

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5548875号
(P5548875)

(45) 発行日 平成26年7月16日 (2014. 7. 16)

(24) 登録日 平成26年5月30日 (2014. 5. 30)

(51) Int. Cl.	F I
C 0 7 J 71/00 (2006. 01)	C 0 7 J 71/00 C S P
A 6 1 K 31/58 (2006. 01)	A 6 1 K 31/58
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 31/10 (2006. 01)	A 6 1 P 31/10

請求項の数 52 (全 366 頁)

(21) 出願番号	特願2011-522975 (P2011-522975)	(73) 特許権者	508296370
(86) (22) 出願日	平成21年8月7日 (2009. 8. 7)		サイネクス、インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2011-530593 (P2011-530593A)		アメリカ合衆国、ノースカロライナ州 2
(43) 公表日	平成23年12月22日 (2011. 12. 22)		7709-2878, リサーチ トライア
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/004560		ングル パーク, ピー. オー. ボックス
(87) 国際公開番号	W02010/019204		1 2 8 7 8
(87) 国際公開日	平成22年2月18日 (2010. 2. 18)	(74) 代理人	100079108
審査請求日	平成24年6月5日 (2012. 6. 5)		弁理士 稲葉 良幸
(31) 優先権主張番号	61/136, 101	(74) 代理人	100109346
(32) 優先日	平成20年8月12日 (2008. 8. 12)		弁理士 大貫 敏史
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	グリーンリー, マーク, エル.
			アメリカ合衆国、ニュージャージー州 O
			7065, ローウェー, イースト リンカ
			ーシ アベニュー 126, メルク・シャ
			ープ・エンド・ドーム・コーポレイション
			最終頁に続く

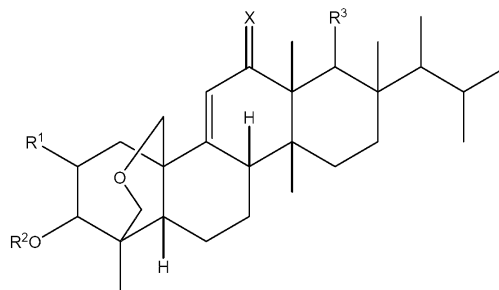
(54) 【発明の名称】 抗真菌剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



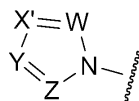
I

の化合物又はその薬学的に許容される塩

[式中、

R¹ は、以下の構造：

【化 2】



の基であり、

ここで、W、X'、Y、及びZは、独立して、N及びC R^eから選択され、ただし、W、X'、Y、及びZのうちの2又は3個は、C R^eであり；

R^eは、独立して、

a) H；

b) ハロゲン；

c) NR^fR^g、

d) NHC(O)R⁰；

e) NHC(O)NR^fR^g、

f) NHC(O)OR⁰；

g) NO₂

h) OR⁰；

i) SR⁰；

j) SO₂R⁰；

k) SO₂N(R⁰)₂；

l) CN；

m) C(O)R⁰；

n) C(O)OR⁰；

o) C(O)NR^fR^g、

p) C(=NR⁰)N(R⁰)₂；

q) 独立して、フェニル、ピリジル、OR⁰、N(R⁰)₂、CO₂R⁰、C(O)N(R⁰)₂、又はハロゲンから選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁－C₆－アルキル；

r) 独立して、フェニル、OR⁰、N(R⁰)₂、CO₂R⁰、C(O)N(R⁰)₂、又はハロゲンから選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₂－C₆－アルケニル；

s) オキソ、OR⁰、N(R⁰)₂、CO₂R⁰、又はC(O)N(R⁰)₂で、置換されていてもよいC₃－C₆－シクロアルキル；

t) ヘテロシクリル、ここで、該ヘテロシクリルは、N、O、又はSから選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を有する、4ないし6員の飽和又は不飽和非芳香族環であって、該環上の炭素又は窒素を介して結合され、かつ、環炭素上で、独立して、N(R⁰)₂、イミノ、オキソ、OR⁰、CO₂R⁰、C(O)N(R⁰)₂、及び未置換か、又は、独立して、N(R⁰)₂、OR⁰、CO₂R⁰、C(O)N(R⁰)₂、及びハロゲンから選択される1ないし3個の置換基で置換されているC₁－C₆－アルキルから選択される1ないし2個の置換基で置換されていてもよく；該ヘテロシクリルはまた、結合点ではない環窒素原子上で、C(O)R⁰、CO₂R⁰、C(O)N(R⁰)₂、SO₂R⁰、又は未置換か、又は、独立して、N(R⁰)₂、OR⁰、CO₂R⁰、C(O)N(R⁰)₂、及びハロゲンから選択される1ないし3個の置換基で置換されているC₁－C₆アルキルで置換されていてもよく；該ヘテロシクリルはまた、硫黄原子上で、1又は2個のオキソ基で置換されていてもよい；

u) アリール、ここで、該アリールは、フェニル又はナフチルであり、かつ該アリールは、未置換か、又は、独立して、ハロゲン、N(R⁰)₂、OR⁰、CO₂R⁰、CN、C(O)N(R⁰)₂、C(=NR⁰)N(R⁰)₂、上記に定義されたヘテロシクリル、フェニル、ピリジル、及びC₁－C₆－アルキルから選択される1若しくは2個の置換基で置換されており、ここで、前記アルキルは、独立して、N(R⁰)₂、OR⁰、又は

10

20

30

40

50

ハロゲンから選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい；

v) ヘテロアリール、ここで、該ヘテロアリールは、N、O、又はSから選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を有する、5若しくは6員の単環式芳香族環、又は9若しくは10員の二環式芳香族環であって、環炭素又は環窒素を介して結合され、かつ、結合点ではない環炭素上で、独立して、ハロゲン、 CF_3 、 NR^fR^g 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^0$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^0)\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 CN 、上記に定義されたヘテロシクリル、フェニル、ピリジル、及び未置換か、又は、独立して、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 及び OR^0 から選択される1若しくは2個の置換基で置換されている C_1-C_6 アルキルから選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく；該ヘテロアリールはまた、結合点ではない環窒素原子上で、O又は C_1-C_6 アルキルで置換されていてもよい、

10

からなる群より選択され；

R^f は、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、又はフェニルであり；

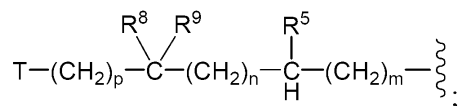
R^g は、H、又は独立して、フェニル、 OR^0 、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、又はハロゲンから選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルであり；

R^f 及び R^g は、結合した窒素原子と一緒にあって、独立して、N、O、及びSから選択される0ないし1個の追加のヘテロ原子を有する3ないし7員の環を形成してもよく、ここで、前記環は、結合点ではない環窒素原子上で、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 CO_2R^0 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 SO_2R^0 、又は未置換か、又は、独立して、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、又はハロゲンから選択される1若しくは2個の置換基で置換されている C_1-C_6 アルキルで置換されていてもよく；前記環はまた、硫黄原子上で、1又は2個のオキシ基で置換されていてもよく；

20

R^2 は、以下の構造：

【化3】



の基であって、

30

mは、0又は1であり；

nは、0又は1であり；

pは、0又は1であり；

Tは、 NR^6R^7 、又は OR^{10} であり；

R^5 は、H、又は未置換か、又は、独立して、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 及び OR^0 から選択される1若しくは2個の置換基で置換されている C_1-C_6 -アルキル；

R^6 は、H、 C_1-C_6 -アルキル、又は C_3-C_6 シクロアルキルであり；

R^7 は、

a) H；

b) 未置換か、又は、独立して、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、フェニル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルから選択される1若しくは2個の置換基で置換されている C_1-C_6 -アルキル、ここで、該ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、 R^e の定義において上記に示した通りである；

40

c) C_3-C_6 -シクロアルキル；

d) $\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ ；

e) $\text{C}(\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_6$ -アルキル；

f) $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^0$ ；

g) $\text{C}(=\text{NH})\text{R}^0$ ；

h) $\text{C}(=\text{NR}^0)\text{NHR}^0$ 、

50

であり、

R^6 及び R^7 は、結合した窒素原子と一緒にあって、独立して、N、O、及びSから選択される0又は1個の追加のヘテロ原子を有する、4ないし7員の、飽和、不飽和、又は芳香族環を形成し、ここで、前記環は、環炭素上で、独立して、ハロゲン、 CF_3 、 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、及び未置換か、又は、独立して、 OR^0 及び $N(R^0)_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換されている C_1-C_6 アルキルから選択される1ないし2個の置換基で置換されていてもよく；前記環はまた、結合点ではない環窒素原子上で、 $C(O)R^0$ 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、 SO_2R^0 、又は未置換か、又は、独立して、 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、及びハロゲンから選択される1ないし3個の置換基で置換されている C_1-C_6 アルキルで置換されていてもよく；前記環はまた、硫黄原子上で、1又は2個のオキシ基で置換されていてもよく；

10

R^6 及び R^8 は、介在する原子と一緒にあって、独立して、N、O、及びSから選択される0又は1個の追加のヘテロ原子を有する、4ないし7員の飽和環を形成してもよく、ここで、前記環は、一緒にあって環を形成したときの R^6 及び R^7 について、上記に定義された通り置換されていてもよく；

R^6 及び R^5 は、介在する原子と一緒にあって、独立して、N、O、及びSから選択される0又は1個の追加のヘテロ原子を有する、4ないし7員の飽和環を形成してもよく、ここで、前記環は、一緒にあって環を形成したときの R^6 及び R^7 について、上記に定義された通り置換されていてもよく；

20

R^8 は、

a) 水素、

b) 未置換か、又は、F、 OR^0 、 $N(R^0)_2$ 、又は SO_2R^0 で置換されている C_1-C_6 -アルキル、

c) C_3-C_6 -シクロアルキル、

d) C_4-C_7 -シクロアルキル-アルキル、

e) アリール、ここで、該アリールは、フェニル又はナフチルであり、かつ、前記アリールは、未置換か、又は、 C_1-C_6 -アルキル、ハロゲン、 OCF_3 、 CF_3 、 $N(R^0)_2$ 、及び OR^0 から選択される1ないし3個の置換基で置換されている、及び

f) ヘテロアリール、ここで、該ヘテロアリールは、 R^e の定義において、上記に定義された通りである、

30

からなる群より選択され；

R^9 は、未置換か、又は、 OR^0 若しくは SO_2R^0 で置換されている C_1-C_6 -アルキルであり；

R^8 及び R^9 は、一緒にあって、独立して、N、O、及びSから選択される0又は1個の追加のヘテロ原子を有する、3ないし7員の飽和環を形成してもよく、ここで、前記環は、一緒にあって環を形成したときの R^6 及び R^7 について、上記に定義された通り置換されていてもよく；

R^{10} は、

a) H、

40

b) 未置換か、又は、 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $OC(O)R^0$ 、 $NHC(O)R^0$ 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、フェニル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルから選択される1若しくは2個の置換基で置換されている C_1-C_6 -アルキル、ここで、該ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、 R^e の定義において上記に示した通りである、

c) C_3-C_6 -シクロアルキル、

d) $C(O)R^0$ 、

e) $C(O)NHR^0$ 、

からなる群より選択され；

R^3 は、 $C(O)R^{14}$ であり；

R^{14} は、OH、 OR^{15} 、又は $N(R^0)_2$ であり；

50

R^{15} は、未置換か、又は、独立して、フェニル及び $OC(O)R^0$ から選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されている C_1-C_6 -アルキルであり、ここで、前記フェニルは、1 ないし 3 個の OR^0 基で置換されていてもよい；

X は、O、又は H、H であり；

各 R^0 は、独立して、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又はベンジルである】。

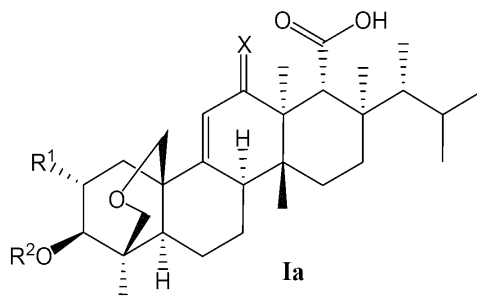
【請求項 2】

R^3 が、 $C(O)OH$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記化合物が、式 Ia：

【化 4】



の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

X が、H、H である、請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

X が、O である、請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

T が、 OR^{10} である、請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

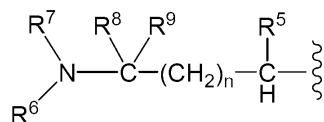
【請求項 7】

T が、 NR^6R^7 である、請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 が、

【化 5】

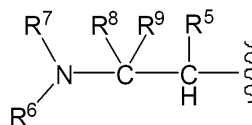


である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^2 が、

【化 6】



である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^2 が、

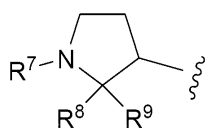
10

20

30

40

【化 7】



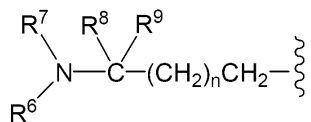
である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R² が、

【化 8】

10



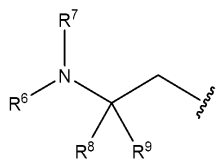
である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R² が、

【化 9】

20



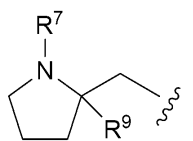
である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R² が、

【化 1 0】

30



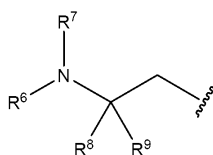
である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R² が、

【化 1 1】

40



であり、ここで、

R⁶ は、H、又は C₁ - C₃ - アルキルであり；

R⁷ は、H、又はメチルであり；

R⁸ は、C₁ - C₅ - アルキル、C₃ - C₅ シクロアルキル、又は C₄ - C₆ シクロアルキル - アルキルであり；

R⁹ は、H、又は C₁ - C₃ - アルキルであり；

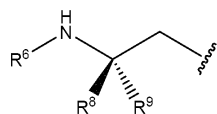
50

或いは、 R^8 及び R^9 は、一緒になって、O 又は S から選択される 0 ないし 1 個のヘテロ原子を有する、5 ないし 6 員の飽和環を形成してもよい、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^2 が、

【化 12】



10

であり、ここで、

R^6 は、H、メチル、エチル、又は n-プロピルであり；

R^8 は、エチル、i-プロピル、t-ブチル、又は 1-メチルシクロプロピルであり；

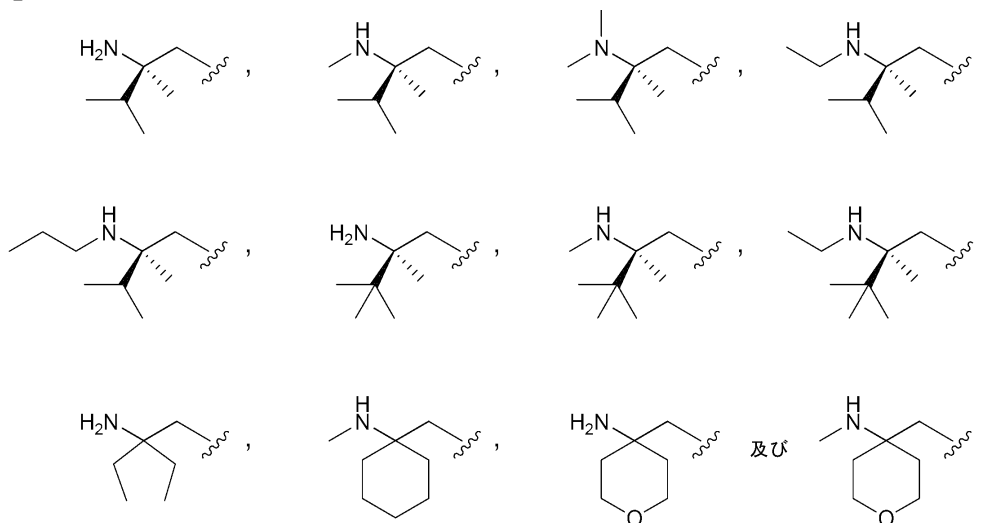
R^9 は、メチル又はエチルであり；

或いは、 R^8 及び R^9 は、一緒になって、O 又は 1 個の酸素原子を含有する 6 員の飽和環を形成してもよい、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^2 が、

【化 13】



20

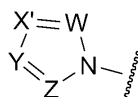
30

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

R^1 が、

【化 14】



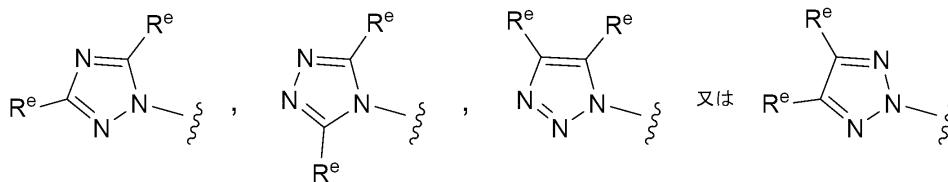
40

であり、ここで、W、X'、Y、及び Z は、独立して、N 及び CR^e から選択され、ただし、W、X'、Y、及び Z のうちの 2 個は、 CR^e である、請求項 1 ないし 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

R^1 が、

【化 1 5】



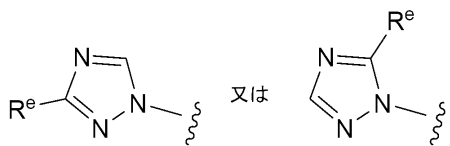
である、請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

R¹ が、

10

【化 1 6】



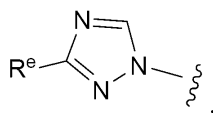
である、請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

R¹ が、

20

【化 1 7】

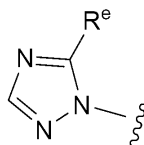
であり、ここで、R^e が、NR^fR^gである、請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

R¹ が、

30

【化 1 8】

であり、ここで、R^e が、以下のもの：

a) H、

b) ハロゲン、

c) C(O)NR^fR^g、

d) ヘテロシクリル、ここで、該ヘテロシクリルは、N、O、又はSから選択される 1、又は 2 個のヘテロ原子を有する、4 ないし 6 員の飽和又は不飽和非芳香族環であって、該環上の炭素又は窒素を介して結合され、かつ、環炭素上で、N(R⁰)₂、OR⁰、イミノ、又はオキソで置換されていてもよく；該ヘテロシクリルはまた、結合点ではない環窒素原子上で、C(O)R⁰、CO₂R⁰、C(O)N(R⁰)₂、又はC₁－C₄アルキルで置換されていてもよい；

40

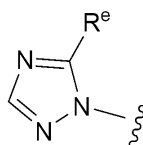
e) アリール、ここで、該アリールは、フェニル又はナフチルであり、かつ、該アリールは、未置換か、又は、独立して、ハロゲン、CF₃、N(R⁰)₂、OR⁰、CO₂R⁰、CN、C(O)N(R⁰)₂、C(=NR⁰)N(R⁰)₂、及びC₁－C₃アルキルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されており、ここで、前記アルキルは、N(R⁰)₂又はOR⁰で置換されていてもよい；及び

50

f) ヘテロアリール、ここで、該ヘテロアリールは、N、O、又はSから選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を有する、5若しくは6員の芳香族環であって、環炭素又は環窒素を介して結合され、かつ、結合点ではない環炭素上で、独立して、ハロゲン、 CF_3 、 NR^fR^g 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^0$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^0)\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 CN 、及び C_1-C_3 アルキルから選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく、ここで、前記アルキルは、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 又は OR^0 で置換されていてもよく；該ヘテロアリールはまた、結合点ではない窒素原子上で、O又は C_1-C_3 アルキルで置換されていてもよい、から選択される、請求項17に記載の化合物。

【請求項22】

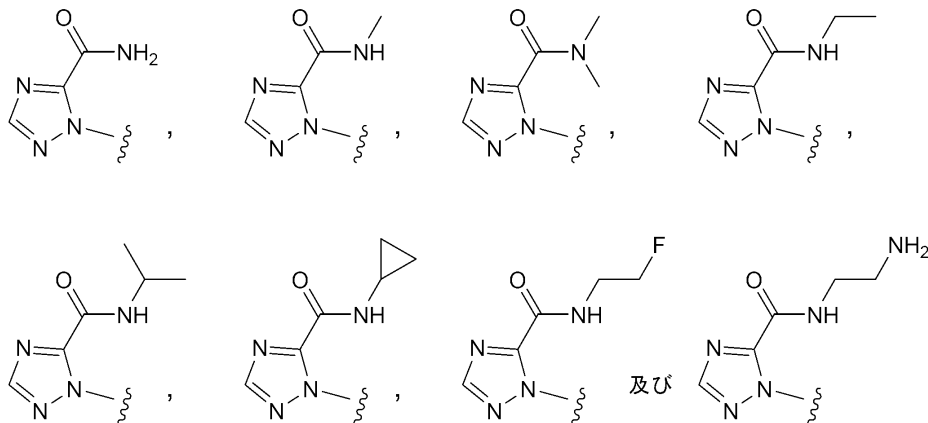
R^1 が、
【化19】



であり、ここで、 R^e が、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ である、請求項17に記載の化合物。

【請求項23】

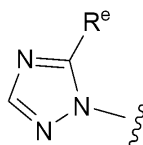
R^1 が、
【化20】



からなる群より選択される、請求項22に記載の化合物。

【請求項24】

R^1 が、
【化21】

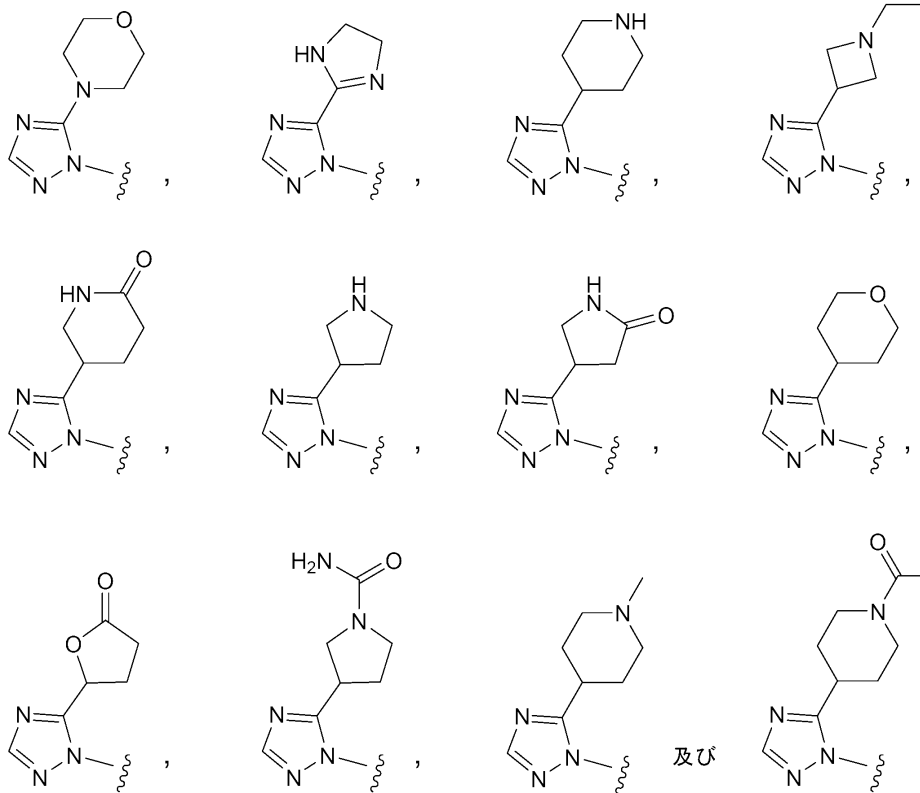


であり、ここで、 R^e が、ヘテロシクリルであり、ここで、該ヘテロシクリルは、N、O、又はSから選択される1又は2個のヘテロ原子を有する4ないし6員の飽和又は不飽和非芳香族環であって、該環上の炭素又は窒素を介して結合され、かつ、環炭素上で、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 OR^0 、イミノ、又はオキソで置換されていてもよく；該ヘテロシクリルはまた、結合点ではない環窒素原子上で、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 CO_2R^0 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、又は C_1-C_4 アルキルで置換されていてもよい、請求項17に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R¹ が、

【化 2 2】



10

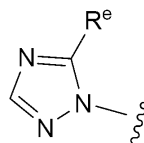
20

からなる群より選択される、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R¹ が、

【化 2 3】



30

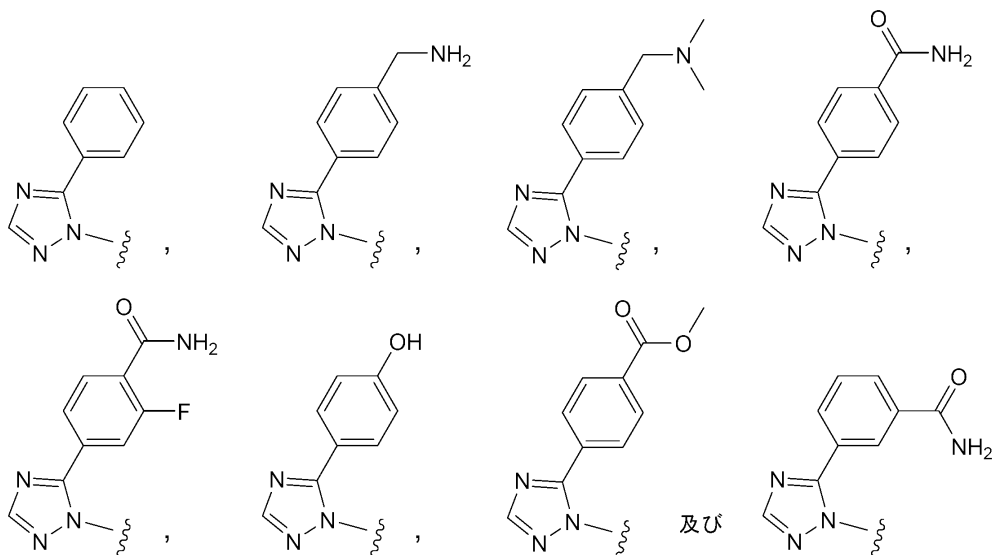
であり、ここで、R^e が、アリールであり、ここで、該アリールは、フェニル又はナフチルであり、かつ、該アリールは、未置換か、又は、独立して、ハロゲン、CF₃、N(R⁰)₂、OR⁰、CO₂R⁰、CN、C(O)N(R⁰)₂、C(=NR⁰)N(R⁰)₂、及びC₁–C₃–アルキルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されており、ここで、前記アルキルは、N(R⁰)₂、又はOR⁰で置換されていてもよい、請求項 1 7 に記載の化合物。

40

【請求項 2 7】

R¹ が、

【化 2 4】

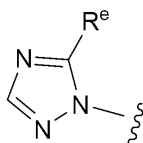


からなる群より選択される、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

R^1 が、

【化 2 5】



であり、ここで、 R^e が、ヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロアリールは、N、O、又は S から選択される 1、2、又は 3 個のヘテロ原子を有する 5 若しくは 6 員の芳香族環であって、環炭素又は環窒素を介して結合され、かつ、結合点ではない環炭素上で、ハロゲン、 $NR^f R^g$ 、 $NHC(O)R^0$ 、 OR^0 、 $CO_2 R^0$ 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、 $C(=NR^0)N(R^0)_2$ 、CN、又は $C_1 - C_3$ アルキルで置換されていてもよく、ここで、前記アルキルは、 $N(R^0)_2$ 又は OR^0 で置換されていてもよく；該ヘテロアリールはまた、結合点ではない窒素原子上で、O 又は $C_1 - C_3$ アルキルで置換されていてもよい、請求項 1 7 に記載の化合物。

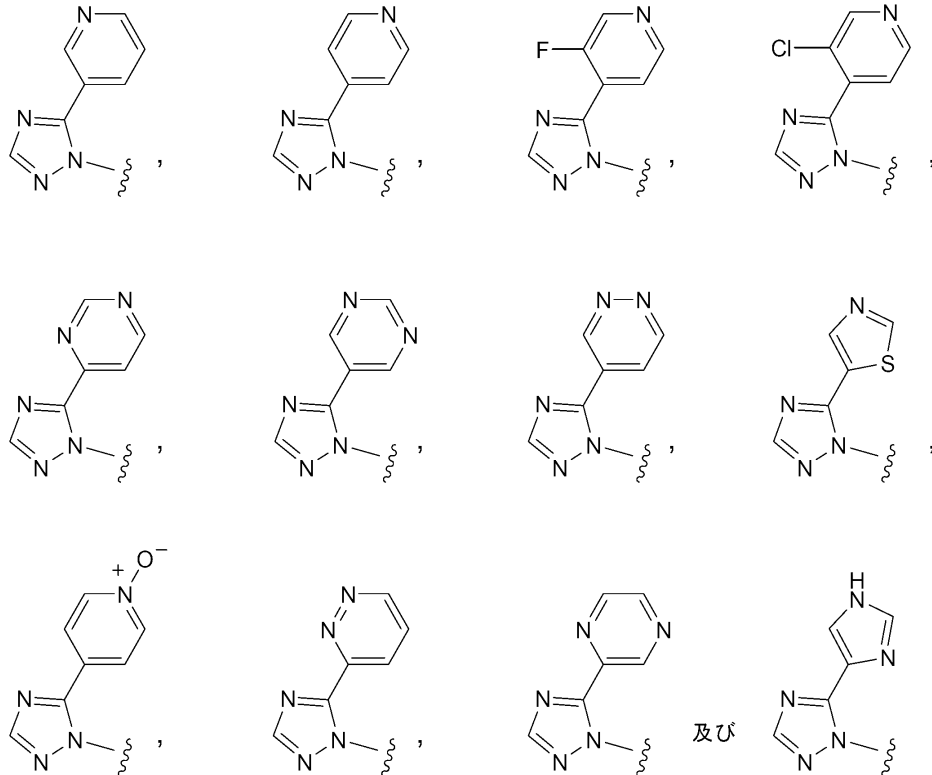
【請求項 2 9】

R^1 が、

20

30

【化 2 6】



10

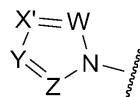
20

からなる群より選択される、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

R^1 が、

【化 2 7】



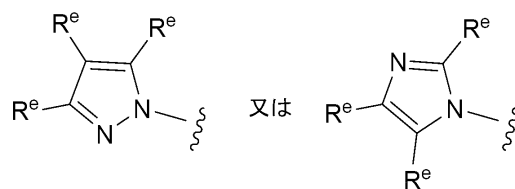
30

であり、ここで、W、X'、Y、及びZが、独立して、N及びC R^eから選択され、ただし、W、X'、Y、及びZのうちの3個は、C R^eである、請求項 1 ないし 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 1】

R^1 が、

【化 2 8】



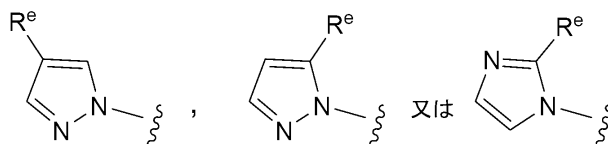
40

である、請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

R^1 が、

【化 2 9】

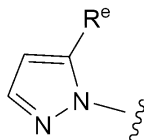


である、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 33】

R^1 が、

【化 30】



であり、ここで、 R^e が、

a) H ;

b) $C(O)NR^fR^g$;

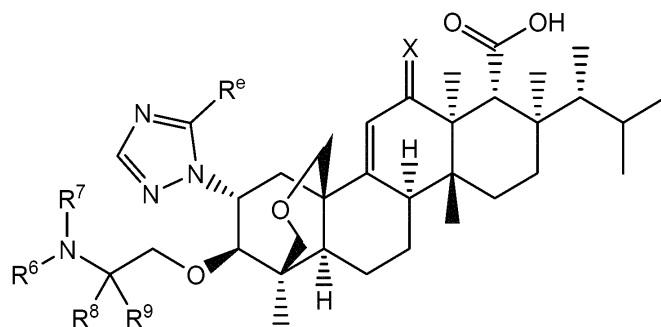
c) アリール、ここで、該アリールは、フェニル又はナフチルであり、かつ該アリールは、未置換か、又は、独立して、ハロゲン、 CF_3 、 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 CN 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、 $C(=NR^0)N(R^0)_2$ 、及び C_1-C_3 -アルキルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されており、ここで、前記アルキルは、 $N(R^0)_2$ 又は OR^0 で置換されていてもよい；及び

d) ヘテロアリール、ここで、該ヘテロアリールは、N、O、又は S から選択される 1、2、又は 3 個のヘテロ原子を有する 5 若しくは 6 員の芳香族環であって、環炭素又は環窒素を介して結合され、かつ、結合点ではない環炭素上で、ハロゲン、 NR^fR^g 、 $NHC(O)R^0$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、 $C(=NR^0)N(R^0)_2$ 、 CN 、又は C_1-C_3 -アルキルで置換されていてもよく、ここで、前記アルキルは、 $N(R^0)_2$ 又は OR^0 で置換されていてもよく；該ヘテロアリールはまた、結合点ではない窒素原子上で、O 又は C_1-C_3 -アルキルで置換されていてもよい、

【請求項 34】

式 I I :

【化 31】



の化合物又はその薬学的に許容される塩

[式中、

X は、O、又は H、H であり；

R^e は、 $C(O)NR^fR^g$ か、又は、1 若しくは 2 個の窒素原子を含有する 6 員環のヘテロアリール基であり、ここで、該ヘテロアリール基は、環炭素上でフルオロ又はクロロによって、或いは、環窒素上で酸素によって、一置換されていてもよく；

R^f 、 R^g 、 R^6 、及び R^7 は、各々独立して、水素又は C_1-C_3 -アルキルであり；

10

20

30

40

50

R⁸ は、C₁ - C₄ アルキル、C₃ - C₄ シクロアルキル、又は C₄ - C₅ シクロアルキル - アルキルであり；

R⁹ は、メチル又はエチルであり；

R⁸ 及び R⁹ は、一緒になって、1 個の酸素原子を含有する 6 員の飽和環を形成してもよい]

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 35】

X が、H、H である、請求項 34 に記載の化合物。

【請求項 36】

R^e が、ピリジル又はピリミジニルであり、環炭素上でフルオロ又はクロロによって、
或いは、環窒素上で酸素によって、一置換されていてもよい、請求項 34 又は 35 に記載
の化合物。

10

【請求項 37】

R^e が、4 - ピリジルである、請求項 34 又は 35 に記載の化合物。

【請求項 38】

R^e が、C(O)NH₂ 又は C(O)NH(C₁ - C₃ アルキル) である、請求項 34
又は 35 に記載の化合物。

【請求項 39】

R⁸ が、C₁ - C₄ アルキルであり、R⁹ が、メチルである、請求項 34 ないし 38 の
いずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 40】

R⁸ が、イソプロピル又は t - ブチルであり、R⁹ が、メチルである、請求項 34 ない
し 38 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 41】

R⁶ 及び R⁷ が、独立して、水素又はメチルである、請求項 34 ないし 38 のいずれか
1 項に記載の化合物。

【請求項 42】

前記化合物が、

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8
- [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール
- 1 - イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a
- ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2
H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8
- [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール
- 4 - イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a
- ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2
H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2S) - 2, 3 - ジメチル - 2 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 1

50

2 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 S) -2- (ジメチルアミノ) -2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- (1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -14- (3-アミノ-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -15- [[(2 R) -2, 3-ジメチル-2- (メチルアミノ) ブチル] オキシ] -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -14- (3-ブロモ-4 H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -14- (5-ブロモ-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -14- (3-ブロモ-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] 14- (3-シアノ-4 H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] 14- (5-シアノ-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] 14- (3-シアノ-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

10

20

30

40

50

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [3 - (メトキシカルボニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (メトキシカルボニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - (3 - クロロ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 15 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2, 3 - ジメチルブトキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 6 - オキソ - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - (5 - クロロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 15 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2, 3 - ジメチルブトキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 6 - オキソ - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - (3 - クロロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 15 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2, 3 - ジメチルブトキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 6 - オキソ - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 14 - (5 - クロロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 14 - (5 - ブロモ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[テトラヒドロ - 4 - (メチルアミノ) - 2 H - ピラン - 4 - イル] メトキシ] - 14 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - (5 - ブロモ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 8 - [(1

50

R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 15 - [[テトラヒドロ-4-(メチルアミノ)-2H-ピラン-4-イル] メトキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - (5-クロロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 15 - [[テトラヒドロ-4-(メチルアミノ)-2H-ピラン-4-イル] メトキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [(4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メトキシ] - 14 - (5-ブロモ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 15 - [[1-(メチルアミノ)シクロヘキシル] メトキシ] - 14 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

20

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (5-クロロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - (5-クロロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 15 - [[(2R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - (5-ブロモ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 15 - [[(2R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 1

50

1, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ) ブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- (5-ヨード-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ) ブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5-[(フェニルメトキシ) カルボニル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-3, 3-ジメチルブチル] オキシ] -14- (3-アミノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

20

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14- (3-アミノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -15- [[(2S) -2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ) ブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14- (3-アミノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -15- [[(2S) -3, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ) ブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14- (3-アミノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -15- [[(2S) -2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14- (3-アミノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -15- [[(2R) -2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -14- (5-ブロモ-3-ニトロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1,

50

4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (3-ブromo-5-ニトロ-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (3-アミノ-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (5-アミノ-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - (3-アミノ-5-シクロプロピル-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - (5-アミノ-3-シクロプロピル-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (3, 5-ジブromo-4 H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (3, 5-ジブromo-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (3, 5-ジクロロ-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15

10

20

30

40

50

R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 14 - [3 - アミノ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (3 - アミノ - 5 - フェニル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [3 - [[(1 - メチルエチル) アミノ] カルボニル] - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [3 - [[(1 - メチルエチル) アミノ] カルボニル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(1 - メチルエチル) アミノ] カルボニル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2, 3 - ジメチル - 2 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(1 - メチルエチル) アミノ] カルボニル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2, 3 - ジメチル - 2 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(1 - メチルエチル) アミノ] カルボニル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 6 - オキソ - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2, 3 - ジメチル - 2 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) カル

50

ボニル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 6 - オキソ - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2R) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[(2R) - 2 - (エチルアミノ) - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

20

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(メチルアミノ)カルボニル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2R) - 2, 3, 3 - トリメチル - 2 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[テトラヒドロ - 4 - (メチルアミノ) - 2H - ピラン - 4 - イル] メトキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[(2R) - 2, 3 - ジメチル - 2 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

50

酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[(2 R) - 2, 3 - ジメチル - 2 - (プロピルアミノ) ブチル] オキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2, 3 - ジメチル - 2 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[(2 R) - 2, 3 - ジメチル - 2 - (プロピルアミノ) ブチル] オキシ] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2 R) - 2, 3 - ジメチル - 2 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

50

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[(2 R) - 2 - (エチルアミノ) - 2, 3 - ジメチルブチル]オキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル]オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(エチルアミノ)カルボニル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2, 3 - ジメチル - 2 - (メチルアミノ)ブチル]オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(エチルアミノ)カルボニル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル]オキシ] - 14 - [5 - [(ジエチルアミノ)カルボニル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル]オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(プロピルアミノ)カルボニル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2, 3 - ジメチルブチル]オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(1 - メチルエチル)アミノ]カルボニル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[(2 R) - 2 - (エチルアミノ) - 2, 3 - ジメチルブチル]オキシ] - 14 - [5 - [[(1 - メチルエチル)アミノ]カルボニル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15

50

R) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 15 - [[(2R) - 2, 3-ジメチル-2-(プロピルアミノ)ブチル] オキシ] - 14 - [5 - [(1-メチルエチル) アミノ] カルボニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[(2R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

20

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 15 - [[(2R) - 2-(エチルアミノ)-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - [(ブチルアミノ) カルボニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(2-メチルプロピル) アミノ] カルボニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(1S) - 1-メチルプロピル] アミノ] カルボニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(1S) - 1-メチルプロピル] アミノ] カルボニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

50

1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(1 R) - 1-メチルプロピル] アミノ] カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H - 1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - [[(1, 1-ジメチルエチル) アミノ] カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H - 1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - [(シクロブチルアミノ) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H - 1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H - 1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(フェニルアミノ) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H - 1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(フェニルメチル) アミノ] カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H - 1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(2-フェニルエチル) アミノ] カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H - 1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(2-フルオロエチル) アミノ

50

〕カルボニル〕－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル〕－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ〔1, 2－c〕ピラン－7－カルボン酸；

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－15－[[(2R)－2, 3－ジメチル－2－(メチルアミノ)ブチル]オキシ]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－14－[5－[[(2－フルオロエチル)アミノ]カルボニル]－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ〔1, 2－c〕ピラン－7－カルボン酸；

10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－15－[[(2R)－2－(エチルアミノ)－2, 3－ジメチルブチル]オキシ]－14－[5－[[(2－フルオロエチル)アミノ]カルボニル]－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ〔1, 2－c〕ピラン－7－カルボン酸；

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－15－[[(2R)－2－アミノ－2, 3－ジメチルブチル]オキシ]－14－[5－[[(2, 2－ジフルオロエチル)アミノ]カルボニル]－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ〔1, 2－c〕ピラン－7－カルボン酸；

20

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－15－[[(2R)－2－アミノ－2, 3－ジメチルブチル]オキシ]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－14－[5－[[(2, 2, 2－トリフルオロエチル)アミノ]カルボニル]－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ〔1, 2－c〕ピラン－7－カルボン酸；

30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－15－[[(2R)－2－アミノ－2, 3－ジメチルブチル]オキシ]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－14－[5－[[(2－メトキシエチル)アミノ]カルボニル]－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ〔1, 2－c〕ピラン－7－カルボン酸；

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－15－[[(2R)－2－アミノ－2, 3－ジメチルブチル]オキシ]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－14－[5－[[(2－エトキシエチル)アミノ]カルボニル]－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ〔1, 2－c〕ピラン－7－カルボン酸；

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－15－[[(2R)－2－アミノ－2, 3－ジメチルブチル]オキシ]－14－[5－[[[(2－(ジメチルアミノ)エチル)アミノ]カルボニル]－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－1, 6,

50

6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -14- [5- (1-アゼチジニルカルボニル) -1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (1-ピロリジニルカルボニル) -1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (4-モルホリニルカルボニル) -1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- [(4-メチル-1-ピペラジニル) カルボニル] -1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラ

30

ン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -14- [5- (アミノカルボニル) -1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -15- [[(2 R) -2, 3, 3-トリメチル-2- (メチルアミノ) ブチル] オキシ] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- [(メチルアミノ) カルボニル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -14- [5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-

50

カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(エチルアミノ) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(2 - フルオロエチル) アミノ] カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(1 - メチルエチル) アミノ] カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(1 - メチルエチル) アミノ] カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2 R) - 2, 3, 3 - トリメチル - 2 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[(2 R) - 2 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - [[(2 - アミノエチル) アミノ] カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[(2 R) - 2, 3, 3 - トリメチル - 2 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15

50

R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(メチルアミノ) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(1 - メチルエチル) アミノ] カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - (2 - アミノ - 2 - エチルブトキシ) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - (2 - アミノ - 2 - エチルブトキシ) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - (2 - アミノ - 2 - エチルブトキシ) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(1 - メチルエチル) アミノ] カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2 S) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 S) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 S) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(プロピルアミノ) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボ

50

ン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [(1 - アミノシクロヘキシル) メトキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[1 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] メトキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [(1 - アミノシクロヘキシル) メトキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(1 - メチルエチル) アミノ] カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[1 - (エチルアミノ) シクロヘキシル] メトキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[1 - (プロピルアミノ) シクロヘキシル] メトキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [(4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [(4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[テトラヒドロ - 4 - (メチルアミノ) - 2 H - ピラン - 4 - イル] メトキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラ

50

ン-7-カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [(4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メトキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(1-メチルエチル) アミノ] カルボニル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[テトラヒドロ-4- (メチルアミノ) -2H-ピラン-4-イル] メトキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[テトラヒドロ-4- (メチルアミノ) -2H-チオピラン-4-イル] メトキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[テトラヒドロ-4- (メチルアミノ) -1, 1-ジオキシド-2H-チオピラン-4-イル] メトキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [3- (アミノカルボニル) -5-プロモ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[(2 R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5- (アミノカルボニル) -3-プロモ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[(2 R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [3-アミノ-5- (アミノカルボニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[(2 R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

50

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 14 - [3 - ブロモ - 5 - (メトキシカルボニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 3 - ブロモ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 14 - [3 - アミノ - 5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [3 - (アミノスルホニル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [3 - (アミノスルホニル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - (アミノスルホニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - (2 - アミノ - 2 - エチルブトキシ) - 14 - [5 - (アミノスルホニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - (2 - アミノ - 2 - エチルブトキシ) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(エチルアミノ) スルホニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパ

50

ノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 ;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [(2R)-2-アミノ-2-エチルブチル] オキシ] -14- [5- [(プロピルアミノ) スルホニル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 ;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R)-2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -14- [5- (アミノスルホニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -8- [(1R)-1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 ;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R)-2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -14- [5- (4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -8- [(1R)-1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 ;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R)-2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1R)-1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-ピリミジニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 ;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R)-2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -14- [5- (4, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -8- [(1R)-1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 ;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R)-2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1R)-1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (1-エチル-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 ;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R)-2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -14- [5- [4, 5-ジヒドロ-1- (1-メチルエチル) -1H-イミダゾール-2-イル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -8- [(1R)-1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 ;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R)-2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -14- [

10

20

30

40

50

5-(4,5-ジヒドロ-4,4-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボン酸;

(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-14-[5-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-15-[[(2R)-2,3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル]オキシ]-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボン酸;

10

(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-アミノ-2,3,3-トリメチルブチル]オキシ]-14-[5-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボン酸;

(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-14-[5-(1,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-15-[[(2R)-2,3,3-トリメチル-2-(メチルアミノ)ブチル]オキシ]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボン酸;

20

(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-アミノ-2,3-ジメチルブチル]オキシ]-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-14-[5-(1-ピロリジニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボン酸;

30

(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-アミノ-2,3-ジメチルブチル]オキシ]-14-[1,5'-ビ-1H-1,2,4-トリアゾール]-1'-イル-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボン酸;

(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-アミノ-2,3-ジメチルブチル]オキシ]-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-14-[5-(エチルチオ)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボン酸;

40

(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-アミノ-2,3-ジメチルブチル]オキシ]-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-14-[5-(エチルスルホニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボン酸;

50

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (5 - フェニル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (5 - フェニル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (5 - フェニル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 15 - [[テトラヒドロ - 4 - (メチルアミノ) - 2 H - ピラン - 4 - イル] メトキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3 - フラニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (5 - エテニル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (5 - エチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1 - ピペリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4 - モルホリニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2, 3 - ジメチル - 2 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ]

50

－8－〔（1R）－1，2－ジメチルプロピル〕－14－〔5－（1－ピペリジニル）－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル〕－1，6，6a，7，8，9，10，10a，10b，11，12，12a－ドデカヒドロ－1，6a，8，10a－テトラメチル－4H－1，4a－プロパノ－2H－フェナントロ〔1，2－c〕ピラン－7－カルボン酸；

（1S，4aR，6aS，7R，8R，10aR，10bR，12aR，14R，15R）－15－〔〔（2R）－2，3－ジメチル－2－（メチルアミノ）ブチル〕オキシ〕－8－〔（1R）－1，2－ジメチルプロピル〕－14－（5－フェニル－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－1，6，6a，7，8，9，10，10a，10b，11，12，12a－ドデカヒドロ－1，6a，8，10a－テトラメチル－4H－1，4a－プロパノ－2H－フェナントロ〔1，2－c〕ピラン－7－カルボン酸；

10

（1S，4aR，6aS，7R，8R，10aR，10bR，12aR，14R，15R）－15－〔〔（2R）－2－アミノ－2，3－ジメチルブチル〕オキシ〕－8－〔（1R）－1，2－ジメチルプロピル〕－14－〔5－（4－フルオロフェニル）－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル〕－1，6，6a，7，8，9，10，10a，10b，11，12，12a－ドデカヒドロ－1，6a，8，10a－テトラメチル－4H－1，4a－プロパノ－2H－フェナントロ〔1，2－c〕ピラン－7－カルボン酸；

（1S，4aR，6aS，7R，8R，10aR，10bR，12aR，14R，15R）－15－〔〔（2R）－2－アミノ－2，3－ジメチルブチル〕オキシ〕－8－〔（1R）－1，2－ジメチルプロピル〕－14－〔5－（3－フルオロフェニル）－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル〕－1，6，6a，7，8，9，10，10a，10b，11，12，12a－ドデカヒドロ－1，6a，8，10a－テトラメチル－4H－1，4a－プロパノ－2H－フェナントロ〔1，2－c〕ピラン－7－カルボン酸；

20

（1S，4aR，6aS，7R，8R，10aR，10bR，12aR，14R，15R）－15－〔〔（2R）－2－アミノ－2，3－ジメチルブチル〕オキシ〕－8－〔（1R）－1，2－ジメチルプロピル〕－14－〔5－（2－フルオロフェニル）－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル〕－1，6，6a，7，8，9，10，10a，10b，11，12，12a－ドデカヒドロ－1，6a，8，10a－テトラメチル－4H－1，4a－プロパノ－2H－フェナントロ〔1，2－c〕ピラン－7－カルボン酸；

（1S，4aR，6aS，7R，8R，10aR，10bR，12aR，14R，15R）－15－〔〔（2R）－2－アミノ－2，3－ジメチルブチル〕オキシ〕－14－〔5－（3－クロロフェニル）－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル〕－8－〔（1R）－1，2－ジメチルプロピル〕－1，6，6a，7，8，9，10，10a，10b，11，12，12a－ドデカヒドロ－1，6a，8，10a－テトラメチル－4H－1，4a－プロパノ－2H－フェナントロ〔1，2－c〕ピラン－7－カルボン酸；

30

（1S，4aR，6aS，7R，8R，10aR，10bR，12aR，14R，15R）－15－〔〔（2R）－2－アミノ－2，3－ジメチルブチル〕オキシ〕－14－〔5－（4－ブロモフェニル）－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル〕－8－〔（1R）－1，2－ジメチルプロピル〕－1，6，6a，7，8，9，10，10a，10b，11，12，12a－ドデカヒドロ－1，6a，8，10a－テトラメチル－4H－1，4a－プロパノ－2H－フェナントロ〔1，2－c〕ピラン－7－カルボン酸；

40

（1S，4aR，6aS，7R，8R，10aR，10bR，12aR，14R，15R）－15－〔〔（2R）－2－アミノ－2，3－ジメチルブチル〕オキシ〕－8－〔（1R）－1，2－ジメチルプロピル〕－14－〔5－（4－メトキシフェニル）－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル〕－1，6，6a，7，8，9，10，10a，10b，11，12，12a－ドデカヒドロ－1，6a，8，10a－テトラメチル－4H－1，4a－プロパノ－2H－フェナントロ〔1，2－c〕ピラン－7－カルボン酸；

（1S，4aR，6aS，7R，8R，10aR，10bR，12aR，14R，15R）－15－〔〔（2R）－2－アミノ－2，3－ジメチルブチル〕オキシ〕－8－〔（1R）－1，2－ジメチルプロピル〕－14－〔5－（3－メトキシフェニル）－1H－

50

1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (2-ナフタレニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1-ナフタレニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3-チエニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3-チエニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (2-チエニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (2-チエニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (エチニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b,

10

20

30

40

50

11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- [(1E) -1-プロペニル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- [(1Z) -1-プロペニル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (1-メチルエテニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

20

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- (5-プロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14- [5- [(E) -2-シクロプロピルエテニル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -15- [[(2R) -2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- [(E) -2-フェニルエテニル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (1-フェニルエテニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8

50

－ [(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－14－[5－(4－ピリジニル)－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ [1, 2－c] ピラン－7－カルボン酸；

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－14－[5－(4－ピリジニル)－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－15－[[(2R)－2, 3, 3－トリメチル－2－(メチルアミノ)ブチル]オキシ]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ [1, 2－c] ピラン－7－カルボン酸；

10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－15－[[(2R)－2－アミノ－2, 3－ジメチルブチル]オキシ]－14－[5－(2－ブロモ－4－ピリジニル)－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ [1, 2－c] ピラン－7－カルボン酸；

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－15－[[(2R)－2－アミノ－2, 3, 3－トリメチルブチル]オキシ]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－14－[5－(5－ピリミジニル)－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ [1, 2－c] ピラン－7－カルボン酸；

20

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－15－[[(2R)－2－アミノ－2, 3, 3－トリメチルブチル]オキシ]－14－[5－(4－シアノフェニル)－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ [1, 2－c] ピラン－7－カルボン酸；

30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－14－[5－[4－(アミノメチル)フェニル]－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－15－[[(2R)－2－アミノ－2, 3, 3－トリメチルブチル]オキシ]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ [1, 2－c] ピラン－7－カルボン酸；

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－15－[[(2R)－2－アミノ－2, 3, 3－トリメチルブチル]オキシ]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－14－[5－[2－(エトキシカルボニル)－4－ピリジニル]－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ [1, 2－c] ピラン－7－カルボン酸；

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－14－[5－[2－(アミノカルボニル)－4－ピリジニル]－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－15－[[(2R)－2－アミノ－2, 3, 3－トリメチルブチル]オキシ]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8,

50

10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[テトラヒドロ-4- (メチルアミノ) - 2H-ピラン-4-イル] メトキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2, 3-ジメチル-2- (メチルアミノ) ブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2, 3-ジメチル-2- (メチルアミノ) ブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2, 3-ジメチル-2- (メチルアミノ) ブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (2-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - (5-ピラジニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(

50

1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリダジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4a R, 6a S, 7 R, 8 R, 10a R, 10b R, 12a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3-ピリダジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

10

(1 S, 4a R, 6a S, 7 R, 8 R, 10a R, 10b R, 12a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリミジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4a R, 6a S, 7 R, 8 R, 10a R, 10b R, 12a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (5-ピリミジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

20

(1 S, 4a R, 6a S, 7 R, 8 R, 10a R, 10b R, 12a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (2-ピリミジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4a R, 6a S, 7 R, 8 R, 10a R, 10b R, 12a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (5-チアゾリル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

30

(1 S, 4a R, 6a S, 7 R, 8 R, 10a R, 10b R, 12a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (2-チアゾリル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

40

(1 S, 4a R, 6a S, 7 R, 8 R, 10a R, 10b R, 12a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-チアゾリル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4a R, 6a S, 7 R, 8 R, 10a R, 10b R, 12a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (2-メトキシ-4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 1

50

0 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -14- [5- (3-フルオロ-4-ピリジニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (2-ヒドロキシ-4-ピリジニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (6-ヒドロキシ-3-ピリジニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -14- [5- (4-アミノフェニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (3-ピリジニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (4-ピリダジニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1 R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (4-ピリミジニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) -15- [[(2 R) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8

50

－ [(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－14－[5－(5－チアゾリル)－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ [1, 2－c] ピラン－7－カルボン酸；

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－15－[[(2R)－2－アミノ－2, 3, 3－トリメチルブチル] オキシ]－14－[5－(2－ブロモ－5－チアゾリル)－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ [1, 2－c] ピラン－7－カルボン酸；

10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－15－[[(2R)－2－アミノ－2, 3, 3－トリメチルブチル] オキシ]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－14－[5－(1H－イミダゾール－4－イル)－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ [1, 2－c] ピラン－7－カルボン酸；

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－15－[[(2R)－2－アミノ－2, 3, 3－トリメチルブチル] オキシ]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－14－[5－(1－メチル－1H－イミダゾール－4－イル)－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ [1, 2－c] ピラン－7－カルボン酸；

20

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－15－[[(2R)－2－アミノ－2, 3, 3－トリメチルブチル] オキシ]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－14－[5－(3－フルオロ－4－ピリジニル)－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ [1, 2－c] ピラン－7－カルボン酸；

30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－15－[[(2R)－2－アミノ－2, 3, 3－トリメチルブチル] オキシ]－14－[5－(3－クロロ－4－ピリジニル)－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ [1, 2－c] ピラン－7－カルボン酸；

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－15－[[(2R)－2－アミノ－2, 3, 3－トリメチルブチル] オキシ]－14－[5－(3, 5－ジフルオロ－4－ピリジニル)－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ [1, 2－c] ピラン－7－カルボン酸；

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)－15－[[(2R)－2－アミノ－2, 3, 3－トリメチルブチル] オキシ]－14－[5－(2－ブロモ－4－ピリジニル)－1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10

50

, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (2-メトキシ-4-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (2-ヒドロキシ-4-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - (2-アミノ-4-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

20

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(2-ホルミルアミノ) - 4-ピリジニル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (2-メチル-4-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (2, 6-ジメチル-4-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (6-ヒドロキシ-3-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テ

50

トラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [2 - (メトキシカルボニル) - 4-ピリジニル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [6 - (メトキシカルボニル) - 3-ピリジニル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - [6 - (アミノカルボニル) - 3-ピリジニル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [4 - (メトキシカルボニル) - 2-ピリジニル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [4 - (エトキシカルボニル) - 2-ピリジニル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - (4-カルボキシ-2-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - [4 - (アミノカルボニル) - 2-ピリジニル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c]

10

20

30

40

50

ピラン-7-カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - [5 - (アミノカルボニル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c]

ピラン-7-カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - (3 - シアノフェニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン-7-カルボン酸；

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - [3 - (アミノカルボニル) フェニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン-7-カルボン酸；

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [3 - (メトキシカルボニル) フェニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン-7-カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - [3 - (アミノメチル) フェニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン-7-カルボン酸；

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン-7-カルボン酸；

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン-7-カルボン酸；

50

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4 - エトキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - (4 - カルボキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [4 - (メトキシカルボニル) フェニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [4 - (エトキシカルボニル) フェニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - [4 - (アミノカルボニル) フェニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - [4 - [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15

50

R) - 15 - (2-アミノ-2-メチルプロポキシ) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - (2-アミノ-2-エチルブトキシ) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 15 - [2-エチル-2-(メチルアミノ)ブトキシ] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-3, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

20

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2S) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2-フェニルプロピル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2-(1-メチルシクロプロピル)プロピル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-(ジメチルアミノ)-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15

50

R) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 15 - [[(2R) - 2 - (エチルアミノ) - 2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H - 1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[(2R) - 2, 3, 3-トリメチル-2 - (プロピルアミノ) ブチル] オキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H - 1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3-フルオロ-4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[(2R) - 2, 3, 3-トリメチル-2 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H - 1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

20

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2-シクロプロピルプロピル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3-フルオロ-4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H - 1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [(4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メトキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H - 1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[テトラヒドロ-4 - (メチルアミノ) - 2H-ピラン-4-イル] メトキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H - 1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [(4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メトキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3-フルオロ-4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H - 1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3-フルオロ-4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[テトラヒド

50

ロー4-(メチルアミノ)-2H-ピラン-4-イル]メトキシ]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[(4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ]-8-[(1R)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-(4-ピリミジニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸;

10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[(4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ]-8-[(1R)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-(5-ピリミジニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-8-[(1R)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-(4-ピリミジニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-15-[[テトラヒドロ-4-(メチルアミノ)-2H-ピラン-4-イル]メトキシ]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸;

20

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-8-[(1R)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-(5-ピリミジニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-15-[[テトラヒドロ-4-(メチルアミノ)-2H-ピラン-4-イル]メトキシ]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸;

30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル]オキシ]-8-[(1R)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-(1-オキシド-4-ピリジニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル]オキシ]-8-[(1R)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-(1-オキシド-3-ピリジニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸;

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル]オキシ]-8-[(1R)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-(1-オキシド-4-ピリジニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボ

50

ン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1 - メチル - 4 - ピリジニウム) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1 - メチル - 3 - ピリジニウム) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1 - メチル - 4 - ピリジニウム) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1 - エチル - 4 - ピリジニウム) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4 - ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - [4 - (4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル] - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - [3 - (4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル] - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸；

10

20

30

40

50

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (5 - [2, 4' - ビピリジン] - 4 - イル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (2 - フェニル - 4 - ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (5 - [2, 3' - ビピリジン] - 4 - イル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (5 - [2, 2' - ビピリジン] - 4 - イル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4 - ピペリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - (1 - アセチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [1 - (メトキシカルボニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8

50

ー [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1-メチル-4-ピペリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(2S) - 2-ピロリジニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(3R) - 3-ピロリジニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(3S) - 3-ピロリジニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

20

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - (3-アゼチジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1-エチル-3-アゼチジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - [(3R) - 1-(アミノカルボニル) - 3-ピロリジニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - [(3S) - 1-(アミノカルボニル) - 3-ピロリジニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1,

50

6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- [4- (メトキシカルボニル) シクロヘキシル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14- [5- [4- (アミノカルボニル) シクロヘキシル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

20

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [4- (メトキシカルボニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (メトキシカルボニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (メトキシカルボニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

50

1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [4 - (メトキシカルボニル) - 2H - 1, 2, 3-トリアゾール-2-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [4-アミノ-5 - (アミノカルボニル) - 2H - 1, 2, 3-トリアゾール-2-イル] - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - (1H-ピラゾール-1-イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [3 - (アミノカルボニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - (3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - (5-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-3, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - (4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル) - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル]

50

ル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (エトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(エチルアミノ) カルボニル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [2 - (エトキシカルボニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [2 - (アミノカルボニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2 S) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 S) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4 - ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボキサミド;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - (3 - モルホリニルメトキシ) - 14 - [5 - (4 - ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

10

20

30

40

50

トロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 15 - [[(1 - (エチルアミノ)シクロブチル)メトキシ] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H - 1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [(2S) - 2-ピロリジニルメトキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H - 1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [(2R) - 2-ピロリジニルメトキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H - 1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 15 - [[(2R) - 2-メチル-2-ピロリジニル]メトキシ] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H - 1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

20

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 15 - [[(2S) - 1-メチル-2-ピロリジニル]メトキシ] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H - 1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 15 - [[(2R) - 1-メチル-2-ピロリジニル]メトキシ] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H - 1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル]オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - (5-イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-7-イル-1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H - 1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル]オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (2-メトキシ-4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H - 1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-

50

7-カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5-(4-ピリジニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5-(3-メトキシフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5-(2-チエニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5-(2-チアゾリル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5-(2-ピリジニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5-(3-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 1 H-ピラゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸；及び

40

その薬学的に許容される塩、からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項43】

前記化合物が、

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5-(4-ピリジニル) - 1 H-

50

1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[(2R) - 2, 3, 3-トリメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (5-ピリミジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[テトラヒドロ-4-(メチルアミノ)-2H-ピラン-4-イル] メトキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

20

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15

50

R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4 - ピリミジニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (5 - ピリミジニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3 - ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3 - ピリミジニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - (3 - クロロ - 4 - ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4 - ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4H - 1, 4 a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸;

50

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - (2-アミノ-2-エチルブトキシ) - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル-4 H - 1, 4 a - プロパノ-2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 15 - [2-エチル-2-(メチルアミノ)ブトキシ] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル-4 H - 1, 4 a - プロパノ-2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン-7-カルボン酸;

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2-(1-メチルシクロプロピル)プロピル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル-4 H - 1, 4 a - プロパノ-2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-(ジメチルアミノ)-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル-4 H - 1, 4 a - プロパノ-2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン-7-カルボン酸;

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 15 - [[(2 R) - 2-(エチルアミノ)-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル-4 H - 1, 4 a - プロパノ-2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン-7-カルボン酸;

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[(2 R) - 2, 3, 3-トリメチル-2-(プロピルアミノ)ブチル] オキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル-4 H - 1, 4 a - プロパノ-2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン-7-カルボン酸;

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3-フルオロ-4-ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[(2 R) - 2, 3, 3-トリメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル-4 H - 1, 4 a - プロパノ-2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン-7-カルボン酸;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2-シクロプロピルプロピル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (2-フルオロフェニル) - 1

50

H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 ;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [(4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メトキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5-(4-ピリジニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 ;

10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5-(3-ピリジニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -15- [[テトラヒドロ-4-(メチルアミノ)-2H-ピラン-4-イル] メトキシ] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 ;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [(4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メトキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5-(3-フルオロ-4-ピリジニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 ;

20

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5-(3-フルオロ-4-ピリジニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -15- [[テトラヒドロ-4-(メチルアミノ)-2H-ピラン-4-イル] メトキシ] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 ;

30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [(4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メトキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5-(5-ピリミジニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 ;

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [(4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メトキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5-(4-ピリミジニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 ;

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5-(4-ピリミジニル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -15- [[テトラヒドロ-4-(メチルアミノ)-2H-ピラン-4-イル] メトキシ] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 ;

50

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (5 - ピリミジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[テトラヒドロ - 4 - (メチルアミノ) - 2 H - ピラン - 4 - イル] メトキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1 - オキシド - 4 - ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1 - オキシド - 3 - ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1 - オキシド - 4 - ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ; 及び

その薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 44】

30

前記化合物が、

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2, 3 - ジメチル - 2 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(1 - メチルエチル) アミノ] カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4 - ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

50

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4 - ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2 R) - 2, 3, 3 - トリメチル - 2 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4 - ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[テトラヒドロ - 4 - (メチルアミノ) - 2 H - ピラン - 4 - イル] メトキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

10

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3 - ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

20

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4 - ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2, 3 - ジメチル - 2 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4 - ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

30

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ;

40

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2 - (1 - メチルシクロプロピル) プロピル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4 - ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 ; 及び

その薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 45】

請求項 1 ないし 44 のいずれか 1 項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体、アジ

50

ュバント、又はビヒクルとを含む組成物。

【請求項 4 6】

第 2 の治療剤をさらに含む、請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

真菌感染症を治療するための、請求項 4 5 又は 4 6 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記真菌感染症が、クリプトコッカス属の種、カンジダ属の種、又はアスペルギルス属の種の真菌によって引き起こされる、請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

有効量の請求項 1 ないし 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用を含む、真菌感染症の治療用医薬の調製。

【請求項 5 0】

前記化合物が、(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 1 0 a R, 1 0 b R, 1 2 a R, 1 4 R, 1 5 R) - 1 5 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1 4 - [5 - (4 - ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 1 0 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

請求項 5 0 に記載の化合物と、薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルとを含む組成物。

【請求項 5 2】

真菌感染症の治療薬または予防薬または (1, 3) - β - D - グルカン合成阻害剤を製造するための、請求項 5 0 に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

共同研究の合意

特許請求の範囲に記載された対象は、メルク社 (Merck & Co. Inc.) とサイネクス社 (Scynexis) との間の共同研究の合意の範囲内で行なわれた研究の結果として発明されたものである。

【0 0 0 2】

特許請求の範囲に記載された対象は、新規化合物及びその薬学的に許容される塩、水和物、及びプロドラッグ、かかる化合物を含有する組成物、かかる化合物の合成、及び抗真菌剤及び／又は (1, 3) - β - D - グルカン合成の阻害剤としてのかかる化合物の使用に関する。本明細書に記載された化合物は、エンフマフンギンの誘導体である。本開示の新規化合物、その薬学的に許容される塩、水和物、及びプロドラッグ、並びにかかる化合物、塩、水和物、及び／又はプロドラッグを含む組成物は、真菌感染症及び関連疾患及び症状の治療及び／又は予防に有用である。

【背景技術】

【0 0 0 3】

真菌感染症は、健康管理上の重要な問題であり、真菌疾患の院内発生率は増え続けている。病院内での重篤な全身性真菌感染症 (例えば、カンジダ症、アスペルギルス症、ヒストプラズマ症、プラストミセス症、及びコクシジオイデス症) は、化学療法後の好中球減少症患者に、免疫抑制されている別の癌患者に、H I V 感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群 (A I D S) により免疫機能が低下している患者に、また集中治療中の患者に、一般的に見られるものである。全身性真菌感染症は、白血病における感染関連死の約 2 5 % の原因である。カンジダ種が原因となる感染症は、院内血流感染症の 4 番目に重要な原因である。重篤な真菌感染症は、肺、脾臓、又は肝臓の移植を受ける患者におい

10

20

30

40

50

て、5－10%の死をもたらす得る。治療の失敗は今なお、全ての全身性真菌症についてごく一般的なものである。二次的な抵抗性もまた発生する。したがって、真菌感染症に対する有効な新規治療法について、一層の必要性が依然として存在する。

【0004】

エンフマフンギンは、セイヨウネズ (*Juniperus communis*) の生葉についたホルモネマ種 (*Hormonema* spp.) の発酵物中に産生されるヘミアセタールトリテルペン配糖体である (米国特許第5,756,472号;ペラエス (Pelaez) ら著、「*Systematic and Applied Microbiology*」、2000年、第23巻、p.333-343;シュワルツ (Schwartz) ら著、「*JACS*」2000年、第122巻、p.4882-4886;シュワルツ (Schwartz, R. E.) ら著、「*Expert Opinion on Therapeutic Patents*」、2001年、第11巻、第11号、p.1761-1772)。エンフマフンギンは、インビトロの抗真菌活性をもつ、いくつかのトリテルペン配糖体の1つである。エンフマフンギン及び他の抗真菌トリテルペノイド配糖体の抗真菌作用機序は、(1,3)- β -D-グルカン合成酵素に対するその特異作的用による、真菌細胞壁グルカン合成の阻害であると決定された (オーニシ (Onishi) ら著、「*Antimicrobial Agents and Chemotherapy*」、2000年、第44巻、p.368-377;ペラエス (Pelaez) ら著、「*Systematic and Applied Microbiology*」、2000年、第23巻、p.333-343)。1,3- β -D-グルカン合成酵素は、幅広い抗真菌スペクトルをもたらす多くの病原性真菌に存在し、また哺乳類には相当するものがなく、それ故、1,3- β -D-グルカン合成酵素を阻害する化合物にはメカニズムベースの毒性が殆ど又は全くないことから、抗真菌剤作用にとって依然として魅力的な標的である。

【0005】

種々のエンフマフンギン誘導体が開示されてきた (例えば、国際特許公開第WO2007/126900、及びWO2007/127012)。

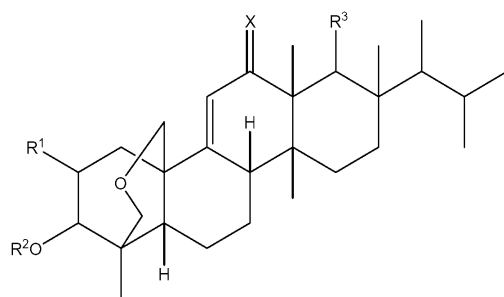
【発明の概要】

【0006】

発明の要旨

本発明は、エンフマフンギン誘導体に関する。これらの化合物又はその薬学的に許容される塩は、(1,3)- β -D-グルカン合成酵素の阻害において有用であり、限定するものではないが、アスペルギルス属 (*Aspergillus*)、クリプトコッカス属 (*Cryptococcus*)、カンジダ属 (*Candida*)、ムコール属 (*Mucor*)、アクチノミセス属 (*Acinomyces*)、ヒストプラズマ属 (*Histoplasma*)、皮膚糸状菌 (*Dermatophyte*)、マラセジア属 (*Malassezia*)、フザリウム属 (*Fusarium*)、及びニューモシスチス・カリニ (*Pneumocystis carinii*) を包含する1種以上の様々な病原体によって引き起こされる真菌感染症の予防又は治療において有用である。特に、本発明は、式I:

【化1】



I

10

20

30

40

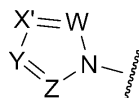
50

の化合物又はその薬学的に許容される塩

[式中、

R^1 は、以下の構造：

【化 2】



の基であり、

ここで、W、X'、Y、及びZは、独立して、N及び CR^e から選択され、ただし、W、X'、Y、及びZのうちの2又は3個は、 CR^e であり； 10

R^e は、独立して、

a) H；

b) ハロゲン；

c) NR^fR^g 、

d) $NHC(O)R^0$ ；

e) $NHC(O)NR^fR^g$ 、

f) $NHC(O)OR^0$ ；

g) NO_2

h) OR^0 ；

i) SR^0 ；

j) SO_2R^0 ；

k) $SO_2N(R^0)_2$ ；

l) CN；

m) $C(O)R^0$ ；

n) $C(O)OR^0$ ；

o) $C(O)NR^fR^g$ ；

p) $C(=NR^0)N(R^0)_2$ ；

q) 独立して、フェニル、ピリジル、 OR^0 、 $N(R^0)_2$ 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、又はハロゲンから選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_1-C_6 -アルキル； 30

r) 独立して、フェニル、 OR^0 、 $N(R^0)_2$ 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、又はハロゲンから選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_2-C_6 -アルケニル；

s) オキソ、 OR^0 、 $N(R^0)_2$ 、 CO_2R^0 、又は $C(O)N(R^0)_2$ で、置換されていてもよい C_3-C_6 -シクロアルキル；

t) ヘテロシクリル、ここで、該ヘテロシクリルは、N、O、又はSから選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を有する、4ないし6員の飽和又は不飽和非芳香族環であって、該環上の炭素又は窒素を介して結合され、かつ、環炭素上で、独立して、 $N(R^0)_2$ 、イミノ、オキソ、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、及び未置換か、又は、独立して、 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、及びハロゲンから選択される1ないし3個の置換基で置換されている C_1-C_6 -アルキルから選択される1ないし2個の置換基で置換されていてもよく；該ヘテロシクリルはまた、結合点ではない環窒素原子上で、 $C(O)R^0$ 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、 SO_2R^0 、又は未置換か、又は、独立して、 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、及びハロゲンから選択される1ないし3個の置換基で置換されている C_1-C_6 -アルキルで置換されていてもよく；該ヘテロシクリルはまた、硫黄原子上で、1又は2個のオキソ基で置換されていてもよい； 40

u) アリール、ここで、該アリールは、フェニル又はナフチルであり、かつ該アリールは、未置換か、又は、独立して、ハロゲン、 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、CN、 50

$C(O)N(R^0)_2$ 、 $C(=NR^0)N(R^0)_2$ 、上記に定義されたヘテロシクリル、フェニル、ピリジル、及び C_1-C_6 -アルキルから選択される1若しくは2個の置換基で置換されており、ここで、前記アルキルは、独立して、 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、又はハロゲンから選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい；

v) ヘテロアリアル、ここで、該ヘテロアリアルは、N、O、又はSから選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を有する、5若しくは6員の単環式芳香族環、又は9若しくは10員の二環式芳香族環であって、環炭素又は環窒素を介して結合され、かつ、結合点ではない環炭素上で、独立して、ハロゲン、 CF_3 、 NR^fR^g 、 $NHC(O)R^0$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、 $C(=NR^0)N(R^0)_2$ 、CN、上記に定義されたヘテロシクリル、フェニル、ピリジル、及び未置換か、又は、独立して、 $N(R^0)_2$ 及び OR^0 から選択される1若しくは2個の置換基で置換されている C_1-C_6 -アルキルから選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく；該ヘテロアリアルはまた、結合点ではない環窒素原子上で、O又は C_1-C_6 -アルキルで置換されていてもよい、

10

から選択され；

R^f は、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、又はフェニルであり；

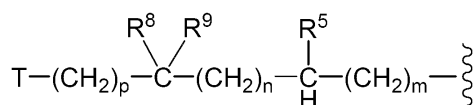
R^g は、H、独立して、フェニル、 OR^0 、 $N(R^0)_2$ 、又はハロゲンから選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい又は C_1-C_6 -アルキルであり；

R^f 及び R^g は、結合した窒素原子と一緒にあって、独立して、N、O、及びSから選択される0ないし1個の追加のヘテロ原子を有する3ないし7員の環を形成してもよく、ここで、前記環は、結合点ではない環窒素原子上で、 $C(O)R^0$ 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、 SO_2R^0 、又は未置換か、又は、独立して、 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、又はハロゲンから選択される1若しくは2個の置換基で置換されている C_1-C_6 -アルキルで置換されていてもよく；前記環はまた、硫黄原子上で、1又は2個のオキソ基で置換されていてもよく；

20

R^2 は、以下の構造：

【化3】



30

の基であって、

mは、0又は1であり；

nは、0又は1であり；

pは、0又は1であり；

Tは、 NR^6R^7 、又は OR^{10} であり；

R^5 は、H、又は未置換か、又は、独立して、 $N(R^0)_2$ 及び OR^0 から選択される1若しくは2個の置換基で置換されている C_1-C_6 -アルキル；

R^6 は、H、 C_1-C_6 -アルキル、又は C_3-C_6 -シクロアルキルであり；

40

R^7 は、

a) H；

b) 未置換か、又は、独立して、 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $OC(O)R^0$ 、 $NHC(O)R^0$ 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、フェニル、ヘテロアリアル、及びヘテロシクリルから選択される1若しくは2個の置換基で置換されている C_1-C_6 -アルキル、ここで、該ヘテロアリアル及びヘテロシクリルは、 R^e の定義において上記に示した通りである；

c) C_3-C_6 -シクロアルキル；

d) $C(O)R^0$ ；

e) $C(O)OC_1-C_6$ -アルキル；

50

- f) $C(O)NHR^0$;
 g) $C(=NH)R^0$;
 h) $C(=NR^0)NHR^0$ 、

からなる群より選択され、

R^6 及び R^7 は、結合した窒素原子と一緒にあって、独立して、N、O、及びSから選択される0又は1個の追加のヘテロ原子を有する、4ないし7員の、飽和、不飽和、又は芳香族環を形成し、ここで、前記環は、環炭素上で、独立して、ハロゲン、 CF_3 、 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、及び未置換か、又は、独立して、 OR^0 及び $N(R^0)_2$ から選択される1若しくは2個の置換基で置換されている C_1 - C_6 アルキルから選択される1ないし2個の置換基で置換されていてもよく；前記環はまた、結合点ではない環窒素原子上で、 $C(O)R^0$ 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、 SO_2R^0 、又は未置換か、又は、独立して、 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、及びハロゲンから選択される1ないし3個の置換基で置換されている C_1 - C_6 アルキルで置換されていてもよく；前記環はまた、硫黄原子上で、1又は2個のオキソ基で置換されていてもよく；

10

R^6 及び R^8 は、介在する原子と一緒にあって、独立して、N、O、及びSから選択される0又は1個の追加のヘテロ原子を有する、4ないし7員の飽和環を形成してもよく、ここで、前記環は、一緒になって環を形成したときの R^6 及び R^7 について、上記に定義された通り置換されていてもよく；

R^6 及び R^5 は、介在する原子と一緒にあって、独立して、N、O、及びSから選択される0又は1個の追加のヘテロ原子を有する、4ないし7員の飽和環を形成してもよく、ここで、前記環は、一緒になって環を形成したときの R^6 及び R^7 について、上記に定義された通り置換されていてもよく；

20

R^8 は、

a) 水素、

b) 未置換か、又は、F、 OR^0 、 $N(R^0)_2$ 、又は SO_2R^0 で置換されている C_1 - C_6 - アルキル、

c) C_3 - C_6 - シクロアルキル、

d) C_4 - C_7 - シクロアルキル - アルキル、

e) アリール、ここで、該アリールは、フェニル又はナフチルであり、かつ、前記アリールは、未置換か、又は、 C_1 - C_6 - アルキル、ハロゲン、 OCF_3 、 CF_3 、 $N(R^0)_2$ 、及び OR^0 から選択される1ないし3個の置換基で置換されている、及び

30

f) ヘテロアリール、ここで、該ヘテロアリールは、 R^e の定義において、上記に定義された通りである、

からなる群より選択され；

R^9 は、未置換か、又は、 OR^0 若しくは SO_2R^0 で置換されている C_1 - C_6 - アルキルであり；

R^8 及び R^9 は、一緒になって、独立して、N、O、及びSから選択される0又は1個の追加のヘテロ原子を有する、3ないし7員の飽和環を形成してもよく、ここで、前記環は、一緒になって環を形成したときの R^6 及び R^7 について、上記に定義された通り置換されていてもよく；

40

R^{10} は、

a) H、

b) 未置換か、又は、 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $OC(O)R^0$ 、 $NHC(O)R^0$ 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、フェニル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルから選択される1若しくは2個の置換基で置換されている C_1 - C_6 - アルキル、ここで、該ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、 R^e の定義において上記に示した通りである、

c) C_3 - C_6 - シクロアルキル、

d) $C(O)R^0$ 、

e) $C(O)NHR^0$ 、

50

からなる群より選択され；

R^3 は、 $C(O)R^{14}$ であり；

R^{14} は、 OH 、 OR^{15} 、又は $N(R^0)_2$ であり；

R^{15} は、未置換か、又は、独立して、フェニル及び $OC(O)R^0$ から選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されている C_1-C_6 アルキルであり、ここで、前記フェニルは、1 ないし 3 個の OR^0 基で置換されていてもよい；

X は、 O 、又は H 、 H であり；

各 R^0 は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又はベンジルである]

を包含する。

10

【0007】

これらの化合物は、ヒト及び農業での真菌感染症の関連病原体に対し有用な、強力な抗真菌剤である。

【0008】

本発明の追加の態様は、本発明の化合物を、任意選択による第 2 の治療剤の存在下で含む組成物に関する。さらに、本発明の態様は、本発明の化合物を調製する方法、本発明の組成物を調製する方法、本発明の化合物を使用して、患者において真菌感染症を治療又は予防する方法、及び本発明の化合物を使用して、真菌感染症を患者において制御する方法に関する。

【0009】

20

本発明の他の実施態様、態様、及び特徴は、本明細書においてさらに記載されているか、又は、記載、実施例、及び添付の特許請求の範囲を確認することから明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0010】

発明の詳細な記載

本発明は、式 (I) の化合物、及びその薬学的に許容される塩に関する。式 (I) の可変基 (variables) をさらに記載している種々の実施態様を以下に記載する。

【0011】

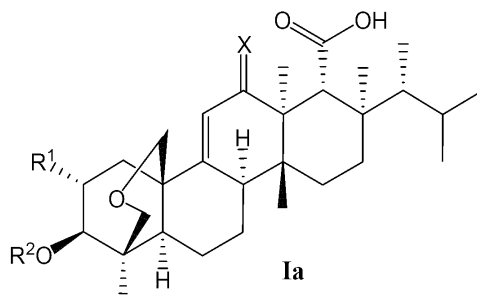
本発明の第 1 の実施態様において、 R^3 は、 $C(O)R^{14}$ であり、ここで、 R^{14} は OH であり、かつ、他の可変基は、上記の式 (I) に示した通りである。

30

【0012】

この実施態様の第 1 の態様において、該化合物は、式 (Ia)：

【化 4】



40

の化合物であり、ここで、全ての可変基は、上記の式 (I) に示した通りである。

【0013】

本発明の第 2 の実施態様において、 X は、 H 、 H であり、かつ、他の可変基は、上記の式 (I) において、又は第 1 の実施態様において示した通りである。

【0014】

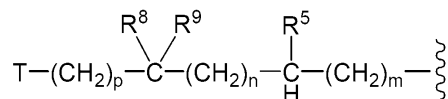
本発明の第 3 の実施態様において、 X は、 O であり、かつ、他の可変基は、上記の式 (I) において、又は第 1 の実施態様において示した通りである。

50

【0015】

本発明の第4の実施態様において、 R^2 は、以下の構造：

【化5】



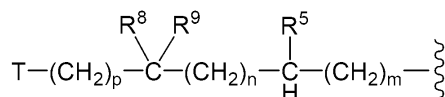
の基であり、ここで、Tは、 OR^{10} であり、かつ、他の可変基は、上記の式(I)において、又は第1ないし第3の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

10

【0016】

本発明の第5の実施態様において、 R^2 は、以下の構造：

【化6】



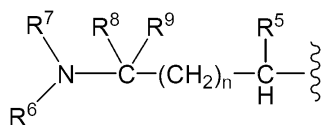
の基であり、ここで、Tは、 NR^6R^7 であり、かつ、他の可変基は、上記の式(I)において、又は第1ないし第3の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

20

【0017】

この実施態様の第1の態様において、 R^2 は、以下の構造：

【化7】



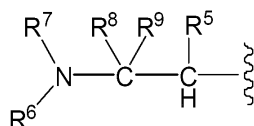
の基であり、かつ、他の可変基は、上記の式(I)において、又は第1ないし第3の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

【0018】

30

この実施態様の第2の態様において、 R^2 は、以下の構造：

【化8】



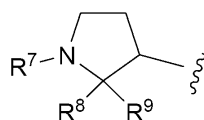
の基であり、かつ、他の可変基は、上記の式(I)において、又は第1ないし第3の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

40

【0019】

さらなる態様において、 R^5 及び R^6 は、一緒になって、以下の構造：

【化9】

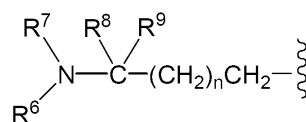


の R^2 を提供する環を形成し、かつ、他の可変基は、上記の式(I)において、又は第1ないし第3の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

【0020】

50

この実施態様の第3の態様において、 R^2 は、以下の構造：
【化10】

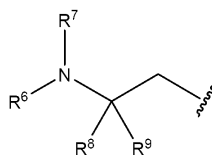


の基であり、かつ、他の可変基は、上記の式（I）において、又は第1ないし第3の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

【0021】

10

この実施態様の第4の態様において、 R^2 は、以下の構造：
【化11】



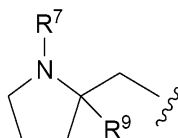
の基であり、かつ、他の可変基は、上記の式（I）において、又は第1ないし第3の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

【0022】

20

さらなる態様において、 R^6 及び R^8 は、一緒になって、以下の構造：

【化12】

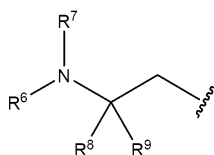


の R^2 を提供する環を形成し、かつ、他の可変基は、上記の式（I）において、又は第1ないし第3の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

【0023】

30

この実施態様の第5の態様において、 R^2 は、以下の構造：
【化13】



の基であり、ここで、

40

R^6 は、H、又は C_1-C_3 -アルキルであり；

R^7 は、H、又はメチルであり；

R^8 は、 C_1-C_5 -アルキル、 C_3-C_5 -シクロアルキル、又は C_4-C_6 -シクロアルキル-アルキルであり；

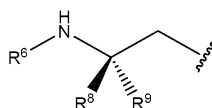
R^9 は、H、又は C_1-C_3 -アルキルであり；

或いは、 R^8 及び R^9 は、一緒になって、O又はSから選択される0ないし1個のヘテロ原子を有する、5ないし6員の飽和環を形成してもよく；かつ、他の可変基は、上記の式（I）において、又は第1ないし第3の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

【0024】

50

この実施態様の第6の態様において、 R^2 は、以下の構造：
【化14】



の基であり、ここで、

R^6 は、H、メチル、エチル、又はn-プロピルであり；

R^8 は、エチル、i-プロピル、t-ブチル、又は1-メチルシクロプロピルであり；

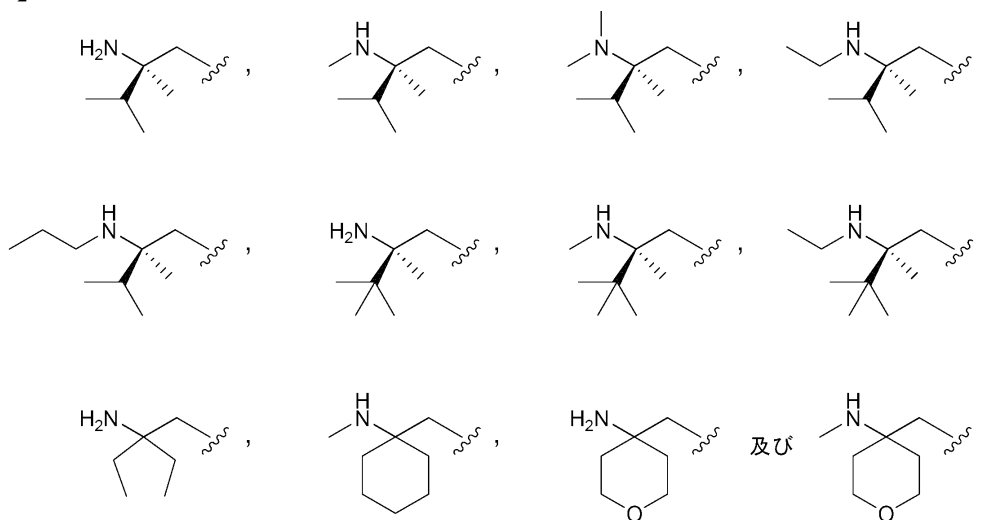
R^9 は、メチル又はエチルであり；

或いは、 R^8 及び R^9 は、一緒になって、0又は1個の酸素原子を含有する6員の飽和環を形成してもよく；かつ、他の可変基は、上記の式（I）において、又は第1ないし第3の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

【0025】

この実施態様の第7の態様において、 R^2 は、

【化15】

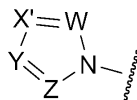


からなる群より選択され、かつ、他の可変基は、上記の式（I）において、又は第1ないし第3の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

【0026】

本発明の第6の実施態様において、 R^1 は、以下の構造：

【化16】



の基であり、ここで、W、 X' 、Y、及びZは、独立して、N及びCR^eから選択され、ただし、W、 X' 、Y、及びZのうちの2個は、CR^eであり；かつ、他の可変基は、上記の式（I）において、又は第1ないし第5の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

【0027】

この実施態様の第1の態様において、 R^1 は、以下の構造：

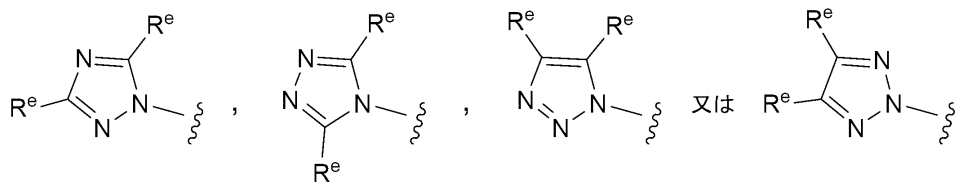
10

20

30

40

【化 17】



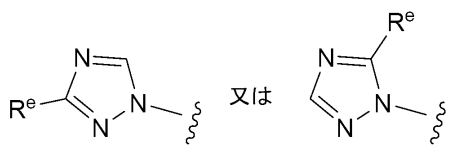
の基であり、ここで、各 R^e は、独立して、上記に定義されたように選択され、かつ、他の可変基は、上記の式 (I) において、又は第 1 ないし第 5 の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

10

【0028】

この実施態様の第 2 の態様において、 R^1 は、以下の構造：

【化 18】



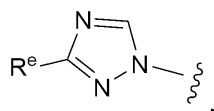
の基であり、ここで、 R^e は、上記に定義された通りであり、かつ、他の可変基は、上記の式 (I) において、又は第 1 ないし第 5 の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

20

【0029】

この実施態様の第 3 の態様において、 R^1 は、以下の構造：

【化 19】



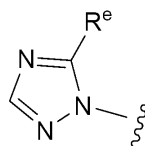
の基であり、ここで、 R^e は、 NR^fR^g であり、かつ R^f 及び R^g 、並びに他の可変基は、上記の式 (I) において、又は第 1 ないし第 5 の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

30

【0030】

この実施態様の第 4 の態様において、 R^1 は、以下の構造：

【化 20】



40

の基であり、ここで、 R^e は、以下のもの：

a) H、

b) ハロゲン、

c) $C(O)NR^fR^g$ 、

d) ヘテロシクリル、ここで、該ヘテロシクリルは、N、O、又は S から選択される 1、又は 2 個のヘテロ原子を有する、4 ないし 6 員の飽和又は不飽和非芳香族環であって、該環上の炭素又は窒素を介して結合され、かつ、環炭素上で、 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、イミノ、又はオキソで置換されていてもよく；該ヘテロシクリルはまた、結合点ではない環窒素原子上で、 $C(O)R^0$ 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、又は C_1-C_4 アル

50

キルで置換されていてもよい；

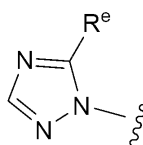
e) アリール、ここで、該アリールは、フェニル又はナフチルであり、かつ該アリールは、未置換か、又は、独立して、ハロゲン、 CF_3 、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^0)\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、及び C_1-C_3 -アルキルから選択される1若しくは2個の置換基で置換されており、ここで、前記アルキルは、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 又は OR^0 で置換されていてもよい；及び

f) ヘテロアリール、ここで、該ヘテロアリールは、N、O、又はSから選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を有する、5若しくは6員の芳香族環であって、環炭素又は環窒素を介して結合され、かつ、結合点ではない環炭素上で、独立して、ハロゲン、 CF_3 、 NR^fR^g 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^0$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^0)\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 CN 、及び C_1-C_3 -アルキルから選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく、ここで、前記アルキルは、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 又は OR^0 で置換されていてもよく；該ヘテロアリールはまた、結合点ではない窒素原子上で、O又は C_1-C_3 -アルキルで置換されていてもよい、から選択され、かつ、他の可変基は、上記の式(I)において、又は第1ないし第5の実施態様のいずれかにおいて示した通りである；

【0031】

この実施態様の第5の態様において、 R^1 は、以下の構造：

【化21】

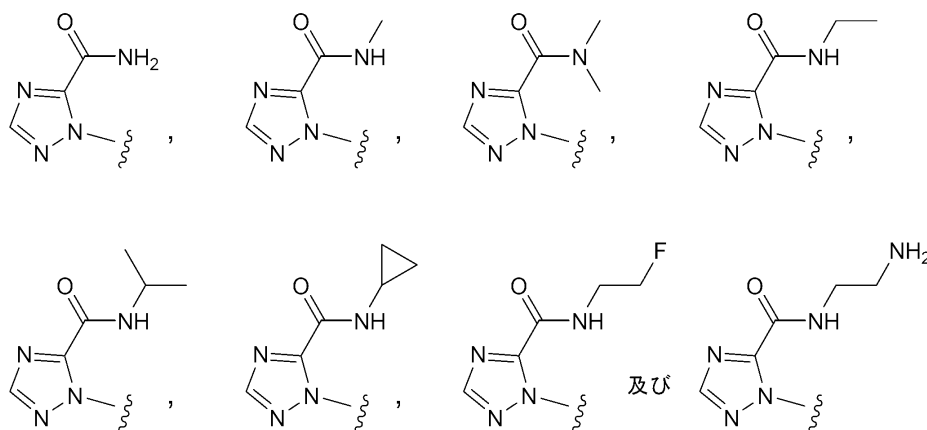


の基であり、ここで、 R^e は、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ であり、かつ、他の可変基は、上記の式(I)において、又は第1ないし第5の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

【0032】

本発明のこの態様の例示的な R^1 基は、限定するものではないが、以下のものを包含する：

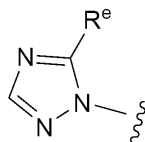
【化22】



【0033】

この実施態様の第6の態様において、 R^1 は、以下の構造：

【化 2 3】



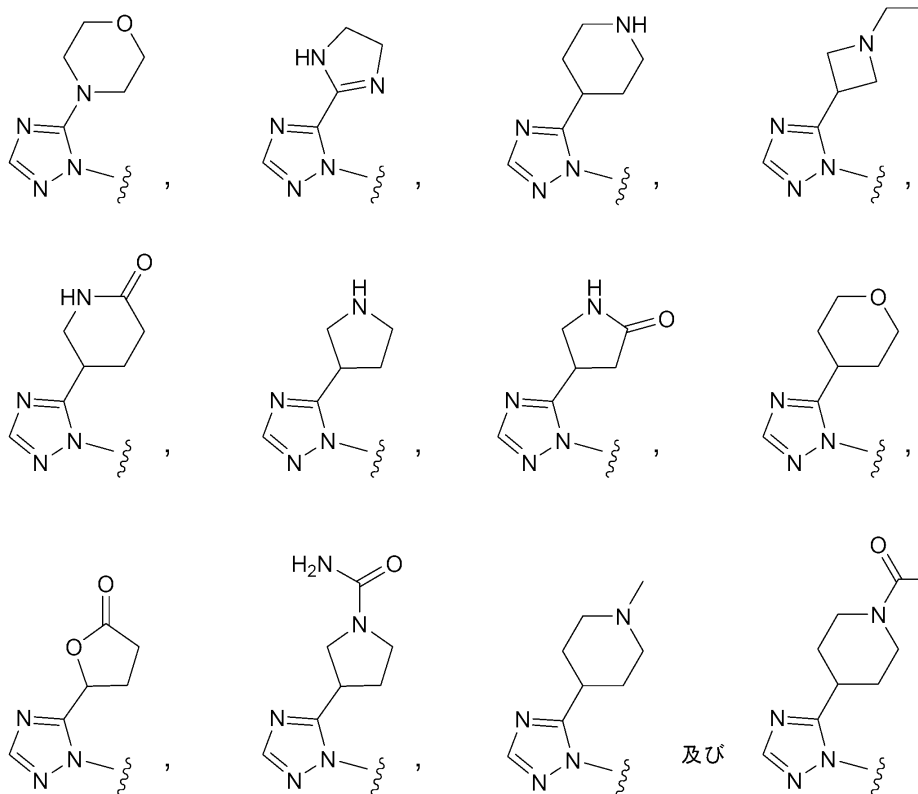
の基であり、ここで、 R^e は、ヘテロシクリルであり、ここで、該ヘテロシクリルは、N、O、又はSから選択される1又は2個のヘテロ原子を有する、4ないし6員の飽和又は不飽和非芳香族環であって、該環上の炭素又は窒素を介して結合され、かつ、環炭素上で、 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、イミノ、又はオキソで置換されていてもよく；該ヘテロシクリルはまた、結合点ではない環窒素原子上で、 $C(O)R^0$ 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、又は C_1-C_4 アルキルで置換されていてもよく；かつ、他の可変基は、上記の式(I)において、又は第1ないし第5の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

10

【0034】

本発明のこの態様の例示的な R^1 基は、限定するものではないが、以下のものを包含する：

【化 2 4】



20

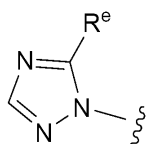
30

40

【0035】

この実施態様の第7の態様において、 R^1 は、以下の構造：

【化 2 5】



の基であり、ここで、 R^e は、アリールであり、ここで、該アリールは、フェニル又はナ

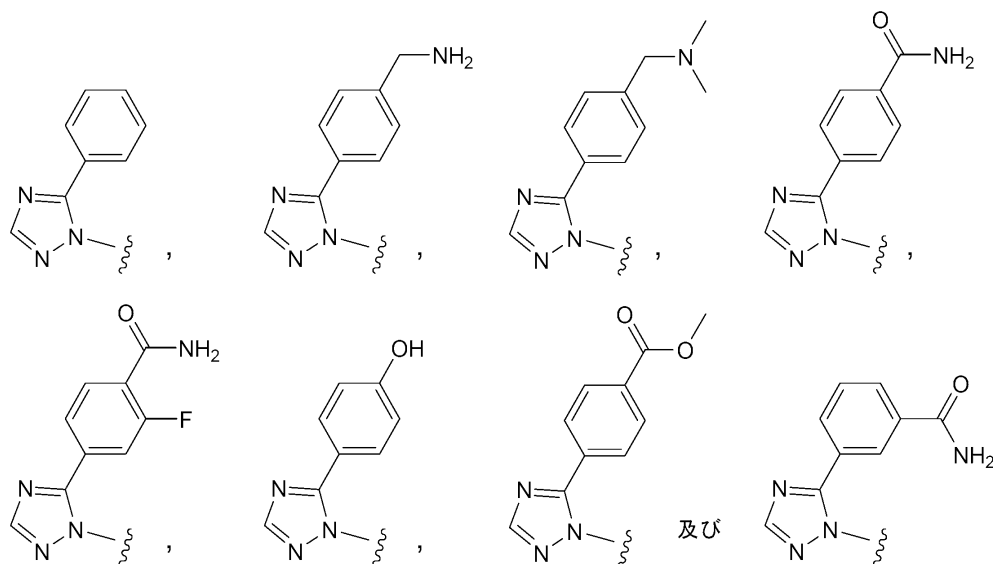
50

フチルであり、かつ、該アリールは、未置換か、又は、独立して、ハロゲン、 CF_3 、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^0)\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、及び C_1-C_3 -アルキルから選択される1若しくは2個の置換基で置換されており、ここで、前記アルキルは、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、又は OR^0 で置換されていてもよく；かつ、他の可変基は、上記の式(I)において、又は第1ないし第5の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

【0036】

本発明のこの態様の例示的な R^1 基は、限定するものではないが、以下のものを包含する：

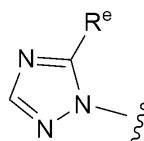
【化26】



【0037】

この実施態様の第8の態様において、 R^1 は、以下の構造：

【化27】

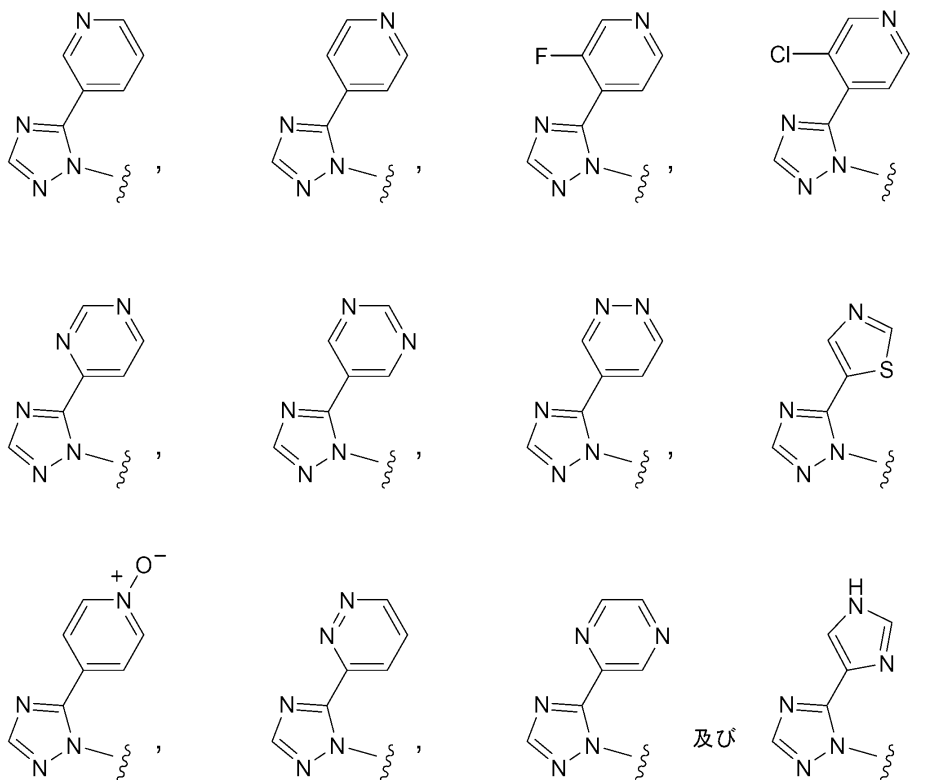


の基であり、ここで、 R^e は、ヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロアリールは、N、O、又はSから選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を有する、5若しくは6員の芳香族環であって、環炭素又は環窒素を介して結合され、かつ、結合点ではない環炭素上で、ハロゲン、 NR^fR^g 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^0$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^0)\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 CN 、又は C_1-C_3 アルキルで置換されていてもよく、ここで、前記アルキルは、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 又は OR^0 で置換されていてもよく；該ヘテロアリールはまた、結合点ではない窒素原子上で、O又は C_1-C_3 アルキルで置換されていてもよく；かつ、他の可変基は、上記の式(I)において、又は第1ないし第5の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

【0038】

本発明のこの態様の例示的な R^1 基は、限定するものではないが、以下のものを包含する：

【化 2 8】



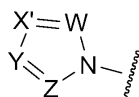
10

20

【0039】

本発明の第7の実施態様において、 R^1 は、以下の構造：

【化 2 9】



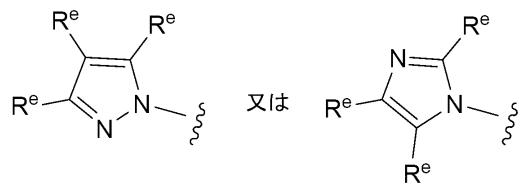
30

の基であり、ここで、 W 、 X' 、 Y 、及び Z は、独立して、 N 及び CR^e から選択され、ただし、 W 、 X' 、 Y 、及び Z のうちの3個は、 CR^e であり；かつ、他の可変基は、上記の式（I）において、又は第1ないし第5の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

【0040】

この実施態様の第1の態様において、 R^1 は、以下の構造：

【化 3 0】



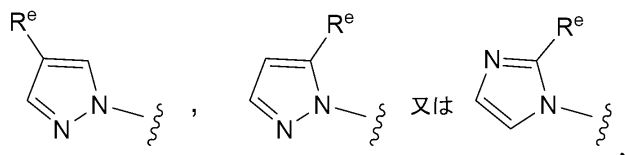
40

の基であり、ここで、各 R^e は、独立して、上記に定義された通り選択され、かつ、他の可変基は、上記の式（I）において、又は第1ないし第5の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

【0041】

この実施態様の第2の態様において、 R^1 は、以下の構造：

【化 3 1】



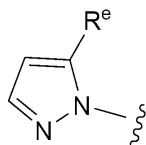
の基であり、ここで、 R^e は、上記に定義された通りであり、かつ、他の可変基は、上記の式 (I) において、又は第 1 ないし第 5 の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

10

【0042】

この実施態様の第 3 の態様において、 R^1 は、以下の構造：

【化 3 2】



20

の基であり、ここで、 R^e は、以下のもの：

a) H；

b) $C(O)NR^fR^g$ ；

c) アリール、ここで、該アリールは、フェニル又はナフチルであり、かつ、該アリールは、未置換か、又は、独立して、ハロゲン、 CF_3 、 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 CN 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、 $C(=NR^0)N(R^0)_2$ 、及び C_1-C_3 -アルキルから選択される 1 若しくは 2 個の置換基で置換されており、ここで、前記アルキルは、 $N(R^0)_2$ 又は OR^0 で置換されていてもよい；及び、

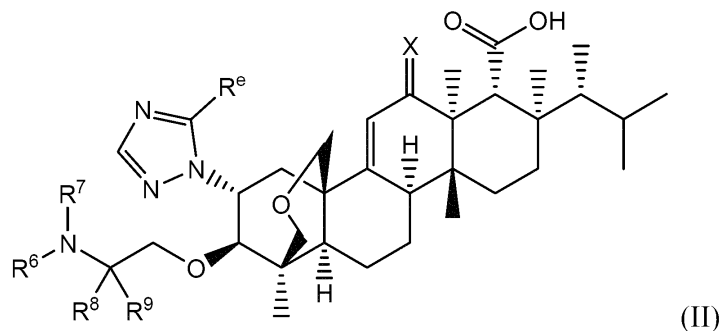
d) ヘテロアリール、ここで、該ヘテロアリールは、N、O、又は S から選択される 1、2、又は 3 個のヘテロ原子を有する、5 若しくは 6 員の芳香族環であって、環炭素又は環窒素を介して結合され、かつ、結合点ではない環炭素上で、ハロゲン、 NR^fR^g 、 $NHC(O)R^0$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、 $C(=NR^0)N(R^0)_2$ 、 CN 、又は C_1-C_3 アルキルで置換されていてもよく、ここで、前記アルキルは、 $N(R^0)_2$ 又は OR^0 で置換されていてもよく；該ヘテロアリールはまた、結合点ではない窒素原子上で、O 又は C_1-C_3 アルキルで置換されていてもよい、から選択され、かつ、他の可変基は、上記の式 (I) において、又は第 1 ないし第 5 の実施態様のいずれかにおいて示した通りである。

30

【0043】

本発明の 1 つの実施態様において、式 II：

【化 3 3】



(II)

40

50

の化合物又はその薬学的に許容される塩

[式中、

Xは、O、又はH、Hであり；

R^eは、C(O)NR^fR^gか、又は、1若しくは2個の窒素原子を含有する6員環のヘテロアリール基であり、ここで、該ヘテロアリール基は、環炭素上でフルオロ又はクロロによって、或いは、環窒素上で酸素によって、一置換されていてもよく；

R^f、R^g、R⁶、及びR⁷は、各々独立して、水素又はC₁－C₃アルキルであり；

R⁸は、C₁－C₄アルキル、C₃－C₄シクロアルキル、又はC₄－C₅シクロアルキル－アルキルであり；

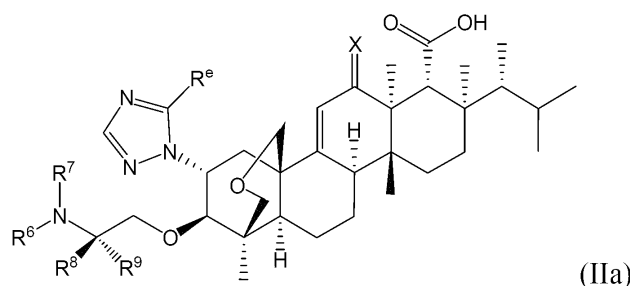
R⁹は、メチル又はエチルであり；

R⁸及びR⁹は、一緒になって、1個の酸素原子を含有する6員の飽和環を形成する]が提供される。

【0044】

本発明の別の実施態様において、式IIa：

【化34】



の化合物又はその薬学的に許容される塩

[式中、各置換基は、一般式IIに示した通りである]が提供される。

【0045】

これらの実施態様(式II及びIIa)の第1の態様において、Xは、H、Hであり、かつ、他の可変基は、一般式IIに示した通りである：

【0046】

これらの実施態様の第2の態様において、R^eは、ピリジル又はピリミジニルのいずれかであり、環炭素上でフルオロ又はクロロによって、或いは、環窒素上で酸素によって、一置換されていてもよく、かつ、他の置換基は、第1の態様又は一般式IIにおいて定義された通りである。

【0047】

これらの実施態様の第3の態様において、R^eは、4-ピリジルであり、かつ、他の置換基は、第1の態様又は一般式IIにおいて定義された通りである。

【0048】

これらの実施態様の第4の態様において、R^eは、C(O)NH₂又はC(O)NH(C₁－C₃アルキル)であり、かつ、他の置換基は、第1の態様又は一般式IIにおいて定義された通りである。

【0049】

これらの実施態様の第5の態様において、R⁸は、C₁－C₄アルキルであり、R⁹は、メチルであり；かつ、他の置換基は、第1ないし第4の態様、又は一般式IIにおいて定義された通りである。

【0050】

これらの実施態様の第6の態様において、R⁸は、t-ブチルであり、R⁹は、メチル

10

20

30

40

50

であり；かつ、他の置換基は、第 1 ないし第 4 の態様、又は一般式 I I において定義された通りである。

【0051】

これらの実施態様の第 7 の態様において、 R^6 及び R^7 は、独立して、水素及びメチルから選択され、かつ、他の置換基は、第 1 ないし第 6 の態様、又は一般式 I I において定義された通りである。

【0052】

本発明の別の実施態様において、本発明の化合物は、（その遊離塩基又は薬学的に許容される塩として）以下に示された実施例 1 ないし 318 において示された例示的な化学種から選択される。

【0053】

本発明の別の実施態様は、以下を包含する（ここで、式（I）の化合物についての言及は、上記記載の様々な実施態様及び態様、並びにその薬学的に許容される塩を包含する）：

（a） 式（I）の化合物と、担体、アジュバント、又はビヒクルとを含む組成物；
（b） 式（I）の化合物と、薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルとを含む医薬組成物；

（c） 第 2 の治療剤をさらに含む、（b）の医薬組成物；

（d） 第 2 の治療剤が、アゾール、ポリエン、プリン若しくはピリミジンヌクレオチド阻害剤、ニューモカンジン若しくはエキノカンジン誘導体、タンパク質伸長因子阻害剤、キチン阻害剤、マンナン阻害剤、殺菌性／透過性増強（BPI）タンパク質産物、又は免疫調整剤である、（c）の医薬組成物；

（e） 第 2 の治療剤が、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、ポリコナゾール、ボサコナゾール、アムホテリシン B、フルシトシン、アニデュラフンギン、ミカフンギン、又はカスポフンギンである、（d）の医薬組成物；

（f） （1）式（I）の化合物及び（2）第 2 の治療剤である医薬的組合せであり、ここで、式（I）の化合物及び第 2 の治療剤は、各々、この組合せが真菌／細菌感染症の治療又は予防に有効となる量で使用される；

（g） 第 2 の治療剤が、アゾール、ポリエン、プリン若しくはピリミジンヌクレオチド阻害剤、ニューモカンジン若しくはエキノカンジン誘導体、タンパク質伸長因子阻害剤、キチン阻害剤、マンナン阻害剤、殺菌性／透過性増強（BPI）タンパク質産物、又は免疫調整剤である、（f）の医薬組合せ；

（h） 第 2 の治療剤が、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、ポリコナゾール、ボサコナゾール、アムホテリシン B、フルシトシン、アニデュラフンギン、ミカフンギン、又はカスポフンギンである、（g）の医薬組合せ；

（i） 有効量の式（I）の化合物を患者に投与することを含む、（1，3）- β -D-グルカン合成酵素をそれを必要とする患者において阻害する方法；

（j） 有効量の式（I）の化合物を患者に投与することを含む、真菌感染症をそれを必要とする患者において治療又は予防する方法；

（k） 式（I）の化合物が、真菌／細菌感染症に有効な第 2 の治療剤と組合せて、順次又は同時に投与される、（j）の方法；

（l） 第 2 の治療剤が、アゾール、ポリエン、プリン若しくはピリミジンヌクレオチド阻害剤、ニューモカンジン若しくはエキノカンジン誘導体、タンパク質伸長因子阻害剤、キチン阻害剤、マンナン阻害剤、殺菌性／透過性増強（BPI）タンパク質産物、又は免疫調整剤である、（k）の方法；

（m） 第 2 の治療剤が、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、ポリコナゾール、ボサコナゾール、アムホテリシン B、フルシトシン、アニデュラフンギン、ミカフンギン、又はカスポフンギンである、（l）の方法；

（n） （b）、（c）、（d）、若しくは（e）の医薬組成物、又は、（f）、（g）、若しくは（h）の組合せを患者に投与することを含む、（1，3）- β -D-グルカ

10

20

30

40

50

ン合成酵素をそれを必要とする患者において阻害する方法；

(o) (b)、(c)、(d)、若しくは(e)の医薬組成物、又は、(f)、(g)、若しくは(h)の組合せを患者に投与することを含む、真菌感染症をそれを必要とする患者において治療若しくは予防する方法。

【0054】

本発明はまた、(a) (1, 3) - β - D - グルカン合成酵素をそれを必要とする患者において阻害すること、又は(b)真菌感染症を治療若しくは予防すること：(i)における使用のための、(ii)そのための医薬としての使用のための、又は(iii)そのための医薬の調製における使用のための、本発明の化合物も包含する。これらの使用においては、本発明の化合物を真菌／細菌感染症に有効な一種以上の第2の治療剤と組合せて、順次又は同時に投与してもよい。

10

【0055】

上記に示した化合物の実施態様において、各実施態様が、そのような組合せが安定な化合物を提供しかつ該実施態様の記載に合致する範囲内で、1種以上の他の実施態様と組合せてもよいことが理解されるべきである。上記の(a)ないし(o)に示した組成物及び方法の実施態様は、化合物の実施態様の組合せから結果として生じるような実施多様も含め、化合物の全ての実施態様を包含するものと解釈されることが、さらに理解されるべきである。

【0056】

加えて、上記に示された化合物の実施態様の記載において、示された置換は、その置換基が定義に合致する安定な化合物を提供する範囲内でのみ包含されることが理解される。

20

【0057】

本発明の追加の実施態様は、上記の(a) - (o)に示した医薬組成物、組合せ、及び方法と、先行する段落に示された使用とを包含し、ここで、それに使用された本発明の化合物は、上記記載の化合物の実施態様又は態様のうちの1つの化合物である。これらの実施態様又は態様並びに以下に記載したものの全てにおいて、当該化合物は、適切である場合、薬学的に許容される塩又は水和物の形態で使用してもよい。

【0058】

本発明の化合物（薬学的に許容される塩及び／又は水和物の形態を包含する）は、以下の1種以上を含む、酵母及び真菌に対し、抗菌（例えば、抗真菌）活性をもつ：アクレモニウム属（*Acremonium*）、アブシジア属（例えば、アブシジア・コリムビフェラ（*Absidia corymbifera*））、アルタナリア属（*Alternaria*）、アスペルギルス属（例えば、アスペルギルス・クラバツス（*Aspergillus clavatus*）、アスペルギルス・フラブス（*Aspergillus flavus*）、アスペルギルス・フミガツス（*Aspergillus fumigatus*）、アスペルギルス・ニズランズ（*Aspergillus nidulans*）、アスペルギルス・ニゲル（*Aspergillus niger*）、アスペルギルス・テレウス（*Aspergillus terreus*）、及びアスペルギルス・ベルシカラー（*Aspergillus versicolor*））、ビポラリス属（*Bipolaris*）、ブラストミセス属（例えば、ブラストミセス・デルマチチジス（*Blastomyces dermatitidis*））、ブラストシゾミセス属（例えば、ブラストシゾミセス・カピタツス（*Blastoschizomyces capitatus*））、カンジダ属（例えば、カンジダ・アルビカンス（*Candida albicans*））、カンジダ・グラブラタ（*Candida glabrata*）（トルロプシス・グラブラタ（*Torulopsis glabrata*））、カンジダ・ギリエルモンディ（*Candida guilliermondii*）、カンジダ・ケフィル（*Candida kefyr*）、カンジダ・クルセイ（*Candida krusei*）、カンジダ・ルシタニアエ（*Candida lusitaniae*）、カンジダ・パラプシロシス（*Candida parapsilosis*）、カンジダ・シュードトロピカリス（*Candida pseudotropicalis*）、カンジダ・ステラトイデア（*Cand*

30

40

50

ida stellatoidea)、カンジダ・トロピカリス (*Candida tropicalis*)、カンジダ・ユチリス (*Candida utilis*)、カンジダ・リポリチカ (*Candida lipolytica*)、カンジダ・ファマタ (*Candida famata*)、及びカンジダ・ルゴサ (*Candida rugosa*)、クラドスポリウム属 (例えば、クラドスポリウム・カリオニ (*Cladosporium carrionii*)、及びクラドスポリウム・トリクロイデス (*Cladosporium trichloides*))、コクシジオイデス属 (例えば、コクシジオイデス・イミチス (*Coccidioides immitis*))、クリプトコッカス属 (例えば、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ (*Cryptococcus neoformans*))、クルブラリア属 (*Curvularia*)、クニンガメラ属 (例えば、クニンガメラ・エレガンス (*Cunninghamella elegans*))、皮膚糸状菌 (*Dermatophyte*)、エクソフィアラ属 (例えば、エキソフィアラ・デルマチチジス (*Exophiala dermatitidis*) 及びエクソフィアラ・スピニフェラ (*Exophiala spinifera*))、エピデルモフィトン属 (例えば、エピデルモフィトン・フロコサム (*Epidermophyton floccosum*))、フォンセカエ属 (例えば、フォンセカエ・ペドロソイ (*Fonsecaea pedrosoi*))、フザリウム属 (例えば、フザリウム・ソラニ (*Fusarium solani*))、ゲオトリカム属 (例えば、ゲオトリカム・カンディダム (*Geotrichum candidum*) 及びゲオトリカム・クラバタム (*Geotrichum clavatum*))、ヒストプラズマ属 (例えば、ヒストプラズマ・カプスラタム・バリエント・カプスラタム (*Histoplasma capsulatum* var. *Capsulatum*))、マラセチア属 (例えば、マラセチア・フルフル (*Malassezia furfur*))、ミクロスポラム属 (例えば、ミクロスポラム・カニス (*Microsporum canis*) 及びミクロスポラム・ギプセウム (*Microsporum gypseum*))、ムコール属 (*Mucor*)、パラコクシジオイデス属 (例えば、パラコクシジオイデス・ブラシリエンシス (*Paracoccidioides brasiliensis*))、ペニシリウム属 (例えば、ペニシリウム・マルネフェイ (*Penicillium Marneffeii*))、フィアロフォラ属 (*Phialophora*)、ピチロスポラム・オバーレ (*Pityrosporum ovale*)、ニューモシスチス属 (例えば、ニューモシスチス・カリニ (*Pneumocystis carinii*))、シュードアレスケリア属 (例えば、シュードアレスケリア・ボイディ (*Pseudallescheria boydii*))、リゾプス属 (例えば、リゾプス・ミクロスポラス・バリエント・リゾポジフォリミス (*Phizopus microsporus* var. *rhizopodiformis*) 及びリゾプス・オリザエ (*Rhizopus oryzae*)、サッカロミセス属 (例えば、サッカロミセス・セレビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*))、セドスポリウム属 (例えば、セドスポリウム・アピオスペルム (*Scedosporium apiospermum*))、スコプラリオプシス属 (*Scopulariopsis*)、スポロトリクス属 (例えば、スポロトリクス・シェンキイ (*Sporothrix schenckii*))、トリコデルマ属 (*Trichoderma*)、トリコフィトン属 (例えば、トリコフィトン・メンタグロファイトス (*Trichophyton Mentagrophytes*) 及びトリコフィトン・ルブルム (*Trichophyton rubrum*))、及びトリコスポロン属 (例えば、トリコスポロン・アサヒイ (*Trichosporon asahii*)、及びトリコスポロン・ベイゲリイ (*Trichosporon beigelii*)、及びトリコスポロン・クタネウム (*Trichosporon cutaneum*))。本発明の化合物は、全身性のヒト病原性糸状菌感染症を引き起こす菌に対して有用であるばかりでなく、トリコデルマ属の種 (*Trichoderma* sp.) 及び他のカンジダ属の種 (*Candida* spp.) などの、表層真菌感染症を引き起こす菌に対しても有用である。本発明の化合物は、アスペルギリウス・フラブス (*Aspergillus*)、アスペルギルス・フミガツス (*Aspergill*

10

20

30

40

50

us fumigatus)、カンジダ・アルビカンズ、カンジダ・パラプシソロシス、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ、サッカロミセス・セレピシエ、及びトリコフィトン・メンタグロファイトスに対し、特に有効である。

【0059】

その抗真菌活性を考慮すれば、式(I)の化合物は、皮膚、眼、毛、爪、口腔粘膜、胃腸管、気管支、肺、心内膜、脳、髄膜、泌尿器、腔部、口腔、眼球(ophthalmus)、全身、腎臓、気管支、心臓、外耳道、骨、鼻腔、副鼻腔、脾臓、肝臓、皮下組織、リンパ管、胃腸、関節、筋肉、腱、肺中の間質形質細胞、血液などにおける、様々な表在性、皮膚性、皮下性、及び全身性の真菌感染症の1種以上を治療及び／又は予防するのに有用である。

10

【0060】

それ故、本発明の化合物は、皮膚糸状菌症(例えば、白癬症(trichophytosis)、白癬(ringworm)又は白癬(tinea)感染症)、水虫、爪周囲炎、癬風、紅色陰癬、間擦疹、真菌性おむつかぶれ、カンジダ外陰炎、カンジダ龟头炎、外耳炎、カンジダ症(皮膚及び粘膜皮膚)、慢性粘膜カンジダ症(例えば、鵝口瘡及び腔カンジダ症)、クリプトコッカス症、ゲオトリクム症、トリコスボロン症、アスペルギルス症、ペニシリウム症、フザリウム症、接合菌症、スポロトリクム症、クロモミセス症、コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症、ブラストミセス症、パラコクシジオイデス症、シェードアレシエリア症、菌腫、糸状菌性角膜炎、耳真菌症、ニューモシスチス症、及び真菌血症などの様々な感染症の1種以上を予防及び治療するのに有用である。本発明の化合物はまた、全身性及び局所性の真菌感染症を予防するための予防剤として使用してもよい。予防剤としての使用は、例えば、免疫無防備状態の患者(例えば、AIDS患者、癌治療を受けている患者、又は移植患者)の感染症の予防において、選択的消化管除染レジメンの一部として適切であり得る。抗生物質治療の間に、真菌の過剰増殖を予防することも、ある疾患症候群又は医原性状態において望ましいことがある。

20

【0061】

本発明の化合物と組合せて使用してもよいアゾールの例は、限定するものではないが、フルコナゾール、ポリコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、ラブコナゾール、デトコナゾール(deticonazole)、クロトリマゾール、及びボサコナゾールを包含する。本化合物と組合せて使用してもよいポリエンの例は、限定するものではないが、アムホテリシンB、ナイスタチン、そのリボソーム型及び脂質型、例えば、アベルセット(ABELCET)、アムピソム(AMBISOME)、及びアムホシル(AMPHOCIL)を包含する。本化合物と組合せて使用してもよいプリン又はピリミジンヌクレオチド阻害剤の例は、限定するものではないが、フルシトシン、又はポリオキシシン、例えば、ニッコーマイシン、特にニッコーマイシンZ若しくはニッコーマイシンXを包含する。本化合物と組合せて使用してもよい別のクラスの治療剤は、キチン阻害剤を包含する。本化合物と組合せて使用してもよい伸長因子阻害剤の例は、限定するものではないが、ソルダリン及びその類似体を包含する。本化合物と組合せて使用してもよいニューモカンジン又はエキノカンジン誘導体は、限定するものではないが、シロフンギン、アニデュラファンギン、ミカファンギン、及びカスポファンギンを包含する。本化合物と組合せて使用してもよいマンナン阻害剤の例は、限定するものではないが、プレダマイシンを包含する。本化合物と組合せて使用してもよい殺菌性／透過性増強(BPI)タンパク質産物の例は、限定するものではないが、XMP. 97及びXMP. 127を包含する。本化合物と組合せて使用してもよい免疫調整剤の例は、限定するものではないが、インターフェロン(例えば、IL-1、IL-2、IL-3、及びIL-8)、デフェンシン、タクロリムス、及びG-CSF(顆粒球コロニー刺激因子)を包含する。

30

40

【0062】

本明細書で使用する時、用語「アルキル」は、指定された範囲内の炭素原子数を有する任意の直鎖又は分枝鎖型アルキル基を指す。したがって、例えば、「C₁₋₆アルキル」(又は「C₁-C₆アルキル」)は、全てのヘキシルアルキル及びペンチルアルキル異

50

性体、並びに *n*－、*i s o*－、*s e c*－、及び *t*－ブチル、*n*－及びイソプロピル、エチル、及びメチルを指す。別の例として、「 C_{1-4} アルキル」は、*n*－、*i s o*－、*s e c*－、及び *t*－ブチル、*n*－及びイソプロピル、エチル、及びメチルを指す。

【0063】

用語「シクロアルキル」は、指定された範囲内の炭素原子数を有するアルカンの任意の環式の環を指す。したがって、例えば、「 C_{3-6} シクロアルキル」（又は「 C_3-C_6 シクロアルキル」）は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルを指す。

【0064】

用語「シクロアルキル－アルキル」（又は同様に「アルキル－シクロアルキル」）は、本明細書で用いるとき、上記記載のアルキル部分を包含しかつ上記記載のシクロアルキル部分も包含する系を指す。「シクロアルキル－アルキル」（又は「アルキル－シクロアルキル」）への結合は、シクロアルキル部分又はアルキル部分のいずれかを介してよい。「シクロアルキル－アルキル」系における指定された炭素原子数は、アルキル部分及びシクロアルキル部分の双方における炭素原子の総数を指す。 C_4-C_7 シクロアルキル－アルキルの例は、限定するものではないが、メチルシクロプロピル、ジメチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、トリメチルシクロブチル、エチルシクロペンチル、メチルシクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルエチル、及びシクロヘキシルメチルを包含する。

【0065】

用語「アルケニル」は、指定された範囲内の炭素原子数を有し、かつ、少なくとも1つの二重結合を含有する、直鎖又は分枝鎖型の非環式不飽和炭化水素を指す。したがって、例えば、「 C_2-C_3 アルケニル」は、ビニル、(1*Z*)－1－プロペニル、(1*E*)－1－プロペニル、2－プロペニル、又はイソプロペニルを指す。

【0066】

用語「ハロゲン」（又は「ハロ」）は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素を指す（これに代えて、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードとも呼ばれる）。

【0067】

用語「オキソ」は、 $=O$ を意味し、かつ本明細書で用いるとき、用語「イミノ」は、 $=NR^0$ を意味し、ここで、 R^0 は、既に定義された通りである。

【0068】

本明細書で用いるとき、用語「又は」は、適切である場合には組合せてもよい代替え物を意味する。

【0069】

特に別言しない限り、本明細書に挙げた範囲は、全て包括的である。例えば、「1ないし4個のヘテロ原子」を含有すると記載された複素環式環は、該環が、1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含有し得ることを意味する。また、本明細書で挙げられた任意の範囲がその範囲内に、その範囲内の下位範囲を全て包含することも理解されるべきである。したがって、例えば、「1ないし4個のヘテロ原子」を含有すると記載された複素環式環は、その態様として、2ないし4個のヘテロ原子、3又は4個のヘテロ原子、1ないし3個のヘテロ原子、2又は3個のヘテロ原子、1又は2個のヘテロ原子、1個のヘテロ原子、2個のヘテロ原子などを含有する複素環式環を包含することを意図している。

【0070】

結果として安定な化合物が得られるならば、本明細書に定義された種々のシクロアルキル、及び、複素環式／ヘテロアリール環及び環系のいずれもが、任意の環原子（すなわち、任意の炭素原子又は任意のヘテロ原子）において、化合物の残りの部分に結合してもよい。適当な5又は6員の複素芳香族環は、限定するものではないが、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、及びチアジ

10

20

30

40

50

ゾリルを包含する。適当な9又は10員のヘテロアリール環は、限定するものではないが、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾイル、イミダゾピリジニル、トリアゾロピリジニル、及びイミダゾピリミジニルを包含する。適当な4ないし6員のヘテロシクリルは、限定するものではないが、アゼチジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、チアジナニル、チアジアジナニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、及びジオキサニルを包含する。

【0071】

「安定な」化合物は、調製及び単離が可能なものであり、かつその構造及び特性が、本明細書に記載の目的（例えば、患者への治療的又は予防的投与）のために該化合物を使用させるのに十分な時間にわたり、本質的に変化することなく存続する、又は存続させ得る化合物である。1つの化合物についての言及はまた、該化合物の安定な複合体、例えば安定な水和物も包含する。

【0072】

置換基及び置換パターンの選択の結果として、本発明の化合物のあるものは、不斉中心を有してもよく、立体異性体の混合物として、又は個々のジアステレオマー、又はエナンチオマーとして存在してもよい。別に指定しない限り、これらの化合物の全ての異性体は、単離されたものか又は混合物の状態であるかにかかわらず、本発明の範囲内にある。また、示された本化合物の互変異性体型も、本発明の範囲内に包含される。

【0073】

任意の構成要素中に、又は式(I)中に、又は本発明の化合物を示しかつ記載している他の任意の式中に、任意の可変基が1回以上出現する場合、その出現毎の定義は、他の全ての出現におけるその定義とは無関係である。また、置換基及び／又は可変基の組合せは、かかる組合せが結果として安定な化合物を生じる場合にのみ許容される。

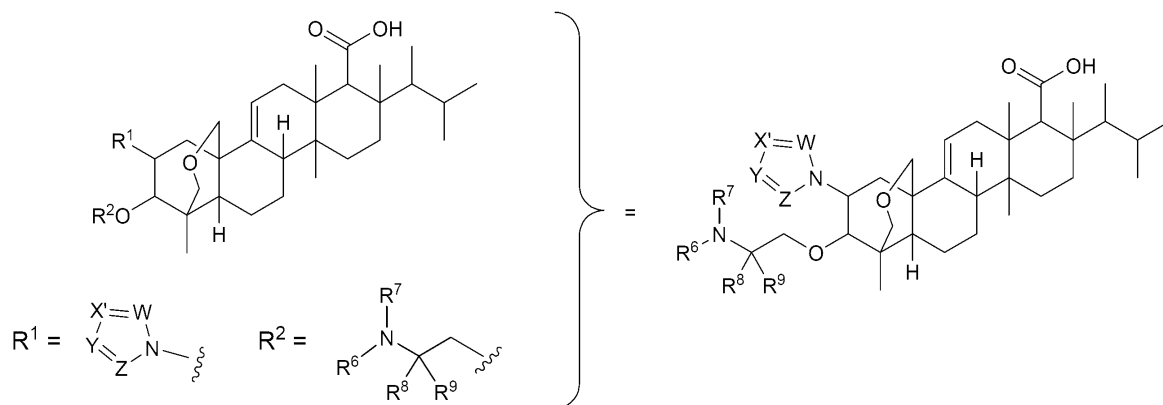
【0074】

用語「置換された」は、そのような一置換及び多置換（同一部位における多数の置換を含めて）が化学的に可能である範囲での、指名された置換基による一置換及び多置換を包含する。特に別言しない限り、指名された置換基による置換は、そのような環置換が化学的に可能であり、かつ結果として安定な化合物を生じる限り、環（例えば、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル）中の任意の原子上で可能である。

【0075】

波線で終わっている結合は、本明細書では、置換基又は部分構造の結合点を示すために使用されている。この使用法は、以下の例によって例示される：

【化35】



【0076】

本発明の化合物はまた、抗真菌化合物用のスクリーニングアッセイの調製及び実施にお

いても有用である。例えば、本発明化合物は、より強力な抗真菌化合物のための優れたスクリーニング手段である突然変異体を単離するのに有用である。

【0077】

本発明の全ての化合物は、適宜、「薬学的に許容される塩」又は水和物の形態で投与してよい。しかしながら、本発明による当該化合物又はその薬学的に許容される塩の調製において、別の塩が有用であってもよい。例えば、本発明化合物が塩基性のアミン基を含有する場合、それらをトリフルオロ酢酸塩として好都合に単離してもよい（例えば、HPLC精製により）。トリフルオロ酢酸塩を薬学的に許容される塩を含む別の塩に変換することは、当該技術分野において周知のいくつかの標準法により達成してもよい。例えば、適当なイオン交換樹脂を使用して、所望の塩を生成してもよい。あるいは、トリフルオロ酢酸塩を親化合物を含まないアミンに変換することを当該技術分野において周知の標準法（例えば、 NaHCO_3 のような適当な無機塩基で中和すること）によって達成してもよい。別の所望のアミン塩は、次に、遊離塩基を適当な有機又は無機酸と反応させることにより、通常の方法で調製してもよい。代表的な薬学的に許容される第四級アンモニウム塩は、以下を包含する：塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、炭酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、フマル酸塩、ヒプル酸塩、マレイン酸塩、グルコン酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、グルセプト酸塩、グルタミン酸塩、グルクロン酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、メシル酸塩、トシル酸塩、オレイン酸塩、ラクトビオ酸塩、ラウリル硫酸塩、ベシル酸塩、カプリル酸塩、イセチオン酸塩、ゲンチジン酸塩、マロン酸塩、ナプシル酸塩、エジシル酸塩、パモ酸塩、キシナホ酸塩、ナバジシル酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、シンナミン酸塩、マンデル酸塩、ウンデシレン酸塩、及びカンシル酸塩。本発明の化合物の多くは、酸性のカルボン酸部分をもち、この場合、その適当な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム又はカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム又はマグネシウム塩；及び適当な有機リガンドを用いて形成した塩、例えば、第四級アンモニウム塩を包含してもよい。

【0078】

本発明は、その範囲内に、本発明の化合物のプロドラッグを包含する。一般に、かかるプロドラッグは、本発明化合物の官能性誘導体であって、必要とされる化合物にインビボで容易に転換できるものとされる。したがって、本発明の治療法においては、用語「投与すること」は、記載された様々な症状を、具体的に開示された化合物により、又は具体的に開示されていなくてもよいが、患者への投与後にインビボで指定された化合物に変換される化合物により、治療することを包含するものとする。適当なプロドラッグ誘導体の選択及び調製のための慣用法は、例えば、バンドガード（H. Bundgaard）編、「プロドラッグのデザイン（Design of Prodrugs）」、エルゼビア、1985年（これは、その記載全体が本明細書に援用される）に記載されている。これらの化合物の代謝産物は、本発明の化合物を生物学的環境中に導入したときに産生される活性化学種を包含する。

【0079】

本発明の化合物については、用語「投与」及びその変形（例えば、化合物を「投与すること」）は、化合物又は該化合物のプロドラッグを治療を必要とする患者に提供することを意味する。本発明の化合物又はそのプロドラッグが、1種以上の他の活性薬剤（例えば、真菌／細菌感染症を治療するのに有用な他の抗真菌／抗菌剤）と組合せて供与される場合、「投与」及びその変形は、各々、該化合物又はプロドラッグ及び他の薬剤の同時及び順次の供与を包含するものと理解される。

【0080】

本明細書で用いるとき、用語「組成物」は、指定された成分を含む生成物、並びに、指定された成分を合わせることで直接又は間接的に生じる任意の生成物を包含することが意図されている。

「薬学的に許容される」とは、医薬組成物の成分が互いに適合性でなければならず、か

10

20

30

40

50

つ、その受容者に対し有害ではないことを意味する。

【0081】

用語「患者 (subject)」(これに代えて、本明細書では「患者 (patient)」とも呼ぶ) は、本明細書で用いるとき、治療、観察、又は実験の対象となった、動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトを指す。

【0082】

用語「有効量」は、本明細書で用いるとき、研究者、獣医師、医師、又は他の臨床家によって求められている組織、系、動物、又はヒトにおける生物学的又は医学的応答を誘発する活性化化合物又は医薬品の量を意味する。1つの実施態様において、有効量は、治療されている疾患又は症状の徴候緩和のための「治療上有効な量」である。別の実施態様において、有効量は、予防される疾患又は症状の徴候を予防するため、又は発生の可能性を低減するための「予防上有効な量」である。この用語はまた、本明細書において、(1, 3) - β - D - グルカン合成酵素を阻害し、それにより、求められている応答を誘発するのに十分な活性化化合物の量も包含する (すなわち、「阻害有効量」)。
活性化化合物 (すなわち、活性成分) が塩として投与される場合、活性成分の量に対する言及は、当該化合物の遊離酸又は遊離塩基の形態に対するものである。

【0083】

(1, 3) - β - D - グルカン合成酵素を阻害するか、又は真菌感染症を予防若しくは治療する目的のためには、本発明の化合物を任意選択で塩又は水和物の形態で、活性薬剤と該薬剤の作用部位との接触をもたらす手段によって投与し得る。それらは、医薬品についての使用のために利用可能な慣用の手段により、個々の治療剤として、又は治療剤の組合せの状態のいずれかで投与し得る。それらは単独で投与し得るが、典型的には、選択された投与経路及び標準的な薬学のプラクティスに基づき選択される薬学的担体と共に投与される。本発明化合物は、例えば、以下の1つ以上により：経口的、非経口的 (皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射、若しくは注入技術を包含する) に、吸入により (例えば、経鼻又はバツカル吸入スプレー、定量噴霧式吸入器からのエアロゾル、及び乾燥粉末吸入器)、ネブライザーにより、経眼的、局所的、経皮的、又は経直腸的に、有効量の化合物と、慣用の無毒性の薬学的に許容される担体、アジュバント、及びビヒクルとを含有する医薬組成物の単位用量の形態で投与し得る。経口投与に適した液体製剤 (例えば、懸濁液、シロップ、エリキシルなど) は、当該技術分野において周知の技術に従って調製してよく、水、グリコール、油、アルコールなどの通常の媒体を使用し得る。経口投与に適した固形製剤 (例えば、散剤、丸剤、カプセル、及び錠剤) は、当該技術分野において周知の技術に従って調製してよく、デンプン、糖、カオリン、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などといった固形賦形剤を使用し得る。非経口組成物は、当該技術分野において周知の技術に従って調製してよく、典型的には、担体として滅菌水を使用し、かつ任意で、溶解補助剤のような他の成分を使用する。注射用溶液は、当該技術分野において周知の方法に従って調製してよく、ここで、担体は、生理食塩水、グルコース溶液、又は生理食塩水とグルコースとの混合物を含有する溶液を含む。本発明の医薬組成物の調製における使用に適した方法及び前記組成物における使用に適した成分についてのさらなる記載は、「レミントンの薬学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)」、第20版、A. R. Gennaro編、Mack Publishing Co.、2000年に示されている。

【0084】

本発明の化合物は、例えば、経口的又は静脈内に、例えば、1日当たり、哺乳動物 (例えば、ヒト) の体重当たり、0.001ないし1000mg/kgの用量範囲内で、単一用量又は分割用量にて投与し得る。用量範囲の一例は、単一用量又は分割用量で、経口的又は静脈内に、1日当たり、体重当たり0.01ないし500mg/kgである。用量範囲の別の例は、単一用量又は分割用量で、経口的又は静脈内に、1日当たり、体重当たり0.1ないし100mg/kgである。経口投与用には、組成物は、治療される患者に対する投与量の対症的調整のため、例えば、1.0ないし500ミリグラムの活性成分、特

に、1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、及び500ミリグラムの活性成分を含有する錠剤又はカプセルの形態で提供し得る。任意の特定の患者のための具体的な用量レベル及び投薬頻度は、変更されてよく、使用する具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性及び作用期間、年齢、体重、全身の健康、性別、食餌、投与の様式及び時間、排出率、薬剤の組合せ、特定の症状の重篤性、及び治療を受けている受容者を包含する、様々な因子に依存するであろう。

【0085】

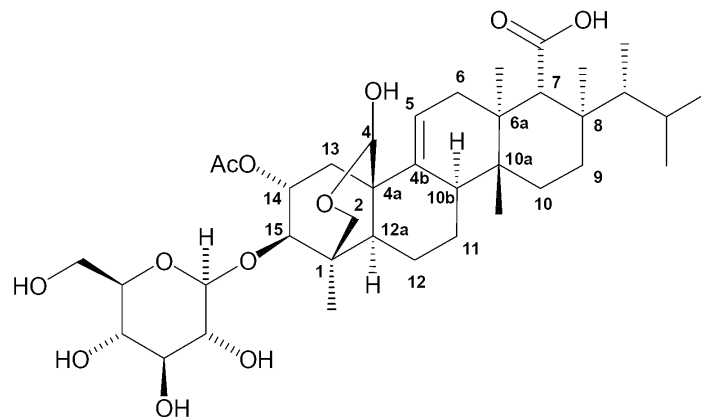
本発明はまた、式(I)の化合物を製するプロセスも包含する。本発明の化合物は、以下の反応スキーム及び実施例、又はその変形に従って、出発物質エンフマフンギンから調製してよい。エンフマフンギンは、米国特許第5,756,472号(その内容は、参考としてその記載全体が本明細書に含まれる)に記載されたように、スペイン、マドリド州、ナバルケヒーゴ(Navalquejigo)で採集された未同定の低木の生葉から単離された、真菌株ホルモネマ種の種(Hormonema sp.) (ブタペスト条約下で、アメリカンタイプ・カルチャー・コレクション(American Type Culture Collection)の微生物系統保存機関に寄託され、受託番号ATCC 74360が割り当てられた)から生成された天然物である。

【0086】

以下の2つの例は、本発明の化合物について使用した系統名及び番号付け規則を例示している。

【0087】

【化36】

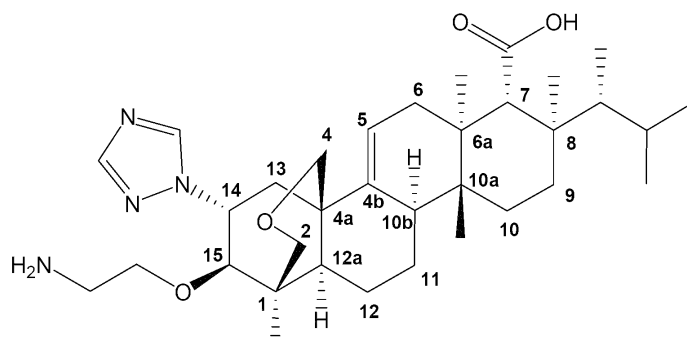


【0088】

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - (アセチルオキシ) - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 (慣用名: エンフマフンギン)。

【0089】

【化 3 7】



10

【0090】

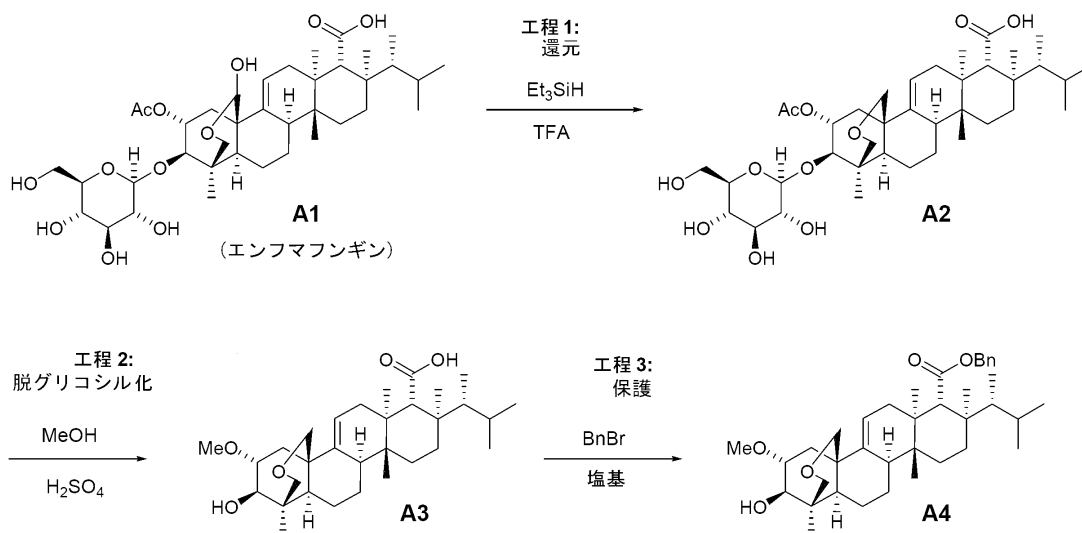
(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - (アミノエトキシ) - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸。

【0091】

20

【化 3 8】

スキーム A



30

【0092】

スキーム A は、天然産物エンフマフンギンの脱グリコシル化のための方法、及びさらなる加工に向けて分子を調製するための追加の修飾を例示している。第 1 の工程においては、エンフマフンギンのラクトール基を、トリエチルシランのような適当な還元剤で、酸性条件（例えば、トリフルオロ酢酸）下で処理することにより還元して、化合物 A 2 を得る。グルコース部分の除去は、A 2 を、メタノール中で、硫酸のような強酸の存在下で加熱することにより達成してもよい。これらの条件下では、C 14 におけるアセトキシ基もメトキシにより置き換えられて、メチルエーテル化合物 A 3 を生じる。A 2 及び関連化合物を脱グリコシル化するための別の方法もまた公知である（例えば、国際特許公開番号 WO 2007/127012；及びシャフィー（Shafiee）ら著、「J. Molecular Catalysis B: Enzymatic」、2001 年、第 16 巻、p. 27-32 参照）。次に、A 3 のカルボン酸の選択的保護を臭化ベンジルを用いて、適当な塩基、例えば炭酸水素ナトリウム又は炭酸カリウムの存在下で処理することにより達

40

50

成してよく、A 4 を得る。当該技術分野において周知の他の適当な保護基も使用してもよい。

【0093】

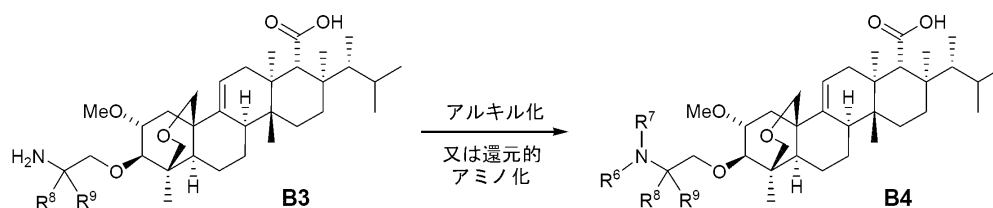
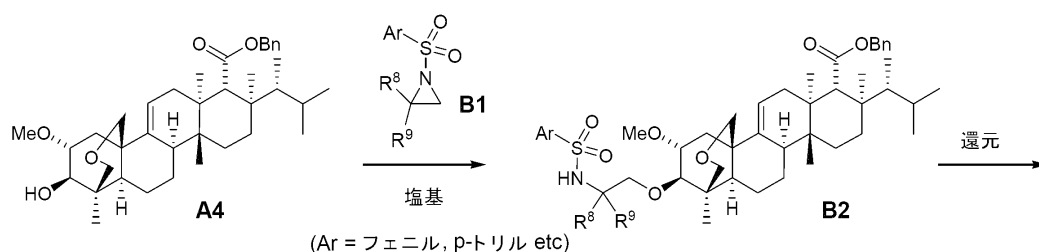
スキーム B ないし E は、C 15 水酸基上に R² 置換基を導入する方法を例示している。追加の方法はまた、国際特許公開番号 WO 2007/127012（参考として、その記載全体が本明細書に含まれる）に記載されている。このスキームにおいては、可変基 R⁶、R⁷、R⁸、及び R⁹ は、既に定義された通りであるか、又はその前駆体基である。追加の可変基は、個々のスキームにおいて定義された通りである。

【0094】

【化 39】

10

スキーム B



20

【0095】

スキーム B に示したように、A 4 を、N-スルホニルアジリジン（B 1）と、適当な塩基、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム、又はカリウム *tert*-ペンチラートの存在下で、かつ任意選択で、適当なカチオン錯化剤、例えば、18-クラウン-6 又は 15-クラウン-5 の存在下で反応させて、中間体 B 2 を得る。アジリジン B 1 は、当該技術分野において公知の方法によって調製され（例えば、「Acc. Chem. Res.」、2006 年、第 39 巻、p. 194-206；「Tetrahedron」、2004 年、第 60 巻、p. 2701-2743；「J. Am. Chem. Soc.」、1998 年、第 120 巻、p. 6844；「Org. Lett.」、1999 年、第 5 巻、p. 783-786；「Chem. Soc. Rev.」、2002 年、第 31 巻、p. 247；「Synthesis」、2000 年、p. 1347；「ARKIVOC」、2007 年、第 4 巻、p. 304-311；「Tetrahedron: Asymmetry」、1997 年、第 8 巻、p. 1693；「Chem. Commun.」、2006 年、p. 1833-1835 参照）、以下にさらに例示される通りである。B 2 の N-スルホニル基の除去は、液体アンモニウム中のナトリウム又はリチウムによる溶解金属還元により、ジメトキシエタン又はテトラヒドロフランのような適当な共溶媒を使用して達成される。この工程はまた、カルボン酸がベンジルエステルとして保護されている場合には、それを好都合に脱保護して、中間体 B 3 を得る。当業者には、別の保護基による戦略もまた使用してよいことが理解されるであろう。B 3 のアミノ基のさらなる置換をこの時点において、アルキル化又は還元的アミノ化などの当該技術分野において周知の標準法により行なってよく、化合物 B 4 を得る。

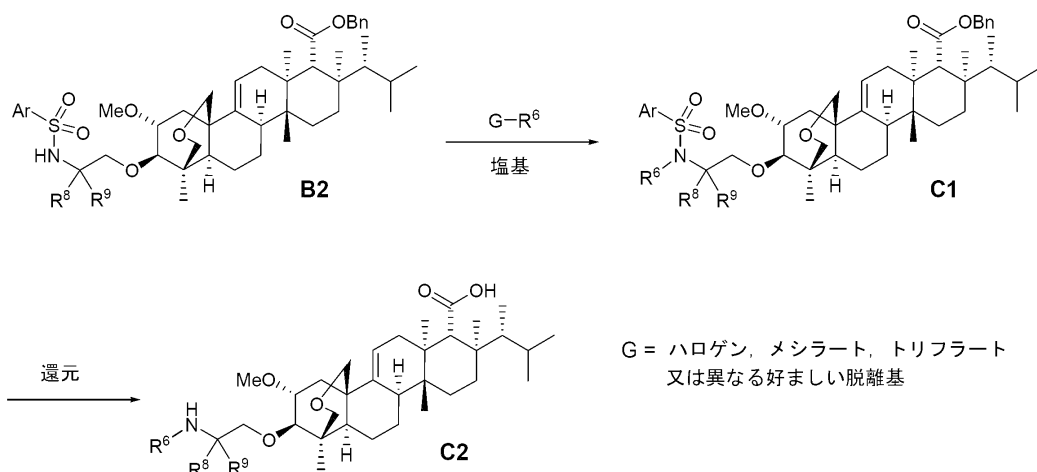
30

40

【0096】

【化 4 0】

スキーム C



10

【0097】

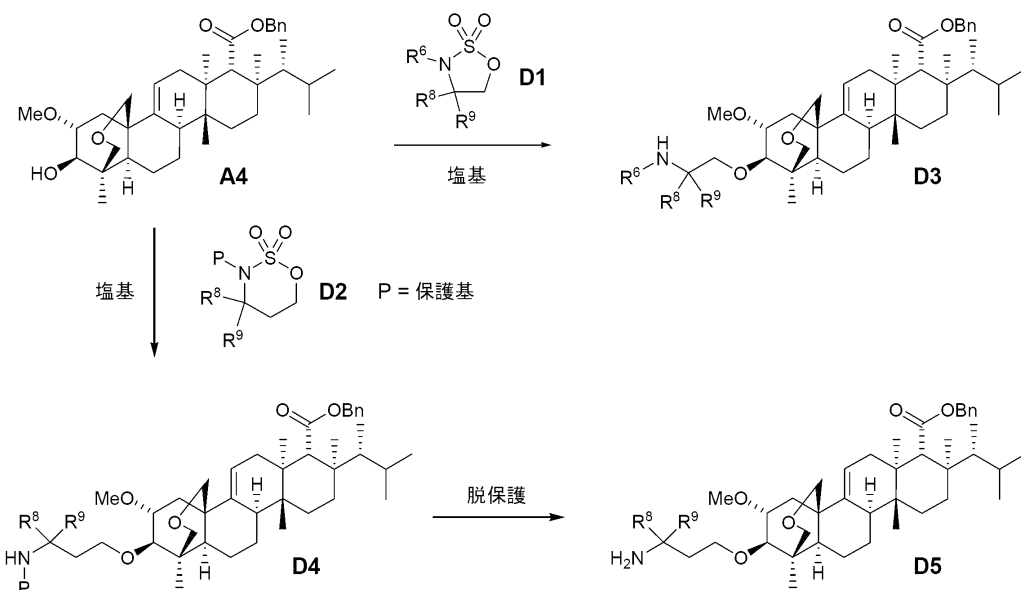
スキーム C は、アミノ基を置換するための別法を例示しており、N-スルホニル中間体 B 2 を、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、又は臭化アリルなどの適当なアルキル化剤を用いて、水素化ナトリウムのような適当な塩基の存在下でアルキル化することにより、C 1 を得る。次に、B 2 について既に記載したように溶解金属還元を行ない、C 2 を得る。スキーム C の合成は、アミノエーテル窒素上に単一の置換を導入するのに特に有用である。スキーム C では、R⁶ 基の導入が例示されているが、当業者には、この合成が R⁷ 基の導入についても同様に作用することになることが明らかであろう。

20

【0098】

【化 4 1】

スキーム D



30

40

【0099】

スキーム D は、R² 基を導入するための追加の方法を記載している。A 4 を、5 員の環状スルファミダート試薬 D 1 と反応させて、中間体 D 3 を得る。この反応は、アジリジン B 1 を用いたカップリングについてスキーム B に記載したものと同様の条件下で行なう。酸性水溶液による処理を行ない、これにより最初の N-硫酸化生成物を開裂して、アミン D 3 を得る。同様に、A 4 を、6 員の環状スルファミダート試薬 D 2 と反応させて、D 4 を得て、アミン保護基の除去の後に、アミノプロピルエーテル中間体 D 5 を得る。D 2 及

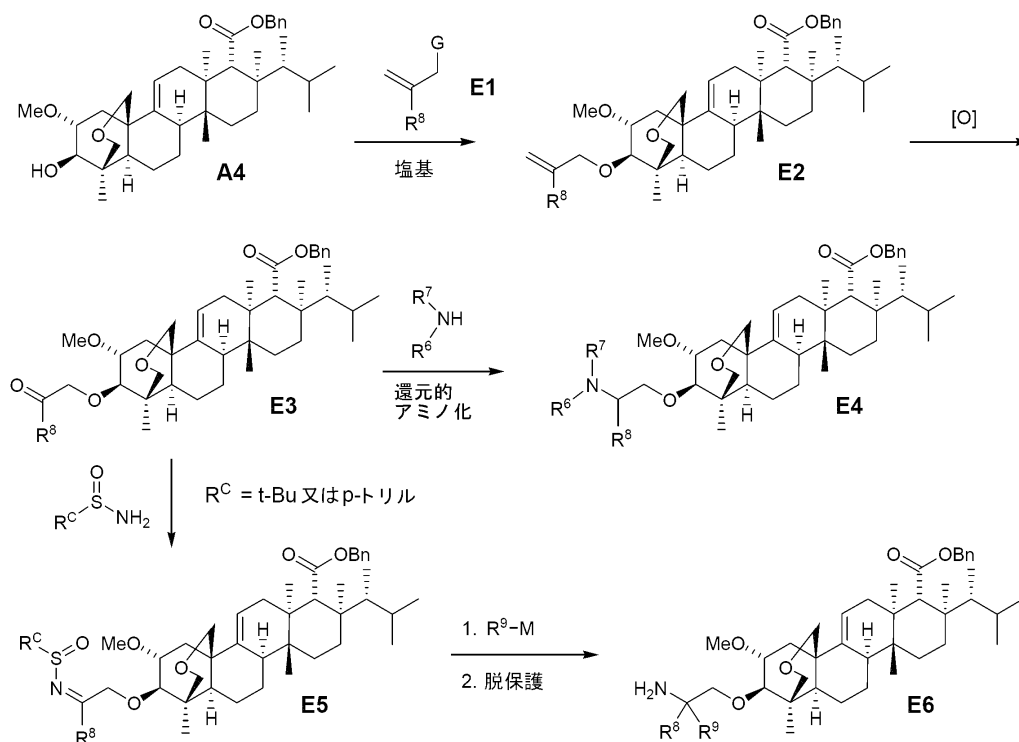
50

びD 4用の適当な保護基は、*t*-ブチルオキシカルボニル (Boc) 及びベンジルオキシカルボニル (Cbz) を包含する。環状スルファミド試薬D 1及びD 2は、当該技術分野において公知の方法によって調製され(例えば、「Tetrahedron」、2003年、第59巻、p. 2581-2616;「J. Org. Chem.」、2004年、第69巻、p. 3610-3619;「Angew. Chem. Int. Ed.」、2005年、第44巻、p. 3518-3520)、以下にさらに例示される。スキームDでは、アミノエーテルの窒素上でのR⁶置換を用いたD 3の合成が例示されているが、当業者には、この方法が、適当に置換されたD 1化合物を使用することにより、アミノエーテルの窒素上でのR⁷置換を用いたD 3化合物の合成についても同様に作用することになることが明らかであろう。

【0100】

【化42】

スキーム E



【0101】

スキーム E は、C 15 水酸基上に R² 置換を誘導するための追加の方法を例示している。A 4 を、ハロゲン化アリル又は他の適当に活性化されたアリル種 (E 1) でアルキル化して、アリル型エーテル E 2 を得る。この反応に適した塩基は、水素化ナトリウム又は水素化カリウムなどである。標準的な条件 (例えば、OsO₄/NaIO₄) 下での、アルケニル基の酸化的開裂により、対応するケトン (又はアルデヒド) E 3 を得る。次に E 3 を、標準法 (例えば、R⁶R⁷NH、NaBH₃CN、AcOH、MeOH、THF) により還元的アミノ化して、アミノエーテル E 4 を得る。あるいは、E 3 を、硫酸銅又はチタンエトキシドのような乾燥剤の存在下で、アルキル又はアリールスルフィニルアミドと反応させることで、スルフィニルイミン E 5 に変換してもよい。E 5 を、アルキルリチウム試薬 (例えば、R⁹Li/Me₃Al)、アルキルグリニャール試薬 (例えば、R⁹MgBr)、又は (R⁹ = H の場合) 金属水素化物還元剤 (例えば、水素化トリエチルホウ素リチウム) と反応させ、その後に酸処理 (例えば HCl/MeOH) して、N-スルフィニル基を開裂し、E 6 を得る。この合成スキームの 1 つの有用なバリエーションにおいては、エナンチオマー的に純粋なアルキル又はアリールスルフィニルアミド試薬をこの手順に使用することで、E 6 のアミンに隣接した置換の立体化学を調節することができる (例えば、「Acc. Chem. Res.」、2002 年、第 35 巻、p. 984-9

95参照)。このスキームの別の有用なバリエーションにおいては、スキームEに例示された R^8 及び R^9 の役割が逆転してもよい。スキームEの別の有用なバリエーションにおいては、中間体E3の段階において、 R^5 置換基を、慣用の条件及び試薬〔例えば、 R^5 I、LiN(i-Pr)₂〕を用いて、カルボニル基の隣接する位置におけるアルキル化により導入してもよいことが、当業者によって理解されるであろう。

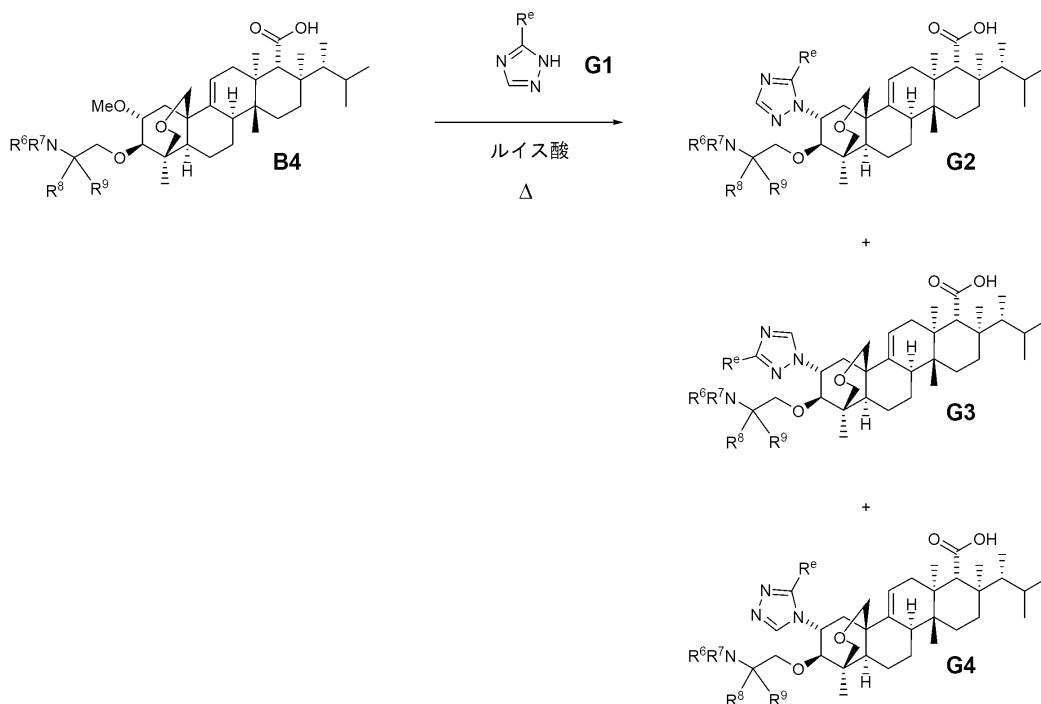
【0102】

スキームGないしNは、 R^1 複素環基を導入するための方法を例示している。該スキームにおいては、中間体B4から出発することで、様々な方法が例証されているが、同じ方法が、B3、C2、D3、D5、E4、及びE6を包含するがこれに限定されない多くの他の中間体から出発しても同様に作用することが明らかであろう。加えて、国際特許公開第WO 2007/127012に記載された中間体及び最終化合物の多くも、スキームGないしNに記載された R^1 複素環式基の導入のための出発物質として役立ち得る。該スキームにおいては、可変基 R^e 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、すでに定義された通りであるか、又はその前駆体基である。

【0103】

【化43】

スキーム G



【0104】

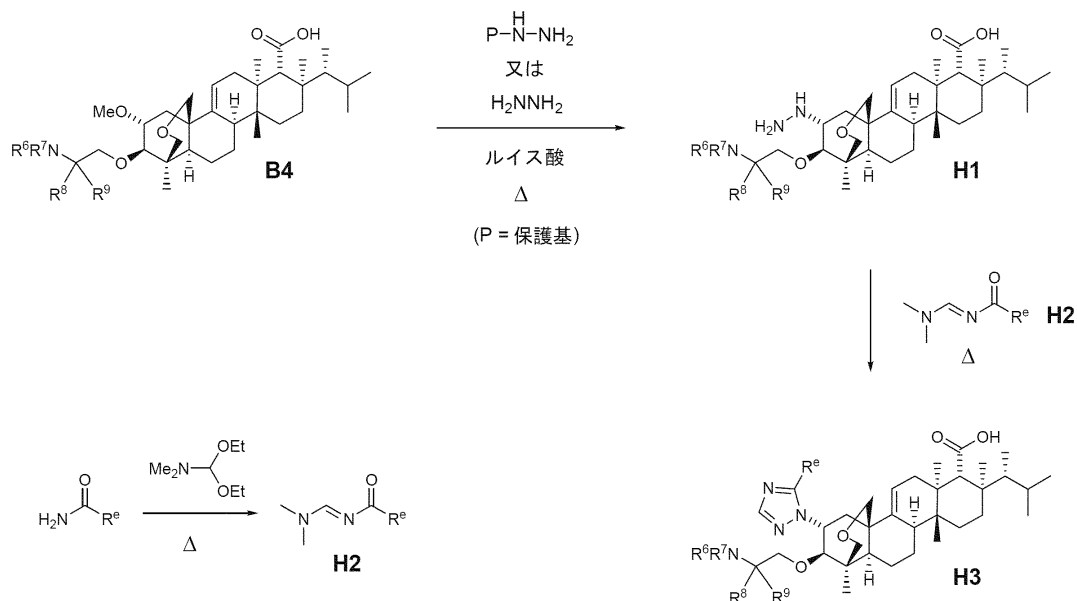
スキームGは、C14位における1,2,4-トリアゾール複素環の導入を例示している。B4とトリアゾール誘導体G1との間の置換反応は、ルイス酸試薬によって促進される。適当なルイス酸試薬は、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート、トリフルオロメタンスルホン酸銅、トリフルオロメタンスルホン酸亜鉛などを包含する。反応は、1,2-ジクロロエタンのような非配位性非プロトン性溶媒中で、約20℃ないし約100℃の温度において行なう。この置換反応は、一般に、C14における立体配置を保持したまま起こるが、これは、近位に架橋しているエーテル酸素による関与のせいであろう。トリアゾール出発物質G1が、非対称に置換されている（すなわち、 R^e が水素ではない）場合、3つの位置異性体生成物、G2、G3、及びG4が、この置換反応において形成されてよい。2又は3個の異性体が形成される場合、それらをクロマトグラフ法によるか又は他の手段により分離することが、しばしば可能であり望ましい。異性体の割合は、置換基 R^e に依存して可変である。所望の R^e 置換基次第で、出発トリアゾール化合物G1は、一般に

、商業的な供給源から、又は既知の文献の方法による調製によって、容易に入手可能である。スキームGに例示された例においては、一置換トリアゾールが使用されている。二置換トリアゾール複素環もまた、同様の方法で導入してもよい。

【0105】

【化44】

スキーム H



10

20

【0106】

スキームHは、置換された1, 2, 4-トリアゾール基を導入するための方法を例示している。中間体B4を、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラートのようなルイス酸によって促進して、無水ヒドラジンと反応させ、ヒドラジン中間体H1を得る。反応は、1, 2-ジクロロエタンのような非配位性非プロトン性溶媒中で、約20℃ないし100℃の温度において行なう。あるいは、カルバジン酸ベンジル（P=ベンジルオキシカルボニル）又はカルバジン酸t-ブチル（P=t-ブチルオキシカルボニル）のような保護されたヒドラジンをこの反応において使用し得る。これらの保護基では、脱保護は置換反応の条件下で起こり、別の脱保護の工程を必要とすることなく、直接的にH1を得る。別の脱保護の工程を必要とする他の適当な保護基（例えば、フタルイミド）もまた使用してよい。H1とアシルアミジン誘導体H2との、酢酸又は他の適当な溶媒中で約20℃ないし約120℃の温度で加熱することによる環化縮合反応により、トリアゾール生成物H3を得る。このトリアゾール合成法は、当該技術分野において周知である（例えば、「J. Org. Chem.」、1979年、第44巻、p. 4160-4164；「Science of Synthesis」、2004年、第13巻、p. 603-639）。この方法により、単一のトリアゾール位置異性体H3が生成される。この合成法は、所望の全てのR^e基に適しているわけではないが、R^eがアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びいくつかのアルキル基である化合物については、特に有用である。アシルアミジン化合物H2は、スキームHに示されたように、所望の第一級アミド化合物をジメチルホルムアミドジエチルアセタール又は同等の試薬で約20℃ないし約120℃の温度において処理することにより、好都合に合成される（「J. Org. Chem.」、1979年、第44巻、p. 4160-4164；「J. Am. Chem. Soc.」、2006年、第128巻、p. 16406-16409、参照）。

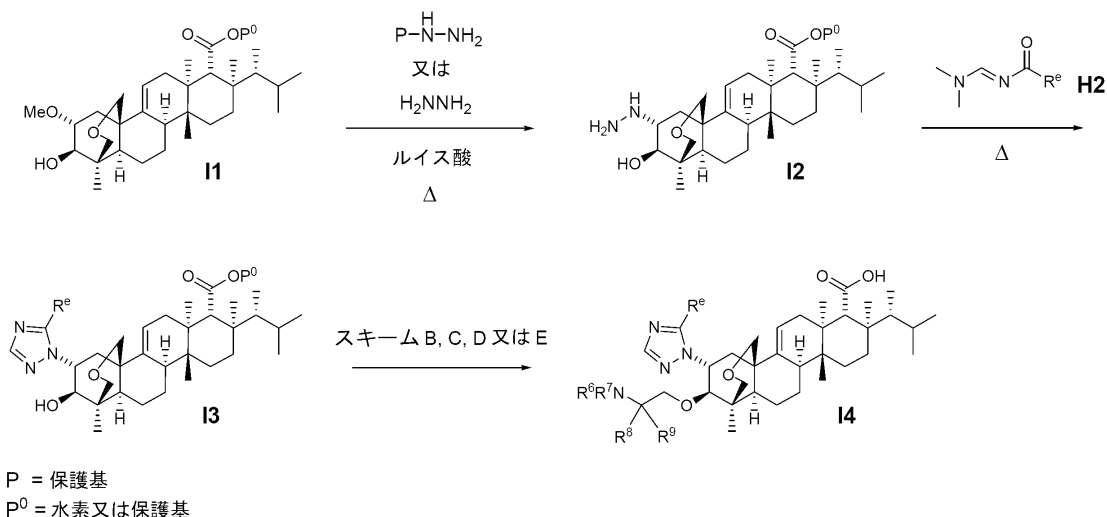
30

40

【0107】

【化 4 5】

スキーム I



10

【0108】

スキーム I は、スキーム H の合成法の変法を記載しており、これは、いくつかの例において有用である。この場合、 R^1 複素環基は、 R^2 エーテル置換基の導入前に導入される。この合成様式の出発点は中間体 I 1 であり、これは、スキーム A に従って合成してよい。スキーム I における工程 1 及び 2 は、スキーム H における工程 1 及び 2 と同様である。したがって、I 1 を、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラートのようなルイス酸によって促進して、ヒドラジン又は保護された形態のヒドラジンと反応させ、ヒドラジノ中間体 I 2 を得る。既に記載したように、あるヒドラジン保護基（例えば、フタルイミド）では、合成スキームのこの段階において、脱保護の工程が必要となることがある。I 2 とアシルアミジン誘導体 H 2 とをスキーム H の工程 2 に記載されたように反応させて、トリアゾール中間体 I 3 を得る。次に、I 3 をさらに I 4 のような最終化合物に加工することをスキーム B、C、D、及び E に記載された方法に従って進行させてもよい。スキーム I では、カルボン酸基の保護が必要である場合がある。保護工程は、I 1 又は I 3 の段階で好都合に行なってよい。当該技術分野において公知の種々のカルボキシ保護基が好適であり、ベンジル、4-メトキシベンジル、アリルなどが包含される。合成の正確な詳細次第で、化合物 I 4 を得るために最終的な脱保護の工程が必要となることがある。

20

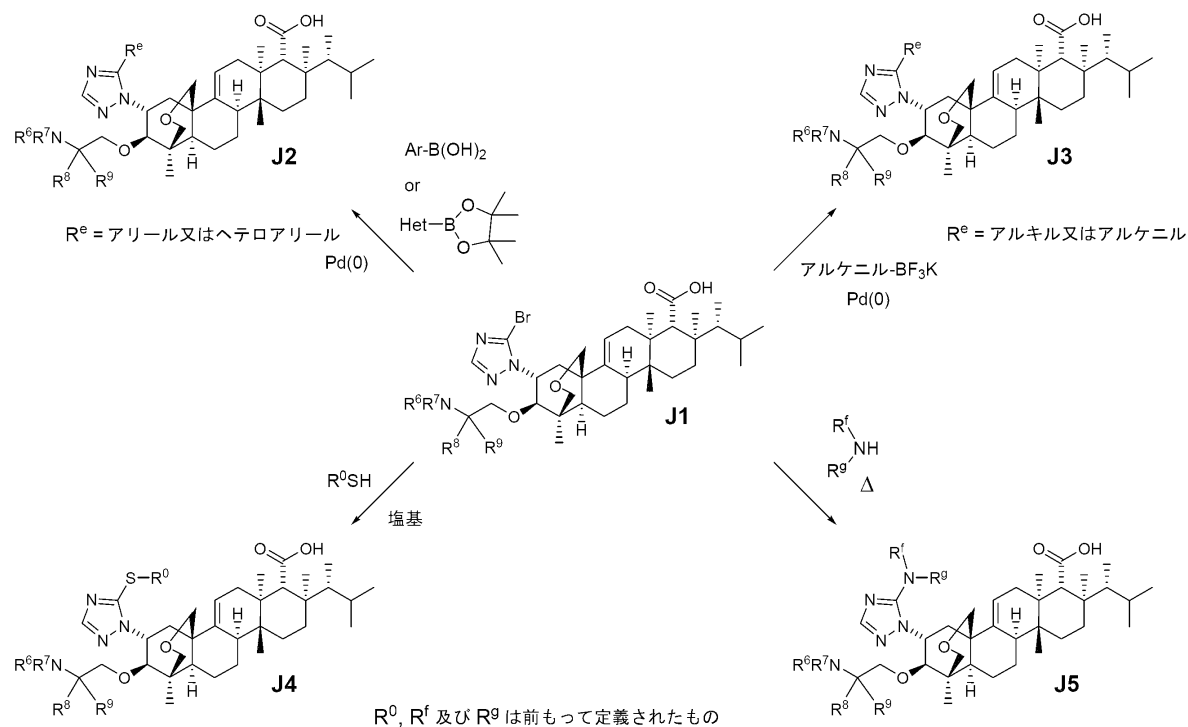
30

【0109】

本発明の追加の化合物は、C 1 4 において導入された R^1 複素環基をさらに加工することで調製してもよい。この合成法の例は、スキーム J 及び K に記載されている。

【0110】

【化 4 6】
スキーム J



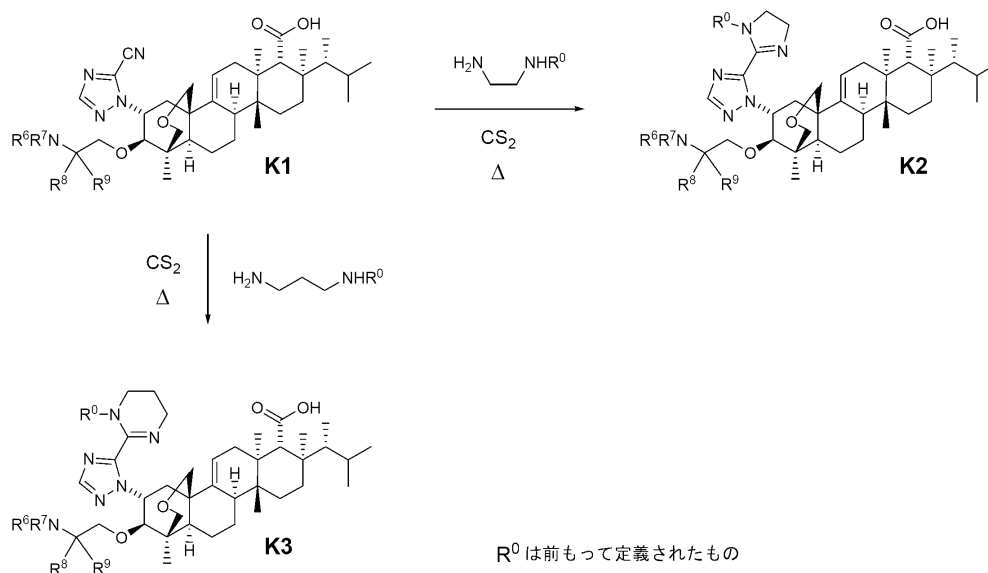
【0111】

スキーム J においては、プロモトリアゾール化合物 J 1 を、用途の広い中間体として使用する。化合物 J 1 は、スキーム G の方法に従って合成してもよい。パラジウム触媒下クロスカップリング反応が、J 1 と、多様なアリーール及びヘテロアリーールボロン酸及びボロン酸エステル誘導体との間で可能であり、生成物化合物 J 2 を得る。これらの反応は、一般に、塩基（例えば、炭酸セシウム）、パラジウム触媒（例えば、酢酸パラジウム（I I））、及びホスフィンリガンド（例えば、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル）の存在下で、高温（例えば、50℃ないし120℃）で行なわれる。かかるクロスカップリング反応は、当該技術分野において周知であり、一般にはスズキ（Suzuki）カップリングと称される。多くの適当なアリーール及びヘテロアリーールボロン酸及びボロン酸エステル誘導体が、商業的な供給源から、又は既知の方法により、容易に入手可能である。生成物化合物 J 2 を生じる別の関連クロスカップリング反応、例えば、J 1 とアリーール又はヘテロアリーールスタンナン誘導体との間のスティール（Stille）クロスカップリング反応も可能である。アルケニル基を導入して J 3 を得ることは、J 1 と、アルケニルトリフルオロボラート塩（例えば、カリウムビニルトリフルオロボラート）とをパラジウム触媒の存在下で反応させることで達成してもよい。アルケニル生成物 J 3 のさらなる反応もまた、行なってもよい（例えば、水素化してアルキル置換を生じる）。J 1 とアルキルトリフルオロボラート塩とを直接反応させることもまた可能である。行なってもよい J 1 の別の転換は、チオール誘導体と塩基の存在下で反応させて生成物 J 4 を得る反応、又は、アミノ誘導体と熱及び任意で追加の塩基の影響下で反応させてアミノトリアゾール誘導体 J 5 を得る反応を包含する。生成物化合物 J 4 は、さらに誘導体化されてもよい（例えば、スルホンへの酸化）。

【0112】

【化 4 7】

スキーム K



10

【0113】

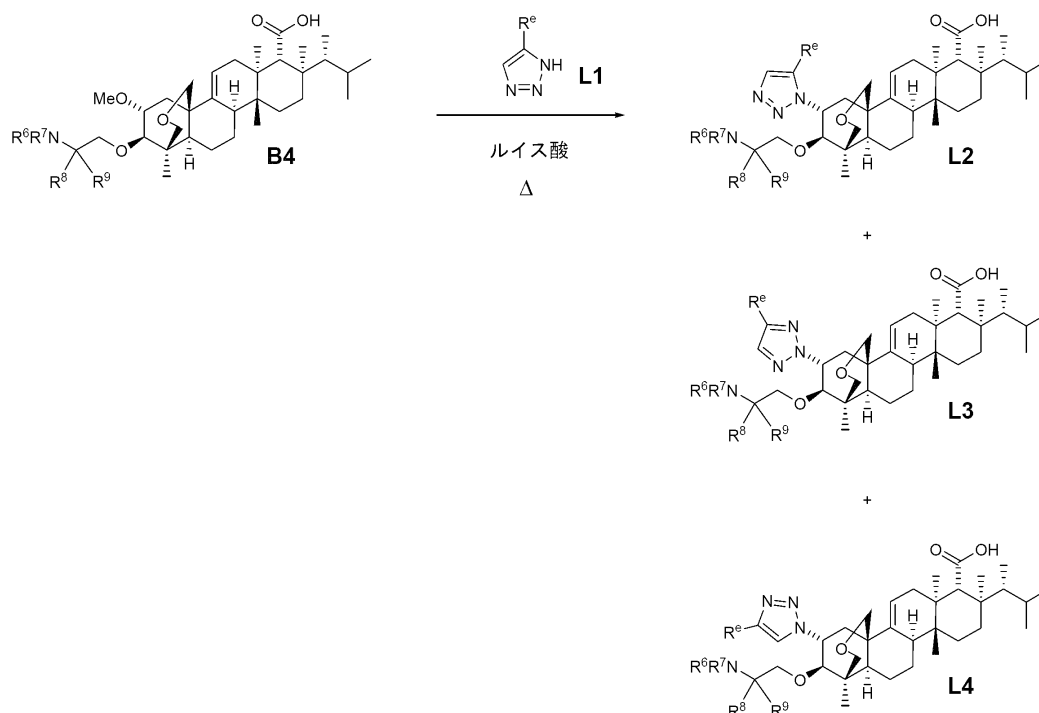
スキーム K は、本発明の別のクラスの化合物の合成を例示している。出発シアノトリアゾール化合物 K 1 は、スキーム G の方法によって合成してよい。K 1 を、エチレンジアミン又は置換エチレンジアミン誘導体と、二硫化炭素の存在下で反応させて、環状アミジン誘導体 K 2 を得る。この反応は、一般に、約 20 °C ないし 100 °C の温度において行なわれる。同様に、K 1 とプロピレンジアミン又は置換プロピレンジアミン誘導体との反応により、6 員環の環状アミジン誘導体 K 3 を得る。

20

【0114】

【化 4 8】

スキーム L



30

40

【0115】

スキーム L ないし N は、追加の複素環基の導入を例示している。スキーム L は、一置換

50

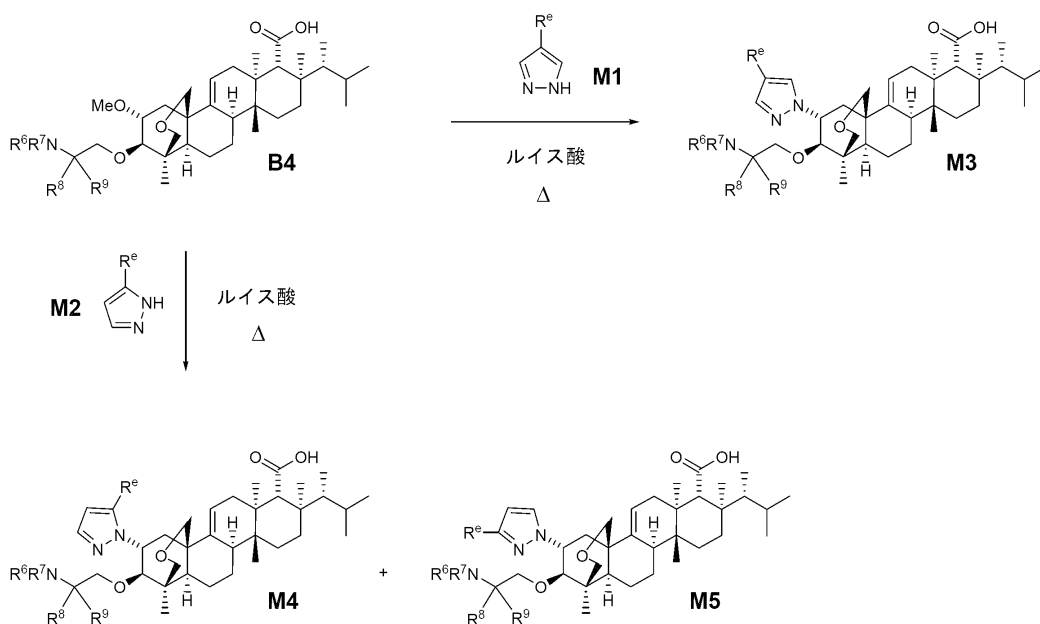
1, 2, 3-トリアゾール複素環の導入を例示している。この合成は、1, 2, 4-トリアゾールについてスキームGで記載されたものと同様である。トリアゾール出発物質L1が非対称に置換されている（すなわち、R^eが水素ではない）場合、3つの位置異性体生成物L2、L3、及びL4がこの置換反応において形成されてよい。2又は3個の異性体が形成される場合、それらをクロマトグラフ法によるか又は他の手段により分離することがしばしば可能であり望ましい。異性体の割合は、置換基R^eに依存して可変である。所望のR^e置換基次第で、出発トリアゾール化合物L1は、一般に、商業的な供給源から又は既知の文献の方法による調製によって容易に入手可能である。スキームLに例示された例では、一置換トリアゾールが使用されている。二置換トリアゾールもまた同様の方法で導入してもよい。

10

【0116】

【化49】

スキームM



20

30

【0117】

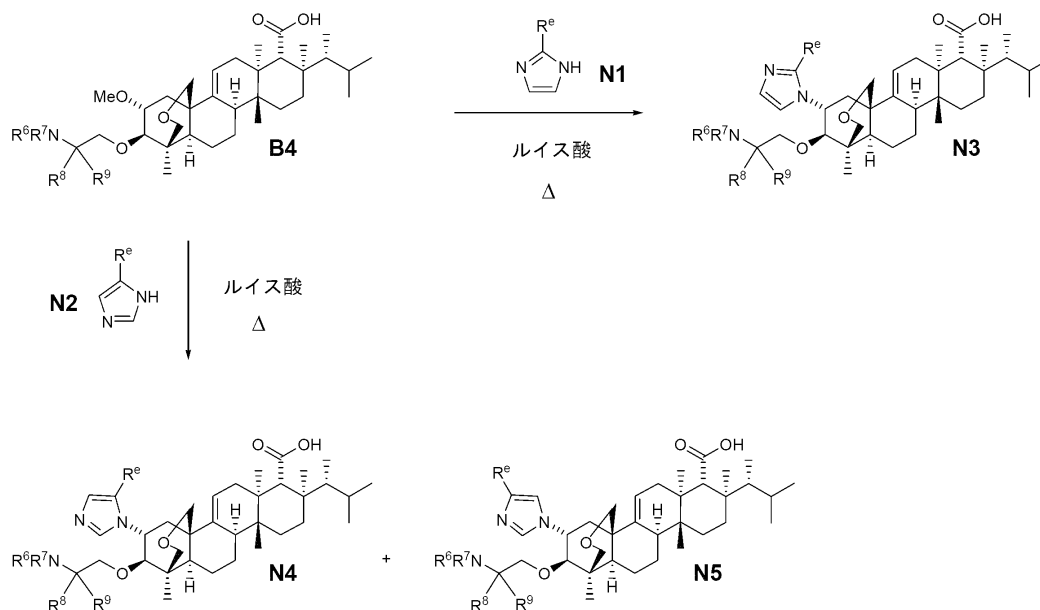
スキームMは、一置換ピラゾール複素環の導入を例示している。この系は、1, 2, 4-トリアゾールについてスキームGで記載されたものと同様である。M1の場合のように、ピラゾール出発物質が対称的に置換されているとき、単一の生成物M3が得られる。ピラゾール出発物質が非対称に置換されている場合（例えば、R^eが水素ではない場合のM2）、2つの位置異性体生成物M4及びM5がこの置換反応において形成されてよい。2つの異性体が形成される場合、それらをクロマトグラフ法によるか又は他の手段により分離することがしばしば可能であり望ましい。異性体の割合は、置換基R^eに依存して可変である。所望のR^e置換基次第で、出発トリアゾール化合物M1及びM2は、一般に、商業的な供給源から又は既知の文献の方法による調製によって容易に入手可能である。スキームMに例示された例では一置換ピラゾールが使用されているが、二置換及び三置換ピラゾールもまた、同様の方法で導入してもよい。位置異性体M4を特に所望する場合、スキームH又はIに記載されたものと同様の合成もまた使用してもよい（例えば、「J. Heterocyclic Chem.」、1977年、第14巻、p. 345-347；「Bioorg. Med. Chem. Lett.」、2003年、第13巻、p. 1183-1186参照）。

40

【0118】

【化 50】

スキーム N



10

20

【0119】

スキーム N は、一置換イミダゾール複素環の導入を例示している。この合成は、一置換ピラゾールについてスキーム M で記載されたものと同様である。N 1 の場合と同様にイミダゾール出発物質が対称的に置換されているとき、単一の生成物 N 3 が得られる。イミダゾール出発物質が非対称に置換されている場合（例えば、R^e が水素ではない場合の N 2）、2 つの位置異性体生成物 N 4 及び N 5 がこの置換反応において形成されてよい。2 つの異性体が形成される場合、それらをクロマトグラフ法によるか又は他の手段により分離することがしばしば可能であり望ましい。異性体の割合は、置換基 R^e に依存して可変である。所望の R^e 置換基次第で、出発イミダゾール化合物 N 1 及び N 2 は、一般に、商業的な供給源から又は既知の文献の方法による調製によって容易に入手可能である。スキーム N に例示された例では一置換イミダゾールが使用されているが、二置換及び三置換イミダゾール基もまた同様の方法で導入してもよい。

30

【0120】

本発明化合物の抗真菌活性は、当該技術分野における公知の種々のアッセイにより、例えば、そのグルカン合成阻害活性（IC₅₀）、プロスマイクロ希釈アッセイにおける、酵母に対する最小阻止濃度（MIC-100）若しくは最小の顕著な（prominent）阻害（MIC-50）、及び糸状菌及び皮膚糸状菌に対する最小有効濃度（MEC）、又はマウスにおけるインビボの抗カンジダ活性（TOKA）により実証し得る。実施例に示した化合物は、全般的に、カンジダ属の種の増殖を、<0.03 ないし 32 μg/mL の範囲で阻害すること、又は、アスペルギルス・フミガツスに対する MEC を、<0.03 ないし 32 μg/mL の範囲で与えることが判明した。

40

【0121】

グルカン合成酵素の阻害

化合物のグルカン合成酵素阻害活性のインビトロの評価は、96 ウェルフォーマットの重合アッセイにおいて測定した。各ウェルは、100 μL の、0.5 mM ³H-UDP G（6000 ないし 8000 dpm/mmol）、50 mM HEPES、pH 7.5（シグマ（Sigma））、10% w/v グリセロール（シグマ）、1.5 mg/mL ウシ血清アルブミン（シグマ A9647、ロット 44H0190）、25 mM KF（フィッシャー（Fisher））、1 mM EDTA（ギブコ（Gibco）ULTRA PURE）、25 μM GTP-γ-S、22 °C で 60 分間のインキュベーション中に

50

3ないし6nmoleの取込みを生じるのに十分な酵素、及び100% DMSO中の3倍連続希釈物状態のウェルから添加された試験化合物(1 μ L/ウェル)を含有した。反応は、20%トリクロロ酢酸 100 μ Lを添加することにより停止した。プレートを最低10分間冷却し、沈殿したグルカンをGF/Cプレート(パッカード(Packard) UNIFILTER(登録商標) - 96)上での濾過により収集し、パッカード FILTERMATE HARVESTERを用いて5サイクルの水(各サイクルで、約1mL/ウェル)で洗浄した。40 μ L/ウェルのシンチレーション液(パッカード ULTIMA GOLD TM-XR)を添加し密封したプレートを、トップカウンティングモードのWALLAC BETAカウンターで約40%の効率でカウントした。

【0122】

ストック溶液は、DMSO中10mg/mLで-20℃に保管した。新鮮な酵素標品の各々について、最初の力価測定を1mg/mLで開始し、これはDMSO中で10倍希釈(5 μ Lを50 μ Lへ)を行なうことによって調製した。このストック40 μ Lを丸底96ウェルマイクロタイタープレートのカラム12に入れた。DMSO40 μ Lを同じ列のカラム1ないし11に添加し、カラム12から20 μ Lをカラム11へ移すなどしそれぞれ移す前に4回混合することにより、10回の3倍連続希釈を行なった。カラム2からカラム1へは試験化合物は移さなかった。次に、全12個の希釈物の1 μ Lの二重のアリコートを96ウェルBioBlock 1.1mLプレート(フィッシャーブランド(Fisher brand))の側壁に移して、2つの列を作成した。

【0123】

一次データのグラフは、プリズム(PRISM)ソフトウェア(2回の判定の平均)で、プリズムのカーブ・フィッティング・プログラム(S字状用量応答非線形回帰)を使用して作成した。このアッセイにおいて、グルカン合成酵素活性を50%まで阻害するのに必要な化合物の量(IC₅₀-ng/mL)を計算した。

【0124】

ルーチンアッセイは、カンジダ・アルビカンズ MY1055から、以下の手順によって調製されたグルカン合成酵素(GS)について行なった: MY1055を、10リットルのYPD培地(1リットル当たり酵母抽出物10g、トリプトン20g、グルコース20g)中で、30℃で激しく振盪しながら、初期定常期まで増殖させた。細胞を遠心分離により収集し、ペレットを洗浄し、破壊時まで-70℃で凍結した。融解させたペレットを、同体積の破壊緩衝液(50mM HEPES、p. 7. 4、10% グリセロール、1mM EDTA、1mM PMSF、1mM DTT)、及びその重さの4倍の酸洗浄された0.5mmのガラスビーズと共に4℃で2時間振盪した。破壊の程度は、40xの倍率で視覚的に評価した。低速遠心分離して細胞片を除去した後、上清を100,000xgで60分間遠心分離して、細胞質成分から膜及びリボソームを分離した。膜は、さらに2回、破壊緩衝液で同じ遠心分離条件を用いてさらに洗浄し、最終的に25ないし30mg/mLタンパク質で破壊緩衝液中(バイオラッド(Biorad))に懸濁して、-70℃での貯蔵用とした。膜からのGS活性の抽出は、5mg/mLのタンパク質濃度にて、0.25% W1を加えた抽出緩衝液(50mM NaPO₄、pH7. 5、0.1M KCl、0.1M クエン酸ナトリウム、20% グリセロール、5 μ M GTP- γ -S、1mM DTT、1mM PMSF、3 μ g/mL ペプスタチン)中で4℃で60分間穏やかに混合し、続いて100,000xgで60分間遠心分離することにより実施した。遠心分離後、透明な上清を、通常はその上に少量のゼラチン状の未抽出膜をもつ硬い層からなるペレットから除去した。

【0125】

トラップは、トラッピング緩衝液(50mM HEPES、pH7. 5、10mM KF、1mM EDTA、2mg/mL BSA)に2.5mM UDPG及び10 μ M GTP- γ -Sを加えたもので5倍希釈することにより、直ちに開始した。25℃で60ないし90分間のインキュベーションの後、低速遠心分離(3,000xg、10分間)によってグルカンを採取した。柔らかいペレットを、洗浄緩衝液(50mM HEPES

10

20

30

40

50

、20% グリセロール、1mM EDTA)に、2.5mM UDPG及び5μM GTP-γ-Sを加えたもので3回、UDPGなしで1回洗浄し、約5倍体積のPE抽出緩衝液(50mM HEPES、30% グリセロール、1mM EDTA、20μM GTP-γ-S、0.4% CHAPS、0.08% ヘミコハク酸コレステロール)中に、ダウンス(DOUNCE)ホモジナイザーを使用して懸濁させた。懸濁液を-70℃で一晩凍結し、次に100,000xgで10分間遠心分離した。遠心分離後の上清をアリコートとして次のアッセイのため-70℃で凍結させた。

【0126】

感受性試験

96ウェルプレートの各ウェルに、100μLの適当な試験培地(例:0.165M MOPS+3g/Lグルタミン(炭酸水素ナトリウム不含)を含有するRPMI-1640、又は0.165M MOPS+3g/Lグルタミン(炭酸水素ナトリウム不含、3.2% DMSO含有)を含有するRPMI-1640、又は0.33M MOPS+6g/Lグルタミン(炭酸水素ナトリウム不含、6.4% DMSO含有)を含有する2X RPMI-1640を、最終濃度50%血清のプレート用とした)を添加した。

【0127】

試験化合物を10mg/mLの濃度でDMSO中に溶解し、DMSOがないか又は1.92%DMSO若しくは5.12%DMSOを含有する適当な試験培地に1:78で希釈した。例:10mg/mLの化合物ストック溶液25μLを、0.165M MOPS+3g/Lグルタミン(炭酸水素ナトリウム不含、1.92% DMSO含有)を含有する1925μLのRPMI-1640に添加した。達成された試験化合物濃度は128μg/mLであり、DMSO濃度は3.2%であった。適当な試験培地プレートの各列の最初のウェルに100μLの化合物ストック溶液(128μg/mL)を添加した。化合物を、プレートを横切ってカラム11まで連続的に2倍希釈し(カラム12は増殖コントロールウェル)、最後の100μLは廃棄して、64ないし0.06μg/mLの化合物濃度を得た。皮膚糸状菌のプレートでは、最後の100μLを第2のプレートの最初に列に入れ、連続的に2倍希釈して、64ないし0.00004μg/mLの化合物濃度を得た。コントロール化合物、アムホテリシンB及びカスポフンギンをDMSO中10mg/mLのストック溶液として調製し、試験化合物について上記に記載したようにマイクロタイタープレート内で調製した。

【0128】

酵母

酵母のマイクロブロス希釈アッセイでは、微生物カンジダ属の種であるクロプトコッカス・ネオフォルマンズ(MY2062)及びサッカロミセス・セレビシエ(MY2255)を、酵母培養物をサブロー(SABOURAUD)デキストロース寒天(SDA)上に線状に接種して、35ないし37℃で24ないし48時間インキュベートし、その後に1つの特徴的なコロニーを選択して新鮮なプレートに移し、同じ条件下でインキュベートすることによって選択した。再増殖物から3ないし5個のコロニーを選択し、5mLの滅菌生理食塩水(BBL)中に懸濁し、デイド/ベーリング(DADE/BZHRING)濁度計を用いて、0.5マックファーランド(MacFarland)標準の濁度と合致するように調整した(好ましいOD、0.06ないし0.12)。この結果、約1-5x10⁶CFU/mLの濃度を得た。接種材料をさらに、0.165M MOPS+3g/Lグルタミン(炭酸水素ナトリウム不含、3.2% DMSO含有)を含有するRPMI-1640中に、1:1000に希釈した。次に、0.165M MOPS+3g/Lグルタミン(炭酸水素ナトリウム不含、3.2% DMSO含有)を含有するRPMI-1640中の試験化合物で予め力価測定されたアッセイプレートに、この培養希釈物100μL/ウェルを接種した。この結果、5x10²ないし2.5x10³CFU/mLの最終微生物濃度及び32ないし0.03μg/mLの最終化合物濃度を得た。さらに、C.アルビカンス(MY1055)も、0.22ミクロンのGPエクスプレス・プラス(EXPRESS PLUS)ミリポア(MILIPORE)濾過システムを使用して2回濾過さ

れた熱不活性化（55℃で1時間）マウス血清を用いて試験した。この標準化された懸濁液をマウス血清中に1：1000に希釈した。次いで、0.33M MOPS+6g/L グルタミン（炭酸水素ナトリウム不含、6.4%DMSO含有）を含有する2X RPMI-1640中で薬物で予め力価測定されたアッセイプレートに、この培養希釈物100μL/ウェルを接種した。この結果、 5×10^2 ないし 2.5×10^3 CFU/mLの最終微生物濃度、及び32ないし0.03μg/mLの最終化合物濃度、及び50%マウス血清を得た。プレートを35ないし37℃でインキュベートし、カンジダでは24時間で、クリプトコッカス・ネオフォルマンズでは48時間でMICを読み取った。

【0129】

糸状菌

糸状菌、アスペルギルス・フミガツス（MF5668）、及び皮膚糸状菌、トリコフィトン・メンタグロファイトス（MF7004）のマイクロブロス希釈アッセイでは、これらの微生物は、サブロー（SABOURAUD）デキストロース寒天（SDA）傾斜培養上で、アスペルギルス・フミガツスは35ないし37℃で、トリコフィトン・メンタグロファイトスは30℃で使用前に7日間増殖させた。糸状菌の接種材料は、5mLの無菌の正常生理食塩水を傾斜培養物に添加し、続いてストック傾斜培養増殖物の表面を無菌のダクロン（Dacron）スワブで穏やかにこすり取り、孢子（分生孢子）を生理食塩水中に懸濁することにより調製した。次に、各孢子懸濁液を別のチューブに移し、A. フミガツス（好ましいOD0.06ないし0.09）及び皮膚糸状菌T. メンタグロファイトス（好ましいOD0.13ないし0.17）について、デイド/ベーリング（DADE/BEHRING）濁度計を用いて0.5マックファーランド標準の濁度と合致するように調製した。この結果、約 $1-5 \times 10^6$ CFU/mLの濃度を得た。孢子の計数は各培養懸濁液について血球計を使用して行ない、正確な接種を確保した。A. フミガツス用のこの標準化された懸濁液を、0.165M MOPS+3g/Lグルタミン（炭酸水素ナトリウム不含、3.2%DMSO含有）を含有するRPMI-1640中で1：500に希釈した。T. メンタグロファイトス用のこの標準化された懸濁液は、0.165M MOPS+3g/Lグルタミン（炭酸水素ナトリウム不含）を含有するRPMI-1640中で1：500に希釈した。次に、0.165M MOPS+3g/Lグルタミン（炭酸水素ナトリウム不含、3.2%DMSO含有）を含有するRPMI-1640、又は0.165M MOPS+3g/Lグルタミン（炭酸水素ナトリウム不含）を含有するRPMI-1640中のいずれかの試験化合物で予め力価測定されたアッセイプレートに、この希釈物100μL/ウェルを接種した。さらに、A. フミガツス（MF5668）も、0.22ミクロンのGPエクスプレス・プラス・ミリポア濾過システムを使用して1回濾過された熱不活性化ヒト血清を用いて試験した。この標準化された懸濁液をヒト血清中で1：500に希釈した。次に、0.33モル濃度のMOPS+6g/Lグルタミン（炭酸水素ナトリウム不含）を含有する2X RPMI-1640中の試験化合物で予め力価評価されたアッセイプレートに、この培養希釈物100μL/ウェルを接種した。アスペルギルス・フミガツスでは、プレートを35℃でインキュベートし、MICを48時間で読み取り、皮膚糸状菌T. メンタグロファイトスでは、プレートを30℃でインキュベートし、MICを96時間で読み取った。

【0130】

上記の試験において、生菌数測定を0.5マックファーランドの試料について行ない、CFU/mLを確認した。0.5マックファーランドを用いた連続希釈物（1：10）を生理食塩水で作成した。100μLの各希釈物（ 10^4 、 10^5 、 10^6 ）をサブローデキストロース寒天（SDA）プレート上に広げ、次いでこれを35℃又は30℃で、24ないし48又は96（皮膚糸状菌）時間インキュベートした。インキュベーションの後、コロニーを計数して記録した。各微生物についての増殖及び無菌コントロールも実施した。カラム12は増殖コントロールであり、何ら試験化合物を含有しない。列Hには微生物又は試験化合物を接種せず、各プレートの無菌コントロールとして使用した。

【0131】

全ての試験化合物について、最小阻止濃度（MIC-100）は、試験化合物のない増殖コントロールと比較して何ら可視的な増殖がない最低の化合物濃度であると決められている。増殖における最小の顕著な阻害（MIC-80）は、試験化合物のない増殖コントロールと比較した場合の80%の増殖阻害として示される。アスペルギルス及び皮膚糸状菌T. メンタグロファイトスでは、最小有効濃度（MEC）は、肉眼的及び顕微鏡的の双方でのnearlyな形態として判定された。

【0132】

インビボの抗カンジダ活性

播種性カンジダ感染症は、DBA/2マウスにおいて、 3.0×10^4 CFUのC. アルビカンス MY1055を含有する酵母細胞懸濁液0.2 mLを外側尾静脈中に静脈内接種することによって誘発させる。治療は、誘発後15ないし30分以内に開始する。マウスを、試験化合物を用いて、（1）腹腔内に、1日2回、合計2日間、又は（2）経口的に、1日2回、合計2日間のいずれかで治療する。投与経路及び希釈物の各々につき、適当な偽治療（sham-treated）コントロール群が包含される。

【0133】

安楽死させたマウス（4ないし5匹/群）からの腎臓を、誘発の4日後に無菌技術を使用して取出し、秤量し、5 mLの滅菌生理食塩水を含有するワールパック（WHIRLPAK）バッグに入れる。腎臓をバッグ内でホモジナイズし、生理食塩水で連続的に希釈し、アリコート用SD寒天プレート上にプレーティングする。プレートを35℃でインキュベートし、30ないし48時間後にC. アルビカンスのコロニー形成単位（CFU）について計数する。治療群の対をなす（paired）腎臓のCFU/gの平均値を、偽治療したコントロールからの平均値と比較する。殺菌の割合は何ら検出可能な酵母のないマウスの数によって示し、ここで、検出の限界（希釈スキームに因る）は、1対の腎臓当たり50個の酵母細胞である。対をなす腎臓から検出可能な酵母が回収されない個々のマウスからのデータについては、マイクロソフト・エクセルのスプレッドシートの式 $[\log_{10}(5 \times \text{生カウント値}) / \text{対をなす腎臓の重量}]$ に9.8を入力して、カウントが検出限界よりも1つ少なくなるようにする（1対の腎臓当たり49細胞）。

【0134】

対をなす腎臓1 g当たりの平均 $\log_{10}$ 酵母CFUを、マイクロソフト・エクセルでスチューデントのt検定（両側、対応なし）を用いて、偽治療されたコントロールと比較する。比較は、 $p = 0.05$ レベルにおいて有意であると考えられる。誘発後4日の治療群について、対をなす腎臓のCFU/gにおけるコントロールと比較した平均パーセント低減を計算する。用量及びCFUの双方が $\log_{10}$ スケールで表わされた場合、典型的には線形傾向が明らかである。続いて、逆回帰（2）を用いて、臓器当たりのCFU数を各々90及び99%まで低減する用量（mg/kg）として定義されるED₉₀及びED₉₉値を推定する。

【0135】

実施例において提供された化合物は、全般的に、500 ng/mL未満のGS IC₅₀値と、1種以上の微生物に対する < 0.03 ないし32 µg/mLのMIC-100値とを有する；しかしながら、ある化合物は、約500ないし10,000 ng/mLを超える範囲のIC₅₀値をもつことがある。実施例において提供された化合物は、全般的に、 < 0.03 ないし32 µg/mLの範囲の、インビトロの顕著な増殖阻害（MIC-50）と、 < 0.03 ないし32 µg/mLのMECとを示す。播種性カンジダ感染症における活性については、有用な化合物は、腎臓のg当たりの真菌CFUを、偽治療されたコントロールと比較して、1 $\log_{10}$ 単位よりも大きく低下させることができ、また、CFU/gを2 $\log_{10}$ 単位よりも大きく低下させる化合物が特に有用である。

【0136】

実施例番号は、実施例のセクションに記載された実施例に対応する。

【0137】

【化 5 1 - 1】

実施例番号	カンジダ・アルビカンス GS IC ₅₀ (ng/mL)
1B	28
3	17
5	8
6C	34
8A	4
9B	26
9C	53
11	3
14	5
16	22
18	8
22	5
24	11
27	11
29B	62
31	10
32A	3
34	33
36	10
37B	44
38	13
40	18
43	11
44	3
46	6
50	9
53	31
64	10
77	6
80	8

10

20

30

40

【0 1 3 8】

【化 5 1 - 2】

83	9
86	53
89	8
93	15
97	8
101	13
105	21
107	14
112	7
116	15
119	9
123C	4
126	26
128	6
136	9
138	6
140	5
144	6
148	13
150	2
158	16
163	5
168	3
169	3
173	0.6
174	2
178	0.8
181	8
182	4
190	3
193	3
199	0.4
200	6

10

20

30

40

【0 1 3 9】

【化 5 1 - 3】

202	0.2
208	0.7
214	1
218	0.8
221	3
228	6
231	10
235	5
239	0.1
241	1
245	6
256	5
261	2
264	0.3
268	0.3
272	8
276	2
285	3
288B	11
289B	88
291	35
293B	3
295	41
298	27
300	479
303A	22
307	4
312	13

10

20

30

【0 1 4 0】

以下の実施例は、本発明及びその実施を例示するためにのみ役立つものである。実施例は、本発明の範囲及び趣旨を限定するものと解釈されるべきではない。

40

【0 1 4 1】

【化 5 2】

略語

Boc	t-ブチルオキシカルボニル
Cbz	ベンジルオキシカルボニル (CBz も)
CDCl_3	ジューテロトリクロロメタン
CH_3CN	アセトニトリル
DCE	ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DMAC	ジメチルアセトアミド
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Et	エチル
EtOAc 又は EA	酢酸エチル
Et_3SiH	トリエチルシラン
H_2	水素又は水素雰囲気
H_2O	水
HOAc	酢酸
H_2SO_4	硫酸
HCl	塩酸
K_2CO_3	炭酸カリウム
LAH	LiAlH_4
MCPBA	メタクロロ過安息香酸
Me	メチル
MeOH	メタノール
MOPS	3-(N-モルホリノ) プロパンスルホン酸
NaCl	塩化ナトリウム
NaHCO_3	炭酸水素ナトリウム
NH_4Cl	塩化アンモニウム
Na_2SO_4	硫酸ナトリウム
NMO	4-メチルモルホリン N-オキシド
PMSF	フッ化フェニルメタンズルホニル
PTAB	三臭化フェニルトリメチルアンモニウム
RT 又は r. t.	室温, 約 25°C
SiO_2	シリカ
TEA	トリエタノールアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
UDGP	ウリジンリリン酸グルコース

10

20

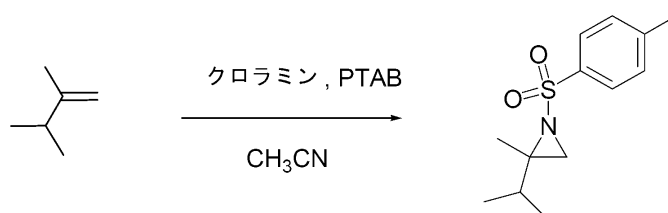
30

【0 1 4 2】

調製 1

【0 1 4 3】

【化 5 3】



40

【0 1 4 4】

2-イソプロピル-2-メチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アジリジン
 無水アセトニトリル 7.8 L 中の 2, 3-ジメチルブテン (300 ml、2.42 mol) の溶液に、クロラミン-T (749.9 g、1.1 当量) を 90 分間にわたり分けて添加した。温度を約 20°C に維持した。この反応混合物に、三臭化フェニルトリメチルアンモニウム (91.4 g、0.1 当量) を 10 g ずつ 90 分間にわたり添加した。添加の

50

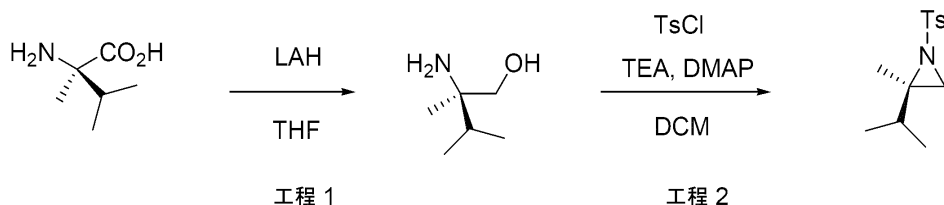
間に温度が 26℃ に上昇した。反応混合物を、室温で 2 日間攪拌した。この反応混合物を最初の体積の約 15% に濃縮し、次に濾過し、固体をアセトニトリル 1 L で洗浄した。有機液体相を濃縮し、残渣を EtOAc 2.5 L 中に溶解した。得られた溶液を水で 2 回洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濃縮して固体を得た。粗生成物をセライト (Celite) の大型プラグ上で、5%–25% EtOAc/ヘプタンの勾配溶出を用いて精製し、2-イソプロピル-2-メチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アジリジン 317 g を固体として得た。

【0145】

調製 2

【0146】

【化 54】



【0147】

(2R)-2-イソプロピル-2-メチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]

アジリジン

工程 1

(R)-α-メチルバリン (8.05 g、61.4 mmol) を、THF 中の LiAlH₄ (1 M、123 mL、123 mmol) の冷たい (0℃) 溶液に反応温度を 15℃ 未満に維持しながら少量ずつ添加した。反応を 0℃ で数分間攪拌し、次に 4 時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、硫酸ナトリウム 10 水和物/セライト (重量比 1:1) をガスの発生が停止するまで添加することによりクエンチした。反応混合物を濾過し、THF 及びメタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、アミノアルコール 4.7 g を、無色の油として得た。

【0148】

工程 2

無水 CH₂Cl₂ (200 mL) 中の工程 1 からのアミノアルコール生成物 (4.70 g、40.1 mmol)、Et₃N (22.36 mL、160 mmol)、及び 4-ジメチルアミノピリジン (0.490 g、4.01 mmol) の溶液に、0℃ で、塩化 p-トルエンスルホニル (22.94 g、120 mmol) を 10 分間にわたり分けて添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。揮発性物質をロータリーエバポレーションにより真空下で蒸発させ、残渣を CH₂Cl₂ と 1 N HCl との間で分配した。有機層を 1 N HCl で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上で 1:1 CH₂Cl₂/ヘキサンを溶出液として使用してクロマトグラフィーを行い、過剰の TsCl を除去し、次に 100% CH₂Cl₂ で生成物を溶出した。標題化合物をオフホワイトの固体として得た (5.40 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (d, J = 6.88 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.88 Hz, 3H), 1.49 (クイント, J = 6.88 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H)。

【0149】

調製 3

【0150】

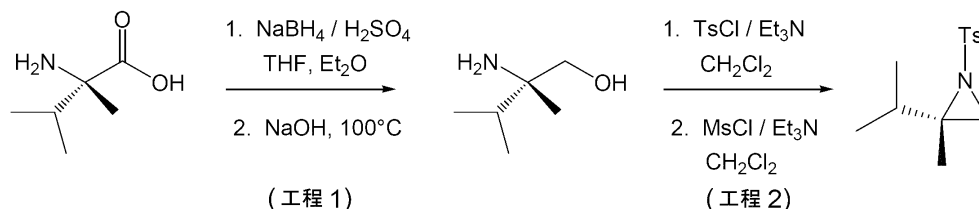
10

20

30

40

【化 5 5】



【0151】

(2S)-2-イソプロピル-2-メチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]

10

アジリジン

工程 1 :

NaBH₄ (94.5 g、2.498 mol) を無水 THF 540 ml を含有する 5 L の三口フラスコに投入した。この溶液を氷浴上で冷却した。(S)-α-メチルバリン (75 g、0.572 mol) をこの溶液に添加した。混合物を窒素下で 20 分間攪拌し、次に無水エーテル 160 ml 中の H₂SO₄ 溶液 (66.7 ml、1.252 mol) を 3.5 時間にわたり滴下して添加した。反応混合物を氷浴中で 1 時間攪拌し、次いで室温に一晩に温めた。CH₂Cl₂/MeOH (70/30) 中での TLC は、反応が完了したことを示した。反応物を氷浴で冷却し、MeOH 250 ml を 45 分間かけて徐々に添加することによりクエンチした。混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで NaOH (5 N、700 ml) を非常にゆっくりと添加した。フラスコに蒸留ヘッドを装着し、加熱用マントルで 100℃ に加熱した。揮発性物質 (bp < 100℃) を蒸留により除去した。得られた混合物を 100℃ (内部温度) で 3 時間加熱し、次に室温に冷却した。水 (1 L) を添加し、混合物を CH₂Cl₂ (6 x 500 ml) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、アミノアルコール生成物を黄色の油として得た (64.2 g)。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.87 (d, J = 6.93 Hz, 3H) 0.91 (d, J = 6.93 Hz, 3H) 0.95 (s, 3H) 1.57–1.68 (m, 1H) 3.30 (d, J = 10.30 Hz, 1H) 3.34 (d, J = 10.30 Hz, 1H)。

30

【0152】

工程 2

無水 CH₂Cl₂ (1.7 L) 中の上記アミノアルコール (32 g、273.5 mmol) の溶液を氷浴で冷却し、Et₃N (198 ml、1422 mmol) を添加した。CH₂Cl₂ (250 ml) 中の塩化 p-トルエンスルホニル (62.5 g、328.2 mmol) の溶液を 3 時間にわたり滴下して添加した。氷浴を除去して、溶液を室温で一晩攪拌した。この混合物を氷浴中で冷却し、Et₃N (61.6 ml、442 mmol) を添加し、続いて塩化メタンスルホニル (40 ml、516.8 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を 12℃ 未満の温度を保持しながら 4 時間攪拌した。混合物に水 (600 ml)、続いて食塩水 (飽和 NaCl 水溶液、350 ml) を添加した。水層を CH₂Cl₂ (3 x 500 ml) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルパッド上 (EtOAc/ヘプタン: 5/95、次に 10/90) で精製し、標題化合物を白色固体として得た (36 g)。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.94 (d, J = 6.78 Hz, 3H) 0.98 (d, J = 6.78 Hz, 3H) 1.44–1.53 (m, 1H) 1.59 (s, 3H) 2.20 (s, 1H) 2.42 (s, 3H) 2.60 (s, 1H) 7.30 (d, J = 7.90 Hz, 2H) 7.83 (d, J = 7.90 Hz, 2H)。

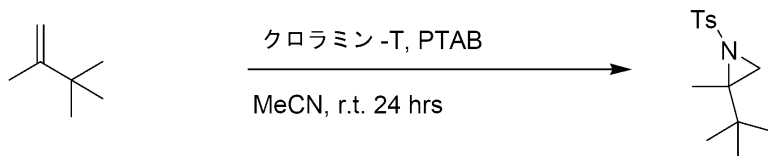
【0153】

調製 4

【0154】

50

【化 5 6】



【0155】

2-(1, 1-ジメチルエチル)-2-メチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アジリジン

クロラミン-T三水和物(10.19 g、36.2 mmol)を高真空下に15時間置き、残留する物質(8.3 g)をアセトニトリル(121 mL)中に窒素下室温で懸濁した。この懸濁液に、2, 2, 3-トリメチルブター-1-エン(50.6 mL、362 mmol)、続いて三臭化フェニルトリメチルアンモニウム(13.6 g、36.2 mmol)を概ね同量の2回に分けて添加した。24時間後、反応混合物を半分の体積に濃縮し、焼結ガラス漏斗を通して濾過した。濾液を再度、半分の体積に濃縮し、これによってさらに沈殿を生じた。この懸濁液を濾過し、アセトニトリルで洗浄し、濾液を濃縮した。得られた物質をジクロロメタン中に溶解／懸濁し、濾過し、得られた濾液を濃縮して橙色の油を得た。この油を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによりバイオタージ(Biotage) 65 i カラムを使用して(0-100% EtOAc／ヘキサン)で溶出して精製し、2-(1, 1-ジメチルエチル)-2-メチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アジリジンを無色の固体として得た(5.2 g)。

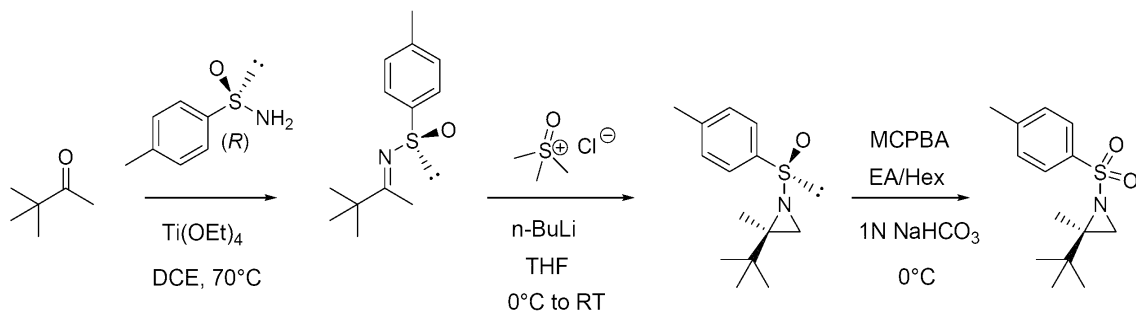
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm) δ 0.92 (s, 9H), 1.72 (s, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.51 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 2H)。

【0156】

調製 5 A

【0157】

【化 5 7】



【0158】

(2R)-2-(1, 1-ジメチルエチル)-2-メチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アジリジン

工程 1

アルゴン下の250 mL フラスコ中の(R)-p-トルエンスルフィンアミド(2.00 g、12.89 mmol)に、ジクロロエタン(50 mL)、t-ブチルメチルケトン(8.1 mL、64.4 mmol)、及びTi(OEt)₄(13.5 mL、64.4 mmol)を添加した。攪拌された反応溶液を70°Cで一晩加熱した。21時間後、黄色の溶液を室温に冷却し、ヘキサン100 mL中のセライト15 gの激しく攪拌された懸濁液に注入し、フラスコをジクロロメタンですすいだ。攪拌された懸濁液にH₂O 15 mLを滴下して添加した。数分後、混合物は非常に濃稠化した。攪拌を5分間継続した。得られた濃稠のスラリーを350 mLの粗い焼結フィルター付き漏斗を通して濾過した。固体を10%ジクロロメタン／ヘキサン50 mLを用い、スパチュラで固体を攪拌して再懸濁し

、次に濾過することにより2回洗浄した。2相の濾液を分液漏斗に移し、有機層を水及び食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。ロータリーエバポレーションにより濾過及び濃縮して、黄色の油3.07 gを得た。ISCO (ISCO) コンビフラッシュ (Combiflash) システム (40 g シリカゲルカラム、10:90-50:50 酢酸エチル/ヘキサン、20分間、勾配、40 mL/分、254 nmで検出) でのクロマトグラフィーにより、淡黄色の油2.49 gが得られ、これは -20°C での貯蔵によって固化した。

^1H NMR (CD_2Cl_2 , 500 MHz, ppm) δ 1.16 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 7.35 (d, $J=8.1$ Hz), 7.63 (d, $J=8.1$ Hz)。

【0159】

工程2

THF (35 mL) 中のトリメチルスルホキシニウムクロリド (2.37 g、18.6 mmol) の混合物を短時間超音波処理して塊を破壊し、次に 0°C に冷却し、BuLi/ヘキサン (2.5 M) を滴下して添加した。攪拌された反応混合物は不均一であった。25分後、THF (5+1 mL) 中の工程1からのケチミン生成物 (1.45 g、6.11 mmol) の溶液を、攪拌された懸濁液に15分間にわたり滴下して添加した。得られた白色の懸濁液を 0°C で3時間攪拌し、次に室温に一晩温めた。この反応混合物を飽和 NH_4Cl でクエンチし、飽和 NH_4Cl と酢酸エチルとの間で分配した。有機相を水及び食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させて、淡黄色の油1.539 gを得た。

^1H NMR (CD_2Cl_2 , 500 MHz, ppm) δ 0.97 (s, 9H), 1.53 (s, 3H), 1.82 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 7.33 (d, $J=8.1$ Hz), 7.61 (d, $J=8.1$ Hz)。

【0160】

工程3

工程2からの生成物 (1.539 g、6.2 mmol) を酢酸エチル (20 mL) 及びヘキサン (40 mL) 中に溶解した。1 M NaHCO_3 溶液 (30 mL) の添加後、2相の反応混合物を激しく攪拌し、 0°C に冷却した。市販グレードのMCPBA (2.11 g、約9 mmol) を5分間にわたり数回に分けて添加した。反応をTLC (30:70 酢酸エチル/ヘキサン) によってモニターした。T=45分において5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL) の添加により反応物をクエンチし、陰性のヨード・デンプン試験反応が得られるまで混合物を数分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機相を飽和 NaHCO_3 、 H_2O 、及び食塩水で洗浄した。 Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させて、標題化合物1.56 gをオフホワイトの結晶性固体として得た。

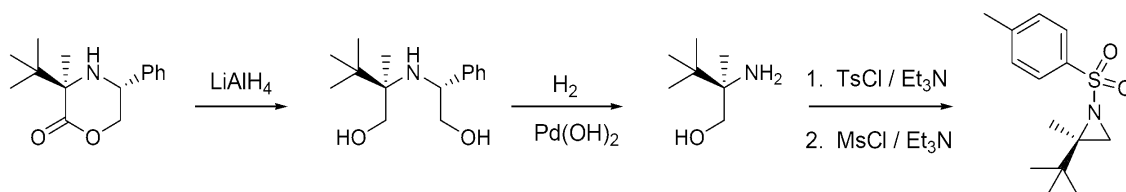
^1H NMR (CD_2Cl_2 , 500 MHz, ppm) δ 0.94 (s, 9H), 1.71 (s, 3H), 2.37 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.51 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8.1$ Hz), 7.82 (d, $J=8.1$ Hz)。

【0161】

調製5B

【0162】

【化58】



【0163】

(2R)-2-(1,1-ジメチルエチル)-2-メチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アジリジン

10

20

30

40

50

工程 1

THF (1 L) 中の (3 R, 5 R) - 3 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 5 - フェニルモルホリン - 2 - オン (ハーウッド (Harwood, L. M.) 著、「Synlett」、1996 年、p. 1051; 17.3 g、70 mmol) の溶液に、0℃で、LiAlH₄ (THF 中 2 M 溶液を 70 mL、140 mmol) を滴下して添加した。混合物を 45℃で 3 時間加熱した。反応混合物を 0℃に冷却し、水 6 mL、15% NaOH 水溶液 6 mL、及び水 18 mL を添加することにより、注意深くクエンチした。このスラリーを激しく攪拌した。固体を吸引濾過により除去し、フィルターケーキをエーテル及び CH₂Cl₂ で十分に洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、生成物 (17.0 g、100%) を粘性の油として得た。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (s, 3H) 1.02 (s, 9H) 3.09 (d, J = 11.32 Hz, 1H) 3.39 - 3.46 (m, 1H) 3.46 (d, J = 11.32 Hz, 1H) 3.62 (dd, J = 10.52, 4.71 Hz, 1H) 4.02 (dd, J = 9.22, 4.69 Hz, 1H) 7.08 - 7.44 (m, 5H)

【0164】

工程 2 :

MeOH 中の工程 1 からの生成物 (17.0 g、70 mmol) の溶液に、HOAc (5 mL) 及び水酸化パラジウム (炭素上 20 wt% を 5 g) を添加した。フラスコを排気して、水素で数回充填した。この懸濁液を、H₂ (バルーン、1 気圧) 下、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、フィルターケーキを追加の MeOH で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより、0 - 10% MeOH (1% HOAc を含有する CH₂Cl₂ 中)、続いて 100% MeOH (1% HOAc 含有) で溶出して精製し、生成物 8.84 g を酢酸塩として得た。CH₂Cl₂ (500 mL) 中の酢酸塩 (7.03 g、38.0 mmol) の溶液に無水 K₂CO₃ (50 g) を添加した。得られた懸濁液を窒素下で一晩攪拌し、その後、無機塩を吸引濾過により除去した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、PhCH₃ を使用して、一定した重量が得られるまで共沸乾燥し、アミノアルコール生成物を得た (4.98 g、全体で 66%)。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (s, 9H) 1.05 (s, 3H) 3.34 (d, J = 10.05 Hz, 1H) 3.45 (d, J = 10.05 Hz, 1H)。

30

【0165】

工程 3 :

CH₂Cl₂ (200 mL) 中の工程 2 からのアミノアルコール (4.98 g、38.0 mmol) の溶液を 0℃にて Et₃N (26 mL、190 mmol) で、続いて CH₂Cl₂ (200 mL) 中の塩化 p - トルエンスルホニル (8.7 g、45.6 mmol) の溶液で 40 分処理した。反応混合物を室温で 4 日間攪拌した。混合物を 0℃に冷却した後、Et₃N (8.50 mL、60.8 mmol) 及び塩化メタンスルホニル (5.88 mL、76.0 mmol) を添加した。この混合物を 0℃で 4 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaCl 水溶液と水との 1 : 1 混合物に注入し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより 0 - 50% EtOAc (ヘプタン中) で溶出して精製し、標題化合物 (5.88 g、58%) を白色固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (s, 9H) 1.73 (s, 3H) 2.34 (s, 1H) 2.44 (s, 3H) 2.52 (s, 1H) 7.31 (d, J = 7.96 Hz, 2H) 7.84 (d, J = 8.35 Hz, 2H)。

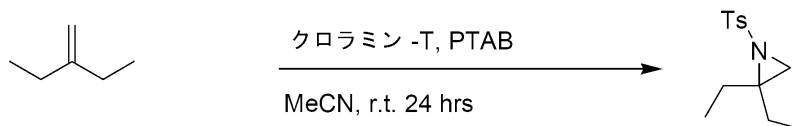
【0166】

調製 6

【0167】

50

【化 5 9】



【0168】

2, 2-ジエチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-アジリジン

クロラミン-T (10 g、43.9 mmol) を窒素下、室温で、アセトニトリル (146 mL) 中に懸濁した。この懸濁液に 2-エチルブター-1-エン (5.55 g、65.9 mmol)、続いて三臭化フェニルトリメチルアンモニウム (1.65 g、4.39 mmol) を概ね同量の 2 回に分けて添加した。3 日後、反応混合物を半分の体積に濃縮し、次いで焼結ガラス漏斗を通して濾過した。濾液を再度半分の体積に濃縮し、これによってさらに沈殿を生じた。この混合物を濾過し、濾液を酢酸エチルと水との間で分配した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィーによりバイオタージ 65 i カラムを使用して (0-100% EtOAc/ヘキサン) で溶出して精製し、2, 2-ジエチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-アジリジンを無色の固体として得た (4.5 g)。

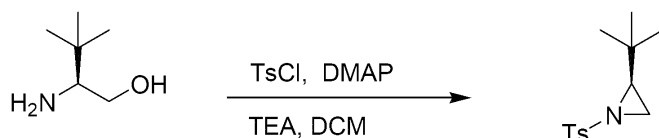
^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz, ppm) δ 1.00 (t, $J=7.5$ Hz, 6H), 1.75 (dddd, $J=14.6$ Hz, 7.5 Hz, 7.5 Hz, 7.5 Hz, 2H), 1.90 (dddd, $J=14.6$ Hz, 7.5 Hz, 7.5 Hz, 7.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)。

【0169】

調製 7

【0170】

【化 6 0】



【0171】

(2S)-2-(1, 1-ジメチルエチル)-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-アジリジン

ジクロロメタン (170 mL) 中の S-(+)-tert-ロイシノール (4.0 g、34 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (16.7 mL、120 mmol)、塩化 p-トルエンスルホニル (26 g、140 mmol、分けて添加)、及び DMAP (420 mg、3.4 mmol) を添加した。30 分後、冷却浴を除去し、反応物を室温で攪拌し、この反応の間に追加の試薬を添加した：TsCl (16 時間時点：5.3 g、40 時間：3 g)、トリエチルアミン (24 時間：3 mL)、及び DMAP (20 時間：200 mg、及び 40 時間：150 mg)。室温で 40 時間後、反応物を 40 °C に加熱した。全 44 時間の後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、次に酢酸エチルと水との間で分配した。有機相を食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、次いで濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (バイオタージ 65 i カラム、10-100% EtOAc/ヘキサン) により、(2S)-2-(1, 1-ジメチルエチル)-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-アジリジンが油として得られ (6.3 g)、これは -20 °C での貯蔵によって固化した。

^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz, ppm) δ 0.79 (s, 9H), 2.17 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.52 (d, $J=7.1$ Hz, 2H)

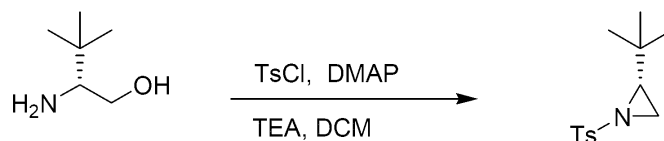
z, 1H), 2.55 (d, J=4.6 Hz, 1H) 7.33 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.2 Hz, 2H)。

【0172】

調製 8

【0173】

【化61】



10

【0174】

(2R)-2-(1,1-ジメチルエチル)-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-アジリジン

ジクロロメタン (170 mL) 中の R-(-)-tert-ロイシノール (4.0 g、34 mmol) の溶液をトリエチルアミン (19 mL、140 mmol)、塩化 p-トルエンスルホニル (26 g、140 mmol)、及び DMAP (834 mg、6.83 mmol) で処理し、窒素下、40℃で加熱した。約 18 時間後、反応物を室温に冷却して濾過した。濾液を真空下で濃縮し、次に酢酸エチルと水との間で分配した。有機相を食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、次いで濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (バイオタージ 65 i カラム、10-100% EtOAc/ヘキサン) により、(2R)-2-(1,1-ジメチルエチル)-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-アジリジンが油として得られ (3.7 g)、これは -20℃での貯蔵によって固化した。

20

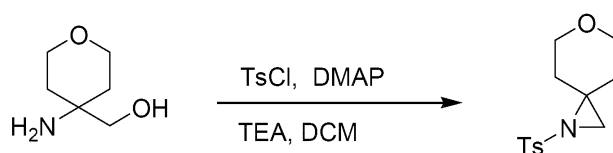
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 9H), 2.17 (d, J=4.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.52 (d, J=7.1 Hz, 1H), 2.55 (d, J=4.6 Hz, 1H) 7.33 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.2 Hz, 2H)。

【0175】

調製 9

【0176】

【化62】



30

【0177】

1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-6-オキサー-1-アザスピロ[2,5]オクタン

40

ジクロロメタン (700 mL) 中の 4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-メタノール (16 g、122 mmol) の溶液を窒素下で、トリエチルアミン (85 mL、610 mmol)、塩化 p-トルエンスルホニル (69.8 g、366 mmol)、及び DMAP (1490 mg、12.2 mmol) で処理した。室温で約 18 時間後、反応物をシリカゲルパッドを通して濾過した。濾液を真空下で濃縮し、次いでシリカゲル上でのクロマトグラフィー (5-20% EtOAc/ヘキサン) により精製して、中間体、標題化合物 (12.5 g) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm) δ 1.92 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, J=

50

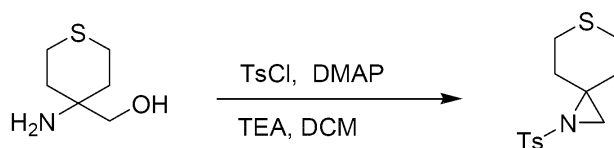
8. 5 Hz, 2 H)。

【0178】

調製10

【0179】

【化63】



【0180】

1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-6-チア-1-アザスピロ[2,5]オクタン

標題化合物を4-アミノテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-メタノールから出発して調製9の化合物と同様に調製した。

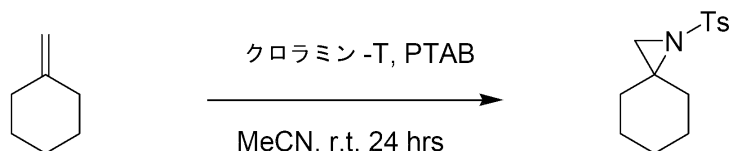
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, ppm) δ 2.15 (m, 2 H), 2.22 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.42 (s, 2 H), 2.70 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 7.86 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H)。

【0181】

調製11

【0182】

【化64】



【0183】

1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1-アザスピロ[2,5]オクタン

CH_3CN (100 mL) 中の乾燥したクロラミン-T (5.10 g、20.76 mmol) の攪拌された懸濁液に、窒素雰囲気下でメチレンシクロヘキサン (9.98 g、104 mmol) を添加した。三臭化フェニルトリメチルアンモニウム (7.80 g、20.76 mmol) を10分間にわたり3回に分けて添加した。この混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタンと水との間で分配した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、溶媒を蒸発させた。残渣をイスコ・コンビフラッシュにより酢酸エチル/ヘキサン (5-30%の勾配) を使用してシリカゲル上でクロマトグラフィーを行い、標題化合物を白色固体 (2.66 g) として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, ppm) δ 1.4-1.5 (m, 4 H), 1.7-1.9 (m, 6 H), 2.4 (s, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 7.3 (d, 2 H), 7.85 (d, 2 H)。

【0184】

調製12

【0185】

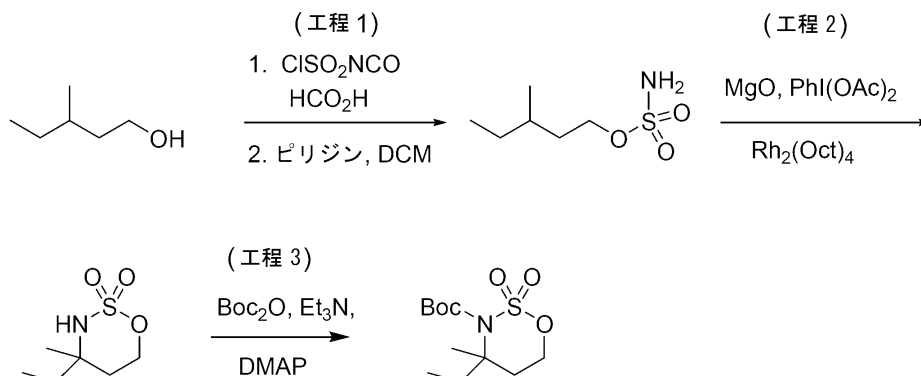
10

20

30

40

【化 6 5】



10

【0186】

[デュボア (J. Du Bois) ら著、「JACS」、2001年、第123巻、p. 6935 参照]

1, 1-ジメチルエチル 4-エチル-4-メチルジヒドロ-1, 2, 3-オキサチアジン-3 (4H)-カルボキシラート 2, 2-ジオキシド

工程 1:

ギ酸 (65 mL、17.2 mmol) を 0℃ で素早く攪拌しながら、希釈なしのイソシアヌ酸クロルスルホニル (1.5 mL、17.2 mmol) に滴下して添加した。添加の過程を通して、激しいガス発生が観察された。得られた粘性の懸濁液を 0℃ で 5 分間攪拌し、この間に混合物は固化した。ジクロロメタン (9 mL) を添加し、溶液を 0℃ で 1 時間、次に 25℃ で 8 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、ジクロロメタン 8 mL 中の 3-メチルペンタン-1-オール (11.5 mmol) 及びピリジン (1.4 mL、17.2 mmol) の溶液を滴下して添加した。内容物を 25℃ に温め、3 時間攪拌した。この反応混合物を、EtOAc (80 mL) 及び水 (50 mL) で処理し、水層を EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、次いで濃縮した。粗生成物を複数のフラッシュクロマトグラフィー (7% 酢酸エチル/ジクロロメタン) により精製して、スルファミン酸 3-メチルペンチルを得た。

20

【0187】

工程 2:

ジクロロメタン 8 mL 中の工程 1 からのスルファミン酸 3-メチルペンチル (1.25 mmol) の溶液に MgO (116 mg、30 mmol)、PhI(OAc)₂ (443 mg、1.4 mmol)、及び Rh₂(oct)₄ (20 mg、0.025 mmol) を順次添加した。この懸濁液を激しく攪拌し、40℃ で 3 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン 20 mL で希釈し、セラライトのパッドを通して濾過し、次に濃縮した。粗生成物を複数のフラッシュクロマトグラフィー (5% 酢酸エチル/ジクロロメタン) により精製して、4-エチル-4-メチルテトラヒドロ-1, 2, 3-オキサチアジン 2, 2-ジオキシドを得た。

40

【0188】

工程 3:

ジクロロメタン 100 mL 中の工程 2 からの 4-エチル-4-メチルテトラヒドロ-1, 2, 3-オキサチアジン 2, 2-ジオキシド (5 g) の溶液に Et₃N (7.5 mL)、DMAP (1 g)、及び Boc 無水物 (8 g) を順次添加した。この混合物を 5 分間激しく攪拌し、シリカのパッドを通して濾過し、次に濃縮した。粗生成物を複数のフラッシュクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、標題化合物を得た (3 g)。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm) δ 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.64 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.

50

mol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を EtOAc と飽和 NaHCO₃ 水溶液との間で分配し、層を分離した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、生成物 (99.7 mg、95%) を粘性の油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.08 (s, 9H) 1.30 (s, 3H) 2.28 (s, 3H) 3.97 (d, J = 2.54 Hz, 1H) 4.45 (dd, J = 10.91, 2.37 Hz, 1H) 4.89 (dd, J = 10.88, 3.66 Hz, 1H) 7.13–7.41 (m, 5H)。

【0195】

工程 2:

調製 5B の工程 1 及び 2 に記載したものと同様の方法を用いて、所望のアミノアルコールを工程 1 の生成物から調製した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.08 (s, 9H) 1.17 (s, 3H) 1.99 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.53 (d, J = 12.35 Hz, 1H) 3.84 (d, J = 12.30 Hz, 1H) 5.32 (br. s., 4H)。

【0196】

工程 3:

CH₂Cl₂ (3 mL) 中の工程 2 からのアミノアルコール生成物 (59.4 mg、0.29 mmol) の溶液に、0℃で、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL、0.87 mmol) 及び塩化チオニル (21.0 μL、0.29 mmol) を添加し、得られた溶液を 0℃で 45 分間攪拌した。この反応混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2 つのジアステレオ異性体 (22.1 mg、40%) を白色固体として得た。

異性体 A: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.05 (s, 9H) 1.24 (d, J = 0.63 Hz, 3H) 2.87 (s, 3H) 4.12 (d, J = 8.88 Hz, 1H) 4.87 (dd, J = 8.88, 0.68 Hz, 1H);

異性体 B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.92 (s, 9H) 1.38 (s, 3H) 2.72 (s, 3H) 4.42 (d, J = 9.27 Hz, 1H) 4.59 (d, J = 9.23 Hz, 1H)。

【0197】

工程 4:

CH₃CN (0.5 mL) 中の工程 3 から 2 つのジアステレオ異性体 (15.2 mg、0.08 mmol) の溶液を水 (1 mL) 及び CH₃CN (1 mL) 中の三塩化ルテニウム (1 mg、0.0008 mmol) 及び過ヨウ素酸ナトリウム (19 mg、0.09 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、水で洗浄した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (13.9 mg、84%) を直接、白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (s, 9H) 1.31 (s, 3H) 2.81 (s, 3H) 4.03 (d, J = 9.32 Hz, 1H) 4.55 (d, J = 9.32 Hz, 1H)。

【0198】

調製 15

【0199】

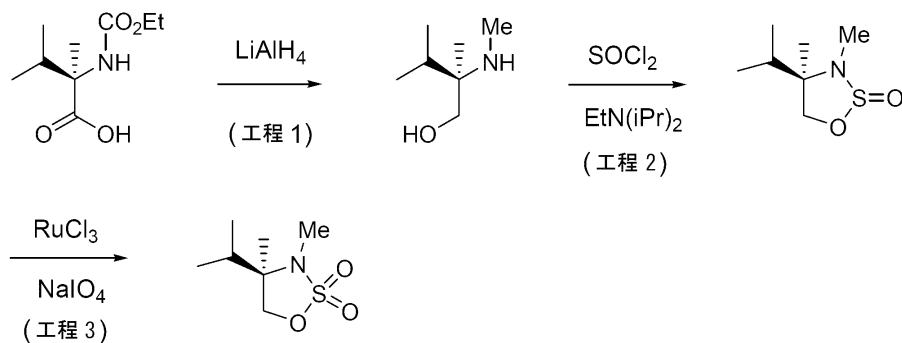
10

20

30

40

【化 6 8】



10

【0200】

(4R)-3,4-ジメチル-4-(1-メチルエチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン2,2-ジオキシド

(2R)-2-{[(エチルオキシ)カルボニル]アミノ}-2,3-ジメチルブタン酸(D-酒石酸を分割の工程に用いたことを除いて、「J. Org. Chem.」、2007年、第72巻、p. 7469-7472に記載のように調製)から出発し、調製5B、工程1と、調製14、工程3及び4に記載されたものと同様の方法を用いて、標題化合物を調製し、蠟状の固体として分離した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.38 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 0.94 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J=6.9$ Hz, 3H) ppm.

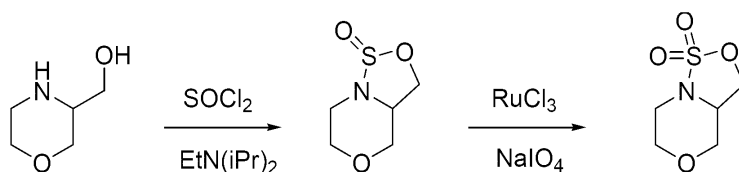
20

【0201】

調製16

【0202】

【化 6 9】



30

【0203】

テトラヒドロ-3H-[1,2,3]オキサチアゾロ[4,3-c][1,4]オキサジン-1,1-ジオキシド

調製14、工程3及び4に記載のものと同様の方法に従い、3-ヒドロキシメチルモルホリンを標題化合物に変換した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.17 (ddd, $J=12.10, 8.86, 3.34$ Hz, 1H), 3.38 (dt, $J=12.08, 3.60$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J=11.57, 7.76$ Hz, 1H), 3.76 (ddd, $J=11.87, 8.85, 3.15$ Hz, 1H), 3.80-3.93 (m, $J=15.62, 12.17, 3.36, 3.36$ Hz, 2H), 4.03 (dd, $J=11.59, 3.39$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=9.08$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J=8.00, 6.44$ Hz, 1H)。

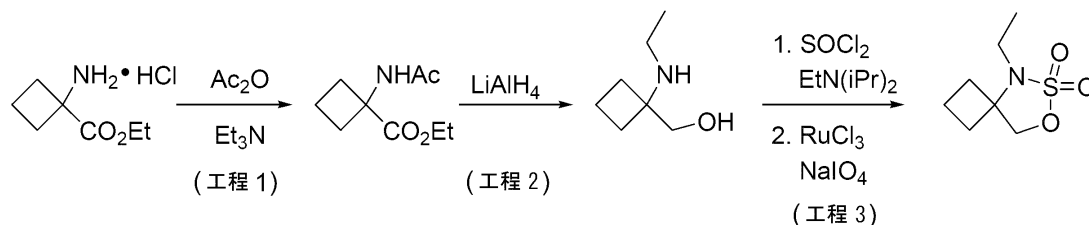
40

【0204】

調製17

【0205】

【化 70】



【0206】

5-エチルー7-オキサー6-チア-5-アザスピロ[3.4]オクタン6,6-ジオキ
シド

10

工程 1:

Et₃N (14.0 mL、100 mmol) を CH₂Cl₂ (40 mL) 中の 1-アミノシクロブタンカルボン酸エチルエステル塩酸塩 (6.0 g、33.4 mmol) の溶液に、0℃で添加した。無水酢酸 (3.8 mL、40 mmol) を添加し、反応混合物を 0℃で 3 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (約 250 mL) で希釈し、水 (約 100 mL) で洗浄した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物 (7.0 g、100%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (t, J = 7.13 Hz, 3H) 2.01 (s, 3H) 2.02–2.13 (m, 2H) 2.33–2.52 (m, 2H) 2.52–2.74 (m, 2H) 4.24 (q, J = 7.13 Hz, 2H) 6.15 (br s, 1H)。

20

【0207】

工程 2:

THF (60 mL) 中の工程 1 からの生成物化合物 (7.0 g、33.4 mmol) の溶液を THF (40 mL) 中の LiAlH₄ (THF 中 2.0 M 溶液を 50 mL、100 mmol) の溶液に、室温で滴下して添加した。この反応を 50℃で一晩加熱した。反応混合物を 0℃に冷却し、水 (3.8 mL)、15% NaOH 水溶液 (3.8 mL)、及び水 (12 mL) を注意深く順次添加することによりクエンチした。混合物を一晩激しく攪拌し、吸引濾過により塩を除去した。フィルターケーキを THF (2 x 200 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、所望のアミノアルコール (4.3 g、100%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.10 (t, J = 7.13 Hz, 3H) 1.64–1.84 (m, 2H) 1.84–1.97 (m, 4H) 2.50 (q, J = 7.14 Hz, 2H) 3.51 (s, 2H)。

【0208】

工程 3:

調製 14、工程 3 及び 4 に記載のものと同様の方法に従い、工程 2 からのアミノアルコール生成物を標題化合物に変換した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (t, J = 7.30 Hz, 3H) 1.63–1.94 (m, 2H) 2.09 (ddd, J = 8.21, 5.50, 3.07 Hz, 2H) 2.50 (dd, J = 10.35, 3.03 Hz, 2H) 3.26 (q, J = 7.27 Hz, 2H) 4.53 (s, 2H)

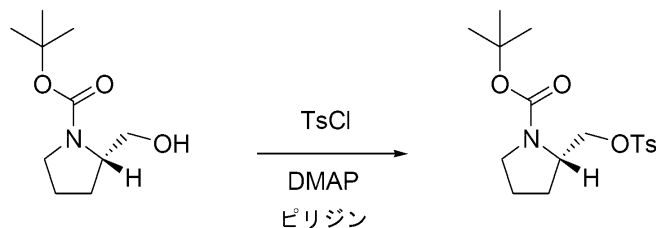
40

【0209】

調製 18

【0210】

【化 7 1】



【0 2 1 1】

10

1, 1-ジメチルエチル (2 R) - 2 - ({ [(4 - メチルフェニル) スルホニル] オキシ } メチル) シクロペンタンカルボキシラート

CH₂Cl₂ (40 mL) 中の N-Boc-L-プロリノール (520 mg、2.6 mmol) 及びピリジン (0.63 mL、7.8 mmol) の溶液に、塩化 p-トルエンスルホン (542 mg、2.86 mmol、続いて DMAP (130 mg、1.1 mmol) を一度に添加した。反応を 24 時間攪拌し、その時点で飽和 NH₄Cl 水溶液を添加し、混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより 0-100% EtOAc (ヘプタン中) で溶出して精製し、標題化合物 (720 mg、78%) を透明な油として得た。

20

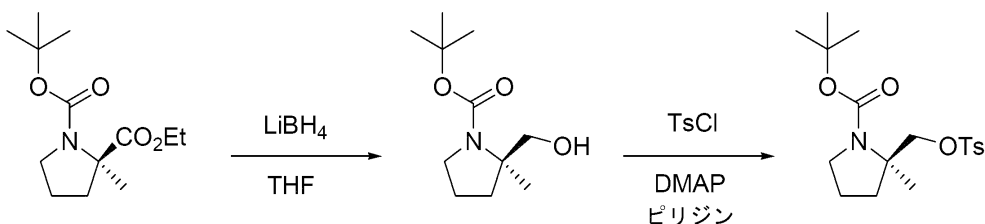
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12-1.43 (回転異性体 d, 9H) 1.54-1.83 (m, 3H) 1.90 (br s, 1H) 2.42 (s, 3H) 2.98-3.27 (m, 2H) 3.83 (br s, 1H) 3.90-4.21 (m, 2H) 7.48 (d, J=8.10 Hz, 2H) 7.77 (d, J=8.20 Hz, 2H)。

【0 2 1 2】

調製 19

【0 2 1 3】

【化 7 2】



30

【0 2 1 4】

1, 1-ジメチルエチル (2 R) - 2 - メチル - 2 - ({ [(4 - メチルフェニル) スルホニル] オキシ } メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

工程 1 :

40

0℃に維持された THF (40 mL) 中の 1-(1, 1-ジメチルエチル) 2-エチル (2 R) - 2-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (カワバタ (Kawabata, T.) ら著、「JACS」、2003年、第125巻、p. 13012; 2.33 g、9.0 mmol) の溶液に、LiBH₄ (THF中2M溶液を22.7 mL、45 mmol) を10分間にわたり添加した。反応物を15分間攪拌し、この時点で氷浴を除去して、攪拌を48時間継続した。反応物を0℃に冷却し、飽和NH₄Cl水溶液を注意深く添加した。ガス発生が停止した後、混合物を水及びEtOAcで希釈し、層を分離した。水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を半飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより 0-100% EtOAc (ヘプタン中) で溶出して精製し、生成物 (1.88 g、96

50

． 5 %) を無色の油として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (s, 3H) 1.46 (s, 9H) 1.55–2.02 (m, 4H) 3.21–3.76 (m, 4H) 5.28 (d, $J = 9.42$ Hz, 1H)。

【0215】

工程 2：

調製 18 に記載のものに同様の方法に従い、工程 1 からの生成物を標題化合物に変換した。

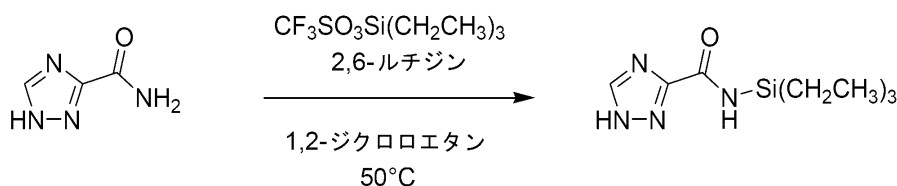
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (d, $J = 9.81$ Hz, 3H) 1.38 (d, $J = 15.42$ Hz, 9H) 1.60–1.90 (m, 3H) 2.01–2.24 (m, 1H) 2.45 (d, $J = 2.83$ Hz, 3H) 3.29–3.54 (m, 2H) 3.99–4.49 (m, 2H) 7.34 (dd, $J = 12.67, 8.03$ Hz, 2H) 7.78 (t, $J = 7.32$ Hz, 2H)。

【0216】

調製 20

【0217】

【化 73】



【0218】

N-(トリエチルシリル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

1,2-ジクロロエタン (4.46 mL) 中の 1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド (500 mg, 4.46 mmol) の攪拌混合物を室温で 2,6-ルチジン (2.08 mL, 17.84 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸トリエチルシリル (3.03 mL, 13.38 mmol) で処理し、窒素雰囲気下、50°C で加熱した。4 時間の加熱の後、反応溶液を室温に冷却させ、ジクロロメタン (25 mL) で希釈し、水 (25 mL)、0.5 M 塩酸 (25 mL)、水 (25 mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、蒸発させて、固体を得た。この固体をフラッシュクロマトグラフ処理 (シリカゲル、10–65% 酢酸エチル：ヘキサン) して、生成物を白色固体 (683 mg) として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, ppm) 0.89 (q, $J = 8$ Hz, 6H, CH_2), 1.03 (t, $J = 8$ Hz, 9H, CH_3), 6.77 (s, 1H, NH), 8.63 (s, 1H, トリアゾール H-5)。

LC/MSm/z (ポジティブイオンスキャン (positive ion scan)) $M+1 = 227$ 。

【0219】

調製 21

【0220】

【化 74】



【0221】

N-(1-メチルエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

メチル 1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシラート (3.53 g、27.8 mmol)、及びイソプロピルアミン (11 ml、128 mmol) を 20 ml バイアル中で合わせ、白色の懸濁液を得た。バイアルを密封して、50℃に加熱した。6日後、反応混合物は半透明な固体となっていた。バイアルを室温に冷却し、開封した。固体をメタノール中に溶解して、200 ml フラスコに移した。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をエタノールで数回ストリップし (stripped)、過剰のイソプロピルアミンを除去した。残渣をトルエンでストリップし、高真空下に一晩置いて、標題化合物 (4.07 g) を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 1.25 (d, 6H, 2Me), 4.15–4.22 (m, 1H, CONCH), 8.38 (s, 1H, トリアゾール)

10

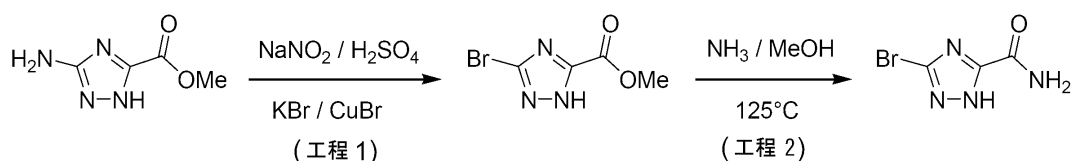
質量スペクトル: (ESI) $m/z = 155.14$ (M+H)。

【0222】

調製 22

【0223】

【化75】



20

【0224】

3-ブロモ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボキサミド

工程 1:

氷浴温度の 1M 硫酸水溶液 (28.1 mL、28.1 mmol) 中のメチル 3-アミノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボキシラート (2.00 g、14.1 mmol) の攪拌混合物を水 (5 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (1.46 g、21.1 mmol) の水溶液で処理し、追加の水 (10 mL) を添加した。25 分後、この反応物を水 (10 mL) 中の臭化カリウム (3.35 g、28.1 mmol) 及び臭化銅 (I) (0.61 g、4.22 mmol) の溶液で処理した。得られた混合物を室温で攪拌した。3 時間後、反応物を酢酸エチル (3 x 25 mL) で抽出し、合わせた抽出物を食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて固体とし、これを酢酸エチルから結晶化させて、白色固体 (592 mg) を得た。母液をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0–14% 酢酸エチル:ヘキサン) により精製して、追加の生成物を白色固体として得た (1.12 g)。

30

LC/MS m/z (ポジティブイオンスキャン) $M+1 = 206.07$ (及び 208.11)。

【0225】

工程 2:

7M アンモニア (メタノール中) (4 mL、28 mmol) 中の工程 1 からのメチル 3-ブロモ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボキシラート (250 mg、1.21 mmol) の溶液をマイクロ波条件下、125℃で 40 分間加熱した。反応溶液を真空下で濃縮して、標題化合物を固体として得た。

40

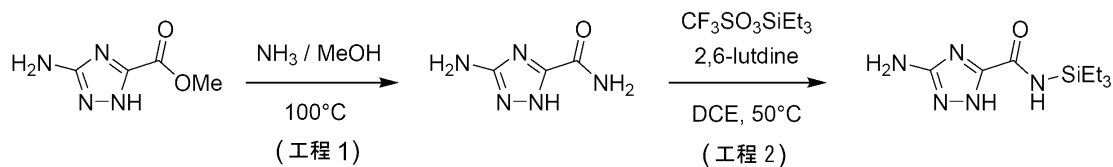
LC/MS m/z (ポジティブイオンスキャン) $M+1 = 191$ (及び 193.02)。

【0226】

調製 23

【0227】

【化 7 6】



【0 2 2 8】

3-アミノ-N-(トリエチルシリル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキサミド

工程 1 :

7 M アンモニア (メタノール中) (5.0 mL、35 mmol) 中のメチル 3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキシレート (500 mg、3.52 mmol) の攪拌溶液をマイクロ波条件下で、100°C で 30 分間加熱した。得られた混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄して、所望の生成物を明灰色の固体として得た (346 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, ppm) 6.01 (br s), 7.34 (br s)。

【0 2 2 9】

工程 2 :

1,2-ジクロロエタン (1.62 mL) 中の 3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキサミド (103 mg、0.810 mmol) の攪拌混合物を室温で、2,6-ルチジン (283 μL 、2.43 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸トリエチルシリル (458 μL 、2.03 mmol) で処理した。22 時間後、反応物を 50°C に加熱し、1.5 時間の加熱後、反応物を室温に冷却した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (25 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて油とし、これをフラッシュクロマトグラフ (シリカゲル、0-10% 酢酸エチル:ヘキサン) 処理して、標題化合物を白色固体として得た (130 mg)。

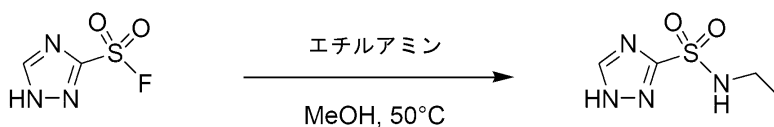
LC/MSm/z (ポジティブイオンスキャン) $M+1 = 242.23$ 。

【0 2 3 0】

調製 2 4

【0 2 3 1】

【化 7 7】



【0 2 3 2】

N-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-スルホンアミド

メタノール中のエチルアミン (2 M、2.4 mmol、4.8 mmol) の溶液に、1H-1,2,4-トリアゾール-3-スルホニルフルオリド (200 mg、1.18 mmol、「J. Heterocycl. Chem.」、1988 年、第 25 巻、p. 1857) を添加した。10 分後、反応物を真空中で濃縮して、黄色の油を得た。氷冷水 (2-3 mL) を添加し、得られた溶液を約 1 分間超音波処理した。酢酸数滴を添加し、これにより直ちに標題化合物の沈殿を生じ、これを濾過した後に白色固体として得た (57 mg)。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 1.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.12 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.58 (s, 1H)。

【0 2 3 3】

調製 2 5

【0 2 3 4】

10

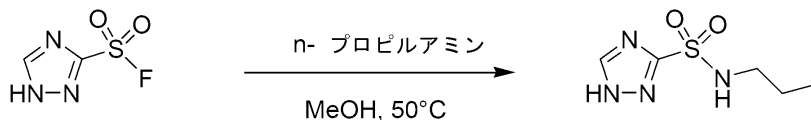
20

30

40

50

【化 7 8】



【0 2 3 5】

N-プロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-スルホンアミド

調製 2 4 に記載したものと同様の方法により、標題化合物を合成した。

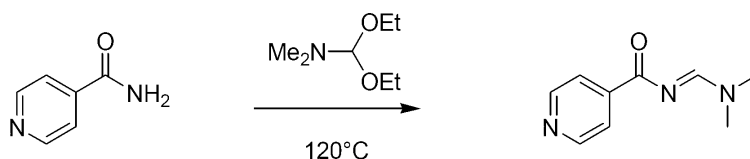
^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.89 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.51 (tq, $J=7.3$ Hz, 7.1 Hz, 2H), 3.03 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 8.58 (s, 1H)。

【0 2 3 6】

調製 2 6

【0 2 3 7】

【化 7 9】



20

【0 2 3 8】

[リン (Y. Lin) ら著、「J. Org. Chem.」、1979年、第44巻、p. 4160 参照]

N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]ピリジン-4-カルボキサミド

イソニコチンアミド (2.00 g、16.38 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール (2.8 ml、16.38 mmol) を合わせ、120°C で加熱した。ショートパス蒸留装置を使用して、反応の間に遊離されたエタノールを収集した。反応混合物は、橙色の溶液であった。15分後、追加の N,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール (1.0 ml、5.83 mmol) を反応混合物に添加した。1.5 時間後、反応混合物を室温に冷却した。冷却により反応混合物は固化し、高真空下に一晚置いて、標題化合物 (2.92 g、16.48 mmol) を黄色の固体として得た。

30

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 3.28 (s, 3H, NMe), 3.29 (s, 3H, NMe), 8.10–8.12 (m, 2H, ArH), 8.66–8.68 (m, 2H, ArH), 8.70 (s, 1H)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 178.19$ (M+H)。

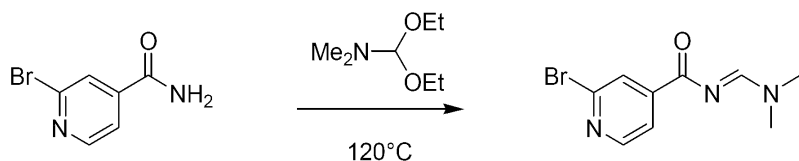
【0 2 3 9】

調製 2 7

【0 2 4 0】

【化 8 0】

40



【0 2 4 1】

2-ブロモ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]ピリジン-4-カルボキサミド

2-ブロモイソニコチンアミド (406.2 mg、2.021 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール (0.48 ml、2.80 mmol) を含

50

せ、120℃で加熱した。ショートパス蒸留装置を使用して、反応の間に遊離されたエタノールを収集した。反応混合物は明橙色の溶液であり、暗琥珀色になるまで徐々に暗色に変化した。1.5時間後、反応混合物を室温に冷却した。冷却により反応混合物は固化し、高真空下に一晚置いて、標題化合物(507.4mg)をオフホワイトの固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 3.27 (s, 3H, NMe), 3.29 (s, 3H, NMe), 8.05 (dd, 1H, ArH), 8.23 (d, 1H, ArH), 8.46 (d, 1H, ArH), 8.69 (s, 1H)。

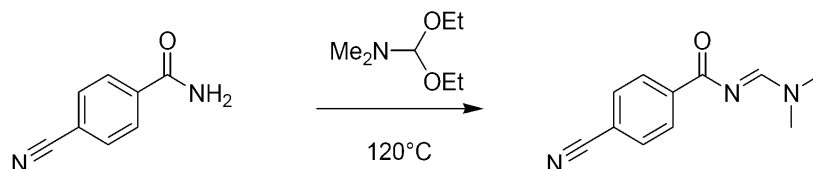
質量スペクトル: (ESI) $m/z = 256.01$ (258.01) (M+H)。

【0242】

調製28

【0243】

【化81】



【0244】

4-シアノ-N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]ベンズアミド

4-シアノベンズアミド(327.0mg、2.237mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール(0.53ml、3.09mmol)を合わせ、120℃で加熱した。ショートパス蒸留装置を使用して、反応の間に遊離されたエタノールを収集した。反応混合物は暗紫色の溶液であり、暗琥珀色になるまで、徐々に明色に変化した。70分後、反応混合物は固化した。反応混合物を室温に冷却し、高真空下に一晚置いて、標題化合物(432.7mg、2.150mmol)を黄色の固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 3.24 (s, 3H, NMe), 3.26 (s, 3H, NMe), 7.78 (d, 2H, ArH), 8.32 (d, 2H, ArH), 8.65 (s, 1H)。

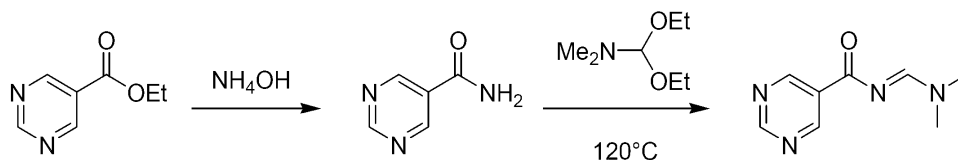
質量スペクトル: (ESI) $m/z = 202.09$ (M+H)。

【0245】

調製29

【0246】

【化82】



【0247】

N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]ピリミジン-5-カルボキサミド

工程1:

エチル5-ピリミジンカルボキシレート(0.26ml、1.982mmol)及び水酸化アンモニウム(2.8ml、20.13mmol)を25mlフラスコ内で合わせ、濁りを帯びた溶液を得た。この反応混合物を室温で攪拌した。15分後、白色の沈殿が形成され、これにより反応混合物は白色の懸濁液となった。2.5時間後、LMCS及び ^1H NMRは、出発物質の完全な変換を示した。反応混合物を水(3x1ml)ですすぎながら濾過した。濾過された固体を一晚空気乾燥して、生成物(199.8mg)を白色固体として得た。

10

20

30

40

50

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 9.21 (s, 2H), 9.29 (s, 1H)。

質量スペクトル: (ESI) m/z = 124.12 ($\text{M}+\text{H}$)。

【0248】

工程2:

工程1からの生成物化合物 (199.8 mg、1.623 mmol) 及びN, N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール (0.39 ml、2.276 mmol) を合わせ、120℃で加熱した。ショートパス蒸留装置を使用して、反応の間に遊離されたエタノールを収集した。反応混合物は、黄色の懸濁液から琥珀色の溶液まで徐々に変化した。黄色の沈殿が形成された。1.5時間後、反応混合物を室温に冷却した。冷却により反応混合物は固化し、高真空下に約1時間置いて、標題化合物 (284.9 mg) を黄色の固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 3.26 (s, 3H, NMe), 3.27 (s, 3H, NMe), 8.70 (s, 1H), 9.23 (s, 1H, ArH), 9.41 (s, 2H, ArH)。

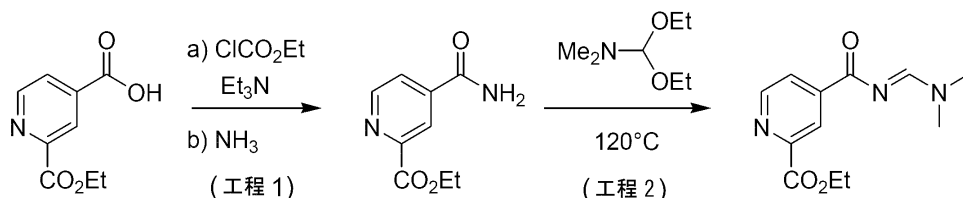
質量スペクトル: (ESI) m/z = 179.20 ($\text{M}+\text{H}$)。

【0249】

調製30

【0250】

【化83】



【0251】

エチル4-({[(1E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-カルボキシラート

工程1:

1, 2-ジメトキシエタン (5.2 ml) 中の2-(エトキシカルボニル)イソニコチン酸 (0.507 g、2.60 mmol) 及びトリエチルアミン (0.4 ml、2.87 mmol) の攪拌溶液を氷浴中で0℃に冷却した。この反応混合物にエチルクロロホルマート (0.28 ml、2.92 mmol) を数分間にわたり滴下して添加して、濃稠の白色の懸濁液を得た。反応混合物をさらに40分間攪拌した後、アンモニアを懸濁液中に10分間にわたりバブリングした。反応混合物を室温に温め、減圧下で蒸発させて、明黄色の固体を得た。この固体を氷冷された濃水酸化アンモニウム (5 ml) 中に懸濁し、氷浴中で数分間攪拌した。懸濁液を氷冷水 (2 x 2 ml) ですすぎながら濾過した。濾過された固体を一晩空気乾燥して、アミド生成物 (313.1 mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 1.45 (t, 3H), 4.48 (q, 2H, COOCH_2), 8.02 (dd, 1H, ArH), 8.54 (d, 1H, ArH), 8.83 (d, 1H, ArH)。

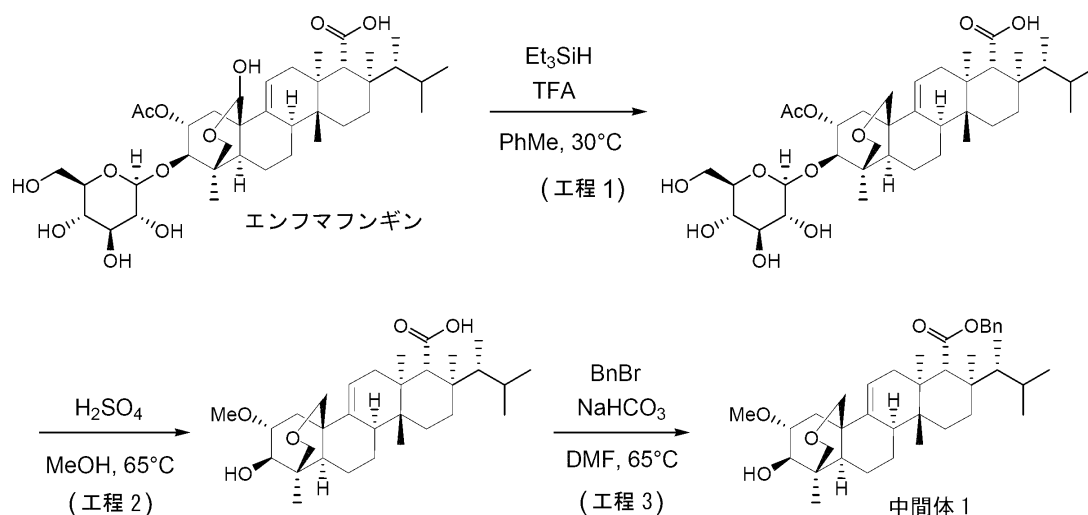
質量スペクトル: (ESI) m/z = 195.42 ($\text{M}+\text{H}$)。

【0252】

工程2:

工程1からの生成物 (313.1 mg、1.612 mmol) 及びN, N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール (0.38 ml、2.217 mmol) を合わせ、120℃で加熱した。反応混合物は明紫色の溶液であり、橙色の溶液になるまで徐々に明色に変化した。25分後、反応混合物を徐々に真空下に置いた。完全な真空に達してから約5分後に、反応混合物を室温に冷却した。十分な真空が達成された後、反応混合物が冷却した

【化 8 5】



10

【0259】

工程 1：

トルエン 846 ml 中のエンファマフンギン (90.0 g、126.9 mmol) のスラリーに、室温で機械的に攪拌しながら Et_3SiH (202.2 ml、1269.5 mmol) を一度に添加した。次に、トリフルオロ酢酸 (202.4 ml、2627.8 mmol) を速い速度で滴下して添加した。トリフルオロ酢酸の添加が完了した際、得られた琥珀色の溶液を室温で 2.5 時間攪拌した。この TFA / トルエン溶液を次に濃縮乾燥した。新鮮なトルエン (300–500 ml) を添加し、混合物をもう一度濃縮乾燥した。トルエンストリッピング処置をさらに 2 回繰り返した。粗固体を次に、高真空ラインで一晩乾燥させて、紫褐色の固体 120 g を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に移した。

20

【0260】

工程 2：

MeOH (1.27 L) 中の上記の固体 (粗生成物 120 g、約 126.9 mmol) の溶液に、機械的に攪拌しながら H_2SO_4 (31.2 ml、585.3 mmol) を速い速度で滴下して添加した。添加が完了した際、得られた溶液を 65°C に温め、4.5 時間攪拌した。この反応の過程で白色の固体が沈殿した。反応物を室温に冷却し、白色固体を濾過により単離した。次に、この固体を MeOH (2 x 200 ml) 及び CH_3CN (2 x 200 ml) で洗浄した。乾燥後、白色固体 47.91 g を回収した。

30

【0261】

さらなる物質を最初の濾液及びその後の洗浄液から以下のように単離した。液体の総体積を真空中での蒸発により、1/3 に減少させた。過剰の水を添加し、紫白色の固体を沈殿させた。この固体を濾過し、3:7 MeOH : 水 (2 x 100 mL)、及び CH_3CN (2 x 100 mL) で洗浄し、乾燥させて、追加の生成物 7.30 g を褐色を帯びた白色の固体として得た。合わせた生成物の収量は 55.21 g (86.5%) であった。

40

【0262】

工程 3：

工程 2 からの生成物 (55.21 g、109.8 mmol)、 NaHCO_3 (147.5 g、1756.8 mmol)、及び臭化ベンジル (65.29 ml、549.0 mmol) を DMF 550 ml 中で機械的に攪拌しながら合わせた。混合物を 65°C に温め、4.5 時間攪拌した。 DMF を真空中で除去し、得られた粗物質を 3:2 水/ MeOH 1 L 中に溶解した。混合物を 2–3 時間激しく攪拌した。この間に、褐色を帯びた白色の固体が形成された。この沈殿を濾過し、追加の 3:2 水/ MeOH (2 x 250 mL) で洗浄した。次いで、固体をヘプタンですすぎ、空気吸引により最初の乾燥を行なわせた。回収

50

された白色固体を次に再結晶皿に移し、30℃の真空オーブンに4時間入れて、52.2gの白色固体を得た。

【0263】

さらなる物質を水：MeOH、及びヘプタン濾液から以下のように単離した。合わせた溶液をEtOAcで抽出した。合わせたEtOAc洗浄液をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾燥した。得られた物質をSiO₂クロマトグラフィー（3：7EtOAc：DCM）により精製して、追加の生成物5.42gを白色固体として得た。中間体Iの全てを合わせた収量は57.6g（88.5%）であった。

¹H NMR（400MHz，CDCl₃，ppm）δ0.71–0.74（m，6H），0.78（d，J=6.83Hz，3H），0.80–0.83（m，6H），1.15（s，3H），1.16–1.21（m，1H），1.23（s，3H），1.24–1.29（m，2H），1.32–1.53（m，4H），1.56–1.62（m，1H），1.70–1.81（m，3H），1.87–1.95（m，1H），1.99–2.04（m，1H），2.07–2.16（m，1H），2.30（d，J=2.25Hz，1H），2.40–2.47（m，1H），2.88（s，1H），3.18（d，J=8.88Hz，1H），3.31（d，J=11.76Hz，1H），3.40–3.42（m，2H），3.43（s，3H），3.77（d，J=11.81Hz，1H），4.09–4.19（m，1H），4.98（d，1H），5.12（d，1H），5.39–5.43（m，1H），及び7.32–7.39（m，5H）。

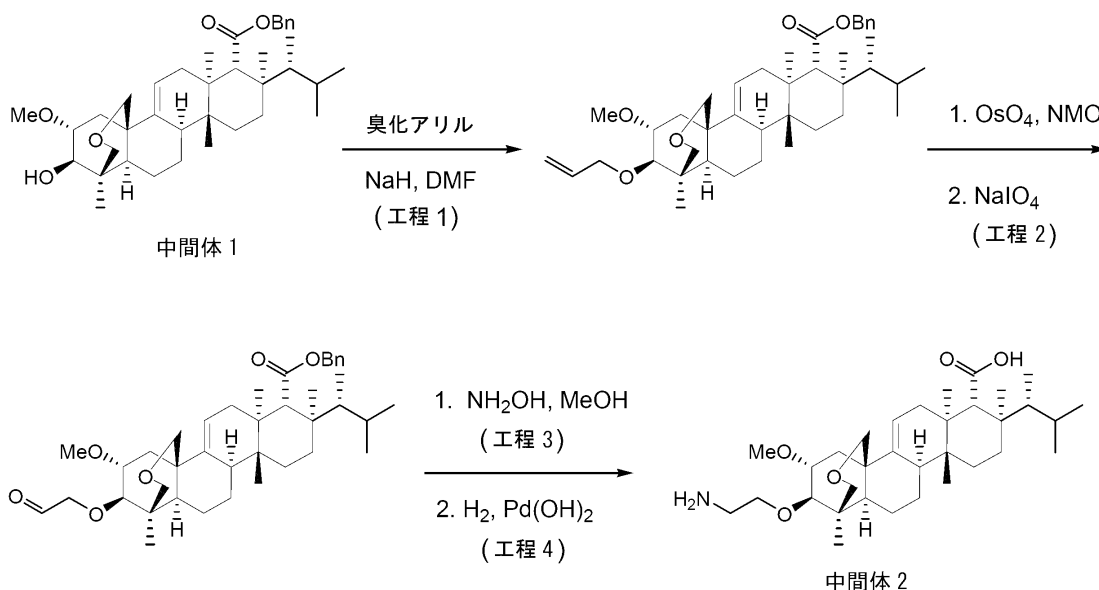
【0264】

中間体2

（1S，4aR，6aS，7R，8R，10aR，10bR，12aR，14R，15R）-15-（2-アミノエトキシ）-8-〔（1R）-1，2-ジメチルプロピル〕-14-メトキシ-1，6，6a，7，8，9，10，10a，10b，11，12，12a-ドデカヒドロ-1，6a，8，10a-テトラメチル-4H-1，4a-プロパノ-2H-フェナントロ〔1，2-c〕ピラン-7-カルボン酸

【0265】

【化86】



【0266】

工程1：

ジメチルホルムアミド（9mL）中の中間体1（611mg；1.025mmol）の冷却溶液に、水素化ナトリウム（328mg；8.2mmol）及び臭化アリル（355μL）を添加した。反応を室温で16時間攪拌した。反応は、TLC分析によって完了を判定した。反応の内容物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーを行い（シリカ

ゲル；80：20ヘプタン：酢酸エチル）、精製物質529mgを得た。

【0267】

工程2：

上記からの物質（529mg）をアセトン（6.8mL）及び水（0.8mL）中に溶解した。四酸化オスミウム（4%溶液；531μL；0.08mmol）及び4-メチルモルホリンN-オキシド（196mg）を添加し、反応物を室温で16時間攪拌した。TLC分析により、反応の完了を判定した。フロリスィル（Florisil）（550mg）及び亜硫酸水素ナトリウム（550mg）を添加し、反応溶液を室温で1時間攪拌した。反応内容物をセライトのパッドを通して濾過し、濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン（12mL）及び水（3mL）中に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム（490mg）を添加した。反応溶液を室温で2時間攪拌し、TLC分析により完了を判定した。水（5mL）を添加し、水相を酢酸エチルで3回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフ（シリカゲル；70：30ヘプタン：酢酸エチル）処理して、アルデヒド中間体（550mg）を得た。

10

【0268】

工程3：

工程2に記載のように調製されたアルデヒド中間体（1g、1.58mmol）、塩酸ヒドロキシルアミン（1.1g、15.8mmol）、及び炭酸水素ナトリウム（5.3g、63.2mmol）の混合物をメタノール（50mL）中に懸濁し、室温で1時間攪拌した。酢酸エチル（200mL）及び水（200mL）を添加し、酢酸エチル層を食塩水（1x50mL）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて、生成物を泡沫として得た（1.1g）。¹H NMRによる固体の検査により、E-及びZ-オキシム立体異性体のほぼ1：1の混合物が示された。

20

【0269】

工程4：

メタノール（50mL）中の工程3からのオキシム（1.1g、1.58mmol）、TFA（608μL、7.9mmol）、及び20% Pd(OH)₂/Cの混合物を水素のバルーン下、室温で3時間攪拌した。この懸濁液を濾過し、蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、中間体2を白色固体として得た。

¹H NMR CD₃OD δ (PPM) 5.54 (dd, 1H, H5)；4.23 (m, 1H, H14)；3.87 (m, 1H)；3.68 (m)；3.62 (d, 1H)；3.40-3.43 (m)；3.39 (s, 3H, OMe)；3.32 (dd, 1H)；3.02-3.08 (m)；2.93 (d, 1H)；2.85 (s, 1H, H7)；2.54 (dd, 1H, H13)；2.19 (m, 1H)；2.08 (m, 1H)；1.96 (m, 1H)；1.70-1.84 (m)；1.46-1.64 (m)；1.22-1.28 (m)；1.21 (s, 3H, Me)；1.16 (s, 3H, Me)；0.90 (d, 3H, Me)；0.85 (s, 3H, Me)；0.78 (d, 3H, Me)；0.75 (d, 3H, Me)及び0.75 (s, 3H, Me)。

30

LC/MSm/z (ポジティブイオンスキャン) M+1 = 546.98.

【0270】

40

中間体3

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-14-メトキシ-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボン酸

【0271】

50

(m), 2.15–2.22 (m), 2.42 (dd, 1H, H1), 2.84 (s, 1H, H18), 3.22 (d, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.43 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H11), 5.77–5.82 (m, 1H, H2)。質量スペクトル: (ESI) $m/z = 603.02$ (M+H)。

【0275】

中間体4及び5

ベンジル (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2, 3–ジメチル–2–[[(4–メチルフェニル)スルホニル]アミノ]ブチル]オキシ]–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–14–メトキシ–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボキシラート (中間体4)

10

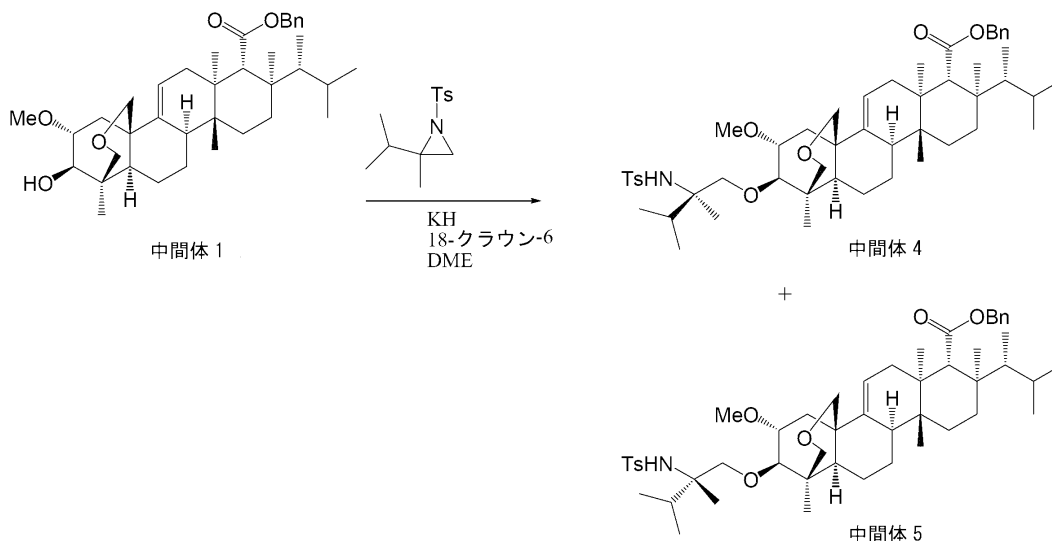
及び

ベンジル (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2S)–2, 3–ジメチル–2–[[(4–メチルフェニル)スルホニル]アミノ]ブチル]オキシ]–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–14–メトキシ–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボキシラート (中間体5)

20

【0276】

【化88】



30

【0277】

無水ジメトキシエタン (400 mL) 中に溶解された中間体1の攪拌溶液に、18-クラウン-6 (33.7 g、127.5 mmol) 及び2-イソプロピル-2-メチル-1-[[(4-メチルフェニル)スルホニル]アジリジン (21.4 g、84.6 mmol、1.66当量) を添加した。混合物を窒素下で全ての固体が溶解するまで10分間攪拌した。水素化カリウム (油中30%、17.0 g、127.5 mmol、2.5当量) を約30分間にわたり分けて添加した (約1 gずつ)。添加の完了後、得られた懸濁液を室温で約3時間攪拌した。メタノール (40 mL) の滴下添加により、反応物を注意深くクエンチした。次いで、反応混合物を水 (300 mL) で希釈し、EtOAc (300 mL) で抽出した。有機溶液を水 (2 x 200 mL) で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥した。濾過により乾燥剤を除去し、有機溶媒を減圧下で除去して、所望の化合物 (67.4 g) をジアステレオマーの混合物として得た。ジアステレオマーの分離をシリカゲル上でのク

40

50

ロマトグラフィー（0-15% EtOAc／ヘプタン）により行い、速く溶出する異性体である中間体4、及び遅く溶出する異性体である中間体5を得た。

【0278】

中間体4：

^1H NMR CDCl_3 δ (PPM) 7.81 (d, 1H, ArH) ; 7.38 (m, ArH) ; 7.34 (m, ArH) ; 7.26 (m, ArH) ; 6.65 (s, NH) ; 5.44 (m, 1H, H5) ; 5.12 (d, 2H, CH_2Ar) ; 4.99 (d, 2H, CH_2Ar) ; 4.23 (m, 1H, H14) ; 3.69 (d, 1H) ; 3.65 (d, 1H) ; 3.47 (s, 3H, OMe) ; 3.38 (m) ; 3.26 (d, 1H) ; 3.21 (d, 1H) ; 2.89 (s, 1H, H7) , 2.83 (d, 1H) ; 2.49 (dd, 1H, H13) ; 2.42 (s, ArMe) ; 2.12 (m, 1H) ; 2.02-2.08 (m) ; 1.90-1.94 (m) ; 1.66-1.78 (m) ; 1.44-1.51 (m) ; 1.35-1.39 (m) ; 1.14-1.30 (m) ; 1.25 (s, 3H, Me) ; 1.18 (s, 3H, Me) ; 0.95 (d, 3H, Me) ; 0.93 (s, 3H, Me) ; 0.88 (d, 3H, Me) ; 0.82 (d, 3H, Me) ; 0.78 (d, 3H, Me) ; 0.73 (d, 3H, Me) ; 0.72 (s, 3H, Me) 及び 0.67 (s, 3H, Me)。

10

【0279】

中間体5：

^1H NMR CDCl_3 δ (PPM) 7.77 (d, 1H, ArH) ; 7.37 (m, ArH) ; 7.33 (m, ArH) ; 7.27 (s, ArH) ; 7.26 (d, ArH) ; 5.41 (m, 1H, H5) ; 5.19 (s, NH) ; 5.11 (d, 2H, CH_2Ar) ; 4.98 (d, 2H, CH_2Ar) ; 4.22 (m, 1H, H14) ; 3.72 (d, 1H) ; 3.68 (d, 1H) ; 3.50 (d, 1H) ; 3.39m) ; 3.37 (s, 3H, OMe) ; 3.30 (d, 1H) ; 2.89 (s, 1H, H7) , 2.82 (d, 1H) ; 2.42-2.45 (m) ; 2.41 (s, ArMe) ; 2.11 (m, 1H) ; 2.00-2.04 (m) ; 1.89-1.94 (m) ; 1.70-1.79 (m) ; 1.44-1.58 (m) ; 1.35-1.39 (m) ; 1.14-1.27 (m) ; 1.23 (s, 3H, Me) ; 1.15 (s, 3H, Me) ; 1.00 (s, 3H, Me) ; 0.88 (d, 3H, Me) ; 0.86 (d, 3H, Me) ; 0.82 (s, 3H, Me) ; 0.81 (d, 3H, Me) ; 0.78 (d, 3H, Me) ; 0.73 (d, 3H, Me) 及び 0.72 (s, 3H, Me)。

20

30

【0280】

中間体4

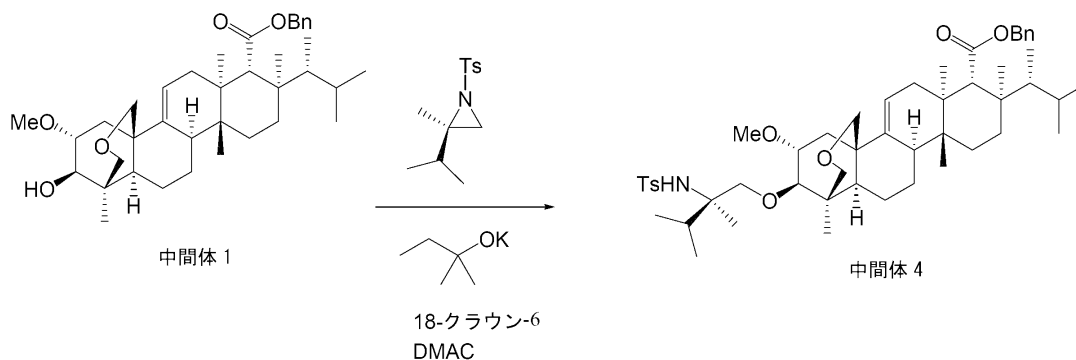
(別の合成法)

ベンジル (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2, 3-ジメチル-2- [[(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ] ブチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14-メトキシ-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボキシラート

40

【0281】

【化 8 9】



10

【0 2 8 2】

DMAC (50 mL) 中の中間体 1 (8.0 g、13.49 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下で (2R)-2-イソプロピル-2-メチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アジリジン (6.15 g、24.29 mmol) 及び 18-クラウン-6 (3.57 g、13.49 mmol) を添加した。トルエン中のカリウム *tert*-ペントキシド (約 1.7 M、9.53 mL、16.19 mmol) の溶液を一度に添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、EtOAc と 1 N HCl との間で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をイスコ・コンビフラッシュにより 15-30% 酢酸エチル/ヘキサンを勾配として使用してクロマトグラフィーを行い、中間体 4 を淡黄色の固体として得た (7.50 g)。

20

【0 2 8 3】

中間体 5

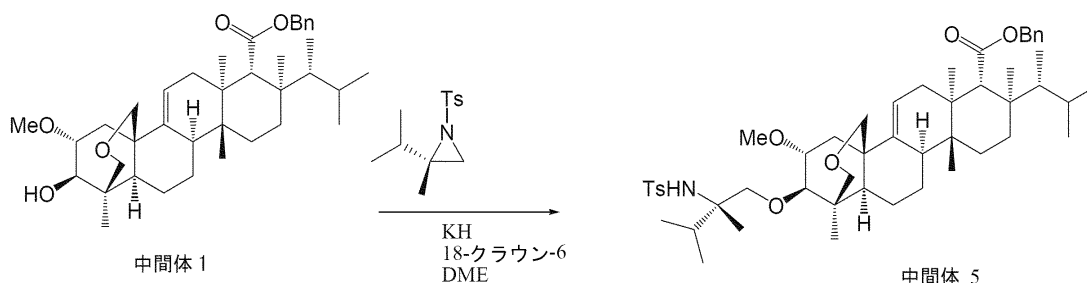
(別の合成法)

ベンジル (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[[(2S)-2,3-ジメチル-2-[[[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]ブチル]オキシ]-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-14-メトキシ-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボキシレート

30

【0 2 8 4】

【化 9 0】



40

【0 2 8 5】

無水ジメトキシエタン (800 mL) 中の中間体 1 (60 g、101 mmol) の攪拌溶液に、18-クラウン-6 (67.4 g、255 mmol) 及び (2S)-2-イソプロピル-2-メチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アジリジン (42.8 g、169.2 mmol) を添加した。混合物を窒素下で全ての固体が溶解されるまで 30 分間攪拌した。水素化カリウム (油中 30%、34.0 g、255 mmol) を約 1 時間にわたり分けて添加した (約 5 g ずつ)。反応温度を 18℃ から 27℃ に昇温させた。添加の完了後、得られた懸濁液を室温で約 3 時間攪拌した。メタノール (80 mL) を注意深く滴下して添加することにより、反応物をクエンチした。最初のバブリング期間の後

50

は、メタノール添加の速度を上げてよく、透明な溶液を得た。次いで反応混合物を水（600 mL）で希釈し、EtOAc（900 mL）で抽出した。有機溶液をCH₂Cl₂（1 L）で希釈し、無水MgSO₄上で乾燥した。乾燥剤を濾過によって除去し、有機溶媒を減圧下で除去して、粗化合物（143.4 g）を得た。この物質をシリカゲル上で酢酸エチル／ヘプタンを使用して精製し、所望の化合物を得た（75.4 g）。

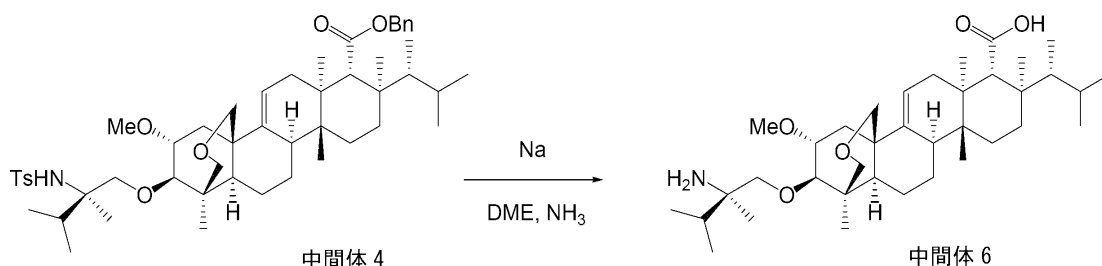
【0286】

中間体6

（1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R）-15-[[（2R）-2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ]-8-[(1R)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-メトキシ-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸

【0287】

【化91】



【0288】

500 mLの丸底フラスコをドライアイスアセトン浴中で冷却し、アンモニア約100 mLをフラスコ中に蒸留した。フラスコを浴から除去し、温めて還流させた。金属ナトリウム（5.7 g）を添加して、濃青色の溶液を得た。DMF（15 mL）を添加し、続いてDME（20 mL）中の中間体4（5グラム）を6分間にわたり滴下して添加した。濃青色は、添加の間、そして次の1.5時間にわたり存続した。1.5時間後、アリコートのLC/MS分析は、生成物への完全な変換を示した。仕上げは以下の通りであった：メタノール（130 mL）を（表面に窒素流を吹き付けながら）滴下して添加し、濃い白色の懸濁液を得た。窒素流をさらに30分間継続した。酢酸エチル（800 mL）及び水（400 mL）を添加し、水層を追加の酢酸エチル（200 mL）で再抽出した。合わせた酢酸エチルを硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて、中間体6を白色固体として得た（3.18 g）。さらなる精製は不要であった。

¹H NMR CD₃OD δ (PPM) 5.52 (dd, 1H, H5); 4.23 (m, 1H, H14); 3.70 (m); 3.38 (s, 3H, OMe); 3.28-3.34 (m); 2.71 (s, 1H, H7), 2.54 (dd, 1H, H13), 2.29 (m); 1.98-2.08 (m); 1.54-1.84 (m); 1.44-1.50 (m); 1.34-1.41 (m); 1.27 (s, 3H, Me); 1.19 (s, 3H, Me); 1.15-1.24 (m); 1.10 (s, 3H, Me); 0.99 (d, 3H, Me); 0.96 (d, 3H, Me); 0.89 (d, 3H, Me); 0.83 (d, 3H, Me); 0.79 (s, 3H, Me); 0.77 (d, 3H, Me) 及び 0.76 (s, 3H, Me)。

LC/MSm/z (ポジティブイオンスキャン) M+1 = 602.62.

【0289】

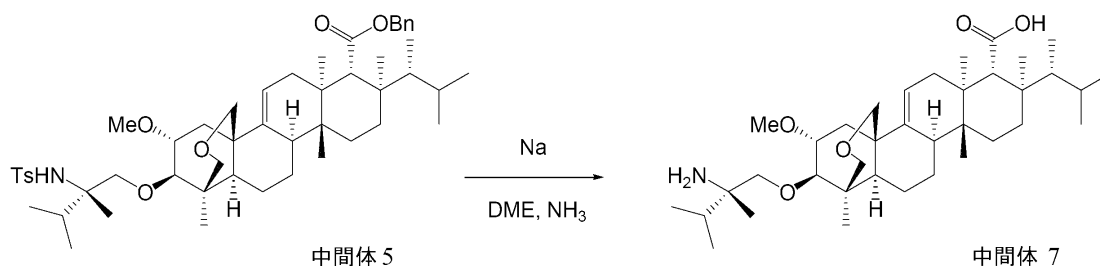
中間体7

（1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R）-15-[[（2S）-2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ]-8-[(1R)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-メトキシ-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸

, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸

【0290】

【化92】



10

【0291】

ジメトキシエタン (300 mL) 中の中間体5 (18.21 g、21.60 mmol) の溶液を-35℃ないし-50℃ (浴温) に保持された液体アンモニア (約400 mL) に、約20分間にわたり添加した。このアンモニア溶液に金属ナトリウム (4.0 gを0.2 gずつ、添加前にヘプタンで速やかに洗浄した) を反応温度が約-35℃ (浴温) に維持されていることを確認しながら、30分間にわたり添加した。濃青色の反応混合物を3時間攪拌した。TLC (ヘプタン中50% EtOAc、及びDCM中10% MeOH) による分析により不完全な反応が示されたため、追加の金属ナトリウム (1.0 g、0.5 gずつに分割) を10分間にわたり、上記記載のように添加した。反応物をさらに2時間攪拌し、ここで、反応が完了したことをTLC及びLC-MS分析によって判定した。この反応物をイソプロパノール (10 mL、約15分間にわたり滴下して添加)、続いて1:1 イソプロパノール-MeOH (80 mL、30分間で)、及びMeOH (40 mL、30分間で) の添加により注意深くクエンチした。反応混合物を1時間攪拌し、次いで水 (15 mL) を15分間にわたり添加した。アンモニアを蒸発させ (数時間又は一晩で)、次に反応物に水 (300 mL) を添加した。混合物をEtOAc (3 x 350 mL) で抽出した。有機溶液を無水MgSO₄上で乾燥した。乾燥剤の除去の後、溶媒を蒸発させて、白色固体を得た (7.96 g)。水溶液は、食塩水 (400 mL) で処理し、ジクロロメタン (3 x 300 mL) で再抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させて、追加の白色固体 (4.53 g) を得た。中間体7の合わせた収量は12.49 gであり、これを直接次の工程に使用した。

20

30

¹H NMR CD₃OD δ (PPM) 5.52 (dd, 1H, H5); 4.21 (m, 1H, H14); 3.83 (d, 1H); 3.69 (d, 1H); 3.51 (d, 1H); 3.40 (s, 3H, OMe); 3.32 (d, 1H); 2.99 (d, 1H); 2.73 (s, 1H, H7), 2.53 (dd, 1H, H13), 2.30 (m); 1.98-2.078 (m); 1.94 (m); 1.66-1.84 (m); 1.54-1.61 (m); 1.44-1.49 (m); 1.40 (m); 1.33-1.37 (m); 1.26 (s, 3H, Me); 1.16-1.28 (m); 1.21 (s, 3H, Me); 1.10 (s, 3H, Me); 0.97 (d, 3H, Me); 0.96 (d, 3H, Me); 0.89 (d, 3H, Me); 0.84 (d, 3H, Me); 0.79 (s, 3H, Me); 0.76 (d, 3H, Me) 及び0.75 (s, 3H, Me)。

40

LC/MS m/z (ポジティブイオンスキャン) M+1 = 602.62.

【0292】

中間体8

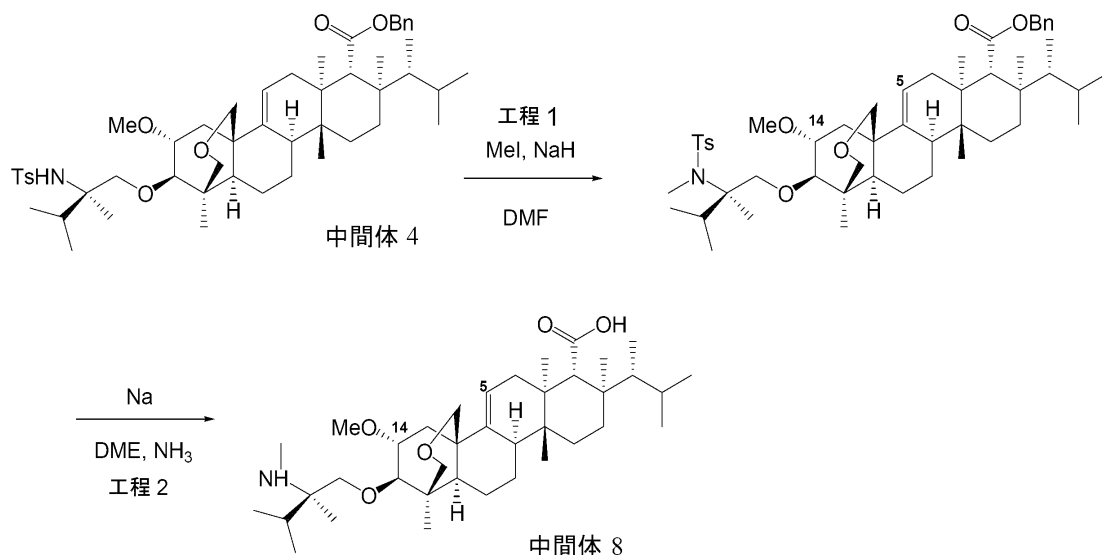
(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル]オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14-メトキシ-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10

50

α-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラ
ン-7-カルボン酸

【0293】

【化93】



10

【0294】

20

工程 1

水素化ナトリウム、鉱物油中60%分散物(52mg、1.3mmol)を無水ジメチルホルムアミド(2.6mL)中の中間体4(1.1g、1.3mmol)及びヨウ化メチル(0.81mL、13mmol)の懸濁液に添加した。懸濁液を50℃の油浴中で1.5時間加熱し、ここで、追加の水素化ナトリウム(47mg、1.2mmol)を添加した。さらに1.5時間後、混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(50mL)、水(50mL)、及び2N塩酸(7mL)を添加し、有機層を水(4x50mL)、食塩水(1x20mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて、生成物を泡沫として得た(1.1g)。

選択された¹H NMR(CDCl₃, 600MHz, ppm) 2.42(s, 3H, PhMe), 3.06(s, 3H, NMe); 3.28(s, 3H, OMe); 4.14(m, 1H, H14); 5.00及び5.14(2d, 2H, CH₂Ph), 5.22(dd, 1H, H5), 7.25(d, 2H, ArH), 7.75(d, 2H, ArH)。

30

【0295】

工程 2

無水ジメトキシエタン(6mL)中の工程1からの生成物(1.1g、1.28mmol)の溶液をジメトキシエタン(4mL)及びナトリウム(1.68g、73.4mmol)を含有する還流中のアンモニア(約20mL)に5分間にわたり滴下して添加した。追加のアンモニア(約10mL)を添加し、濃青色の混合物をさらに80分間攪拌した。メタノール(30mL)を滴下して添加し、濃い白色の懸濁液を得て、この上に約20分間窒素を通した。酢酸エチル(200mL)及び水(100mL)を添加し、水層を追加の酢酸エチル(1x50mL)で再抽出し、合わせた酢酸エチル層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて、中間体8を泡沫として得た(0.8g)。

40

選択された¹H NMR(CDCl₃, 600MHz, ppm) 2.64(s, 3H, NMe); 3.32(s, 3H, OMe); 4.22(m, 1H, H14), 5.57(dd, 1H, H5)。

LC/MSm/z (ポジティブイオンスキャン) M+1 = 616.60.

【0296】

中間体 9

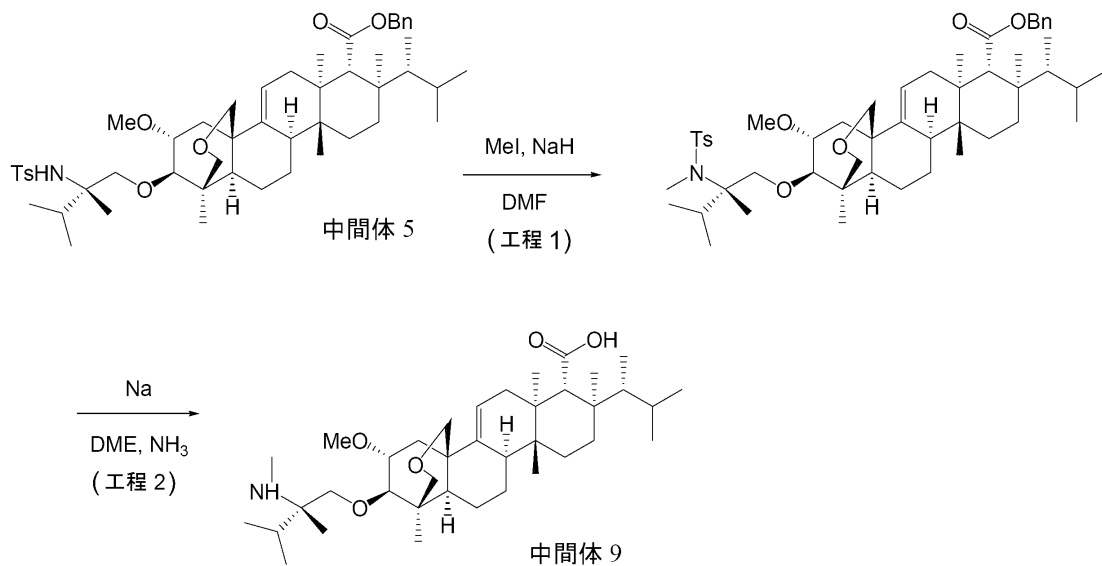
(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R

50

)-15-[[(2S)-2,3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル]オキシ]-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-14-メトキシ-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボン酸

【0297】

【化94】



10

20

【0298】

中間体 8 の合成について記載したものに同様の方法により、中間体 5 から出発して中間体 9 を合成した。

¹H NMR CD₃OD δ (PPM) 5.54 (dd, 1H, H5); 4.24 (m, 1H, H14); 3.96 (d, 1H); 3.71 (d, 1H); 3.61 (m); 3.42 (s, 3H, OMe); 3.35 (m); 3.29 (m); 2.97 (d, 1H); 2.85 (s, 1H, H7), 2.66 (s, 3H, NMe); 2.57 (dd, 1H, H13), 2.19 (m); 2.14 (m); 2.06-2.11 (m); 1.94-1.98 (m); 1.70-1.96 (m); 1.58-1.65 (m); 1.46-1.52 (m); 1.38-1.42 (m); 1.22-1.30 (m); 1.22 (s, 3H, Me); 1.21 (s, 3H, Me); 1.17 (s, 3H, Me); 1.10 (d, 3H, Me); 0.99 (d, 3H, Me); 0.90 (d, 3H, Me); 0.85 (d, 3H, Me); 0.79 (s, 3H, Me); 0.77 (d, 3H, Me) 及び 0.76 (s, 3H, Me)。

30

LC/MSm/z (ポジティブイオンスキャン) M+1=616.60.

【0299】

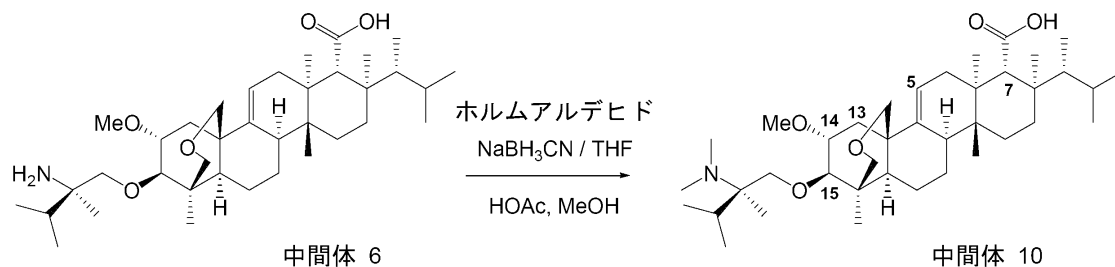
中間体 10

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジメチルブチル]オキシ]-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-14-メトキシ-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボン酸

【0300】

【化 9 5】



【0301】

10

酢酸（0.25 ml、4.37 mmol）、水中の37%ホルムアルデヒド（0.66 ml、8.86 mmol）、及びTHF中1.0Mのシアノ水素化ホウ素ナトリウム（8.8 ml、8.80 mmol）をメタノール（22.0 ml）中の中間体6（1.31 g、2.18 mmol）の攪拌された溶液に添加した。反応混合物は無色の溶液であった。約16.5時間後、LCMSは中間体6の完全な消費を示した。反応混合物を酢酸エチル（200 ml）と水（200 ml）との間で分配した。水層を酢酸エチル（1 x 100 ml）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、中間体10（1.29 g）を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.10 (d, 3H, Me), 1.15 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.21–1.36 (m), 1.40–1.45 (m), 1.48–1.55 (m), 1.58–1.68 (m), 1.72–1.88 (m), 1.95–2.02 (m), 2.08–2.13 (m), 2.18–2.25 (m), 2.41–2.48 (m), 2.60 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.98 (d, 1H), 2.99 (s, 6H, 2Me), 3.39 (d, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.63 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 4.25–4.31 (m, 1H, H14), 5.57 (dd, 1H, H5)。

20

質量スペクトル：(ESI) $m/z = 630.62$ (M+H)。

30

【0302】

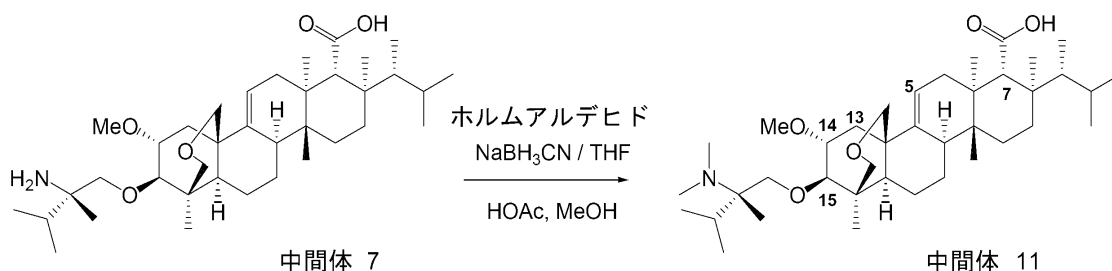
中間体11

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2S)–2–(ジメチルアミノ)–2,3–ジメチルブチル]オキシ]–8–[(1R)–1,2–ジメチルプロピル]–14–メトキシ–1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a–ドデカヒドロ–1,6a,8,10a–テトラメチル–4H–1,4a–プロパノ–2H–フェナントロ[1,2–c]ピラン–7–カルボン酸

【0303】

40

【化 9 6】



【0304】

50

中間体 11 は、中間体 7 から出発したことを除いて、中間体 10 に記載したものと同様の方法で調製した。

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.05 (d, 3H, Me), 1.06 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.21–1.40 (m), 1.45–1.51 (m), 1.54–1.65 (m), 1.69–1.85 (m), 1.96–2.01 (m), 2.05–2.10 (m), 2.20–2.30 (m), 2.57 (dd, 1H, H13), 2.79 (s, 1H, H7), 2.84 (s, 6H, 2Me), 2.92 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.19–4.25 (m, 1H, H14), 5.53 (dd, 1H, H5)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 630.62$ ($M+H$)。

【0305】

中間体 12 及び 13

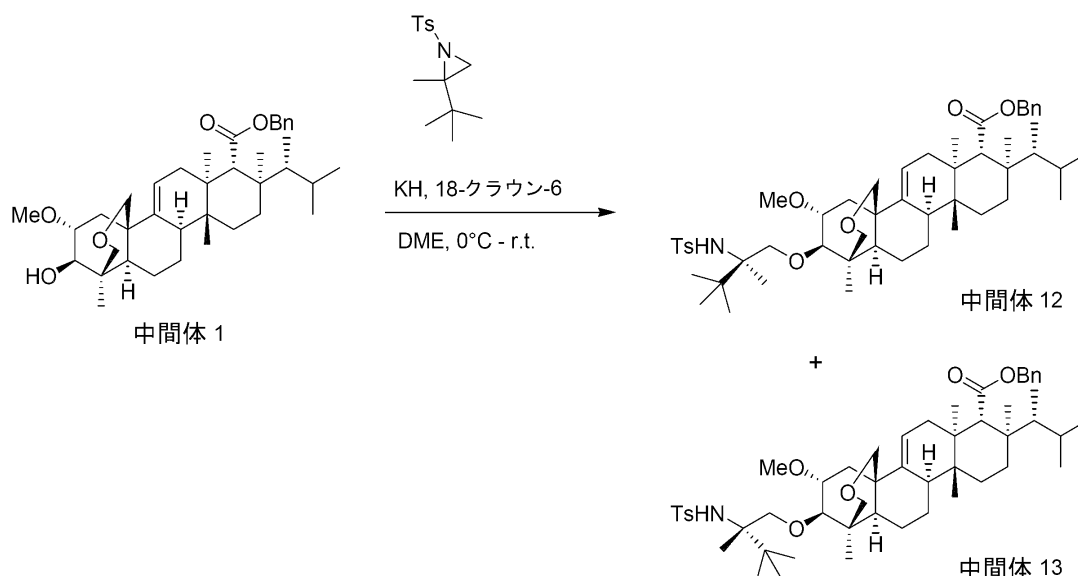
ベンジル (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–14–メトキシ–15–[[(2R)–2, 3, 3–トリメチル–2–[[(4–メチルフェニル) スルホニル] アミノ] ブチル] オキシ]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボキシラート (中間体 12)

及び

ベンジル (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–14–メトキシ–15–[[(2S)–2, 3, 3–トリメチル–2–[[(4–メチルフェニル) スルホニル] アミノ] ブチル] オキシ]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボキシラート (中間体 13)

【0306】

【化97】



【0307】

中間体 1 (5.00 g、8.43 mmol)、18-クラウン-6 (11.15 g、4.22 mmol)、及び 2-(1,1-ジメチルエチル)-2-メチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アジリジン (4.51 g、8.67 mmol) をトルエン中に溶解し、濃縮し、次に高真空下に 1 時間置いた。得られた混合物を窒素雰囲気下に置きかつ 0 °C に冷却された、ジメトキシエタン (84 mL) 中に溶解した。水素化カリウム (鉱物油中 30 % 分散物、3.38 g、25 mmol) を添加し、反応物を排気して、窒素で充填した (排気/充填を 3 回反復)。反応物を徐々に室温に温め、2 時間後、追加の 2-(1,1-ジメチルエチル)-2-メチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アジリジン (0.43 g、0.83 mmol) を添加した。さらに 1 時間後、メタノール及び続いて 1 N HCl 水溶液の添加により、反応物をクエンチした。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、水性物質を必要に応じて酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、次いで濃縮した。粗生成物をバイオタージ 65 i カラム上での複数のフラッシュクロマトグラフィー (0-100 % 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、これによって 2 つのジアステレオマー生成物に分割した; 速く溶出する中間体 12 (1.3 g) 及び遅く溶出する中間体 13 (3.0 g)。

【0308】

中間体 12

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm) δ 0.63 (s, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.72 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.78 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.14-1.3 (m), 1.2 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.32-1.8 (m), 1.92 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.98 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.35-3.4 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.63 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.98 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.44 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, 部分的に不明瞭), 7.32-7.4 (m, 5H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H)。

中間体 13

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm) δ 0.71 (s, 3H), 0.72 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.77 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.02 (s, 3H), 1.12-1.28 (m), 1.14 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.34-1.6 (m), 1.68-1.8 (m), 1.92 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.45 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 2.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.34-3.41 (3d, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.6 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.98 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.10 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.41 (m, 1H), 7.25 (d, 2H, 部分的に不明瞭), 7.3-7.4 (m, 5H), 7.78 (d, J = 5.8 Hz, 2H)。

【0309】

中間体 12

(別の合成法)

ベンジル (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-14-メトキシ-15-[[(2R)-2,3,3-トリメチル-2-[[(4-メチルフェニル)スルホニル]ア

10

20

30

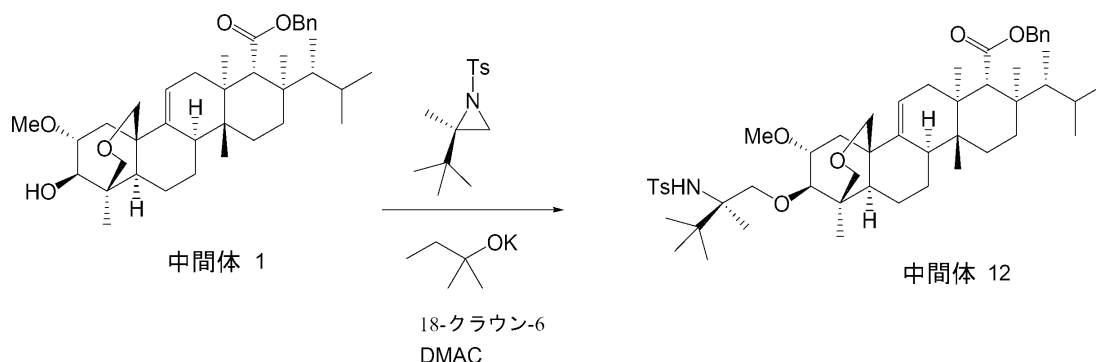
40

50

ミノ] ブチル] オキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボキシラート

【0310】

【化98】



10

【0311】

トルエン (25 mL) 中の中間体 1 (21.26 g、35.9 mmol)、18-クラウン-6 (11.37 g、43.0 mmol)、及び (2R)-2-(1,1-ジメチルエチル)-2-メチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アジリジン (9.59 g、35.9 mmol) の溶液を真空下で蒸発させて、試薬を共沸乾燥した。得られた油をN,N-ジメチルアセトアミド (200 mL) 中に溶解し、溶液を窒素下、氷浴中で冷却した。氷冷され攪拌溶液に、トルエン中のカリウム2-メチル-2-ブトキシド (1.7 M、25.3 mL、43.0 mmol) の溶液を2分間にわたって添加した。反応を徐々に室温に温め、TLCによってモニターした。反応の完了が判定された後、2 N 塩酸 (22 mL) で反応物をクエンチし、ジクロロメタン (500 mL) で希釈し、混合物を水 (3 x 300 mL) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて油とし、これをフラッシュクロマトグラフ (シリカゲル、5-60% 酢酸エチル:ヘキサン) 処理して、中間体 12 を白色固体として得た (24.04 g)。

20

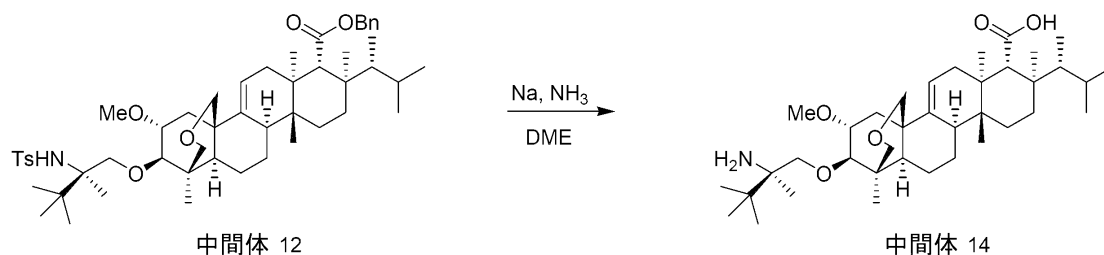
【0312】

中間体 14

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[[(2R)-2-アミノ-2,3,3-トリメチルブチル]オキシ]-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-14-メトキシ-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1,2-c] ピラン-7-カルボン酸

【0313】

【化99】



40

【0314】

アンモニア (約150 mL) をコールドフィンガー・コンデンサーを具備した三口フラスコ中に凝縮させ、ナトリウム (約5 g、220 mmol) を添加して、濃青色の溶液を得

50

た。この溶液にジメトキシメタン（130 mL）中の中間体12（13.3 g、15.5 mmol）の溶液を添加し、反応を−33℃で1.5時間還流した。反応をメタノール、続いて水の注意深い添加により、反応物が白色のスラリーになるまでクエンチした。窒素流を一晩通すことにより、溶媒を蒸発させた。約18時間後、メタノール（約50 mL）を添加し、得られた白色のスラリー／部分溶液を約10分間攪拌して、全ての固体が懸濁液中にあることを確認した（フラスコの壁に固定されたものに対するものとして）。この混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、水性物質を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、次に濃縮して、中間体14（9.8 g）をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.85 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.18–1.36 (m), 1.4 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.56–1.86 (m), 2.05 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.55 (dd, J = 13.3 Hz, 6.7 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.30 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 3.4 (AB, 2H, 部分的に不明瞭), 3.4 (s, 3H), 3.67 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 5.54 (m, 1H)
m/z = 616.34 (M+H)。

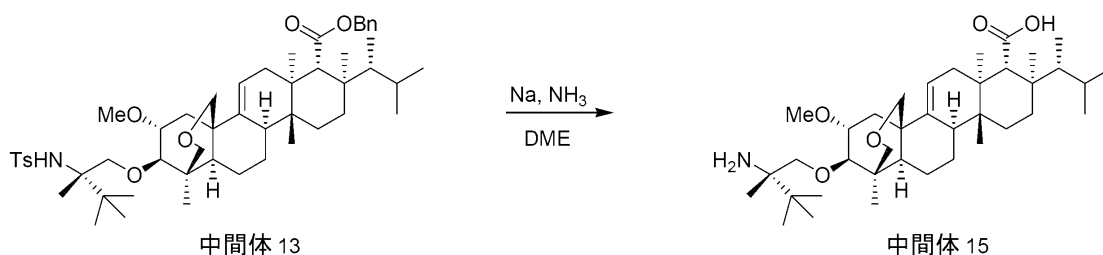
【0315】

中間体15

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)−15−[[(2S)−2−アミノ−2,3,3−トリメチルブチル]オキシ]−8−[[(1R)−1,2−ジメチルプロピル]−14−メトキシ−1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a−ドデカヒドロ−1,6a,8,10a−テトラメチル−4H−1,4a−プロパノ−2H−フェナントロ[1,2−c]ピラン−7−カルボン酸

【0316】

【化100】



【0317】

中間体15は、中間体13から出発したことを除いて、中間体14に記載したものと同様の方法で調製した。

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz, ppm) δ 0.75 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.76 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.14–1.3 (m), 1.28 (s, 3H), 1.34–1.5 (m), 1.55–1.84 (m), 2.02 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.55 (dd, J = 13.3 Hz, 6.9 Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 3.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.3 (m, 不明瞭), 3.4 (m, 不明瞭), 3.42 (s, 3H), 3.68 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.

5 4 (m, 1 H)。

【0318】

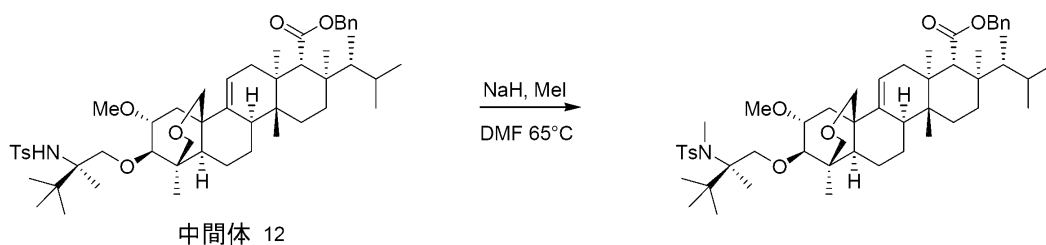
中間体 16

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - メトキシ - 15 - [[(2 R) - 2, 3, 3 - トリメチル - 2 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸

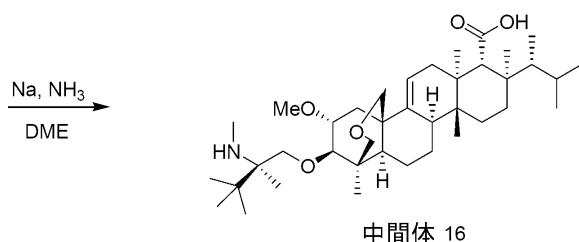
【0319】

【化101】

10



20



【0320】

工程 1：

水素化ナトリウム（鉱物油中 60% 分散物、930 mg、23 mmol）をヘキサンで洗浄し、ヘキサンをデカントした。この手順を繰り返し、残留するヘキサンを真空中で除去した。予め洗浄したこの水素化ナトリウムを DMF（10 mL）中に懸濁し、DMF（13 mL）中の中間体 12（2.0 g、2.3 mmol）の溶液を添加した。ヨウ化メチル（1.45 mL、23 mmol）を添加し、反応混合物を窒素下に、65°C で 90 分間加熱した。室温に冷却後、反応を酢酸エチルと飽和重炭酸塩水溶液との間で分配した。有機相を食塩水で洗浄し、MgSO₄ 下で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（バイオタージ 40 + M カラム、5 - 100% 酢酸エチル / ヘキサン）により、生成物を得た（1.95 g）。

30

【0321】

工程 2：

工程 1 からの生成物を中間体 14 の調製について記載されたものと同様の方法により、ナトリウム / アンモニア還元に供した。そのようにして得た生成物を MeOH / ベンゼンから凍結乾燥して、中間体 16（1.4 g）をオフホワイトの固体として得た。

40

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3 H), 0.77 (d, 3 H, 部分的に不明瞭), 0.82 (s, 3 H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.07 (s, 9 H), 1.16 - 1.3 (m), 1.15 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.3 - 1.5 (m), 1.6 (m), 1.64 - 1.84 (m), 1.96 - 2.1 (m, 2 H), 2.31 (m, 1 H), 2.57 (m, 1 H, 部分的に不明瞭), 2.57 (s, 3 H), 2.74 (s, 1 H), 2.93 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 3.35 (m, 1 H, 部分的に不明瞭), 3.36 (s, 3 H), 3.41 (br s, 2 H)

50

, 3. 62 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3. 8 (AB, 2H), 4. 23 (m, 1H), 5. 53 (m, 1H)。

$m/z = 630.59$ (M+H)。

【0322】

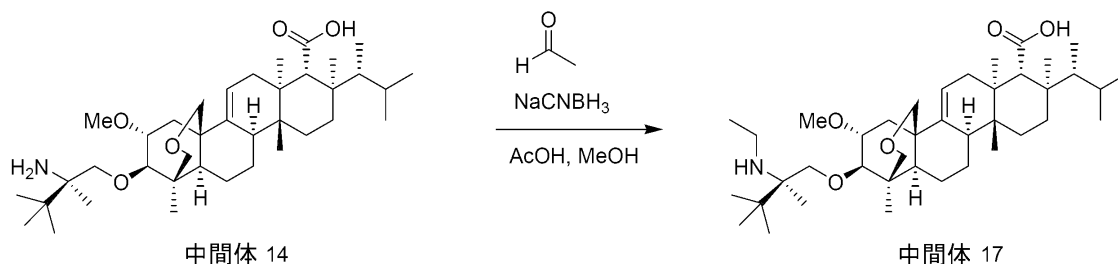
中間体17

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[(2R) - 2 - (エチルアミノ) - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 14 - メトキシ - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c]

10

【0323】

【化102】



20

【0324】

MeOH中の中間体14 (140mg、0.23mmol)の溶液を0℃で、酢酸 (0.013mL、0.23mmol) 及びアセトアルデヒド (0.32mL、5.7mmol) で処理した。20分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (THF中1M、0.57mL、0.57mmol) を添加し、反応物を徐々に室温に温めた。24時間後、反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、水相を酢酸エチルで複数回抽出した。合わせた有機相をMgSO₄下で乾燥し、濾過し、濃縮して、中間体17 (165mg) を得た。

¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H), 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.22 - 1.64 (m), 1.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.7 - 1.86 (m), 1.97 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 13.2$ Hz, 6.6 Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 3.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.36 (m, 部分的に不明瞭), 3.37 (s, 3H), 3.43 (brs, 2H), 3.61 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 5.56 (m, 1H)。

30

$m/z = 644.27$ (M+H)。

40

【0325】

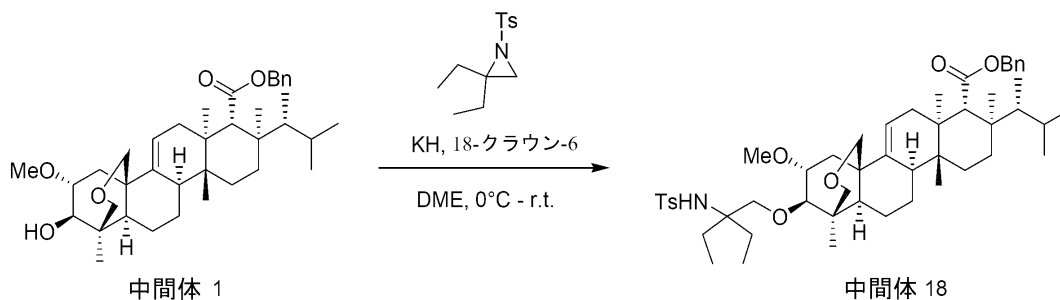
中間体18

ベンジル (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [2 - エチル - 2 - [[(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ] ブトキシ] - 14 - メトキシ - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボキシラート

【0326】

50

【化 103】



10

【0327】

中間体 1 (5.00 g、8.43 mmol)、18-クラウン-6 (11.15 g、42.2 mmol)、及び 2,2-ジエチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-アジリジン (4.27 g、16.87 mmol) をトルエン中に溶解し、濃縮し、次に高真空下に 1 時間置いた。得られた混合物を窒素雰囲気下に置きかつ 0 °C に冷却されたジメトキシエタン (84 mL) 中に溶解した。水素化カリウム (鉱物油中 30 % 分散物、3.38 g、25 mmol) を添加し、反応物を排気して、窒素で充填した (3 回反復)。反応物を 1 時間かけて徐々に室温に温めた。水、続いて 1 N HCl 水溶液の添加により、反応物をクエンチした。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、水性物質を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、次いで濃縮した。粗生成物をバイオタージ 65 i カラム上でのフラッシュクロマトグラフィー (0-100 % 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、中間体 18 (6.9 g) を無色の泡沫として得た。

20

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm) δ 0.70-0.78 (m, 18 H), 0.80 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.14-1.28 (m), 1.15 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.32-1.78 (m), 1.87-2.04 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.46 (dd, J=13.5 Hz, 6.8 Hz, 1 H), 2.83 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 2.87 (s, 1 H), 3.27 (d, J=11.4 Hz, 1 H), 3.35-3.4 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.50 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 3.61 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 3.64 (d, J=11.7 Hz, 1 H), 4.24 (m, 1 H), 4.97 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 5.11 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 5.42 (m, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 7.25 (d, 2 H, 部分的に不明瞭), 7.3-7.4 (m, 5 H), 7.76 (d, J=8.5 Hz, 2 H)。

30

【0328】

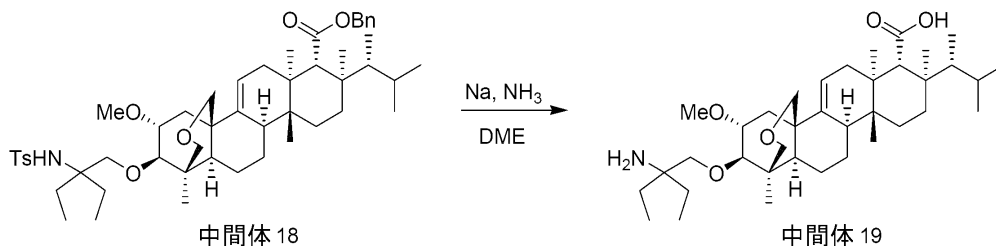
中間体 19

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-(2-アミノ-2-エチルブトキシ)-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-14-メトキシ-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボン酸

40

【0329】

【化 104】



【0330】

10

アンモニア（約30 mL）をコールドフィンガー・コンデンサーを具備した三口フラスコ中に凝縮させ、ナトリウム（約500 mg、22 mmol）を添加して、濃青色の溶液を得た。この溶液にジメトキシメタン（20 mL）中の中間体18（2.0 g、2.4 mmol）の溶液を添加し、反応物を−33℃で1.5時間還流した。この反応物を、メタノール、続いて水の注意深い添加により反応物が白色のスラリーになるまでクエンチした。窒素流を一晩通すことにより溶媒を蒸発させた。この時点でメタノール（約10 mL）を添加し、得られた白色のスラリー／部分溶液を約10分間攪拌して、全ての固体が懸濁液中にあることを確認した（フラスコの壁に固定されたものに対するものとして）。この混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、水性物質を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、次に濃縮して、ベンゼンから凍結乾燥し、中

20

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, J = 3 Hz, 部分的に不明瞭), 0.80 (s, 3H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.17–1.84 (m), 1.21 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.98–2.08 (m), 2.31 (m, 1H), 2.54 (dd, J = 13.3 Hz, 6.9 Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 3.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.34 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.39 (s, 3H), 3.40 (br s, 2H), 3.56 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 5.52 (m, 1H)。
m/z = 602.64 (M+H)。

30

【0331】

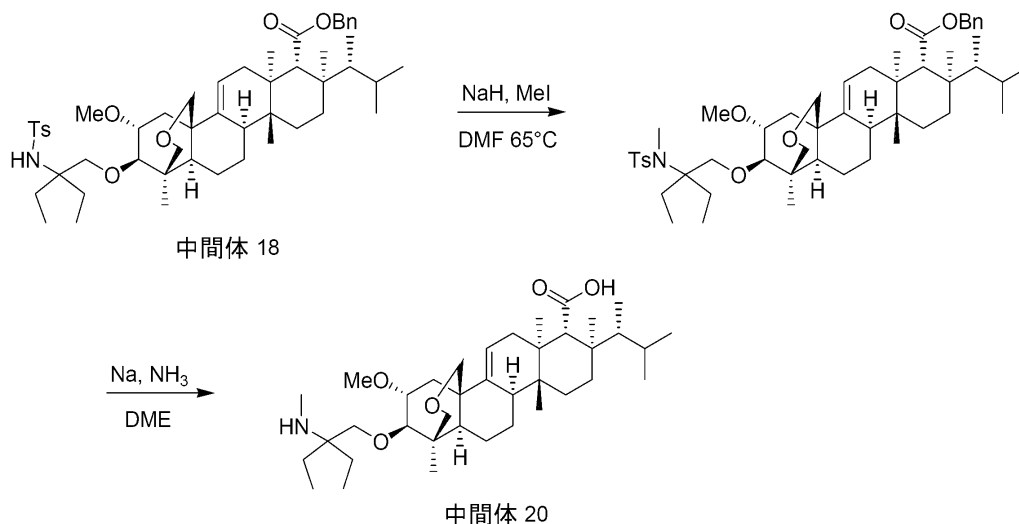
中間体20

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)−8−[(1R)−1,2−ジメチルプロピル]−15−[2−エチル−2−(メチルアミノ)ブトキシ]−14−メトキシ−1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a−ドデカヒドロ−1,6a,8,10a−テトラメチル−4H−1,4a−プロパノ−2H−フェナントロ[1,2−c]ピラン−7−カルボン酸

【0332】

40

【化 1 0 5】



10

【 0 3 3 3】

中間体 18 から出発して、中間体 16 の調製に記載されたものと同様の方法で、中間体 20 をオフホワイトの固体として調製した。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.80 (s, 3H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.18–1.85 (m), 1.22 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.99–2.1 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.56 (dd, $J=13.4$ Hz, 6.9 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.98 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.41 (br s, 2H), 3.54 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 5.53 (m, 1H)。
 $m/z = 616.55$ (M+H)。

20

30

【 0 3 3 4】

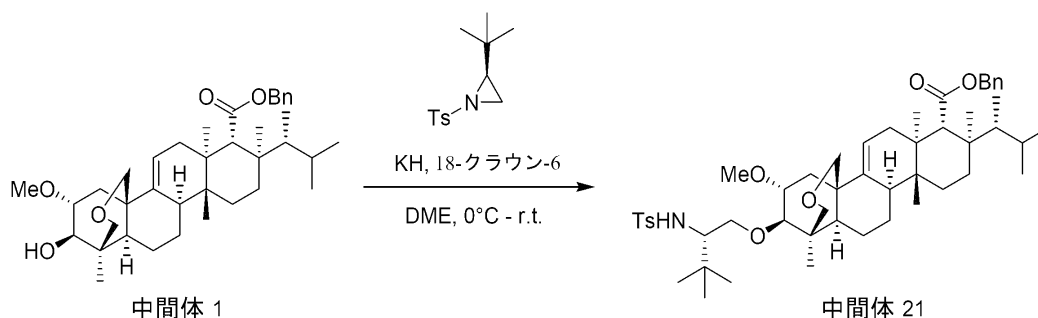
中間体 21

ベンジル (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) – 15 – [[(2S) – 3, 3 – ジメチル – 2 – [[(4 – メチルフェニル) スルホニル] アミノ] ブチル] オキシ] – 8 – [(1R) – 1, 2 – ジメチルプロピル] – 14 – メトキシ – 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a – ドデカヒドロ – 1, 6a, 8, 10a – テトラメチル – 4H – 1, 4a – プロパノ – 2H – フェナントロ [1, 2 – c] ピラン – 7 – カルボキシラート

【 0 3 3 5】

【化 1 0 6】

40



【 0 3 3 6】

50

中間体 1 (7.5 g、13 mmol)、18-クラウン-6 (16.7 g、63.3 mmol)、及び (2S)-2-(1,1-ジメチルエチル)-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-アジリジン (5.27 g、20.8 mmol) をトルエン中に溶解し、濃縮し、次に高真空下に 1 時間置いた。得られた混合物を窒素雰囲気下に置きかつ 0℃ に冷却されたジメトキシエタン (63 mL) 中に溶解した。水素化カリウム (鉱物油中 30% 分散物、3.7 g、28 mmol) を添加し、反応物を排気して、窒素で充填した (3 回反復)。1 時間後、メタノール、続いて 1N HCl 水溶液の添加により、反応物をクエンチした。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、水性物質を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、次いで濃縮した。バイオタージ 65 i カラム上でのクロマトグラフィー (0-100% 酢酸エチル/ヘキサン) により、中間体 21 (7.4 g) を無色の固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm) δ 0.61 (s, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.71 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.12 (s, 3H), 1.12-1.28 (m), 1.21 (s, 3H), 1.3-1.48 (m), 1.5-1.6 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 1.64-1.77 (m, 3H), 1.9 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.4 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 2.41 (s, 3H), 2.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 9.7 Hz, 4.0 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.34 (AB, 2H, 部分的に不明瞭), 3.50 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 9.9 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 7.25 (d, 2H, 部分的に不明瞭), 7.3-7.38 (m, 5H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H)。

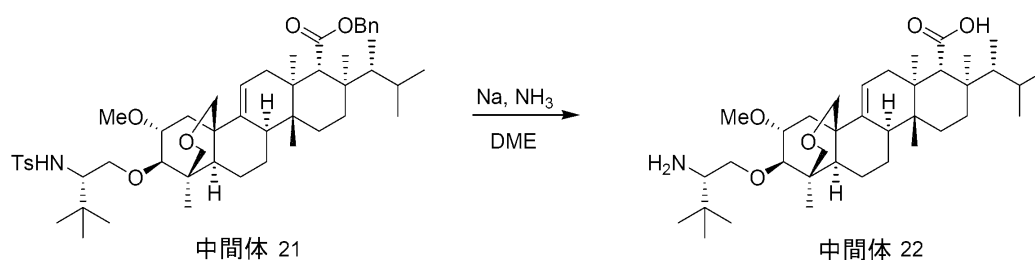
【0337】

中間体 22

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブチル]オキシ]-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-14-メトキシ-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボン酸

【0338】

【化107】



【0339】

中間体 14 に記載したものと同様の方法で、中間体 22 を中間体 21 から出発して調製した。

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz, ppm) δ 0.75 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.76 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.18-1.24 (m), 1.19 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.36-1.85 (

m), 2.0–2.06 (m), 2.29 (m, 1H), 2.54 (dd, $J=13.1$ Hz, 6.7 Hz, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.25 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.34 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.4 (brs, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.64 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 5.54 (m, 1H)。 $m/z=602.41$ (M+H)。

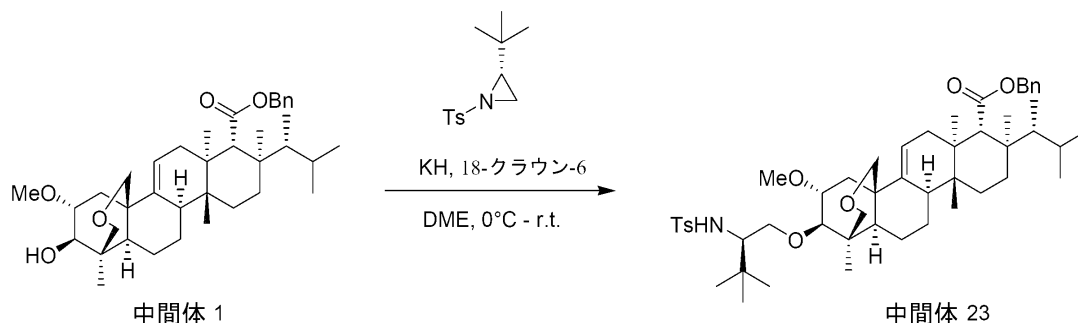
【0340】

中間体23

ベンジル (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) – 15 – [[(2R) – 3, 3 – ジメチル – 2 – [[(4 – メチルフェニル) スルホニル] アミノ] ブチル] オキシ] – 8 – [(1R) – 1, 2 – ジメチルプロピル] – 14 – メトキシ – 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a – ドデカヒドロ – 1, 6a, 8, 10a – テトラメチル – 4H – 1, 4a – プロパノ – 2H – フェナントロ [1, 2 – c] ピラン – 7 – カルボキシラート

【0341】

【化108】



【0342】

中間体1 (4.5 g、7.6 mmol)、18-クラウン-6 (10 g、38 mmol)、及び (2R) – 2 – (1, 1 – ジメチルエチル) – 1 – [(4 – メチルフェニル) スルホニル] – アジリジン (3.7 g、15 mmol) をトルエン中に溶解し、濃縮し、次に高真空下に1時間置いた。得られた混合物を窒素雰囲気下に置きかつ0℃に冷却されたジメトキシエタン (38 mL) 中に溶解した。水素化カリウム (鉱物油中30%分散物、2.7 g、20 mmol) を添加し、反応物を排気して、窒素で充填した (3回反復)。1時間後、メタノール、続いて1N HCl水溶液の添加により、反応物をクエンチした。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、水性物質を必要に応じて酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、次いで濃縮した。バイオタージ65iカラム上でのクロマトグラフィー (0–100% 酢酸エチル/ヘキサン) により、中間体23 (6.1 g) を無色の泡沫として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm) δ 0.49 (s, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.73 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J=7.7$ Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.81 (d, $J=7.7$ Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.1–1.3 (m), 1.22 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.34–1.77 (m), 1.82 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.29 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.44 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 2.43 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.88 (s, 1H), 3.18 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.33 (AB, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.56 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.99 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 7.25 (d, 2H, 部分的に不明瞭), 7.3–7.4 (m, 5H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)。

【0343】

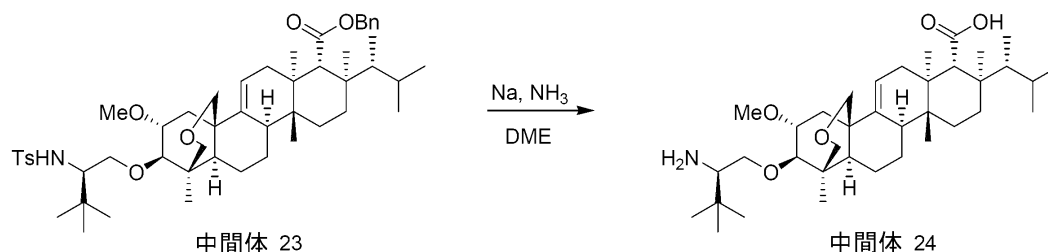
中間体24

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - メトキシ - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸

【0344】

【化109】

10



【0345】

中間体14に記載したものと同様の方法で、中間体24を中間体23から出発して調製した。

20

^1H NMR (CDCl₃, 500MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H) 0.77 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.86 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.2 - 1.32 (m) 1.22 (s, 3H), 1.38 - 1.66 (m), 1.69 - 1.87 (m), 1.98 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.56 (dd, J = 13.2 Hz, 6.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.86 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 8.2 Hz, 3.7 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.42 (AB, 2H, 部分的に不明瞭), 3.69 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 5.55 (m, 1H)。

30

m/z = 602.45 (M+H)。

【0346】

中間体25

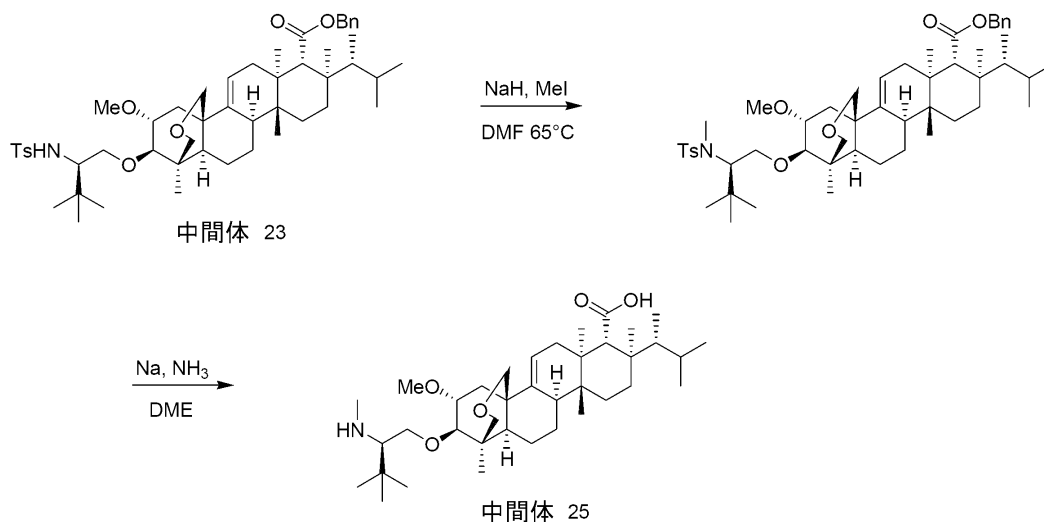
(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 3, 3 - ジメチル - 2 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - メトキシ - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラ

40

ン - 7 - カルボン酸

【0347】

【化 1 1 0】



10

【0 3 4 8】

中間体 16 の調製について記載したものと同様の方法により、中間体 25 を中間体 23 から出発して調製した。

$m/z = 616.54$ (M+H)。

20

【0 3 4 9】

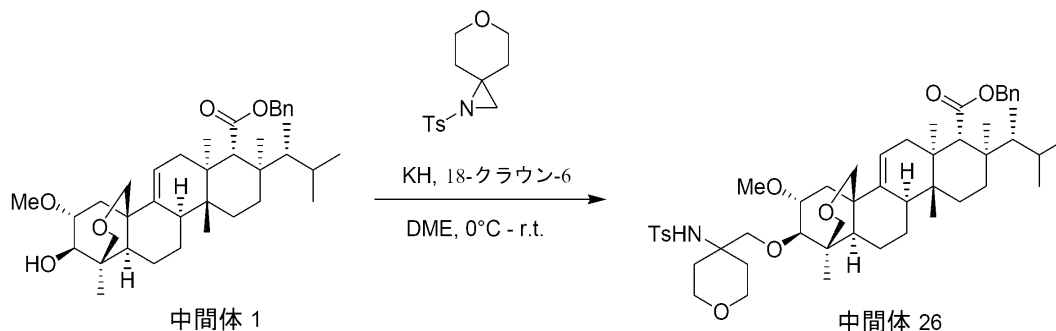
中間体 26

ベンジル (1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - メトキシ - 15 - [[テトラヒドロ - 4 - [[(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ] - 2 H - ピラン - 4 - イル] メトキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボキシラート

【0 3 5 0】

【化 1 1 1】

30



【0 3 5 1】

40

中間体 1 (0.38 g、0.641 mmol)、18-クラウン-6 (0.508 g、1.92 mmol)、及び 1 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 6 - オキサ - 1 - アザスピロ [2.5] オクタン (0.257 g、0.961 mmol) をトルエン中に溶解し、濃縮し、次に高真空下に 1 時間置いた。得られた混合物を窒素雰囲気下に置きかつ 0°C に冷却されたジメトキシエタン (10 mL) 中に溶解した。水素化カリウム (鉱物油中 30% 分散物、0.171 g、1.28 mmol) を添加し、反応物を排気して、窒素で充填した (3 回反復)。さらに 1 時間後、反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で注意深く処理し、混合物をジクロロメタン (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過し、次いで濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (10 - 50% 酢酸エチル / ヘキサン) により精製して、中間体 26 (0.5 g) を

50

白色の泡沫として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H), 0.75 (s, 3H) 0.80 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.14–1.3 (m), 1.19 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.32–1.8 (m), 1.84–1.98 (m), 2–2.18 (m), 2.45 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.89 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 3.29 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.35–3.45 (m, 5H = $\text{C2MeO} + 2\text{H}?$), 3.54 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.64–3.72 (m, 2H), 3.79 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 5.0 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 7.30 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.32–7.4 (m, 5H), 7.81 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)。

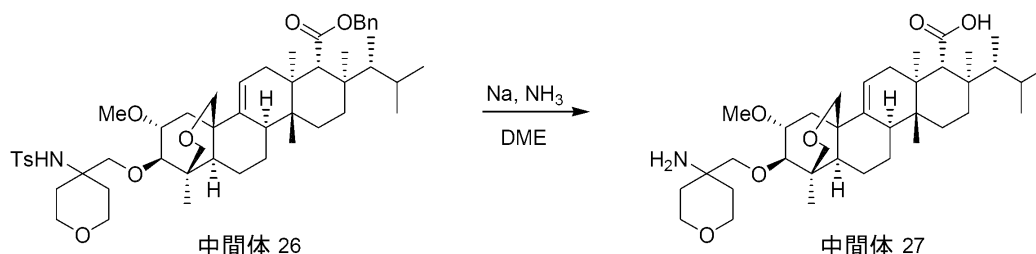
【0352】

中間体 27

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) – 15 – [(4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ] – 8 – [(1R) – 1, 2-ジメチルプロピル] – 14-メトキシ-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

【0353】

【化112】



【0354】

アンモニア (約 5 mL) をコールドフィンガー・コンデンサーを具備したドライアイス-アセトン浴中の三口フラスコ中に凝縮させ、ナトリウム (約 0.211 g、9.11 mmol) を添加して濃青色の溶液を得た。この溶液にジメトキシメタン (8 mL) 中の中間体 26 (0.28 g、0.326 mmol) の溶液を添加し、反応を -33°C で 1.5 時間還流した。反応をメタノール、続いて水の注意深い添加により反応が白色のスラリーになるまでクエンチした。窒素流を一晩通すことにより溶媒を蒸発させた。約 18 時間後、メタノール (約 5 mL) を添加し、得られた白色のスラリー/部分溶液を約 10 分間攪拌して、全ての固体が懸濁液中にあることを確認した (フラスコの壁に固定されたものに対するものとして)。この混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、水性物質を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、次に濃縮して、中間体 27 (0.16 g) をオフホワイトの固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.86 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18–1.42 (m), 1.46–1.88 (m), 1.98 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.55 (dd, $J=13.5$ Hz, 6.9 Hz, 1H), 2.78 (s, 1H), 3.03 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.3–3.36 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.6–3.84 (m, 3H), 3.90 (d, $J=10.3$ Hz, 1H)

z, 1H), 4.22 (m, 1H), 5.54 (m, 1H)。

【0355】

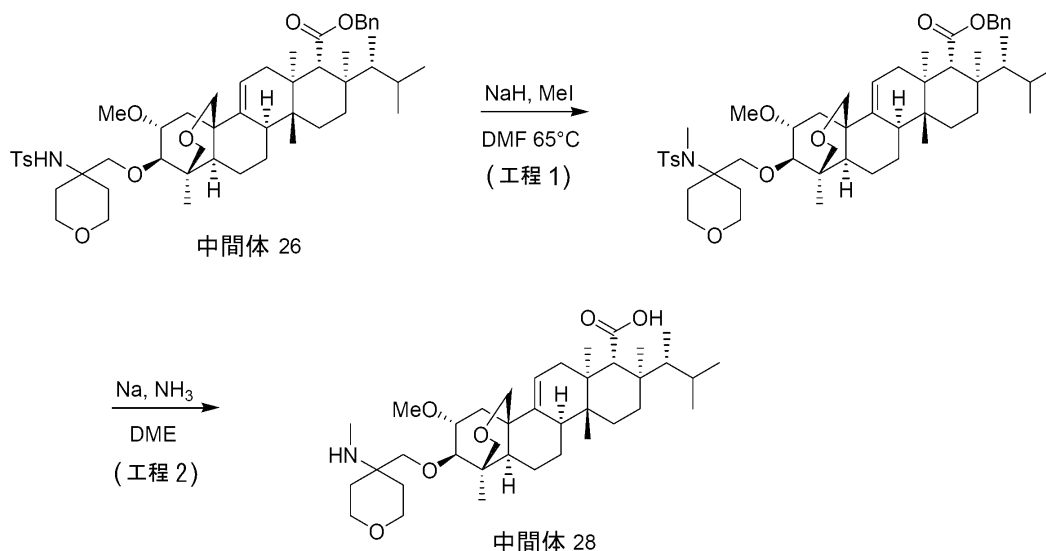
中間体28

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - メトキシ - 15 - [[テトラヒドロ - 4 - (4 - メチルアミノ) - 2H - ピラン - 4 - イル] メトキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸

【0356】

【化113】

10



20

【0357】

工程 1

水素化ナトリウム（鉱物油中60%分散物、84mg、2.1mmol）をヘキサンで洗浄し、ヘキサンをデカントした。この手順を繰り返し、残留するヘキサンを真空中で除去した。予め洗浄したこの水素化ナトリウムをDMF（1mL）中に懸濁し、DMF（1mL）中の中間体26（0.18g、0.21mmol）の溶液を添加した。ヨウ化メチル（0.131mL、2.1mmol）を添加し、反応混合物を窒素下、60℃で60分間加熱した。室温に冷却後、反応を酢酸エチルと飽和重炭酸塩水溶液との間で分配した。有機相を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、生成物を得た（0.18g、98%）。

30

【0358】

工程 2：

生成物を中間体27の調製と同様の方法により、ナトリウム／アンモニア還元に供し、次にMeOH／ベンゼンから凍結乾燥して、中間体28（0.16g）をオフホワイトの泡沫として得た。

40

¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.80 (s, 3H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18 - 1.42 (m), 1.50 (m, 1H), 1.56 - 1.96 (m), 1.98 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.57 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 2.80 (s, 1H), 2.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.68 (d, J = 11.7 Hz, 1H)

50

, 3.82 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.84–3.9 (m, 2H), 4.02 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 5.55 (m, 1H)。

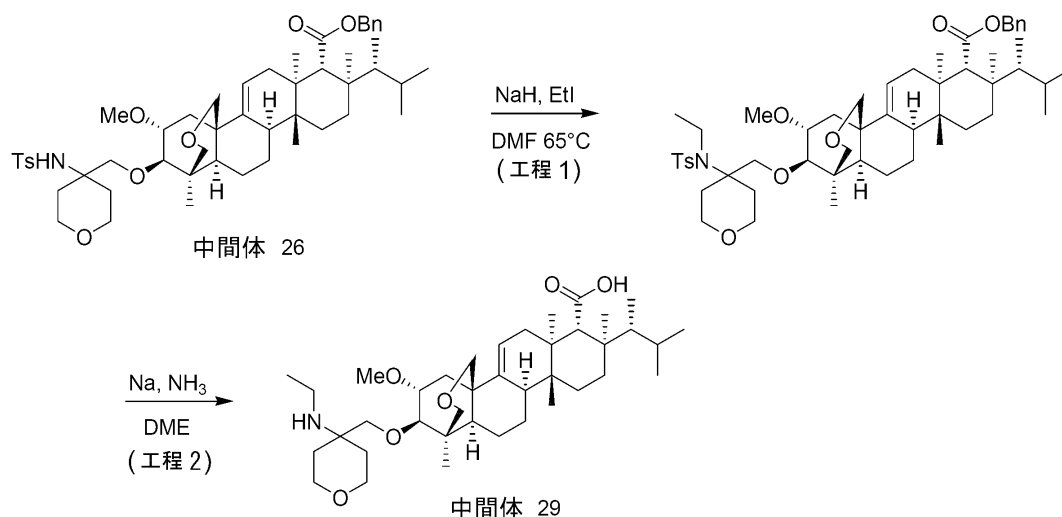
【0359】

中間体 29

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–8–[(1R)–1,2–ジメチルプロピル]–15–[[4–(エチルアミノ)テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル]メトキシ]–14–メトキシ–1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a–ドデカヒドロ–1,6a,8,10a–テトラメチル–4H–1,4a–プロパノ–2H–フェナントロ[1,2–c]ピラン–7–カルボン酸

【0360】

【化114】



【0361】

工程 1

水素化ナトリウム（鉱物油中60%分散物、84mg、2.1mmol）をヘキサンで洗浄し、ヘキサンをデカントした。この手順を繰り返し、残留するヘキサンを真空中で除去した。予め洗浄したこの水素化ナトリウムをDMF（1mL）中に懸濁し、DMF（1mL）中の中間体26（0.18g、0.21mmol）の溶液を添加した。ヨウ化エチル（0.169mL、2.1mmol）を添加し、反応混合物を窒素下、60℃で60分間加熱した。室温に冷却後、反応を酢酸エチルと飽和重炭酸塩水溶液との間で分配した。有機相を食塩水で洗浄し、MgSO₄下で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、生成物を得た（0.18g）。

【0362】

工程 2：

この生成物を中間体27の調製と同様の方法により、ナトリウム／アンモニア還元に供し、次にMeOH／ベンゼンから凍結乾燥して、中間体29（0.16g）をオフホワイトの泡沫として得た。

¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.80 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18–1.42 (m), 1.50 (m, 1H), 1.56–1.88 (m), 1.92 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.68 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.84–3.92 (m, 3H)

), 4.04 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 5.55 (m, 1H)。

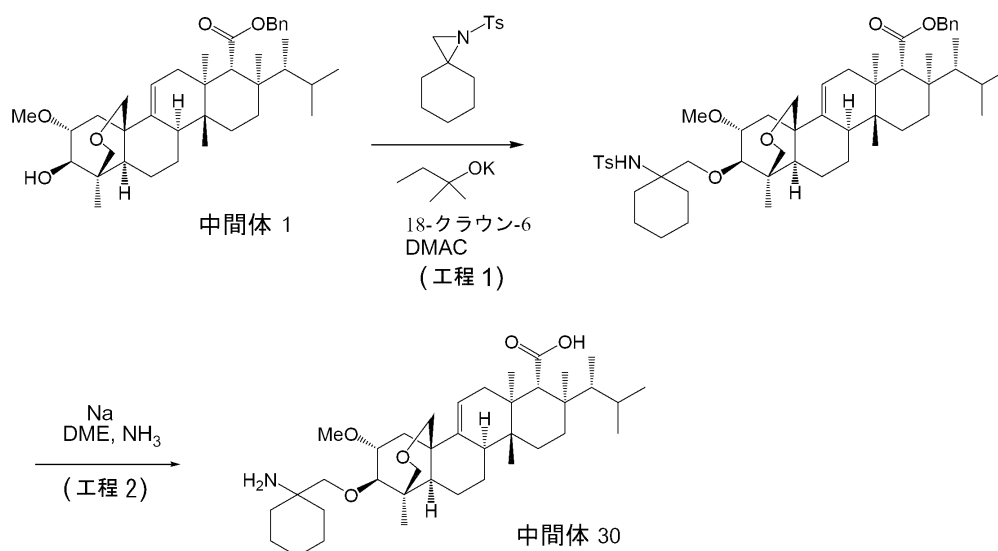
【0363】

中間体30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [(1-アミノシクロヘキシル)メトキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14-メトキシ - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a-テトラメチル - 4H - 1, 4a-プロパノ - 2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン - 7-カルボン酸

【0364】

【化115】



【0365】

工程 1：

DMAC (16 mL) 中の中間体 1 (5.0 g、8.43 mmol)、1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1-アザスピロ[2.5]オクタン (4.03 g、15.18 mmol)、及び 18-クラウン-6 (2.23 g、8.43 mmol) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下でトルエン中のカリウム *tert*-ペンチラート (約 1.7 M、5.95 mL、10.12 mmol) の溶液を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、EtOAc と 1 N HCl との間で分配した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上で、イスコ・コンビフラッシュを用いて、15-30% 酢酸エチル/ヘキサンを使用してクロマトグラフィーを行い、淡黄色の固体を得た (5.62 g)。

MS (ESI) $m/z = 881$ (M+Na)。

【0366】

工程 2：

金属ナトリウム (248 mg、10.8 mmol) を -33°C で液体アンモニアの溶液 (20 mL) に添加した。混合物を無水 DME (20 mL) で希釈した。DME (2 mL) 中の工程 1 からの生成物化合物 (928 mg、1.08 mmol) の溶液を 5 分間にわたり滴下して添加した。この混合物を還流下で 2 時間攪拌し、過剰の MeOH を注意深く添加することで、反応物をクエンチした。アンモニアを蒸発させ、混合物を EtOAc と水との間で分配した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、標題化合物を白色固体として得た (550 mg)。

MS (ESI) $m/z = 614$ (M+H)。

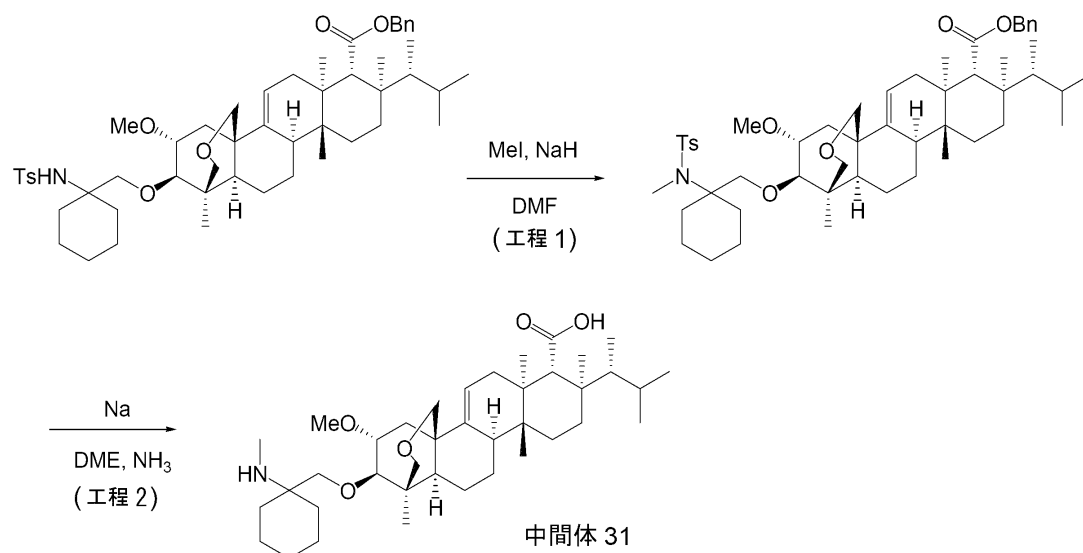
【0367】

中間体 3 1

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 1 0 a R, 1 0 b R, 1 2 a R, 1 4 R, 1 5 R) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1 4 - メトキシ - 1 5 - [[1 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] メトキシ] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 1 0 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸

【 0 3 6 8 】

【 化 1 1 6 】



【 0 3 6 9 】

工程 1 :

DMF (3 mL) 中の中間体 3 0 の合成における工程 1 の生成物化合物 (155 mg、0.181 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下で 30% NaH (14 mg、0.361 mmol) の懸濁液を添加した。混合物を室温で 5 分間攪拌し、ヨードメタン (64 mg、0.451 mmol) を添加した。混合物を 16 時間攪拌し、EtOAc と 1 N HCl との間で分配した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、溶媒を蒸発させ、琥珀色の油を得た (158 mg)。

【 0 3 7 0 】

工程 2 :

金属ナトリウム (40 mg、1.81 mmol) を液体アンモニアの溶液 (10 mL) に、-33 °C で添加した。混合物を無水 DME (5 mL) で希釈した。DME (2 mL) 中の工程 1 から生成した生成物化合物 (158 mg、0.181 mmol) の溶液を 5 分間にわたり滴下して添加した。混合物を還流下で 2 時間攪拌し、過剰の MeOH を注意深く添加することで、反応物をクエンチした。アンモニアを蒸発させ、混合物を EtOAc と水との間で分配した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、標題化合物を白色固体として得た (100 mg)。

MS (ESI) m/z = 628 (M+H)。

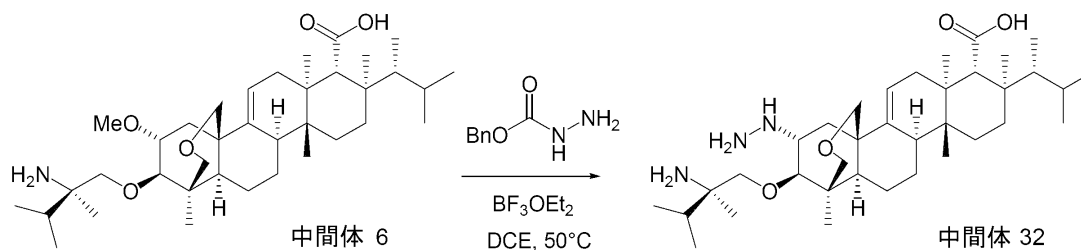
【 0 3 7 1 】

中間体 3 2

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 1 0 a R, 1 0 b R, 1 2 a R, 1 4 R, 1 5 R) - 1 5 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1 4 - ヒドラジノ - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 1 0, 1 0 a, 1 0 b, 1 1, 1 2, 1 2 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 1 0 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸

【 0 3 7 2 】

【化 1 1 7】



【0 3 7 3】

ベンジルカルバザート (208.9 mg、1.257 mmol) 及び $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ (0.53 ml、4.18 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (4.2 ml) 中の中間体 6 (251.7 mg、0.418 mmol) の濁りを帯びた攪拌溶液に添加した。反応混合物は濁りを帯びた溶液であり、これを 50℃ に加熱した。2.5 時間後、LCMS 及び ^1H NMR は中間体 6 の完全な消費を示した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (75 ml) と水 (40 ml) との間で分配した。水層を酢酸エチル (2 x 40 ml) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させて、明黄色の残渣を得た。残渣をメタノール中に溶解し、30 x 150 mm サンファイア (Sunfire) 分取 C18 OBD 10 μm カラム上での 4 回の HPLC ラン (約 63 mg/ラン) を用いて、アセトニトリル/水 + 0.1% TFA で溶出することにより精製した。全流速 (total flow rate) 全流速は 20 ml/分であり、この HPLC 法では、17 分間の 20% - 100% アセトニトリル/水勾配と、それに続く 2 分間のアセトニトリルフラッシュを用いた。生成物分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、中間体 32 (146.4 mg) を白色固体 (TFA 塩) として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.01 (d, 3H, Me), 1.04 (d, 3H, Me), 1.20 (s, 6H, 2Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.36 (m), 1.41-1.55 (m), 1.59-1.68 (m), 1.74-1.91 (m), 1.96-2.03 (m), 2.09-2.15 (m), 2.18-2.28 (m), 2.55 (dd, 1H, H13), 2.88 (s, 1H, H7), 3.17 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.49 (abq, 2H), 3.78 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.81 (dd, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H, H14), 5.58 (dd, 1H, H5)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 602.73$ (M+H)。

【0 3 7 4】

中間体 33

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14-ヒドラジノ-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

【0 3 7 5】

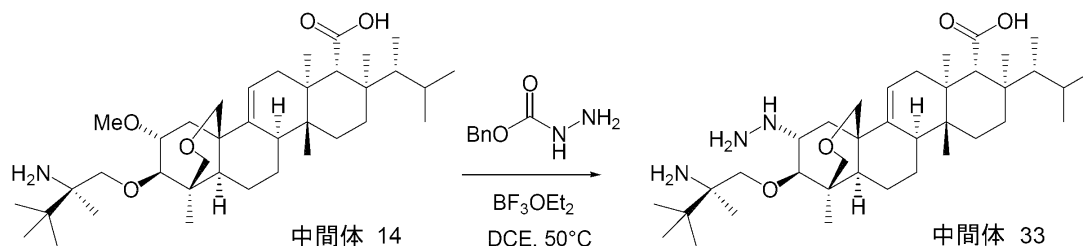
10

20

30

40

【化 1 1 8】



【0 3 7 6】

10

1, 2-ジクロロエタン (50 mL) 中の中間体 14 (2.98 g、0.048 mol)、ベンジルカルバザート (2.55 g、0.015 mol)、及び三フッ化ホウ素エーテラート (6.15 mL、0.048 mmol) の懸濁液を窒素でブランケット処理し (blanketed)、50°C の油浴中で 4.5 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (400 mL) と水 (200 mL) との間で分配した。水層をさらなる酢酸エチル (4 x 50 mL) で抽出し、合わせた酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、固体 (6.0 g) を得た。固体を逆相 HPLC により、19 x 150 mm サンファイア分取 C18 OBD カラムを使用して精製した。生成物を含む分画を合わせ、蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、標題化合物を TFA 塩として得た (2.0 g)。

20

【0 3 7 7】

中間体 3 3

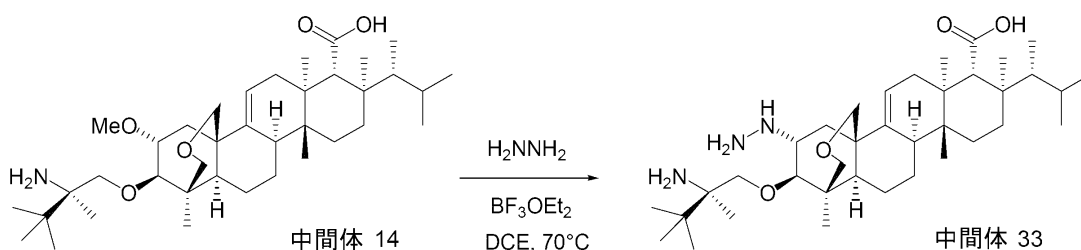
(別法)

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14-ヒドラジノ-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

【0 3 7 8】

30

【化 1 1 9】



【0 3 7 9】

40

1, 2-ジクロロエタン (24.4 mL) 中の中間体 14 (3.0 g、0.048 mol)、無水ヒドラジン (0.762 mL、0.024 mol)、及び三フッ化ホウ素エーテラート (12.36 mL、0.098 mmol) の懸濁液を窒素でブランケット処理し、70°C の油浴中で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、メタノール (30 mL) 及び水 (20 mL) を添加し、混合物を蒸発させて、約 20 mL とした。酢酸エチル (125 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (180 mL) を添加し、水層を酢酸エチル (3 x 40 mL) で再抽出し、合わせた酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、固体 (3.0 g) を得た。

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me)

50

), 0.90 (d, 3H, Me), 1.05 (s, 9H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.25 (s, 3H, Me), 1.23–1.34 (m), 1.41–1.45 (m), 1.48–1.65 (m), 1.70–1.90 (m), 1.90–2.00 (m), 2.06–2.11 (m), 2.16–2.24 (m), 2.49 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.40–3.60 (m), 3.49 (brd, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.89 (brm, 1H, H14), 4.07 (d, 1H), 5.56 (dd, 1H, H5)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 616.40$ (M+H)。

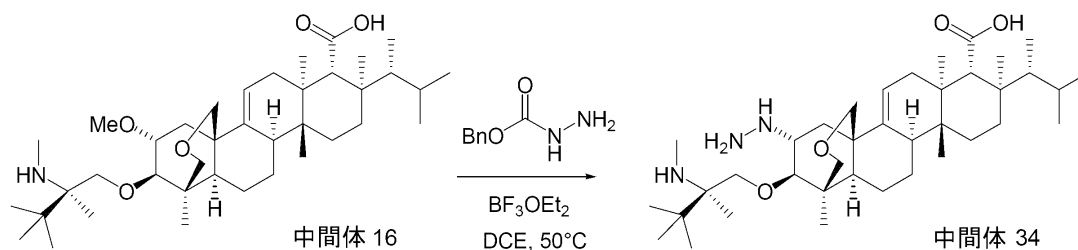
【0380】

中間体34

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–8–[(1R)–1,2–ジメチルプロピル]–14–ヒドラジノ–15–[[(2R)–2,3,3–トリメチル–2–(メチルアミノ)ブチル]オキシ]–1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a–ドデカヒドロ–1,6a,8,10a–テトラメチル–4H–1,4a–プロパノ–2H–フェナントロ[1,2–c]ピラン–7–カルボン酸

【0381】

【化120】



【0382】

中間体16 (700mg、1.11mmol) 及びベンジルカルバザート (554mg、3.33mmol) を合わせ、次いでジクロロエタン (11mL) で希釈し、次にBF₃·OEt₂ (1.4mL、11mmol) で処理し、この混合物を窒素下、50℃で加熱した。1.5時間後、さらなるBF₃·OEt₂ (1.4mL、11mmol) を添加した。4.5時間後、反応物を室温に冷却し、次いで真空中で濃縮して、褐色のスラリーを得た。粗反応混合物をメタノール (8mL) 中に懸濁し、次に濾過した。濾液を分取LCMS (30x100mm ウォータース (Waters) サンファイアカラム、5μm、エレクトロスプレイ・ポジティブモード検出、0–100% MeCN/水+0.05% TFA、12分間、マシリクス (Masslynx) ソフトウェア使用) での複数回のランにより精製した。生成物分画を合わせ、ロトバップ (rotovap) により部分的に濃縮し、次いで凍結し、凍結乾燥して、中間体34 (310mg) を白色のアモルファス固体として得た (TFA塩)。

¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.85 (s, 3H), 0.86 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.91 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23–1.67 (m), 1.73–1.90 (m), 1.98 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.61 (dd, J=13.4Hz, 6.5Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.86 (s, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.44 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.71 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.83 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.94 (d, J=11.4Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 5.57 (m, 1H)。

質量スペクトル：(ESI) $m/z = 630.35$ (M+H)。

【0383】

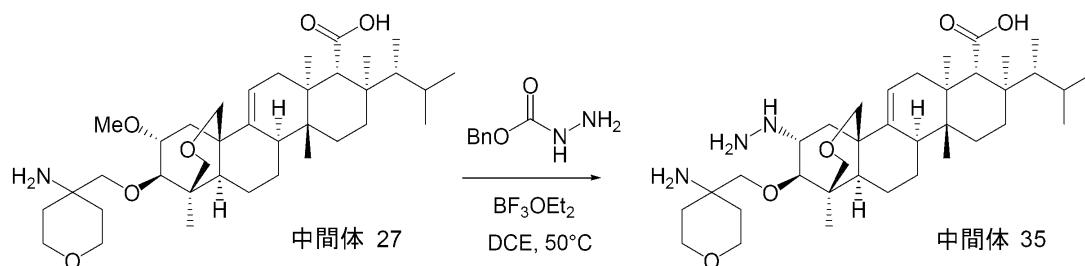
中間体 35

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [(4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14-ヒドラジノ-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸

【0384】

【化121】

10



【0385】

20

ジクロロエタン (9 mL) 中の中間体 27 (580 mg, 0.942 mmol) の溶液をベンジルカルバザート (469 mg, 2.83 mmol) で、次に $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.19 mL, 9.42 mmol) で処理し、この混合物を窒素下、55℃で加熱した。2時間後、反応物を室温に冷却し、次に真空中で濃縮した。粗生成物混合物をメタノール (5 mL) 中に懸濁し、焼結ガラス漏斗を通して濾過した。濾液を分取 HPLC (19 x 100 mm ウォーターズ・サンファイアカラム、5 μm 、UV-検出、30-100% MeCN/水 + 0.05% TFA、20 分間) により精製した。生成物分画を合わせ、ロトバップにより部分的に濃縮し、次いで凍結し、凍結乾燥して、中間体 35 (580 mg) を白色のアモルファス固体として得た (TFA 塩)。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.84 (s, 3H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23-2.03 (m), 2.11 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.56 (dd, $J = 13.2, 6.4$ Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.41 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.79-3.88 (m, 3H), 4.02 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 5.58 (m, 1H)。
質量スペクトル：(ESI) $m/z = 616.78$ (M+H)。

30

【0386】

中間体 36

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14-ヒドラジノ-15 - [[テトラヒドロ-4-(メチルアミノ)-2H-ピラン-4-イル]メトキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸

【0387】

40

中間体 28
 $\xrightarrow[\text{DCE, 50}^\circ\text{C}]{\text{BnOCONHNH}_2, \text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2}$
 中間体 36

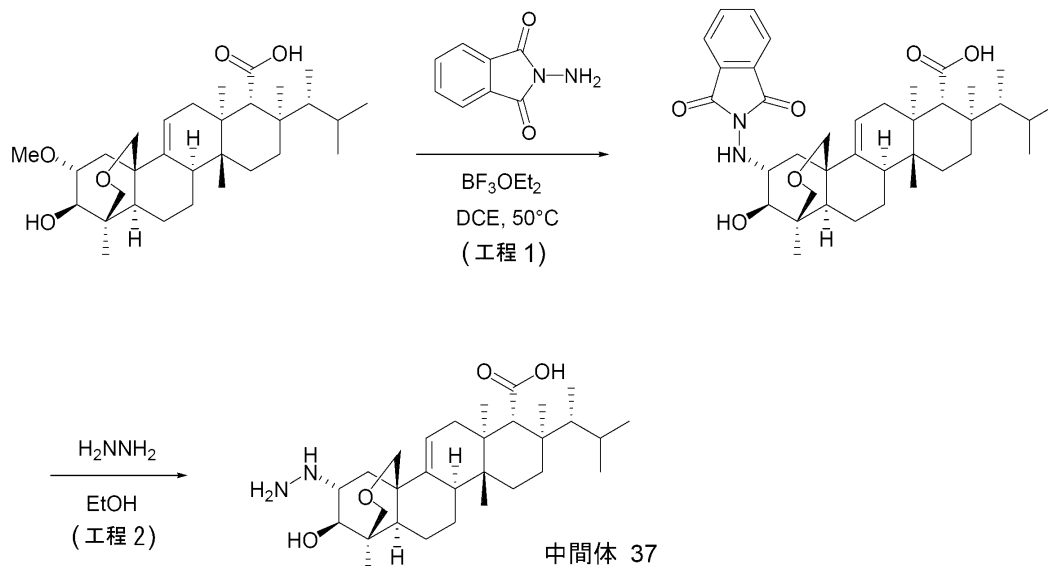
10

20

20

30

【化 1 2 3】



10

【0 3 9 1】

工程 1：

三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（12.3 mL、97.9 mmol）を1, 2-ジクロロエタン（112 mL）中の（1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R）-8-[(1R)-1, 2-ジメチルプロピル]-15-ヒドロキシ-14-メトキシ-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸（中間体1の合成における工程2からの生成物化合物；5 g、9.96 mmol）、及びN-アミノフタルイミド（1.94 g、1.20 mmol）の溶液に、室温で徐々に添加した。反応混合物を50℃で一晩加熱し、室温に冷却させた。この反応混合物をEtOAcと水との間で分配し、層を分離した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより0-50% EtOAc（ヘプタン中）で溶出して精製し、生成物（4.16 g、66%）を淡黄色の固体として得た。

20

¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 0.71-0.82（m, 9H）0.86（d, J=6.69 Hz, 3H）0.91（d, J=6.78 Hz, 3H）1.20（d, J=15.72 Hz, 20H）1.94（d, J=17.67 Hz, 1H）2.10（d, J=12.89 Hz, 1H）2.20（dt, J=13.61, 6.84 Hz, 1H）2.29（dd, J=13.57, 6.49 Hz, 1H）2.85（s, 1H）3.26（d, J=9.52 Hz, 1H）3.35（s, 2H）3.42（s, 2H）3.69（d, J=11.67 Hz, 1H）4.05（ddd, J=11.69, 9.49, 6.49 Hz, 1H）5.47（d, J=5.86 Hz, 1H）7.58-8.08（m, 4H）。

30

40

【0 3 9 2】

工程 2：

ヒドラジン-水和物（13 mL、267 mmol）をEtOH（140 mL）中の工程1からの生成物（4.16 g、6.58 mmol）の溶液に室温で添加し、反応混合物を一晩攪拌した。この反応混合物を水（約200 mL）及びEtOAc（250 mL）の混合物に注入し、飽和NaCl水溶液（100 mL）を添加して、白色沈殿を生じた。固体を吸引濾過により収集し、水で洗浄し、漏斗上で乾燥させた。残留する水を減圧下でメタノールと共に蒸発させて除去した。過剰の溶媒を真空中で除去して、中間体37（3.24 g、100%）を白色固体として得た。

50

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.70–0.81 (m, 12H) 0.84 (d, $J=6.64\text{ Hz}$, 3H) 0.91 (d, $J=6.78\text{ Hz}$, 3H) 1.24 (d, $J=13.76\text{ Hz}$, 19H) 1.98–2.13 (m, 2H) 2.28–2.35 (m, 1H) 2.38 (dd, $J=13.40, 6.37\text{ Hz}$, 1H) 2.73 (s, 1H) 3.14 (d, $J=9.47\text{ Hz}$, 1H) 3.35 (d, $J=11.67\text{ Hz}$, 1H) 3.46 (s, 2H) 3.62 (ddd, $J=11.62, 9.54, 6.32\text{ Hz}$, 1H) 3.70 (d, $J=11.71\text{ Hz}$, 1H) 5.55 (d, $J=5.71\text{ Hz}$, 1H)。

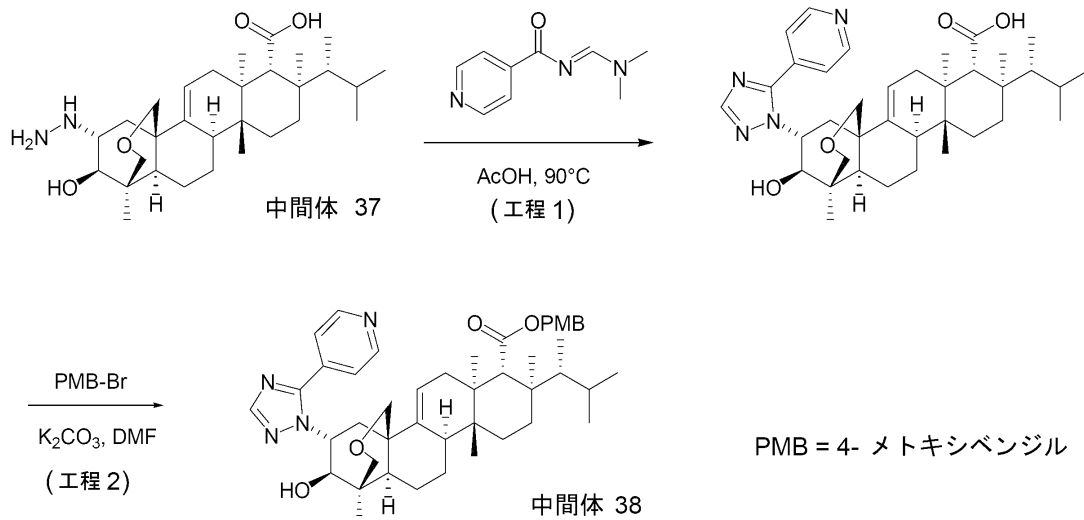
【0393】

中間体 38

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–8–[(1R)–1,2–ジメチルプロピル]–15–ヒドロキシ–14–[5–(4–ピリジニル)–1H–1,2,4–トリアゾール–1–イル]–1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a–ドデカヒドロ–1,6a,8,10a–テトラメチル–4H–1,4a–プロパノ–2H–フェナントロ[1,2–c]ピラン–7–カルボン酸、(4–メトキシフェニル)メチルエステル

【0394】

【化124】



【0395】

工程 1：

HOAc (100 mL) 中の中間体 37 (3.24 g、6.45 mmol) 及び N–[(1E)–(ジメチルアミノ)メチリデン]ピリジン–4–カルボキサミド (1.26 g、7.10 mmol) の溶液を排気して窒素でフラッシュした。この溶液を窒素下、90 °C で 1 時間加熱した。溶液を室温に冷却させ、酢酸を減圧下で除去した。残渣を EtOAc と飽和 NaHCO₃ 水溶液との間で分配し、層を分離した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより 0–10 % MeOH (CH_2Cl_2 中) で溶出して精製し、生成物 (2.71 g、68 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.74–0.83 (m, 9H) 0.87 (d, $J=6.69\text{ Hz}$, 3H) 0.91 (d, $J=6.78\text{ Hz}$, 3H) 1.08–1.72 (m, 15H) 1.71–2.00 (m, 5H) 2.06–2.26 (m, 3H) 2.26–2.42 (m, 1H) 2.85 (s, 1H) 3.41 (d, $J=11.81\text{ Hz}$, 1H) 3.45–3.57 (m, 2H) 3.72–3.93 (m, 2H) 5.48 (d, $J=5.66\text{ Hz}$, 1H) 5.62 (ddd, $J=11.68, 9.82, 6.47\text{ Hz}$, 1H) 7.90–7.93 (m, 2H) 8.11 (s, 1H) 8.74 (

dd, $J = 4.61, 1.49 \text{ Hz}$, 2H).

【0396】

工程2:

DMF (30 mL) 中の工程1からの生成物 (2.71 g, 4.40 mmol) の溶液に炭酸カリウム (12.0 g, 88.0 mmol) 及び4-メトキシベンジルブロミド (0.64 mL, 4.40 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を水 (約300 mL) に注入し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を飽和NaCl水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより0-10% MeOH (CH_2Cl_2 中) で溶出して精製し、中間体38 (2.60 g, 80%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.71 (d, $J = 7.17 \text{ Hz}$, 6H) 0.78 (d, $J = 6.78 \text{ Hz}$, 3H) 0.81 (d, $J = 6.69 \text{ Hz}$, 3H) 0.87 (s, 3H) 1.04-1.57 (m, 11H) 1.68-1.92 (m, 4H) 1.97-2.28 (m, 3H) 2.59 (d, $J = 5.27 \text{ Hz}$, 1H) 2.81 (s, 1H) 3.41 (d, $J = 12.15 \text{ Hz}$, 1H) 3.44 (s, 2H) 3.79 (s, 3H) 3.89 (d, $J = 12.01 \text{ Hz}$, 1H) 4.04 (dd, $J = 9.37, 5.27 \text{ Hz}$, 1H) 4.86 (d, $J = 11.96 \text{ Hz}$, 1H) 5.03 (d, $J = 11.96 \text{ Hz}$, 1H) 5.28 (d, $J = 5.66 \text{ Hz}$, 1H) 5.73 (td, $J = 10.30, 7.17 \text{ Hz}$, 1H) 6.85 (q, $J = 4.82 \text{ Hz}$, 2H) 7.25 (d, $J = 8.74 \text{ Hz}$, 2H) 7.75 (dd, $J = 4.54, 1.46 \text{ Hz}$, 2H) 7.98 (s, 1H) 8.74 (d, $J = 5.86 \text{ Hz}$, 2H)。

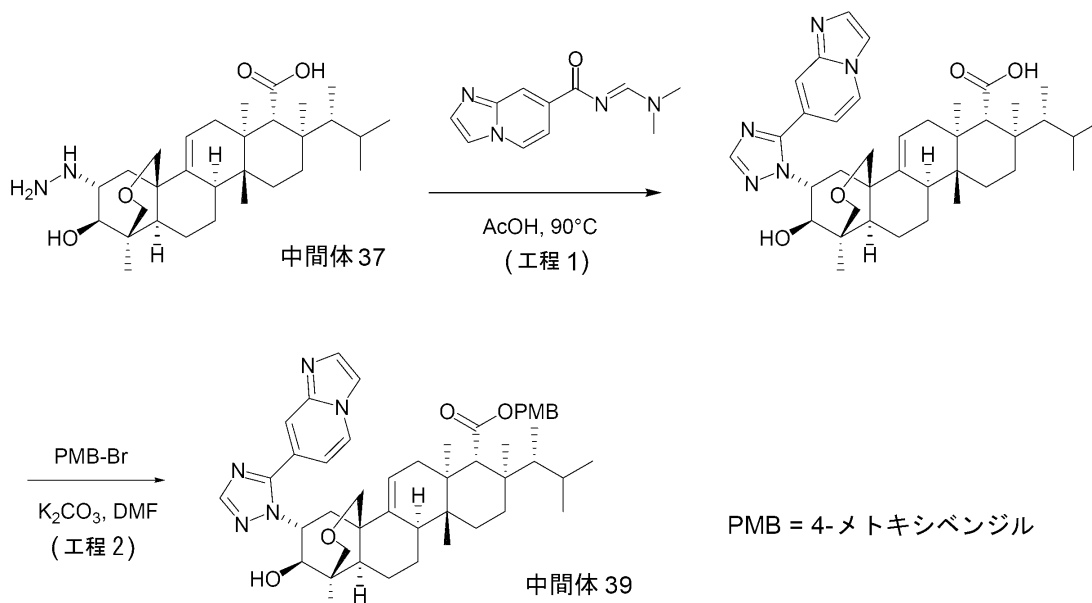
【0397】

中間体39

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -15-ヒドロキシ-14-(5-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸、(4-メトキシフェニル) メチルエステル

【0398】

【化125】



【0399】

中間体38に記載したものと同様の方法により、標題化合物を中間体37から出発して

調製した。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 0.72 (d, $J=15.67$ Hz, 8H) 0.77–0.87 (m, 5H) 1.06–1.14 (m, 2H) 1.17 (s, 3H) 1.23 (s, 3H) 1.25–1.69 (m, 5H) 1.81 (d, $J=13.37$ Hz, 5H) 2.11 (dd, $J=14.23, 7.79$ Hz, 3H) 2.25–2.42 (m, 1H) 2.86 (s, 1H) 3.34–3.56 (m, 3H) 3.76 (s, 3H) 3.79–3.96 (m, 2H) 4.87–5.10 (m, 2H) 5.40 (d, $J=6.64$ Hz, 1H) 5.56–5.82 (m, 1H) 6.87 (d, $J=8.64$ Hz, 2H) 7.28 (d, $J=8.64$ Hz, 2H) 7.36 (d, $J=7.08$ Hz, 1H) 7.71 (d, $J=1.17$ Hz, 1H) 7.99 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 8.20 (s, 1H) 8.60 (s, 1H)。

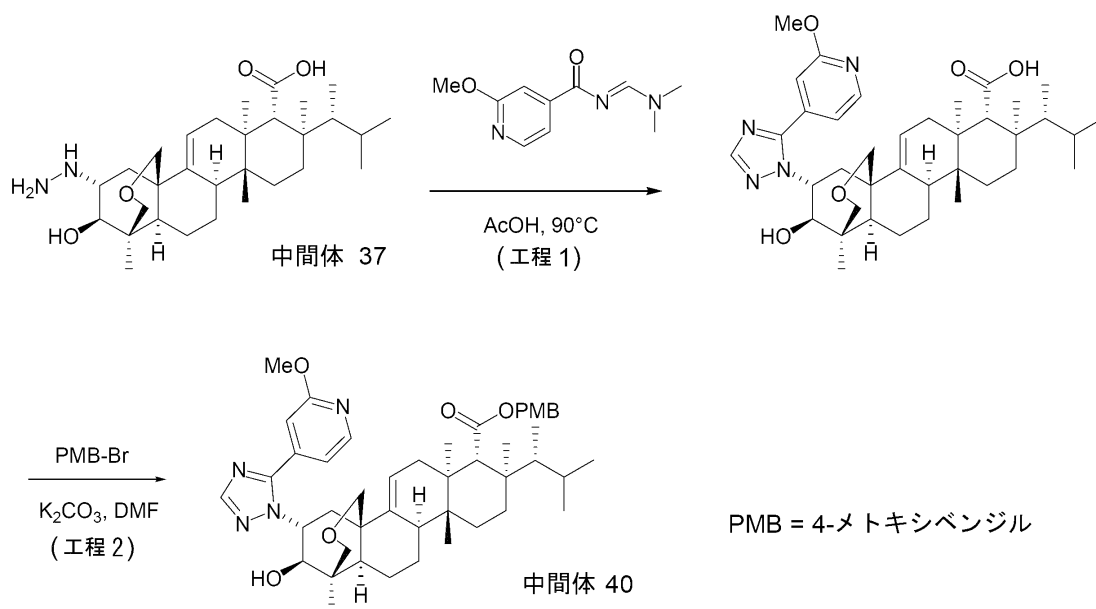
【0400】

中間体 40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–15–ヒドロキシ–14–[5–(2–メトキシ–4–ピリジニル)–1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ[1, 2–c]ピラン–7–カルボン酸、(4–メトキシフェニル)メチルエステル

【0401】

【化126】



【0402】

中間体 38 に記載したものと同様の方法により、標題化合物を中間体 37 から出発して調製した。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 768.0$ (M+H)。

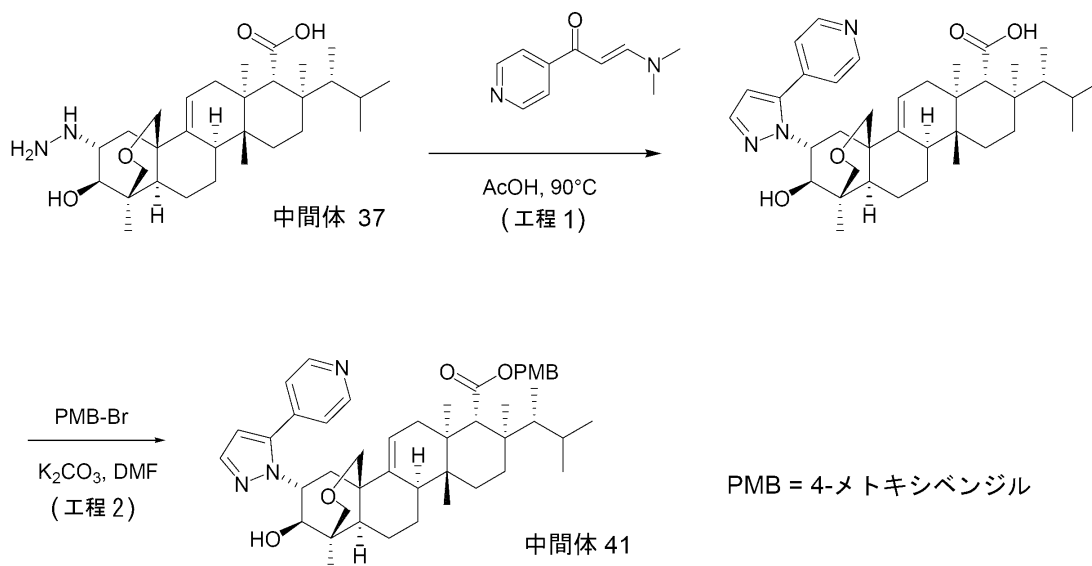
【0403】

中間体 41

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–15–ヒドロキシ–14–[5–(4–ピリジニル)–1H–ピラゾール–1–イル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ[1, 2–c]ピラン–7–カルボン酸、(4–メトキシフェニル)メチルエステル

【0404】

【化127】



10

【0405】

工程 1 :

3-(ジメチルアミノ)-1-(4-ピリジニル)-2-プロペン-1-オン(「J. Heterocyclic Chem.」、1977年、第14巻、p. 345-347 参照)を使用したことを除いて、中間体 38 工程 1 に記載のものと同様の方法により、所望のピラゾール化合物を中間体 37 から出発して調製した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J=7.17Hz, 6H) 0.80-0.97 (m, 9H) 1.12 (s, 3H) 1.20 (s, 3H) 1.21-1.67 (m, 8H) 1.71-1.97 (m, 6H) 2.00-2.23 (m, 4H) 2.87 (s, 1H) 3.38 (d, J=10.98Hz, 3H) 3.83 (d, J=11.91Hz, 1H) 4.14 (d, J=9.18Hz, 1H) 5.33 (d, J=6.05Hz, 1H) 5.61 (dd, J=10.01, 4.34Hz, 1H) 6.37 (d, J=1.85Hz, 1H) 7.50 (d, J=6.10Hz, 2H) 7.63 (d, J=1.85Hz, 1H) 8.70 (d, J=6.10Hz, 2H)。LCMS: 616 (M+H)。

30

【0406】

工程 2 :

中間体 38 工程 2 に記載したものと同様の方法により、中間体 41 を工程 1 からの生成物化合物から出発して調製した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.70 (d, J=12.54Hz, 6H) 0.79 (dd, J=10.47, 6.76Hz, 6H) 0.84 (s, 3H) 1.09 (s, 3H) 1.14 (t, J=6.61Hz, 2H) 1.21 (s, 3H) 1.23-1.63 (m, 7H) 1.69-1.88 (m, 5H) 1.97-2.20 (m, 4H) 2.82 (d, J=1.17Hz, 1H) 2.95 (s, 1H) 3.33-3.46 (m, 3H) 3.79 (s, 3H) 3.82-3.88 (m, 1H) 4.11 (d, J=9.57Hz, 1H) 4.48 (d, J=0.59Hz, 1H) 4.81-5.06 (m, 2H) 5.27 (d, J=5.76Hz, 1H) 5.60 (t, J=10.15Hz, 1H) 6.35 (d, J=1.85Hz, 1H) 6.86 (d, J=8.69Hz, 2H) 7.22-7.28 (m, 2H) 7.60 (d, J=1.85Hz, 1H)。

40

【0407】

中間体 42

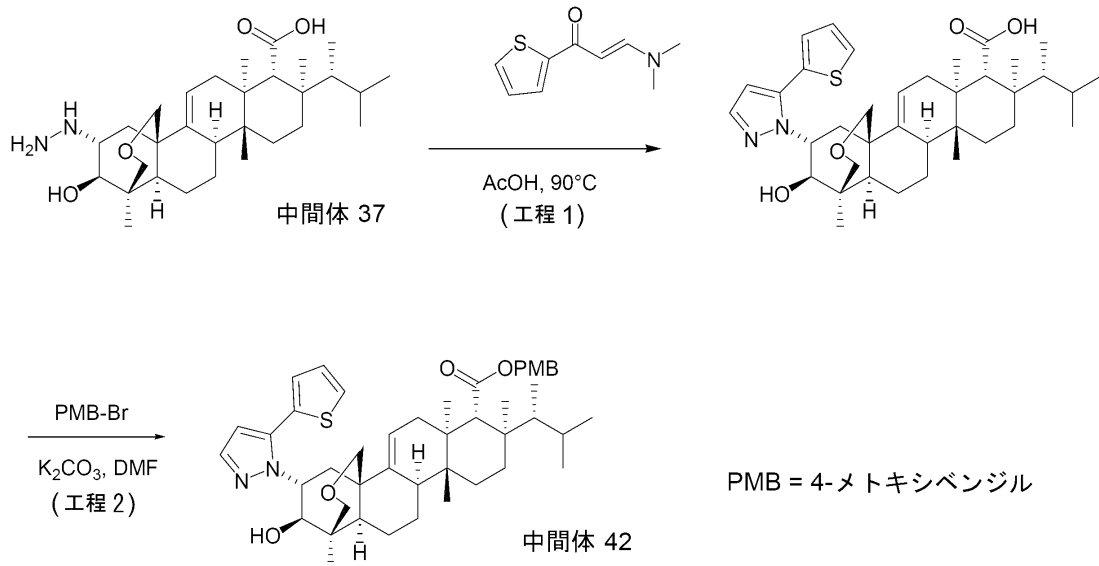
(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R

50

) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - ヒドロキシ - 14 - [5 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸、(4 - メトキシフェニル) メチルエステル

【0408】

【化128】



10

20

【0409】

中間体 41 に記載したものと同様の方法により、中間体 42 を中間体 37 から出発して調製した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.66–0.94 (m, 15H) 1.10 (s, 3H) 1.14 (dd, J = 9.81, 2.34 Hz, 2H) 1.18–1.24 (m, 3H) 1.24–1.63 (m, 7H) 1.82 (d, J = 14.30 Hz, 4H) 2.06 (t, J = 13.50 Hz, 3H) 2.18 (s, 1H) 2.27 (dd, J = 13.62, 6.25 Hz, 1H) 2.81 (s, 1H) 3.34–3.55 (m, 3H) 3.80 (s, 3H) 3.86 (d, J = 11.96 Hz, 1H) 4.14 (d, J = 7.61 Hz, 1H) 4.81–5.07 (m, 2H) 5.31 (dd, J = 3.76, 1.90 Hz, 1H) 5.78 (ddd, J = 11.95, 9.70, 6.17 Hz, 1H) 6.38 (d, J = 1.81 Hz, 1H) 6.87 (d, J = 8.69 Hz, 2H) 7.13 (dd, J = 5.12, 3.61 Hz, 1H) 7.22–7.26 (m, 1H) 7.32 (dd, J = 3.61, 1.12 Hz, 1H) 7.41 (dd, J = 5.13, 1.02 Hz, 1H) 7.57 (d, J = 1.56 Hz, 1H)。

30

【実施例】

【0410】

40

別に示さない限り、塩基性アミノ基を含有する、以下の実施例に記載された化合物は、トリフルオロ酢酸塩として単離された。したがって、適用可能である場合には、ある反応に関して「標題化合物を得た」又は「標題化合物を提供した」、特定の実施例番号を「得た」、「標題化合物を調製した」、及び同様の言い回しは、TFA 塩としての標題化合物を指す。親の遊離アミンへの変換は、当該技術分野において公知の標準的な方法（例えば、NaHCO₃ のような適当な無機塩基による中和）により達成されてよい。他の所望のアミン塩は、遊離塩基を適当な有機又は無機酸と反応させることにより、通常の方法で調製してもよい。あるいは、適当なイオン交換樹脂を使用することにより、所望のアミン塩をトリフルオロ酢酸塩から直接調製してもよい。

【0411】

50

実施例 1

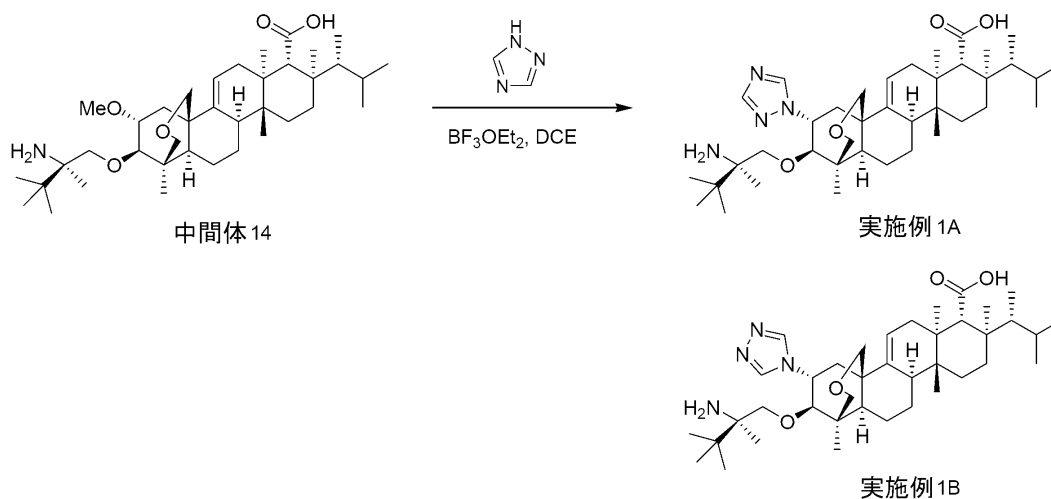
(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 (実施例 1 A)

及び

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 (実施例 1 B)

【0412】

【化129】



【0413】

ジクロロエタン (1.6 mL) 中の中間体 14 (100 mg、0.16 mmol) の溶液を 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール (56 mg、0.8 mmol) で、次に BF₃·OEt₂ (0.21 mL、1.6 mmol) で処理し、この混合物を窒素下で 50 °C に加熱した。1.5 時間後、反応物を室温に冷却し、次いで濃縮し、メタノール中に溶解した。反応混合物を分取 LCMS (30 x 100 mm、ウォータース・サンファイアカラム、5 μm、エレクトロスプレー・ポジティブモード検出、0 - 100 % MeCN / 水 + 0.05 % TFA、12 分間、マシリクスソフトウェア使用) により分離した。主要な位置異性体を含む生成物分画を合わせ、ロトバップで部分的に濃縮し、次いで凍結し、凍結乾燥して、実施例 1 A (84 mg) を白色のアモルファス固体として得た。マイナーな位置異性体を含む生成物分画を合わせ、ロトバップで部分的に濃縮し、凍結し凍結乾燥して、実施例 1 B (2 mg) を白色のアモルファス固体として得た。

【0414】

実施例 1 A :

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz, ppm) δ 0.77 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.86 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.89 (s, 3H), 0.90 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.91 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23 - 1.66 (m), 1.79 - 2.02 (m), 2.15 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.41

(d d, $J=13.6\text{ Hz}$, 6.5 Hz , 1 H), 2.63 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1 H), 2.85 (s, 1 H), 3.49 (d, $J=11.8\text{ Hz}$, 1 H), 3.54 (d d, $J=11.7\text{ Hz}$, 1.9 Hz , 1 H), 3.61 (d, 1 H , 部分的に不明瞭), 3.63 (d, 1 H , 部分的に不明瞭), 3.79 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1 H), 3.97 (d, $J=11.9\text{ Hz}$, 1 H), 5.48 (m, 1 H), 5.62 (m, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 653.66$ ($M+H$)

【0415】

実施例 1 B:

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz , ppm) δ 0.77 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 3 H), 0.77 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.86 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.91 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), $1.22-1.66$ (m), $1.8-2.05$ (m), 2.15 (m, 1 H), 2.19 (m, 1 H), 2.42 (d d, $J=13.5\text{ Hz}$, 6.4 Hz , 1 H), 2.64 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1 H), 2.85 (s, 1 H), 3.27 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1 H), 3.50 (d, $J=11.9\text{ Hz}$, 1 H), 3.54 (d d, $J=11.7\text{ Hz}$, 1.8 Hz , 1 H), 3.62 (d, $J=11.7\text{ Hz}$, 1 H), 3.74 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1 H), 3.90 (d, $J=11.8\text{ Hz}$, 1 H), 5.49 (m, 1 H), 5.60 (m, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 653.66$ ($M+H$)。

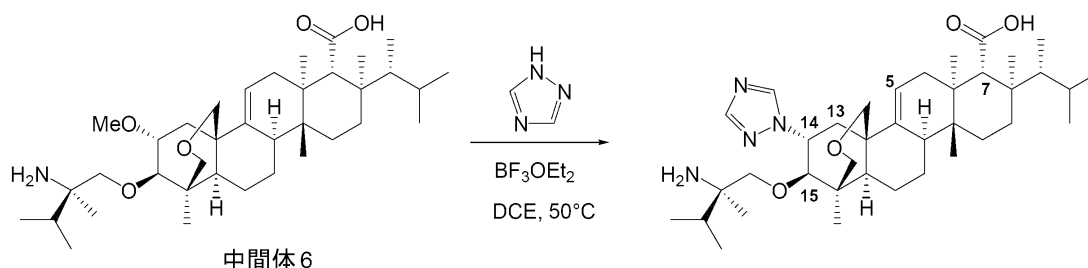
【0416】

実施例 2

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸

【0417】

【化130】



【0418】

1H - 1, 2, 4 - トリアゾール (43.7 mg , 0.633 mmol) 及び $\text{BF}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ($150\text{ }\mu\text{l}$, 1.184 mmol) を 1, 2 - ジクロロエタン (1.2 ml) 中の中間体 6 (69.3 mg , 0.115 mmol) の攪拌溶液に添加した。この反応混合物を 50°C に加熱し、これは 1, 2, 4 - トリアゾールの未溶解の塊を含有する濁りを帯びた琥珀色の溶液であった。1.5 時間後、LCMS 及び ^1H NMR は、中間体 6 の完全な消費を示した。この反応混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させ、得られた残渣を高真空下に置いた。残渣をメタノール中に溶解し、 $19 \times 150\text{ mm}$ サンプファイア分取 C18 OBD $10\text{ }\mu\text{m}$ カラム上での 2 回の HPLC ラン (約 35 mg/ラン) を用いて、アセトニトリル/水 + 0.1% TFA で溶出することにより精製した。生成物 HPLC 分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから

凍結乾燥して、標題化合物（52.1mg）を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24–1.37 (m), 1.41–1.47 (m), 1.49–1.68 (m), 1.78–2.04 (m), 2.12–2.25 (m), 2.42 (dd, 1H, H13), 2.62 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 3.48 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.50 (dd, 1H, H5), 5.58–5.66 (m, 1H, H14), 8.16 (ブロード s, 1H, トリアゾール), 8.73 (ブロード s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル：(ESI) m/z = 639.65 ($\text{M}+\text{H}$)。

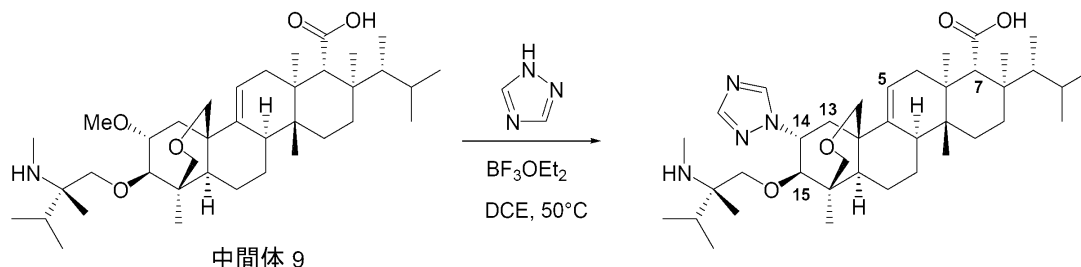
【0419】

実施例 3

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) – 15 – [[(2S) – 2, 3 – ジメチル – 2 – (メチルアミノ) ブチル] オキシ] – 8 – [(1R) – 1, 2 – ジメチルプロピル] – 14 – (1H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル) – 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a – ドデカヒドロ – 1, 6a, 8, 10a – テトラメチル – 4H – 1, 4a – プロパノ – 2H – フェナントロ [1, 2 – c] ピラン – 7 – カルボン酸

【0420】

【化131】



【0421】

中間体 9 から出発したことを除いて、実施例 2 に記載のものと同様の方法により標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.68 (d, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.11 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.35 (m), 1.40–1.44 (m), 1.47–1.56 (m), 1.59–1.65 (m), 1.71–1.76 (m), 1.81–1.95 (m), 2.10–2.22 (m), 2.32 (s, 3H, NMe), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 5.55–5.62 (m, 1H, H14), 8.07 (s, 1H, トリアゾール), 8.57 (s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル：(ESI) m/z = 653.65 ($\text{M}+\text{H}$)。

【0422】

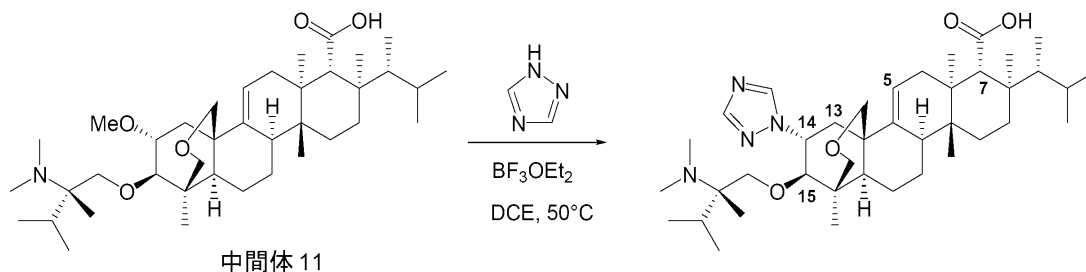
実施例 4

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R

)-15-[[(2S)-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジメチルブチル]オキシ]-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-14-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボン酸

【0423】

【化132】



10

【0424】

中間体 11 から出発したことを除いて、実施例 2 に記載のものと同様の方法により標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.74 (d, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.56 (m), 1.58-1.65 (m), 1.79-2.02 (m), 2.09-2.21 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.74 (s, 3H, NMe), 2.75 (s, 3H, NMe), 2.83 (s, 1H, H7), 3.08 (d, 1H), 3.52 (d, 2H), 3.60 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 5.57-5.64 (m, 1H, H14), 8.08 (s, 1H, トリアゾール), 8.67 (s, 1H, トリアゾール)。

20

30

質量スペクトル: (ESI) m/z = 667.68 (M+H)。

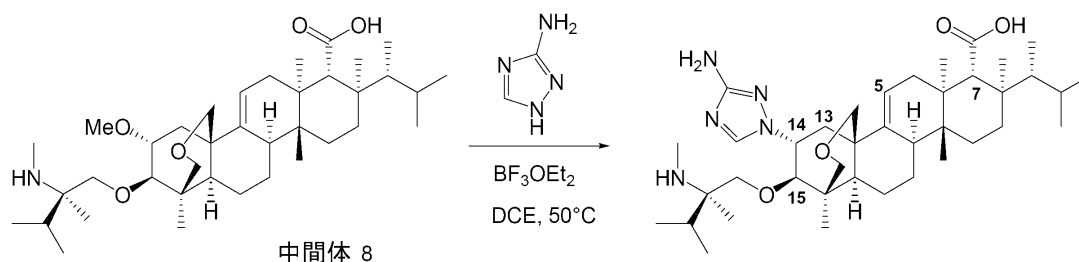
【0425】

実施例 5

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-14-(3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-15-[[(2R)-2,3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル]オキシ]-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボン酸

【0426】

【化133】



40

【0427】

50

3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール (13.8 mg, 0.164 mmol) 及び $\text{BF}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ (41 μl , 0.324 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (0.33 ml) 中の中間体 8 (20.2 mg, 0.033 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物は黄色の懸濁液であり、これを 50 °C に加熱した。3 時間後、LCMS 及び ^1H NMR は、中間体 8 の完全な消費を示した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させ、得られた残渣を高真空下に置いた。残渣をメタノール中に溶解し、19 x 150 mm サンファイア分取 C18 OBD 10 μm カラム上での 1 回の HPLC ランを用いて、アセトニトリル/水 + 0.1% TFA で溶出することにより精製した。生成物 HPLC 分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、標題化合物 (16.3 mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.94 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.34 (m), 1.39–1.44 (m), 1.47–1.65 (m), 1.73–1.96 (m), 2.00–2.07 (m), 2.09–2.14 (m), 2.15–2.22 (m), 2.34 (dd, 1H, H13), 2.46 (s, 3H, NMe), 2.84 (s, 1H, H7), 3.01 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 5.29–5.35 (m, 1H, H14), 5.48 (dd, 1H, H5), 8.22 (s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) m/z = 668.65 ($M+H$)。

【0428】

実施例 6

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ]–14–(3-ブromo-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)–8–[(1R)–1, 2-ジメチルプロピル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例 6A)

及び

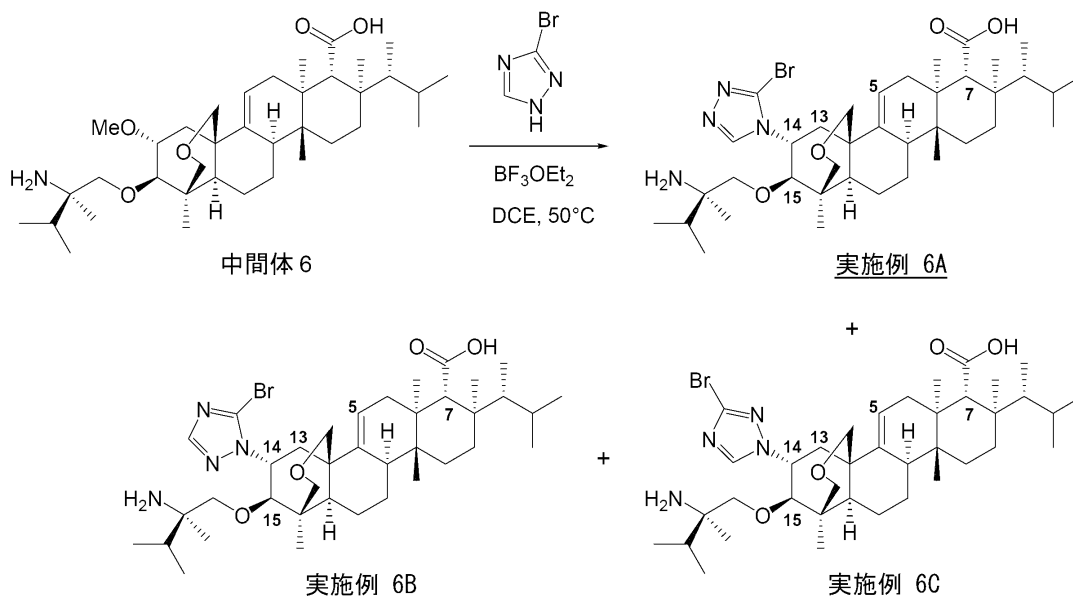
(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ]–14–(5-ブromo-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)–8–[(1R)–1, 2-ジメチルプロピル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例 6B)

及び

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ]–14–(3-ブromo-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)–8–[(1R)–1, 2-ジメチルプロピル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例 6C)

【0429】

【化 1 3 4】



【0 4 3 0】

3-ブロモ-1H-1, 2, 4-トリアゾール (32.1 mg、0.217 mmol) 及び BF₃OEt₂ (54 μl、0.426 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (0.43 ml) 中の中間体 6 (26.0 mg、0.043 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物は明黄色の溶液であり、これを 50°C に加熱した。1.75 時間後、LCMS 及び ¹H NMR は、中間体 6 の完全な消費を示した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させ、得られた残渣を高真空下に置いた。残渣をメタノール中に溶解し、19 x 150 mm サンファイア分取 C18 OBD 10 μm カラム上での 1 回の HPLC ランを用いてアセトニトリル/水 + 0.1% TFA で溶出することにより分離した。最も早く溶出する位置異性体を含有する HPLC 分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例 6A (3.6 mg) を白色固体として得た。2 番目に溶出する位置異性体を含有する HPLC 分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例 6B (13.1 mg) を白色固体として得た。最も遅く溶出する位置異性体を含有する HPLC 分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例 6C (5.8 mg) を白色固体として得た。

【0 4 3 1】

実施例 6A:

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.94 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.40-1.44 (m), 1.46-1.65 (m), 1.73-1.96 (m), 2.11-2.22 (m), 2.43 (ブロード d, 1H, H13), 2.79 (ブロード d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.49 (d, 1H), 3.53 (d, 2H), 3.60 (d, 1H), 3.73 (ブロード d, 1H), 3.94 (d, 1H), 5.50 (dd, 1H, H5), 5.72-5.80 (ブロード m, 1H, H14), 9.29 (ブロード s, 1H, トリアゾール)。質量スペクトル: (ESI) m/z = 717.32 (719.32) (M+H)。

【0 4 3 2】

実施例 6B:

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0

10

30

40

50

. 76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.39-1.43 (m), 1.46-1.56 (m), 1.58-1.64 (m), 1.72-1.95 (m), 2.09-2.21 (m), 2.30 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 2.85 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 5.71-5.77 (m, 1H, H14), 8.10 (s, 1H, トリアゾール)。

10

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 717.32$ (719.32) (M+H)。

【0433】

実施例6C:

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.39-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.76-1.96 (m), 2.11-2.22 (m), 2.41 (dd, 1H, H13), 2.72 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.47 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.51-5.57 (m, 1H, H14), 8.52 (s, 1H, トリアゾール)。

20

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 717.32$ (719.32) (M+H)。

【0434】

実施例7

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] 14-(3-シアノ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例7A)

30

及び

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] 14-(5-シアノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例7B)

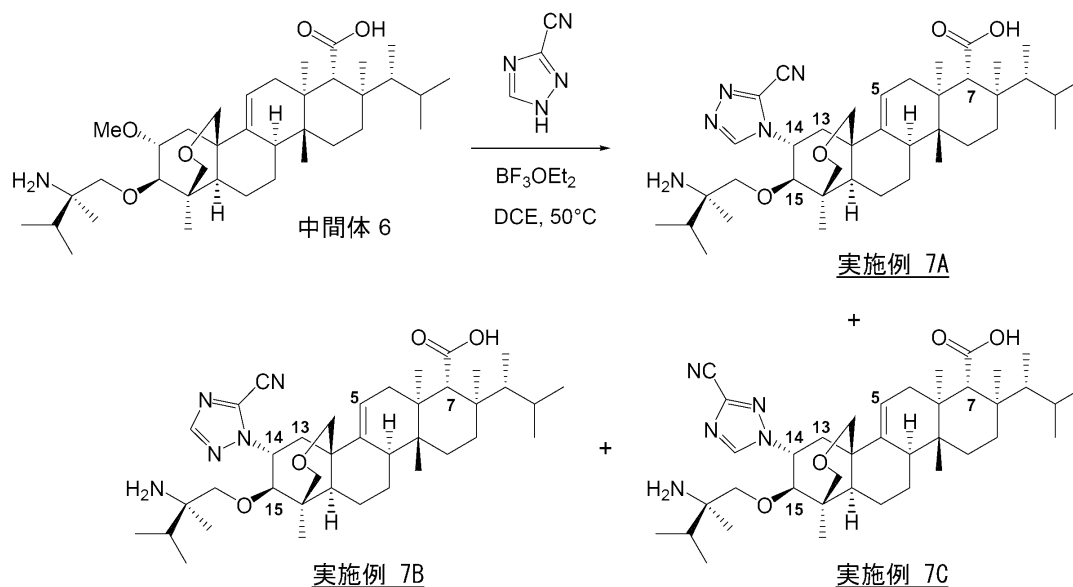
及び

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] 14-(3-シアノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例7C)

【0435】

【化 1 3 5】



10

【0 4 3 6】

ジクロロエタン (0.7 mL) 中の中間体 6 (28 mg、0.041 mmol)、1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボニトリル (24 mg、0.255 mmol)、及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (50 μ L、0.388 mmol) の懸濁液を窒素でブランケット処理し、50℃の油浴中で2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、蒸発させ、残留する油を逆相HPLCにより、19 x 150 mm サンファイア分取C18 OBDカラムにより分離した。最も早く溶出する位置異性体を含むHPLC分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例7A (3.2 mg) を白色固体として得た。2番目に溶出する位置異性体を含むHPLC分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例7B (3.9 mg) を白色固体として得た。最も遅く溶出する位置異性体を含むHPLC分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例7C (15.5 mg) を白色固体として得た。

20

30

【0 4 3 7】

実施例 7 A :

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.00 (s, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.36 (m), 1.41-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.75-1.98 (m), 2.13-2.21 (m), 2.58 (d, 1H), 2.63 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.51 (d, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H, H5), 5.73 (m, 1H, H14), 9.21 (s, 1H, トリアゾール)。

40

質量スペクトル: (ESI) m/z = 664.35 (M+H)。

【0 4 3 8】

実施例 7 B :

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.95 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.57

50

(m), 1.59–1.65 (m), 1.75–2.01 (m), 1.98–2.05 (m), 2.11–2.21 (m), 2.49 (dd, 1H, H13), 2.60 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.50 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 5.51 (dd, 1H, H5), 5.87 (m, 1H, H14), 8.27 (s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 664.35$ (M+H)

【0439】

実施例7C:

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.99 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22–1.34 (m), 1.40–1.44 (m), 1.48–1.58 (m), 1.59–1.65 (m), 1.80–1.96 (m), 2.11–2.21 (m), 2.45 (dd, 1H, H13), 2.65 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.50 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.69 (m, 1H, H14), 8.76 (s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 664.35$ (M+H)。

【0440】

実施例8

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2–アミノ–2, 3–ジメチルブチル] オキシ]–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–14–[3–(メトキシカルボニル)–1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸 (実施例 8A)

及び

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2–アミノ–2, 3–ジメチルブチル] オキシ]–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–14–[5–(メトキシカルボニル)–1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸 (実施例 8B)

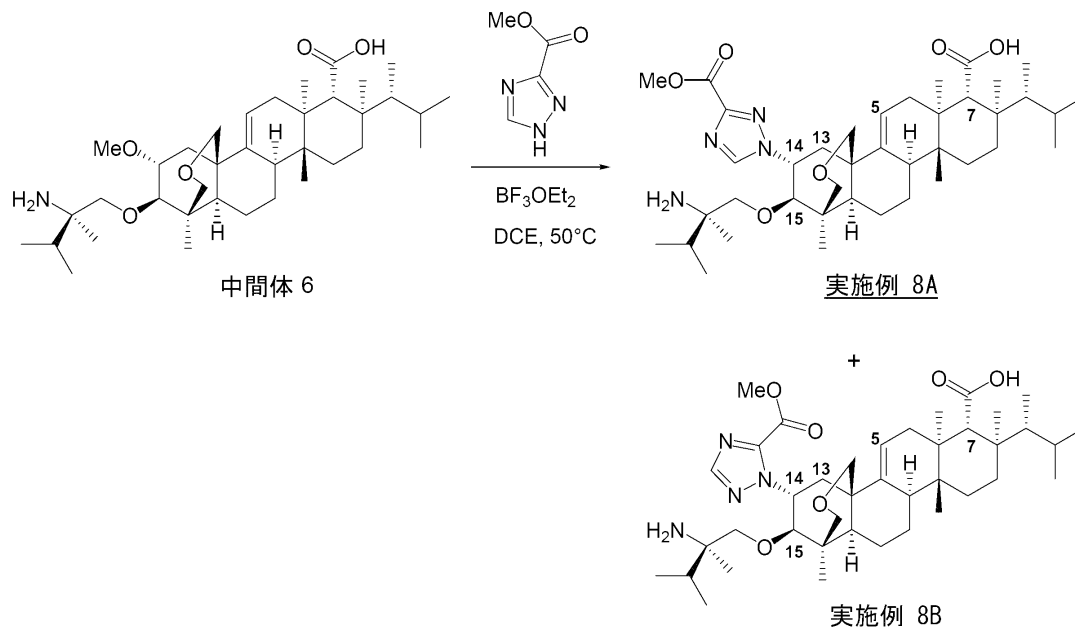
【0441】

10

20

30

【化 1 3 6】



10

【0 4 4 2】

メチル 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート (27.1 mg、0.213 mmol) 及び BF₃OEt₂ (54 μl、0.426 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (0.43 ml) 中の中間体 6 (25.9 mg、0.043 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物は明黄色の懸濁液であり、これを 50℃で 7.5 時間加熱し、次いで室温で 6 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた残渣を高真空下に置いた。残渣をメタノール中に溶解し、19 x 150 mm サンファイア分取 C18 OBD 10 μm カラム上での 1 回の HPLC ランを使用して、アセトニトリル/水 + 0.1% TFA で溶出することにより分離した。早く溶出する位置異性体の HPLC 分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例 8A (8.9 mg、10.97 μmol) を白色固体として得た。遅く溶出する位置異性体の HPLC 分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例 8B (1.5 mg、1.85 μmol) を白色固体として得た。

20

30

【0 4 4 3】

実施例 8A:

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.35 (m), 1.39–1.44 (m), 1.47–1.65 (m), 1.78–2.02 (m), 2.10–2.22 (m), 2.46 (dd, 1H, H13), 2.66 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.48 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.95 (s, 3H, COOMe), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.61–5.68 (m, 1H, H14), 8.77 (ブロード s, 1H, トリアゾール)。

40

質量スペクトル: (ESI) m/z = 697.42 (M+H)。

【0 4 4 4】

実施例 8B:

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, M

50

e), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.36 (m), 1.39–1.44 (m), 1.47–1.55 (m), 1.59–1.65 (m), 1.72–1.96 (m), 2.10–2.22 (m), 2.46 (dd, 1H, H13), 2.78 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.48 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.99 (s, 3H, COOMe), 5.47 (dd, 1H, H5), 6.53–6.59 (m, 1H, H14), 8.14 (s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) m/z = 697.42 (M+H)。

【0445】

10

実施例 9

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) – 14 – (3-クロロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) – 15 – [2 – (ジメチルアミノ) – 2, 3-ジメチルブトキシ] – 8 – [(1R) – 1, 2-ジメチルプロピル] – 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a – ドデカヒドロ – 1, 6a, 8, 10a – テトラメチル – 6 – オキソ – 4H – 1, 4a – プロパノ – 2H – フェナントロ [1, 2-c] ピラン – 7 – カルボン酸 (実施例 9A)

及び

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) – 14 – (5-クロロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) – 15 – [2 – (ジメチルアミノ) – 2, 3-ジメチルブトキシ] – 8 – [(1R) – 1, 2-ジメチルプロピル] – 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a – ドデカヒドロ – 1, 6a, 8, 10a – テトラメチル – 6 – オキソ – 4H – 1, 4a – プロパノ – 2H – フェナントロ [1, 2-c] ピラン – 7 – カルボン酸 (実施例 9B)

20

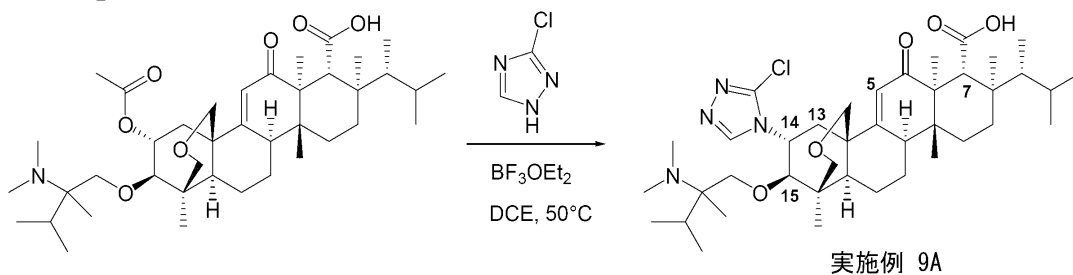
及び

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) – 14 – (3-クロロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) – 15 – [2 – (ジメチルアミノ) – 2, 3-ジメチルブトキシ] – 8 – [(1R) – 1, 2-ジメチルプロピル] – 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a – ドデカヒドロ – 1, 6a, 8, 10a – テトラメチル – 6 – オキソ – 4H – 1, 4a – プロパノ – 2H – フェナントロ [1, 2-c] ピラン – 7 – カルボン酸 (実施例 9C)

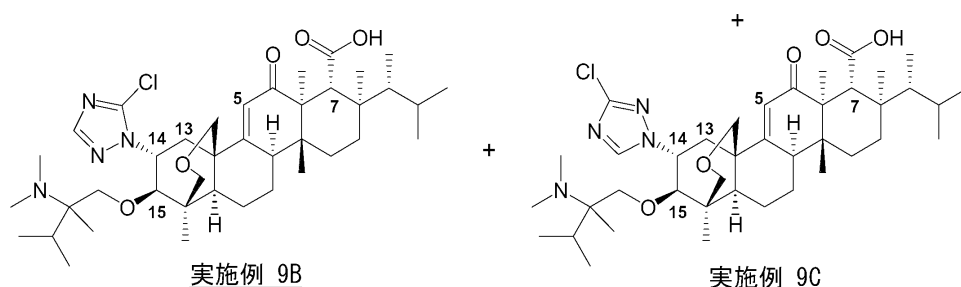
30

【0446】

【化137】



40



【0447】

ジクロロエタン (0.7 mL) 中の (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR,

50

10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - (アセチルオキシ) - 15 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2, 3 - ジメチルブトキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 6 - オキソ - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 (国際特許公開番号 WO 2007/127012 (その記載全体が本明細書に援用される) における実施例 130 の化合物; 20 mg、0.03 mmol)、3 - クロロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール (26.8 mg、0.259 mmol)、及び三フッ化ホウ素エーテラート (75 μ L、0.592 mmol) の懸濁液を窒素でブランケット処理し、50 °C の油浴中で 24 時間置いた。混合物を室温に冷却し、蒸発させ、残留する油を逆相 HPLC により、19 x 150 mm サンファイア分取 C18 OBD カラムを使用して分離した。生成物含有分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、実施例 9 A を白色固体 (3.4 mg) として、実施例 9 B を白色固体 (2.0 mg) として、また実施例 C を白色固体 (2.0 mg) として得た。

【0448】実施例 9 A:

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.70 (d, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.86 - 0.98 (多重 Me シグナル), 1.09 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.29 - 1.48 (m), 1.52 - 1.57 (m), 1.70 (s, 3H, Me), 1.67 - 1.86 (m), 1.94 - 1.99 (m), 2.20 - 2.26 (m), 2.52 (dd, 1H, H13), 2.54 (dd, 1H, H13), 2.74 (s, NMe2), 2.80 (s, NMe2), 2.82 (s, NMe2), 2.85 (s, NMe2), 3.09 (s, 1H, H7), 3.58 (d, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 5.60 (br m, 1H, H14), 5.79 (dd, 1H, H5), 5.80 (dd, 1H, H5), 9.04 (br s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) m/z = 715.38 (M+H)。

【0449】実施例 9 B:

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.72 (d, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.95 (d, 3H, Me), 0.96 (s, 3H, Me), 1.09 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.29 - 1.48 (m), 1.52 - 1.57 (m), 1.67 (s, 3H, Me), 1.68 - 1.86 (m), 1.90 - 1.99 (m), 2.04 - 2.09 (m), 2.19 - 2.26 (m), 2.37 (dd, 1H, H13), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.66 - 2.72 (m), 2.71 (s, NMe2), 2.79 (s, NMe2), 2.81 (d, 1H), 3.09 (s, 1H, H7), 3.17 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.60 - 3.64 (m), 3.68 (dd, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 5.72 (m, 1H, H14), 5.77 (dd, 1H, H5), 8.07 (s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) m/z = 715.38 (M+H)。

【0450】実施例 9 C:

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.72 (d, 3H, Me), 0.75 (d, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.86 - 0.96 (多重 Me シグナル), (s, 3H, Me), 1.03 (s, 3H, Me), 1.05 (s, 3H, Me), 1.09 (s, 3H, Me), 1.17 (s,

3 H, Me), 1.19 (s, 3 H, Me), 1.28–1.48 (m), 1.50 (s, 3 H, Me), 1.52–1.54 (m), 1.69 (s, 3 H, Me), 1.60–1.81 (m), 1.90–1.98 (m), 2.20–2.26 (m), 2.46 (dd, 1 H, H13), 2.48 (dd, 1 H, H13), 2.76 (s, NMe2), 2.80 (s, NMe2), 2.81 (d, 1 H), 3.09 (s, 1 H, H7), 3.10 (s, 1 H, H7), 3.52–3.68 (m), 3.71–3.90 (m), 5.60 (m, 1 H, H14), 5.76 (dd, 1 H, H5), 8.63 (s, 1 H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 715.38$ (M+H)。

【0451】

10

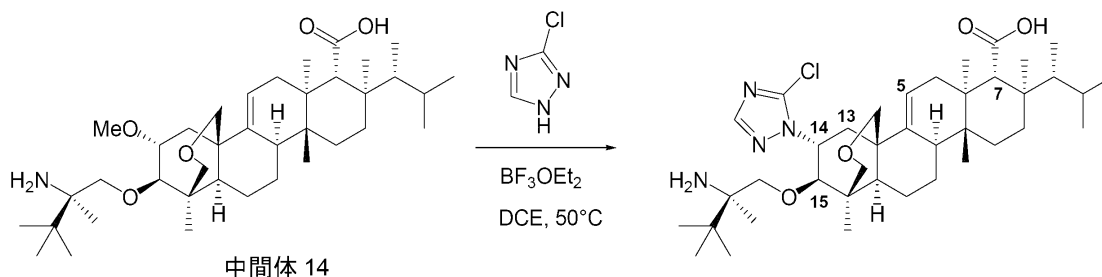
実施例 10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2–アミノ–2, 3, 3–トリメチルブチル] オキシ]–14–(5–クロロ–1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸

【0452】

【化138】

20



【0453】

中間体 14 から出発したことを除いて、実施例 9 に記載のものと同様の方法により標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

30

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.77 (d, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 0.77 (s, 3 H), 0.86 (d, 3 H, 部分的に不明瞭), 0.87 (s, 9 H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 1.23–1.47 (m), 1.47–1.68 (m), 1.78–1.96 (m), 2.14 (m, 1 H), 2.19 (m, 1 H), 2.34 (dd, $J = 13.5$ Hz, 6.4 Hz, 1 H), 2.84 (s, 1 H), 2.89 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 3.51 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H), 3.56 (dd, $J = 11.6$ Hz, 2.0 Hz, 1 H), 3.62 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 3.67 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 3.89 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 3.98 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H), 5.50 (m, 1 H), 5.73 (m, 1 H), 8.04 (s, 1 H)。

40

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 687.65$ (M+H)。

【0454】

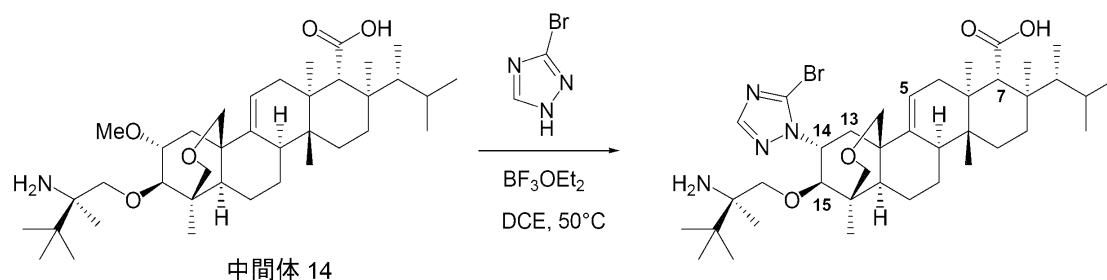
実施例 11

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2–アミノ–2, 3, 3–トリメチルブチル] オキシ]–14–(5–ブロモ–1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸

50

【0455】

【化139】



10

【0456】

中間体 14 から出発したことを除いて、実施例 6 に記載のものと同様の方法により標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.77 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.77 (s, 3H), 0.86 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.86 (s, 9H), 0.90 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.90 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.22–1.67 (m), 1.78–1.98 (m), 2.14 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.32 (dd, $J=13.5\text{ Hz}$, 6.4 Hz , 1H), 2.84 (s, 1H), 2.91 (d, $J=10.1\text{ Hz}$, 1H), 3.51 (d, $J=11.8\text{ Hz}$, 1H), 3.56 (dd, $J=11.7\text{ Hz}$, 1.9 Hz , 1H), 3.62 (d, $J=11.6\text{ Hz}$, 1H), 3.65 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 3.93 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 3.99 (d, $J=11.9\text{ Hz}$, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 8.08 (s, 1H)。

20

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 733.58$, 735.57 ($M+H$)。

【0457】

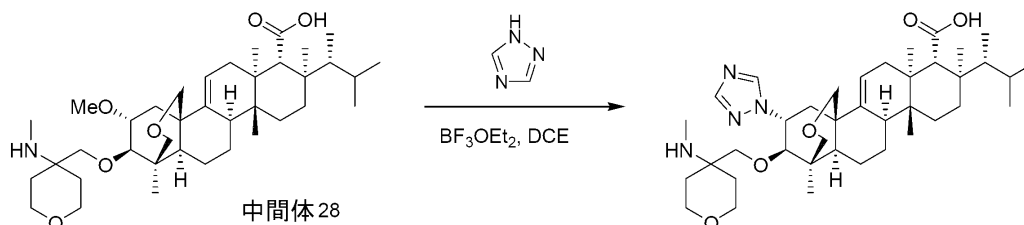
実施例 12

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–8–[(1R)–1,2–ジメチルプロピル]–15–[[テトラヒドロ–4–(4–メチルアミノ)–2H–ピラン–4–イル]メトキシ]–14–(1H–1,2,4–トリアゾール–1–イル)–1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a–ドデカヒドロ–1,6a,8,10a–テトラメチル–4H–1,4a–プロパノ–2H–フェナントロ[1,2–c]ピラン–7–カルボン酸

30

【0458】

【化140】



40

【0459】

ジクロロエタン (1.3 mL) 中の中間体 28 (120 mg, 0.191 mmol) の溶液を 1H–1,2,4–トリアゾール (65.8 mg, 0.953 mmol) で、次に BF_3OEt_2 (0.241 mL, 1.91 mmol) で処理し、この混合物を窒素下、55°C で加熱した。1 時間後、反応物を室温に冷却し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物混合物をメタノール (3 mL) 中に懸濁し、焼結ガラス漏斗を通して濾過した。濾液を分取 HPLC (19 x 100 mm ウォータース・サンファイアカラム、5 μm 、UV–検出、30–100% MeCN/水 + 0.05% TFA、20 分間) により精製した。所

50

望の生成物（主要な位置異性体）を含有する分画を合わせ、ロトバップにより部分的に濃縮し、次いで凍結し、凍結乾燥して、標題化合物（65mg）を白色のアモルファス固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.92 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23–1.98 (m), 2.15 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 2.20 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 2.38 (s, 3H), 2.40 (dd, 1H, 部分的に不明瞭), 2.85 (s, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.22 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 3.34 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 3.51 (d, 部分的に不明瞭, 1H), 3.54 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.61 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.65 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 3.78–3.88 (m, 3H), 3.83 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.98 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.60 (s, 1H)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 667.54$ ($M+H$)。

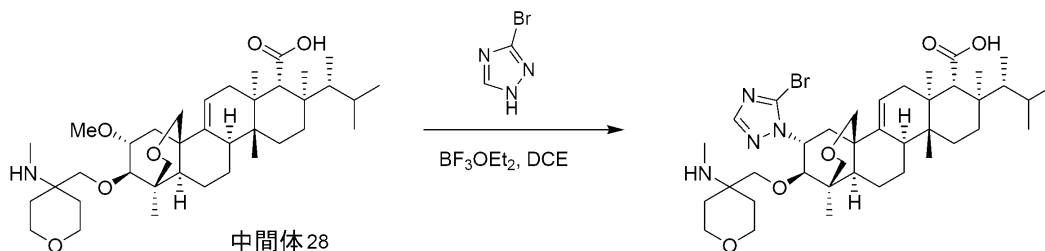
【0460】

実施例 13

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–14–(5–ブロモ–1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–15–[[テトラヒドロ–4–(メチルアミノ)–2H–ピラン–4–イル]メトキシ]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ[1, 2–c]ピラン–7–カルボン酸

【0461】

【化141】



【0462】

ジクロロエタン (4mL) 中の中間体28 (250mg, 0.397mmol) の溶液を3–ブロモ–1H–1, 2, 4–トリアゾール (294mg, 1.98mmol) で、次に BF_3OEt_2 (0.503mL, 3.97mmol) で処理し、この混合物を窒素下、55℃で加熱した。1時間後、反応物を室温に冷却し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物混合物をメタノール (3mL) 中に懸濁し、焼結ガラス漏斗を通して濾過した。濾液を分取HPLC (19x100mm ウォータース・サンファイアカラム、5 μm 、UV–検出、30–100%MeCN/水+0.05%TFA、20分間) により精製した。所望の生成物（主要な位置異性体）を含有する分画を合わせ、ロトバップにより部分的に濃縮し、次いで凍結し、凍結乾燥して、標題化合物 (80mg) を白色のアモルファス固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.92 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23–1.98 (m), 2.14 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.31 (dd, $J=13.5, 6.4\text{Hz}$, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.32–3.35 (m, 1H, 部分的に不

明瞭), 3.37 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.53 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.56 (dd, 1H, 部分的に不明瞭), 3.60 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 3.67 (m, 1H,), 3.80 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 3.82 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.90 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 8.14 (s, 1H)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 747.48$ (M+H)。

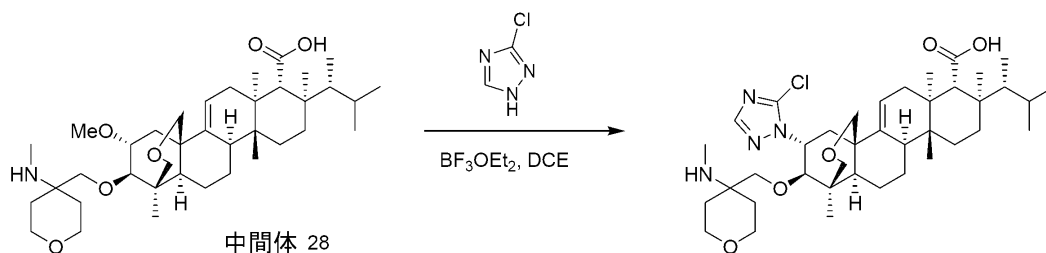
【0463】

実施例 14

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - (5-クロロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 15 - [[テトラヒドロ-4-(メチルアミノ)-2H-ピラン-4-イル] メトキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

【0464】

【化142】



【0465】

3-クロロ-1H-1, 2, 4-トリアゾールを使用したことを除いて、実施例 13 に記載のものと同様の方法により標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.92 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23-1.98 (m), 2.13 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.33 (dd, $J=13.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 3.37 (d, 部分的に不明瞭, 1H), 3.53 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.56 (dd, 1H, 部分的に不明瞭), 3.61 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 3.67 (m, 1H,), 3.80 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 3.83 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.90 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 8.10 (s, 1H)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 701.74$ (M+H)。

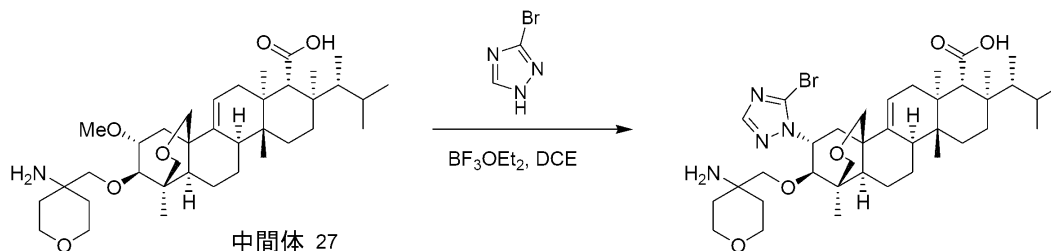
【0466】

実施例 15

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [(4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メトキシ] - 14 - (5-プロモ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

【0467】

【化 1 4 3】



【0 4 6 8】

10

中間体 27 から出発したことを除いて、実施例 13 に記載のものと同様の方法により標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 1.16 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23–1.98 (m), 2.14 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.31 (dd, $J = 13.8, 6.7$ Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.18–3.28 (m, 4H, 部分的に不明瞭), 3.47–3.65 (m, 5H, 部分的に不明瞭), 3.73 (m, 1H), 3.95 (m, 2H, 部分的に不明瞭), 5.50 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 8.14 (s, 1H)

20

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 733.78$ ($M+H$)。

【0 4 6 9】

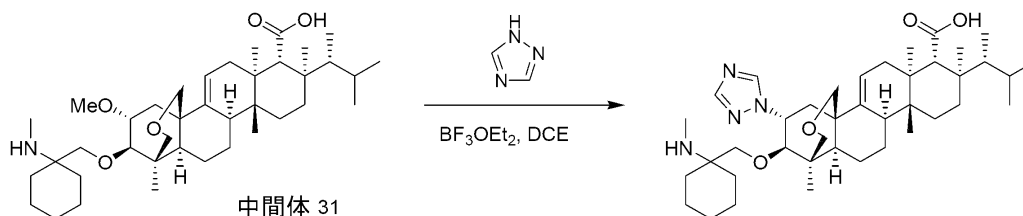
実施例 16

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–15–[[1–(メチルアミノ)シクロヘキシル]メトキシ]–14–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ[1, 2–c]ピラン–7–カルボン酸

30

【0 4 7 0】

【化 1 4 4】



【0 4 7 1】

40

中間体 31 から出発したことを除いて、実施例 12 に記載のものと同様の方法により標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, 500 MHz, ppm) δ 0.80 (m, 6H), 0.85 (d, 3H), 0.92 (m, 6H), 1.18 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.22–1.70 (m, 15H), 1.80–2.00 (m, 7H), 2.18 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 3.05 (d, 1H), 3.50–3.70 (m, 4H), 3.90 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.60 (s, 1H)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 665$ ($M+H$)。

50

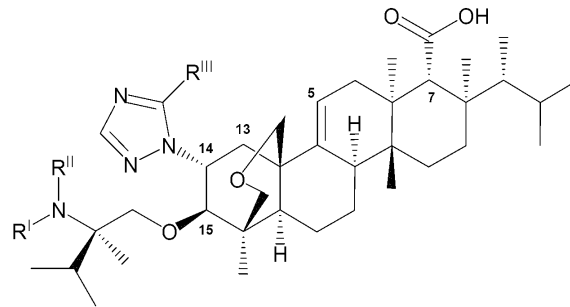
【0472】

実施例17-23

以下の化合物を上記の実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した：

【0473】

【化145】



10

17	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{H}$	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -15- [[(2<i>R</i>) -2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14-(1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ[1, 2-<i>c</i>]ピラン-7-カルボン酸 ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.37 (m), 1.42-1.47 (m), 1.49-1.60 (m), 1.60-1.68 (m), 1.82-1.99 (m), 1.99-2.08 (m), 2.12-2.24 (m), 2.42 (dd, 1H, H13), 2.43 (s, 3H, NMe), 2.79 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 3.52 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 2H), 3.90 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H, H5), 5.59-5.66 (m, 1H, H14), 8.09 (s, 1H, トリアゾール), 8.63 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 653. 57 (M+H).

20

【0474】

【化146】

30

18	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{Me}$ $R^{III} = \text{H}$	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -15- [[(2<i>R</i>) -2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14-(1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ[1, 2-<i>c</i>]ピラン-7-カルボン酸 ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 0.94 (d, 3H, Me), 0.95 (s, 3H, Me), 0.95 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24-1.37 (m), 1.41-1.47 (m), 1.49-1.59 (m), 1.60-1.68 (m), 1.82-1.98 (m), 2.12-2.24 (m), 2.24-2.32 (m), 2.42 (dd, 1H, H13), 2.70 (s, 3H, NMe), 2.76 (s, 3H, NMe), 2.86 (s, 1H, H7), 3.00 (d, 1H), 3.55 (d, 2H), 3.63 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H, H5), 5.61-5.68 (m, 1H, H14), 8.10 (s, 1H, トリアゾール), 8.70 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 667. 67 (M+H).

40

【0475】

【化 1 4 7】

19	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=C I$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}]$ オキシ $- 14 - (5\text{-クロロ-}1H-1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}) - 8 -$ $[(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10,$ $10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-}$ $\text{テトラメチル-}4H-1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ}[1, 2\text{-}$ $c]$ ピラン-7-カルボン酸
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.57 (m), 1.58-1.65 (m), 1.74-1.96 (m), 2.10-2.22 (m), 2.33 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.85 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.67-5.73 (m, 1H, H14), 8.03 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=673.42$ (M+H).		

10

【0 4 7 6】

【化 1 4 8】

20	$R^I=Me$ $R^{II}=H$ $R^{III}=C I$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - (5\text{-クロロ-}1H-1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}) -$ $15 - [(2R) - 2, 3\text{-ジメチル-}2\text{- (メチルアミノ) ブチル}]$ オキシ $- 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9,$ $10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8,$ $10a\text{-テトラメチル-}4H-1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ}$ $[1, 2-c]$ ピラン-7-カルボン酸
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.38 (m), 1.41-1.47 (m), 1.49-1.68 (m), 1.77-1.99 (m), 1.99-2.06 (m), 2.12-2.24 (m), 2.36 (dd, 1H, H13), 2.47 (s, 3H, NMe), 2.86 (s, 1H, H7), 3.00 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.51 (dd, 1H, H5), 5.69-5.76 (m, 1H, H14), 8.08 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=687.64$ (M+H).		

20

30

【0 4 7 7】

【化 1 4 9】

21	$R^I=Me$ $R^{II}=H$ $R^{III}=Br$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - (5\text{-ブロモ-}1H-1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}) -$ $15 - [(2R) - 2, 3\text{-ジメチル-}2\text{- (メチルアミノ) ブチル}]$ オキシ $- 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9,$ $10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8,$ $10a\text{-テトラメチル-}4H-1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ}$ $[1, 2-c]$ ピラン-7-カルボン酸
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.57 (m), 1.59-1.64 (m), 1.73-2.03 (m), 2.10-2.21 (m), 2.31 (dd, 1H, H13), 2.44 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.99 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.75 (m, 1H, H14), 8.09 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=731.32$ (733.30) (M+H).		

40

【0 4 7 8】

【化 1 5 0】

22	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=I$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3\text{-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - (5\text{-ヨード-}1H-1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H-1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ}[1, 2-c] \text{ピラン-}7\text{-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.35 (m), 1.39–1.44 (m), 1.47–1.57 (m), 1.58–1.65 (m), 1.71–1.96 (m), 2.10–2.22 (m), 2.26 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.85 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 5.74–5.80 (m, 1H, H14), 8.10 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 765.23$ (M+H).		

10

【0 4 7 9】

【化 1 5 1】

23	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=CO_2Bn$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3\text{-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(フェニルメトキシ) カルボニル] - 1H-1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H-1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ}[1, 2-c] \text{ピラン-}7\text{-カルボン酸}$
選択した ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) 0.71 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.86 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.90 (d, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 2.41 (dd, $J=6.5, 13.4$ Hz, 1H, H-13), 2.84 (s, 1H, H-7), 5.37 (ABq, $J=12.1$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 5.52 (ABq, $J=12.1$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 6.53 (ddd, $J=6.5, 10.0, 11.8$ Hz, 1H, H-14), 7.3–7.5 (m, 5H, ArH), 8.15 (s, 1H, H-5トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 773.9$ (M+H).		

20

30

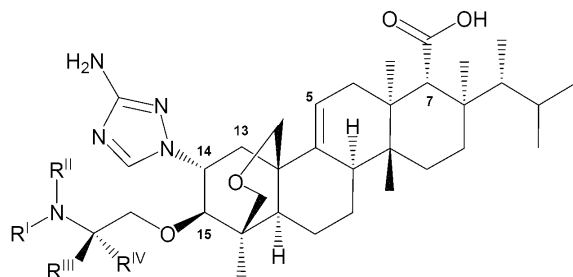
【0 4 8 0】

実施例 24–28

以下の化合物を上記の実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した：

【0 4 8 1】

【化 1 5 2】



24	$R^I=H$ $R^{II}=H$ R^{III} $=t-Bu$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-3, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (3-アミノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.86 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 1.17 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23-1.67 (m), 1.73-2.07 (m), 2.14 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.36 (dd, J=13.6Hz, 6.3Hz, 1H), 2.49 (dd, J=10.3Hz, 3.0Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 3.12 (dd, J=10.8Hz, 3.2Hz, 1H), 3.46 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.52 (dd, J=11.7Hz, 1.7Hz, 1H), 3.55-3.63 (m, 3H), 3.88 (d, J=11.9Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 8.27 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 654.55 (M+H).		

【0482】

【化 1 5 3】

25	$R^I=Me$ $R^{II}=H$ $R^{III}=H$ R^{IV} $=t-Bu$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - (3-アミノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 15 - [[(2S) - 3, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.86 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (s, 3H), 0.90 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23-1.67 (m), 1.74-2.02 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.37 (dd, J=13.5Hz, 6.4Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (dd, J=7.1Hz, 3.3Hz, 1H), 3.14 (dd, J=11.6Hz, 7.6Hz, 1H), 3.47 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.52 (dd, J=11.6Hz, 2.2Hz, 1H), 3.58 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.62 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.72 (dd, J=11.2Hz, 3.2Hz, 1H), 3.76 (d, J=11.9Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 8.31 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 668.55 (M+H).		

【0483】

10

20

30

40

【化 1 5 4】

26	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{Me}$ $R^{IV} = i\text{-Pr}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - (3\text{-アミノ-}1H-1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}) - 15 - [[(2S) - 2, 3\text{-ジメチル-}2\text{-}(\text{メチルアミノ})\text{ブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H-1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ}[1, 2-c]$ ピラン-7-カルボン酸
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)}$ δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 6H, 2Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.65 (m), 1.74-1.96 (m), 2.08-2.13 (m), 2.15-2.21 (m), 2.32 (dd, 1H, H13), 2.42 (s, 3H, NMe), 2.84 (s, 1H, H7), 3.18 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 5.27-5.33 (m, 1H, H14), 5.47 (dd, 1H, H5), 8.17 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 668.65$ (M+H).		

10

【0 4 8 4】

【化 1 5 5】

27	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{Me}$ $R^{III} = \text{Me}$ $R^{IV} = i\text{-Pr}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - (3\text{-アミノ-}1H-1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}) - 15 - [[(2S) - 2 - (\text{ジメチルアミノ}) - 2, 3\text{-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H-1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ}[1, 2-c]$ ピラン-7-カルボン酸
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)}$ δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.33 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.65 (m), 1.74-1.96 (m), 2.02-2.13 (m), 2.14-2.22 (m), 2.34 (dd, 1H, H13), 2.80 (s, 3H, NMe), 2.81 (s, 3H, NMe), 2.84 (s, 1H, H7), 3.32 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 5.31-5.37 (m, 1H, H14), 5.47 (dd, 1H, H5), 8.38 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 682.69$ (M+H).		

20

30

【0 4 8 5】

【化 1 5 6】

28	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{Me}$ $R^{III} = i\text{-Pr}$ $R^{IV} = \text{Me}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - (3\text{-アミノ-}1H-1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}) - 15 - [[(2R) - 2 - (\text{ジメチルアミノ}) - 2, 3\text{-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H-1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ}[1, 2-c]$ ピラン-7-カルボン酸
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 500MHz, ppm)}$ δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 0.98 (d, 3H, Me), 0.99 (d, 3H, Me), 1.02 (s, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.36 (m), 1.41-1.47 (m), 1.49-1.68 (m), 1.76-1.99 (m), 2.10-2.16 (m), 2.17-2.24 (m), 2.26-2.33 (m), 2.36 (dd, 1H, H13), 2.76 (s, 3H, NMe), 2.81 (s, 3H, NMe), 2.86 (s, 1H, H7), 3.26 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 5.33-5.41 (m, 1H, H14), 5.50 (dd, 1H, H5), 8.32 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 682.67$ (M+H).		

40

【0 4 8 6】

50

実施例 29

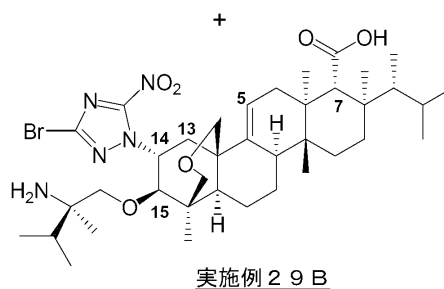
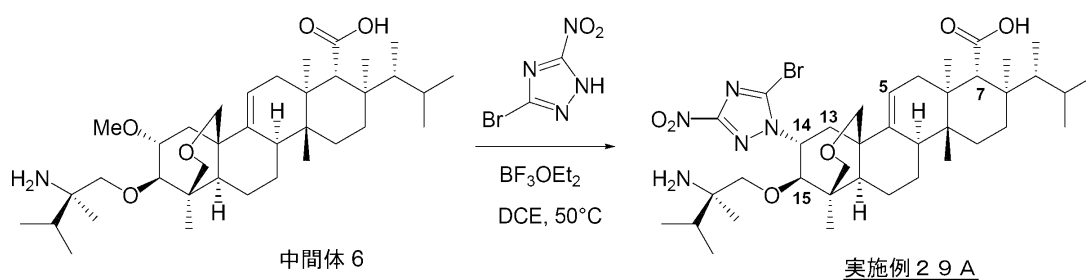
(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (5-ブロモ-3-ニトロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例 29A)

及び

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (3-ブロモ-5-ニトロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例 29B)

【0487】

【化157】



【0488】

中間体 6 (27mg、0.039mmol)、3-ブロモ-5-ニトロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール (27mg、0.141mmol)、及び三フッ化ホウ素エーテラート (100μL、0.775mmol) の混合物をジクロロエタン (0.7mL) に溶解し、50°Cの油浴中で45分間加熱した。混合物を室温に冷却し、蒸発させ、残留する油を逆相HPLCにより、19x150mm サンファイア分取C18 OBDカラムを使用して分離した。速く溶出する位置異性体を含む分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、実施例 29Aを白色固体 (8.4mg) として得た。遅く溶出する位置異性体を含む分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、実施例 29Bを白色固体の塩 (10.2mg) として得た。

【0489】

実施例 29A:

¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me)

), 0.91 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.34 (m), 1.40–1.44 (m), 1.48–1.56 (m), 1.59–1.65 (m), 1.79–1.96 (m), 2.12–2.21 (m), 2.45 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.99 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.97 (m), 5.51 (dd, 1H, H5), 5.89 (m, 1H, H14)。

質量スペクトル: (ESI) m/z (M+H) = 762.36 (764.36)。

【0490】

実施例29B:

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22–1.33 (m), 1.40–1.44 (m), 1.48–1.58 (m), 1.59–1.66 (m), 1.80–1.97 (m), 2.12–2.22 (m), 2.63 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.00 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 5.51 (dd, 1H, H5), 6.43 (m, 1H, H14)。

質量スペクトル: (ESI) m/z (M+H) = 762.35 (764.35)。

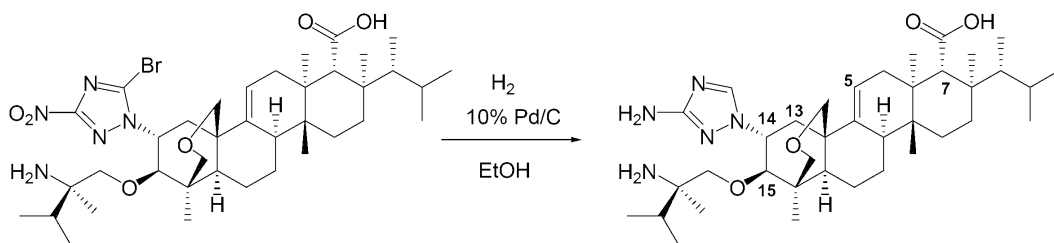
【0491】

実施例30

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2–アミノ–2, 3–ジメチルブチル] オキシ]–14–(3–アミノ–1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸

【0492】

【化158】



【0493】

エタノール (2.0mL) 中の (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2–アミノ–2, 3–ジメチルブチル] オキシ]–14–(5–ブロモ–3–ニトロ–1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸 (実施例29A、9.0mg、0.012mmol)、10% Pd/C (18mg)、及び数滴の酢酸の混合物を水素のバルーン下で2時間攪拌した。混合物を濾過し、蒸発させ、残留する油を逆相HPLCにより、19x150mm サンファイア分取C18 OBDカラムを使用して分離した。生成物含有分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、標題化合物をTFA塩 (1.5mg) とし

10

20

30

40

50

て得た。

【0494】

HPLC精製前の粗還元生成物の¹H NMRは、トリアゾールプロトンを経8.07 ppmにおいて示した。このプロトンは、H14プロトンとNOE相関を示しており、このことは、指定された構造と一致する。HPLC精製後、TFA塩は、ピークのブロードニングのため、¹H NMRスペクトルではトリアゾールプロトンを本質的に何ら示さなかった。

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.84 (brs, 3H, Me), 0.85 (brd, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (brd, 3H, Me), 1.02 (brd, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.22–1.32 (m), 1.39–1.42 (m), 1.46–1.56 (m), 1.58–1.64 (m), 1.68–1.96 (brm), 2.06–2.11 (brm), 2.15–2.20 (m), 2.24 (brm), 2.78 (brm), 2.83 (brs, 1H, H7), 3.40–3.50 (brm), 3.52 (brm), 3.77 (brm), 3.88 (d, 1H), 5.15 (brm, 1H, H14), 5.43 (brdd, 1H, H5)。

質量スペクトル: (ESI) m/z (M+H)⁺ = 654.38。

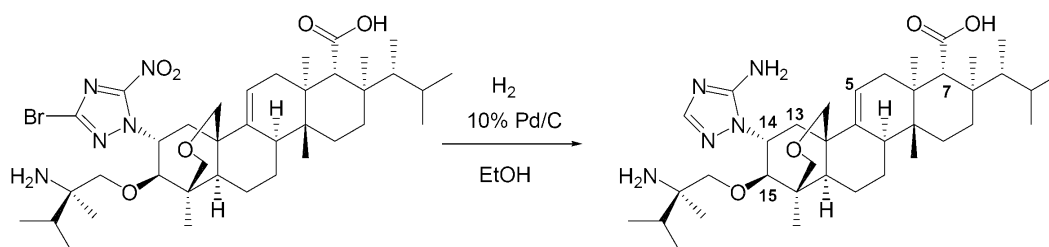
【0495】

実施例 31

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2–アミノ–2, 3–ジメチルブチル] オキシ]–14–(5–アミノ–1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸

【0496】

【化159】



【0497】

エタノール (1.0 mL) 中の (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2–アミノ–2, 3–ジメチルブチル] オキシ]–14–(3–ブロモ–5–ニトロ–1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸 (実施例 29B、6.7 mg、0.009 mmol)、及び 10% Pd/C (9.35 mg) の混合物を水素のバルーン下で 18 時間攪拌した。混合物を濾過し、蒸発させ、残留する油を逆相 HPLC により、19 x 150 mm サンファイア分取 C18 OBD カラムを使用して精製した。生成物含有分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、標題化合物を TFA 塩 (1.6 mg) として得た。

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me)

, 0.89 (d, 3H, Me), 1.02 (brd, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.22-1.33 (m), 1.39-1.42 (m), 1.48-1.56 (m), 1.58-1.64 (m), 1.70-1.96 (m), 2.06-2.11 (m), 2.15-2.20 (brm), 2.25 (brm), 2.83 (s, 1H, H7), 2.94 (brd, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.52 (brdd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.81 (brd, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 5.12 (brm, 1H, H14), 5.45 (dd, 1H, H5)。

質量スペクトル: (ESI) m/z (M+H) = 654.38.

【0498】

10

実施例 3 2

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - (3-アミノ-5-シクロプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例 3 2 A)

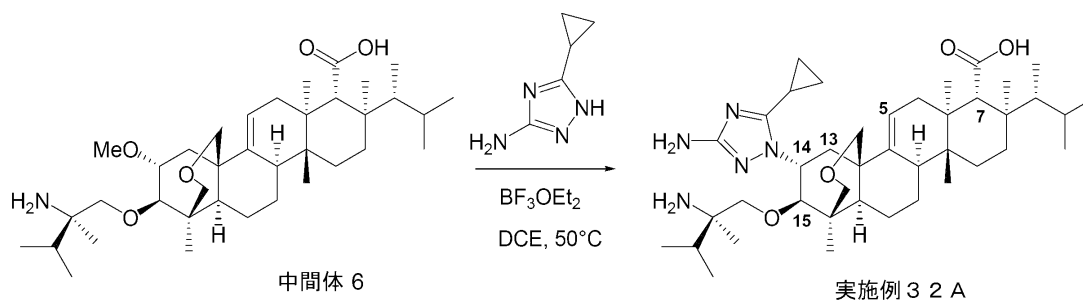
及び

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - (5-アミノ-3-シクロプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例 3 2 B)

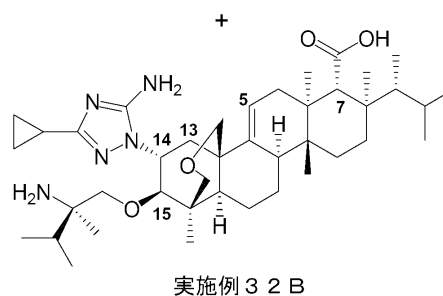
20

【0499】

【化160】



30



40

【0500】

5-シクロプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-アミン (27.3 mg、0.220 mmol)、及び BF₃OEt₂ (53 μl、0.418 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (0.42 ml) 中の中間体 6 (25.2 mg、0.042 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物は明黄褐色の懸濁であり、これを 50°C で 5.5 時間

50

加熱し、次に室温で64時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた残渣を高真空下に置いた。残渣をメタノール中に溶解し、19 x 150 mm サンファイア分取C18 OBD 10 μmカラム上での1回のHPLCランを用いて、アセトニトリル/水+0.1% TFAで溶出することにより分離した。速く溶出する位置異性体のHPLC分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例32A (9.1 mg) を白色固体として得た。遅く溶出する位置異性体のHPLC分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例32B (7.8 mg) を白色固体として得た。2つの異性体の位置化学は、実施例32Aでは見られたが実施例32Bでは見られなかったH14からシクロプロピルのメチンプロトンへの¹H NMR NOEに基づき割り当てられた。

10

【0501】

実施例32A:

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (d, 3H, Me), 1.03 (s, 3H, Me), 1.08–1.19 (m), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.34 (m), 1.40–1.44 (m), 1.47–1.65 (m), 1.73–1.97 (m), 2.09–2.14 (m), 2.15–2.22 (m), 2.36 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.19 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.51 (dd, 1H, H5), 5.57–5.63 (m, 1H, H14)。

質量スペクトル: (ESI) m/z = 694.55 (M+H)。

20

【0502】

実施例32B:

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.95–1.01 (m), 1.06 (s, 3H, Me), 1.09–1.12 (m), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.34 (m), 1.39–1.44 (m), 1.47–1.65 (m), 1.71–2.00 (m), 2.09–2.14 (m), 2.15–2.22 (m), 2.33 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.08 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.19–5.25 (m, 1H, H14), 5.49 (dd, 1H, H5)。

質量スペクトル: (ESI) m/z = 694.56 (M+H)。

30

【0503】

実施例33

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) – 15 – [[(2R) – 2 – アミノ – 2, 3 – ジメチルブチル] オキシ] – 14 – (3, 5 – ジブロモ – 4H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 4 – イル) – 8 – [(1R) – 1, 2 – ジメチルプロピル] – 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a – ドデカヒドロ – 1, 6a, 8, 10a – テトラメチル – 4H – 1, 4a – プロパノ – 2H – フェナントロ [1, 2 – c] ピラン – 7 – カルボン酸 (実施例33A) 及び

40

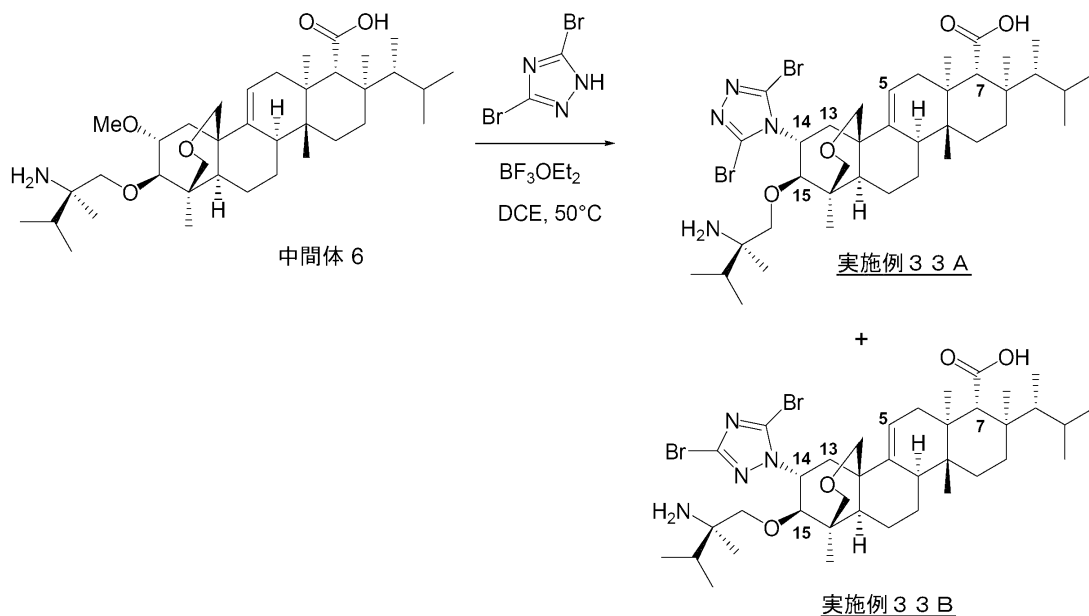
(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) – 15 – [[(2R) – 2 – アミノ – 2, 3 – ジメチルブチル] オキシ] – 14 – (3, 5 – ジブロモ – 1H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル) – 8 – [(1R) – 1, 2 – ジメチルプロピル] – 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 1

50

2, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸 (実施例33B)

【0504】

【化161】



10

20

【0505】

3, 5-ジブロモ-1H-1, 2, 4-トリアゾール (48.1 mg、0.212 mmol) 及び BF_3OEt_2 (53 μl 、0.418 mmol) を1, 2-ジクロロエタン (0.42 ml) 中の中間体6 (25.4 mg、0.042 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物は黄色の溶液であり、これを50℃に加熱した。1.5時間後、反応混合物は橙色の懸濁液となった。LCMS及び ^1H NMRは、中間体6の完全な消費を示した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させ、得られた残渣を高真空下に置いた。残渣をメタノール中に溶解し、19 x 150 mm サンファイア分取C18 OBD10 μm カラム上での1回のHPLCランを用いて、アセトニトリル/水+0.1% TFAで

30

【0506】

実施例33A:

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.03 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.35 (m), 1.40–1.44 (m), 1.46–1.52 (m), 1.55–1.65 (m), 1.75–1.97 (m), 2.12–2.22 (m), 2.25–2.31 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.85 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 5.53 (dd, 1H, H5), 5.92–5.98 (m, 1H, H14)。質量スペクトル: (ESI) m/z = 795.22 (797.22) (M+H)。

40

【0507】

実施例33B:

50

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.34 (m), 1.39–1.43 (m), 1.47–1.65 (m), 1.75–1.96 (m), 2.10–2.22 (m), 2.34 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H, H5), 5.71–5.77 (m, 1H, H14)。

10

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 795.21$ (797.19) ($M+H$)。

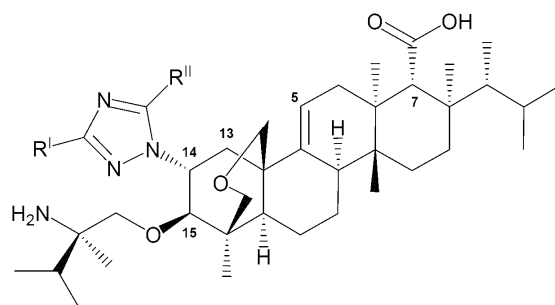
【0508】

実施例 34–36

以下の化合物を上記の実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した:

【0509】

【化162】



20

34	$\text{R}^I = \text{C I}$ $\text{R}^{II} = \text{C I}$	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) – 15 – [[(2<i>R</i>) – 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] – 14 – (3, 5-ジクロロ-1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) – 8 – [(1<i>R</i>) – 1, 2-ジメチルプロピル] – 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
^1H NMR (CD_3OD, 600MHz, ppm) 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.94 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.32 (m), 1.41–1.44 (m), 1.48–1.64 (m), 1.76–1.96 (m), 2.10–2.22 (m), 2.37 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 5.50 (dd, 1H, H5) 及び 5.68 (m, 1H, H14)。 質量スペクトル: (ESI) m/z ($M+H$) = 707.38。		

30

【0510】

【化 1 6 3】

35	$R^I = \text{NH}_2$ $R^{II} = \text{CH}_2\text{OH}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 14 - [3\text{-アミノ-5- (ヒドロキシメチル) - } 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c]$ ピラン-7-カルボン酸
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)}$ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.32 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.64 (m), 1.73-1.96 (m), 2.08-2.22 (m), 2.35 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.99 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 5.44 (m, 1H, H14) 及び 5.47 (dd, 1H, H5). 質量スペクトル: (ESI) m/z (M+H). = 684. 37.		

10

【0 5 1 1】

【化 1 6 4】

36	$R^I = \text{NH}_2$ $R^{II} = \text{Ph}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 14 - (3\text{-アミノ-5-フェニル- } 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}) - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c]$ ピラン-7-カルボン酸
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)}$ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.22-1.32 (m), 1.41-1.44 (m), 1.48-1.66 (m), 1.72-1.90 (brm), 1.94-1.98 (m), 2.04-2.09 (m), 2.25-2.22 (m), 2.47 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 3.16 (d, 1H), 3.39 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.57 (m), 3.76 (brm), 3.87 (d, 1H), 5.59 (dd, 1H, H5), 5.66 (m, 1H, H14), 7.54 (m) 及び 7.70 (m, ArH). 質量スペクトル: (ESI) m/z (M+H). = 730. 50.		

20

30

【0 5 1 2】

実施例 3 7

$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [3 - [[(1\text{-メチルエチル}) \text{アミノ}] \text{カルボニル}] - 4H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-4-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c]$
 ピラン-7-カルボン酸 (実施例 3 7 A)

40

及び

$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [3 - [[(1\text{-メチルエチル}) \text{アミノ}] \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c]$
 ピラン-7-カルボン酸 (実施例 3 7 B)

及び

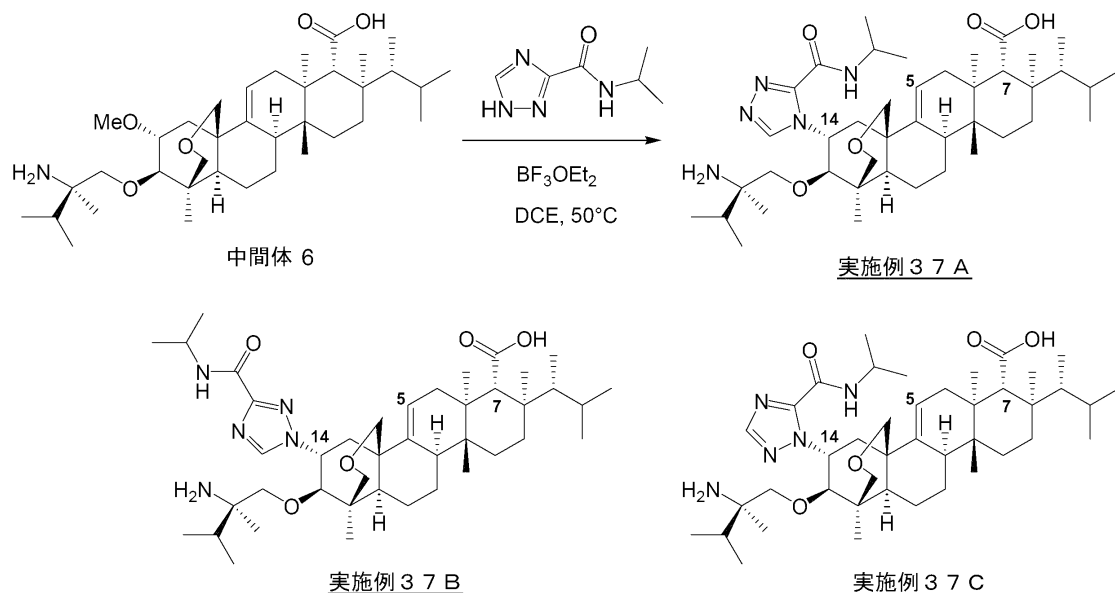
$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R$

50

)-15-[[(2R)-2-アミノ-2,3-ジメチルブチル]オキシ]-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-14-[5-[(1-メチルエチル)アミノ]カルボニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボン酸(実施例37C)

【0513】

【化165】



【0514】

N-(1-メチルエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(42.0mg、0.272mmol)及びBF₃·OEt₂(68μl、0.537mmol)を1,2-ジクロロエタン(1.0ml)中の中間体6(32.6mg、0.054mmol)の攪拌溶液に添加した。反応混合物は、淡黄色の溶液であり、これを50℃に加熱した。4.5時間後、LCMS及び¹H NMRは、C14において中間体6の約75%の3つのトリアゾール位置異性体混合物への変換を示した。4.75時間後、追加のBF₃·OEt₂(30μl、0.237mmol)を反応混合物に添加した。6時間後、反応混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させ、得られた残渣を高真空下に置いた。残渣をメタノール中に溶解し、19x150mm サンファイア分取C18 OBD10μmカラム上での1回のHPLCランを用いて、アセトニトリル/水+0.1% TFAで溶出することにより分離した。全流速は20ml/分であり、このHPLC法では、12分間の20%-100%アセトニトリル/水勾配と、それに続く6分間のアセトニトリルフラッシュを用いた。最も速く溶出する位置異性体のHPLC分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例37A(4.3mg)を白色固体として得た。2番目に溶出する位置異性体のHPLC分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例37B(2.5mg)を白色固体として得た。最も遅く溶出する位置異性体のHPLC分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例37C(10.5mg)を白色固体として得た。

【0515】

実施例 37 A :

¹H NMR(CD₃OD, 500MHz, ppm) δ 0.78(s, 3H, Me), 0.79(d, 3H, Me), 0.83(d, 3H, Me), 0.87(s, 3H, Me), 0.88(d, 3H, Me), 0.89(d, 3H, Me), 0.90(s, 3H, Me), 0.92(d, 3H, Me), 1.18(s, 3H, Me), 1.22(s, 3H

10

20

30

40

50

, Me), 1.24-1.37 (m), 1.26 (d, 3H, Me), 1.29 (d, 3H, Me), 1.42-1.47 (m), 1.49-1.68 (m), 1.77-1.99 (m), 2.13-2.24 (m), 2.53 (ブロード dd, 1H, H13), 2.76 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 3.48 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.60 (ブロード d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.72 (ブロード d, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H, CONCH), 5.50 (dd, 1H, H5), 6.43-6.56 (ブロード m, 1H, H14), 8.70 (d, 1H, CONH), 9.11 (ブロード s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) m/z = 724.35 (M+H)。

【0516】

10

実施例 37B:

¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 6H, 2Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.39 (m), 1.26 (d, 6H, 2Me), 1.42-1.47 (m), 1.49-1.68 (m), 1.79-1.99 (m), 2.02-2.08 (m), 2.13-2.24 (m), 2.50 (dd, 1H, H13), 2.70 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 3.50 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.17-4.26 (m, 1H, CONCH), 5.53 (dd, 1H, H5), 5.59-5.66 (m, 1H, H14), 8.60 (s, 1H, トリアゾール)。

20

質量スペクトル: (ESI) m/z = 724.35 (M+H)。

【0517】

実施例 37C:

¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24-1.37 (m), 1.25 (d, 3H, Me), 1.28 (d, 3H, Me), 1.41-1.47 (m), 1.49-1.58 (m), 1.60-1.68 (m), 1.76-1.98 (m), 2.12-2.25 (m), 2.41 (dd, 1H, H13), 2.76 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 3.48 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H, CONCH), 5.48 (dd, 1H, H5), 6.61-6.69 (m, 1H, H14), 8.04 (s, 1H, トリアゾール), 8.56 (d, 1H, CONH)。

30

質量スペクトル: (ESI) m/z = 724.35 (M+H)。

【0518】

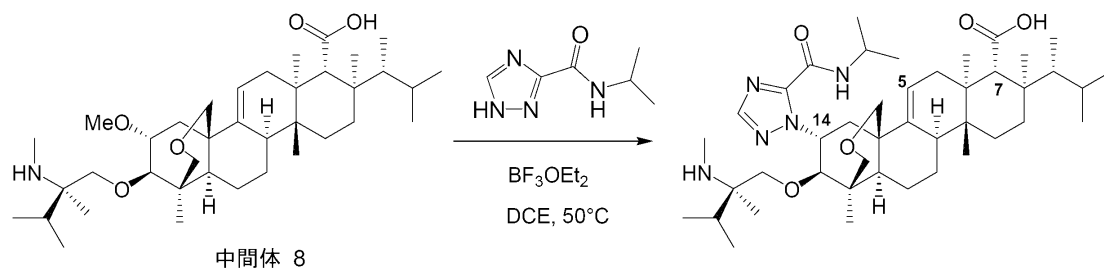
実施例 38

40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(1-メチルエチル) アミノ] カルボニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

【0519】

【化 1 6 6】



【0 5 2 0】

N-（1-メチルエチル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド（753.1mg、4.88mmol）及びBF₃·OEt₂（1.3ml、10.26mmol）を1, 2-ジクロロエタン（14.0ml）中の中間体8（602.2mg、0.978mmol）の攪拌溶液に添加した。反応混合物は白色の懸濁液であり、これを50℃に加熱した。6時間後、LCMS及び¹H NMRは、中間体8の完全な消費を示した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（100ml）と飽和NaHCO₃（50ml）との間で分配した。水層を酢酸エチル（1 x 50ml）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させて、明黄色の残渣を得た。残渣をメタノール中に溶解し、19 x 150mm サンファイア分取C18 OBD 10μmカラム上での15回のHPLCラン（約40mg/ラン）を用いて、アセトニトリル/水+0.1% TFAで溶出することにより精製した。全流速は15ml/分であり、このHPLC法では、12分間の20%–100%アセトニトリル/水勾配と、それに続く7分間のアセトニトリルフラッシュを用いた。所望の生成物を含むHPLC分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させて、標題化合物（450mg）を無色の残渣として得た。

¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.37 (m), 1.24 (d, 3H, Me), 1.26 (d, 3H, Me), 1.39–1.44 (m), 1.47–1.54 (m), 1.58–1.65 (m), 1.78–1.95 (m), 1.98–2.03 (m), 2.09–2.21 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.40 (s, 3H, NMe), 2.83 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 4.14–4.20 (m, 1H, CONCH), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.58–6.65 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, トリアゾール), 8.56 (d, 1H, CONH)。

質量スペクトル：(ESI) m/z = 738.78 (M+H)。

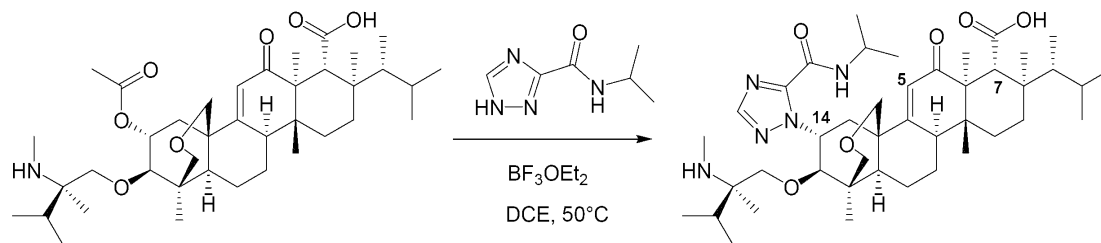
【0 5 2 1】

実施例 39

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル]オキシ]-8-[(1R)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-[(1-メチルエチル)アミノ]カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-6-オキソ-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸

【0 5 2 2】

【化 1 6 7】



【0 5 2 3】

N- (1-メチルエチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (82.3 mg、0.534 mmol) 及び $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (200 μl 、1.578 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (1.5 ml) 中の (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14- (アセチルオキシ) -15- [[(2R) -2, 3-ジメチル-2- (メチルアミノ) プチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-6-オキソ-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (WO 2007/127012 (その記載全体が本明細書に援用される) における実施例 152 の遊離塩基型; 70.2 mg、0.107 mmol) の、攪拌溶液に添加した。反応混合物は、明琥珀色の溶液であり、これを 50°C に加熱した。50 時間後、反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を高真空下に置いた。残渣をメタノール中に溶解し、19 x 150 mm サンファイア分取 C18 OBD 10 μm カラム上での 2 回の HPLC ラン (約 35 mg/ラン) を用いて、アセトニトリル/水 + 0.1% TFA で溶出することにより精製した。全流速は 15 ml/分であり、この HPLC 法では、12 分間の 20% - 100% アセトニトリル/水勾配と、それに続く 7 分間のアセトニトリルフラッシュを用いた。生成物 HPLC 分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、標題化合物 (24.2 mg、0.028 mmol) を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 0.94 (d, 3H, Me), 1.08 (s, 3H, Me), 1.24 (d, 3H, Me), 1.26 (d, 3H, Me), 1.28-1.33 (m), 1.36-1.48 (m), 1.52-1.56 (m), 1.66-1.72 (m), 1.67 (s, 3H, Me), 1.74-1.81 (m), 1.87-2.04 (m), 2.18-2.25 (m), 2.41 (s, 3H, NMe), 2.43 (dd, 1H, H13), 2.68-2.73 (m), 2.92 (d, 1H), 3.09 (s, 1H, H7), 3.50 (d, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 4.14-4.22 (m, 1H, CONCH), 5.74 (d, 1H, H5), 6.64-6.72 (m, 1H, H14), 8.04 (s, 1H, トリアゾール), 8.58 (d, 1H, CONH)。

質量スペクトル: (ESI) m/z = 752.73 (M+H)。

【0 5 2 4】

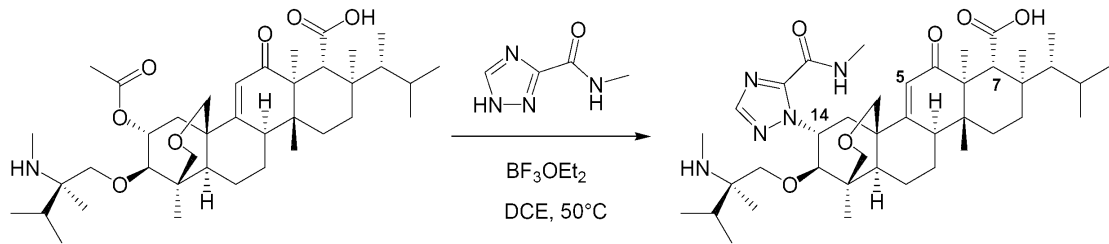
実施例 40

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2, 3-ジメチル-2- (メチルアミノ) プチル] オキシ] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- [(メチルアミノ) カルボニル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-6-オキソ-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c]

ピランー7ーカルボン酸

【0525】

【化168】



10

【0526】

N-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドを用いたことを除いて、実施例39にに記載したものと同様の方法により標題化合物を調製し、白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 0.94 (d, 3H, Me), 1.08 (s, 3H, Me), 1.30 (m), 1.40 (m), 1.46 (m), 1.52-1.56 (m), 1.67 (s, 3H, Me), 1.68-1.80 (m), 1.84-2.03 (m), 2.22 (m), 2.40 (s, 3H, NMe), 2.43 (dd, 1H, H13), 2.54 (d, 1H), 2.70 (m), 2.90 (s, 3H, CONMe), 2.95 (d, 1H), 3.08 (s, 1H, H7), 3.49 (d, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 5.74 (d, 1H, H5), 6.74 (m, 1H, H14), 8.02 (d, 1H, トリアゾールH)。

20

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 724.70$ (M+H)。

【0527】

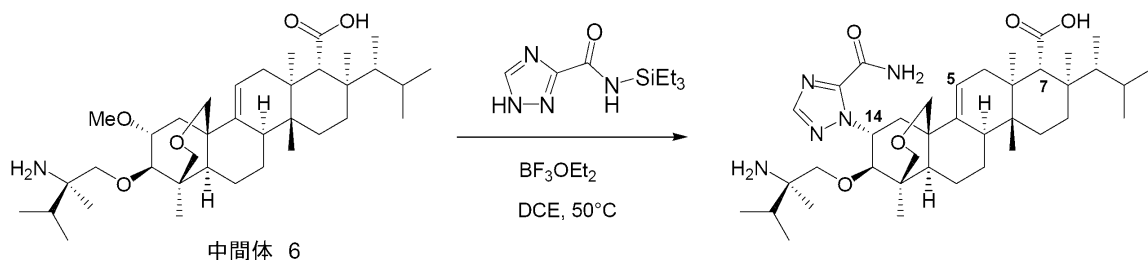
実施例41

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

30

【0528】

【化169】



40

【0529】

N-(トリエチルシリル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (78.6mg、0.347mmol) 及び BF_3OEt_2 (130 μ l、1.026mmol) を1, 2-ジクロロエタン (1.15ml) 中の中間体6 (41.6mg、0.069mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物は、黄褐色の懸濁液であり、これを5

50

0℃に加熱した。2時間後、LCMS及び¹H NMRは、中間体6の完全な消費を示した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させて、得られた残渣を高真空下に置いた。残渣をメタノール中に溶解し、19 x 150 mm サンファイア分取C18 OBD 10 μmカラム上での1回のHPLCランを用いて、アセトニトリル/水+0.1% TFAで溶出することにより精製した。全流速は15 ml/分であり、このHPLC法では、12分間の20%–100%アセトニトリル/水勾配と、それに続く7分間のアセトニトリルフラッシュを用いた。所望の生成物を含むHPLC分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、標題化合物(9.0 mg)を白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.35 (m), 1.39–1.44 (m), 1.47–1.55 (m), 1.58–1.65 (m), 1.73–1.95 (m), 2.09–2.21 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.80 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.45 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.64–6.71 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) m/z = 682.71 (M+H)。

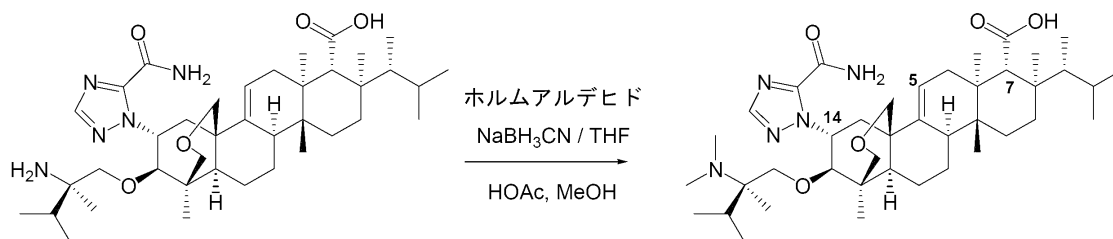
【0530】

実施例42

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–14–[5–(アミノカルボニル)–1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル]–15–[[(2R)–2–(ジメチルアミノ)–2, 3–ジメチルブチル] オキシ]–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸

【0531】

【化170】



【0532】

酢酸 (2 μl, 0.035 mmol)、水中37% ホルムアルデヒド (5.4 μl, 0.073 mmol)、及びTHF中1.0M シアノ水素化ホウ素ナトリウム (67 μl, 0.067 mmol) をメタノール (0.33 ml) 中の (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–14–[5–(アミノカルボニル)–1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル]–15–[[(2R)–2–アミノ–2, 3–ジメチルブチル] オキシ]–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸 (実施例41、13.3 mg, 0.017 mmol) の濁りを帯びた攪拌溶液に添加した。反応混合物は、濁りを帯びた溶液で

あった。6時間後、LCMSは、出発物質の完全な消費を示した。反応混合物をメタノールで希釈し、溶媒を減圧下で蒸発させて、得られた残渣を高真空下に置いた。残渣をメタノール中に溶解し、19 x 150 mm サンファイア (Sunfire) 分取C18 OBD 10 μ m カラム上での1回のHPLCランを用いて、アセトニトリル/水+0.1% TFAで溶出することにより精製した。全流速は15 ml/分であり、このHPLC法では、12分間の20%–100%アセトニトリル/水勾配と、それに続く7分間のアセトニトリルフラッシュを用いた。生成物HPLC分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させて、標題化合物を無色の残渣として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 0.93 (d, 3H, Me), 0.94 (d, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.21–1.34 (m), 1.39–1.43 (m), 1.46–1.54 (m), 1.58–1.64 (m), 1.71–1.94 (m), 2.08–2.13 (m), 2.14–2.21 (m), 2.24–2.31 (m), 2.37 (dd, 1H, H13), 2.64 (s, 3H, NMe), 2.71 (s, 3H, NMe), 2.83 (s, 1H, H7), 3.14 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 5.43 (dd, 1H, H5), 6.63–6.70 (m, 1H, H14), 8.05 (s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 710.66$ (M+H)。

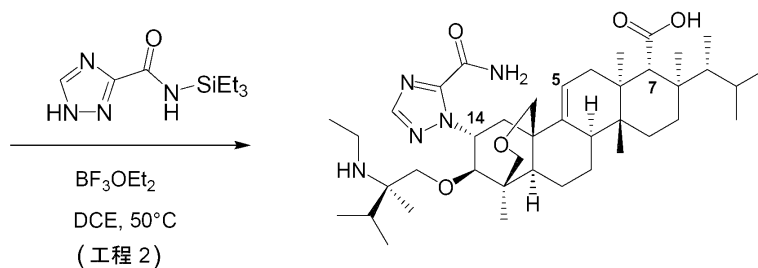
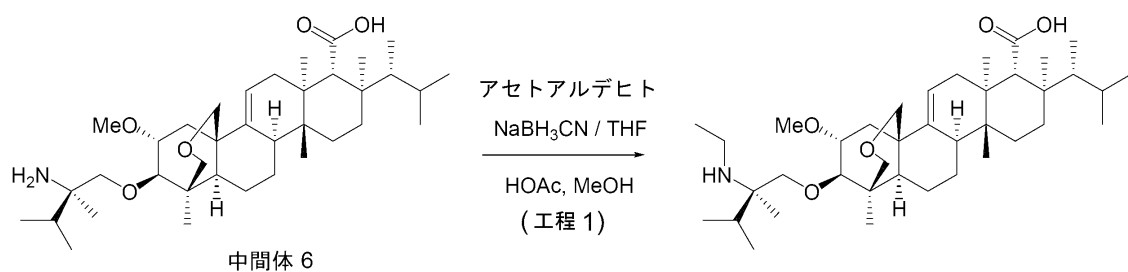
【0533】

中間体43

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–14–[5–(アミノカルボニル)–1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル]–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–15–[[(2R)–2–(エチルアミノ)–2, 3–ジメチルブチル] オキシ]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸

【0534】

【化171】



【0535】

工程 1:

酢酸 (65 μ l, 1.135 mmol)、アセトアルデヒド (0.41 ml, 7.26

10

20

30

40

50

mmol)、及びTHF中1.0M シアノ水素化ホウ素ナトリウム(2.3ml、2.30mmol)をメタノール(5.6ml)中の中間体6(338.0mg、0.562mmol)の攪拌溶液に添加した。反応混合物は、無色の溶液であった。4時間後、LCMSは、中間体6の完全な消費を示した。反応混合物を酢酸エチル(100ml)と水(100ml)との間で分配した。水層を酢酸エチル(1x50ml)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、生成物(337.5mg)を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.02 (d, 3H, Me), 1.04 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24–1.35 (m), 1.38 (t, 3H), 1.40–1.46 (m), 1.48–1.55 (m), 1.58–1.68 (m), 1.72–1.88 (m), 1.95–2.02 (m), 2.08–2.14 (m), 2.18–2.25 (m), 2.27–2.35 (m), 2.60 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.98 (d, 1H), 3.07–3.15 (m, 1H, NCH_2), 3.28–3.35 (不明瞭m, 1H, NCH_2), 3.37 (d, 1H), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.44 (s, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.22–4.29 (m, 1H, H14), 5.57 (dd, 1H, H14)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 630.58$ ($\text{M}+\text{H}$)。

【0536】

工程2:

N-(トリエチルシリル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド(220.0mg、0.972mmol)及び BF_3OEt_2 (0.37ml、2.92mmol)を1, 2-ジクロロエタン(3.2ml)中の工程1からの生成物化合物(122.8mg、0.195mmol)の攪拌溶液に添加した。反応混合物は、明黄褐色の懸濁液であり、これを50℃に加熱した。2.5時間後、LCMS及び ^1H NMRは、出発物質の完全な消費を示した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させて、得られた残渣を高真空下に置いた。残渣をメタノール中に溶解し、得られた白色の懸濁液を濾過(0.45 μm シリンジフィルター)した後、19x150mm サンファイア分取C18 OBD10 μm カラム上での3回のHPLCラン(約41mg/ラン)を用いて、アセトニトリル/水+0.1% TFAで溶出することにより精製した。全流速は15ml/分であり、このHPLC法では、12分間の20%–100%アセトニトリル/水勾配と、それに続く7分間のアセトニトリルフラッシュを用いた。生成物HPLC分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、標題化合物(21.6mg)を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.21–1.35 (m), 1.26 (t, 3H), 1.39–1.44 (m), 1.46–1.54 (m), 1.58–1.65 (m), 1.74–1.95 (m), 2.01–2.07 (m), 2.08–2.13 (m), 2.14–2.22 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.66–2.73 (m, 1H, NCH_2), 2.80–2.87 (m, 1H, NCH_2), 2.83 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 5.44 (dd, 1H, H5), 6.64–6.72 (m, 1H, H14), 8.03 (s, 1H, トリアゾ

ール)。

質量スペクトル：(ESI) $m/z = 710.66$ (M+H)。

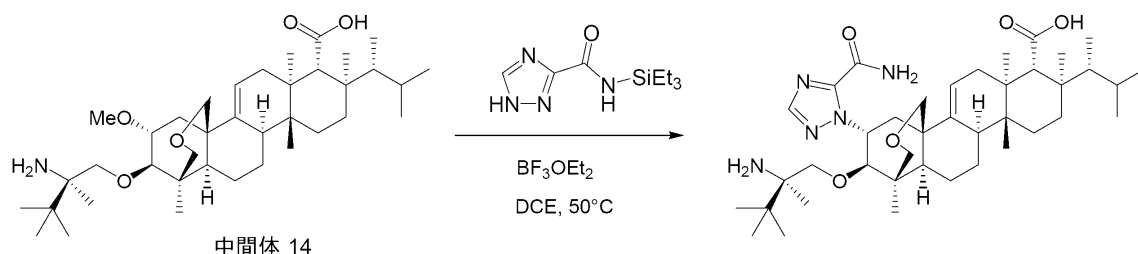
【0537】

実施例44

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸

【0538】

【化172】



【0539】

ジクロロエタン (5.7 mL) 中の中間体 14 (520 mg、0.844 mmol) の溶液を N-(トリエチルシリル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド (669 mg、2.95 mmol) で、次に $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.07 mL、8.44 mmol) で処理し、この混合物を窒素下、50℃で加熱した。2時間後、反応物を室温に冷却し、飽和 NaHCO_3 でクエンチした。混合物を酢酸エチルと飽和 NaHCO_3 との間で分配し、有機相を水で洗浄した (沈殿の溶解を助けるため、少量のメタノールを添加した)。有機相を乾燥し (MgSO_4)、真空中で濃縮して、白色固体を得た。分取 HPLC (30 x 100 mm ウォータース・サンファイアカラム、5 μm 、UV-検出、10-100% MeCN/水 + 0.05% TFA、12 分間、5 ラン) により、精製を完了した。生成物分画 (所望の生成物は、これらの条件下では 3 番目に溶出する位置異性体である) を合わせ、ロトバップにより部分的に濃縮し、次いで凍結し、凍結乾燥して、標題化合物 (255 mg) を白色アモルファス固体 (トリフルオロ酢酸塩) として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.81 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.86 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.89 (s, 3H), 0.90 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 1.14 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.22-1.67 (m), 1.78-1.97 (m), 2.14 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.41 (dd, $J = 13.3 \text{ Hz}$, 6.4 Hz , 1H), 2.84 (d, $J = 9.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.46 (d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.52 (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1.8 Hz , 1H), 3.62 (d, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.70 (d, $J = 9.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.94-4.0 (m, 2H), 5.47 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 8.02 (s, 1H)。

質量スペクトル： $m/z = 696.50$ (M+H)。

【0540】

実施例44の塩酸塩への変換

実施例44 TFA 塩 (255 mg、0.315 mmol) をメタノール (1.5 mL) 中に溶解し、この溶液を 1:1 MeCN/ H_2O 3 mL で希釈した。溶液をダウエックス (Dowex) (登録商標) 1X8 塩化物型イオン交換樹脂 (10 g、約 1.8 m 当量/g) のカラム上に充填し、カラムを 1:1 MeCN/ H_2O (約 1.5 カラム体積) で溶出した。溶出物を真空中で濃縮して、ほとんどのアセトニトリルを除去し、次いで

凍結し、凍結乾燥して、塩酸塩 226 mg を白色固体として得た。

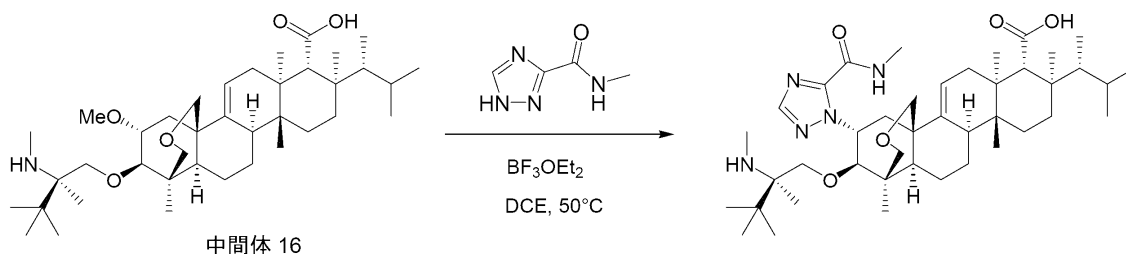
【0541】

実施例 45

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(メチルアミノ)カルボニル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2R) - 2, 3, 3 - トリメチル - 2 - (メチルアミノ)ブチル]オキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸

【0542】

【化173】



【0543】

ジクロロメタン (1.1 mL) 中の中間体 16 (75 mg、0.11 mmol) の溶液を N - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド (75 mg、0.65 mmol) で、次に $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.15 mL、1.1 mmol) で処理し、この混合物を窒素下、50℃で加熱した。1.5 時間後、反応物を室温に冷却し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物混合物をメタノール (3 mL) 中に溶解し、焼結ガラス漏斗を通して濾過した。濾液を分取 HPLC (19 x 100 mm ウォーターズ・サンファイアカラム、5 μm、UV - 検出、30 - 100% MeCN / 水 + 0.05% TFA、20 分間) により精製した。生成物分画 (所望の生成物は、これらの条件下で 3 番目に溶出する位置異性体である) を合わせ、ロトバップにより部分的に濃縮し、次いで凍結し、凍結乾燥して、標題化合物 (38 mg) を白色のアモルファス固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.80 (s, 3H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.93 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.22 - 1.56 (m), 1.62 (m, 1H), 1.75 - 1.96 (m), 2.12 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.39 (dd, $J = 13.5$ Hz, 6.5 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.92 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 3.12 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 11.4$ Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.62 (d, 11.4 Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.79 (m, 1H)。

質量スペクトル: $m/z = 724.79$ (M+H)。

【0544】

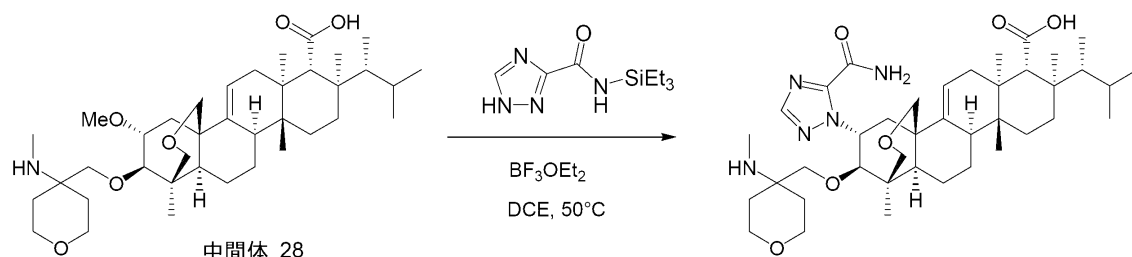
実施例 46

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[テトラヒドロ - 4 - (メチルアミノ) - 2H - ピラン - 4 - イル] メトキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11

0 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4 H-1, 4 a-プロパノ-2 H-フェナントロ [1, 2-c] ピラシ-7-カルボン酸

【0545】

【化174】



10

【0546】

ジクロロエタン (1.3 mL) 中の中間体 28 (180 mg、0.286 mmol) の溶液を N-(トリエチルシリル)-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (323 mg、1.43 mmol) で、次に BF_3OEt_2 (0.36 mL、2.86 mmol) で処理し、この混合物を窒素下、55°C で加熱した。1 時間後、反応物を室温に冷却し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物混合物をメタノール (3 mL) 中に溶解し、焼結ガラス漏斗を通して濾過した。濾液を分取 HPLC (19 x 100 mm ウォータース・サンファイアカラム、5 μm 、UV-検出、30-100% MeCN/水 + 0.05% TFA、20 分間) により精製した。所望の生成物を含有する分画 (所望の生成物は、これらの条件下で 3 番目に溶出する位置異性体である) を合わせ、ロトバップにより部分的に濃縮し、次いで凍結し、凍結乾燥して、標題化合物 (80 mg) を白色のアモルファス固体として得た。

20

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.92 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23-1.58 (m), 1.64 (m, 2H), 1.74-1.98 (m), 2.13 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.38 (dd, 部分的に不明瞭, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.35 (t, 2H, 部分的に不明瞭), 3.49 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.52 (dd, 1H, 部分的に不明瞭), 3.61 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.62 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 3.80 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 3.85 (m, 2H, 部分的に不明瞭), 4.15 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 8.08 (s, 1H)。

30

質量スペクトル $m/z = 710.67$ ($M+H$)。

【0547】

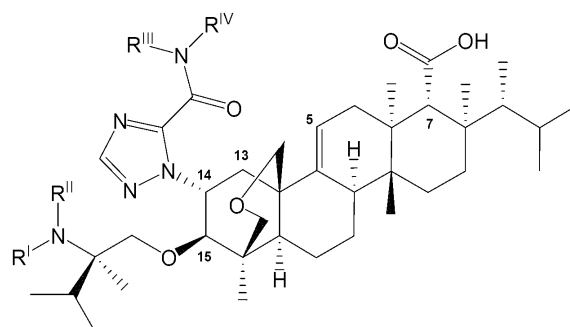
実施例 47-83

以下の化合物を上記の実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した：

40

【0548】

【化 1 7 5】



10

47	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{H}$ $R^{IV} = \text{H}$	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1 <i>H</i> - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 <i>R</i>) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[(2 <i>R</i>) - 2, 3 - ジメチル - 2 - (メチルアミノ) プチル] オキシ] - 1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> - デカヒドロ - 1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> - テトラメチル - 4 <i>H</i> - 1, 4 <i>a</i> - プロパノ - 2 <i>H</i> - フェナントロ[1, 2 - <i>c</i>] ピラン - 7 - カルボン酸 ¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22 - 1.35 (m), 1.39 - 1.44 (m), 1.47 - 1.55 (m), 1.58 - 1.65 (m), 1.75 - 1.95 (m), 1.98 - 2.05 (m), 2.09 - 2.21 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.40 (s, 3H, NMe), 2.83 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.63 - 6.70 (m, 1H, H14), 8.03 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) <i>m/z</i> = 696.64 (M+H).

20

【0 5 4 9】

【化 1 7 6】

48	$R^I = n\text{-Pr}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{H}$ $R^{IV} = \text{H}$	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1 <i>H</i> - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 <i>R</i>) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[(2 <i>R</i>) - 2, 3 - ジメチル - 2 - (プロピルアミノ) プチル] オキシ] - 1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> - デカヒドロ - 1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> - テトラメチル - 4 <i>H</i> - 1, 4 <i>a</i> - プロパノ - 2 <i>H</i> - フェナントロ[1, 2 - <i>c</i>] ピラン - 7 - カルボン酸 ¹ H NMR (CD ₃ OD, 500MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 6H, 2Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.02 (t, 3H), 1.15 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24 - 1.37 (m), 1.41 - 1.46 (m), 1.49 - 1.57 (m), 1.60 - 1.73 (m), 1.78 - 1.98 (m), 2.00 - 2.08 (m), 2.11 - 2.24 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.70 - 2.81 (m, 2H, NCH ₂), 2.86 (s, 1H, H7), 3.00 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 6.66 - 6.74 (m, 1H, H14), 8.06 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) <i>m/z</i> = 724.61 (M+H).

30

40

【0 5 5 0】

【化 1 7 7】

49	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=Me$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ}[1, 2-c]$ ピラン-7-カルボン酸
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0. 76 (d, 3H, Me), 0. 77 (s, 3H, Me), 0. 79 (d, 3H, Me), 0. 84 (d, 3H, Me), 0. 85 (d, 3H, Me), 0. 87 (s, 3H, Me), 0. 89 (d, 3H, Me), 1. 13 (s, 3H, Me), 1. 20 (s, 3H, Me), 1. 22-1. 34 (m), 1. 40-1. 44 (m), 1. 48-1. 55 (m), 1. 58-1. 65 (m), 1. 74-1. 95 (m), 2. 10-2. 21 (m), 2. 38 (dd, 1H, H13), 2. 80 (d, 1H), 2. 83 (s, 1H, H7), 2. 90 (s, 3H, NMe), 3. 46 (d, 1H), 3. 51 (d, 1H), 3. 52 (dd, 1H), 3. 61 (d, 1H), 3. 93 (d, 1H), 3. 94 (d, 1H), 5. 45 (dd, 1H, H5), 6. 68 (m, 1H, H14), 7. 99 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 696. 33$ (M+H).		

10

【0 5 5 1】

【化 1 7 8】

50	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=Me$ $R^{IV}=Me$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 14 - [5 - [(ジメチルアミノ) \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ}[1, 2-c]$ ピラン-7-カルボン酸
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) 0. 76 (s, 3H, Me), 0. 77 (d, 3H, Me), 0. 79 (s, 3H, Me), 0. 85 (d, 3H, Me), 0. 87 (d, 3H, Me), 0. 88 (s, 3H, Me), 0. 89 (d, 3H, Me), 0. 92 (d, 3H, Me), 1. 14 (s, 3H, Me), 1. 20 (s, 3H, Me), 1. 22-1. 32 (m), 1. 40-1. 44 (m), 1. 48-1. 56 (m), 1. 58-1. 64 (m), 1. 78-2. 04 (m), 2. 10-2. 21 (m), 2. 33 (dd, 1H, H13), 2. 73 (d, 1H), 2. 84 (s, 1H, H7), 2. 98 (s, 3H, NMe), 3. 16 (s, 3H, NMe), 3. 46 (d, 1H), 3. 51 (dd, 1H), 3. 57 (d, 1H), 3. 61 (d, 1H), 3. 86 (d, 1H), 3. 87 (d, 1H), 5. 47 (dd, 1H, H5), 5. 61 (m, 1H, H14), 8. 10 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 710. 48$ (M+H).		

20

30

【0 5 5 2】

【化 1 7 9】

51	$R^I=Me$ $R^{II}=H$ $R^{III}=Me$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3\text{-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ}[1, 2-c]$ ピラン-7-カルボン酸
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0. 74 (s, 3H, Me), 0. 78 (s, 3H, Me), 0. 79d, 3H, Me), 0. 84 (d, 3H, Me), 0. 87 (d, 3H, Me), 0. 88 (d, 3H, Me), 0. 92 (d, 3H, Me), 0. 92 (s, 3H, Me), 1. 14 (s, 3H, Me), 1. 22 (s, 3H, Me), 1. 23-1. 38 (m), 1. 41-1. 47 (m), 1. 49-1. 57 (m), 1. 60-1. 68 (m), 1. 77-1. 98 (m), 1. 99-2. 07 (m), 2. 11-2. 24 (m), 2. 40 (dd, 1H, H13), 2. 41 (s, 3H, NMe), 2. 86 (s, 1H, H7), 2. 93 (d, 3H, CONMe), 2. 98 (d, 1H), 3. 50 (d, 1H), 3. 54 (dd, 1H), 3. 64 (d, 1H), 3. 66 (d, 1H), 3. 91 (d, 1H), 4. 07 (d, 1H), 5. 47 (dd, 1H, H5), 6. 66-6. 73 (m, 1H, H14), 8. 04 (s, 1H, トリアゾール), 8. 80 (q, 1H, CONH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 710. 32$ (M+H).		

40

【0 5 5 3】

【化 1 8 0】

52	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{Me}$ $R^{III} = \text{Me}$ $R^{IV} = \text{H}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - (\text{ジメチルアミノ}) - 2, 3 - \text{ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2 - \text{ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(\text{メチルアミノ}) \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4 - \text{トリアゾール} - 1 - \text{イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - \text{ドデカヒドロ} - 1, 6a, 8, 10a - \text{テトラメチル} - 4H - 1, 4a - \text{プロパノ} - 2H - \text{フェナントロ}[1, 2 - c] \text{ピラン} - 7 - \text{カルボン酸}$

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 0.94 (d, 3H, Me), 1.11 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.21–1.36 (m), 1.39–1.43 (m), 1.46–1.54 (m), 1.58–1.65 (m), 1.70–1.77 (m), 1.77–1.94 (m), 2.08–2.13 (m), 2.14–2.21 (m), 2.23–2.30 (m), 2.37 (dd, 1H, H13), 2.64 (s, 3H, NMe), 2.70 (s, 3H, NMe), 2.83 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 3H, CONMe), 3.13 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 5.43 (dd, 1H, H5), 6.64–6.71 (m, 1H, H14), 8.03 (s, 1H, トリアゾール), 8.77 (q, 1H, CONH).

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 724.47$ (M+H).

10

【0 5 5 4】

【化 1 8 1】

53	$R^I = n\text{-Pr}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{Me}$ $R^{IV} = \text{H}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2 - \text{ジメチルプロピル}] - 15 - [[(2R) - 2, 3 - \text{ジメチル} - 2 - (\text{プロピルアミノ}) \text{ブチル}] \text{オキシ}] - 14 - [5 - [(\text{メチルアミノ}) \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4 - \text{トリアゾール} - 1 - \text{イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - \text{ドデカヒドロ} - 1, 6a, 8, 10a - \text{テトラメチル} - 4H - 1, 4a - \text{プロパノ} - 2H - \text{フェナントロ}[1, 2 - c] \text{ピラン} - 7 - \text{カルボン酸}$

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.70 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.99 (t, 3H), 1.12 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.21–1.35 (m), 1.39–1.44 (m), 1.47–1.54 (m), 1.58–1.69 (m), 1.75–1.95 (m), 1.98–2.05 (m), 2.08–2.03 (m), 2.14–2.22 (m), 2.36 (dd, 1H, H13), 2.67–2.77 (m, 2H, NCH_2), 2.83 (s, 1H, H7), 2.91 (d, 3H, CONMe), 2.96 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.44 (dd, 1H, H5), 6.66–6.73 (m, 1H, H14), 8.01 (s, 1H, トリアゾール), 8.79 (q, 1H, CONH).

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 738.50$ (M+H).

20

30

【0 5 5 5】

【化 1 8 2】

54	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{Me}$ $R^{IV} = \text{Me}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - [(\text{ジメチルアミノ}) \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4 - \text{トリアゾール} - 1 - \text{イル}] - 15 - [[(2R) - 2, 3 - \text{ジメチル} - 2 - (\text{メチルアミノ}) \text{ブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2 - \text{ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - \text{ドデカヒドロ} - 1, 6a, 8, 10a - \text{テトラメチル} - 4H - 1, 4a - \text{プロパノ} - 2H - \text{フェナントロ}[1, 2 - c] \text{ピラン} - 7 - \text{カルボン酸}$

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.68 (s, 3H, Me), 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.35 (m), 1.39–1.44 (m), 1.47–1.65 (m), 1.58–1.65 (m), 1.79–1.96 (m), 2.03–2.10 (m), 2.09–2.14 (m), 2.15–2.21 (m), 2.31 (dd, 1H, H13), 2.33 (s, 3H, NMe), 2.83 (s, 1H, H7), 3.11 (s, 3H, CONMe), 3.16 (s, 3H, CONMe), 3.17 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 5.64–5.70 (m, 1H, H14), 8.10 (s, 1H, トリアゾール).

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 724.55$ (M+H).

40

50

【0556】

【化183】

55	$R^I = Et$ $R^{II} = H$ $R^{III} = Me$ $R^{IV} = Me$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[(2R) - 2 - (エチルアミノ) - 2, 3 - ジメチルブチル]オキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ[1, 2-c]ピラン - 7 - カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.54 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.36 (m), 1.34 (t, 3H), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.56 (m), 1.58-1.65 (m), 1.79-2.05 (m), 2.10-2.22 (m), 2.30 (dd, 1H, H13), 2.82-2.89 (m, 1H, NC H), 2.83 (s, 1H, H7), 2.91-2.97 (m, 1H, NCH), 3.12 (s, 3H, CONMe), 3.16 (s, 3H, CONMe), 3.20 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 5.69-5.75 (m, 1H, H14), 8.09 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 738.65$ (M+H).		

10

【0557】

【化184】

56	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = Et$ $R^{IV} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル]オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(エチルアミノ)カルボニル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ[1, 2-c]ピラン - 7 - カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.21 (t, 3H), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.74-1.95 (m), 2.10-2.21 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.77 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.34-3.45 (m), 3.46 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.67 (m, 1H, H14), 8.00 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 710.48$ (M+H).		

20

30

【0558】

【化 1 8 5】

57	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{Et}$ $R^{IV} = \text{H}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3\text{-ジメチル-2- (メチルアミノ) プチル}] \text{ オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(\text{エチルアミノ}) \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)}$ δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 6H, 2Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.21 (t, 3H), 1.21-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.54 (m), 1.58-1.65 (m), 1.77-1.95 (m), 1.97-2.04 (m), 2.09-2.14 (m), 2.15-2.22 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.40 (s, 3H, NMe), 2.83 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 1H), 3.35-3.44 (m, 2H, CONCH ₂), 3.47 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.44 (dd, 1H, H5), 6.63-6.70 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, トリアゾール), 8.83 (t, 1H, CONH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 724.84$ (M+H).		

10

【0 5 5 9】

【化 1 8 6】

58	$R^I = \text{H}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{Et}$ $R^{IV} = \text{Et}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルプチル}] \text{ オキシ}] - 14 - [5 - [(\text{ジエチルアミノ}) \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 500MHz, ppm)}$ δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.91 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.95 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.22-1.37 (m), 1.23 (s, 3H, Me), 1.25 (t, 3H), 1.29 (t, 3H), 1.41-1.47 (m), 1.49-1.68 (m), 1.80-1.99 (m), 2.01-2.10 (m), 2.12-2.24 (m), 2.27 (dd, 1H, H13), 2.74 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 3.20-3.28 (m, 1H, CONCH ₂), 3.42-3.59 (m, 2H, CONCH ₂), 3.48 (d, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.66 (d, 1H), 3.69-3.77 (m, 1H, CONCH ₂), 3.85 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 5.45 (d, 1H, H5), 5.55-5.63 (m, 1H, H14), 8.11 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 738.79$ (M+H).		

20

30

【0 5 6 0】

【化 1 8 7】

59	$R^I = \text{H}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = n\text{-Pr}$ $R^{IV} = \text{H}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルプチル}] \text{ オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(\text{プロピルアミノ}) \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)}$ δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.96 (t, 3H), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.74-1.95 (m), 2.10-2.21 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.78 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.26-3.37 (m), 3.45 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.66 (m, 1H, H14), 8.00 (s, 1H, トリアゾール), 8.79 (t, 1H, NH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 724.48$ (M+H).		

40

50

【0561】

【化188】

60	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{Me}$ $R^{III} = i\text{-Pr}$ $R^{IV} = \text{H}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - (\text{ジメチルアミノ}) - 2, 3\text{-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [[(1\text{-メチルエチル}) \text{アミノ}] \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 500MHz, ppm)}$ δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.91 (d, 3H, Me), 0.94 (s, 3H, Me), 0.94 (d, 3H, Me), 0.96 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.37 (m), 1.27 (d, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.40-1.46 (m), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.67 (m), 1.75-1.97 (m), 2.10-2.15 (m), 2.16-2.24 (m), 2.25-2.33 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.67 (s, 3H, NMe), 2.74 (s, 3H, NMe), 2.85 (s, 1H, H7), 3.13 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 4.15-4.24 (m, 1H, CONCH), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.59-6.67 (m, 1H, H14), 8.07 (s, 1H, トリアゾール), 8.58 (d, 1H, CONH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 752.66$ (M+H).		

10

【0562】

【化189】

61	$R^I = \text{Et}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = i\text{-Pr}$ $R^{IV} = \text{H}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 15 - [[(2R) - 2 - (\text{エチルアミノ}) - 2, 3\text{-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 14 - [5 - [[(1\text{-メチルエチル}) \text{アミノ}] \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)}$ δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.37 (m), 1.24 (d, 3H, Me), 1.25 (t, 3H), 1.26 (d, 3H, Me), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.76-1.95 (m), 1.99-2.06 (m), 2.08-2.13 (m), 2.14-2.22 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.65-2.72 (m, 1H, NCH ₂), 2.80-2.87 (m, 1H, NCH ₂), 2.83 (s, 1H, H7), 2.95 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H, CONCH), 5.44 (dd, 1H, H5), 6.62-6.69 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, トリアゾール), 8.55 (d, 1H, CONH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 752.66$ (M+H).		

20

30

【0563】

【化 1 9 0】

62	$R^I = n\text{-Pr}$ $R^{II} = H$ $R^{III} = i\text{-Pr}$ $R^{IV} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 15 - [[(2R) - 2, 3\text{-ジメチル} - 2 - (\text{プロピルアミノ}) \text{ブチル}] \text{オキシ}] - 14 - [5 - [[(1\text{-メチルエチル}) \text{アミノ}] \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール} - 1\text{-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ} - 1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル} - 4H - 1, 4a\text{-プロパノ} - 2H\text{-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン} - 7\text{-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.72 (s, 3H, Me), 0.75 (d, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.99 (t, 3H), 1.12 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.37 (m), 1.24 (d, 3H, Me), 1.26 (d, 3H, Me), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.55 (m), 1.58-1.70 (m), 1.78-1.95 (m), 1.96-2.03 (m), 2.09-2.14 (m), 2.15-2.22 (m), 2.36 (dd, 1H, H13), 2.68-2.78 (m, 2H, NCH_2), 2.83 (s, 1H, H7), 2.94 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 4.14-4.22 (m, 1H, CONCH), 5.44 (dd, 1H, H5), 6.61-6.68 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, トリアゾール), 8.56 (d, 1H, CONH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 766.56$ (M+H).		

10

【0564】

【化 1 91】

20

63	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = c\text{-Pr}$ $R^{IV} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ} - 2, 3\text{-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 14 - [5 - [(\text{シクロプロピルアミノ}) \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール} - 1\text{-イル}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ} - 1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル} - 4H - 1, 4a\text{-プロパノ} - 2H\text{-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン} - 7\text{-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.60-0.70 (m), 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.82 (m, 不明瞭), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.73-1.96 (m), 2.09-2.22 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.76 (d, 1H), 2.82-2.86 (m, 1H, CONCH), 3.83 (s, 1H, H7), 3.45 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.63-6.69 (m, 1H, H14), 7.99 (s, 1H, トリアゾール), 8.84 (d, 1H, CONH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 722.55$ (M+H).		

30

【0565】

【化 1 9 2】

64	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{c-Pr}$ $R^{IV} = \text{H}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - [(\text{シクロプロピルアミノ}) \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 15 - [[(2R) - 2, 3\text{-ジメチル-2-}(\text{メチルアミノ}) \text{ブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ}[1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 500MHz, ppm)}$ δ 0.63–0.73 (m), 0.75 (s, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (m, 不明瞭), 0.87 (d, 6H, 2Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24–1.37 (m), 1.41–1.47 (m), 1.49–1.67 (m), 1.60–1.68 (m), 1.78–1.98 (m), 1.99–2.07 (m), 2.11–2.25 (m), 2.42 (dd, 1H, H13), 2.42 (s, 3H, NMe), 2.84–2.90 (m, 1H, CONCH), 2.86 (s, 1H, H7), 2.95 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 6.63–6.71 (m, 1H, H14), 8.03 (s, 1H, トリアゾール), 8.89 (d, 1H, CONH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 736.75$ (M+H).		

10

【0 5 6 6】

【化 1 9 3】

65	$R^I = \text{Et}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{c-Pr}$ $R^{IV} = \text{H}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - [(\text{シクロプロピルアミノ}) \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 15 - [[(2R) - 2\text{-}(\text{エチルアミノ}) - 2, 3\text{-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ}[1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 500MHz, ppm)}$ δ 0.63–0.74 (m), 0.74 (s, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.85 (m, 不明瞭), 0.87 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23–1.38 (m), 1.27 (t, 3H), 1.41–1.47 (m), 1.49–1.57 (m), 1.60–1.68 (m), 1.75–1.98 (m), 2.01–2.10 (m), 2.10–2.17 (m), 2.17–2.25 (m), 2.41 (dd, 1H, H13), 2.67–2.75 (m, 1H, NCH ₂), 2.82–2.92 (m, 2H, NCH ₂ 及びCONCH), 2.86 (s, 1H, H7), 2.98 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 6.66–6.74 (m, 1H, H14), 8.03 (s, 1H, トリアゾール), 8.90 (d, 1H, CONH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 750.85$ (M+H).		

20

30

【0 5 6 7】

【化 1 9 4】

6 6	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=n-Bu$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - [(ブチルアミノ) カルボニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0. 76 (s, 3H, Me), 0. 76 (d, 3H, Me), 0. 79 (d, 3H, Me), 0. 79 (s, 3H, Me), 0. 83 (d, 3H, Me), 0. 85 (d, 3H, Me), 0. 87 (s, 3H, Me), 0. 89 (d, 3H, Me), 0. 96 (t, 3H), 1. 13 (s, 3H, Me), 1. 20 (s, 3H, Me), 1. 21-1. 35 (m), 1. 36-1. 44 (m), 1. 47-1. 65 (m), 1. 72-1. 95 (m), 2. 09-2. 15 (m), 2. 15-2. 22 (m), 2. 38 (dd, 1H, H13), 2. 77 (d, 1H), 2. 83 (s, 1H, H7), 3. 30-3. 41 (m, 2H, NCH_2), 3. 45 (d, 1H), 3. 51 (d, 1H), 3. 51 (dd, 1H), 3. 60 (d, 1H), 3. 92 (d, 1H), 3. 93 (d, 1H), 5. 45 (dd, 1H, H5), 6. 62-6. 69 (m, 1H, H14), 8. 01 (s, 1H, トリアゾール), 8. 78 (t, 1H, CONH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 738. 64$ (M+H).		

10

【0 5 6 8】

【化 1 9 5】

6 7	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=i-Bu$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(2-メチルプロピル) アミノ] カルボニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0. 76 (s, 3H, Me), 0. 76 (d, 3H, Me), 0. 78 (s, 3H, Me), 0. 79 (d, 3H, Me), 0. 83 (d, 3H, Me), 0. 85 (d, 3H, Me), 0. 87 (s, 3H, Me), 0. 89 (d, 3H, Me), 0. 96 (d, 6H, 2Me), 1. 13 (s, 3H, Me), 1. 20 (s, 3H, Me), 1. 22-1. 35 (m), 1. 39-1. 44 (m), 1. 47-1. 55 (m), 1. 58-1. 65 (m), 1. 72-1. 96 (m), 2. 10-2. 15 (m), 2. 05-2. 21 (m), 2. 38 (dd, 1H, H13), 2. 80 (d, 1H), 2. 83 (s, 1H, H7) 3. 18 (dq, 2H, $CONCH_2$), 3. 45 (d, 1H), 3. 51 (d, 2H), 3. 60 (d, 1H), 3. 93 (d, 1H), 3. 94 (d, 1H), 5. 45 (dd, 1H, H5), 6. 61-6. 68 (m, 1H, H14), 8. 02 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 738. 69$ (M+H).		

20

30

【0 5 6 9】

【化 1 9 6】

68	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=$ $(R)-2-Bu$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ]-8-[(1R)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-[[[(1R)-1-メチルプロピル] アミノ] カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.96 (t, 3H), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.21 (d, 3H), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.55 (m), 1.57-1.65 (m), 1.74-1.96 (m), 2.10-2.22 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.74 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.46 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H, CONCH), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.55-6.61 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=738.68$ (M+H).		

10

【0 5 7 0】

【化 1 9 7】

69	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=$ $(S)-2-Bu$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ]-8-[(1R)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-[[[(1S)-1-メチルプロピル] アミノ] カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.94 (t, 3H), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.23 (d, 3H), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.65 (m), 1.72-1.96 (m), 2.10-2.22 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.78 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.46 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.93 (d, 2H), 3.95-4.01 (m, 1H, CONCH), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.60-6.67 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=738.71$ (M+H).		

20

30

【0 5 7 1】

【化 1 9 8】

70	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=$ $=t-Bu$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ]-14-[5-[[[(1, 1-ジメチルエチル) アミノ] カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-8-[(1R)-1, 2-ジメチルプロピル]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.40-1.45 (m), 1.45 (s, 9H, t-Bu), 1.47-1.56 (m), 1.59-1.65 (m), 1.74-1.96 (m), 2.10-2.22 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.71 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.46 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 6.53-6.60 (m, 1H, H14), 8.00 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=738.63$ (M+H).		

40

50

【0572】

【化199】

71	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=c-Bu$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - [(シクロブチルアミノ) カルボニル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.54 (m), 1.58-1.64 (m), 1.73-1.95 (m), 2.07-2.21 (m), 2.28-2.36 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.75 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.45 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.43-4.49 (m, 1H, CONCH), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.60-6.66 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, トリアゾール), 8.90 (d, 1H, CONH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=736.80$ (M+H).		

10

【0573】

【化200】

72	$R^I=H$ $R^{II}=H$ R^{III} $=$ ネオペンチル $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] カルボニル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.99 (s, 9H, t-bu), 1.16 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24-1.37 (m), 1.41-1.47 (m), 1.49-1.57 (m), 1.60-1.68 (m), 1.75-1.98 (m), 2.12-2.24 (m), 2.40 (dd, 1H, H13), 2.86 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 3.22 (dq, 2H, CONCH ₂), 3.48 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.60-6.67 (m, 1H, H14), 8.05 (s, 1H, トリアゾール), 8.63 (t, 1H, CONH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=752.86$ (M+H).		

20

30

【0574】

【化 2 0 1】

73	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=\text{フェニル}$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(フェニルアミノ) \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.74-1.95 (m), 2.11-2.21 (m), 2.46 (dd, 1H, H13), 2.83 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.48 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 6.75 (m, 1H, H14), 7.18 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.09 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 758.50$ (M+H).		

10

【0 5 7 5】

【化 2 0 2】

74	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=\text{ベンジル}$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [[(フェニルメチル) \text{アミノ}] \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 6H, 2Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.54 (m), 1.58-1.65 (m), 1.69-1.95 (m), 2.09-2.22 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.76 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.45 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.93 (d, 2H), 4.53 (abq, 2H), 5.43 (dd, 1H, H5), 6.64-6.70 (m, 1H, H14), 7.25 (t, 1H, ArH), 7.31 (t, 2H, ArH), 7.35 (d, 2H, ArH), 8.02 (s, 1H, トリアゾール), 9.31 (t, 1H, CONH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 772.50$ (M+H).		

20

30

【0 5 7 6】

【化 2 0 3】

75	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=\text{フェニル}$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [[(2\text{-フェニルエチル}) \text{アミノ}] \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ}[1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.55 (m), 1.59-1.65 (m), 1.72-1.96 (m), 2.10-2.21 (m), 2.34 (dd, 1H, H13), 2.78 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 2.90 (m), 3.46 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.57-3.62 (m), 3.93 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.67 (m, 1H, H14), 7.19 (dd, 1H), 7.24-7.30 (m), 7.99 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 786.38$ (M+H).		

10

【0 5 7 7】

【化 2 0 4】

76	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [[(2\text{-フルオロエチル}) \text{アミノ}] \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ}[1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.48-1.54 (m), 1.58-1.65 (m), 1.72-1.95 (m), 2.10-2.21 (m), 2.40 (dd, 1H, H13), 2.76 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.45 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.56-3.64 (m, 1H, CONCH ₂), 3.61 (d, 2H), 3.68-3.77 (m, 1H, CONCH ₂), 3.93 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 4.51 (t, 1H, CH ₂ F), 4.59 (t, 1H, CH ₂ F), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.68 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, トリアゾール), 8.98 (t, 1H, CONH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 728.35$ (M+H).		

20

30

【0 5 7 8】

【化 2 0 5】

77	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ $R^{IV} = \text{H}$	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 15 - [[(2<i>R</i>) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(2-フルオロエチル) アミノ] カルボニル] - 1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ[1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸 ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 6H, 2Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.54 (m), 1.58-1.65 (m), 1.78-1.95 (m), 1.97-2.24 (m), 2.09-2.20 (m), 2.39 (s, 3H, NMe), 2.40 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.53-3.64 (m, 1H, CONCH₂), 3.61 (d, 2H), 3.70-3.79 (m, 1H, CONCH₂), 3.89 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 4.51 (t, 1H, CH₂F), 4.59 (t, 1H, CH₂F), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.64-6.71 (m, 1H, H14), 8.04 (s, 1H, トリアゾール), 9.00 (t, 1H, CONH). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 742.76 (M+H).

10

【0 5 7 9】

【化 2 0 6】

78	$R^I = \text{Et}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ $R^{IV} = \text{H}$	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 15 - [[(2<i>R</i>) - 2-(エチルアミノ)-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - [[(2-フルオロエチル) アミノ] カルボニル] - 1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ[1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸 ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.24 (t, 3H), 1.22-1.36 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.54 (m), 1.58-1.65 (m), 1.75-1.96 (m), 2.00-2.06 (m), 2.08-2.13 (m), 2.14-2.22 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.63-2.70 (m, 1H, NCH₂), 2.79-2.86 (m, 1H, NCH₂), 2.83 (s, 1H, H7), 2.95 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.55-3.66 (m, 1H, CONCH₂), 3.61 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.69-3.79 (m, 1H, CONCH₂), 3.88 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 4.52 (t, 1H, CH₂F), 4.60 (t, 1H, CH₂F), 5.44 (dd, 1H, H5), 6.66-6.73 (m, 1H, H14), 8.04 (s, 1H, トリアゾール), 9.01 (t, 1H, CONH). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 756.77 (M+H).

20

30

【0 5 8 0】

【化 2 0 7】

79	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=CH_2CHF_2$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - [[(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] カルボニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0. 76 (s, 3H, Me), 0. 77 (d, 3H, Me), 0. 78 (d, 3H, Me), 0. 80 (s, 3H, Me), 0. 82 (d, 3H, Me), 0. 85 (d, 3H, Me), 0. 87 (s, 3H, Me), 0. 89 (d, 3H, Me), 2. 14 (s, 3H, Me), 1. 20 (s, 3H, Me), 1. 22-1. 35 (m), 1. 39-1. 44 (m), 1. 47-1. 55 (m), 1. 58-1. 65 (m), 1. 70-1. 77 (m), 1. 78-1. 95 (m), 2. 10-2. 22 (m), 2. 40 (dd, 1H, H13), 2. 76 (d, 1H), 2. 84 (s, 1H, H7), 3. 46 (d, 1H), 3. 49 (d, 1H), 3. 52 (dd, 1H), 3. 61 (d, 1H), 3. 65 (dq, 1H, $CONCH_2$), 3. 82 (dq, 1H, $CONCH_2$), 3. 94 (d, 2H), 5. 46 (dd, 1H, H5), 6. 00 (2dt, 1H, CHF_2), 6. 67-6. 73 (m, 1H, H14), 8. 03 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 746. 70$ (M+H).		

10

【0 5 8 1】

【化 2 0 8】

80	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=CH_2CF_3$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] カルボニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0. 78 (s, 3H, Me), 0. 78 (d, 3H, Me), 0. 80 (d, 3H, Me), 0. 82 (s, 3H, Me), 0. 84 (d, 3H, Me), 0. 87 (d, 3H, Me), 0. 89 (s, 3H, Me), 0. 92 (d, 3H, Me), 1. 16 (s, 3H, Me), 1. 22 (s, 3H, Me), 1. 24-1. 38 (m), 1. 41-1. 47 (m), 1. 49-1. 58 (m), 1. 60-1. 68 (m), 1. 71-1. 79 (m), 1. 79-1. 96 (m), 2. 12-2. 25 (m), 2. 42 (dd, 1H, H13), 2. 78 (d, 1H), 2. 86 (s, 1H, H7), 3. 48 (d, 1H), 3. 51 (d, 1H), 3. 55 (dd, 1H), 3. 63 (d, 1H), 3. 90-4. 00 (m, 1H, $CONCH_2CF_3$), 3. 96 (d, 1H), 3. 97 (d, 1H), 4. 18-4. 28 (m, 1H, $CONCH_2CF_3$), 5. 47 (dd, 1H, H5), 6. 70-6. 77 (m, 1H, H14), 8. 07 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 764. 79$ (M+H).		

20

30

【0 5 8 2】

【化 2 0 9】

8 1	$R^I=H$ $R^{II}=H$ R^{III} $=CH_2CH_2OMe$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(2-メトキシエチル) アミノ] カルボニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0. 76 (s, 3H, Me), 0. 76 (d, 3H, Me), 0. 79 (d, 3H, Me), 0. 79 (s, 3H, Me), 0. 83 (d, 3H, Me), 0. 85 (d, 3H, Me), 0. 87 (s, 3H, Me), 0. 89 (d, 3H, Me), 1. 14 (s, 3H, Me), 1. 20 (s, 3H, Me), 1. 22-1. 35 (m), 1. 39-1. 44 (m), 1. 47-1. 55 (m), 1. 58-1. 65 (m), 1. 73-1. 95 (m), 2. 09-2. 22 (m), 2. 38 (dd, 1H, H13), 2. 76 (d, 1H), 2. 83 (s, 1H, H7), 3. 36 (s, 3H, OMe), 3. 45 (d, 1H), 3. 50 (d, 1H), 3. 51 (dd, 1H) 3. 53-3. 56 (m, 4H), 3. 60 (d, 1H), 3. 92 (d, 1H), 3. 93 (d, 1H), 5. 45 (dd, 1H, H5), 6. 64-6. 70 (m, 1H, H14), 8. 01 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 740. 38$ (M+H).		

10

【0 5 8 3】

【化 2 1 0】

8 2	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=CH_2CH_2OEt$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(2-エトキシエチル) アミノ] カルボニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0. 76 (s, 3H, Me), 0. 76 (d, 3H, Me), 0. 79 (d, 3H, Me), 0. 79 (s, 3H, Me), 0. 83 (d, 3H, Me), 0. 85 (d, 3H, Me), 0. 87 (s, 3H, Me), 0. 89 (d, 3H, Me), 1. 14 (s, 3H, Me), 1. 18 (t, 3H), 1. 20 (s, 3H, Me), 1. 22-1. 35 (m), 1. 39-1. 44 (m), 1. 47-1. 55 (m), 1. 58-1. 65 (m), 1. 73-1. 95 (m), 2. 09-2. 22 (m), 2. 38 (dd, 1H, H13), 2. 77 (d, 1H), 2. 83 (s, 1H, H7), 3. 45 (d, 1H), 3. 48-3. 62 (m, 9H), 3. 93 (d, 2H), 5. 45 (dd, 1H, H5), 6. 65-6. 71 (m, 1H, H14), 8. 01 (s, 1H, トリアゾール), 8. 68 (t, 1H, CONH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 754. 83$ (M+H).		

20

30

【0 5 8 4】

【化 2 1 1】

83	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = CH_2CH_2NMe_2$ $R^{IV} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - \text{アミノ} - 2, 3 - \text{ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 14 - [5 - [[2 - (\text{ジメチルアミノ}) \text{エチル}] \text{アミノ}] \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4 - \text{トリアゾール} - 1 - \text{イル}] - 8 - [(1R) - 1, 2 - \text{ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - \text{ドデカヒドロ} - 1, 6a, 8, 10a - \text{テトラメチル} - 4H - 1, 4a - \text{プロパノ} - 2H - \text{フェナントロ} [1, 2 - c] \text{ピラン} - 7 - \text{カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.48-1.54 (m), 1.58-1.65 (m), 1.72-1.965 (m), 2.11-2.22 (m), 2.41 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 2.84 (d, 1H), 2.94-3.00 (brs), 3.35-3.42 (m), 3.46-3.60 (m), 3.93 (d, 1H), 3.90-3.96 (m), 3.99 (d, 2H), 5.43 (dd, 1H, H5), 6.69 (m, 1H, H14), 8.06 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 753.34$ (M+H).		

10

【0585】

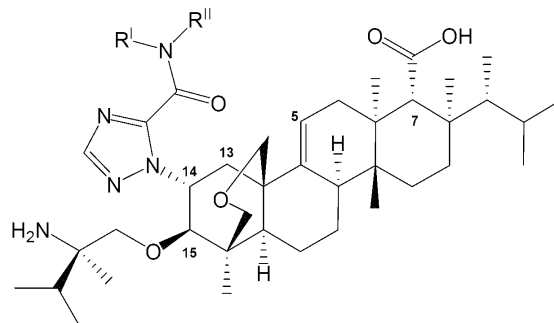
実施例 84-87

以下の化合物を上記の実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した：

20

【0586】

【化 2 1 2】



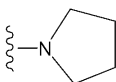
30

84	$NR^I R^{II} =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - \text{アミノ} - 2, 3 - \text{ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 14 - [5 - (1 - \text{アゼチジニルカルボニル}) - 1H - 1, 2, 4 - \text{トリアゾール} - 1 - \text{イル}] - 8 - [(1R) - 1, 2 - \text{ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - \text{ドデカヒドロ} - 1, 6a, 8, 10a - \text{テトラメチル} - 4H - 1, 4a - \text{プロパノ} - 2H - \text{フェナントロ} [1, 2 - c] \text{ピラン} - 7 - \text{カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.32 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.55 (m), 1.59-1.64 (m), 1.77-1.95 (m), 2.10-2.20 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.84 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.45 (d, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 4.08 (m), 4.15 (m), 4.23 (m), 4.58 (m), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.54 (m, 1H, H14), 8.04 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 722.48$ (M+H).		

40

【0587】

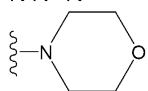
【化 2 1 3】

85	$\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}=$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (1\text{-ピロリジニルカルボニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)}$ δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.55 (m), 1.590-1.64 (m), 1.78-2.02 (m), 2.10-2.21 (m), 2.36 (dd, 1H, H13), 2.79 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.46 (d, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.60-3.76 (m), 3.74-3.89 (m), 3.89 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 5.94 (m, 1H, H14), 8.07 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 736.52$ (M+H).		

10

【0 5 8 8】

【化 2 1 4】

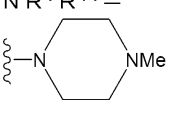
86	$\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}=$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (4\text{-モルフォリニルカルボニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 500MHz, ppm)}$ δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.94 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.37 (m), 1.41-1.47 (m), 1.49-1.59 (m), 1.60-1.68 (m), 1.81-2.04 (m), 2.12-2.24 (m), 2.34 (dd, 1H, H13), 2.79 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 3.50 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.56-3.61 (m), 3.65 (d, 1H), 3.66-3.71 (m), 3.74-3.89 (m), 3.88 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.67-5.74 (m, 1H, H14), 8.13 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 752.41$ (M+H).		

20

30

【0 5 8 9】

【化 2 1 5】

87		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -15- [[(2<i>R</i>) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- [(4-メチル-1-ピペラジニル) カルボニル] -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ[1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸 ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.98 (d, 3H, Me), 0.98 (s, 3H, Me), 0.99 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.33 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.54 (m), 1.59-1.64 (m), 1.78-1.95 (m), 2.10-2.21 (m), 2.34 (dd, 1H, H13), 2.40 (br m), 2.84 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 2.97 (s, NMe), 3.47 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.74-3.89 (m), 3.90 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5), 5.92 (br m, 1H, H14), 8.12 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z=765.53 (M+H).

10

【0590】

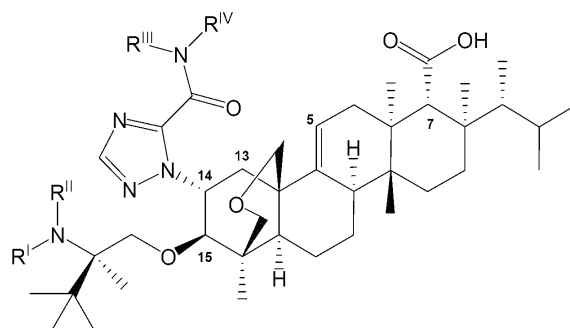
実施例 88-96

以下の化合物を上記の実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した:

【0591】

20

【化 2 1 6】



30

88	R^I=Me R^{II}=H R^{III}=H R^{IV}=H	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -14- [5- (アミノカルボニル) -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -15- [[(2<i>R</i>) -2, 3, 3-トリメチル-2- (メチルアミノ) ブチル] オキシ] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ[1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸 ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) δ0.76 (s, 3H), 0.77 (d, J=7.1 Hz, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.93 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.22-1.56 (m), 1.63 (m, 1H), 1.74-1.96 (m), 2.12 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.39 (dd, J=13.2 Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 3.12 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.51 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.52 (dd, J=11.6 Hz, 1.9 Hz, 1H), 3.61 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.77 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.85 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J=10.1 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 8.04 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) m/z=710.77 (M+H).

40

【0592】

【化 2 1 7】

89	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=Me$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.85 (s, 9H), 0.86 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.90 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 1.14 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.22-1.67 (m), 1.77-1.97 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.40 (dd, $J=13.3Hz, 6.4Hz$, 1H), 2.83 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 2.84 (s, 1H), 2.91 (d, $J=4.3Hz$, 3H), 3.47 (d, $J=11.9Hz$, 1H), 3.53 (dd, $J=11.7Hz, 1.8Hz$, 1H), 3.62 (d, $J=11.7Hz$, 1H), 3.69 (d, $J=9.8Hz$, 1H), 3.94-3.97 (m, 2H), 5.46 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.77 (m, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=710.62$ (M+H).		

10

【0 5 9 3】

【化 2 1 8】

90	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=Me$ $R^{IV}=Me$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.71 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.86 (d, $J=6.8Hz$, 3H), 0.90 (d, $J=6.8Hz$, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.92 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20-1.57 (m), 1.63 (m, 1H), 1.80-1.97 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.37 (dd, $J=13.4Hz, 6.5Hz$, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.98 (d, $J=9.9Hz$, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.48 (d, $J=12.4Hz$, 1H), 3.52 (dd, $J=11.8Hz, 2.0Hz$, 1H), 3.58 (d, $J=11.7Hz$, 1H), 3.85 (d, $J=10.1Hz$, 1H), 3.90 (d, $J=11.9Hz$, 1H), 3.98 (d, $J=10.1Hz$, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 8.09 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=724.69$ (M+H).		

20

30

【0 5 9 4】

【化 2 1 9】

91	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=Et$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(エチルアミノ) カルボニル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
質量スペクトル: (ESI) $m/z=724.48$ (M+H).		

40

【0 5 9 5】

【化 2 2 0】

92	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=CH_2CH_2F$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(2 - フルオロエチル) アミノ] カルボニル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ[1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.84 (s, 9H, t-bu), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.77-1.95 (m), 2.10-2.22 (m), 2.40 (dd, 1H, H13), 2.78 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.46 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H, $CONCH_2$), 3.61 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.67-3.77 (m, 1H, $CONCH_2$), 3.95 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 4.50 (t, 1H, CH_2F), 4.58 (t, 1H, CH_2F), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.70-6.77 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, トリアゾール), 8.98 (t, 1H, CONH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 742.90$ (M+H).		

10

【0596】

【化 2 2 1】

93	$R^I=H$ $R^{II}=H$ $R^{III}=i-Pr$ $R^{IV}=H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(1 - メチルエチル) アミノ] カルボニル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ[1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H) 0.77 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.80 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.86 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.89 (s, 3H), 0.90 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 1.14 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.24 (d, $J=6.7Hz$, 3H), 1.27 (d, $J=6.7Hz$, 3H), 1.23-1.63 (m), 1.78-1.97 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.40 (d, $J=13.2Hz$, 6.4Hz, 1H), 2.79 (d, $J=9.8Hz$, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.47 (d, $J=11.9Hz$, 1H), 3.53 (dd, $J=11.4Hz$, 1.8Hz, 1H), 3.62 (d, $J=11.5Hz$, 1H), 3.68 (d, $J=9.9Hz$, 1H), 3.94-3.97 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.52 (d, 9.3Hz, 1H) 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 738.67$ (M+H).		

20

30

【0597】

【化 2 2 2】

94	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = i\text{-Pr}$ $R^{IV} = \text{H}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(1\text{-メチルエチル}) \text{アミノ}] \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 15 - [[(2R) - 2, 3, 3\text{-トリメチル-2- (メチルアミノ) ブチル}] \text{オキシ}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ}[1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 500MHz, ppm)}$ δ 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.83 (s, 3H), 0.86 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 0.90 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.93 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.22-1.56 (m), 1.25 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 3H), 1.27 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.77-1.96 (m), 2.12 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.39 (dd, $J=13.3\text{ Hz}$, 6.7 Hz , 1H), 2.51 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 3.08 (d, $J=11.2\text{ Hz}$, 1H), 3.50 (d, $J=11.9\text{ Hz}$, 1H), 3.52 (dd, $J=11.4\text{ Hz}$, 2.0 Hz , 1H), 3.61 (d, $J=11.5\text{ Hz}$, 1H), 3.78 (d, $J=11.8\text{ Hz}$, 1H), 3.84 (d, $J=11.2\text{ Hz}$, 1H), 4.00 (d, $J=9.9\text{ Hz}$, 1H), 4.18 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.58 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=752.82$ (M+H).		

10

【0598】

【化 2 2 3】

95	$R^I = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{Me}$ $R^{IV} = \text{H}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 15 - [[(2R) - 2 - [(2\text{-ヒドロキシエチル}) \text{アミノ}] - 2, 3, 3\text{-トリメチルブチル}] \text{オキシ}] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ}[1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 500MHz, ppm)}$ δ 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.84 (s, 3H), 0.85 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 3H), 0.90 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 0.92 (bs, 12H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.22-1.56 (m), 1.62 (m, 1H), 1.76-1.96 (m), 2.12 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.40 (dd, $J=13.3\text{ Hz}$, 6.4 Hz , 1H), 2.84 (s, 1H), 2.91 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 3H), 3.04 (d, $J=10.9\text{ Hz}$, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.49 (d, $J=11.9\text{ Hz}$, 1H), 3.52 (dd, $J=11.6\text{ Hz}$, 2.0 Hz , 1H), 3.75 (m, 2H), 3.82 (d, $J=12.1\text{ Hz}$, 1H), 3.87 (d, $J=11.0\text{ Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J=9.9\text{ Hz}$, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.76 (m, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=754.72$ (M+H).		

20

30

【0599】

【化 2 2 4】

96	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ $R^{IV} = \text{H}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - [[(2\text{-アミノエチルアミノ}) \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 15 - [[(2R) - 2, 3, 3\text{-トリメチル-2-(メチルアミノ)ブチル}] \text{オキシ}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ}[1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 500MHz, ppm)}$ δ 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.80 (s, 3H), 0.86 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.94 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.23-1.56 (m), 1.62 (m, 1H), 1.74-1.96 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.42 (dd, $J=13.3\text{ Hz}$, 6.4Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 3.12-3.24 (m, 3H), 3.43-3.56 (m, 3H), 3.59 (d, $J=11.7\text{ Hz}$, 1H), 3.77 (d, $J=12.1\text{ Hz}$, 1H), 3.79-3.87 (m, 2H), 4.06 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 8.07 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=753.35$ (M+H).		

10

【0600】

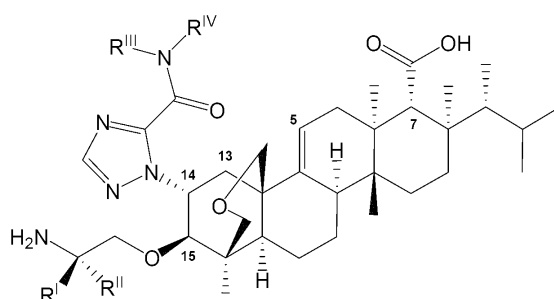
実施例 97-105

以下の化合物を上記の実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した:

【0601】

【化 2 2 5】

20



30

97	$R^I = t\text{-Bu}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{H}$ $R^{IV} = \text{H}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - (\text{アミノカルボニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-3, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ}[1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 500MHz, ppm)}$ δ 0.77 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.83 (s, 9H), 0.84 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (s, 3H), 0.90 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23-1.66 (m), 1.76-2.04 (m), 2.14 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.36 (dd, $J=10.1\text{ Hz}$, 3.3Hz, 1H), 2.41 (dd, $J=13.2\text{ Hz}$, 6.4Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.97 (dd, $J=10.5\text{ Hz}$, 3.4Hz, 1H), 3.46 (d, $J=12.1\text{ Hz}$, 1H), 3.5-3.63 (m, 3H), 3.80 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 3.91 (d, $J=11.9\text{ Hz}$, 1H), 5.48 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 8.04 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=682.55$ (M+H).		

40

【0602】

【化 2 2 6】

98	$R^I = t-Bu$ $R^{II} = H$ $R^{III} = Me$ $R^{IV} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-3, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.83 (s, 9H), 0.86 (d, J=6.7Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.90 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23-1.67 (m), 1.76-2.0 (m), 2.14 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.30 (dd, J=10.1Hz, 3.4Hz, 1H), 2.40 (dd, J=13.2Hz, 6.4Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.93 (d, J=4.2Hz, 3H), 3.00 (dd, J=11.6, 3.5Hz, 1H), 3.46 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.50-3.59 (m, 3H), 3.61 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.82 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.92 (d, J=11.9Hz, 1H), 5.47 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.4 (m, 1H).		

10

【0603】

【化 2 2 7】

99	$R^I = t-Bu$ $R^{II} = H$ $R^{III} = i-Pr$ $R^{IV} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-3, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [[(1-メチルエチル) アミノ] カルボニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.86 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (s, 3H), 0.91 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23-1.67 (m), 1.27 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.27 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.77-2.04 (m), 2.14 (m), 2.19 (m), 2.34 (dd, J=9.9Hz, 3.4Hz, 1H), 2.40 (dd, J=13.4Hz, 6.4Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.95 (dd, J=10.7Hz, 3.4Hz, 1H), 3.46 (d, J=11.7Hz, 1H), 3.52-3.62 (m, 3H), 3.79 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.91 (d, J=11.9Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 8.04 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 724.63 (M+H).		

20

30

【0604】

【化 2 2 8】

100	$R^I = Et$ $R^{II} = Et$ $R^{III} = H$ $R^{IV} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - (2-アミノ-2-エチルブトキシ) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.64 (t, J=7.5Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分的に不明瞭), (t, J=7.8Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.90 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.22-1.57 (m), 1.63 (m, 1H), 1.77-1.96 (m), 2.12 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.38 (dd, J=13.3Hz, 6.6Hz, 1H), 2.83 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 2.84 (s, 1H), 3.45 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.46 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.51 (dd, J=11.4Hz, 1.8Hz, 1H), 3.60 (d, J=11.7Hz, 1H), 3.91 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.94 (d, J=9.9Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 8.02 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 682.59 (M+H).		

40

【0605】

50

【化 2 2 9】

101	$R^I = Et$ $R^{II} = Et$ $R^{III} = Me$ $R^{IV} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - (2-アミノ-2-エチルブトキシ) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.62 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.78 (t, 3H, 部分的に不明瞭), 0.86 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.90 (d, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.19-1.56 (m), 1.14 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.77-1.96 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m), 2.37 (dd, $J=13.2$ Hz, 6.6 Hz, 1H), 2.82 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.92 (d, $J=4.3$ Hz, 3H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.52 (dd, $J=11.5$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 3.61 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.90-3.96 (m, 2H), 5.45 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.78 (m, 1H) 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 696.53$ (M+H).		

10

【0606】

【化 2 3 0】

102	$R^I = Et$ $R^{II} = Et$ $R^{III} = i-Pr$ $R^{IV} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - (2-アミノ-2-エチルブトキシ) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(1-メチルエチル) アミノ] カルボニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.64 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.78 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.90 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.19-1.46 (m), 1.21 (s, 3H), 1.25 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.76-1.97 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.37 (dd, $J=13.3, 6.7$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.43-3.48 (m), 3.52 (dd, $J=11.5$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.60 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.89-3.95 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.56 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 724.58$ (M+H).		

20

30

【0607】

【化 2 3 1】

103	$R^I = Me$ $R^{II} = i-Pr$ $R^{III} = H$ $R^{IV} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [(2S) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm, 選択した共鳴) 0.49 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.90 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 2.35 (dd, $J=6.6, 13.3$ Hz, 1H, H-13), 2.84 (s, H-7), 3.01 (d, $J=10.1$ Hz, 1H, H-15), 5.44 (m, 1H, H-5), 6.63 (ddd, $J=6.6, 10.1, 12$ Hz, 1H, H-14), 8.02 (s, 1H, トリアゾール) 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 682.8$ (M+H).		

40

【0608】

【化 2 3 2】

104	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = i\text{-Pr}$ $R^{III} = \text{Me}$ $R^{IV} = \text{H}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2S) - 2\text{-アミノ}-2, 3\text{-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(\text{メチルアミノ}) \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール}-1\text{-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ}-1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル}-4H - 1, 4a\text{-プロパノ}-2H\text{-フェナントロ}[1, 2-c] \text{ピラン}-7\text{-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm, 選択した共鳴)}$ 0.47 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 3H), 0.82 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.86 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.90 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 2.35 (dd, $J=6.6, 13.3\text{Hz}$, 1H, H-13), 2.92 (brs, 3H, NCH_3), 3.98 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H, H-15), 5.44 (m, 1H, H-5), 6.63 (ddd, $J=6.6, 9.9, 11.8\text{Hz}$, 1H, H-14), 8.00 (s, 1H, トリアゾール), 8.77 (m, 1H, NH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 696.37$ (M+H).		

10

【0609】

【化 2 3 3】

105	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = i\text{-Pr}$ $R^{III} = n\text{-Pr}$ $R^{IV} = \text{H}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2S) - 2\text{-アミノ}-2, 3\text{-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(\text{プロピルアミノ}) \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール}-1\text{-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ}-1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル}-4H - 1, 4a\text{-プロパノ}-2H\text{-フェナントロ}[1, 2-c] \text{ピラン}-7\text{-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm, 選択した共鳴)}$ 0.46 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 3H), 0.82 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.86 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.90 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 2.34 (dd, $J=6.6, 13.4\text{Hz}$, 1H, H-13), 2.84 (s, 1H, H-7), 3.98 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H, H-15), 5.44 (m, 1H, H-5), 6.61 (ddd, $J=6.6, 9.9, 12.0\text{Hz}$, 1H, H-14), 8.01 (s, 1H, トリアゾール), 8.81 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H, NH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 724.47$ (M+H).		

20

【0610】

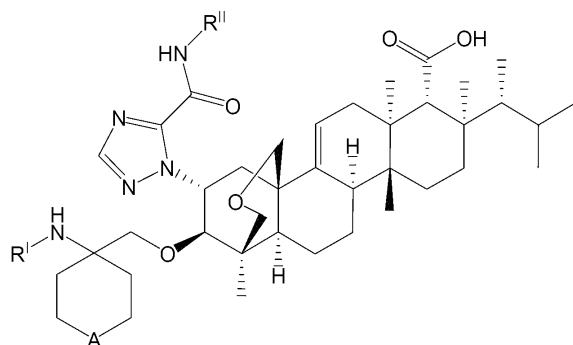
実施例 106-117

以下の化合物を上記の実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した：

【0611】

30

【化 2 3 4】



10

106	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $A = CH_2$	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [(1-アミノシクロヘキシル) メトキシ] - 8 - [(1 <i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ[1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (MeOH- <i>d</i> ₄ , 500MHz, ppm) δ0.78 (m, 6H), 0.84 (m, 9H), 1.12 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.20-1.62 (m, 18H), 1.80-1.95 (m, 6H), 2.10 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.03 (d, 1H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.90 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.63 (m, 1H). 質量スペクトル: (ESI) <i>m/z</i> = 694 (M+H).		

20

【0 6 1 2】

【化 2 3 5】

107	$R^I = Me$ $R^{II} = H$ $A = CH_2$	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1 <i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 15 - [(1-メチルアミノ) シクロヘキシル] メトキシ - 1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ[1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (MeOH- <i>d</i> ₄ , 500MHz, ppm) δ0.80 (m, 6H), 0.84 (d, 3H), 0.91 (m, 6H), 1.14 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.22-1.70 (m, 15H), 1.80-2.00 (m, 8H), 2.13 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 3.19 (d, 1H), 3.42-3.70 (m, 4H), 3.90 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 8.05 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) <i>m/z</i> = 708 (M+H).		

30

【0 6 1 3】

【化 2 3 6】

108	$R^I = H$ $R^{II} = i-Pr$ $A = CH_2$	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) - 15 - [(1-アミノシクロヘキシル) メトキシ] - 8 - [(1 <i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(1-メチルエチル) アミノ] カルボニル] - 1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ[1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (MeOH- <i>d</i> ₄ , 500MHz, ppm) δ0.80 (m, 6H), 0.88 (m, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.21-1.70 (m, 24H), 1.80-1.97 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.00 (d, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.55 (d, 1H). 質量スペクトル: (ESI) <i>m/z</i> = 737 (M+H).		

40

【0 6 1 4】

50

【化 2 3 7】

109	$R^I = Et$ $R^{II} = H$ $A = CH_2$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[1 - (エチルアミノ) シクロヘキシル] メトキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 (塩酸塩)$
^1H NMR (MeOH- d_4 , 500MHz, ppm) δ 0.80 (m, 6H), 0.88 (m, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.20-1.92 (m, 28H), 2.10 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.83 (m, 3H), 3.20 (d, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.12 (d, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 8.10 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 723$ (M+H).		

10

【0 6 1 5】

【化 2 3 8】

110	$R^I = n - Pr$ $R^{II} = H$ $A = CH_2$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[1 - (プロピルアミノ) シクロヘキシル] メトキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸$
^1H NMR (MeOH- d_4 , 500MHz, ppm) δ 0.80 (m, 6H), 0.84 (d, 3H), 0.90 (m, 6H), 1.02 (t, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.15-1.70 (m, 14H), 1.71-1.98 (m, 7H), 2.10 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.22 (d, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.60 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 5.42 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 8.05 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 737$ (M+H).		

20

【0 6 1 6】

【化 2 3 9】

111	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $A = O$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [(4 - アミノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メトキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸$
^1H NMR (CD ₃ OD, 500MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.86 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 1.15 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20-1.36 (m), 1.40-1.57 (m), 1.58-1.72 (m), 1.78-1.98 (m), 2.13 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.38 (dd, J=13.5, 6.6Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.21 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.31 (部分的に不明瞭), 3.47 (d, J=12.2, 1H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.72 (m, 1H), 3.93 (d, J=11.9Hz, 1H), 4.01 (d, J=10.1Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 8.08 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 696.61$ (M+H).		

30

40

【0 6 1 7】

【化 2 4 0】

112	$R^I=H$ $R^{II}=Me$ $A=O$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [(4\text{-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル})\text{メトキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(メチルアミノ)\text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ}[1, 2-c]\text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 1.15 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.20-1.72 (m), 1.80-1.98 (m), 2.14 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.37 (dd, $J=13.3, 6.4$ Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.86 (m, 部分的に不明瞭, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.22 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.30 (部分的に不明瞭), 3.47 (d, $J=12.1$, 1H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.72 (m, 1H), 3.93 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 8.06 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=710.75$ (M+H).		

10

【0618】

【化 2 4 1】

113	$R^I=Me$ $R^{II}=Me$ $A=O$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(メチルアミノ)\text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 15 - [[\text{テトラヒドロ-4-(メチルアミノ)-2H-ピラン-4-イル}]\text{メトキシ}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ}[1, 2-c]\text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.90 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.92 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23-1.72 (m), 1.77-1.98 (m), 2.13 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.38 (dd, 部分的に不明瞭, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.90 (m, 部分的に不明瞭, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.32-3.39 (m, 2H, 部分的に不明瞭), 3.50 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.53 (dd, 1H, 部分的に不明瞭), 3.60 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 3.62 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.80 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 3.85 (m, 2H, 部分的に不明瞭), 4.15 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 8.07 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=724.69$ (M+H).		

20

30

【0619】

【化 2 4 2】

114	$R^I=H$ $R^{II}=i-Pr$ $A=O$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [(4\text{-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル})\text{メトキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(メチルアミノ)\text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ}[1, 2-c]\text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.91 (d, $J=6.6$, 3H, 部分的に不明瞭), 1.16 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.25 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.16-1.70 (m), 1.80-1.98 (m), 2.15 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.38 (dd, $J=13.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.18 (d, $J=10.3$, 1H, 部分的に不明瞭), 3.22 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 3.48 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.51-3.63 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.93 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 8.07 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=738.78$ (M+H).		

40

【0620】

50

【化 2 4 3】

115	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = i\text{-Pr}$ $A = \text{O}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(1\text{-メチルエチル})\text{アミノ}] \text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール} - 1\text{-イル}] - 15 - [[\text{テトラヒドロ} - 4 - (\text{メチルアミノ}) - 2H\text{-ピラン} - 4\text{-イル}] \text{メトキシ}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ} - 1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル} - 4H - 1, 4a\text{-プロバノ} - 2H\text{-フェナントロ}[1, 2\text{-c}] \text{ピラン} - 7\text{-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 500MHz, ppm)}$ δ 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.85 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 0.89 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.90 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.24 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 1.25 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H), 1.13–1.70 (m), 1.76–1.96 (m), 2.11 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.36 (dd, 部分的に不明瞭, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.32–3.39 (m, 2H, 部分的に不明瞭), 3.48 (d, $J=11.8\text{ Hz}$, 1H), 3.51 (dd, $J=11.7, 2.1\text{ Hz}$, 1H), 3.59 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.60 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 3.78 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 3.81 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.86 (d, $J=12.0\text{ Hz}$, 1H), 4.11 (d, $J=9.7\text{ Hz}$, 1H), 4.18 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 8.05 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 752.80$ (M+H).		

10

【0 6 2 1】

【化 2 4 4】

116	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{Me}$ $A = \text{S}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(1\text{-メチルアミノ})\text{カルボニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール} - 1\text{-イル}] - 15 - [[\text{テトラヒドロ} - 4 - (\text{メチルアミノ}) - 2H\text{-チオピラン} - 4\text{-イル}] \text{メトキシ}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ} - 1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル} - 4H - 1, 4a\text{-プロバノ} - 2H\text{-フェナントロ}[1, 2\text{-c}] \text{ピラン} - 7\text{-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 500MHz, ppm)}$ δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.92 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23–1.38 (m), 1.43 (m, 1H), 1.47–1.58 (m, 2H), 1.60–1.73 (m, 3H), 1.74–1.98 (m), 2.07–2.24 (m), 2.38 (dd, 部分的に不明瞭, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.94 (m, 部分的に不明瞭, 1H), 3.23 (d, $J=11.0\text{ Hz}$, 1H), 3.49 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.53 (dd, 1H, 部分的に不明瞭), 3.62 (d, $J=11.5\text{ Hz}$, 1H), 3.72 (d, $J=11.2\text{ Hz}$, 1H), 3.88 (d, $J=11.9\text{ Hz}$, 1H), 4.12 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 8.07 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 740.76$ (M+H).		

20

30

【0 6 2 2】

【化 2 4 5】

117	$R^I = Me$ $R^{II} = Me$ $A = SO_2$	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) - 8 - [(1 <i>R</i>) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 1 <i>H</i> - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[テトラヒドロ - 4 - (メチルアミノ) - 1, 1 - ジオキシド - 2 <i>H</i> - チオピラン - 4 - イル] メトキシ] - 1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> - ドデカヒドロ - 1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> - テトラメチル - 4 <i>H</i> - 1, 4 <i>a</i> - プロパノ - 2 <i>H</i> - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 500MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (d, <i>J</i> = 6.6Hz, 3H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.9Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23 - 1.38 (m), 1.43 (m, 1H), 1.49 - 1.56 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.82 - 1.98 (m), 2.06 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.25 (m, 部分的に不明瞭, 1H), 2.35 (m, 部分的に不明瞭, 1H), 2.39 (dd, 部分的に不明瞭, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.88 (m, 部分的に不明瞭, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.08 (m, 部分的に不明瞭, 2H), 3.36 (d, <i>J</i> = 11.5Hz, 1H), 3.52 (m, 部分的に不明瞭, 2H), 3.63 (d, <i>J</i> = 11.5Hz, 1H), 3.88 (m, 部分的に不明瞭, 2H), 4.20 (d, <i>J</i> = 10.1Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 8.08 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) <i>m/z</i> = 772.78 (M+H).		

10

【0623】

実施例 118

(1*S*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*, 14*R*, 15*R*) - 14 - [3 - (アミノカルボニル) - 5 - ブロモ - 1*H* - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2*R*) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1*R*) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6*a*, 7, 8, 9, 10, 10*a*, 10*b*, 11, 12, 12*a* - ドデカヒドロ - 1, 6*a*, 8, 10*a* - テトラメチル - 4*H* - 1, 4*a* - プロパノ - 2*H* - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 (実施例 118A)

20

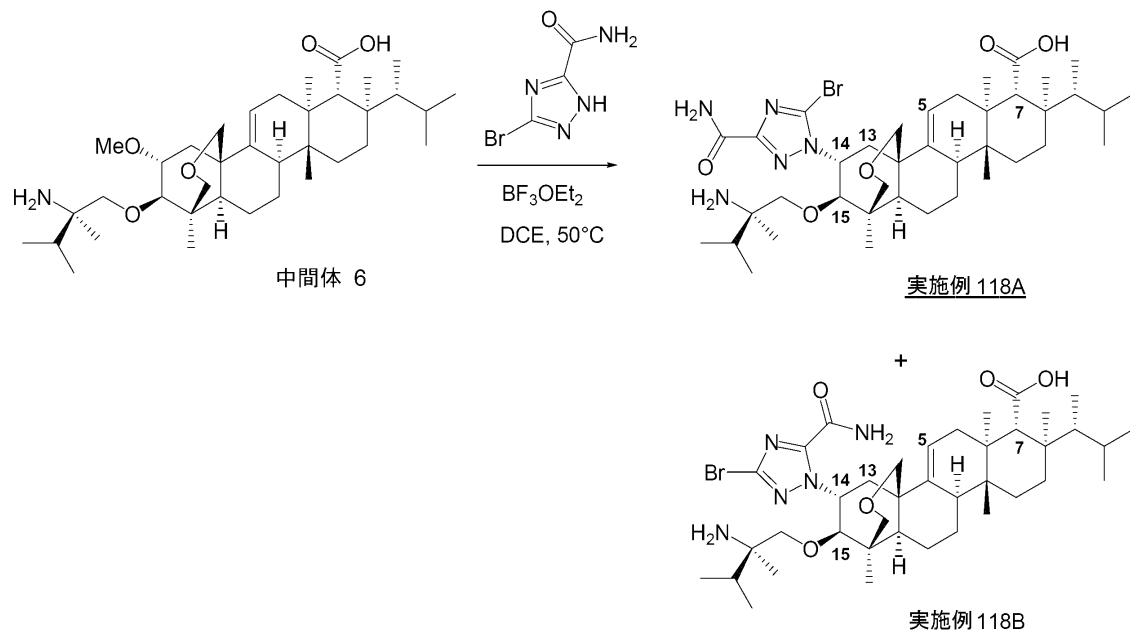
及び

(1*S*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*, 14*R*, 15*R*) - 14 - [5 - (アミノカルボニル) - 3 - ブロモ - 1*H* - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2*R*) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1*R*) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6*a*, 7, 8, 9, 10, 10*a*, 10*b*, 11, 12, 12*a* - ドデカヒドロ - 1, 6*a*, 8, 10*a* - テトラメチル - 4*H* - 1, 4*a* - プロパノ - 2*H* - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 (実施例 118B)

30

【0624】

【化 2 4 6】



10

【0 6 2 5】

20

1, 2-ジクロロエタン (1. 39 mL) 中の中間体 6 (50 mg、0. 083 mmol) の攪拌混合物を三フッ化ホウ素エーテラート (158 μ L、1. 25 mmol) 及び 3-ブロモ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボキサミド (64 mg、0. 332 mmol) で処理し、50°C に加熱した。2. 5 時間後、反応物を室温に冷却し、逆相 HPLC (C-18、アセトニトリル：水中 0. 1% トリフルオロ酢酸) により、質量指向収集 (mass directed correction) (m/z 760. 4) を使用してクロマトグラフィーを行い、2 つの生成物を得た。最初に溶出する異性体を含有する分画を合わせ、凍結乾燥して、実施例 118A (10. 6 mg) を白色固体として得た。2 番目に溶出する異性体を含有する分画を合わせ、凍結乾燥して、実施例 118B (8. 2 mg) を白色固体として得た。

30

【0 6 2 6】

実施例 118A：

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz, ppm, 選択した共鳴) 0. 76–0. 91 (m), 1. 14 (s, 3H), 1. 20 (s, 3H), 2. 38 (dd, J=6. 3, 13. 4 Hz, 1H, H-13), 2. 84 (s, 1H, H-7), 5. 50 (m, 1H, H-5), 8. 82 (ddd, J=6. 3, 9. 9, 12. 0 Hz, 1H, H-14)。

【0 6 2 7】

実施例 118B：

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz, ppm, 選択した共鳴) 0. 77 (s, 3H), 0. 77 (d, J=7. 3 Hz, 3H), 0. 81–0. 91 (m), 1. 16 (s, 3H), 1. 21 (s, 3H), 2. 44 (dd, 6. 4, 13. 2 Hz, 1H, H-13), 2. 84 (s, 1H, H-7), 5. 48 (m, 1H, H-5), 6. 70 (m, 1H, H-14)。

40

【0 6 2 8】

実施例 119

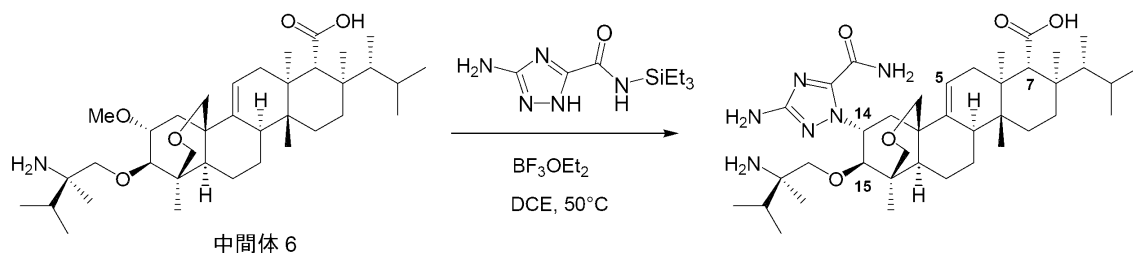
(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–14–[3-アミノ-5-(アミノカルボニル)–1H-1, 2, 4-トリアゾール–1-イル]–15–[[(2R)–2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ]–8–[(1R)–1, 2-ジメチルプロピル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10

50

a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸

【0629】

【化247】



10

【0630】

1, 2-ジクロロエタン (1.39 mL) 中の中間体 6 (50 mg、0.083 mmol) の攪拌混合物を三フッ化ホウ素エーテラート (158 μ L、1.25 mmol)、及び 3-アミノ-N-(トリエチルシリル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボキサミド (80 mg、0.332 mmol) で処理し、50°C で加熱した。2.5 時間後、反応物を室温に冷却し、逆相 HPLC (C-18、アセトニトリル：水中 0.1% トリフルオロ酢酸) により、質量指向収集 (m/z 697.5) を使用してクロマトグラフィーを行い、標題化合物を白色固体として得た (24.2 mg)。

20

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm, 選択した共鳴) 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, $J=8.7$ Hz, 3H), 0.84–0.92 (m), 1.15 (s), 1.21 (s), 2.33 (dd, $J=6.5, 13.4$ Hz, 1H, H-13), 2.84 (s, 1H, H-7), 3.83 (d, $J=9.9$ Hz, 1H, H-15), 5.47 (m, 1H, H-5), 6.47 (m, 1H, H-14)。

【0631】

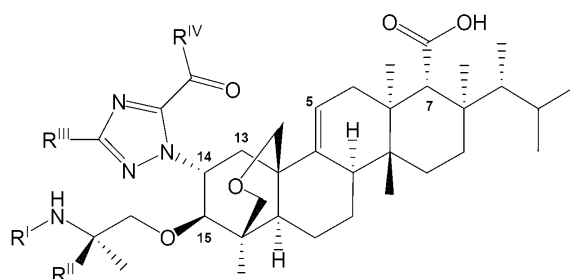
実施例 120-122

以下の化合物を上記の実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した：

【0632】

30

【化248】



40

120	$\text{R}^{\text{I}}=\text{H}$ $\text{R}^{\text{II}}=\text{i-Pr}$ $\text{R}^{\text{III}}=\text{Br}$ $\text{R}^{\text{IV}}=\text{OMe}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ]-14-[3-プロモ-5-(メトキシカルボニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-8-[(1R)-1, 2-ジメチルプロピル]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸
^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm, 選択した共鳴) 0.77 (s, 3H), 0.77 (d, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.83–0.91 (m), 1.16 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 2.51 (dd, 6.3, 13.2 Hz, 1H, H-13), 2.84 (s, 1H, H-7), 3.99 (s, 3H, CO_2Me), 5.49 (m, 1H, H-5), 6.56 (m, 1H, H-14).		

50

【0633】

【化249】

121	$R^I=H$ $R^{II}=t-Bu$ $R^{III}=Br$ $R^{IV}=NH_2$	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) -14- [5-(アミノカルボニル) -3-ブromo-1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -15- [[(2 <i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1 <i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ[1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm, 選択した共鳴) 0.77 (s, 3H), 0.77 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.86 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.89 (s, 9H, t-Bu), 0.90 (d, J=7.8Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 2.46 (dd, 6.4, 13.3Hz, 1H, H-13), 2.85 (s, 1H, H-7), 5.48 (m, 1H, H-5), 6.73 (m, 1H, H-14).		

10

【0634】

【化250】

122	$R^I=Me$ $R^{II}=i-Pr$ $R^{III}=NH_2$ $R^{IV}=NHMe$	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) -15- [[(2 <i>R</i>) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -14- [3-アミノ-5-[(メチルアミノ)カルボニル] -1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -8- [(1 <i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ[1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.84 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.32 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.64 (m), 1.72-1.95 (m), 2.00-2.22 (m), 2.32 (dd, 1H, H13), 2.43 (s, 3H, NMe), 2.84 (s, 1H, H7), 2.86 (s, 3H, NMe), 3.18 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.49 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5) 及び 6.46 (m, 1H, H14). 質量スペクトル: (ESI) m/z (M+H). =725.49.		

20

30

【0635】

実施例123

(1*S*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*, 14*R*, 15*R*) -14- [3-(アミノスルホニル) -1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] -15- [[(2*R*) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1*R*) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6*a*, 7, 8, 9, 10, 10*a*, 10*b*, 11, 12, 12*a*-ドデカヒドロ-1, 6*a*, 8, 10*a*-テトラメチル-4*H*-1, 4*a*-プロパノ-2*H*-フェナントロ[1, 2-*c*] ピラン-7-カルボン酸 (実施例123A)

及び

40

(1*S*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*, 14*R*, 15*R*) -14- [3-(アミノスルホニル) -1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -15- [[(2*R*) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1*R*) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6*a*, 7, 8, 9, 10, 10*a*, 10*b*, 11, 12, 12*a*-ドデカヒドロ-1, 6*a*, 8, 10*a*-テトラメチル-4*H*-1, 4*a*-プロパノ-2*H*-フェナントロ[1, 2-*c*] ピラン-7-カルボン酸 (実施例123B)

及び

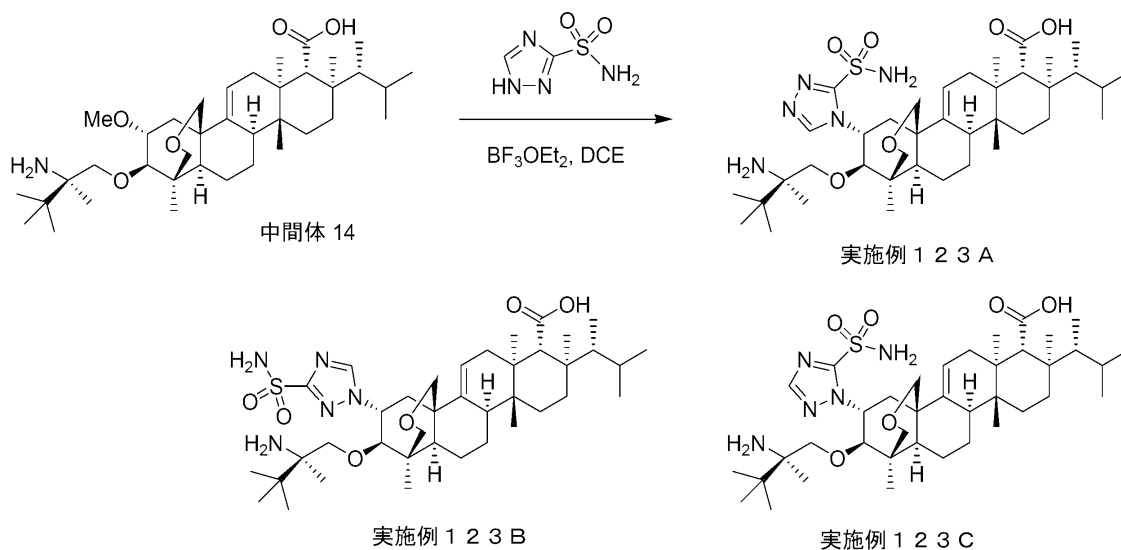
(1*S*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*, 14*R*, 15*R*) -14- [5-(アミノスルホニル) -1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]

50

－15－[[(2R)－2－アミノ－2, 3, 3－トリメチルブチル] オキシ]－8－[(1R)－1, 2－ジメチルプロピル]－1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a－ドデカヒドロ－1, 6a, 8, 10a－テトラメチル－4H－1, 4a－プロパノ－2H－フェナントロ[1, 2－c]ピラシン－7－カルボン酸（実施例123C）

【0636】

【化251】



10

20

【0637】

ジクロロエタン（0.8 mL）中の中間体14（50 mg、0.08 mmol）の溶液を1H－1, 2, 4－トリアゾール－5－スルホンアミド（「J. Heterocycl. Chem.」、1988年、第25巻、p. 1857（その記載全体が本明細書に援用される）；50 mg、0.39 mmol）で、次いでBF₃OEt₂（0.10 mL、0.80 mmol）で処理し、この混合物を窒素下、50℃で加熱した。1.5時間後、反応物を室温に冷却し、次に真空中で濃縮した。粗生成物混合物をメタノール（3 mL）中に懸濁し、焼結ガラス漏斗を通して濾過した。濾液を分取HPLC（19 x 100 mm

30

【0638】

実施例123A：

¹H NMR（CD₃OD, 500 MHz, ppm, 選択した共鳴）δ 6.10（m, 1H）, 9.12（s, 1H）。

質量スペクトル：（ESI）m/z = 732.49（M+H）。

40

【0639】

実施例123B：

¹H NMR（CD₃OD, 500 MHz, ppm, 選択した共鳴）δ 5.68（m, 1H）, 8.67（s, 1H）。

質量スペクトル：（ESI）m/z = 732.49（M+H）。

【0640】

実施例123C：

¹H NMR（CD₃OD, 500 MHz, ppm）δ 0.77（s, 3H）, 0.78（d, 3H, 部分的に不明瞭）, 0.84（s, 3H）, 0.85（d, 3H, 部分的に不明瞭）, 0.87（s, 9H）, 0.90（d, J = 6.9 Hz, 3H）, 0.91（

50

s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13–1.98 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.52 (dd, $J=13.4\text{ Hz}$, 6.4 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.06 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 3.48 (d, $J=11.9\text{ Hz}$, 1H), 3.53 (dd, $J=13.3\text{ Hz}$, 1.8 Hz, 1H), 3.60 (d, $J=11.4\text{ Hz}$, 1H), 3.72 (d, $J=9.9\text{ Hz}$, 1H), 3.98 (d, $J=11.9\text{ Hz}$, 1H), 4.08 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 8.07 (s, 1H)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 732.49$ (M+H)。

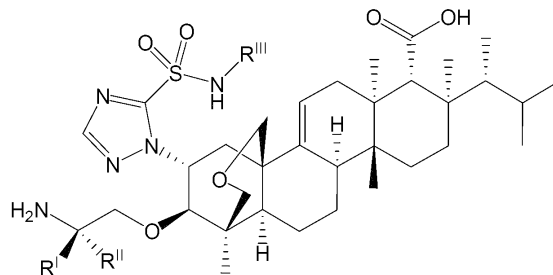
【0641】

実施例 124–127

以下の化合物を上記の実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した:

【0642】

【化252】



124	$R^I = Et$ $R^{II} = Et$ $R^{III} = H$	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>)–15–(2-アミノ-2-エチルブトキシ)–14–[5–(アミノスルホニル)–1 <i>H</i> –1, 2, 4-トリアゾール–1-イル]–8–[(1 <i>R</i>)–1, 2-ジメチルプロピル]–1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> –ドデカヒドロ–1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> –テトラメチル–4 <i>H</i> –1, 4 <i>a</i> –プロパノ–2 <i>H</i> –フェナントロ[1, 2– <i>c</i>]ピラン–7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 500MHz, ppm) δ 0.61 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.80 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 0.86 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.90 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 1.14 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.22–1.56 (m), 1.63 (m, 1H), 1.72–1.97 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.46 (dd, $J=13.4\text{ Hz}$, 6.5 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.96 (d, $J=10.1\text{ Hz}$, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.52 (dd, $J=11.7\text{ Hz}$, 1.6 Hz, 1H), 3.59 (d, $J=11.7\text{ Hz}$, 1H), 3.93 (d, $J=11.8\text{ Hz}$, 1H), 4.01 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 8.07 (s, 1H)。 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 718.50$ (M+H)。 		

【0643】

10

20

30

【化 2 5 3】

125	$R^I = Et$ $R^{II} = Et$ $R^{III} = Et$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - (2\text{-アミノ-2-エチルブトキシ}) - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(エチルアミノ)スルホニル] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.61 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.79 (t, $J=7.7$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.90 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 1.13 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.22-1.36 (m), 1.40-1.56 (m), 1.63 (m, 1H), 1.74-1.97 (m), 2.12 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.43 (dd, $J=13.3$ Hz, 6.4 Hz, 1), 2.84 (s, 1H), 2.97 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.25-3.33 (m, 2H, 部分的に不明瞭), 3.47 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J=11.6$ Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.59 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 8.08 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=746.38$ (M+H).		

10

【0 6 4 4】

【化 2 5 4】

126	$R^I = Et$ $R^{II} = Et$ $R^{III} = n-Pr$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - (2\text{-アミノ-2-エチルブトキシ}) - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(プロピルアミノ)スルホニル] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.62 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.80 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.22-1.36 (m), 1.38-1.66 (m), 1.74-1.99 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.43 (dd, $J=13.5$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.97 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.44-3.62 (m, 4H), 3.94 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 8.08 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=760.53$ (M+H).		

20

30

【0 6 4 5】

【化 2 5 5】

127	$R^I = i-Pr$ $R^{II} = Me$ $R^{III} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 14 - [5 - (\text{アミノスルホニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.82 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.86 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.86 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.90 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 1.14 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.10-1.56 (m), 1.74-1.96 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.49 (dd, $J=13.3$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.95 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.50-3.56 (m, 2H), 3.60 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.44 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 8.07 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=718.53$ (M+H).		

40

【0 6 4 6】

50

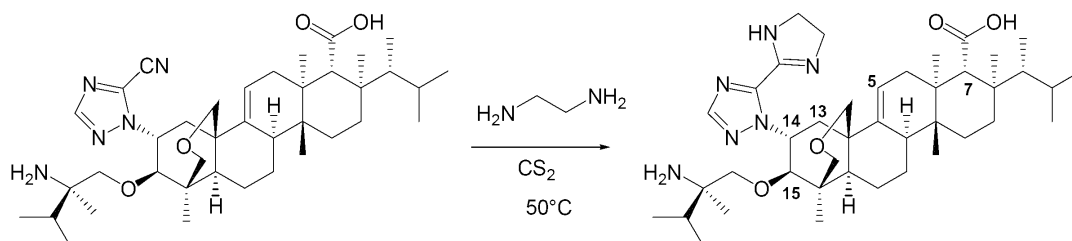
実施例 128

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - (4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

【0647】

【化256】

10



【0648】

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] 14 - (5-シアノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例 5B、18mg、0.027mmol)、1, 2-エタンジアミン (0.7mL、17.0mmol)、及び二硫化炭素 (50μL、0.84mmol) の溶液を窒素でブランケット処理し、50℃の油浴中に18時間置いた。混合物を室温に冷却し、蒸発させ、残留する油を逆相HPLCにより、19x150mm サンファイア分取C18 OBDカラムを使用し、アセトニトリル/水+0.1% TFAで溶出して精製した。分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、標題化合物をTFA塩として得た (8.2mg)。

¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.65 (m), 1.74-1.99 (m), 2.11-2.21 (m), 2.64 (dd, 1H, H13), 2.68 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.49 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 4.20 (m), 5.53 (dd, 1H, H5), 5.78 (m, 1H, H14), 8.29 (s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) m/z = 707.76 (M+H)

【0649】

実施例 129

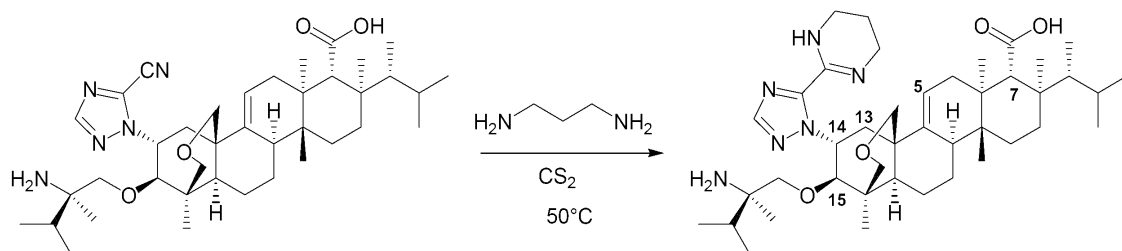
(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-ピリミジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 1

50

0 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸

【0650】

【化257】



【0651】

1, 3-プロパンジアミンを使用したことを除いて、実施例128に記載のものと同様の方法により標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.93 (d, 3H, Me), 1.14 (brs, 3H, Me), 1.20 (brs, 3H, Me), 1.22–1.34 (m), 1.40–1.44 (m), 1.48–1.56 (m), 1.59–1.65 (m), 1.76–2.06 (m), 2.11–2.21 (m), 2.35 (dd, 1H, H13), 2.58 (d, 1H), 2.84 (brs, 1H, H7), 3.00 (m), 3.46 (m), 3.53 (m), 3.60 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5), 5.85 (m, 1H, H14), 8.03 (s, 1H, トリアゾール)。

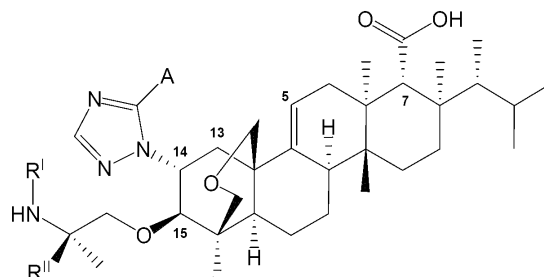
【0652】

実施例130–136

以下の化合物を上記の実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した：

【0653】

【化 2 5 8】



130	$R^I = H$ $R^{II} = i-Pr$ $A =$	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 15 - [[(2<i>R</i>) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - (4, 5-ジヒドロ-1-メチル-1<i>H</i>-イミダゾール-2-イル) - 1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ[1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸 ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.72 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.65 (m), 1.80-1.99 (m), 2.11-2.21 (m), 2.26 (dd, 1H, H13), 2.70 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 2.88 (brs, 3H, NMe), 3.47 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.65 (m), 3.87 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 5.46 (d, 1H, H5), 5.79 (m, 1H, H14), 8.17 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 721.47 (M+H).

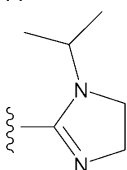
【0654】

【化 2 5 9】

131	$R^I = H$ $R^{II} = i-Pr$ $A =$	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 15 - [[(2<i>R</i>) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1-エチル-4, 5-ジヒドロ-1<i>H</i>-イミダゾール-2-イル) - 1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ[1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸 ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.37 (t, 3H, CH₂CH₃), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.56 (m), 1.58-1.64 (m), 1.78-1.96 (m), 2.11-2.21 (m), 2.50 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 3.10 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.58 (m), 3.62 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.65 (m), 3.69 (m), 3.90 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 4.18-4.30 (m), 5.52 (dd, 1H, H5), 5.79 (m, 1H, H14), 8.36 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 735.49 (M+H).

【0655】

【化 2 6 0】

132	$R^I=H$ $R^{II}=i-Pr$ $A=$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -14- [5- [4, 5-ジヒドロ-1- (1-メチルエチル) -1H-イミダゾール-2-イル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.36 (dd, 3H, CH (C H3) 2), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.54 (m), 1.58-1.64 (m), 1.78-1.96 (m), 2.11-2.21 (m), 2.44 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 3.23 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.22-4.39 (m), 5.50 (dd, 1H, H5), 5.75 (m, 1H, H14), 8.36 (s, 1H, トリアゾール).

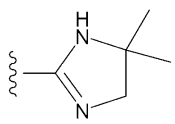
質量スペクトル: (ESI) $m/z=749.54$ (M+H).

10

【0 6 5 6】

20

【化 2 6 1】

133	$R^I=H$ $R^{II}=i-Pr$ $A=$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- [[(2R) -2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] -14- [5- (4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -8- [(1R) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸$

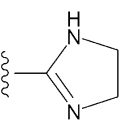
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.41 (brm), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.65 (m), 1.80-1.96 (m), 2.11-2.21 (m), 2.42 (dd, 1H, H13), 2.72 (brd, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.47 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.67 (brm), 3.89 (d, 1H), 3.91 (brd, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.08 (brm, 1H, H14), 8.13 (s, 1H, トリアゾール).

質量スペクトル: (ESI) $m/z=735.52$ (M+H).

30

【0 6 5 7】

【化 2 6 2】

134	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = i\text{-Pr}$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - (4, 5\text{-ジヒドロ-}1H\text{-イミダゾール-}2\text{-イル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}] - 15 - [[(2R) - 2, 3\text{-ジメチル-}2\text{-(メチルアミノ)ブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H\text{-}1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ}[1, 2-c] \text{ピラン-}7\text{-カルボン酸}$

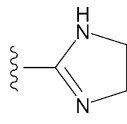
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.65 (m), 1.82-1.99 (m), 2.11-2.21 (m), 2.46 (s, 3H, NMe), 2.60 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.20 (m), 5.53 (dd, 1H, H5), 5.82 (m, 1H, H14), 8.31 (s, 1H, トリアゾール).

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 721.47$ (M+H).

10

【0 6 5 8】

【化 2 6 3】

135	$R^I = \text{H}$ $R^{II} = t\text{-Bu}$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-}2, 3, 3\text{-トリメチルブチル}] \text{オキシ}] - 14 - [5 - (4, 5\text{-ジヒドロ-}1H\text{-イミダゾール-}2\text{-イル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H\text{-}1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ}[1, 2-c] \text{ピラン-}7\text{-カルボン酸}$

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H), 0.78 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.86 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.86 (s, 9H), 0.90 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 1.16 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23-1.67 (m), 1.82-2.06 (m), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.64 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.69 (dd, J=13.5 Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.66 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.73 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.94 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.97 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.15-4.23 (m, 4H), 5.55 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 8.32 (s, 1H).

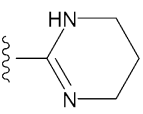
質量スペクトル: (ESI) $m/z = 721.48$ (M+H).

20

30

【0 6 5 9】

【化 2 6 4】

136	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = t\text{-Bu}$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (1, 4, 5, 6\text{-テトラヒドロ-2-ピリミジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 15 - [[(2R) - 2, 3, 3\text{-トリメチル-2-(メチルアミノ)ブチル}] \text{オキシ}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ}[1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 500MHz, ppm)}$ δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.81 (s, 3H), 0.86 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 0.90 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.95 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23-1.67 (m), 1.83-1.98 (m), 2.12-2.23 (m), 2.65 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 2.66 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 3.23 (d, $J=11.2\text{ Hz}$, 1H), 3.54-3.59 (m, 2H), 3.65 (d, $J=11.7\text{ Hz}$, 1H), 3.68-3.77 (m, 5H), 3.90 (d, $J=11.2\text{ Hz}$, 1H), 4.07 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 8.26 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=749.63$ (M+H).		

10

【0660】

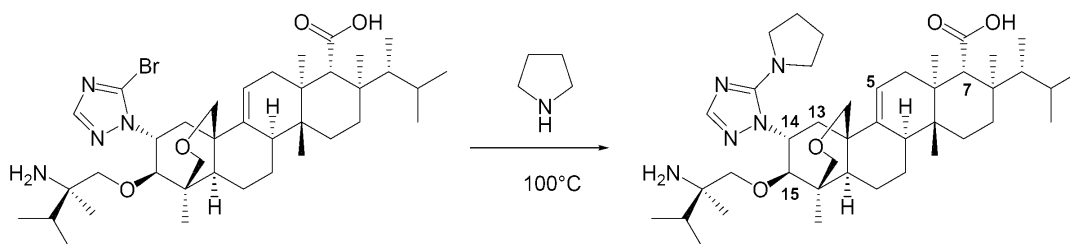
実施例 137

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1-ピロリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

20

【0661】

【化 2 6 5】



30

【0662】

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (5-ブロモ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例 6B、6mg、0.0084mmol)、及びピロリジン (200mg、1.35mmol) の溶液を窒素でブランケット処理し、100℃の油浴中に18時間置いた。混合物を室温に冷却し、蒸発させ、残留する油を逆相HPLCにより、19x150mm サンファイア分取C18 OBDカラムを使用し、アセトニトリル/水+0.1% TFAで溶出して精製した。生成物分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、標題化合物をTFA塩として得た (3.3mg)。

40

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)}$ δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 1.10 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44

50

(m), 1.48–1.65 (m), 1.75–1.98 (m), 2.03–2.15 (m), 2.16–2.21 (m), 2.43 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.98 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.63 (m), 3.72 (m), 3.80 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H, H5), 5.86 (m, 1H, H14), 8.14 (s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 708.46$ (M+H)。

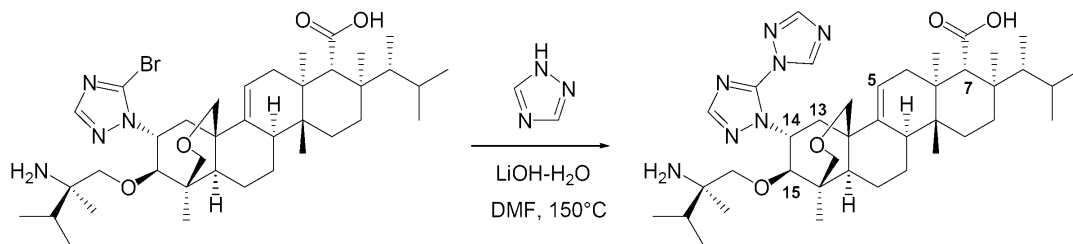
【0663】

実施例138

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2–アミノ–2, 3–ジメチルブチル] オキシ]–14–[1, 5'–ビ–1H–1, 2, 4–トリアゾール]–1'–イル–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸

【0664】

【化266】



【0665】

DMF (0.2 mL) 中の (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2–アミノ–2, 3–ジメチルブチル] オキシ]–14–(5–プロモ–1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸 (実施例6B、9.4 mg、0.013 mmol)、1H–1, 2, 4–トリアゾール (28 mg、0.41 mmol) 及び水酸化リチウム水和物 (15.9 mg、0.38 mmol) の溶液を窒素でブランケット処理し、150℃の油浴中に12時間置いた。混合物を室温に冷却し、逆相HPLCにより、19x150 mm サンファイア分取C18 OBDカラムを使用し、アセトニトリル/水+0.1% TFAで溶出して精製した。生成物分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、標題化合物をTFA塩として得た (1.5 mg)。

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.34 (m), 1.40–1.44 (m), 1.48–1.65 (m), 1.77–1.95 (m), 2.11–2.21 (m), 2.51 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 3.03 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.22 (m, 1H, H14), 8.07 (s, 1H, トリアゾール), 8.36 (s, 1H, トリアゾール) 及び 9.19 (s, 1H, トリアゾール)。

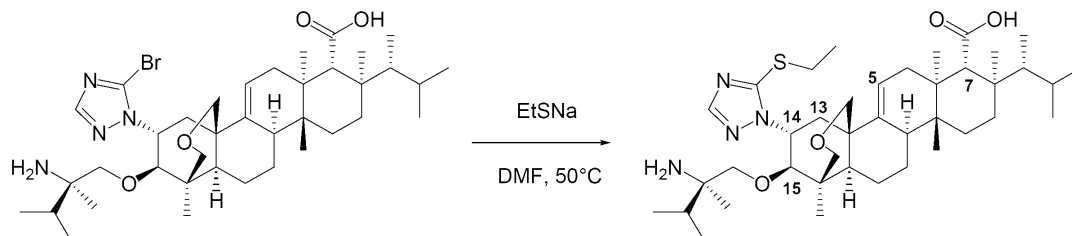
【0666】

実施例 139

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (エチルチオ) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

【0667】

【化267】



10

【0668】

DMF (0.3 mL) 中の (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (5-ブロモ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例 6B, 8.5 mg, 0.012 mmol)、及びナトリウムエタンチオラート (18 mg, 0.214 mmol) の溶液を窒素でブランケット処理し、50℃の油浴中に18時間置いた。混合物を室温に冷却し、蒸発させ、逆相HPLCにより、19 x 150 mm サンファイア分取C18 OBDカラムを使用し、アセトニトリル/水+0.1% TFAで溶出して精製した。生成物分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、標題化合物をTFA塩として得た (5.8 mg)。

20

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.38 (t, SCH₂CH₃), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.72-1.96 (m), 2.10-2.21 (m), 2.24 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.19-3.27 (m), 3.45 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5), 5.53 (m, 1H, H14), 7.99 (s, 1H, トリアゾール)。

30

40

質量スペクトル: (ESI) m/z = 699.50 (M+H)。

【0669】

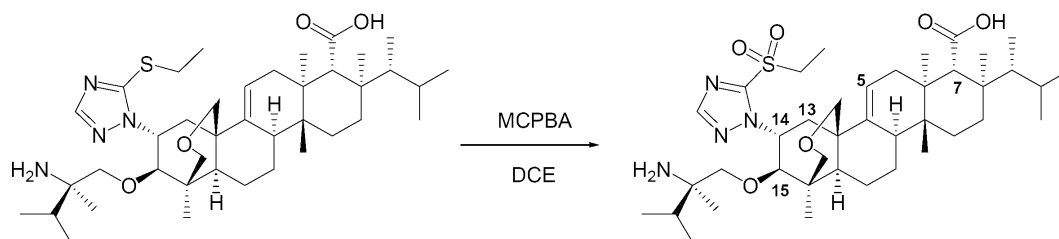
実施例 140

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (エチルスルホニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

【0670】

50

【化 2 6 8】



【0 6 7 1】

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (エチルチオ) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 (実施例 139、9.9mg、0.014mmol)、及び純度約90%のメタクロロ過安息香酸 (9.5mg、0.05mmol) の溶液を窒素でブランケット処理し、室温で1.5時間攪拌した。混合物を蒸発させ、逆相HPLCにより、19x150mm サンファイア分取C18 OBDカラムを使用し、アセトニトリル/水+0.1% TFAで溶出して精製した。生成物分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、標題化合物をTFA塩として得た (6.4mg)。

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.84 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22 - 1.34 (m), 1.41 (t, SCH₂CH₃), 1.40 - 1.44 (m), 1.48 - 1.65 (m), 1.77 - 1.96 (m), 2.10 - 2.21 (m), 2.45 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.95 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.63 (m), 3.70 (m), 3.94 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.44 (dd, 1H, H5), 6.33 (m, 1H, H14), 8.17 (s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) m/z = 731.41 (M+H)。

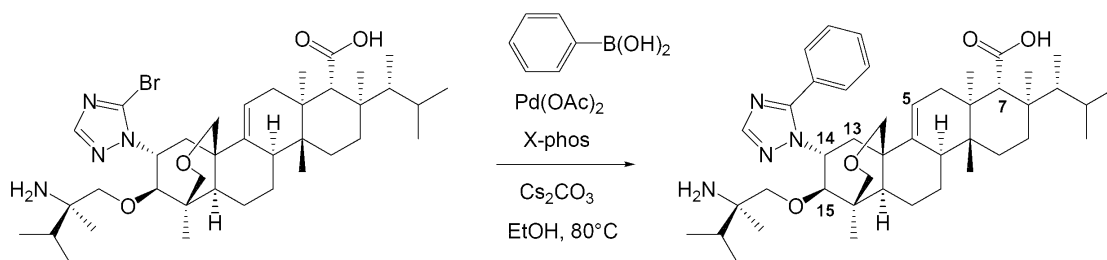
【0 6 7 2】

実施例 141

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (5 - フェニル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸

【0 6 7 3】

【化 2 6 9】



【0 6 7 4】

10

エタノール (2.3 mL) 中の (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (5 - ブロモ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 (実施例 6B, 64 mg, 0.089 mmol)、炭酸セシウム (680 mg, 2.09 mmol)、フェニル硼酸 (139.7 mg, 1.15 mmol)、酢酸パラジウム (II) (11 mg, 0.05 mmol)、及び 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル (11.3 mg, 0.024 mmol) の懸濁液を窒素でブランケット処理し、80℃の油浴中に2時間置いた。混合物を室温に冷却し、濾過し、逆相HPLCにより、19 x 150 mm サンファイア分取C18 OBDカラムを使用し、アセトニトリル／水 + 0.1% TFAで溶出して精製した。生成物分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、標題化合物をTFA塩として得た (22.6 mg)。

20

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23 - 1.34 (m), 1.40 - 1.44 (m), 1.48 - 1.65 (m), 1.71 (m), 1.82 - 1.98 (m), 2.04 - 2.09 (m), 2.13 - 2.21 (m), 2.52 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.89 (m, 1H, H14), 7.58 (brd, ArH), 7.74 (brd, ArH) 及び 8.14 (brs, 1H, トリアゾール)。
質量スペクトル: (ESI) m/z = 715.48 (M+H)。

30

【0 6 7 5】

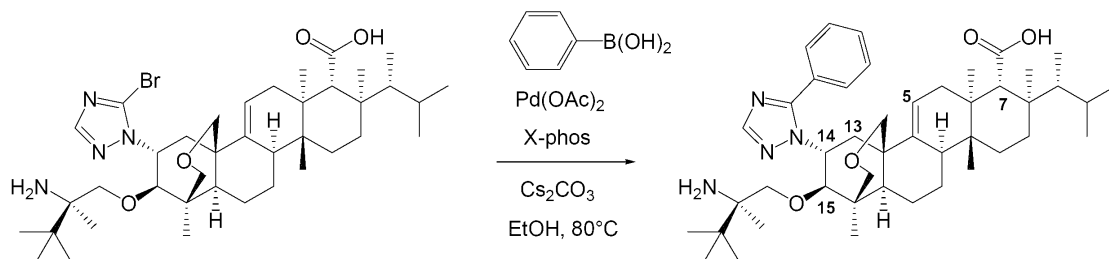
実施例 142

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (5 - フェニル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸

40

【0 6 7 6】

【化 270】



【0677】

10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 14 - (5 - プロモ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 (実施例 11) から出発したことを除いて、実施例 141 に記載のものと同様の方法により標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.78 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.78 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.87 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (s, 3H), 0.91 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23 - 1.67 (m), 1.82 - 2.0 (m), 2.09 (m, 1H), 2.15 - 2.24 (m, 2H), 2.57 (dd, $J=13.8$ Hz, 6.0 Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.91 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J=11.6$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 3.63 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.64 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.81 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.74 (m, 2H), 8.11 (s, 1H)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 729.66$ ($M+H$)。

20

30

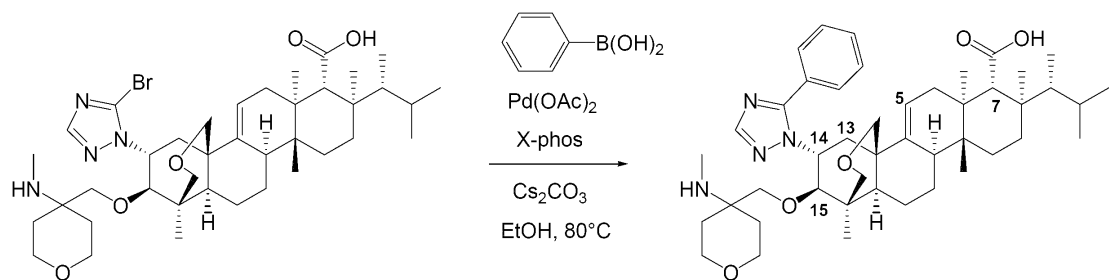
【0678】

実施例 143

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (5 - フェニル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 15 - [[テトラヒドロ - 4 - (メチルアミノ) - 2H - ピラン - 4 - イル] メトキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸

【0679】

【化 271】



40

【0680】

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15

50

R) - 14 - (5-ブロモ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 15 - [[テトラヒドロ-4-(メチルアミノ)-2H-ピラン-4-イル] メトキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例 13) から出発したことを除いて、実施例 141 に記載のものと同様の方法により標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 1.19 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.24-1.78 (m), 1.82-2.06 (m), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.51 (dd, $J=13.5, 6.0\text{ Hz}$, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.30-3.36 (m, 部分的に不明瞭), 3.43 (d, $J=11.2\text{ Hz}$, 1H), 3.47 (d, $J=12.4\text{ Hz}$, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.61 (d, $J=11.7\text{ Hz}$, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 3H), 4.18 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.91 (m, 1H), 7.58-7.65 (m, 3H), 7.75 (m, 2H), 8.18 (s, 1H)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 743.62$ (M+H)。

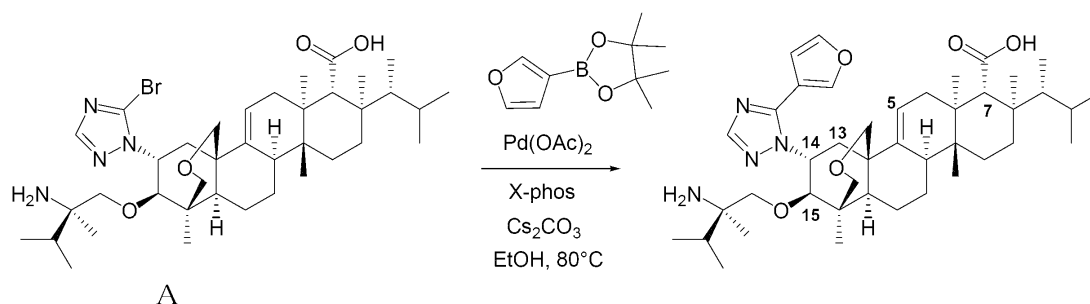
【0681】

実施例 144

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5-(3-フラニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

【0682】

【化272】



【0683】

エタノール (0.2 mL) 及び水 (0.1 mL) 中の (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (5-ブロモ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例 6B、7.8 mg、0.011 mmol)、炭酸セシウム (139 mg、0.427 mmol)、3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フラン (24 mg、0.124 mmol)、酢酸パラジウム (II) (3.5 mg、0.016 mmol)、及び 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (2.2 mg、0.005

mmol) の懸濁液を窒素でブランケット処理し、80℃の油浴中に2.5時間置いた。混合物を室温に冷却し、濾過し、逆相HPLCにより、19x150mm サンファイア分取C18 OBDカラムを使用し、アセトニトリル/水+0.1% TFAで溶出して精製した。生成物分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、標題化合物をTFA塩として得た(2.0mg)。

¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23–1.34 (m), 1.40–1.44 (m), 1.48–1.72 (m), 1.82–2.02 (m), 2.12–2.21 (m), 2.41 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.86 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 5.53 (dd, 1H, H5), 5.90 (m, 1H, H14), 6.91 (d, フラン), 7.74 (dd, フラン), 8.07 (brs) 及び 8.13 (brs, 1H)。

質量スペクトル: (ESI) m/z = 705.42 (M+H)。

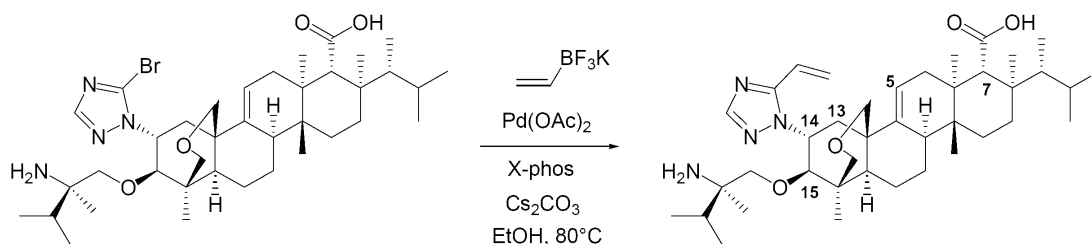
【0684】

実施例145

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2–アミノ–2,3–ジメチルブチル] オキシ]–8–[(1R)–1,2–ジメチルプロピル]–14–(5–エテニル–1H–1,2,4–トリアゾール–1–イル)–1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a–ドデカヒドロ–1,6a,8,10a–テトラメチル–4H–1,4a–プロパノ–2H–フェナントロ[1,2–c]ピラン–7–カルボン酸

【0685】

【化273】



【0686】

エタノール(0.2mL)及び水(0.1mL)中の(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2–アミノ–2,3–ジメチルブチル] オキシ]–8–[(1R)–1,2–ジメチルプロピル]–14–(5–ブromo–1H–1,2,4–トリアゾール–1–イル)–1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a–ドデカヒドロ–1,6a,8,10a–テトラメチル–4H–1,4a–プロパノ–2H–フェナントロ[1,2–c]ピラン–7–カルボン酸(実施例6B、9.4mg、0.013mmol)、炭酸セシウム(134mg、0.411mmol)、カリウムビニルトリフルオロボラート(23.5mg、0.175mmol)、酢酸パラジウム(II)(3.0mg、0.013mmol)、及び2–ジシクロヘキシルホスフィノ–2',4',6'–トリイソプロピルビフェニル(2.2mg、0.005mmol)の懸濁液を窒素でブランケット処理し、80℃の油浴中に6時間置いた。混合物を室温に冷却し、濾過し、逆相HPLCにより、19x150mm サンファイア分取C18 OBDカラムを使用し、アセトニトリル/水+0.1% TFAで溶出して精製した。生成物分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、標題化合物をTFA塩として得た(5.2mg)。

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24–1.36 (m), 1.42–1.46 (m), 1.48–1.67 (m), 1.74 (m), 1.80–1.98 (m), 2.12–2.24 (m), 2.34 (dd, 1H, H13), 2.77 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.50 (dd, 1H, H5), 5.64 (m, 1H, H14), 5.80 (d, 1H, ビニル), 6.37 (d, 1H, ビニル), 6.90 (dd, 1H, ビニル) 及び 8.03 (br s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 665.61$ ($M+H$)。

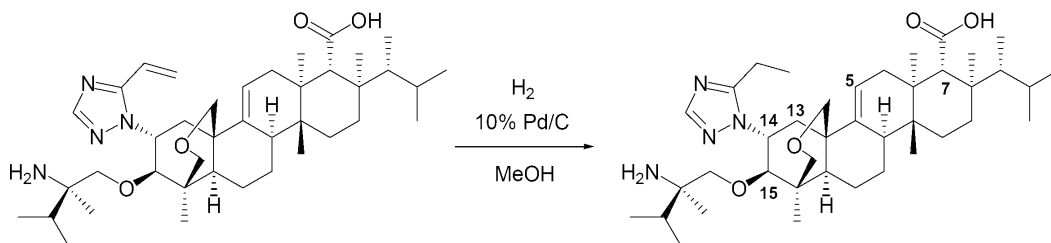
【0687】

実施例 146

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) – 15 – [[(2R) – 2 – アミノ – 2, 3 – ジメチルブチル] オキシ] – 8 – [(1R) – 1, 2 – ジメチルプロピル] – 14 – (5 – エチル – 1H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル) – 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a – ドデカヒドロ – 1, 6a, 8, 10a – テトラメチル – 4H – 1, 4a – プロパノ – 2H – フェナントロ [1, 2 – c] ピラン – 7 – カルボン酸

【0688】

【化 274】



【0689】

メタノール (1.0 mL) 中の (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) – 15 – [[(2R) – 2 – アミノ – 2, 3 – ジメチルブチル] オキシ] – 8 – [(1R) – 1, 2 – ジメチルプロピル] – 14 – (5 – エチル – 1H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル) – 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a – ドデカヒドロ – 1, 6a, 8, 10a – テトラメチル – 4H – 1, 4a – プロパノ – 2H – フェナントロ [1, 2 – c] ピラン – 7 – カルボン酸 (実施例 145、5.0 mg、0.008 mmol)、及び 10% Pd/C (5 mg) の懸濁液を水素のバルーン下、高速で 5 時間攪拌した。混合物を濾過し、逆相 HPLC により、19 x 150 mm サンファイア分取 C18 OBD カラムを使用し、アセトニトリル/水 + 0.1% TFA で溶出して精製した。生成物分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、標題化合物を TFA 塩として得た (4.6 mg)。

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.35 (m), 1.35 (t, 3H, Me), 1.40–1.44 (m), 1.48–1.65 (m), 1.70–1.96 (m), 2.12–2.21 (m), 2.29 (dd, 1H, H13), 2.81 (d, 1H), 2.84 (s, 1

H, H7), 2.87 (m), 3.44 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.48 (m, 1H, H14) 及び 7.92 (brs, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 667.42$ (M+H)。

【0690】

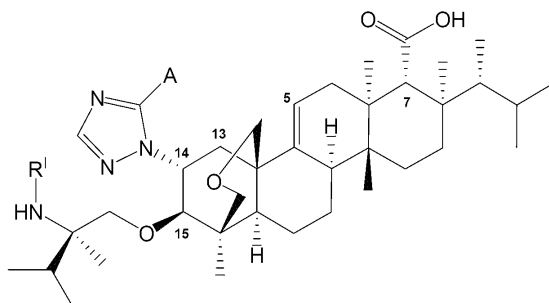
実施例 147-172

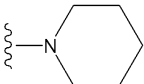
以下の化合物を上記の実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した:

【0691】

【化275】

10



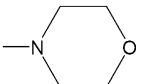
147	$R^I = H$ $A =$ 	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 15 - [[(2<i>R</i>) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1-ピペリジニル) - 1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸 ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.98 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.96 (m), 2.12-2.21 (m), 2.32 (dd, 1H, H13), 2.83 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.13 (m), 3.24 (m), 3.40 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.56 (m), 3.95 (d, 1H), 5.47 (m, 1H, H14), 5.51 (d, 1H, H5), 7.82 (s, 1H, トリアゾール)。 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 722.51$ (M+H)。

20

30

【0692】

【化276】

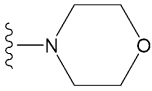
148	$R^I = H$ $A =$ 	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 15 - [[(2<i>R</i>) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-モルフォリニル) - 1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸 ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.95 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.96 (m), 2.12-2.21 (m), 2.31 (dd, 1H, H13), 2.82 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.10 (m), 3.40 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.78 (m), 3.83 (m), 3.94 (d, 1H), 5.46 (m, 1H, H14), 5.53 (dd, 1H, H5), 7.76 (s, 1H, トリアゾール)。 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 724.55$ (M+H)。

40

50

【0693】

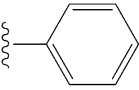
【化277】

149	$R^I = \text{Me}$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3\text{-ジメチル-2- (メチルアミノ) プチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (1\text{-ピペリジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)}$ δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.34 (m), 1.40–1.44 (m), 1.48–1.65 (m), 1.78–2.01 (m), 2.12–2.21 (m), 2.32 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.85 (d, 1H), 3.09 (m), 3.49 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.77 (m), 3.84 (m), 3.86 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.46 (m, 1H, H14), 5.52 (dd, 1H, H5), 7.78 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 738.48$ (M+H).		

10

【0694】

【化278】

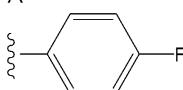
150	$R^I = \text{Me}$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3\text{-ジメチル-2- (メチルアミノ) プチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - (5\text{-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル}) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)}$ δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23–1.34 (m), 1.40–1.44 (m), 1.48–1.65 (m), 1.71 (m), 1.82–1.98 (m), 2.02–2.08 (m), 2.14–2.22 (m), 2.34 (s, 3H, NMe), 2.56 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.97 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 5.60 (dd, 1H, H5), 5.88 (m, 1H, H14), 7.59 (br d, ArH), 7.74 (m, ArH) 及び 8.12 (br s, 1H, トリアゾール).		

20

30

【0695】

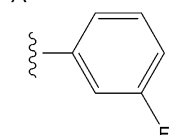
【化 2 7 9】

151	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (4\text{-フルオロフェニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.71 (m), 1.82-1.97 (m), 2.03-2.08 (m), 2.13-2.21 (m), 2.51 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.83 (m, 1H, H14), 7.34 (dd, ArH), 7.78 (dd, ArH) 及び 8.11 (brs, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 733.50$ (M+H).		

10

【0 6 9 6】

【化 2 8 0】

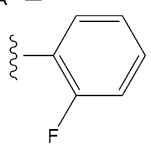
152	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (3\text{-フルオロフェニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.71 (m), 1.82-1.97 (m), 2.03-2.08 (m), 2.13-2.21 (m), 2.52 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.88 (m, 1H, H14), 7.33 (m, ArH), 7.49 (m, ArH), 7.57 (m, ArH), 7.62 (m, ArH) 及び 8.11 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 733.50$ (M+H).		

20

30

【0 6 9 7】

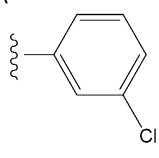
【化 2 8 1】

153	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-}2, 3\text{-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (2\text{-フルオロフェニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H - 1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-}7\text{-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.20-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.73 (m), 1.80-2.01 (m), 2.12-2.21 (m), 2.50 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.50 (s, 3H, OMe), 3.51 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H, H5), 5.56 (m, 1H, H14), 7.37 (m, ArH), 7.41 (m, ArH), 7.64 (m, ArH) 及び 8.18 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 733.50$ (M+H).		

10

【0 6 9 8】

【化 2 8 2】

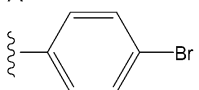
154	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-}2, 3\text{-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 14 - [5 - (3\text{-クロロフェニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H - 1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-}7\text{-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.71 (m), 1.82-1.98 (m), 2.04-2.10 (m), 2.14-2.21 (m), 2.54 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.59 (dd, 1H, H5), 5.87 (m, 1H, H14), 7.59 (m, ArH), 7.68 (m, ArH), 7.75 (m, ArH) 及び 8.12 (s, 1H, トリアゾール).		

20

30

【0 6 9 9】

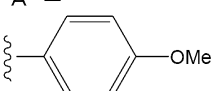
【化 2 8 3】

155	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 14 - [5 - (4\text{-ブロモフェニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.70 (m), 1.82-1.98 (m), 2.04-2.09 (m), 2.13-2.23 (m), 2.52 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.86 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.59 (dd, 1H, H5), 5.82 (m, 1H, H14), 7.65 (d, ArH), 7.76 (d, ArH) 及び 8.12 (brs, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 793.39$ (M+H).		

10

【0700】

【化 2 8 4】

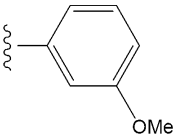
156	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (4\text{-メトキシフェニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.66 (m), 1.71 (m), 1.82-1.98 (m), 2.03-2.08 (m), 2.13-2.21 (m), 2.50 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.87 (m, 1H, H14), 7.13 (brd, ArH), 7.69 (brd, ArH) 及び 8.15 (brs, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 745.52$ (M+H).		

20

30

【0701】

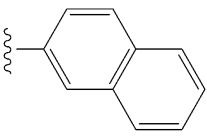
【化 2 8 5】

157	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-}2, 3\text{-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (3\text{-メトキシフェニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H\text{-}1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-}7\text{-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.64 (m), 1.68 (m), 1.82-1.98 (m), 2.05-2.10 (m), 2.13-2.21 (m), 2.53 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.87 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.55 (m), 3.80 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.57 (dd, 1H, H5), 5.94 (m, 1H, H14), 7.12 (dd, ArH), 7.25 (dd, ArH), 7.31 (dd, ArH), 7.48 (dd, ArH) 及び 8.09 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 745.53$ (M+H).		

10

【0702】

【化 2 8 6】

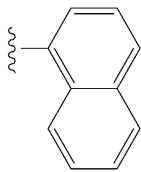
158	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-}2, 3\text{-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (2\text{-ナフタレニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H\text{-}1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-}7\text{-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.80 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 1H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 1H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.23-1.37 (m), 1.44-1.48 (m), 1.48-1.67 (m), 1.73 (m), 1.84-1.93 (m), 1.98-2.03 (m), 2.14-2.24 (m), 2.69 (dd, 1H, H13), 2.88 (s, 1H, H7), 2.94 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.69 (dd, 1H, H5), 6.05 (m, 1H, H14), 7.64 (m, ArH), 7.84 (brd, ArH), 7.996 (brdd, ArH), 8.04 (brd, ArH), 8.10 (d, ArH), 8.22 (brd, ArH) 及び 8.30 (brs, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 765.44$ (M+H).		

20

30

【0703】

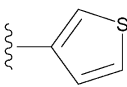
【化 2 8 7】

159	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (1\text{-ナフタレニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90-0.92 (m, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.23-1.30 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.78-1.94 (m), 2.04-2.09 (m), 2.09-2.23 (m), 2.31 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.05 (dd, 1H), 3.14 (d, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 5.27 (dd, 1H, H5), 5.58 (m, 1H, H14), 7.59 (brd, ArH), 7.63 (dd, ArH), 7.69 (dd, ArH), 7.76 (brd, ArH), 7.84 (brd, ArH), 8.04 (d, ArH), 8.15 (d, ArH) 及び 8.32 (brs, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 765.44$ (M+H).		

10

【0704】

【化 2 8 8】

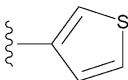
160	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (3\text{-チエニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.72 (m), 1.82-2.06 (m), 2.13-2.21 (m), 2.49 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.87 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.57 (dd, 1H, H5), 5.99 (m, 1H, H14), 7.52 (brd, ArH), 7.67 (brdd, ArH), 7.98 (brd, ArH) 及び 8.07 (brs, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 721.45$ (M+H).		

20

30

【0705】

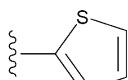
【化 2 8 9】

161	$R^I = \text{Me}$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3\text{-ジメチル-2- (メチルアミノ) プチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (3\text{-チエニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)}$ δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.82-2.03 (m), 2.13-2.21 (m), 2.33 (s, 3H, N Me), 2.52 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.95 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.97 (m, 1H, H14), 7.52 (brd, ArH), 7.68 (brd, ArH), 7.99 (brd, ArH) 及び 8.09 (brs, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 735.47$ (M+H).		

10

【0706】

【化 2 9 0】

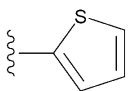
162	$R^I = \text{H}$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルプチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (2\text{-チエニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)}$ δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.72 (m), 1.82-2.03 (m), 2.13-2.21 (m), 2.47 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.93 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H, H5), 6.10 (m, 1H, H14), 7.24 (dd, チオフェン), 7.67 (brdd, チオフェン), 7.72 (d, チオフェン) 及び 8.06 (brs, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 721.41$ (M+H).		

20

30

【0707】

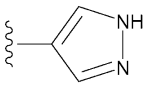
【化 2 9 1】

163	$R^I = \text{Me}$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3\text{-ジメチル-2- (メチルアミノ) プチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (2\text{-チエニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)}$ δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.83-1.98 (m), 2.13-2.21 (m), 2.32 (s, 3H, N Me), 2.49 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.03 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H, H5), 6.08 (m, 1H, H14), 7.26 (dd, チオフェン), 7.68 (br dd, チオフェン), 7.75 (d, チオフェン) 及び 8.07 (br s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 735, 47$ (M+H).		

10

【0708】

【化 2 9 2】

164	$R^I = \text{Me}$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3\text{-ジメチル-2- (メチルアミノ) プチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (1H\text{-ピラゾール-4-イル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)}$ δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.42-1.46 (m), 1.48-1.68 (m), 1.84-2.01 (m), 2.15-2.24 (m), 2.35 (s, 3H, N Me), 2.48 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 3.02 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 5.57 (dd, 1H, H5), 5.94 (m, 1H, H14), 7.99 (d, 1H, トリアゾールH) 及び 8.16 (s, 1H, ピラゾールH).		

20

30

【0709】

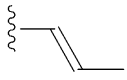
【化 2 9 3】

165	$R^I = \text{Me}$ $A = \text{ビニル}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3\text{-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - (5\text{-エテニル-}1H\text{-}1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H\text{-}1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)}$ δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.64 (m), 1.80-2.00 (m), 2.10-2.21 (m), 2.31 (dd, 1H, H13), 2.39 (s, 3H, NMe), 2.83 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 5.62 (m, 1H, H14), 5.79 (dd, 1H, ビニル), 6.35 (d, 1H, ビニル), 6.89 (dd, 1H, ビニル) 及び 8.01 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 679.43$ (M+H).		

10

【0710】

【化 2 9 4】

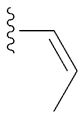
166	$R^I = \text{H}$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-}2, 3\text{-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(1E) - 1\text{-プロペニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H\text{-}1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)}$ δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.64 (m), 1.73 (m), 1.78-1.96 (m), 1.98 (dd, 3H, ビニルMe), 2.10-2.22 (m), 2.31 (dd, 1H, H13), 2.75 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.44 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.57 (m, 1H, H14), 6.56 (dd, 1H, ビニル), 6.91 (m, 1H, ビニル) 及び 7.98 (brs, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 679.45$ (M+H).		

20

30

【0711】

【化 2 9 5】

167	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(1Z) - 1\text{-プロペニル}] - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0. (d, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.72 (m), 1.78-1.96 (m), 2.10 (dd, 3H, ビニルMe), 2.10-2.21 (m), 2.27 (dd, 1H, H13), 2.77 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.49 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 5.55 (m, 1H, H14), 6.30 (m, 1H, ビニル), 6.44 (m, 1H, ビニル) 及び 8.01 (brs, 1H, トリアゾール) 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 679.61$ (M+H).		

10

【0 7 1 2】

【化 2 9 6】

168	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (1\text{-メチルエテニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.73 (m), 1.80-1.96 (m), 2.12-2.22 (m), 2.21 (brs, 3H, ビニルMe), 2.33 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.55 (m), 3.89 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H, H5), 5.58 (d, 1H, ビニル), 5.68 (brd, 1H, ビニル), 5.87 (m, 1H, H14) 及び 7.99 (brs, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 679.40$ (M+H).		

20

30

【0 7 1 3】

【化 2 9 7】

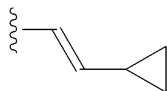
169	$R^I = H$ $A =$ $n\text{-プロピル}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - (5\text{-プロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル}) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.03 (t, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.70-1.95 (m), 2.12-2.22 (m), 2.27 (dd, 1H, H13), 2.78 (d, 1H), 2.78 (m), 2.84 (s, 1H, H7), 3.44 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 5.49 (m, 1H, H14) 及び 7.92 (brs, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 681.46$ (M+H).		

40

50

【0714】

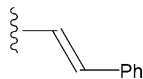
【化298】

170	$R^I = \text{Me}$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - [(E) - 2 - \text{シクロプロピルエテニル}] - 1H - 1, 2, 4 - \text{トリアゾール} - 1 - \text{イル}] - 15 - [[(2R) - 2, 3 - \text{ジメチル} - 2 - (\text{メチルアミノ}) \text{ブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2 - \text{ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - \text{ドデカヒドロ} - 1, 6a, 8, 10a - \text{テトラメチル} - 4H - 1, 4a - \text{プロパノ} - 2H - \text{フェナントロ} [1, 2 - c] \text{ピラン} - 7 - \text{カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.65 (m), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.96 (m), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23–1.34 (m), 1.40–1.44 (m), 1.48–1.64 (m), 1.71 (m), 1.80–2.00 (m), 2.10–2.21 (m), 2.31 (dd, 1H, H13), 2.39 (s, 3H, NMe), 2.84 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H, H5), 5.56 (m, 1H, H14), 6.33 (d, 1H, ビニル), 6.60 (d, 1H, ビニル) 及び 7.92 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 719.51$ (M+H).		

10

【0715】

【化299】

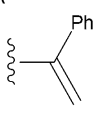
171	$R^I = \text{H}$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - \text{アミノ} - 2, 3 - \text{ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2 - \text{ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(E) - 2 - \text{フェニルエテニル}] - 1H - 1, 2, 4 - \text{トリアゾール} - 1 - \text{イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - \text{ドデカヒドロ} - 1, 6a, 8, 10a - \text{テトラメチル} - 4H - 1, 4a - \text{プロパノ} - 2H - \text{フェナントロ} [1, 2 - c] \text{ピラン} - 7 - \text{カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (d, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22–1.35 (m), 1.40–1.44 (m), 1.48–1.65 (m), 1.71 (m), 1.82–2.02 (m), 2.12–2.21 (m), 2.41 (dd, 1H, H13), 2.74 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.44 (d, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.52 (dd, 1H, H5), 5.66 (m, 1H, H14), 5.79 (s, 1H, ビニル), 7.21 (d, 1H, ビニル), 7.38 (m, 1H, ArH), 7.42 (m, 1H, ArH), 7.66 (m, 1H, ArH), 7.71 (d, 1H, ビニル) 及び 8.05 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 741.44$ (M+H).		

20

30

【0716】

【化 3 0 0】

172	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1 - フェニルエチニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.70 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.11 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.20-1.31 (m), 1.36-1.41 (m), 1.44-1.82 (m), 2.03 (m), 2.21 (m), 2.72 (d, 1H), 2.82 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.22 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.90 (dd, 1H, H5), 5.25 (m, 1H, H14), 5.79 (s, 1H, ビニル), 5.98 (s, 1H, ビニル), 7.30 (m, ArH), 7.47 (m, ArH) 及び 8.11 (brs, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 741.49$ (M+H).		

10

【0717】

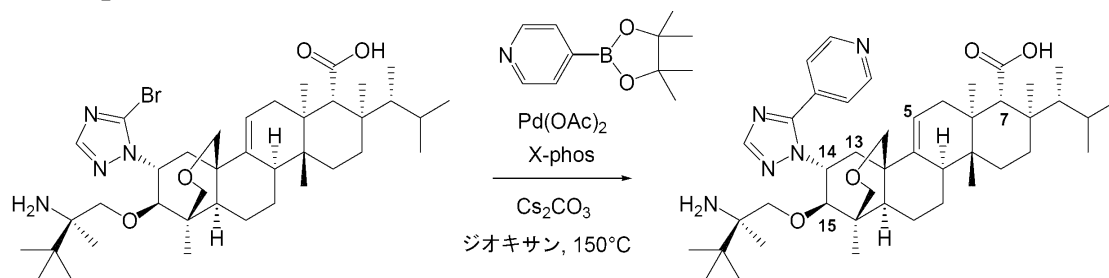
実施例 173

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4 - ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸

20

【0718】

【化 3 0 1】



30

【0719】

ジオキサン (1.2 mL) 中の (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 14 - (5 - ブロモ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 (実施例 11, 37.2 mg, 0.044 mmol)、炭酸セシウム (255 mg, 0.78 mmol)、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (129 mg, 0.63 mmol)、酢酸パラジウム (II) (14.4 mg, 0.06 mmol)、及び 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル (24 mg, 0.05 mmol) の懸濁液を窒素でブランケット処理し、マイクロ波にて、150°C で 45 分間加熱した。混合物を室温に冷却し、濾過し、逆相 HPLC により、19 x 150 mm サンファイア分取 C18 OBD カラムを使用し、アセトニトリル/水 + 0.1% TFA で溶出して精製した。生成物分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、標題化

40

50

物 (5.9 mg) を白色固体として得た (トリフルオロ酢酸塩)。

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23–1.34 (m), 1.41–1.45 (m), 1.48–1.65 (m), 1.82–1.98 (m), 2.06–2.11 (m), 2.13–2.21 (m), 2.62 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.87 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.88 (m, 1H, H14), 7.96 (brd, 2H, ピリジルH), 8.21 (s, 1H, トリアゾール) 及び 8.90 (brd, 2H, ピリジルH)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 730.71$ ($M+H$)。

【0720】

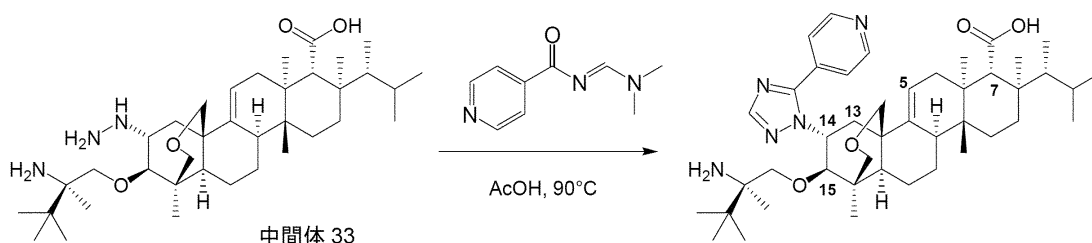
実施例 173

(別の合成法)

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) – 15 – [[(2R) – 2 – アミノ – 2, 3, 3 – トリメチルブチル] オキシ] – 8 – [(1R) – 1, 2 – ジメチルプロピル] – 14 – [5 – (4 – ピリジニル) – 1H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル] – 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a – ドデカヒドロ – 1, 6a, 8, 10a – テトラメチル – 4H – 1, 4a – プロパノ – 2H – フェナントロ [1, 2 – c] ピラン – 7 – カルボン酸

【0721】

【化302】



【0722】

酢酸 (44.4 mL) 中の中間体 33 (2.83 g, 0.046 mol)、及び N – [(1E) – (ジメチルアミノ) メチリデン] ピリジン – 4 – カルボキサミド (0.93 g, 0.052 mol) の懸濁液を窒素でブランケット処理し、90℃の油浴中で1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、蒸発させ、逆相HPLCにより、19x150mm サンファイア分取C18 OBDカラムを使用し、アセトニトリル/水+0.1% TFAで溶出して精製した。生成物分画を合わせ、真空中で濃縮し、凍結乾燥して、標題化合物 (2.21 g) を白色固体として得た (トリフルオロ酢酸塩)。

【0723】

実施例 173 の塩酸塩への変換

上記からのトリフルオロ酢酸塩の一部 (0.90 g, 1.07 mmol) をメタノール (9 mL) 中に溶解し、この溶液を 1:1 MeCN/H₂O 9 mL で希釈した。溶液をダウエックス (Dowex) (登録商標) 1X8 塩化物型イオン交換樹脂 (48 mL、約 34 g、約 1.8 m当量/g) のカラム上に充填し、カラムを 1:1 MeCN/H₂O (120 mL) で溶出した。溶出物を真空中で濃縮して、ほとんどのアセトニトリルを除去し、次いで凍結し、凍結乾燥して、塩酸塩 0.72 g を白色固体として得た。

【0724】

実施例 173 の、遊離塩基への変換

10

20

30

40

50

上記からのトリフルオロ酢酸塩の一部 (35.2 mg、0.042 mmol) を酢酸エチル (10 mL) 中に溶解し、溶液を飽和 NaHCO_3 (3 mL) で、次いで食塩水 (3 mL) で洗浄した。分離された有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で蒸発させて、ガラス状の固体を得た。この固体をベンゼン及び少量のメタノール中に溶解し、溶液を凍結し、凍結乾燥して、遊離塩基 24.2 mg を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.81 (s, 9H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.25 (s, 3H, Me), 1.29–1.38 (m), 1.38–1.45 (m), 1.53 (t, 1H), 1.59–1.67 (m), 1.81–1.94 (m), 2.01 (d, 1H), 2.11 (d, 1H), 2.13–2.21 (m), 2.23–2.31 (m, 1H), 2.58 (dd, 1H, H13), 2.78 (s, 1H, H7), 2.79 (d, 1H), 3.44–3.49 (m, 2H), 3.56 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 5.63 (d, 1H, H5), 5.83–5.92 (m, 1H, H14), 7.81 (d, 2H, ピリジルH), 8.18 (s, 1H, トリアゾール), 8.79 (d, 2H, ピリジルH)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 730.70$ (M+H)。

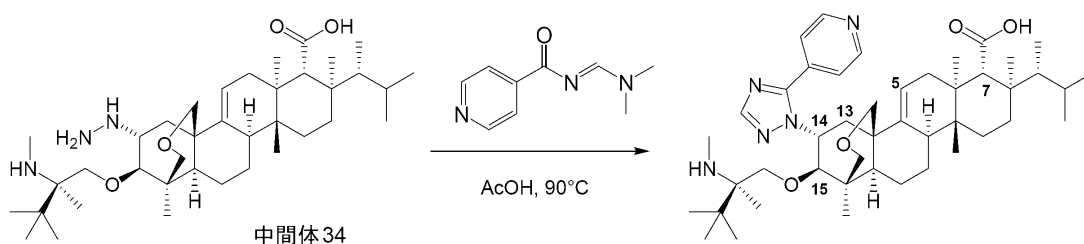
【0725】

実施例 174

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–14–[5–(4–ピリジニル)–1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル]–15–[[(2R)–2, 3, 3–トリメチル–2–(メチルアミノ)ブチル]オキシ]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロバノ–2H–フェナントロ[1, 2–c]ピラン–7–カルボン酸

【0726】

【化303】



【0727】

中間体34 (166 mg、0.22 mmol) を窒素下で、酢酸 (7.5 mL) 中に溶解した。この溶液に、N–[(1E)–(ジメチルアミノ)メチリデン]ピリジン–4–カルボキサミド (47 mg、0.27 mmol) を添加し、得られた溶液を90℃に加熱した。2時間後、反応物を室温に冷却し、次いで真空中で濃縮した。粗反応混合物をメタノール中に溶解し、次にHPLC (30 x 100 mm ウォーターズ・サンファイアカラム、5 μm 、UV–検出、30–100% MeCN/水+0.05% TFA、20分間) により精製した。生成物分画をロトバップにより部分的に濃縮し、次いで凍結し、一晚凍結乾燥して、標題化合物 (128 mg) をアモルファスの白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.73 (s, 3H), 0.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.91 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.24–1.68 (m

), 1.83–2.08 (m), 2.15–2.24 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.57 (dd, 1H, 部分的に不明瞭), 2.85 (s, 1H), 3.15 (d, $J=11.0\text{ Hz}$, 1H), 3.50 (d, $J=12.1\text{ Hz}$, 1H), 3.56 (dd, $J=11.7\text{ Hz}$, 2.0 Hz , 1H), 3.64 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 3.67 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 3.84 (d, $J=11.2\text{ Hz}$, 1H), 4.07 (d, $J=9.9\text{ Hz}$, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.82 (m, 2H)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 744.32$ ($M+H$)。

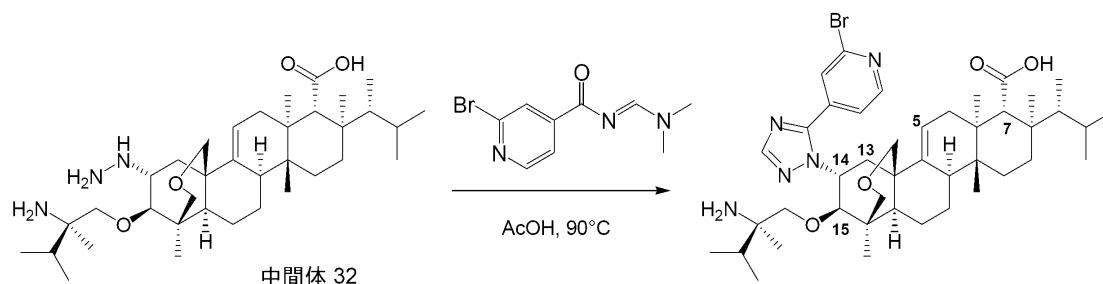
【0728】

実施例 175

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2–アミノ–2, 3–ジメチルブチル] オキシ]–14–[5–(2–ブロモ–4–ピリジニル)–1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル]–8–[[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸

【0729】

【化304】



【0730】

2–ブロモ–N–[(1E)–(ジメチルアミノ) メチリデン] ピリジン–4–カルボキサミド (19.7 mg, 0.077 mmol) を酢酸 (1.0 ml, 17.47 mmol) 中の中間体 32 (50.3 mg, 0.070 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物は明黄色の溶液であり、これを脱気し (2x)、窒素下に置いた後、90℃に加熱した。30分後、LCMS及び¹H NMRは、生成物への完全な変換を示した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で蒸発させて、明黄色の残渣を得た。残渣をメタノール中に溶解し、30 x 150 mm サンファイア分取C18 OBD 10 μmカラム上での2回のHPLCラン (約25 mg/ラン) を用いて、アセトニトリル/水+0.1% TFAで溶出することにより精製した。全流速は20 ml/分であり、このHPLC法では、17分間の20%–100%アセトニトリル/水勾配と、それに続く2分間のアセトニトリルフラッシュを用いた。生成物分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、標題化合物 (42.2 mg, 0.046 mmol) を白色固体として得た。

¹H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.25–1.39 (m), 1.43–1.47 (m), 1.51–1.77 (m), 1.83–2.01 (m), 2.06–2.13 (m), 2.15–2.25 (m), 2.61 (dd, 1H, H13), 2.88 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.63 (dd,

10

20

30

40

50

1H, H5), 5.85–5.93 (m, 1H, H14), 7.78 (dd, 1H, ArH), 7.98 (d, 1H, ArH), 8.21 (s, 1H, トリアゾール), 8.60 (d, 1H, ArH)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 794.61$ (796.61) (M+H)。

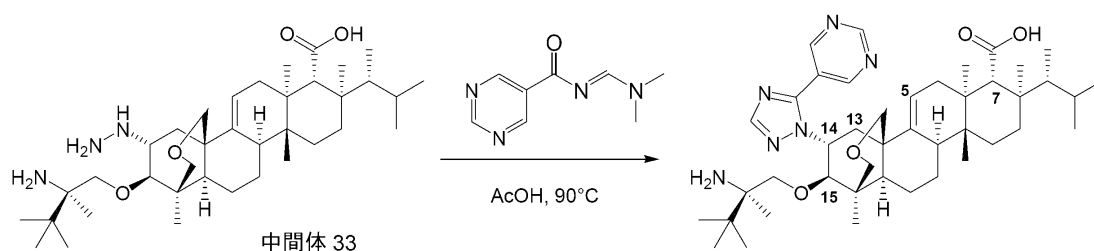
【0731】

実施例 176

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) – 15 – [[(2R) – 2 – アミノ – 2, 3, 3 – トリメチルブチル] オキシ] – 8 – [(1R) – 1, 2 – ジメチルプロピル] – 14 – [5 – (5 – ピリミジニル) – 1H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル] – 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a – ドデカヒドロ – 1, 6a, 8, 10a – テトラメチル – 4H – 1, 4a – プロパノ – 2H – フェナントロ [1, 2 – c] ピラン – 7 – カルボン酸

【0732】

【化305】



【0733】

N – [(1E) – (ジメチルアミノ) メチリデン] ピリジン – 5 – カルボキサミド (13.8mg, 0.077mmol) を酢酸 (1.0ml, 17.47mmol) 中の中間体 33 (50.7mg, 0.069mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物は明黄色の溶液であり、これを脱気し (2x)、窒素下に置いた後、90℃に加熱した。30分後、LCMS 及び ^1H NMR は、生成物への完全な変換を示した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、減圧下で蒸発させて、明黄色の残渣を得た。残渣をメタノール中に溶解し、30x150mm サンファイア分取 C18 OBD 10 μm カラム上での 2 回の HPLC ラン (約 25mg/ラン) を用いて、アセトニトリル/水 + 0.1% TFA で溶出することにより精製した。全流速は 20ml/分であり、この HPLC 法では、17 分間の 20% – 100% アセトニトリル/水勾配と、それに続く 2 分間のアセトニトリルフラッシュを使用した。生成物分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、標題化合物 (29.0mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, t-bu), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24–1.38 (m), 1.42–1.47 (m), 1.50–1.68 (m), 1.83–2.01 (m), 2.07–2.14 (m), 2.15–2.25 (m), 2.64 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.94 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.79–5.86 (m, 1H, H14), 8.24 (s, 1H, トリアゾール), 9.21 (s, 2H, ArH), 9.36 (s, 1H, ArH)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 731.71$ (M+H)。

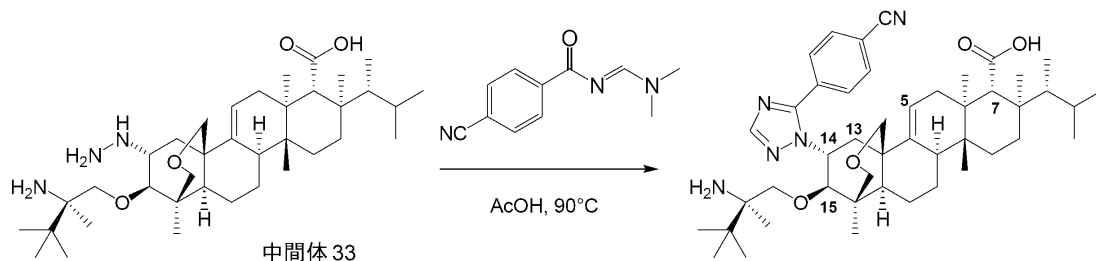
【0734】

実施例 177

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - (4 - シアノフェニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸

【0735】

【化306】



10

【0736】

4 - シアノ - N - [(1 E) - (ジメチルアミノ) メチリデン] ベンズアミド (15.3 mg, 0.076 mmol) を酢酸 (1.0 ml, 17.47 mmol) 中の中間体 33 (50.5 mg, 0.069 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物は明黄色の溶液であり、これを脱気し (2 x)、窒素下に置いた後、90 °C に加熱した。30 分後、LCMS 及び ¹H NMR は、反応が完了したことを示した。反応混合物を室温に冷却し、メタノール中に溶解し、減圧下で蒸発させて、黄褐色の残渣を得た。残渣をメタノール中に溶解し、30 x 150 mm サンファイア分取 C18 OBD 10 μm カラム上での 2 回の HPLC ラン (約 25 mg / ラン) を用いて、アセトニトリル / 水 + 0.1 % TFA で溶出することにより精製した。全流速は 20 ml / 分であり、この HPLC 法では、17 分間の 20 % - 100 % アセトニトリル / 水勾配と、それに続く 2 分間のアセトニトリルフラッシュを使用した。生成物分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、標題化合物 (33.8 mg) を白色固体として得た。

20

30

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23 - 1.35 (m), 1.41 - 1.45 (m), 1.49 - 1.66 (m), 1.80 - 1.99 (m), 2.05 - 2.11 (m), 2.14 - 2.23 (m), 2.59 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.87 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.79 - 5.85 (m, 1H, H14), 7.92 (d, 2H, ArH), 7.96 (d, 2H, ArH), 8.16 (s, 1H, トリアゾール)。

40

質量スペクトル: (ESI) m/z = 754.55 (M+H)。

【0737】

実施例 178

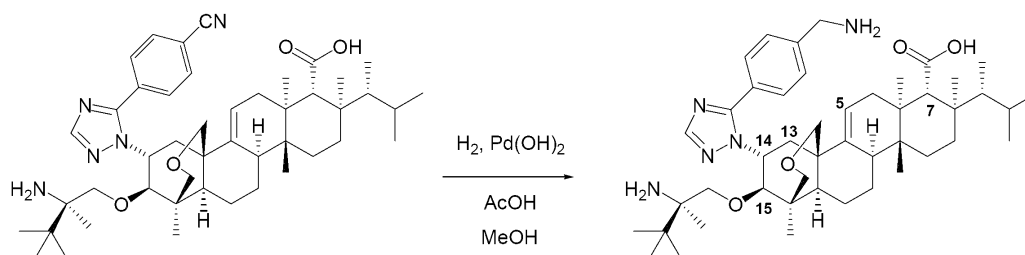
(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 14 - [5 - [4 - (アミノメチル) フェニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2 R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a - プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カ

50

ルボン酸

【0738】

【化307】



10

【0739】

炭素上の水酸化パラジウム（10.6mg、0.015mmol）及び酢酸（17μl、0.297mmol）をメタノール（3.0ml）中の（1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R）-15-[[（2R）-2-アミノ-2,3,3-トリメチルブチル]オキシ]-14-[5-（4-シアノフェニル）-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボン酸（実施例168、52.5mg、0.060mmol）の攪拌溶液に添加した。反応混合物を脱気し（3x）、水素でパージした後、水素バルーン下に置いた。6時間後、水素バルーンを除去した。反応混合物を脱気し（2x）、メタノールで希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて、無色の残渣を得た。残渣をメタノール中に溶解し、30x150mm サンファイア分取C18 OBD10μmカラム上での1回のHPLCランを用いて、アセトニトリル/水+0.1%TFAで溶出することにより精製した。全流速は20ml/分であり、このHPLC法では、17分間の20%-100%アセトニトリル/水勾配と、それに続く2分間のアセトニトリルフラッシュを使用した。生成物分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、標題化合物（35.4mg）を白色固体として得た。

20

¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.35 (m), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.80-1.98 (m), 2.04-2.10 (m), 2.14-2.23 (m), 2.53 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 4.22 (s, 2H, CH₂NH₂), 5.57 (dd, 1H, H5), 5.83-5.89 (m, 1H, H14), 7.68 (d, 2H, ArH), 7.83 (d, 2H, ArH), 8.16 (s, 1H, トリアゾール)。

30

質量スペクトル：(ESI) m/z = 758.60 (M+H)。

【0740】

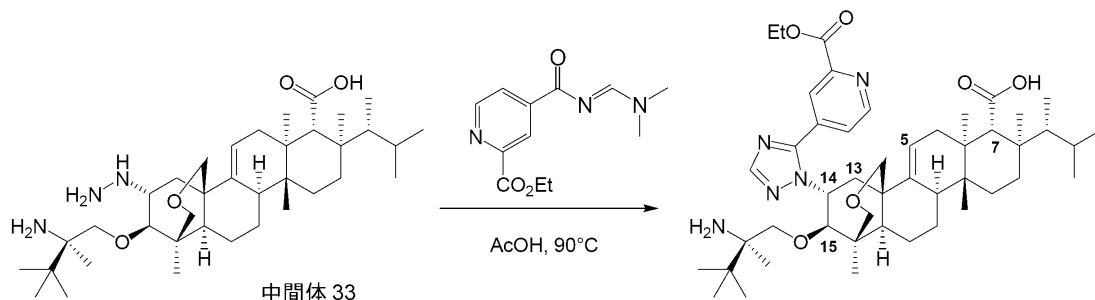
実施例179

（1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R）-15-[[（2R）-2-アミノ-2,3,3-トリメチルブチル]オキシ]-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-14-[5-[2-（エトキシカルボニル）-4-ピリジニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,

40

50

10 a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸
 【0741】
 【化308】



10

【0742】

エチル4-({[(1E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-カルボキシレート(40.6mg、0.163mmol)を酢酸(1.8ml、31.4mmol)中の中間体33(91.1mg、0.148mmol)の攪拌溶液に添加した。反応混合物は、橙色の溶液であり、これを脱気し(2x)、窒素下に置いた後、90℃に加熱した。30分後、LCMS及び¹H NMRは、反応が完了したことを示した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、減圧下で蒸発させて、琥珀色の残渣を得た。残渣をメタノール中に溶解し、30x150mm サンファイア分取C18 OBD10μmカラム上での2回のHPLCラン(約45mg/ラン)を用い、アセトニトリル/水+0.1%TFAで溶出することにより精製した。全流速は20ml/分であり、このHPLC法では、17分間の20%-100%アセトニトリル/水勾配と、それに続く2分間のアセトニトリルフラッシュを用いた。生成物分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、標題化合物(41.0mg)を白色固体として得た。

20

¹H NMR(CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.72(s, 3H, Me), 0.77(d, 3H, Me), 0.79(s, 3H, Me), 0.85(s, 9H, t-bu), 0.86(d, 3H, Me), 0.87(s, 3H, Me), 0.90(d, 3H, Me), 1.19(s, 3H, Me), 1.22(s, 3H, Me), 1.23-1.37(m), 1.42-1.46(m), 1.44(t, 3H), 1.50-1.67(m), 1.82-1.94(m), 1.95-2.00(m), 2.09-2.15(m), 2.15-2.23(m), 2.69(dd, 1H, H13), 2.86(s, 1H, H7), 2.90(d, 1H), 3.46(d, 1H), 3.58(dd, 1H), 3.64(d, 1H), 3.73(d, 1H), 3.79(d, 1H), 4.04(d, 1H), 4.49(q, 2H, COOCH₂), 5.64(dd, 1H, H5), 5.85-5.91(m, 1H, H14), 7.99(dd, 1H, ArH), 8.21(s, 1H, トリアゾール), 8.49(d, 1H, ArH), 8.91(d, 1H, ArH)。

30

質量スペクトル:(ESI)m/z=802.70(M+H)。

40

【0743】

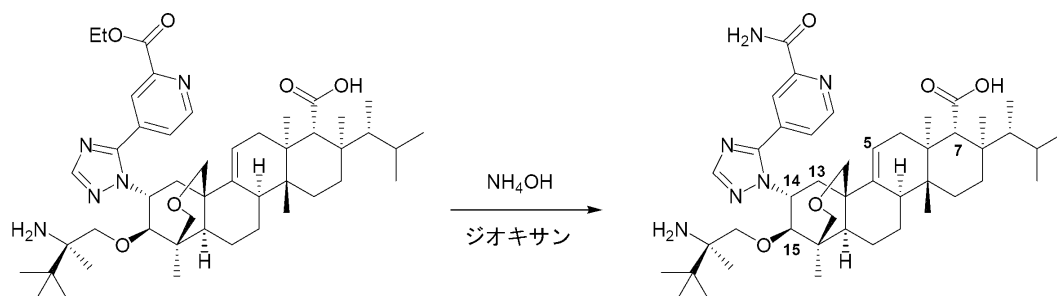
実施例180

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-14-[5-[2-(アミノカルボニル)-4-ピリジニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-15-[[(2R)-2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル]オキシ]-8-[(1R)-1, 2-ジメチルプロピル]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

50

【0744】

【化309】



10

【0745】

濃水酸化アンモニウム（0.15 ml、1.079 mmol）を1,4-ジオキサン（0.42 ml）中の（1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R）-15-[[（2R）-2-アミノ-2,3,3-トリメチルブチル]オキシ]-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-14-[5-[2-（エトキシカルボニル）-4-ピリジニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボン酸（実施例171、38.1、0.042 mmol）の攪拌溶液に添加した。水酸化アンモニウムの添加の約1分又は2分後に、白色の沈殿が形成された。反応混合物を室温で攪拌した。20時間後、追加の1,4-ジオキサン（0.15 ml）及び濃水酸化アンモニウム（0.05 ml、0.360 mmol）を反応混合物に添加した。26時間後、反応混合物は無色の溶液となった。44時間後、LCMS及び¹H NMRは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で蒸発させて、無色の残渣を得た。残渣をメタノール中に溶解し、30 x 150 mm サンファイア分取C18 OBD 10 μmカラム上での1回のHPLCランを用いて、アセトニトリル/水+0.1% TFAで溶出することにより精製した。全流速は20 ml/分であり、このHPLC法では、17分間の20%-100%アセトニトリル/水勾配と、それに続く2分間のアセトニトリルフラッシュを用いた。生成物分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をアセトニトリル及び水から凍結乾燥して、標題化合物（29.9 mg）を白色固体として得た。

20

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.36 (m), 1.41-1.45 (m), 1.49-1.66 (m), 1.81-1.99 (m), 2.07-2.13 (m), 2.14-2.23 (m), 2.61 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.89-5.95 (m, 1H, H14), 7.90 (dd, 1H, ArH), 8.19 (s, 1H, トリアゾール), 8.52 (d, 1H, ArH), 8.86 (d, 1H, ArH)。
質量スペクトル：(ESI) m/z = 773.67 (M+H)。

40

【0746】

実施例181

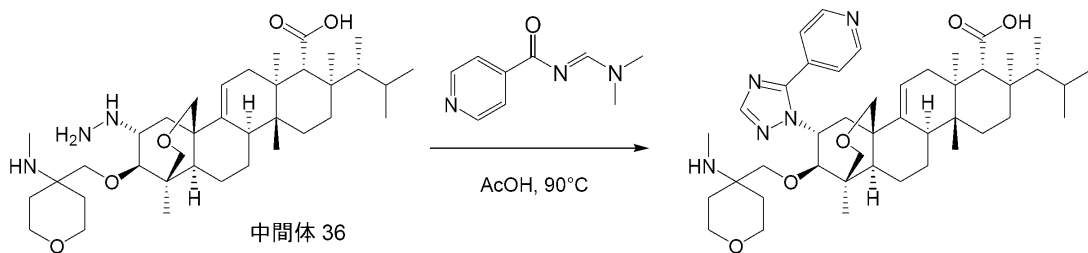
（1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R）-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-14-[5-(4-ピリジニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-15-[[（テトラヒドロ-4-（メチルアミノ）-2H-ピラン-4-イル]メトキシ]-1,6,6a,7,8,9,10,1

50

0 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラシ-7-カルボン酸

【0747】

【化310】



10

【0748】

酢酸 (29 mL) 中の中間体 36 (710 mg、0.95 mmol) の溶液を N-[(1E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]ピリジン-4-カルボキサミド (186 mg、1.05 mmol) で処理し、この混合物を窒素下、90℃で加熱した。0.5時間後、反応物を室温に冷却し、次に真空中で濃縮した。粗生成物混合物をメタノール (3 mL) 中に溶解し、焼結ガラス漏斗を通して濾過した。濾液を分取 HPLC (19 x 100 mm ウォータース・サンファイアカラム、5 μm、UV-検出、30-100% MeCN/水 + 0.05% TFA、20 分間) により精製した。生成物分画を合わせ、ロトバップにより部分的に濃縮し、次いで凍結し、凍結乾燥して、標題化合物 (500 mg) を白色のアモルファス固体として得た。

20

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.92 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23-1.78 (m), 1.84-2.05 (m), 2.12-2.23 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.54 (dd, J = 13.8, 6.2 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.88 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 3.28-3.36 (m, 2H, 部分的に不明瞭), 3.43 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 11.6, 1.6 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H, 部分的に不明瞭), 3.67 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.76-3.86 (m, 3H), 4.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.93 (m, 1H), 8.00 (br, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.92 (br, 2H)。

30

質量スペクトル: (ESI) m/z = 744.66 (M+H)。

【0749】

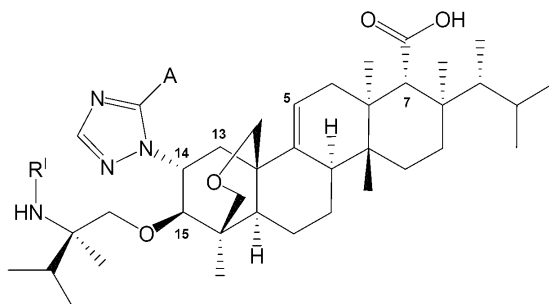
実施例 182-200

以下の化合物を上記実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した:

【0750】

40

【化 3 1 1】



182	$R^I = H$ $A =$	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 15 - [[(2<i>R</i>) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3-ピリジニル) - 1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸 ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.40-1.45 (m), 1.49-1.66 (m), 1.68-1.75 (m), 1.81-1.98 (m), 2.05-2.11 (m), 2.13-2.22 (m), 2.55 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.59 (dd, 1H, H5), 5.80-5.86 (m, 1H, H14), 7.67 (dd, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, トリアゾール), 8.22 (d, 1H, ArH), 8.74 (ブロード, 1H, ArH), 8.94 (ブロード, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 716.74$ (M+H).

10

20

【0 7 5 1】

【化 3 1 2】

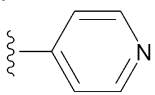
183	$R^I = Me$ $A =$	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 15 - [[(2<i>R</i>) - 2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル] オキシ] - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3-ピリジニル) - 1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸 ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.45 (m), 1.49-1.66 (m), 1.81-1.98 (m), 2.02-2.08 (m), 2.13-2.22 (m), 2.37 (s, 3H, NMe), 2.58 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.99 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 5.60 (dd, 1H, H5), 5.79-5.85 (m, 1H, H14), 7.72 (ブロード, 1H, ArH), 8.19 (s, 1H, トリアゾール), 8.27 (d, 1H, ArH), 8.79 (ブロード, 1H, ArH), 8.99 (ブロード, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 730.76$ (M+H).

30

40

【0 7 5 2】

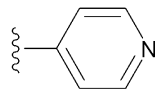
【化 3 1 3】

184	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (4\text{-ピリジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.35 (m), 1.41-1.45 (m), 1.49-1.66 (m), 1.68-1.75 (m), 1.81-1.98 (m), 2.05-2.11 (m), 2.13-2.22 (m), 2.57 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.86 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.60 (dd, 1H, H5), 5.86-5.92 (m, 1H, H14), 7.88 (d, 2H, ArH), 8.20 (s, 1H, トリアゾール), 8.83 (ブロードd, 2H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 716.74$ (M+H).		

10

【0 7 5 3】

【化 3 1 4】

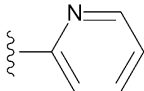
185	$R^I = Me$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3\text{-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (4\text{-ピリジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.72 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.84-1.98 (m), 2.03-2.08 (m), 2.16-2.21 (m), 2.37 (s, 3H, NMe), 2.60 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.95 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.88 (m, 1H, H14), 7.90 (brd, 1H, ピリジルH), 8.21 (s, 1H, トリアゾール) 及び 8.83 (brd, 1H, ピリジルH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 730.76$ (M+H).		

20

30

【0 7 5 4】

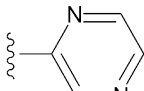
【化 3 1 5】

186	$R^I = \text{Me}$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3\text{-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (2\text{-ピリジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)} \delta 0.68 (\text{s}, 3\text{H, Me}), 0.76 (\text{s}, 3\text{H, Me}), 0.76 (\text{d}, 3\text{H, Me}), 0.85 (\text{d}, 3\text{H, Me}), 0.85 (\text{s}, 3\text{H, Me}), 0.86 (\text{s}, 3\text{H, Me}), 0.89 (\text{s}, 3\text{H, Me}), 0.90 (\text{d}, 3\text{H, Me}), 1.14 (\text{s}, 3\text{H, Me}), 1.21 (\text{s}, 3\text{H, Me}), 1.23\text{--}1.34 (\text{m}), 1.41\text{--}1.45 (\text{m}), 1.48\text{--}1.65 (\text{m}), 1.80\text{--}1.94 (\text{m}), 2.01 (\text{m}), 2.12\text{--}2.21 (\text{m}), 2.29 (\text{s}, 3\text{H, NMe}), 2.56 (\text{dd}, 1\text{H, H13}), 2.83 (\text{s}, 1\text{H, H7}), 3.14 (\text{d}, 1\text{H}), 3.47 (\text{d}, 1\text{H}), 3.54 (\text{dd}, 1\text{H}), 3.60 (\text{d}, 1\text{H}), 3.65 (\text{d}, 1\text{H}), 3.82 (\text{d}, 1\text{H}), 4.16 (\text{d}, 1\text{H}), 5.44 (\text{dd}, 1\text{H, H5}), 6.72 (\text{m}, 1\text{H, H14}), 8.21 (\text{s}, 1\text{H, トリアゾール}), 7.53 (\text{brd}, 1\text{H, ピリジルH}), 8.00 (\text{brd}, 1\text{H, ピリジルH}), 8.06 (\text{brd}, 1\text{H, ピリジルH}), 8.12 (\text{brd}, 1\text{H, ピリジルH}) \text{ 及び } 8.86 (\text{brd}, 1\text{H, ピリジルH}).$ 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 730.51 (\text{M} + \text{H})$.		

10

【0755】

【化 3 1 6】

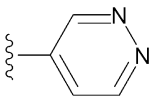
187	$R^I = \text{H}$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - (5\text{-ピラジニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル}) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)} \delta 0.67 (\text{s}, 3\text{H, Me}), 0.76 (\text{d}, 3\text{H, Me}), 0.77 (\text{s}, 3\text{H, Me}), 0.79 (\text{d}, 3\text{H, Me}), 0.80 (\text{d}, 3\text{H, Me}), 0.85 (\text{d}, 3\text{H, Me}), 0.88 (\text{s}, 3\text{H, Me}), 0.89 (\text{d}, 3\text{H, Me}), 1.14 (\text{s}, 3\text{H, Me}), 1.20 (\text{s}, 3\text{H, Me}), 1.22\text{--}1.37 (\text{m}), 1.40\text{--}1.45 (\text{m}), 1.48\text{--}1.55 (\text{m}), 1.58\text{--}1.65 (\text{m}), 1.69\text{--}1.76 (\text{m}), 1.81\text{--}1.95 (\text{m}), 2.12\text{--}2.22 (\text{m}), 2.58 (\text{dd}, 1\text{H, H13}), 2.83 (\text{s}, 1\text{H, H7}), 2.98 (\text{d}, 1\text{H}), 3.47 (\text{d}, 1\text{H}), 3.52 (\text{d}, 1\text{H}), 3.56 (\text{dd}, 1\text{H}), 3.64 (\text{d}, 1\text{H}), 3.86 (\text{d}, 1\text{H}), 4.08 (\text{d}, 1\text{H}), 5.46 (\text{dd}, 1\text{H, H5}), 6.68\text{--}6.74 (\text{m}, 1\text{H, H14}), 8.16 (\text{s}, 1\text{H, トリアゾール}), 8.72 (\text{d}, 1\text{H, ArH}), 8.78 (\text{dd}, 1\text{H, ArH}), 9.28 (\text{d}, 1\text{H, ArH}).$ 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 717.72 (\text{M} + \text{H})$.		

20

30

【0756】

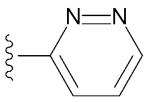
【化 3 1 7】

188	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (4\text{-ピリダジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.38 (m), 1.43-1.48 (m), 1.50-1.69 (m), 1.70-1.79 (m), 1.83-2.01 (m), 2.07-2.14 (m), 2.16-2.25 (m), 2.64 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.87 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.85-5.92 (m, 1H, H14), 8.11 (dd, 1H, ArH), 8.27 (s, 1H, トリアゾール), 9.47 (d, 1H, ArH), 9.62 (ブロードd, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 717.73$ (M+H).		

10

【0 7 5 7】

【化 3 1 8】

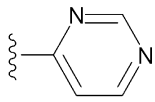
189	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (3\text{-ピリダジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.68 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.54 (m), 1.58-1.65 (m), 1.75-1.95 (m), 2.12-2.22 (m), 2.58 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 3.01 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.55-6.61 (m, 1H, H14), 7.94 (dd, 1H, ArH), 8.19 (s, 1H, トリアゾール), 8.30 (dd, 1H, ArH), 9.33 (dd, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 717.72$ (M+H).		

20

30

【0 7 5 8】

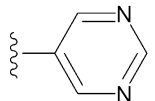
【化 3 1 9】

190	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{ オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (4\text{-ピリミジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.67 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24-1.39 (m), 1.42-1.48 (m), 1.50-1.58 (m), 1.61-1.69 (m), 1.70-1.78 (m), 1.83-1.98 (m), 2.14-2.25 (m), 2.62 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.98 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 5.50 (dd, 1H, H5), 6.94-7.01 (m, 1H, H14), 8.17 (dd, 1H, ArH), 8.19 (s, 1H, トリアゾール), 9.01 (d, 1H, ArH), 9.36 (d, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 717.74$ (M+H).		

10

【0 7 5 9】

【化 3 2 0】

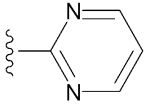
191	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{ オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (5\text{-ピリミジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 6H, 2Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.40-1.45 (m), 1.48-1.66 (m), 1.69-1.76 (m), 1.81-1.97 (m), 2.04-2.11 (m), 2.13-2.22 (m), 2.57 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.77-5.83 (m, 1H, H14), 8.21 (s, 1H, トリアゾール), 9.19 (s, 2H, ArH), 9.34 (s, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 717.79$ (M+H).		

20

30

【0 7 6 0】

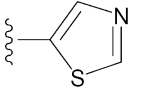
【化 3 2 1】

192	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (2\text{-ピリミジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.68 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.36 (m), 1.40-1.45 (m), 1.48-1.56 (m), 1.58-1.65 (m), 1.68-1.75 (m), 1.81-1.97 (m), 2.12-2.22 (m), 2.63 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H, H5), 6.68-6.74 (m, 1H, H14), 7.58 (t, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, トリアゾール), 9.00 (d, 2H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 717.76$ (M+H).		

10

【0 7 6 1】

【化 3 2 2】

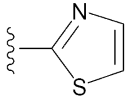
193	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (5\text{-チアゾリル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.36 (m), 1.40-1.45 (m), 1.48-1.66 (m), 1.66-1.73 (m), 1.82-1.97 (m), 1.97-2.04 (m), 2.13-2.22 (m), 2.49 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H, H5), 6.00-6.06 (m, 1H, H14), 8.11 (s, 1H, トリアゾール), 8.42 (s, 1H, チアゾール), 9.24 (s, 1H, チアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 722.74$ (M+H).		

20

30

【0 7 6 2】

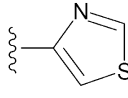
【化 3 2 3】

194	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (2\text{-チアゾリル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.68 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24-1.39 (m), 1.42-1.47 (m), 1.50-1.57 (m), 1.61-1.68 (m), 1.69-1.77 (m), 1.83-1.97 (m), 2.14-2.25 (m), 2.52 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.97 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 6.93-7.00 (m, 1H, H14), 7.86 (d, 1H, トリアゾール), 8.06 (d, 1H, チアゾール), 8.10 (s, 1H, チアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 722.74$ (M+H).		

10

【0 7 6 3】

【化 3 2 4】

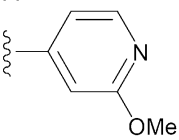
195	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (4\text{-チアゾリル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.71 (s, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24-1.38 (m), 1.42-1.47 (m), 1.50-1.58 (m), 1.60-1.68 (m), 1.70-1.79 (m), 1.82-1.98 (m), 2.13-2.25 (m), 2.52 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 6.65-6.72 (m, 1H, H14), 8.11 (s, 1H, トリアゾール), 8.29 (s, 1H, チアゾール), 9.20 (s, 1H, チアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 722.59$ (M+H).		

20

30

【0 7 6 4】

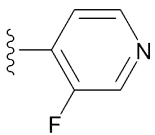
【化 3 2 5】

196	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (2\text{-メトキシ-4-ピリジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.35 (m), 1.41-1.45 (m), 1.49-1.66 (m), 1.67-1.73 (m), 1.80-1.98 (m), 2.03-2.09 (m), 2.13-2.22 (m), 2.53 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.86 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.97 (s, 3H, OMe), 3.98 (d, 1H), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.86-5.92 (m, 1H, H14), 7.11 (d, 1H, ArH), 7.28 (dd, 1H, ArH), 8.15 (s, 1H, トリアゾール), 8.34 (d, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 746.90$ (M+H).		

10

【0765】

【化 3 2 6】

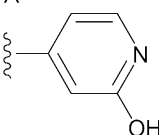
197	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 14 - [5 - (3\text{-フルオロ-4-ピリジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.45 (m), 1.49-1.66 (m), 1.69-1.76 (m), 1.79-1.91 (m), 1.93-1.98 (m), 2.00-2.06 (m), 2.13-2.22 (m), 2.54 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.53 (dd, 1H, H5), 5.53-5.59 (m, 1H, H14), 7.72 (t, 1H, ArH), 8.24 (s, 1H, トリアゾール), 8.65 (ブロード, 1H, ArH), 8.78 (ブロード, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 734.61$ (M+H).		

20

30

【0766】

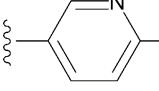
【化 3 2 7】

198	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (2\text{-ヒドロキシ-4-ピリジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.38 (m), 1.42-1.47 (m), 1.50-1.68 (m), 1.72-1.80 (m), 1.82-2.00 (m), 2.02-2.10 (m), 2.14-2.25 (m), 2.48 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.88-5.95 (m, 1H, H14), 6.70 (dd, 1H, ArH), 6.92 (d, 1H, ArH), 7.66 (d, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 732.51$ (M+H).		

10

【0 7 6 7】

【化 3 2 8】

199	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (6\text{-ヒドロキシ-3-ピリジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.38 (m), 1.42-1.47 (m), 1.50-1.68 (m), 1.72-1.80 (m), 1.82-2.00 (m), 2.02-2.10 (m), 2.14-2.25 (m), 2.48 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.88-5.95 (m, 1H, H14), 6.70 (dd, 1H, ArH), 6.92 (d, 1H, ArH), 7.66 (d, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 732.51$ (M+H).		

20

30

【0 7 6 8】

【化 3 2 9】

200	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 14 - [5 - (4\text{-アミノフェニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR ($MeOH-d_4$, 500MHz, ppm, 選択した共鳴) δ 2.83 (s, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 8.02 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 731$ (M+H).		

40

【0 7 6 9】

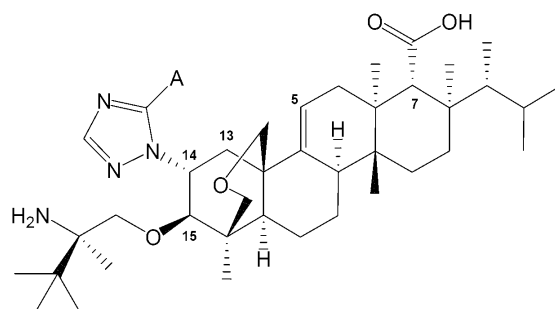
実施例 201-239

50

以下の化合物を上記実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した：

【0770】

【化330】



10

201	A =	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) - 15 - [[(2 <i>R</i>) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 <i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3-ピリジニル) - 1 <i>H</i> - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.82-1.98 (m), 2.06-2.11 (m), 2.14-2.21 (m), 2.59 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.91 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.61 (dd, 1H, H5), 5.82 (m, 1H, H14), 7.74 (brd, 1H, ピリジルH), 8.18 (s, 1H, トリアゾール), 8.28 (d, 1H, ピリジルH), 8.82 (brd, 1H, ピリジルH) 及び 9.02 (brd, 1H, ピリジルH). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 730.71 (M+H).		

20

【0771】

【化331】

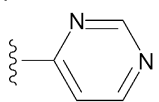
202	A =	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) - 15 - [[(2 <i>R</i>) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1 <i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリダジニル) - 1 <i>H</i> - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.71 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.82-1.98 (m), 2.06-2.11 (m), 2.14-2.21 (m), 2.56 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.87 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.85 (m, 1H, H14), 8.08 (dd, 1H, ピリダジニルH), 8.24 (s, 1H, トリアゾール), 9.46 (brd, 1H, ピリダジニルH) 及び 9.60 (brd, 1H, ピリダジニルH). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 731.50 (M+H).		

30

40

【0772】

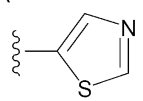
【化 3 3 2】

203	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) -15- [[(2 <i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1 <i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (4-ピリミジニル) -1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.64 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.82 (s, 9H, t-bu), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.37 (m), 1.40-1.45 (m), 1.48-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.81-1.96 (m), 2.12-2.22 (m), 2.62 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 2.99 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 6.93-6.99 (m, 1H, H14), 8.15 (dd, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, トリアゾール), 8.99 (d, 1H, ArH), 9.34 (d, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 731.59 (M+H).		

10

【0 7 7 3】

【化 3 3 3】

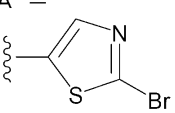
204	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) -15- [[(2 <i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1 <i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (5-チアゾリル) -1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.84 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.84-2.03 (m), 2.14-2.21 (m), 2.51 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.95 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.56 (dd, 1H, H5), 6.03 (m, 1H, H14), 8.11 (s, 1H, トリアゾール), 8.42 (br d, 1H, チアゾリルH) 及び 9.23 (br d, 1H, チアゾリルH). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 736.64 (M+H).		

20

30

【0 7 7 4】

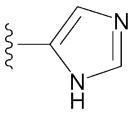
【化 3 3 4】

205	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) -15- [[(2 <i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -14- [5- (2-ブロモ-5-チアゾリル) -1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -8- [(1 <i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
質量スペクトル: (ESI) m/z = 815 (M+H).		

40

【0 7 7 5】

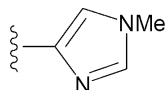
【化 3 3 5】

206	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) -15- [[(2 <i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1 <i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル) -1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.72 (s, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.42-1.46 (m), 1.48-1.68 (m), 1.82-1.97 (m), 2.12-2.24 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 3.00 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 6.51 (m, 1H, H14), 7.74 (d, 1H, イミダゾリルH), 8.03 (d, 1H, イミダゾリルH) 及び 8.06 (br d, 1H, トリアゾールH). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 719.51 (M+H).		

10

【0 7 7 6】

【化 3 3 6】

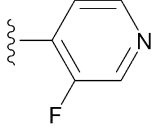
207	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) -15- [[(2 <i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1 <i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (1-メチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル) -1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.71 (s, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.46 (m), 1.48-1.68 (m), 1.82-1.97 (m), 2.12-2.24 (m), 2.35 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 3.01 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.84 (s, 3H, NMe), 3.98 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.56 (m, 1H, H14), 7.67 (dd, 1H, イミダゾリルH), 7.85 (d, 1H, イミダゾリルH) 及び 8.03 (br d, 1H, トリアゾールH). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 733.54 (M+H).		

20

30

【0 7 7 7】

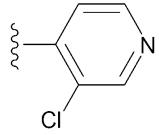
【化 3 3 7】

208	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) -15- [[(2 <i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1 <i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (3-フルオロ-4-ピリジニル) -1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.25-1.36 (m), 1.41-1.45 (m), 1.50-1.66 (m), 1.82-2.00 (m), 2.02-2.07 (m), 2.16-2.22 (m), 2.58 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.56 (dd, 1H, H5), 5.57 (m, 1H, H14), 7.72 (dd, 1H, ピリジルH), 8.25 (s, 1H, トリアゾール), 8.66 (d, 1H, ピリジルH) 及び 8.76 (d, 1H, ピリジルH). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 748.55 (M+H).		

10

【0 7 7 8】

【化 3 3 8】

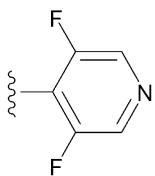
209	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) -15- [[(2 <i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -14- [5- (3-クロロ-4-ピリジニル) -1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -8- [(1 <i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 9H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.31 (m), 1.39-1.44 (m), 1.50-1.64 (m), 1.80-1.96 (m), 2.10-2.21 (m), 2.48 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.18 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 5.50 (m, 1H, H14), 7.62 (dd, 1H, ピリジルH), 8.23 (s, 1H, トリアゾール), 8.71 (d, 1H, ピリジルH) 及び 8.86 (s, 1H, ピリジルH).		

20

30

【0 7 7 9】

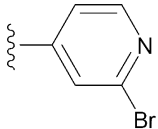
【化 3 3 9】

210	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) - 15 - [[(2 <i>R</i>) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - (3, 5-ジフルオロ-4-ピリジニル) - 1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1 <i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.87 (s, 9H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.80-1.98 (m), 2.14-2.21 (m), 2.49 (dd, 1H, H13), 2.84 (d, 1H), 2.99 (s, 1H, H7), 3.42 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 5.43 (m, 1H, H14), 5.45 (dd, 1H, H5), 8.31 (s, 1H, トリアゾール) 及び 8.71 (brd, 2H, ピリジルH).		
質量スペクトル: (ESI) m/z = 766.43 (M+H).		

10

【0780】

【化 3 4 0】

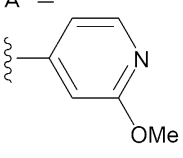
211	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) - 15 - [[(2 <i>R</i>) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - (2-ブロモ-4-ピリジニル) - 1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1 <i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 9H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.31 (m), 1.39-1.44 (m), 1.50-1.64 (m), 1.80-1.96 (m), 2.10-2.21 (m), 2.48 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.18 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 5.50 (m, 1H, H14), 7.62 (dd, 1H, ピリジルH), 8.23 (s, 1H, トリアゾール), 8.71 (d, 1H, ピリジルH) 及び 8.86 (s, 1H, ピリジルH).		

20

30

【0781】

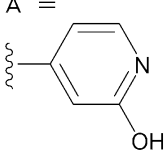
【化 3 4 1】

212		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -15- [[(2<i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5-(2-メトキシ-4-ピリジニル) -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.82-1.98 (m), 2.06-2.10 (m), 2.14-2.21 (m), 2.56 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.87 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.97 (s, 3H, OMe), 4.00 (d, 1H), 5.60 (dd, 1H, H5), 5.89 (m, 1H, H14), 7.10 (d, 1H, ピリジルH), 7.28 (dd, 1H, ピリジルH), 8.15 (s, 1H, トリアゾール) 及び 8.34 (d, 1H, ピリジルH). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 760.53 (M+H).		

10

【0782】

【化 3 4 2】

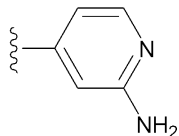
213		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -15- [[(2<i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5-(2-ヒドロキシ-4-ピリジニル) -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.23-1.36 (m), 1.42-1.46 (m), 1.48-1.68 (m), 1.84-2.00 (m), 2.04-2.10 (m), 2.14-2.24 (m), 2.53 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.61 (dd, 1H, H5), 5.91 (m, 1H, H14), 6.70 (d, 1H, ピリジルH), 6.91 (d, 1H, ピリジルH), 7.65 (dd, 1H, ピリジルH) 及び 8.17 (s, 1H, トリアゾール).		

20

30

【0783】

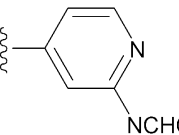
【化 3 4 3】

214		(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>)-14-[5-(2-アミノ-4-ピリジニル)-1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-15-[[(2 <i>R</i>)-2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ]-8-[(1 <i>R</i>)-1, 2-ジメチルプロピル]-1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.43-1.48 (m), 1.48-1.69 (m), 1.84-2.01 (m), 2.03-2.10 (m), 2.15-2.24 (m), 2.54 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.93 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.61 (dd, 1H, H5), 5.75 (m, 1H, H14), 7.18 (d, 1H, ピリジルH), 8.16 (s, 1H, トリアゾール), 8.18 (dd, 1H, ピリジルH) 及び 8.31 (d, 1H, ピリジルH). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 745.55 (M+H).		

10

【0784】

【化 3 4 4】

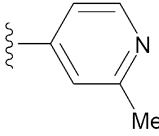
215		(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>)-15-[[(2 <i>R</i>)-2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ]-8-[(1 <i>R</i>)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-[2-(ホルミルアミノ)-4-ピリジニル]-1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] 1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.43-1.48 (m), 1.48-1.69 (m), 1.84-2.01 (m), 2.07-2.13 (m), 2.15-2.24 (m), 2.58 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.91 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.83 (m, 1H, H14), 7.12 (brd, 1H, ピリジルH), 8.16 (s, 1H, トリアゾール), 8.36 (brd, 1H, ピリジルH), 8.68 (brd, 1H, ピリジルH) 及び 9.48 (brs, 1H, ホルミルH). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 773.55 (M+H).		

20

30

【0785】

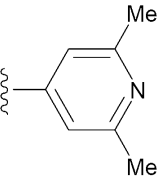
【化 3 4 5】

216	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) -15- [[(2 <i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1 <i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5-(2-メチル-4-ピリジニル) -1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.25-1.36 (m), 1.44-1.48 (m), 1.50-1.69 (m), 1.84-2.02 (m), 2.08-2.14 (m), 2.16-2.24 (m), 2.65 (dd, 1H, H13), 2.70 (s, 3H, Me), 2.88 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.66 (dd, 1H, H5), 5.92 (m, 1H, H14), 7.71 (dd, 1H, ピリジルH), 7.76 (brs, 1H, ピリジルH), 8.22 (s, 1H, トリアゾール) 及び 8.71 (d, 1H, ピリジルH). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 744.51 (M+H).		

10

【0 7 8 6】

【化 3 4 6】

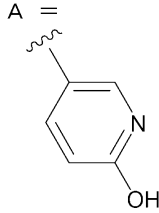
217	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) -15- [[(2 <i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1 <i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5-(2, 6-ジメチル-4-ピリジニル) -1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.25-1.34 (m), 1.44-1.46 (m), 1.50-1.69 (m), 1.84-2.02 (m), 2.08-2.14 (m), 2.16-2.24 (m), 2.66 (dd, 1H, H13), 2.74 (s, 6H, Me), 2.88 (s, 1H, H7), 2.91 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.67 (dd, 1H, H5), 5.93 (m, 1H, H14), 7.74 (s, 2H, ピリジルH) 及び 8.24 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 758.57 (M+H).		

20

30

【0 7 8 7】

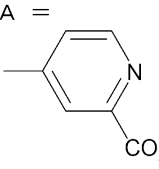
【化 3 4 7】

218		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 15 - [[(2<i>R</i>) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (6-ヒドロキシ-3-ピリジニル) - 1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.43-1.48 (m), 1.48-1.69 (m), 1.84-2.01 (m), 2.03-2.10 (m), 2.15-2.24 (m), 2.55 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.75 (m, 1H, H14), 6.71 (d, 1H, ピリジルH), 7.85 (d, 1H, ピリジルH), 7.90 (dd, 1H, ピリジルH) 及び 8.10 (s, 1H, トリアゾール) 質量スペクトル: (ESI) m/z = 746.60 (M+H).		

10

【0 7 8 8】

【化 3 4 8】

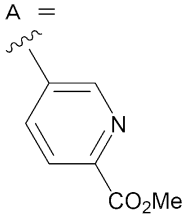
219		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 15 - [[(2<i>R</i>) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [2 - (メトキシカルボニル)-4-ピリジニル] - 1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.72 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.37 (m), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.82-1.93 (m), 1.95-2.01 (m), 2.08-2.14 (m), 2.15-2.23 (m), 2.68 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 4.02 (s, 3H, COOMe), 4.04 (d, 1H), 5.64 (dd, 1H, H5), 5.85-5.92 (m, 1H, H14), 8.00 (dd, 1H, ArH), 8.21 (s, 1H, トリアゾール), 8.50 (d, 1H, ArH), 8.91 (d, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 788.65 (M+H).		

20

30

【0 7 8 9】

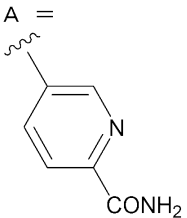
【化 3 4 9】

220		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 15 - [[(2<i>R</i>) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [6 - (メトキシカルボニル) - 3-ピリジニル] - 1<i>H</i> - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, <i>t</i> -bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.35 (m), 1.41-1.45 (m), 1.49-1.66 (m), 1.81-1.99 (m), 2.07-2.13 (m), 2.14-2.23 (m), 2.62 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.02 (s, 3H, COOMe), 4.03 (d, 1H), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.79-5.85 (m, 1H, H14), 8.21 (s, 1H, トリアゾール), 8.35 (d, 1H, ArH), 8.38 (dd, 1H, ArH), 9.05 (d, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) <i>m/z</i> = 788.68 (M+H).		

10

【0790】

【化 3 5 0】

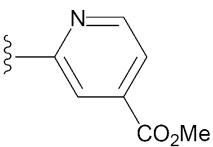
221		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 14 - [5 - [6 - (アミノカルボニル) - 3-ピリジニル] - 1<i>H</i> - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[(2<i>R</i>) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, <i>t</i> -bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.36 (m), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.81-1.99 (m), 2.07-2.23 (m), 2.63 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.80-5.86 (m, 1H, H14), 8.20 (s, 1H, トリアゾール), 8.31 (d, 1H, ArH), 8.34 (dd, 1H, ArH), 9.00 (d, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) <i>m/z</i> = 773.60 (M+H).		

20

30

【0791】

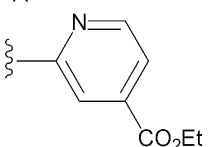
【化 3 5 1】

222	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>)-15-[[(2 <i>R</i>)-2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ]-8-[(1 <i>R</i>)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-[4-(メトキシカルボニル)-2-ピリジニル]-1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.65 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.83 (s, 9H, <i>t</i> -bu), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.36 (m), 1.40-1.44 (m), 1.47-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.80-1.95 (m), 2.11-2.22 (m), 2.62 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 3.03 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.99 (s, 3H, COOMe), 4.09 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 6.79-6.85 (m, 1H, H14), 8.00 (ブロード, 1H, ArH), 8.13 (s, 1H, トリアゾール), 8.57 (ブロード, 1H, ArH), 8.92 (ブロード, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) <i>m/z</i> = 788.67 (M+H).		

10

【0792】

【化 3 5 2】

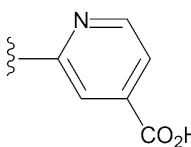
223	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>)-15-[[(2 <i>R</i>)-2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ]-8-[(1 <i>R</i>)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-[4-(エトキシカルボニル)-2-ピリジニル]-1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.66 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.83 (s, 9H, <i>t</i> -bu), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.21-1.36 (m), 1.39-1.44 (m), 1.42 (t, 3H), 1.47-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.80-1.95 (m), 2.11-2.22 (m), 2.61 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 3.04 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.45 (q, 2H, COOCH ₂), 5.47 (dd, 1H, H5), 6.79-6.85 (m, 1H, H14), 8.00 (ブロード, 1H, ArH), 8.13 (s, 1H, トリアゾール), 8.58 (ブロード, 1H, ArH), 8.92 (ブロード, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) <i>m/z</i> = 802.70 (M+H).		

20

30

【0793】

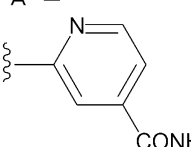
【化 3 5 3】

224		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -15- [[(2<i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -14- [5- (4-カルボキシ-2-ピリジニル) -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.67 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.36 (m), 1.40-1.45 (m), 1.48-1.66 (m), 1.80-1.97 (m), 2.12-2.22 (m), 2.66 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.00 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 5.51 (dd, 1H, H5), 6.56-6.64 (m, 1H, H14), 7.89 (ブロード, 1H, ArH), 8.07 (ブロードs, 1H, トリアゾール), 8.46 (ブロード, 1H, ArH), 8.75 (ブロード, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 774.65 (M+H).		

10

【0794】

【化 3 5 4】

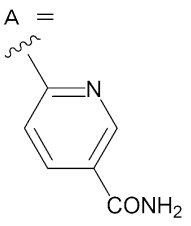
225		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -14- [5- [4- (アミノカルボニル) -2-ピリジニル] -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -15- [[(2<i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.67 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.83 (s, 9H, t-bu), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.36 (m), 1.40-1.45 (m), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.66 (m), 1.80-1.97 (m), 2.12-2.22 (m), 2.62 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.03 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 6.74-6.80 (m, 1H, H14), 7.87 (dd, 1H, ArH), 8.12 (s, 1H, トリアゾール), 8.45 (d, 1H, ArH), 8.87 (d, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 773.66 (M+H).		

20

30

【0795】

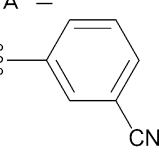
【化 3 5 5】

226		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -14- [5- [5- (アミノカルボニル) -2-ピリジニル] -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -15- [[(2<i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.65 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.82 (s, 9H, t-bu), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.37 (m), 1.40-1.45 (m), 1.48-1.67 (m), 1.59-1.66 (m), 1.80-1.97 (m), 2.12-2.23 (m), 2.63 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 3.01 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 6.81-6.87 (m, 1H, H14), 8.13 (s, 1H, トリアゾール), 8.16 (d, 1H, ArH), 8.40 (dd, 1H, ArH), 9.19 (d, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) m/z=773.60 (M+H).		

10

【0796】

【化 3 5 6】

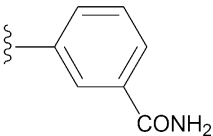
227		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -15- [[(2<i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -14- [5- (3-シアノフェニル) -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, t-bu), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.36 (m), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.80-1.99 (m), 2.04-2.11 (m), 2.14-2.23 (m), 2.61 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.80-5.86 (m, 1H, H14), 7.79 (t, 1H, ArH), 7.95 (dt, 1H, ArH), 8.05 (dt, 1H, ArH), 8.09 (t, 1H, ArH), 8.15 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z=754.57 (M+H).		

20

30

【0797】

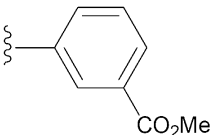
【化 3 5 7】

228		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 14 - [5 - [3 - (アミノカルボニル) フェニル] - 1<i>H</i> - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2<i>R</i>) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i> - ドデカヒドロ - 1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i> - テトラメチル - 4<i>H</i> - 1, 4<i>a</i> - プロパノ - 2<i>H</i> - フェナントロ [1, 2 - <i>c</i>] ピラン - 7 - カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 6H, 2Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, <i>t</i> -bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23 - 1.35 (m), 1.41 - 1.45 (m), 1.49 - 1.66 (m), 1.80 - 1.98 (m), 2.06 - 2.12 (m), 2.13 - 2.22 (m), 2.60 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.94 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.89 - 5.95 (m, 1H, H14), 7.69 (t, 1H, ArH), 7.92 (dt, 1H, ArH), 8.05 (dt, 1H, ArH), 8.13 (s, 1H, トリアゾール), 8.34 (t, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) <i>m/z</i> = 772.77 (M+H).		

10

【0798】

【化 3 5 8】

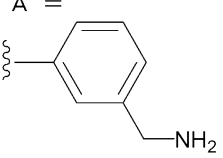
229		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 15 - [[(2<i>R</i>) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [3 - (メトキシカルボニル) フェニル] - 1<i>H</i> - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i> - ドデカヒドロ - 1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i> - テトラメチル - 4<i>H</i> - 1, 4<i>a</i> - プロパノ - 2<i>H</i> - フェナントロ [1, 2 - <i>c</i>] ピラン - 7 - カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, <i>t</i> -bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23 - 1.37 (m), 1.41 - 1.46 (m), 1.50 - 1.56 (m), 1.57 - 1.67 (m), 1.80 - 1.94 (m), 1.95 - 2.01 (m), 2.08 - 2.14 (m), 2.15 - 2.24 (m), 2.64 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.93 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.96 (s, 3H, COOMe), 4.02 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.85 - 5.91 (m, 1H, H14), 7.72 (t, 1H, ArH), 7.98 (dt, 1H, ArH), 8.14 (s, 1H, トリアゾール), 8.20 (dt, 1H, ArH), 8.42 (t, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) <i>m/z</i> = 787.62 (M+H).		

20

30

【0799】

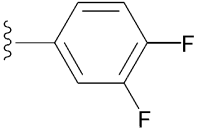
【化 3 5 9】

230		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -14- [5- [3- (アミノメチル) フェニル] -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -15- [[(2<i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 500MHz, ppm) δ 0.80 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, <i>t</i> -bu), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.24-1.38 (m), 1.43-1.48 (m), 1.51-1.69 (m), 1.82-2.01 (m), 2.06-2.13 (m), 2.16-2.25 (m), 2.54 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 4.25 (s, 2H, CH ₂ NH ₂), 5.61 (dd, 1H, H5), 5.88-5.95 (m, 1H, H14), 7.70-7.72 (m, ArH), 7.78 (ブロード <i>t</i> , 1H, ArH), 7.83-7.87 (m, ArH), 8.18 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) <i>m/z</i> = 758.67 (M+H).		

10

【0800】

【化 3 6 0】

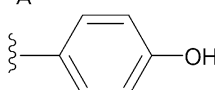
231		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -15- [[(2<i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -14- [5- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, <i>t</i> -bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.37 (m), 1.41-1.46 (m), 1.50-1.56 (m), 1.57-1.67 (m), 1.80-1.94 (m), 1.95-2.01 (m), 2.08-2.14 (m), 2.15-2.24 (m), 2.64 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.93 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.96 (s, 3H, COOMe), 4.02 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.85-5.91 (m, 1H, H14), 7.72 (t, 1H, ArH), 7.98 (dt, 1H, ArH), 8.14 (s, 1H, トリアゾール), 8.20 (dt, 1H, ArH), 8.42 (t, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) <i>m/z</i> = 787.62 (M+H).		

20

30

【0801】

【化 3 6 1】

232	A = 	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -15- [[(2<i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (4-ヒドロキシフェニル) -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸

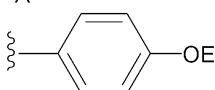
¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.35 (m), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.80-1.99 (m), 2.02-2.09 (m), 2.13-2.23 (m), 2.54 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.60 (dd, 1H, H5), 5.84-5.90 (m, 1H, H14), 6.95 (d, 2H, ArH), 7.56 (d, 2H, ArH), 8.10 (s, 1H, トリアゾール).

質量スペクトル: (ESI) m/z = 745.55 (M+H).

10

【0802】

【化 3 6 2】

233	A = 	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -15- [[(2<i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (4-エトキシフェニル) -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸

¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.36 (m), 1.41 (t, 3H), 1.41-1.45 (m), 1.49-1.66 (m), 1.80-1.99 (m), 2.03-2.10 (m), 2.14-2.23 (m), 2.54 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 4.11 (q, 2H, OCH₂), 5.60 (dd, 1H, H5), 5.83-5.90 (m, 1H, H14), 7.09 (d, 2H, ArH), 7.65 (d, 2H, ArH), 8.08 (s, 1H, トリアゾール).

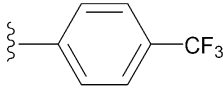
質量スペクトル: (ESI) m/z = 773.68 (M+H).

20

30

【0803】

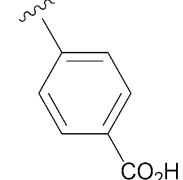
【化 3 6 3】

234		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -15- [[(2<i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.36 (m), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.80-1.99 (m), 2.07-2.13 (m), 2.14-2.23 (m), 2.62 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.64 (dd, 1H, H5), 5.82-5.88 (m, 1H, H14), 7.91 (d, 2H, ArH), 7.94 (d, 2H, ArH), 8.16 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 797.59 (M+H).		

10

【0804】

【化 3 6 4】

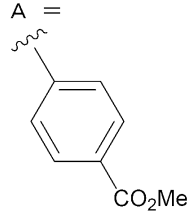
235		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -15- [[(2<i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -14- [5- (4-カルボキシフェニル) -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 6H, 2Me), 0.86 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.36 (m), 1.40-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.81-1.99 (m), 2.06-2.12 (m), 2.14-2.23 (m), 2.60 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.64 (dd, 1H, H5), 5.84-5.91 (m, 1H, H14), 7.85 (d, 2H, ArH), 8.14 (s, 1H, トリアゾール), 8.21 (d, 2H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 773.53 (M+H).		

20

30

【0805】

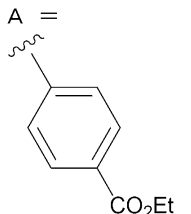
【化 3 6 5】

236		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -15- [[(2<i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- [4- (メトキシカルボニル) フェニル] -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.35 (m), 1.41-1.45 (m), 1.49-1.66 (m), 1.80-1.93 (m), 1.93-1.99 (m), 2.06-2.12 (m), 2.14-2.23 (m), 2.59 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.95 (s, 3H, COOMe), 4.01 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.83-5.90 (m, 1H, H14), 7.86 (d, 2H, ArH), 8.15 (s, 1H, トリアゾール), 8.21 (d, 2H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) m/z=787.62 (M+H).		

10

【0806】

【化 3 6 6】

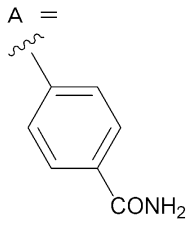
237		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -15- [[(2<i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- [4- (エトキシカルボニル) フェニル] -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 6H, 2Me), 0.86 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.38 (m), 1.40 (t, 3H), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.80-1.93 (m), 1.94-1.99 (m), 2.06-2.12 (m), 2.14-2.23 (m), 2.60 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 4.41 (dq, 2H, COOCH ₂), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.84-5.90 (m, 1H, H14), 7.86 (d, 2H, ArH), 8.15 (s, 1H, トリアゾール), 8.21 (d, 2H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) m/z=801.60 (M+H).		

20

30

【0807】

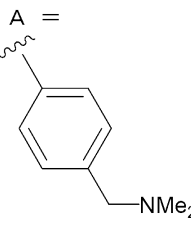
【化 3 6 7】

238		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 14 - [5 - [4 - (アミノカルボニル) フェニル] - 1<i>H</i> - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2<i>R</i>) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i> - ドデカヒドロ - 1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i> - テトラメチル - 4<i>H</i> - 1, 4<i>a</i> - プロパノ - 2<i>H</i> - フェナントロ [1, 2 - <i>c</i>] ピラン - 7 - カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 6H, 2Me), 0.86 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23 - 1.36 (m), 1.41 - 1.46 (m), 1.49 - 1.66 (m), 1.80 - 1.99 (m), 2.06 - 2.12 (m), 2.14 - 2.23 (m), 2.60 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.85 - 5.91 (m, 1H, H14), 7.84 (d, 2H, ArH), 8.07 (d, 2H, ArH), 8.14 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 772.78 (M+H).		

10

【0808】

【化 3 6 8】

239		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 15 - [[(2<i>R</i>) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - [4 - [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル] - 1<i>H</i> - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i> - ドデカヒドロ - 1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i> - テトラメチル - 4<i>H</i> - 1, 4<i>a</i> - プロパノ - 2<i>H</i> - フェナントロ [1, 2 - <i>c</i>] ピラン - 7 - カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23 - 1.36 (m), 1.41 - 1.46 (m), 1.49 - 1.66 (m), 1.81 - 1.98 (m), 2.05 - 2.11 (m), 2.14 - 2.23 (m), 2.55 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.90 (ブロードs, 6H, 2NMe), 2.93 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 4.41 (abq, 2H, CH ₂ N), 5.59 (dd, 1H, H5), 5.83 - 5.89 (m, 1H, H14), 7.73 (d, 2H, ArH), 7.87 (d, 2H, ArH), 8.16 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 786.67 (M+H).		

20

30

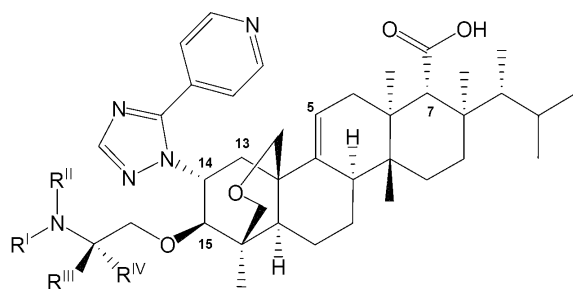
【0809】

実施例 240 - 249

以下の化合物を上記実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した：

【0810】

【化 3 6 9】



240	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = Me$ $R^{IV} = Me$	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 15 - (2-アミノ-2-メチルプロポキシ) - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1<i>H</i> - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸 ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.09 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.25-1.39 (m), 1.42-1.48 (m), 1.50-1.68 (m), 1.83-2.00 (m), 2.07-2.14 (m), 2.15-2.25 (m), 2.57 (dd, 1H, H13), 2.75 (d, 1H), 2.87 (s, 1H, H7), 3.49 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.60 (dd, 1H, H5), 5.88-5.95 (m, 1H, H14), 7.98 (d, 2H, Ar H), 8.22 (s, 1H, トリアゾール), 8.88 (d, 2H, Ar H). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 688.65 (M+H).

10

【0811】

【化 3 7 0】

241	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = Et$ $R^{IV} = Et$	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 15 - (2-アミノ-2-エチルブトキシ) - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1<i>H</i> - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸 ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) δ 0.62 (t, J=7.6Hz, 3H), 0.74-0.80 (m, 9H), 0.86 (d, J=6.6Hz, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.90 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.14-1.67 (m), 1.17 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.80-2.0 (m), 2.06 (m, 1H), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.53 (dd, J=13.7Hz, 6.2Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.91 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.43-3.49 (m, 2H), 3.54 (dd, J=11.7Hz, 1.8Hz, 1H), 3.64 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.80 (d, J=12.1Hz, 1H), 4.01 (d, J=9.8Hz, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.81 (m, 1H). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 716.64 (M+H).

30

【0812】

40

【化 3 7 1】

242	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{Et}$ $R^{IV} = \text{Et}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 15 - [2\text{-エチル-}2\text{-}(\text{メチルアミノ})\text{ブトキシ}] - 14 - [5 - (4\text{-ピリジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H - 1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-}7\text{-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 500MHz, ppm)}$ δ 0.63 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 0.76–0.81 (m, 9H), 0.86 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.90 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 1.15–1.67 (m), 1.17 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.82–2.06 (m), 2.13–2.23 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.54 (dd, $J=13.7\text{Hz}$, 6.2Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 3.01 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 3.48 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.56 (dd, $J=11.7\text{Hz}$, 2.1Hz, 1H), 3.60 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 3.66 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 3.76 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 4.01 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.83 (m, 2H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=730.71$ (M+H).		

10

【0 8 1 3】

【化 3 7 2】

243	$R^I = \text{H}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} =$ t-Bu $R^{IV} = \text{H}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-}3, 3\text{-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (4\text{-ピリジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H - 1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-}7\text{-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 500MHz, ppm)}$ δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.86 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 0.91 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23–1.68 (m), 1.80–1.98 (m), 2.15–2.24 (m), 2.41 (dd, $J=10.2\text{Hz}$, 2.7Hz, 1H), 2.54 (dd, $J=13.6\text{Hz}$, 6.3Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.91 (dd, $J=10.6\text{Hz}$, 2.7Hz, 1H), 3.42–3.50 (m, 2H), 3.53 (dd, $J=11.9\text{Hz}$, 1.9Hz, 1H), 3.62 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.84 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.84 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 5.58 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.81 (m, 2H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=716.64$ (M+H).		

20

30

【0 8 1 4】

【化 3 7 3】

244	$R^I = \text{H}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{Me}$ $R^{IV} = i\text{-Pr}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2S) - 2\text{-アミノ-}2, 3\text{-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (4\text{-ピリジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H - 1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-}7\text{-カルボン酸}$
質量スペクトル: (ESI) $m/z=717$ (M+H).		

40

【0 8 1 5】

【化 3 7 4】

245	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = Ph$ $R^{IV} = Me$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2-フェニルプロピル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (4\text{-ピリジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (MeOH- d_4 , 500MHz, ppm) δ 0.80 (m, 9H), 0.85 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23-1.40 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.43-1.70 (m, 4H), 1.80-2.10 (m, 10H), 2.43 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.15 (d, 1H), 3.50 (m, 3H), 3.75 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.53 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 7.22-7.40 (m, 5H), 7.70 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.78 (d, 2H) 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 751$ (M+H).		

10

【0 8 1 6】

【化 3 7 5】

246	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = 1\text{-Me-cPr}$ $R^{IV} = Me$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2-(1-メチルシクロプロピル)プロピル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (4\text{-ピリジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (MeOH- d_4 , 500MHz, ppm, 選択した共鳴) δ 0.30 (m, 2H), 0.42 (m, 1H), 0.62 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.84 (m, 2H) 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 729$ (M+H).		

20

【0 8 1 7】

【化 3 7 6】

247	$R^I = Me$ $R^{II} = Me$ $R^{III} = t\text{-Bu}$ $R^{IV} = Me$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-(ジメチルアミノ)-2,3,3-トリメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (4\text{-ピリジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (MeOH- d_4 , 500MHz, ppm, 選択した共鳴) δ 0.80 (m, 9H), 0.90 (m, 9H), 1.00 (s, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 5.62 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.82 (d, 2H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 759$ (M+H).		

30

40

【0 8 1 8】

【化 3 7 7】

248	$R^I = Et$ $R^{II} = H$ $R^{III} = t-Bu$ $R^{IV} = Me$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 15 - [[(2R) - 2 - (エチルアミノ) - 2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 $
^1H NMR (MeOH- d_4 , 500MHz, ppm, 選択した共鳴) δ 0.72 (s, 3H), 0.75 (m, 6H), 0.90 (m, 18H), 1.18 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 2.83 (s, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.80 (d, 2H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 759$ (M+H).		

10

【0 8 1 9】

【化 3 7 8】

249	$R^I = n-Pr$ $R^{II} = H$ $R^{III} = t-Bu$ $R^{IV} = Me$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[(2R) - 2, 3, 3-トリメチル-2-(プロピルアミノ)ブチル] オキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 $
^1H NMR (MeOH- d_4 , 500MHz, ppm, 選択した共鳴) ^1H NMR (MeOH- d_4 , 500MHz, ppm) δ 0.80 (m, 9H), 0.90 (m, 21H), 1.20 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.83 (d, 2H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 773$ (M+H).		

20

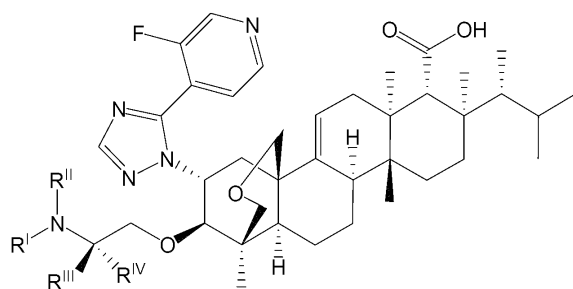
【0 8 2 0】

実施例 250-251

以下の化合物を上記実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した:

【0 8 2 1】

【化 3 7 9】



250	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = t\text{-Bu}$ $R^{IV} = \text{Me}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (3\text{-フルオロ-4-ピリジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 15 - [[(2R) - 2, 3, 3\text{-トリメチル-2-(メチルアミノ)ブチル}] \text{オキシ}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ}[1, 2\text{-c}] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.86 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.91 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23-1.67 (m), 1.82-2.0 (m), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.50 (dd, $J=13.6\text{Hz}$, 5.8Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 3.22 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.48 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.53 (AB, 2H), 3.61 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.87 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 4.05 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.79 (m, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 762.96$ (M+H).		

10

20

【0 8 2 2】

【化 3 8 0】

251	$R^I = \text{H}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = c\text{-Pr}$ $R^{IV} = \text{Me}$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2-シクロプロピルプロピル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (3\text{-フルオロ-4-ピリジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ}[1, 2\text{-c}] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR}$ (MeOH-d_4 , 500MHz, ppm, 選択した共鳴) δ 0.28 (m, 1H), 0.50 (m, 3H), 2.83 (s, 1H), 5.58 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.79 (m, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 732$ (M+H).		

30

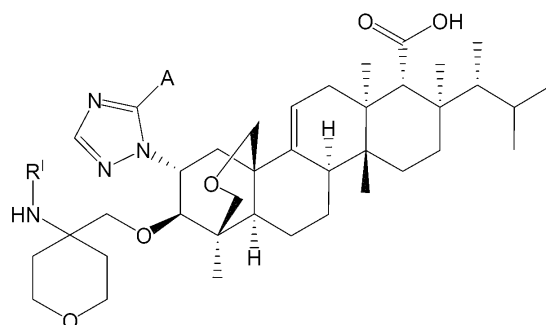
【0 8 2 3】

実施例 252-259

以下の化合物を上記実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した：

【0 8 2 4】

【化 3 8 1】



252	$R^I = H$ $A =$	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 15 - [(4-アミノテトラヒドロ-2<i>H</i>-ピラン-4-イル) メトキシ] - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1<i>H</i> - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸 ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H), 0.80 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.88 (d, <i>J</i>=6.6Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.91 (d, <i>J</i>=6.6Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23-1.68 (m), 1.82-2.00 (m), 2.07 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 2H), 2.55 (dd, <i>J</i>=13.8, 6.5Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.30-3.36 (m), 3.49 (d, <i>J</i>=11.9Hz, 1H), 3.53-3.61 (m, 3H), 3.65 (d, <i>J</i>=11.7Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.83 (d, <i>J</i>=12.1Hz, 1H), 4.08 (d, <i>J</i>=9.8Hz, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i>=4.8, 1.6Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.83 (d, <i>J</i>=6.1Hz, 2H). 質量スペクトル: (ESI) <i>m/z</i> = 730.81 (M+H).

【0 8 2 5】

【化 3 8 2】

253	$R^I = Me$ $A =$	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3-ピリジニル) - 1<i>H</i> - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 15 - [[テトラヒドロ-4-(メチルアミノ)-2<i>H</i>-ピラン-4-イル] メトキシ] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸 ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (d, <i>J</i>=6.7Hz, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.92 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.24-1.78 (m), 1.82-2.06 (m), 2.12-2.23 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.54 (dd, <i>J</i>=13.5, 6.0Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 部分的に不明瞭), 3.46 (d, <i>J</i>=11.2Hz, 1H), 3.50 (d, <i>J</i>=11.9Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 2H), 3.76-3.85 (m, 3H), 4.20 (d, <i>J</i>=9.6Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 7.83 (br, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i>=7.8Hz, 1H), 8.90 (br, 2H). 質量スペクトル: (ESI) <i>m/z</i> = 744.87 (M+H).

【0 8 2 6】

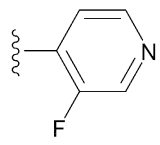
10

20

30

40

【化 3 8 3】

254	$R^1 = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [(4\text{-アミノテトラヒドロ-}2H\text{-ピラン-}4\text{-イル})\text{メトキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (3\text{-フルオロ-}4\text{-ピリジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H\text{-}1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ} [1, 2\text{-c}] \text{ピラン-}7\text{-カルボン酸}$

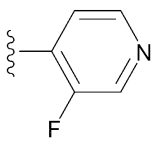
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.88 (s, 3H), 0.91 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23-1.68 (m), 1.82-2.04 (m), 2.12-2.23 (m, 2H), 2.50 (dd, $J=13.7, 5.9$ Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 3.00 (m), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.45 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.58 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 2H), 4.09 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.50-5.60 (m, 2H), 7.70 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.66 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H).

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 748.75$ (M+H).

10

【0 8 2 7】

【化 3 8 4】

255	$R^1 = Me$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (3\text{-フルオロ-}4\text{-ピリジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}] - 15 - [[\text{テトラヒドロ-}4\text{-(メチルアミノ)-}2H\text{-ピラン-}4\text{-イル}]\text{メトキシ}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10c] a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H\text{-}1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ} [1, 2\text{-c}] \text{ピラン-}7\text{-カルボン酸}$

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.88 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.92 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.92 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23-2.00 (m), 2.12-2.23 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.50 (dd, $J=13.7, 6.0$ Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.30-3.38 (m, 部分的に不明瞭), 3.47 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.50 (d, 1H, 部分的に不明瞭), 3.54 (s, 1H, 部分的に不明瞭), 3.65-3.74 (m, 2H), 3.77-3.86 (m, 2H), 4.20 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 7.72 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.67 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H).

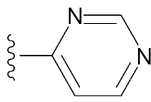
質量スペクトル: (ESI) $m/z = 762.81$ (M+H).

20

30

【0 8 2 8】

【化 3 8 5】

256	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [(4\text{-アミノテトラヒドロ-}2H\text{-ピラン-}4\text{-イル})\text{メトキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (4\text{-ピリミジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H - 1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-}7\text{-カルボン酸}$

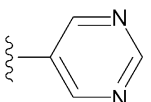
^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.89 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.92 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23-1.68 (m), 1.83-1.97 (m), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.57 (dd, $J=13.3, 6.4$ Hz, 1H), 2.82-2.89 (m, 2H), 3.27-3.35 (m), 3.38 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.52 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.91 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.50 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 8.17 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.01 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 9.35 (s, 1H).

質量スペクトル: (ESI) $m/z=731.82$ ($M+H$).

10

【0 8 2 9】

【化 3 8 6】

257	$R^I = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [(4\text{-アミノテトラヒドロ-}2H\text{-ピラン-}4\text{-イル})\text{メトキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (5\text{-ピリミジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H - 1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-}7\text{-カルボン酸}$

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.92 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 1.18 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23-1.68 (m), 1.83-1.98 (m), 2.07 (m, 1H), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.55 (dd, $J=13.7, 6.0$ Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.32-3.39 (m), 3.50 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.53-3.63 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.85 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 9.36 (s, 1H).

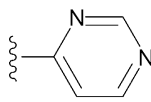
質量スペクトル: (ESI) $m/z=731.84$ ($M+H$).

20

30

【0 8 3 0】

【化 3 8 7】

258	$R^I = Me$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (4\text{-ピリミジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール-}1\text{-イル}] - 15 - [[\text{テトラヒドロ-}4\text{-(メチルアミノ)-}2H\text{-ピラン-}4\text{-イル}]\text{メトキシ}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-}1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル-}4H - 1, 4a\text{-プロパノ-}2H\text{-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-}7\text{-カルボン酸}$

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23-1.68 (m), 1.77-1.97 (m), 2.02-2.23 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.57 (dd, $J=13.3, 6.4$ Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.30-3.35 (m), 3.50 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.52-3.62 (m, 3H), 3.69 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.83-3.89 (m, 2H), 4.31 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 8.17 (dd, $J=5.3, 1.4$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.01 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 9.35 (d, $J=1.2$ Hz, 1H).

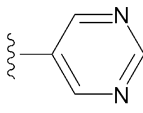
質量スペクトル: (ESI) $m/z=745.87$ ($M+H$).

40

50

【0831】

【化388】

259	$R^I = \text{Me}$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (5\text{-ピリミジニル}) - 1H - 1, 2, 4\text{-トリアゾール} - 1\text{-イル}] - 15 - [[\text{テトラヒドロ} - 4 - (\text{メチルアミノ}) - 2H\text{-ピラン} - 4\text{-イル}] \text{メトキシ}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ} - 1, 6a, 8, 10a\text{-テトラメチル} - 4H - 1, 4a\text{-プロパノ} - 2H\text{-フェナントロ} [1, 2\text{-c}] \text{ピラン} - 7\text{-カルボン酸}$
$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 500MHz, ppm)}$ δ 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.87 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分的に不明瞭), 0.93 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23-1.37 (m), 1.44 (m, 1H), 1.50-1.71 (m), 1.77 (m, 1H), 1.82-2.05 (m), 2.13-2.25 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.56 (dd, $J=13.8, 7.8\text{ Hz}$, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.32-3.37 (m), 3.47 (d, $J=11.2\text{ Hz}$, 1H), 3.51 (d, $J=12.4\text{ Hz}$, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.76-3.83 (m, 2H), 3.86 (d, $J=12.5\text{ Hz}$, 1H), 4.22 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 9.37 (s, 1H). 質量スペクトル: (ESI) $m/z=745.87$ (M+H).		

10

【0832】

実施例260

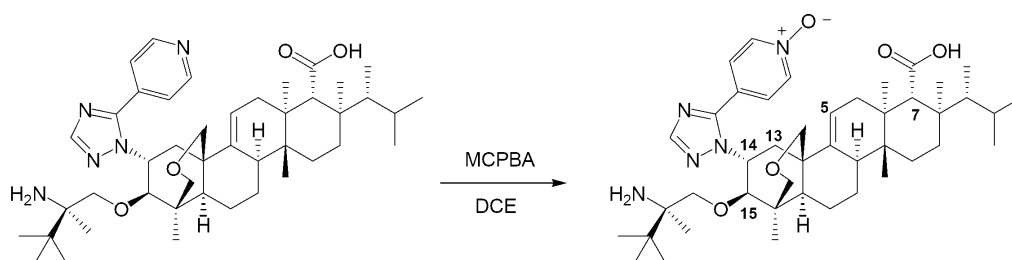
20

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1-オキシド-4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

【0833】

【化389】

30



【0834】

ジクロロエタン (2.0 mL) 中の (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例173, 42.2 mg, 0.05 mmol) 及び 90% メタクロロ過安息香酸 (42.2 mg, 0.22 mmol) の溶液を窒素でブランケット処理し、室温で5時間攪拌した。混合物を蒸発させ、逆相HPLCにより、19 x 150 mm サンファイア分取C18 OBDカラム (MeCN/水+0.05% TFAで溶出) を使用して精製した。生成物分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、標題化合物をTFA塩として得た (21 mg)。

40

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 600MHz, ppm)}$ δ 0.74 (s, 3H, Me),

50

0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23–1.34 (m), 1.41–1.45 (m), 1.48–1.65 (m), 1.82–1.98 (m), 2.06–2.10 (m), 2.14–2.21 (m), 2.61 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.84 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.80 (m, 1H, H14), 7.87 (brd, 2H, ピリジルH), 8.17 (s, 1H, トリアゾール) 及び 8.49 (d, 2H, ピリジルH)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 746.46$ (M+H)。

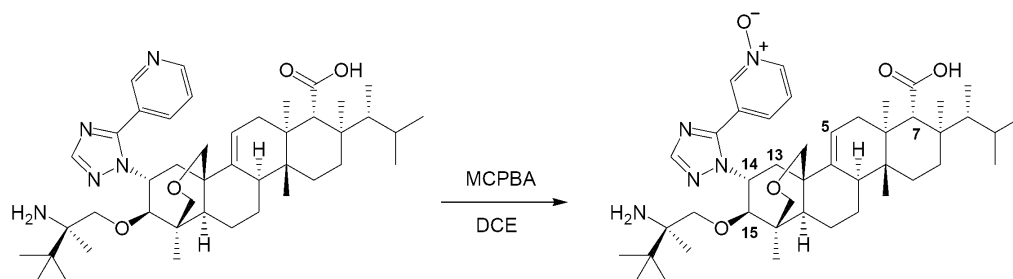
【0835】

実施例 261

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) – 15 – [[(2R) – 2 – アミノ – 2, 3, 3 – トリメチルブチル] オキシ] – 8 – [(1R) – 1, 2 – ジメチルプロピル] – 14 – [5 – (1 – オキシド – 3 – ピリジニル) – 1H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル] – 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a – ドデカヒドロ – 1, 6a, 8, 10a – テトラメチル – 4H – 1, 4a – プロパノ – 2H – フェナントロ [1, 2 – c] ピラン – 7 – カルボン酸

【0836】

【化390】



【0837】

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) – 15 – [[(2R) – 2 – アミノ – 2, 3, 3 – トリメチルブチル] オキシ] – 8 – [(1R) – 1, 2 – ジメチルプロピル] – 14 – [5 – (3 – ピリジニル) – 1H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル] – 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a – ドデカヒドロ – 1, 6a, 8, 10a – テトラメチル – 4H – 1, 4a – プロパノ – 2H – フェナントロ [1, 2 – c] ピラン – 7 – カルボン酸 (実施例 201) から出発したことを除いて、実施例 260 に記載したものと同様の方法により標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23–1.34 (m), 1.41–1.45 (m), 1.48–1.65 (m), 1.82–1.98 (m), 2.04–2.09 (m), 2.14–2.21 (m), 2.58 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.91 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.79 (m, 1H, H14), 7.76 (dd, 1H, ピリジルH), 7.92 (dd, 1H, ピリジルH), 8.18 (s, 1H, トリアゾール), 8.49 (brdd, 1H, ピリジルH)

及び 8.66 (brdd, 1H, ピリジルH)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 746.46$ (M+H)。

【0838】

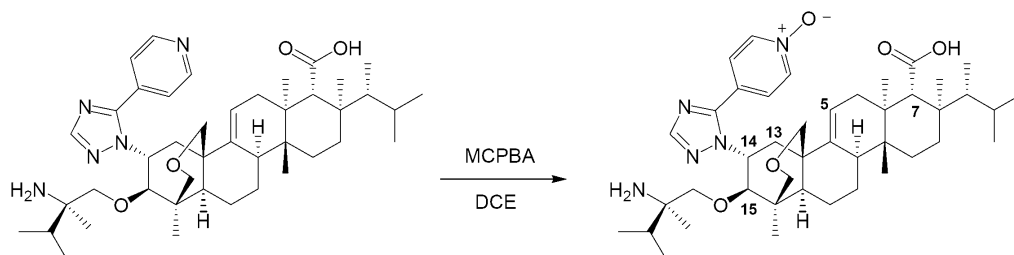
実施例 262

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1-オキシド-4-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

10

【0839】

【化391】



20

【0840】

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例 184) から出発したことを除いて、実施例 260 に記載したものと類似した方法により標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.25-1.39 (m), 1.43-1.48 (m), 1.51-1.69 (m), 1.70-1.78 (m), 1.83-2.01 (m), 2.05-2.12 (m), 2.15-2.25 (m), 2.59 (dd, 1H, H13), 2.86 (d, 1H), 2.87 (s, 1H, H7), 3.50 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.81-5.88 (m, 1H, H14), 7.90 (d, 2H, ArH), 8.19 (s, 1H, トリアゾール), 8.51 (d, 2H, ArH)。

30

40

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 732.61$ (M+H)。

【0841】

実施例 263

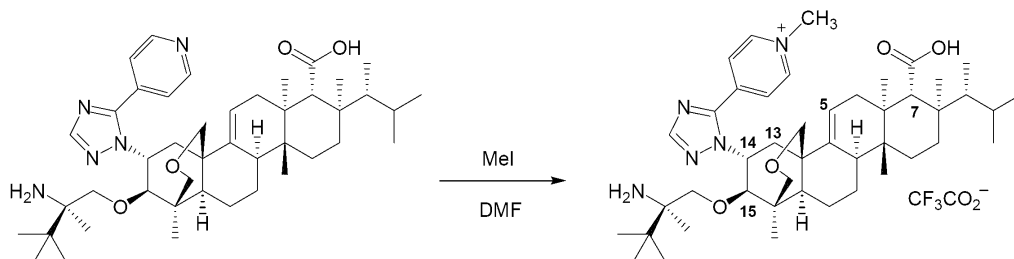
(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1-メチル-4-ピリジニウム) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-

50

カルボン酸トリフルオロ酢酸塩

【0842】

【化392】



10

【0843】

ジメチルホルムアミド (0.2 mL) 中の (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4 - ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 - TFA 塩 (実施例 173、50 mg、0.059 mmol)、及びヨウ化メチル (0.1 mL、1.6 mmol) の溶液を窒素でブランケット処理し、室温で 2.5 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、逆相 HPLC により、19 x 150 mm サンファイア分取 C18 OBD カラム (MeCN / 水 + 0.05% TFA で溶出) を使用して精製した。分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、標題化合物を TFA 塩として得た (40.9 mg)。

20

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23 - 1.34 (m), 1.41 - 1.45 (m), 1.48 - 1.65 (m), 1.84 - 1.98 (m), 2.06 - 2.12 (m), 2.14 - 2.21 (m), 2.64 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.51 (s, 3H, 四級NMe), 5.60 (dd, 1H, H5), 5.89 (m, 1H, H14), 8.31 (s, 1H, トリアゾール), 8.44 (brd, 2H, ピリジルH) 及び 9.14 (d, 2H, ピリジルH)。質量スペクトル: (ESI) m/z = 744.48 (M⁺)。

30

【0844】

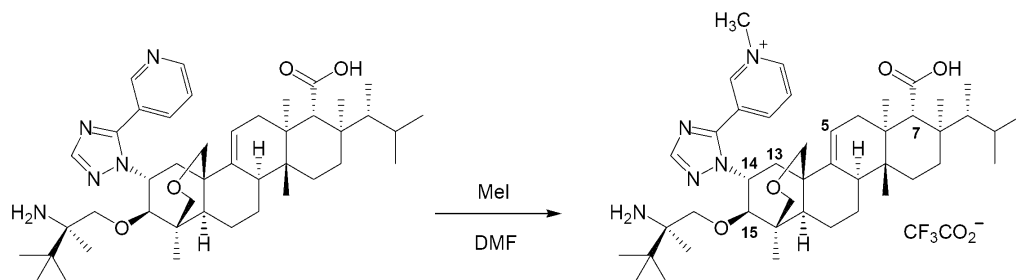
実施例 264

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1 - メチル - 3 - ピリジニウム) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩

40

【0845】

【化 3 9 3】



【0 8 4 6】

10

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (3 - ピリジル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 (実施例 201) から出発したことを除いて、実施例 263 に記載したものと類似した方法により標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23 - 1.34 (m), 1.41 - 1.45 (m), 1.48 - 1.65 (m), 1.82 - 1.98 (m), 2.01 - 2.06 (m), 2.14 - 2.21 (m), 2.56 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.98 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.58 (s, 3H, 四級NMe), 5.57 (dd, 1H, H5), 5.80 (m, 1H, H14), 8.26 (s, 1H, トリアゾール), 8.35 (dd, 1H, ピリジルH), 8.92 (d, 1H, ピリジルH), 9.13 (brdd, 1H, ピリジルH) 及び 9.37 (brd, 1H, ピリジルH)。

20

30

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 744.47$ (M+).

【0 8 4 7】

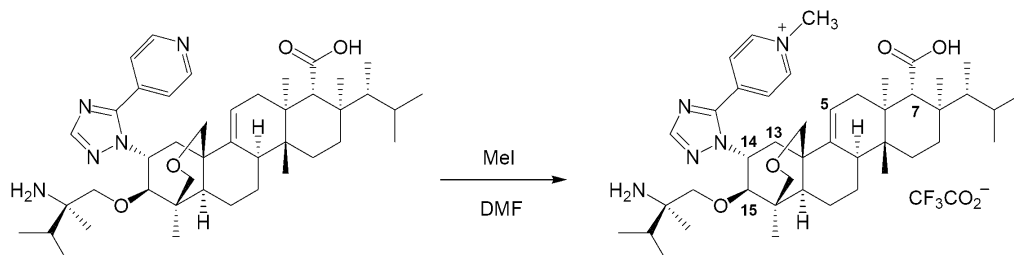
実施例 265

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1 - メチル - 4 - ピリジニウム) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩

40

【0 8 4 8】

【化 3 9 4】



【0 8 4 9】

50

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4 - ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 (実施例 184) から出発したことを除いて、実施例 263 に記載したものと類似した方法により標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.83 (d, 6H, 2Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.24 - 1.38 (m), 1.43 - 1.48 (m), 1.50 - 1.69 (m), 1.71 - 1.79 (m), 1.84 - 2.00 (m), 2.06 - 2.13 (m), 2.16 - 2.25 (m), 2.61 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.53 (d, 2H), 3.58 (dd, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.53 (s, 3H, ArNMe), 5.59 (dd, 1H, H5), 5.90 - 5.97 (m, 1H, H14), 8.33 (s, 1H, トリアゾール), 8.46 (d, 2H, ArH), 9.16 (d, 2H, ArH)。
質量スペクトル: (ESI) m/z = 730.64 (M^+)。

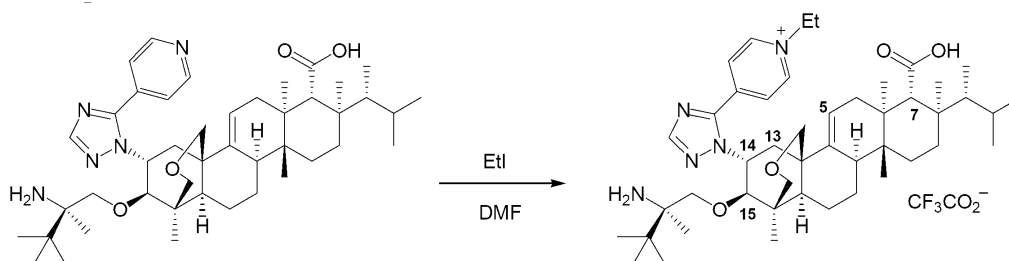
【0850】

実施例 266

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3, 3 - トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (1 - エチル - 4 - ピリジニウム) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩

【0851】

【化 395】



【0852】

ヨードエタンを使用したことを除いて、実施例 263 に記載したものと類似した方法により標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.23 - 1.36 (m), 1.44 - 1.48 (m), 1.51 - 1.68 (m), 1.74 (t, 3H, 四級 NCH_2CH_3), 1.84 - 1.99 (m), 2.08 - 2.14 (m), 2.08 - 2.24 (m), 2.64 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 4

． 60 (q, 2H, 四級 NCH_2CH_3), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.94 (m, 1H, H14), 8.33 (s, 1H, トリアゾール), 8.49 (brd, 2H, ピリジルH) 及び 9.26 (d, 2H, ピリジルH)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 758.49$ (M⁺)。

【0853】

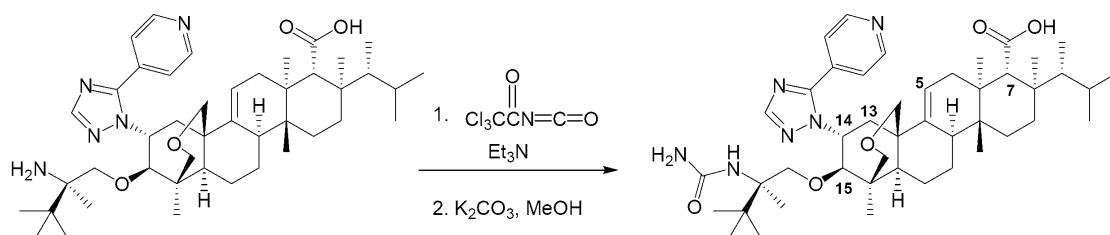
実施例 267

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

10

【0854】

【化396】



20

【0855】

ジクロロエタン (0.27 mL) 中の (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4-ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例 173, 20 mg, 0.027 mmol) 及び トリエチルアミン (0.015 mL, 0.11 mmol) の溶液に、イソシアン酸トリクロロアセチル (0.004 mL, 0.032 mmol) を添加した。この溶液を室温で 70 分間攪拌し、次いで蒸発乾燥させた。残渣にメタノール (0.5 mL) を次いで固体炭酸カリウム (14.6 mg, 0.11 mmol) を添加し、混合物を室温で攪拌した。55 分後、水 (0.1 mL) を添加して、透明な溶液を得た。この溶液を室温で 1 時間攪拌し、次いで 5℃ に 64 時間貯蔵した。溶液を蒸発させ、残渣を逆相 HPLC により、19 x 150 mm サンファイア分取 C18 OBD カラム (MeCN/水 + 0.05% TFA で溶出) を使用して精製した。生成物を含有する分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、標題化合物 (塩型ではない) を白色固体として得た。

30

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.75 (s, 9H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.91 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.80-1.95 (m), 2.16-2.21 (m), 2.43 (dd, 1H, H13), 2.81 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.44 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 5.51 (dd, 1H, H5), 5.87 (m, 1H, H14), 8.20 (s, 1H, トリアゾール), 8.24 (brd, 2H, ピリジルH) 及び 8.99 (brd, 2H, ピリジルH)。

40

50

質量スペクトル：(ESI) $m/z = 773.55$ (M+H)。

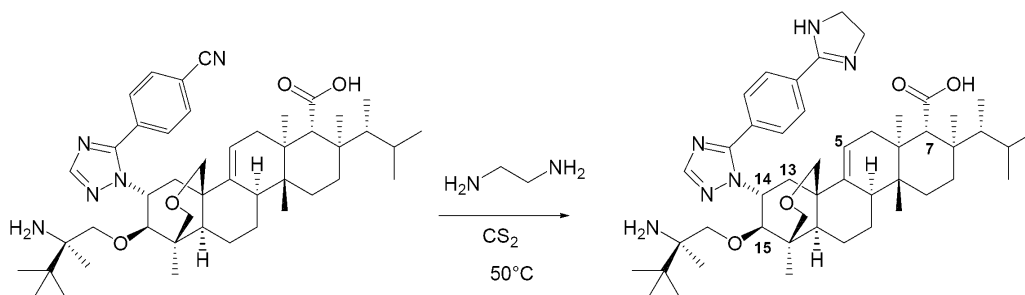
【0856】

実施例 268

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - [4 - (4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) フェニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

【0857】

【化397】



【0858】

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - (4-シアノフェニル) - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例 177、32.2mg、0.037mmol)、エチレンジアミン (0.5ml、7.40mmol)、及び二硫化炭素 (3μl、0.050mmol) を合わせ、攪拌された無色の溶液を得て、これを 50℃ に加熱した。27.5 時間後、反応混合物に追加の二硫化炭素 (3μl、0.050mmol) を添加した。50 時間後、LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、減圧下で蒸発させて、明黄色の残渣を得た。残渣をメタノール中に溶解し、濾過し (0.45μm シリンジフィルター)、30 x 150mm サンファイア分取 C18 OBD 10μm カラム上での 1 回の HPLC ランを用いて、アセトニトリル/水 + 0.1% TFA で溶出することにより精製した。全流速は 20ml/分であり、この HPLC 法では、17 分間の 20% - 100% アセトニトリル/水勾配と、それに続く 2 分間のアセトニトリルフラッシュを用いた。生成物 HPLC 分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、標題化合物 (28.5mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.78 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.35 (m), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.81-1.98 (m), 2.06-2.13 (m), 2.14-2.23 (m), 2.59 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.91 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.61 (d, 2H), 3.79 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 4.14 (s, 4H, ジヒドロイミダゾール), 5.61 (dd, 1H, H5), 5.84-5.90 (m, 1H, H14), 8.01 (d, 2H, ArH)

, 8.06 (d, 2H, ArH), 8.20 (s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 797.63$ (M+H)。

【0859】

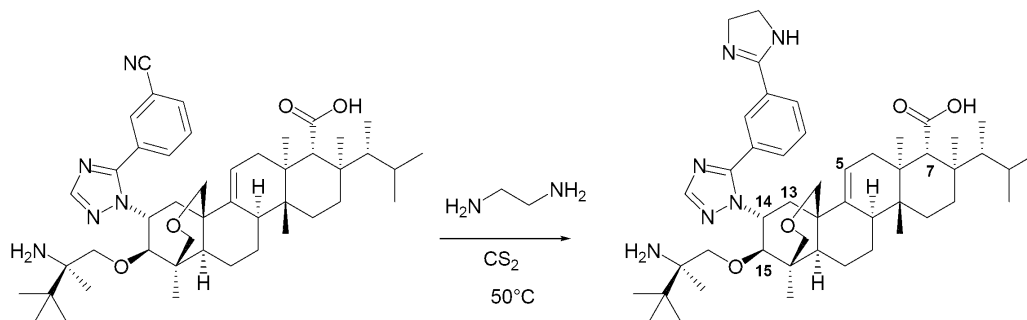
実施例 269

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - [3 - (4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) フェニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

10

【0860】

【化398】



20

【0861】

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - [3 - シアノフェニル] - 1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例 227) から出発したことを除いて、実施例 268 に記載したものと類似した方法により標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

30

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.35 (m), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.82-1.99 (m), 2.04-2.10 (m), 2.14-2.22 (m), 2.52 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.97 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.57 (abq, 2H), 3.65 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 4.16 (s, 4H, ジヒドロイミダゾール), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.86-5.92 (m, 1H, H14), 7.89 (t, 1H, ArH), 8.04 (dt, 1H, ArH), 8.14 (t, 1H, ArH), 8.18 (dt, 1H, ArH), 8.19 (s, 1H, トリアゾール)。

40

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 797.61$ (M+H)。

【0862】

実施例 270

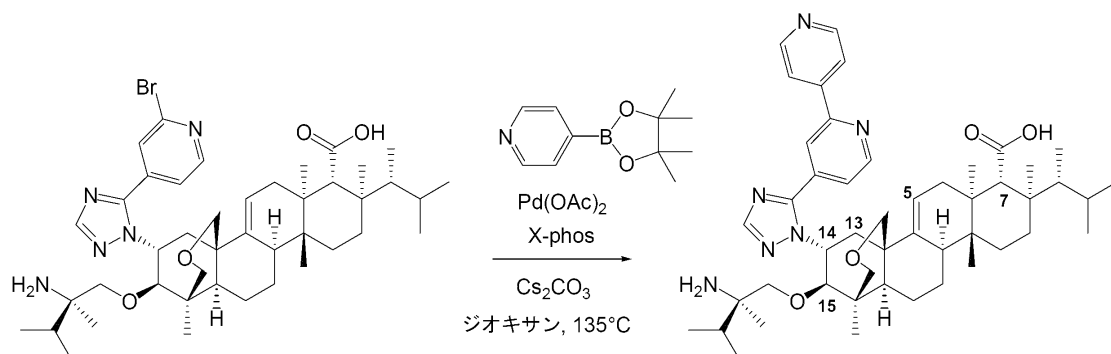
(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - (5 - [2, 4'-ビピリジン] - 4-イル-1H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 1

50

0 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

【0863】

【化399】



10

【0864】

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R) - 15 - [[(2 R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 14 - [5 - (2-ブromo-4-ピリジニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 8 - [(1 R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-ドデカヒドロ-1, 6 a, 8, 10 a-テトラメチル-4H-1, 4 a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例 175, 10.1 mg, 0.011 mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン (29.2 mg, 0.142 mmol)、酢酸パラジウム (II) (1.8 mg, 8.02 μmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1' ビフェニル (4.3 mg, 9.02 μmol)、炭酸セシウム (46.1 mg, 0.141 mmol)、及び 1, 4-ジオキサン (0.5 ml) を 0.5-2 ml のマイクロ波バイアル中で合わせた。反応混合物を窒素でパージした後、バイアルを密封した。反応混合物をマイクロ波反応器中で、135℃で30分間加熱した。反応混合物を濾過し (0.45 μm シリンジフィルター)、メタノールで希釈し、減圧下で蒸発させて、明褐色の残渣を得た。残渣をメタノール中に溶解し、30 x 150 mm サンファイア分取 C18 OBD 10 μm カラム上での 1 回の HPLC ランを用い、アセトニトリル/水 + 0.1% TFA で溶出することにより精製した。全流速は 20 ml/分であり、この HPLC 法では、17 分間の 20%-100% アセトニトリル/水勾配と、それに続く 2 分間のアセトニトリルフラッシュを用いた。生成物分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、標題化合物 (7.2 mg) を白色固体として得た。

20

30

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.25-1.39 (m), 1.43-1.49 (m), 1.52-1.78 (m), 1.85-2.01 (m), 2.12-2.25 (m), 2.69 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.91 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.63 (dd, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.64 (dd, 1H, H5), 6.03-6.11 (m, 1H, H14), 8.01 (dd, 1H, ArH), 8.27 (s, 1H, トリアゾール), 8.53 (d, 1H, ArH), 8.68 (d, 2H, ArH), 8.99 (d, 2H, ArH), 9.08 (d, 1H, ArH)。

40

質量スペクトル: (ESI) m/z = 793.73 (M+H)。

50

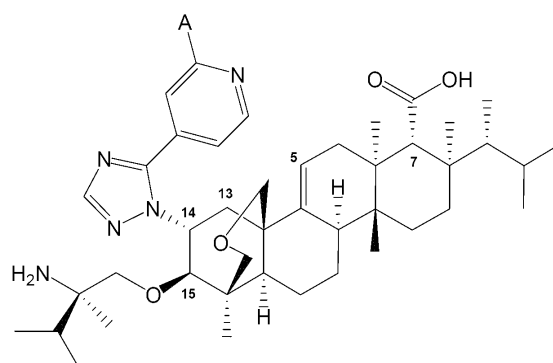
【0865】

実施例271-273

以下の化合物を上記実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した：

【0866】

【化400】



271	A =	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>)-15-[[(2 <i>R</i>)-2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ]-8-[(1 <i>R</i>)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-(2-フェニル-4-ピリジニル)-1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 500MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.25-1.40 (m), 1.43-1.49 (m), 1.51-1.76 (m), 1.84-2.01 (m), 2.11-2.26 (m), 2.70 (dd, 1H, H13), 2.88 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.51 (d, 2H), 3.63 (d, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 6.05-6.13 (m, 1H, H14), 7.50-7.58 (m, 3H, ArH), 7.78 (dd, 1H, ArH), 8.06 (d, 2H, ArH), 8.17 (d, 1H, ArH), 8.24 (s, 1H, トリアゾール), 8.87 (d, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 792.70 (M+H).		

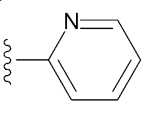
【0867】

【化401】

272	A =	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>)-15-[[(2 <i>R</i>)-2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ]-14-(5-[2, 3'-ビピリジン]-4-イル-1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-8-[(1 <i>R</i>)-1, 2-ジメチルプロピル]-1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 500MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.40 (m), 1.43-1.49 (m), 1.51-1.77 (m), 1.85-2.01 (m), 2.12-2.25 (m), 2.70 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.65 (dd, 1H, H5), 6.07-6.15 (m, 1H, H14), 7.89 (d, 1H, ArH), 7.90 (d, 1H, ArH), 8.26 (s, 1H, トリアゾール), 8.33 (d, 1H, ArH), 8.80 (dd, 1H, ArH), 8.86 (dt, 1H, ArH), 8.98 (d, 1H, ArH), 9.38 (d, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 793.76 (M+H).		

【0868】

【化402】

273	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>)-15-[[(2 <i>R</i>)-2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ]-14-(5-[2, 2'-ビピリジン]-4-イル-1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-8-[(1 <i>R</i>)-1, 2-ジメチルプロピル]-1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 500MHz, ppm) δ 0.80 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.93 (d, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.25-1.40 (m), 1.43-1.49 (m), 1.51-2.26 (m), 2.72 (dd, 1H, H13), 2.89 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 5.70 (dd, 1H, H5), 5.97-6.05 (m, 1H, H14), 7.58 (dd, 1H, ArH), 7.84 (dd, 1H, ArH), 8.10 (dt, 1H, ArH), 8.24 (s, 1H, トリアゾール), 8.53 (d, 1H, ArH), 8.74 (dd, 1H, ArH), 8.87 (d, 1H, ArH), 8.93 (d, 1H, ArH). 質量スペクトル: (ESI) m/z=793.61 (M+H).		

10

【0869】

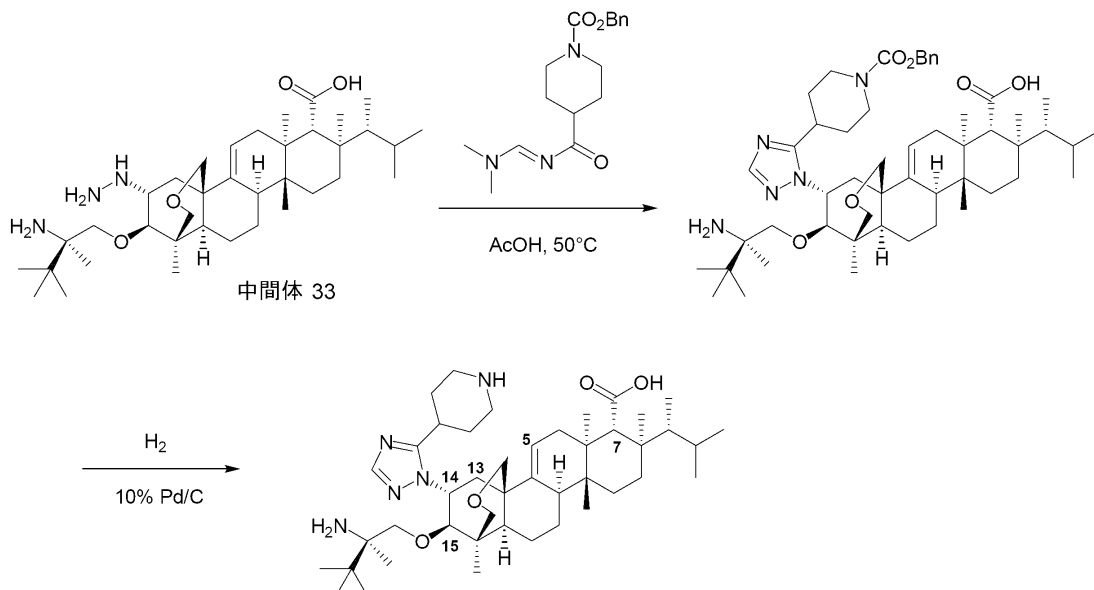
実施例 274

20

(1*S*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*, 14*R*, 15*R*)-15-[[(2*R*)-2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ]-8-[(1*R*)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-(4-ピペリジニル)-1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1, 6, 6*a*, 7, 8, 9, 10, 10*a*, 10*b*, 11, 12, 12*a*-ドデカヒドロ-1, 6*a*, 8, 10*a*-テトラメチル-4*H*-1, 4*a*-プロパノ-2*H*-フェナントロ [1, 2-*c*] ピラン-7-カルボン酸

【0870】

【化403】



30

40

【0871】

酢酸 (1.5 mL) 中の中間体 33 (60.0 g、0.097 mmol)、及びフェニルメチル 4-({ [(1*E*)-(ジメチルアミノ)メチリデン] アミノ} カルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (31 mg、0.098 mmol) の懸濁液を窒素でブランケット処理し、50°Cの油浴中で0.5時間加熱した。室温に冷却後、10% Pd/Cを添加し、混合物を水素のバルーン下に置き、室温で一晩高速で攪拌した。暗色の懸

50

濁液を濾過し、蒸発させ、逆相HPLCにより、19 x 150 mm サンファイア分取C18 OBD10 μmカラムを用いて、アセトニトリル／水＋0.1% TFAで溶出することにより精製した。生成物を含有する分画を合わせ、蒸発させ、凍結乾燥して、標題化合物をTFA塩(32.3 mg)として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23–1.34 (m), 1.41–1.44 (m), 1.48–1.65 (m), 1.81–2.01 (m), 2.09–2.22 (m), 2.29 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.99 (d, 1H), 3.12–3.38 (m), 3.48 (m), 3.55 (d, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.62 (m), 3.63 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.47 (m, 1H, H14), 5.51 (dd, 1H, H5) 及び 7.98 (s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 736.56$ (M+H)。

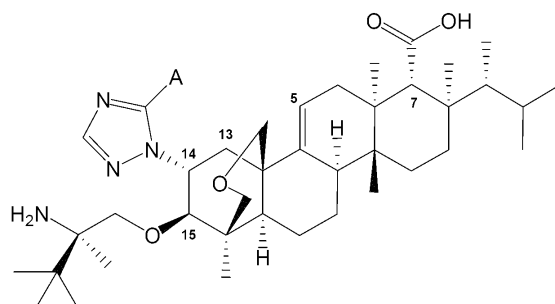
【0872】

実施例 275–287

以下の化合物を上記実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した:

【0873】

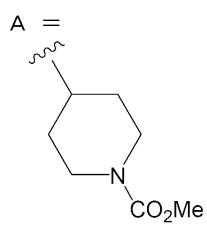
【化404】



275		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) – 14 – [5 – (1 – アセチル – 4 – ピペリジン) – 1<i>H</i> – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル] – 15 – [[(2<i>R</i>) – 2 – アミノ – 2, 3, 3 – トリメチルブチル] オキシ] – 8 – [(1<i>R</i>) – 1, 2 – ジメチルプロピル] – 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i> – デカヒドロ – 1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i> – テトラメチル – 4<i>H</i> – 1, 4<i>a</i> – プロパノ – 2<i>H</i> – フェナントロ [1, 2 – c] ピラン – 7 – カルボン酸
^1H NMR (CD_3OD, 600 MHz, ppm) (スペクトルは回転異性体を示している) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.81 及び 0.84 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 及び 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23–1.34 (m), 1.40–1.44 (m), 1.48–1.65 (m), 1.74–2.01 (m), 2.12 及び 2.13 (s, 3H, NAc), 2.13 及び 2.29 (m), 2.29 及び 2.30 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.78–2.90 (m), 2.94 及び 3.00 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.88 及び 4.00 (d, 1H), 4.02 及び 4.08 (br m), 4.58 及び 4.62 (br m), 5.51 (dd, 1H, H5), 5.54 (m, 1H, H14), 7.93 及び 7.94 (s, 1H, トリアゾール)。 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 778.78$ (M+H)。		

【0874】

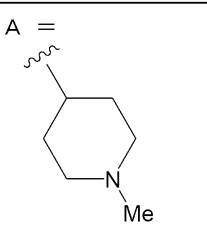
【化 4 0 5】

276		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -15- [[(2<i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- [1- (メトキシカルボニル) -4-ペピリジニル] -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.72 (m), 1.80-1.96 (m), 2.12-2.22 (m), 2.29 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.97 (d, 1H), 3.00-3.22 (m), 3.53 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.94 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 4.02及び4.08 (br m), 4.18-4.27 (br m), 5.52 (dd, 1H, H5), 5.53 (m, 1H, H14), 7.93 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 794.53 (M+H).		

10

【0 8 7 5】

【化 4 0 6】

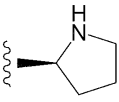
277		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -15- [[(2<i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (1-メチル-4-ペピリジニル) -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.40-1.45 (m), 1.47-1.56 (m), 1.58-1.65 (m), 1.79-1.96 (m), 1.99-2.28 (m), 2.30 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.93 (s, 3H, NMe), 3.01 (d, 1H), 3.14-3.26 (m), 3.47-3.57 (m), 3.53 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.60-3.70 (m), 3.64 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.44-5.53 (m, 2H, H5及びH14), 7.97 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 750.64 (M+H).		

20

30

【0 8 7 6】

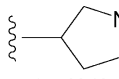
【化 4 0 7】

278	A = 	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -15- [[(2<i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- [(2<i>S</i>) -2-ピロリジニル] -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.54 (m), 1.59-1.65 (m), 1.74-1.96 (m), 2.10-2.27 (m), 2.29-2.36 (m), 2.44 (dd, 1H, H13), 2.54 (m), 2.84 (s, 1H, H7), 3.11 (d, 1H), 3.46-3.58 (m), 3.68 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 5.50 (dd, 1H, H5), 5.53 (m, 1H, H14), 及び 8.06 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 722.53 (M+H).		

10

【0 8 7 7】

【化 4 0 8】

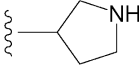
279	A =  (異性体 A)	(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) -15- [[(2<i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1<i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- [(3<i>R</i>又は<i>S</i>) -3-ピロリジニル] -1<i>H</i>-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i>-ドデカヒドロ-1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i>-テトラメチル-4<i>H</i>-1, 4<i>a</i>-プロパノ-2<i>H</i>-フェナントロ [1, 2-<i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.65 (m), 1.78-1.96 (m), 2.10-2.22 (m), 2.32 (dd, 1H, H13), 2.36 (m), 2.49 (m), 2.84 (s, 1H, H7), 3.06 (d, 1H), 3.47 (m), 3.52 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.62 (m), 3.64 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.98 (m), 4.20 (d, 1H), 5.51 (dd, 1H, H5), 5.53 (m, 1H, H14), 及び 7.97 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 722.53 (M+H).		

20

30

【0 8 7 8】

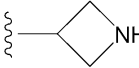
【化 4 0 9】

280	A =  (異性体 B)	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>)-15-[[(2 <i>R</i>)-2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ]-8-[(1 <i>R</i>)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-[(3 <i>R</i> 又は <i>S</i>)-3-ピロリジニル]-1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.65 (m), 1.80-1.96 (m), 2.06-2.22 (m), 2.29 (dd, 1H, H13), 2.57 (m), 2.84 (s, 1H, H7), 2.85 (d, 1H), 3.47 (t), 3.52 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.99 (m), 5.50 (dd, 1H, H5), 5.53 (m, 1H, H14), 及び 7.96 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 722.53 (M+H).		

10

【0879】

【化 4 1 0】

281	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>)-15-[[(2 <i>R</i>)-2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ]-14-[5-(3-アゼチジニル)-1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-8-[(1 <i>R</i>)-1, 2-ジメチルプロピル]-1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ ODとK ₂ CO ₃ , 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.75 (d, 3H, Me), 0.75 (s, 9H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.26-1.40 (m), 1.45-1.51 (m), 1.55-1.63 (m), 1.74-1.92 (m), 1.98 (m), 2.10 (m), 2.19 (dd, 1H, H13), 2.29 (m), 2.65 (d, 1H), 2.72 (brs, 1H, H7), 3.48 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.71 (brd, 1H), 3.81 (brm), 3.84 (d, 1H), 3.91 (brd, 1H), 4.00 (m), 4.28 (m), 5.31 (m, 1H, H14), 5.46 (dd, 1H, H5) 及び 7.95 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 708.45 (M+H).		

20

30

【0880】

【化 4 1 1】

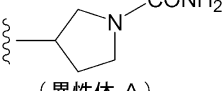
282	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>)-15-[[(2 <i>R</i>)-2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ]-8-[(1 <i>R</i>)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-(1-エチル-3-アゼチジニル)-1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.84 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.48-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.76-1.96 (m), 2.10-2.20 (m), 2.28 (dd, 1H, H13), 2.84 (brs, 1H, H7), 2.90 (brd, 1H), 3.39 (m), 3.50 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.60-3.70 (brm), 3.94 (d, 1H), 3.95 (brd, 1H), 4.40-4.51 (m), 4.63-4.75 (m), 5.37 (brm, 1H, H14), 5.49 (dd, 1H, H5) 及び 8.06 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 736.56 (M+H).		

40

50

【0881】

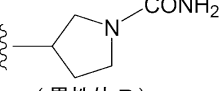
【化412】

283	A =  (異性体 A)	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) -14- [5- [(3 <i>R</i> 又は <i>S</i>) -1- (アミノカルボニル) -3-ピロリジニル] -1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -15- [[(2 <i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1 <i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.65 (m), 1.80-1.96 (m), 2.10-2.22 (m), 2.30 (dd, 1H, H13), 2.48及び2.32 (m), 2.84 (s, 1H, H7), 2.91 (d, 1H), 3.45 (m), 3.53 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.79及び3.89 (m), 3.94 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.54 (m, 1H, H14), 5.57 (dd, 1H, H5) 及び 7.96 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 765.49 (M+H).		

10

【0882】

【化413】

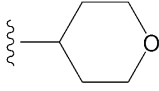
284	A =  (異性体 B)	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) -14- [5- [(3 <i>R</i> 又は <i>S</i>) -1- (アミノカルボニル) -3-ピロリジニル] -1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -15- [[(2 <i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1 <i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.65 (m), 1.80-1.96 (m), 2.10-2.22 (m), 2.31 (dd, 1H, H13), 2.44 (m), 2.84 (s, 1H, H7), 2.96 (brd, 1H), 3.49 (m), 3.53 (d, 1H), 3.58 (m), 3.58 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.70-3.82 (m), 3.96 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 5.51 (m, 1H, H14), 5.57 (dd, 1H, H5) 及び 7.94 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 765.49 (M+H).		

20

30

【0883】

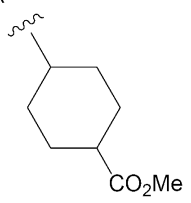
【化 4 1 4】

285	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) -15- [[(2 <i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1 <i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル) -1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.87 (s, 9H, t-bu), 0.88 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24-1.38 (m), 1.42-1.47 (m), 1.49-1.68 (m), 1.79-1.99 (m), 2.08-2.25 (m), 2.29 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.21-3.29 (m), 3.54-3.65 (m), 3.55 (d, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 4.02-4.11 (m), 5.51 (dd, 1H, H5), 5.52-5.60 (m, 1H, H14), 7.98 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 737.60 (M+H).		

10

【0884】

【化 4 1 5】

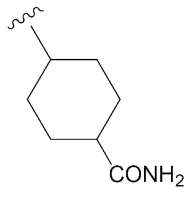
286	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) -15- [[(2 <i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1 <i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- [4- (メタオキシカルボニル) シクロヘキシル] -1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.44 (m), 1.48-1.76 (m), 1.80-2.04 (m), 2.10-2.22 (m), 2.25 (dd, 1H, H13), 2.29-2.34 (m), 2.40-2.46 (m), 2.67 (d, 1H), 2.74 (m), 2.84 (s, 1H, H7), 2.93 (m), 3.53 (dd, 1H), 3.56-3.65 (m), 3.67及び3.70 (s, 3H, OMe), 3.94及び3.95 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.52 (m, 1H, H14), 7.88及び7.92 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 793.51 (M+H).		

20

30

【0885】

【化 4 1 6】

287	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) -14- [5- [4- (アミノカルボニル) シクロヘキシル] -1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -15- [[(2 <i>R</i>) -2-アミノ-2, 3, 3-トリメチルブチル] オキシ] -8- [(1 <i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.44 (m), 1.48-1.78 (m), 1.80-2.04 (m), 2.08-2.22 (m), 2.26 (dd, 1H, H13), 2.52 (m), 2.84 (s, 1H, H7), 2.86及び2.92 (d, 1H), 3.10 (m), 3.53 (dd, 1H), 3.56-3.65 (m), 3.92 (d, 1H), 3.94及び3.95 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.53 (m, 1H, H14), 7.89及び7.92 (s, 1H, トリアゾール). 質量スペクトル: (ESI) m/z = 778.53 (M+H).		

40

50

【0886】

実施例288

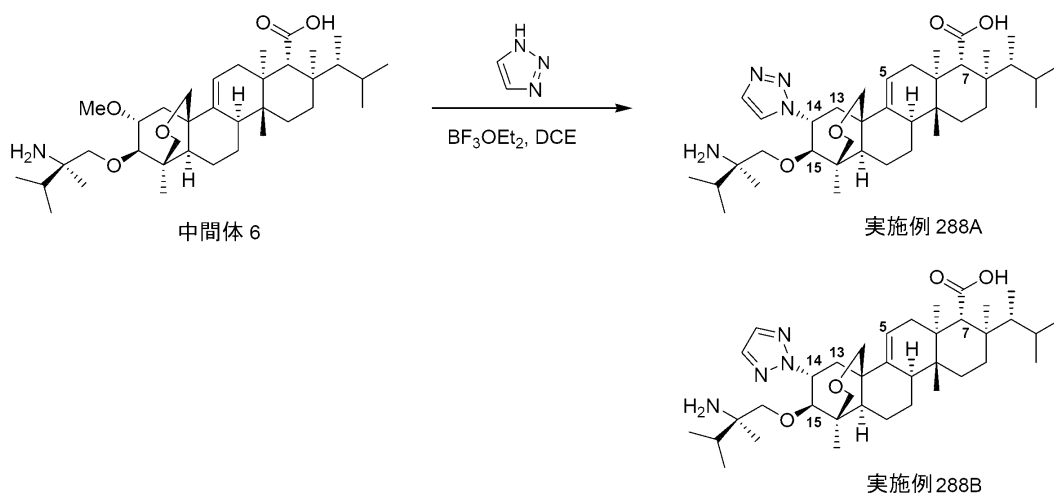
(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 (実施例288A)

及び

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 (実施例288B)

【0887】

【化417】



【0888】

1H - 1, 2, 3 - トリアゾール (12.5 μl, 0.216 mmol)、及び BF₃·O(CH₂CH₃)₂ (54 μl, 0.426 mmol) を 1, 2 - ジクロロエタン (0.42 ml) 中の中間体 6 (25.5 mg, 0.042 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物は明黄色の溶液であり、これを 50℃ に加熱した。1.6 時間後、LCMS 及び ¹H NMR は、反応が完了したことを示した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を高真空下に置いた。残渣をメタノール中に溶解し、19 x 150 mm サンファイア分取 C18 OBD 10 μm カラム上での 1 回の HPLC ランを用いて、アセトニトリル/水 + 0.1% TFA で溶出することにより分離した。全流速は 20 ml/分であり、この HPLC 法では、12 分間の 20% - 100% アセトニトリル/水勾配と、それに続く 6 分間のアセトニトリルフラッシュを用いた。速く溶出する位置異性体の HPLC 分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例 288A (15.3 mg, 0.020 mmol) を白色固体として得た。遅く溶出する位置異性体の HPLC 分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例 288B (8.4 mg, 0.011 mmol) を白色固体として得た。2 つの異性体の位置化学は、実施例 288A では観察されたが実施例 288B では観察されなかった、H14 から トリアゾールプロトンへの ¹H NMR NOE に基づき割り当てた。

【0889】

実施例288A:

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) [遊離塩基は、ブロードなトリアゾール化合物のシグナルを明確にするために炭酸カリウムでTFA塩を中和することによって調製された] δ 0.69 (d, 3H, Me), 0.71 (d, 3H, Me), 0.73 (s, 3H, Me), 0.75 (d, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.15–1.20 (m), 1.21 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.25–1.38 (m), 1.40–1.44 (m), 1.45–1.53 (m), 1.55–1.65 (m), 1.78–1.92 (m), 1.96–2.03 (m), 2.11–2.16 (m), 2.28–2.34 (m), 2.34 (d, 1H), 2.44 (dd, 1H, H13), 2.70 (s, 1H, H7), 3.15 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 5.69–5.75 (m, 1H, H14), 7.72 (d, 1H, トリアゾール), 8.14 (d, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 639.35$ (M+H)。

【0890】

実施例 288B:

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.35 (m), 1.40–1.45 (m), 1.47–1.56 (m), 1.58–1.65 (m), 1.76–1.98 (m), 2.11–2.22 (m), 2.42 (dd, 1H, H13), 2.48 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.38 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 5.78–5.84 (m, 1H, H14), 7.72 (s, 2H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 639.35$ (M+H)。

【0891】

実施例 289

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2–アミノ–2, 3–ジメチルブチル] オキシ]–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–14–[4–(メトキシカルボニル)–1H–1, 2, 3–トリアゾール–1–イル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸 (実施例 289A)

及び

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2–アミノ–2, 3–ジメチルブチル] オキシ]–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–14–[5–(メトキシカルボニル)–1H–1, 2, 3–トリアゾール–1–イル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸 (実施例 289B)

及び

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2–アミノ–2, 3–ジメチルブチル] オキシ]–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–14–[4–(メトキシカルボニル)–2H–1,

10

20

30

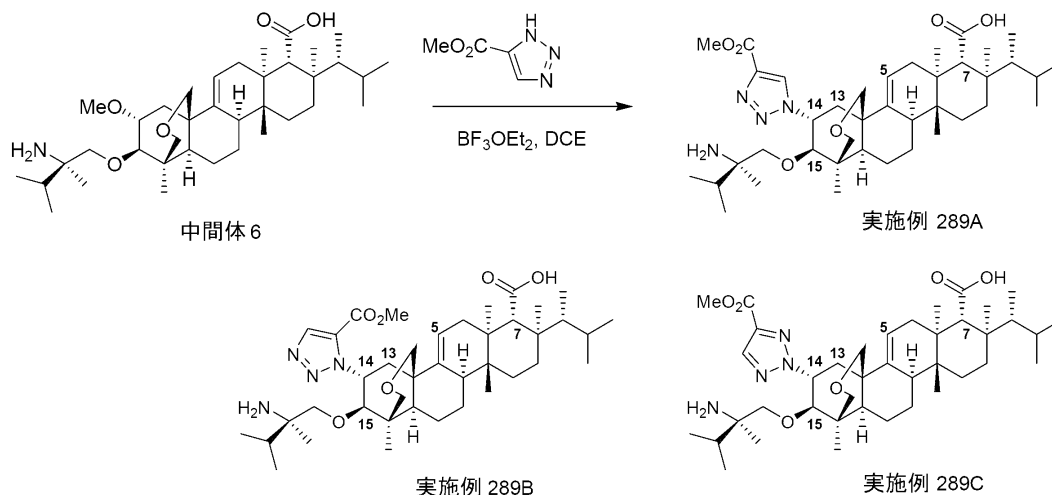
40

50

2, 3-トリアゾール-2-イル] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸 (実施例 289C)

【0892】

【化418】



10

【0893】

メチル1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (25.1 mg、0.197 mmol) 及び $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (51 μl 、0.402 mmol) を1, 2-ジクロロエタン (0.5 ml) 中の中間体6 (24.4 mg、0.041 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物は明黄色の溶液であり、これを50℃に加熱した。1.75時間後、LCMS及び ^1H NMRは、反応が完了したことを示した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させ、得られた残渣を高真空下に置いた。残渣をメタノール中に溶解し、19x150 mm サンファイア分取C18 OBD10 μm カラム上での1回のHPLCランを用いて、アセトニトリル/水+0.1% TFAで溶出することにより精製した。全流速は20 ml/分であり、このHPLC法では、12分間の20%–100% アセトニトリル/水勾配と、それに続く6分間のアセトニトリルフラッシュを用いた。速く溶出する位置異性体のHPLC分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例289A (1.5 mg、1.85 μmol) を白色固体として得た。2番目に溶出する位置異性体のHPLC分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例289B (17.6 mg、0.022 mmol) を白色固体として得た。最も遅く溶出する位置異性体のHPLC分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例289C (2.6 mg、3.21 μmol) を白色固体として得た。実施例289Aの位置化学は、H14からトリアゾールプロトンへ観察された、 ^1H NMR NOEに基づき割り当てた。実施例289Bの位置化学をそのH14プロトンの特徴的なダウンフィールド ^1H NMRシフトによって割り当てた。

30

40

【0894】

実施例289A:

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.36 (m), 1.40–1.45 (m), 1.48–1.57 (m), 1.59–1.65 (m), 1.77–2.01 (m), 2.12–2.22 (m), 2.54 (dd, 1H, H13), 2.60 (d, 1H), 2.84 (s, 1H,

50

H7), 3.50 (d, 2H), 3.54 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.90 (s, 3H, COOMe), 3.94 (d, 1H), 5.50 (dd, 1H, H5), 5.81–5.87 (m, 1H, H14), 8.78 (s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 697.35$ (M+H)。

【0895】

実施例289B:

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.72 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.36 (m), 1.39–1.44 (m), 1.47–1.55 (m), 1.58–1.65 (m), 1.71–1.79 (m), 1.81–1.96 (m), 2.11–2.22 (m), 2.54 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 2.86 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.94 (s, 3H, COOMe), 3.95 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.56–6.63 (m, 1H, H14), 8.24 (s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 697.40$ (M+H)。

【0896】

実施例289C:

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.36 (m), 1.40–1.44 (m), 1.48–1.56 (m), 1.58–1.65 (m), 1.79–2.02 (m), 2.12–2.22 (m), 2.50 (dd, 1H, H13), 2.60 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.47 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.91 (s, 3H, COOMe), 3.94 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.83–5.89 (m, 1H, H14), 8.17 (s, 1H, トリアゾール)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 697.40$ (M+H)。

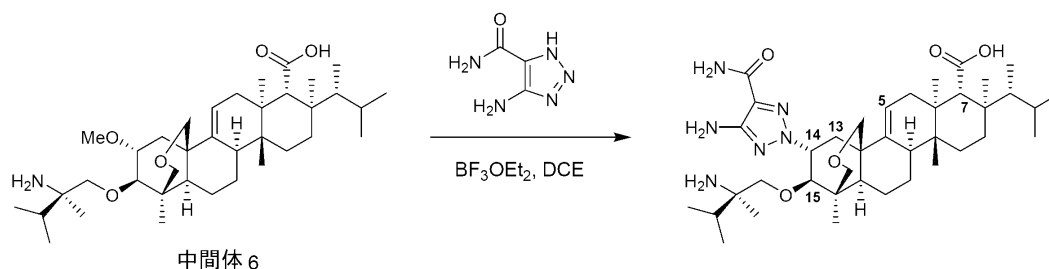
【0897】

実施例290

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–14–[4–アミノ–5–(アミノカルボニル)–2H–1, 2, 3–トリアゾール–2–イル]–15–[[(2R)–2–アミノ–2, 3–ジメチルブチル] オキシ]–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸

【0898】

【化 4 1 9】



【0 8 9 9】

4-アミノ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキサミド (26.0 mg、0.205 mmol) 及び $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (53 μl 、0.418 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (0.6 ml) 中の中間体 6 (25.0 mg、0.042 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物は、明黄色の懸濁液であり、これを 50℃ に加熱した。1.75 時間後、LCMS 及び ^1H NMR は、反応が完了したことを示した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を高真空下に置いた。残渣をメタノール中に溶解し、19 x 150 mm サンファイア分取 C18 OBD 10 μm カラム上での 1 回の HPLC ランを用いて、アセトニトリル/水 + 0.1% TFA で溶出することにより精製した。全流速は 20 ml/分であり、この HPLC 法では、12 分間の 20% - 100% アセトニトリル/水勾配と、それに続く 6 分間のアセトニトリルフラッシュを用いた。生成物 HPLC 分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、標題化合物 (20.0 mg、0.025 mmol) を白色固体として得た。トリアゾールの位置化学は、上記の化合物から類推することによって割り当てた。

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.95 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.65 (m), 1.74-1.96 (m), 2.08-2.22 (m), 2.43 (dd, 1H, H13), 2.74 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.45 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.52-5.58 (m, 1H, H14)。

質量スペクトル: (ESI) m/z = 697.77 (M+H)。

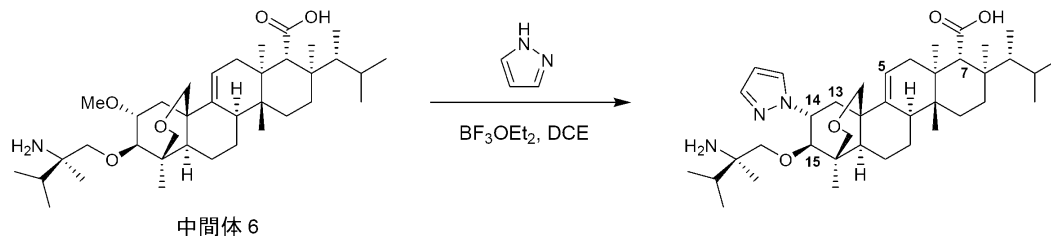
【0 9 0 0】

実施例 291

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2-アミノ-2, 3-ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 14 - (1H-ピラゾール-1-イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ [1, 2-c] ピラン-7-カルボン酸

【0 9 0 1】

【化 4 2 0】



【0902】

ジクロロエタン（0.5 mL）中の中間体 6（40 mg、0.052 mmol）、1H-ピラゾール（50 mg、0.74 mmol）、及び三フッ化ホウ素エーテラート（134 μ L、1.04 mmol）の懸濁液を窒素でブランケット処理し、80℃の油浴中に30分間置いた。混合物を室温に冷却し、蒸発させ、残留する油を逆相HPLCにより、19 x 150 mm サンファイア分取C18 OBDカラムを使用し、アセトニトリル／水＋0.1% TFAで溶出して精製した。生成物を含む分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、標題化合物をTFA塩として得た（18.5 mg）。

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23–1.34 (m), 1.41–1.45 (m), 1.48–1.65 (m), 1.75–1.85 (m), 1.89–2.02 (m), 2.12–2.21 (m), 2.37 (dd, 1H, H13), 2.40 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.46 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 5.39 (m, 1H, H14), 5.47 (dd, 1H, H5), 6.31 (dd, 1H, ピラゾール), 7.54 (d, 1H, ピラゾール) 及び 7.74 (d, 1H, ピラゾール)。

質量スペクトル：(ESI) m/z = 638.63 (M+H)。

【0903】

実施例 292

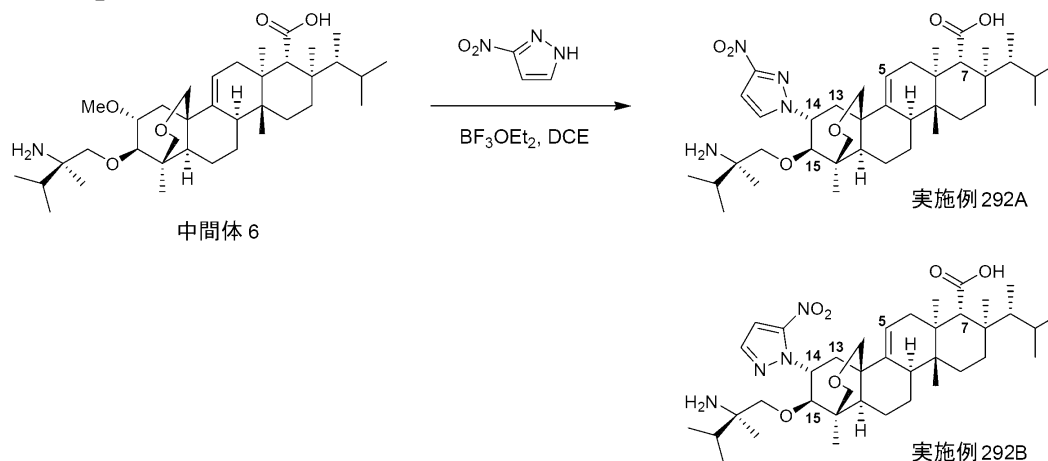
(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–14–[3–(アミノカルボニル)–1H–ピラゾール–1–イル]–15–[[(2R)–2–アミノ–2,3–ジメチルブチル]オキシ]–8–[(1R)–1,2–ジメチルプロピル]–1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a–ドデカヒドロ–1,6a,8,10a–テトラメチル–4H–1,4a–プロパノ–2H–フェナントロ[1,2–c]ピラン–7–カルボン酸（実施例 292A）

及び

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–14–[5–(アミノカルボニル)–1H–ピラゾール–1–イル]–15–[[(2R)–2–アミノ–2,3–ジメチルブチル]オキシ]–8–[(1R)–1,2–ジメチルプロピル]–1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a–ドデカヒドロ–1,6a,8,10a–テトラメチル–4H–1,4a–プロパノ–2H–フェナントロ[1,2–c]ピラン–7–カルボン酸（実施例 292B）

【0904】

【化 4 2 1】



【0905】

ジクロロエタン（1.0 mL）中の中間体 6（45 mg、0.075 mmol）、1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（30 mg、0.27 mmol）、及び三フッ化ホウ素エーテラート（100 μ L、0.79 mmol）の懸濁液を窒素でブランケット処理し、50℃の油浴中に90分間置いた。混合物を室温に冷却し、蒸発させ、残留する油を逆相HPLCにより、19 x 150 mm サンファイア分取C18 OBDカラムを使用し、アセトニトリル／水＋0.1% TFAで溶出して分離した。遅く溶出する位置異性体を含有する分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、実施例 292AをTFA塩（7.2 mg）として得た。速く溶出する位置異性体を含有する分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、実施例 292BをTFA塩（26 mg）として得た。

【0906】

実施例 292A：

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23–1.34 (m), 1.41–1.45 (m), 1.48–1.65 (m), 1.78–2.02 (m), 2.12–2.22 (m), 2.43 (dd, 1H, H13), 2.56 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.40 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.45 (m, 1H, H14), 5.49 (dd, 1H, H5), 6.75 (d, 1H, ピラゾール) 及び 7.80 (d, 1H, ピラゾール)。

質量スペクトル：(ESI) m/z = 681.41 (M+H)。

【0907】

実施例 292B：

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23–1.34 (m), 1.41–1.46 (m), 1.48–1.68 (m), 1.78–1.98 (m), 2.12–2.22 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.70 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 3.45 (m), 3.52 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.42 (m, 1H, H14), 6.77 (d, 1H, ピラゾール) 及び 7.58 (d, 1H, ピラゾール)。

質量スペクトル：(ESI) $m/z = 681.35$ (M+H)。

【0908】

実施例 293

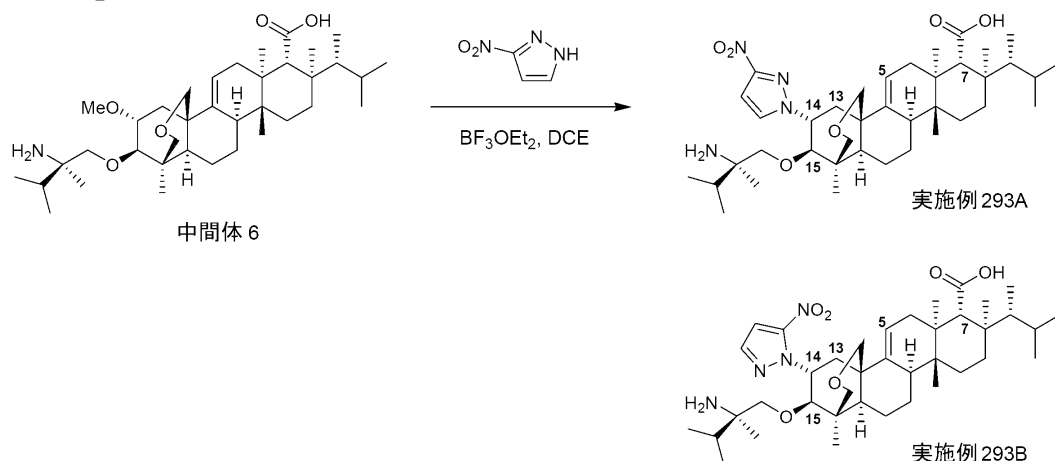
(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (3 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 (実施例 293A)

及び

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (5 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 (実施例 293B)

【0909】

【化 422】



【0910】

3 - ニトロ - 1H - ピラゾール (23.3 mg, 0.206 mmol) 及び $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ (52 μl , 0.410 mmol) を 1, 2 - ジクロロエタン (0.41 ml) 中の中間体 6 (24.8 mg, 0.041 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物は明黄色の溶液であり、これを 50 °C に加熱した。2 時間後、LCMS 及び ^1H

NMR は、反応が完了したことを示した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を高真空下に置いた。残渣をメタノール中に溶解し、19 x 150 mm サンファイア分取 C18 OBD 10 μm カラム上での 1 回の HPLC ランを用いて、アセトニトリル/水 + 0.1% TFA で溶出することにより分離した。全流速は 20 ml/分であり、この HPLC 法では、12 分間の 20% - 100% アセトニトリル/水勾配と、それに続く 6 分間のアセトニトリルフラッシュを用いた。速く溶出する位置異性体の HPLC 分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例 293A (14.8 mg, 0.019 mmol) を白色固体として得た。遅く溶出する位置異性体の HPLC 分画を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエタノール及びベンゼンから凍結乾燥して、実施例 293B (4.8 mg, 6.02 μmol) を白色固体として得た。2 つの異性体の位置化学は、実施例 293A では観察されたが実施例 293B では観察されなかった、H14 からピラゾールプロトンへの ^1H NMR NOE に基づき割り当てた。

【0911】

実施例 293A：

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.35 (m), 1.39–1.44 (m), 1.47–1.57 (m), 1.58–1.65 (m), 1.79–1.97 (m), 2.11–2.22 (m), 2.45 (dd, 1H, H13), 2.70 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.47 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.46–5.54 (m, 2H, H5及びH14), 6.96 (d, 1H, ピラゾール), 7.96 (d, 1H, ピラゾール)。

10

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 683.54$ (M+H)。

【0912】

実施例293B:

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.35 (m), 1.39–1.44 (m), 1.47–1.56 (m), 1.59–1.65 (m), 1.74–1.96 (m), 2.10–2.22 (m), 2.50 (dd, 1H, H13), 2.78 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.47 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 6.42–6.48 (m, 1H, H14), 7.14 (d, 1H, ピラゾール), 7.67 (d, 1H, ピラゾール)。

20

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 683.56$ (M+H)。

【0913】

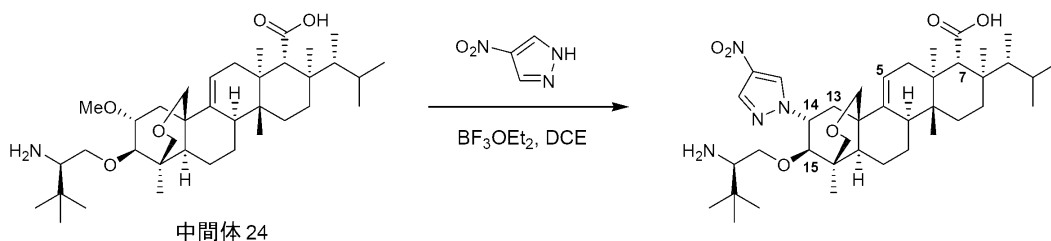
実施例294

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2–アミノ–3, 3–ジメチルブチル] オキシ]–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–14–(4–ニトロ–1H–ピラゾール–1–イル)–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸

30

【0914】

【化423】



40

【0915】

中間体24から出発すること、及び4–ニトロ–1H–ピラゾールを用いることを除いて、実施例190にに記載したものと同様の方法により標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.86 (d, 3H, 部分的

50

に不明瞭), 0.87 (s, 3H), 0.90 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23–1.66 (m), 1.78–1.96 (m), 2.06–2.23 (m), 2.44 (dd, $J=13.5$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.48 (dd, $J=10.1$ Hz, 3.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.87 (dd, $J=10.5$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.47 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.52–3.62 (m, 3H), 3.65 (dd, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.71 (s, 1H)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z=683.47$ (M+H)。

【0916】

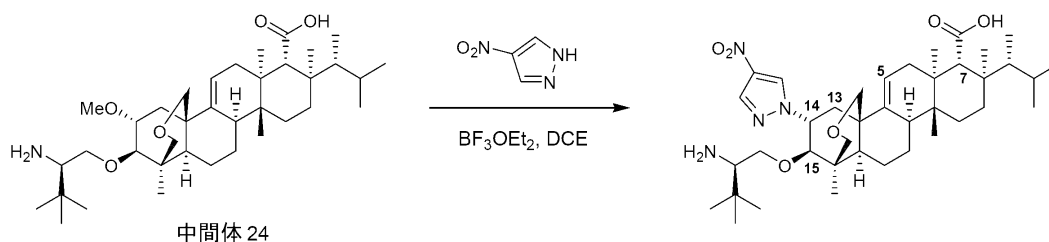
10

実施例 295–299

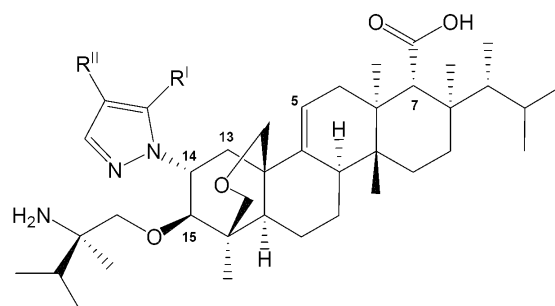
以下の化合物を上記実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した:

【0917】

【化 424】



20



30

295	$R^I = H$ $R^{II} = Cl$	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>)–15–[[(2 <i>R</i>)–2–アミノ–2, 3–ジメチルブチル] オキシ]–14–(4–クロロ–1 <i>H</i> –ピラゾール–1–イル)–8–[(1 <i>R</i>)–1, 2–ジメチルプロピル]–1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> –ドデカヒドロ–1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> –テトラメチル–4 <i>H</i> –1, 4 <i>a</i> –プロパノ–2 <i>H</i> –フェナントロ [1, 2– <i>c</i>] ピラン–7–カルボン酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.98 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23–1.34 (m), 1.41–1.44 (m), 1.48–1.65 (m), 1.76–1.98 (m), 2.10–2.21 (m), 2.37 (dd, 1H, H13), 2.50 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.35 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.33 (m, 1H, H14), 5.48 (dd, 1H, H5), 7.51 (d, 1H, ピラゾール) 及び 7.87 (s, 1H, ピラゾール)。 質量スペクトル: (ESI) $m/z=672.37$ (M+H)		

40

【0918】

【化 4 2 5】

296	$R^I = CF_3$ $R^{II} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1H\text{-ピラゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.56 (m), 1.58-1.65 (m), 1.70-1.96 (m), 2.09-2.22 (m), 2.30 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 2.84 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.94 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 5.41 (dd, 1H, H5), 5.63-5.69 (m, 1H, H14), 6.75 (d, 1H, ピラゾール), 7.65 (d, 1H, ピラゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 706.47$ (M+H).		

10

【0919】

【化 4 2 6】

297	$R^I = CO_2Et$ $R^{II} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - (エトキシカルボニル) - 1H\text{-ピラゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.74 (d, 3H, Me), 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.84 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.36 (t, 3H, OCH_2CH_3), 1.41-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.71 (m), 1.78-1.96 (m), 2.10-2.21 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.61 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.35 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.32 (m, 2H, OCH_2CH_3), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.53 (br m, 1H, H14), 6.89 (d, 1H, ピラゾール) 及び 7.59 (s, 1H, ピラゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 710.32$ (M+H).		

20

30

【0920】

【化 4 2 7】

298	$R^I = CONHCH_3$ $R^{II} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2\text{-アミノ-2, 3-ジメチルブチル}] \text{オキシ}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-ジメチルプロピル}] - 14 - [5 - [(エチルアミノ) カルボニル] - 1H\text{-ピラゾール-1-イル}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ} [1, 2-c] \text{ピラン-7-カルボン酸}$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.78-1.96 (m), 2.10-2.21 (m), 2.36 (dd, 1H, H13), 2.64 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.36 (q, 2H, $CONCH_2CH_3$), 3.43 (m), 3.50 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.44 (dd, 1H, H5), 6.28 (m, 1H, H14), 6.66 (d, 1H, ピラゾール) 及び 7.54 (d, 1H, ピラゾール). 質量スペクトル: (ESI) $m/z = 709.48$ (M+H).		

40

【0921】

【化 4 2 8】

299	$R^I = Ph$ $R^{II} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (5 - フェニル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 (遊離塩基)$
^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.44 (m), 1.48-1.72 (m), 1.80-1.98 (m), 2.10-2.21 (m), 2.20 (dd, 1H, H13), 2.75 (d, 1H), 2.84 (d, 1H), 2.85 (s, 1H, H7), 3.39 (d, 1H), 3.41 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H, H5), 5.74 (m, 1H, H14), 6.40 (d, 1H, ピラゾール), 7.40 (1H, dd, ArH), 7.49 (dd, 2H, ArH), 7.52 (d, 2H, ArH) 及び 7.59 (d, 1H, ピラゾール).		

10

【0922】

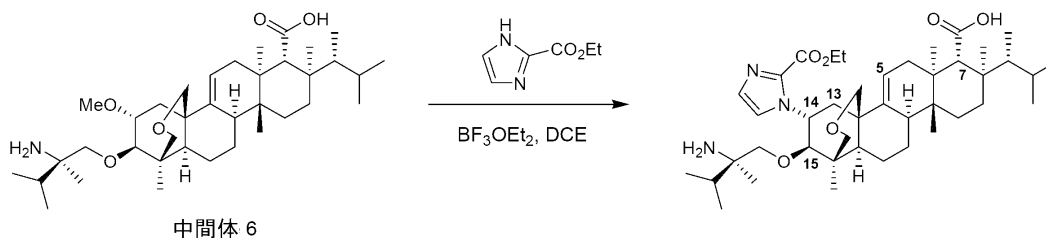
実施例 300

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [2 - (エトキシカルボニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸

20

【0923】

【化 4 2 9】



30

【0924】

ジクロロエタン (0.5 mL) 中の中間体 6 (40 mg, 0.052 mmol)、エチル 1H-イミダゾール - 2 - カルボキシレート (50 mg, 0.74 mmol)、及び三フッ化ホウ素エーテレート (134 μ l, 1.04 mmol) の懸濁液を窒素でブランケット処理し、80℃の油浴中に30分間置いた。混合物を室温に冷却し、蒸発させ、残留する油を逆相HPLCにより、19 x 150 mm サンファイア分取C18 OBDカラムを使用し、アセトニトリル/水+0.1% TFAで溶出して精製した。生成物を含有する分画を蒸発させ、エタノール及びベンゼンの混合物から凍結乾燥して、標題化合物をTFA塩 (18.5 mg) として得た。

40

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.39 (t, $OC H_2 CH_3$), 1.41-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.69-1.98 (m), 2.12-2.21 (m), 2.50 (dd, 1H, H13), 2.62 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.42 (d, 1H), 3.45 (d, 1H

50

), 3.55 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 4.40 (q, OCH_2CH_3), 5.49 (dd, 1H, H5), 6.66 (m, 1H, H14), 7.21 (d, 1H, , イミダゾール) 及び 7.85 (d, 1H, イミダゾール)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 710.35$ (M+H)。

【0925】

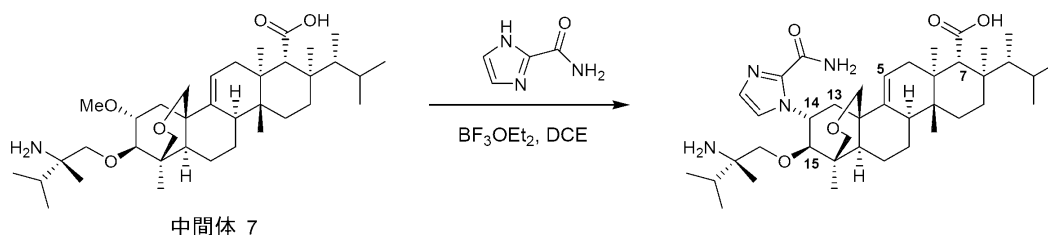
実施例 301

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [2 - (アミノカルボニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル] - 15 - [[(2S) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸

10

【0926】

【化 430】



20

【0927】

DCE (2 mL) 中の中間体 7 (80 mg, 0.133 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下で 1H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド (59 mg, 0.532 mmol) を添加した。三フッ化ホウ素エーテラート溶液 (0.1 mL, 1.33 mmol) を添加し、混合物を 50 °C で 16 時間加熱した。揮発性物質を蒸発させ、残渣を CH_3CN (2 mL) 中に溶解した。混合物を濾過し、逆相 HPLC により、30 - 100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ を勾配として使用して精製した。合わせた生成物分画を凍結乾燥して、白色固体 (32 mg) を得た。

30

^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, 500 MHz, ppm) δ 0.50 (d, 3H), 0.80 (m, 6H), 0.90 (m, 12H), 1.03 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.24 - 1.80 (m, 10H), 1.80 - 2.00 (m, 7H), 2.20 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.00 (d, 1H), 3.40 - 3.70 (m, 5H), 3.92 (d, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 681$ (M+H)。

【0928】

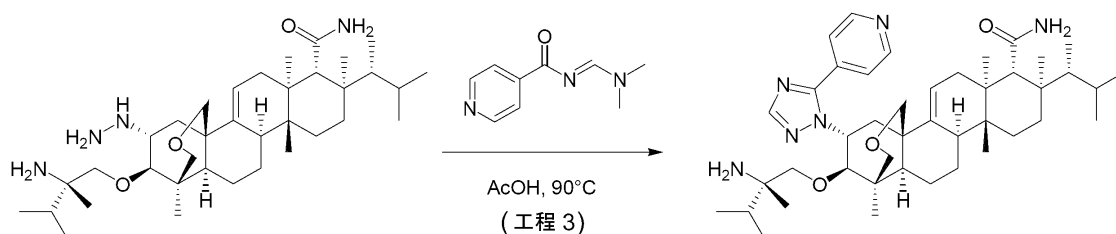
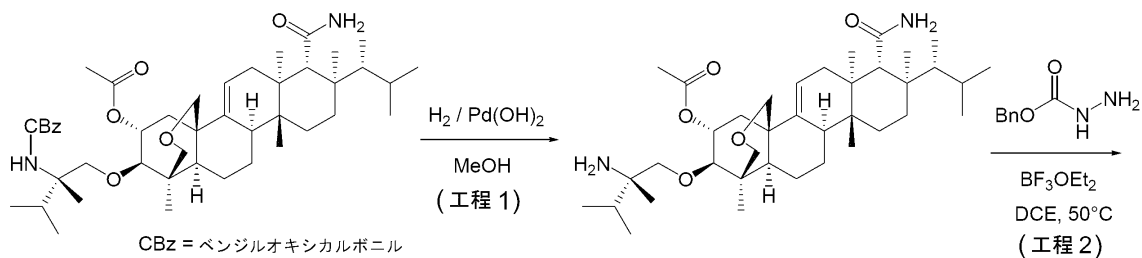
実施例 302

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2S) - 2 - アミノ - 2, 3 - ジメチルブチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4 - ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボキサミド

40

【0929】

【化 4 3 1】



10

【0930】

工程 1：

MeOH/CH₂Cl₂ (8ml、1/1) 中の (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR) - 3-アセトキシ-2-[[(2S) - 2-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ-2, 3-ジメチルブチル]オキシ] - 8-[(1R) - 1, 2-ジメチルプロピル] - 1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-1, 3, 4, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロ-2H-1, 4a-(メタノオキシメタノ)クリセン-7-カルボキサミド [(国際特許公開番号 WO 2007/127012 (その記載全体が本明細書に援用される) における実施例 148、工程 6 の生成物化合物) (236mg、0.31mmol) の溶液に、Pd(OH)₂ (20% 重量%、160mg) を添加した。混合物を水素でパージし、次いで H₂ (1 気圧、バルーン) 下で、1 時間時間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、フィルターケーキを MeOH で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、生成物 (190mg、収率 97%) を白色固体として得た。

20

30

【0931】

工程 2 及び 3：

工程 1 からの生成物で出発し、工程 2 では、中間体 32 の合成に記載されたものに同様の方法をまた工程 3 では、実施例 173 (別の合成法) に記載されたものと同様の方法を用いて、標題化合物 (酢酸塩として) を調製した。

¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.44 (d, J=7.03Hz, 3H) 0.76 (s, 3H) 0.79 (br. s., 3H) 0.80 (d, J=7.03Hz, 3H) 0.86 (d, J=6.44Hz, 3H) 0.90 (s, 3H) 0.91 (br. s., 3H) 0.92 (d, J=7.03Hz, 3H) 1.20 (s, 3H) 1.24 (s, 3H) 1.26-1.30 (m, 2H) 1.30-1.36 (m, 2H) 1.38-1.45 (m, 1H) 1.46-1.52 (m, 1H) 1.54-1.65 (m, 2H) 1.66-1.76 (m, 2H) 1.81-1.89 (m, 3H) 2.00 (d, J=11.32Hz, 1H) 2.18 (dd, J=14.45, 6.44Hz, 1H) 2.45 (dd, J=13.86, 6.25Hz, 1H) 2.67 (s, 1H) 3.06 (d, J=9.96Hz, 1H) 3.41 (d, J=10.15Hz, 1H) 3.46 (d, J=11.91Hz, 1H) 3.51-3.55 (m, 1H) 3.58 (s, 1H) 3.61-3.64 (m, 1H) 3.81 (d, J=12.11Hz, 1H) 4.02 (d, J=9.57Hz, 1H) 5.55 (d, J=5.66Hz, 1H) 5.87 (td, J=10.93, 6.25Hz, 1H) 7.79 (d, J=5.38Hz, 2H)

40

50

) 8.17 (s, 1H) 8.79 (d, $J = 5.38$ Hz, 2H)。

質量スペクトル: (ESI) $m/z = 715$ (M+H)。

【0932】

実施例303-312の基本手順

基本手順A (アルキル化)

DME中のアルコール出発物質の約0.1M溶液[(例えば、中間体38)、1.0当量]及び求電子試薬[(例えば、調製18の化合物)、1.2当量]に、NaH(鉱物油中60wt%、20当量)を添加した。TLCが、全ての出発アルコールが消費されたことを示すまで、反応混合物を50℃で加熱した。反状混合物を水でクエンチし、EtOAcと水との間で分配して、層を分離した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより0-10%MeOH(CH₂Cl₂中)で溶出して精製し、所望の生成物を得た。

10

【0933】

基本(general)手順B (アルキル化)

DME中のアルコール出発物質の約0.1M溶液[(例えば、中間体38)、1.0当量]及び18-クラウン-6(1.8当量)に、0℃で、KH(鉱物油中30wt%、約20当量)を添加した。反応混合物を10分間攪拌し、求電子試薬(例えば、調製17の化合物)、最少量のDMEを添加し、加熱し、反応混合物を(0℃ないし室温で)2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAcで希釈し、0℃に冷却し、5N HCl水溶液及び水で処理し、20分間攪拌した。続いて混合物を5N NaOH水溶液でpH約11まで処理し、EtOAcを用いて分配した。層を分離し、水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより0-10%MeOH(CH₂Cl₂中)で溶出して精製し、所望の生成物を得た。

20

【0934】

基本手順C (脱保護)

CH₂Cl₂中の4-メトキシベンジルエステル(一般的なアルキル化手順A又はBから、1.0当量)の約0.1M溶液に、室温で、アニソール(6.0当量)、続いてTFA(CH₂Cl₂と同体積)を添加した。反応混合物を1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより0%-10%MeOH(CH₂Cl₂中)で溶出して精製して、生成物を得た。

30

【0935】

基本手順D (脱保護)

CH₂Cl₂中の4-メトキシベンジルエステル(一般的なアルキル化手順A又はBから、1.0当量)の約0.1M溶液に、室温で、トリエチルシランアニソール(3.0当量)、続いてTFA(CH₂Cl₂と同体積)を添加した。反応混合物を一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をRP HPLCにより精製して、生成物を得た。

【0936】

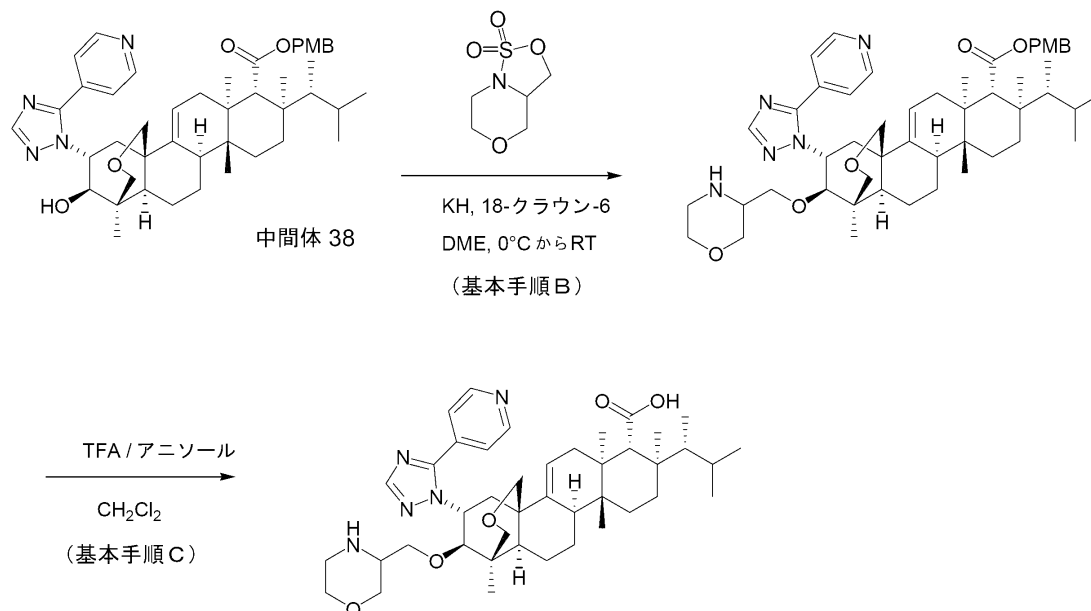
実施例303

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-8-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-15-(3-モルホリニルメトキシ)-14-[5-(4-ピリジニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-ドデカヒドロ-1,6a,8,10a-テトラメチル-4H-1,4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1,2-c]ピラン-7-カルボン酸

40

【0937】

【化 4 3 2】



10

【0938】

基本手順 B 及び C に従い、中間体 38 から出発して標題化合物を調製した。2つのジアステレオマーのクロマトグラフィーによる分離により、実施例 303A (21 mg) 及び

20

【0939】

実施例 303A

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.78 (s, 6H) 0.81 (d, J=9.22 Hz, 3H) 0.86 (d, J=0.93 Hz, 3H) 0.86 (s, 3H) 0.91 (d, J=6.78 Hz, 3H) 1.21 (d, J=15.62 Hz, 14H) 1.18 (s, 3H) 1.23 (s, 3H) 2.55 (td, J=13.57, 5.27 Hz, 1H) 2.81 (dd, J=10.30, 5.32 Hz, 1H) 2.86 (s, 1H) 3.04 (d, J=3.37 Hz, 1H) 3.09–3.24 (m, 4H) 3.37–4.03 (m, 8H) 5.60 (d, J=5.42 Hz, 1H) 5.83 (dd, J=11.91, 9.27 Hz, 1H) 7.76–7.92 (m, 2H) 8.20 (s, 1H) 8.66–9.01 (m, 2H)。LC/MS 716 (M+H)。

30

【0940】

実施例 303B

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.78 (d, J=10.49 Hz, 3H) 0.78 (s, 3H) 0.81 (d, 3H) 0.86 (s, 3H) 0.87 (d, J=6.64 Hz, 3H) 0.91 (d, J=6.74 Hz, 3H) 1.21 (d, J=15.52 Hz, 4H) 1.19 (s, 3H) 1.23 (s, 3H) 1.76–2.05 (m, 5H) 2.06–2.33 (m, 3H) 2.53 (dd, J=13.64, 6.56 Hz, 1H) 2.81 (dd, J=10.27, 5.25 Hz, 1H) 2.86 (s, 1H) 3.05–3.23 (m, 4H) 3.36–4.11 (m, 11H) 5.58 (d, J=6.05 Hz, 1H) 5.82 (dd, J=5.13, 1.32 Hz, 1H) 7.84–7.90 (m, 2H) 8.20 (s, 1H) 8.83 (d, J=6.05 Hz, 2H) LC/MS 716 (M+H)。

40

【0941】

実施例 304

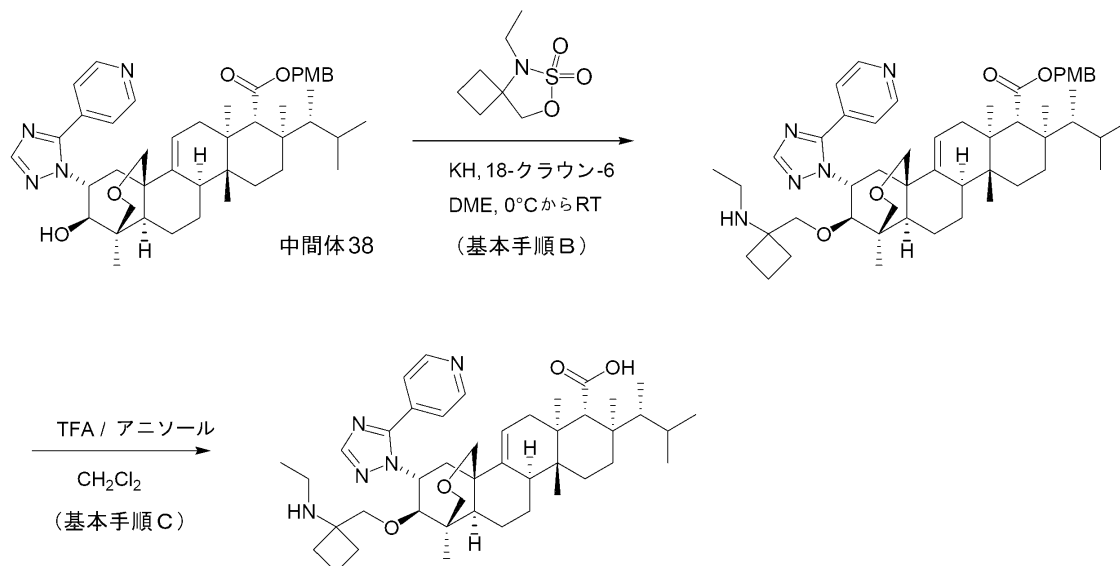
(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–8–[(1R)–1,2–ジメチルプロピル]–15–[[(1–(エチルアミノ)シクロブチル)メトキシ]–14–[5–(4–ピリジニル)–1H–1,2,4–トリアゾール–1–イル]–1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12

50

, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸

【0942】

【化433】



10

【0943】

20

基本手順B及びCに従い、中間体38から出発して標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 0.77 (t, J = 3.51 Hz, 6H) 0.85 (d, J = 6.64 Hz, 3H) 0.88–0.92 (m, 6H) 1.10 (t, J = 7.32 Hz, 3H) 1.19 (s, 3H) 1.23 (s, 3H) 1.29 (d, J = 5.86 Hz, 3H) 1.39 (br. s., 2H) 1.59 (br. s., 4H) 1.76–2.01 (m, 8H) 2.07 (s, 3H) 2.20 (br. s., 2H) 2.53 (dd, J = 6.74, 3.81 Hz, 1H) 2.65 (dd, J = 12.01, 7.32 Hz, 1H) 2.82 (s, 1H) 3.08 (d, J = 10.74 Hz, 1H) 3.47 (d, J = 11.71 Hz, 1H) 3.55 (t, J = 12.30 Hz, 1H) 3.60–3.66 (m, 1H) 3.72 (dd, J = 14.74, 11.42 Hz, 2H) 4.05 (d, J = 9.57 Hz, 1H) 5.58 (d, J = 5.66 Hz, 1H) 5.90 (br. s., 1H) 7.66–7.83 (m, 2H) 8.21 (s, 1H) 8.71–8.83 (m, 2H); MS: 728, MH⁺.

30

【0944】

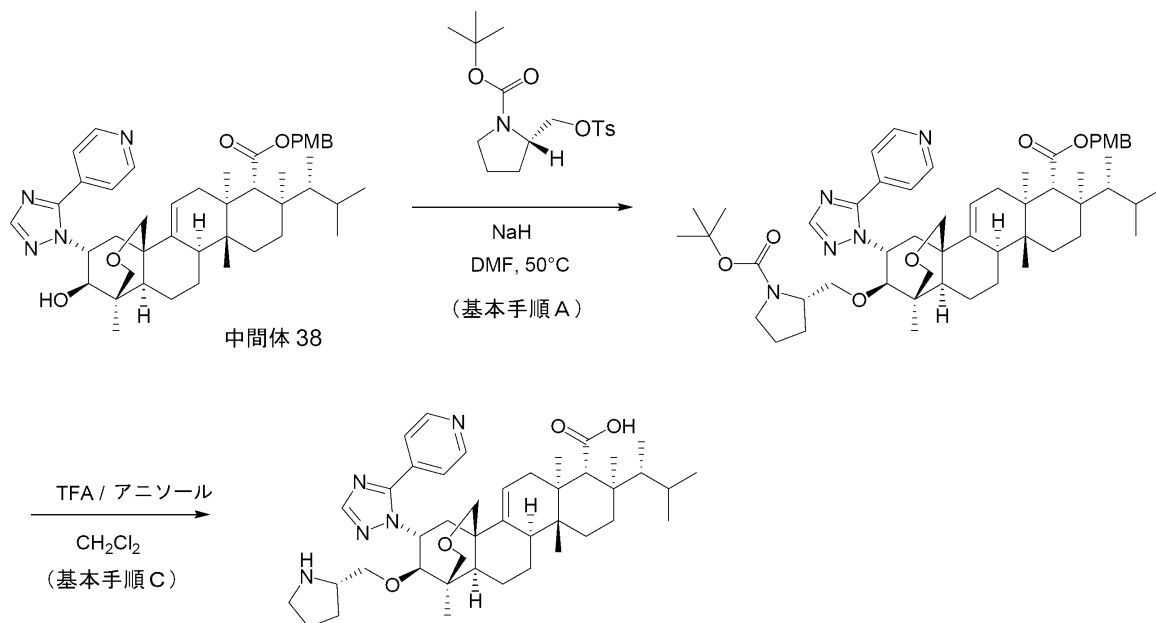
実施例305

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–8–[(1R)–1, 2-ジメチルプロピル]–14–[5–(4-ピリジニル)–1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]–15–[(2S)–2-ピロリジニルメトキシ]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ドデカヒドロ-1, 6a, 8, 10a-テトラメチル-4H-1, 4a-プロパノ-2H-フェナントロ[1, 2-c]ピラン-7-カルボン酸

40

【0945】

【化 4 3 4】



10

【0946】

基本手順 A 及び C に従い、中間体 38 から出発して標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

20

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 0.70–0.82 (m, 6H) 0.89 (dd, J = 17.25, 6.76 Hz, 10H) 1.18 (s, 3H) 1.22 (s, 3H) 1.24–1.40 (m, 5H) 1.40–1.75 (m, 4H) 1.76–2.01 (m, 8H) 2.03–2.30 (m, 3H) 2.47 (dd, J = 13.59, 6.22 Hz, 1H) 2.85 (s, 1H) 3.09 (dd, J = 10.62, 5.83 Hz, 1H) 3.18 (t, J = 6.61 Hz, 2H) 3.41–3.66 (m, 4H) 3.77 (d, J = 12.01 Hz, 1H) 3.94 (d, J = 9.62 Hz, 1H) 5.55 (d, J = 5.76 Hz, 1H) 5.85 (dd, J = 15.74, 6.03 Hz, 1H) 7.78–7.92 (m, 2H) 8.18 (s, 1H) 8.80 (d, J = 5.91 Hz, 2H) MS (ESI) m/z 700.4 [M+H⁺].

30

【0947】

実施例 306

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–8–[(1R)–1,2–ジメチルプロピル]–14–[5–(4–ピリジニル)–1H–1,2,4–トリアゾール–1–イル]–15–[(2R)–2–ピロリジニルメトキシ]–1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a–ドデカヒドロ–1,6a,8,10a–テトラメチル–4H–1,4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1,2–c] ピラン–7–カルボン酸

【0948】

40

10

基本手順A及びCに従い、中間体38から出発して標題化合物（遊離塩基として）を調製し、白色固体（142mg）として単離した。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.67–0.80 (m, 3H) 0.87 (dd, J=17.96, 6.74 Hz, 1H) 1.17 (s, 3H) 1.21 (s, 3H) 1.23–1.73 (m, 13H) 1.85 (br. s., 4H) 1.94 (d, J=11.13 Hz, 4H) 2.15 (t, J=12.57 Hz, 3H) 2.33–2.53 (m, 1H) 2.87 (d, J=4.59 Hz, 2H) 3.06–3.27 (m, 3H) 3.39–3.64 (m, 4H) 3.75 (d, J=12.01 Hz, 1H) 3.85 (d, J=9.47 Hz, 1H) 5.51 (d, J=3.95 Hz, 1H) 5.73–6.02 (m, 1H) 7.79 (d, J=4.88 Hz, 2H) 8.15 (s, 1H) 8.78 (d, J=5.52 Hz, 2H) MS (ESI) m/z 700.4 [M+H⁺].

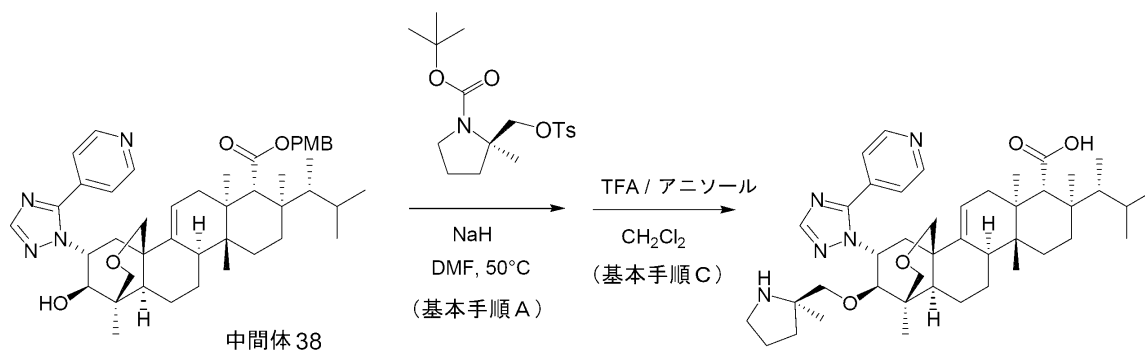
20

实施例 307

(1 S, 4 a R, 6 a S, 7 R, 8 R, 10 a R, 10 b R, 12 a R, 14 R, 15 R)
) - 8 - [(1 R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 15 - [[(2 R) - 2 - メチル -
 2 - ピロリジニル] メトキシ] - 14 - [5 - (4 - ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 4 -
 トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a, 10 b, 11,
 12, 12 a - ドデカヒドロ - 1, 6 a, 8, 10 a - テトラメチル - 4 H - 1, 4 a -
 プロパノ - 2 H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸

30

【化 4 3 6】



40

基本手順A及びCに従い、中間体38から出発して標題化合物を調製し、白色固体（38mg）として単離した。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 0.78 (t, J = 3.49 Hz, 5H) 0.89 (dd, J = 17.57, 6.88 Hz, 10H) 0.95 (s, 3H) 1.19 (s, 3H) 1.23 (s, 3H) 1.26–1.35 (m, 4H) 1.38–1.72 (m, 7H) 1.77–1.97 (m, 6H) 1.97–2.31 (m, 4H)

50

2.54 (dd, $J=13.67$, 6.20 Hz, 1H) 2.84 (s, 1H) 2.91 (d, $J=9.91$ Hz, 1H) 3.23 (t, $J=7.54$ Hz, 2H) 3.41–3.69 (m, 4H) 3.75 (d, $J=12.10$ Hz, 1H) 4.00 (d, $J=9.76$ Hz, 1H) 5.60 (d, $J=5.52$ Hz, 1H) 5.91 (dd, $J=11.79$, 5.98 Hz, 1H) 7.70–7.90 (m, 2H) 8.18 (s, 1H) 8.80 (dd, $J=4.64$, 1.46 Hz, 2H) MS (ESI) m/z 714.4 [$M+H^+$].

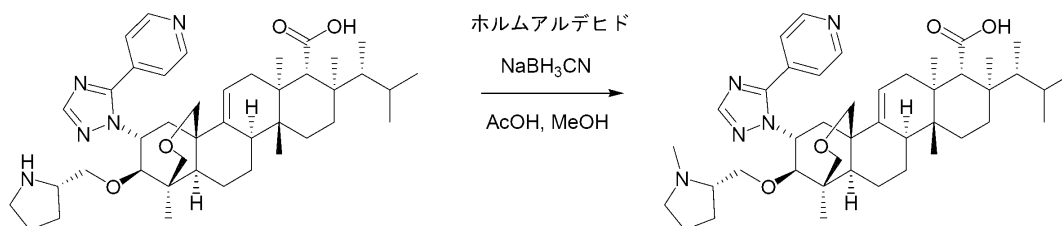
【0953】

実施例308

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–14–[[(2S)–1–メチル–2–ピロリジニル] メトキシ]–14–[5–(4–ピリジニル)–1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸

【0954】

【化437】



【0955】

MeOH (6.0 mL) 中の (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–14–[5–(4–ピリジニル)–1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル]–15–[(2S)–2–ピロリジニルメトキシ]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸 (実施例304; 98 mg, 0.14 mmol) の溶液に、30% (wt/wt) ホルムアルデヒド水溶液 (126 mg, 4.21 mmol)、HOAc (200 μ L)、及びシアノホウ素化水素ナトリウム (THF 中 1.0 M 溶液を 448 μ L, 0.45 mmol) を順次添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂と水との間で分配し、この混合物をCH₂Cl₂中10% i-PrOHで抽出した。合わせた有機抽出物を次にNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をRPHPLC (0.1% TFA 水/メタノール 勾配) により精製して、標題化合物 (38 mg, 38%) を白色粉末として得た。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.70–0.81 (m, 3H) 0.88 (dd, $J=17.91$, 6.69 Hz, 9H) 1.19 (s, 3H) 1.23 (s, 3H) 1.37 (d, $J=6.83$ Hz, 10H) 1.41–1.75 (m, 8H) 1.73–2.04 (m, 4H) 2.19 (d, $J=2.93$ Hz, 9H) 2.48 (d, $J=7.42$ Hz, 1H) 2.73–2.92 (m, 3H) 2.98 (br. s., 1H) 3.41–3.66 (m, 3H) 3.69–3.88 (m, 2H) 5.53 (d, $J=4.83$ Hz, 1H) 5.74–6.00 (m, 1H) 8.24 (s, 1H) 8.29 (d, $J=6.78$ Hz, 2H) 8.91 (d, $J=6.74$ Hz, 2H) MS (ESI) m/z 714.4 [$M+H^+$].

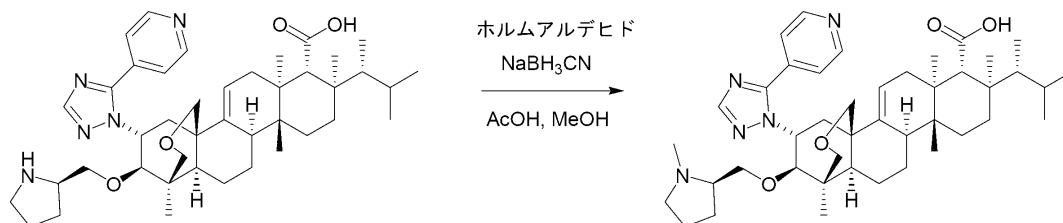
【0956】

実施例309

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [[(2R) - 1 - メチル - 2 - ピロリジニル] メトキシ] - 14 - [5 - (4 - ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸

【0957】

【化438】



10

【0958】

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - (4 - ピリジニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 15 - [(2R) - 2 - ピロリジニル メトキシ] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸 (実施例306) から出発したことを除いて、実施例308のものに類似した方法により標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

20

^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ ppm 0.78 (d, $J=1.6$ Hz, 6H) 0.89 (dd, $J=17.03, 6.83$ Hz, 10H) 1.19 (s, 3H) 1.23 (s, 3H) 1.37-1.77 (m, 6H) 1.78-2.02 (m, 7H) 2.00-2.32 (m, 5H) 2.52 (d, $J=6.15$ Hz, 1H) 2.71 (s, 3H) 2.86 (s, 1H) 2.95-3.24 (m, 4H) 3.42-3.83 (m, 7H) 3.94 (d, $J=9.81$ Hz, 1H) 5.58 (d, $J=5.71$ Hz, 1H) 5.85 (d, $J=15.72$ Hz, 1H) 7.89 (d, $J=6.15$ Hz, 2H) 8.21 (s, 1H) 8.84 (d, $J=5.61$ Hz, 2H) MS (ESI) m/z 714.4 $[M+H^+]$.

30

【0959】

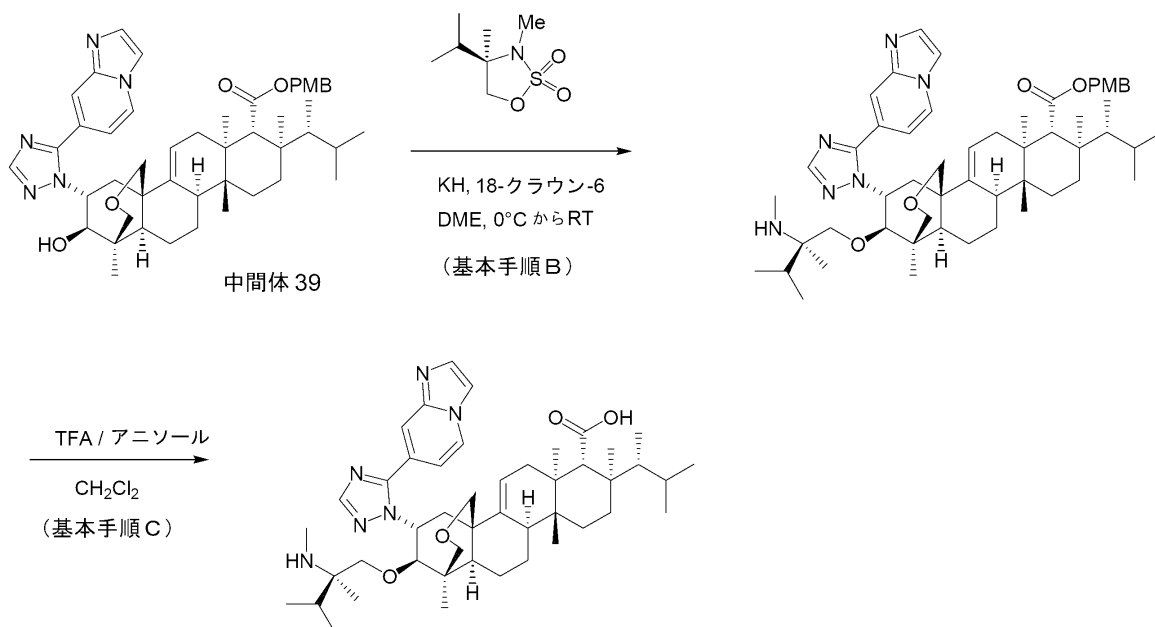
実施例310

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [[(2R) - 2, 3 - ジメチル - 2 - (メチルアミノ) プチル] オキシ] - 8 - [(1R) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - (5 - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 7 - イル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - ドデカヒドロ - 1, 6a, 8, 10a - テトラメチル - 4H - 1, 4a - プロパノ - 2H - フェナントロ [1, 2 - c] ピラン - 7 - カルボン酸

40

【0960】

【化 4 3 9】



10

【0 9 6 1】

基本手順 B 及び C に従い、中間体 3 9 から出発して標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

20

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.67–1.00 (m, 25H) 1.14 (s, 3H) 1.19 (s, 3H) 1.25 (d, J=11.67 Hz, 4H) 1.35–1.70 (m, 4H) 1.76–2.05 (m, 7H) 2.12 (d, J=17.96 Hz, 2H) 2.31 (dd, J=13.45, 5.93 Hz, 1H) 2.46 (s, 3H) 2.81 (s, 1H) 3.11 (d, J=10.64 Hz, 1H) 3.48 (d, J=10.88 Hz, 3H) 3.73 (d, J=10.59 Hz, 1H) 3.94 (d, J=12.15 Hz, 1H) 4.09 (d, J=10.01 Hz, 1H) 5.42 (d, J=5.52 Hz, 1H) 6.02–6.29 (m, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.77 (d, J=8.40 Hz, 1H) 8.11 (d, J=1.86 Hz, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.67 (s, 1H) 8.96 (d, J=7.13 Hz, 1H) MS (ESI) m/z 770.4 [M+H⁺].

30

【0 9 6 2】

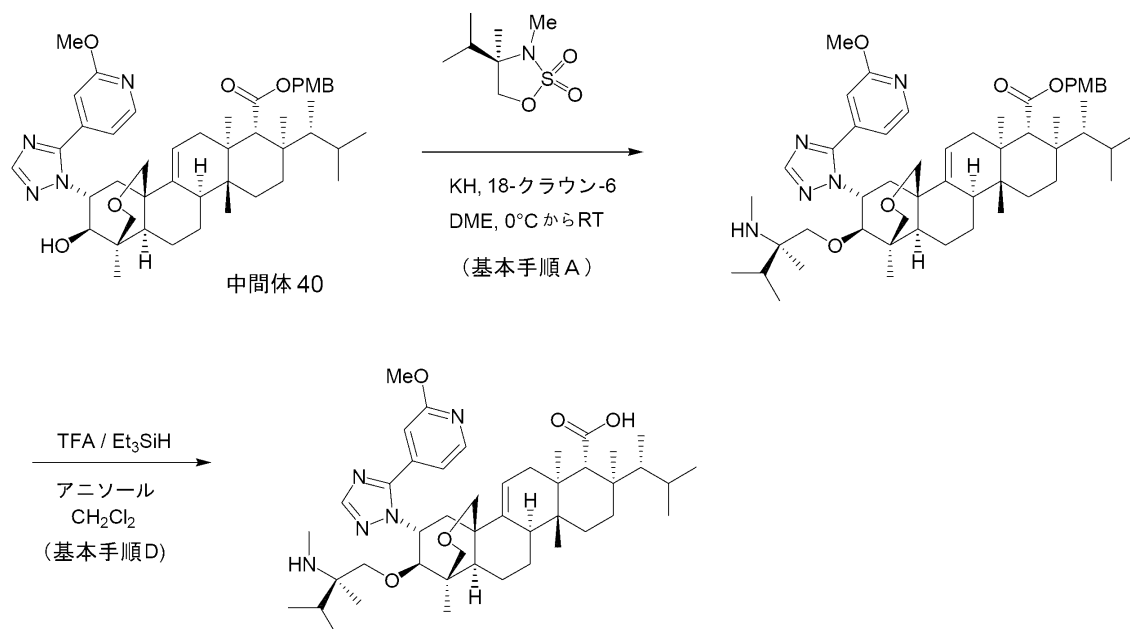
実施例 3 1 1

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2, 3–ジメチル–2–(メチルアミノ)ブチル]オキシ]–8–[(1R)–1, 2–ジメチルプロピル]–14–[5–(2–メトキシ–4–ピリジニル)–1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル]–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–ドデカヒドロ–1, 6a, 8, 10a–テトラメチル–4H–1, 4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1, 2–c] ピラン–7–カルボン酸

40

【0 9 6 3】

【化 4 4 0】



10

【 0 9 6 4】

基本手順 B 及び D に従い、中間体 40 から出発して標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.60 (s, 3H) 0.65–0.75 (m, 12H) 0.77 (s, 3H) 0.81 (d, J=6.64 Hz, 3H) 0.85 (d, J=6.74 Hz, 3H) 1.09 (s, 3H) 1.14 (s, 3H) 1.18 (d, J=7.61 Hz, 3H) 1.30–1.59 (m, 3H) 1.65–1.96 (m, 6H) 1.97–2.19 (m, 2H) 2.23 (s, 3H) 2.61 (dd, J=13.64, 6.08 Hz, 1H) 2.68 (d, J=10.40 Hz, 2H) 3.32 (d, J=11.57 Hz, 1H) 3.38–3.52 (m, 2H) 3.55 (d, J=11.37 Hz, 1H) 3.77 (d, J=11.86 Hz, 1H) 3.89 (d, J=9.66 Hz, 1H) 3.94 (s, 3H) 5.66 (d, J=5.95 Hz, 2H) 7.12 (s, 1H) 7.35 (dd, J=5.32, 1.27 Hz, 1H) 8.22 (s, 1H) 8.40 (d, J=5.32 Hz, 1H) MS (ESI) m/z 761.5 [M+H⁺]

30

【 0 9 6 5】

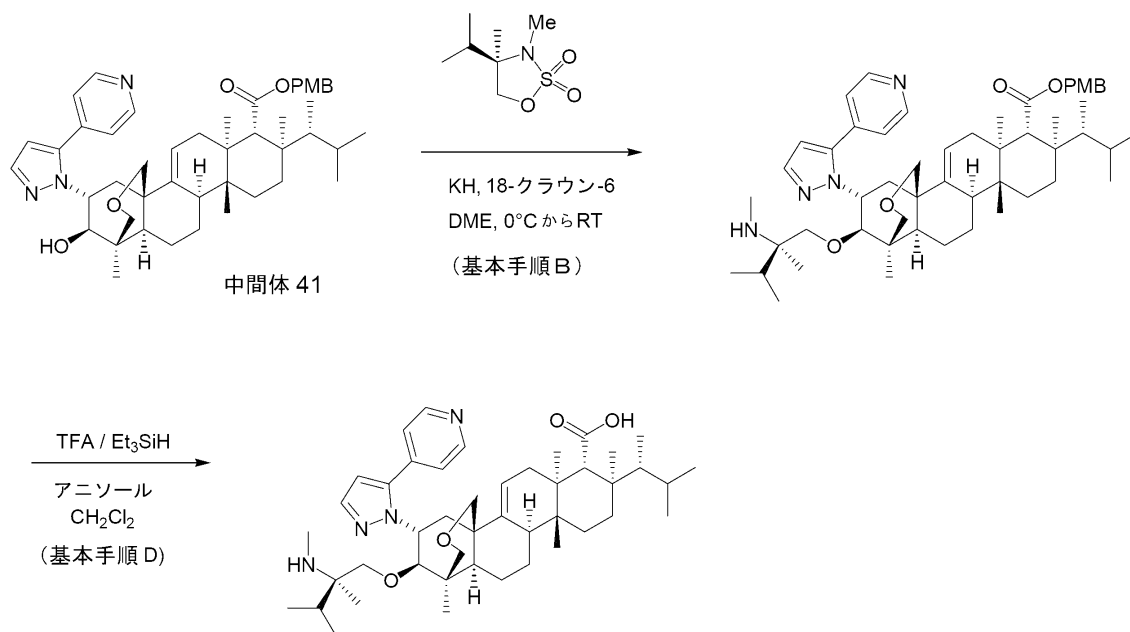
実施例 312

(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2,3–ジメチル–2–(メチルアミノ)ブチル]オキシ]–8–[(1R)–1,2–ジメチルプロピル]–14–[5–(4–ピリジニル)–1H–ピラゾール–1–イル]–1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a–ドデカヒドロ–1,6a,8,10a–テトラメチル–4H–1,4a–プロパノ–2H–フェナントロ [1,2–c] ピラシ–7–カルボン酸

40

【 0 9 6 6】

【化 4 4 1】



10

【0967】

基本手順 B 及び D に従い、中間体 41 から出発して標題化合物を調製し、白色固体として単離した。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.74–0.97 (m, 25H) 1.18 (s, 3H) 1.22 (s, 3H) 1.23–1.39 (m, 3H) 1.40–1.73 (m, 4H) 1.79–2.04 (m, 6H) 2.04–2.28 (m, 3H) 2.40 (s, 3H) 2.54 (dd, J=13.76, 6.10 Hz, 1H) 2.83 (d, J=10.74 Hz, 2H) 3.46 (d, J=11.86 Hz, 1H) 3.55 (d, J=10.74 Hz, 2H) 3.62–3.69 (m, 1H) 3.80 (d, J=12.10 Hz, 1H) 4.08 (d, J=9.66 Hz, 1H) 5.59 (d, J=5.81 Hz, 1H) 5.75 (dd, J=9.74, 6.13 Hz, 1H) 6.83 (d, J=1.95 Hz, 1H) 7.76 (d, J=1.95 Hz, 1H) 8.02 (d, J=6.54 Hz, 2H) 8.88 (d, J=6.15 Hz, 2H)。

30

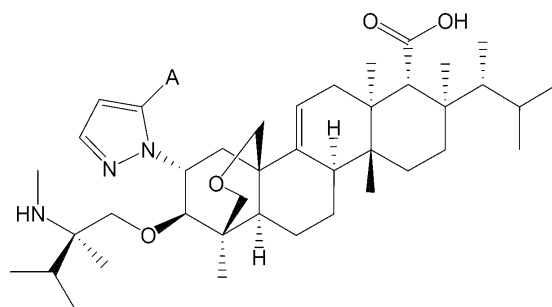
【0968】

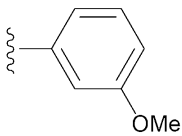
実施例 313–318

以下の化合物を上記実施例に記載のものと同様の方法を用いて調製した：

【0969】

【化 4 4 2】



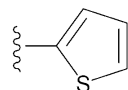
313	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) -15- [[(2 <i>R</i>) -2, 3-ジメチル-2- (メチルアミノ) プチル] オキシ] -8- [(1 <i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (3-メトキシフェニル) -1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル] -1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (400MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 0.74-0.96 (m, 26H) 1.19 (s, 4H) 1.23 (s, 3H) 1.24-1.70 (m, 5H) 1.79-2.03 (m, 5H) 2.03-2.29 (m, 3H) 2.36 (s, 3H) 2.46-2.58 (m, 1H) 2.86 (d, <i>J</i> =2.83 Hz, 2H) 3.13 (t, <i>J</i> =2.17 Hz, 1H) 3.35-3.52 (m, 2H) 3.55 (s, 2H) 3.76 (d, <i>J</i> =12.01 Hz, 1H) 3.87 (s, 3H) 4.03 (d, <i>J</i> =9.22 Hz, 1H) 5.55 (d, <i>J</i> =4.25 Hz, 1H) 5.80 (ddd, <i>J</i> =11.67, 10.27, 6.27 Hz, 1H) 6.45 (d, <i>J</i> =1.95 Hz, 1H) 6.96-7.17 (m, 3H) 7.42 (t, <i>J</i> =8.00 Hz, 1H) 7.62 (d, <i>J</i> =1.81 Hz, 1H).		

10

20

【0 9 7 0】

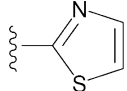
【化 4 4 3】

314	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>) -15- [[(2 <i>R</i>) -2, 3-ジメチル-2- (メチルアミノ) プチル] オキシ] -8- [(1 <i>R</i>) -1, 2-ジメチルプロピル] -14- [5- (2-チエニル) -1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル] -1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (400MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 0.71-0.97 (m, 26H) 1.17 (s, 3H) 1.22 (s, 3H) 1.23-1.73 (m, 7H) 1.78-2.06 (m, 7H) 2.18 (dd, <i>J</i> =19.52, 13.28 Hz, 2H) 2.34 (s, 3H) 2.45 (dd, <i>J</i> =13.72, 6.35 Hz, 1H) 2.86 (s, 1H) 2.97 (d, <i>J</i> =10.74 Hz, 1H) 3.39-3.68 (m, 4H) 3.83 (d, <i>J</i> =12.15 Hz, 1H) 4.09 (d, <i>J</i> =9.66 Hz, 1H) 5.52 (dd, <i>J</i> =3.98, 1.83 Hz, 1H) 5.94 (ddd, <i>J</i> =11.99, 9.80, 6.32 Hz, 1H) 6.49 (d, <i>J</i> =1.90 Hz, 1H) 7.19 (dd, <i>J</i> =5.15, 3.64 Hz, 1H) 7.35 (dd, <i>J</i> =3.64, 1.05 Hz, 1H) 7.59 (dd, <i>J</i> =5.17, 1.07 Hz, 2H).		

30

【0 9 7 1】

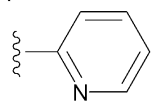
【化 4 4 4】

315	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>)-15-[[(2 <i>R</i>)-2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル]オキシ]-8-[(1 <i>R</i>)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-(2-チアゾリル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (500MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 0.75 (d, J=18.24Hz, 8H) 0.81-0.95 (m, 16H) 1.15 (s, 3H) 1.21 (s, 3H) 1.23-1.35 (m, 3H) 1.39-1.47 (m, 1H) 1.47-1.57 (m, 2H) 1.58-1.68 (m, 1H) 1.78-1.98 (m, 6H) 2.03 (quin, J=6.80Hz, 1H) 2.09-2.23 (m, 3H) 2.31 (s, 3H) 2.44 (dd, J=13.73, 6.53Hz, 1H) 2.84 (s, 1H) 3.08 (d, J=10.80Hz, 1H) 3.45-3.63 (m, 4H) 3.75 (d, J=6.89Hz, 1H) 3.87 (d, J=11.90Hz, 1H) 4.17 (d, J=9.94Hz, 1H) 5.42 (dd, J=4.00, 1.80Hz, 1H) 6.49 (dd, J=11.96, 7.14Hz, 1H) 6.78 (d, J=1.95Hz, 1H) 7.65 (d, J=1.83Hz, 1H) 7.74 (d, J=3.29Hz, 1H) 7.98 (d, J=3.29Hz, 1H).		

10

【0 9 7 2】

【化 4 4 5】

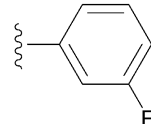
316	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>)-15-[[(2 <i>R</i>)-2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル]オキシ]-8-[(1 <i>R</i>)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-(2-ピリジニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (400MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 0.74-0.96 (m, 21H) 1.16-1.20 (m, 3H) 1.23 (s, 3H) 1.24-1.72 (m, 8H) 1.77-2.28 (m, 10H) 2.38 (s, 3H) 2.43-2.55 (m, 1H) 2.83-2.95 (m, 2H) 3.39-3.63 (m, 4H) 3.76 (d, J=12.06Hz, 1H) 4.06 (d, J=0.63Hz, 1H) 5.57 (dd, J=2.10, 0.39Hz, 1H) 5.61-5.73 (m, 1H) 6.59 (d, J=1.95Hz, 1H) 7.62-7.69 (m, 1H) 7.70 (d, J=1.90Hz, 1H) 8.09 (dt, 1H) 8.66 (d, J=0.98Hz, 1H) 8.73-8.80 (m, 1H).		

20

30

【0 9 7 3】

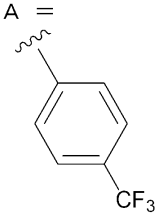
【化 4 4 6】

317	A = 	(1 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>R</i> , 15 <i>R</i>)-15-[[(2 <i>R</i>)-2, 3-ジメチル-2-(メチルアミノ)ブチル]オキシ]-8-[(1 <i>R</i>)-1, 2-ジメチルプロピル]-14-[5-(3-フルオロフェニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-1, 6, 6 <i>a</i> , 7, 8, 9, 10, 10 <i>a</i> , 10 <i>b</i> , 11, 12, 12 <i>a</i> -ドデカヒドロ-1, 6 <i>a</i> , 8, 10 <i>a</i> -テトラメチル-4 <i>H</i> -1, 4 <i>a</i> -プロパノ-2 <i>H</i> -フェナントロ [1, 2- <i>c</i>] ピラン-7-カルボン酸
¹ H NMR (400MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 0.75-0.95 (m, 23H) 1.17 (d, J=1.37Hz, 1H) 1.23 (s, 3H) 1.24-1.72 (m, 7H) 1.78-2.11 (m, 7H) 2.11-2.29 (m, 2H) 2.37 (s, 3H) 2.41-2.52 (m, 1H) 2.82-2.94 (m, 2H) 3.38-3.60 (m, 4H) 3.76 (d, J=12.30Hz, 1H) 4.05 (d, J=9.52Hz, 1H) 5.52-5.60 (m, 1H) 5.68-5.81 (m, 1H) 6.48 (d, J=1.90Hz, 1H) 7.15-7.26 (m, 1H) 7.25-7.35 (m, 1H) 7.38 (d, J=7.76Hz, 1H) 7.55 (td, J=8.05, 5.95Hz, 1H) 7.64 (d, J=1.85Hz, 1H).		

40

【0 9 7 4】

【化 4 4 7】

318		(1<i>S</i>, 4<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 7<i>R</i>, 8<i>R</i>, 10<i>aR</i>, 10<i>bR</i>, 12<i>aR</i>, 14<i>R</i>, 15<i>R</i>) - 15 - [[(2<i>R</i>) - 2, 3 - ジメチル - 2 - (メチルアミノ) プチル] オキシ] - 8 - [(1<i>R</i>) - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 14 - [5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1<i>H</i> - ピラゾール - 1 - イル] - 1, 6, 6<i>a</i>, 7, 8, 9, 10, 10<i>a</i>, 10<i>b</i>, 11, 12, 12<i>a</i> - ドデカヒドロ - 1, 6<i>a</i>, 8, 10<i>a</i> - テトラメチル - 4<i>H</i> - 1, 4<i>a</i> - プロパノ - 2<i>H</i> - フェナントロ [1, 2 - <i>c</i>] ピラン - 7 - カルボン酸
¹ H NMR (400MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 0.74 - 0.94 (m, 24H) 1.16 - 1.19 (m, 3H) 1.19 - 1.23 (m, 3H) 1.23 - 1.38 (m, 3H) 1.38 - 1.71 (m, 4H) 1.75 - 2.27 (m, 9H) 2.35 (s, 3H) 2.45 - 2.59 (m, 1H) 2.83 - 2.90 (m, 2H) 3.36 - 3.66 (m, 5H) 3.68 - 3.78 (m, 2H) 3.98 - 4.08 (m, 1H) 5.53 - 5.64 (m, 1H) 5.64 - 5.79 (m, 1H) 6.54 (d, <i>J</i> = 1.90 Hz, 1H) 7.62 - 7.71 (m, 1H) 7.70 - 7.88 (m, 4H).		

10

【0975】

上記に議論された様々な並びに他の特徴及び機能又はその代替が、望ましくは、多くの別の異なる系又は適用に組み入れられてよいことが理解されよう。また、現時点では不測の又は予期されていないその様々な代替、修正、変形、又は改善が当業者によって引き続き行なわれてもよく、それらもまた以下の特許請求の範囲によって包含されることが意図されている。

20

フロントページの続き

- (72)発明者 ウィルケニング, ロバート
アメリカ合衆国, ニュージャージー州 07065, ローウェー, イースト リンカーン アベニ
ュー 126, メルク・シャープ・エンド・ドーム・コーポレイション
- (72)発明者 アプガー, ジェームズ
アメリカ合衆国, ニュージャージー州 07065, ローウェー, イースト リンカーン アベニ
ュー 126, メルク・シャープ・エンド・ドーム・コーポレイション
- (72)発明者 スパーベック, ドナルド
アメリカ合衆国, ニュージャージー州 07065, ローウェー, イースト リンカーン アベニ
ュー 126, メルク・シャープ・エンド・ドーム・コーポレイション
- (72)発明者 ウィルドンジャー, ケネス, ジェームズ
アメリカ合衆国, ニュージャージー州 07065, ローウェー, イースト リンカーン アベニ
ュー 126, メルク・シャープ・エンド・ドーム・コーポレイション
- (72)発明者 メン, ドンファン
アメリカ合衆国, ニュージャージー州 07065, ローウェー, イースト リンカーン アベニ
ュー 126, メルク・シャープ・エンド・ドーム・コーポレイション
- (72)発明者 パーカー, ダン, エル., ジュニア.
アメリカ合衆国, ニュージャージー州 07065, ローウェー, イースト リンカーン アベニ
ュー 126, メルク・シャープ・エンド・ドーム・コーポレイション
- (72)発明者 パコフスキー, グレゴリー, ジェームス
アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27709-2878, リサーチ トライアングル パー
ク, ピー. オー. ボックス 12878, サイネクシス, インコーポレーテッド
- (72)発明者 ハースレイ, ブライアン, ハイド
アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27709-2878, リサーチ トライアングル パー
ク, ピー. オー. ボックス 12878, サイネクシス, インコーポレーテッド
- (72)発明者 ママイ, アハメド
アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27709-2878, リサーチ トライアングル パー
ク, ピー. オー. ボックス 12878, サイネクシス, インコーポレーテッド
- (72)発明者 ネルソン, キングスレイ
アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27709-2878, リサーチ トライアングル パー
ク, ピー. オー. ボックス 12878, サイネクシス, インコーポレーテッド

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特開2002-322176 (JP, A)
国際公開第2007/127012 (WO, A1)
国際公開第2007/126900 (WO, A1)
国際公開第2009/045311 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07J 71/00
A61K 31/58
A61K 45/00
A61P 31/10
CAplus/REGISTRY (STN)