

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5438503号
(P5438503)

(45) 発行日 平成26年3月12日 (2014. 3. 12)

(24) 登録日 平成25年12月20日 (2013. 12. 20)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 J 1/00 (2006. 01)

A 6 1 P 9/00 (2006. 01)

A 6 1 P 9/04 (2006. 01)

A 6 1 P 9/12 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

C 0 7 J 1/00 C S P

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 14 (全 123 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-504741 (P2009-504741)
 (86) (22) 出願日 平成19年4月11日 (2007. 4. 11)
 (65) 公表番号 特表2009-533392 (P2009-533392A)
 (43) 公表日 平成21年9月17日 (2009. 9. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/053524
 (87) 国際公開番号 W02007/118832
 (87) 国際公開日 平成19年10月25日 (2007. 10. 25)
 審査請求日 平成22年4月12日 (2010. 4. 12)
 (31) 優先権主張番号 06112598.5
 (32) 優先日 平成18年4月13日 (2006. 4. 13)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591043248
 シグマータウ・インドゥストリエ・ファル
 マチュウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル
 ・アチオニ
 SIGMA-TAU INDUSTRIE
 FARMACEUTICHE RIUN
 ITE SOCIETA PER AZI
 ONI
 イタリア00144ローマ、ピアレ・シャ
 ケスペアレ47番
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100084146
 弁理士 山崎 宏

最終頁に続く

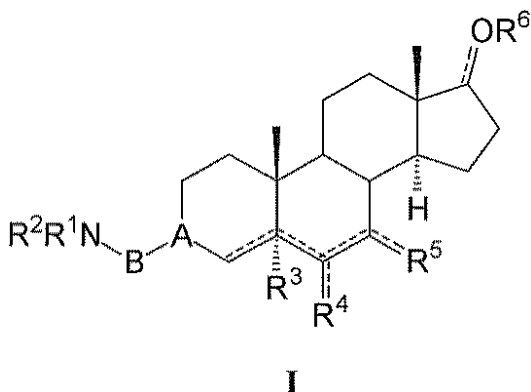
(54) 【発明の名称】 心臓脈管疾患のための医薬としてのアンドロスタンおよびアンドロステンのアミノ誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物、それらの立体異性体、ZもしくはE型異性体、光学異性体、それらの混合物または製薬的に許容される塩：

【化 1】



【式中、Aは

【化 2】

C=N ~ O または CR7 ~ CH=CH ~

であり、ここでこれらの基の左末端の炭素原子はいずれもアンドロスタン骨格の3位に位

置し；

R⁷は水素またはヒドロキシであり；

BはC₁-C₆直鎖もしくは分枝鎖アルキレンまたはC₃-C₆シクロアルキレンであり、フェニル環を含んでいてもよく；

R¹およびR²は、互いに同一または異なって、H、C₁-C₆アルキルまたはフェニル-C₁-C₄アルキルであり、あるいはR¹およびR²は窒素原子と一緒にあって、酸素、硫黄および窒素からなる群から選択される別のヘテロ原子を含んでもよい単環式4-、5-または6-員複素環を形成してもよく、R¹およびR²は少なくとも1つのヒドロキシ、メトキシおよび/またはエトキシ基により置換されていてもよく；

R³はH、C₁-C₆アルキル、ONO₂またはOR¹²であり；

R¹²はHまたはC₁-C₆アルキルであり、少なくとも1つのヒドロキシ、メトキシおよび/またはエトキシにより置換されていてもよく；あるいはR¹²はアリルまたはプロパルギルであり；

アンドロスタン骨格の6位の炭素原子とR⁴を連結する結合

【化3】

==

が二重結合である場合、R⁴は

【化4】

N[≡]OR¹³

またはCR¹⁴R¹⁵であり；

アンドロスタン骨格の7位の炭素原子とR⁵を連結する結合

【化5】

==

が二重結合である場合、R⁵はO（ケト基を意味する）、

【化6】

N[≡]OR¹³

またはCR¹⁴R¹⁵であり；

R¹³はHまたはC₁-C₆アルキルであり、少なくとも1つのヒドロキシ、メトキシおよび/またはエトキシにより置換されていてもよく；あるいはR¹³はアリルまたはプロパルギルであり；

R¹⁴およびR¹⁵は、互いに同一または異なって、HまたはC₁-C₆アルキル基であり、少なくとも1つのヒドロキシ、メトキシおよび/またはエトキシにより置換されていてもよく；あるいはR¹⁴およびR¹⁵は、互いに同一または異なって、アリル、プロパルギル、F、COO R¹⁶、CNまたはCONR¹⁷R¹⁸であり、あるいはR¹⁴およびR¹⁵は一緒にあってシクロアルキレン置換基を形成し；

R¹⁶はHまたはC₁-C₆アルキル基であり少なくとも1つのヒドロキシ、メトキシおよび/またはエトキシにより置換されていてもよく；

R¹⁷およびR¹⁸は、互いに同一または異なって、HまたはC₁-C₆アルキル基であり、あるいはR¹⁷およびR¹⁸は窒素原子と一緒にあって複素環基を形成してもよく；

アンドロスタン骨格の6位の炭素原子とR⁴を連結する結合

【化7】

==

が単結合である場合、R⁴は、H、C₁-C₆アルキル基、ビニル、エチニル、COOR¹⁶、CN、CONR¹⁷R¹⁸、ONO₂、NHCHO、NHCOCH₃、

【化8】

CH=N[≡]OH、

スピロシクロプロパンまたはスピロオキシランであり、ここでアルキル基は少なくとも1つのヒドロキシ、メトキシおよび/またはエトキシにより置換されていてもよく；

アンドロスタン骨格の7位の炭素原子とR⁵を連結する結合

10

20

30

40

【化 9】

===

が単結合である場合、 R^5 は、 H 、 C_1 - C_6 アルキル基、ビニル、エチニル、 $COOR^{16}$ 、 CN 、 $CONR^{17}R^{18}$ 、 OR^{19} 、 ONO_2 、 $NHCHO$ 、 $NHCOCH_3$ 、

【化 10】

$CH=N \rightsquigarrow OH$ 、

スピロシクロプロパンまたはスピロオキシランであり、ここでアルキル基は少なくとも1つのヒドロキシ、メトキシおよび/またはエトキシにより置換されている；

R^{16} 、 R^{17} および R^{18} は上記に規定の通りであり；

R^{19} は H または C_1 - C_6 アルキル基であり、少なくとも1つのヒドロキシ、メトキシおよび/またはエトキシにより置換されている； 10

アンドロスタン骨格の17位の結合

【化 11】

===

が単結合である場合、 R^6 は H 、 C_1 - C_6 アルキル基または C_2 - C_6 アシル基であり、結果として、17位に残った置換基は H であり、

17位の結合

【化 12】

===

が二重結合である（ケト基を意味する）場合、 R^6 は存在せず； 20

R^{16} 、 R^{17} および R^{18} は、同じ化合物の異なる位置に存在する場合、同じでも異なっている；

【化 13】

~~~

は、もしくは単結合を表し、または二重結合と連結する場合は $E$ もしくは $Z$ 型ジアステレオ異性体を表し；

4、5、6、7および17位の

## 【化 14】

===

は、独立して、単結合または二重結合を表し、6、7または17位の環外単結合である場合は、または単結合であってもよく； 30

ただし、同じ構造中の $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ の少なくとも1つは水素ではない】。

## 【請求項 2】

$R^3$ および $R^5$ が $H$ を表し、 $R^1R^2N$ および $B$ は請求項 1 に規定の通りであり、 $A$ が

## 【化 15】

$C=N \rightsquigarrow O$  または  $CR^7 \rightsquigarrow CH=CH \rightsquigarrow$

であり、

$R^4$ と連結する6位の

## 【化 16】

===

が二重結合を表す場合、 $R^4$ がメチレン、ジフルオロメチレン、ヒドロキシイミノ、メトキシイミノまたはエトキシイミノであり、または、 40

$R^4$ と連結する6位の

## 【化 17】

===

が単結合を表す場合、 $R^4$ が -メチル、 -メチル、 -カルバモイル、 -メトキシカルボニル、 -ヒドロキシメチル、 -メトキシメチル、 -ニトロキシ、 -ホルミルアミノ、 -エチニル、 - $CN$ 、 - $CHO$ 、スピロジオキソリル、スピロオキシラニル、またはスピロシクロプロピルであり、

$R^7$ は請求項 1 に既定の通りである、 50

請求項 1 に記載の化合物、それらの立体異性体、ZもしくはE型異性体、光学異性体、それらの混合物または製薬的に許容される塩。

【請求項 3】

R<sup>3</sup>がヒドロキシを表し、R<sup>5</sup>がHを表し、  
Aが

【化 1 8】



であり、または、

Aが

【化 1 9】



であり、ここでR<sup>7</sup>は請求項 1 に規定の通りであり、

R<sup>4</sup>と連結する6位の

【化 2 0】

==

が二重結合を表す場合、R<sup>4</sup>がメチレン、ヒドロキシイミノまたはメトキシイミノを表し、または、

R<sup>4</sup>と連結する6位の

【化 2 1】

==

が単結合を表す場合、R<sup>4</sup>がHを表す、

請求項 1 に記載の化合物、それらの立体異性体、ZもしくはE型異性体、光学異性体、それらの混合物または製薬的に許容される塩。

【請求項 4】

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がHを表し、

Aが

【化 2 2】



であり、または、

Aが

【化 2 3】



であり、R<sup>7</sup>は請求項 1 に規定の通りであり、

R<sup>5</sup>と連結する7位の

【化 2 4】

==

が二重結合を表す場合、R<sup>5</sup>がO（ケト基を意味する）、メチレン、ジフルオロメチレン、ヒドロキシイミノまたはメトキシイミノを表し、または、

R<sup>5</sup>と連結する7位の

【化 2 5】

==

が単結合を表す場合、R<sup>5</sup>が、 -メチル、 -カルバモイル、 -メトキシカルボニル、 -ヒドロキシ、 -ヒドロキシメチル、 -メトキシメチル、 -ニトロキシ、 -ホルミルアミノ、 -エチニル、 -メチル、 -カルバモイル、 -メトキシカルボニル、 -ヒドロキシメチル、 -メトキシメチル、 -ニトロキシ、 -ホルミルアミノ、 -エチニルまたはスピロシクロプロピルを表す、

請求項 1 に記載の化合物、それらの立体異性体、ZもしくはE型異性体、光学異性体、それらの混合物または製薬的に許容される塩。

【請求項 5】

R<sup>4</sup>がHであり、

10

20

30

40

50

Aが2-アミノエトキシイミノ、3-アミノプロポキシイミノ、2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ、3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ、3-(2-アミノシクロペンチルオキシイミノ)、3 -(5-アミノペント-1-Z-エニル)または3 -(4-アミノプト-1-Z-エニル)のうちのいずれかを意味する、

請求項3に記載の化合物、それらの立体異性体、光学異性体、それらの混合物または製薬的に許容される塩。

【請求項6】

以下からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、それらの互変異性体、立体異性体、ZもしくはE型異性体、光学異性体、それらの混合物または製薬的に許容される塩

10

EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、  
EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、  
EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、  
EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、  
EZ 3-(2-アミノシクロペンチルオキシイミノ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、  
3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、  
3 -(4-アミノプト-1Z-エニル)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、

および対応する6-ヒドロキシイミノおよび6-メトキシイミノ誘導体；

EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
EZ 3-(2-アミノシクロペンチルオキシイミノ)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
3 -(4-アミノプト-1Z-エニル)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、

20

および対応する6 -カルバモイル、6 -メトキシカルボニル、6 -ヒドロキシメチル、6 -メトキシメチル、6 -ニトロキシ、6 -ホルミルアミノ、 -エチニル誘導体；

EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン

30

、  
EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、

EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、

EZ 3-(2-アミノシクロペンチルオキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、

3 -(4-アミノプト-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、

および対応する6 -カルバモイル、6 -メトキシカルボニル、6 -ヒドロキシメチル、6 -メトキシメチル、6 -ニトロキシ、6 -ホルミルアミノ、 -エチニル誘導体；

40

EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、

EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、

EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、

EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、

EZ 3-(2-アミノシクロペンチルオキシイミノ)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、  
3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、

3 -(4-アミノプト-1Z-エニル)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、

および対応する7-ヒドロキシイミノおよび7-メトキシイミノ誘導体；

EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、

EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、

50

EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
 EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
 EZ 3-(2-アミノシクロペントキシイミノ)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
 3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
 3 -(4-アミノブト-1Z-エニル)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
 および対応する7 -カルバモイル、7 -メトキシカルボニル、7 -ヒドロキシメチル、7  
 -メトキシメチル、7 -ニトロキシ、7 -ホルミルアミノ、 -エチニル誘導体、および  
 対応する7 -メチル、7 -カルバモイル、7 -メトキシカルボニル、7 -ヒドロキシメチ  
 ル、7 -メトキシメチル、7 -ニトロキシ、7 -ホルミルアミノ、 -エチニル誘導体；  
 EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、  
 EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン  
 、  
 EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-  
 17-オン、  
 EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタ  
 ン-17-オン、  
 EZ 3-(2-アミノシクロペントキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17  
 -オン、  
 3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、  
 3 -(4-アミノブト-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、  
 および対応する6-ヒドロキシイミノおよび6-メトキシイミノ誘導体；  
 EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、  
 EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-17-オン  
 、  
 EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-  
 17-オン、  
 EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタ  
 ン-17-オン、  
 EZ 3-(2-アミノシクロペントキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-17  
 -オン、  
 3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、  
 3 -(4-アミノブト-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、  
 および対応する7-ヒドロキシイミノおよび7-メトキシイミノ誘導体；  
 EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
 EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン  
 、  
 EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-  
 17-オン、  
 EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタ  
 ン-17-オン、  
 EZ 3-(2-アミノシクロペントキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17  
 -オン、  
 3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
 3 -(4-アミノブト-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
 および対応する6 -カルバモイル、6 -メトキシカルボニル、6 -ヒドロキシメチル、6  
 -メトキシメチル、6 -ニトロキシ、6 -ホルミルアミノ、 -エチニル誘導体；  
 EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
 EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン  
 、  
 EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-

10

20

30

40

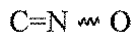
50

17-オン、  
 EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
 EZ 3-(2-アミノシクロペントキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
 3 -(3-アミノプロピオニルオキシ)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
 3 -(3-アミノブチリルオキシ)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
 3 -(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
 3 -(5-アミノペンタ-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
 3 -(4-アミノブタ-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、  
 および対応する7 -カルバモイル、7 -メトキシカルボニル、7 -ヒドロキシメチル、7 -メトキシメチル、7 -ニトロキシ、7 -ホルミルアミノ、7 -エチニル誘導体、および対応する7 -メチル、7 -カルバモイル、7 -メトキシカルボニル、7 -ヒドロキシメチル、7 -メトキシメチル、7 -ニトロキシ、7 -ホルミルアミノ、7 -エチニル誘導体；  
 EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、  
 EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、  
 EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、  
 EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、  
 EZ 3-(2-アミノシクロペントキシイミノ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、  
 3 -(5-アミノペンタ-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、および、  
 3 -(4-アミノブタ-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン。

【請求項 7】

請求項 1 の式(I)の化合物（式中、Aが

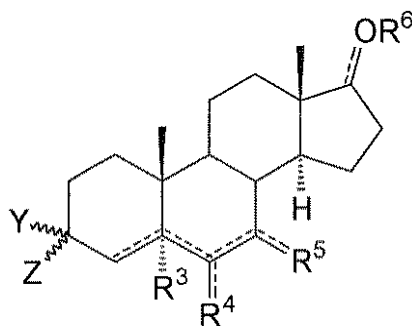
【化 2 6】



である）の調製法であって、以下の工程を含む方法：

一般式(II)の化合物

【化 2 7】



II

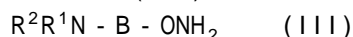
[ 式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>および

【化 2 8】

==

が請求項 1 に規定の通りであり、YおよびZが一緒になってケト基 (=O) を表す ]

を、一般式(III)の化合物



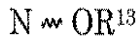
[ 式中、R<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>およびBは請求項 1 に規定の通りである ]

と反応させる工程。

## 【請求項 8】

請求項 1 の式(I)の化合物（式中、 $R^4$ および $R^5$ のいずれかが、

## 【化 29】



であり、 $R^{13}$ が請求項 1 に規定の通りである（オキシムを意味する）の調製法であって、請求項 1 の式(I)の化合物（式中、 $R^4$ および $R^5$ のいずれかが0である（ケト基を意味する））を、式 $H_2NOR^{13}$ の化合物（式中、 $R^{13}$ は請求項 1 に規定の意味である）と反応させることを含む方法。

## 【請求項 9】

請求項1-6のいずれかの少なくとも1つの化合物を、少なくとも1つの製薬的に許容される媒体および／または賦形剤と混合して含む、医薬組成物。 10

## 【請求項 10】

心臓脈管疾患を処置するための、請求項9に記載の医薬組成物。

## 【請求項 11】

心臓脈管疾患が心不全および／または高血圧である、請求項10に記載の医薬組成物。

## 【請求項 12】

$Na^+$ 、 $K^+$ -ATPaseの酵素学的活性を阻害するための、請求項1-6のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物。

## 【請求項 13】

内在性ウアバインの血圧上昇作用により引き起こされる疾患を処置するための、請求項12に記載の医薬組成物。 20

## 【請求項 14】

内在性ウアバインの血圧上昇作用により引き起こされる疾患が、常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）、子癇前症性高血圧および蛋白尿症における腎不全の進行、ならびにアデュシン多形性を有する患者における腎不全の進行を含む、請求項13に記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、5-および／または6-および／または7-置換アンドロスタンおよびアンドロステンの3位の新規なアミノ誘導体、それらの調製法、およびそれらを含む心臓脈管疾患、例えば心不全および高血圧を処置するための医薬組成物に関する。 30

## 【背景技術】

## 【0002】

心臓脈管疾患は西欧諸国において未だ罹患率および死亡率が最も高い疾患である；とりわけ、高血圧および心不全は頻繁に起こる疾患である。高血圧は最も重要な心臓脈管の危険因子の1つであり、60歳以上の人の1/3以上がこの疾患に罹患している。うつ血性心不全には人口の1-2%、高齢者においては10%もの人が罹患している；この比率は上昇することが予想される（Sharpe, N. et al., The Lancet, 1998, 352 (suppl. 1), 3-17）。また、高血圧は高齢者における心不全のより重大な要因の1つであり得る（Eur. Heart J., 2001, 22, 1527-1560）。高血圧および心不全の処置に利用できる効果的な薬物は多くあるが、より効果的で安全な化合物を見付けるためにさらなる研究が進行中である。いくつかの薬物は心不全の処置のために組み合わせて用いられ、陽性変力薬のうちジゴキシンは心筋性能を改善することができる最もよく処方されるジギタリス強心配糖体である。ジギタリス薬の非常によく知られた欠点は、催不整脈性の副作用があることである。ジギタリス毒性の徴候は治療量よりも2から3倍高い血清濃度において現れ、例えば伝導障害や心臓不整脈などがあり、これらはジギタリス毒性に特徴的である（Pharmacological Basis of Therapeutics（治療学の薬理学的基礎）、第8版、Goodman Gilman, A. ; Nies, A. S. ; Rall, T. W. ; Taylor, P. 編、Pergamon Press、New York、1990年、pp 814-839の、Hoffman, B. F. ; Bigger, J. T., Digitalis and Allied Cardiac Glycosides（ジギタリスおよびその他の強心配糖体））。 40 50



## 【 0 0 0 3 】

天然ジギタリス化合物の心筋収縮力を増大させる能力は、14-ヒドロキシ-5 $\beta$ ,14-アンドロスタン骨格上に17 $\beta$ -ラク톤を有する、それらのカルデノライド構造に厳密に関係している。

## 【 0 0 0 4 】

[ 先行技術の説明 ]

ステロイド性誘導体の分野において、いくつかのグループの化合物は、陽性変力特性または心血管系に関する他の活性を有することが報告されている。

## 【 0 0 0 5 】

特に、プレグナン誘導体については以下の文献が興味深い。

10

## 【 0 0 0 6 】

英国特許出願公開第868,303号明細書はプロゲステロン作用および抗細胞作用を有するプレグナン-20-オン誘導体を開示している。

## 【 0 0 0 7 】

3 $\beta$ -ヒドロキシプレグネン-5 $\alpha$ -エン-20-オン誘導体の他のアミノアルキルエステルは、食欲不振、不整脈用およびアテローム産生抑制性活性を有することが英国特許出願公開第966,060号明細書に、律動性(eurhythmic)、抗痙攣および血圧降下活性を有することが米国特許第3,013,009号明細書に記載されている。

## 【 0 0 0 8 】

米国特許第5,144,017号明細書にはアンドロスタンおよびプレグナン誘導体を含む「ジギタリス受容体に結合する化合物」が開示されている。その発明によると、ジギタリス受容体への結合に平行して特徴的な細胞応答を誘導する能力が起こる。その発明者らは、種々のクラスのステロイドの、心臓および他の組織に対して典型的なジゴキシン様作用を有する配糖体誘導体の産生可能性に焦点を当てており、これはこれらの化合物の毒性を改善するのに重要であるようである。いくつかのアンドロスタン誘導体が報告されているが、より興味深い化合物は3-配糖体のプレグナン誘導体である。

20

## 【 0 0 0 9 】

心臓に陽性変力効果を有するプレグナングアニルヒドラゾンがS. Schuetz, et al., Arzneimittel-Forschung, 1969, 19, 69-75に報告されている。「グアニルヒドラゾン基が他の関連残基と置換されると活性が失われる」ので、これらの化合物の活性には特にグアニルヒドラゾン置換基が関係している。

30

## 【 0 0 1 0 】

他のプレグネン-20-オン誘導体、例えば酢酸クロルマジノンおよび酢酸メゲストロールはNa<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPaseの活性を阻害するが、それらは「自身では変力作用を誘導することはできない」ことが報告されている(K. Temma, et al., Research. Comm. Chem. in Pathology and Pharmacology, 1983, 41, 51-63)。

## 【 0 0 1 1 】

5 $\alpha$ ,14 $\beta$ -アンドロスタンの分野において、以下の文献が興味深い。

## 【 0 0 1 2 】

英国特許出願公開第1,175,219号明細書および米国特許第3,580,905号明細書は、標準的強心配糖体について測定された比率と匹敵する、中毒症状(心臓不整脈の発症)が生じる用量と有効量の間の比率によって、ジギタリス様活性を有する、3-(アミノアルコキシカルボニルアルキレン)ステロイド誘導体を開示している。これらの化合物はジギタリス配糖体を凌ぐような明確な利点がない上に、最高比率によっても最も低い収縮力の増加しか示さない。

40

## 【 0 0 1 3 】

6 $\beta$ -ヒドロキシおよび6 $\alpha$ -オキソアンドロスタン誘導体は、欧州特許第0825197 B1号明細書にNa<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPaseのリガンドおよび阻害薬として、また陽性変力薬として開示されており、マウスにおける急性毒性に基づいて評価すると、ジゴキシンと比較してより低い毒性を示している。同じ化合物がS. De Munari, et al., J. Med. Chem. 2003, 46, 3644-3654

50

にも報告されている。

【 0 0 1 4 】

高レベルの内在性ウアバイン (E0)、ウアバインの近似異性体がヒトの高血圧および心臓肥大および心不全と関係することが実証されたことにより、ウアバイン拮抗薬として活性な新規な抗高血圧薬を開発する薬理学的研究が促進された。増加したE0レベルが心血管系に影響する病理学的機構には、腎尿細管のナトリウム再吸収に貢献する主要酵素であるNa-K ATPaseの調節、および増殖関連遺伝子の転写に関係するシグナル伝達経路の活性化が含まれる。遺伝的および実験的に高血圧のラットモデルを研究し、それらをヒトと比較することにより、増加したE0循環レベルおよび細胞骨格タンパク質アデュシンの遺伝的多形性が、高血圧および腎臓のNa-Kポンプの高活性と関係していることが実証された。ウアバイン自体は、低用量をラット (OS) に慢性的に注入すると、高血圧を誘導し、腎臓のNa-Kポンプを上方制御する。ナノモラー濃度のウアバインとともに数日間インキュベートするかまたは高血圧性のアデュシン遺伝子変異体によりトランスフェクトした腎臓培養細胞において、Na-Kポンプは強化される。さらに、E0およびアデュシン多形性は両方とも (E0はシグナル伝達経路の活性化を通じて) 高血圧に伴う心臓の合併症に影響する。結果として、E0または変異型アデュシンにより維持される細胞および分子の改変体と相互作用できる化合物は、これらの病理学的機構が働いている患者のために適切な処置を提供するものであり得る (Ferrandi M., et al., Curr Pharm Des. 2005 ; 11(25) : 3301-5)。

10

【 0 0 1 5 】

上記のように、陽性変力薬の決定的なポイントは、心筋収縮力の増加を誘導する力価と心臓の不整脈を発症させる力価とを区別可能であることである。

20

【 0 0 1 6 】

より良好な治療可能比および / またはより長い作用時間を示す利用可能な薬物を創出することはなお定常的に必要とされており、これらは両方とも患者の服薬遵守にとって重要な要素である。好ましくはその薬物は経口経路により投与できるものである。

【 0 0 1 7 】

他の置換されたステロイド類は完全に異なる薬理活性を有することが報告されている。

【 0 0 1 8 】

ケラチン障害に関連する皮膚疾患の美容的または治療的処置として、7位においてケト基または最終的に置換されたアルコキシ基により置換されたデヒドロエピアンドロステロン3 -アミノエーテルまたはアミノエステルが、米国特許出願公開第2003/0054021号明細書および国際公開第2003/035023 A1号パンフレットに開示されている。

30

【 0 0 1 9 】

3 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタンまたは3 -ヒドロキシ-6-メチル-5-アンドロステンの3-ジアルキルアミノエーテルおよび3-ジアルキルアミノチオエーテルが、米国特許第3,210,386号明細書において、低コレステロール血症薬および抗寄生虫薬として開示されている。

【 発明の開示 】

【 0 0 2 0 】

[ 発明の概要 ]

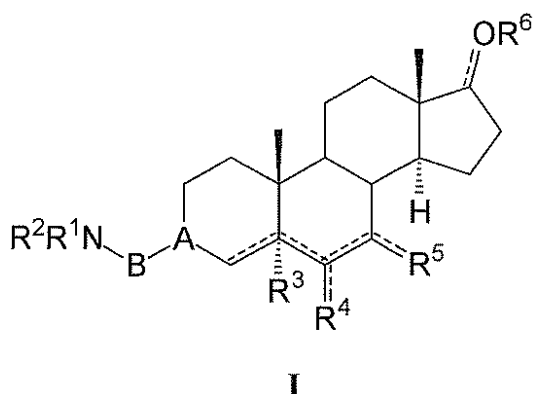
40

今回、5-および / または6-および / または7-置換アンドロスタンおよびアンドロステンの3-アミノ誘導体が、より良好な治療可能比および / またはより長い作用時間を有する薬物を提供するという必要性を満たすことを発見した。これらの化合物のいくつかは欧州特許第0 825 197号明細書に開示されている化合物の修飾から生じており、これにより予期しない薬理学的特性が引き出されている。

【 0 0 2 1 】

本発明の化合物は一般式(I)を有する：

## 【化 1】



10

[ 式中、Aは

## 【化 2】

$\text{CH} \rightsquigarrow \text{X}$ 、 $\text{C}=\text{N} \rightsquigarrow \text{O}$ 、 $\text{CR}^7 \rightsquigarrow \text{CH}=\text{CH} \rightsquigarrow$ 、 $\text{CR}^7 \rightsquigarrow \text{CH}_2$ 、 $\text{CR}^8 \rightsquigarrow \text{XC}=\text{O}$  または  $\text{CR}^8 \rightsquigarrow \text{XC}(=\text{O})\text{X}'$  であり、ここでこれらの基の左末端の炭素原子はいずれもアンドロスタン骨格の3位に位置し；

XおよびX'は、互いに同一または異なって、O、S(O)<sub>x</sub>またはNR<sup>9</sup>であり；

R<sup>7</sup>は水素またはヒドロキシであり；

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、独立して、HまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基であり；

20

xは0から2の整数であり、；

BはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鎖もしくは分枝鎖アルキレンまたはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキレンであり、フェニル環を含んでもよく；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、互いに同一または異なって、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはフェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、あるいはR<sup>1</sup>が水素の場合、R<sup>2</sup>はC(=NR<sup>10</sup>)NHR<sup>11</sup>であってもよく、あるいはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は窒素原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素からなる群から選択される別のヘテロ原子を含有してもよい飽和または不飽和の非置換または置換モノ4-、5-または6-員複素環を形成してもよく、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は1以上のヒドロキシ、メトキシ、エトキシ基により置換されていてもよく；

R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、互いに同一または異なって、HまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、あるいはR<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は窒素原子およびグアニジンの炭素原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素からなる群から選択される別のヘテロ原子を含有してもよい飽和もしくは不飽和の非置換もしくは置換モノ5-もしくは6-員複素環を形成してもよく；

30

R<sup>3</sup>はH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ONO<sub>2</sub>またはOR<sup>12</sup>であり；

R<sup>12</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、1以上のヒドロキシ、メトキシ、エトキシにより置換されていてもよく；あるいはR<sup>12</sup>はアリルまたはプロパルギルであり；

アンドロスタン骨格の6位の炭素原子とR<sup>4</sup>を連結する結合

## 【化 3】

~~~~~

が二重結合である場合、R⁴は

40

【化 4】

$\text{N} \rightsquigarrow \text{OR}^{13}$

またはCR¹⁴R¹⁵であり；

アンドロスタン骨格の7位の炭素原子とR⁵を連結する結合

【化 5】

~~~~~

が二重結合である場合、R<sup>5</sup>はO（ケト基を意味する）、

## 【化 6】

$\text{N} \rightsquigarrow \text{OR}^{13}$

またはCR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>であり；

50

$R^{13}$ はHまたは $C_1$ - $C_6$ アルキルであり、1以上のヒドロキシ、メトキシ、エトキシにより置換されていてもよく；あるいは $R^{13}$ はアリルまたはプロパルギルであり；

$R^{14}$ および $R^{15}$ は、互いに同一または異なって、Hまたは $C_1$ - $C_6$ アルキル基であり、1以上のヒドロキシ、メトキシ、エトキシにより置換されていてもよく；あるいは $R^{14}$ および $R^{15}$ は、互いに同一または異なって、アリル、プロパルギル、F、 $COOR^{16}$ 、CNまたは $CONR^{17}R^{18}$ であり、あるいは $R^{14}$ および $R^{15}$ は一緒になってシクロアルキレン置換基を形成し；

$R^{16}$ はHまたは $C_1$ - $C_6$ アルキル基であり、1以上のヒドロキシ、メトキシ、エトキシにより置換されていてもよく；

$R^{17}$ および $R^{18}$ は、互いに同一または異なって、Hまたは $C_1$ - $C_6$ アルキル基であり、あるいは $R^{17}$ および $R^{18}$ は窒素原子と一緒になって複素環基を形成してもよく、

10

アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を連結する結合

【化 7】

===

が単結合である場合、 $R^4$ はH、 $C_1$ - $C_6$ アルキル基、ビニル、エチニル、 $COOR^{16}$ 、CN、 $CONR^{17}R^{18}$ 、 $ONO_2$ 、 $NHCHO$ 、 $NHCOCH_3$ 、

【化 8】

$CH=N \rightsquigarrow OH$ 、

スピロシクロプロパンまたはスピロオキシランであり、ここでアルキル基は1以上のヒドロキシ、メトキシ、エトキシにより置換されていてもよく；

アンドロスタン骨格の7位の炭素原子と $R^5$ を連結する結合

20

【化 9】

===

が単結合である場合、 $R^5$ はH、 $C_1$ - $C_6$ アルキル基、ビニル、エチニル、 $COOR^{16}$ 、CN、 $CONR^{17}R^{18}$ 、 $OR^{19}$ 、 $ONO_2$ 、 $NHCHO$ 、 $NHCOCH_3$ 、

【化 10】

$CH=N \rightsquigarrow OH$ 、

スピロシクロプロパンまたはスピロオキシランであり、ここでアルキル基は1以上のヒドロキシ、メトキシ、エトキシにより置換されていてもよく；

$R^{16}$ 、 $R^{17}$ および $R^{18}$ は上記に規定の通りであり；

$R^{19}$ はHまたは1以上のヒドロキシ、メトキシ、エトキシにより置換されていてもよい  
 $C_1$ - $C_6$ アルキル基であり；

30

アンドロスタン骨格の17位の結合

【化 11】

===

が単結合である場合、 $R^6$ はH、 $C_1$ - $C_6$ アルキル基または $C_2$ - $C_6$ アシル基であり、結果として、17位に残った置換基はHであり、

17位の結合

【化 12】

===

が二重結合である（ケト基を意味する）場合、 $R^6$ は存在せず；

40

$R^{16}$ 、 $R^{17}$ および $R^{18}$ は、同じ化合物の異なる位置に存在する場合、同じでも異なってもよく；

【化 13】

≡

は、もしくは単結合を表し、または二重結合と連結する場合はEもしくはZジアステレオ異性体を表し；

4、5、6、7および17位の

【化 14】

===

は独立して、単結合または二重結合を表し、6、7または17位の環外単結合である場合は、

50

または 単結合であってもよく ;  
ただし、

5-6位の

【化 1 5】

===

のみが二重結合であり、他の4-5および6-7位の

【化 1 6】

====

が単結合であり、 $R^4$ がメチルであり、Aが

【化 1 7】

CH  $\rightsquigarrow$  X

を意味し、Xが酸素または硫黄である場合、 $R^2R^1N$ はジメチルアミノ、ジエチルアミノまたはモルホリノではなく、

Aが

【化 1 8】

$CR^8 \rightsquigarrow XC=O$  または  $CR^8 \rightsquigarrow XC=OX'$

であり、 $R^8$ が水素であり、Xが酸素であり、 $X'$ がOまたはNHである場合、および、5-6位の

【化 1 9】

===

が二重結合である場合にAが

【化 2 0】

CH  $\rightsquigarrow$  X

であり、Xが酸素である場合、 $R^5$ は酸素ではなく ( $R^5$ と連結する7位の

【化 2 1】

===

が二重結合を意味する場合)、または $R^5$ は $OR^{19}$ ではなく ( $R^5$ と連結する7位の

【化 2 2】

===

が単結合を意味する場合)、

同じ構造において $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ の少なくとも1つは水素ではない]。

【0 0 2 2】

式(1)の化合物が互変異性を示し得る場合、式(1)は全ての互変異性体を包括することを意図する；本発明は、式(1)の化合物の存在し得る全ての立体異性体、ZおよびE型異性体、光学異性体およびそれらの混合物、代謝産物および代謝前駆体をその範囲内に含む。

【0 0 2 3】

製薬的に許容される塩も本発明の範囲に含まれる。製薬的に許容される塩は、塩基の生物学的活性を保持する塩であり、既知の製薬的に許容される酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、フマル酸、コハク酸、シュウ酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、メタンスルホン酸または安息香酸および当分野において一般に用いられる他の酸に由来する。

【0 0 2 4】

$C_1$ - $C_6$ アルキル基は、分枝鎖、直鎖または環状基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり得る。

【0 0 2 5】

$C_1$ - $C_6$ アルキレン基は、分枝鎖、直鎖または環状基、例えばエチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ジメチルエチレン、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレンであり得る。

【0 0 2 6】

$C_2$ - $C_6$ アシル基は分枝鎖、直鎖または環状鎖を有してもよく、好ましくはアセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイル、シクロペンタンカルボニルである。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 7 】

本発明の文脈において、代謝産物および代謝前駆体は、活性な代謝産物および代謝前駆体、すなわち、代謝反応により変換されているが、薬理学的活性が実質的に維持されているまたは増大している式(1)の化合物を意味する。

## 【 0 0 2 8 】

代謝産物または代謝前駆体の例は、ヒドロキシル化、カルボキシル化、スルホン化、グリコシル化、グルクロン酸化 (glycuronated)、メチル化または脱メチル化、酸化または還元された、式(1)の化合物の誘導体である。

## 【 0 0 2 9 】

いくつかの式(1)の化合物は活性型のプロドラッグであり得る。

10

## 【 0 0 3 0 】

本発明のさらなる目的は、心臓脈管疾患、例えば心不全および高血圧の処置に有用な医薬の調製における、一般式(1)の化合物の使用である。

## 【 0 0 3 1 】

[ 発明の詳細な説明 ]

本発明の第1の好ましい実施態様によると、式(1)の化合物は、 $R^4$ と連結する6位の、および17位の

## 【 化 4 4 】

≡

が二重結合を表し、他の

20

## 【 化 4 5 】

≡

が単結合を表し、 $R^3$ および $R^5$ がHを表し、 $R^4$ がメチレン、ジフルオロメチレン、ヒドロキシミノまたはメトキシミノを表し、 $R^1R^2$ およびBが上記に規定の通りであって、Aが

## 【 化 4 6 】

$C=N \sim O$

であり、特に2-アミノエトキシミノ、3-アミノプロポキシミノ、2-(N-メチルアミノ)エトキシミノ、3-(N-メチルアミノ)プロポキシミノ、(R)-2-アミノプロポキシミノ、(S)-2-アミノプロポキシミノ、3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシミノであり、またはAが

30

## 【 化 4 7 】

$CR^8 \sim XC=O$

であり、 $R^8$ およびXが上記に規定の通りであり、特に3-(3-アミノプロピオニルオキシ)、3-(3-アミノブチリルオキシ)、3-(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)であり、またはAが

## 【 化 4 8 】

$CR^7 \sim CH=CH \sim$

であり、 $R^7$ が上記に規定の通りであり、特に3-(5-アミノペント-1Z-エニル)、3-(4-アミノブト-1Z-エニル)であり、またはAが

## 【 化 4 9 】

$CH \sim X$

であり、XがSであり、特に3-(3-アミノプロピルチオ)、3-(3-アミノプロピルスルフィニル)であるものである。

40

## 【 0 0 3 2 】

本発明の第2の好ましい実施態様において、式(1)の化合物は、17位の

## 【 化 5 0 】

≡

が二重結合を表し、他の

## 【 化 5 1 】

≡

50

が単結合を表し、 $R^3$ および $R^5$ がHを表し、 $R^4$ が -メチル、 -カルバモイル、 -メトキシカルボニル、 -ヒドロキシメチル、 -(2-ヒドロキシエチル)、 -メトキシメチル、 -ニトロキシ、 -ホルミルアミノまたは -エチニルを表し、 $R^1R^2N$ およびBが上記に規定の通りであり、Aが

【化 5 2】



であり、特に2-アミノエトキシイミノ、3-アミノプロポキシイミノ、2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ、3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ、(R)-2-アミノプロポキシイミノ、(S)-2-アミノプロポキシイミノ、3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノであり、またはAが

10

【化 5 3】



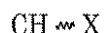
であり、 $R^8$ およびXが上記に規定の通りであり、特に3 -(3-アミノプロピオニルオキシ)、3 -(3-アミノブチリルオキシ)、3 -(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)、またはAが

【化 5 4】



であり、 $R^7$ が上記に規定の通りであり、特に3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)、3 -(4-アミノブト-1Z-エニル) であり、またはAが

【化 5 5】



であり、XがSであり、特に3 -(3-アミノプロピルチオ)、3 -(3-アミノプロピルスルフィニル) であるものである。

20

【0 0 3 3】

本発明の第3の好ましい実施態様において、式(1)の化合物は、 $R^4$ と連結する6位の、および17位の

【化 5 6】



が二重結合を表し、他の

【化 5 7】



が単結合を表し、 $R^3$ がヒドロキシを表し、 $R^5$ がHを表し、 $R^4$ がメチレン、ジフルオロメチレン、ヒドロキシイミノまたはメトキシイミノ、 $R^1R^2N$ およびBが上記に規定の通りであり、Aが

30

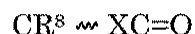
【化 5 8】



であり、特に2-アミノエトキシイミノ、3-アミノプロポキシイミノ、2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ、3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ、(R)-2-アミノプロポキシイミノ、(S)-2-アミノプロポキシイミノ、3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノであり、またはAが

40

【化 5 9】



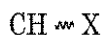
であり、 $R^8$ およびXが上記に規定の通りであり、特に3 -(3-アミノプロピオニルオキシ)、3 -(3-アミノブチリルオキシ)、3 -(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ) であり、またはAが

【化 6 0】



であり、 $R^7$ が上記に規定の通りであり、特に3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)、3 -(4-アミノブト-1Z-エニル) であり、またはAが

## 【化 6 1】



であり、XがSであり、特に3-(3-アミノプロピルチオ)、3-(3-アミノプロピルスルフィニル)であるものである。

## 【0034】

本発明の第4の好ましい実施態様において、式(1)の化合物は、17位の

## 【化 6 2】



が二重結合を表し、他の

## 【化 6 3】



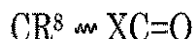
が単結合を表し、R<sup>3</sup>がヒドロキシを表し、R<sup>5</sup>がHを表し、R<sup>4</sup>が -メチル、 -カルバモイル、 -メトキシカルボニル、 -ヒドロキシメチル、 -メトキシメチル、 -ニトロキシ、 -ホルミルアミノまたは -エチニルを表し、R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NおよびBが上記に規定の通りであり、Aが

## 【化 6 4】



であり、特に2-アミノエトキシイミノ、3-アミノプロポキシイミノ、2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ、3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ、(R)-2-アミノプロポキシイミノ、(S)-2-アミノプロポキシイミノ、3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノであり、またはAが

## 【化 6 5】



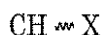
であり、R<sup>8</sup>およびXが上記に規定の通りであり、特に3-(3-アミノプロピオニルオキシ)、3-(3-アミノブチリルオキシ)、3-(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)であり、またはAが

## 【化 6 6】



であり、R<sup>7</sup>が上記に規定の通りであり、特に3-(5-アミノペント-1Z-エニル)、3-(4-アミノブト-1Z-エニル)であり、またはAが

## 【化 6 7】



であり、XがSであり、特に3-(3-アミノプロピルチオ)、3-(3-アミノプロピルスルフィニル)であるものである。

## 【0035】

本発明の第5の好ましい実施態様において、式(1)の化合物は、R<sup>4</sup>と連結する7位の、および17位の

## 【化 6 8】



が二重結合を表し、他の

## 【化 6 9】



が単結合を表し、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がHを表し、R<sup>5</sup>がメチレン、ジフルオロメチレン、ヒドロキシイミノまたはメトキシイミノを表し、R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NおよびBが上記に規定の通りであり、Aが

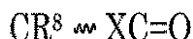
## 【化 7 0】



であり、特に2-アミノエトキシイミノ、3-アミノプロポキシイミノ、2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ、3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ、(R)-2-アミノプロポキシイミノ、(S)-2-アミノプロポキシイミノ、3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノであり、またはAが



## 【化 7 1】



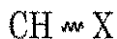
であり、 $R^8$ およびXが上記に規定の通りであり、特に3-(3-アミノプロピオニルオキシ)、3-(3-アミノブチリルオキシ)、3-(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)であり、またはAが

## 【化 7 2】



であり、 $R^7$ が上記に規定の通りであり、特に3-(5-アミノペント-1Z-エニル)、3-(4-アミノブト-1Z-エニル)であり、またはAが

## 【化 7 3】



であり、XがSであり、特に3-(3-アミノプロピルチオ)、3-(3-アミノプロピルスルフィニル)であるものである。

## 【0 0 3 6】

本発明の第6の好ましい実施態様において、式(1)の化合物は、17位の

## 【化 7 4】



が二重結合を表し、他の

## 【化 7 5】



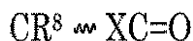
が単結合を表し、 $R^3$ および $R^4$ がHを表し、 $R^5$ が -ヒドロキシ、 -メチル、 -カルバモイル、 -メトキシカルボニル、 -ヒドロキシメチル、 -メトキシメチル、 -ニトロキシ、 -ホルミルアミノ、 -エチニル、 -ヒドロキシ、 -メチル、 -カルバモイル、 -メトキシカルボニル、 -ヒドロキシメチル、 -メトキシメチル、 -ニトロキシ、 -ホルミルアミノまたは -エチニルを表し、 $R^1R^2N$ およびBが上記に規定の通りであり、Aが

## 【化 7 6】



であり、特に2-アミノエトキシイミノ、3-アミノプロポキシイミノ、2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ、3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ、(R)-2-アミノプロポキシイミノ、(S)-2-アミノプロポキシイミノ、3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノであり、またはAが

## 【化 7 7】



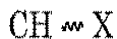
であり、 $R^8$ およびXが上記に規定の通りであり、特に3-(3-アミノプロピオニルオキシ)、3-(3-アミノブチリルオキシ)、3-(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)であり、またはAが

## 【化 7 8】



であり、 $R^7$ が上記に規定の通りであり、特に3-(5-アミノペント-1Z-エニル)、3-(4-アミノブト-1Z-エニル)であり、またはAが

## 【化 7 9】



であり、XがSであり、特に3-(3-アミノプロピルチオ)、3-(3-アミノプロピルスルフィニル)であるものである。

## 【0 0 3 7】

本発明の第7の好ましい実施態様において、式(1)の化合物は、 $R^5$ と連結する7位の、および17位の

## 【化 8 0】



が二重結合を表し、他の

10

20

30

40

50

## 【化 8 1】

~~~~~

が単結合を表し、 R^3 がヒドロキシを表し、 R^4 がHを表し、 R^5 がメチレン、ヒドロキシイミノまたはメトキシイミノを表し、 R^1R^2N およびBが上記に規定の通りであり、Aが

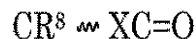
【化 8 2】



であり、特に2-アミノエトキシイミノ、3-アミノプロポキシイミノ、2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ、3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ、(R)-2-アミノプロポキシイミノ、(S)-2-アミノプロポキシイミノ、3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノであり、またはAが

10

【化 8 3】



であり、 R^8 およびXが上記に規定の通りであり、特に3-(3-アミノプロピオニルオキシ)、3-(3-アミノブチリルオキシ)、3-(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)であり、またはAが

【化 8 4】



であり、 R^7 が上記に規定の通りであり、特に3-(5-アミノペント-1Z-エニル)、3-(4-アミノブト-1Z-エニル)であり、またはAが

【化 8 5】



であり、XがSであり、特に3-(3-アミノプロピルチオ)、3-(3-アミノプロピルスルフィニル)であるものである。

20

【0038】

本発明の第8の好ましい実施態様において、式(I)の化合物は、17位の

【化 8 6】

~~~~~

が二重結合を表し、他の

## 【化 8 7】

~~~~~

が単結合を表し、 R^3 がヒドロキシを表し、 R^4 がHを表し、 R^5 が -メチル、 -カルバモイル、 -メトキシカルボニル、 -ヒドロキシメチル、 -メトキシメチル、 -ニトロキシ、 -ホルミルアミノ、 -エチニル、 -メチル、 -カルバモイル、 -メトキシカルボニル、 -ヒドロキシメチル、 -メトキシメチル、 -ニトロキシ、 -ホルミルアミノまたは -エチニルを表し、 R^1R^2N およびBが上記に規定の通りであり、Aが

30

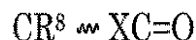
【化 8 8】



であり、特に2-アミノエトキシイミノ、3-アミノプロポキシイミノ、2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ、3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ、(R)-2-アミノプロポキシイミノ、(S)-2-アミノプロポキシイミノ、3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノであり、またはAが

40

【化 8 9】



であり、 R^8 およびXが上記に規定の通りであり、特に3-(3-アミノプロピオニルオキシ)、3-(3-アミノブチリルオキシ)、3-(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)であり、またはAが

【化 9 0】



であり、 R^7 が上記に規定の通りであり、特に3-(5-アミノペント-1Z-エニル)、3-(4-アミノブト-1Z-エニル)であり、またはAが

50

【化 9 1】

 $\text{CH} \sim \text{X}$

であり、XがSであり、特に3-(3-アミノプロピルチオ)、3-(3-アミノプロピルスルフィニル)であるものである。

【0039】

本発明の第9の好ましい実施態様によると、式(1)の化合物は、17位の

【化 9 2】

 $\sim \sim$

が二重結合を表し、他の

【化 9 3】

 $\sim \sim \sim$

が単結合を表し、 R^3 がヒドロキシを表し、 R^4 および R^5 がHを表し、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ およびBが上記に規定の通りであり、Aが

【化 9 4】

 $\text{C}=\text{N} \sim \text{O}$

であり、特に2-アミノエトキシイミノ、3-アミノプロポキシイミノ、2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ、3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ、(R)-2-アミノプロポキシイミノ、(S)-2-アミノプロポキシイミノ、3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノであり、またはAが

【化 9 5】

 $\text{CR}^8 \sim \text{XC}=\text{O}$

であり、 R^8 およびXが上記に規定の通りであり、特に3-(3-アミノプロピオニルオキシ)、3-(3-アミノブチリルオキシ)、3-(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)であり、またはAが

【化 9 6】

 $\text{CR}^7 \sim \text{CH}=\text{CH} \sim$

であり、 R^7 が上記に規定の通りであり、特に3-(5-アミノペント-1Z-エニル)、3-(4-アミノブト-1Z-エニル)であり、またはAが

【化 9 7】

 $\text{CH} \sim \text{X}$

であり、XがSであり、特に3-(3-アミノプロピルチオ)、3-(3-アミノプロピルスルフィニル)であるものである。

【0040】

本発明の第10の好ましい実施態様において、式(1)の化合物は、17位の

【化 9 8】

 $\sim \sim$

が二重結合を表し、他の

【化 9 9】

 $\sim \sim \sim$

が単結合を表し、 R^3 がHを表し、 R^4 が -ヒドロキシメチルを表し、 R^5 が -ヒドロキシまたはケトを表し、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ およびBが上記に規定の通りであり、Aが

【化 100】

 $\text{C}=\text{N} \sim \text{O}$

であり、特に2-アミノエトキシイミノ、3-アミノプロポキシイミノ、2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ、3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ、(R)-2-アミノプロポキシイミノ、(S)-2-アミノプロポキシイミノ、3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノであり、またはAが

【化 101】

 $\text{CR}^8 \sim \text{XC}=\text{O}$

であり、 R^8 およびXが上記に規定の通りであり、特に3-(3-アミノプロピオニルオキシ)

10

20

30

40

50

、3 -(3-アミノブチリルオキシ)、3 -(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ) であり、またはAが

【化 1 0 2】



であり、R⁷が上記に規定の通りであり、特に3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)、3 -(4-アミノブト-1Z-エニル) であり、またはAが

【化 1 0 3】



であり、XがSであり、特に3 -(3-アミノプロピルチオ)、3 -(3-アミノプロピルスルフィニル) であるものである。

【 0 0 4 1】

本発明の具体的化合物(1)の好ましい例〔式中、は以下の通りである：

EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、
 EZ (R)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、
 EZ (S)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノプロピオニルオキシ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノブチリルオキシ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、
 3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、
 3 -(4-アミノブト-1Z-エニル)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノプロピルチオ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノプロピルスルフィニル)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、
 および対応する6-ジフルオロメチレン、6-ヒドロキシイミノおよび6-メトキシイミノ誘導体；
 EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 EZ (R)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 EZ (S)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノ)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノプロピオニルオキシ)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノブチリルオキシ)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 3 -(4-アミノブト-1Z-エニル)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノプロピルチオ)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノプロピルスルフィニル)-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 および対応する6 -カルバモイル、6 -メトキシカルボニル、6 -ヒドロキシメチル、6
 -(2-ヒドロキシエチル)、6 -メトキシメチル、6 -ニトロキシ、6 -ホルミルアミノ、
 6 -エチニル誘導体；
 EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 、
 EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-
 17-オン、

10

20

30

40

50

EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
EZ (R)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
EZ (S)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
EZ 3-(3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
3 -(3-アミノプロピオニルオキシ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
3 -(3-アミノブチリルオキシ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
3 -(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
3 -(4-アミノブト-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
3 -(3-アミノプロピルチオ)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
3 -(3-アミノプロピルスルフィニル)-5 -ヒドロキシ-6 -メチルアンドロスタン-17-オン、
および対応する6 -カルバモイル、6 -メトキシカルボニル、6 -ヒドロキシメチル、6 -メトキシメチル、6 -ニトロキシ、6 -ホルミルアミノ、 -エチニル誘導体；
EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、
EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、
EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、
EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、
EZ (R)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、
EZ (S)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、
EZ 3-(3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノ)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、
3 -(3-アミノプロピオニルオキシ)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、
3 -(3-アミノブチリルオキシ)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、
3 -(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、
3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、
3 -(4-アミノブト-1Z-エニル)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、
3 -(3-アミノプロピルチオ)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、
3 -(3-アミノプロピルスルフィニル)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、
および対応する7-ジフルオロメチレン、7-オキソ、7-ヒドロキシイミノおよび7-メトキシイミノ誘導体；
EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
EZ (R)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
EZ (S)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
EZ 3-(3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノ)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
3 -(3-アミノプロピオニルオキシ)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
3 -(3-アミノブチリルオキシ)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
3 -(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
3 -(4-アミノブト-1Z-エニル)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
3 -(3-アミノプロピルチオ)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
3 -(3-アミノプロピルスルフィニル)-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、

10

20

30

40

50

および対応する7 -ヒドロキシ、7 -カルバモイル、7 -メトキシカルボニル、7 -ヒドロキシメチル、7 -メトキシメチル、7 -ニトロキシ、7 -ホルミルアミノ、7 -エチニル誘導体 および対応する7 -メチル、7 -ヒドロキシ、7 -カルバモイル、7 -メトキシカルボニル、7 -ヒドロキシメチル、7 -メトキシメチル、7 -ニトロキシ、7 -ホルミルアミノ、7 -エチニル誘導体；

EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、

EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン

、
EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、

EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、

EZ (R)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、

EZ (S)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、

EZ 3-(3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、

3 -(3-アミノプロピオニルオキシ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン

、
3 -(3-アミノブチリルオキシ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、

3 -(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、

3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、

3 -(4-アミノブト-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、

3 -(3-アミノプロピルチオ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、

3 -(3-アミノプロピルスルフィニル)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン、

および対応する6-ジフルオロメチレン、6-ヒドロキシイミノおよび6-メトキシイミノ誘導体；

EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、

EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-17-オン

、
EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、

EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、

EZ (R)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、

EZ (S)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、

EZ 3-(3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、

3 -(3-アミノプロピオニルオキシ)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-17-オン

、
3 -(3-アミノブチリルオキシ)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、

3 -(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、

3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、

3 -(4-アミノブト-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、

- 3 -(3-アミノプロピルチオ)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノプロピルスルフィニル)-5 -ヒドロキシ-7-メチレンアンドロスタン-17-オン、
 および対応する7-ヒドロキシイミノおよび7-メトキシイミノ誘導体；
 EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 EZ (R)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 EZ (S)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノプロピオニルオキシ)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノブチリルオキシ)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 3 -(4-アミノブト-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノプロピルチオ)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノプロピルスルフィニル)-5 -ヒドロキシ-7 -メチルアンドロスタン-17-オン、
 および対応する7 -カルバモイル、7 -メトキシカルボニル、7 -ヒドロキシメチル、7 -メトキシメチル、7 -ニトロキシ、7 -ホルミルアミノ、7 -エチニル誘導体 および
 対応する7 -メチル、7 -カルバモイル、7 -メトキシカルボニル、7 -ヒドロキシメチル、7 -メトキシメチル、7 -ニトロキシ、7 -ホルミルアミノ、7 -エチニル誘導体；
 EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 EZ (R)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 EZ (S)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノプロピオニルオキシ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノブチリルオキシ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 3 -(4-アミノブト-1Z-エニル)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノプロピルチオ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノプロピルスルフィニル)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン；
 EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-7,17-ジオン、
 EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-7,17-ジオン、
 EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-7,17-ジオン、

EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-7,17-ジオン、
 EZ (R)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-7,17-ジオン、
 EZ (S)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-7,17-ジオン、
 EZ 3-(3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノ)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-7,17-ジオン、
 3 -(3-アミノプロピオニルオキシ)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-7,17-ジオン、
 3 -(3-アミノブチリルオキシ)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-7,17-ジオン、
 3 -(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-7,17-ジオン、
 3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-7,17-ジオン、
 3 -(4-アミノブト-1Z-エニル)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-7,17-ジオン、
 3 -(3-アミノプロピルチオ)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-7,17-ジオン、
 3 -(3-アミノプロピルスルフィニル)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-7,17-ジオン、
 EZ 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6 -ヒドロキシメチル-7 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(3-アミノプロポキシイミノ)-6 -ヒドロキシメチル-7 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(2-(N-メチルアミノ)エトキシイミノ)-6 -ヒドロキシメチル-6 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシイミノ)-6 -ヒドロキシメチル-6 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 EZ (R)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-7,17-ジオン、
 EZ (S)-3-(2-アミノプロポキシイミノ)-6 -ヒドロキシメチル-7 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 EZ 3-(3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノ)-6 -ヒドロキシメチル-7 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノプロピオニルオキシ)-6 -ヒドロキシメチル-7 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノブチリルオキシ)-6 -ヒドロキシメチル-7 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)-6 -ヒドロキシメチル-7 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 3 -(5-アミノペント-1Z-エニル)-6 -ヒドロキシメチル-7 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 3 -(4-アミノブト-1Z-エニル)-6 -ヒドロキシメチル-7 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノプロピルチオ)-6 -ヒドロキシメチル-7 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、
 3 -(3-アミノプロピルスルフィニル)-6 -ヒドロキシメチル-7 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、

および対応する上記のEZ混合物の純粋なEおよびZ型異性体。

【 0 0 4 2 】

本発明はさらに一般式(II)の化合物から出発する一般式(I)の化合物の調製法を提供する：

10

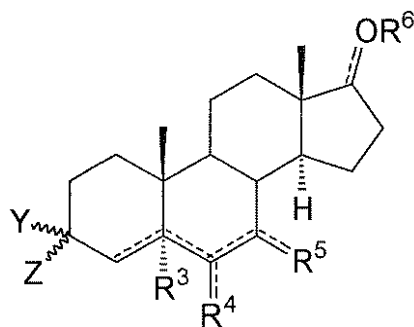
20

30

40

50

【化 8 3】



II

[式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および

【化 8 4】

$$\begin{array}{c} \text{R}^3 \text{---} \text{R}^4 \\ \text{---} \end{array}$$
は上記に規定の意味であり、アンドロスタン骨格の炭素原子と R^4 を連結する

【化 8 5】

$$\begin{array}{c} \text{R}^3 \text{---} \text{R}^4 \\ \text{---} \end{array}$$
が二重結合である場合、 R^4 はOでもあり、アンドロスタン骨格の炭素原子と R^4 を連結する

【化 8 6】

$$\begin{array}{c} \text{R}^3 \text{---} \text{R}^4 \\ \text{---} \end{array}$$
が単結合である場合、 R^4 は OR^{19} でもあり、

【化 8 7】

$$\begin{array}{c} \text{R}^3 \text{---} \text{R}^4 \\ \text{---} \end{array}$$

が一緒になって二重結合を意味する場合、YおよびZは一緒になってケト基 ($=O$) または

【化 8 8】

$$=N \text{---} OBNR^1R^2$$

を表し、あるいは、

【化 8 9】

$$\begin{array}{c} \text{R}^3 \text{---} \text{R}^4 \\ \text{---} \end{array}$$

が単結合である場合に、Zが水素である場合、Yはヒドロキシ、メルカプトまたは NHR^9 、 CH O、 $XBNR^1R^2$ または脱離基であり、あるいは、Zが C_1 - C_6 アルキル基である場合、Yはヒドロキシ、メルカプトまたは NHR^9 であり、あるいは、Zが R^7 である場合、Yは

【化 9 0】

$$CH=CH \text{---} BNR^1R^2 \text{ または } CH_2BNR^1R^2$$

であり、あるいはZが R^8 である場合、Yは $XC(=O)BNR^1R^2$ または $XC(=O)X'BNR^1R^2$ であり、 R^7 および R^8 は上記に規定の通りである]。

【 0 0 4 3】

一般式(I)の化合物 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Bおよび

【化 9 1】

$$\begin{array}{c} \text{R}^3 \text{---} \text{R}^4 \\ \text{---} \end{array}$$

が上記に規定の意味であり、Aが

【化 9 2】

$$C=N \text{---} O$$

である) は、式(II)の化合物 (式中、

【化 9 3】

$$\begin{array}{c} \text{R}^3 \text{---} \text{R}^4 \\ \text{---} \end{array}$$

が一緒になって二重結合を意味し、YおよびZが一緒になってケト基 ($=O$) を表す) を、遊離塩基または塩、例えば、二塩酸塩の形態の、一般式(III)の化合物と、溶媒、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、N、

10

20

30

40

50

$$R^2R^1N - B - ONH_2 \quad (III)$$

【 0 0 4 4 】

【化 9 4】

【化 9 5】

【化 9 6】

$$\text{W} - \text{B} - \text{CH} = \text{CHMetT} \quad (\text{IV}) \qquad \text{W} - \text{B} - \text{CH}_2\text{MetT} \quad (\text{V})$$

【 0 0 4 5 】

【 0 0 4 6 】

【 0 0 4 7 】

【化 9 7】

【化 9 8】

【化 9 9】

が一緒になって二重結合を意味し、YおよびZが一緒になってケト基 (=O) を表す) を、

遊離塩基または塩の形態の一般式(VI)の化合物と、溶媒、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、水またはそれらの混合物において、0 から還流温度の範囲で、還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムの存在下にて反応させることによって、得ることができる：



[式中、W、R⁹およびBは上記に規定の意味である]。反応は、所望のpHに達するまで、塩基、例えば水酸化ナトリウムもしくはカリウム、炭酸ナトリウムもしくはカリウム、炭酸水素ナトリウムもしくはカリウムの存在下において、または酸、例えば塩酸、臭化水素酸、酢酸の存在下において、または塩、例えば酢酸ナトリウムもしくはカリウム、リン酸ナトリウムもしくはカリウム、リン酸水素二ナトリウムもしくは二カリウム、リン酸二水素ナトリウムもしくはカリウムの存在下において行ってもよい。

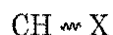
【 0 0 4 8 】

一般式(I)の化合物(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Bおよび

【 化 1 0 0 】

が上記に規定の意味であり、Aが

【 化 1 0 1 】



であり、XがO、SまたはNR⁹である)は、式(II)の化合物(式中、Yがヒドロキシ、メルカプトまたはNHR⁹であり、Zが水素である)を、一般式(VII)の化合物と反応させることによって得ることができる：



[式中、WはR²R¹N、R¹PGN、PG₂NまたはN₃であり、R¹、R²およびBは上記に規定の通りであり、PGは保護基、例えば、ベンジル、Boc、Cbz、アセチルであり、LGは脱離基、例えば、クロロ、ブロモ、ヨード、メシルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシである]、一般式(I)の化合物は直接またはR¹PGN、PG₂NまたはN₃基の変換後に得られる。反応は、溶媒、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、またはそれらの混合物において、0 から還流温度の範囲で行うことができる。反応は、塩基、例えば、水酸化ナトリウムもしくはカリウム、炭酸ナトリウムもしくはカリウム、炭酸水素ナトリウムもしくはカリウム、水素化ナトリウムもしくはカリウム、ナトリウムもしくはカリウムメトキシド、ナトリウムもしくはカリウムtert-ブトキシドの存在下において、要すれば、塩、例えば、ヨウ化ナトリウムもしくはカリウムの存在下において、行うことができる。反応は、有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、クロロベンゼン、トルエン、ヘキサン、および水の混合物において、水酸化ナトリウムもしくはカリウムおよび四級アンモニウム塩、例えば塩化または臭化またはヨウ化または硫酸水素テトラブチルアンモニウムの存在下にて、0 から混合物の還流温度の範囲で行うこともできる。

【 0 0 4 9 】

一般式(I)の化合物(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Bおよび

【 化 1 0 2 】

が上記に規定の意味であり、Aが

【 化 1 0 3 】



であり、XがO、SまたはNR⁹である)は、式(II)の化合物(式中、Yが脱離基、例えば、クロロ、ブロモ、ヨード、メシルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシであり、Zが水素である)を、一般式(VIII)の化合物と反応させることによって得ることができる：

W - B - X - H (VIII)

[式中、Wは R^2R^1N 、 R^1PGN 、 PG_2N または N_3 であり、 R^1 、 R^2 およびBは上記に規定の通りであり、PGは保護基、例えば、ベンジル、Boc、Cbz、アセチルであり、XはO、Sまたは NR^9 であり、 R^9 は上記に規定の通りである]、一般式(I)の化合物は直接または R^1PGN 、 PG_2N または N_3 基の変換後に得られる。反応は、一般式(II)の化合物と一般式(VII)の化合物の上記の反応と同じ条件にて行うことができる。

【 0 0 5 0 】

一般式(I)の化合物 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Bおよび

【 化 1 0 4 】

W B X H

が上記に規定の意味であり、Aが

【 化 1 0 5 】

$CR^7 \sim CH=CH \sim$

であり、 R^7 が水素である) は、一般式(II)の化合物 (式中、YがCHOであり、Zが水素である) を、一般式(IX)の化合物と反応させることによって得ることができる :

W - B - P⁺R²⁰ Hal⁻ (IX)

[式中、Wは R^2R^1N 、 R^1PGN 、 PG_2N または N_3 であり、 R^1 、 R^2 およびBは上記に規定の通りであり、PGは保護基、例えば、ベンジル、Boc、Cbz、アセチルであり、 R^{20} は C_1 - C_6 アルキルまたはアリール、例えば、メチル、n-ブチル、フェニル、o-トリルであり、Halはハロゲン、例えば、クロロ、ブロモ、ヨードである]。反応は、溶媒、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、またはそれらの混合物において、-78 から還流温度の範囲で行うことができる。反応は、塩基、例えば、水素化ナトリウムもしくはカリウム、ナトリウムもしくはカリウムメトキシド、ナトリウムもしくはカリウムtert-ブトキシドの存在下において行う。反応は、有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、クロロベンゼン、トルエン、ヘキサン、および水の混合物において、水酸化ナトリウムもしくはカリウムおよび四級アンモニウム塩、例えば、塩化または臭化またはヨウ化または硫酸水素テトラブチルアンモニウムの存在下にて、0 から混合物の還流温度の範囲で行うこともできる。

【 0 0 5 1 】

一般式(I)の化合物 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Bおよび

【 化 1 0 6 】

W B X H

が上記に規定の意味であり、Aが

【 化 1 0 7 】

$CR^8 \sim XC=O$

であり、 R^8 が水素または C_1 - C_6 アルキル基であり、XがO、Sまたは NR^9 である) は、式(II)の化合物 (式中、Yがヒドロキシ、メルカプトまたは NHR^9 であり、Zが水素または C_1 - C_6 アルキル基である) を、一般式(X)の化合物と反応させることによって得ることができる :

W - B - COOH (X)

[式中、Wは R^2R^1N 、 R^1PGN 、 PG_2N または N_3 であり、 R^1 、 R^2 およびBは上記に規定の通りであり、PGは保護基、例えば、ベンジル、Boc、Cbz、アセチルである]、一般式(I)の化合物は直接または R^1PGN 、 PG_2N または N_3 基の変換後に得られる。反応は、溶媒、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、アセトン、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水またはそれらの混合物において、-30 から還流温度の範囲で、縮合試薬、例えば、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、塩酸N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、 $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ または PCl_5 の存在下にて行うことができる、あるいは、式(X)の化合物を、要すれば、塩基、例えば水酸化ナトリウムもしくはカリウム、炭酸ナトリウムもしくはカリウム、炭酸水素ナトリウムもしくはカリウム、トリエチルアミン、ピリジンまたは4-ジメチルアミノピリジンの存在下において、 $SOCl_2$ 、 $POCl_3$

10

20

30

40

50

、 PCl_5 により予め処理しておいてもよい。

【0052】

一般式(I)の化合物(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Bおよび

【化108】



が上記に規定の意味であり、Aが

【化109】

$\text{CR}^8 \sim \text{X}(\text{C}=\text{O})\text{X}'$

であり、 R^8 が水素または C_1 - C_6 アルキル基であり、XがO、Sまたは NR^9 であり、X'がNHである)は、式(II)の化合物(式中、Yがヒドロキシ、メルカプトまたは NHR^9 であり、Zが水素または C_1 - C_6 アルキル基である)を、一般式(XI)の化合物と反応させることによって得ることができる：

$\text{W}-\text{B}-\text{NCO}$ (XI)

[式中、Wは $\text{R}^2\text{R}^1\text{N}$ 、 R^1PGN 、 PG_2N または N_3 であり、 R^1 、 R^2 およびBは上記に規定の通りであり、PGは保護基、例えば、ベンジル、Boc、Cbz、アセチルである]、一般式(I)の化合物は直接または R^1PGN 、 PG_2N または N_3 基の変換後に得られる。反応は、溶媒、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、アセトン、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エタノール、メタノール、水またはそれらの混合物において、-30 から還流温度の範囲で行うことができる。

【0053】

一般式(I)の化合物(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Bおよび

【化110】



が上記に規定の意味であり、Aが

【化111】

$\text{CR}^8 \sim \text{X}(\text{C}=\text{O})\text{X}'$

であり、 R^8 が水素または C_1 - C_6 アルキル基であり、XがO、Sまたは NR^9 であり、X'がO、Sまたは NR^9 である)は、式(II)の化合物(式中、Yがヒドロキシ、メルカプトまたは NHR^9 であり、Zが水素または C_1 - C_6 アルキル基である)を、一般式(XII)の化合物と反応させることによって得ることができる：

$\text{W}-\text{B}-\text{X}'-\text{H}$ (XII)

[式中、Wは $\text{R}^2\text{R}^1\text{N}$ 、 R^1PGN 、 PG_2N または N_3 であり、 R^1 、 R^2 、BおよびX'は上記に規定の通りであり、PGは保護基、例えば、ベンジル、Boc、Cbz、アセチルである]、一般式(I)の化合物は直接または R^1PGN 、 PG_2N または N_3 基の変換後に得られる。反応は、溶媒、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、アセトン、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、またはそれらの混合物において、-60 から還流温度の範囲で、カルボニル供与基、例えばカルボニルジイミダゾール、ホスゲン、トリホスゲンを用いて、塩基、例えば、水酸化ナトリウムもしくはカリウム、炭酸ナトリウムもしくはカリウム、炭酸水素ナトリウムもしくはカリウム、トリエチルアミン、ピリジン、または4-ジメチルアミノピリジンの存在下にて行うことができる。

【0054】

一般式(I)の化合物(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Bおよび

【化112】



が上記に規定の意味であり、Aが

【化113】

$\text{CH} \sim \text{X}$ 、 $\text{CR}^8 \sim \text{XC}=\text{O}$ または $\text{CR}^8 \sim \text{XC}(\text{O})\text{X}'$

であり、ここでXおよびX'が NR^9 であり、 R^9 が C_1 - C_6 アルキル基である)は、式(I)の化合

物（式中、Aが

【化 1 1 4】

$\text{CH} \rightsquigarrow \text{X}$, $\text{CR}^8 \rightsquigarrow \text{XC}=\text{O}$ または $\text{CR}^8 \rightsquigarrow \text{XC}(=\text{O})\text{X}'$

であり、XおよびX'がNHである）を、C₁-C₆アルキル-LG（式中、LGは脱離基、例えばクロロ、プロモ、ヨード、メシルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ）によりアルキル化することによって得ることができる。反応は、溶媒、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエンまたはそれらの混合物において、0 から還流温度の範囲で、要すれば、塩基、例えば水酸化ナトリウムもしくはカリウム、炭酸ナトリウムもしくはカリウム、炭酸水素ナトリウムもしくはカリウム、水素化ナトリウムもしくはカリウム、ナトリウムもしくはカリウムメトキシド、ナトリウムもしくはカリウムtert-ブトキシドの存在下において、また、要すれば、塩、例えばヨウ化ナトリウムもしくはカリウムの存在下において行うことができる。反応は、有機溶媒、例えばジクロロメタン、クロロベンゼン、トルエン、ヘキサン、および水の混合物において、水酸化ナトリウムもしくはカリウムおよび四級アンモニウム塩、例えば塩化または臭化またはヨウ化または硫酸水素テトラブチルアンモニウムの存在下において、0 から混合物の還流温度の範囲で行うこともできる。

10

【0 0 5 5】

一般式(I)の化合物（式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Bが上記に規定の意味であり、

【化 1 1 5】

20

が単結合であり、Aが

【化 1 1 6】

$\text{CH} \rightsquigarrow \text{X}$

であり、XがNR⁹であり、R⁹がC₁-C₆アルキル基である）は、式(I)の化合物（式中、Aが

【化 1 1 7】

$\text{CH} \rightsquigarrow \text{X}$

であり、XがNHである）と、CH₂OまたはC₁-C₅アルキル-CHOとを、溶媒、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、水またはそれらの混合物において、0 から還流温度の範囲で、還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムの存在下にて反応させることにより得ることができる。反応は、所望のpHに到達するまで、塩基、例えば水酸化ナトリウムもしくはカリウム、炭酸ナトリウムもしくはカリウム、炭酸水素ナトリウムもしくはカリウムの存在下において、または酸、例えば塩酸、臭化水素酸、酢酸の存在下において、または塩、例えば酢酸ナトリウムもしくはカリウム、リン酸ナトリウムもしくはカリウム、リン酸水素二ナトリウムもしくは二カリウム、リン酸二水素ナトリウムもしくはカリウムの存在下において行うことができる。

30

【0 0 5 6】

一般式(I)の化合物（式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Bおよび

【化 1 1 8】

40

が上記に規定の意味であり、Aが

【化 1 1 9】

$\text{CH} \rightsquigarrow \text{X}$

であり、XがS(O)_xであり、xが1または2である）は、式(I)の化合物（式中、Aが

【化 1 2 0】

$\text{CH} \rightsquigarrow \text{X}$

であり、XがS(O)_xであり、xが0である）から、かかる種類の酸化についての文献において報告されているいずれかの試薬、例えば過酸化水素、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、次亜塩素酸tert-ブチル、亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム、過ホウ酸ナトリウム、N

50

-メチルモルホリン-N-オキシドおよび過ヨウ素酸テトラプロピルアンモニウム、過硫酸水素カリウム、および過酸によって得ることができる；温度および当量の酸化体といった反応条件に応じて、酸化により x が1または2の上記の一般式(I)の化合物を得ることができる。

【0057】

一般式(I)の化合物(式中、A、B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および

【化121】

===

が上記に規定の意味である)は、対応する一般式(I)の化合物(式中、

【化122】

===

が二重結合である)を、水素ガスによって、または水素転移条件において、金属触媒、例えばPd/C、PtO₂、Pt、Pt/C、Raneyニッケルの存在下にて、触媒的水素化によって還元することにより得ることができる。水素転移試薬として、ギ酸アンモニウム、次亜リン酸ナトリウムまたはシクロヘキサジエンを用いることができる。反応は、溶媒、例えばエタノール、メタノール、酢酸エチル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸、N,N-ジメチルホルムアミド、水またはそれらの混合物において、0 から還流温度の範囲で、大気圧から10 atmの範囲にて行うことができる。用いる基質および条件により、水素化は1以上の二重結合に選択的に作用し得る。

【0058】

一般式(I)の化合物(式中、B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および

【化123】

===

が上記に規定の意味であり、Aが

【化124】

$CR^7 \rightsquigarrow CH=CH \rightsquigarrow$ または $CR^7 \rightsquigarrow CH_2$

であり、 R^7 が水素である)は、対応する一般式(I)の化合物(式中、 R^7 がヒドロキシである)から、かかる種類の反応についての文献に報告されているいずれかの方法、例えば、塩基の存在下において、チオカルボニルジイミダゾールおよびトリ-n-ブチルスタンナン、二硫化炭素と反応させ、次いでヨウ化メチルと反応させ、酢酸中においてトリ-n-ブチルスタンナン、NaBH₃CNおよびZnI₂、NaBH₄により処理する方法により、脱酸素化することによって得ることができる。

【0059】

一般式(I)の化合物(式中、A、B、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および

【化125】

===

が上記に規定の意味であり、 R^1 が水素であり、 R^2 がC(=NR¹⁰)NHR¹¹であり、 R^{10} および R^{11} が上記の意味である)は、対応する一般式(I)の化合物(式中、 R^1 および R^2 が水素である)を、一般式(XIII)の化合物と反応させることによって得ることができる：

TC(=NR¹⁰)NHR¹¹ (XIII)

[式中、 R^9 および R^{10} は上記の意味であり、Tは脱離基、例えばメチルチオ、1-ピラゾリルである]。反応は、溶媒、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、水またはそれらの混合物において、0 から還流温度の範囲で、要すれば塩基、例えば水酸化ナトリウムもしくはカリウム、トリエチルアミン、ジエチルイソプロピルアミンの存在下において行うことができる。

【0060】

一般式(I)の化合物(式中、A、B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 および

【化126】

===

10

20

30

40

50

が上記に規定の意味であり、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と R^4 を連結する

【化 1 2 7】

===

が単結合または二重結合であり、7位の炭素原子と R^5 を連結する

【化 1 2 8】

===

が二重結合であり、 R^4 が

【化 1 2 9】

$N \rightsquigarrow OR^{13}$

でなく、 R^5 が

【化 1 3 0】

$N \rightsquigarrow OR^{13}$

である)は、対応する一般式(I)の化合物(式中、 R^4 が

【化 1 3 1】

$N \rightsquigarrow OR^{13}$

でなく、 R^5 が0である(ケト基を意味する))から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの方法によって、例えば、遊離塩基または塩、例えば、塩酸塩の形態の、一般式 H_2NOR^{13} の化合物(R^{13} は上記に規定の意味である)と、溶媒、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、水またはそれらの混合物において、0 から還流温度の範囲で反応させることによって得ることができる。反応は、塩基、例えば水酸化ナトリウムもしくはカリウム、炭酸ナトリウムもしくはカリウム、炭酸水素ナトリウムもしくはカリウムの存在下において、または酸、例えば塩酸、臭化水素酸、酢酸の存在下において、または塩、例えば酢酸ナトリウムもしくはカリウム、リン酸ナトリウムもしくはカリウム、リン酸水素二ナトリウムもしくは二カリウム、リン酸二水素ナトリウムもしくはカリウムの存在下において行ってもよい。

【0 0 6 1】

一般式(I)の化合物(式中、A、B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 および

【化 1 3 2】

===

が上記に規定の意味であり、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と R^4 を連結する

【化 1 3 3】

===

が二重結合であり、7位の炭素原子と R^5 を連結する

【化 1 3 4】

===

が単結合または二重結合であり、 R^4 が

【化 1 3 5】

$N \rightsquigarrow OR^{13}$

であり、 R^5 が

【化 1 3 6】

$N \rightsquigarrow OR^{13}$

でない)は、対応する一般式(II)の化合物(式中、 R^4 が0であり(ケト基を意味する)、 R^5 が

【化 1 3 7】

$N \rightsquigarrow OR^{13}$

でない)から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの方法によって、例えば、一般式 H_2NOR^{13} の化合物と反応させることによって得ることができる。

【0 0 6 2】

一般式(I)の化合物(式中、A、B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 および

10

20

30

40

50

【化 1 3 8】

====

が上記に規定の意味であり、6位および7位の炭素原子と、 R^4 および R^5 とをそれぞれ連結する

【化 1 3 9】

====

が二重結合であり、 R^4 および R^5 が

【化 1 4 0】

$N \sim OR^{13}$

である)は、対応する一般式(II)の化合物(式中、 R^4 および R^5 がOである(ケト基を意味する))から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの方法によって、例えば、一般式 H_2NOR^{13} の化合物と反応させることによって得ることができる。

10

【0 0 6 3】

一般式(I)の化合物(式中、A、B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 および

【化 1 4 1】

====

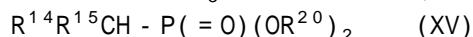
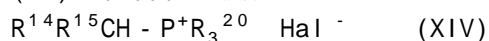
が上記に規定の意味であり、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と R^4 を、および7位の炭素原子と R^5 を連結する

【化 1 4 2】

====

が二重結合であり、 R^4 が $CR^{14}R^{15}$ でなく、 R^5 が $CR^{14}R^{15}$ である)は、対応する一般式(I)の化合物(式中、 R^4 が $CR^{14}R^{15}$ でなく、 R^5 がOである(ケト基を意味する))から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの方法によって、例えば、一般式(XIV)または(XV)の化合物と反応させることによって得ることができる:

20



[式中、 R^{14} 、 R^{15} および R^{20} は上記に規定の通りであり、Halはハロゲン、例えば、クロロ、ブromo、ヨードである]。一般式(XIV)または(XV)の化合物との反応は、溶媒、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、n-ペンタンまたはそれらの混合物において、-78 から還流温度の範囲で行うことができる。反応は、塩基、例えば水酸化ナトリウムもしくはカリウム、ナトリウムもしくはカリウムメトキシド、ナトリウムもしくはカリウムtert-ブトキシドの存在下において行う。反応は有機溶媒、例えばジクロロメタン、クロロベンゼン、トルエン、ヘキサン、および水の混合物において、水酸化ナトリウムもしくはカリウムおよび四級アンモニウム塩、例えば塩化または臭化またはヨウ化または硫酸水素テトラブチルアンモニウムの存在下にて、0 から混合物の還流温度の範囲で行うこともできる。一般式(XV)の化合物との反応は、水において、または上述の溶媒と水との混合物において、0 から還流温度の範囲で行うこともできる。これらの反応は、塩基、例えば水酸化ナトリウムもしくはカリウム、炭酸水素ナトリウムもしくはカリウム、炭酸ナトリウムもしくはカリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンの存在下において、要すれば塩、例えば塩化リチウムの存在下において行うことができる。

30

40

【0 0 6 4】

一般式(I)の化合物(式中、A、B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 および

【化 1 4 3】

====

が上記に規定の意味であり、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と R^4 を連結する

【化 1 4 4】

====

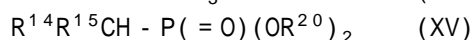
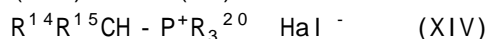
が二重結合であり、7位の炭素原子と R^5 を連結する

50

【化 1 4 5】

===

が単結合または二重結合であり、 R^4 が $CR^{14}R^{15}$ であり、 R^5 が $CR^{14}R^{15}$ でない)は、対応する一般式(II)の化合物(式中、 R^4 がOであり(ケト基を意味する)、 R^5 が $CR^{14}R^{15}$ でない)から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの方法によって、例えば、一般式(XIV)または(XV)の化合物と反応させることによって得ることができる:



[式中、 R^{14} 、 R^{15} および R^{20} は上記に規定の通りであり、Halはハロゲンである]。

【0 0 6 5】

一般式(I)の化合物(式中、A、B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 および

10

【化 1 4 6】

===

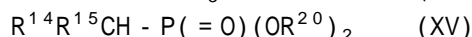
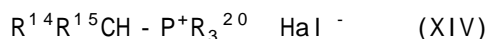
が上記に規定の意味であり、6位および7位の炭素原子と R^4 および R^5 をそれぞれ連結する

【化 1 4 7】

===

が二重結合であり、 R^4 および R^5 が $CR^{14}R^{15}$ である)は、対応する一般式(II)の化合物(式中、 R^4 および R^5 が両方ともOである(ケト基を意味する))から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの方法によって、例えば、一般式(XIV)または(XV)の化合物と反応させることによって得ることができる:

20



[式中、 R^{14} 、 R^{15} および R^{20} は上記に規定の通りであり、Halはハロゲンである]。

【0 0 6 6】

一般式(I)の化合物(式中、A、B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 および

【化 1 4 8】

===

が上記に規定の意味であり、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と R^4 を、および7位の炭素原子と R^5 を連結する

【化 1 4 9】

30

===

が単結合であり、 R^4 および R^5 が、独立して、ヒドロキシ基により置換された C_1 - C_6 アルキル基、特にヒドロキシメチルである)は、対応する一般式(I)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と R^4 を、および7位の炭素原子と R^5 を連結する

【化 1 5 0】

===

が二重結合であり、 R^4 および R^5 が、互いに同一または異なって、 $CR^{14}R^{15}$ であり、 R^{14} および R^{15} が水素である)から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの方法によって、例えば、エーテル溶媒、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンにおいて、ボラン、例えばボラン、またはそのジメチルアミンまたは硫化ジメチルとの複合体、9-ボラビシクロノナン、ジイソピノカンフェニルボラン、ジイソアミルボランと反応させた後に、アルカリ性過酸化水素水溶液または過ホウ酸ナトリウムによって処理することにより得ることができる。

40

【0 0 6 7】

同じ方法によって、一般式(I)の化合物(式中、A、B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 および

【化 1 5 1】

===

が上記に規定の意味であり、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と R^4 を、および7位の炭素原子と R^5 を連結する結合

【化 1 5 2】

====

が単結合であり、 R^4 および R^5 が独立して、ヒドロキシ基により置換された C_1 - C_6 アルキル基、特にヒドロキシエチルである)も、対応する一般式(I)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と R^4 を、および7位の炭素原子と R^5 を連結する結合

【化 1 5 3】

====

が単結合であり、 R^4 および R^5 が、互いに同一または異なって、ビニルである)から得ることができる。一般式(II)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と R^4 を、および7位の炭素原子と R^5 を連結する結合

10

【化 1 5 4】

====

が単結合であり、置換基 R^4 および R^5 が独立してビニルである)は、一般式(I)の化合物(式中、 R^4 および R^5 が独立してCHOである)と、塩化または臭化またはヨウ化メチルトリフェニルホスホニウムとを、一般式(XIV)または(XV)の化合物が関与する上記の反応と同じ反応条件を用いて反応させることにより得ることができる。

【0 0 6 8】

一般式(I)の化合物(式中、A、B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 および

【化 1 5 5】

====

が上記に規定の意味であり、アンドロスタン骨格の7位の炭素原子と R^5 を連結する結合が二重結合であり、 R^5 がOである(ケト基を意味する))は、対応する一般式(I)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の7位の炭素原子と R^5 を連結する結合が単結合であり、 R^5 がヒドロキシである)から、かかる酸化についての文献に報告されているいずれかの試薬、例えばヨードキシ安息香酸、Dess-Martinペルヨージナン、塩化オキサリルおよびトリエチルアミン、ピリジン中、または硫酸およびアセトン中の CrO_3 、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウムを用いて得ることができる。

20

【0 0 6 9】

上記に規定の一般式(II)の化合物は、文献に先に報告されている様々な位置に適切な官能基を有する既知の化合物から、または市販購入し得る化合物から、例えば3-ヒドロキシアンドロスト-5-エン-17-オン、3-ヒドロキシアンドロスト-5-エン-7,17-ジオンから出発して、以下に列挙する一般的な方法に従って調製することができる。以下の化合物のリストは、化合物(II)の報告されている調製法の例であり、本発明の範囲を限定するものではない：アンドロスタン-3,6,17-トリオン、アンドロスタン-3,6,17-トリオール、6-ヒドロキシアンドロスタン-3,17-ジオン、3,17-ジヒドロキシアンドロスト-4-エン-6-オン、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-オール、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-オール、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-オンおよび6,17-ジヒドロキシアンドロスタン-3-オン(S. De Munari et al, J. Med. Chem., 2003, 3644に報告されている)；3-アセトキシアンドロスト-5-エン-7,17-ジオン(E. S. Arsenou et al., Steroids 68 (2003) 407-4143に報告されている)；3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスト-5-エン-7-オン(Pui-Kai Li and R. W. Brueggemeier, J. Med. Chem. 1990, 33, 101-105に報告されている)。

30

40

【0 0 7 0】

一般式(II)の化合物(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および

【化 1 5 6】

=====

が上記に規定の意味であり、

【化 1 5 7】

====

が一緒になって二重結合を意味し、YおよびZが一緒になって

50

【化 1 5 8】

を表し、ここで R^1 、 R^2 、Bおよび

【化 1 5 9】

$$\rightsquigarrow$$

が上記に規定の意味である)は、式(I)の化合物を得るための化合物(III)と一般式(II)の化合物との上記の反応と同じ条件を用いて、式(II)の化合物(式中、YおよびZが一緒になってケト基(=O)を表し、

【化 1 6 0】

$$\rightsquigarrow$$

が一緒になって二重結合を意味する)を、遊離塩基または塩の形態の一般式(III)の化合物と反応させることによって得ることができる:

[式中、 R^2 、 R^1 およびBは上記に規定の意味である]。

【0 0 7 1】

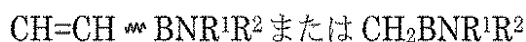
一般式(II)の化合物(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および

【化 1 6 1】

$$\rightsquigarrow$$

が上記に規定の意味であり、Yが

【化 1 6 2】

であり、Zが R^7 であり、 R^7 がヒドロキシまたは水素であり、 R^1 、 R^2 、Bおよび

【化 1 6 3】

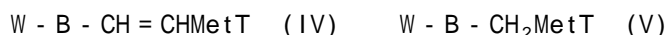
$$\rightsquigarrow$$

が上記に規定の意味である)は、式(II)の化合物(式中、YおよびZが一緒になってケト基(=O)を表し、

【化 1 6 4】

$$\rightsquigarrow$$

が一緒になって二重結合を意味する)から、一般式(IV)または(V)の化合物と反応させることによって得ることができる:



[式中、Bは上記に規定の意味であり、Metは金属原子であり、Tは、Met金属原子の酸化状態に応じて、非存在、ハロゲンまたは別の金属原子であり、例えば、Li、MgCl、MgBr、MgIおよびCuLiであり、Wは R^2R^1N 、 R^1PGN 、 PG_2N または N_3 であり、 R^1 および R^2 はアルキルまたはフェニルアルキルであり、PGは保護基、例えば、ベンジル、Boc、Cbz、アセチルである]、一般式(I)の化合物は直接または R^1PGN 、 PG_2N または N_3 基の変換後に得られる。有機金属反応は、式(I)の化合物を得るための、化合物(IV)または(V)の化合物と一般式(II)の化合物との上記の反応と同じ条件において行うことができ、保護基の変換またはアジドの変換は上記の通りに行うことができる。

【0 0 7 2】

一般式(II)の化合物(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および

【化 1 6 5】

$$\rightsquigarrow$$

が上記に規定の意味であり、Yが $XBNR^1R^2$ であり、Zが水素であり、XがO、Sまたは NR^9 であり、 R^1 、 R^2 およびBが上記に規定の意味である)は、式(II)の化合物(式中、Yがヒドロキシ、メルカプトまたは NHR^9 であり、Zが水素である)を、一般式(VII)の化合物と反応させることによって得ることができる:



[式中、Wは R^2R^1N 、 R^1PGN 、 PG_2N または N_3 であり、 R^1 、 R^2 およびBは上記に規定の通りであり、PGは保護基、例えば、ベンジル、Boc、Cbz、アセチルであり、LGは脱離基、例えば、

10

20

30

40

50

クロロ、プロモ、ヨード、メシルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシである」、一般式(I)の化合物は直接または R^1 PGN、 PG_2N または N_3 基の変換後に得られる。反応は、式(I)の化合物を得るための化合物(VII)と一般式(II)の化合物との上記の反応と同じ条件において行うことができ、保護基の変換またはアジドの変換は上記の通りに行うことができる。

【0073】

一般式(II)の化合物(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および

【化166】

~~~~~

が上記に規定の意味であり、Yが

【化167】

$CR^7 \sim CH=CH \sim$

であり、 $R^7$ が水素である)は、一般式(II)の化合物(式中、YがCHOであり、Zが水素である)を、一般式(IX)の化合物と反応させることによって得ることができる:

$W-B-P^+R^{20} \quad Hal^- \quad (IX)$

[式中、Wは $R^2R^1N$ 、 $R^1$ PGN、 $PG_2N$ または $N_3$ であり、 $R^1$ 、 $R^2$ およびBは上記に規定の通りであり、PGは保護基、例えば、ベンジル、Boc、Cbz、アセチルであり、 $R^{20}$ は $C_1$ - $C_6$ アルキルまたはアリール、例えば、メチル、n-ブチル、フェニル、o-トリルであり、Halはハロゲン、例えば、クロロ、プロモ、ヨードである]。反応は、式(I)の化合物を得るための、化合物(IX)と一般式(II)の化合物との上記の反応と同じ条件において行うことができ、保護基の変換またはアジドの変換は上記の通りに行うことができる。

【0074】

一般式(II)の化合物(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および

【化168】

~~~~~

が上記に規定の意味であり、Yが

【化169】

$\sim X(C=O)X'BNR^1R^2$

であり、Zが水素または C_1 - C_6 アルキル基であり、XがO、Sまたは NR^9 であり、 R^1 、 R^2 およびBは上記に規定の通りである)は、式(II)の化合物(式中、Yがヒドロキシ、メルカプトまたは NHR^9 であり、Zが水素または C_1 - C_6 アルキル基である)を、一般式(X)の化合物と反応させることによって得ることができる:

$W-B-COOH \quad (X)$

[式中、Wは R^2R^1N 、 R^1 PGN、 PG_2N または N_3 であり、 R^1 、 R^2 およびBは上記に規定の通りであり、PGは保護基、例えば、ベンジル、Boc、Cbz、アセチルである]、一般式(I)の化合物は直接または R^1 PGN、 PG_2N または N_3 基の変換後に得られる。反応は、式(I)の化合物を得るための、化合物(X)と一般式(II)の化合物との上記の反応と同じ条件において行うことができ、保護基の変換またはアジドの変換は上記の通りに行うことができる。

【0075】

一般式(I)の化合物(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および

【化170】

~~~~~

が上記に規定の意味であり、Yが $X(C=O)X'BNR^1R^2$ であり、Zが水素または $C_1$ - $C_6$ アルキル基であり、XがO、Sまたは $NR^9$ であり、 $R^1$ 、 $R^2$ およびBが上記に規定の通りであり、 $X'$ がNHである)は、式(II)の化合物(式中、Yがヒドロキシ、メルカプトまたは $NHR^9$ であり、Zが水素または $C_1$ - $C_6$ アルキル基である)を、一般式(XI)の化合物と反応させることによって得ることができる:

$W-B-NCO \quad (XI)$

[式中、Wは $R^2R^1N$ 、 $R^1$ PGN、 $PG_2N$ または $N_3$ であり、 $R^1$ 、 $R^2$ およびBは上記に規定の通りであり、PGは保護基、例えば、ベンジル、Boc、Cbz、アセチルである]、一般式(I)の化合物

10

20

30

40

50

は直接または $R^1PGN$ 、 $PG_2N$ または $N_3$ 基の変換後に得られる。反応は、式(I)の化合物を得るための、化合物(XI)と一般式(II)の化合物との上記の反応と同じ条件において行うことができ、保護基の変換またはアジドの変換は上記の通りに行うことができる。

【0076】

一般式(II)の化合物(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、Bおよび

【化171】

が上記に規定の意味であり、Yが $X(C=O)X'$ 、 $BNR^1R^2$ であり、Zが水素または $C_1$ - $C_6$ アルキル基であり、XがO、Sまたは $NR^9$ であり、X'がO、Sまたは $NR^9$ であり、 $R^1$ 、 $R^2$ およびBが上記に規定の通りである)は、式(II)の化合物(式中、Yがヒドロキシ、メルカプトまたは $NHR^9$ であり、Zが水素または $C_1$ - $C_6$ アルキル基である)を、一般式(XII)の化合物と反応させることによって得ることができる:

W-B-X'-H (XII)

[式中、Wは $R^2R^1N$ 、 $R^1PGN$ 、 $PG_2N$ または $N_3$ であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、BおよびX'は上記に規定の通りであり、PGは保護基、例えば、ベンジル、Boc、Cbz、アセチルである]、一般式(I)の化合物は直接または $R^1PGN$ 、 $PG_2N$ または $N_3$ 基の変換後に得られる。反応は、式(I)の化合物を得るための、化合物(XII)と一般式(II)の化合物との上記の反応と同じ条件において行うことができ、保護基の変換またはアジドの変換は上記の通りに行うことができる。

【0077】

一般式(II)の化合物(式中、 $R^3$ および $R^5$ が、独立して、 $C_1$ - $C_6$ アルキルである)は、一般式(II)の化合物(式中、 $R^3$ および $R^5$ が水素であり、 $R^4$ が酸素であり、 $R^4$ とアンドロスタン骨格を連結する

【化172】

が二重結合であり、 $R^5$ とアンドロスタン骨格を連結する

【化173】

が単結合であり、4-5、5-6および6-7位の

【化174】

が単結合である)を、溶媒、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合物において、-78 から還流温度の範囲で、塩基、例えば水素化ナトリウムもしくはカリウム、ナトリウムもしくはカリウムメトキシド、ナトリウムもしくはカリウムtert-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミドによって処理した後に、-78

から還流温度の範囲で $C_1$ - $C_6$ アルキル-LG(式中、LGは脱離基、例えばクロロ、ブロモ、ヨード、メシルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシである)によってクエンチングすることにより、調製することができる。反応は、有機溶媒、例えばジクロロメタン、クロロベンゼン、トルエン、ヘキサン、および水の混合物において、水酸化ナトリウムもしくはカリウムおよび四級アンモニウム塩、例えば塩化または臭化またはヨウ化または硫酸水素テトラブチルアンモニウムの存在下にて、0 から混合物の還流温度の範囲で行うこともできる。

【0078】

一般式(II)の化合物(式中、 $R^4$ が $C_1$ - $C_6$ アルキルである)は、対応する一般式(II)の化合物(式中、 $R^4$ とアンドロスタン骨格を連結する

【化175】

が単結合であり、 $R^5$ とアンドロスタン骨格を連結する

【化176】

10

20

30

40

50

が二重結合であり、4-5位、5-6位および6-7位の

【化 1 7 7】

===

が単結合であり、 $R^4$ が水素であり、 $R^5$ が酸素である)を上記と同じ反応を用いて処理することにより調製することができる。

【0 0 7 9】

一般式(II)の化合物(式中、 $R^3$ が $OR^{12}$ である)は、一般式(II)の化合物(式中、4-5位および5-6位の

【化 1 7 8】

===

が単結合であり、 $R^3$ がヒドロキシである)を、一般式 $R^{12}$ -LGの化合物(式中LGは脱離基、例えばクロロ、ブromo、ヨード、メシルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシである)によって処理することにより得ることができる。反応は、溶媒、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエンまたはそれらの混合物において、0 から還流温度の範囲で、要すれば、塩基、例えば水酸化ナトリウムもしくはカリウム、炭酸ナトリウムもしくはカリウム、炭酸水素ナトリウムもしくはカリウム、水素化ナトリウムもしくはカリウム、ナトリウムもしくはカリウムメトキシド、ナトリウムもしくはカリウムtert-ブトキシドの存在下にて、また、要すれば、塩、例えばヨウ化ナトリウムもしくはカリウムの存在下にて行うことができる。反応は、有機溶媒、例えばジクロロメタン、クロロベンゼン、トルエン、ヘキサン、および水の混合物において、水酸化ナトリウムもしくはカリウムおよび四級アンモニウム塩、例えば塩化または臭化またはヨウ化または硫酸水素テトラブチルアンモニウムの存在下にて、0 から混合物の還流温度の範囲で行うこともできる。

【0 0 8 0】

一般式(II)の化合物(式中、 $R^5$ が $OR^{19}$ である)は、一般式(II)の化合物(式中、4-5位、5-6位および6-7位の

【化 1 7 9】

===

が単結合であり、 $R^5$ がヒドロキシである)を、上記と同じ反応を用いて一般式 $R^{19}$ -LGの化合物によって処理することにより得ることができる。

【0 0 8 1】

一般式(II)の化合物(式中、 $R^6$ が $C_1$ - $C_6$ アルキル基である)は、一般式(II)の化合物(式中、17位の

【化 1 8 0】

===

が単結合であり、 $R^6$ がHである)を、上記と同じ反応を用いて一般式 $C_1$ - $C_6$ アルキル-LGの化合物によって処理することにより得ることができる。

【0 0 8 2】

一般式(II)の化合物(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ が独立して $ONO_2$ である)は、一般式(II)の化合物(式中、4-5位、5-6位および6-7位の

【化 1 8 1】

===

が単結合であり、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ が独立してヒドロキシである)を、無水酢酸または酢酸中の硝酸、ジクロロメタン中の硝酸および硫酸、アセトニトリル中のフッ化ニトロシルまたはテトラフルオロボウ酸(tetrafluoroborate)によって処理することにより得ることができる。

【0 0 8 3】

一般式(II)の化合物(式中、置換基 $R^4$ および $R^5$ が独立して

10

20

30

40

## 【化 1 8 2】

$$N \sim OR^{13}$$

であり、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を、および7位の炭素原子と $R^5$ を連結する

## 【化 1 8 3】

$$\sim \sim \sim$$

が二重結合であり、4-5位、5-6位および6-7位の

## 【化 1 8 4】

$$\sim \sim \sim$$

が単結合である)は、一般式(II)の化合物(式中、 $R^4$ および $R^5$ が独立して、互いに同一または異なって、酸素である(ケト基を意味する))を、溶媒、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、水またはそれらの混合物において、0 から還流温度の範囲で、遊離塩基または塩、例えば塩酸塩の形態である一般式 $H_2NOR^{13}$ の化合物(式中、 $R^{13}$ が上記に規定の意味である)と反応させて処理することにより得ることができる。反応は、塩基、例えば水酸化ナトリウムもしくはカリウム、炭酸ナトリウムもしくはカリウム、炭酸水素ナトリウムもしくはカリウムの存在下において、または酸、例えば塩酸、臭化水素酸、酢酸の存在下において、または塩、例えば酢酸ナトリウムもしくはカリウム、リン酸ナトリウムもしくはカリウム、リン酸水素二ナトリウムもしくは二カリウム、リン酸二水素ナトリウムもしくはカリウムの存在下において行ってもよい。

10

20

## 【0 0 8 4】

一般式(II)の化合物(式中、置換基 $R^4$ および $R^5$ が独立して $CR^{14}R^{15}$ であり、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を、および7位の炭素原子と $R^5$ を連結する

## 【化 1 8 5】

$$\sim \sim \sim$$

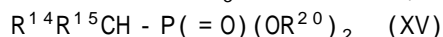
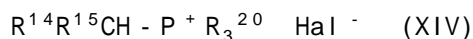
が二重結合であり、4-5位、5-6位および6-7位の

## 【化 1 8 6】

$$\sim \sim \sim$$

が単結合である)は、一般式(II)の化合物(式中、 $R^4$ および $R^5$ が独立して、互いに同一または異なって、酸素である(ケト基を意味する))を、一般式(XIV)または(XV)の化合物と、一般式(XIV)または(XV)の化合物について上述したものと同一反応条件において反応させることにより得ることができる:

30



[ 式中、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{20}$ は上記に規定の通りであり、Halはハロゲン、例えばクロロ、ブromo、ヨードである ]。

## 【0 0 8 5】

一般式(II)の化合物(式中、置換基 $R^4$ および $R^5$ が独立してヒドロキシ基により置換された $C_1$ - $C_6$ アルキル基、特にヒドロキシメチルであり、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を、および7位の炭素原子と $R^5$ を連結する結合

40

## 【化 1 8 7】

$$\sim \sim \sim$$

が単結合である)は、一般式(II)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を、および7位の炭素原子と $R^5$ を連結する結合

## 【化 1 8 8】

$$\sim \sim \sim$$

が二重結合であり、 $R^4$ および $R^5$ が、互いに同一または異なって、 $CR^{14}R^{15}$ であり、 $R^{14}$ および $R^{15}$ が水素である)から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの方法によって、例えば、エーテル溶媒、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンにおいて、ボラン、例えばボラン、またはそのジメチルア

50



ミンまたは硫化ジメチルとの複合体、9-ボラビシクロノナン、ジイソピノカンフェニルボラン、ジイソアミルボランによる処理の後に、アルカリ性過酸化水素水溶液または過ホウ酸ナトリウムによって処理することにより得ることができる。

【0086】

同じ方法によって、一般式(II)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を、および7位の炭素原子と $R^5$ を連結する結合

【化189】

===

が単結合であり、置換基 $R^4$ および $R^5$ が独立して、ヒドロキシ基により置換された $C_1-C_6$ アルキル基、特にヒドロキシエチルである)も、一般式(II)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を、および7位の炭素原子と $R^5$ を連結する結合

10

【化190】

===

が単結合であり、 $R^4$ および $R^5$ が、互いに同一または異なって、ビニルである)から得ることができる。

【0087】

一般式(II)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を、および7位の炭素原子と $R^5$ を連結する結合

【化191】

===

が単結合であり、置換基 $R^4$ および $R^5$ が独立してビニルである)は、一般式(II)の化合物(式中、 $R^4$ および $R^5$ が独立してCHOである)と、塩化または臭化またはヨウ化メチルトリフェニルホスホニウムとを、一般式(XIV)または(XV)の化合物が関与する上記の反応と同じ反応条件を用いて、反応させることにより得ることができる。

20

【0088】

一般式(II)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を、および7位の炭素原子と $R^5$ を連結する結合

【化192】

===

が単結合であり、置換基 $R^4$ および $R^5$ が独立してエチニルである)は、一般式(II)の化合物(式中、 $R^4$ および $R^5$ が独立してCHOである)を、-78 から室温で塩化または臭化またはヨウ化クロロメチルトリフェニルホスホニウムおよびn-ブチルリチウムと反応させ、さらにn-ブチルリチウムによって処理することにより得ることができる。

30

【0089】

一般式(II)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を、および7位の炭素原子と $R^5$ を連結する結合

【化193】

===

が単結合であり、置換基 $R^4$ および $R^5$ が独立して $C_1-C_6$ アルキル基である)は、一般式(II)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を、および7位の炭素原子と $R^5$ を連結する結合

40

【化194】

===

が二重結合であり、 $R^4$ および $R^5$ が、互いに同一または異なって、 $CR^{14}R^{15}$ であり、 $R^{14}$ および $R^{15}$ が水素または $C_1-C_5$ アルキル基である)から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの方法によって、例えば一般式(I)の化合物の同様の変換についての上述の反応条件において、触媒的水素化によって得ることができる。

【0090】

一般式(II)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を、および7位の炭素原子と $R^5$ を連結する結合

50

## 【化 1 9 5】

ニニニ

が単結合であり、 $R^4$ および $R^5$ が独立して、 $C_1$ - $C_6$ アルキル基、特にメチルおよびエチルである)は、一般式(II)の化合物(式中、 $R^4$ および $R^5$ が、互いに同一または異なって、ヒドロキシメチルおよび2-ヒドロキシエチルである)から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの方法によって、例えば、塩基の存在下、塩化メシルもしくはトシルによって処理し、水素化物、例えば水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化アルミニウムリチウムを用いて還元することによって、または、脱酸素化して得ることができる。この脱酸素化は、かかる種類の反応についての文献に報告されているいずれかの方法により、例えば、塩基の存在下、チオカルボニルジイミダゾールおよびトリ-n-ブチルスタンナン、二硫化炭素と反応させ、次いでヨウ化メチルと反応させ、酢酸中においてトリ-n-ブチルスタンナン、 $NaBH_3CN$ および $ZnI_2$ 、 $NaBH_4$ によって処理することにより行う。

10

## 【0 0 9 1】

一般式(II)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を、および7位の炭素原子と $R^4$ を連結する結合

## 【化 1 9 6】

ニニニ

が単結合であり、 $R^4$ および $R^5$ が独立して $COOR^{16}$ であり、 $R^{16}$ が水素である)は、一般式(II)の化合物(式中、 $R^4$ および $R^5$ が、互いに同一または異なって、ヒドロキシメチルである)から、かかる酸化についての文献に報告されているいずれかの試薬、例えばヨードキシ安息香酸、Dess-Martinペルヨージナン、塩化オキサリルおよびトリエチルアミンおよびジメチルスルホキシド(塩化メチレン中)、 $CrO_3$ (ピリジン中または硫酸およびアセトン中)、クロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウムによって酸化して、中間体アルデヒド( $R^4$ および $R^5$ が独立して $CHO$ である)を得、次いで、かかる酸化についての文献に報告されているいずれかの試薬、例えば過マンガン酸カリウム、無水クロム酸(硫酸/アセトン中)、ニクロム酸ピリジニウム(N,N-ジメチルホルムアミド中)によってカルボン酸へとさらに酸化することにより、得ることができる。

20

## 【0 0 9 2】

一般式(II)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を、および7位の炭素原子と $R^5$ を連結する結合

30

## 【化 1 9 7】

ニニニ

が単結合であり、 $R^4$ および $R^5$ が独立して $COOR^{16}$ または $CONR^{17}R^{18}$ であり、 $R^{16}$ が $C_1$ - $C_6$ アルキル基であり、 $R^{17}$ および $R^{18}$ が上記に規定の通りである)は、一般式(II)の化合物(式中、 $R^4$ および $R^5$ が、互いに同一または異なって、 $COOH$ である)を、ジアゾメタン、トリメチルシリルジアゾメタンまたは一般式 $R^{16}OH$ または $HNR^{17}R^{18}$ の化合物を用いて、かかる変換についての文献に報告されているいずれかの方法により、例えば、縮合試薬、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、 $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ または $PCl_5$ の存在下において縮合させる処理を行って得ることができる。または、式(II)の化合物を、 $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ 、 $PCl_5$ によって、要すれば、塩基、例えば水酸化ナトリウムもしくはカリウム、炭酸ナトリウムもしくはカリウム、炭酸水素ナトリウムもしくはカリウム、トリエチルアミン、ピリジンまたは4-ジメチルアミノピリジンの存在下において、予め処理しておいてもよい。

40

## 【0 0 9 3】

一般式(II)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を、および7位の炭素原子と $R^5$ を連結する結合

## 【化 1 9 8】

ニニニ

が単結合であり、 $R^4$ および $R^5$ が独立して $CONR^{17}R^{18}$ であり、 $R^{17}$ および $R^{18}$ が上記に規定のとおりである)は、一般式(II)の化合物(式中、 $R^4$ および $R^5$ が、互いに同一または異なっ

50

て、 $\text{COOR}^{16}$ であり、 $\text{R}^{16}$ が $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル基である)を、一般式 $\text{HNR}^{17}\text{R}^{18}$ の化合物を用いて、かかる変換についての文献に報告されているいずれかの方法により、例えば水、メタノールまたはエタノールにおいて、最終的には触媒量のナトリウムメトキシドの存在下にて、0 から還流温度の範囲で、密閉した容器 (bomb) 内において処理することにより得ることができる。

【0094】

一般式(II)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $\text{R}^4$ を、および7位の炭素原子と $\text{R}^5$ を連結する結合

【化199】

===

が単結合であり、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ が独立して

【化200】

$\text{CH}=\text{N} \rightsquigarrow \text{OH}$

である)は、一般式(II)の化合物(式中、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ が、互いに同一または異なって、 $\text{CH}_0$ である)を、ヒドロキシルアミンを遊離塩基として、または塩、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩の形態にて用い、溶媒、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、水またはそれらの混合物において、0 から還流温度の範囲で処理することにより得ることができる。反応は、塩基、例えば水酸化ナトリウムもしくはカリウム、炭酸ナトリウムもしくはカリウム、炭酸水素ナトリウムもしくはカリウムの存在下において、または酸、例えば塩酸、臭化水素酸、酢酸の存在下において、または塩、例えば酢酸ナトリウムもしくはカリウム、リン酸ナトリウムもしくはカリウム、リン酸水素二ナトリウムもしくは二カリウム、リン酸二水素ナトリウムもしくはカリウムの存在下において行うことができる。

【0095】

一般式(II)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $\text{R}^4$ を、および7位の炭素原子と $\text{R}^5$ を連結する結合

【化201】

===

が単結合であり、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ が独立して $\text{CN}$ である)は、一般式(II)の化合物(式中、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ が、互いに同一または異なって、酸素であり(ケト基を意味する)、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $\text{R}^4$ を、および7位の炭素原子と $\text{R}^5$ を連結する

【化202】

===

が二重結合であり、4-5位、5-6位および6-7位の

【化203】

===

が単結合である)を、かかる変換についての文献に報告されているいずれかの方法により、例えば、塩基の存在下においてイソシアン化トシルメチルによって処理することにより得ることができる。

【0096】

一般式(II)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $\text{R}^4$ を、および7位の炭素原子と $\text{R}^5$ を連結する結合

【化204】

===

が単結合であり、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ が独立して $\text{NHCHO}$ または $\text{NHCOCH}_3$ である)は、一般式(II)の化合物(式中、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ が、互いに同一または異なって、

【化205】

$\text{N} \rightsquigarrow \text{OR}^{13}$

であり、 $\text{R}^{13}$ が水素であり、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $\text{R}^4$ を、および7位の炭素原子と $\text{R}^5$ を連結する

10

20

30

40

50

## 【化 2 0 6】

===

が二重結合であり、4-5位、5-6位および6-7位の

## 【化 2 0 7】

===

が単結合である)を、かかる還元についての文献に報告されているいずれかの方法により、例えば、水素化アルミニウムリチウムによって触媒的水素化を行い、またはアルコール中ナトリウムまたはリチウムまたはマグネシウムによって処理し、対応するアミン(式中、 $R^4$ および $R^5$ は $NH_2$ である)を得、次いでギ酸によるホルミル化、または酢酸によるアセチル化(縮合剤、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、塩酸N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドの存在下にて)、または無水酢酸によるアセチル化(要すれば、塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジンの存在下にて)を行うことにより得ることができる。

10

## 【0 0 9 7】

一般式(II)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を、および7位の炭素原子と $R^5$ を連結する結合

## 【化 2 0 8】

===

が単結合であり、 $R^4$ および $R^5$ が独立してスピロオキシランである)は、一般式(II)の化合物(式中、 $R^4$ および $R^5$ が、互いに同一または異なって、 $CR^{14}R^{15}$ であり、 $R^{14}$ および $R^{15}$ が

20

水素であり、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を、および7位の炭素原子と $R^5$ を連結する

## 【化 2 0 9】

===

が二重結合であり、4-5位、5-6位および6-7位の

## 【化 2 1 0】

===

が単結合である)から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの試薬、例えば過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、過フタル酸マグネシウム、過フタル酸、過酢酸または過酸化水素および水酸化ナトリウム(アセトニトリル中)を用いて得ることができる。

30

## 【0 0 9 8】

一般式(II)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を、および7位の炭素原子と $R^5$ を連結する結合

## 【化 2 1 1】

===

が単結合であり、 $R^4$ および $R^5$ が独立してスピロオキシランである)は、一般式(II)の化合物(式中、 $R^4$ および $R^5$ が独立して、互いに同一または異なって、Oであり(ケト基を意味する)、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ とを、および7位の炭素原子と $R^5$ とを連結する

40

## 【化 2 1 2】

===

が二重結合であり、4-5位、5-6位および6-7位の

## 【化 2 1 3】

===

が単結合である)から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの試薬を用いて、例えば、塩基、例えば水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドの存在下において、ヨウ化トリメチルスルホニウムまたはヨウ化トリメチルスルホキソニウムを用いて得ることができる。

## 【0 0 9 9】

50

一般式(II)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を、および7位の炭素原子と $R^5$ を連結する結合

【化 2 1 4】

===

が単結合であり、 $R^4$ および $R^5$ が独立してスピロシクロプロパンである)は、一般式(II)の化合物(式中、 $R^4$ および $R^5$ が、互いに同一または異なって、 $CR^{14}R^{15}$ であり、 $R^{14}$ および $R^{15}$ が水素であり、アンドロスタン骨格の6位の炭素原子と $R^4$ を、および7位の炭素原子と $R^5$ を連結する

【化 2 1 5】

===

が二重結合であり、4-5位、5-6位および6-7位の

【化 2 1 6】

===

が単結合である)から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの試薬、例えばジヨードメタンおよびジエチルスズまたはスズ-銅合金を用いて得ることができる。

【0 1 0 0】

一般式(II)の化合物(式中、アンドロスタン骨格の17位の

【化 2 1 7】

===

が単結合であり、 $R^6$ は $C_2$ - $C_6$ アシル基である)は、一般式(II)の化合物(式中 $R^6$ が水素である)から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの方法によって、例えば、縮合試薬、例えば、 $N,N'$ -ジシクロヘキシルカルボジイミド、塩酸 $N$ -エチル- $N'$ -(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、 $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ または $PCl_5$ の存在下において、一般式 $C_1$ - $C_5$ アルキル-COOHの化合物と反応させることにより得ることができる。あるいは式 $C_1$ - $C_5$ アルキル-COOHの化合物を、要すれば塩基、例えば水酸化ナトリウムもしくはカリウム、炭酸ナトリウムもしくはカリウム、炭酸水素ナトリウムもしくはカリウム、トリエチルアミン、ピリジンまたは4-ジメチルアミノピリジンの存在下において、 $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ 、 $PCl_5$ によってあらかじめ処理しておいてもよい。

【0 1 0 1】

一般式(II)の化合物(式中、 $Y$ がメルカプトであり、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および

【化 2 1 8】

===

が上記に規定の意味であり、 $Z$ が水素または $C_1$ - $C_6$ アルキル基である)は、一般式(II)の化合物(式中 $Y$ がヒドロキシである)から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの方法によって、例えば、アゾジカルボン酸ジエチルまたはジイソプロピルおよびトリブチルホスフィンまたはトリフェニルホスフィンの存在下において、チオカルボン酸、例えばチオ酢酸と反応させ、次いでアンモニア、メタンチオールまたはプロパンチオールナトリウム塩によってチオエステル基を切断することにより得ることができる。

【0 1 0 2】

一般式(II)の化合物(式中 $Y$ が $NHR^9$ であり、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ および

【化 2 1 9】

===

が上記に規定の意味であり、 $Z$ が水素である)は、一般式(II)の化合物(式中、

【化 2 2 0】

~~~~~

が一緒になって二重結合を意味し、 Y および Z が一緒になってケト基($=O$)を表す)から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの方法を用いて、例えば、適切なpHにて、還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムの存在下において、一般式 NH_2R^9 の化合物と反応させることにより、得ることができる。

【0 1 0 3】

10

20

30

40

50

一般式(II)の化合物(式中Yが NHR^9 であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および

【化221】

〰〰〰

が上記に規定の意味であり、 R^9 が水素であり、Zが水素である)は、一般式(II)の化合物(式中、

【化222】

〰〰〰

が一緒になって二重結合を意味し、YおよびZが一緒になってケト基(=O)を表す)から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの方法を用いて、例えば、一般式 HONH_2 の化合物と反応させてオキシムを得、次いで還元剤、例えばアルコール中のナトリウム、水素化アルミニウムリチウムによって還元する、または金属触媒、例えばPt、PdまたはRaneyニッケルにより水素化することにより、得ることができる。

10

【0104】

一般式(II)の化合物(式中YがCHOであり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および

【化223】

〰〰〰

が上記に規定の意味であり、Zが水素である)は、一般式(II)の化合物(式中、

【化224】

〰〰〰

が一緒になって二重結合を意味し、YおよびZが一緒になってケト基(=O)を表す)から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの方法によって、例えば、強塩基、例えば水素化ナトリウムまたはカリウムtert-ブトキシドの存在下において、塩化メトキシメチルトリフェニルホスホニウムと反応させ、次いで中間体メチルエノールエーテルを酸加水分解することにより；塩基、例えば水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドの存在下において、ヨウ化トリメチルスルホニウムまたはヨウ化トリメチルスルホキソニウムと反応させ、三フッ化ホウ素エチルエーテルによって処理することにより；塩基、例えば水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドの存在下において、ヨウ化メチルトリフェニルホスホニウムと反応させてメチレン誘導体を得、ポランおよび過ホウ酸ナトリウムまたはアルカリ性過酸化水素によって処理してヒドロキシメチル誘導体を得、かかる酸化についての文献に報告されているいずれかの試薬、例えばヨードキシ安息香酸、Dess-Martinペルヨージナン、塩化オキサリルおよびトリエチルアミン、 CrO_3 (ピリジン中または硫酸およびアセトン中)、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウムによって所望のカルボキシアルデヒドに酸化することにより、得ることができる。

20

30

【0105】

一般式(II)の化合物(式中Yがヒドロキシであり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および

【化225】

〰〰〰

が上記に規定の意味であり、Zが C_1 - C_6 アルキル基である)は、一般式(II)の化合物(式中、

40

【化226】

〰〰〰

が一緒になって二重結合を意味し、YおよびZは一緒になってケト基(=O)を表す)から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの方法によって、例えば、一般式 C_1 - C_6 アルキルMetTの化合物(式中Metは金属原子であり、Tは、Met金属原子の酸化状態に応じて、非存在、ハロゲンまたは他の金属原子であり、例えばLi、MgCl、MgBr、MgIおよびCuLiである)と反応させることにより得ることができる。

【0106】

一般式(II)の化合物(式中Yが NHR^9 であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および

【化 2 2 7】

が上記に規定の意味であり、 R^9 が水素であり、Zが C_1-C_6 アルキル基である)は、一般式(I I)の化合物(式中Yがヒドロキシである)から、かかる反応についての文献に報告されているいずれかの方法によって、例えば、強酸、例えば硫酸の存在下においてシアン化水素酸と反応させ、次いで中間体ホルムアミドを加水分解することにより得ることができる。

【0 1 0 7】

一般式(III) - (XV)の化合物は市販購入し得る。または市販購入し得る化合物から標準的方法によって調製することができる。

【0 1 0 8】

前記の全ての変換において、いずれの妨害反応基も、有機化学の文献に記載されている確立された方法(例えば、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wutsの「Protective Groups in Organic Synthesis (有機合成における保護基)」、J. Wiley & Sons、Inc.、第3版、1999年を参照)および当業者によく知られている方法に従って保護することができ、その後、脱保護することができる。

【0 1 0 9】

前記の変換は全て、有機化学の文献に記載されている確立された方法(例えばJ. March、「Advanced Organic Chemistry (先端有機化学)」、J. Wiley & Sons、Inc.、第4版、1992年を参照)および当業者によく知られている方法の例示に過ぎない。

【0 1 1 0】

発明者らは、本発明により調製される誘導体(I)およびそれらの製薬的に許容される塩は、心臓血管疾患、例えば心不全および高血圧の処置に有用な化合物であることを見出した。さらに前記化合物は、親和性を示し、 Na^+ , K^+ -ATPaseの酵素学的活性を阻害する。

【0 1 1 1】

本発明の化合物は、ナノモラー濃度のウアバインにより誘導されるNa-KATPaseに対する分子作用に拮抗できることが示されているので、内在性ウアバインの血圧上昇作用によって引き起こされる疾患の処置に効果的であろう。

【0 1 1 2】

本発明の好ましい実施態様によると、内在性ウアバインの血圧上昇作用により引き起こされる疾患には以下のものが含まれる：常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)、子癇前症性高血圧および蛋白尿症における腎不全の進行、アデュシン多形性を有する患者における腎不全の進行。

【0 1 1 3】

常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)において、嚢胞の形成および拡大は細胞増殖および体液の経上皮分泌に起因し、進行性腎機能障害および腎不全を引き起こす。1/1000の対象が腎不全の第一遺伝要因を代表するADPKDに罹患している。腎臓Na-K ATPaseはADPKD細胞におけるイオンおよび体液輸送に不可欠であり、その誤配置および機能改変がこの病理学についての文献に記載されている(Wilson PD et al. Am J Pathol 2000; 156:253-268)。Na-KATPaseの阻害剤ウアバインは、マイクロモラー濃度ではADPKD嚢胞における体液分泌を阻害する(Grantham JJ et al. J Clin. Invest. 1995; 95:195-202)が、反対に、循環する内在性ウアバインの濃度と類似するナノモラー濃度では、ウアバインはADPKD細胞増殖を刺激するが正常なヒト腎臓細胞増殖には影響しない(Nguyen AN et al. 2007; 18:46-57)。ウアバインはNa-KATPaseに高親和性にて結合し、MEK-ERK経路の活性化を引き起こすことによりADPKD増殖を刺激することが実証されている(Nguyen AN et al. 2007; 18:46-57)。

【0 1 1 4】

子癇前症は、妊娠中の高血圧の潜在的な破壊的障害であり、そのための効果的な処置は未だ存在しない。カルデノライドおよびブホジエノライド(bufodienolide)の上昇した循環レベルが、子癇前症患者およびこの疾患のラットモデルにおいて報告されている(Lo patin DA et al. J. Hypertens. 1999; 17:1179-1187; Graves SV et al. Am J Hypert

10

20

30

40

50

ens. 1995 ; 8 : 5-11 ; Adair CD et al. Am J Nephrol. 1996 ; 16 : 529-531) 。入手可能なデータでは、子癇前症において、上昇した血漿濃度のNa-K ATPase阻害剤により血管収縮および悪性の高血圧が引き起こされることが示唆されている (Vu HV et al. Am J Nephrol. 2005 ; 25 : 520-528) 。近年、子癇前症患者において、ジゴキシン特異的Fab (Digi bind) が血圧を減少させ、ナトリウム利尿を増加させることが見出された (Pullen MA al .JPET 2004 ; 310 : 319-325) 。

【 0 1 1 5 】

糸球体硬化関連性蛋白尿症は、糸球体における有足細胞の足突起によって形成されたスリット-ポア (pore) 構造の障害に起因する。特に、スリット膜 (slit diaphragm) タンパク質、例えばネフリン、ZO1、ポドシン (podocyn) 、シナプトポジン (synaptopodin) 10
その他は、それらの構造機能に加え、SrcファミリーキナーゼのFynチロシンキナーゼによって調節される一般的なシグナル伝達経路に関与している (Benzing T. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 1382-1391) 。近年、スリットポア構造における主要な役割を、Fynの制御下における細胞骨格タンパク質、ベータアデュシンが担っていることが明らかになった (Gotoh H BBRC 2006 ; 346 : 600-605 ; Shima T et al. JBC 2001 ; 276 : 42233-42240) 。
欧州および中国の人々において、ACEの多形性につながるアデュシン多形性は、腎機能障害に関係することが見出された (Wang JG et al. J Mol Med 2004 ; 82 : 715-722 ; Wang JG et al. Am J Kidney Dis. 2001 ; 38 : 1158-1168) 。内在性ウアバイン拮抗薬としてのロスタフロキシン (Rostafuroxin) および類似体は、チロシンキナーゼシグナル伝達 20
に対するアデュシン多形性の分子作用に拮抗できることが報告されている (Ferrandi M. et al. JBC, 2004 ; 279 : 33306-14 ; Ferrari et al. Am J Physiol Regul 2006 ; 290 : R529-535 ; Ferrari P. et al. Med Hypothes. 2007 ; 68 : 1307-1314) 。

【 0 1 1 6 】

本発明の医薬組成物は、活性成分として、有意な治療効果が得られる量の少なくとも1つの式(I)の化合物を含有する。本発明の範囲に包括される組成物は、全く従来のなものであり、医薬品産業において一般に実施されている方法、例えば「Remington's Pharmaceutical Science Handbook (レミントンの製薬科学ハンドブック) 」 (Mack Pub. N.Y.) の最新版に説明されている方法によって得られる。選択された投与経路によって、本発明の組成物は、経口、非経口または静脈内投与に適した固体または液体の形態となるであろう。本発明の組成物は、活性成分とともに、少なくとも1つの製薬的に許容される媒体または賦形剤を含有する。これらは特に有用な製剤補助剤 (coadjuvant) 、例えば可溶化剤、分散剤、懸濁剤および乳化剤であり得る。 30

【 0 1 1 7 】

さらに、本発明の化合物は、Cerriにより、麻酔したモルモットへのゆっくりとした静脈内注入によって示されたように、陽性変力特性を有し (Cerri A. et al., J. Med. Chem. 2000、43、2332) 、標準的強心ステロイド、例えばジゴキシンと比較して毒性が低い。

【 実施例 】

【 0 1 1 8 】

以下の実施例により本発明を例示説明するが、これらは本発明を限定するものではない。 40

【 0 1 1 9 】

[実施例1]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-17-オキソアンドロスタン-6 -イル硝酸塩・フマル酸塩 (I-aa)

3,17-ジオキソアンドロスタン-6 -イル硝酸塩 (II-aa、調製例1、1.14 g) / THF (30 mL) の攪拌溶液に、2-アミノエトキシアミン二塩酸塩 (223 mg)、Na₂HPO₄ · 12 H₂O (2.30 g) / H₂O (11.6 mL) の溶液を素早く滴加した。1.5時間後、NaCl (1.8 g) を加え、その混合物を10分間攪拌した。相を分離し、水相をTHFにより抽出した (2×) 。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗製生成物をフラッシュ・ 50

クロマトグラフィーにより精製した (SiO_2 、 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/26\%\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/1)。濃縮画分に、化学量論量のフマル酸 / MeOH を加えた。 $\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}$ の1/1混合液を加えた後、沈殿物を濾過し、白色固体として表題化合物I-aaを得た (0.57 g、33%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 8.76 (bb, 4H), 6.41 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.16 (m, 0.5H), 3.06 (m, 0.5H), 2.98 (m, 2H), 2.45-0.75 (m, 19H), 0.98 (s, 1.5H), 0.97 (s, 1.5H), 0.80 (s, 3H)。

【 0 1 2 0 】

[実施例2]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-17-オキソアンドロスタン-6 -イル硝酸塩・フマル酸塩 (I-ab)

10

3,17-ジオキソアンドロスタン-6 -イル硝酸塩 (II-ab、調製例2) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率60%を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 8.41 (bb, 4H), 6.40 (s, 2H), 5.23 (m, 0.5H), 5.19 (m, 0.5H), 4.03 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.45-0.70 (m, 19H), 1.00 (s, 1.5H), 0.99 (s, 1.5H), 0.80 (s, 3H)。

【 0 1 2 1 】

[実施例3]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6 -シアノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-ac)

20

6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率65%を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 9.07 (bb, 4H), 6.40 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.24 (m, 0.5H), 3.06 (m, 0.5H), 2.99 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.45-0.70 (m, 19H), 0.88 (s, 1.5H), 0.87 (s, 1.5H), 0.77 (s, 3H)。

【 0 1 2 2 】

[実施例4]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-ad)

30

5 -ヒドロキシアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ad、調製例4、447 mg) / THF (10 mL) の攪拌溶液に、2-アミノエトキシアミン二塩酸塩 (223 mg) / H_2O (5 mL) の溶液を素早く滴加した。1.5時間後、 NaCl (556 mg) を加え、その混合物を10分間攪拌した。相を分離し、水相をTHFにより抽出した (2×)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 下において乾燥させ、濾過し、蒸発させ、油状の残渣を得た。粗製生成物を CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解させ、 NaCl の飽和水溶液により洗浄した (3×)。有機層を Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO_2 、 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/26\%\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/1)。濃縮画分に、化学量論量のフマル酸 / MeOH を加えた。 $\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}$ の1/1混合液を加えた後、沈殿物を濾過し、表題化合物I-adを得た (420 mg、60%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 9.10 (bb, 4H), 6.40 (s, 2H), 4.32 (bb, 1H), 4.03 (m, 2H), 2.96 (m, 3H), 2.45-1.00 (m, 20H, 0.97 (s, 3H), 0.76 (s, 3H)。

【 0 1 2 3 】

40

[実施例5]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6 -シアノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-ae)

5 -ヒドロキシ-6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ae、調製例5) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率50%を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 7.50 (bb, 5H), 6.35 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.30-0.95 (m, 22H), 1.22 (s, 3H), 0.81 (s, 3H)。

【 0 1 2 4 】

[実施例6]

(E,Z)-3-(2-アミノエトキシイミノ)-7 -メチルアンドロスタン-6-(E)-ヒドロキシイミ

50

ノ-17-オン塩酸塩 (I-af)

6-(E)-ヒドロキシイミノ-7-メチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-af、調製例6) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例4に記載のように調製し、収率64%を得た。粗製生成物をEt₂Oによって倍散した。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)： 10.30 (s, 1H), 7.62 (bb, 3H), 4.07 (m, 2H), 3.08 (m, 0.5H), 2.99 (m, 2H), 2.95 (m, 0.5H), 2.73 (m, 0.5H), 2.68 (m, 0.5H), 2.45-1.00 (m, 17H), 1.08 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

【 0 1 2 5 】

[実施例7]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン)アンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-ag) 10

6,6-エチレンジオキシアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ag、調製例7) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率53%を得た。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/1)。濃縮画分に、化学量論量のフマル酸/MeOHを加えた。EtOAc/Et₂Oの1/1混合液を加えた後、沈殿物を濾過し、表題化合物I-agを得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)： 8.00 (bb, 4H), 6.40 (s, 2H), 4.05-3.65 (m, 6H), 3.12 (m, 0.5H), 3.04 (m, 0.5H), 2.97 (m, 2H), 2.45-0.70 (m, 19H), 0.97 (s, 1.5H), 0.95 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H)。

【 0 1 2 6 】

20

[実施例8]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-ah) 6-メチレンアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ah、調製例8) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例4に記載のように調製し、収率90%を得た。粗製生成物をEt₂Oによって倍散した。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)： 8.08 (bb, 3H), 4.83 (bs, 0.5H), 4.80 (bs, 0.5H), 4.53 (bs, 0.5H), 4.49 (bs, 0.5H), 4.09 (m, 2H), 3.15-2.95 (m, 3H), 2.45-0.90 (m, 19H), 0.77 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

【 0 1 2 7 】

[実施例9]

(E) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-ai) 30 6-メチレンアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ah、調製例8) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率40%を得た。粗製生成物 (1.65 g) をEtOAcから2回結晶化し、表題化合物I-aiを得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)： 7.97 (bb, 3H), 4.81 (bs, 1H), 4.49 (bs, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.45-0.85 (m, 19H), 0.77 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

【 0 1 2 8 】

[実施例10]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-ヒドロキシメチルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-aj)

6-ヒドロキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ai、調製例9) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例4に記載のように調製し、収率85%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)： 8.14 (bb, 3H), 4.42 (t, 0.5H), 4.40 (t, 0.5H), 4.08 (m, 2H), 3.50-3.25 (m, 2H), 3.05 (m, 0.5H), 3.00 (m, 2H), 2.91 (m, 0.5H), 2.50-0.60 (m, 20H), 0.84 (s, 1.5H), 0.82 (s, 1.5H), 0.80 (s, 3H)。

【 0 1 2 9 】

[実施例11]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-メトキシメチルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-ak)

6-メトキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-aj、調製例10) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例4に記載のように調製し、収率60%を得た 50

。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.06 (bb, 3H), 4.07 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.07 (m, 0.5H), 3.02 (m, 2H), 2.92 (m, 0.5H), 2.45-0.62 (m, 20H), 0.86 (s, 1.5H), 0.85 (s, 1.5H), 0.81 (s, 3H)。

【0130】

[実施例12]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-β-ビニルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-al)
6-β-ビニルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ak、調製例11) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例4に記載のように調製し、収率90%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.95 (bb, 3H), 5.51 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.06 (m, 0.5H), 3.01 (m, 2H), 2.97 (m, 0.5H), 2.44-0.67 (m, 20H), 0.91 (s, 1.5H), 0.90 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H)。

【0131】

[実施例13]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-β-(2-ヒドロキシエチル)アンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-am)

6-β-(2-ヒドロキシエチル)アンドロスタン-3,17-ジオン (II-al、調製例12) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例4に記載のように調製し、収率85%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.95 (bb, 3H), 4.37 (br, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.22 (m, 0.5H), 3.06 (m, 0.5H), 3.02 (m, 2H), 2.44-0.90 (m, 22H), 0.88 (s, 1.5H), 0.87 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H)。

【0132】

[実施例14]

3-(E,Z)-(2-アミノエトキシイミノ)-17-オキソアンドロスタン-6-β-カルバルデヒド (E,Z)-オキシムフマル酸塩 (I-an)

3,17-ジオキソアンドロスタン-6-β-カルバルデヒド (E,Z)-オキシム (II-am、調製例13) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率52%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.72 (bb, 0.5H), 10.46 (bb, 0.5H), 8.00 (bb, 4H), 7.10 (d, 0.25H), 7.07 (d, 0.25H), 6.42 (d, 0.25H), 6.40 (s, 2H), 6.38 (d, 0.25H), 4.05 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.88 (m, 0.5H), 2.45-0.67 (m, 19.5H), 0.91 (s, 1.5H), 0.90 (s, 1.5H), 0.77 (s, 3H)。

【0133】

[実施例15]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-β-ヒドロキシメチルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-ao)

6-β-ヒドロキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-an、調製例14) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例4に記載のように調製し、収率60%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.73 (bb, 3H), 4.37 (t, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.16 (m, 0.5H), 3.06 (m, 0.5H), 3.02 (m, 2H), 2.45-0.60 (m, 20H), 0.89 (s, 1.5H), 0.87 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H)。

【0134】

[実施例16]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-β-アセトキシメチルアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-ap)

6-β-アセトキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ao、調製例15) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率30%を得た。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、CHCl₃/MeOH/26%NH₄OH 95/5/0.5)。濃縮画分に、化学量論量のフマル酸/MeOHを加えた。EtOAc/Et₂Oの1/1混合液を加えた後、沈殿物を濾過し、表題化合物I-apを得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.00 (bb, 4H), 6.40 (s, 2H), 4.05-3.80 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.45-0.58 (m, 20H), 2.00 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

【 0 1 3 5 】

[実施例17]

(E) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6 -メトキシメチルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-aq)

6 -メトキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ap、調製例16) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率33%を得た。粗製生成物をEt₂O /EtOAcから結晶化した。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.82 (bb, 3H), 4.06 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.45-0.60 (m, 20H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

【 0 1 3 6 】

[実施例18]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6 -カルボキシアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-ar)

6 -カルボキシアンドロスタン-3,17-ジオン (II-aq、調製例17、50 mg) / ジオキサン (1 mL) の攪拌溶液に、2-アミノエトキシアミン二塩酸塩 (22 mg) / H₂O (0.5 mL) の溶液を滴加した。2時間後、その混合物を凍結乾燥させ、残渣をEt₂Oにより倍散し、表題化合物I-arを得た (52 mg、80%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.24 (b, 4H), 4.07 (m, 2H), 3.01 (m, 3H), 2.45-0.70 (m, 20H), 0.90 (s, 1.5H), 0.89 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H)。

【 0 1 3 7 】

[実施例19]

(Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6 -カルバモイルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-as)

実施例1に記載の手順に従い、6 -カルバモイルアンドロスタン-6,17-ジオン (II-ar、調製例18、90 mg) から出発し、THFから沈殿させ、白色固体として表題化合物I-asを得た (46 mg、40%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.78 (3H, bb), 7.37 (1H, s), 6.79 (1H, s), 4.05 (2H, m), 2.99 (2H, m), 2.91 (1H, m), 2.45-0.65 (20H, m), 0.89 (3H, s), 0.78 (3H, s)。

【 0 1 3 8 】

[実施例20]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6 -カルバモイルアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-at)

実施例19の反応の母液の残りを蒸発させ、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃ 9 : 1 : 0.1)。純粋画分の残渣をメタノールに溶解させ、フマル酸により処理し、白色固体として表題化合物I-atを得た (61 mg、40%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.00 (4H, bb), 7.38 (0.5H, s), 7.32 (0.5H, s), 6.80 (0.5H, s), 6.78 (0.5H, s), 6.40 (2H, s), 4.05 (2H, m), 3.06 (0.5H, m), 2.99 (2H, m), 2.91 (0.5H, m), 2.45-0.65 (20H, m), 0.89 (3H, s), 0.78 (3H, s)。

【 0 1 3 9 】

[実施例21]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6 -メトキシカルボニルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-au)

6 -メトキシカルボニルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-as、調製例19、100 mg) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩 (43 mg) から出発して実施例1に記載のように調製し、粗製生成物をEt₂O /EtOAcにより洗浄し、遠心分離した後、収率62%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.75 (3H, bb), 4.06 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.07 (0.5H, m, E型異性体), 3.01 (2H, m), 2.79 (0.5H, m, Z型異性体), 2.55-0.92 (20H, m), 0.91 (1.5H, s, E型異性体), 0.90 (1.5H, s, Z型異性体), 0.78 (3H, s)。

【 0 1 4 0 】

[実施例22]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-av)

6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-at、調製例20、400 mg) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩 (188 mg) から出発して、実施例1に記載のように調製した。粗製生成物をMeOH/EtOAcから結晶化し、白色固体として表題化合物を得た (367 mg、70%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.58 (s, 0.5H), 10.51 (s, 0.5H), 7.98 (m, 3H), 4.08 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.13 (m, 0.5H), 3.10 (m, 0.5H), 3.02 (m, 2H), 2.45-0.95 (m, 18H), 0.79 (s, 6H)。

【0141】

[実施例23]

10

(E,Z)-3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-(E)-メトキシイミノアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-aw)

6-(E)-メトキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-au、調製例21) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率60%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.03 (bb, 3H), 4.09 (m, 2H), 3.75 (s, 1.5H), 3.73 (s, 1.5H), 3.24-3.05 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.45-0.95 (m, 18H), 0.78 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)。

【0142】

[実施例24]

20

(E,Z)-3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-(E)-エトキシイミノアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-ax)

実施例1に記載の手順に従い、6-(E)-エトキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-av、調製例22、80 mg) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩 (34 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにかけた後 (SiO₂、CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃ 9 : 1 : 0.1)、表題化合物I-axを得た (81 mg、80%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO、TMSからのppm) : 7.85 (3H, bb), 4.07 (2H, m), 4.00 (1H, q), 3.98 (1H, q), 3.20 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.03 (2H, m), 2.46-0.98 (18H, m), 1.17 (1.5H, t), 1.16 (1.5H, t), 0.78 (6H, s)。

【0143】

[実施例25]

30

(E,Z)-3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-(E)-アリルオキシイミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-ay)

実施例1に記載の手順に従い、6-(E)-アリルオキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-aw、調製例23、121 mg) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩 (50 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにかけた後 (SiO₂、CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃ 9 : 1 : 0.1)、表題化合物I-ayを得た (134 mg、75%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO、TMSからのppm) : 9.01 (4H, bb), 6.40 (2H, s), 5.93 (1H, m), 5.18 (2H, m), 4.49 (2H, m), 4.05 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.98 (2H, m), 2.44-0.98 (18H, m), 0.78 (6H, s)。

【0144】

[実施例26]

40

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-メチルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-az)

6-メチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ax、調製例24) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して実施例1に記載のように調製し、収率64%を得た。粗製生成物をEtOAcによって倍散した。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.89 (bb, 3H), 4.06 (m, 2H), 3.07 (m, 0.5H), 3.02 (m, 2H), 2.81 (m, 0.5H), 2.45-0.60 (m, 20H), 0.96 (s, 1.5H), 0.95 (s, 1.5H), 0.91 (d, 1.5H), 0.90 (d, 1.5H), 0.81 (s, 3H)。

【0145】

[実施例27]

50

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-メチルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-ba)

6 -メチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ay、調製例25) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率83%を得た。粗製生成物をMeOH/EtOAcから結晶化し、白色固体として表題化合物I-baを得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, TMSからのppm): 7.83 (bb, 3H), 4.07 (m, 2H), 3.16 (m, 0.5H), 3.06 (m, 0.5H), 3.03 (m, 2H), 2.45-0.55 (m, 20H), 0.89 (s, 1.5H), 0.87 (s, 1.5H), 0.84 (s, 1.5H), 0.81 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H)。

【 0 1 4 6 】

[実施例28]

(E,Z)-3-(2-アミノエトキシイミノ)アンドロスタン-6(S)-(スピロ-2'-オキシラン)-17-オン塩酸塩 (I-bb)

10

6(S)-(スピロ-2'-オキシラン)アンドロスタン-3,17-ジオン (II-az、調製例26) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率40%を得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, TMSからのppm): 7.80 (bb, 3H), 4.06 (m, 2H), 3.07 (m, 0.5H), 3.01 (m, 2H), 2.90 (m, 0.5H), 2.76 (d, 1H), 2.57 (d, 1H), 2.45-0.75 (m, 19H), 0.92 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

【 0 1 4 7 】

[実施例29]

(E,Z)-3-(2-アミノエトキシイミノ)アンドロスタン-6(R)-(スピロ-2'-オキシラン)-17-オン塩酸塩 (I-bc)

6(R)-(スピロ-2'-オキシラン)アンドロスタン-3,17-ジオン (II-ba、調製例26) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率50%を得た。粗製生成物をH₂Oに溶解させ、凍結乾燥させ、表題化合物II-bcを得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, TMSからのppm): 7.75 (bb, 3H), 4.06 (m, 2H), 3.05 (m, 0.5H), 2.99 (m, 2H), 2.83 (m, 0.5H), 2.75 (d, 0.5H), 2.72 (d, 0.5H), 2.30 (d, 0.5H), 2.27 (d, 0.5H), 2.45-0.90 (m, 19H), 0.96 (s, 1.5H), 0.94 (s, 1.5H), 0.80 (s, 3H)。

20

【 0 1 4 8 】

[実施例30]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6 -エチニルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-bd)

30

6 -エチニルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bb、調製例27) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率76%を得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, TMSからのppm): 7.90 (bb, 3H), 4.06 (m, 2H), 3.05 (m, 3H), 2.98 (d, 0.5H), 2.97 (d, 0.5H), 2.61-0.66 (m, 20H), 0.88 (s, 1.5H), 0.87 (s, 1.5H), 0.77 (s, 3H)。

【 0 1 4 9 】

[実施例31]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6 -ホルムアミドアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-be)

6 -ホルムアミドアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bc、調製例28) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率59%を得た。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% N₂H₄OH 90/10/1)。濃縮画分に、化学量論量のフマル酸/MeOHを加えた。EtOAc/Et₂Oの1/1混合液を加えた後、沈殿物を濾過し、表題化合物I-beを得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, TMSからのppm): 8.20 (m, 4H), 8.10 (bd, 0.5H), 8.03 (bd, 0.5H), 8.01 (bd, 0.5H), 7.90 (bd, 0.5H), 6.44 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.16 (m, 0.5H), 3.06 (m, 0.5H), 3.00 (m, 2H), 2.45-0.65 (m, 19H), 0.93 (s, 1.5H), 0.92 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H)。

40

【 0 1 5 0 】

[実施例32]

50

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-アセトアミドアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-bf)

6-アセトアミドアミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bd、調製例29) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率84%を得た。粗製生成物をEtOAcによって倍散した。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.87 (bb, 3H), 7.83 (d, 0.5H), 7.67 (d, 0.5H), 4.07 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.15 (m, 0.5H), 3.07 (m, 0.5H), 3.03 (m, 2H), 2.45-0.65 (m, 19H), 1.81 (s, 1.5H), 1.79 (s, 1.5H), 0.93 (s, 1.5H), 0.91 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H)。

【0151】

[実施例33]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-(E)-エチリデンアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-bg)

6(E)-エチリデンアンドロスタン-3,17-ジオン (II-be、調製例30) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率71%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.01 (bb, 3H), 5.01 (q, 0.5H), 4.97 (q, 0.5H), 4.08 (m, 2H), 3.03 (m, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.45-0.85 (m, 21H), 0.77 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。

【0152】

[実施例34]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-ジフルオロメチレンアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-bh)

6-ジフルオロメチレンアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bf、調製例31) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率61%を得た。粗製生成物をH₂Oに溶解させ、凍結乾燥させた。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.62 (bb, 3H), 4.07 (m, 2H), 3.27 (m, 0.5H), 3.07 (m, 0.5H), 3.01 (m, 2H), 2.45-0.80 (m, 19H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

【0153】

[実施例35]

(E) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-17-オキソアンドロスタン-6-(E)-イリデンアセトニトリル塩酸塩 (I-bi)

3,17-ジオキソアンドロスタン-6-(E)-イリデンアセトニトリル (II-bg、調製例32) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率61%を得た。粗製生成物をH₂Oに溶解させ、凍結乾燥させた。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.95 (bb, 3H), 5.26 (bs, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.04 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.45-1.00 (m, 18H), 0.79 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

【0154】

[実施例36]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-(E)-[2-ヒドロキシエチリデン]アンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-bj)

6(E)-[2-ヒドロキシエチリデン]アンドロスタン-3,17-ジオン (II-bh、調製例33) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率70%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.75 (bb, 3H), 5.08 (bt, 0.5H), 5.05 (bt, 0.5H), 4.56 (t, 0.5H), 4.53 (t, 0.5H), 4.12-3.92 (m, 4H), 3.05 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.45-0.85 (m, 18H), 0.77 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

【0155】

[実施例37]

メチル[3-(E,Z)-(2-アミノエトキシイミノ)-17-オキソアンドロスタン-6-(E)-イリデン]-酢酸塩・塩酸塩 (I-bk)

(E)-(3,17-ジオキソアンドロスタン-6-イリデン)酢酸メチルエステル (II-bi、調製例34) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し

10

20

30

40

50

、収率87%を得た。粗製生成物をEtOAcによって倍散した。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)： 8.09 (bb, 3H), 5.45 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 4.10 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.50-1.00 (m, 18H), 0.77 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

【 0 1 5 6 】

[実施例38]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6-(スピロシクロプロパン)アンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-bI)

6-(スピロシクロプロパン)アンドロスタン-3,17-ジオン (II-bj、調製例35) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率92%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)： 7.88 (bb, 3H) 4.06 (m, 2H), 3.06 (m, 0.5H), 3.00 (m, 2H), 2.70 (m, 0.5H), 2.43-0.89 (m, 19H), 0.95 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.57-0.16 (m, 4H)。

【 0 1 5 7 】

[実施例39]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6 -アセトアミドメチルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-bm)

実施例1に記載のものと同じ反応条件を用い、6 -アセトアミドメチルアンドロスタン-6,17-ジオン (II-bk、調製例36、155 mg) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩 (49 mg) から出発して、2時間後に反応混合物を塩水によりクエンチし、THFにより抽出して、調製した。合わせた有機層を塩水により洗浄し、次いでNa₂SO₄下において乾燥させ、溶媒を蒸発乾固させた。得られた固体をEtOAcおよびEt₂Oにより洗浄した。真空下において一晚乾燥させた後、白色固体として表題化合物I-bm (120 mg、61%)を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)： 7.92 (0.5H, t), 7.82 (3H, bb), 7.71 (0.5H, t), 4.07 (2H, m), 3.40 (0.5H, m), 3.25-2.69 (4.5H, m), 2.46-0.57 (20H, m), 1.84 (1.5H, s), 1.80 (1.5H, s), 0.87 (3H, s), 0.78 (3H, s)。

【 0 1 5 8 】

[実施例40]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6 -ホルムアミドメチルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-bn)

実施例4に記載の反応条件に従い、6 -ホルムアミドメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bl、調製例37、65 mg) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩 (21 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにかけた後 (SiO₂、CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃ 9 : 1 : 0.1)、表題化合物を得た (50 mg、60%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)： 8.17-7.95 (2H, m), 7.85 (3H, bb), 4.07 (2H, m), 3.20-2.80 (5H, m), 2.45-0.59 (20H, m), 0.88 (1.5H, s), 0.87 (1.5H, s), 0.78 (3H, s)。

【 0 1 5 9 】

[実施例41]

(E,Z)-3-(2-アミノエトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-bo)

5 -ヒドロキシ-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bm、調製例38) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率77%を得た。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、CHCl₃/MeOH/26%NH₄OH 90/10/1)。濃縮画分に、化学量論量のフマル酸/MeOHを加えた。EtOAc/Et₂Oの1/1混合液を加えた後、沈殿物を濾過し、表題化合物I-boを得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)： 10.68 (bb, 1H), 9.01 (bb, 4H), 6.41 (s, 2H), 5.11 (bb, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.26 (d, 0.5H), 3.11 (m, 1H), 3.01 (m, 0.5H), 2.98 (m, 2H), 2.63-1.13 (m, 17H), 0.82 (s, 3H), 0.76 (s, 3H)。

【 0 1 6 0 】

[実施例42]

(E,Z)-3-(2-アミノエトキシイミノ)-5-ヒドロキシ-6-(E)-メトキシイミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-bp)

5-ヒドロキシ-6-(E)-メトキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bn、調製例39) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例41に記載のように調製し、収率50%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 8.00 (bb, 4H), 6.40 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.25 (d, 0.5H), 3.10-2.90 (m, 3.5H), 2.62-1.04 (m, 17H), 0.83 (s, 3H), 0.76 (s, 3H)。

【0161】

[実施例43]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-5-ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-bq)

実施例1に記載の反応条件に従い、5-ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bo、調製例40、500 mg) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩 (236 mg) から出発して調製した。合わせた有機層を塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、溶媒を蒸発乾固させた。得られた固体をEtOAc/Et₂Oにより洗浄した。真空下において一晚乾燥させた後、表題化合物I-bqを得た (483 mg、74%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 7.88 (bb, 3H), 4.87 (m, 0.5H), 4.83 (m, 0.5H), 4.71 (m, 0.5H), 4.66 (m, 0.5H), 4.64 (s, 0.5H), 4.55 (s, 0.5H), 4.08 (m, 2H), 3.20 (d, 0.5H), 3.07 (m, 0.5H), 3.03 (m, 2H), 2.61-1.11 (m, 18H), 0.84 (s, 1.5H), 0.83 (s, 1.5H), 0.76 (s, 3H)。

【0162】

[実施例44]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)アンドロスタン-7,17-ジオンフマル酸塩 (I-br)

アンドロスタン-3,7,17-トリオン (II-bp、調製例41) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率50%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 8.86 (bb, 4H), 6.40 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.09 (m, 0.5H), 2.97 (m, 2H), 2.93 (m, 0.5H), 2.66 (m, 1H), 2.55-0.95 (m, 18H), 1.13 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

【0163】

[実施例45]

(E,Z)-3-(2-アミノエトキシイミノ)-7-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-bs)

7-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オン (II-bq、調製例42) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率50%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 10.37 (bb, 1H), 8.85 (bb, 4H), 6.40 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.02 (m, 4H), 2.97-0.84 (m, 18H), 1.01 (s, 3H), 0.80 (s, 3H)。

【0164】

[実施例46]

(E,Z)-3-(2-アミノエトキシイミノ)-7-(E)-メトキシイミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-bt)

7-(E)-メトキシイミノアンドロスタン-17-オン (II-br、調製例43) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率55%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 8.00 (bb, 3H), 6.40 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.97 (m, 4H), 2.60-0.87 (m, 18H), 1.01 (s, 3H), 0.80 (s, 3H)。

【0165】

[実施例47]

(E,Z)-3-(2-アミノエトキシイミノ)-7-(E)-アリルオキシイミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-bu)

7-(E)-アリルオキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bs、調製例44) および2-

アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率75%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.70 (m, 4H), 6.39 (s, 2H), 5.93 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.46 (m, 2H) 4.02 (m, 2H), 3.10-2.85 (m, 4H), 2.60-0.89 (m, 18H), 1.01 (s, 3H), 0.80 (s, 3H)。

【 0 1 6 6 】

[実施例48]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-7-β-ヒドロキシアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-bv)

7-β-ヒドロキシアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bt、調製例45) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率55%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.70 (m, 4H), 6.40 (s, 2H), 4.30 (bb, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.07 (m, 0.5H), 2.98 (m, 2H) 2.77 (m, 0.5H), 2.44-0.91 (m, 19H), 0.85 (s, 3H), 0.76 (s, 3H)。

【 0 1 6 7 】

[実施例49]

(E,Z)-3-(2-アミノエトキシイミノ)-7-β-ホルムアミドアンドロスタン-3,17-ジオン塩酸塩 (I-bw)

7-β-ホルムアミドアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bu、調製例46) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率70%を得た。粗製生成物をEt₂Oによって倍散した。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.30-7.70 (m, 5H), 4.07 (m, 3H), 3.09 (m, 0.5H), 3.03 (m, 2H), 2.80 (m, 0.5H), 2.43-0.95 (m, 19H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

【 0 1 6 8 】

[実施例50]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-7-メチレンアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-bx)

7-メチレンアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bv、調製例47) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率50%を得た。粗製生成物をEtOAcによって倍散した。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.85 (bb, 3H), 4.73 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.07 (m, 0.5H), 3.04 (m, 2H), 2.93 (m, 0.5H), 2.45-0.73 (m, 19H), 1.00 (s, 3H), 0.81 (s, 3H)。

【 0 1 6 9 】

[実施例51]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-7-β-メチルアンドロスタン-17-ジオン塩酸塩 (I-by)

7-メチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bw、調製例48) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率78%を得た。粗製生成物をEt₂Oにより倍散し、次いでH₂Oに溶解させ、凍結乾燥させて表題化合物I-byを得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.87 (bb, 3H), 4.06 (m, 2H), 3.07 (m, 0.5H), 3.02 (m, 2H), 2.86 (m, 0.5H), 2.44-0.66 (m, 20H), 0.98 (d, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)。

【 0 1 7 0 】

[実施例52]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-7-β-ヒドロキシメチルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-bz)

7-β-ヒドロキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bx、調製例49) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率85%を得た。粗製生成物をEtOAcから結晶化し、表題化合物I-bzを得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.90 (bb, 3H), 4.33 (t, 0.5H), 4.32 (t, 0.5H), 4.07 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.07 (m, 0.5H), 3.03 (m, 2H), 2.82 (m, 0.5H), 2.43-0.91 (m, 20H), 0.89 (s, 1.5H), 0.88 (s, 1.5H), 0.76 (s, 3H)。

【 0 1 7 1 】

[実施例53]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-7 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-ca)

7 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-by、調製例49) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率55%を得た。粗製生成物をEtOAcから結晶化し、表題化合物I-caを得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.91 (bb, 3H), 4.38 (bb, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.08 (m, 0.5H), 3.12 (m, 2H), 2.41-0.67 (m, 20H), 0.83 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

【 0 1 7 2 】

[実施例54]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-7-(スピロシクロプロパン)アンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-cb)

7-(スピロシクロプロパン)-アンドロスタン-3,17-ジオン (II-bz、調製例50) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率85%を得た。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗製生成物をEt₂Oにより倍散し、次いでH₂Oに溶解させ、凍結乾燥し、表題化合物I-cbを得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.67 (bb, 3H) 4.04 (m, 2H), 3.08 (m, 0.5H), 3.01 (m, 2H), 2.79 (m, 0.5H), 2.38-0.10 (m, 23H), 0.93 (s, 1.5H), 0.92 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H)。

【 0 1 7 3 】

[実施例55]

3-(E,Z)-(2-アミノエトキシイミノ)-6-(Z)-ヒドロキシイミノ-7 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-cc)

6-(Z)-ヒドロキシイミノ-7 -ヒドロキシアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ca、調製例51) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率65%を得た。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗製生成物をEt₂Oによって倍散した。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.72 (s, 0.5H), 10.64 (s, 0.5H), 7.84 (bb, 3H), 5.15 (d, 0.5H), 5.13 (d, 0.5H), 5.02 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.09 (m, 0.5H), 3.04 (m, 2H), 2.99 (m, 0.5H), 2.65-1.02 (m, 17H), 0.77 (s, 3H), 0.75 (s, 1.5H), 0.74 (s, 1.5H)。

【 0 1 7 4 】

[実施例56]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-7,17-ジオン塩酸塩 (I-cd)

6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-3,7,17-トリオン (II-cb、調製例52) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率65%を得た。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗製生成物をEt₂Oによって倍散した。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.81 (bb, 3H), 4.22 (t, 0.5H), 4.20 (t, 0.5H), 4.07 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.23-2.97 (m, 3H), 2.75-0.97 (m, 18H), 1.18 (s, 1.5H), 1.17 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H)。

【 0 1 7 5 】

[実施例57]

(E,Z) 3-(2-N-メチルアミノエトキシイミノ)-6-(E)-メトキシイミノアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-ce)

6-(E)-メトキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-au、調製例21) および2-N-メチルアミノエトキシアミン二塩酸塩 (III-a、調製例53) から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率60%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.77 (b, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.75 (s, 1.5H), 3.73 (s, 1.5H), 3.25-3.05 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.45-1.00 (m, 18H), 0.78 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)。

【 0 1 7 6 】

[実施例58]

(E,Z) 3-(2-N-メチルアミノエトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6-(E)-ヒドロキシイミノ
アンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-cf)

5 -ヒドロキシ-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bm、調製例
38) および2-N-メチルアミノエトキシアミン二塩酸塩 (III-a、調製例53) から出発して
、実施例1に記載のように調製し、収率75%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからの
ppm) : 10.68 (s, 0.5H), 10.65 (s, 0.5H), 8.53 (bb, 2H), 5.09 (s, 0.5H), 4.97
(s, 0.5H), 4.14 (m, 2H), 3.24 (d, 0.5H), 3.14 (m, 3H), 3.05 (m, 0.5H), 2.55 (s,
3H), 2.44-1.13 (m, 17H), 0.82 (s, 3H), 0.76 (s, 3H)。

10

【 0 1 7 7 】

[実施例59]

(E,Z) 3-(2-N-メチルアミノエトキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタ
ン-17-オン塩酸塩 (I-cg)

5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bo、調製例40) および2-
N-メチルアミノエトキシアミン二塩酸塩 (III-a、調製例53) から出発して、実施例1に記
載のように調製し、収率70%を得た。粗製生成物をEt₂O によって倍散した。¹H-NMR (300
MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.63 (bb, 2H), 4.86 (m, 0.5H), 4.84 (m, 0.5H), 4
.70 (m, 0.5H), 4.66 (m, 0.5H), 4.65 (s, 0.5H), 4.59 (s, 0.5H), 4.14 (m, 2H), 3.1
9 (d, 0.5H), 3.14 (m, 2H), 3.04 (m, 0.5H), 2.61-1.09 (m, 18H), 2.96 (s, 3H), 0.8
4 (s, 1.5H), 0.83 (s, 1.5H) 0.76 (s, 3H)。

20

【 0 1 7 8 】

[実施例60]

(E,Z) 3-(3-N-メチルアミノプロポキシイミノ)-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタ
ン-17-オン塩酸塩 (I-ch)

6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-at、調製例20、400 mg) お
よび3-N-メチルアミノプロポキシアミン二塩酸塩 (III-b、調製例54、225 mg) から出発
して、実施例1に記載のように調製した。粗製生成物をMeOH/EtOAcから結晶化し、白色固
体として表題化合物を得た (388 mg、70%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)
: 10.57 (s, 0.5H), 10.53 (s, 0.5H), 8.70 (bb, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.35-2.85 (m,
4H), 2.51 (s, 1.5H), 2.50 (s, 1.5H), 2.45-0.97 (m, 20H), 0.77 (s, 6H)。

30

【 0 1 7 9 】

[実施例61]

(E,Z) 3-(3-N-メチルアミノプロポキシイミノ)-6-(E)-メトキシイミノアンドロスタン-
17-オン塩酸塩 (I-ci)

6-(E)-メトキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-au、調製例21) および3-N-メ
チルアミノプロポキシアミン二塩酸塩 (III-b、調製例54) から出発して、実施例1に記載
のように調製し、収率60%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.60
(bb, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.75 (s, 1.5H), 3.73 (s, 1.5H), 3.19 (dd, 1H), 3.05 (m,
0.5H), 2.99 (m, 0.5H), 2.90 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.45-0.99 (m, 20H), 0.78 (s,
1.5H), 0.78 (s, 1.5H), 0.77 (s, 3H)。

40

【 0 1 8 0 】

[実施例62]

(E) 3-(3-N-メチルアミノプロポキシイミノ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オンフマ
ル酸塩 (I-cj)

実施例4に記載の手順に従い、6-メチレンアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ah、調製例
8、345 mg) および3-N-メチルアミノプロポキシアミン二塩酸塩 (III-b、調製例54、245
mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにかけ (SiO₂、CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃
9 : 1 : 0.1)、画分を濃縮し、フマル酸を加え、濾過した後、白色固体として表題化合物I-
cjを得た (310 mg、70%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 6.41 (2H, s

50

), 4.80 (1H, m), 4.49 (1H, m), 3.96 (2H, t), 3.01 (1H, m), 2.80 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.45-0.90 (21H, m), 0.77 (3H, s), 0.75 (3H, s)。

【 0 1 8 1 】

[実施例63]

(E,Z) 3-(3-N-メチルアミノプロポキシイミノ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-ck)

実施例62に記載の手順に従い、母液を蒸発させ、濾過した後、くすんだ白色の固体として表題化合物I-ckを得た (90 mg、20%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) :

6.41 (2H, s), 4.82 (0.5H, m), 4.80 (0.5H, m), 4.52 (0.5H, m), 4.49 (0.5H, m), 3.96 (2H, t), 3.01 (0.5H, m), 2.96 (0.5H, m), 2.80 (2H, m), 2.46 (1.5H, s), 2.45 (1.5H, s), 2.45-0.90 (21H, m), 0.77 (3H, s), 0.75 (3H, s)。

10

【 0 1 8 2 】

[実施例64]

(E,Z) 3-(3-N-メチルアミノプロポキシイミノ)-6-ヒドロキシメチルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-cl)

6-ヒドロキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-an、調製例14) および3-N-メチルアミノプロポキシアミン二塩酸塩 (III-b、調製例54) から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率67%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.64 (bb, 2H), 4.36 (t, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.16 (m, 0.5H), 2.97 (m, 0.5H), 2.89 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.45-0.60 (m, 22H), 0.88 (s, 1.5H), 0.87 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H)。

20

【 0 1 8 3 】

[実施例65]

(Z,E) 3-(3-N-メチルアミノプロポキシイミノ)-6-メトキシカルボニルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-cm)

実施例1に記載のものと同じ反応条件に従い、6-メトキシカルボニルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-as、調製例19、325 mg) および3-N-メチルアミノプロポキシアミン二塩酸塩 (III-b、調製例54、171 mg) から出発して調製した。1.5時間後、反応混合物をTHFにより抽出し、有機層を塩水により洗浄し、溶媒をNa₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた固体をEt₂Oにより洗浄し、遠心分離し、乾燥させた後、白色粉末として表題化合物I-cm (290 mg、65%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) :

30

8.36 (2H, bb), 3.95 (2H, m), 3.61 (1.5H, s), 3.60 (1.5H, s), 2.98 (0.5H, m), 2.87 (2H, m), 2.77 (0.5H, m), 2.53 (1.5H, s), 2.52 (1.5H, s), 2.44-0.72 (22H, m), 0.91 (3H, s), 0.78 (3H, s)。

【 0 1 8 4 】

[実施例66]

(Z,E) 3-(3-N-メチルアミノプロポキシイミノ)-6-カルバモイルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-cn)

実施例1に記載のものと同じ反応条件に従い、6-カルバモイルアンドロスタン-6,17-ジオン (II-ar、調製例18、500 mg) および3-N-メチルアミノプロポキシアミン二塩酸塩 (III-b、調製例54、265 mg) から出発して調製した。2時間後、反応混合物をTHFにより抽出し、有機層を塩水により洗浄し、溶媒をNa₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた固体をEtOAcにより洗浄し、濾過し、乾燥させた後、白色粉末として表題化合物I-cnを得た (570 mg、84%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.53 (2H, bb), 7.36 (0.5H, bb), 7.32 (0.5H, bb), 6.79 (1H, bb), 3.95 (2H, m), 2.89 (3H, m), 2.54 (1.5H, s), 2.51 (1.5H, s), 2.45-0.65 (22H, m), 0.89 (3H, s), 0.78 (3H, s)。

40

【 0 1 8 5 】

[実施例67]

(E,Z) 3-(3-N-メチルアミノプロポキシイミノ)-6-ホルムアミドアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-co)

50

6 -ホルムアミドアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bc、調製例28) および3-N-メチルアミノプロポキシアミン二塩酸塩 (III-b、調製例54) から出発して、実施例4に記載のように調製し、収率76%を得た。粗製生成物をH₂Oに溶解させ、凍結乾燥させ、表題化合物I-coを得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.57 (bb, 2H), 8.06-7.57 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.07 (m, 0.5H), 2.97 (m, 0.5H), 2.88 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.46-0.65 (m, 21H), 0.93 (s, 1.5H), 0.92 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H)。

【 0 1 8 6 】

[実施例68]

(E,Z) 3-(3-N-メチルアミノプロポキシイミノ)-6-(スピロシクロプロパン)アンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-cp)

10

6-(スピロシクロプロパン)アンドロスタン-3,17-ジオン (II-bj、調製例35) および3-N-メチルアミノプロポキシアミン二塩酸塩 (III-b、調製例54) から出発して、実施例4に記載のように調製し、収率93%を得た。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させ、表題化合物I-cpを得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.55 (bb, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.96 (m, 0.5H), 2.88 (m, 2H), 2.62 (m, 0.5H), 2.52 (s, 3H), 2.43-0.70 (m, 21H), 0.96 (s, 1.5H), 0.95 (s, 1.5H), 0.79 (s, 3H), 0.52 (m, 1H), 0.40 (m, 1H), 0.25 (m, 1H), 0.10 (m, 1H)。

【 0 1 8 7 】

[実施例69]

20

(E,Z) 3-(3-N-メチルアミノプロポキシイミノ)-6 -エチルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-cq)

6 -エチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bb、調製例27) および3-N-メチルアミノプロポキシアミン二塩酸塩 (III-b、調製例54) から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率70%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.90 (bb, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.44 (m, 0.5H), 3.00 (m, 0.5H), 3.01 (d, 0.5H), 2.97 (d, 0.5H), 2.86 (m, 2H), 2.75-0.70 (m, 22H), 2.49 (s, 1.5H), 2.48 (s, 1.5H), 0.87 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)。

【 0 1 8 8 】

[実施例70]

30

(E,Z) 3-(3-N-メチルアミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-cr)

5 -ヒドロキシ-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bm、調製例38) および3-N-メチルアミノプロポキシアミン二塩酸塩 (III-b、調製例54) から出発して、実施例4に記載のように調製し、収率57%を得た。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させ、表題化合物I-crを得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.68 (s, 0.5H), 10.66 (s, 0.5H), 8.63 (bb, 2H), 5.07 (s, 0.5H), 5.04 (s, 0.5H), 3.98 (m, 2H), 3.15 (d, 0.5H), 3.11 (m, 1H), 2.97 (m, 0.5H), 2.88 (m, 2H), 2.60-1.10 (m, 19H), 2.49 (s, 3H), 0.82 (s, 1.5H), 0.81 (s, 1.5H), 0.76 (s, 3H)。

40

【 0 1 8 9 】

[実施例71]

(E,Z) 3-(3-N-メチルアミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6-(E)-メトキシイミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-cs)

5 -ヒドロキシ-6-(E)-メトキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bn、調製例39) および3-N-メチルアミノプロポキシアミン二塩酸塩 (III-b、調製例54) から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率57%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.00 (bb, 3H), 6.40 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.77 (s, 1.5H), 3.75 (s, 1.5H), 3.12 (d, 0.5H), 3.02 (m, 1H), 2.95 (m, 0.5H), 2.80 (m, 2H), 2.44 (s, 1.5H), 2.43 (s, 1.5H), 2.60-1.09 (m, 19H), 0.82 (s, 3H), 0.76 (s, 3H)。

50

【 0 1 9 0 】

[実施例72]

(E,Z) 3-(3-N-メチルアミノプロポキシイミノ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-ct)

5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bo、調製例40) および3-N-メチルアミノプロポキシアミン二塩酸塩 (III-b、調製例54) から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率70%を得た。粗製生成物をEt₂O によって倍散した。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.70 (bb, 2H), 4.85 (m, 0.5H), 4.83 (m, 0.5H), 4.70 (m, 0.5H), 4.65 (m, 0.5H), 4.63 (s, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.09 (d, 0.5H), 2.97 (m, 0.5H), 2.91 (m, 2H), 2.60-1.08 (m, 20H), 2.91 (s, 1.5H), 2.90 (s, 1.5H), 0.82 (s, 1.5H) 0.75 (s, 3H).

10

【 0 1 9 1 】

[実施例73]

(E,Z) 3-(3-N-メチルアミノプロポキシイミノ)アンドロスタン-7,17-ジオンフマル酸塩 (I-cu)

アンドロスタン-3,7,17-トリオン (II-bp、調製例41) および3-N-メチルアミノプロポキシアミン二塩酸塩 (III-b、調製例54) から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率50%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 9.00 (bb, 3H), 6.40 (s, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.01 (m, 0.5H), 2.84 (m, 0.5H), 2.80 (m, 2H) 2.46 (m, 3H), 2.74-0.98 (m, 21H), 1.13 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

20

【 0 1 9 2 】

[実施例74]

(E,Z) 3-(3-N-メチルアミノプロポキシイミノ)-7-(スピロシクロプロパン)アンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-cv)

7-(スピロシクロプロパン)アンドロスタン-3,17-ジオン (II-bz、調製例50) および3-N-メチルアミノプロポキシアミン二塩酸塩 (III-b、調製例54) から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率65%を得た。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗製生成物をEt₂Oにより倍散し、次いでH₂Oに溶解させ、凍結乾燥させ、表題化合物I-cvを得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.44 (bb, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.98 (m, 0.5H), 2.89 (m, 2H), 2.68 (m, 0.5H), 2.53 (s, 3H) 2.37-0.10 (m, 25H), 0.93 (s, 1.5H), 0.92 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H).

30

【 0 1 9 3 】

[実施例75]

(E,Z) 3-(3-N-メチルアミノプロポキシイミノ)-7 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-cw)

7 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-by、調製例49) および3-N-メチルアミノプロポキシアミン二塩酸塩 (III-b、調製例54) から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率80%を得た。粗製生成物をEtOAcから結晶化し、表題化合物I-cwを得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.43 (bb, 2H), 4.37 (t, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.99 (m, 0.5H), 2.90 (m, 2H), 2.55 (s, 3H) 2.41-0.67 (m, 22H), 0.83 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

40

【 0 1 9 4 】

[実施例76]

(E,Z) 3-(3-N-メチルアミノプロポキシイミノ)-7-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-cx)

7(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オン (II-bq、調製例42) および3-N-メチルアミノプロポキシアミン二塩酸塩 (III-b、調製例54) から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率55%を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.38 (bb, 1H), 8.80 (bb, 3H), 6.40 (s, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.50-0.70 (m, 20H), 2.49 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

50

【 0 1 9 5 】

[実施例77]

(E,Z) 3-(シス-4-アミノシクロヘキシルオキシイミノ)-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-cy)

6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-at、調製例20、615 mg) およびシス-4-アミノシクロヘキシルオキシアミン二塩酸塩 (III-c、調製例55、406 mg) から出発して、実施例1に記載のように調製した。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO_2 、 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_3 9 : 1 : 0.1)。濃縮画分に、5M HCl / EtOAc を加えた。 Et_2O により希釈した後、得られた固体を濾過により回収し、表題化合物I-cyを得た (540 mg、60%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 10.50 (bb, 1H), 7.84 (3H, bb), 4.10 (1H, m), 3.15 (0.5H, m, E型異性体), 3.03 (0.5H, m, Z型異性体), 3.01 (1H, m), 2.55-1.20 (14H, m), 0.79 (4.5H, s), 0.78 (1.5H, s, Z型異性体)。

10

【 0 1 9 6 】

[実施例78]

(E,Z) 3-(シス-2-アミノシクロペンチルオキシイミノ)-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-cz)

シス-2-アミノシクロペンチルオキシアミン二塩酸塩 (III-d、調製例56、250 mg) および6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-at、調製例20、515 mg) から、実施例1に記載の手順によって調製し、白色固体として表題化合物を得た (470 mg、71%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 10.40 (bb, 1H), 9.10 (3H, bb), 4.49 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.19 (1H, m), 2.60-1.20 (25H, m), 0.79 (6H, s)。

20

【 0 1 9 7 】

[実施例79]

(E,Z) 3-(トランス-2-アミノシクロペンチルオキシイミノ)-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-da)

実施例1に記載の手順に従い、6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-at、調製例20、280 mg) およびトランス-2-アミノシクロペンチルオキシアミン二塩酸塩 (III-e、調製例57、137 mg) から出発して、THFから沈殿させた後に、白色固体として表題化合物I-daを得た (220 mg、56%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO 、TMSからのppm) : 7.98 (3H, bb), 4.42 (1H, m), 3.42 (1H, m), 2.99 (0.5H, m, E型異性体), 2.94 (0.5H, m, Z型異性体), 2.60-1.20 (25H, m), 0.78 (6H, s)。

30

【 0 1 9 8 】

[実施例80]

3-(5-アミノペンチル)-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-db)

3-(5-アミノペンチル)アンドロスタン-6,17-ジオン (調製例58、0.39 g) および $\text{NH}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ から出発して、実施例1に記載のように調製した。粗製の残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO_2 ; CH_2Cl_2 : MeOH 9 : 1次いで CH_2Cl_2 : MeOH : NH_3 90 : 10 : 1)。濃縮画分に、化学量論量のフマル酸 / MeOH を加えた。 EtOAc を加えた後、沈殿物を濾過し、白色固体として表題化合物I-dbを得た (0.18 g、47%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 10.40 (1H, s), 7.98 (3H, bb), 6.35 (2H, s), 3.28 (1H, m), 2.73 (2H, m), 2.50-0.85 (29H, m), 0.77 (3H, s), 0.63 (3H, s)。

40

【 0 1 9 9 】

[実施例81]

3-(5-アミノペンチル)-1-(Z)-エニル)-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-dc)

(Z) 3-(5-アミノペンチル)-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン (調製例59、385 mg) から出発して、実施例1に記載のように調製し、白色固体として表題化合物を得た (収率40%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 10.36 (1H, s), 7.80 (3H, bb

50

), 6.35 (2H, s), 5.25 (2H, m), 3.28 (1H, m), 2.73 (2H, m), 2.55-1.05 (25H, m), 0.78 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

【 0 2 0 0 】

[実施例82]

3 -(4-アミノブチル)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-dd)

3 -(4-アミノブチル)アンドロスタン-6,17-ジオン (調製例60、290 mg) から出発して、実施例1に記載のように調製し、白色固体として表題化合物を得た (収率44%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.30 (1H, s), 7.80 (3H, bb), 6.35 (2H, s), 3.28 (1H, m), 2.74 (2H, m), 2.50-0.85 (27H, m), 0.77 (3H, s), 0.63 (3H, s)。

10

【 0 2 0 1 】

[実施例83]

3 -(4-アミノブト-1-(Z)-エニル)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-de)

(Z) 3 -(4-アミノブト-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン (調製例61、415 mg) から出発して、実施例1に記載のように調製し、白色固体として表題化合物を得た (収率44%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.25 (1H, s), 7.80 (3H, bb), 6.35 (2H, s), 5.38 (1H, m), 5.23 (1H, m), 3.29 (1H, m), 2.75 (2H, m), 2.55-1.10 (23H, m), 0.78 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

20

【 0 2 0 2 】

[実施例84]

3 -(5-アミノペンチル)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-df)

3 -(5-アミノペンチル)アンドロスタン-6,17-ジオン (調製例62、60 mg) から出発して、実施例1に記載のように調製し、白色固体として表題化合物を得た (収率59%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.20 (1H, s), 7.70 (3H, bb), 6.35 (2H, s), 3.29 (1H, m), 2.73 (2H, m), 2.50-1.10 (29H, m), 0.77 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

【 0 2 0 3 】

[実施例85]

3 -(5-アミノペント-1-(Z)-エニル)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-dg)

30

(Z) 3 -(5-アミノペント-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン (調製例63、250 mg) から出発して、実施例1に記載のように調製し、白色固体として標的化合物を得た (収率34%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.36 (1H, s), 8.00 (3H, bb), 6.35 (2H, s), 5.77 (1H, m), 5.27 (1H, m), 3.29 (1H, m), 2.74 (3H, m), 2.54-1.09 (24H, m), 0.77 (3H, s), 0.69 (3H, s)。

【 0 2 0 4 】

[実施例86]

3 -(4-アミノブチル)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-dh)

40

3 -(4-アミノブチル)アンドロスタン-6,17-ジオン (調製例64、55 mg) から出発して、実施例4に記載のように調製し、白色固体として標的化合物を得た (収率60%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.35 (1H, s), 7.79 (3H, bb), 6.35 (1H, s), 3.28 (1H, m), 2.74 (2H, m), 2.50-1.15 (27H, m), 0.77 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

【 0 2 0 5 】

[実施例87]

3 -(4-アミノブト-1-(Z)-エニル)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-di)

(Z) 3 -(4-アミノブト-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン (調製例65、60 mg) から出発して、実施例1に記載のように調製し、白色固体として標的化合物を得た (収率53

50

%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)： 10.30 (1H, s), 7.80 (3H, bb), 6.35 (2H, s), 5.84 (1H, m), 5.28 (1H, m), 3.29 (1H, m), 2.74 (3H, m), 2.55-1.10 (22H, m), 0.78 (3H, s), 0.70 (3H, s)。

【 0 2 0 6 】

[実施例88]

3 -(6-アミノヘキサ-1-(Z)-エニル)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オン
フマル酸塩 (I-dj)

(Z) 3 -(6-アミノヘキサ-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン (調製例66、133 mg) から出発して、実施例4に記載のように調製し、白色粉末として表題化合物を得た (収率 40%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)： 10.25 (1H, s), 7.73 (3H, bb), 6.35 (1H, s), 5.71 (1H, m), 5.26 (1H, m), 3.29 (1H, m), 2.74 (3H, m), 2.56-1.12 (26H, m), 0.78 (3H, s), 0.69 (3H, s)。

10

【 0 2 0 7 】

[実施例89]

3 -(5-アミノペント-1-(Z)-エニル)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オンフマル酸
塩 (I-dk)

5-(5 -ヒドロキシ-17-ケト-アンドロスタン-3 -イル)ペント-4-(Z)-エン-1-イルカル
バミン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステル (調製例67) から、3,3:17,17-ビス(エチ
レンジオキシ)-7 -アミノアンドロスタン (調製例46) の調製において記載した手順によ
り、表題化合物I-dkを調製した (収率95%)。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフ
ィーにより精製した (SiO₂、CH₂Cl₂/MeOH 90/10/NH₃)。濃縮画分に、化学量論量のフマル
酸 / MeOHを加えた。EtOAc/Et₂Oの1/1混合液を加えた後、沈殿物を濾過し、表題化合物I-d
kを得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)： 8.00 (m, 4H), 6.40 (s, 2H),
6.10 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.42-0.99
(m, 25H), 0.90 (s, 3H), 0.76 (s, 3H)。

20

【 0 2 0 8 】

[実施例90]

3 -(2-アミノアセトキシ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I
-dl)

実施例4に記載の手順に従い、3 -(2-アミノアセトキシ)アンドロスタン-6,17-ジオン
フマル酸塩 (調製例68、290 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより
精製し (SiO₂ ; CH₂Cl₂ : MeOH 9 : 1)、塩酸塩を形成させた後、表題化合物I-dlを得た (収率75%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)： 10.40 (1H, s), 8.00 (3H, bb), 4.67 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.27 (1H, m), 2.55-1.15 (19H, m), 0.78 (3H, s), 0.69 (3H, s)。

30

【 0 2 0 9 】

[実施例91]

3 -(3-アミノプロピオニルオキシ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オン
塩酸塩 (I-dm)

実施例1に記載の手順に従い、3 -(3-アミノプロピオニルオキシ)アンドロスタン-6,17
-ジオンフマル酸塩 (調製例69、260 mg) および塩酸ヒドロキシルアミン (41 mg) から出
発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO₂ ; CH₂Cl₂ : MeOH 9 : 1)
)、表題化合物I-dmを得た (168 mg、75%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)
： 10.42 (1H, s), 8.13 (3H, bb), 4.63 (1H, m), 3.27 (1H, m), 2.98 (2H, t), 2.64
(2H, t), 2.45-0.95 (19H, m), 0.77 (3H, s), 0.69 (3H, s)。

40

【 0 2 1 0 】

[実施例92]

3 -(4-アミノブチリルオキシ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オン塩酸
塩 (I-dn)

実施例4に記載の手順に従い、3 -(4-アミノブチリルオキシ)アンドロスタン-6,17-ジ

50

オンフマル酸塩（調製例70、290 mg）から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し（ SiO_2 ； CH_2Cl_2 ： MeOH 9：1）、塩酸塩を形成させた後、表題化合物I-dnを得た（収率75％）。 $^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm）： 10.35（1H, s），7.93（3H, bb），4.89（1H, m），3.28（1H, m），2.78（2H, t），2.50-1.15（23H, m），0.78（3H, s），0.69（3H, s）。

【0211】

[実施例93]

3-[3(R,S)-アミノブチリルオキシ]-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オン塩酸塩（I-do）

実施例4に記載の手順に従い、3-(3R,S-アミノブチリルオキシ)アンドロスタン-6,17-ジオンフマル酸塩（調製例71、200 mg）から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し（ SiO_2 ； CH_2Cl_2 ： MeOH 9：1）、塩酸塩を形成させた後、表題化合物I-doを得た（収率75％）。 $^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm）： 10.30（1H, s），8.00（bb, 3H）4.63（m, 1H），3.47（m, 1H），3.28（1H, m），2.78-1.12（m, 21H），1.21（d, 3H），0.78（s, 3H），0.70（s, 3H）。

【0212】

[実施例94]

3-[2(R,S)-メチル-3-アミノプロピオニルオキシ]-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オン塩酸塩（I-dp）

実施例4に記載の手順に従い、3-(3R,S-アミノブチリルオキシ)アンドロスタン-6,17-ジオンフマル酸塩（調製例72、240 mg）から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し（ SiO_2 ； CH_2Cl_2 ： MeOH 9：1）、塩酸塩を形成させた後、表題化合物I-dpを得た（収率55％）。 $^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm）： 10.30（1H, s），7.98（bb, 3H）4.61（m, 1H），3.26-1.03（m, 23H），1.15（d, 1.5H），1.14（d, 1.5H），0.78（s, 3H），0.70（s, 3H）。

【0213】

[実施例95]

3-[N-(2-アミノエチル)カルバモイルオキシ]-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オン塩酸塩（I-dq）

実施例4に記載の手順に従い、3-[N-(2-アミノエチル)カルバモイルオキシ]アンドロスタン-6,17-ジオンフマル酸塩（調製例73、190 mg）から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し（ SiO_2 ； CH_2Cl_2 ： MeOH 9：1）、塩酸塩を形成させた後、表題化合物I-dqを得た（収率45％）。 $^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm）： 10.30（1H, s），7.57（3H, bb），7.20（1H, t），4.42（1H, m），3.27（1H, m），3.17（2H, m），2.78（2H, t），2.50-1.15（19H, m），0.78（3H, s），0.68（3H, s）。

【0214】

[実施例96]

3-(4-アミノブチルアミド)-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オン塩酸塩（I-dr）

実施例4に記載の手順に従い、3-(4-アミノブチルアミド)アンドロスタン-6,17-ジオンフマル酸塩（調製例74、220 mg）から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し（ SiO_2 ； CH_2Cl_2 ： MeOH 9：1）、塩酸塩を形成させた後、表題化合物I-drを得た（収率57％）。 $^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm）： 10.25（1H, s），7.85（1H, d），7.76（3H, bb），3.45（1H, m），3.26（1H, m），2.76（2H, m），2.45-1.15（23H, m），0.78（3H, s），0.66（3H, s）。

【0215】

[実施例97]

3-(3-アミノプロピオンアミド)-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オン塩酸塩（I-ds）

実施例4に記載の手順に従い、3-(3-アミノプロピオンアミド)アンドロスタン-6,17-

10

20

30

40

50

ジオンフマル酸塩（調製例75、190 mg）から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し（ SiO_2 ； CH_2Cl_2 ： MeOH 9：1）、塩酸塩を形成させた後、表題化合物I-dsを得た（収率62%）。 $^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm）： 10.30（1H, s），8.01（1H, d），7.76（3H, bb），3.48（1H, m），3.28（1H, m），2.96（2H, m），2.45-1.15（21H, m），0.78（3H, s），0.67（3H, s）。

【0216】

[実施例98]

3-(3-N-メチルアミノプロポキシ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩（I-dt）

3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノプロポキシ]-6-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン)（調製例76、105 mg）/ THF（5 mL）の溶液を、5M HCl / EtOAc（0.2 mL）の溶液により処理し、0 にて1.5時間攪拌した。蒸発させ、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し（ SiO_2 ； CH_2Cl_2 ： MeOH ： NH_3 9：1：0.1）、濃縮画分にフマル酸を加えた後、白色固体として表題化合物I-dt（61 mg、62%）を得た。 $^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm）： 10.43（1H, bb），9.00（3H, bb），6.45（2H, s），3.55-2.80（6H, m），2.49（3H, s），2.45-0.89（21H, m），0.76（3H, s），0.65（3H, s）。

10

【0217】

[実施例99]

3-(3-N-メチルアミノプロポキシ)-6-ヒドロキシメチルアンドロスタン-17-オンフマル酸塩（I-du）

3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノプロポキシ]-6-ヒドロキシメチルアンドロスタン-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン)（調製例77、100 mg）/ THF（5 mL）の溶液を5M HCl / EtOAc（0.15 mL）の溶液により処理し、0 にて1.5時間攪拌した。その混合物を蒸発させ、残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した（ SiO_2 ； CH_2Cl_2 ： MeOH ： NH_3 9：1：0.1）。濃縮画分にフマル酸を加えた後、白色固体として表題化合物I-duを得た（100 mg、85%）。 $^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm）： 10.00（3H, bb），6.41（2H, s），4.33（1H, bb），3.50-2.80（7H, m），2.49（3H, s），2.45-0.55（23H, m），0.77（6H, s）。

20

【0218】

[実施例100]

3-(2-アミノエチルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩（I-dv）

3-(2-トリフルオロアセトアミドエチルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オン（調製例78、115 mg）/（ MeOH / H_2O 95/5）（7 mL）の攪拌溶液に、 K_2CO_3 （159 mg）を加えた。その混合物を1.5時間還流し、次いで濃縮し、水により洗浄し、 CH_2Cl_2 により抽出し、 Na_2SO_4 により乾燥させた。フマル酸（27 mg）を加え、得られた溶液を蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した（ SiO_2 、 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_3 9/1/0.1）。濃縮画分に、化学量論量のフマル酸 / MeOH を加えた。その溶液を濃縮し、得られた混合物を遠心分離した。得られた固体を Et_2O / EtOH 9/1（0.8 mL）により洗浄し、遠心分離した後、表題化合物I-dv（53 mg、50%）を得た。 $^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm）： 10.45（1H, s），8.10（3H, m），6.35（2H, s），3.29（1H, dd），3.22（1H, m），2.86（2H, t），2.67（1H, m），2.60（2H, t），2.50-0.80（20H, m），0.76（3H, s），0.67（3H, s）。

30

40

【0219】

[実施例101]

3-(3-アミノプロピルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オンヘミフマル酸塩（I-dw）

3-(3-トリフルオロアセトアミドプロピルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オン（調製例79、53 mg）から出発して、実施例100に記載のように調製し、表題

50

化合物を得た (収率50%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.39 (1H, s), 8.00 (4H, bb), 6.35 (2H, s), 3.29 (1H, dd), 3.21 (1H, m), 2.70 (2H, m), 2.50-0.90 (23H, m), 0.76 (3H, s), 0.68 (3H, s)。

【 0 2 2 0 】

[実施例102]

3 -(4-アミノブチルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-dx)

3 -(4-トリフルオロアセトアミドブチルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オン (調製例80、120 mg) から出発して、実施例100に記載のように調製し、表題化合物を得た (収率53%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.43 (1H, s), 8.00 (3H, m), 6.35 (2H, s), 3.28 (1H, dd), 2.73 (2H, m), 2.64 (1H, m), 2.50-1.15 (25H, m), 0.78 (3H, s), 0.68 (3H, s)。

10

【 0 2 2 1 】

[実施例103]

3 -(3-N-メチルアミノプロピルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オンヘミフマル酸塩 (I-dy)

3 -(3-N-メチルトリフルオロアセトアミドプロピルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オン (調製例81、115 mg) から出発して、実施例100に記載のように調製し、表題化合物を得た (収率50%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.43 (1H, s), 8.00 (3H, m), 6.35 (1H, s), 3.28 (1H, dd), 3.22 (1H, m), 2.67 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.50-0.80 (23H, m), 0.76 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

20

【 0 2 2 2 】

[実施例104]

3 -(3-アミノプロピルチオ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-dz)

3 -(3-N-トリフルオロアセトアミドプロピルチオ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン (調製例82、85 mg) / (MeOH/H₂O 8/2) (5 mL) の溶液に、Ambersep 900 OH (1.4 g) を加え、その混合物を一晩室温にて攪拌した。得られた樹脂を濾過し、溶媒を少量になるまで蒸発させた。フマル酸 (20 mg) を加え、その溶液を蒸発乾固させた。得られた固体をEt₂Oにより洗浄し、濾過し、乾燥させ、白色粉末として表題化合物I-dzを得た (80 mg、収率90%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 9.50 (4H, bb), 6.38 (2H, s), 4.73 (1H, m), 4.41 (1H, m), 3.24 (1H, m), 2.81 (2H, m), 2.56-0.84 (24H, m), 0.75 (3H, s), 0.65 (3H, s)。

30

【 0 2 2 3 】

[実施例105]

3 -(3-N-メチルアミノプロピルチオ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-ea)

3 -(3-N-メチルトリフルオロアセトアミドプロピルチオ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン (調製例83、75 mg) から出発して、実施例80に記載のように調製し、表題化合物を得た (収率60%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.00 (3H, bb), 6.40 (2H, s), 4.73 (1H, m), 4.41 (1H, m), 3.25 (1H, m), 2.80 (2H, m), 2.50-0.89 (24H, m), 2.45 (3H, s), 0.75 (3H, s), 0.65 (3H, s)。

40

【 0 2 2 4 】

[実施例106]

3 -[(S)-3-アミノプロピルスルフィニル]-6-メチレンアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-eb)

3 -[(S)-3-トリフルオロアセトアミドプロピルスルホニル]-6-メチレンアンドロスタン-17-オン (調製例84、100 mg) から出発して、実施例104に記載のように調製し、表題化合物を得た (収率90%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.98 (3H, b), 6.42 (2H, s), 4.72 (1H, m), 4.41 (1H, m), 3.24 (3H, m), 2.50-0.86 (24H, m), 0.75 (3H, s), 0.65 (3H, s)。

50

【 0 2 2 5 】

[実施例107]

3 -[(R)-3-アミノプロピルスルフィニル]-6-メチレンアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-ec)

3 -[(R)-3-トリフルオロアセトアミドプロピルスルホニル]-6-メチレンアンドロスタン-17-オン (調製例85、70 mg) から出発して、実施例104に記載のように調製し、表題化合物を得た (収率90%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.98 (3H, bb), 6.42 (2H, s), 4.70 (1H, m), 4.41 (1H, m), 3.24 (3H, m), 2.50-0.86 (24H, m), 0.75 (3H, s), 0.65 (3H, s)。

【 0 2 2 6 】

[実施例108]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-7 -メトキシメチルアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-ed)

7 -メトキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (調製例86) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、白色粉末として表題化合物を得た (収率80%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.95 (3H, bb), 3.35 (3H, s), 3.15 (2H, m), 2.53-0.75 (25H, m), 0.85 (3H, s), 0.78 (3H, s)。

【 0 2 2 7 】

[実施例109]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-7 -メトキシアンドロスタン-17-オンヘミフマル酸塩 (I-ee)

7 -メトキシアンドロスタン-3,17-ジオン (調製例87) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製した。フラッシュ・クロマトグラフィーにかけ (SiO₂、CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃ 9 : 1 : 0.1)、画分を濃縮し、フマル酸を加え、濾過した後、白色粉末として表題化合物を得た (収率75%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.98 (3H, bb), 6.42 (1H, s), 3.35 (3H, s), 2.58-1.00 (25H, m), 0.86 (3H, s), 0.78 (3H, s)。

【 0 2 2 8 】

[実施例110]

3 -(2-アミノエチルチオ)-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-ef)

3 -(2-トリフルオロアセトアミドエチルチオ)-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オン (調製例88、120 mg) / (MeOH /H₂O 95/5) (7 mL) の攪拌溶液に、K₂CO₃ (170 mg) を加えた。その混合物を1.5時間還流し、次いで濃縮し、水により洗浄し、CH₂Cl₂により抽出し、Na₂SO₄により乾燥させた。フマル酸 (30 mg) を加え、得られた溶液を蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 9/1/0.1)。濃縮画分に、化学量論量のフマル酸 / MeOHを加えた。その溶液を濃縮し、得られた混合物を遠心分離した。得られた固体をEt₂O /EtOH 9/1 (1 mL) により洗浄し、遠心分離した後、表題化合物を得た (55 mg、50%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.45 (1H, s), 8.10 (3H, m), 6.35 (2H, s), 3.30 (1H, dd), 3.22 (1H, m), 2.86 (2H, t), 2.67 (1H, m), 2.60 (2H, t), 2.50-0.80 (20H, m), 0.76 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

【 0 2 2 9 】

[実施例111]

3 -(3-アミノプロピルチオ)-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-eg)

3 -(3-トリフルオロアセトアミドプロピルチオ)-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オン (調製例89、53 mg) から出発して、実施例110に記載のように調製し、表題化合物を得た (収率50%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.39 (1H, s), 8.00 (4H, bb), 6.35 (2H, s), 3.31 (1H, dd), 3.22 (1H, m), 2.70 (2H, m), 2.50

10

20

30

40

50

-0.90 (23H, m), 0.76 (3H, s), 0.68 (3H, s)。

【 0 2 3 0 】

[実施例112]

3 -(4-アミノブチルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-eh)

3 -(4-トリフルオロアセトアミドブチルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オン (調製例90、120 mg) から出発して、実施例110に記載のように調製し、表題化合物を得た (収率53%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.43 (1H, s), 8.00 (3H, m), 6.35 (2H, s), 3.31 (1H, dd), 2.73 (2H, m), 2.66 (1H, m), 2.50-1.15 (25H, m), 0.78 (3H, s), 0.68 (3H, s)。

10

【 0 2 3 1 】

[実施例113]

(E,Z) 3-(3-N-メチルアミノプロポキシミノ)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-7,17-ジオンフマル酸塩 (I-ei)

6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-3,7,17-トリオン (II-cb、調製例52) および3-N-メチルアミノプロポキシアミン二塩酸塩 (III-b、調製例54) から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率80%を得た。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、CH₂Cl₂/MeOH/26%NH₄OH 90/10/1)。濃縮画分に、化学量論量のフマル酸 / MeOHを加えた。生じた沈殿物を濾過し、表題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.44 (2H, bb), 6.40 (2H, s), 4.37 (1H, t), 3.96 (2H, m), 3.41 (2H, m), 2.80 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.40-1.10 (21H, m), 0.98 (3H, s), 0.82 (3H, s)。

20

【 0 2 3 2 】

[実施例114]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシミノ)-6 -ヒドロキシメチル-7 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-ej)

6 -ヒドロキシメチル-7 -ヒドロキシアンドロスタン-3,17-ジオン (調製例91) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率85%を得た。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗製生成物をEt₂Oにより倍散し、次いでH₂Oに溶解させ、凍結乾燥させ、表題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.02 (3H, bb), 4.35 (1H, t), 4.26 (1H, d), 3.96 (2H, m), 3.86 (1H, m), 3.40 (2H, t), 2.97 (2H, m), 2.40-1.10 (19H, m), 0.99 (3H, s), 0.82 (3H, s)。

30

【 0 2 3 3 】

[実施例115]

(E,Z) 3-(3-N-メチルアミノプロポキシミノ)-6 -ヒドロキシメチル-7 -ヒドロキシアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-ek)

6 -ヒドロキシメチル-7 -ヒドロキシアンドロスタン-3,17-ジオン (調製例91) および3-N-メチルアミノプロポキシアミン二塩酸塩 (III-b、調製例54) から出発して、実施例1に記載のように調製し、収率80%を得た。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗製生成物をEt₂Oにより倍散し、次いでH₂Oに溶解させ、凍結乾燥させ、表題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.44 (2H, bb), 4.35 (1H, t), 4.26 (1H, d), 3.96 (2H, m), 3.86 (1H, m), 3.40 (2H, m), 2.80 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.40-1.10 (21H, m), 0.99 (3H, s), 0.85 (3H, s)。

40

【 0 2 3 4 】

[実施例116]

(E,Z)-3-[(S)-2-アミノプロポキシミノ]アンドロスタン-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-el)

6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-at、調製例20、500 mg) および (S)-2-アミノプロポキシアミン二塩酸塩 (調製例92、257 mg) から出発して、実施

50

例1に記載のように調製した。粗製生成物をMeOH/EtOAcから結晶化し、白色固体として表題化合物を得た(503 mg、75%)。NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)： 10.50 (1H, s), 7.98 (3H, m), 3.97 (2H, m), 3.40 (1H, m), 3.11 (0.5H, m), 3.05 (0.5H, m), 2.54-1.15 (22H, m), 0.79 (3H, s), 0.78 (3H, s)。

【 0 2 3 5 】

[実施例117]

(E,Z)-3-[(R)-2-アミノプロポキシイミノ]アンドロスタン-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-em)

6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-at、調製例20、500 mg) および (R)-2-アミノプロポキシアミン二塩酸塩 (調製例93、257 mg) から出発して、実施例1に記載のように調製した。粗製生成物をMeOH/EtOAcから結晶化し、白色固体として表題化合物を得た (503 mg、75%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)： 10.50 (1H, s), 7.98 (3H, m), 3.97 (2H, m), 3.40 (1H, m), 3.11 (0.5H, m), 3.05 (0.5H, m), 2.54-1.15 (22H, m), 0.79 (3H, s), 0.78 (3H, s)。

10

【 0 2 3 6 】

[実施例118]

(E,Z) 3-(2-アミノ-2-メチルプロポキシイミノ)-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-en)

6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-at、調製例20、500 mg) および2-アミノ-2-メチル-1-プロポキシアミン二塩酸塩 (調製例94、279 mg) から出発して、実施例1に記載のように調製した。粗製生成物をMeOH/EtOAcから結晶化し、白色固体として表題化合物を得た (485 mg、70%)。NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)： 10.50 (1H, s), 7.84 (3H, m), 3.16 (0.5H, m), 3.08 (0.5H, m), 2.54-1.21 (21H, m), 1.20 (6H, s), 0.79 (3H, s), 0.77 (3H, s)。

20

【 0 2 3 7 】

[実施例119]

(E,Z) 3-(3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシイミノ)-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-eo)

6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-at、調製例20、500 mg) および3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシアミン二塩酸塩 (調製例95、279 mg) から出発して、実施例1に記載のように調製した。粗製生成物をMeOH/EtOAcから結晶化し、白色固体として表題化合物を得た (519 mg、75%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)： 10.35 (1H, bb), 7.50 (3H, bb), 4.08 (m, 2H), 3.30-2.80 (5H, m), 1.22 (6H, s), 0.79 (6H, s)。

30

【 0 2 3 8 】

[実施例120]

(E,Z) 3-(2-アミノエトキシイミノ)-7-ジフルオロメチレンアンドロスタン-17-オン塩酸塩 (I-ep)

7-ジフルオロメチレンアンドロスタン-3,17-ジオン (調製例96、150 mg) および2-アミノエトキシアミン二塩酸塩 (66 mg) から出発して、実施例1に記載のように調製した。残渣をTHF/Et₂O 9/1により倍散した。濾過し、真空下において乾燥させた後、黄色の固体として表題化合物を得た (88 mg、50%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm)： 7.45 (3H, bs), 4.05 (2H, m), 3.10-0.95 (22H, m), 0.98 (3H, s), 0.80 (3H, s)。

40

【 0 2 3 9 】

[実施例121]

3-[3-(N-メチルアミノ)プロピオニルオキシ]-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-eq)

3-[3-(N-カルボベンジルオキシ-N-メチルアミノ)プロピオニルオキシ]-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オン (調製例97、160 mg) および10%Pd/C (10 mg) / EtOH (7 mL) の混合物を、H₂下、大気圧において、1時間攪拌した。その混合物をセライトを

50

通して濾過した。濾液を理論量のフマル酸により処理し、蒸発乾固させた。残渣をEtOAc/Et₂O 9/1により倍散し、濾過し、3-[3-(N-メチルアミノ)プロピオニルオキシ]-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (129 mg、84%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.30 (s, 1H), 7.83 (m, 3H), 6.40 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.00-1.10(m, 24H), 2.42 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。

【0240】

[実施例122]

3-[(2,2-ジメチル)-3-アミノプロピオニルオキシ]-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オンフマル酸塩 (I-er)

3-[(2,2-ジメチル)-3-(N-カルボベンジルオキシ)アミノプロピオニルオキシ]-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-オン (調製例98、500 mg) から出発して、実施例121に記載のように調製し、白色固体として表題化合物を得た (397 mg、80%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.20 (1H, s), 7.98 (4H, bb), 6.40 (2H, s), 4.58 (1H, m), 3.00-1.10 (20H, m), 0.78 (3H, s), 0.72 (3H, s)。

【0241】

[調製例1]

3,17-ジオキソアンドロスタン-6-イル硝酸塩 (II-aa)

0 にて冷却した無水酢酸 (2.53 mL) および65% HNO₃ (0.592 mL) の溶液に、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-オール (2.5 g) を加えた。2時間後、その混合物に氷および5% NaHCO₃水溶液を慎重に加えてクエンチし、CH₂Cl₂により抽出した (3×)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させ、白色固体として3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-イル硝酸塩を得た (2.50 g、89%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 4.94 (m, 1H), 3.94-3.75 (m, 8H), 2.24-0.74 (m, 20H), 0.98 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。

【0242】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-イル硝酸塩 (2.50 g) およびp TSA・H₂O (6.05 g) / アセトン (150 mL) の溶液を室温にて1.5時間攪拌した。その溶液を5%水性NaHCO₃を加えて中和し、アセトンを蒸発させた。水相をCH₂Cl₂ (3×50 mL) により抽出した。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、シクロヘキサン / アセトン / CH₂Cl₂ 70/15/15)。白色固体として表題化合物II-aaを得た (1.66 g、75%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 5.09 (ddd, 1H), 2.60-0.95 (m, 17H), 1.25 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

【0243】

[調製例2]

3,17-ジオキソアンドロスタン-6-イル硝酸塩 (II-ab)

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-オールから、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-イル硝酸塩 (調製例1) の調製についての上記の手順に従い、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-イル硝酸塩を調製した (収率50%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 5.16 (m, 1H), 3.93-3.76 (m, 8H), 2.20-0.77 (m, 20H), 1.00 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。

【0244】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-イル硝酸塩から、3,17-ジオキソアンドロスタン-6-イル硝酸塩 (II-aa、調製例1) の調製についての上記の手順に従って調製し、収率75%を得た。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、シクロヘキサン / アセトン / CH₂Cl₂ 70/15/15)、II-abを得た。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 5.24 (ddd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.57-0.96 (m, 19H), 1.25 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

【0245】

[調製例3]

10

20

30

40

50

6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac)

N₂下において攪拌しているイソシアン化トルエン-4-スルホニルメチル (2.23 g) / 無水DMSO (13 mL) の溶液に、カリウムtert-ブトキシド (3.55g) を加えた。5分間攪拌した後、無水MeOH (0.40 mL) を滴加し、10分後、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-オン (3.27 g) を加えた。72時間後、室温にて、反応混合液にH₂Oを加えてクエンチし、その混合物に1N HClを加えて中和し、EtOAcにより抽出した (3×)。合わせた有機抽出物をH₂O、5%NaHCO₃溶液により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / EtOAc 70 / 30)、6 -シアノ-3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタンを得た (1.05 g、31%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 3.95-3.70 (m, 8H), 2.60 (m, 1H), 2.14-0.74 (m, 20H), 0.89 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。

10

【0246】

6 -シアノ-3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン(1.05 g) およびpTSA・H₂O (2.46 g) / アセトン (105 mL) の溶液を室温にて3時間攪拌した。その溶液を5%水性NaHCO₃を加えて中和し、アセトンを蒸発させた。その水性懸濁液をCH₂Cl₂により抽出した (3×)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / EtOAc 70/30)、白色固体として表題化合物II-acを得た (0.62 mg、75%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 2.82 (ddd, 1H), 2.87-0.80 (m, 20H), 1.16 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。

20

【0247】

[調製例4]

5 -ヒドロキシアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ad)

0 にて冷却し、攪拌している3 -ヒドロキシアンドロスト-5-エン-17-オン (0.81g) / CH₂Cl₂ (7.4 mL) の溶液に、mCPBA (0.77 mg) / CH₂Cl₂ (13.6 mL) の溶液を滴加した。0 に0.5時間おき、室温に0.5時間おいた後、10%Na₂SO₃水溶液を加えた。その混合物を5%NaHCO₃溶液を加えて中和し、CH₂Cl₂により抽出した (3×100 mL)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / CH₂Cl₂ / アセトン 60/20/20)、3 -ヒドロキシ-5 ,6 -エポキシアンドロスタン-17-オン (0.64 g、75%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 4.62 (d, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.87 (d, 1H), 2.44-0.56 (m, 19H), 1.00 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。

30

【0248】

N₂下において攪拌しているLiAlH₄ (0.247 mg) / THF (10.5 mL) の懸濁液に、3 -ヒドロキシ-5 ,6 -エポキシアンドロスタン-17-オン (0.64 g) / THF (20 mL) の溶液を滴加し、その混合物を還流しながら8時間攪拌した。その懸濁液を氷浴により冷却し、次いでH₂O (1 mL) および4N NaOH (0.20 mL) を慎重に加えてクエンチした。その混合物をセライトパッドを通して濾過し、濾過ケーキをTHF (3×10 mL) により洗浄した。濾液をNa₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させ、残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / CH₂Cl₂ / アセトン 40/30/30)、アンドロスタン-3 ,5 ,17 -トリオール (0.48 g、74%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 4.37 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.39 (m, 1H), 1.87-0.80 (m, 21H), 0.86 (s, 3H), 0.59 (s, 3H)。

40

【0249】

アンドロスタン-3 ,5 ,17 -トリオール (0.48 g) およびIBX (0.72 g) / DMSO (8 mL) の溶液を一晩 -15 にて攪拌し、次いで室温にてH₂O (40 mL) を加えてクエンチした。15分間攪拌した後、その混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAcにより洗浄した。層を分離し、水相をEtOAc (3×40 mL) により抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / CH₂Cl₂ / アセトン 60/20/20)、表題化合物II-adを得た (0.36 g、75%)。

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、アセトン- d_6 、TMSからのppm) : 3.48 (s, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.60-1.18 (m, 20H), 1.23 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

【 0 2 5 0 】

[調製例5]

5 -ヒドロキシ-6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ae)

3 -ヒドロキシアンドロスト-5-エン-17-オン (13.0 g) およびIBX (25.3 g) / THF (260 mL) の混合物を、攪拌しながら4時間加熱還流した。室温に冷ました後、その混合物を濾過し、得られた固体をEtOAc (3×50 mL) により洗浄した。濾液を蒸発乾固させた。残渣を CH_2Cl_2 に溶かし、その懸濁液を濾過した。濾液を蒸発乾固させ、残渣を $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 9/1 (65 mL) により倍散した。濾過し、真空下において乾燥させた後、5-アンドロステン-3,17-ジオン (8.68 g, 67%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、アセトン- d_6 、TMSからのppm) :

5.40 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.76-1.06 (m, 18H), 1.29 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

【 0 2 5 1 】

5-アンドロステン-3,17-ジオン (4.72 g)、エチレングリコール (37 mL) およびpTSA (0.219 g) / トルエン (530 mL) の溶液を、Dean-Starkトラップを用いて還流しながら12時間攪拌した。室温に冷ました後、その混合物を5% NaHCO_3 水溶液により中和した。有機層を分離し、 H_2O (2×350 mL) により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させ、白色固体として3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-5-アンドロステンを得た (6.11 g, 9%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、アセトン- d_6 、TMSからのppm) : 5.25 (m, 1H), 3.93-3.76 (m, 8H), 2.72 (d, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.12-0.80 (m, 18H), 1.04 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。

【 0 2 5 2 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-5-アンドロステンから、3 -ヒドロキシ-5 ,6 -エポキシアンドロスタン-17-オン (調製例4) の調製についての上記の手順によって3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-5 ,6 -エポキシアンドロスタンを調製した (収率45%) 。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO_2 、n-ヘキサン / EtOAc 80/20)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、アセトン- d_6 、TMSからのppm) : 3.92-3.75 (m, 8H), 2.68 (m, 1H), 2.56 (d, 1H), 1.99-1.06 (m, 18H), 1.09 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

【 0 2 5 3 】

N_2 下において攪拌している3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-5 ,6 -エポキシアンドロスタン (2.26 g) / 無水トルエン (20 mL) の溶液に、1M $\text{Et}_2\text{AlCl}/\text{トルエン}$ (10.4 mL) を滴加した。24時間後、室温にて、EtOAc (20 mL)、KF (23.5 g) および H_2O (1.4 mL) を加えた。その混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAcにより洗浄した。有機層を Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO_2 、n-ヘキサン / CH_2Cl_2 / アセトン 80/10/10)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-5 -ヒドロキシ-6 -シアノアンドロスタンを得た (1.39 g, 57%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、アセトン- d_6 、TMSからのppm) : 4.45 (s, 1H), 4.07-3.75 (m, 8H), 2.73 (dd, 1H), 2.31 (d, 1H), 2.00-2.21 (m, 18H), 1.24 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。

【 0 2 5 4 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-5 -ヒドロキシ-6 -シアノアンドロスタンから、6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-aiを調製した (収率82%) 。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO_2 、n-ヘキサン / CH_2Cl_2 / アセトン 60/20/20)、表題化合物II-aeを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、アセトン- d_6 、TMSからのppm) : 4.27 (s, 1H), 3.21 (d, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.62-1.24 (m, 18H), 1.50 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

【 0 2 5 5 】

[調製例6]

6-(E)-ヒドロキシイミノ-7 -メチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-af)

-78 にて冷却し、攪拌している3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6 -オン (0.20 g) / 無水THF (3 mL) の溶液に、1.5 M LDA / THF (0.41 mL) の溶液を滴加

した。15分後、 CH_3I (0.13 mL) を滴加した。その混合物を -20°C にて3時間攪拌し、次いで39% NH_4Cl 水溶液を慎重に加えてクエンチし、 CH_2Cl_2 により抽出した (2×50 mL)。合わせた有機抽出物を H_2O により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO_2 、 n -ヘキサン/ CH_2Cl_2 /アセトン 90/5/5)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-メチルアンドロスタン-6-オンを得た (0.91g、44%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、アセトン- d_6 、TMSからのppm) : 3.95-3.78 (m, 8H), 2.76 (dd, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.08-1.17 (m, 17H), 1.09 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.76 (s, 3H)。

【0256】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-メチルアンドロスタン-6-オン (1.10 g) / THF (22 mL) の攪拌溶液に、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.332 g)、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (1.71 g) / H_2O (7.2 mL) の溶液を加えた。室温にて一晩攪拌した後、 NaCl を加え、その混合物を EtOAc により抽出した (2×)。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させ、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6(E)-ヒドロキシイミノ-7-メチルアンドロスタン (1.08 g、93%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 $\text{DMSO-}d_6$ 、TMSからのppm) : 10.34 (s, 1H), 3.88-3.71 (m, 8H), 3.16 (dd, 1H), 2.22-0.86 (m, 21H), 0.74 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

【0257】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-(E)-ヒドロキシイミノ-7-メチルアンドロスタン-6-オンから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-afを調製した (収率85%)。合わせた有機抽出物を H_2O により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、アセトン- d_6 、TMSからのppm) : 3.05 (dd, 1H), 2.64-1.09 (m, 21H), 1.01 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

【0258】

[調製例7]

6,6-エチレンジオキシアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ag)

アンドロスタン-3,6,17-トリオール (3.00 g) / (CH_2Cl_2 / アセトン / H_2O) (300 / 150 / 6 mL) の溶液に、活性化 MnO_2 (30.0 g、345 mmol) を8時間にわたって3つに分けて加えた。その混合物を 45°C にて一晩攪拌した。室温に冷ました後、その混合物をセライトを通して濾過した。濾液を蒸発させ、残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO_2 、 CH_2Cl_2 / n - n -ヘキサン/ i - PrOH 10/5/1)、3,17-ジヒドロキシアンドロスタン-6-オンを得た (0.89 g、30%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 $\text{DMSO-}d_6$ 、TMSからのppm) : 4.54 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.27 (dd, 1H), 2.08-0.90 (m, 19H), 0.62 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。

【0259】

3,17-ジヒドロキシアンドロスタン-6-オンから、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-5-アンドロステン (調製例5) の調製についての上記の手順によって6,6-エチレンジオキシアンドロスタン-3,17-ジオールを調製した (収率70%)。合わせた有機抽出物を H_2O により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させ、6,6-エチレンジオキシアンドロスタン-3,17-ジオールを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 $\text{DMSO-}d_6$ 、TMSからのppm) : 4.45 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 3.90-3.57 (m, 4H), 3.41 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 1.87-0.53 (m, 20H), 0.84 (s, 3H), 0.60 (s, 3H)。

【0260】

N_2 下において、6,6-エチレンジオキシアンドロスタン-3,17-ジオール (0.216 g) / CH_2Cl_2 (8.7 mL) の溶液に、 NMNO (0.217 g)、TPAP (10.8mg) および4-モレキュラーシーブ (0.30 g) を加えた。その混合物を1時間攪拌し、次いで SiO_2 を加えた。その混合物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO_2 、 n -ヘキサン / EtOAc 50/50)、表題化合物II-agを得た (0.154 g、72%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、アセトン- d_6 、TMSからのppm) : 4.04-3.70 (m, 4H), 2.52-0.82 (m, 20H), 1.18 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

【 0 2 6 1 】

[調製例8]

6-メチレンアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ah)

N₂下、0℃にて冷却し、攪拌している臭化メチルトリフェニルホスホニウム (9.50 g) / 無水THF (77 mL) の懸濁液に、カリウムtert-ブトキシド (2.91 g) を加えた。10分間攪拌した後、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-オン (2.60 g) / 無水THF (77mL) の溶液を室温にて0.5時間にわたって滴加した。0.5時間後、室温にて、その混合物を5%NaH₂PO₄水溶液を加えてクエンチし、Et₂O (2×60mL) により抽出した。合わせた有機抽出物を5%NaH₂PO₄水溶液、塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、シクロヘキサン / EtOAc 85/15)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-メチレンアンドロスタンを得た (2.66 g、97 %)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 4.68 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.88-3.71 (m, 8H), 2.27-0.78 (m, 20H), 0.74 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

10

【 0 2 6 2 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-メチレンアンドロスタンから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-ahを調製した (収率87%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 4.85 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 2.63-1.02 (m, 20H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

20

【 0 2 6 3 】

[調製例9]

6-ヒドロキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ai)

N₂下、0℃にて攪拌している3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-メチレンアンドロスタン (調製例8、2.89 g) / 無水THF (29 mL) の溶液に、1M BH₃・THF複合体 / THF (5.21 mL) を加えた。加え終わったら、その混合物を0℃にて3時間攪拌した。H₂O (2.3 mL) を注意して滴加し、これに3N NaOH (3 mL) および9.8 M H₂O₂ (0.91 mL) を続けた。室温にて一晩攪拌した後、H₂O (20 mL) を加えた。その混合物をEtOAc (2×20 mL) により抽出した。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / EtOAc 45/55)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-ヒドロキシメチルアンドロスタンを得た (2.86 g、95%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 3.94-3.75 (m, 8H), 3.52 (m, 2H), 3.36 (t, 1H), 2.05-0.65 (m, 21H), 0.84 (s, 3H), 0.81 (s, 3H)。

30

【 0 2 6 4 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-ヒドロキシメチルアンドロスタンから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物(II-ai) を調製した (収率85%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 3.71-3.47 (m, 3H), 2.82-0.79 (m, 21H), 1.08 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

40

【 0 2 6 5 】

[調製例10]

6-メトキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-aj)

N₂下、0℃にて攪拌している3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-ヒドロキシメチルアンドロスタン (調製例9、0.80 g) / 無水THF (11 mL) の溶液に、NaH (60%分散物、96 mg) を加えた。0℃にて1時間攪拌した後、その混合物に、CH₃I (144 μL) を加えた。室温にて一晩攪拌した後、H₂O (10 mL) を加えた。その混合物をEtOAc (2×20 mL) により抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / アセトン 90/10

50

)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -メトキシメチルアンドロスタン(0.70 g、84 %)を得た。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm)： 3.94-3.73 (m, 8H), 3.32 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.98-0.65 (m, 21H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。

【0266】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -メトキシメチルアンドロスタンから、6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-ajを調製した(収率90%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した(SiO₂、n-ヘキサン/CH₂Cl₂/アセトン 70/10/20)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm)： 3.45 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.80-0.80 (m, 21H), 1.10 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

10

【0267】

[調製例11]

6 -ビニルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ak)

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン(調製例9、0.63 g)/DMSO (6 mL) の溶液に、IBX (0.87 g) を加え、室温にて1時間攪拌した。その混合物をH₂O (30 mL) およびEt₂O (30 mL) を加えてクエンチした。15分間攪拌した後、その混合物を濾過し、濾過ケーキをEt₂Oにより洗浄した。層を分離し、水相をEt₂Oにより抽出した(3×)。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し(SiO₂、n-ヘキサン/EtOAc 75/35)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -ホルミルアンドロスタンを得た(0.52 g、83 %)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm)： 9.92 (d, 1H), 3.96-3.75 (m, 8H), 2.32-0.68 (m, 21H), 0.81 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)。

20

【0268】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -ホルミルアンドロスタン(0.61 g)、K₂CO₃ (0.90 g)/MeOH (57 mL) の混合物を室温にて一晩攪拌した。蒸発させた後、残渣をH₂O (20 mL) により処理し、EtOAc (3×30 mL) により抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(3×20 mL) により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させ、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -ホルミルアンドロスタンを得た(0.57 g、94%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm)： 9.41 (d, 1H), 3.95-3.72 (m, 8H), 2.24-0.73 (m, 21H), 0.90 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。

30

【0269】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -ホルミルアンドロスタンから、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-メチルアンドロスタン(調製例8) の調製についての上記の手順によって3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -ビニルアンドロスタンを調製した(収率70%)。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した(SiO₂、n-ヘキサン/EtOAc 88/12)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm)： 5.47 (m, 1H), 4.91 (m, 2H), 3.94-3.73 (m, 8H), 2.00-0.67 (m, 21H), 0.88 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。

【0270】

40

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -ビニルアンドロスタンから、6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-akを調製した(収率92%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm)： 5.51 (m, 1H), 4.97 (m, 2H), 2.53-0.82 (m, 21H), 1.14 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。

【0271】

[調製例12]

6 -(2-ヒドロキシエチル)アンドロスタン-3,17-ジオン (II-al)

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -ビニルアンドロスタン(調製例11) から、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン(調製例9) の調製

50

についての上記の手順によって3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-(2-ヒドロキシエチル)アンドロスタンを調製した(収率96%)。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した(SiO_2 、n-ヘキサン/アセトン 80/20)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm): 4.25 (t, 1H), 3.86-3.70 (m, 8H), 3.35 (m, 2H), 1.91-0.42 (m, 23H), 0.75 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)。

【0272】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-(2-ヒドロキシエチル)アンドロスタンから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-alを調製した(収率100%)。合わせた有機抽出物を H_2O により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm): 4.32 (t, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.46-0.54 (m, 23H), 0.98 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)。

10

【0273】

[調製例13]

3,17-ジオキソアンドロスタン-6-カルバルデヒド (EZ)-オキシム (II-am)

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-ホルミルアンドロスタン(調製例11、0.50 g) / ピリジン (10 mL) の攪拌溶液に、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.16 g) を加えた。室温にて一晩攪拌した後、溶液を蒸発させた。残渣を H_2O により処理し、 CH_2Cl_2 により抽出した(2×)。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させ、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-カルバルデヒド-(EZ)-オキシムを得た(収率87%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm): 10.58 (s, 0.15H), 10.35 (s, 0.85H), 6.98 (d, 0.85H), 6.28 (d, 0.15H), 3.90-3.68 (m, 8H), 2.89 (m, 0.15H), 2.04 (m, 0.85H), 1.93-0.55 (m, 20H), 0.79 (s, 3H), 0.76 (s, 3H)。

20

【0274】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-カルバルデヒド-(E,Z)-オキシムから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-amを調製した(収率80%)。合わせた有機抽出物を H_2O により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し(SiO_2 、n-ヘキサン/ CH_2Cl_2 /アセトン 40/20/20)、表題化合物II-amを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm): 10.72 (s, 0.1H), 10.44 (s, 0.9H), 7.05 (d, 0.9H), 6.35 (d, 0.1H), 2.50-0.72 (m, 21H), 1.03 (s, 3H), 0.80 (s, 3H)。

30

【0275】

[調製例14]

6-ヒドロキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-an)

攪拌している3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-ホルミルアンドロスタン(調製例11、0.52 g) / (ジオキサン/ H_2O 9/1) (25 mL) の懸濁液に、 NaBH_4 (0.049 g) を加え、その混合物を室温にて一晩攪拌した。その溶液に NaCl を加え、層を分離した。水相を EtOAc により抽出した(3×)。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させ、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-ヒドロキシメチルアンドロスタンを得た(0.45 g、86%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、アセトン- d_6 、TMSからのppm): 3.94-3.75 (m, 8H), 3.57-3.25 (m, 3H), 1.98-0.60 (m, 21H), 0.86 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。

40

【0276】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-ヒドロキシメチルアンドロスタンから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-anを調製した(収率85%)。合わせた有機抽出物を H_2O により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、アセトン- d_6 、TMSからのppm): 3.50 (m, 3H), 2.52-0.74 (m, 21H), 1.11 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

【0277】

50

[調製例15]

6 -アセトキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ao)

0 にて攪拌している6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-an、調製例14、42 mg) / ピリジン (1.5 mL) の溶液に、DMAP (1 mg) およびAc₂Oを加えた。室温にて一晚攪拌した後、その溶液を蒸発させた。残渣を1N HClにより処理し、EtOAc (2×) により抽出した。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させ、表題化合物II-aoを得た (91%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 3.97 (m, 2H), 2.53-0.80 (m, 21H), 1.99 (m, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

【 0 2 7 8 】

10

[調製例16]

6 -メトキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ap)

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン(調製例14) から、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -メトキシメチルアンドロスタン(調製例10) の調製についての上記の手順によって3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -メトキシメチルアンドロスタンを調製した (収率84%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、シクロヘキサン / EtO₂ 80/20)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -メトキシメチルアンドロスタンを得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 3.92-3.70 (m, 8H), 3.25 (dd, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.14 (dd, 1H), 1.97-0.59 (m, 21H), 0.85 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。

20

【 0 2 7 9 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -メトキシメチルアンドロスタンから、6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-apを調製した (収率88%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 3.25 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.53-0.75 (m, 21H), 1.11 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。

【 0 2 8 0 】

[調製例17]

30

6 -カルボキシアンドロスタン-3,17-ジオン (II-aq)

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -ホルミルアンドロスタン(調製例11) から、6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって6 -ホルミルアンドロスタン-3,17-ジオンを調製した (収率85%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させ、6 -ホルミルアンドロスタン-3,17-ジオンを得た。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 9.50 (d, 1H), 2.56-0.82 (m, 21H), 1.16 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

【 0 2 8 1 】

攪拌している6 -ホルミルアンドロスタン-3,17-ジオン (1.77 g) / t-ButOH (35 mL) および5%Na₂HPO₄水溶液 (21.5 mL) の懸濁液に、1N水性KMnO₄ (35 mL) を加えた。室温に5分間おいた後、その混合物を40%NaHSO₃水溶液を加えてクエンチした。その懸濁液を濾過し、H₂Oにより洗浄し、濾液を凍結乾燥させた。残渣をH₂O (50 mL) に溶かし、EtOAc (4×70 mL) により抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させ、表題化合物II-aqを得た(1.80 g、96%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 11.99 (bb, 1H), 2.46-0.73 (m, 21H), 1.01 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)。

40

【 0 2 8 2 】

[調製例18]

6 -カルバモイルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ar)

攪拌している6 -カルボキシアンドロスタン-3,17-ジオン (II-aq、調製例17、600 mg) / 無水トルエン(12 mL) の懸濁液に、SOCl₂ (623 μL) を加えた。85 にて5.5時間攪拌し

50

た後、その溶液を0 にて冷却し、2M NH₃ / MeOH (2.97 mL) の溶液を加えた。室温にて一晩攪拌した後、その混合物を蒸発乾固させた。残渣をCH₂Cl₂およびH₂Oにより処理し、CH₂Cl₂により抽出した。合わせた有機抽出物を10%K₂CO₃溶液、塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / アセトン 50/50)、表題化合物II-arを得た (90 mg、15%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.27 (bs, 1H), 6.78 (bs, 1H), 2.50-0.72 (m, 21H), 1.00 (s, 3H), 0.80 (s, 3H)。

【 0 2 8 3 】

[調製例19]

6 -メトキシカルボニルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-as)

10

0 にて攪拌している6 -カルボキシアンドロスタン-3,17-ジオン (II-aq、調製例17、34 mg) / CH₂Cl₂ (1.5 mL) の溶液に、MeOH (8 μL)、DMAP (1 mg) およびEDAC (39.4 mg) を加えた。室温にて一晩攪拌した後、H₂O を加え、その混合物をCH₂Cl₂により抽出した (2×)。合わせた有機抽出物をH₂O、塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / EtOAc 60/40)、表題化合物II-asを得た (25 mg、70 %)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 3.59 (s, 3H), 2.53-0.75 (m, 21H), 1.02 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)。

【 0 2 8 4 】

[調製例20]

20

6(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-at)

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-オン (1.10 g) / THF (22 mL) の攪拌溶液に、NH₂OH・HCl (0.33 g)、Na₂HPO₄・12H₂O (1.71 g) / H₂O (7.2 mL) の溶液を加えた。室温にて一晩攪拌した後、NaClを加え、その混合物をEtOAcにより抽出した (2×)。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させ、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン(1.08 g、93%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.34 (s, 1H), 3.88-3.71 (m, 8H), 3.16 (dd, 1H), 2.22-0.86 (m, 19H), 0.74 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

【 0 2 8 5 】

30

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタンから、6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-atを調製した (収率70%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、n-ヘキサン / アセトン 70/30)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.61 (s, 1H), 3.29 (dd, 1H), 2.61-1.03 (m, 19H), 0.88 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)。

【 0 2 8 6 】

[調製例21]

6(E)-メトキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-au)

40

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-オン (1.00 g) / ピリジン (20 mL) の攪拌溶液に、NH₂OCH₃・HCl (0.39 g) を加えた。室温にて一晩攪拌した後、その溶液を蒸発させ、残渣をH₂Oにより処理し、CH₂Cl₂により抽出した (2×)。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させ、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6(E)-メトキシイミノアンドロスタン(1.04 g、97%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 3.94-3.76 (m, 8H), 3.73 (s, 3H), 3.22 (dd, 1H), 2.29-0.95 (m, 19H), 0.82 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

【 0 2 8 7 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6(E)-メトキシイミノアンドロスタンから、6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によっ

50

て表題化合物II-auを調製した(収率70%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm): 3.78 (s, 3H), 3.37 (dd, 1H), 2.68-1.14 (m, 19H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。

【0288】

[調製例22]

6(E)-エトキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-av)

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-オンおよびNH₂OCH₂CH₃・HClから出発し、上記調製例21に記載の手順によって3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6(E)-エトキシイミノアンドロスタンを調製した(収率90%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm): 3.99 (2H, q), 3.92-3.75 (8H, m), 3.25 (1H, dd), 2.25 (1H, m), 1.99-0.94 (18H, m), 1.17 (3H, t), 0.82 (3H, s), 0.75 (3H, s)。

【0289】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6(E)-エトキシイミノアンドロスタンから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-avを調製した(収率100%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm): 4.03 (2H, q), 3.40 (1H, dd), 2.70-1.12 (19H, m), 1.20 (3H, t), 1.01 (3H, s), 0.87 (3H, s)。

【0290】

[調製例23]

6(E)-アリルオキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-aw)

調製例21に記載の同じ反応条件を用い、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-オン (250 mg) および0-アリル塩酸ヒドロキシルアミン (140 mg) から出発して、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6(E)-アリルオキシイミノアンドロスタンを得た (260 mg、91%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm): 5.97 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.94-3.76 (m, 8H), 3.28 (dd, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.03-0.95 (m, 18H), 0.82 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

【0291】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6(E)-アリルオキシイミノアンドロスタンから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-awを調製した(収率70%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm): 5.99 (1H, m), 5.25 (1H, m), 5.14 (1H, m), 4.52 (2H, m), 4.42 (1H, dd), 2.68-1.15 (19H, m), 1.01 (3H, s), 0.88 (3H, s)。

【0292】

[調製例24]

6-メチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ax)

N₂下において攪拌している3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-ヒドロキシメチルアンドロスタン(調製例9、90 mg) およびDMAP (5 mg) / CH₂Cl₂ (3 mL) の溶液に、TCDI (78 mg) を加えた。40℃にて2時間攪拌した後、H₂Oを加え、その混合物をCH₂Cl₂により抽出した(2×)。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。その混合物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し(SiO₂、n-ヘキサン/CH₂Cl₂/アセトン 70/15/15)、0-[3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-イルメチル]イミダゾール-1-カルボチオアートを得た (95 mg、83%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 8.43 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 4.82 (dd, 1H), 4.68 (dd, 1H), 3.90-3.70 (m, 8H), 2.17-0.89 (m, 21H), 0.84 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)。

【0293】

Ar下において攪拌しているPh₃SnH (193 mg) / 無水トルエン(2 mL) の溶液に、AIBN (5

10

20

30

40

50

mg) を加えた。90 にて20分間攪拌した後、0-[3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6 -イルメチル]イミダゾール-1-カルボチオアート (95 mg) / 無水トルエン(2 mL) の溶液を滴加した。110 にて2時間攪拌した後、その混合物を蒸発乾固させ、残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO_2 、n-ヘキサン / EtOAc 98/2)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -メチルアンドロスタンを得た (30 mg、42%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、アセトン- d_6 、TMSからのppm) : 3.92-3.78 (m, 8H), 2.10-0.62 (m, 21H), 0.92 (s, 3H), 0.88 (d, 3H), 0.85 (s, 3H)。

【0294】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -メチルアンドロスタンから、6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-axを調製した (収率94%)。合わせた有機抽出物を H_2O により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、アセトン- d_6 、TMSからのppm) : 2.77-0.75 (m, 21H), 1.18 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.90 (s, 3H)。

【0295】

[調製例25]

6 -メチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ay)

N_2 下、0 にて、攪拌しているDABCO (0.55 g) および3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン(調製例14、1.00 g) / 無水 CH_2Cl_2 (20 mL) の溶液に、p-TSCI (0.703 g) を加えた。室温にて2時間攪拌した後、その混合物を濾過し、濾過ケーキを CH_2Cl_2 により洗浄した。有機層を塩水により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗製生成物をn-ヘキサン / EtOAc (60/40) により倍散し、濾過した。真空下において40 にて乾燥させた後、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -[(4-メチル)ベンゼンスルホニルオキシメチル]アンドロスタンを得た (1.11 g、80%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、アセトン- d_6 、TMSからのppm) : 7.82 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 4.00-3.74 (m, 10H), 2.46 (s, 3H), 1.97-0.57 (m, 21H), 0.82 (s, 3H), 0.80 (s, 3H)。

【0296】

N_2 下において、攪拌している NaBH_4 (0.15 g) / 無水DMSO (90 mL) の溶液に、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -[(4-メチル)ベンゼンスルホニルオキシ-メチル]-アンドロスタン(1.11 g) を、15分にわたって一部ずつ加えた。80 にて3時間攪拌した後、その混合物を室温において H_2O (200 mL) を慎重に加えてクエンチした。その懸濁液を Et_2O により抽出した。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた。その混合物フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO_2 、n-ヘキサン / EtOAc 90/10)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -メチルアンドロスタンを得た (0.70 g、90%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、アセトン- d_6 、TMSからのppm) : 3.94-3.72 (m, 8H), 1.98-0.53 (m, 21H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.79 (d, 3H)。

【0297】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -メチルアンドロスタンから、6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-ayを調製した (収率94%)。合わせた有機抽出物を H_2O により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、アセトン- d_6 、TMSからのppm) : 2.77-0.75 (m, 21H), 1.18 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.90 (s, 3H)。

【0298】

[調製例26]

6-(S)-スピロ-(2'-オキシラン)アンドロスタン-3,17-オン (II-az) および6-(R)-スピロ-(2'-オキシラン)アンドロスタン-3,17-オン (II-ba)

0 にて攪拌している6-メチレンアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ah、調製例8、0.76 g) / CH_2Cl_2 (44 mL) の溶液に、mCPBA (0.933 mg) を、0.5時間にわたって3つに分けて加えた。室温にて3時間攪拌した後、その混合物を5% NaHCO_3 水溶液、40% NaHSO_3 水溶液、5% Na_2HPO_4 水溶液および塩水により洗浄した。有機層を Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発

乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、トルエン/アセトン 95/5)、表題化合物II-az (30%) およびII-ba (15%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : II-az : 2.79 (dd, 1H), 2.59 (d, 1H), 2.53-0.94 (m, 20H), 1.16 (s, 3H), 0.88 (s, 3H) ; II-ba : 2.70-0.96 (m, 22H), 1.17 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

【 0 2 9 9 】

[調製例27]

6 -エチニルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bb)

アルゴン下、-78 にて攪拌している塩化(クロロメチル)トリフェニルホスホニウム (1.20 g) / 無水THF (20 mL) の溶液に、1.6 M n-ブチルリチウム / n-ヘキサン (1.5 mL) を滴加した。室温に30分おいた後、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -ホルミルアンドロスタン(調製例11、0.28 g) / 無水THF (7 mL) の溶液を滴加した。その混合物を70 にて1時間加熱した後、室温に冷ました。その混合物を塩水を加えてクエンチし、EtOAcにより抽出した (3×)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。粗製生成物を無水THF (20 mL) に溶解させ、-78 にて攪拌した。得られた溶液に、アルゴン下において1.6 M n-ブチルリチウム / n-ヘキサン (2.24 mL) を滴加した。1時間室温においた後、その混合物を塩水を加えてクエンチし、Et₂Oにより抽出した (3×)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させ、さらに精製せずに次の工程に用いるのに十分に純粋な3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -エチニルアンドロスタンを得た (160 mg、46%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 3.85 (m, 8H), 2.46 (d, 1H), 2.30-0.67 (m, 21H), 0.82 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

【 0 3 0 0 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -エチニルアンドロスタンから、6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-bbを調製した (収率46%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、シクロヘキサン/CH₂Cl₂/アセトン 80/10/10)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 2.69-0.78 (m, 22H), 1.12 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。

【 0 3 0 1 】

[調製例28]

6 -ホルムアミドアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bc)

攪拌している3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン (調製例20、0.88 g) / n-PrOH (26 mL) の溶液に、Na (2.0 g) を少量ずつ20分にわたって加えた。混合物を還流しながら2時間攪拌した。室温に冷ました後、その混合物にMeOHを慎重に加えてクエンチした。その溶液にH₂Oを慎重に加え、有機溶媒を蒸発させた。その混合物をCH₂Cl₂により抽出した (3×)。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。その混合物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、CHCl₃/MeOH/26%NH₄OH 90/10/1)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -アミノアンドロスタン (0.45 g、53%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 3.87-3.70 (m, 8H), 2.29 (m, 1H), 1.98-0.50 (m, 22H), 0.75 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)。

【 0 3 0 2 】

0 にて2 Mギ酸 / CHCl₃ (0.67 mL) の溶液をDCC (106 mg) / CHCl₃の溶液に滴加した。その混合物をさらに5分間攪拌し、次いで氷冷した3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -アミノアンドロスタン (100 mg) / ピリジン (0.70 mL) の溶液に30分にわたって加えた。次いでその混合物を氷浴において4時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、Et₂Oを加えた。沈殿物を濾過により除去し、Et₂Oにより洗浄した。合わせた有機抽出物を蒸発乾固させ、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -ホルムアミドアンドロスタン (100 mg、95%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.98-7.43 (m, 2H), 3.89-3.00 (m, 9H), 1.93-0.50 (m, 20H), 0.81 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)。

【 0 3 0 3 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-ホルムアミドアンドロスタンから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-bcを調製した (収率96%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) :

8.02-7.56 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.54-0.70 (m, 20H), 1.04 (s, 3H), 0.80 (s, 3H)。

【 0 3 0 4 】

[調製例29]

6-アセトアミドアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bd)

10

N₂下、0℃にて、攪拌している3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-アミノアンドロスタン(調製例28、100 mg) / 無水ピリジン (0.5 mL) の溶液に、(CH₃CO)₂O (48 μL) を滴加した。その混合物を室温にて1.5時間攪拌し、その溶液を蒸発乾固させた。残渣をH₂Oに溶かし、EtOAcにより抽出した (2×)。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させ、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-アセトアミドアンドロスタンを得た (103 mg、94%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.55 (d, 1H), 3.88-3.70 (m, 8H), 3.53 (m, 1H), 1.92-0.81 (m, 20H), 1.75 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

【 0 3 0 5 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-アセトアミドアンドロスタンから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-bdを調製した (収率96%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) :

7.61 (d, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.51-0.68 (m, 20H), 1.78 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.80 (s, 3H)。

【 0 3 0 6 】

[調製例30]

6(E)-エチリデンアンドロスタン-3,17-ジオン (II-be)

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-オンおよび臭化(エチル)トリフェニルホスホニウムから、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-メチレンアンドロスタン (調製例8) の調製についての上記の手順によって3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6(E)-エチリデンアンドロスタンを調製した (収率96%)。その混合物フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、シクロヘキサン / EtOAc 85/15)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 4.91 (m, 1H), 3.93-3.78 (m, 8H), 2.69 (m, 1H), 2.10-0.85 (m, 22H), 0.81 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。

【 0 3 0 7 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6(E)-エチリデンアンドロスタンから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-beを調製した (収率96%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) :

【 0 3 0 8 】

[調製例31]

6-ジフルオロメチレンアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bf)

-78℃にて攪拌しているホスホン酸ジエチルジフルオロメチレン (0.67 μL) / DME (5.75 mL) / n-ペンタン (1.1 mL) の溶液に、1.5 M tert-ブチルリチウム / ペンタンの溶液 (2.75 mL) をアルゴン下において滴加した。同じ温度に15分間おいた後、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-オン (500mg) / DME (4.5 mL) およびn-ペンタン (1.25 mL) の溶液を滴加した。その混合物を -78℃にてさらに30分間攪拌し、室温まで温め

50

た。n-ペンタンを蒸留して除去し、80℃にて4時間加温した後、その混合物をH₂Oによりクエンチし、CH₂Cl₂により抽出した(3×)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し(SiO₂、シクロヘキサン/Et₂O 70/30)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-ジフルオロメチレンアンドロスタン(470mg、85%)を得た。¹H-NMR(300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm): 3.85 (m, 8H), 2.52-0.80 (m, 20H), 0.83 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。

【0309】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-ジフルオロメチレンアンドロスタンから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン(II-ac、調製例3)の調製についての上記の手順によって表題化合物II-bfを調製した(収率99%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。¹H-NMR(300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm): 2.85-0.95 (m, 20H), 1.12 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

【0310】

[調製例32]

3,17-ジオキソアンドロスタン-6-(E)-イリデンアセトニトリル(II-bg)

室温にて攪拌しているNaH(60%分散物/ミネラルオイル、204 mg)/THF(6 mL)の懸濁液に、ホスホン酸ジエチルシアノメチル(895 μL)を加えた。0.5時間攪拌した後、その黄色の混合物に、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-オン(200 mg)を加えた。還流しながら2時間攪拌した後、その混合物を塩水を加えてクエンチし、Et₂Oにより抽出した(3×)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し(SiO₂、n-ヘキサン/CH₂Cl₂/アセトン 70/20/20)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-(E)-イリデンアセトニトリルを得た(150 mg、71%)。¹H-NMR(300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm): 5.03 (t, 1H), 3.95-3.78 (m, 8H), 2.90 (dd, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.10-0.99 (m, 18H), 0.84 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。

【0311】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-(E)-イリデンアセトニトリルから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン(II-ac、調製例3)の調製についての上記の手順によって表題化合物II-bgを調製した(収率87%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。¹H-NMR(300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm): 5.15 (s, 1H), 3.04 (dd, 1H), 2.71-1.17 (m, 19H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

【0312】

[調製例33]

6-[2-ヒドロキシ-(E)-エチリデン]アンドロスタン-3,17-ジオン(II-bh)

N₂下、-78℃にて攪拌している3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-(E)-イリデンアセトニトリル(調製例35、214 mg)/無水CH₂Cl₂(10 mL)の溶液に、1M DIBALH/CH₂Cl₂(1.56 mL)を滴加した。その混合物を-78℃にて1時間攪拌し、次いで2Mイソプロピルアルコール/トルエン(0.80 mL)の溶液を慎重に加えてクエンチした。1時間後、H₂O(70 μL)およびTHF(2.8 mL)を加え、さらに1時間後、SiO₂(0.76 g)およびNa₂SO₄(1.52 g)を加えた。その混合物を1時間攪拌し、セライトパッドを通して濾過し、濾過ケーキをEtOAcにより洗浄した。濾液をNa₂SO₄下において乾燥させ、蒸発させ、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-(E)-イリデンアセトアルデヒドを得た(0.18 g、55%)。¹H-NMR(300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm): 9.98 (dd, 1H), 5.46 (d, 1H), 3.91-3.70 (m, 8H), 3.35 (dd, 1H), 2.31-0.91 (m, 19H), 0.75 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

【0313】

0℃にて攪拌している3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-(E)-イリデンアセトアルデヒド(110 mg)/MeOH(2.5 mL)の懸濁液に、NaBH₄(5 mg)を加え、その混合物を1時間攪拌した。アセトン(100 μL)を加え、その混合物を蒸発させた。残渣をH

20により処理し、EtOAcにより抽出した。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させ、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-(E)-(2-ヒドロキシエチリデン)アンドロスタンを得た (100 mg、90%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 5.07 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.95-3.75 (m, 8H), 3.41 (d, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.14-0.84 (m, 18H), 0.80 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。

【 0 3 1 4 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-(E)-(2-ヒドロキシエチリデン)アンドロスタンから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-bhを調製した (収率60%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、n-ヘキサン / アセトン 70/30)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 5.14 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.53 (t, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.65-1.01 (m, 20H), 0.97 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。

【 0 3 1 5 】

[調製例34]

メチル(3,17-ジオキソアンドロスタン-6(E)-イリデン)酢酸塩 (II-bi)

N₂下、0℃にて攪拌しているホスホノ酢酸トリメチル (5.17 mL) / DME (5.75 mL) の溶液に、1.5 M tert-ブチルリチウム / n-ペンタン (18.5 mL) の溶液を滴加した。同じ温度にて15分攪拌した後、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-オン (1.00 g) / DME (15 mL) の溶液を滴加した。その混合物を110℃にて8時間加熱し、冷ました後、H₂Oを加えてクエンチし、EtOAcにより抽出した (3×)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / CH₂Cl₂ / アセトン 80/10/10)、[3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6(E)-イリデン]酢酸メチルエステルを得た (400 mg、35%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 5.34 (s, 1H), 4.05-3.75 (m, 9H), 3.62 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.00-0.97 (m, 18H), 0.82 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。

【 0 3 1 6 】

[3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6(E)-イリデン]酢酸メチルエステルから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-biを調製した (収率70%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (n-ヘキサン / CH₂Cl₂ / アセトン 75/15/15)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 5.42 (bs, 1H), 4.16 (dd, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.73-1.16 (m, 19H), 0.99 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。

【 0 3 1 7 】

[調製例35]

6-(スピロシクロプロパン)アンドロスタン-3,17-ジオン (II-bj)

N₂下において攪拌している3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-メチレンアンドロスタン (調製例8、200 mg) / 無水トルエン (10 mL) の溶液に、1 M Et₂Zn / n-ヘキサン (2.5 mL) を加えた。60℃にて加熱した後、CH₂I₂ (0.42 mL) を15分にわたって一部ずつ加えた。26時間後、混合物を冷まし、1N HClを慎重に加えてクエンチした。その懸濁液をEt₂Oにより抽出した。合わせた有機抽出物を5% NaHCO₃水溶液、塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。粗製生成物をアセトン (20 mL) に溶解し、pTSA・H₂O (39 mg)を加え、その溶液を室温にて1時間攪拌した。その溶液に5%水性NaHCO₃を加えて中和し、アセトンを蒸発させた。水性懸濁液をEtOAcにより抽出した。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / CH₂Cl₂ / EtOAc 90/5/5)、表題化合物II-bj (78 mg、48%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 2.51-0.83 (m, 20H), 1.17 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.60 (m, 1H), 0.41 (m, 1H), 0.34 (m, 1H), -0.08 (m, 1H)。

【 0 3 1 8 】

[調製例36]

6 -アセトアミドメチルアンドロスタン-6,17-ジオン (II-bk)

0 にて、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6 -カルバルデヒド-(E, Z)-オキシム(調製例13、1.94 g) を無水THF (60 mL) に溶解させ、 LiAlH_4 (1.23 g) を素早く加えた。還流しながら2時間攪拌した後、そのスラリーを0 に冷却し、その後、水 (1.25 mL)、NaOH 30% (1.25 mL) および水 (3.75 mL) を加えた。その混合物をTHFにより抽出した。有機層を塩水により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた後、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -アミノメチルアンドロスタンを得た (1.87 g、100%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO、TMSからのppm) : 3.90-3.68 (8H, m), 2.67 (1H, dd), 2.54 (1H, dd), 1.92-0.49 (23H, m), 0.76 (3H, s), 0.55 (3H, s)。

10

【 0 3 1 9 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -アミノメチルアンドロスタン(250 mg) を無水ピリジン (1.25 mL) に溶解させ、0 にて無水酢酸 (0.12 mL) を加えた。室温にて2時間攪拌した後、その溶媒を蒸発させ、残渣をEtOAcにより希釈した。有機層を水により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させ、くすんだ白色固体として、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -アセトアミドメチルアンドロスタンを得 (215 mg、78%)、そのまま次の工程に用いた。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO、TMSからのppm) : 7.59 (1H, t), 3.90-3.67 (8H, m), 3.03-2.79 (2H, m), 1.92-0.48 (21H, m), 1.77 (3H, s), 0.75 (6H, s)。

20

【 0 3 2 0 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -アセトアミドメチルアンドロスタン(210 mg) から、6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-bkを調製した (収率100%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO、TMSからのppm) : 7.67 (1H, t), 3.10 (1H, m), 2.78 (1H, dd), 2.60-1.00 (21H, m), 1.78 (3H, s), 0.97 (3H, s) 0.79 (3H, s)

【 0 3 2 1 】

[調製例37]

6 -ホルムアミドメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bl)

DCC (203 mg) / CHCl_3 (0.7 mL) の溶液に、0 にて、2 M HCOOH / CHCl_3 (1.3 mL) を加えた。同じ温度に5分おいた後、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -アミノメチルアンドロスタン (調製例36、200 mg) / ピリジン (1.5 mL) を滴加した。1時間後、溶媒を蒸発させ、沈殿物を濾過して除去し、濾液を蒸発乾固させ、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -ホルムアミドメチルアンドロスタンを得た (194 mg、92%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO、TMSからのppm) : 7.97 (1H, d), 7.87 (1H, m), 3.78 (8H, m), 2.97 (2H, m), 1.94-0.51 (21H, m), 0.76 (3H, s), 0.75 (3H, s)。

30

【 0 3 2 2 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -ホルムアミドメチルアンドロスタンから、6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-blを調製した (収率92%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO、TMSからのppm) : 7.99 (0.9H, s), 7.94 (0.9H, m), 7.88 (0.1H, d), 7.67 (0.1H, m), 3.15 (1H, m), 2.87 (1H, m), 2.40-1.00 (21H, m), 0.98 (3H, s), 0.79 (3H, s)。

40

【 0 3 2 3 】

[調製例38]

5 -ヒドロキシ-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bm)

0 にて冷却し、攪拌している3 -ヒドロキシアンドロスタン-5-エン-17-オン (0.81 g) / CH_2Cl_2 (7.4 mL) の溶液に、mCPBA (0.77 mg) / CH_2Cl_2 (14 mL) の溶液を滴加した。0 に0.5時間おき、室温に0.5時間おいた後、10% Na_2SO_3 水溶液を加えた。その混合物を5% NaHCO_3 水溶液を加えて中和し、 CH_2Cl_2 により抽出した (3 × 100 mL)。合わせた有機抽出物を H_2O により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させ、白色の泡として5 , 6

50

-エポキシアン드로スタン-17-オンおよび5,6-エポキシアン드로スタン-17-オンを得た (1/1 混合物; 1.24 g, 97%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm): 3-ヒドロキシ-5,6-エポキシアン드로スタン-17-オン: 3.26 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 2.70-1.12 (m, 18H), 1.36 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); 3-ヒドロキシ-5,6-エポキシアン드로スタン-17-オン: 2.98 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 2.71-1.13 (m, 18H), 1.06 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。

【0324】

3-ヒドロキシ-5,6-エポキシアン드로スタン-17-オンおよび3-ヒドロキシ-5,6-エポキシアン드로スタン-17-オンの1/1 混合物 (2.10 g, 6.90 mmol) / アセトン (38 mL) の溶液に、Jones 試薬 (8.35 mL) を滴加し、温度を40℃より低く維持した。加え終わってから5分後、i-PrOH (10 mL) を加え、さらに10分後、その懸濁液を濾過し、濾液を蒸発乾固させた。残渣をH₂O (300 mL) により処理し、EtOAc により抽出した (3×100 mL)。合わせた有機抽出物をH₂O (100 mL)、5%NaHCO₃水溶液 (100 mL)、H₂O (100 mL) により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させ、白色固体として5-ヒドロキシアン드로スタン-3,6,17-トリオン (1.65 g, 75%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm): 5.00 (s, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.45-1.25 (m, 17H), 1.06 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

【0325】

5-ヒドロキシアン드로スタン-3,6,17-トリオン (2.23 g) およびpTSA・H₂O (80 mg) / 2-メチル-2-エチル-1,3-ジオキサラン (29 mL) の溶液を40℃にて6時間撹拌した。その溶液に5%水性Na₂HPO₄を加えて中和し、EtOAcにより抽出した。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、シクロヘキサン / アセトン / CH₂Cl₂ 80/10/10)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-5-ヒドロキシアン드로スタン-6-オン (1.56 g, 55%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm): 4.36 (s, 1H), 4.07-3.74 (m, 8H), 2.64 (m, 1H), 2.10-1.17 (m, 18H), 0.82 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

【0326】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-5-ヒドロキシアン드로スタン-6-オンから、6-(E)-ヒドロキシイミノアン드로スタン-3,17-ジオン (II-at、調製例20) の調製についての上記の手順によって3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-5-ヒドロキシ-6-(E)-ヒドロキシイミノアン드로スタンを調製した (収率85%)。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、シクロヘキサン / アセトン / CH₂Cl₂ 70/15/15)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 10.45 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.96-3.69 (m, 8H), 2.96 (dd, 1H), 2.02-1.08 (m, 18H), 0.74 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。

【0327】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-5-ヒドロキシ-6-(E)-ヒドロキシイミノアン드로スタンから、6-シアノアン드로スタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-bmを調製した (収率80%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、n-ヘキサン / アセトン / CH₂Cl₂ 60/20/20)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm): 10.72 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.85-1.09 (m, 18H), 0.94 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

【0328】

[調製例39]

5-ヒドロキシ-6-(E)-メトキシイミノアン드로スタン-3,17-ジオン (II-bn)

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-5-ヒドロキシアン드로スタン-6-オン (調製例38) から、6-(E)-ヒドロキシイミノアン드로スタン-3,17-ジオン (II-at、調製例20) の調製についての上記の手順によって3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-5-ヒドロキシ-6-(E)-メトキシイミノアン드로スタンを調製した (85%)。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、シクロヘキサン / アセトン / CH₂Cl₂ 70/15/15)。

¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 4.31 (s, 1H), 4.05-3.76 (m, 8H), 3.75 (s, 3H), 3.00 (dd, 1H), 2.15-1.15 (m, 18H), 0.82 (s, 6H)。

【 0 3 2 9 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-5 -ヒドロキシ-6-(E)-メトキシイミノアンドロスタンから、6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-bnを調製した (収率80%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、n-ヘキサン/アセトン/CH₂Cl₂ 60/20/20)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 5.47 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.02 (dd, 1H), 2.79 (d, 1H), 2.45-1.13 (m, 17H), 0.95 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)。

10

【 0 3 3 0 】

[調製例40]

5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bo)

N₂下、0 にて冷却し、攪拌している臭化メチルトリフェニルホスホニウム (14.1 g) / 無水THF (240 mL) の懸濁液に、カリウムtert-ブトキシド (4.31 g) を加えた。10分間攪拌した後、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-6-オン (調製例38、4.00 g) / 無水THF (77 mL) の溶液を室温にて0.5時間にわたって滴加した。2時間室温においた後、その混合物を5%NaH₂PO₄水溶液を加えてクエンチし、EtOAc (2×100 mL) により抽出した。合わせた有機抽出物を5%NaH₂PO₄水溶液、塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン/CH₂Cl₂/アセトン 80/10/10)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタンを得た (2.40 g、60%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 4.69 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.83 (m, 8H), 2.18-1.05 (m, 19H), 0.73 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。

20

【 0 3 3 1 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-5 -ヒドロキシ-6-メチレンアンドロスタンから、6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-boを調製した (収率78%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 4.93 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.90-1.10 (m, 18H), 0.95 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)。

30

【 0 3 3 2 】

[調製例41]

アンドロスタン-3,7,17-トリオン (II-bp)

H₂下、大気圧にて、3 -アセトキシアンドロスト-5-エン-7,17-ジオン (7.97 g) および10%Pd/C (0.80 g) / EtOH (0.5 L) の混合物を2時間攪拌した。その混合物をセライトを通して濾過し、濾液を蒸発乾固させた。粗製生成物をEt₂Oから結晶化し、3 -アセトキシアンドロスタン-7,17-ジオン (4.75 g、60%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 4.57 (m, 1H), 2.66-0.96 (m, 20H), 1.96 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)。

40

【 0 3 3 3 】

3 -アセトキシアンドロスタン-7,17-ジオン / MeOH (156 mL) の溶液に、5N NaOH (54 mL) を加えた。室温にて10分間攪拌した後、その溶液を蒸発させ、残渣をCH₂Cl₂により抽出した (2×)。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて3 -ヒドロキシアンドロスタン-7,17-ジオン (1.70 g、95%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 4.56 (d, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.66-0.87 (m, 20H), 1.02 (s, 3H), 0.76 (s, 3H)。

【 0 3 3 4 】

N₂下において攪拌している3 -ヒドロキシアンドロスタン-7,17-ジオン (1.65 g)、TPA P (0.100 g)、NMNO (1.40 g) / CH₂Cl₂ (90 mL) の溶液に、モレキュラーシーブ4 タイプ

50

粉末 (2.6 g) を加えた。0.5時間後、その混合物を濾過し、濾液をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO_2 、 CH_2Cl_2)、表題化合物II-bpを得た (1.32 g、81%)。 ^1H -NMR (300 MHz、アセトン- d_6 、TMSからのppm) : 2.82-1.12 (m, 20H), 1.39 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

【 0 3 3 5 】

[調製例42]

7(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bq)

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-5-アンドロステン-7-オンから、3 -アセトキシアンドロスタン-7,17-ジオン (調製例41) の調製についての上記の手順により、EtOHの代わりにEtOAcを用いて、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-7-オンを調製した (収率82%)。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO_2 、n-ヘキサン / EtOAc 6/4)。 ^1H -NMR (300 MHz、アセトン- d_6 、TMSからのppm) : 3.96-3.75 (m, 8H), 2.54-1.10 (m, 20H), 1.13 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。

【 0 3 3 6 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-7-オンから、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン (調製例20) の調製についての上記の手順により、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタンを調製した (収率95%)。合わせた有機抽出物を H_2O により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO_2 、 CH_2Cl_2 /MeOH 9/1)。 ^1H -NMR (300 MHz、DMSO- d_6 、TMSからのppm) : 10.17 (s, 1H), 3.88-3.70 (m, 8H), 2.89 (m, 1H), 2.23-0.71 (m, 19H), 0.90 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)。

【 0 3 3 7 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタンから、6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-bqを調製した (収率50%)。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO_2 、n-ヘキサン / EtOAc 6/4)。 ^1H -NMR (300 MHz、DMSO- d_6 、TMSからのppm) : 10.37 (s, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.58-0.67 (m, 19H), 1.12 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。

【 0 3 3 8 】

[調製例43]

7(E)-メトキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-br)

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-7-オンから、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン(調製例20) の調製についての上記の手順によって3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7(E)-メトキシイミノアンドロスタンを調製した (収率90%)。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO_2 、 CH_2Cl_2 /MeOH 9/1)。 ^1H -NMR (300 MHz、DMSO- d_6 、TMSからのppm) : 3.88-3.70 (m, 8H), 3.69 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.28-0.72 (m, 19H), 0.89 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)。

【 0 3 3 9 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7(E)-メトキシイミノアンドロスタンから、6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-brを調製した (収率55%)。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO_2 、n-ヘキサン / EtOAc 6/4)。 ^1H -NMR (300 MHz、DMSO- d_6 、TMSからのppm) : 3.72 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.63-0.93 (m, 19H), 1.12 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。

【 0 3 4 0 】

[調製例44]

7(E)-アリルオキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bs)

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-7-オンから、3,3:17,17-ビス(エチ

レンジオキシ)-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン (調製例20) の調製についての上記の手順によって3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-(E)-アリルオキシイミノアンドロスタンを調製した (収率86%)。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、n-ヘキサン/EtOAc 6/4)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 5.98 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.84 (m, 8H), 2.98 (m, 1H), 2.39-0.89 (m, 19H), 1.00 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。

【0341】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7(E)-アリルオキシイミノアンドロスタンから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-bsを調製した (収率76%)。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、n-ヘキサン/EtOAc 8/2)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 5.99 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.75-1.04 (m, 19H), 1.26 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

【0342】

[調製例45]

7-ヒドロキシアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bt)

N₂下、-78℃にて攪拌している3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-7-オン (調製例42、762 mg) / 無水THF (21 mL) の溶液に、1M リチウムセレクトリド (selectride) / THF (2.34 mL) を加えた。加え終わったら、その混合物を -78℃にて0.5時間攪拌した。 -50℃に温めた後、H₂O (7.8 mL) を注意して滴加し、これに6N NaOH (18.7 mL) および9.8 M H₂O₂ (3.0 mL) を続けた。室温にて1時間攪拌した後、塩水 (20 mL) を加えた。その混合物をCH₂Cl₂ (2×20 mL) により抽出した。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン/EtOAc 60/40)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-ヒドロキシアンドロスタンを得た (578 mg、75%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 4.17 (d, 1H), 3.79 (m, 8H), 3.59 (m, 1H), 1.95-1.01 (m, 20H), 0.72 (s, 6H)。

【0343】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-ヒドロキシアンドロスタンから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物(II-bt)を調製した (収率89%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 4.34 (d, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.50-1.00 (m, 20H), 0.96 (s, 3H), 0.78 (s, 6H)。

【0344】

[調製例46]

7-ホルムアミドアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bu)

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン (調製例42、1.61 g) から、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-アミノメチルアンドロスタン (調製例36) の調製についての上記の手順によって3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-アミノアンドロスタンを調製した。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/10/1)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-アミノアンドロスタンおよび3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-アミノアンドロスタンの混合物を得た (1.19 g、割合35/65)。

【0345】

N₂下、0℃にて攪拌している3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-アミノアンドロスタンおよび3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-アミノアンドロスタンの混合物 (1.17 g、割合35/65) およびEt₃N (1.67 mL) / CH₂Cl₂ (35 mL) の溶液に、9-フルオレニルメトキシカルボニル塩化物 (1.39 g) を加えた。室温にて一晩攪拌した後、水を加え、その混合物をCH₂Cl₂により抽出した。有機相を5%NaHCO₃により洗浄し、Na₂SO₄下において乾

燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂ ; n-ヘキサン / EtOAc 70/30)、[3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-7 -イル]カルバミン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステルを得た (505 mg、28%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.90-6.90 (m, 9H), 4.46-4.10 (m, 3H), 3.90-3.60 (m, 9H), 1.90-1.00 (m, 20H), 0.75 (s, 6H)。

【 0 3 4 6 】

0 にて攪拌している [3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-7 -イル]カルバミン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステル (464 mg) / 無水THF (29 mL) の溶液に、1M フッ化テトラブチルアンモニウム / THF (1.13 mL) を加えた。室温にて4時間攪拌した後、その溶液を少量に濃縮し、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、CH₂Cl₂ / MeOH / 26% NH₄OH 92/8/0.8)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7 -アミノアンドロスタンを得た (247 mg、84%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 3.77 (m, 8H), 2.84 (m, 1H), 1.90-1.05 (m, 22H), 0.74 (s, 6H)。

【 0 3 4 7 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7 -アミノアンドロスタンから、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -ホルムアミドアンドロスタン (II-bc、調製例28) の調製についての上記の手順によって3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7 -ホルムアミドアンドロスタンを調製した (収率92%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.23 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 4.00-3.70 (m, 8H), 1.85-1.05 (m, 20H), 0.76 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)。

【 0 3 4 8 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7 -ホルムアミドアンドロスタンから、6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-buを調製した (収率97%)。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、n-ヘキサン / アセトン 70/30)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.18 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.90-0.95 (m, 20H), 1.00 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)。

【 0 3 4 9 】

[調製例47]

7-メチレンアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bv)

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-7-オン (調製例42) から、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-メチレンアンドロスタン(調製例8) の調製についての上記の手順によって3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-メチレンアンドロスタンを調製した (収率85%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 4.67 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.86 (m, 8H), 2.12-0.75 (m, 20H), 0.97 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

【 0 3 5 0 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-メチレンアンドロスタンから、6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-bvを調製した (収率87%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 4.78 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 2.53-0.88 (m, 20H), 1.23 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

【 0 3 5 1 】

[調製例48]

7 -メチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bw)

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-メチレンアンドロスタン(II-bw、調製例47) (520 mg) および (1,5-シクロオクタジエン)(ピリジン)(トリシクロヘキシルホスフィン)イリジウム(1)-ヘキサフルオロリン酸塩 (クラブトリー (Crabtree) 触媒) (75 mg) の混合物 / CH₂Cl₂ (52 mL) をH₂下、大気圧にて4時間攪拌した。その混合物を蒸発乾固させ、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / EtOAc 85/15)、3,3:17

,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-メチルアンドロスタンを得た (287 mg、55%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 3.48 (m, 8H), 1.95-0.65 (m, 21H), 0.97 (d, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.81 (s, 3H)。

【0352】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-メチルアンドロスタンから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-bwを調製した (収率90%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 2.50-0.82 (m, 21H), 1.07 (d, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

【0353】

[調製例49]

7-ヒドロキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bx) および7-ヒドロキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-by)

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-メチレンアンドロスタン (調製例48) から、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-ヒドロキシメチルアンドロスタン (調製例9) の調製についての上記の手順によって3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-ヒドロキシメチルアンドロスタンおよび3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-ヒドロキシメチルアンドロスタンを調製した (それぞれ収率10%および70%)。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、n-ヘキサン/EtOAc 60/40)。3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-ヒドロキシメチルアンドロスタン : ¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 3.84 (m, 8H), 3.58 (m, 2H), 3.32 (t, 1H), 1.94-0.68 (m, 21H), 0.85 (s, 3H), 0.81 (s, 3H)。3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-ヒドロキシメチルアンドロスタン : ¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 3.83 (m, 8H), 3.67 (m, 2H), 3.34 (t, 1H), 1.97-0.91 (m, 21H), 0.87 (s, 3H), 0.81 (s, 3H)。

【0354】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-ヒドロキシメチルアンドロスタンから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって7-ヒドロキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-bx)を調製した (収率85%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 4.30 (t, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.46-0.95 (m, 21H), 1.00 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

【0355】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-ヒドロキシメチルアンドロスタンから、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製についての上記の手順によって7-ヒドロキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-by)を調製した (収率85%)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 3.66 (m, 2H), 3.64 (t, 1H), 2.51-0.80 (m, 21H), 1.07 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

【0356】

[調製例50]

7-(スピロシクロプロパン)アンドロスタン-3,17-ジオン (II-bz)

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-メチレンアンドロスタン (調製例47) から、6-(スピロシクロプロパン)アンドロスタン-3,17-ジオン (II-bj、調製例35) の調製についての上記の手順によって7-(スピロシクロプロパン)アンドロスタン-3,17-ジオン (II-bz) を調製した (収率45%)。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、n-ヘキサン/EtOAc/アセトン 10/1/1)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 2.52-0.03 (m, 24H), 1.15 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。

【0357】

[調製例51]

6-(Z)-ヒドロキシイミノ-7-ヒドロキシアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ca)

10

20

30

40

50

窒素下、 -78°C のクロロトリメチルシラン (3.7 mL) およびLDA (15.6 mL、THF中1.5M) / 無水THF (15 mL) の溶液を、 -78°C の3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-6-オン (1.43 g) / THF (15 mL) の溶液に、30分の間に滴加した。同じ温度に2時間おいた後、TEA (7.3 mL) を加え、30分後、固体の NaHCO_3 を加え、最後にEtOAcにより抽出した (3 \times)。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し (3 \times)、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO_2 、シクロヘキサン / EtOAc 90/10)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-トリメチルシリルオキシアンドロスト-6-エンを得た (1.35 g、80%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、アセトン- d_6 、TMSからのppm) : 4.67 (1H, m), 3.94-3.76 (8H, m), 2.31 (1H, m), 2.00-0.90 (17H, m), 0.86 (3H, s), 0.83 (3H, s), 0.17 (9H, s)。

10

【 0 3 5 8 】

- 15 にて攪拌している3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-トリメチルシリルオキシアンドロスト-6-エン (940 mg) / CH_2Cl_2 (50 mL) の溶液に、固体の NaHCO_3 (683 mg) を加え、次にmCPBA (550 mg、70%) を加えた。1時間後、TBAF (2.56 g) を加え、その混合物を室温に温めた。1時間後、その混合物を塩水によりクエンチし、 CH_2Cl_2 により抽出した。合わせた有機抽出物を H_2O により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO_2 、n-ヘキサン / EtOAc 60/40)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7 -ヒドロキシアンドロスタン-6-オンを得た (660 mg、80%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 5.63 (1H, d), 3.90-3.70 (8H, m), 3.53 (1H, m), 3.13 (1H, m), 2.00-1.00 (17H, m), 0.74 (3H, s), 0.62 (3H, s)。

20

【 0 3 5 9 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7 -ヒドロキシアンドロスタン-6-オン (660 mg) から、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン (調製例20) の調製において記載した手順により3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-(Z)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-7 -オールを得た (628 mg、92%)。合わせた有機抽出物を H_2O により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣を精製せずに次の工程に用いた。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 10.42 (1H, s), 4.90 (1H, d), 4.80 (1H, m), 3.90-3.75 (8H, m), 2.75 (1H, m), 1.90-1.00 (17H, m), 0.73 (3H, s), 0.61 (3H, s)。

30

【 0 3 6 0 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-(Z)-ヒドロキシイミノ-7 -ヒドロキシアンドロスタン-6-オン (628 mg) から、6-(E)-ヒドロキシイミノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-h、調製例18) の調製についての上記の手順によって表題化合物II-caを調製した (500 mg、60%)。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO_2 、n-ヘキサン / アセトン / CH_2Cl_2 40/30/30)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 10.76 (1H, s), 5.14 (1H, d), 5.02 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.70-1.10 (17H, m), 0.85 (3H, s), 0.78 (3H, s)。

【 0 3 6 1 】

40

[調製例52]

6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-3,7,17-トリオン (II-cb)

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-7-オン (1.86 g) から、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-トリメチルシリルオキシアンドロスト-6-エン (調製例51) の調製についての上記の手順によって3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-トリメチルシリルオキシアンドロスト-6-エンを調製した (1.82 g、84%)。合わせた有機抽出物を H_2O により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO_2 、n-ヘキサン / EtOAc 92/8)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 4.35 (1H, m), 3.90-3.70 (8H, m), 2.20-2.05 (1H, m), 1.90-0.90 (17H, m), 0.79 (3H, s), 0.69 (3H, s), 0.15 (9H, s)。

50

【 0 3 6 2 】

2,6-ジフェニルフェノール (3.8 g) / DCM (50 mL) の溶液に、トリメチルアルミニウム (4 mL、ヘキサン中2M) を加えた。1時間後、温度を0 にし、トリオキサン (231 mg) / DCM (1 mL) の溶液を加えた。1時間後、その混合物を -78 に冷却し、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-トリメチルシリルオキシアンドロスト-6-エン (1.21 g) / DCM (15 mL) の溶液を加えた。 -20 にて一晩攪拌した後、反応混合液をNaHCO₃飽和水溶液を加えてクエンチした。その混合物をセライトパッド上にて濾過し、DCMにより洗浄した。濾液を水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、少量になるまで蒸発させた。TBAF (2.8 mL、THF中1M) を加え、その混合物を室温にて1.5時間攪拌した。その溶液を水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / EtOAc 30/70)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-ヒドロキシメチルアンドロスタン-7-オンを得た (783 mg、72%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 4.05 (1H, t), 3.90-3.70 (8H, m), 3.50 (2H, m), 2.45-2.28 (2H, m), 2.10-1.95 (1H, m), 1.90-1.10 (16H, m), 1.05 (3H, s), 0.75 (3H, s)。

10

【 0 3 6 3 】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-ヒドロキシメチルアンドロスタン-7-オン (780 mg) から、6-シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) について記載された手順によって表題化合物II-cbを調製した (570 mg、92%)。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣を精製せずに次の工程に用いた。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 4.25 (1H, t), 3.55 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.10 (1H, m), 1.90-1.10 (16H, m), 0.95 (3H, s), 0.80 (3H, s)。

20

【 0 3 6 4 】

[調製例53]

3-N-メチルアミノエトキシアミン二塩酸塩 (III-a)

勢いよく攪拌している水酸化カリウム (19.7 g) / DMSO (200 mL) の懸濁液に、ベンゾフェノンオキシム (20.2 g) を加えた。N-メチル-2-クロロエチルアミン塩酸塩 (5.2 g) / DMSO (40 mL) の溶液を滴加した。2.5時間室温においた後、反応混合物を氷 / 水 (400 mL) に注ぎ入れ、37% HClによりpH 2.5まで酸性化し、Et₂Oにより洗浄した。水層を粉末化KOHにより処理してpH 10にし、Et₂Oにより3回抽出した；合わせた有機層を水、塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、溶媒を蒸発乾固させた。フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、CHCl₃ : MeOH : AcOH 9 : 1 : 0.1から7 : 3 : 0.3)、粘稠性の油としてベンゾフェノンO-(2-N-メチルアミノエチル)オキシムを得た (4.65 g、62%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.51-7.25 (10H, m), 4.13 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.26 (3H, s), 1.60 (1H, bb)。

30

【 0 3 6 5 】

ベンゾフェノンO-(2-N-メチルアミノエチル)オキシム (4.65 g) を6N HCl (24 mL) に懸濁させ、その混合物を2時間還流した。反応混合液を冷まし、Et₂Oにより抽出した。水層を蒸発乾固させ、吸湿性の白色固体として表題化合物III-aを得た (1.78 g、80%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.5 (5H, bb), 4.26 (2H, t), 3.22 (2H, t), 2.55 (3H, s)。

40

【 0 3 6 6 】

[調製例54]

3-N-メチルアミノプロポキシアミン二塩酸塩 (III-b)

ベンゾフェノンオキシムおよびN-メチル-3-クロロプロピルアミン塩酸塩から、ベンゾフェノンO-(2-N-メチルアミノエチル)オキシム (調製例53) の調製についての上記の手順によってベンゾフェノンO-(3-N-メチルアミノプロピル)オキシムを調製した (収率62%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 9.20 (2H, bb), 7.37 (10H, m), 4.14 (2H, t), 2.70 (2H, t), 2.36 (3H, s), 1.87 (2H, m), 1.83 (3H, s)。

【 0 3 6 7 】

ベンゾフェノンO-(3-N-メチルアミノプロピル)オキシムから、2-N-メチルアミノエトキ

50

シアミン二塩酸塩 (III-a、調製例53) の調製についての上記の手順によって表題化合物I II-bを調製した (収率80%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 11.08 (3H, bb), 9.10 (2H, bb), 4.10 (2H, t), 2.91 (2H, m), 2.50 (3H, s), 1.96 (2H, m)。

【0368】

[調製例55]

シス-4-アミノシクロヘキシルオキシアミン二塩酸塩 (III-c)

0 にて冷却したトランス-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (2.00 g) およびトリエチルアミン (3.90 mL) / MeOH (20 mL) の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (3.12 g) を加えた。室温にて6時間攪拌した後、溶媒を蒸発乾固させた。残渣をCH₂Cl₂により溶解させ、水により洗浄し、有機相を蒸発乾固させた。粗製のトランス-4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノシクロヘキサノール (2.51 g、90%) をそのまま次の工程に用いた。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 6.64 (1H, d), 4.47 (1H, d), 3.28 (1H, m), 3.12 (1H, m), 1.73 (4H, m), 1.35 (9H, s), 1.13 (4H, m)。

【0369】

0 にて冷却したトランス-4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノシクロヘキサノール (2.50 g)、トリフェニルホスフィン (6.55 g) およびN-ヒドロキシフタルイミド (1.63 g) / THF (130 mL) の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (5.4 mL) を滴加した。6時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、ヘキサン:EtOAc 7:3)、tert-ブチルシス-4-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)オキシ]シクロヘキシルカルバミン酸塩 (2.00 g、50%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 7.84 (4H, m), 6.88 (1H, d), 4.25 (1H, m), 3.31 (1H, m), 1.40-2.00 (8H, m), 1.36 (9H, s)。

【0370】

tert-ブチルシス-4-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)オキシ]-シクロヘキシルカルバミン酸塩 (2.00 g) / MeOH (23 mL) の懸濁液に、ヒドラジン (水中26%、1.1 mL) を加えた。室温にて30分間攪拌した後、その混合物を濾過した。濾液を蒸発乾固させ、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、CH₂Cl₂:MeOH 9:1)、シス-4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノシクロヘキシルオキシアミンを得た (0.80 g、63%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 6.73 (1H, d), 5.75 (2H, bb), 3.45 (1H, m), 3.21 (1H, m), 1.30-1.90 (8H, m), 1.36 (9H, s)。

【0371】

シス-4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノシクロヘキシルオキシアミン (0.80 g) を5M HCl / EtOAc (20 mL) の溶液に溶解させた。1時間後、溶媒を減圧下において除去し、白色固体として表題化合物III-cを得た (0.64 g、99%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 11.03 (3H, bb), 8.08 (3H, bb), 4.26 (1H, m), 3.02 (1H, m), 1.50-2.10 (8H, m)。

【0372】

[調製例56]

シス-2-アミノシクロペンチル-1-オキシアミン二塩酸塩 (III-d)

調製例55に記載の手順に従い、トランス-2-アミノシクロペンタン-1-オール塩酸塩 (3.00 g) から出発して、トランス-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノシクロペンタン-1-オールを得 (9.20 g、97%)、精製せずに次の工程に用いた。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 6.70 (1H, d), 4.59 (1H, d), 3.75 (1H, m), 3.47 (1H, m), 1.36 (9H, s), 1.20-1.90 (6H, m)。

【0373】

調製例55に記載の手順に従い、トランス-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノシクロペンタン-1-オール (2.50 g) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにかけた後 (SiO₂、CH₂Cl₂、次いでCH₂Cl₂:EtOAc 99:1から98:2)、tert-ブチルシス-4-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)オキシ]シクロペンチルカルバミン酸塩 (3.50 g、83%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 7.85 (4H, m),

6.66 (1H, d), 4.63 (1H, m), 3.78 (1H, m), 1.31 (9H, s), 1.30-2.00 (6H, m)。

【 0 3 7 4 】

調製例55に記載の手順に従い、tert-ブチルシス-4-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)オキシ]シクロペンチルカルバミン酸塩 (2.50 g) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにかけた後 (SiO₂、CH₂Cl₂ : EtOAc 95 : 5)、シス-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-シクロペンチルオキシアミンを得た (1.36 g、63%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 6.49 (1H, d), 5.92 (2H, bb), 3.80 (1H, m), 3.69 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.30-1.80 (6H, m)。

【 0 3 7 5 】

調製例55に記載の手順に従い、シス-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-シクロペンチルオキシアミン (1.36 g) から出発して、白色固体として表題化合物III-dを得た (1.10 g、92%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 9.00-12.00 (6H, bb), 4.59 (1H, m), 3.63 (1H, m), 1.50-2.00 (6H, m)。

【 0 3 7 6 】

[調製例57]

トランス-2-アミノシクロペンチルオキシアミン二塩酸塩 (III-e)

トランス-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノシクロペンタン-1-オール (調製例47、3.00 g)、トリフェニルホスフィン (5.90 g) および4-ニトロ安息香酸 (2.50 g) / THF (90 mL) の溶液に、0 にて、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (4.50 mL) を加えた。4時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、CH₂Cl₂ : アセトン 99 : 1)、シス-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-(4-ニトロベンゾイルオキシ)シクロペンタン (3.70 g、70%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.33 (2H, d), 8.23 (2H, d), 7.08 (1H, d), 5.25 (1H, m), 3.92 (1H, m), 1.40-2.10 (6H, m), 1.28 (9H, s)。

【 0 3 7 7 】

シス-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-(4-ニトロベンゾイルオキシ)シクロペンタン (3.70 g) / (メタノール / 水の1 : 1混合液) (20 mL) の溶液に、室温にて、炭酸カリウム (2.37 g) を加え、一晚攪拌した。水を加え、その混合物をジエチルエーテルにより抽出した。合わせた有機層を分離し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させ、シス-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノシクロペンタン-1-オール (1.94 g、91%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 6.09 (1H, d), 4.54 (1H, bb), 3.86 (1H, m), 3.53 (1H, m), 1.30-1.80 (6H, m), 1.37 (9H, s)。

【 0 3 7 8 】

調製例55に記載の手順に従い、シス-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノシクロペンタン-1-オール (0.97 g) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにかけた後 (SiO₂、CH₂Cl₂ : アセトン 99 : 1)、tert-ブチルトランス-4-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)オキシ]シクロペンチルカルバミン酸塩を得た (1.30 g、78%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.84 (4H, m), 6.95 (1H, d), 4.59 (1H, m), 3.93 (1H, m), 1.30-2.10 (6H, m), 1.17 (9H, s)。

【 0 3 7 9 】

調製例55に記載の手順に従い、tert-ブチルトランス-4-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)オキシ]シクロペンチルカルバミン酸塩 (1.30 g) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにかけた後 (SiO₂、CH₂Cl₂ : メタノール 99 : 1)、トランス-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-シクロペンチルオキシアミンを得た (0.75 mg、100%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 6.86 (1H, d), 4.25 (1H, m), 3.73 (1H, m), 1.30-1.90 (6H, m), 1.77 (3H, s), 1.73 (3H, s), 1.36 (9H, s)。

【 0 3 8 0 】

調製例55に記載の手順に従い、トランス-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-シクロペンチルオキシアミン (745 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーによ

10

20

30

40

50

り精製した後 (SiO_2 ; CH_2Cl_2 : MeOH : NH_3 9:1:0.1)、表題化合物III-e (0.51 g、90%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm): 11.00 (3H, bb), 8.48 (3H, bb), 4.66 (1H, m), 3.60 (1H, m), 1.50-2.10 (6H, m)。

【0381】

[調製例58]

3-(5-アミノペンチル)アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩

欧州特許出願公開第0825197 A2号明細書に記載の手順に従い、アンドロスタン-3,6,17-トリオン (3.90 g) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより分離した後 (SiO_2 ; CH_2Cl_2 : EtOAc 9:1)、3-ホルミルアンドロスタン-6,17-ジオン (2.40 g、62%) および3-ホルミルアンドロスタン-6,17-ジオン (0.78 g、20%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm): 型異性体: 9.57 (1H, d), 2.45-1.10 (21H, m), 0.78 (3H, s), 0.63 (3H, s); 型異性体: 9.56 (1H, bs), 2.60-0.95 (21H, m), 0.76 (3H, s), 0.60 (3H, s)。

【0382】

水素化カリウム(ミネラルオイル中20%、245 mg) を窒素雰囲気下において Et_2O により慎重に洗浄した。-78℃にて、無水THF (4 mL)、1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン (200 mg) および (4-アジドブチル)トリフェニルホスホニウム臭化物 (537 mg) を加えた。完全に溶解させた後、3-ホルミルアンドロスタン-6,17-ジオン (350 mg) / THF (8 mL) を加え、反応混合物の温度を5時間かけて-78℃から室温へ戻した。その混合物を5%水性 NaHCO_3 に注ぎ入れ、 EtOAc により抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、蒸発乾固させ、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO_2 ; ヘキサン: CH_2Cl_2 :アセトン 70:15:15)、(Z) 3-(5-アジドペンチル-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン (215 mg、50%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm): 5.31 (2H, m), 3.34 (2H, t), 2.50-1.15 (25H, m), 0.87 (3H, s), 0.76 (3H, s)。

【0383】

(Z) 3-(5-アジドペンチル-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン (160 mg) および5% Pd/C (10 mg) / 無水 EtOH (10 mL) および1N 塩酸 (0.4 mL) の懸濁液を、1気圧の水素下において1時間室温にて攪拌した。その混合物をセライト上で濾過し、濾液を蒸発乾固させた。粗製の残渣を EtOAc および Et_2O により洗浄して精製し、白色固体として120 mg (75%) の3-(5-アミノペンチル)アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm): 7.68 (2H, bb), 2.73 (2H, m), 2.50-0.85 (29H, m), 0.77 (3H, s), 0.63 (3H, s)。

【0384】

[調製例59]

(Z) 3-(5-アミノペンチル-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩

(Z) 3-(5-アジドペンチル-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン (調製例58、145 mg) / THF (7 mL) の溶液に、トリフェニルホスフィン (100 mg) および水 (11 μL) を加え、室温にて2日間攪拌した。蒸発後に得られた粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO_2 ; CH_2Cl_2 : MeOH 9:1次いで CH_2Cl_2 : MeOH : NH_3 7:3:0.3)。その溶媒を蒸発させてアンモニアを除去して容積を減少させ、次いで1N 塩酸を加えた: 得られた沈殿物を濾過して (Z) 3-(5-アミノペンチル-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩を得た (115 mg、85%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm): 7.78 (3H, bb), 5.25 (2H, m), 2.73 (2H, m), 2.55-1.05 (25H, m), 0.78 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

【0385】

[調製例60]

3-(4-アミノブチル)アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩

調製例58に記載の手順に従い、(3-アジドプロピル)トリフェニルホスホニウム臭化物 (520 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO_2 ; n-ヘキサン: CH_2Cl_2 :アセトン 70:15:15)、(Z) 3-(4-アジドブチル-1-エニル)アンドロ

スタン-6,17-ジオンを得た (292 mg、72%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 5.36 (2H, m), 3.33 (2H, t), 2.50-1.20 (23H, m), 0.87 (3H, s), 0.76 (3H, s)。

【 0 3 8 6 】

調製例58に記載の手順に従い、(Z) 3 -(4-アジドブト-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン (290 mg) から出発して、白色固体として3 -(4-アミノ-ブチル)アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩を得た (228 mg、74%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.76 (3H, bb), 2.74 (2H, m), 2.50-0.85 (27H, m), 0.77 (3H, s), 0.63 (3H, s)。

【 0 3 8 7 】

10

[調製例61]

(Z) 3 -(4-アミノブト-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩

調製例59に記載の手順に従い、(Z) 3 -(4-アジドブト-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン (調製例60、415 mg) から出発した。溶媒を蒸発させた後、粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂ ; CH₂Cl₂ : MeOH 9 : 1、次いでCH₂Cl₂ : MeOH : NH₃ 6 : 4 : 0.4)。溶媒を蒸発させて容積を減少させ、1N HClを加えた。得られた沈殿物を濾過して表題化合物を得た (300 mg、71%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.80 (3H, bb), 5.38 (1H, m), 5.23 (1H, m), 2.75 (2H, m), 2.55-1.10 (23H, m), 0.78 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

【 0 3 8 8 】

20

[調製例62]

3 -(5-アミノペンチル)アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩

(4-アジドブチル)トリフェニルホスホニウム臭化物 (750 mg) / THF (5 mL) の溶液に、- 5 にてリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF中1M、1.7 mL) を加え、反応混合物を完全に溶解するまで攪拌した。3 -ホルミルアンドロスタン-6,17-ジオン (調製例46、490 mg) を加え、反応混合物の温度を5時間かけて - 78 から室温へ戻した。その混合物を5%水性NaHCO₃に注ぎ入れ、EtOAcにより抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂ ; ヘキサン : CH₂Cl₂ : アセトン 70 : 15 : 15)、(Z) 3 -(5-アジドペント-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオンを得た (265 mg、43%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 5.79 (1H, m), 5.34 (1H, m), 3.35 (2H, t), 2.85 (1H, m), 2.60-1.20 (24H, m), 0.87 (3H, s), 0.79 (3H, s)。

30

【 0 3 8 9 】

調製例58に記載の手順に従い、(Z) 3 -(5-アジドペント-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン (60 mg) から出発して、白色固体として表題化合物を得た (45 mg、75%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.70 (3H, bb), 2.73 (2H, m), 2.50-1.10 (29H, m), 0.77 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

【 0 3 9 0 】

[調製例63]

(Z) 3 -(5-アミノペント-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン

40

調製例59に記載の手順に従い、(Z) 3 -(5-アジドペント-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン (調製例62、250 mg) から出発して、白色固体として表題化合物を得た (220 mg、86%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.87 (3H, bb), 5.74 (1H, m), 5.26 (1H, m), 2.74 (3H, m), 2.55-1.10 (24H, m), 0.78 (3H, s), 0.69 (3H, s)。

【 0 3 9 1 】

[調製例64]

3 -(4-アミノブチル)アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩

調製例58に記載の手順に従い、(3-アジドプロピル)トリフェニルホスホニウム臭化物 (713 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO₂、n-ヘキサン : CH₂Cl₂ : アセトン 70 : 15 : 15)、固体として(Z) 3 -(4-アジドブト-1-エニル)

50

アンドロスタン-6,17-ジオンを得た (350 mg、60%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 5.88 (1H, m), 5.38 (1H, m), 3.35 (2H, t), 2.98 (1H, m), 2.60-1.20 (22H, m), 0.87 (3H, s), 0.79 (3H, s)。

【0392】

調製例58に記載の手順に従い、(Z) 3-(4-アジドブト-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン (35 mg) から出発して、白色固体として3-(4-アミノブチル)アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩を得た (32 mg、89%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.79 (3H, bb), 2.74 (2H, m), 2.50-1.15 (27H, m), 0.77 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

【0393】

[調製例65]

(Z) 3-(4-アミノブト-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩

調製例59に記載の手順に従い、(Z) 3-(4-アジドブト-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン (調製例64、60 mg) から出発して、白色固体として表題化合物を得た (50 mg、80%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.77 (3H, bb), 5.84 (1H, m), 5.28 (1H, m), 2.74 (3H, m), 2.55-1.10 (22H, m), 0.78 (3H, s), 0.70 (3H, s)。

【0394】

[調製例66]

(Z) 3-(6-アミノヘキス-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩

調製例58に記載の手順に従い、(3-アジドベンチル)トリフェニルホスホニウム臭化物 (600 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO₂、ヘキサン : CH₂Cl₂ : アセトン 70 : 15 : 15)、固体として (Z) 3-(4-アジドヘキス-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオンを得た (240 mg、40%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 5.75 (1H, m), 5.34 (1H, m), 3.34 (2H, t), 2.92-1.21 (27H, m), 0.87 (3H, s), 0.79 (3H, s)。

【0395】

調製例58に記載の手順に従い、(Z) 3-(6-アジドヘキス-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン (133 mg) から出発して、表題化合物を得た。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂、CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃ 92 : 8 : 0.8) ; 溶出物を少量に濃縮し、1N HClにより酸性化し、溶媒を蒸発させて乾燥させた。白色粉末として (Z) 3-(6-アミノヘキス-1-エニル)アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩を得た (60 mg、44%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.73 (3H, bb), 5.71 (1H, m), 5.26 (1H, m), 2.74 (3H, m), 2.56-1.12 (26H, m), 0.78 (3H, s), 0.69 (3H, s)。

【0396】

[調製例67]

5-(5-ヒドロキシ-17-ケト-アンドロスタン-3-イル)ペント-4-(Z)-エン-1-イルカルバミン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステル

5-ヒドロキシアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ad、調製例4) の調製について記載した手順に従い、17,17-(エチレンジオキシ)-5-アンドロステン-3-オールから出発して、mCPBAによりエポキシ化し、LAHにより還元し、IBXにより酸化した後、17,17-(エチレンジオキシ)-5-ヒドロキシアンドロスタン-3-オンを得た (収率55%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 4.29 (s, 1H), 3.78 (m, 4H), 2.69-1.10 (m, 21H), 1.07 (s, 3H), 0.76 (s, 3H)。

【0397】

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-メチレンアンドロスタン (調製例8) の調製についての上記の手順に従い、17,17-(エチレンジオキシ)-5-ヒドロキシアンドロスタン-3-オンから出発して、17,17-(エチレンジオキシ)-3-メチレンアンドロスタン-5-オールを得た (収率98%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 4.62 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.42 (s, 1H), 2.36-1.03 (m, 21H), 0.93 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

【0398】

10

20

30

40

50

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6 -ヒドロキシメチルアンドロスタン(調製例9)の調製について記載した手順に従い、17,17-(エチレンジオキシ)-3 -メチルアンドロスタン-5 -オールから出発して、17,17-(エチレンジオキシ)-3 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-5 -オールを得た(収率98%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 4.44 (t, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 1.91-0.97 (m, 22H), 0.87 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)。

【0399】

17,17-(エチレンジオキシ)-3 -ヒドロキシメチルアンドロスタン-5 -オール (1.04 g) およびIBX (1.20 g) / DMSO (14.3 mL) の溶液を室温にて1時間攪拌し、次いで室温にてH₂O (250 mL) を加えてクエンチした。15分間攪拌した後、その混合物を濾過し、濾過ケーキをH₂O (3×50mL) により、次いでアセトン / MeOH 1/1により洗浄した。水相をEt₂O / EtOAc 70/30 (3×50mL) により抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / CH₂Cl₂ / アセトン 80/10/10)、17,17-(エチレンジオキシ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-3 -カルバルデヒドヘミアセタール (0.90 g、88 %) を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 5.87 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 3.77 (m, 4H), 1.98-1.01 (m, 22H), 0.84 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。

【0400】

6-メチルアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ah、調製例8) の調製について記載した手順に従い、17,17-(エチレンジオキシ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-3 -カルバルデヒドヘミアセタールおよびトリフェニル3-シアノプロピルホスホニウム臭化物から出発して調製した。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / CH₂Cl₂ / アセトン 80/10/10)、17,17-(エチレンジオキシ)-3 -(4-シアノブト-1-(Z)-エニル)アンドロスタン-5 -オールおよび17,17-(エチレンジオキシ)-3 -(4-シアノブト-1-(E)-エニル)アンドロスタン-5 -オール (85/15混合物) を得た(収率73%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 6.21 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.47 (s, 1H), 2.73-1.00 (m, 26H), 0.88 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)。

【0401】

還流しながら攪拌している17,17-(エチレンジオキシ)-3 -(4-シアノブチル-1-(Z)-エニル)アンドロスタン-5 -オールおよび17,17-(エチレンジオキシ)-3 -(4-シアノブチル-1-(E)-エニル)アンドロスタン-5 -オール (85/15混合物、1.00 g) / 無水EtOH (100 mL) の溶液に、Na (5.56 g) を少量ずつ2.45時間にわたって加えた。その混合物をさらに3時間還流した。0 に冷却した後、その混合物を5%NaH₂PO₄水溶液を慎重に加えてクエンチし、その後1N HClを加えてpHを8にした。その混合物をCH₂Cl₂ (2×300 mL) により抽出した。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させ、17,17-(エチレンジオキシ)-3 -(5-アミノペン-1-(Z)-エニル)アンドロスタン-5 -オールおよび17,17-(エチレンジオキシ)-3 -(5-アミノペン-1-(E)-エニル)アンドロスタン-5 -オール (85/15混合物、0.93 g、92%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 6.05 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.77 (m, 4H), 3.44 (s, 1H), 2.73-0.99 (m, 30H), 0.87 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)。

【0402】

[3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-7 -イル]カルバミン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステル(調製例46)の調製について記載した手順に従い、17,17-(エチレンジオキシ)-3 -(5-アミノペン-1-(Z)-エニル)アンドロスタン-5 -オールおよび17,17-(エチレンジオキシ)-3 -(5-アミノペン-1-(E)-エニル)アンドロスタン-5 -オール (85/15混合物) から出発して調製した。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / EtOAc 80/20)、5-[17,17-(エチレンジオキシ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-3 -イル]ペン-4-(Z)-エン-1-イルカルバミン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステルを得た(収率69%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 7.92-7.22 (m, 9H), 6.05 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.22 (m, 3H), 3.76 (m,

10

20

30

40

50

4H), 3.42(s, 1H), 3.03-0.97 (m, 28H), 0.83 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)。

【0403】

6 -シアノアンドロスタン-3,17-ジオン (II-ac、調製例3) の調製について記載した手順に従い、5-[17,17-(エチレンジオキシ)-5 -ヒドロキシアンドロスタン-3 -イル]ペン
ト-4-(Z)-エン-1-イルカルバミン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステルから出発して
調製した。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、濾過し
、蒸発乾固させ、5-(5 -ヒドロキシ-17-ケト-アンドロスタン-3 -イル)ペン
ト-4-(Z)-
エン-1-イルカルバミン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステルを得た (収率87%)。 ^1H -
NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ 、TMSからのppm) : 8.00-7.20 (m, 9H), 6.05 (m, 1H), 5.05 (m
, 1H), 4.23 (m, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.02-1.00 (m, 28H), 0.86 (s, 3H), 0.75 (s, 3H
)。 10

【0404】

[調製例68]

3 -(2-アミノアセトキシ)アンドロスタン-6,17-ジオンフマル酸塩

攪拌している3 -tert-ブチルジメチルシリルオキシアンドロスタン-6 ,17 -ジオー
ル (欧州特許出願公開第0825197 A2号明細書、6.21 g) / DMSO (160 mL) の懸濁液に、IBX
(16.45 g) を室温にて加えた。1.5時間後、その混合物を室温にて H_2O (300 mL) を加え
てクエンチした。15分後、その混合物を濾過し、濾過ケーキを H_2O により洗浄した。濾過
ケーキを Et_2O により抽出した (4×)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 下において乾燥させ、
蒸発乾固させ、3 -tert-ブチルジメチルシリルオキシアンドロスタン-6,17-ジオンを得 20
た (0.36 g、75%)。 ^1H -NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ 、TMSからのppm) : 3.54 (m, 1H), 2.47
-1.08 (m, 20H), 0.84 (s, 9H), 0.77 (s, 3H), 0.66 (s, 1H), 0.01 (s, 6H)。

【0405】

攪拌している3 tert-ブチルジメチルシリルオキシアンドロスタン-6,17-ジオン (2.00
g) / EtOH (20 mL) の懸濁液に、37% HCl (40 μL) を加えた。3時間後、その溶液を5%水
性 NaHCO_3 によりpHを 7にしてクエンチした。有機溶媒を蒸発させ、水相を CH_2Cl_2 (4×35
0 mL) により抽出した。合わせた有機抽出物を NH_4Cl 飽和水溶液、塩水、 H_2O により洗浄し
、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィー
により精製し (SiO_2 、シクロヘキサン / EtOAc 90/10)、3 -ヒドロキシアンドロスタン-6
,17-ジオンを得た (1.25 g、86%)。 ^1H -NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ 、TMSからのppm) : 4.56 30
(d, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.45-1.15 (m, 20H), 0.77 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。

【0406】

3 -ヒドロキシアンドロスタン-6,17-ジオン (0.40 g) / THF (8 mL) の溶液に、N-(9-
フルオレニルメトキシカルボニル)グリシン (0.43 g)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジ
イミド (0.32 g) および4-ジメチルアミノピリジン (16 mg) を加え、反応混合物を室温
にて1時間攪拌した。蒸発乾固させた後、残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより
精製し (SiO_2 ; EtOAc : n-ヘキサン 6 : 4)、3 -{2-[N-(9-フルオレニルメトキシカルボ
ニル)]アミノアセトキシ}アンドロスタン-6,17-ジオンを得た (0.73 mg、95%)。 ^1H -NMR
(300 MHz、アセトン、TMSからのppm) : 7.93-7.30 (8H, m), 6.86 (1H, t), 4.71 (1H,
m), 4.40-4.20 (3H, m), 3.91 (2H, d), 2.55-1.25 (20H, m), 0.87 (3H, s), 0.78 (3H,
s)。 40

【0407】

3 -{2-[N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)]アミノアセトキシ}アンドロスタン-6
,17-ジオン (690 mg) / THF (5 mL) の溶液を、1Mフッ化テトラブチルアンモニウム / THF
(2.3 mL) の溶液に加え、45分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗製生成物をフラッシュ・
クロマトグラフィーにより精製した (SiO_2 、 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_3 9 : 1 : 0.1)。回収した
画分を蒸発させ、残渣を EtOAc に溶解させ、フマル酸により処理し、濾過した後、3 -(2-
アミノアセトキシ)アンドロスタン-6,17-ジオンフマル酸塩を得た (366 mg、65%)。 ^1H -N
MR (300 MHz、 DMSO 、TMSからのppm) : 8.00 (4H, bb), 6.40 (2H, s), 4.66 (1H, m), 3
.49 (2H, s), 2.55-1.15 (20H, m), 0.78 (3H, s), 0.69 (3H, s)。 50

【 0 4 0 8 】

[調製例69]

3 -(3-アミノプロピオニルオキシ)アンドロスタン-6,17-ジオンフマル酸塩

調製例68に記載の手順に従い、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-アラニン (0.45 g) から出発して、3-{3-[N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)]-アミノプロピオニルオキシ}アンドロスタン-6,17-ジオンを得た (0.77 mg、98%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン、TMSからのppm) : 7.90-7.25 (8H, m), 6.56 (1H, t), 4.67 (1H, m), 4.38-4.16 (3H, m), 3.42 (2H, m), 2.55-1.00 (22H, m), 0.87 (3H, s), 0.80 (3H, s)。

【 0 4 0 9 】

調製例68に記載の手順に従い、3-{3-[N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)]アミノプロピオニルオキシ}アンドロスタン-6,17-ジオン (770 mg) から出発して、表題化合物を得た (420 mg、67%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO、TMSからのppm) : 8.00 (4H, bb), 6.42 (2H, s), 4.61 (1H, m), 2.95 (2H, t), 2.59 (2H, t), 2.55-1.15 (20H, m), 0.78 (3H, s), 0.69 (3H, s)。

【 0 4 1 0 】

[調製例70]

3 -(4-アミノブチリルオキシ)アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩

調製例68に記載の手順に従い、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酪酸 (147 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO₂; CH₂Cl₂:MeOH 99:1)、3-[4-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノブチリルオキシ]アンドロスタン-6,17-ジオンを得た (230 mg、73%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO、TMSからのppm) : 6.82 (1H, t), 4.56 (1H, m), 2.90 (2H, m), 2.50-1.15 (24H, m), 1.35 (9H, s), 0.77 (3H, s), 0.68 (3H, s)。

【 0 4 1 1 】

3-[4-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノブチリルオキシ]-アンドロスタン-6,17-ジオン (230 mg) / THF (8 mL) の溶液を5M HCl / EtOAc (0.3 mL) の溶液により処理し、0にて1.5時間攪拌した。固体を濾過して除去し、表題化合物を得た (200 mg、94%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO、TMSからのppm) : 7.93 (3H, bb), 4.89 (1H, m), 2.78 (2H, t), 2.50-1.15 (24H, m), 0.78 (3H, s), 0.69 (3H, s)。

【 0 4 1 2 】

[調製例71]

3 -(3R,S-アミノブチリルオキシ)アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩

3 -ヒドロキシアンドロスタン-6,17-ジオン (調製例68、60.15 mg)、EDAC (75.7 mg)、3R,S-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ酪酸 (50.7 mg)、DMAP (1.2 mg) / THF (1.9 mL) およびH₂O (100 μL) の溶液を室温にて一晩攪拌した。その混合物をTHFにより希釈し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、シクロヘキサン / EtOAc 10/90)、3 -(3R,S-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノブチリルオキシ)アンドロスタン-6,17-ジオンを得た (49 mg、55%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 6.95 (d, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.30-1.12 (m, 23H), 1.35 (s, 9H), 1.21 (d, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。

【 0 4 1 3 】

調製例70に記載の手順に従い、3 -(3R,S-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノブチリルオキシ)アンドロスタン-6,17-ジオンから出発して、表題化合物を得た (収率55%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.00 (bb, 3H), 4.63 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.78-1.12 (m, 22H), 1.21 (d, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。

【 0 4 1 4 】

[調製例72]

3 -(2R,S-メチル-3-アミノプロピオニルオキシ)アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩 (I-cv)

調製例68に記載の手順に従い、3 -ヒドロキシアンドロスタン-6,17-ジオン (調製例68

10

20

30

40

50

）および2R,S-メチル-3-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノプロピオン酸から出発して、3-(2R,S-メチル-3-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノプロピオニルオキシ)アンドロスタン-6,17-ジオンを調製した(収率63%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 6.86 (t, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.15-1.05 (m, 23H), 1.35 (s, 9H), 1.15 (d, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。

【0415】

調製例70に記載の手順に従い、3-(2R,S-メチル-3-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノプロピオニルオキシ)アンドロスタン-6,17-ジオンから出発して、表題化合物を得た(収率63%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 7.98 (bb, 3H), 4.61 (m, 1H), 3.26-1.03 (m, 23H), 1.15 (d, 1.5H), 1.14 (d, 1.5H), 0.78 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。

10

【0416】

[調製例73]

3-[N-(2-アミノエチル)カルバモイルオキシ]アンドロスタン-6,17-ジオン

3-ヒドロキシアンドロスタン-6,17-ジオン(調製例68、300 mg)/THF (8 mL)の溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (340 mg)を加え、得られた混合物を還流しながら4時間攪拌した。冷却した後、溶媒を蒸発させた。残渣をCH₂Cl₂に溶解させ、水により洗浄した。有機層をNa₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させ、3-(1-イミダゾリルカルボニルオキシ)アンドロスタン-6,17-ジオンを得た(360 mg、90%)。¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃、TMSからのppm): 8.24 (1H, bs), 7.45 (1H, bs), 7.12 (1H, bs), 4.94 (1H, m), 2.60-1.25 (23H, m), 0.90 (3H, s), 0.87 (3H, s)。

20

【0417】

N-(tert-ブトキシカルボニル)エチレンジアミン (0.20 mL)を、3-(1-イミダゾリルカルボニルオキシ)アンドロスタン-6,17-ジオン (200 mg)/CH₂Cl₂ (10 mL)および2-ブロパノール (1 mL)の溶液に加えた。9時間加熱還流した後、その混合物を室温に冷まし、水を加えた。有機層を分離し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し(SiO₂; CH₂Cl₂:EtOAc 1:1)、3-[N-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-カルバモイルオキシ]アンドロスタン-6,17-ジオンを得た(184 mg、76%)。¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃、TMSからのppm): 5.02 (1H, bb), 4.84 (1H, bb), 4.56 (1H, m), 3.27 (4H, m), 2.50-1.20 (20H, m), 1.45 (9H, s), 0.87 (3H, s), 0.80 (3H, s)。

30

【0418】

調製例70に記載の手順に従い、3-[N-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)カルバモイルオキシ]アンドロスタン-6,17-ジオン (260 mg)から出発して、黄色の固体として3-[N-(2-アミノエチル)カルバモイルオキシ]アンドロスタン-6,17-ジオンを得た(158 mg、70%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 7.57 (3H, bb), 7.20 (1H, t), 4.42 (1H, m), 3.17 (2H, m), 2.78 (2H, t), 2.50-1.15 (20H, m), 0.78 (3H, s), 0.68 (3H, s)。

【0419】

[調製例74]

3-(4-アミノブチルアミド)アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩

実施例4に記載の手順に従い、6-ヒドロキシアンドロスタン-3,17-ジオン (5.00 g)および塩酸ヒドロキシルアミン (5.80 g)から出発して、THFから濾過した後、(E,Z) 3-ヒドロキシイミノ-6-ヒドロキシアンドロスタン-17-オンを得た(3.93 g、75%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 10.10 (0.5H, s), 10.07 (0.5H, s), 4.47 (0.5H, d), 4.44 (0.5H, d), 3.47 (0.5H, m), 3.24 (1H, m), 3.03 (0.5H, m), 2.60-0.60 (19H, m), 0.85 (3H, s), 0.77 (3H, s)。

40

【0420】

(E,Z) 3-ヒドロキシイミノ-6-ヒドロキシアンドロスタン-17-オン (3.10 g)/CHCl₃ (23 mL)およびMeOH (355 mL)の溶液を、Parrシェーカーにおいて、3.5 atm、室温にてP

50

tO₂ 水和物 (2.3 g) により水素化した。24時間後、その混合物を濾過し、濾過ケーキをC HCl₃ および水により洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂ ; CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃ 8 : 2 : 0.2)。2 グループの画分を回収し、蒸発乾固させた。第1のグループの残渣 (1.00 g) をMeOHに溶解させ、理論量のフマル酸を加え、蒸発乾固させた後、3 -アミノアンドロスタン-6,17 -ジオールフマル酸塩を得た (1.39 g、収率34%)。第2の画分の残渣 (1.5 g) に対して同じ手順を繰り返し、3 -アミノアンドロスタン-6,17 -ジオールフマル酸塩を得た (2.05 g、50%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 3 異性体 : 7.97 (4H, bb), 6.40 (2H, s), 4.45 (2H, bb), 3.50-3.10 (3H, m), 2.05-0.55 (20H, m), 0.72 (3H, s), 0.60 (3H, s) ; 3 異性体 : 7.88 (4H, m), 6.40 (2H, s), 4.43 (2H, bb), 3.50-2.75 (3H, m), 2.20-0.55 (20H, m), 0.73 (3H, s), 0.40 (3H, s)。

10

【 0 4 2 1 】

3 -アミノアンドロスタン-6,17 -ジオールフマル酸塩 (1.50 g) / ジメチルスルホキシド (10 mL) およびトリフルオロ酢酸 (0.54 mL) の溶液に、IBX (2.00 g) を加えた。室温にて一晩攪拌した後、水を加え、その混合物をCH₂Cl₂により抽出した。有機層を塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した (SiO₂ ; CHCl₃ : MeOH : NH₃ 9 : 1 : 0.1) : 得られた画分を蒸発させ、5M HCl / EtOAcにより処理し、3 -アミノアンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩を得た (780 mg、65%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.04 (3H, bb), 2.94 (1H, m), 2.50-1.15 (20H, m), 0.78 (3H, s), 0.66 (3H, s)。

20

【 0 4 2 2 】

3 -アミノアンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩 (150 mg) / CH₂Cl₂の溶液を、粉末化KOH (25 mg) により処理し、15分間攪拌した。0 にて4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) 酪酸 (98 mg)、EDAC (168 mg) および4-ジメチルアミノピリジン (8 mg) を加えた。反応温度を室温に上げ、24時間攪拌した。その混合物を水 (2 × 10 mL) および5% NaHCO₃ (10 mL) により洗浄した。有機層を乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂ ; CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃ 9 : 1 : 0.1)、3 -[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) プチルアミド]-アンドロスタン-6,17-ジオンを得た (161 mg、75%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.68 (1H, d), 6.77 (1H, t), 3.46 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.45-1.10 (24H, m), 1.36 (9H, s), 0.78 (3H, s), 0.66 (3H, s)。

30

【 0 4 2 3 】

調製例70に記載の手順に従い、3 -[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) プチルアミド] アンドロスタン-6,17-ジオン (110 mg) から出発して、白色固体として3 -(4-アミノプチルアミド) アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩を得た (62 mg、65%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.85 (1H, d), 7.76 (3H, bb), 3.45 (1H, m), 2.76 (2H, m), 2.45-1.15 (24H, m), 0.78 (3H, s), 0.66 (3H, s)。

【 0 4 2 4 】

[調製例75]

3 -(3-アミノプロピオンアミド) アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩

40

調製例74に記載のものと同じ反応条件を用いて、3 -アミノアンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩 (180 mg) およびN-(tert-ブトキシカルボニル)- -アラニン (調製例61、110 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO₂ ; CH₂Cl₂ : MeOH 95 : 5)、3 -[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-N-プロピオンアミド] アンドロスタン-6,17-ジオンを得た (138 mg、55%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.74 (1H, d), 6.72 (1H, t), 3.46 (1H, m), 3.08 (2H, m), 2.45-1.10 (22H, m), 1.36 (9H, s), 0.78 (3H, s), 0.66 (3H, s)。

【 0 4 2 5 】

調製例70に記載の手順に従い、3 -[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピオンアミド] アンドロスタン-6,17-ジオン (120 mg) から出発して、白色固体として3 -(3-アミ

50

ノプロピオンアミド)アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩を得た (67 mg、65%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 8.01 (1H, d), 7.76 (3H, bb), 3.48 (1H, m), 2.96 (2H, m), 2.45-1.15 (22H, m), 0.78 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

【0426】

[調製例76]

3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノプロポキシ]-6-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン)

3-ヒドロキシアンドロスト-5-エン-17-オン (10.00 g) / ピリジン (66 mL) の溶液に、0 にて攪拌しながら、塩化トルエン-4-スルホニル (13.20 g) およびDMAP (10 mg) を加えた。反応混合液を室温に戻し、15時間攪拌した。EtOAc (300 mL) により希釈した後、その混合物を氷冷した水に注ぎ入れた。有機層を分離し、1N H₂SO₄、水および塩水により洗浄し、乾燥させ、蒸発乾固させ、白色固体として3-(p-トルエンスルホニルオキシ)アンドロスト-5-エン-17-オンを得た (14.70 g、96%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 7.81 (2H, m), 7.48 (2H, m), 5.35 (1H, m), 4.26 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.54-0.93 (19H, m), 1.05 (3H, s), 0.85 (3H, s)。

【0427】

3-(p-トルエンスルホニルオキシ)アンドロスト-5-エン-17-オン (12.00 g) を、95 にて、プロパン-1,3-ジオール (61 mL) およびPTSA (610 mg) の懸濁液に加えた。40分間攪拌した後、その混合物を室温に冷まし、水 (800 mL) に注ぎ入れ、5%NaHCO₃によりpHを7にした。3時間後、得られた固体を濾過し、CH₂Cl₂に溶解させた。その溶液をNa₂SO₄下において乾燥させ、減圧下において蒸発乾固させ、3-(3-ヒドロキシプロポキシ)アンドロスト-5-エン-17-オンを得 (9.10 g、97%)、さらに精製せずに用いた。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 5.35 (1H, m), 4.34 (1H, t), 3.43 (4H, m), 3.06 (1H, m), 2.45-0.85 (21H, m), 0.96 (3H, s), 0.79 (3H, s)。

【0428】

エチレングリコール (15.0 mL) およびPTSA (470 mg) を、3-(3-ヒドロキシプロポキシ)アンドロスト-5-エン-17-オン (9.10 g) / トルエン (370 mL) の溶液に加えた。反応混合物を還流しながら3時間攪拌した。室温に冷ました後、水 (200 mL) を加え、5%NaHCO₃を加えてpHを7にした。その混合物をEtOAc (3×100 mL) により抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂; n-ヘキサン:EtOAc 55:45)、3-(3-ヒドロキシプロポキシ)アンドロスト-5-エン-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン)を得た (10.2 g、100%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 5.31 (1H, m), 4.34 (1H, t), 3.78 (4H, m), 3.43 (4H, m), 3.05 (1H, m), 2.35-0.80 (21H, m), 0.93 (3H, s), 0.77 (3H, s)。

【0429】

0 にて冷却した3-(3-ヒドロキシプロポキシ)アンドロスト-5-エン-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン) (2.00 g) およびトリエチルアミン (0.82 mL) / CH₂Cl₂ (30 mL) の溶液に、塩化メタンスルホニル (0.41 mL) を加えた。室温にて3時間攪拌した後、その混合物を氷冷した水に注ぎ入れ、CH₂Cl₂により抽出した。有機相を5%NaHCO₃、水、塩水により洗浄し、乾燥させ、蒸発させて油を得、冷蔵庫に一晩静置して凝固させた。得られた固体をEt₂Oにより結晶化させ、黄色の固体として3-(3-メタンスルホニルオキシプロポキシ)-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン)アンドロスト-5-エン (2.33 g、97%)を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 5.31 (1H, m), 4.22 (2H, t), 3.78 (4H, m), 3.48 (2H, t), 3.15 (3H, s), 3.09 (1H, m), 2.36-0.81 (21H, m), 0.94 (3H, s), 0.77 (3H, s)。

【0430】

3-(3-メタンスルホニルオキシプロポキシ)-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン)アンドロスト-5-エン (1.90 g) を、2.23Mメチルアミン / MeOH (53 mL) の溶液に溶解させ、その溶液を鋼の容器 (bomb) において120 にて4時間加熱した。室温に冷ました後、CHCl₃を加え、その混合物を5%NaHCO₃、水、塩水により洗浄した。有機層を乾燥させ、蒸発乾

固させ、薄緑色の残渣として3-(3-N-メチルアミノプロポキシ)-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン)アンドロスト-5-エンを得 (1.60 g、100%)、さらに精製せずに次の工程に用いた。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 5.30 (1H, m), 3.78 (4H, m), 3.41 (2H, t), 3.05 (1H, m), 2.46 (2H, t), 2.23 (3H, s), 2.33-0.80 (22H, m), 0.93 (3H, s), 0.77 (3H, s)。

【0431】

調製例55に記載のN-Boc保護手順に従い、3-(3-N-メチルアミノプロポキシ)-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン)アンドロスト-5-エン (1.60 g) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO₂、n-ヘキサン : EtOAc 85 : 15)、3-(3-N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノプロポキシ)-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン)アンドロスト-5-エンを得た (1.60 g、80%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 5.30 (1H, m), 3.78 (4H, m), 3.37 (2H, t), 3.18 (2H, t), 3.06 (1H, m), 2.74 (3H, s), 2.36-0.80 (21H, m), 1.37 (9H, s), 0.93 (3H, s), 0.77 (3H, s)。

【0432】

調製例9に記載のヒドロホウ素化手順に従い、3-(3-N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノプロポキシ)-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン)アンドロスト-5-エン (1.50 g) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO₂、ヘキサン : EtOAc 1 : 1)、3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノプロポキシ]-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン)アンドロスタン-6-オールを得た (1.20 g、76%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 4.30 (1H, d), 3.77 (4H, m), 3.45-3.00 (6H, m), 2.74 (3H, s), 2.27-0.50 (22H, m), 1.37 (9H, s), 0.74 (3H, s), 0.71 (3H, s)。

【0433】

調製例11に記載のIBX酸化手順に従い、3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノプロポキシ]-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン)アンドロスタン-6-オール (180 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO₂ ; ヘキサン : EtOAc 6 : 4)、3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノプロポキシ]-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン)-アンドロスタン-6-オンを得た (160 mg、90%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 3.78 (4H, m), 3.42-3.05 (5H, m), 2.74 (3H, s), 2.33-1.07 (22H, m), 1.37 (9H, s), 0.75 (3H, s), 0.62 (3H, s)。

【0434】

実施例4に記載の手順に従い、3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノプロポキシ]-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン)アンドロスタン-6-オン (120 mg) から出発して、3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノプロポキシ]-6-ヒドロキシイミノアンドロスタン-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン)を得 (110 mg、90%)、そのまま次の工程に用いた。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.34 (1H, s), 3.78 (4H, m), 3.40-3.07 (6H, m), 2.74 (3H, s), 1.96-0.83 (21H, m), 1.37 (9H, s), 0.74 (3H, s), 0.62 (3H, s)。

【0435】

[調製例77]

3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノプロポキシ]-6-ヒドロキシメチルアンドロスタン-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン)

調製例8に記載のウィッティヒ (Wittig) 反応についての手順に従い、3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノプロポキシ]-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン)アンドロスタン-6-オン (調製例66、500 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO₂ ; n-ヘキサン : EtOAc 75 : 25)、3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノプロポキシ]-6-メチレンアンドロスタン-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン)を得た (470 mg、94%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 4.69 (1H, m), 4.40 (1H, m), 3.78 (4H, m), 3.42-3.10 (5H, m), 2.74 (3H, s), 2.27-0.77 (22H, m), 0.73 (3H, s), 0.60 (3H, s)。

【0436】

調製例9に記載のヒドロホウ素化手順に従い、3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノプロポキシ]-6-メチレンアンドロスタン-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン) (450 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO₂; n-ヘキサン:EtOAc 1:1)、3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノプロポキシ]-6-ヒドロキシメチルアンドロスタン-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン) を得た (281 mg, 60%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 4.24 (1H, t), 3.78 (4H, m), 3.45-1.05 (7H, m), 2.74 (3H, s), 1.90-0.50 (23H, m), 1.37 (9H, s), 0.77 (3H, s), 0.68 (3H, s)。

【0437】

調製例11に記載のIBX酸化手順に従い、3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノプロポキシ]-6-ヒドロキシメチルアンドロスタン-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン) (280 mg) から出発して、ガラス状の固体として3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノプロポキシ]-6-ホルミルアンドロスタン-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン) を得た (274 mg, 100%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 9.83 (1H, bs), 3.78 (4H, m), 3.45-3.10 (5H, m), 2.75 (3H, s), 2.40-0.60 (23H, m), 1.37 (9H, s), 0.73 (3H, s), 0.63 (3H, s)。

【0438】

調製例11に記載のエピマー化手順に従い、3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノプロポキシ]-6-ホルミルアンドロスタン-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン) (220 mg) から出発して、油として3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノプロポキシ]-6-ホルミルアンドロスタン-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン) を得た (186 mg, 85%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 9.41 (1H, d), 3.78 (4H, m), 3.40-3.05 (5H, m), 2.73 (3H, s), 2.21-0.61 (23H, m), 1.37 (9H, s), 0.77 (3H, s), 0.75 (3H, s)。

【0439】

調製例14に記載のNaBH₄還元手順に従い、3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノプロポキシ]-6-ホルミルアンドロスタン-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン) (180 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO₂; n-ヘキサン:EtOAc 55:45)、ガラス状の固体として3-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノプロポキシ]-6-ヒドロキシメチルアンドロスタン-17-(2-スピロ-1,3-ジオキソラン) を得た (110 mg, 65%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 4.20 (1H, t), 3.78 (4H, m), 3.41-3.00 (7H, m), 2.74 (3H, s), 1.97-0.48 (23H, m), 1.37 (9H, s), 0.75 (3H, s), 0.74 (3H, s)。

【0440】

[調製例78]

3-(2-トリフルオロアセトアミドエチルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オン

0 にて冷却したトリフェニルホスフィン (2.38 g) / THF (140 mL) の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.79 mL) を滴加した。30分間攪拌した後、チオ酢酸 (0.65 mL) およびアンドロスタン-3,6,17-トリオール (2.00 g) を加えた。0 に2時間おき、室温に一晩おいた後、EtOAcを加えた。その混合物を水により洗浄し、有機層を蒸発乾固させた。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、シクロヘキサン:EtOAc 55:45)、3-アセチルチオアンドロスタン-6,17-ジオールを得た (1.60 g, 66%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 4.42 (1H, bb), 4.28 (1H, bb), 3.91 (1H, bb), 3.42 (1H, m), 3.11 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.00-0.80 (20H, m), 0.74 (3H, s), 0.60 (3H, s)。

【0441】

攪拌している3-アセチルチオアンドロスタン-6,17-ジオール (1.40 g) / CH₂Cl₂ (50 mL) の懸濁液に、室温にて、NMNO (1.37 g)、TPAP (68 mg) および粉末モレキュラーシーブ4 (2.1 g) を加えた。2時間後、NMNO (0.7 g)、TPAP (34 mg) およびモレキュラ

10

20

30

40

50

ーシープ4 (1 g) を再度加え、反応混合液をさらに1.5時間攪拌した。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、シクロヘキサン : EtOAc 7 : 3)、3-アセチルチオアンドロスタン-6,17-ジオンを得た (1.07 g、76%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 3.99 (1H, bb), 2.55-1.20 (23H, m), 0.86 (3H, s), 0.79 (3H, s)。

【 0 4 4 2 】

3 -アセチルチオアンドロスタン-6,17-ジオン (1.07 g) / MeOH (30 mL) の懸濁液に、ナトリウムプロパンチオラート (0.28 g) を加え、反応混合物を室温にて20分間攪拌した。その混合物を1N HClにより中和した。水を加え、その混合物をEtOAcにより抽出した。有機層を分離し、塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させ、3-メルカプトアンドロスタン-6,17-ジオンを得 (943 mg、100%)、さらに精製せずに用いた。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 3.54 (1H, m), 2.77 (1H, m), 2.54 (1H, d), 2.45-1.10 (19H, m), 0.78 (3H, s), 0.66 (3H, s)。

【 0 4 4 3 】

3 -メルカプトアンドロスタン-6,17-ジオン (253 mg) / 無水DMF (3 mL) の攪拌溶液に、0 にて60% NaH / 油 (32 mg) を加えた。5分後、2-N-メチルトリフルオロアセトアミドエチル塩化物 (216 mg) / DMF (1 mL) の溶液を、室温にて30分の間に滴加した。2時間後、5%NaH₂PO₄溶液を加えた。相を分離し、水相をEtOAcにより抽出した。有機層を塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、シクロヘキサン / EtOAc 65/35)、3 -(2-N-メチルトリフルオロアセトアミド-エチルチオ)アンドロスタン-6,17-ジオンを得た (265 mg、68%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 9.25 (1H, t), 3.29 (3H, m), 2.67 (1H, m), 2.60 (2H, t), 2.50-1.10 (20H, m), 0.77 (3H, s), 0.68 (3H, s)。

【 0 4 4 4 】

実施例1に記載の手順に従い、3 -(2-N-メチルトリフルオロアセトアミドエチルチオ)アンドロスタン-6,17-ジオン (220 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにかけた後 (SiO₂、CH₂Cl₂ / アセトン / n-ヘキサン 2/2/6)、油として3 -(3-N-メチルトリフルオロアセトアミドエチルチオ)-6(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オンを得た (186 mg、85%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.30 (1H, s), 9.40 (1H, t), 3.23 (4H, m), 2.55-0.90 (21H, m), 0.76 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

【 0 4 4 5 】

[調製例79]

3 -(3-トリフルオロアセトアミドプロピルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オン

調製例78に記載のものと同じ反応条件に従って、3 -メルカプトアンドロスタン-6,17-ジオン (調製例65、865 mg) および3-N-トリフルオロアセトアミドプロピル臭化物 (695 mg) から出発して、さらに精製せずに、白色固体として3 -(3-トリフルオロアセトアミドプロピルチオ)アンドロスタン-6,17-ジオンを得た (1.18 g、93%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 9.42 (1H, t), 3.23 (3H, m), 2.70-1.17 (24H, m), 0.77 (3H, s), 0.68 (3H, s)。

【 0 4 4 6 】

実施例1に記載の手順に従い、3 -(3-トリフルオロアセトアミドプロピルチオ)アンドロスタン-6,17-ジオン (394 mg) および塩酸ヒドロキシルアミン (64 mg) から出発して、3 -(3-トリフルオロアセトアミドプロピルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オンを得た (203 mg、50%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.39 (1H, s), 9.42 (1H, t), 3.23 (4H, m), 2.55-0.90 (23H, m), 0.76 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

【 0 4 4 7 】

[調製例80]

3 -(4-トリフルオロアセトアミドブチルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタ

ン-17-オン

調製例78に記載のものと同じ反応条件を用いて、3 -メルカプトアンドロスタン-6,17-ジオンおよび4-N-トリフルオロアセトアミドブチル臭化物から出発して、さらに精製せずに、白色固体として3 -(4-トリフルオロアセトアミドブチルチオ)アンドロスタン-6,17-ジオンを得た (0.68 g、85%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 9.40 (1H, t), 3.20 (3H, m), 2.75-1.10 (26H, m), 0.77 (3H, s), 0.68 (3H, s)。

【0448】

実施例1に記載の反応条件に従い、3 -(4-トリフルオロアセトアミドブチルチオ)アンドロスタン-6,17-ジオンおよび塩酸ヒドロキシルアミンから出発して、3 -(4-トリフルオロアセトアミドブチルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オンを得た (238 mg、40%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.35 (1H, s), 9.40 (1H, t), 3.20 (4H, m), 2.55-0.90 (25H, m), 0.76 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

【0449】

[調製例81]

3 -(3-N-メチルアミノプロピルチオ)アンドロスタン-6,17-ジオンフマル酸塩

調製例78に記載のものと同じ反応条件を用いて、3 -メルカプトアンドロスタン-6,17-ジオン (調製例65、253 mg) および3-(N-メチル)トリフルオロアセトアミドプロピル塩化物 (216 mg) から出発して、白色固体として3 -(3-N-メチルトリフルオロアセトアミドプロピルチオ)アンドロスタン-6,17-ジオンを得た (265 g、68%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 3.43 (2H, m), 3.24 (1H, m), 3.07 (1.8H, q), 2.93 (1.2H, bs), 2.70-1.15 (24H, m), 0.77 (3H, s), 0.68 (3H, s)。

【0450】

実施例1に記載のものと同じ反応条件に従って、3 -(3-N-メチルトリフルオロアセトアミドプロピルチオ)アンドロスタン-6,17-ジオン (265 mg) および塩酸ヒドロキシルアミン (41 mg) から出発して、3 -(3-トリフルオロアセトアミドプロピルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オンを得た (116 mg、43%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.39 (1H, s), 3.44 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.07 (1.8H, q), 2.94 (1.2H, bs), 2.56-0.93 (23H, m), 0.77 (3H, s), 0.68 (3H, s)。

【0451】

[調製例82]

3 -(3-トリフルオロアセトアミドプロピルチオ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン-50 にて冷却し、攪拌している3 -アセチルチオアンドロスタン-6,17-ジオン (調製例78、600 mg) / THF (8 mL) の溶液に、-50 の臭化メチルトリフェニルホスホニウム (1.47 g) / 無水THF (8 mL) およびカリウムtert-ブトキシド (484 mg) から調製したイリド溶液を加えた。2時間後、温度を室温に上げた。その混合物を5%NaH₂PO₄水溶液を加えてクエンチし、EtOAc (2×60 mL) により抽出した。合わせた有機抽出物を5%NaH₂PO₄水溶液、塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (n-ヘキサン / EtOAc 9/1)、3 -アセチルチオ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン (210 mg、収率35%) および3 -メルカプト-6-メチレンアンドロスタン-17-オン (208 mg、収率35%) を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 3 -アセチルチオ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン : 4.73 (1H, m), 4.39 (1H, m), 3.96 (1H, m), 2.44-0.84 (20H, m), 2.29 (3H, s), 0.75 (3H, s), 0.66 (3H, s) ; 3 -メルカプト-6-メチレンアンドロスタン-17-オン : 4.73 (1H, m), 4.38 (1H, m), 3.57 (1H, m), 2.52 (1H, d), 2.45-0.95 (20H, m), 0.76 (3H, s), 0.63 (3H, s)。

【0452】

3 -アセチルチオ-6-メチレンアンドロスタン-17-オン (210 mg) / MeOH (3 mL) の溶液に、1N NaOH (0.6 mL) を加えた。1時間室温においた後、5%NaH₂PO₄水溶液を加え、その混合物をEt₂O (2×20 mL) により抽出した。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させ、3 -メルカプト-6-メチレンアンドロスタン-17-

-オンを得た (185 mg、100%)。

【 0 4 5 3 】

調製例78に記載のものと同じ反応条件を用いて、3 -メルカプト-6-メチレンアンドロスタン-17-オン (100 mg) およびN-トリフルオロアセトアミドプロピル臭化物 (147 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO₂、n-ヘキサン / EtOAc 75/25)、白色固体として、3 -(3-トリフルオロアセトアミドプロピルチオ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オンを得た (104 mg、70%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 9.43 (1H, bb), 4.72 (1H, m), 4.41 (1H, m), 3.24 (3H, m), 2.50-0.86 (24H, m), 0.75 (3H, s), 0.65 (3H, s)。

【 0 4 5 4 】

[調製例83]

3 -(3-N-メチルトリフルオロアセトアミドプロピルチオ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン

調製例78に記載のものと同じ反応条件を用いて、3 -メルカプト-6-メチレンアンドロスタン-17-オン (調製例69、140 mg) およびN-メチルトリフルオロアセトアミドプロピル臭化物 (178 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO₂、n-ヘキサン / EtOAc 75/25)、白色固体として3 -(3-N-メチルトリフルオロアセトアミドプロピルチオ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オンを得た (105 mg、60%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 4.73 (1H, m), 4.41 (1H, m), 3.44 (2H, m), 3.25 (1H, m), 3.07 (2.0H, br), 2.94 (1.0H, br), 2.50-0.89 (24H, m), 0.75 (3H, s), 0.65 (3H, s)。

【 0 4 5 5 】

[調製例84]

3 -[(S)-3-トリフルオロアセトアミドプロピルスルフィニル]-6-メチレンアンドロスタン-17-オン

3 -(3-トリフルオロアセトアミドプロピルチオ)-6-メチレンアンドロスタン-17-オン (調製例82、286 mg) / 無水CH₃CN (14 mL) の溶液に、NMO (213 mg) およびモレキュラーシーブ(4 、280 mg) を加え、その後TPAP (10.6 mg) を加えた。1時間室温においた後、その混合物を蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / アセトン 65/35)、3 -[(S)-3-トリフルオロアセトアミドプロピルスルフィニル]-6-メチレンアンドロスタン-17-オンを得た (100 mg、収率34%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 9.43 (1H, bb), 4.72 (1H, m), 4.41 (1H, m), 3.24 (3H, m), 2.50-0.86 (24H, m), 0.75 (3H, s), 0.65 (3H, s)。

【 0 4 5 6 】

[調製例85]

3 -[(R)-3-トリフルオロアセトアミドプロピルスルフィニル]-6-メチレンアンドロスタン-17-オン

調製例84に記載のカラムの第2の画分から、表題化合物を得た (70 mg、収率24%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 9.43 (1H, bb), 4.70 (1H, m), 4.41 (1H, m), 3.24 (3H, m), 2.50-0.86 (24H, m), 0.75 (3H, s), 0.65 (3H, s)。

【 0 4 5 7 】

[調製例86]

7 -メトキシメチルアンドロスタン-3,17-ジオン

調製例10に記載の手順に従い、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7 -ヒドロキシメチルアンドロスタン (調製例49) (2.00 g) から出発して、表題化合物を得た (収率70%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 3.30 (3H, s), 3.28 (2H, m), 2.53-0.75 (21H, m), 1.13 (3H, s), 0.90 (3H, s)。

【 0 4 5 8 】

[調製例87]

7 -メトキシアンドロスタン-3,17-ジオン

10

20

30

40

50

調製例10に記載の手順に従い、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-ヒドロキシアンドロスタン(調製例45) (1.5 g) から出発して、表題化合物を得た(収率68%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm): 3.35 (3H, s), 2.58-1.00 (21H, m), 0.96 (3H, s), 0.78 (3H, s)。

【0459】

[調製例88]

3-(2-トリフルオロアセトアミドエチルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オン

0 のPPh₃ (15.0 g) およびDIAD (9.0 mL) / THF (250 mL) の溶液に、アンドロスタン-3,6,17-トリオール (5.0 g) およびギ酸 (2.1 mL) を加え、次いでその混合物を1時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / EtOAc 1/1)、白色固体として3-ホルミルオキシアンドロスタン-6,17-ジオールを得た(収率50%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 8.20 (1H, s), 5.10 (1H, bs), 4.35 (1H, d), 4.24 (1H, d), 3.40 (1H, m), 3.15 (1H, m), 2.10-0.80 (20H, m), 0.74 (3H, s), 0.60 (3H, s)。

【0460】

3-ホルミルオキシアンドロスタン-6,17-ジオール (2.50 g) / CH₂Cl₂ (100 mL) の攪拌溶液に、NMO (2.7 g) およびモレキュラーシーブ(4, 3.8 g) を加え、次いでTPAP (270 mg) を加えた。室温にて2時間攪拌した後、溶媒を除去し、その混合物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / EtOAc 65/35)、白色固体として3-ホルミルオキシアンドロスタン-6,17-ジオンを得た(収率90%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm): 8.15 (1H, s), 5.12 (1H, bs), 2.40-0.90 (20H, m), 0.77 (3H, s), 0.66 (3H, s)。

【0461】

3-ホルミルオキシアンドロスタン-6,17-ジオン (2.20 g) / MeOH (100 mL) の溶液に、K₂CO₃ (2.70 g) を加え、その混合物を室温にて10分間攪拌し、次いで1N HCl (20 mL) を加え、相を分離し、水相をEtOAcにより抽出した (2×)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させ、3-ヒドロキシアンドロスタン-6,17-ジオンを得(定量的収率)、精製せずに次の工程に用いた。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 4.35 (1H, d), 3.40 (1H, m), 2.40-0.95 (20H, m), 0.80 (3H, s), 0.69 (3H, s)。

【0462】

調製例76に記載の手順に従い、3-メタンスルホニルオキシアンドロスタン-6,17-ジオンを得た(定量的収率)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm): 5.05 (1H, m), 3.10 (3H, s), 2.70-1.30 (20H, m), 0.88 (3H, s), 0.79 (3H, s)。

【0463】

3-メタンスルホニルオキシアンドロスタン-6,17-ジオン (2.00 g) / 無水DMF (25 mL) の溶液に、チオ酢酸カリウム塩 (1.20 g) を加えた。その混合物を70℃に3時間加熱した。冷却した後、5%NaH₂PO₄ を加え、EtOAcにより抽出した (3×)。有機抽出物を塩水により洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / EtOAc 8/2)、黄色の固体として3-アセチルチオアンドロスタン-6,17-ジオンを得た(収率55%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm): 4.50 (1H, m), 3.10 (3H, s), 2.50-0.90 (20H, m), 0.88 (3H, s), 0.77 (3H, s)。

【0464】

調製例78に記載の手順に従い、3-アセチルチオアンドロスタン-6,17-ジオンから出発して、3-メルカプトアンドロスタン-6,17-ジオンを得た(収率80%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm): 2.70-1.00 (22H, m), 0.78 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

【0465】

調製例78に記載の手順に従い、3-メルカプトアンドロスタン-6,17-ジオンおよび2-N-

10

20

30

40

50

トリフルオロアセトアミドエチル塩化物から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO₂、n-ヘキサン / EtOAc 7/3)、3-(2-N-トリフルオロアセトアミドエチルチオ)アンドロスタン-6,17-ジオンを得た (収率70%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 9.25 (1H, t), 3.29 (3H, m), 2.67 (1H, m), 2.60 (2H, t), 2.50-1.10 (20H, m), 0.77 (3H, s), 0.68 (3H, s)。

【0466】

実施例1に記載の手順に従い、3-(2-N-メチルトリフルオロアセトアミドエチルチオ)アンドロスタン-6,17-ジオン (220 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにかけた後 (SiO₂、CH₂Cl₂ / アセトン / n-ヘキサン 2/2/6)、3-(2-N-トリフルオロアセトアミドエチルチオ)-6(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オンを得た (収率85%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.30 (1H, s), 9.40 (1H, t), 3.23 (4H, m), 2.55-0.90 (21H, m), 0.76 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

10

【0467】

[調製例89]

3-(3-トリフルオロアセトアミドプロピルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オン

調製例78に記載のものと同じ反応条件に従って、3-メルカプトアンドロスタン-6,17-ジオン (調製例88、870 mg) および3-N-トリフルオロアセトアミドプロピル臭化物 (700 mg) から出発して、白色固体として3-(3-トリフルオロアセトアミドプロピルチオ)アンドロスタン-6,17-ジオンを得た (1.2 g、93%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 9.40 (1H, t), 3.23 (3H, m), 2.70-1.17 (24H, m), 0.77 (3H, s), 0.68 (3H, s)。

20

【0468】

実施例1に記載の手順に従い、3-(3-トリフルオロアセトアミドプロピルチオ)アンドロスタン-6,17-ジオン (395 mg) および塩酸ヒドロキシルアミン (65 mg) から出発して、3-(3-トリフルオロアセトアミドプロピルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オンを得た (200 mg、50%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.40 (1H, s), 9.42 (1H, t), 3.23 (4H, m), 2.55-0.90 (23H, m), 0.76 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

【0469】

30

[調製例90]

3-(4-トリフルオロアセトアミドブチルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オン

調製例78に記載のものと同じ反応条件を用い、3-メルカプトアンドロスタン-6,17-ジオンおよび4-N-トリフルオロアセトアミドブチル臭化物から出発して、白色固体として3-(4-トリフルオロアセトアミドブチルチオ)アンドロスタン-6,17-ジオンを得た (0.70 g、85%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 9.39 (1H, t), 3.20 (3H, m), 2.75-1.10 (26H, m), 0.77 (3H, s), 0.68 (3H, s)。

【0470】

実施例1に記載の反応条件に従い、3-(4-トリフルオロアセトアミドブチルチオ)アンドロスタン-6,17-ジオンおよび塩酸ヒドロキシルアミンから出発して、3-(4-トリフルオロアセトアミドブチルチオ)-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オンを得た (240 mg、40%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.35 (1H, s), 9.40 (1H, t), 3.20 (4H, m), 2.55-0.90 (25H, m), 0.76 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

40

【0471】

[調製例91]

6-ヒドロキシメチル-7-ヒドロキシアンドロスタン-3,17-ジオン

3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-6-ヒドロキシメチルアンドロスタン-7-オン (調製例52) (2.00 g) / MeOH (100 mL) の攪拌溶液に、0 にてNaBH₄ (270 mg) を加えた。温度を室温に上げた。1時間後、その混合物を5%NaH₂PO₄を加えてクエンチし、CH₂Cl₂によ

50

り抽出した。合わせた有機抽出物を塩水により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をジオキサン (25 mL) に溶解させ、1N HCl (8 mL) を加え、得られた混合物を室温にて1時間攪拌した。蒸発乾固させた後、残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO_2 、n-ヘキサン/ CH_2Cl_2 /アセトン 50/25/25)、表題化合物を得た (収率73%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 4.36 (1H, t), 4.26 (1H, d), 3.86 (1H, m), 3.43 (2H, m), 2.40-1.10 (19H, m), 0.99 (3H, s), 0.79 (3H, s)。

【 0 4 7 2 】

[調製例92]

(S)-2-アミノプロポキシアミン二塩酸塩

10

0 の (S)-(+)-2-アミノ-1-プロパノール (2.00 g) およびトリエチルアミン (4.27 mL) / MeOH (20 mL) の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (6.42 g) を加えた。室温にて12時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。残渣を CH_2Cl_2 により希釈し、水により洗浄し、有機相を蒸発乾固させ、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-プロパノールを得 (4.6 g、100%)、さらに精製せずに次の工程に用いた。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 6.40 (1H, d), 4.51 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.34 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.02 (3H, d)。

【 0 4 7 3 】

0 の (S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-プロパノール (4.95 g)、トリフェニルホスフィン (11.12 g) およびN-ヒドロキシフタルイミド (6.91 g) / THF (130 mL) の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (8.36 g) を加えた。室温にて3時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO_2 、n-ヘキサン : EtOAc 1 : 1)、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-フタルイミドキシプロパンを得た (7.69 g、85%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 7.81 (4H, m), 4.40 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.61 (1H, m), 1.24 (9H, s), 1.10 (3H, d)。

20

【 0 4 7 4 】

(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-フタルイミドキシプロパン (7.69 g) / MeOH (70 mL) の溶液に、ヒドラジン水和物 (3.5 mL) を加えた。1時間後、得られた白色固体を濾過し、溶媒を蒸発させ、粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO_2 、 CH_2Cl_2 : MeOH 95 : 5)、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノプロポキシアミンを得た (3.40 g、75%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 6.65 (1H, bb), 5.96 (2H, bs), 3.71 (1H, m), 3.32 (2H, m), 1.32 (9H, s), 0.96 (3H, d)。

30

【 0 4 7 5 】

0 の (S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノプロポキシアミン (3.40 g) / EtOAc (30 mL) の溶液に、5.9 M HCl / EtOAc (10 mL) の溶液を加えた。30分後、得られた白色固体を濾過し、表題化合物を得た (2.40 g、82%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 11.12 (2H, bs), 8.48 (2H, bs), 4.08 (2H, m), 3.52 (1H, m), 1.25 (3H, m)。

【 0 4 7 6 】

40

[調製例93]

(R)-2-アミノプロポキシアミン二塩酸塩

調製例92に記載の手順に従い、(R)-(-)-2-アミノ-1-プロパノール (2.02 g) から出発して、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノプロパノールを得 (4.24 g、90%)、精製せずに次の工程に用いた。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 6.40 (1H, d), 4.51 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.34 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.02 (3H, d)。

【 0 4 7 7 】

調製例92に記載の手順に従い、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノプロパノール (4.12 g) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO_2 、n-

50

ヘキサン : CH_2Cl_2 : アセトン 6 : 3 : 1)、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-フタルイミドキシプロパン (6.10 g、81%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 7.81 (4H, m), 4.40 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.61 (1H, m), 1.24 (9H, s), 1.10 (3H, d)。

【 0 4 7 8 】

調製例92に記載の手順に従い、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-フタルイミドキシプロパン (6.00 g) / MeOH (40 mL) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO_2 、 CH_2Cl_2 : MeOH 97.5 : 2.5)、緑色の油として (R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノプロポキシアミンを得た (1.80 g、51.5%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 6.65 (1H, bb), 5.96 (2H, bs), 3.71 (1H, m), 3.32 (2H, m), 1.32 (9H, s), 0.96 (3H, d)。

10

【 0 4 7 9 】

調製例92に記載の手順に従い、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノプロポキシアミン (1.80 g) から出発して、白色固体として(R)-2-アミノプロポキシアミン二塩酸塩を得た (1.20 g、80%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 11.12 (2H, bs), 8.48 (2H, bs), 4.08 (2H, m), 3.52 (1H, m), 1.25 (3H, m)。

【 0 4 8 0 】

[調製例94]

3-アミノ-2-メチル-1-プロポキシアミン二塩酸塩

カリウムtert-ブトキシド (2.78 g) / 無水DMSO (40 mL) の溶液に、tert-ブチル-N-ヒドロキシカルバミン酸塩 (3.00 g) を加えた。5分後、2-プロモイソ酪酸メチル (2.97 g) / DMSO (50 mL) を滴加し、温度を30 °Cより低く維持した。室温に0.5時間おいた後、反応混合液を氷 / 水 (120 mL) に注ぎ入れ、EtOAcにより3回抽出した。合わせた有機層を水、塩水により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、溶媒を蒸発乾固させ、メチル2-(tert-ブチル-N-ヒドロキシカルバモイル)イソ酪酸塩を得 (5.04 g、96%)、精製せずに次の工程に用いた。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 9.53 (1H, s), 3.66 (3H, s), 1.40 (9H, s), 1.33 (6H, s)。

20

【 0 4 8 1 】

N_2 下、-78 °Cにて攪拌しているメチル2-(tert-ブチル-N-ヒドロキシカルバモイル)イソ酪酸塩 (2.00 g) / 無水 CH_2Cl_2 (20 mL) の溶液に、1M DIBAL / CH_2Cl_2 (17.14 mL) を滴加した。その混合物を-78 °Cにて3時間攪拌し、MeOH (28 mL)、 Et_2O (30 mL) および酒石酸カリウムナトリウムの飽和水溶液 (30 mL) を慎重に加えてクエンチした。1時間後、その混合物を Et_2O により3回抽出した。合わせた有機層を水、塩水により洗浄し、 Na_2SO_4 下において乾燥させ、溶媒を蒸発乾固させ、2-(tert-ブチル-N-ヒドロキシカルバモイル)-イソブチルアルデヒドを得た (1.23 g、71%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 10.02 (1H, s), 9.58 (1H, s), 1.38 (9H, s), 1.17 (6H, s)。

30

【 0 4 8 2 】

N_2 下の2-(tert-ブチル-N-ヒドロキシカルバモイル)イソブチルアルデヒド (1.20 g) / MeOH (15 mL) の溶液に、4-モレキュラーシーブ (120 mg) および4-メトキシベンジルアミン (0.846 mL) を加えた。1時間後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (650 mg) を加え、得られた混合物を1時間室温にて攪拌した。モレキュラーシーブを濾過し、溶媒を蒸発乾固させた。粗製生成物を5% NaHCO_3 水溶液に溶解させ、 Et_2O により抽出し (3×)、NaClの飽和水溶液により洗浄した。有機層を Na_2SO_4 下において乾燥させ、蒸発乾固させた。粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO_2 、 CH_2Cl_2 / MeOH / 26% NH_4OH 94/6/0.6)、1-(tert-ブチル-N-ヒドロキシカルバモイル)-2-メチル-[N-(4-メトキシベンジル)]-2-プロパンアミンを得た (627 mg、32%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 DMSO-d_6 、TMSからのppm) : 9.85 (1H, bs), 7.21 (2H, m), 6.84 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.57 (2H, m), 2.38 (2H, s), 1.38 (9H, s), 1.09 (6H, s)。

40

【 0 4 8 3 】

1-(tert-ブチル-N-ヒドロキシカルバモイル)-2-メチル-[N-(4-メトキシベンジル)]-2-

50

プロパンアミン(334 mg) および20%Pd(OH)₂/C (83 mg) / MeOH (4.66 mL) および酢酸 (0.117 mL) の混合物を、H₂下、55 psiにて5時間攪拌した。その混合物をセライトを通して濾過し、濾液を蒸発乾固させた。粗製の残渣を2 N HCl / Et₂O (30 mL) に溶解させ、一晚攪拌し、濃縮した。粗製生成物を濾過し、EtOH/Et₂O 1/9により洗浄し、EtOAcにより一晚倍散し、表題化合物を得た (0.110 g、60%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.90 (4H, bs), 3.03 (2H, s), 6.84 (2H, m), 1.23 (6H, s)。

【 0 4 8 4 】

[調製例95]

3-アミノ-2-メチル-2-プロポキシアミン塩酸塩

0 の2-メチル-2-プロペン-1-オール (0.856 g)、トリフェニルホスフィン (4.67 g) およびN-ヒドロキシフタルイミド (2.90 g) / THF (90 mL) の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (3.51 mL) を加えた。2時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、粗製生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、シクロヘキサン / EtOAc 85/15)、2-(2-メチルアリルオキシ)イソインドール-1,3-ジオンを得た (2.13 g、83%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.80 (4H, bs), 5.02 (2H, d), 4.54 (2H, s), 1.83 (3H, s)。

【 0 4 8 5 】

0 の2-(2-メチルアリルオキシ)イソインドール-1,3-ジオン (0.705 g) クロロアセトニトリル (0.61 mL) / CH₃COOH (0.56 mL) の溶液に、98% H₂SO₄ (3.5 mL) を加えた。1.5時間後、その混合物を氷および5% NaHCO₃水溶液を慎重に加えてpHを7にしてクエンチし、CH₂Cl₂により抽出した (3×)。合わせた有機抽出物をH₂Oにより洗浄し、Na₂SO₄下において乾燥させ、蒸発乾固させ、2-クロロ-N-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルオキシ)-1,1-ジメチル-エチル]アセトアミドを得 (0.93 g、92%)、そのまま次の工程に用いた。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.75 (4H, bb), 4.32 (2H, s), 3.87 (2H, s), 1.35 (6H, s)。

【 0 4 8 6 】

2-クロロ-N-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]アセトアミド (0.49 g) / 6 N HCl (10 mL) の溶液を1.5時間還流し、次いで濃縮した。粗製生成物を水に溶解させ、Et₂Oにより洗浄した。その水溶液を蒸発乾固させ、粗製生成物をEtOHにより一晚倍散し、表題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 11.02 (2H, bs), 8.31 (2H, bs), 4.05 (2H, s), 1.23 (6H, s)。

【 0 4 8 7 】

[調製例96]

7-ジフルオロメチレンアンドロスタン-3,17-ジオン

調製例31に記載のものと同じ反応条件を用い、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)アンドロスタン-7-オン (調製例42、353 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにかけた後 (SiO₂ ; シクロヘキサン : CH₂Cl₂ : アセトン 8 : 1 : 1)、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-ジフルオロメチレンアンドロスタンを得た (115 mg、30%)。¹H-NMR (300 MHz、アセトン-d₆、TMSからのppm) : 3.85 (8H, m), 2.10-0.9 (20H, m), 0.96 (3H, s), 0.83 (3H, s)。

【 0 4 8 8 】

調製例31に記載の反応条件に従い、3,3:17,17-ビス(エチレンジオキシ)-7-ジフルオロメチレンアンドロスタン (135 mg) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO₂、n-ヘキサン / Et₂O 1/1)、表題化合物を得た (96 mg、90%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 2.61-1.10 (m, 20H), 1.22 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

【 0 4 8 9 】

[調製例97]

3-[3-(N-カルボベンジルオキシ-N-メチルアミノ)プロピオニルオキシ]-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オン

調製例68に記載の手順に従い、3 -ヒドロキシアンドロスタン-6,17-ジオン (調製例68、0.50 g) およびN-カルボベンジルオキシ-N-メチル-3-アミノプロピオン酸 (0.39 g) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO₂; EtOAc : n-ヘキサン 6 : 4)、3 -(N-カルボベンジルオキシ-N-メチル-3-アミノプロピオニルオキシ)アンドロスタン-6,17-ジオンを得た (0.79 g、90%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.32 (5H, m), 5.05 (2H, s), 4.56 (1H, m), 3.50-0.90 (27H, m), 0.77 (3H, s), 0.67 (3H, s)。

【 0 4 9 0 】

調製例20に記載の手順に従い、3 -(N-カルボベンジルオキシ-N-メチル-3-アミノプロピオニルオキシ)アンドロスタン-6,17-ジオン (0.70 g) および塩酸ヒドロキシルアミンから出発した。残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、n-ヘキサン / アセトン 60/40)、表題化合物を得た (0.43 g、60%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.31 (1H, s), 7.30 (5H, m), 5.05 (2H, s), 4.56 (1H, m), 3.50-0.87 (27H, m), 0.78 (3H, s), 0.68 (3H, s)。

【 0 4 9 1 】

[調製例98]

3 -[(2,2-ジメチル)-3-(カルボベンジルオキシアミノ)プロピオニルオキシ]-6-(E)-ヒドロキシミノアンドロスタン-17-オン

調製例68に記載の手順に従い、3 -ヒドロキシアンドロスタン-6,17-ジオン (調製例68、0.50 g) および3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2,2-ジメチルプロパン酸 (0.41 g) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO₂; EtOAc : n-ヘキサン 6 : 4)、3 -[(2,2-ジメチル)-3-(カルボベンジルオキシアミノ)プロピオニルオキシ]-アンドロスタン-6,17-ジオンを得た (0.81 g、90%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 7.34 (5H, m), 5.07 (2H, s), 7.01 (1H, m), 4.57 (1H, m), 2.50-1.10 (22H, m), 1.10 (6H, s), 0.78 (3H, s), 0.70 (3H, s)。

【 0 4 9 2 】

調製例20に記載の手順に従い、3 -[(2,2-ジメチル)-3-N-カルボベンゾキシアミノプロピオニルオキシ]アンドロスタン-6,17-ジオン (0.80 g) から出発して、フラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した後 (SiO₂、n-ヘキサン / アセトン 60/40)、表題化合物を得た (0.49 g、60%)。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆、TMSからのppm) : 10.34 (1H, s), 7.34 (5H, m), 5.07 (2H, s), 7.01 (1H, m), 4.57 (1H, m), 3.00-1.10 (22H, m), 1.10 (6H, s), 0.78 (3H, s), 0.72 (3H, s)。

【 0 4 9 3 】

[生物学的結果]

Na⁺,K⁺-ATPaseの酵素学的活性の阻害を試験するために、Na⁺,K⁺-ATPaseをJorghensen (Jorghensen P., BBA, 1974, 356, 36) およびErdmann (Erdmann E. et al., Arzneim.Forsch., 1984, 34, 1314) に従って精製し、その阻害を、試験化合物の存在下および非存在下における³²P-ATPの加水分解の度合 (%) として測定した (Mall F. et al., Biochem. Pharmacol., 1984, 33, 47; 表1を参照のこと)。

【 0 4 9 4 】

10

20

30

40

【表 1 - 1】

表 1 イヌの腎臓におけるNa⁺,K⁺-ATPaseの阻害

化合物 番号	Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase 阻害 IC ₅₀ , μM	化合物 番号	Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase 阻害 IC ₅₀ , μM	
I-aa	0.33	I-ab	2.9	
I-ac	1.1	I-ad	0.54	
I-ae	11	I-af	0.62	10
I-ag	5.4	I-ah	0.042	
I-ai	0.084	I-aj	1.6	
I-ak	3.0	I-al	0.53	
I-am	0.32	I-an	0.39	
I-ao	0.18	I-ap	3.0	
I-aq	0.50	I-ar	16	
I-as	0.63	I-at	0.63	
I-au	0.41	I-av	0.024	
I-aw	0.017	I-ax	1.7	
I-ay	43	I-az	6.0	20
I-ba	0.30	I-bb	0.87	
I-bc	0.91	I-bd	0.20	
I-be	0.16	I-bf	45	
I-bg	1.1	I-bh	0.19	
I-bi	1.7	I-bj	0.77	
I-bk	64	I-bl	0.85	
I-bm	3.6	I-bn	5.1	
I-bo	0.079	I-bp	0.040	
I-bq	0.099	I-br	0.21	
I-bs	0.13	I-bt	12	
I-bu	3.8	I-bv	0.52	30
I-bw	6.0	I-bx	0.40	
I-by	0.64	I-bz	1.1	
I-ca	0.91	I-cb	0.13	
I-cc	2.1	I-cd	0.012	
I-ce	0.65	I-cf	1.3	
I-cg	2.6	I-ch	0.20	
I-ci	0.33	I-cj	0.38	
I-ck	0.57	I-cl	0.69	
I-cm	4.0	I-cn	1.9	
I-co	1.1	I-cp	1.3	40
I-cq	1.2	I-cr	0.43	
I-cs	1.1	I-ct	1.4	
I-cu	0.39	I-cv	0.74	
I-cw	2.3	I-ex	0.61	
I-cy	85	I-cz	1.1	
I-da	1.0	I-db	2.9	
I-dc	1.1	I-dd	1.1	
I-de	1.2	I-df	2.0	
I-dg	0.39	I-dh	1.1	

【表 1 - 2】

表 1 イヌの腎臓におけるNa⁺,K⁺-ATPaseの阻害(つづき)

化合物 番号	Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase 阻害 IC ₅₀ , μM	化合物 番号	Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase 阻害 IC ₅₀ , μM	
I-di	0.25	I-dj	1.3	
I-dk	0.69	I-dl	90	10
I-dm	0.47	I-dn	6.0	
I-do	0.95	I-dp	1.1	
I-dq	6.2	I-dr	85	
I-ds	70	I-dt	1.1	
I-du	1.1	I-dv	40	
I-dw	0.85	I-dx	3.5	
I-dy	1.7	I-dz	1.5	
I-ea	2.8	I-eb	7.2	
I-ec	80	I-ed	38	20
I-ee	14	I-ef	20	
I-eg	1.5	I-eh	3.5	
I-ei	0.044	I-ej	0.022	
I-ek	0.32	I-el	0.33	
I-em	0.30	I-en	25	
I-eo	0.020	I-ep	0.087	
I-eq	1.8	I-er	30	
ジゴキシン	0.40	化合物 22b	0.33	30

【0496】

さらに、本発明の化合物は、Cerriにより(Cerri A. et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 2332)麻酔したモルモットへのゆっくりとした静脈内注入によって示されたように、陽性変力特性を有し、標準的強心ステロイド、例えばジゴキシンと比較して毒性が低い、つまりより良好な治療可能比を有する。

【0497】

本発明の化合物は、S. De MunariらによりJ. Med. Chem. 2003, 64, 3644-3654において報告された化合物22b((EZ) 3-(2-アミノエトキシイミノ)アンドロスタン-6,17-ジオン塩酸塩)と比較して、より高い効力および/またはより良好な治療可能比および/またはより長い作用時間を有する。上述の試験におけるいくつかの一般式(1)の化合物の活性を測定した。その結果を以下の表2に示す。変力活性を以下のように示す：収縮力の最大増加(E_{max} 、 $+dP/dT_{max}$ として測定)、最大陽性変力効果を誘導する用量(ED_{max})、変力力価(ED_{80} 、 $+dP/dT_{max}$ を80%まで増加させる用量)；致死量と変力力価の比としての毒性、または安全度(死亡した動物において計算)；生存動物に注入された最大用量；注入終了から20分後に測定した ED_{max} による効果の減少としての、変力効果の持続時間。

【0498】

【表 2】

表 2 麻酔したモルモットにおける変力効果および致死量

麻酔したモルモットにおけるゆっくりとした（90分にわたる）静脈内注入							
化合物 番号	E_{\max} +dP/dT _{max} の増加（%）	ED _{max} μmol/kg	ED ₈₀ μmol/kg	死亡数／ 処置数	致死量／ ED ₈₀ （安全度）	注入した 最大量 μmol/kg	注入終了から 20分後の E_{\max} からの減少（%）
I-ad	202	22.5	5.14	0 / 3	nd	50.1	100
I-ai	235	2.99	1.20	0 / 5	nd	3.2	100
I-am	238	17.2	2.50	2 / 3	22.7	50.5	17
I-ao	166	7.37	1.80	0 / 3	nd	12.6	100
I-aw	183	5.77	2.35	0 / 5	nd	12.7	100
I-ba	203	5.78	3.09	0 / 3	nd	6.3	100
I-bd	163	9.89	4.59	0 / 3	nd	12.8	16
I-be	174	27.4	1.99	1 / 5	32.8	50.4	37
I-bo	214	4.86	1.30	0 / 3	nd	12.5	82
I-bq	173	15.7	5.87	0 / 3	nd	25.3	10
I-br	264	13.5	1.62	2 / 5	32.4	50.4	100
I-cl	263	8.95	1.54	2 / 2	27.6	42.5	-
I-co	177	2.79	0.93	2 / 2	47.4	44.1	-
I-cr	180	11.8	1.21	1 / 4	52.9	50.4	47
I-dg	105	11.4	8.62	0 / 3	nd	12.9	29
I-ej	258	7.55	0.34	3 / 3	50	25.0	-
ジゴキシシン	158	0.65	0.29	10 / 10	4.0	1.16	-
化合物 22b	182	5.74	1.82	7 / 8	22.6	32.1	100

【 0 4 9 9 】

表2に示されるように、本発明の化合物は、ジゴキシシンおよび化合物22bが示すよりも、高い安全度を有する陽性変力効果を示す。実際に、致死量 / ED₈₀の比は、より高いか、または、動物が全く死亡しなかった場合に測定できないかのいずれかであった；いくつかの化合物において、ジゴキシシンおよび化合物22bと比較して死亡した動物の比率がより低かったことは注目すべきである。さらに、いくつかの化合物は、注入を止めた後の変力効果の持続に示されるように（注入終了から20分後の E_{\max} からの減少率（%））、延長された作用を示した。動物が全く死亡しなかった場合、収縮力の最大増加はジゴキシシンおよび化合物22bが示すものに匹敵するかまたはより高かったため、より高い用量については試験

【 0 5 0 0 】

本発明の化合物の、より長い作用時間についてのさらなるデータが得られた。その結果を表3に示す。表3では新鮮なラット肝細胞（Sprague Dawley系の体重285-295グラムの範囲のオスより；生存率80-90%；濃度：2590000-3084000幹細胞 / ml；試験物質の名目上の濃度：45 μM）における本化合物の代謝の結果を、60分以内にほとんど完全に代謝される化合物22bと比較して示している。

【 0 5 0 1 】

【表 3】

表 3 ラット幹細胞における代謝

化合物番号	60分後に代謝された 化合物の割合 (%)	
I-ai	27	
I-be	16	
I-bp	32	
I-bs	15	10
I-ci	41	
I-dk	12	
I-dm	71	
I-ee	22	
I-ej	5	
化合物 22b	95	

【0502】

Cardiovascular Drug Reviews, 1999, 17, 39-57において、 Na^+, K^+ -ATPaseに作用する化合物は高血圧モデルにおいて血圧を下げることを実証したP. Ferrariらが 20
 教示したように、本発明の化合物は血圧降下活性も有する。

【0503】

これらの化合物の血圧降下能は、Ferrari P., et al. J. Pharm. Exp. Ther. 1998, 28
 5, 83-94に従い、高血圧が誘導された動物モデル、具体的には、ウアバインを慢性的に注
 入して高血圧を作り出したラットを用いて試験した。

【0504】

本化合物の上記モデルに対する血圧降下活性を試験するために採用した方法は以下の通
 りであった：収縮期血圧 (SBP) および心拍数 (HR) を間接的テイルカフ (tail-cuff) 法
 により測定した。高血圧のウアバイン感受性ラットにおいて血圧降下効果を測定した。メ
 トセル (Methocel) 0.5% (w/v) に懸濁した本化合物を $10 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{日}$ の用量にて毎日、4 30
 週間経口投与した。SBPおよびHRを毎週処置から6時間後に測定した。比較は、メトセル0.
 5% (w/v) のみにより処置した、ウアバイン感受性ラット (OSラット) および非高血圧ラ
 ット (対照) と行っている。以下の表4に示すように、本発明の化合物を用いた処置によ
 り、OSラットの血圧 (170 mm Hg) はほとんど対照ラットのレベル (150 mm Hg) にまで降
 下する。

【0505】

【表 4】

表 4 高血圧のウアバイン感受性ラット (OSラット) における収縮期血圧の降下

化合物番号	RATS	SBP	SBP	SBP	HR	HR	
		mm Hg	- mm Hg	- %	心拍数/分	% 心拍数/分	40
化合物 I-bt	8	155.8	14.2	8.3	368	0	
化合物 I-ee	8	151.0	19.0	11.0	381	+ 5.1	
OS ラット	8	170.0	—	—	368	—	
対照	8	150.0	—	—	376	—	50

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 13/12 (2006.01) A 6 1 P 13/12
A 6 1 K 31/566 (2006.01) A 6 1 K 31/566
- (74)代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
- (74)代理人 100127638
 弁理士 志賀 美苗
- (72)発明者 アルベルト・チェッリ
 イタリア、イ - 2 0 1 5 6 ミラノ、ヴィア・バルナバ・オリアーニ 5 5 番
- (72)発明者 マルコ・トッリ
 イタリア、イ - 2 0 0 1 7 ロー、ヴィア・モンテ・グラッパ 2 0 番
- (72)発明者 シルヴィア・アルマローリ
 イタリア、イ - 4 4 0 2 0 ガロ・ポッジョ・レナーティコ、ヴィア・デッラ・キエサ 2 4 番
- (72)発明者 レオナルド・バンフィ
 イタリア、イ - 2 0 0 2 6 ノヴァーテ・ミラネーゼ (ミラノ)、ヴィア・プリモ・マッジョ 6 / 8 番
- (72)発明者 ジュゼッペ・ピアンキ
 イタリア、イ - 2 0 1 3 3 ミラノ、ピアッツァ・アディグラト 4 番
- (72)発明者 ジュリオ・カルツァナ
 イタリア、イ - 2 0 1 4 6 ミラノ、ラルゴ・カヴァリエリ・ディ・マルタ 1 6 番
- (72)発明者 パトリツィア・フェラーリ
 イタリア、イ - 2 1 1 0 0 パレーゼ、ヴィア・ガスパロット 5 7 / ア番
- (72)発明者 ローザマリア・ミケレッティ
 イタリア、イ - 2 0 1 4 4 ミラノ、ヴィア・サヴォーナ 5 2 番
- (72)発明者 シモーナ・スプートーレ
 イタリア、イ - 2 0 0 3 6 メダ、ヴィア・パーチェ 1 4 番
- (72)発明者 マリア・ピア・ザッパヴィーニャ
 イタリア、イ - 2 0 0 1 3 マジェンタ、ヴィア・ラディチェ 2 2 番

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 英国特許第 0 0 9 4 8 8 7 9 (G B , B)
 米国特許第 0 3 2 1 0 3 8 6 (U S , A)
 特表 2 0 0 7 - 5 1 2 2 7 9 (J P , A)
 特表 2 0 0 2 - 5 3 6 4 5 5 (J P , A)
 特開平 1 0 - 0 7 7 2 9 2 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 C 0 7 J 1 / 0 0
 A 6 1 K 3 1 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)