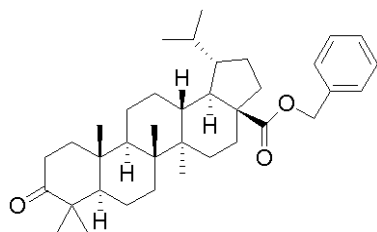
DMF(60mL)中の(1S,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチルイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボン酸(3 g, 6.54 mmol)および炭酸カリウム(1.808 g, 13.08 mmol)の溶液に、(プロモメチル)ベンゼン(0.816 mL, 6.87 mmol)を加えた。該反応混合液を60℃まで3時間加熱した。LCMSによって、出発物質が消費されたことが示された。該反応混合液を60 mlの水でクエンチし、白色の沈殿物が観察された。該白色の固形物を濾過によって集め、蒸留水で洗浄した。該固形物を風乾させて、表題の化合物を白色の固形物として得た(3.3 g, 92%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.42 - 7.28 (m, 5 H), 5.27 - 5.01 (m, 2 H), 3.18 (dt, J=11.22, 5.53 Hz, 1 H), 2.40 - 2.09 (m, 3 H), 1.91 - 1.73 (m, 2 H), 1.72 - 0.78 (m, 21 H), 0.95 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 0.84 (d, J=7.02 Hz, 3 H), 0.80 (s, 3 H), 0.75 (s, 3 H), 0.73 (s, 3 H), 0.73 (d, J=6.71 Hz, 3 H)。

20

【0271】

(1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-ベンジル 1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-9-オキソイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート。中間体31の製造

【化215】



30

(1S,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-ベンジル 9-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチルイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート(3.3 g, 6.01 mmol) / DCM(50 mL)溶液に、PCC(3.89 g, 18.04 mmol)を加えた。該反応混合液を4時間撹拌した。TLCによって、出発物質が消費され、目的の生成物が形成されたことが示された。該反応混合液を減圧下において濃縮した。残渣を、biotage (0-10% 酢酸エチル/ヘキサンで)により精製して、表題の化合物を白色の固形物として得た(3.05, 93%)。LCMS:  $m/e$  547.25 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.77分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.41 - 7.28 (m, 5 H), 5.10 (q, J=12.41 Hz, 2 H), 2.57 - 2.34 (m, 2 H), 2.31 - 2.16 (m, 3 H), 1.98 - 1.86 (m, 1 H), 1.85 - 1.73 (m, 2 H), 1.73 - 1.61 (m, 1 H), 1.54 - 1.07 (m, 17 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.92 (s, 3

40

50



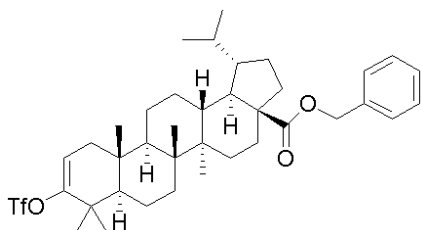
H), 0.90 (s, 3 H), 0.84 (d, J=7.02 Hz, 3 H), 0.76 (s, 3 H), 0.73 (d, 3 H).

【 0 2 7 2 】

(1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-ベンジル 1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-9-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート

． 中間体32の製造

【 化 2 1 6 】



10

-78 にて、(1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-ベンジル 1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-9-オキソイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート(3.05g, 5.58 mmol) / THF(100 mL)に、KHMDs(22.31 mL, 11.16 mmol)を加え、該反応混合液を-78 で15分間撹拌した後、THF(15mL)およびトルエン(5mL)中の1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(2.192 g, 6.14 mmol)を、-78 にて、20分かけてゆっくりと加えた。該反応混合液を該温度で2時間撹拌した。TLCによって、目的の生成物の形成が示された。該反応混合液を水(100 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3 x 50 mL)で抽出した。該抽出物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮した。残渣をbiotage (0-6% 酢酸エチル/ヘキサンで)により精製して、表題の化合物を白色の固形物として得た(3.5 g, 92%)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.42 - 7.28 (m, 5 H), 5.55 (dd, J=6.71, 2.14 Hz, 1 H), 5.19 - 5.03 (m, 2 H), 2.32 - 2.11 (m, 4 H), 1.87 - 1.62 (m, 4 H), 1.11 (s, 3 H), 1.53 - 1.06 (m, 16 H), 1.00 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.84 (d, J=6.71 Hz, 3 H), 0.75 (s, 3 H), 0.74 (d, J=6.71 Hz, 3 H).

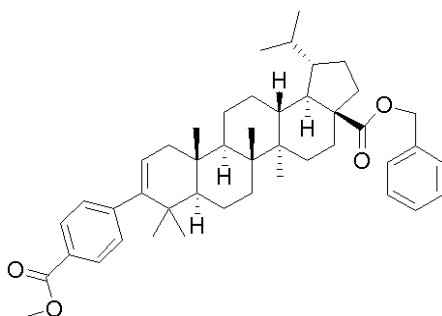
20

【 0 2 7 3 】

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

． 中間体33の製造

【 化 2 1 7 】



40

ジオキサン(20 mL)および水(20 mL)中の(1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-ベンジル 1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-9-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート(3.5 g, 5.16 mmol)、4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸(1.206 g, 6.70 mmol)、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(0.179 g, 0.155 mmol)およ

50

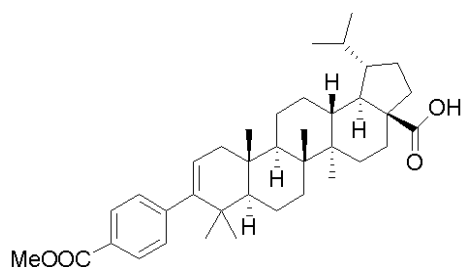


び炭酸ナトリウム(1.639 g, 15.47 mmol)の混合液を90℃で2時間加熱した。TLCによって、出発物質が消費され、新しいスポットが存在することが示された。該反応混合液を、biotage (0-10% 酢酸エチル/ヘキサンで)により精製して、表題の化合物を白色の固形物として得た(3.05 g, 89%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.92 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.48 - 7.28 (m, 5 H), 7.19 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 5.28 (dd, J=6.26, 1.68 Hz, 1 H), 5.19 - 5.00 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.38 - 2.20 (m, 3 H), 2.11 (d, J=17.09, 6.41 Hz, 1 H), 1.89 - 1.75 (m, 2 H), 1.72 - 1.61 (m, 2 H), 1.53 - 1.07 (m, 16 H), 0.95 (s, 6 H), 0.92 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 0.85 (d, J=6.71 Hz, 3 H), 0.80 (s, 3 H), 0.75 (d, 3 H)。

【0274】

(1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-イソプロピル-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボン酸。中間体34の製造

【化218】

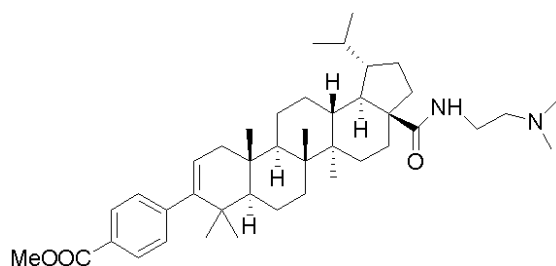


DCM(2 mL)中の(1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-ベンジル 1-イソプロピル-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート(220 mg, 0.331 mmol)、tert-ブチルジメチルシラン(77 mg, 0.662 mmol)、TEA(0.074 mL, 0.529 mmol)および酢酸パラジウム(II)(18.57 mg, 0.083 mmol)の混合液を60℃まで3時間加熱し、TLCによって出発物質が消費されることが示された。該反応混合液をセライトのパッドで濾過した。該濾液を減圧下において濃縮して、該中間体を得た。ジオキサン(2 mL)中のこの中間体に、TBAF(346 mg, 0.993 mmol)を加え、該反応混合液を室温で2時間撹拌した。LCMSによって、目的の生成物の形成が示された。該反応混合液を蒸留水(5 mL)でクエンチし、DCM(3 x 8mL)で抽出した。全ての抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮して、目的の生成物を淡黄色の固形物として得た(150 mg, 79%)。LCMS: m/e 575.35 (M+H)<sup>+</sup>, 2.84分(メソッド1)。

【0275】

メチル 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート。中間体35の製造

【化219】



DCM(4 mL)中の(1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-イソプロピル-9-(4-(メ



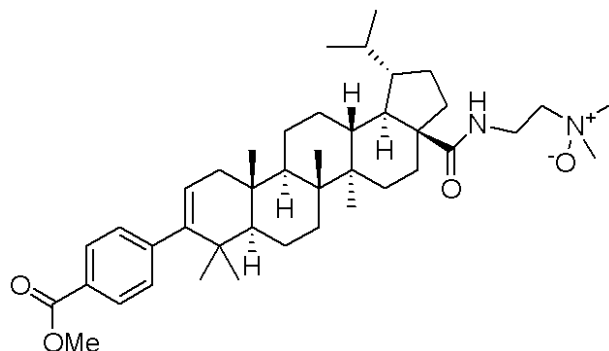
トキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボン酸(150 mg, 0.261 mmol)および二塩化オキサリル(0.783 mL, 1.566 mmol)の混合液を、室温で2時間撹拌した。LCMSによって、目的の生成物の形成が示された。該反応混合液を減圧下において濃縮して、中間体 酸塩化物を黄色の固形物として得た。DCM(4 mL)中のN1,N1-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(46.0 mg, 0.522 mmol)およびヒューニツヒ塩基(0.228 mL, 1.305 mmol)の混合液に、酸塩化物 / DCM(4 mL)を加え、該反応混合液を20℃で2時間撹拌した。LCMSによって、目的の生成物の形成が示された。該反応混合液を蒸留水(3 mL)でクエンチし、DCM(3 x 3 mL)で抽出した。全ての抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮して、表題の化合物を淡黄色の固形物として得た(140 mg, 83%)。LCMS: m/e 645.51 (M+H)<sup>+</sup>, 3.00分(メソッド1)。

10

【0276】

2-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)-N,N-ジメチルエタンアミン オキシド。中間体36の製造

【化220】



20

メチル 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(20 mg, 0.031 mmol) / DCM(2 mL)混合液に、3-クロロベンゾペルオキシ酸(peroxoic acid)(13.90 mg, 0.062 mmol)を-78℃にて加えた。該反応混合液を3時間撹拌した。LCMSによって、目的の生成物の形成および出発物質の消費が示された。該反応混合液を蒸留水でクエンチし、DCM(3 x 2 mL)で抽出した。全ての抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮して、表題の化合物を黄色の油状物として得た(10 mg, 49%)。LCMS: m/e 661.49 (M+H)<sup>+</sup>, 2.79分(メソッド1)。

30

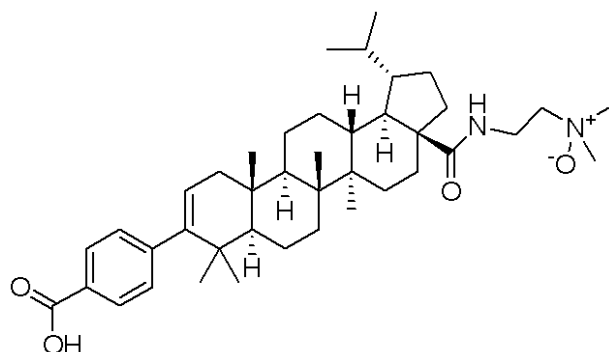
【0277】

2-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)-N,N-ジメチルエタンアミン オキシドの製造

40



## 【化 2 2 1】



10

表題の化合物を、2,2'-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)エチルアザンジイル)二酢酸(実施例88)についての上記のメソッドに従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(7 mg, 68%)。 LCMS: m/e 647.45 (M+H)<sup>+</sup>, 2.22分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.38 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.08 - 3.83 (m, 4 H), 3.59 (s, 6 H), 2.61 - 2.47 (m, 1 H), 2.41 - 2.30 (m, 1 H), 2.27 - 2.16 (m, 2 H), 1.90 - 1.67 (m, 4 H), 1.67 - 1.38 (m, 12 H), 1.36 - 1.17 (m, 4 H), 1.08 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.91 (d, J=6.71 Hz, 3 H), 0.82 (d, J=6.71 Hz, 3 H)。

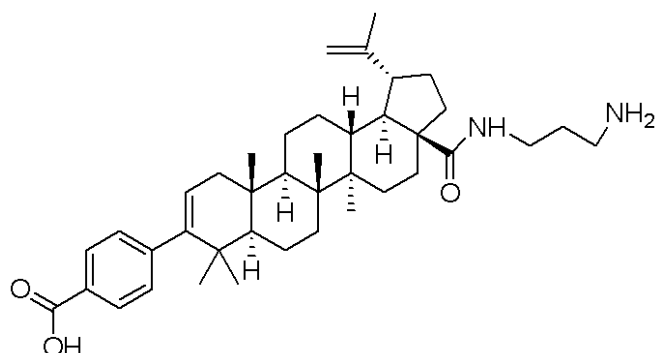
20

## 【 0 2 7 8 】

## 実施例98

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-アミノプロピルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

## 【化 2 2 2】



40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてプロパン-1,3-ジアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(1.2 mg, 15%)。 LCMS: m/e 615.42 (M+H)<sup>+</sup>, 2.15分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.55 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.79 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.58 - 3.33 (m, 2 H), 3.25 - 3.03 (m, 3 H), 2.72 - 2.50 (m, 1 H), 2.25 - 2.13 (m, 2 H), 1.75 (s, 3 H), 2.04 - 1.09 (m, 21 H), 1.08 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

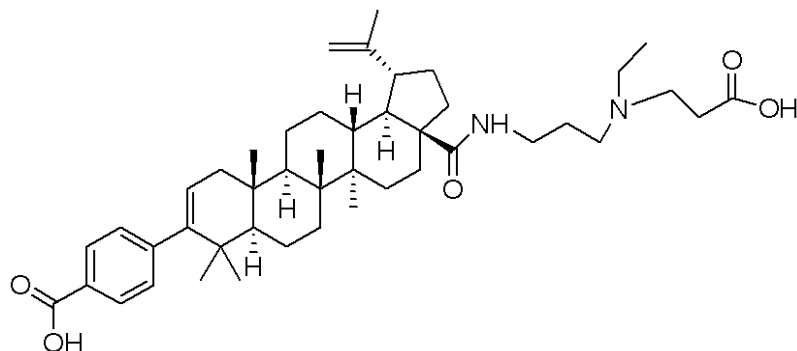
## 【 0 2 7 9 】

50



## 実施例99

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



10

表題の化合物を、4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((2-カルボキシエチル)(エチル)アミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸(実施例89)の製造についての上記のメソッドに従って、アミンとしてメチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(3-メトキシ-3-オキソプロピルアミノ)プロピルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートおよびアルキル化試薬としてヨードエタンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(3 mg, 30%)。 LCMS: m/e 715.49 (M+H)<sup>+</sup>, 2.11分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=5.19 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.50 (t, J=7.17 Hz, 2 H), 3.46 - 3.40 (m, 2 H), 3.39 - 3.31 (m, 2 H), 3.27 (t, J=7.63 Hz, 2 H), 3.21 - 3.08 (m, 1 H), 2.97 (t, J=7.02 Hz, 2 H), 2.67 - 2.54 (m, 1 H), 2.25 - 2.17 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 1.39 (t, J=7.17 Hz, 3 H), 2.05 - 1.10 (m, 21 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 6 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

20

30

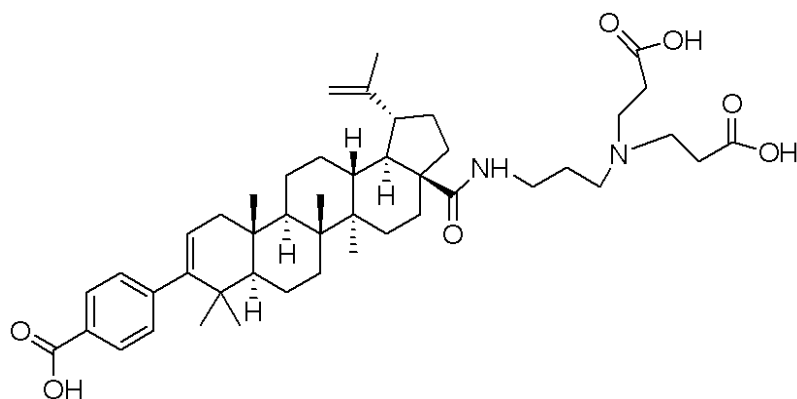
【 0 2 8 0 】

## 実施例100

3,3'-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)ジプロパン酸の製造



## 【化 2 2 4】



10

表題の化合物を、3,3'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)エチルアザンジイル)ジプロパン酸(実施例90)についての上記のメソッドに従って、アミンとしてメチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(3-メトキシ-3-オキソプロピルアミノ)プロピルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(4 mg, 40%)。 LCMS: m/e 759.62 (M+H)<sup>+</sup>, 2.01分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.31 - 5.43 (m, 1 H), 4.78 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.55 (t, J=6.71 Hz, 4 H), 3.48 - 3.39 (m, 2 H), 3.34 (t, J=7.93 Hz, 2 H), 3.15 (td, J=10.83, 4.58 Hz, 1 H), 3.00 (t, J=6.71 Hz, 4 H), 2.59 (td, J=11.90, 3.66 Hz, 1 H), 1.74 (s, 3 H), 2.23 - 1.09 (m, 23 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 6 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

20

## 【 0 2 8 1】

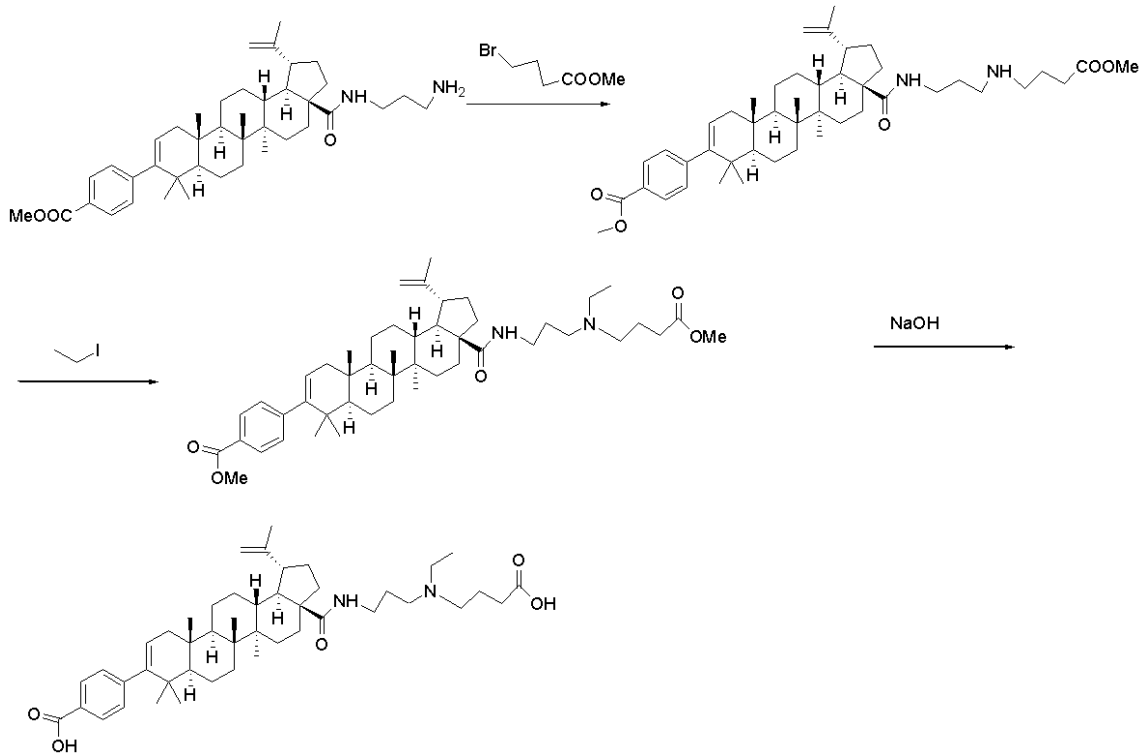
## 実施例101

30

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



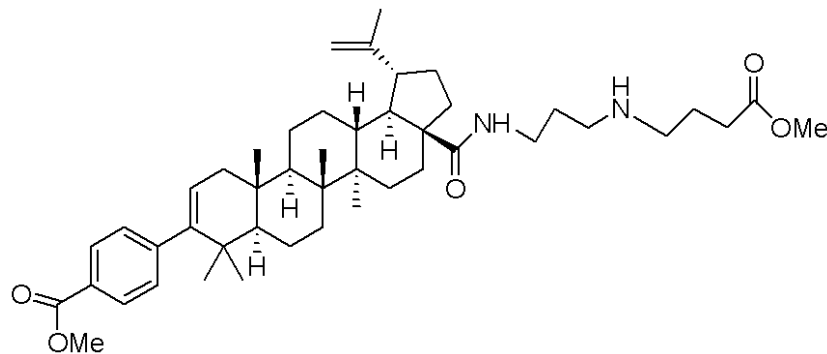
## 【化 2 2 5】



## 【 0 2 8 2】

メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(4-メトキシ-4-オキソブチルアミノ)プロピルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート. 中間体37の製造

## 【化 2 2 6】



ジオキサン(1 mL)およびアセトニトリル(1 mL)中のメチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-アミノプロピルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(30 mg, 0.048 mmol)、メチル 4-ブロモブタノエート(25.9 mg, 0.143 mmol)および炭酸カリウム(19.78 mg, 0.143 mmol)の混合液を、78 °Cにて3時間加熱した。LCMSによって目的の生成物の形成が示され、該反応混合液を濾過し、該澄明な溶液をプレパラティブHPLCにより精製して、表題の化合物を白色の固形物として得た(10 mg, 29%)。LCMS: m/e 729.48 (M+H)<sup>+</sup>, 2.62分(メソッド1)。

40

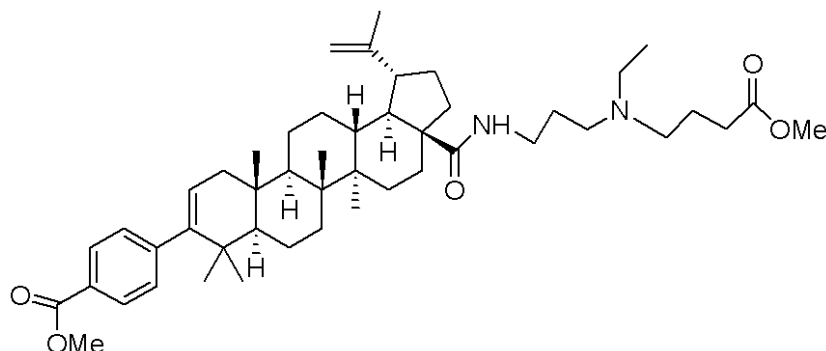
## 【 0 2 8 3】

メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(エチル(4-メトキシ-4-オキソブチル)アミノ)プロピルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-

50



エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート. 中間体38の製造  
【化227】



10

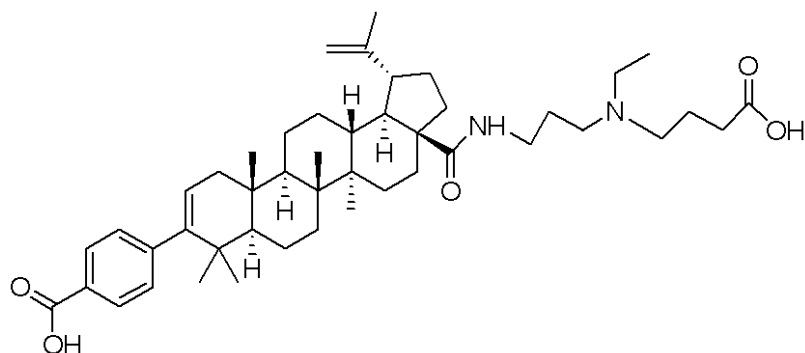
ジオキサン(1 mL)およびアセトニトリル(1.000 mL)中のメチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(4-メトキシ-4-オキソブチルアミノ)プロピルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(10 mg, 0.014 mmol)および炭酸カリウム(5.69 mg, 0.041 mmol)の混合液を、  
78 にて3時間加熱し、LCMSによって、目的の生成物の形成が示された。該反応混合液を  
蒸留水(2 mL)でクエンチし、DCM(3 x 2mL)で抽出した。全ての抽出物を合わせて、硫酸ナ  
トリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮して、表題の化合物を無色の油状物と  
して得た(10 mg, 96%)。 LCMS: m/e 757.50 (M+H)<sup>+</sup>, 2.73分(メソッド1)。

20

【0284】

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

【化228】



30

表題の化合物を、2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)エチルアザンジイル)二酢酸(実施例88)についての上記のメソッドに従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(3 mg, 30%)。 LCMS: m/e 730.31 (M+H)<sup>+</sup>, 2.08分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.56 - 3.37 (m, 4 H), 3.36 - 3.31 (m, 1 H), 3.29 - 3.21 (m, 2 H), 3.20 - 3.07 (m, 2 H), 2.74 - 2.48 (m, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 2.33 - 1.10 (m, 28 H), 1.09 (s, 3 H), 1.06 (s, 6 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

40

50

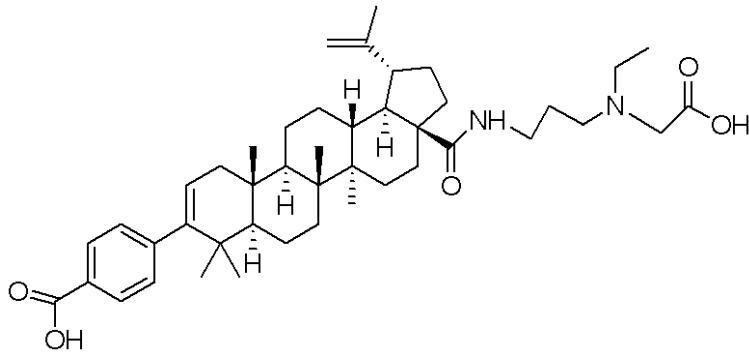


## 【 0 2 8 5 】

## 実施例102

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

## 【 化 2 2 9 】



10

表題の化合物を、4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((カルボキシメチル)(プロピル)アミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸(実施例94)の製造についての上記のメソッドに従って、出発物質としてメチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-メトキシ-2-オキソエチルアミノ)プロピルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(11 mg, 39%)。 LCMS: m/e 701.04 (M+H)<sup>+</sup>, 2.04分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.78 (br. s., 1 H), 4.65 (br. s., 1 H), 4.05 - 3.92 (m, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 3.42 - 3.35 (m, 2 H), 3.35 - 3.21 (m, 2 H), 3.16 (td, J=10.99, 3.97 Hz, 1 H), 2.67 - 2.55 (m, 1 H), 2.25 - 2.13 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 1.39 (t, J=7.32 Hz, 3 H), 2.05 - 1.13 (m, 22 H), 1.08 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

20

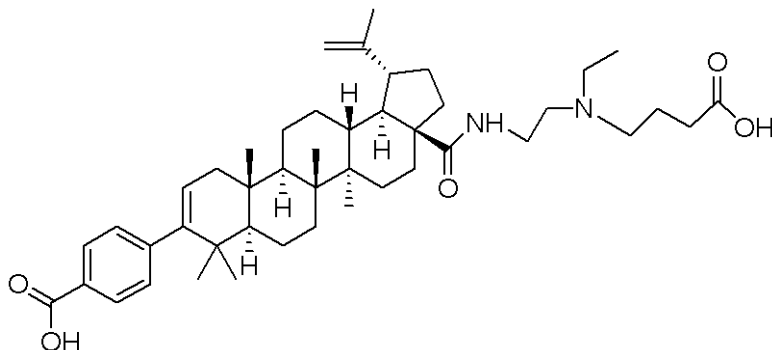
30

## 【 0 2 8 6 】

## 実施例103

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

## 【 化 2 3 0 】



40

50



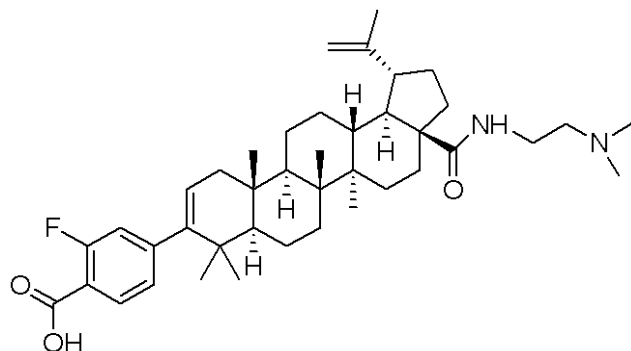
表題の化合物を、4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(3-カルボキシプロピル)(エチル)アミノ)プロピルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸(実施例101)についての上記のメソッドに従って、アミンとしてメチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-アミノエチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエートを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(3 mg, 25%)。 LCMS: m/e 715.45 (M+H)<sup>+</sup>, 2.06分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.88 - 3.68 (m, 2 H), 3.49 - 3.34 (m, 4 H), 3.34 - 3.27 (m, 2 H), 3.19 - 3.06 (m, 1 H), 2.67 - 2.49 (m, 3 H), 2.23 - 2.15 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 1.38 (t, J=7.17 Hz, 3 H), 2.04 - 1.09 (m, 21 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

【 0 2 8 7 】

#### 実施例104

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

【 化 2 3 1 】



表題の化合物を、スズキカップリング(ボロン酸として3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸を用いる)、C-28 アミド形成および加水分解(反応アミンとしてN1,N1-ジメチルエタン-1,2-ジアミンを用いる)についての上記の一般的な方法に従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(30 mg, 71%)。 LCMS: m/e 647.54 (M+H)<sup>+</sup>, 2.26分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 7.96 (t, J=7.93 Hz, 1 H), 7.08 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.02 (d, J=11.90 Hz, 1 H), 5.42 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.78 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.75 (t, J=5.95 Hz, 2 H), 3.44 - 3.33 (m, 2 H), 3.14 (td, J=10.91, 4.12 Hz, 1 H), 2.95 (s, 6 H), 2.54 (td, J=12.28, 2.90 Hz, 1 H), 2.25 - 2.15 (m, 2 H), 1.73 (s, 3 H), 2.01 - 1.09 (m, 19 H), 1.08 (s, 3 H), 1.04 (s, 6 H), 1.02 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)。

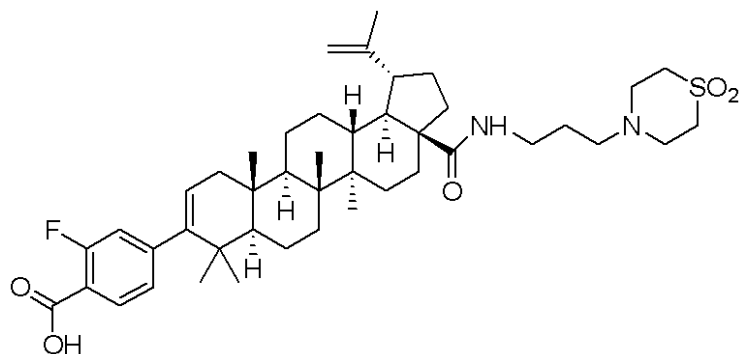
【 0 2 8 8 】

#### 実施例105

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリニル)プロピル)カルバモイル)-1-イソプロペニル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2-フルオロ安息香酸の製造



## 【化 2 3 2】



10

表題の化合物を、スズキカップリング（ボロン酸として3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸を用いる）、C-28 アミド形成および加水分解（反応アミンとして4-(3-アミノプロピル)チオモルホリン 1,1-ジオキシドを用いる）についての上記の一般的な方法に従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(15 mg, 36%)。

LCMS:  $m/e$  751.46 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.27分(メソッド1). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸- $d_4$ ) ppm 7.96 (t,  $J=7.93$  Hz, 1 H), 7.08 (dd,  $J=8.09$ , 1.37 Hz, 1 H), 7.03 (d,  $J=11.60$  Hz, 1 H), 5.42 (d,  $J=4.58$  Hz, 1 H), 4.78 (d,  $J=1.53$  Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.85 (br. s., 4 H), 3.59 (br. s., 4 H), 3.50 - 3.32 (m, 2 H), 3.32 - 3.24 (m, 2 H), 3.15 (td,  $J=10.99$ , 3.97 Hz, 1 H), 2.60 (td,  $J=12.21$ , 3.05 Hz, 1 H), 2.25 - 2.12 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 2.05 - 1.10 (m, 21 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H).

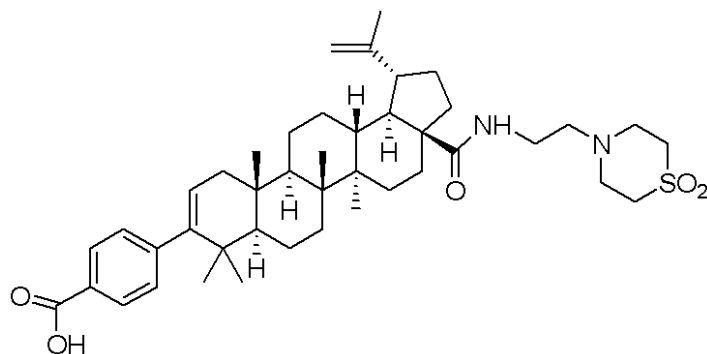
20

## 【 0 2 8 9 】

## 実施例106

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

## 【化 2 3 3】



30

40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてN-(2-アミノエチル)チオモルホリン 1,1-ジオキシドを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(39 mg, 69%)。 LCMS:  $m/e$  720.18 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.15分(メソッド1). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸- $d_4$ ) ppm 8.03 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 7.30 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 5.37 (d,  $J=4.58$  Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.83 (br. s., 4 H), 3.81 - 3.67 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 4 H), 3.46 - 3.31 (m, 2 H), 3.14 (td,  $J=10.91$ , 4.12 Hz, 1 H), 2.60 - 2.48 (m, 1 H), 2.26 - 2.11 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 2.03 - 1.09 (m, 19 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H).

50

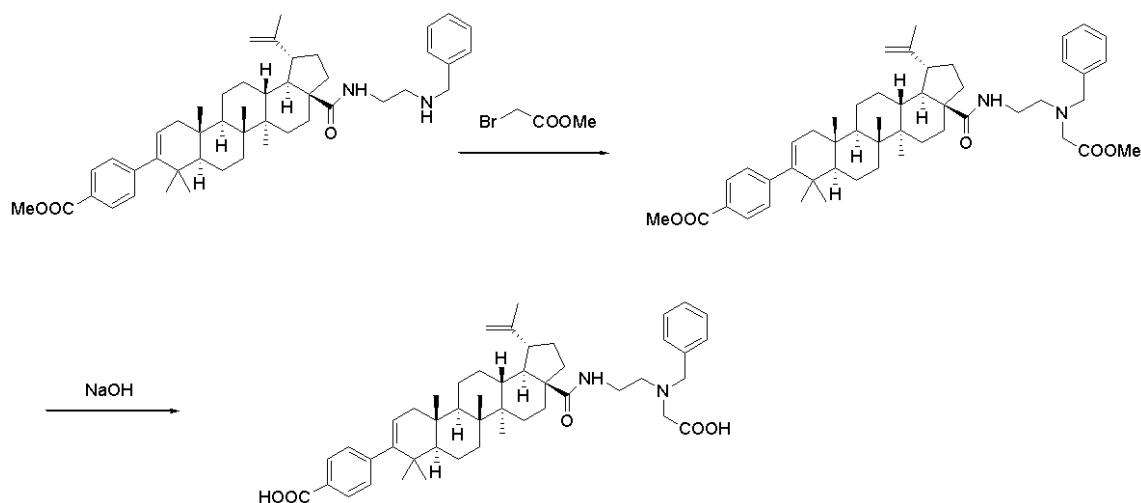


## 【 0 2 9 0 】

## 実施例107

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

## 【 化 2 3 4 】



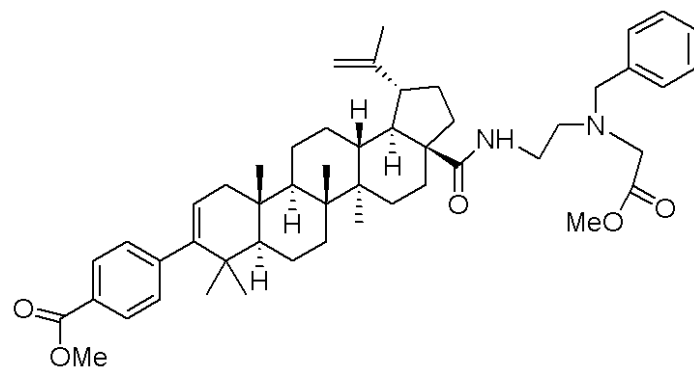
10

20

## 【 0 2 9 1 】

メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ベンジル(2-メトキシ-2-オキシエチル)アミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート・中間体39の製造

## 【 化 2 3 5 】



30

ジオキサン(1 mL)およびアセトニトリル(1 mL)中のメチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ベンジルアミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(50 mg, 0.071 mmol)、メチル 2-プロモアセテート(32.5 mg, 0.213 mmol)および炭酸カリウム(29.4 mg, 0.213 mmol)の混合液を、78℃で3時間加熱した。LCMSによって、目的の生成物の形成が示された。該反応混合液を、蒸留水でクエンチし、DCM(3 x 4mL)で抽出した。全ての抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮して、表題の化合物を白色の固形物として得た(45 mg, 82%)。LCMS: m/e 777.48 (M+H)<sup>+</sup>, 3.12分(メソッド1)。

40

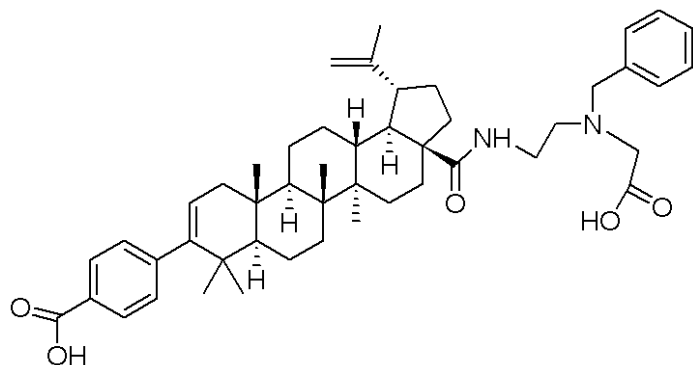
## 【 0 2 9 2 】

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ベンジル(カルボキシメチル)アミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3

50



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



10

表題の化合物を、2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)エチルアザンジイル)二酢酸(実施例88)についての上記のメソッドに従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(23 mg, 50%)。 LCMS: m/e 749.44 (M+H)<sup>+</sup>, 2.13分(メソッド1). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.69 - 7.61 (m, 2 H), 7.56 - 7.47 (m, 3 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.79 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 4.64 - 4.54 (m, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 3.90 - 3.79 (m, 1 H), 3.71 (ddd, J=14.42, 6.03, 5.80 Hz, 1 H), 3.59 - 3.40 (m, 2 H), 3.11 (td, J=10.91, 4.12 Hz, 1 H), 2.61 - 2.47 (m, 1 H), 2.25 - 2.12 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 2.03 - 1.08 (m, 19 H), 1.07 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H).

20

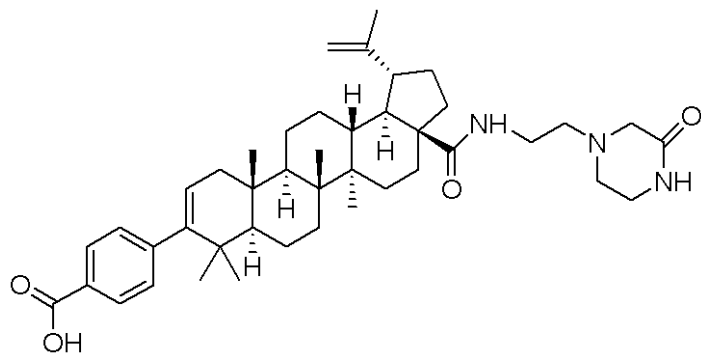
【 0 2 9 3 】

実施例108

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(2-(3-オキソピペラジン-1-イル)エチルカルバモイル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

30

【化 2 3 7】



40

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして4-(2-アミノエチル)ピペラジン-2-オンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(18 mg, 44%)。 LCMS: m/e 684.54 (M+H)<sup>+</sup>, 2.13分(メソッド1). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.78 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.06 (s, 2 H), 3.87 - 3.76 (m, 2 H), 3.73 (d, J=5.19 Hz, 2 H), 3.62 (d, J

50



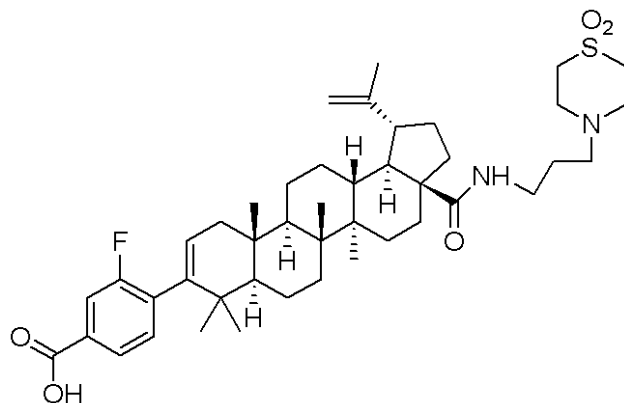
=4.88 Hz, 2 H), 3.46 (d, J=5.19 Hz, 2 H), 3.14 (td, J=10.91, 4.12 Hz, 1 H), 2.69 - 2.41 (m, 1 H), 2.28 - 2.12 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 2.03 - 1.10 (m, 19 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H).

【 0 2 9 4 】

#### 実施例109

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリニル)プロピル)カルバモイル)-1-イソプロペニル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-3-フルオロ安息香酸の製造

【化 2 3 8】



表題の化合物を、スズキカップリング（ボロン酸として2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸を用いる）、C-28 アミド形成および加水分解（反応アミンとして4-(3-アミノプロピル)チオモルホリン 1,1-ジオキシドを用いる）についての上記の一般的な方法に従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(12 mg, 33%)。

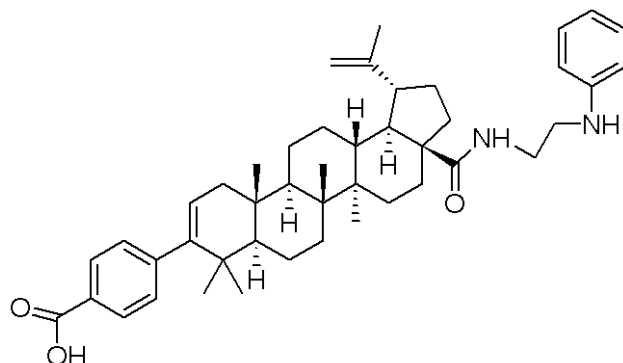
LCMS: m/e 751.39 (M+H)<sup>+</sup>, 2.08分(メソッド1). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 7.85 (dd, J=7.93, 1.22 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J=9.61, 1.37 Hz, 1 H), 7.28 (t, J=7.63 Hz, 1 H), 5.43 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.85 (br. s., 4 H), 3.59 (br. s., 4 H), 3.50 - 3.40 (m, 1 H), 3.40 - 3.32 (m, 1 H), 3.29 (ddd, J=12.21, 3.51, 3.20 Hz, 2 H), 3.15 (td, J=10.91, 4.12 Hz, 1 H), 2.69 - 2.54 (m, 1 H), 2.25 - 2.13 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 2.04 - 1.10 (m, 21 H), 1.08 (s, 6 H), 1.06 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H).

【 0 2 9 5 】

#### 実施例110

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

【化 2 3 9】



10

20

30

40

50



表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてN1-フェニルエタン-1,2-ジアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(1.1 mg, 11%)。 LCMS: m/e 677.5 (M+H)<sup>+</sup>, 2.43分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.45 (t, J=7.93 Hz, 2 H), 7.34 (d, J=7.63 Hz, 2 H), 7.32 - 7.24 (m, 3 H), 5.36 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 3.75 - 3.65 (m, 2 H), 3.57 (t, J=5.49 Hz, 2 H), 3.23 - 3.10 (m, 1 H), 2.56 (td, J=11.90, 3.66 Hz, 1 H), 2.24 - 2.13 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 2.09 - 1.09 (m, 19 H), 1.07 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H)。

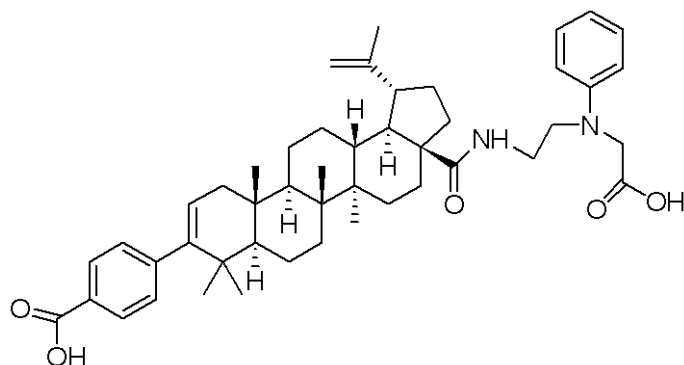
10

【 0 2 9 6 】

実施例111

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

【化 2 4 0 】



20

表題の化合物を、4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ベンジル(カルボキシメチル)アミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸(実施例89)の製造についての上記のメソッドに従って、アミンとしてN1-フェニルエタン-1,2-ジアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(0.9 mg, 9%)。 LCMS: m/e 735.5 (M+H)<sup>+</sup>, 1.80分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.26 - 7.19 (m, 2 H), 6.86 - 6.70 (m, 3 H), 5.37 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 4.63 (s, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 3.82 - 3.43 (m, 4 H), 3.21 - 3.07 (m, 1 H), 2.69 - 2.53 (m, 1 H), 2.23 - 2.13 (m, 2 H), 1.73 (s, 3 H), 2.05 - 1.07 (m, 19 H), 1.06 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

30

【 0 2 9 7 】

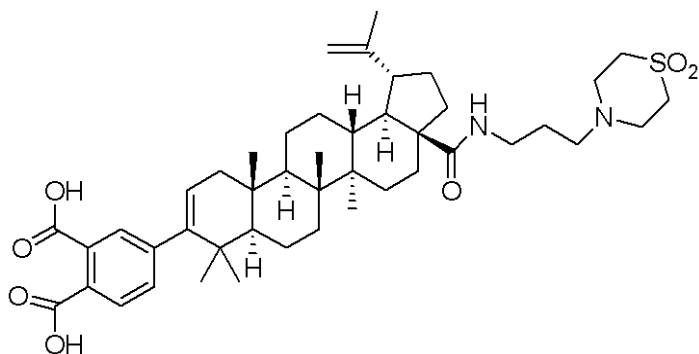
実施例112

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリニル)プロピル)カルバモイル)-1-イソプロペニル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)フタル酸の製造

40



## 【化 2 4 1】



10

表題の化合物を、スズキカップリング（ボロン酸として3,4-ビス(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸を用いる）、C-28 アミド形成および加水分解（反応アミンとして4-(3-アミノプロピル)チオモルホリン 1,1-ジオキシドを用いる）についての上記の一般的な方法に従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(13 mg, 52%)。 LCMS: m/e 777.43 (M+H)<sup>+</sup>, 2.34分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 7.83 (d, J=7.93 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J=7.78, 1.68 Hz, 1 H), 5.48 - 5.35 (m, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.87 (br. s., 4 H), 3.62 (br. s., 4 H), 3.52 - 3.43 (m, 2 H), 3.31 (d, J=3.97 Hz, 2 H), 3.15 (td, J=10.68, 4.88 Hz, 1 H), 2.70 - 2.49 (m, 1 H), 2.23 - 2.13 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 2.03 - 1.10 (m, 21 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)。

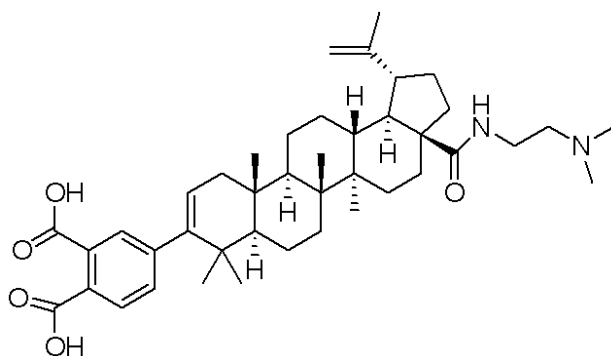
20

## 【 0 2 9 8 】

## 実施例113

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)フタル酸の製造

## 【化 2 4 2】



30

40

表題の化合物を、スズキカップリング（ボロン酸として3,4-ビス(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸を用いる）、次いでC-28 アミド形成および加水分解（反応アミンとしてN1,N1-ジメチルエタン-1,2-ジアミンを用いる）についての上記の一般的な方法に従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(2.6 mg, 8%)。 LCMS: m/e 673.37 (M+H)<sup>+</sup>, 2.39分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 7.84 (d, J=7.93 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=1.22 Hz, 1 H), 7.49 - 7.39 (m, 1 H), 5.42 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.75 (t, J=5.80 Hz, 2 H), 3.49 - 3.33 (m, 2 H), 3.22 - 3.07 (m, 1 H), 2.96 (s, 6 H), 2.64 - 2.45 (m, 1 H), 2.29 - 2.13 (m, 2 H), 1.73 (s, 3 H), 2.03 - 1.10 (m, 19 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.05 (s,

50



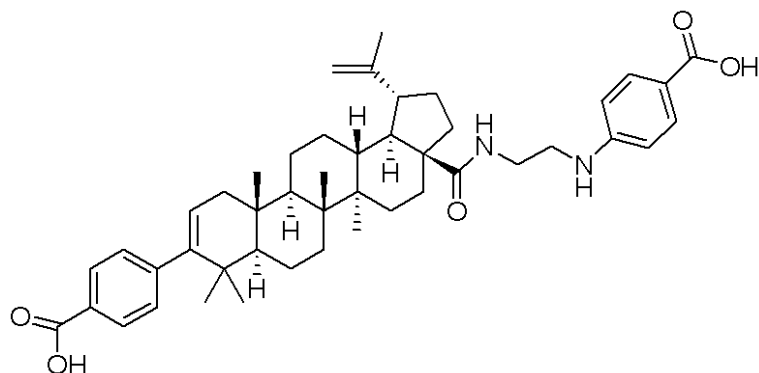
3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H).

【 0 2 9 9 】

#### 実施例114

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

【 化 2 4 3 】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてエチル 4-(2-アミノエチルアミノ)ベンゾエートを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(3.6 mg, 45%)。 LCMS: m/e 721.42 (M+H)<sup>+</sup>, 2.37分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.90 (d, J=8.85 Hz, 2 H), 7.29 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 6.68 (d, J=8.85 Hz, 2 H), 5.35 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.78 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 3.71 (dt, J=13.73, 6.10 Hz, 1 H), 3.57 - 3.46 (m, 1 H), 3.44 - 3.35 (m, 2 H), 3.16 (td, J=10.91, 4.12 Hz, 1 H), 2.63 - 2.50 (m, 1 H), 2.24 - 2.13 (m, 2 H), 1.72 (s, 3 H), 2.05 - 1.05 (m, 19 H), 1.04 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H)。

20

【 0 3 0 0 】

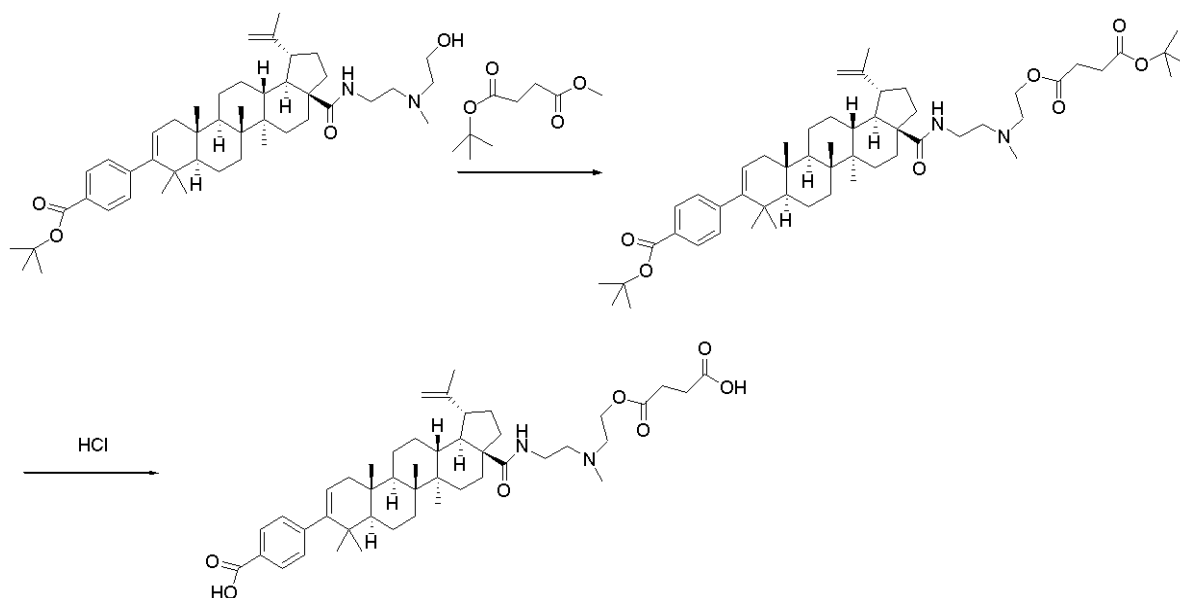
#### 実施例115

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((2-(3-カルボキシプロパノイルオキシ)エチル)(メチル)アミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造方法

30



## 【化 2 4 4】



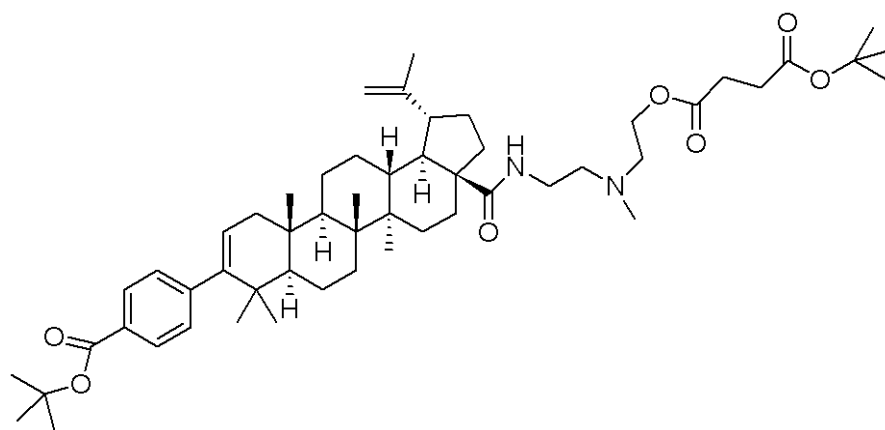
10

## 【 0 3 0 1】

2-((2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)エチル)(メチル)アミノ)エチル tert-ブチル スクシネート. 中間体40の製造

20

## 【化 2 4 5】



30

ジクロロメタン(1 mL)中のtert-ブチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(40 mg, 0.056 mmol)、tert-ブチル メチル スクシネート(21.06 mg, 0.112 mmol)、ヒューニツヒ塩基(0.049 mL, 0.280 mmol)およびEDC(21.45 mg, 0.112 mmol)の混合液を、20℃で12時間攪拌した。LCMSによって、目的の生成物の形成が示された。該反応混合液を蒸留水でクエンチし、DCM(3 x 4mL)で抽出した。全ての抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下において濃縮して、表題の化合物を含む粗製物を白色の固形物として得た(40 mg, 82%)。LCMS: m/e 871.43 (M+H)<sup>+</sup>, 3.93分(メソッド1)。

40

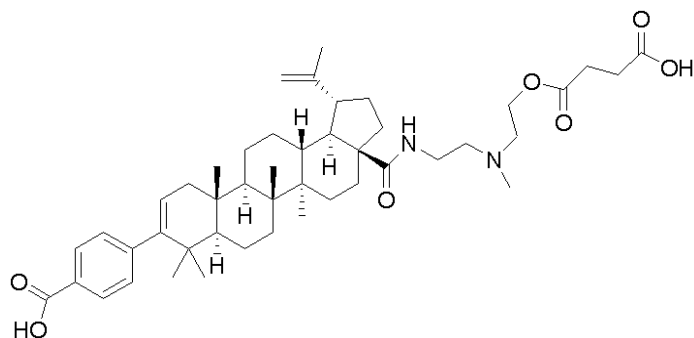
## 【 0 3 0 2】

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((2-(3-カルボキシプロパノイルオキシ)エチル)(メチル)アミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(

50



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



10

2-((2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)エチル)(メチル)アミノ)エチル tert-ブチル スクシネート(40 mg, 0.046 mmol) / ジオキサン(1 mL) 溶液に、4N HCl(0.115 mL, 0.459 mmol)を加えた。該反応混合液を20 で3時間撹拌した。LCMSによって、目的の生成物の形成が示された。該反応混合液を、1N NaOHを用いて中和した後、濾過した。該澄明な溶液をプレパラティブHPLCにより精製して、目的の生成物を無色の油状物として得た(7.2 mg, 20%)。 LCMS: m/e 759.34 (M+H)<sup>+</sup>, 2.37分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 7.99 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.26 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 5.33 (d, J=4.77 Hz, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 4.56 - 4.44 (m, 2 H), 3.90 - 3.65 (m, 2 H), 3.62 - 3.52 (m, 2 H), 3.50 - 3.38 (m, 2 H), 3.19 - 3.05 (m, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 2.72 (s, 4 H), 2.58 - 2.42 (m, 1 H), 2.26 - 2.11 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 1.96 - 1.07 (m, 19 H), 1.04 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H)。

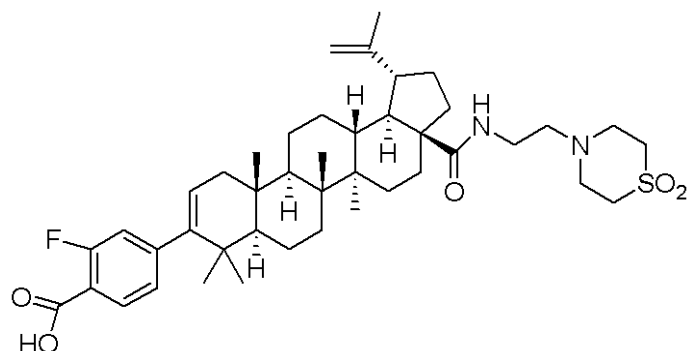
20

【 0 3 0 3 】

実施例116

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリニル)エチル)カルバモイル)-1-イソプロペニル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2-フルオロ安息香酸の製造  
【化 2 4 7】

30



40

表題の化合物を、スズキカップリング(ボロン酸として3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸を用いる)、C-28 アミド形成および加水分解(反応アミンとしてN-(2-アミノエチル)チオモルホリン 1,1-ジオキシドを用いる)についての上記の一般的な方法に従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(23 mg, 56%)。 LCMS: m/e 737.36 (M+H)<sup>+</sup>, 2.37分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 7.96

50



(t, J=7.93 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=8.09, 1.37 Hz, 1 H), 7.02 (d, J=11.90 Hz, 1 H), 5.42 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.78 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.83 (br. s., 4 H), 3.80 - 3.67 (m, 2 H), 3.57 (br. s., 4 H), 3.43 - 3.34 (m, 2 H), 3.14 (td, J=10.76, 4.43 Hz, 1 H), 2.62 - 2.46 (m, 1 H), 2.26 - 2.12 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 2.02 - 1.09 (m, 19 H), 1.08 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H).

【 0 3 0 4 】

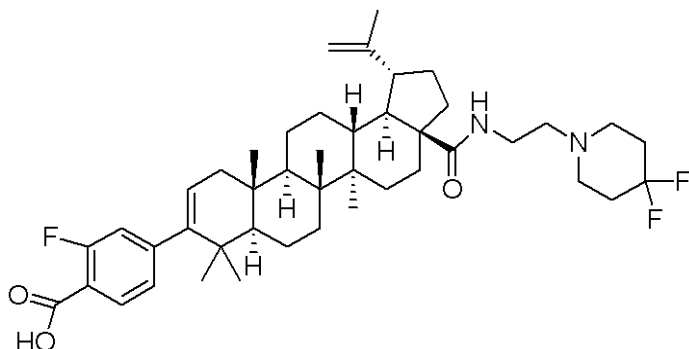
#### 実施例117

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]

10

]クリセン-9-イル)-2-フルオロ安息香酸の製造

【化 2 4 8】



20

表題の化合物を、スズキカップリング(ボロン酸として3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸を用いる)、次いでC-28 アミド形成および加水分解(反応アミンとして2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エタンアミンを用いる)についての上記の一般的な方法に従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(10 mg, 24%)。 LCMS: m/e 723.39 (M+H)<sup>+</sup>, 2.46分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 7.96 (t, J=7.78 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=8.09, 1.37 Hz, 1 H), 7.02 (d, J=11.60 Hz, 1 H), 5.50 - 5.32 (m, 1 H), 4.77 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.90 - 3.69 (m, 2 H), 3.55 (br. s., 4 H), 3.47 - 3.36 (m, 2 H), 3.13 (td, J=10.91, 4.12 Hz, 1 H), 2.59 - 2.48 (m, 1 H), 2.42 (br. s., 4 H), 2.25 - 2.13 (m, 2 H), 1.73 (s, 3 H), 2.05 - 1.08 (m, 19 H), 1.07 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H).

30

【 0 3 0 5 】

#### 実施例118

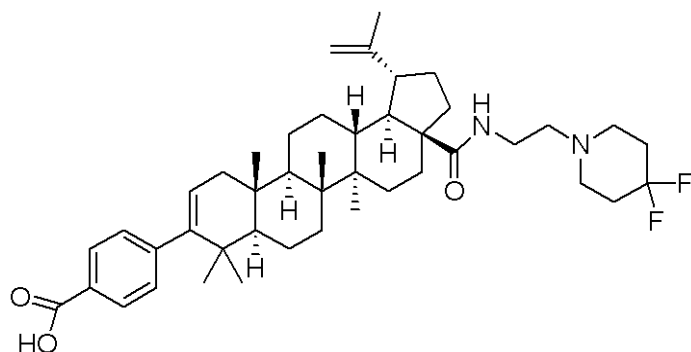
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]

40

]クリセン-9-イル)安息香酸の製造



## 【化 2 4 9】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとして2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エタンアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(40 mg, 78%)。 LCMS: m/e 705.42 (M+H)<sup>+</sup>, 2.53分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.43 - 5.30 (m, 1 H), 4.77 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.78 (dt, J=16.17, 6.26 Hz, 2 H), 3.55 (br. s., 4 H), 3.47 - 3.35 (m, 2 H), 3.13 (td, J=10.76, 4.12 Hz, 1 H), 2.61 - 2.48 (m, 1 H), 2.42 (br. s., 4 H), 2.26 - 2.12 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 2.00 - 1.09 (m, 19 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

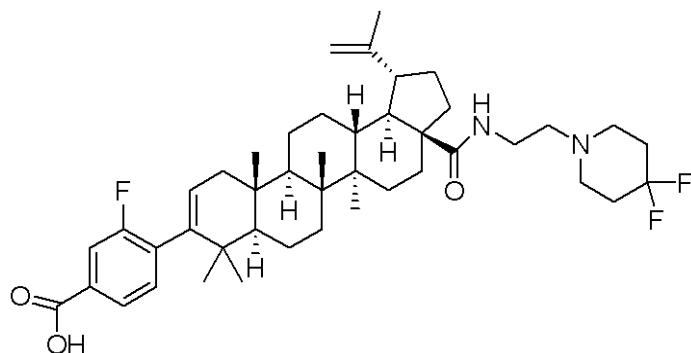
20

## 【 0 3 0 6】

## 実施例119

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-3-フルオロ安息香酸の製造

## 【化 2 5 0】



30

表題の化合物を、スズキカップリング(ボロン酸として2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸を用いる)、C-28 アミド形成(反応アミンとして2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エタンアミンを用いる)、および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(21 mg, 51%)。

40

LCMS: m/e 723.43 (M+H)<sup>+</sup>, 2.48分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 7.85 (dd, J=7.93, 1.53 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J=9.77, 1.53 Hz, 1 H), 7.28 (t, J=7.48 Hz, 1 H), 5.43 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.78 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.91 - 3.68 (m, 2 H), 3.54 (br. s., 4 H), 3.48 - 3.35 (m, 2 H), 3.14 (td, J=10.91, 4.12 Hz, 1 H), 2.53 (td, J=12.21, 3.05 Hz, 1 H), 2.48 - 2.35 (m, 4 H), 2.24 - 2.12 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 2.01 - 1.10 (m, 19 H), 1.08 (s, 6 H), 1.04 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H)。

50

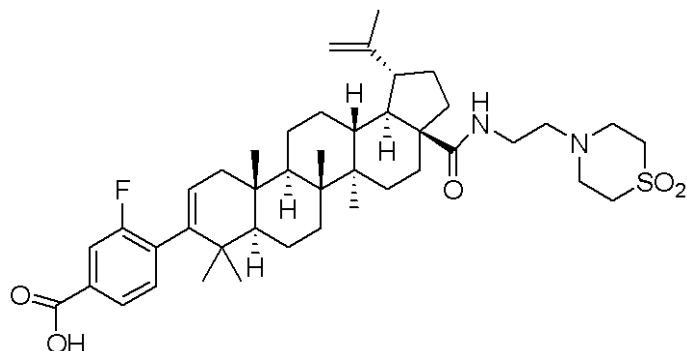


## 【 0 3 0 7 】

## 実施例120

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

## 【化 2 5 1】



10

表題の化合物を、スズキカップリング（ボロン酸として2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸を用いる）、C-28 アミド形成（反応アミンとしてN-(2-アミノエチル)チオモルホリン 1,1-ジオキシドを用いる）および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(22 mg, 47%)。 L CMS: m/e 737.34 (M+H)<sup>+</sup>, 2.37分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 7.85 (dd, J=7.78, 1.37 Hz, 1 H), 7.80 - 7.73 (m, 1 H), 7.28 (t, J=7.48 Hz, 1 H), 5.43 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.83 (br. s., 4 H), 3.80 - 3.66 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 4 H), 3.47 - 3.33 (m, 2 H), 3.14 (td, J=10.83, 4.27 Hz, 1 H), 2.63 - 2.48 (m, 1 H), 2.30 - 2.13 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 2.03 - 1.11 (m, 19 H), 1.08 (s, 6 H), 1.04 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H)。

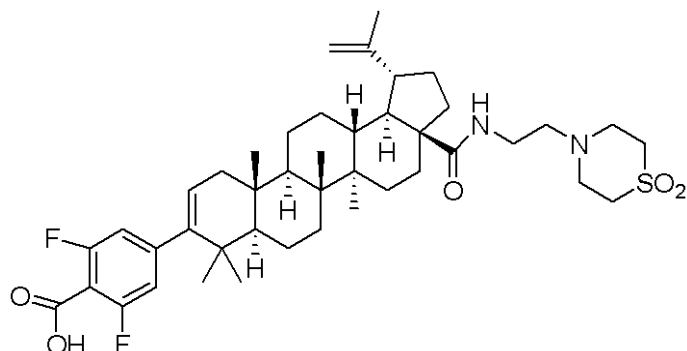
20

## 【 0 3 0 8 】

## 実施例121

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリニル)エチル)カルバモイル)-1-イソプロペニル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2,6-ジフルオロ安息香酸の製造

## 【化 2 5 2】



40

表題の化合物を、スズキカップリング（ボロン酸として3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸を用いる）、C-28 アミド形成（反応アミンとしてN-(2-アミノエチル)チオモルホリン 1,1-ジオキシドを用いる）および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(22 mg, 53%)

50



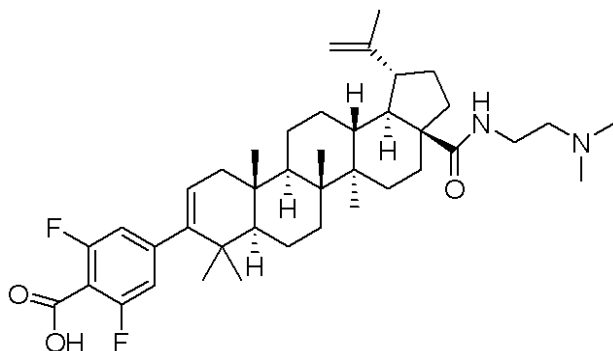
。 LCMS:  $m/e$  755.40 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.32分(メソッド1). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸- $d_4$ ) ppm 6.87 (d,  $J=9.16$  Hz, 2 H), 5.57 - 5.35 (m, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.84 (br. s., 4 H), 3.80 - 3.65 (m, 2 H), 3.57 (br. s., 4 H), 3.46 - 3.33 (m, 2 H), 3.22 - 3.04 (m, 1 H), 2.54 (td,  $J=12.36$ , 3.36 Hz, 1 H), 2.25 - 2.11 (m, 2 H), 1.73 (s, 3 H), 2.00 - 1.10 (m, 19 H), 1.07 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H).

【 0 3 0 9 】

#### 実施例122

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2,6-ジフルオロ安息香酸の製造

【 化 2 5 3 】



表題の化合物を、スズキカップリング(ボロン酸として3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸を用いる)、C-28 アミド形成(反応アミンとしてN1,N1-ジメチルエタン-1,2-ジアミンを用いる)および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(6 mg, 17%)。 LCMS:  $m/e$  665.42 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.39分(メソッド1). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸- $d_4$ ) ppm 6.87 (d,  $J=9.46$  Hz, 2 H), 5.45 (d,  $J=4.58$  Hz, 1 H), 4.78 (d,  $J=1.83$  Hz, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 3.82 - 3.69 (m, 2 H), 3.50 - 3.34 (m, 2 H), 3.22 - 3.08 (m, 1 H), 2.96 (s, 6 H), 2.54 (td,  $J=12.21$ , 3.36 Hz, 1 H), 2.26 - 2.15 (m, 2 H), 1.73 (s, 3 H), 2.02 - 1.09 (m, 19 H), 1.07 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H).

【 0 3 1 0 】

#### 実施例123

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリニル)プロピル)カルバモイル)-1-イソプロペニル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2,6-ジフルオロ安息香酸の製造

10

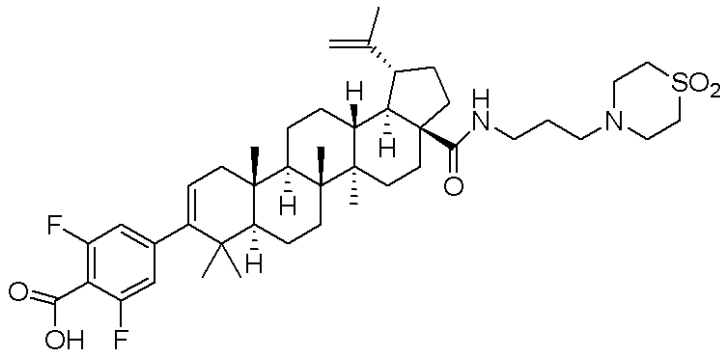
20

30

40



## 【化 2 5 4】



10

表題の化合物を、スズキカップリング（ボロン酸として3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸を用いる）、C-28 アミド形成（反応アミンとして4-(3-アミノプロピル)チオモルホリン 1,1-ジオキシドを用いる）および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(13 mg, 31%)。 LCMS:  $m/e$  769.46 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.34分(メソッド1)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 6.87 (d,  $J=9.46$  Hz, 2 H), 5.45 (d,  $J=4.58$  Hz, 1 H), 4.78 (d,  $J=1.83$  Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.85 (br. s., 4 H), 3.57 (br. s., 4 H), 3.50 - 3.33 (m, 2 H), 3.29 (dd,  $J=9.00$ , 4.12 Hz, 2 H), 3.15 (td,  $J=10.99$ , 4.27 Hz, 1 H), 2.60 (td,  $J=12.2$  8, 3.20 Hz, 1 H), 2.29 - 2.12 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 2.04 - 1.09 (m, 21 H), 1.07 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H).

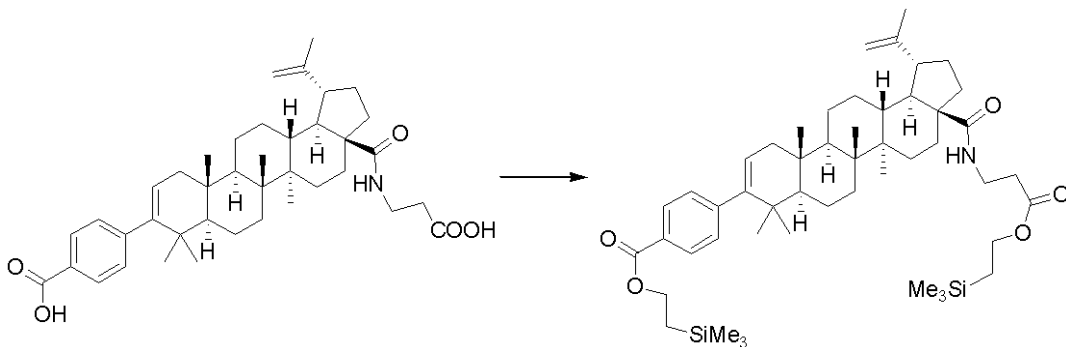
20

## 【 0 3 1 1】

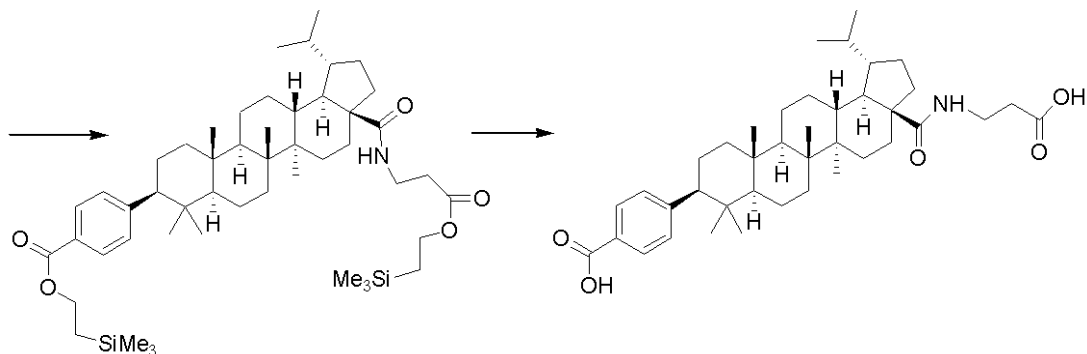
## 実施例124

4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-カルボキシエチルカルバモイル)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチルイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

## 【化 2 5 5】



30



40

## 【 0 3 1 2】

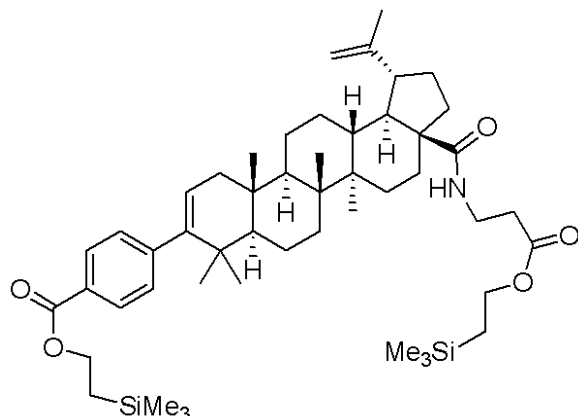
2-(トリメチルシリル)エチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(3-オキソ-3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)プロピルカルバモイル)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチルイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

50



イル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート。中間体41の製造

【化 2 5 6】



10

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-カルボキシエチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸(35mg, 0.056 mmol)および(Z)-2-(トリメチルシリル)エチル N,N'-ジイソプロピルカルバムイミデート(27.2 mg, 0.111 mmol)の混合物を、THF(1 mL)中で4時間、還流した。次いで、該混合液を室温に16時間置いた。TLCによって、出発物質が存在しないこと、および新しい極性の低い生成物(R<sub>f</sub>=0.4(10%AcOEt/ヘキサン中))が示された。溶媒を減圧除去した。残渣を塩化メチレンに溶解させ、シリカゲル(0-10% AcOEt/ヘキサン)で精製して、2-(トリメチルシリル)エチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(3-オキソ-3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)プロピルカルバモイル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(43mg, 0.049 mmol, 89% 収率)を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)

20

30

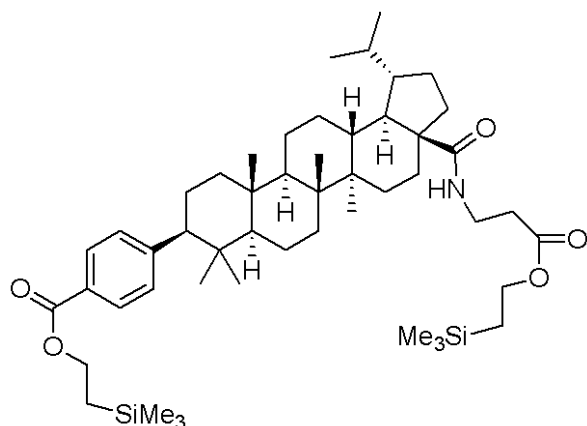
【0 3 1 3】

2-(トリメチルシリル)エチル 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(3-オキソ-3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)プロピルカルバモイル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート。中間体42の製造

40



## 【化 2 5 7】



10

2-(トリメチルシリル)エチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(3-オキソ-3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)プロピルカルバモイル)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(15 mg, 0.018 mmol)を、酢酸エチルおよびメタノール(2 ml, 1:1)の混合液に溶解させ、パラジウム(10% / 炭素, 1 mg, 9.40 μmol)および水素の入ったバルーンで処理した。該混合液を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を、塩化メチレンに溶解させ、セライトの微細な(fine)パッドによって濾過した。溶媒を減圧除去し、該粗製物をシリカゲルで精製して、2-(トリメチルシリル)エチル 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(3-オキソ-3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)プロピルカルバモイル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)(12 mg, 80%)を澄明な油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.92 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.23 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 6.22 (t, J=6.15 Hz, 1 H), 4.50 - 4.36 (m, 2 H), 4.24 - 4.16 (m, 2 H), 3.51 (td, J=11.48, 6.40 Hz, 2 H), 2.59 - 2.49 (m, 2 H), 2.40 (dd, J=12.92, 2.89 Hz, 2 H), 2.35 - 2.24 (m, 1 H), 2.18 - 2.04 (m, 1 H), 2.03 - 1.95 (m, 1 H), 1.89 - 0.91 (m, 26 H), 0.99 (s, 3 H), 0.96 (s, 6 H), 0.88 (d, J=7.03 Hz, 3 H), 0.77 (d, J=7.03 Hz, 3 H), 0.76 (s, 3 H), 0.70 (s, 3 H), 0.09 (s, 9 H), 0.06 (s, 9 H).

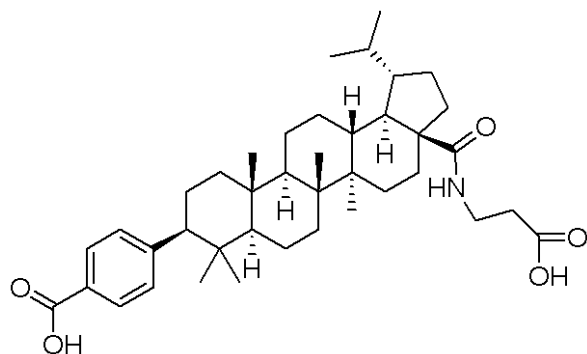
20

30

## 【0 3 1 4】

4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-カルボキシエチルカルバモイル)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチルイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

## 【化 2 5 8】



40

2-(トリメチルシリル)エチル 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-(3-オキソ-3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)

50



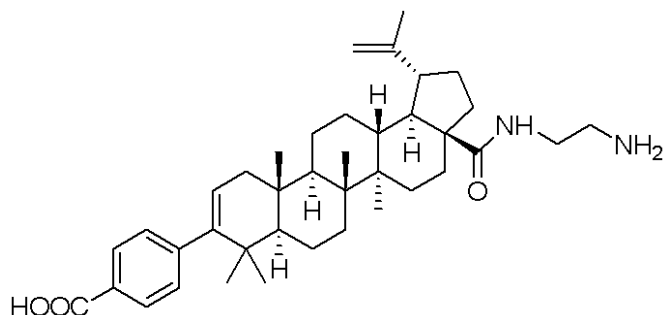
)プロピルカルバモイル)イコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(14mg, 0.017 mmol)をTHF(容積: 0.5 mL)に溶解させ、TBAF(0.5 mL, 0.500 mmol)で処理した。該混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDMFに溶解させ、逆相プレパラティブHPLCを用いて精製して、4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-カルボキシエチルカルバモイル)-1-イソプロピル-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチルイコサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸(6 mg, 8.99  $\mu$ mol, 53.6% 収率)を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.82 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.56 (t, J=5.52 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 3.37 - 3.11 (m, 2 H), 2.65 - 2.56 (m, 1 H), 2.47 - 2.39 (m, 1 H), 2.39 - 2.31 (m, 2 H), 2.28 - 2.18 (m, 1 H), 2.18 - 2.08 (m, 2 H), 1.84 - 0.97 (m, 22 H), 0.94 (s, 6 H), 0.91 (s, 3 H), 0.83 (d, J=6.78 Hz, 3 H), 0.74 (d, J=6.78 Hz, 3 H), 0.72 (s, 3 H), 0.67 (s, 3 H).

【 0 3 1 5 】

#### 実施例125

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

【 化 2 5 9 】



表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての上記の一般的な方法に従って、反応アミンとしてエタン-1,2-ジアミンを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(40 mg, 63%)。LCMS: m/e 601.41 (M+H)<sup>+</sup>, 2.18分(メソッド1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸-d<sub>4</sub>) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.47 - 5.29 (m, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.80 - 3.54 (m, 2 H), 3.27 (td, J=5.87, 2.29 Hz, 2 H), 3.21 - 3.10 (m, 1 H), 2.70 - 2.51 (m, 1 H), 2.27 - 2.15 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 2.12 - 1.09 (m, 19 H), 1.08 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

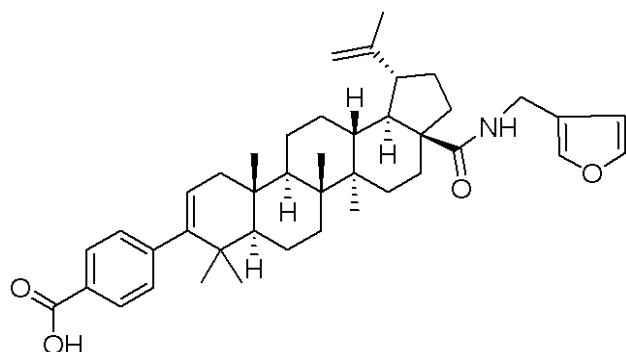
【 0 3 1 6 】

#### 実施例126

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(フラン-3-イルメチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造



## 【化 2 6 0】



10

表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての一般的な方法のための上記のメソッドに従って、反応アミンとしてフラン-3-イルメタンアミンを用いて、製造した。該生成物を黄褐色の固形物として単離した(38 mg, 67%)。LCMS:  $m/e$  636.5 ( $M-H$ )<sup>-</sup>, 2.52分(メソッド4)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.98 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 7.37 - 7.39 (m, 2 H), 7.22 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H), 6.36 (s, 1 H), 5.76 (t,  $J=5.65$  Hz, 1 H), 5.29 (d,  $J=4.58$  Hz, 1 H), 4.75 (d,  $J=1.83$  Hz, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 4.35 (dd,  $J=14.95, 5.80$  Hz, 1 H), 4.20 (dd,  $J=14.80, 5.34$  Hz, 1 H), 3.17 (td,  $J=11.06, 4.43$  Hz, 1 H), 2.49 - 2.56 (m, 1 H), 1.69 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.95 - 2.14 (m, 21 H), 0.93 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H).

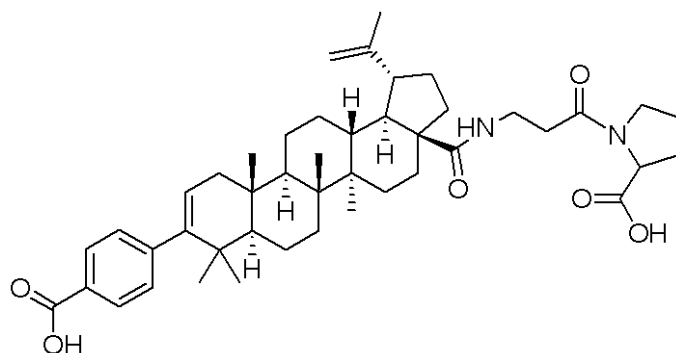
20

## 【 0 3 1 7】

## 実施例127

1-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)プロパノイル)ピロリジン-2-カルボン酸の製造

## 【化 2 6 1】



30

3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)プロパン酸(中間体8)(0.06 g, 0.093 mmol) / DCE(2 mL)溶液に、DIEA(0.049 mL, 0.280 mmol)、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウム テトラフルオロボレート(0.045 g, 0.140 mmol)、およびメチル ピロリジン-2-カルボキシレート(0.014 g, 0.112 mmol)を加えた。該混合液を室温で15.5時間撹拌した後、7 mLの水で希釈し、ジクロロメタン(3 x 7 mL)で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。該乾燥剤を濾過により除去し、該濾液を減圧下において濃縮した。残渣を、Biotage フラッシュクロマトグラフィーによって、0-75% EtOAc / ヘキサングラジエントを用いて、精製した。期待される生成物を含む画分を合わせて、減圧下において濃縮して、メチル

40

50



1-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)プロパノイル)ピロリジン-2-カルボキシレート (63 mg, 0.083 mmol, 90% 収率) を白色の泡状物質として得た。 LCMS: m/e 753.5 (M-H)<sup>-</sup>, 3.09分(メソッド4)。

【 0 3 1 8 】

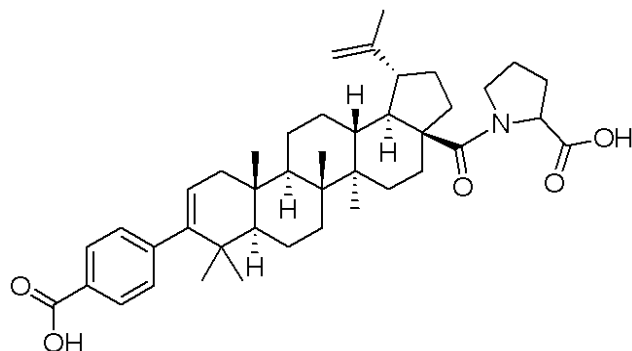
メチル 1-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)プロパノイル)ピロリジン-2-カルボキシレート(63 mg, 0.083 mmol) / ジオキサン(2 mL)溶液に、NaOH(1N)(0.417 mL, 0.417 mmol)を加えた。該混合液を85℃まで15時間加熱した後、室温まで冷却し、5 mLの1N HClで希釈し、ジクロロメタン(4 x 5 mL)で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、該乾燥剤を濾過により除去し、該濾液を減圧下において濃縮した。残渣を、Biotage フラッシュクロマトグラフィーによって、0-10% MeOH / DCMグラジエント(0.1% HOAc含有)を用いて精製した後、プレパラティブHPLCによって精製した。期待される生成物を含む画分を合わせて、減圧下において濃縮して、1-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-カルボキシフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキサミド)プロパノイル)ピロリジン-2-カルボン酸(27.3 mg, 0.038 mmol, 45.0% 収率)を白色の固形物として得た。LCMS: m/e 726.4 (M-H)<sup>-</sup>, 2.36分(メソッド4)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 酢酸) ppm 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.37 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 4.57 (dd, J=8.70, 3.51 Hz, 1 H), 3.52 - 3.75 (m, 4 H), 3.09 - 3.20 (m, J=18.43, 11.08, 11.08, 4.27 Hz, 1 H), 2.68 - 2.82 (m, 2 H), 2.58 (td, J=12.36, 3.05 Hz, 1 H), 1.73 (s, 3 H), 1.07 (s, 6 H), 1.05 (s, 3 H), 1.03 - 2.53 (m, 25 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

【 0 3 1 9 】

### 实施例128

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

【化 2 6 2】



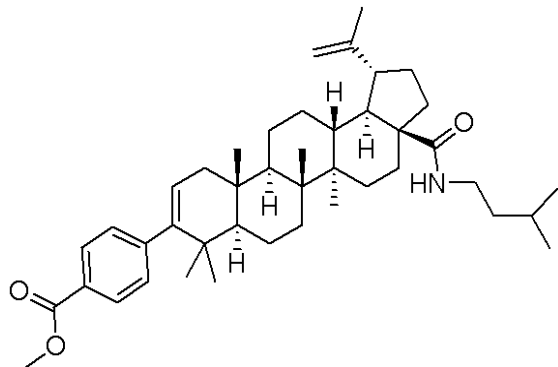
表題の化合物を、C-28 アミド形成および加水分解についての一般的な方法のための上記のメソッドに従って、反応アミンとしてメチル ピロリジン-2-カルボキシレートを用いて、製造した。該生成物を白色の固形物として単離した(19 mg, 23%)。 LCMS:  $m/e$  654.4 (M-H)<sup>-</sup>, 2.47分(メソッド4)。

【 0 3 2 0 】

メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(イソエチルカルバモイル)-5



a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート. 中間体43の製造  
【化 2 6 3】



10

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボン酸(358.0 mg, 0.625 mmol) / THF(10 mL) 溶液に、N,N-ジイソプロピルアミン(0.327 mL, 1.875 mmol)、イソamilアミン(0.110 mL, 0.937 mmol)およびHATU(356 mg, 0.937 mmol)を加えた。該反応混合液を、25℃で攪拌した。16時間後、該反応混合液を、EtOAc(50 mL)で希釈し、1N HCl(5 mL)、5% NaHCO<sub>3</sub>、食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、泡状生成物まで濃縮した。残渣を4 gのシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラム(40 g カートリッジ)にロードし、240 mLの0%B ~ 50%B、次いで50%B(溶媒: A = ヘキサン, B = 5:1 ヘキサン:EtOAc)で溶出して、表題の化合物を白色の固形物(229 mg, 0.342 mmol, 54.8% 収率)として得た。 LCMS: m/e 642.6 (M-H)<sup>+</sup>, 3.24分(メソッド5); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.9 (2 H, m, J=8.2 Hz), 7.2 (2 H, m, J=8.5 Hz), 5.6 (1 H, t, J=5.6 Hz), 5.3 (1 H, dd, J=6.3, 2.0 Hz), 4.8 (1 H, d, J=2.1 Hz), 4.6 - 4.6 (1 H, m), 3.9 (3 H, s), 3.3 - 3.4 (1 H, m), 3.2 - 3.3 (2 H, m), 2.5 - 2.6 (1 H, m), 2.1 (1 H, dd, J=17.1, 6.4 Hz), 2.0 - 2.1 (1 H, m), 1.9 - 2.0 (1 H, m), 1.8 (2 H, dd, J=11.7, 7.5 Hz), 1.7 (3 H, s), 1.6 - 1.7 (2 H, m), 1.6 (1 H, s), 1.6 (1 H, dd, J=13.3, 2.6 Hz), 1.4 - 1.5 (11 H, m), 1.2 - 1.3 (2 H, m), 1.1 (1 H, dd, J=12.5, 4.6 Hz), 1.0 (6 H, s), 1.0 (3 H, s), 1.0 (3 H, s), 0.9 (3 H, s), 0.9 (6 H, d, J=2.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (クロロホルム-d) ppm 14.4, 15.6, 16.2, 19.3, 19.5, 20.7, 21.1, 22.2, 22.3, 25.5, 25.7, 29.2, 30.6, 33.4, 33.6, 36.0, 37.2, 37.7, 38.2, 38.5, 40.3, 41.5, 42.2, 46.5, 49.3, 49.9, 51.7, 52.6, 55.4, 65.6, 109.0, 123.9, 127.6, 128.2, 129.8, 145.9, 148.5, 150.8, 167.0, 175.6.

20

30

【 0 3 2 1 】

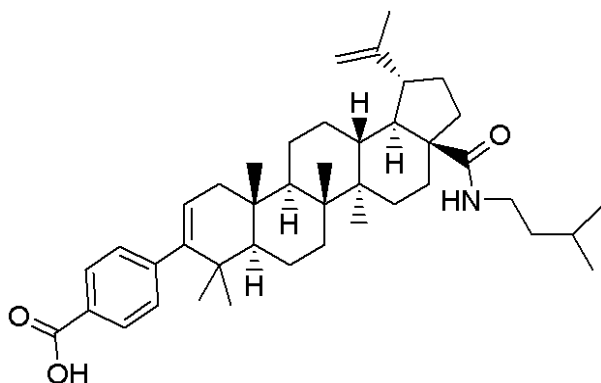
## 実施例129

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(イソエチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸の製造

40



## 【化 2 6 4】



10

メチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(イソエチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)ベンゾエート(0.204g, 0.318 mmol) / THF(5 mL)溶液に、水酸化リチウム水和物(0.040 g, 0.953 mmol) / H<sub>2</sub>O(1.000 mL)溶液を加えた。得られた白色のスラリーを室温で終夜撹拌した。15時間後、かなりの出発物質が残っていることがTLCによって示されたので、反応液を75℃まで3時間加熱した。反応液を1N HCl(1 mL)で処理し、乾固するまで濃縮した。物質をシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラム(12 g カートリッジ)にロードし、180 mL の0%B ~ 100%Bおよび600 mLの100%Bホールドで溶出した(溶媒: A = 100% DCM, B = 90 : 10 DCM:MeOH)。4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(イソエチルカルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)安息香酸(182 mg, 0.281 mmol, 88% 収率)を白色の固形物として得た。 LCMS: m/e 628.6 (M-H)<sup>+</sup>, 2.45分(メソッド5); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.0 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.3 (2 H, d, J=8.5 Hz), 5.6 (1 H, t, J=5.6 Hz), 5.3 (1 H, dd, J=6.1, 1.8 Hz), 4.8 (1 H, d, J=2.1 Hz), 4.6 - 4.6 (1 H, m), 3.3 - 3.4 (1 H, m), 3.2 - 3.3 (2 H, m), 2.5 - 2.6 (1 H, m), 2.1 (1 H, dd, J=17.4, 6.4 Hz), 1.9 - 2.1 (2 H, m), 1.7 - 1.8 (2 H, m), 1.7 (3 H, s), 1.6 - 1.7 (3 H, m), 1.3 - 1.6 (11 H, m), 1.2 - 1.3 (2 H, m), 1.0 (6 H, s), 1.0 (3 H, s), 1.0 (6 H, s), 0.9 - 1.0 (6 H, m) <sup>13</sup>C NMR (クロロホルム-d) ppm 14.4, 15.6, 16.2, 19.3, 19.5, 20.8, 21.1, 22.2, 22.3, 25.5, 25.7, 29.2, 30.7, 33.4, 33.6, 36.0, 37.2, 37.7, 38.2, 38.5, 40.4, 41.5, 42.2, 46.5, 49.3, 49.9, 52.6, 55.4, 77.3, 109.0, 124.0, 126.7, 128.9, 129.9, 145.9, 149.4, 150.8, 171.1, 175.7.

20

30

## 【0 3 2 2】

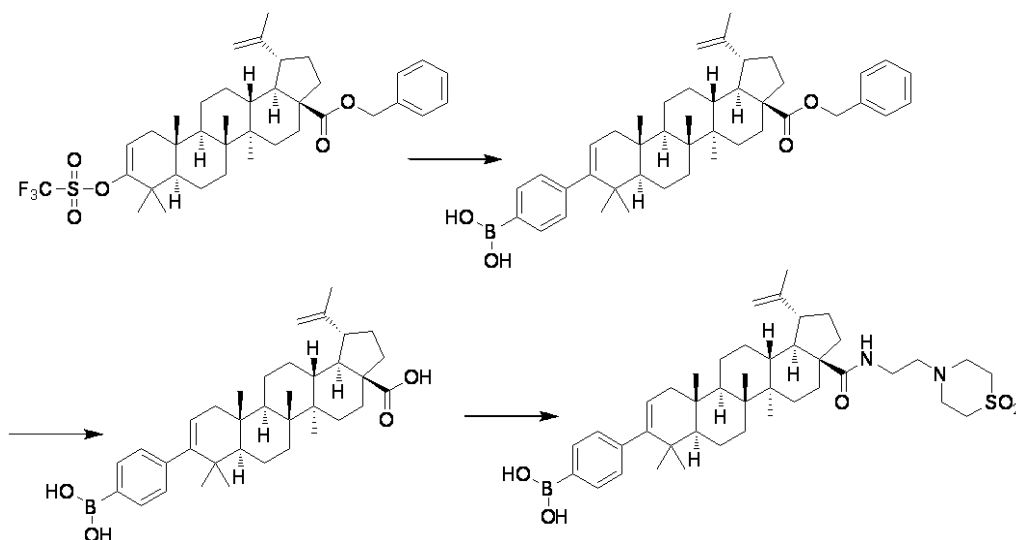
## 実施例130

(4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)カルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)フェニル)ボロン酸, TFAの製造

40



## 【化 2 6 5】



10

工程1: (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-ベンジル 5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-9-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボキシレート (3.0 g, 4.43 mmol) / THF (100 mL) 溶液に、1,4-ベンゼンジボロン酸 (1.469 g, 8.86 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.259 g, 0.222 mmol) を加えた。得られた黄色の混合液を  $N_2$  でバージした。その後、炭酸ナトリウム (2.82 g, 26.6 mmol) /  $H_2O$  (25.00 mL) 溶液を加え、該反応混合液を 90 にて還流加熱した。6時間後、該反応混合液を室温まで冷却し、EtOAc (50 mL) で希釈し、 $H_2O$  (50 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせて、セライトパッドによって濾過し、食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、薄茶色の固形物を得た。該粗物質をシリカゲル (20 g) に吸着させ、シリカゲルカラムにロードし、3:1 ヘキサン:EtOAc で溶出して、(4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((ベンジルオキシ)カルボニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)フェニル)ボロン酸 (983 mg, 34.2%) を白色の固形物として得た。

20

30

$^1H$  NMR (500MHz, クロロホルム-d) 8.18 - 8.14 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 4H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 5.37 - 5.34 (m, 1H), 5.17 (t,  $J=1.0$  Hz, 2H), 4.77 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.08 (td,  $J=10.8, 4.7$  Hz, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.15 (dd,  $J=17.1, 6.1$  Hz, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.69 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 1.67 - 1.64 (m, 1H), 1.56 - 1.37 (m, 10H), 1.37 - 1.23 (m, 3H), 1.19 (d,  $J=13.1$  Hz, 1H), 1.07 (dd,  $J=13.1, 4.3$  Hz, 1H), 1.02 (s, 6H), 0.99 (br. s., 3H), 0.99 (br. s., 3H), 0.96 - 0.93 (m, 1H), 0.87 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (126MHz, クロロホルム-d) 175.8, 150.6, 148.41 - 148.39 (m, 1C), 148.3, 146.8, 136.5, 134.6, 129.7, 128.5, 128.2, 128.1, 123.7, 109.6, 65.7, 56.6, 52.9, 49.6, 49.4, 46.9, 42.4, 41.8, 40.5, 38.4, 37.5, 37.0, 36.3, 33.6, 32.1, 30.6, 29.6, 29.5, 25.7, 21.3, 21.1, 19.8, 19.4, 16.5, 15.6, 14.7.

40

## 【0 3 2 3】

工程2: -78 の(4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((ベンジルオキシ)カルボニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)フェニル)ボロン酸 (0.200 g, 0.308 mmol) / DCM (3 mL) 溶液を、 $N_2$  (g) でバージした。三臭化ホウ素 (1M 溶液 / DCM) (1.079 mL, 1.079 mmol) を滴下した。得られた黄色の反応混合液を -78 で1時間攪拌した。冷却浴を外し、 $H_2O$  (5 mL) を加えて該反応液をクエンチした。得られた白色のペースト状物を濾過し、 $H_2O$  で洗浄した。該粗物質を THF および DCM

50



に溶解させ、シリカゲルカラムにロードし、1:1 ヘキサン:EtOAcで溶出し、93 mgの粗物質を得て、それを逆相HPLCによりさらに精製して、(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-ボロノフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボン酸(45.2 mg, 24.15%)を白色の固形物として得た。 <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.09 (br. s., 1H), 7.97 (br. s., 2H), 7.68 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.18 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.12 (d, J=6.4 Hz, 1H), 2.05 (dd, J=17.2, 6.3 Hz, 1H), 1.80 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.69 - 1.66 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.56 (t, J=11.3 Hz, 1H), 1.50 (br. s., 1H), 1.45 - 1.36 (m, 8H), 1.33 - 1.28 (m, 1H), 1.23 (br. s., 1H), 1.21 - 1.12 (m, 3H), 1.02 - 0.98 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

#### 【 0 3 2 4 】

工程3: (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-ボロノフェニル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-カルボン酸(104 mg, 0.186 mmol) / THF(3 mL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.162 mL, 0.931 mmol)、4-(2-アミノエチル)チオモルホリン 1,1-ジオキシド(46.5 mg, 0.261 mmol)および2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(106 mg, 0.279 mmol)を加えた。得られたクリーム状の混合物を室温で攪拌した。2週間後、反応物を濃縮し、逆相HPLCにより精製して、(4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)カルバモイル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)フェニル)ボロン酸, TFA(33 mg, 19.15%)を得た。 <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.74 (br. s., 1H), 7.68 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.18 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.55 (br. s., 1H), 3.62 - 3.57 (m, 1H), 3.39 - 3.23 (m, 9H), 3.02 (td, J=10.5, 4.4 Hz, 1H), 2.88 (br. s., 2H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.76 (dt, J=6.8, 3.2 Hz, 3H), 1.67 (br. s., 1H), 1.64 (s, 3H), 1.52 - 1.43 (m, 3H), 1.42 - 1.33 (m, 6H), 1.33 - 1.15 (m, 5H), 1.09 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.04 (s, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (br. s., 3H), 0.86 (br. s., 3H).

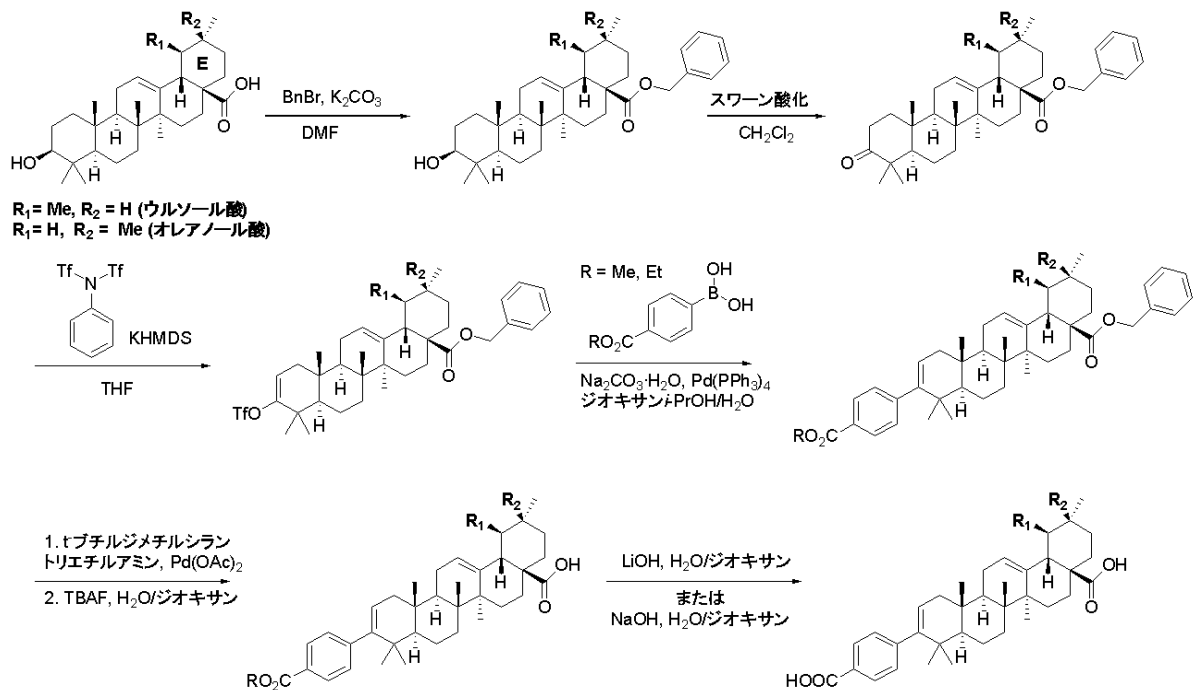
#### 【 0 3 2 5 】

#### 式IIIの化合物の製造

前述の通り、式IIIの化合物を、式IおよびIIの化合物について記載されたように、ベツリン酸の代わりに出発物質としてウルソール酸、オレアノール酸およびモロン酸を用いて製造して、対応するE-環修飾(modified)最終生成物を得ることができる。以下のスキームは、上記の式IIIの化合物の製造についてのスキーム7の、より具体的なバージョンである。



## 【化 2 6 6】



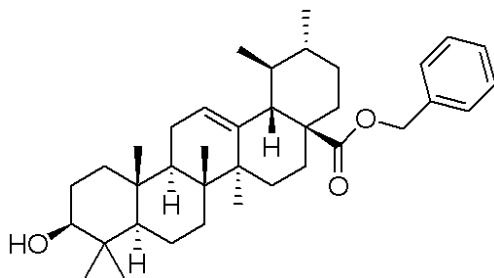
10

## 【 0 3 2 6】

中間体A1、およびB1の製造

(1S,2R,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aR,12bR,14bS) - ベンジル 10-ヒドロキシ-1,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-イコサヒドロピセン-4a-カルボキシレート. 中間体A1.

## 【化 2 6 7】



30

出発物質としてウルソール酸を用いて、中間体1の製造について記載された方法に従って、表題の化合物を製造した(白色の固形物, 98%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.79 (s, 3 H), 0.86 (d,  $J=6.53$  Hz, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 0.93 - 0.96 (m, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.23 - 1.42 (m, 7 H), 1.42 - 1.53 (m, 4 H), 1.59 - 1.92 (m, 10 H), 1.96 - 2.08 (m, 1 H), 2.23 - 2.31 (m, 1 H), 3.22 (dt,  $J=11.04, 5.52$  Hz, 1 H), 4.96 - 5.14 (m, 2 H), 5.25 (t,  $J=3.64$  Hz, 1 H), 7.35 (s, 5 H).

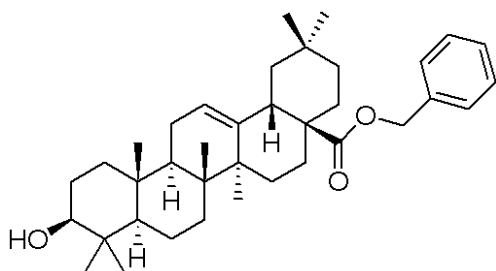
40

## 【 0 3 2 7】

(4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aR,12bR,14bS) - ベンジル 10-ヒドロキシ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-イコサヒドロピセン-4a-カルボキシレート. 中間体B1.



## 【化 2 6 8】



10

表題の化合物を、中間体1についての上記の方法に従って、出発物質としてオレアノール酸を用いて、得た(白色の固形物, 94%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.62 (s, 3 H), 0.70 - 0.74 (m, 1 H), 0.78 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 1.02 - 1.08 (m, 1 H), 1.13 (s, 3 H), 1.16 - 1.30 (m, 4 H), 1.30 - 1.37 (m, 2 H), 1.37 - 1.48 (m, 2 H), 1.51 - 1.53 (m, 1 H), 1.60 - 1.63 (m, 2 H), 1.64 - 1.66 (m, 1 H), 1.67 - 1.71 (m, 1 H), 1.71 - 1.77 (m, 1 H), 1.86 (dd, J=8.78, 3.51 Hz, 2 H), 1.92 - 2.05 (m, 1 H), 2.86 - 2.97 (m, 1 H), 3.16 - 3.28 (m, 1 H), 5.01 - 5.16 (m, 2 H), 5.30 (t, J=3.51 Hz, 1 H), 7.35 (s, 5 H).

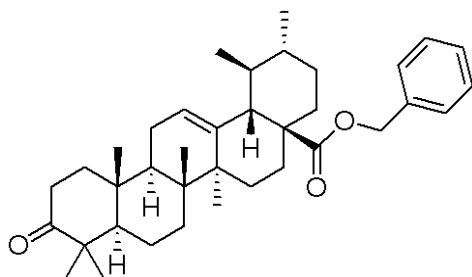
## 【 0 3 2 8】

20

中間体A2、およびB2の製造。スワーン酸化。

(1S,2R,4aS,6aS,6bR,8aR,12aR,12bR,14bS)-ベンジル 1,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10-オキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-イコサヒドロピセン-4a-カルボキシレート。中間体A2。

## 【化 2 6 9】



30

窒素下において-78 で、塩化オキサリル(2.57 mL, 5.14 mmol) / 塩化メチレン(5 mL) 溶液に、DMSO(0.46 mL 6.4 mmol) / 塩化メチレン(5 mL)溶液を滴下した。該混合液を-50 まで昇温させた。これに、(1S,2R,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aR,12bR,14bS)-ベンジル 10-ヒドロキシ-1,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-イコサヒドロピセン-4a-カルボキシレート(中間体A1)(2.34 gm, 4.28 mmol) / 塩化メチレン(15 mL)溶液を加えると、白色の乳状懸濁液を形成された。添加後、該混合液を-50 でさらに15分間攪拌した後、それをトリエチルアミン(1.79 mL, 12.84 mmol)で処理し、該反応混合液を室温までゆっくりと昇温させた。それを塩化メチレン(100 mL)で希釈し、水(2 x 100 mL)、次いで食塩水(50 mL)で洗浄した。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、シロップ状物まで減圧濃縮した。この粗物質を、シリカゲルカラムで分配し、9:1, ヘキサン:酢酸エチル溶媒で溶出して、表題の化合物を蒼白色の固形物として得た(2.22 g, 95%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.69 (s, 3 H), 0.87 (d, J=6.53 Hz, 3 H), 0.93 - 0.97 (m, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.09 (s, 6 H), 1.26 - 1.40 (m, 4 H), 1.40 - 1.54 (m, 5 H), 1.59 (d, J=9.03 Hz, 2 H), 1.70 (br. s., 2 H), 1.93 (dd, J=9.54, 3.26 Hz, 4 H), 1.97 - 2.08 (m,

40

50

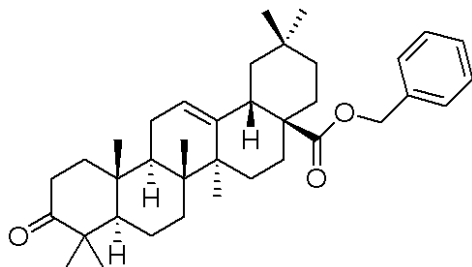


2 H), 2.29 (d, J=11.04 Hz, 1 H), 2.38 (ddd, J=15.94, 6.90, 3.76 Hz, 1 H), 2.49 - 2.61 (m, 1 H), 4.97 - 5.03 (m, 1 H), 5.10 - 5.15 (m, 1 H), 5.27 (t, J=3.51 Hz, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 5 H).

【 0 3 2 9 】

(4aS,6aS,6bR,8aR,12aR,12bR,14bS)-ベンジル 2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10-オキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-イコサヒドロピセン-4a-カルボキシレート. 中間体B2.

【 化 2 7 0 】



10

表題の化合物を、上記の通り、出発物質として中間体A1を用いて、スワーン酸化によって得た(蒼白色の固形物, 94%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.66 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.17 - 1.24 (m, 2 H), 1.25 - 1.50 (m, 8 H), 1.57 - 1.78 (m, 6 H), 1.84 - 1.94 (m, 3 H), 1.95 - 2.05 (m, 1 H), 2.37 (ddd, J=15.81, 6.78, 3.76 Hz, 1 H), 2.50 - 2.60 (m, 1 H), 2.93 (dd, J=13.93, 3.89 Hz, 1 H), 5.04 - 5.09 (m, 1 H), 5.09 - 5.14 (m, 1 H), 5.32 (t, J=3.64 Hz, 1 H), 7.35 - 7.37 (m, 5 H).

20

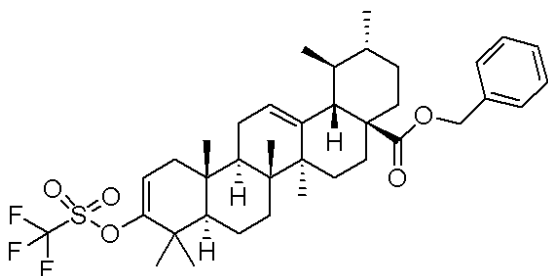
【 0 3 3 0 】

中間体A3およびB3の製造

(1S,2R,4aS,6aS,6bR,8aR,12aR,12bR,14bS)-ベンジル 1,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a, 12b, 13,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-カルボキシレート. 中間体A3.

30

【 化 2 7 1 】



40

表題の化合物を、中間体3の製造についての前記の方法を用い、出発物質としてケトン中間体A2を用いて、製造した(45%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.67 (s, 3 H), 0.87 (d, J=6.53 Hz, 3 H), 0.93 - 0.97 (m, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.17 - 1.21 (m, 1 H), 1.21 - 1.47 (m, 5 H), 1.50 (dd, J=13.05, 3.26 Hz, 2 H), 1.56 (s, 3 H), 1.58 - 1.78 (m, 3 H), 1.78 - 1.97 (m, 3 H), 1.97 - 2.07 (m, 2 H), 2.15 (dd, J=17.07, 6.78 Hz, 1 H), 2.30 (d, J=11.54 Hz, 1 H), 4.97 - 5.02 (m, 1 H), 5.10 - 5.15 (m, 1 H), 5.27 (t, J=3.51 Hz, 1 H), 5.59 (dd, J=6.78, 2.01 Hz, 1 H), 7.35 (s, 5 H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376.46 MHz, クロロホルム-d) ppm -74.83.

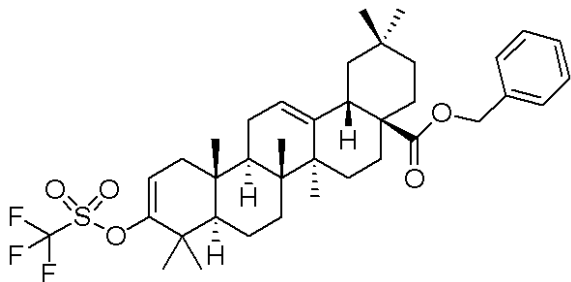
【 0 3 3 1 】

50



(4aS,6aS, 6bR,8aR,12aR,12bR,14bS)-ベンジル 2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-カルボキシレート. 中間体B3.

【化 2 7 2】



10

表題の化合物を、中間体3の製造についての前記の方法を用い、出発物質としてケトン中間体B2を用いて、製造した(29%)。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.65 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.05 - 1.12 (m, 1 H), 1.14 (s, 6 H), 1.16 - 1.28 (m, 3 H), 1.28 - 1.42 (m, 2 H), 1.42 - 1.54 (m, 2 H), 1.57 - 1.65 (m, 2 H), 1.68 (d,  $J=14.56$  Hz, 2 H), 1.73 (d,  $J=4.52$  Hz, 1 H), 1.78 - 1.84 (m, 2 H), 1.86 (dd,  $J=5.90, 4.14$  Hz, 1 H), 1.90 - 1.97 (m, 1 H), 1.98 - 2.04 (m, 1 H), 2.12 (dd,  $J=17.07, 6.78$  Hz, 1 H), 2.93 (dd,  $J=13.93, 4.14$  Hz, 1 H), 5.03 - 5.14 (m, 3 H), 5.33 (t,  $J=3.51$  Hz, 1 H), 5.58 (dd,  $J=6.78, 2.01$  Hz, 1 H), 7.34 - 7.38 (m, 5 H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376.46 MHz, クロロホルム-d) ppm -74.84.

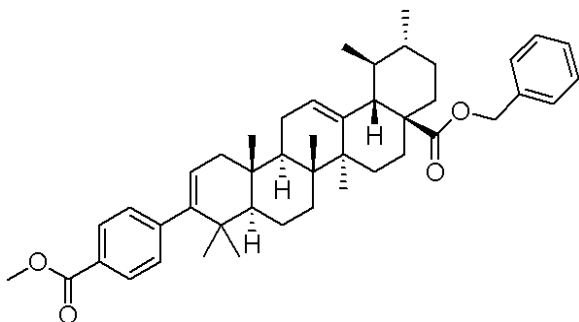
20

【 0 3 3 2】

中間体A4およびB4の製造

(1S,2R,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bS)-ベンジル 10-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-1,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-カルボキシレート. 中間体A4.

【化 2 7 3】



30

表題の化合物を、トリフレート中間体A3から、中間体4の製造についての前記のスズキカップリング方法を用いて、製造した(68%)。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.73 (s, 3 H), 0.88 (d,  $J=6.53$  Hz, 3 H), 0.93 - 0.97 (m, 9 H), 1.06 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.14 - 1.19 (m, 1 H), 1.25 (d,  $J=12.30$  Hz, 2 H), 1.31 - 1.45 (m, 4 H), 1.45 - 1.54 (m, 2 H), 1.57 - 1.62 (m, 1 H), 1.65 (dd,  $J=13.05, 4.02$  Hz, 1 H), 1.68 - 1.79 (m, 3 H), 1.80 - 1.87 (m, 1 H), 1.91 - 1.98 (m, 2 H), 2.02 (dd,  $J=12.92, 4.64$  Hz, 1 H), 2.10 (dd,  $J=17.07, 6.27$  Hz, 1 H), 2.31 (d,  $J=11.04$  Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 4.98 - 5.03 (m, 1 H), 5.11 - 5.15 (m, 1 H), 5.29 - 5.34 (m, 2 H), 7.21 (d,  $J=8.53$  Hz, 2 H), 7.31 - 7.39 (m, 5 H), 7.94 (d,  $J=8.28$  Hz, 2 H).

【 0 3 3 3】

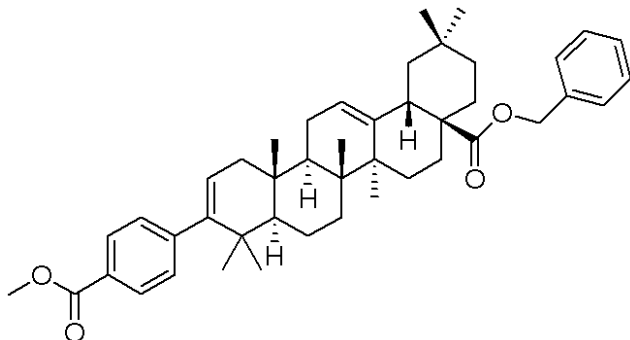
40

50



(4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bS)-ベンジル 10-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-カルボキシレート. 中間体B4.

【化 2 7 4】



10

表題の化合物を、トリフレート中間体B3から、中間体4の製造についての前記のスズキカップリング方法を用いて、製造した(65%)。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 0.70 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H), 1.04 (s, 3 H), 1.08 - 1.15 (m, 1 H), 1.17 (s, 3 H), 1.19 - 1.25 (m, 2 H), 1.27 (br. s., 2 H), 1.30 - 1.38 (m, 2 H), 1.40 (dd,  $J=8.03, 3.51$  Hz, 1 H), 1.43 - 1.54 (m, 2 H), 1.58 - 1.68 (m, 3 H), 1.68 - 1.78 (m, 3 H), 1.90 (dd,  $J=6.15, 3.89$  Hz, 1 H), 1.92 - 2.03 (m, 2 H), 2.07 (dd,  $J=17.07, 6.27$  Hz, 1 H), 2.95 (dd,  $J=13.80, 4.02$  Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 5.04 - 5.15 (m, 2 H), 5.31 (dd,  $J=6.15, 1.88$  Hz, 1 H), 5.36 (t,  $J=3.39$  Hz, 1 H), 7.21 (d,  $J=8.53$  Hz, 2 H), 7.33 - 7.38 (m, 5 H), 7.94 (d,  $J=8.28$  Hz, 2 H).

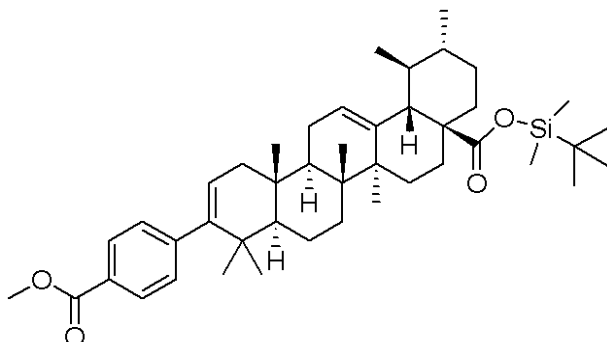
20

【 0 3 3 4】

中間体A5およびB5の製造

(1S,2R,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bS)-tert-ブチルジメチルシリル 10-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-1,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-カルボキシレート. 中間体A5.

【化 2 7 5】



30

40

中間体5の製造において記載されたベンジルエステル 中間体A4のパラジウム触媒ヒドロシリル化によって、表題の化合物を得た(57%)。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 0.24 (s, 3 H), 0.25 (s, 3 H), 0.87 - 0.90 (m, 6 H), 0.93 - 0.98 (m, 18 H), 1.09 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.16 - 1.51 (m, 6 H), 1.52 - 1.59 (m, 7 H), 1.59 - 1.88 (m, 4 H), 1.88 - 2.07 (m, 3 H), 2.11 (dd,  $J=17.07, 6.27$  Hz, 1 H), 2.22 (d,  $J=10.29$  Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 5.30 - 5.34 (m, 2 H), 7.22 (d,  $J=8.28$  Hz, 2 H), 7.94 (d,  $J=8.28$  Hz, 2 H);

【 0 3 3 5】

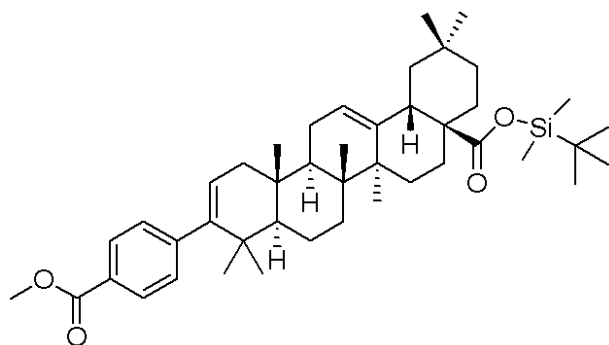
(4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bS)-tert-ブチルジメチルシリル 10-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,1

50



2a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-4a-カルボキシレート. 中間体 17 B5.

【化 2 7 6】



10

中間体5の製造において記載されたベンジルエステル 中間体B4のパラジウム触媒ヒドロシリル化によって、表題の化合物を得た(54%)。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.25 (s, 3 H), 0.26 (s, 3 H), 0.87 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.93 - 0.97 (m, 18 H), 1.07 (s, 3 H), 1.12 - 1.17 (m, 2 H), 1.18 (s, 4 H), 1.21 - 1.30 (m, 3 H), 1.30 - 1.53 (m, 5 H), 1.62 - 1.80 (m, 5 H), 1.82 - 1.95 (m, 1 H), 1.95 - 2.03 (m, 2 H), 2.07 (dd,  $J=17.07, 6.27$  Hz, 1 H), 2.88 (dd,  $J=13.93, 4.64$  Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 5.31 (dd,  $J=6.27, 1.76$  Hz, 1 H), 5.35 (t,  $J=3.51$  Hz, 1 H), 7.22 (d,  $J=8.53$  Hz, 2 H), 7.94 (d,  $J=8.28$  Hz, 2 H).

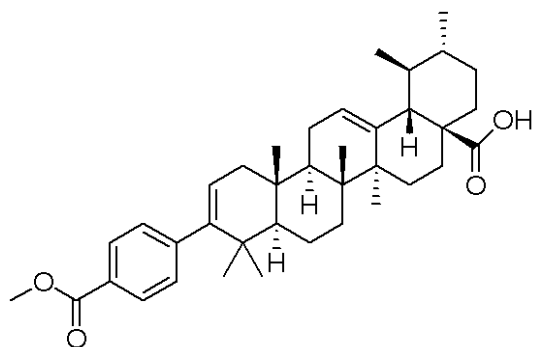
20

【 0 3 3 6】

中間体A6およびB6の製造

(1S,2R,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bS)-10-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-1,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-カルボン酸. 中間体A6.

【化 2 7 7】



30

表題の化合物を、中間体6の製造について記載された方法に従って、出発物質として中間体A5を用いて、製造した(98%)。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.87 (s, 3 H), 0.89 (d,  $J=6.53$  Hz, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 1.03 (t,  $J=7.28$  Hz, 2 H), 1.08 - 1.11 (m, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 1.19 (s, 2 H), 1.22 - 1.82 (m, 10 H), 1.84 - 2.06 (m, 2 H), 2.06 - 2.15 (m, 1 H), 2.23 (d,  $J=11.04$  Hz, 1 H), 3.32 - 3.51 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 5.32 (dd,  $J=5.90, 1.63$  Hz, 2 H), 7.20 (d,  $J=8.28$  Hz, 2 H), 7.94 (d,  $J=8.28$  Hz, 2 H).

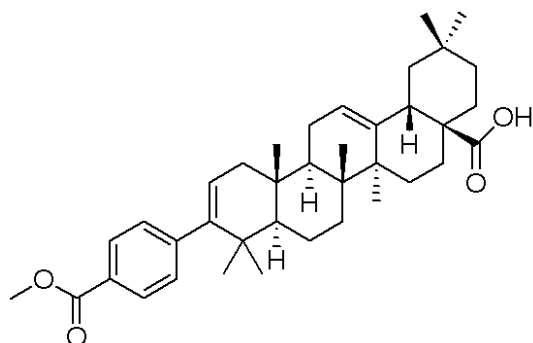
40

【 0 3 3 7】

(4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bS)-10-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-カルボン酸. 中間体B6.



## 【化 2 7 8】



10

表題の化合物を、中間体6の製造について記載された方法に従って、出発物質として中間体B5を用いて、製造した(95%)。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.85 (s, 3 H), 0.91 - 0.97 (m, 12 H), 1.03 (t,  $J=7.28$  Hz, 2 H), 1.08 (s, 3 H), 1.12 - 1.16 (m, 1 H), 1.18 (s, 3 H), 1.21 (d,  $J=4.52$  Hz, 2 H), 1.26 (br. s., 2 H), 1.28 (br. s., 1 H), 1.32 - 1.43 (m, 2 H), 1.43 - 1.53 (m, 2 H), 1.53 - 1.61 (m, 2 H), 1.63 (d,  $J=4.27$  Hz, 1 H), 1.71 (d,  $J=6.02$  Hz, 1 H), 1.74 - 1.82 (m, 2 H), 1.82 - 1.96 (m, 2 H), 2.01 (dd,  $J=7.91, 3.64$  Hz, 1 H), 2.03 - 2.13 (m, 1 H), 2.87 (d,  $J=13.68, 3.89$  Hz, 1 H), 3.33 - 3.46 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 5.31 (dd,  $J=6.15, 1.63$  Hz, 1 H), 5.36 (t,  $J=3.39$  Hz, 1 H), 7.20 (d,  $J=8.28$  Hz, 2 H), 7.94 (d,  $J=$

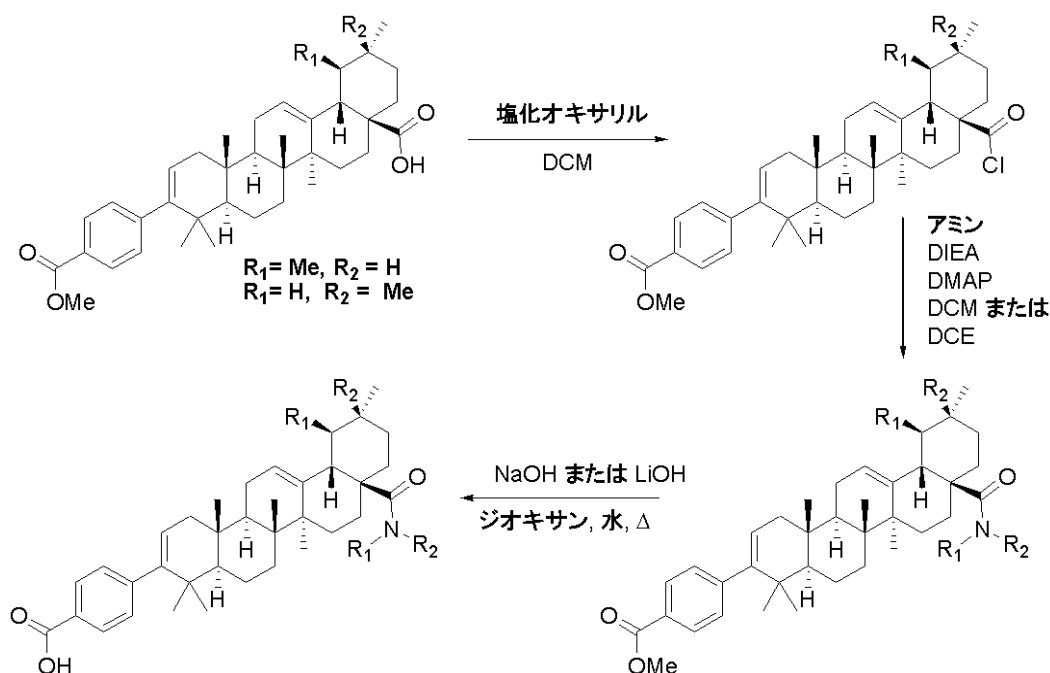
20

## 【 0 3 3 8】

実施例A1-2およびB1-2の製造

実施例A1-2およびB1-2を、C-28 アミド形成についての前記の一般的な方法(出発物質として中間体A6かB6のいずれかを用いる);その後、安息香酸の加水分解についての一般的な方法(NaOHを用いる)に従って、製造した。

## 【化 2 7 9】



30

40

## 【 0 3 3 9】

実施例A1

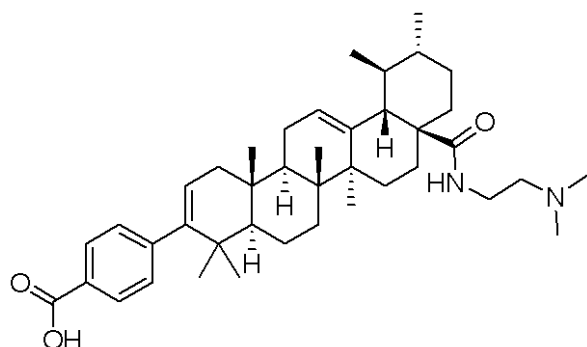
4-((4aR,6aR,6bS,8aS,11R,12S,12aS,14aR,14bS)-8a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-4,4,6a,6b,11,12,14b-ヘプタメチル-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14

50



,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-3-イル)安息香酸の製造

【化 2 8 0】



10

表題の化合物を、上記の通り、出発物質として中間体A6および反応アミンとしてN1,N1-ジメチルエタン-1,2-ジアミンを用いて、製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>)

ppm 0.90 (s, 3 H), 0.94 (d, J=6.53 Hz, 3 H), 0.96 - 1.01 (m, 10 H), 1.13 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.32 (dd, J=11.42, 1.88 Hz, 1 H), 1.35 - 1.47 (m, 2 H), 1.47 - 1.66 (m, 6 H), 1.66 - 1.75 (m, 3 H), 1.75 - 1.89 (m, 2 H), 1.94 - 2.09 (m, 2 H), 2.09 - 2.25 (m, 3 H), 2.94 (s, 6 H), 3.17 - 3.24 (m, 2 H), 3.39 - 3.50 (m, 1 H), 3.50 - 3.65 (m, 1 H), 5.33 (dd, J=6.27, 1.76 Hz, 1 H), 5.40 (t, J=3.39 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 7.72 (t, J=5.65 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=8.53 Hz, 2 H).

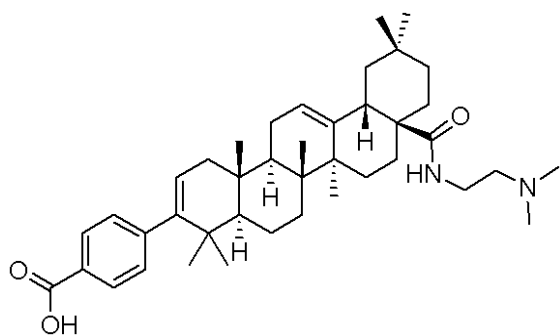
20

【 0 3 4 0】

実施例B1

4-((4aR,6aR,6bS,8aS,12aS,14aR,14bS)-8a-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-4,4,6a,6b,11,11,14b-ヘプタメチル-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-3-イル)安息香酸の製造

【化 2 8 1】



30

表題の化合物を、上記の通り、出発物質として中間体B6および反応アミンとしてN1,N1-ジメチルエタン-1,2-ジアミンを用いて、製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>)

ppm 0.88 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.97 (br. s., 3 H), 0.98 (s, 6 H), 1.12 (s, 4 H), 1.23 (s, 4 H), 1.33 (d, J=11.04 Hz, 1 H), 1.36 - 1.49 (m, 2 H), 1.49 - 1.58 (m, 2 H), 1.58 - 1.67 (m, 4 H), 1.68 (d, J=4.02 Hz, 1 H), 1.70 - 1.78 (m, 2 H), 1.78 - 1.90 (m, 2 H), 1.90 - 2.27 (m, 4 H), 2.84 (dd, J=13.30, 3.51 Hz, 1 H), 2.95 (s, 6 H), 3.22 (t, J=6.27 Hz, 2 H), 3.39 - 3.66 (m, 2 H), 5.33 (dd, J=6.15, 1.63 Hz, 1 H), 5.41 (t, J=3.39 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.81 (t, J=5.40 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=8.28 Hz, 2 H).

40

【 0 3 4 1】

実施例A2

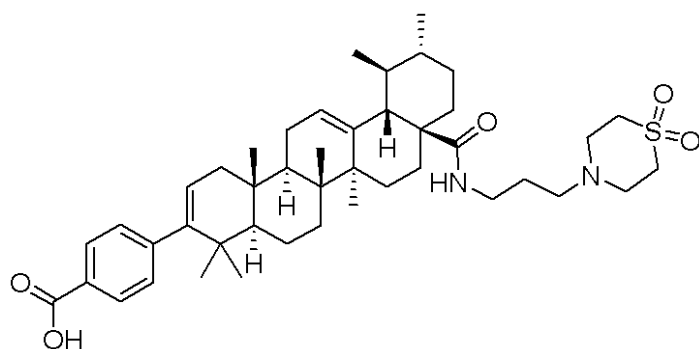
4-((4aR,6aR,6bS,8aS,11R,12S,12aS,14aR,14bS)-8a-((3-(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリニル)プロピル)カルバモイル)-4,4,6a,6b,11,12,14b-ヘプタメチル-1,4,4a,5,6,6a,6b,

50



7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロ-3-ピセニル)安息香酸の製造

【化 2 8 2】



10

表題の化合物を、上記の通り、出発物質として中間体A6および反応アミンとして4-(3-アミノプロピル)チオモルホリン 1,1-ジオキシドを用いて、製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.87 - 0.90 (m, 3 H), 0.95 (d, J=5.02 Hz, 3 H), 0.97 - 1.01 (m, 6 H), 1.11 - 1.15 (m, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.27 - 1.47 (m, 4 H), 1.47 - 1.86 (m, 10 H), 1.86 - 1.97 (m, 3 H), 1.97 - 2.24 (m, 5 H), 2.76 - 2.91 (m, 1 H), 3.00 - 3.16 (m, 2 H), 3.16 - 3.26 (m, 1 H), 3.48 (d, J=5.02 Hz, 4 H), 3.64 (d, J=2.01 Hz, 4 H), 5.33 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 5.37 - 5.50 (m, 1 H), 7.24 (d, J=8.03 Hz, 2 H), 7.93 (d, J=8.28 Hz, 2 H).

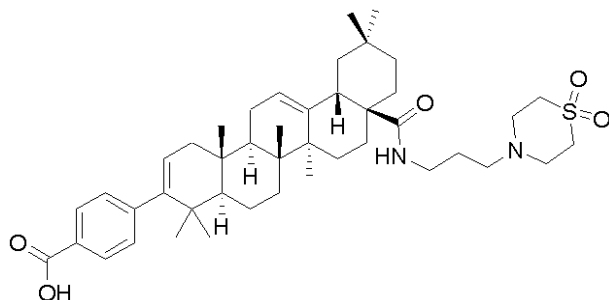
20

【 0 3 4 2】

実施例B2

4-((4aR,6aR,6bS,8aS,12aS,14aR,14bS)-8a-((3-(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリニル)プロピル)カルバモイル)-4,4,6a,6b,11,11,14b-ヘプタメチル-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロ-3-ピセニル)安息香酸の製造

【化 2 8 3】



30

表題の化合物を、上記の通り、出発物質として中間体B6および反応アミンとして4-(3-アミノプロピル)チオモルホリン 1,1-ジオキシドを用いて、製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.88 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.98 (s, 9 H), 1.12 (s, 3 H), 1.15 - 1.22 (m, 2 H), 1.23 (s, 4 H), 1.32 (d, J=11.04 Hz, 1 H), 1.36 - 1.36 (m, 1 H), 1.36 - 1.52 (m, 3 H), 1.52 - 1.70 (m, 7 H), 1.70 - 1.86 (m, 3 H), 1.86 - 2.20 (m, 7 H), 2.84 (dd, J=12.92, 3.14 Hz, 1 H), 3.05 - 3.17 (m, 2 H), 3.17 - 3.28 (m, 1 H), 3.48 (d, J=4.27 Hz, 4 H), 3.64 (br. s., 4 H), 5.33 (dd, J=6.15, 1.63 Hz, 1 H), 5.43 (t, J=3.39 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.93 (d, J=8.28 Hz, 2 H).

40

【 0 3 4 3】

実施例に対する生物学的データ

- ・「μM」はマイクロモルを意味する。
- ・「mL」はミリリットルを意味する。
- ・「μl」はマイクロリットルを意味する。
- ・「mg」ミリグラムを意味する。

50



・「 $\mu\text{g}$ 」はマイクログラムを意味する。

【 0 3 4 4 】

表1～2で報告する結果を得るために用いた材料および実験手順を以下に記載する。

HIV細胞培養アッセイ - MT-2細胞および293T細胞を、NIH AIDS Research and Reference Reagent Programから得た。MT-2細胞を、10%の熱非働化ウシ胎仔血清、100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ のペニシリンGおよび最大 100ユニット/mlのストレプトマイシンを補充したRPMI 1640培地中に播種した。該293T細胞を、10%の熱非働化ウシ胎仔血清(FBS)、100ユニット/mlのペニシリンGおよび100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ のストレプトマイシンを補充したDMEM培地中に播種した。NL4-3のプロウイルスDNAクローンを、NIH AIDS Research and Reference Reagent Programから得た。リコンビナントNL4-3ウイルス（その中のNL4-3からのnef遺伝子部分がウミシイタケルシフェラーゼ遺伝子と置換されている）を対照ウイルスとして用いた。さらに、残基（residue）Gag P373をP373Sに変換した。簡単に述べると、該リコンビナントウイルスを、NL4-3の改変プロウイルスクローンのトランスフェクションにより調製した。トランスフェクションは、293T細胞において、インビトロジェン(Carlsbad, CA)からのLipofect AMINE PLUSを用い、メーカーの指示書に従って実施した。該ウイルスを、MT-2細胞においてマーカーとしてルシフェラーゼ酵素活性を用いて、力価評価した。ルシフェラーゼを、プロメガ(Madison, WI)からのDual Luciferase キットを用い、メーカーの指示を改変して、定量した。希釈したPassive Lysis 溶液を、再懸濁したルシフェラーゼアッセイ試薬および再懸濁したStop & Glo 基質(2:1:1 比)と予め混合させた。アッセイプレート上の各ウェル（吸引済み）に50  $\mu\text{L}$ の該混合液を加え、Wallac TriLux(Perkin-Elmer)にてルシフェラーゼ活性を直ちに測定した。リコンビナントウイルスについての阻害剤の抗ウイルス活性を、連続希釈した阻害剤の存在下でNLRLucリコンビナントに4-5日間感染させた細胞におけるルシフェラーゼ活性を測定することによって、定量化した。化合物の $\text{EC}_{50}$ データを表2に示す。表1は、表2のデータのキーである。

【 0 3 4 5 】

結果

表1.  $\text{EC}_{50}$ についての生物学的データのキー

【表 1 0】

$\text{EC}_{50} > 0.1 \mu\text{M}$ の化合物	$\text{EC}_{50} < 0.1 \mu\text{M}$ の化合物
群“B”	群“A”

表2

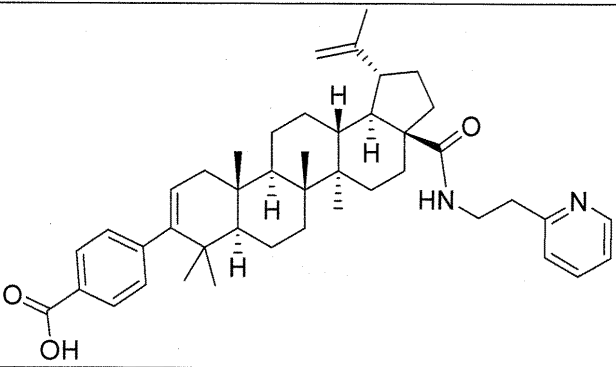
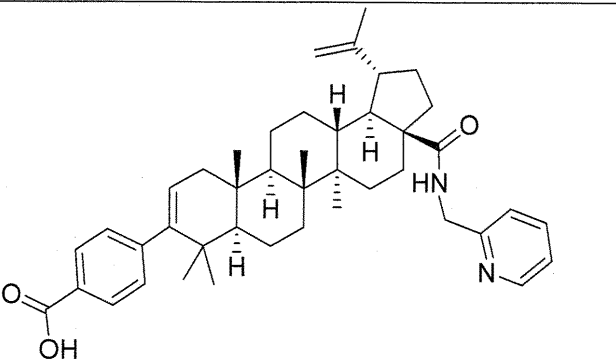
10

20

30



【表 1 1】

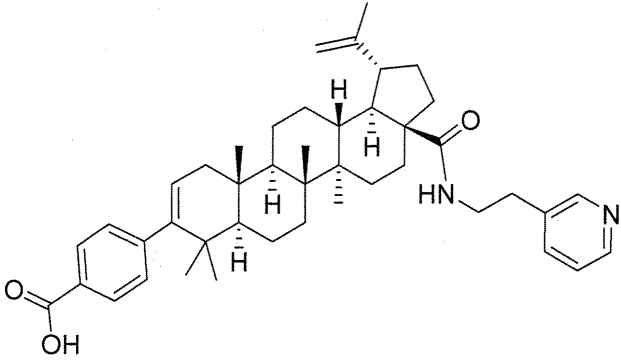
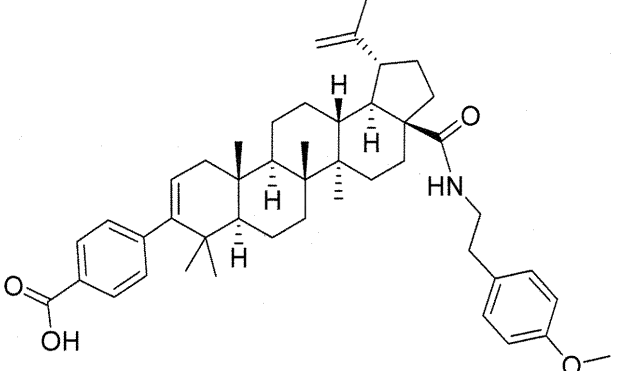
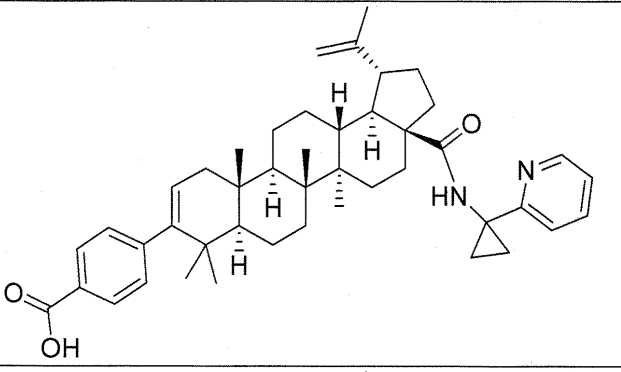
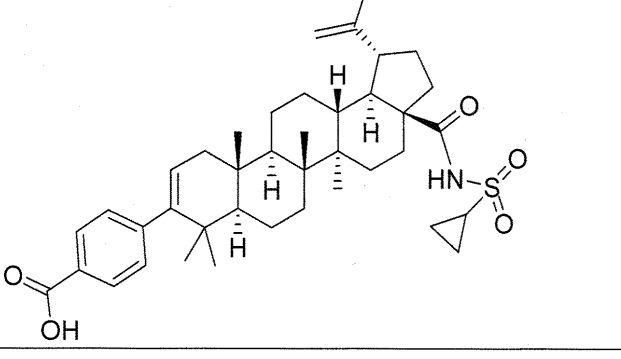
化合物	構造	群
実施例 1		A
実施例 2		A

10

20



【表 1 2】

化合物	構造	群
実施例 3		A
実施例 4		A
実施例 5		A
実施例 6		A

10

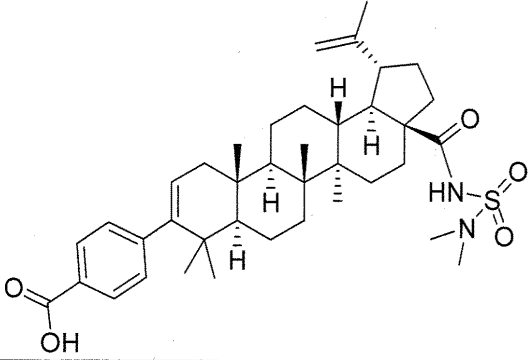
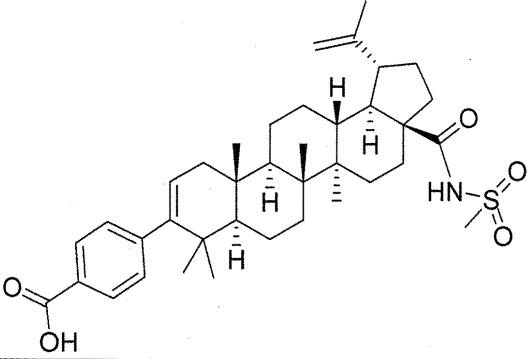
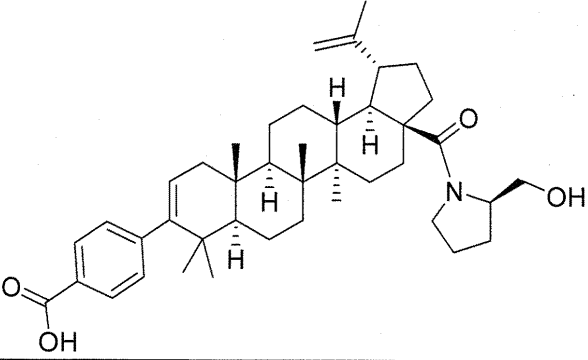
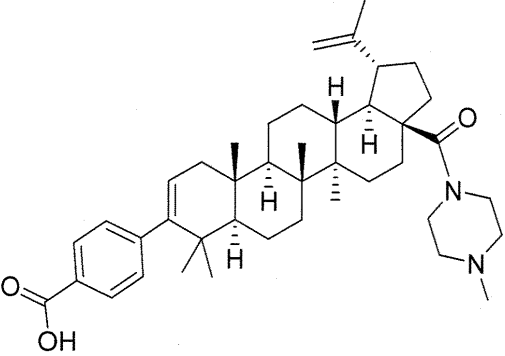
20

30

40



【表 1 3】

化合物	構造	群
実施例 7		A
実施例 8		A
実施例 9		A
実施例 10		A

10

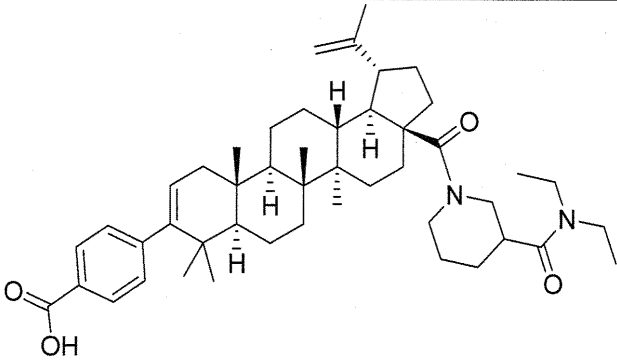
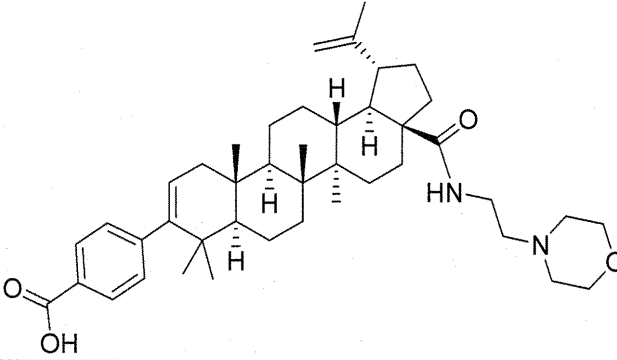
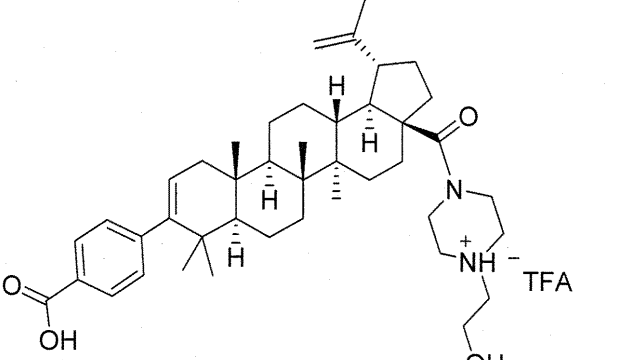
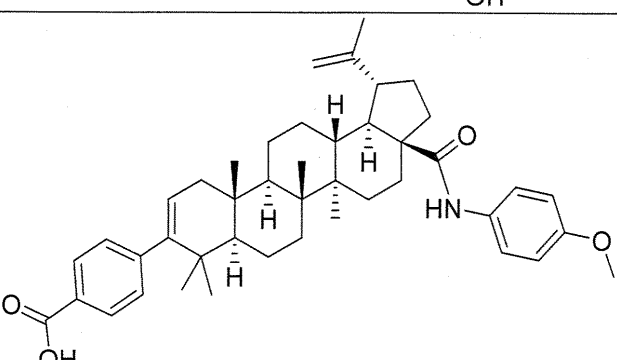
20

30

40



【表 1 4】

化合物	構造	群
実施例 11		61 nM
実施例 12		A
実施例 13		A
実施例 14		0.11 $\mu$ M

10

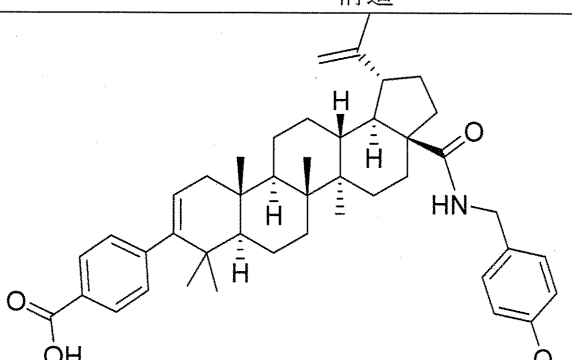
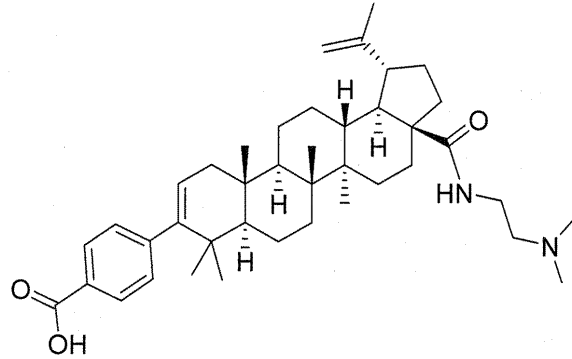
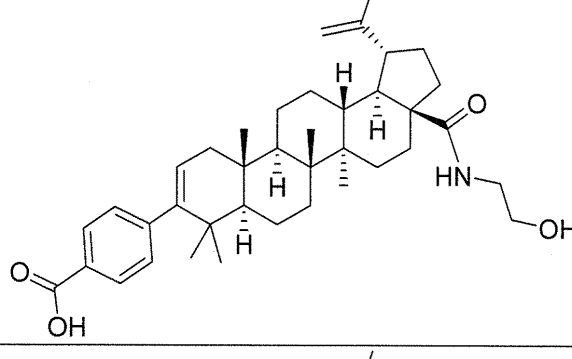
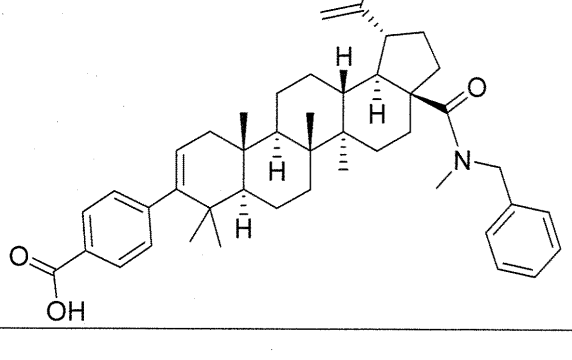
20

30

40



【表 15】

化合物	構造	群
実施例 15		A
実施例 16		A
実施例 17		A
実施例 18		B

10

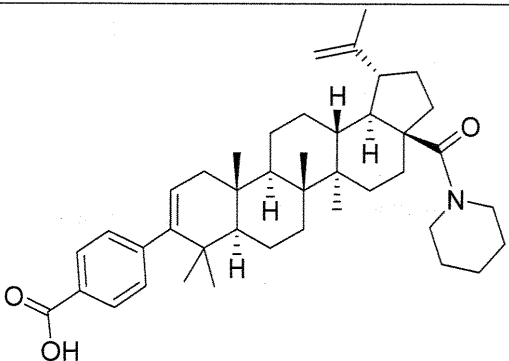
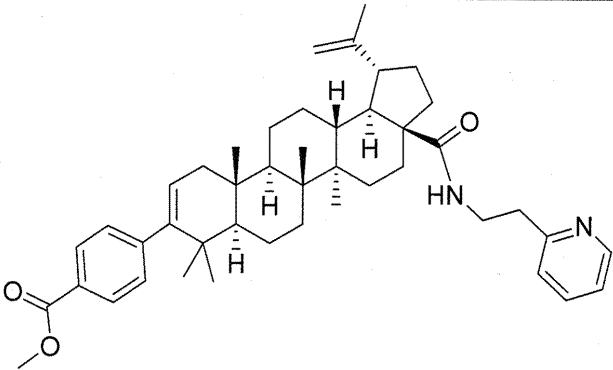
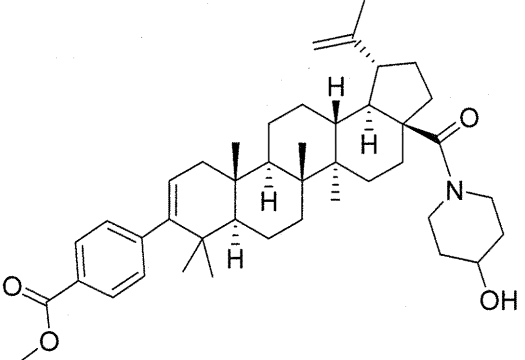
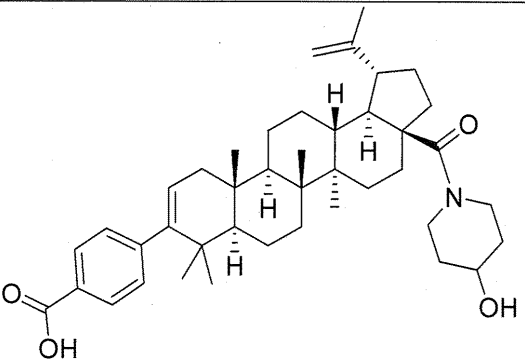
20

30

40



【表 16】

化合物	構造	群
実施例 19		0.37 $\mu$ M
実施例 20		B
実施例 21		B
実施例 22		A

10

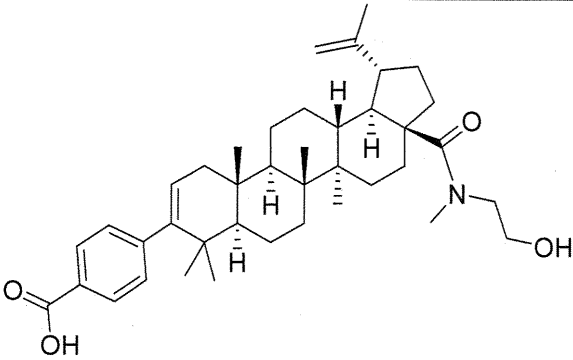
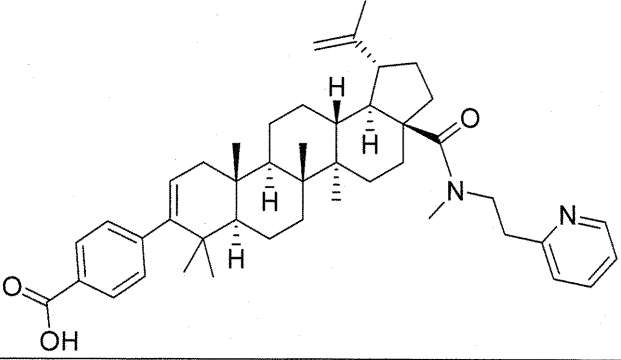
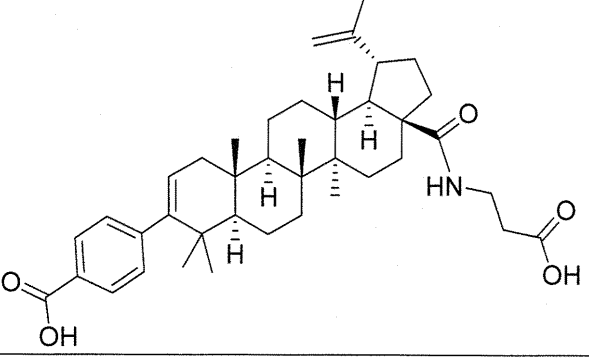
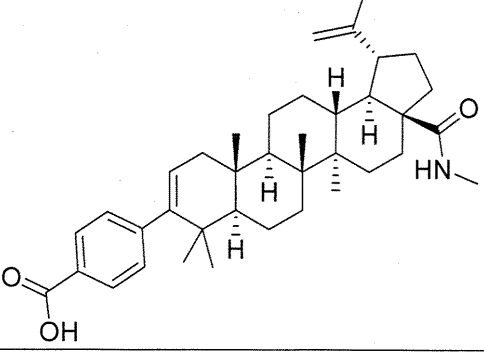
20

30

40



【表 17】

化合物	構造	群
実施例 23		A
実施例 24		48 nM
実施例 25		A
実施例 26		A

10

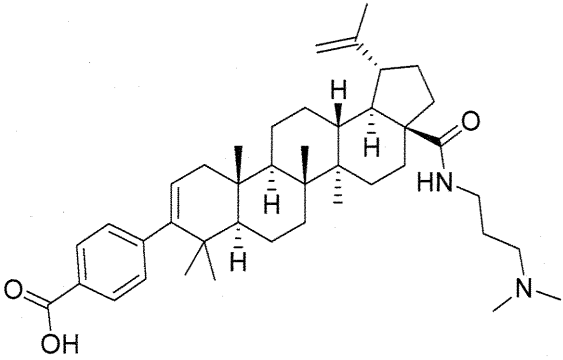
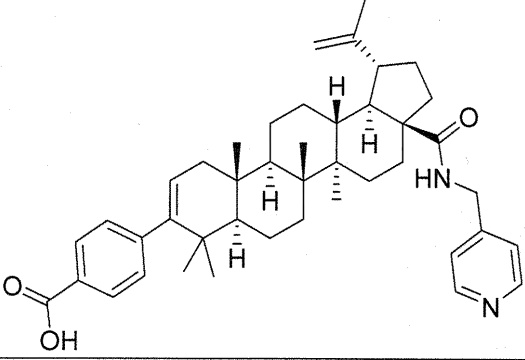
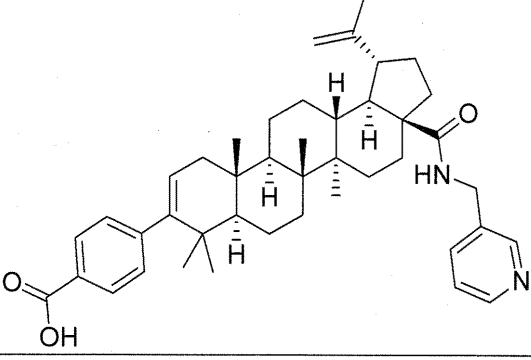
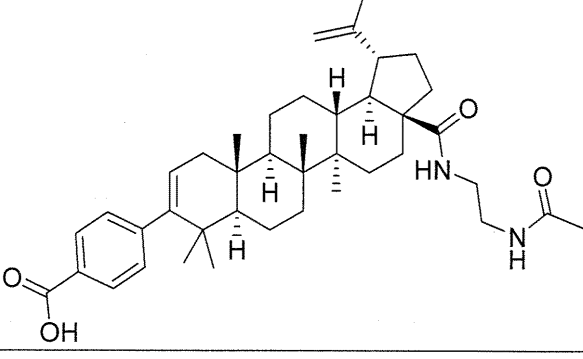
20

30

40



【表 18】

化合物	構造	群
実施例 27		A
実施例 28		A
実施例 29		A
実施例 30		A

10

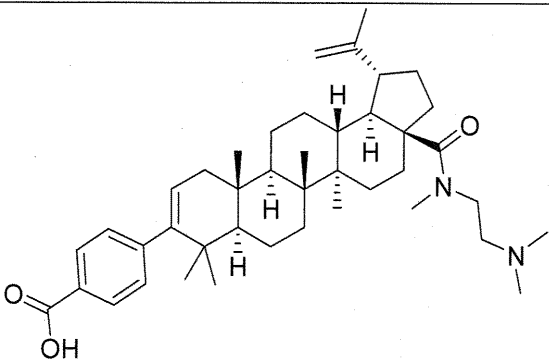
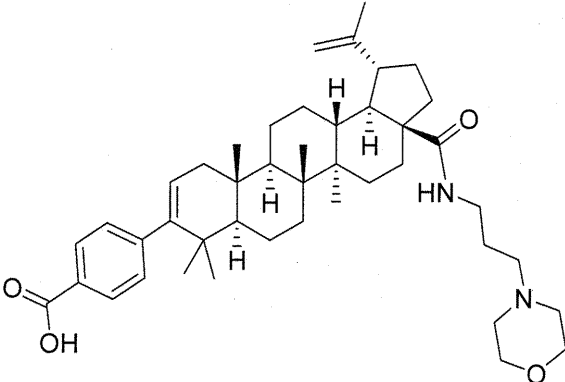
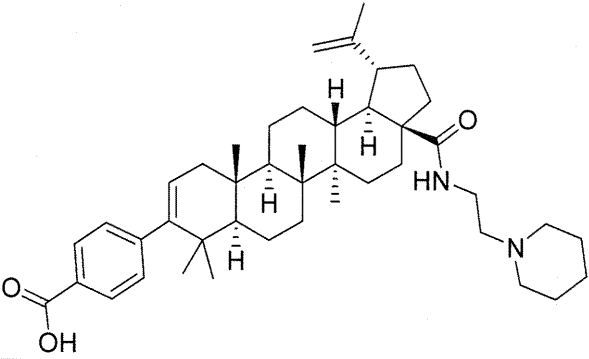
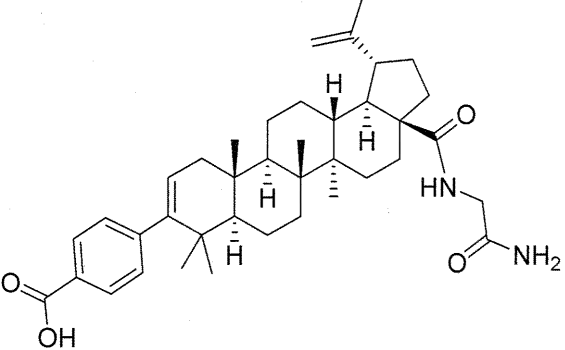
20

30

40



【表 19】

化合物	構造	群
実施例 31		A
実施例 32		A
実施例 33		A
実施例 34		A

10

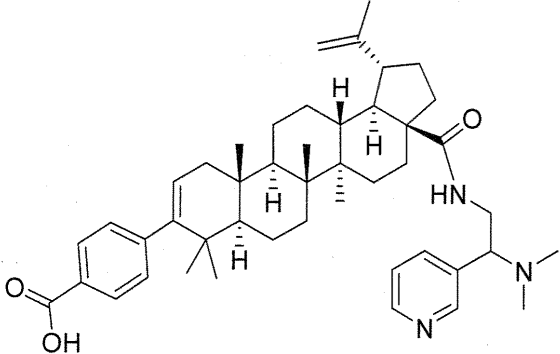
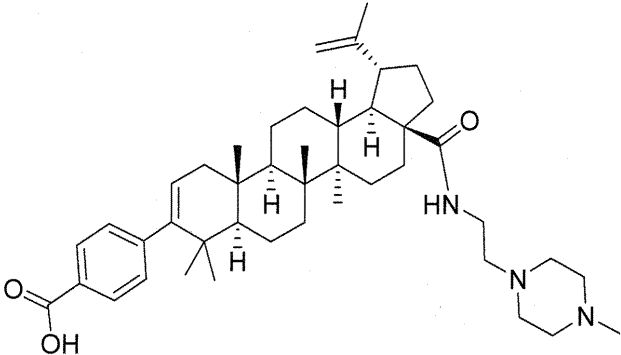
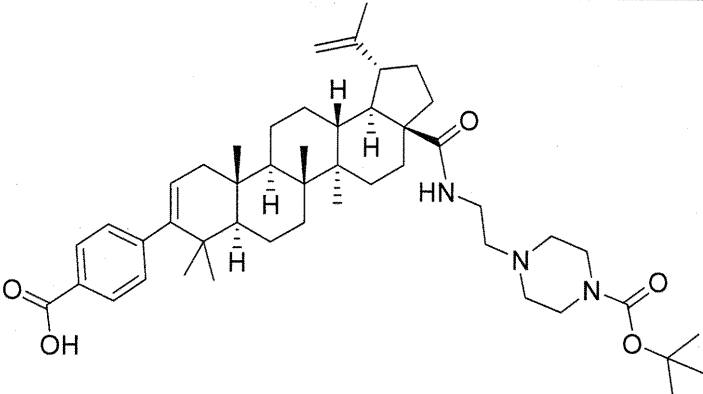
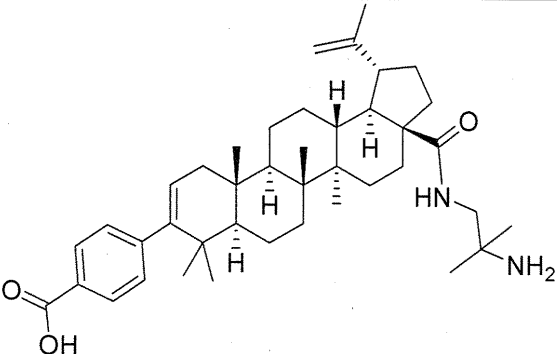
20

30

40



【表 20】

化合物	構造	群
実施例 35		A
実施例 36		A
実施例 37		A
実施例 38		A

10

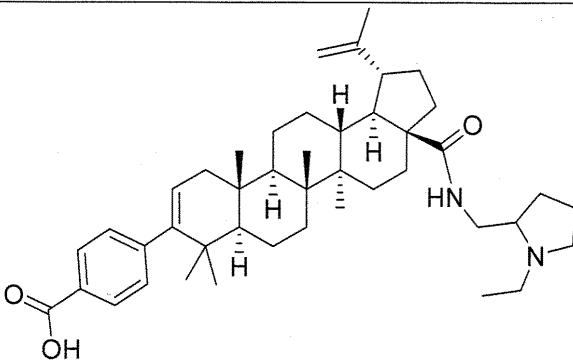
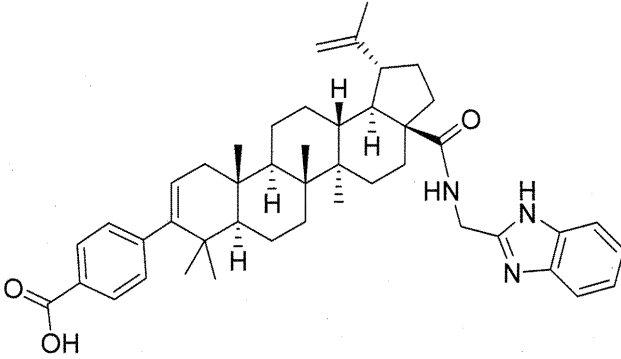
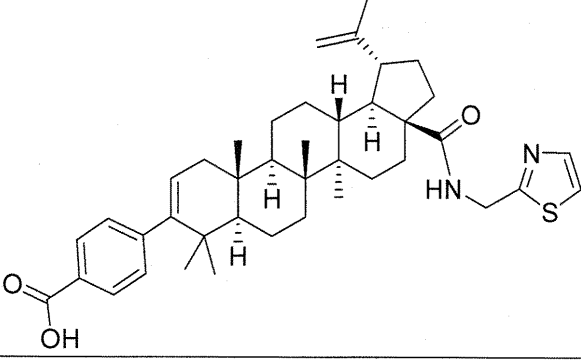
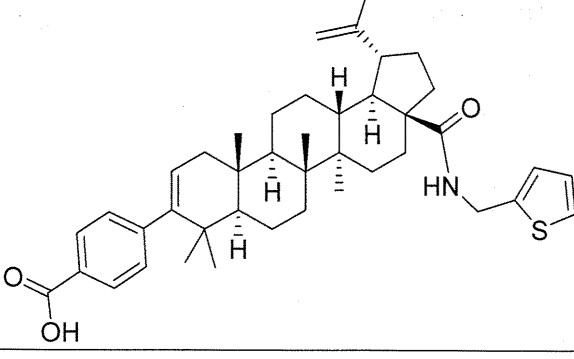
20

30

40



【表 2 1】

化合物	構造	群
実施例 39		A
実施例 40		A
実施例 41		A
実施例 42		0.12 $\mu$ M

10

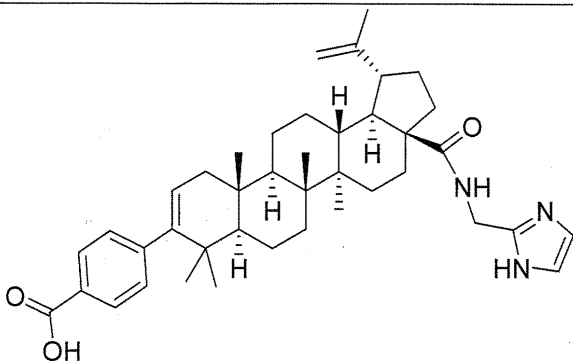
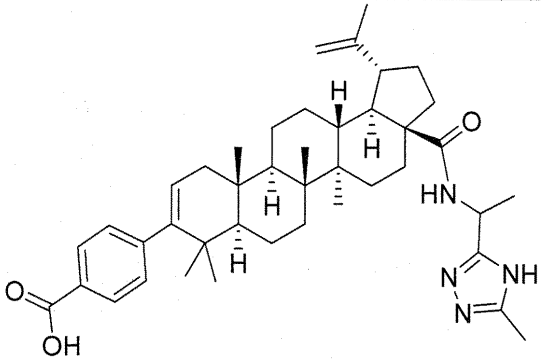
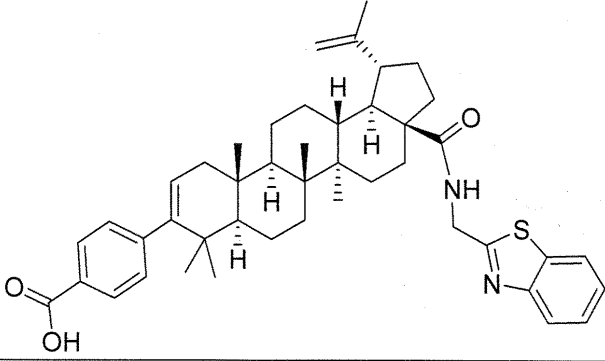
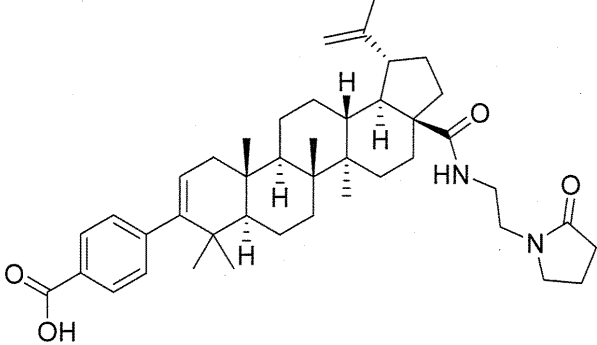
20

30

40



【表 2 2】

化合物	構造	群
実施例 43		A
実施例 44		A
実施例 45		A
実施例 46		A

10

20

30

40



【表 2 3】

化合物	構造	群
実施例 47		8.7 nM
実施例 48		A
実施例 49		A
実施例 50		A
実施例 51		A

10

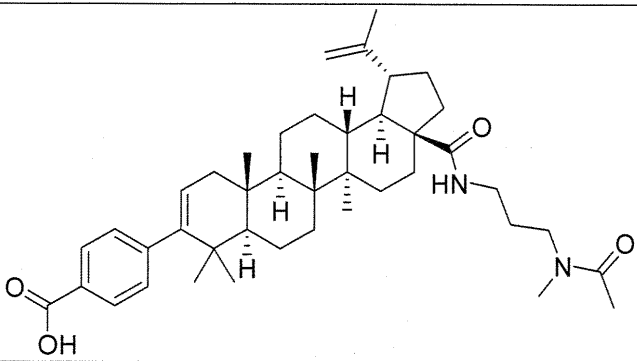
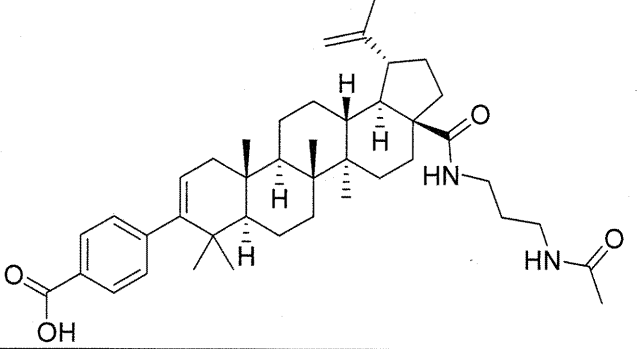
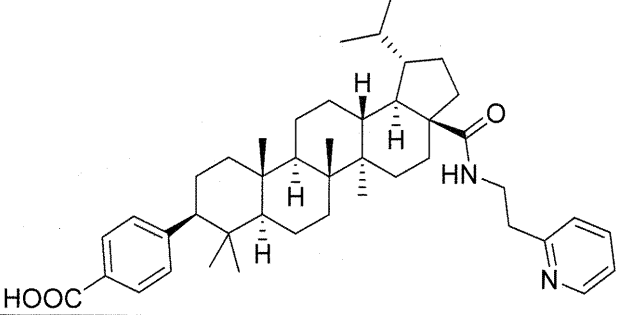
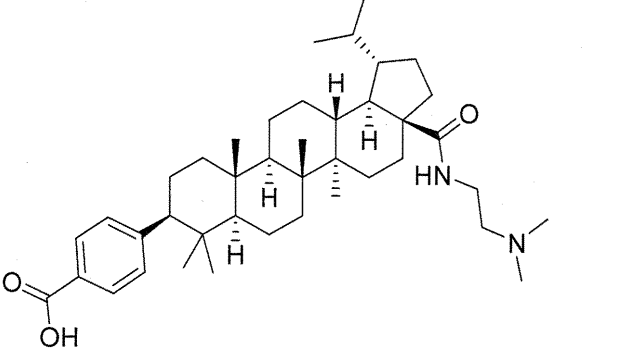
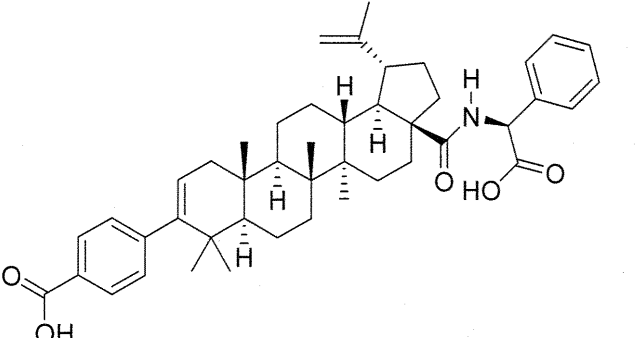
20

30

40



【表 2 4】

化合物	構造	群
実施例 52		A
実施例 53		A
実施例 54		A
実施例 55		A
実施例 56		A

10

20

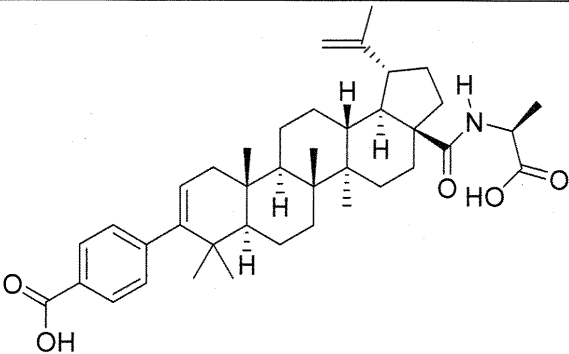
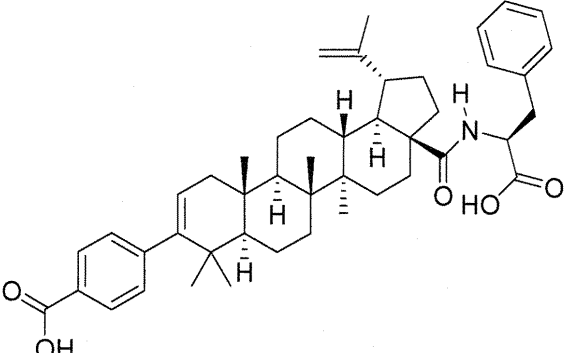
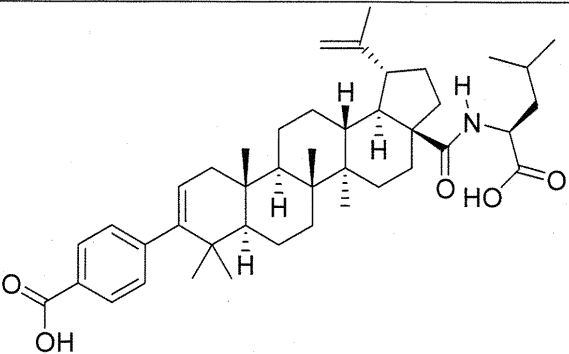
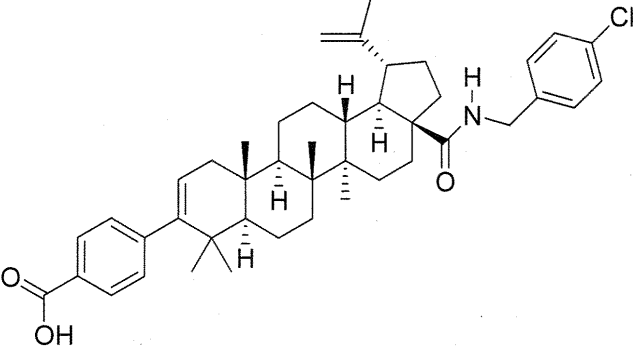
30

40

50



【表 2 5】

化合物	構造	群
実施例 57		0.70 $\mu$ M
実施例 58		A
実施例 59		A
実施例 60		48 nM

10

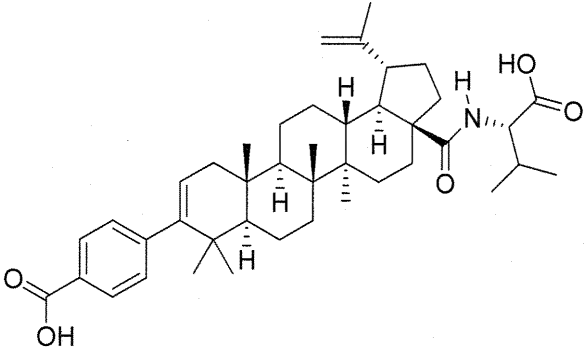
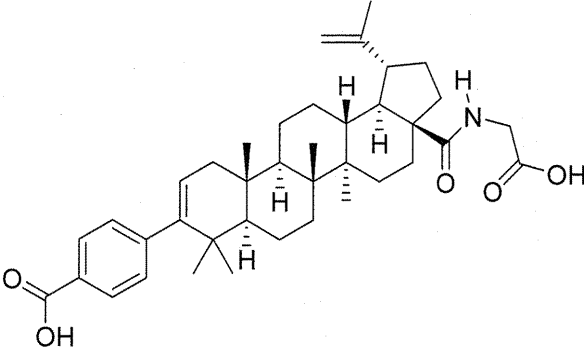
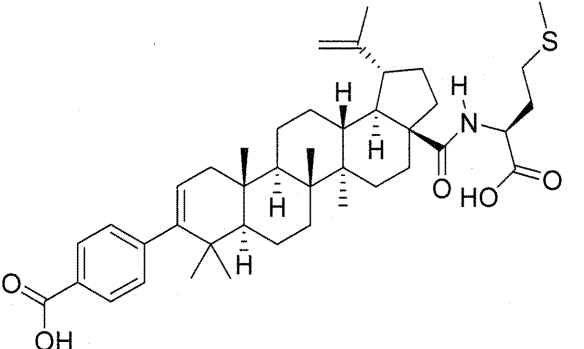
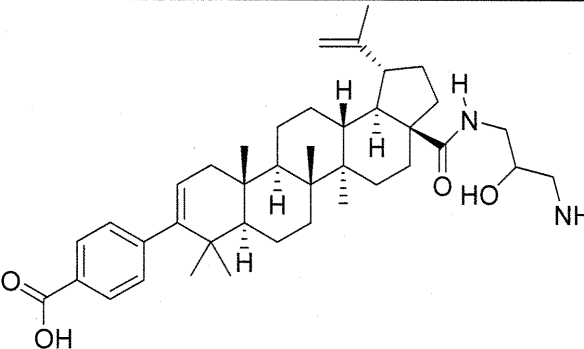
20

30

40



【表 2 6】

化合物	構造	群
実施例 61		A
実施例 62		B
実施例 63		B
実施例 64		A

10

20

30

40



【表 27】

化合物	構造	群
実施例 65		A
実施例 66		A
実施例 67		3.8 nM
実施例 68		A
実施例 69		A

10

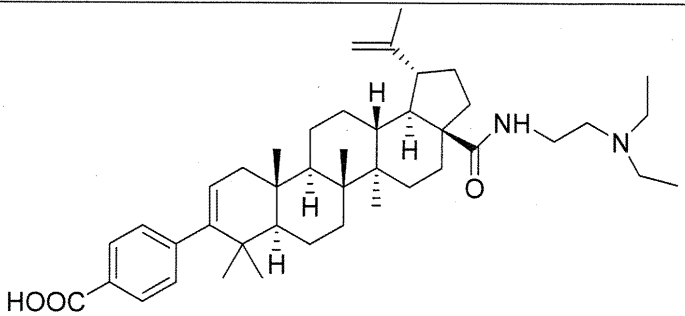
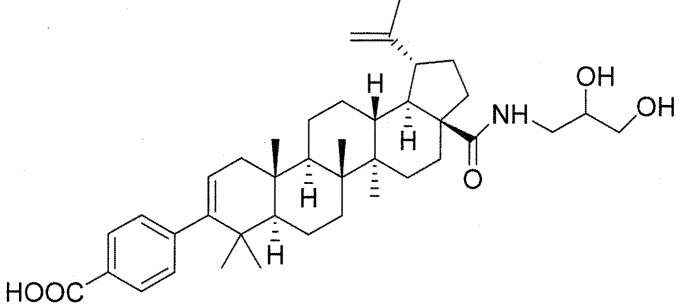
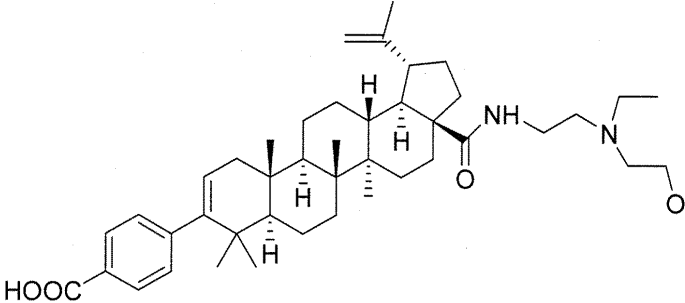
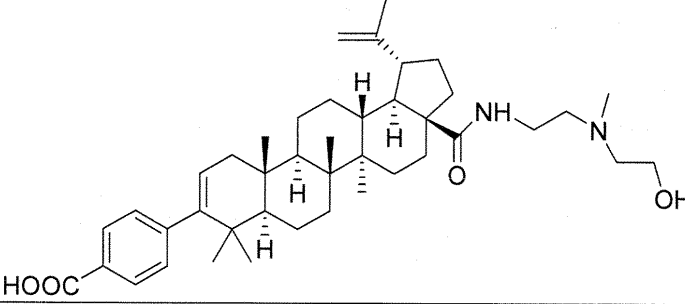
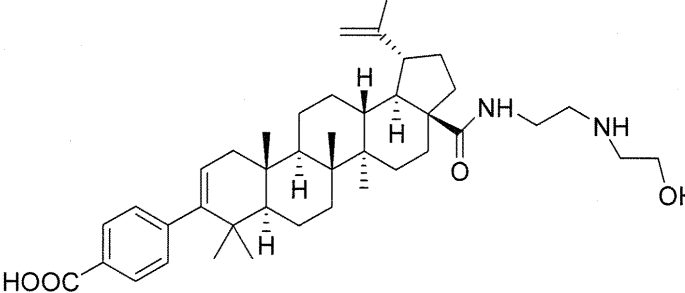
20

30

40



【表 2 8】

化合物	構造	群
実施例 70		A
実施例 71		A
実施例 72		A
実施例 73		A
実施例 74		A

10

20

30

40



【表 29】

化合物	構造	群
実施例 75		A
実施例 76		A
実施例 77		B
実施例 78		A
実施例 79		A

10

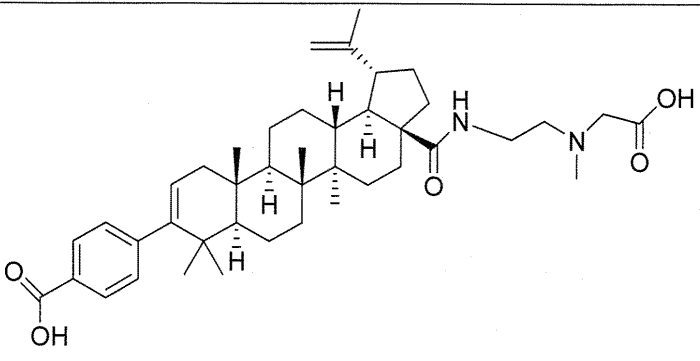
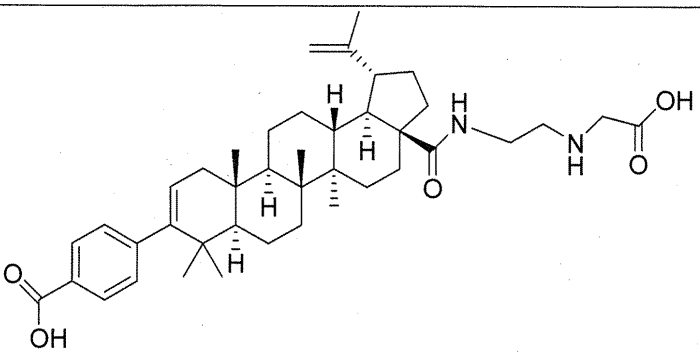
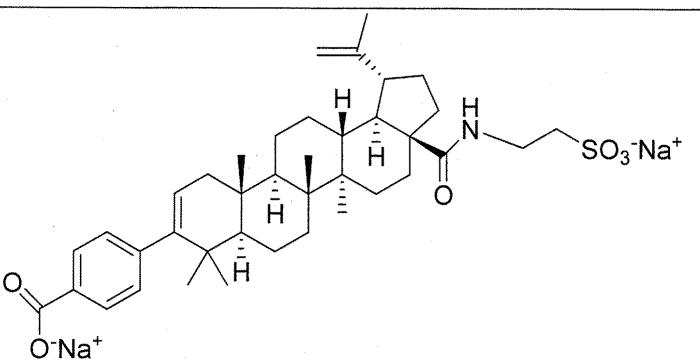
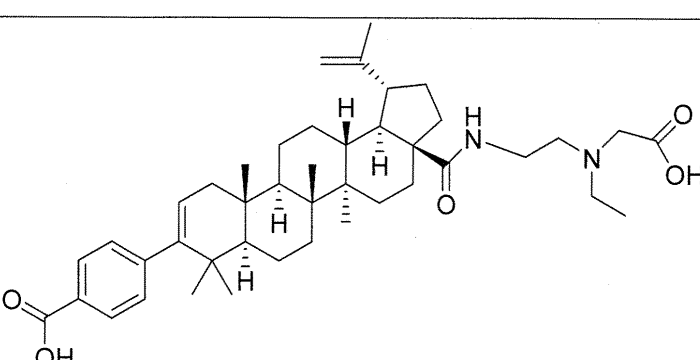
20

30

40



【表 3 0】

化合物	構造	群
実施例 80		A
実施例 81		A
実施例 82		1.23 $\mu\text{M}$
実施例 83		A

10

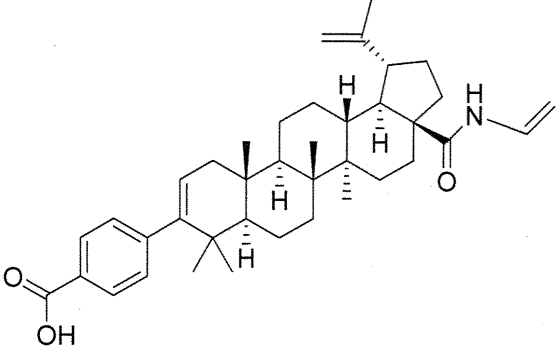
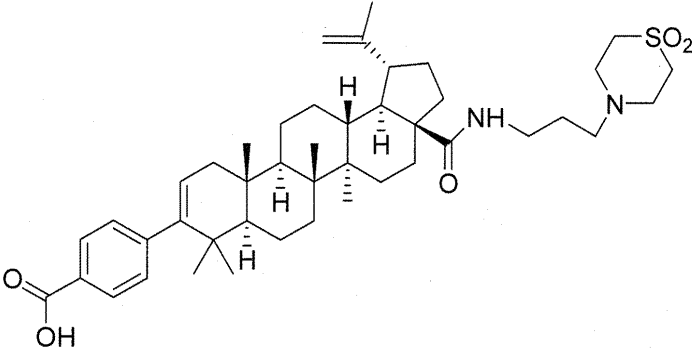
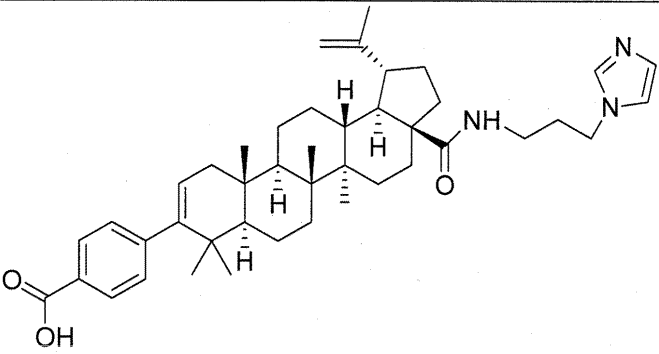
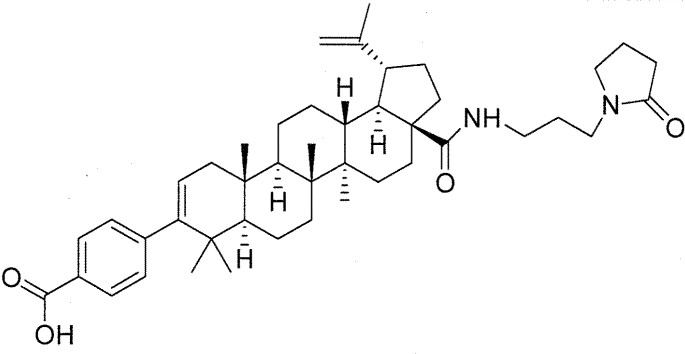
20

30

40



【表 3 1】

化合物	構造	群
実施例 84		A
実施例 85		A
実施例 86		A
実施例 87		A

10

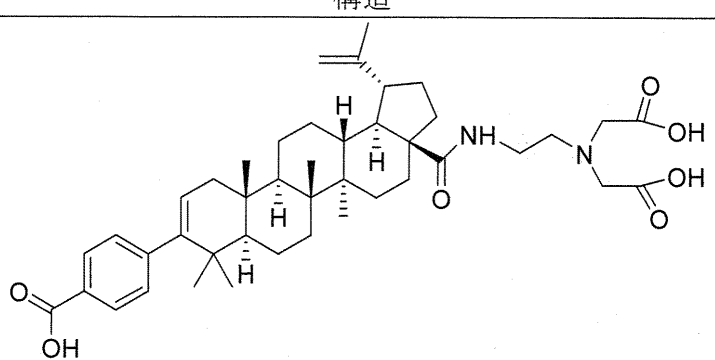
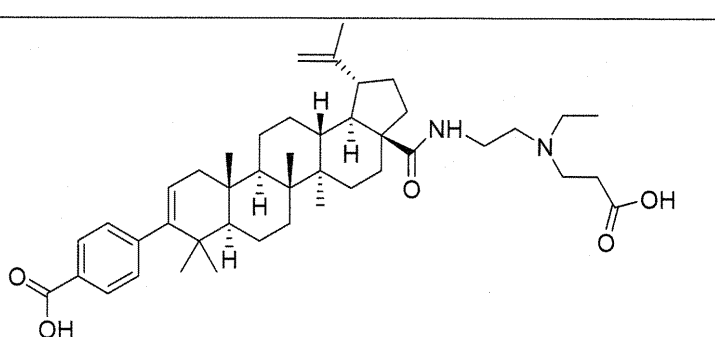
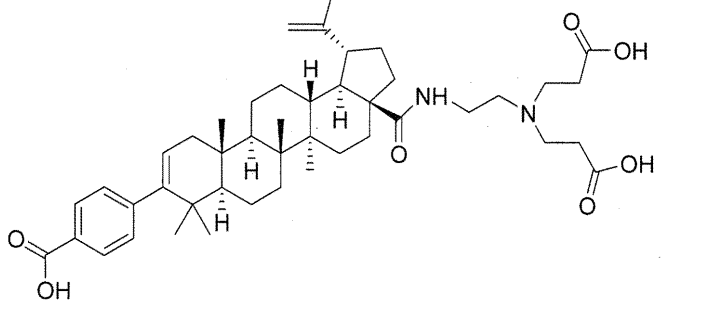
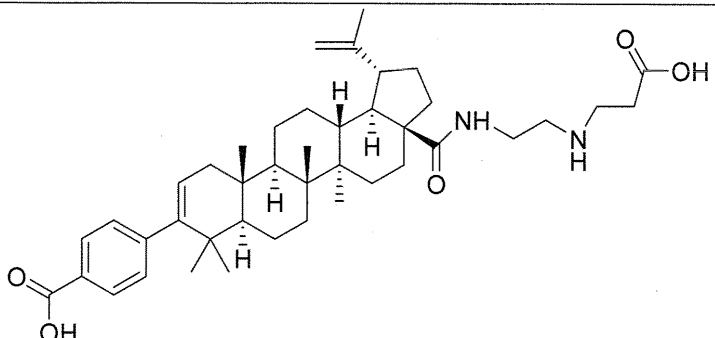
20

30

40



【表 3 2】

化合物	構造	群
実施例 88		B
実施例 89		A
実施例 90		B
実施例 91		A

10

20

30

40



【表 3 3】

化合物	構造	群
実施例 92		A
実施例 93		A
実施例 94		A
実施例 95		A

10

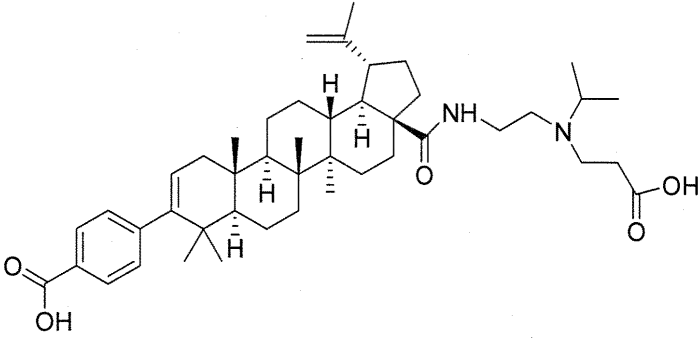
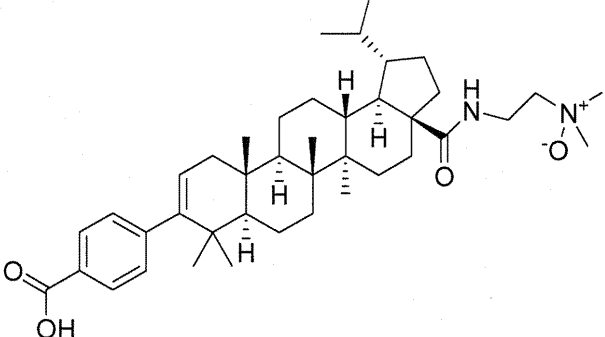
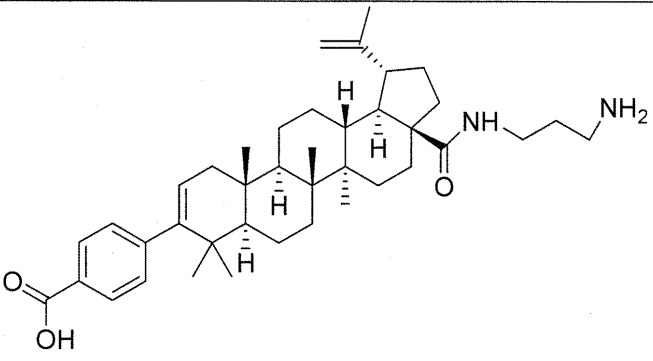
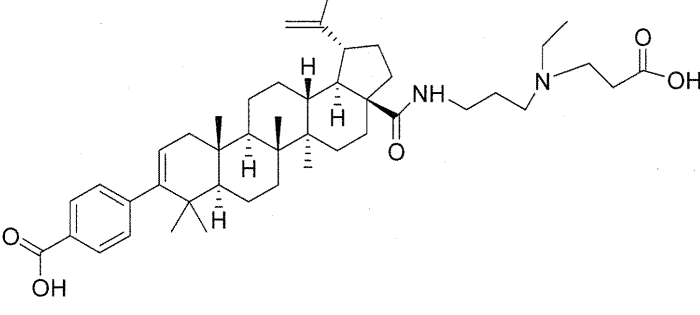
20

30

40



【表 3 4】

化合物	構造	群
実施例 96		A
実施例 97		2.6 nM
実施例 98		A
実施例 99		A

10

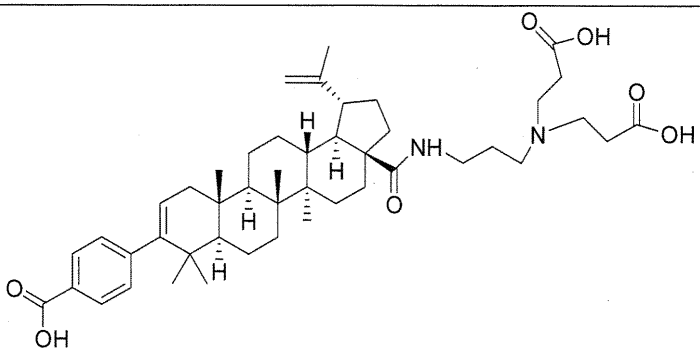
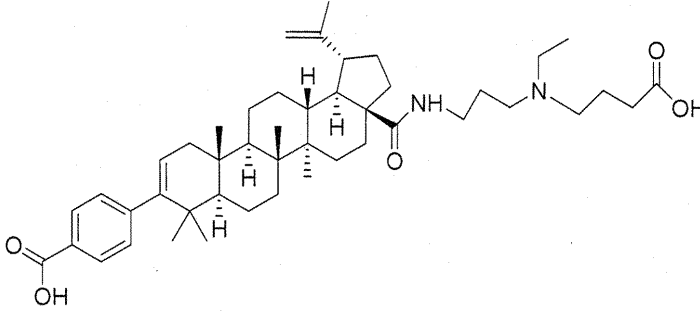
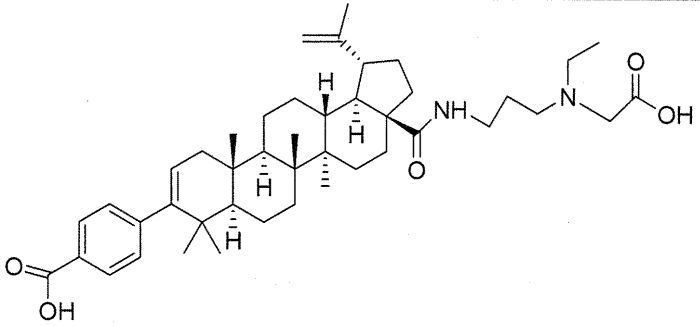
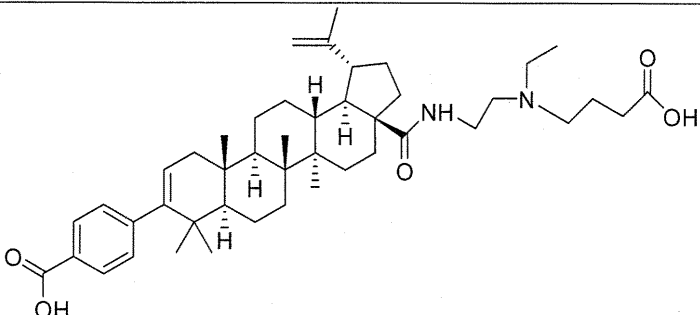
20

30

40



【表 3 5】

化合物	構造	群
実施例 100		B
実施例 101		A
実施例 102		10.5 nM
実施例 103		A

10

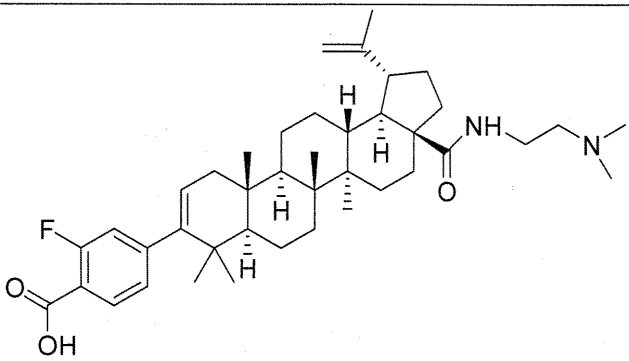
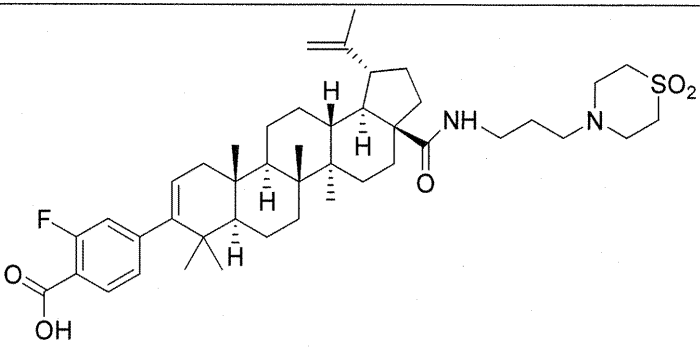
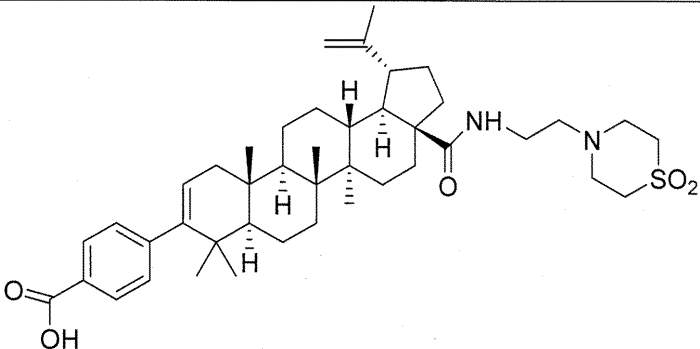
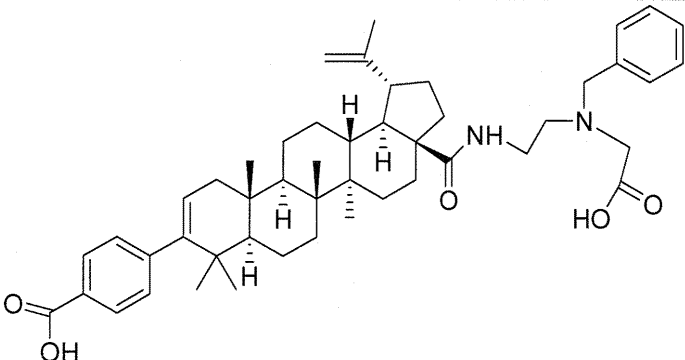
20

30

40



【表 3 6】

化合物	構造	群
実施例 104		A
実施例 105		A
実施例 106		A
実施例 107		A

10

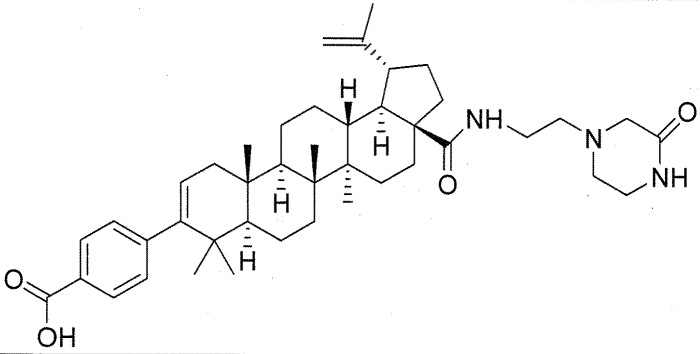
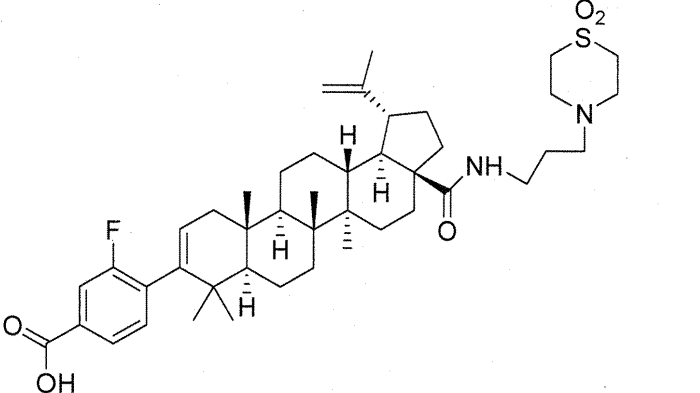
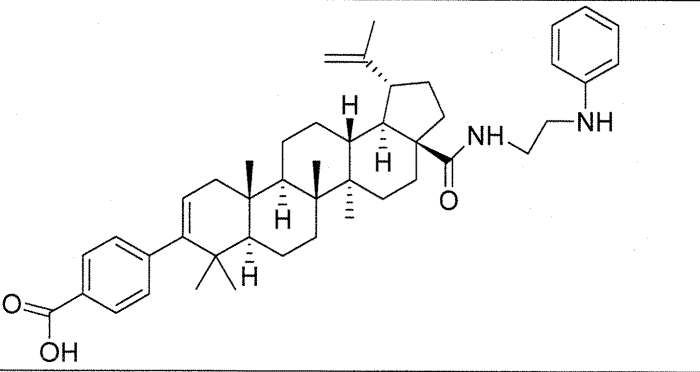
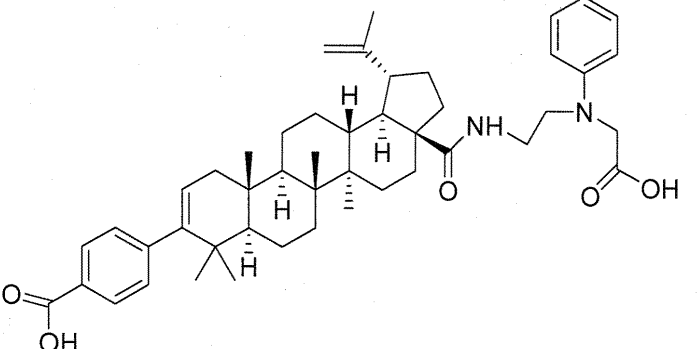
20

30

40



【表 3 7】

化合物	構造	群
実施例 108		A
実施例 109		A
実施例 110		A
実施例 111		A

10

20

30

40



【表 3 8】

化合物	構造	群
実施例 112		A
実施例 113		B
実施例 114		17.6 nM
実施例 115		A

10

20

30

40

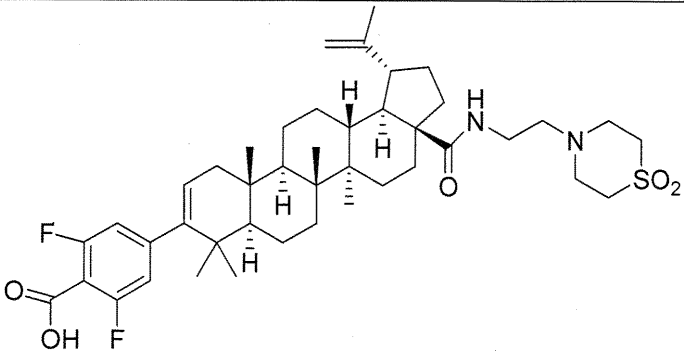
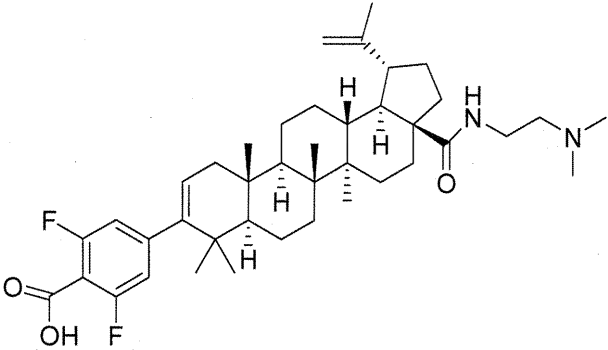
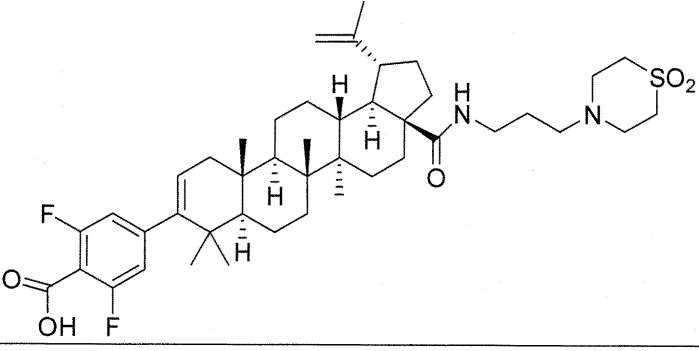
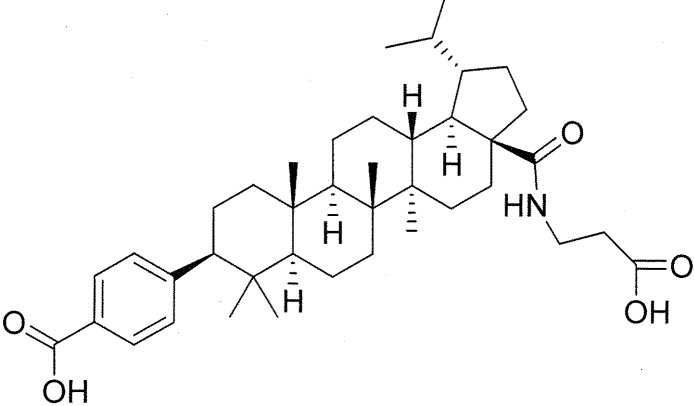


10

40



【表 4 0】

化合物	構造	群
実施例 121		A
実施例 122		A
実施例 123		A
実施例 124		A

10

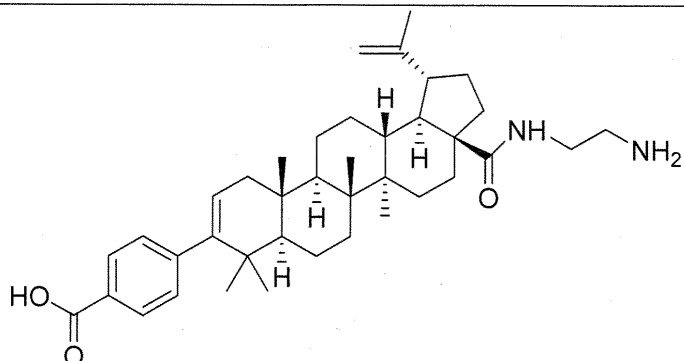
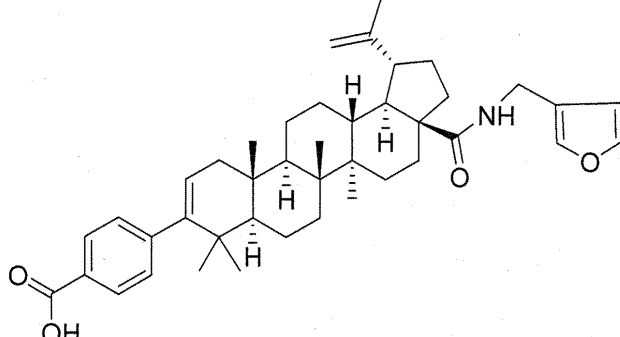
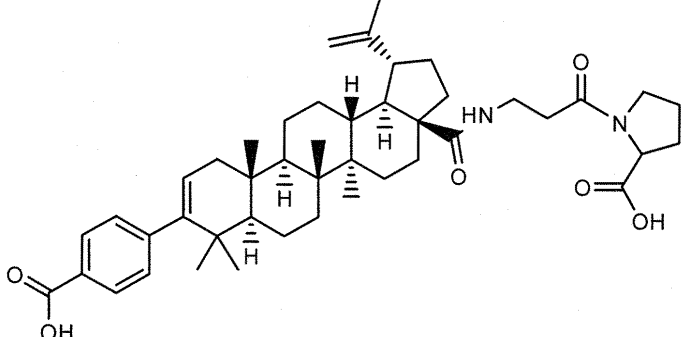
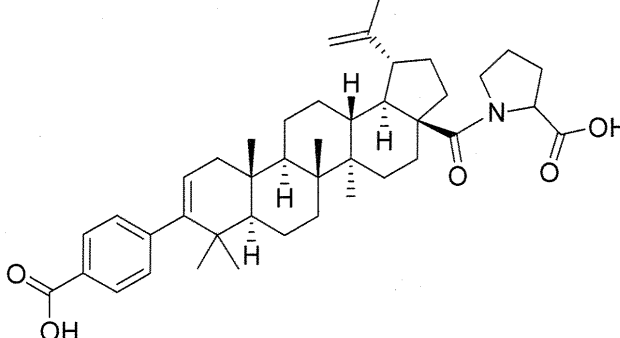
20

30

40



【表 4 1】

化合物	構造	群
実施例 125		A
実施例 126		A
実施例 127		A
実施例 128		A

10

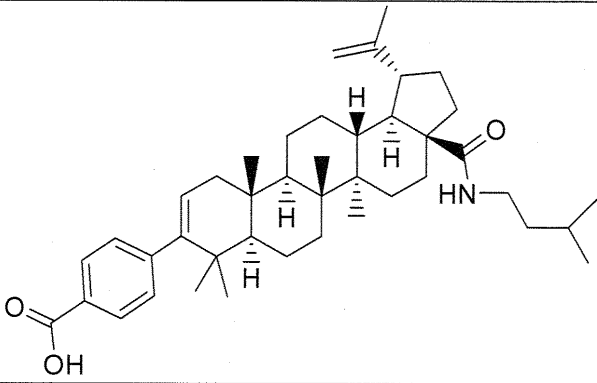
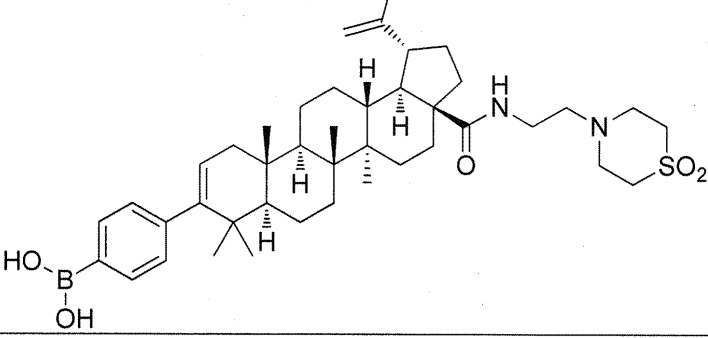
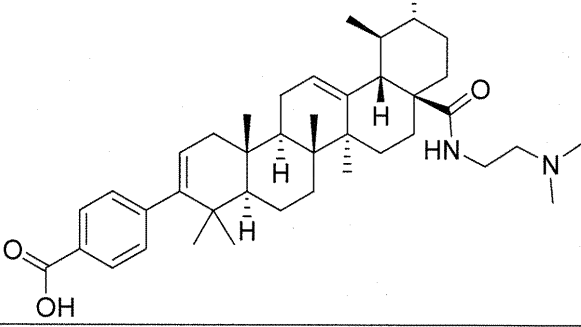
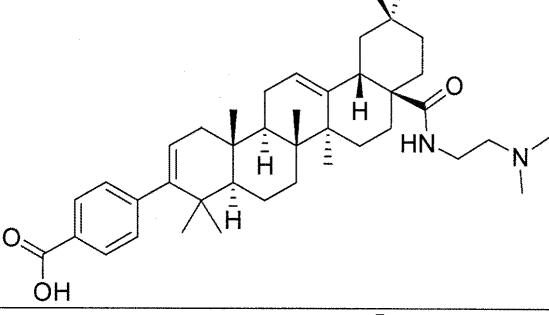
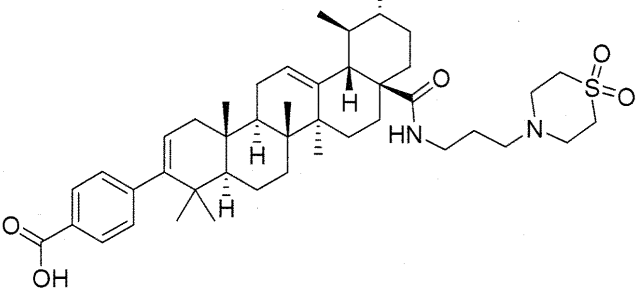
20

30

40



【表 4 2】

化合物	構造	群
実施例 129		A
実施例 130		13.4 nM
実施例 A1		A
実施例 B1		A
実施例 A2		A

10

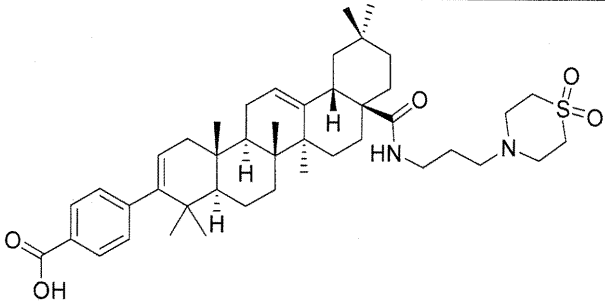
20

30

40



【表 4 3】

化合物	構造	群
実施例 B2		A

10

## 【 0 3 4 6 】

前述は単なる例示であり、決して、本発明の範囲もしくは基本的原理を制限するものであると理解されるべきではない。実際に、本明細書に示され記載されたものに加えて、本発明の様々な改変が、以下の実施例および前述から、当業者には明らかであろう。そのような改変もまた、添付の特許請求の範囲に含まれると意図される。



## フロントページの続き

- (74)代理人 100150500  
弁理士 森本 靖
- (72)発明者 アリシア・レゲイロ・レン  
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 チェン・リウ  
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ジェイコブ・スウィドースキ  
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ニコラス・エイ・ミーンウェル  
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 シン・ユエン・シット  
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 チェン・ジエ  
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ヤン・チェン  
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ナイ・シン  
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 小川 由美

- (56)参考文献 特表 2 0 0 8 - 5 1 9 8 5 7 ( J P , A )  
特表 2 0 0 9 - 5 2 7 5 6 3 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 8 / 1 1 5 2 8 1 ( W O , A 1 )  
特表 2 0 0 2 - 5 0 5 3 3 7 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 5 / 1 1 2 9 2 9 ( W O , A 1 )  
国際公開第 9 6 / 0 3 9 0 3 3 ( W O , A 1 )  
特表 2 0 0 6 - 5 0 4 7 0 4 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 9 / 0 2 0 7 3 2 ( W O , A 1 )  
特表 2 0 1 1 - 5 1 8 1 9 2 ( J P , A )  
特表 2 0 1 3 - 5 1 9 6 7 4 ( J P , A )  
Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2 0 0 0 年, 48(11), 1681-1688  
Journal of Medicinal Chemistry, 1 9 9 6 年, 39(5), 1016-1017  
Journal of Medicinal Chemistry, 2 0 0 6 年, 49(18), 5462-5469

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D , A 6 1 K  
C A p l u s ( S T N )  
R E G I S T R Y ( S T N )