

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7539378号
(P7539378)

(45)発行日 令和6年8月23日(2024.8.23)

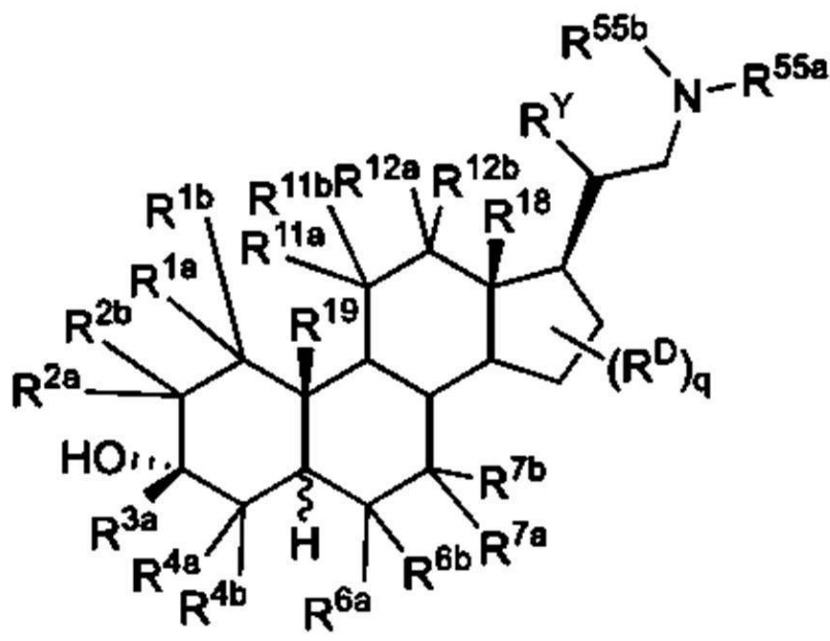
(24)登録日 令和6年8月15日(2024.8.15)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 J	43/00 (2006.01)	C 0 7 J	43/00	C S P
A 6 1 K	31/56 (2006.01)	A 6 1 K	31/56	
A 6 1 K	31/58 (2006.01)	A 6 1 K	31/58	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/20	
請求項の数 80 (全448頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2021-531987(P2021-531987)	(73)特許権者	514058913	
(86)(22)出願日	令和1年12月5日(2019.12.5)		セージ セラピューティクス, インコー	
(65)公表番号	特表2022-510683(P2022-510683		ポレイテッド	
	A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2	
(43)公表日	令和4年1月27日(2022.1.27)		1 4 2, ケンブリッジ, ファースト	
(86)国際出願番号	PCT/US2019/064692		ストリート 2 1 5	
(87)国際公開番号	WO2020/118060	(74)代理人	100078282	
(87)国際公開日	令和2年6月11日(2020.6.11)		弁理士 山本 秀策	
審査請求日	令和4年11月22日(2022.11.22)	(74)代理人	100113413	
(31)優先権主張番号	62/775,470		弁理士 森下 夏樹	
(32)優先日	平成30年12月5日(2018.12.5)	(74)代理人	100181674	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 飯田 貴敏	
		(74)代理人	100181641	
			弁理士 石川 大輔	
		(74)代理人	230113332	
				最終頁に続く

(54)【発明の名称】 神経刺激性ステロイド及びその使用方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】
式(Ⅰ-Ⅰ)の化合物：

【化 3 0 1】



またはその薬学的に許容される塩であって、

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、および R^{12b} の各々は、水素であり；

R^{3a} が、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、シクロプロピル、または、シクロプロピルメチルであり；

R^{18} は、メチルであり；

R^{19} は、水素、メチル、もしくは、エチルであり；

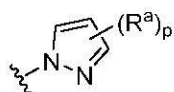
R^Y は、メチルであり；

各 R^D は、水素であり；

q は、0、1、2、3、4、または5であり；そして、

R^{55a} 及び R^{55b} は、介在原子と一緒にあって、

【化 3 0 2】



を形成し、ここで、 p は1であり；そして、

R^a は、 $-CN$ である、

化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R^{19} が、水素またはメチルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^{19} が、水素である、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^{19} が、メチルである、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R^{3a} が、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、または、イソブチルである、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

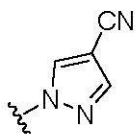
【請求項 6】

R^{3a} が、エチル、 n -プロピル、または、 n -ブチルである、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

R^{55a} 及び R^{55b} が、介在原子と一緒に、

【化303】



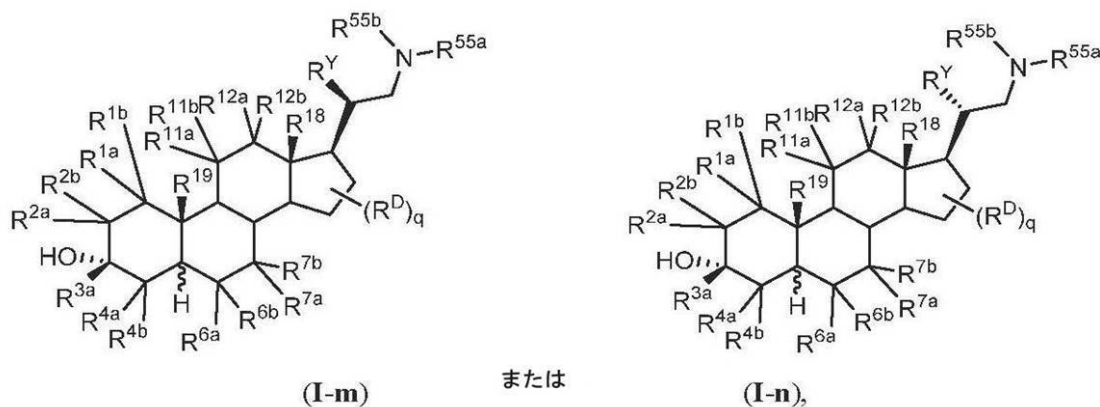
10

を形成する、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

前記式(I-l)の化合物が、式(I-m)の化合物または式(I-n)の化合物

【化304】



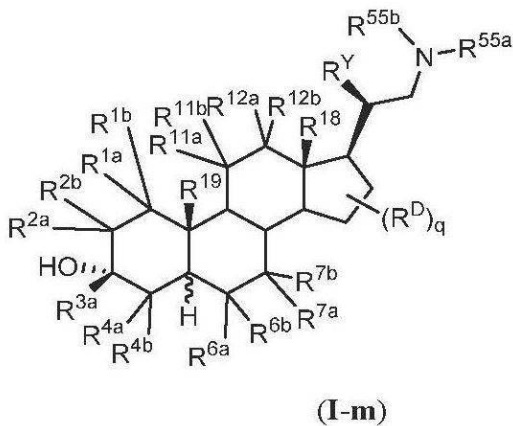
20

あるいは、その薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

前記式(I-l)の化合物が、式(I-m)の化合物

【化305】



40

あるいは、その薬学的に許容される塩である、請求項8に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

R^{19} が、メチルまたは水素である、請求項8または9に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

50

R¹⁹が、メチルである、請求項10に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

R¹⁹が、水素である、請求項10に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

R^{3a}が、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、またはイソブチルである、請求項8～12のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

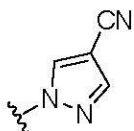
【請求項14】

R^{3a}が、エチル、n-プロピル、またはn-ブチルである、請求項13に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

R^{55a}及びR^{55b}が、介在原子と一緒に、

【化306】

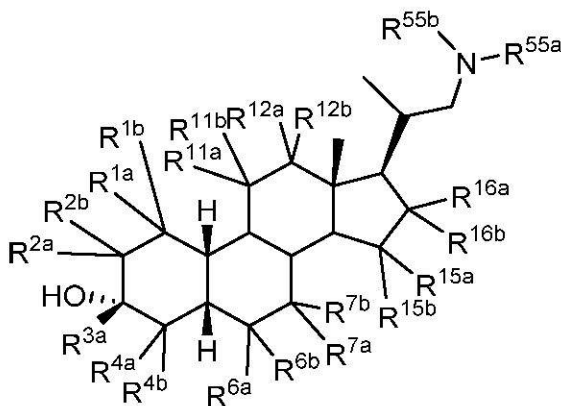


を形成する、請求項8～14いずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項16】

前記式(I-I)の化合物が、式(I-II)の化合物

【化307】



(I-II),

あるいは、その薬学的に許容される塩であり、ここで、R^{15a}、R^{15b}、R^{16a}、およびR^{16b}の各々は、水素である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項17】

R^{3a}が、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、またはイソブチルである、請求項16に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

R^{3a}が、エチル、n-プロピル、またはn-ブチルである、請求項16または17に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項19】

R^{55a}及びR^{55b}が、介在原子と一緒に、

10

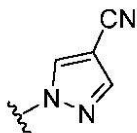
20

30

40

50

【化 3 0 8】

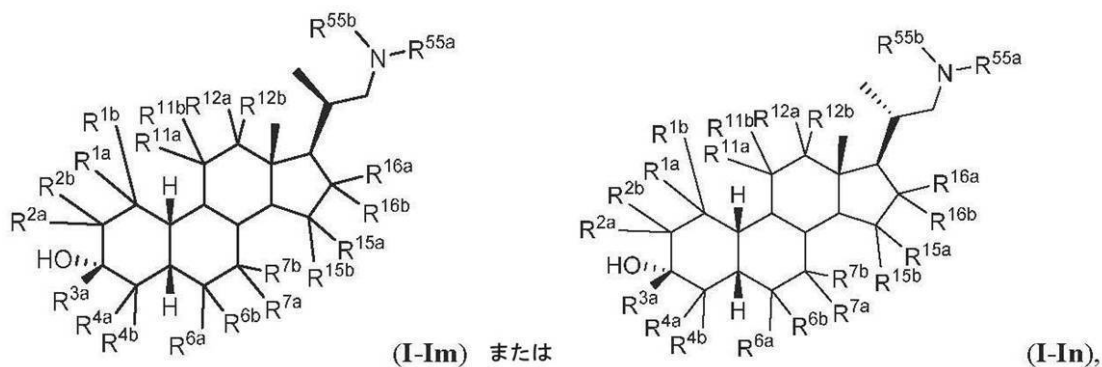


を形成する、請求項 1 6 ～ 1 8 いずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

前記式 (I-I l) の化合物が、式 (I-I m) の化合物または式 (I-I n) の化合物

【化 3 0 9】

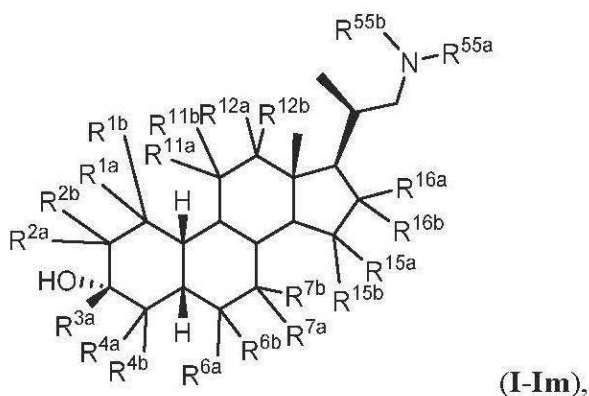


あるいは、その薬学的に許容される塩である、請求項 1 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

前記式 (I-I l) の化合物が、式 (I-I m) の化合物

【化 3 1 0】



あるいは、その薬学的に許容される塩である、請求項 2 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

R^{3a} が、エチル、*n*-プロピル、または *n*-ブチルである、請求項 2 0 または請求項 2 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

R^{55a} 及び R^{55b} が、介在原子と一緒に、

10

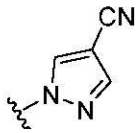
20

30

40

50

【化 3 1 1】



を形成する、請求項 2 0 ～ 2 2 いずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

以下：

実施例	構造	実施例	構造
<u>299</u>		<u>300</u>	
<u>301</u>		<u>302</u>	
<u>303</u>		<u>304</u>	
<u>307</u>		<u>308</u>	
<u>311</u>		<u>312</u>	

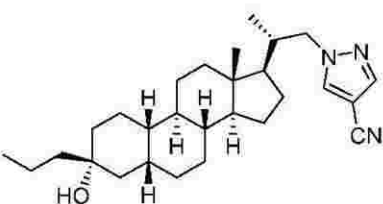
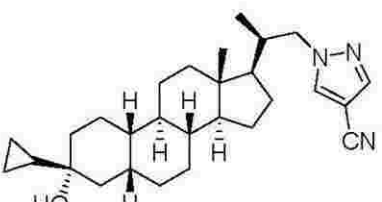
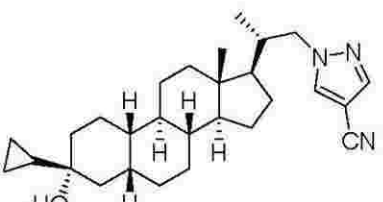
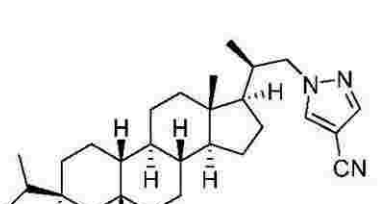
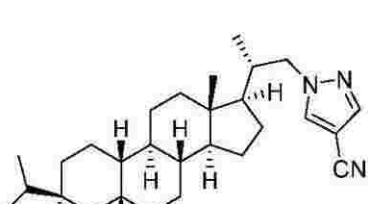
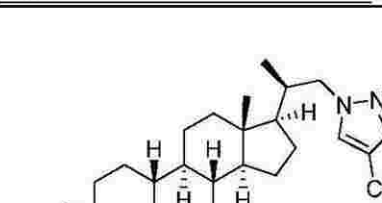
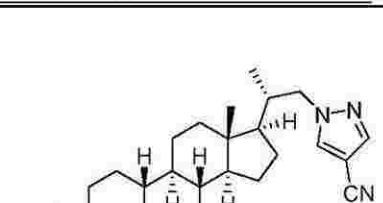
10

20

30

40

50

<u>65</u>		<u>66</u>	
<u>341</u>		<u>342</u>	
<u>343</u>		<u>344</u>	
<u>349</u>		<u>350</u>	

から選択される、化合物またはそのまたは薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

式 (I-l) の化合物：

10

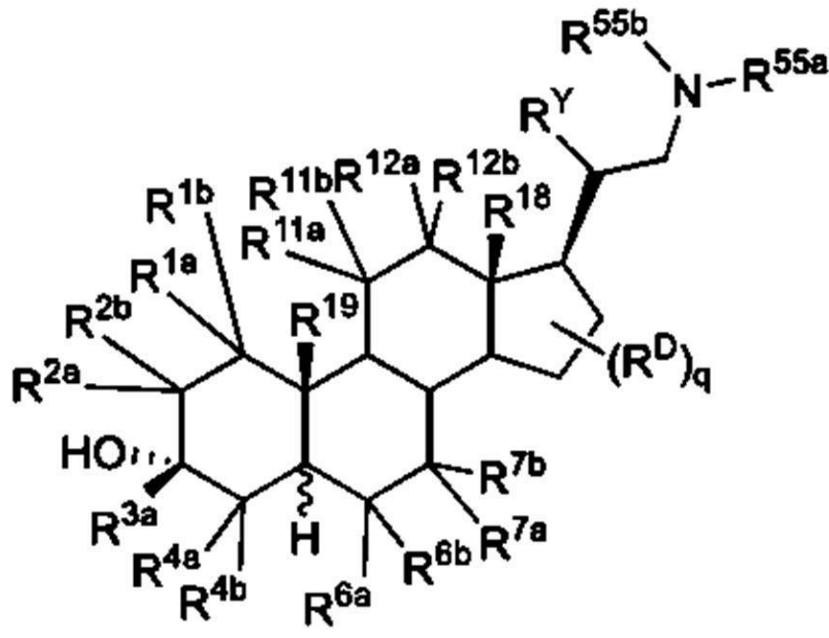
20

30

40

50

【化 3 2 1】



であって、

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、および R^{12b} の各々は、水素であり；

R^{3a} が、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、シクロプロピル、または、シクロプロピルメチルであり；

R^{18} は、メチルであり；

R^{19} は、水素、メチル、もしくは、エチルであり；

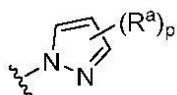
R^Y は、メチルであり；

各 R^D は、水素であり；

q は、0、1、2、3、4、または5であり；そして、

R^{55a} 及び R^{55b} は、介在原子と一緒に、

【化 3 2 2】



を形成し、ここで、 p は1であり；そして、

R^a は、 $-CN$ である、

化合物。

【請求項 2 6】

R^{19} が、水素またはメチルである、請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

R^{19} が、メチルである、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

R^{19} が、水素である、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

R^{3a} が、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、または、イソブチルである、請求項 2 5 ～ 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 0】

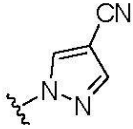
R^{3a} が、エチル、 n -プロピル、または、 n -ブチルである、請求項 2 9 に記載の化合

物。

【請求項 3 1】

R^{55a} 及び R^{55b} が、介在原子と一緒に、

【化 3 2 3】

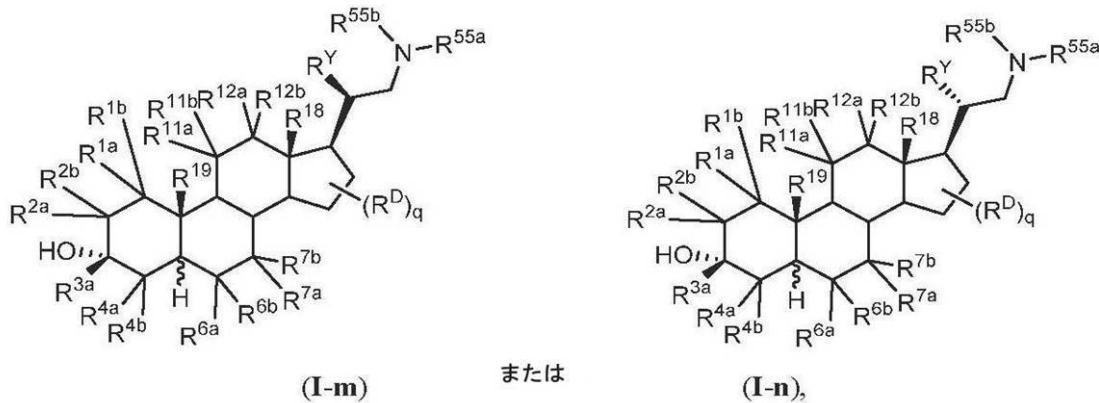


を形成する、請求項 2 5 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 2】

前記式 (I-l) の化合物が、式 (I-m) の化合物または式 (I-n) の化合物

【化 3 2 4】

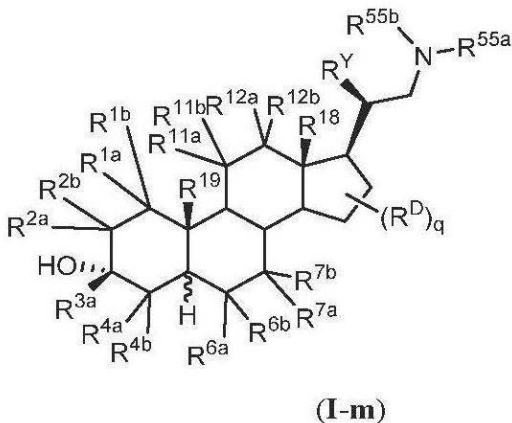


である、請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

前記式 (I-l) の化合物が、式 (I-m) の化合物

【化 3 2 5】



である、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

R¹⁹ が、メチルまたは水素である、請求項 3 2 または 3 3 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

R¹⁹ が、メチルである、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

R¹⁹ が、水素である、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

R^{3a} が、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、またはイソブチルである

、請求項 3 2 ～ 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

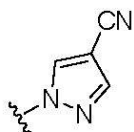
【請求項 3 8】

R^{3a} が、エチル、*n*-プロピル、または *n*-ブチルである、請求項 3 2 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 9】

R^{55a} 及び R^{55b} が、介在原子と一緒に、

【化 3 2 6】



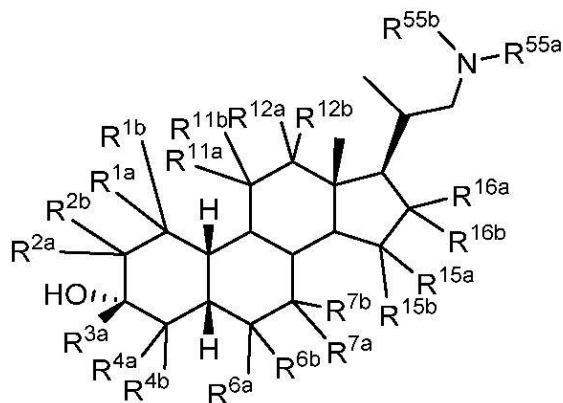
10

を形成する、請求項 3 2 ～ 3 8 いずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 0】

前記式 (I-I) の化合物が、式 (I-II) の化合物

【化 3 2 7】



(I-II)

20

であり、ここで、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 、および R^{16b} の各々は、水素である、請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

R^{3a} が、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、またはイソブチルである、請求項 4 0 に記載の化合物。

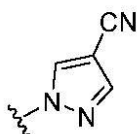
【請求項 4 2】

R^{3a} が、エチル、*n*-プロピル、または *n*-ブチルである、請求項 4 1 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

R^{55a} 及び R^{55b} が、介在原子と一緒に、

【化 3 2 8】



40

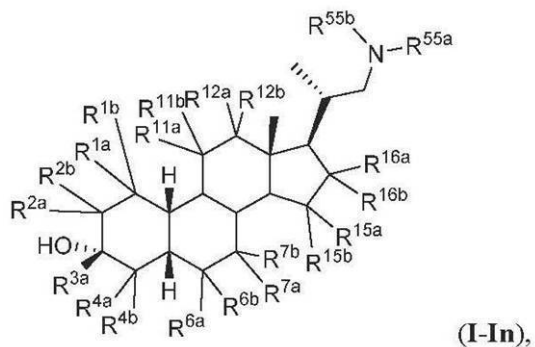
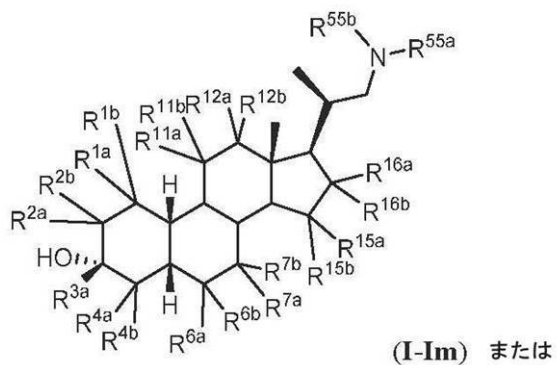
を形成する、請求項 4 0 ～ 4 2 いずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 4】

前記式 (I-I) の化合物が、式 (I-Im) の化合物または式 (I-In) の化合物

50

【化 3 2 9】



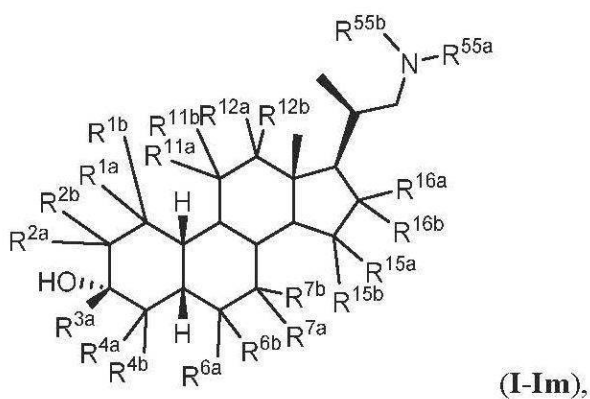
10

である、請求項 4 0 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

前記式 (I-I) の化合物が、式 (I-Im) の化合物

【化 3 3 0】



20

あるいは、その薬学的に許容される塩である、請求項 4 4 に記載の化合物。

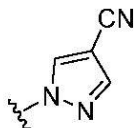
【請求項 4 6】

R^{3a}が、エチル、n-プロピル、またはn-ブチルである、請求項 4 4 または請求項 4 5 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

R^{55a}及びR^{55b}が、介在原子と一緒に、

【化 3 3 1】



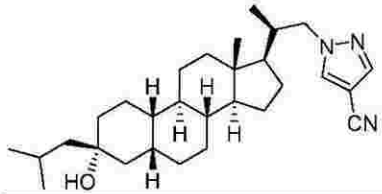
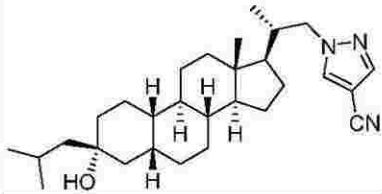
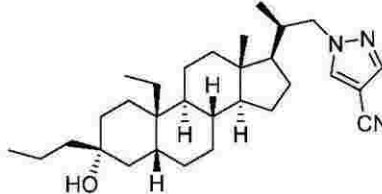
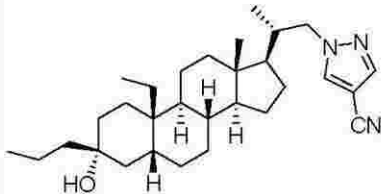
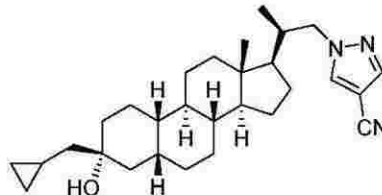
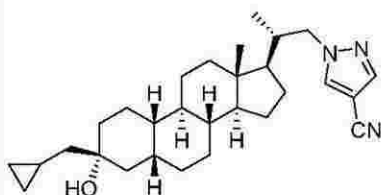
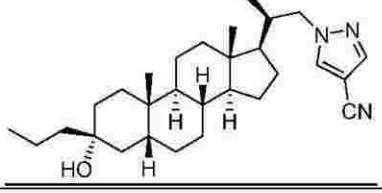
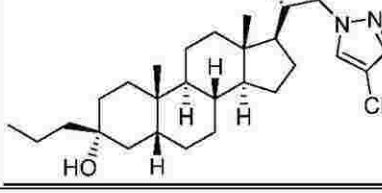
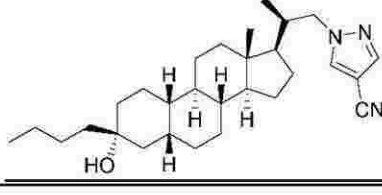
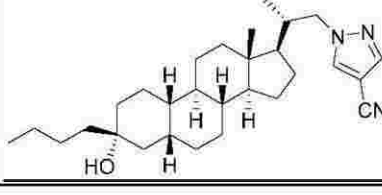
40

を形成する、請求項 4 4 ~ 4 6 いずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 8】

以下：

50

実施例	構造	実施例	構造
<u>299</u>		<u>300</u>	
<u>301</u>		<u>302</u>	
<u>303</u>		<u>304</u>	
<u>307</u>		<u>308</u>	
<u>311</u>		<u>312</u>	

10

20

30

40

50

<u>65</u>		<u>66</u>	
<u>341</u>		<u>342</u>	
<u>343</u>		<u>344</u>	
<u>349</u>		<u>350</u>	

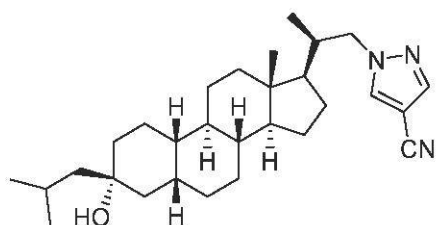
および

から選択される、化合物。

【請求項 4 9】

以下の構造

【化 3 4 1】



を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 5 0】

以下の構造

10

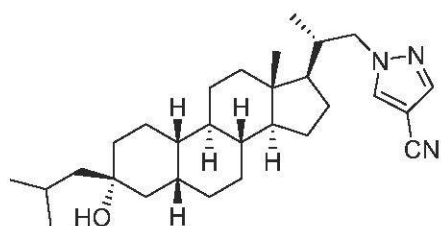
20

30

40

50

【化 3 4 2】



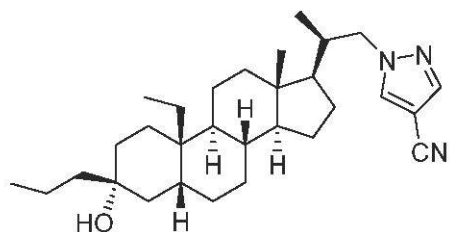
10

を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

以下の構造

【化 3 4 3】



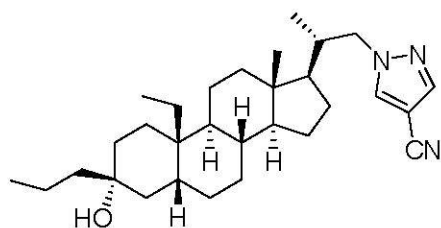
20

を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 5 2】

以下の構造

【化 3 4 4】



30

を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

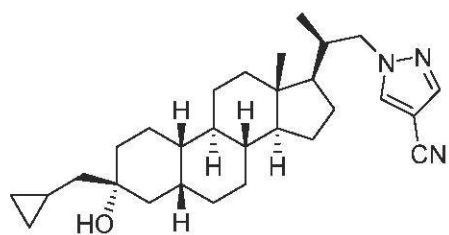
【請求項 5 3】

以下の構造

40

50

【化 3 4 5】



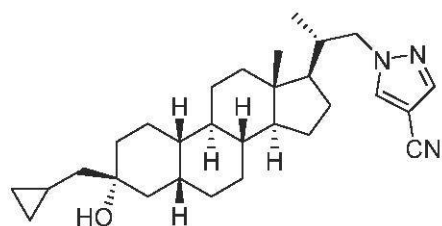
10

を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 5 4】

以下の構造

【化 3 4 6】



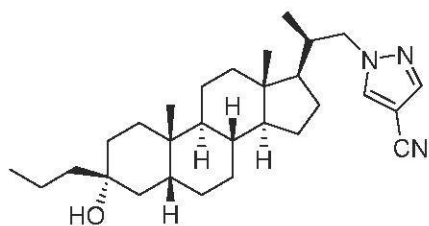
20

を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 5 5】

以下の構造

【化 3 4 7】



30

を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

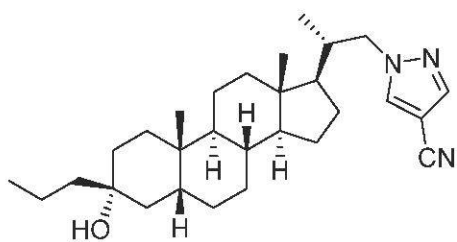
【請求項 5 6】

以下の構造

40

50

【化 3 4 8】



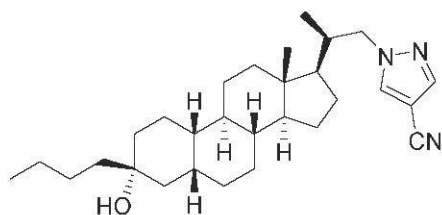
10

を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 5 7】

以下の構造

【化 3 4 9】



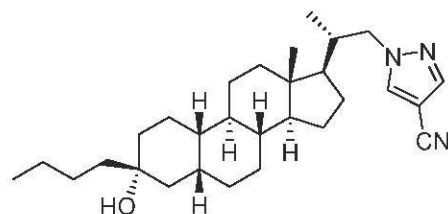
20

を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 5 8】

以下の構造

【化 3 5 0】



30

を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

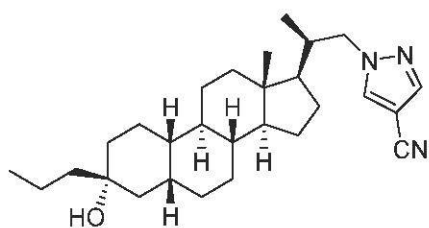
【請求項 5 9】

以下の構造

40

50

【化 3 5 1】



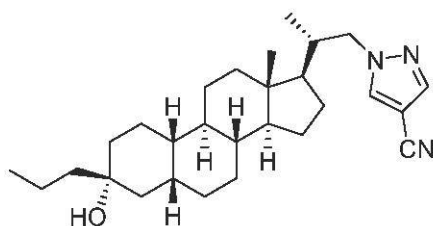
10

を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 6 0】

以下の構造

【化 3 5 2】



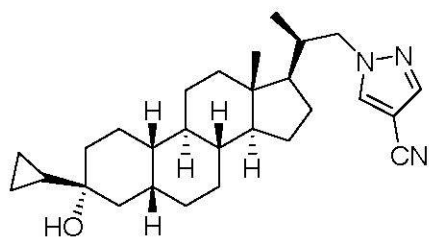
20

を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 6 1】

以下の構造

【化 3 5 3】



30

を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

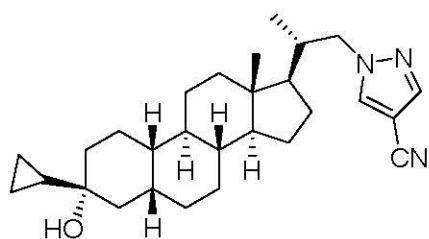
【請求項 6 2】

以下の構造

40

50

【化 3 5 4】



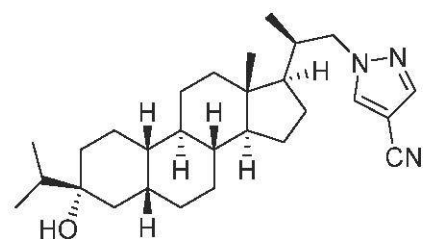
10

を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 6 3】

以下の構造

【化 3 5 5】



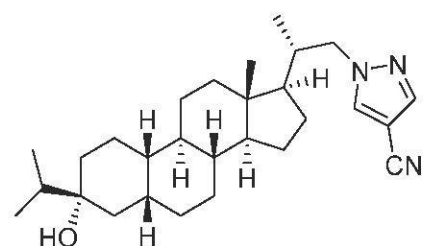
20

を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 6 4】

以下の構造

【化 3 5 6】



30

を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

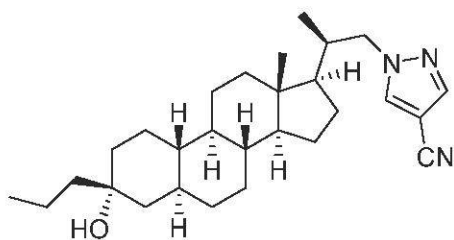
【請求項 6 5】

以下の構造

40

50

【化 3 5 7】



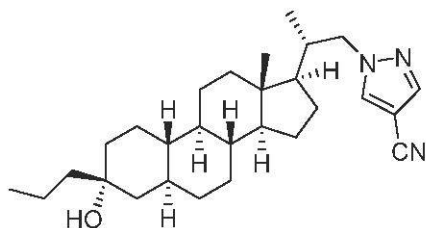
10

を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 6 6】

以下の構造

【化 3 5 8】



20

を有する、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 6 7】

請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 6 8】

請求項 2 5 ～ 6 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 6 9】

C N S 関連障害を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、あるいは、請求項 6 7 または請求項 6 8 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 7 0】

前記 C N S 関連障害が、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶及び／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、血管疾患、薬物乱用障害及び／または離脱症候群、耳鳴り、またはてんかん重積状態である、請求項 6 9 に記載の使用。

【請求項 7 1】

前記 C N S 関連障害がうつ病である、請求項 6 9 に記載の使用。

【請求項 7 2】

前記うつ病が産後うつ病である、請求項 7 1 に記載の使用。

【請求項 7 3】

前記うつ病が大うつ病性障害である、請求項 6 9 に記載の使用。

【請求項 7 4】

前記大うつ病性障害が中等度の大うつ病性障害である、請求項 7 3 に記載の使用。

【請求項 7 5】

40

50

前記大うつ病性障害が、重度の大うつ病性障害である、請求項 7 3 に記載の使用。

【請求項 7 6】

前記 C N S 関連障害が発作である、請求項 6 9 に記載の使用。

【請求項 7 7】

前記 C N S 関連障害が振戦である、請求項 6 9 に記載の使用。

【請求項 7 8】

前記振戦が本態性振戦である、請求項 7 7 に記載の使用。

【請求項 7 9】

前記化合物もしくは医薬組成物が経口投与に適する、請求項 6 9 ～ 7 8 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 8 0】

前記化合物もしくは医薬組成物が長期投与に適する、請求項 6 9 ～ 7 9 のいずれか 1 項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2018年12月5日出願の米国仮出願第62／775，470号の利益を主張するものであり、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

脳の興奮性は、昏睡から痙攣までの連続体である、動物の覚醒レベルとして定義され、様々な神経伝達物質によって調節される。一般的には、神経伝達物質は、ニューロン膜を横断するイオンのコンダクタンスを調節する役割を果たす。安静時、ニューロン膜は約-70mVの電位（または膜電位）を有し、細胞内部は細胞外部と比較して負である。電位（電圧）は、ニューロン半透膜にわたるイオン（ K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、有機アニオン）平衡の結果である。神経伝達物質は、シナプス前小胞に貯蔵され、ニューロン活動電位の影響下で放出される。シナプス間隙中に放出されると、アセチルコリンなどの興奮性化学伝達物質は、膜脱分極を引き起こす（-70mVから-50mVへの電位の変化が起こる）。この効果は、アセチルコリンによって刺激されるシナプス後ニコチン受容体によって媒介されて Na^+ イオンに対する膜透過性を増大させる。膜電位の低減は、シナプス後活動電位の形態でニューロン興奮性を刺激する。

【0003】

GABA受容体複合体（GRC）の場合、脳興奮性に対する効果は、神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸（GABA）によって媒介される。脳内ニューロンの最大40%が神経伝達物質としてGABAを利用するため、GABAは脳全体の興奮性に対して重大な影響を有する。GABAは、ニューロン膜を横断する塩化物イオンのコンダクタンスを調節することにより個々のニューロンの興奮性を調節する。GABAは、GRC上のその認識部位と相互作用して、塩化物イオンがGRCの電気化学勾配の下方に向かって細胞内に流入するのを促進する。このアニオンのレベルが細胞内で増大すると、膜貫通電位の過分極を引き起こし、興奮性入力に対するニューロンの感受性を低下させる、すなわちニューロン興奮性を低減させる。換言すれば、ニューロン中の塩化物イオン濃度が高いほど、脳興奮性及び覚醒レベルは低下する。

【0004】

GRCは、不安、発作活動、及び鎮静の媒介に関与することが十分証明されている。したがって、GABA、及びGABAのように作用するかまたはGABAの作用を増強する薬物（例えば、治療的に有用なバルビツレート及びベンゾジアゼピン（BZ）（例えば、Valium（登録商標））は、GRC上の特異的な制御部位と相互作用することによって治療的に有用な効果をもたらす。蓄積された証拠から、現在、GRCは、ベンゾジアゼピン及びバルビツレート結合部位に加えて、神経刺激性ステロイドに対する固有の部位を

10

20

30

40

50

含むと示唆されている。例えば、Lan, N. C. et al., Neurochem. Res. (1991) 16:347-356を参照のこと。

【0005】

神経刺激性ステロイドは、内因的に生じ得る。最も強力な内因性神経刺激性ステロイドは、3 α -ヒドロキシ-5-還元型プレグナン-20-オン及び3 α -21-ジヒドロキシ-5-還元型プレグナン-20-オン（それぞれ、ホルモン性ステロイドであるプロゲステロン及びデオキシコルチステロンの代謝産物）である。これらのステロイド代謝産物が脳の興奮性を変化させる能力は、1986年に認識された(Majewska, M. D. et al., Science 232:1004-1007 (1986); Harrison, N. L. et al., J Pharmacol. Exp. Ther. 241:346-353 (1987))。

10

脳の興奮性に対する調節物質、ならびにCNS関連疾患の予防及び治療のための薬剤として作用する新規及び改善された化合物が必要とされている。本明細書に記載の化合物、組成物、及び方法は、この目的に対するものである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【文献】Lan, N. C. et al., Neurochem. Res. (1991) 16:347-356

【文献】Majewska, M. D. et al., Science 232:1004-1007 (1986)

20

【文献】Harrison, N. L. et al., J Pharmacol. Exp. Ther. 241:346-353 (1987)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

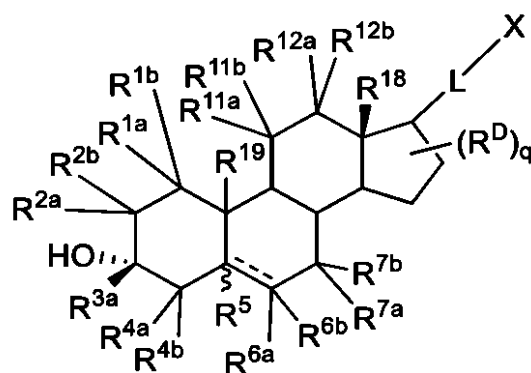
本明細書では、GABA受容体モジュレーターとして作用するように設計された化合物が提供される。いくつかの実施形態では、そのような化合物は、CNS関連障害を治療するための治療薬として有用であると想定される。

【0008】

30

一態様では、式(I)：

【化1】



(I)

40

【式中：

【化2】

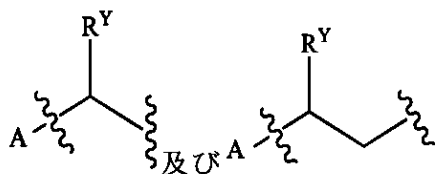
は単結合または二重結合を表し、二重結合が存在する場合、R^{6a}またはR^{6b}のうち一方

50

が存在せず、 R^5 は存在しない；

L は

【化 3】



(式中、A は C 1 7 との結合点を表す) からなる群より選択され；

X は、 $-C(O)N(R^{55a})(R^{55b})$ 、 $-N(R^{55a})(R^{55b})$ 、 $-N(R^{55b})C(O)(R^{55a})$ 、及び R^{55c} からなる群より選択され；

R^Y は、それぞれ独立して、水素、シアノ、ハロアルキル、または非置換アルキルであり；

R^{55c} は、炭素結合置換もしくは非置換ヘテロアリールまたは置換もしくは非置換アリールであり；

R^{55a} 及び R^{55b} は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$ であり、 R^{A1} の各存在が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）、硫黄保護基（硫黄結合時）から選択されるか、あるいは 2 つの R^{A1} 基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成し；

あるいは、 R^{55a} 及び R^{55b} が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、及び R^{12b} のそれぞれは独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-S$

$C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$ であり、 R^{A1} の各存在が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）、または硫黄保護基（硫黄結合時）から選択されるか；あるいは、 R^{11a} と R^{11b} は連結されてオキソ（=O）基を形成し；

R^{3a} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^5 は、水素または置換もしくは非置換アルキルであり；

R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれは、水素、ハロゲン、シアノ、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルであるか、あるいは R^{6a} と R^{6b} は連結されてオキソ（=O）基を形成し；

R^D は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$ であり、 R^{C3} の各存在が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）、または硫黄保護基（硫黄結合時）から選択され；

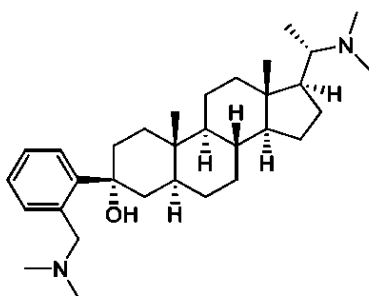
R^{18} は、置換または非置換アルキルであり；

R^{19} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルであり；

q は、整数0～5であり；

ただし、化合物は

【化4】

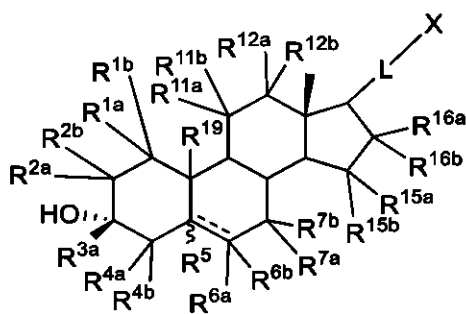


またはその薬学的に許容される塩ではない]

の化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0009】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（I-I）：
【化5】



(I-I)

10

【式中、

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 、及び R^{16b} のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、
-CN、-NO₂、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換
もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘ
テロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール
、-OR^{C3}、-N(R^{C3})₂、-SR^{C3}、-C(=O)R^{C3}、-C(=O)OR^{C3}
、-C(=O)SR^{C3}、-C(=O)N(R^{C3})₂、-OC(=O)R^{C3}、-OC(=O)OR^{C3}、
-OC(=O)N(R^{C3})₂、-OC(=O)SR^{C3}、-OS(=O)
2R^{C3}、-OS(=O)₂OR^{C3}、-OS(=O)₂N(R^{C3})₂、-N(R^{C3})
C(=O)R^{C3}、-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}、-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}、
-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})₂、-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})₂、
-N(R^{C3})S(=O)₂R^{C3}、-N(R^{C3})S(=O)₂OR^{C3}、-N(R^{C3})S(=O)₂N(R^{C3})₂、
-SC(=O)R^{C3}、-SC(=O)OR^{C3}、
-SC(=O)SR^{C3}、-SC(=O)N(R^{C3})₂、-S(=O)₂R^{C3}、-S(=O)₂OR^{C3}、または-S(=O)₂N(R^{C3})₂であり、R^{C3}の各存在は、独立
して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは
非置換アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール
、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、酸素
保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）、硫黄保護基（硫黄結合時）から選択
されるか、あるいは、 R^{15a} と R^{15b} が連結されてオキソ(=O)基を形成するか、 R^{16a} と R^{16b} が連結されてオキソ(=O)基を形成する]

20

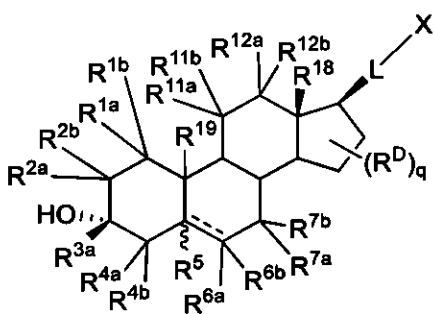
30

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0010】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（I-a）：

【化6】



(I-a)

40

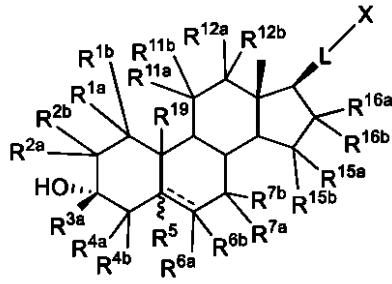
の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0011】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（I-Ia）：

50

【化 7】



(I - I a)

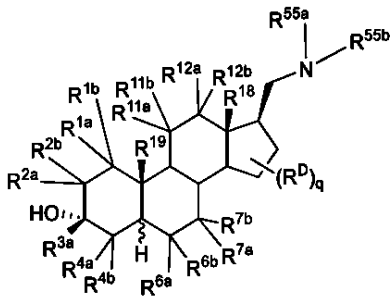
10

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

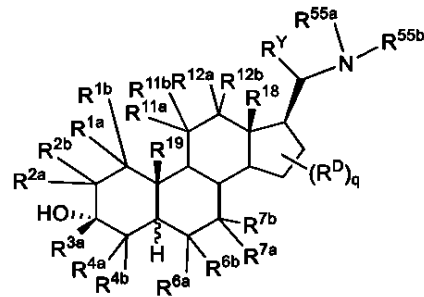
【 0 0 1 2】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I - b)、(I - c)、(I - d)、(I - e)、(I - l)、(I - m)、(I - n)、または (I - p) :

【化 8】

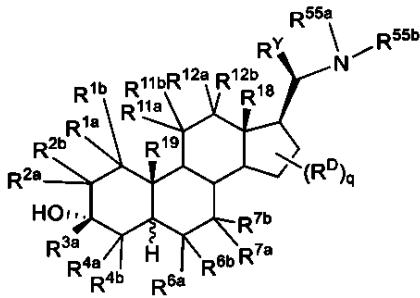


(I - b)、

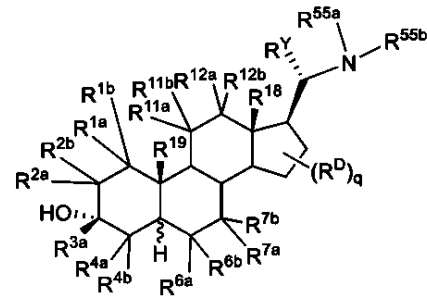


(I - c)、

20

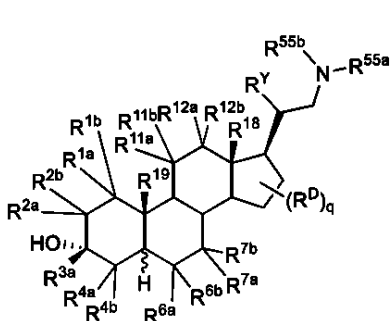


(I - d)、

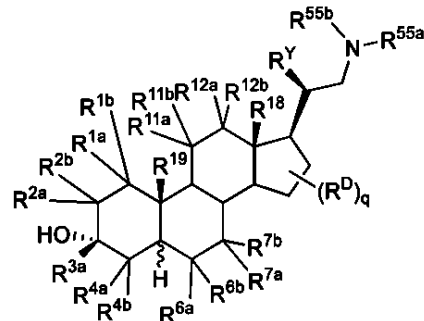


(I - e)、

30



(I - l)、

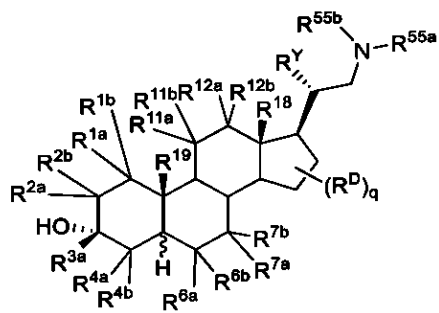


(I - m)、

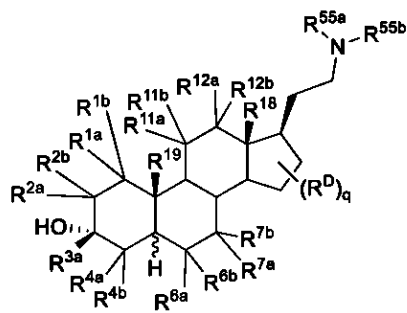
40

50

【化 9】



(I - n)、



(I - p)

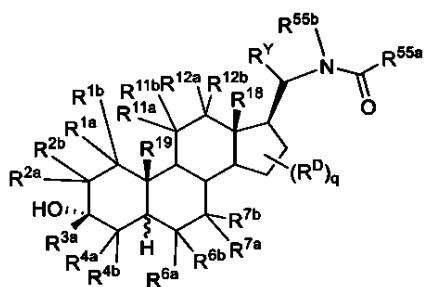
10

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

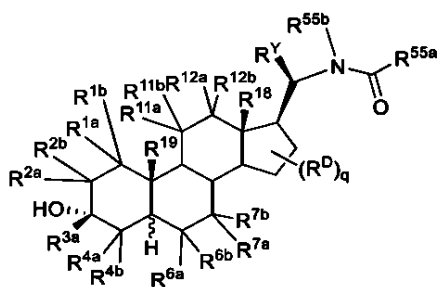
【0013】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I - f)、(I - g)、または (I - h) :

【化 10】

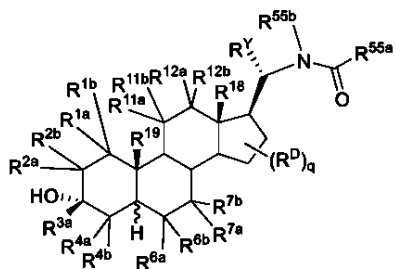


(I - f)、



(I - g)、

20



(I - h)

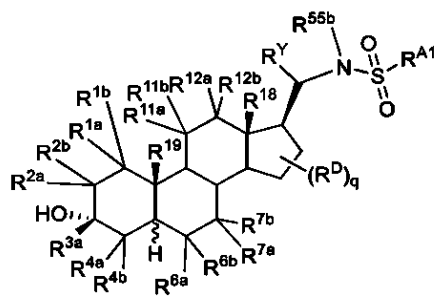
30

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

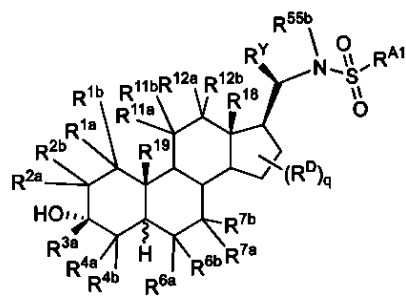
【0014】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I - i)、(I - j)、または (I - k) :

【化 11】



(I - i)、

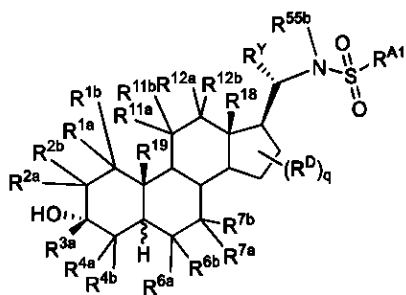


(I - j)、

40

50

【化 1 2】



(I - k)

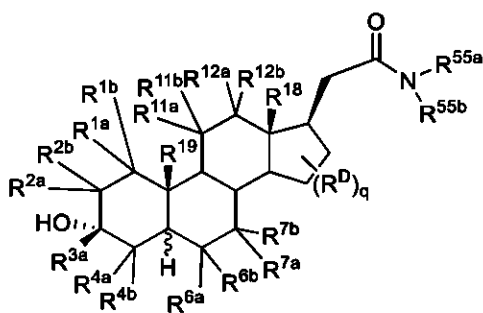
10

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0015】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I - o) :

【化 1 3】



(I - o)

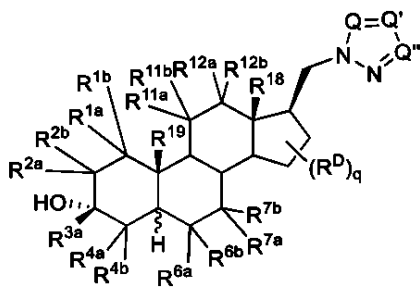
20

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

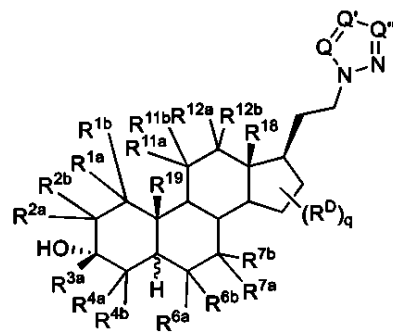
【0016】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I - qq)、(I - q)、(I - s)、(I - t)、または (I - u) :

【化 1 4】

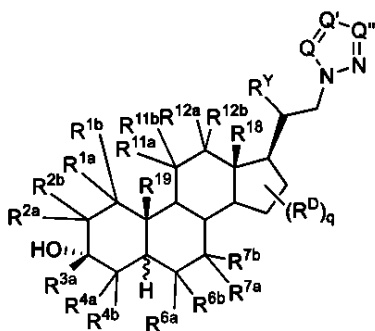


(I - qq)、

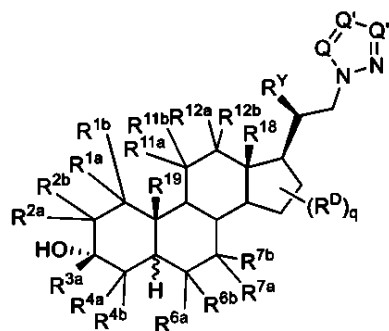


(I - q)、

30



(I - s)、

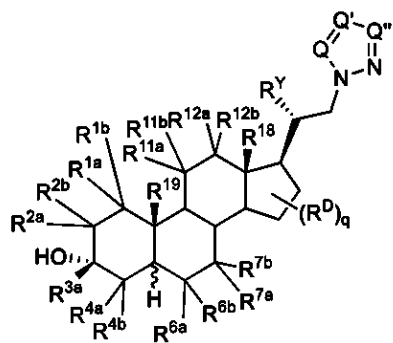


(I - t)、

40

50

【化 1 5】



10

〔式中、

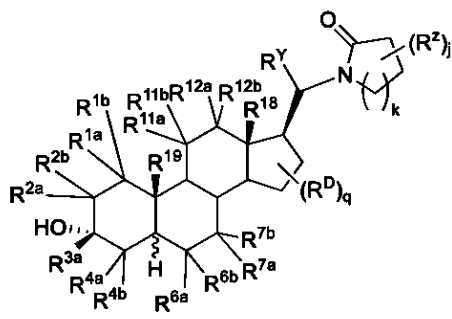
Q、Q'、及びQ''はそれぞれ独立して、 C またはNであり； R^W は、水素、シアノ、 $-\text{NH}_2$ 、または置換もしくは非置換アルキルであり；Q、Q'、及びQ''の少なくとも1つが C である〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 1 7】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I - r)：

【化 1 6】



20

〔式中、

k は、整数 1 または 2 であり；

R^z は、置換もしくは非置換アルキルまたは置換もしくは非置換アリールであるか、あるいは隣接する炭素上の 2 つの R^z が介在原子と結合して置換または非置換アリールを形成し；

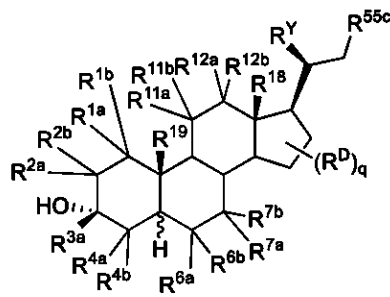
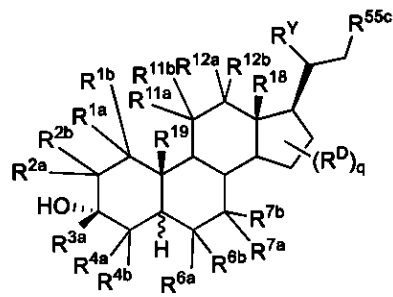
j は、整数 0 ～ 6 である〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 1 8】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I - v)、(I - w)、または (I - x)：

【化 1 7】

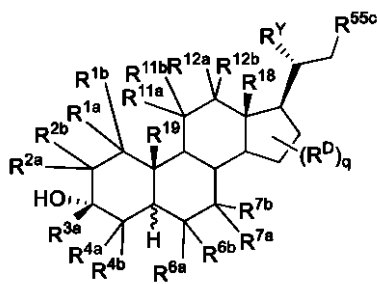


30

40

50

【化 1 8】



(I - x)

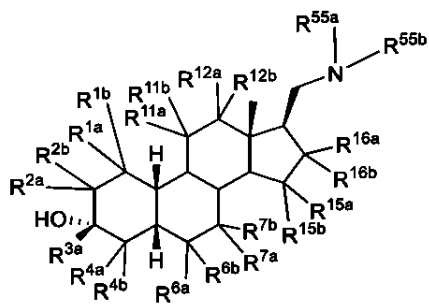
10

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

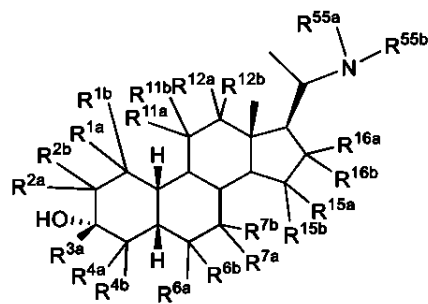
【0019】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I-I b)、(I-I c)、(I-I d)、(I-I e)、(I-I l)、(I-I m)、(I-I n)、(I-I p 1)、または (I-I p 2) :

【化 1 9】

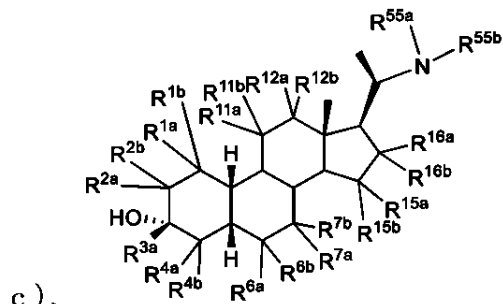


(I - I b)、



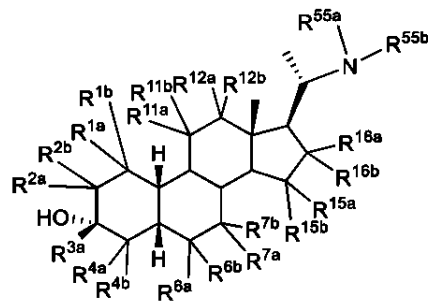
(I - I

20



c)、

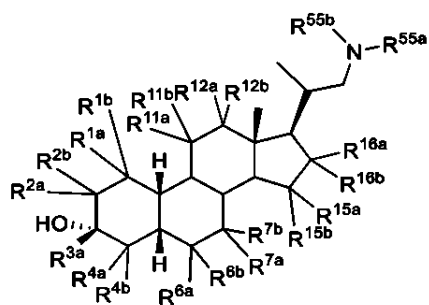
(I - I d)、



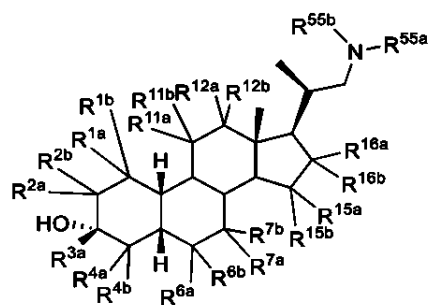
(I

30

- I e)、



(I - I l)、

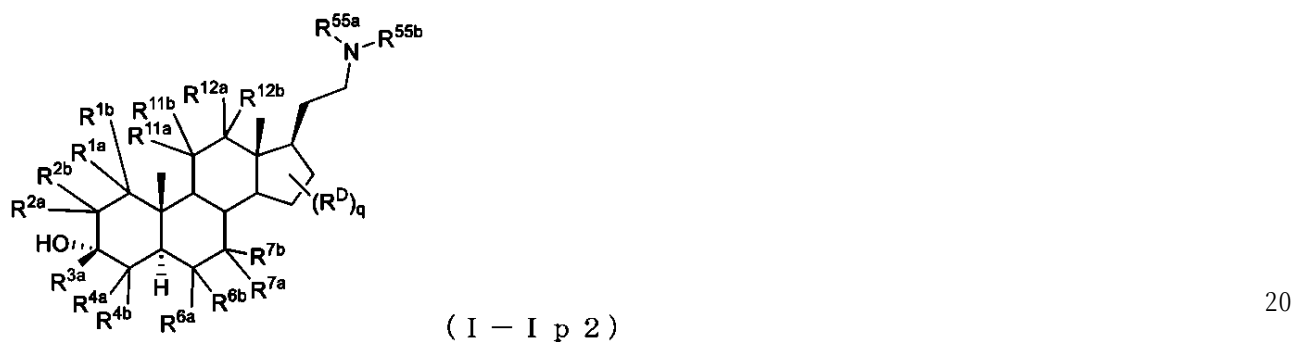
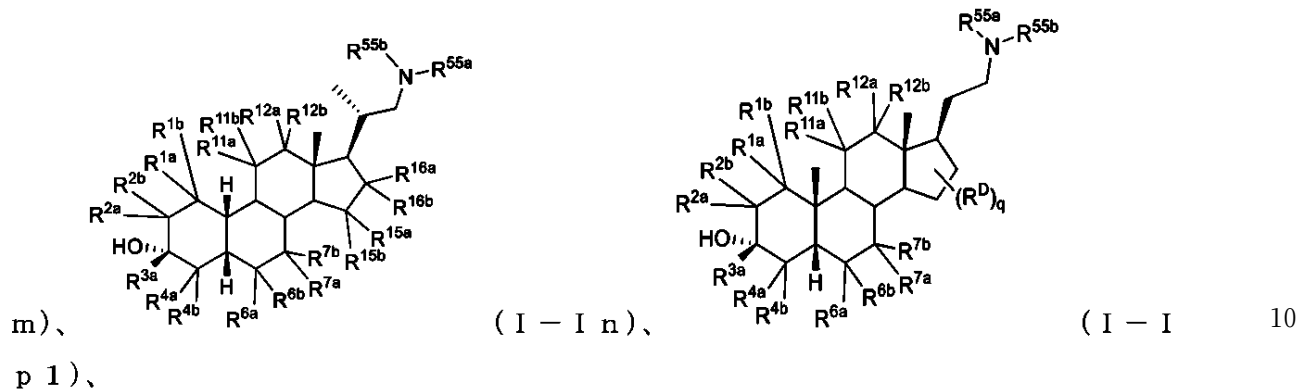


(I - I

40

50

【化 2 0】

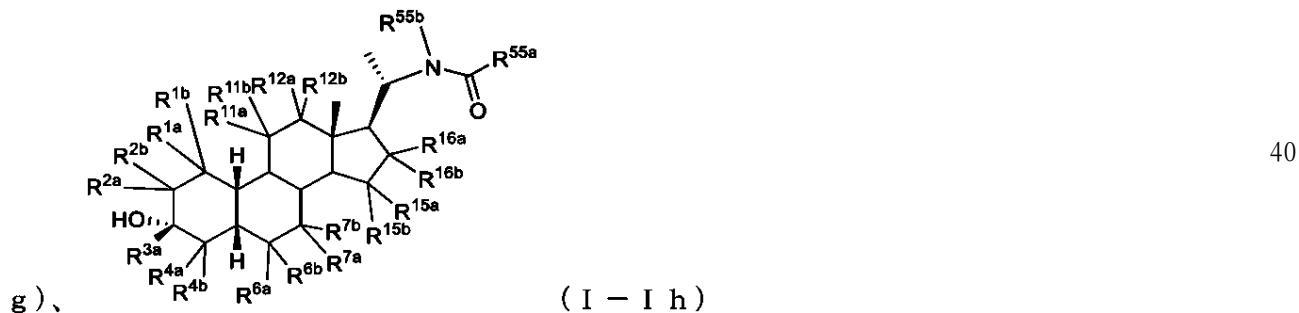
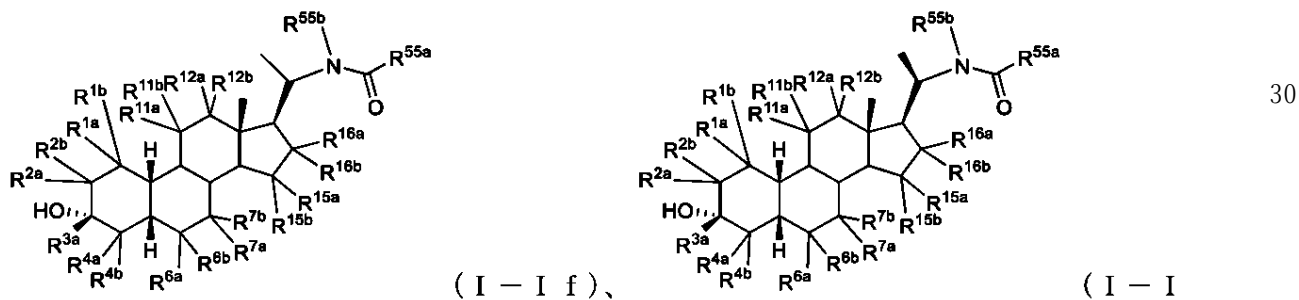


の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0 0 2 0】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I - I f)、(I - I g)、または (I - I h) :

【化 2 1】

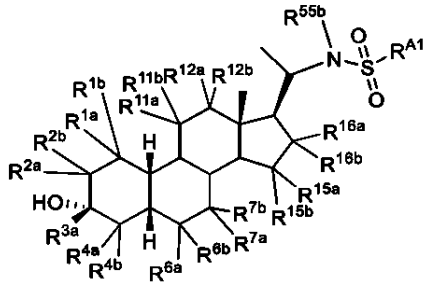


の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

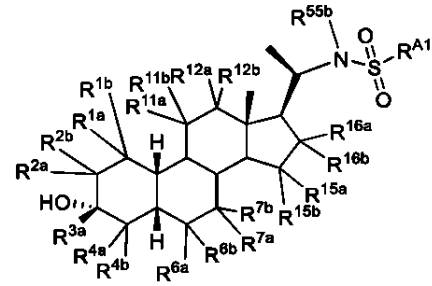
【0 0 2 1】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I - I i)、(I - I j)、または (I - I k) :

【化 2 2】

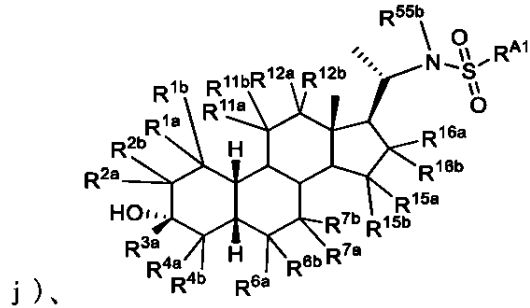


(I-I i)、



(I-I j)

10



j)、

(I-I k)

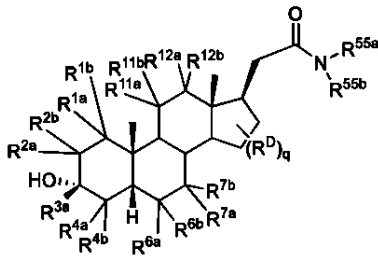
の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

20

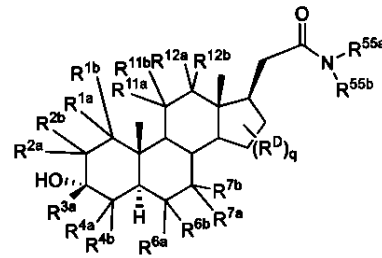
【0022】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I-I o 1) または (I-I o 2) :

【化 2 3】



(I-I o 1)、



(I-I o 2)

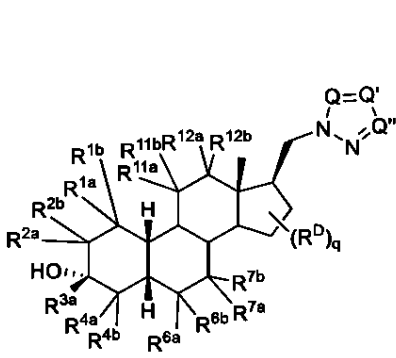
30

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

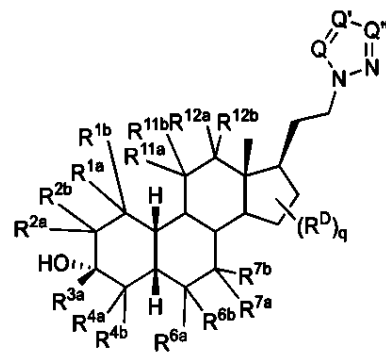
【0023】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I-I q q)、(I-I q 1)、(I-I q 2)、(I-I t 1)、(I-I t 2)、(I-I u 1)、または (I-I u 2) :

【化 2 4】



(I-I q q)、

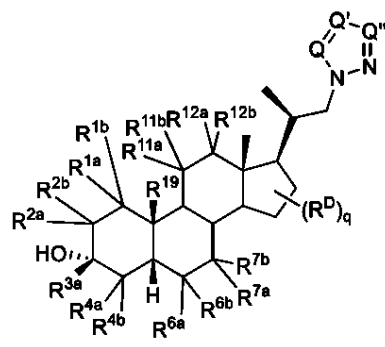
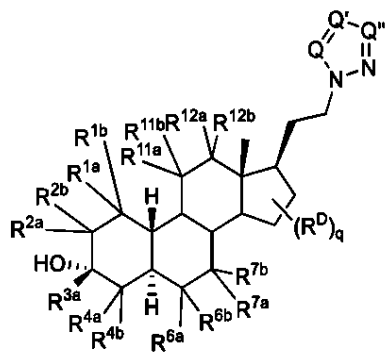


(I-I q 1)、

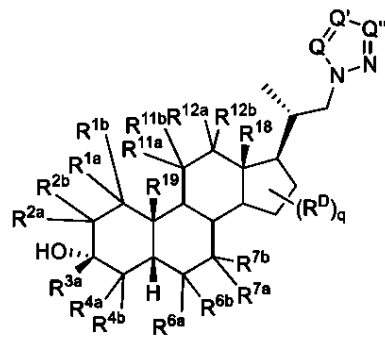
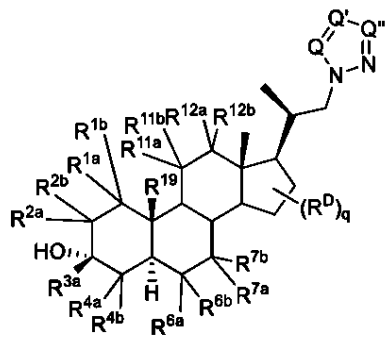
40

50

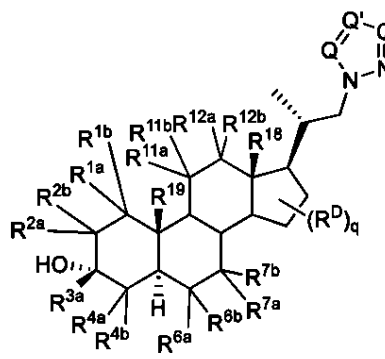
【化 2 5】



10



20



30

[式中、

Q、Q'、及びQ''はそれぞれ独立して、またはNであり；

R^wは、水素、シアノ、-NH₂、または置換もしくは非置換アルキルであり；

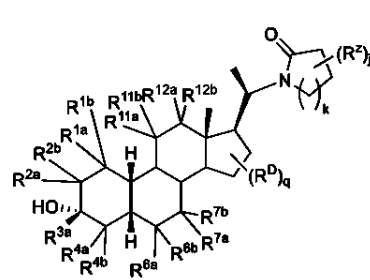
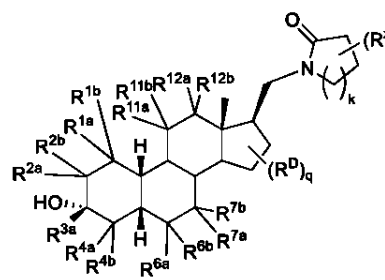
Q、Q'、及びQ''の少なくとも1つがである]

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0024】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I-Irr)、(I-Ir1)、または(I-Ir2)：

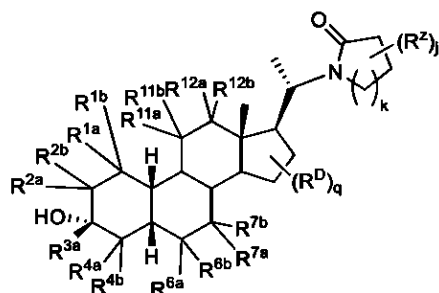
【化 2 6】



40

50

【化 2 7】



(I-Ir2)

10

【式中、

k は、整数 1 または 2 であり；

R^z は、置換もしくは非置換アルキルまたは置換もしくは非置換アリールであるか、あるいは隣接する炭素上の 2 つの R^z が介在原子と結合して置換または非置換アリールを形成し；

j は、整数 0 ～ 6 である]

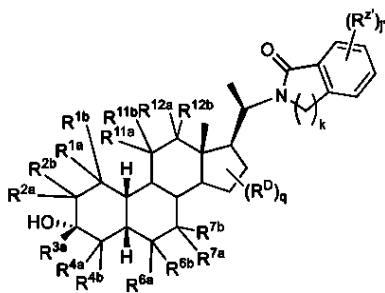
の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0025】

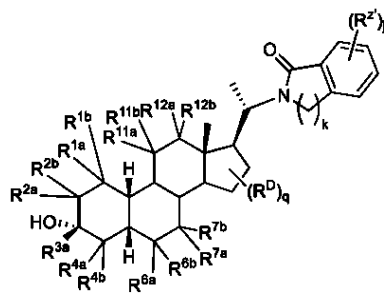
いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I-Ir3) または (I-Ir4)：

【化 2 8】

20



(I-Ir3)



(I-Ir4)

【式中、k は、整数 1 または 2 であり；

R^z は、置換もしくは非置換アルキルまたはシアノであり；

j' は、整数 0 ～ 4 である]

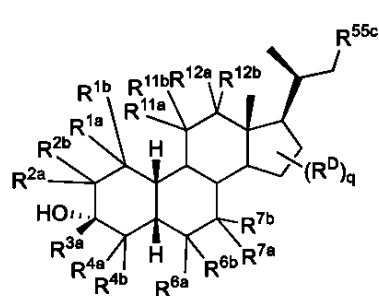
の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0026】

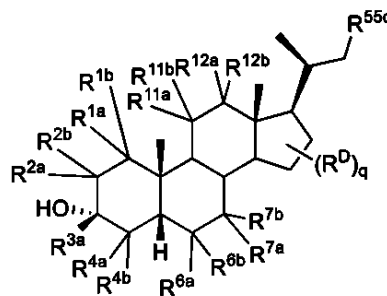
いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I-Iw1)、(I-Iw2)、(I-Ix1)、または (I-Ix2)：

【化 2 9】

30



(I-Iw1)、

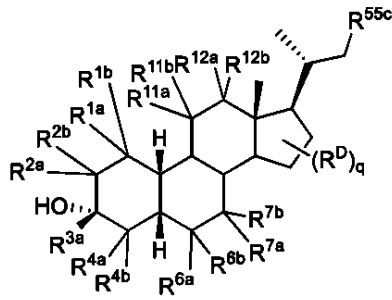


(I-Iw2)、

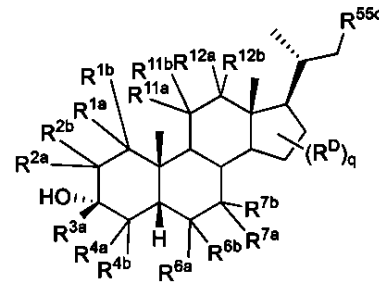
40

50

【化 3 0】



(I - I x 1)、



(I - I x 1)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0027】

いくつかの実施形態では、化合物は、本明細書の表 1 に特定される化合物からなる群より選択される。

【0028】

本明細書に記載の本発明の化合物は、ある特定の実施形態において、GABA_A 受容体モジュレーターとして作用する。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、GABA 受容体、例えば、GABA_A 受容体の正のアロステリックモジュレーターとして作用することができる。

【0029】

一実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式 I または表 1 の化合物）は、GABA_A 受容体の $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$ 構造と比較して、GABA_A 受容体の $\alpha 4 \beta 3 \delta$ 構造の調節に対して高い選択性を示す。

【0030】

一態様では、本明細書に記載の化合物（例えば、式 (I) の化合物）またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が本明細書で提供される。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、医薬組成物として有効量で提供される。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、治療有効量で提供される。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、予防有効量で提供される。

【0031】

一態様では、本明細書に記載の化合物（例えば、式 (I) の化合物）の薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0032】

ある特定の実施形態では、化合物は、経口、皮下、静脈内、または筋肉内に投与される。ある特定の実施形態では、化合物は経口投与される。ある特定の実施形態では、化合物は長期投与される。ある特定の実施形態では、化合物は、例えば連続静脈内注入によって連続投与される。

【0033】

本明細書に記載の本発明の化合物は、ある特定の実施形態において、例えば、GABA_A 受容体に正または負いずれかの方法で影響を及ぼす GABA 受容体モジュレーターとして作用する。そのような化合物は、GABA_A 受容体を調節する能力によって媒介されるような中枢神経系 (CNS) の興奮性のモジュレーターとして、CNS 活性を有すると予想される。

【0034】

一態様では、CNS 関連障害の治療を必要とする対象に本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効量で投与することを含む、当該対象の CNS 関連障害を治療する方法を提供する。

【0035】

いくつかの実施形態では、CNS 関連障害は、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペク

10

20

30

40

50

トラム障害、痙攣障害、記憶及び／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、血管疾患、物質乱用障害及び／または離脱症候群、耳鳴り、またはてんかん重積状態である。

【0036】

いくつかの実施形態では、CNS関連障害はうつ病である。いくつかの実施形態では、CNS関連障害は分娩後うつ病である。いくつかの実施形態では、CNS関連障害は大うつ病性障害である。いくつかの実施形態では、大うつ病性障害は中等度のうつ病性障害である。いくつかの実施形態では、大うつ病性障害は、重度の大うつ病性障害である。

【発明を実施するための形態】

【0037】

本発明のある特定の実施形態の詳細な説明

本明細書に一般的に記載されているように、本発明は、例えば、GABA受容体モジュレーターとして作用するように設計された化合物を提供する。ある特定の実施形態では、そのような化合物は、CNS関連障害（例えば、本明細書に記載の障害、例えば、産後うつ病または大うつ病性障害などのうつ病）を治療するための治療薬として有用であると想定される。

【0038】

定義

化学的定義

具体的な官能基及び化学用語の定義を下記で詳細に説明する。化学元素は、元素周期表（CAS方式、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., 内表紙）に従って特定され、具体的な官能基は一般に、その中に記載される通りに定義される。さらに、有機化学の通則、ならびに具体的な官能性部分及び反応性は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 及び Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

【0039】

異性体、例えば立体異性体を、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）ならびにキラル塩の形成及び結晶化を含む当業者に公知の方法によって混合物から単離することも、または好ましい異性体を不斉合成によって調製することもできる。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 及び Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照のこと。本発明はさらに、本明細書に記載の化合物を、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体として、あるいは様々な異性体の混合物として包含する。

【0040】

「立体異性体」：同じ分子式を有するが、原子の性質もしくは結合順序または原子の空間配置の点で異なる化合物が「異性体」と称されることも理解されるべきである。原子の空間配置が異なる異性体を「立体異性体」と称する。互いの鏡像ではない立体異性体は、

10

20

30

40

50

「ジアステレオマー」と称され、互いに重ね合わせることができない鏡像であるものは、「エナンチオマー」と称される。例えば、化合物が不斉中心を有し、4個の異なる基に結合している場合、一組のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置により特性決定でき、カーン及びプレローグのR及びS順位則によって表されるか、あるいは分子が偏光面を回転させる方法によって表され、右旋性または左旋性（すなわち、それぞれ（+）または（-）異性体）と称される。キラル化合物は、個々のエナンチオマーとして存在するか、またはそれらの混合物として存在し得る。均等比のエナンチオマーを含む混合物を「ラセミ混合物」と称する。

【0041】

本明細書で使用される場合、純粋なエナンチオマー化合物は、化合物の他のエナンチオマーまたは立体異性体を実質的に含まない（すなわち、エナンチオマー過剰）。換言すれば、「S」体の化合物は、「R」体の化合物を実質的に含まず、したがって「R」体のエナンチオマー過剰である。「エナンチオマー的に純粋」または「純粋なエナンチオマー」という用語は、化合物が、75重量%超、80重量%超、85重量%超、90重量%超、91重量%超、92重量%超、93重量%超、94重量%超、95重量%超、96重量%超、97重量%超、98重量%超、98.5重量%超、99重量%超、99.2重量%超、99.5重量%超、99.6重量%超、99.7重量%超、99.8重量%、または99.9重量%超のエナンチオマーを含むことを表す。ある特定の実施形態では、重量は、化合物のエナンチオマーまたは立体異性体すべての総重量に基づく。

【0042】

本明細書で使用される場合、「ジアステレオマー的に純粋」という用語は、図示された化合物及びそのジアステレオマーの総量比として表される、図示された絶対立体化学を有する化合物の量を指す。「ジアステレオマー的に純粋」という用語は、化合物が、75重量%超、80重量%超、85重量%超、90重量%超、91重量%超、92重量%超、93重量%超、94重量%超、95重量%超、96重量%超、97重量%超、98重量%超、98.5重量%超、99重量%超、99.2重量%超、99.5重量%超、99.6重量%超、99.7重量%超、99.8重量%、または99.9重量%超のジアステレオマーを含むことを表す。ジアステレオマー及びエナンチオマーの純度を決定する方法は、当技術分野において周知されている。高速液体クロマトグラフィー（HPLC）など、化合物とそのジアステレオマーを定量的に区別できる任意の分析方法により、ジアステレオマーの純度を決定することができる。

【0043】

本明細書で提供される組成物において、エナンチオマー的に純粋な化合物は、他の活性成分または不活性成分とともに存在することができる。例えば、エナンチオマー的に純粋なR位置／中心／炭素化合物を含む医薬組成物は、例えば、約90%の賦形剤及び約10%のエナンチオマー的に純粋なR化合物を含有し得る。ある特定の実施形態では、そのような組成物中のエナンチオマー的に純粋なR化合物は、例えば、化合物の全重量に対して、少なくとも約95重量%のR化合物及び最大約5重量%のS化合物を含有し得る。例えば、エナンチオマー的に純粋なS化合物を含む医薬組成物は、例えば、約90%の賦形剤及び約10%のエナンチオマー的に純粋なS化合物を含有し得る。ある特定の実施形態では、そのような組成物中のエナンチオマー的に純粋なS化合物は、例えば、化合物の全重量に対して、少なくとも約95重量%のS化合物及び最大約5重量%のR化合物を含有し得る。ある特定の実施形態では、活性成分は、賦形剤または担体をほとんどまたは全く含まずに製剤化することができる。

【0044】

冠詞「a」及び「an」は、本明細書で、その冠詞の文法上の目的語の1つまたは複数（すなわち、少なくとも1つ）を指して使用され得る。例として、「類似体（an analogue）」は、1つの類似体または複数の類似体を意味する。

【0045】

ある範囲の値が列挙される場合、その範囲内の各値及び部分範囲を包含することが意図

10

20

30

40

50

される。例えば、「 C_{1-6} アルキル」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_{1-6} 、 C_{1-5} 、 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-6} 、 C_{2-5} 、 C_{2-4} 、 C_{2-3} 、 C_{3-6} 、 C_{3-5} 、 C_{3-4} 、 C_{4-6} 、 C_{4-5} 、及び C_{5-6} アルキルを包含することが意図される。

【0046】

以下の用語は、それに関して以下に提示される意味を有することが意図され、本明細書及び本発明の意図される範囲を理解する際に有用である。

【0047】

「アルキル」とは、1～20個の炭素原子を有する直鎖または分枝状の飽和炭化水素基のラジカル（「 C_{1-20} アルキル」）を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～12個の炭素原子を有する（「 C_{1-12} アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～10個の炭素原子を有する（「 C_{1-10} アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～9個の炭素原子を有する（「 C_{1-9} アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～8個の炭素原子を有する（「 C_{1-8} アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～7個の炭素原子を有する（「 C_{1-7} アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する（本明細書で「低級アルキル」とも称される「 C_{1-6} アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～5個の炭素原子を有する（「 C_{1-5} アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する（「 C_{1-4} アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～3個の炭素原子を有する（「 C_{1-3} アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～2個の炭素原子を有する（「 C_{1-2} アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1個の炭素原子を有する（「 C_1 アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、2～6個の炭素原子を有する（「 C_{2-6} アルキル」）。 C_{1-6} アルキル基の例として、メチル（ C_1 ）、エチル（ C_2 ）、 n -プロピル（ C_3 ）、イソプロピル（ C_3 ）、 n -ブチル（ C_4 ）、 $tert$ -ブチル（ C_4 ）、 sec -ブチル（ C_4 ）、 iso -ブチル（ C_4 ）、 n -ペンチル（ C_5 ）、3-ペンタニル（ C_5 ）、アミル（ C_5 ）、ネオペンチル（ C_5 ）、3-メチル-2-ブタニル（ C_5 ）、第3級アミル（ C_5 ）、及び n -ヘキシル（ C_6 ）が挙げられる。アルキル基のさらなる例として、 n -ヘプチル（ C_7 ）、 n -オクチル（ C_8 ）などが挙げられる。特に指定のない限り、アルキル基の各存在は独立して、任意選択で置換される、すなわち、非置換（「非置換アルキル」）であるか、または1個以上の置換基、例えば、1～5個の置換基、1～3個の置換基、もしくは1個の置換基で置換される（「置換アルキル」）。ある特定の実施形態では、アルキル基は、非置換 C_{1-10} アルキル（例えば、 $-CH_3$ ）である。ある特定の実施形態では、アルキル基は、置換 C_{1-10} アルキルである。一般的なアルキルの略号として、 Me （ $-CH_3$ ）、 Et （ $-CH_2CH_3$ ）、 iPr （ $-CH(CH_3)_2$ ）、 nPr （ $-CH_2CH_2CH_3$ ）、 nBu （ $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、または iBu （ $-CH_2CH(CH_3)_2$ ）が挙げられる。

【0048】

「アルキレン」とは、2個の水素が除去されて二価ラジカルを与えるアルキル基を指し、これは置換されていても置換されていなくてもよい。非置換アルキレン基として、メチレン（ $-CH_2-$ ）、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）、ブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）、ペンチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）、ヘキシレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）などが挙げられるが、これらに限定されない。置換アルキレン基、例えば、1つ以上のアルキル（メチル）基で置換された例として、置換メチレン（ $-CH(CH_3)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ ）、置換エチレン（ $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ ）、置換プロピレン（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$ ）などが挙げられるが、これらに限定されない。特定のアルキレン基について炭素の範囲

または数が示されている場合、この範囲または数は、二価直鎖炭素鎖の炭素の範囲または数を指すと理解される。アルキレン基は、本明細書に記載の1つ以上の置換基で置換されていても置換されていなくてもよい。

【0049】

「アルケニル」とは、2～20個の炭素原子、1個以上の炭素－炭素二重結合（例えば、1個、2個、3個、または4個の炭素－炭素二重結合）、及び任意選択で1個以上の炭素－炭素三重結合（例えば、1個、2個、3個、または4個の炭素－炭素三重結合）を有する、直鎖または分枝状の炭化水素基のラジカル（「C₂₋₂₀アルケニル」）を指す。ある特定の実施形態では、アルケニルは三重結合をまったく含まない。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2～10個の炭素原子を有する（「C₂₋₁₀アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2～9個の炭素原子を有する（「C₂₋₉アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「C₂₋₈アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2～7個の炭素原子を有する（「C₂₋₇アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2～6個の炭素原子を有する（「C₂₋₆アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2～5個の炭素原子を有する（「C₂₋₅アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2～4個の炭素原子を有する（「C₂₋₄アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2～3個の炭素原子を有する（「C₂₋₃アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する（「C₂アルケニル」）。1個以上の炭素－炭素二重結合は、内部に存在し得る（2－ブテニルなど）かまたは末端に存在し得る（1－ブテニルなど）。C₂₋₄アルケニル基の例として、エテニル（C₂）、1－プロペニル（C₃）、2－プロペニル（C₃）、1－ブテニル（C₄）、2－ブテニル（C₄）、ブタジエニル（C₄）などが挙げられる。C₂₋₆アルケニル基の例として、上述のC₂₋₄アルケニル基、ならびにペンテニル（C₅）、ペンタジエニル（C₅）、ヘキセニル（C₆）などが挙げられる。アルケニルのさらなる例として、ヘプテニル（C₇）、オクテニル（C₈）、オクタトリエニル（C₈）などが挙げられる。特に指定のない限り、アルケニル基の各存在は独立して、任意選択で置換される、すなわち、非置換（「非置換アルケニル」）であるか、または1つ以上の置換基、例えば、1～5個の置換基、1～3個の置換基、もしくは1個の置換基で置換される（「置換アルケニル」）。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、非置換C₂₋₁₀アルケニルである。ある特定の

10

20

30

【0050】

「アルキニル」とは、2～20個の炭素原子、1個以上の炭素－炭素三重結合（例えば、1個、2個、3個、または4個の炭素－炭素三重結合）、及び任意選択で1個以上の炭素－炭素二重結合（例えば、1個、2個、3個、または4個の炭素－炭素二重結合）を有する、直鎖または分枝状の炭化水素基のラジカル（「C₂₋₂₀アルキニル」）を指す。ある特定の実施形態では、アルキニルは二重結合をまったく含まない。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～10個の炭素原子を有する（「C₂₋₁₀アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～9個の炭素原子を有する（「C₂₋₉アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「C₂₋₈アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～7個の炭素原子を有する（「C₂₋₇アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～6個の炭素原子を有する（「C₂₋₆アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～5個の炭素原子を有する（「C₂₋₅アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～4個の炭素原子を有する（「C₂₋₄アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～3個の炭素原子を有する（「C₂₋₃アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する（「C₂アルキニル」）。1個以上の炭素－炭素三重結合は、内部に存在し得る（2－ブチニルなど）かまたは末端に存在し得る（1－ブチニルなど）。C₂₋₄アルキニル基の例として、エチニル（C₂）、1－プロピニル（C₃）、2－プロピニル（C₃）、1－ブチニル（C₄）、2

40

50

ーブチニル (C_4) などが挙げられるが、これらに限定されない。 C_{2-6} アルキニル基の例として、上述の C_{2-4} アルキニル基、ならびにペンチニル (C_5)、ヘキシニル (C_6) などが挙げられる。アルキニルのさらなる例として、ヘプチニル (C_7)、オクチニル (C_8) などが挙げられる。特に指定のない限り、アルキニル基の各存在は独立して、任意選択で置換される、すなわち、非置換 (「非置換アルキニル」) であるか、または1つ以上の置換基、例えば、1~5個の置換基、1~3個の置換基、もしくは1個の置換基で置換される (「置換アルキニル」)。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、非置換 C_{2-10} アルキニルである。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、置換 C_{2-10} アルキニルである。

【0051】

本明細書で使用される「ヘテロアルキル」という用語は、親鎖内に1個以上 (例えば、1個、2個、3個、または4個) のヘテロ原子 (例えば、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、リン) をさらに含み、1個以上のヘテロ原子が、親炭素鎖内の隣接する炭素原子間に挿入されている、及び/または1個以上のヘテロ原子が、炭素原子と親分子との間、すなわち結合点間に挿入されている本明細書で定義されるアルキル基を指す。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1~10個の炭素原子及び1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する飽和基 (「ヘテロ C_{1-10} アルキル」) を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1~9個の炭素原子及び1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する飽和基 (「ヘテロ C_{1-9} アルキル」) である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1~8個の炭素原子及び1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する飽和基 (「ヘテロ C_{1-8} アルキル」) である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1~7個の炭素原子及び1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を有する飽和基 (「ヘテロ C_{1-7} アルキル」) である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1~6個の炭素原子及び1個、2個、または3個のヘテロ原子を有する基 (「ヘテロ C_{1-6} アルキル」) である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1~5個の炭素原子及び1個または2個のヘテロ原子を有する飽和基 (「ヘテロ C_{1-5} アルキル」) である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1~4個の炭素原子及び1個または2個のヘテロ原子を有する飽和基 (「ヘテロ C_{1-4} アルキル」) である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1~3個の炭素原子及び1個のヘテロ原子を有する飽和基 (「ヘテロ C_{1-3} アルキル」) である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1~2個の炭素原子及び1個のヘテロ原子を有する飽和基 (「ヘテロ C_{1-2} アルキル」) である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1個の炭素原子及び1個のヘテロ原子を有する飽和基 (「ヘテロ C_1 アルキル」) である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、2~6個の炭素原子及び1個または2個のヘテロ原子を有する飽和基 (「ヘテロ C_{2-6} アルキル」) である。特に指定のない限り、ヘテロアルキル基の各存在は独立して、非置換 (「非置換ヘテロアルキル」) であるか、または1つ以上の置換基で置換される (「置換ヘテロアルキル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロ C_{1-10} アルキルである。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、置換ヘテロ C_{1-10} アルキルである。

【0052】

「アリール」とは、6~14個の環炭素原子及び0個のヘテロ原子が芳香環系に提供されている単環式または多環式 (例えば、二環式または三環式) の $4n+2$ (例えば、環状配列において共有される6個、10個、または14個の π 電子を有する) 芳香環系のラジカル (「 C_{6-14} アリール」) を指す。いくつかの実施形態では、アリール基は、6個の環炭素原子を有する (「 C_6 アリール」; 例えば、フェニル)。いくつかの実施形態では、アリール基は、10個の環炭素原子を有する (「 C_{10} アリール」; 例えば、1-ナフチル及び2-ナフチルなどのナフチル)。いくつかの実施形態では、アリール基は、14個の環炭素原子を有する (「 C_{14} アリール」; 例えば、アントラシル)。「アリール」は、上記で定義されるアリール環が1個以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合された環系も含み、その場合、その結合ラジカルまたは結合点は、アリール環上に

10

20

30

40

50

存在し、そのような事例では、炭素原子の数は、引き続きアリール環系内の炭素原子の数を表す。典型的なアリール基として、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、*a s*-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンター-2, 4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルビセン、トリフェニレン、及びトリナフタレンから誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。特に、アリール基として、フェニル、ナフチル、インデニル、及びテトラヒドロナフチルが挙げられる。特に指定のない限り、アリール基の各存在は独立して、任意選択で置換される、すなわち非置換（「非置換アリール」）であるか、または1つ以上の置換基で置換される（「置換アリール」）。ある特定の実施形態では、アリール基は、非置換 C_{6-14} アリールである。ある特定の実施形態では、アリール基は、置換 C_{6-14} アリールである。

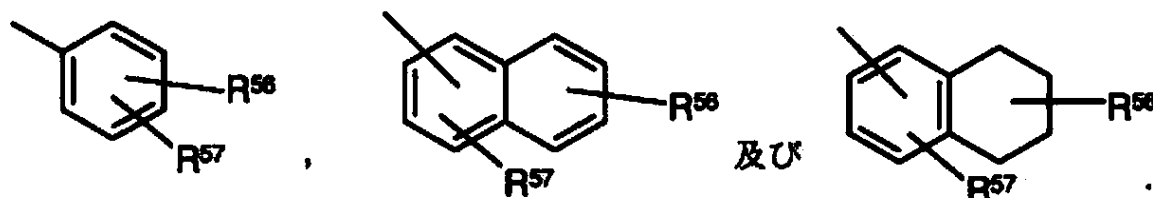
【0053】

ある特定の実施形態では、アリール基は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、及びアミノから選択される、1つ以上の基で置換される。

【0054】

代表的な置換アリールの例として、以下：

【化31】



が挙げられ、

式中、 R^{56} 及び R^{57} の一方は、水素であり得、 R^{56} 及び R^{57} の少なくとも1つは、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、アルカノイル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、 $NR^{58}COR^{59}$ 、 $NR^{58}SOR^{59}NR^{58}SO_2R^{59}$ 、 COO アルキル、 COO アリール、 $CONR^{58}R^{59}$ 、 $CONR^{58}OR^{59}$ 、 $NR^{58}R^{59}$ 、 $SO_2NR^{58}R^{59}$ 、*S*-アルキル、*SO* アルキル、 SO_2 アルキル、*S* アリール、*SO* アリール、 SO_2 アリールから選択されるか、あるいは、 R^{56} 及び R^{57} は、連結されて、5～8個の原子（任意選択で、N、O、またはSの群から選択される1つ以上のヘテロ原子を含む）の環式環（飽和または不飽和）を形成し得る。 R^{60} 及び R^{61} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、または置換5～10員ヘテロアリールである。

【0055】

「縮合アリール」とは、その環炭素のうちの2個を、第2のアリール環もしくはヘテロアリール環、またはカルボシクリル環もしくはヘテロシクリル環と共有しているアリールを指す。

【0056】

「ヘテロアリール」とは、環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子が芳香環系に提供されている5～10員の単環式または二環式の $4n+2$ （例えば、環状配列において共有される6個または10個の π 電子を有する）芳香環系のラジカルであり、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択されるラジカル（「5～10員ヘテロアリール」

）を指す。1つ以上の窒素原子を含むヘテロアリール基では、結合点は、価数が許容される限り、炭素原子または窒素原子であり得る。ヘテロアリール二環式環系は、一方または両方の環に1つ以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロアリール」は、上記で定義されるヘテロアリール環が1個以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合された環系を含み、その場合、その結合点は、ヘテロアリール環上に存在し、そのような事例では、環の員数は、引き続きヘテロアリール環系内の環の員数を表す。「ヘテロアリール」は、上記で定義されるヘテロアリール環が1個以上のアリール基と縮合された環系も含み、その場合、その結合点は、アリール環またはヘテロアリール環上に存在し、そのような事例では、環の員数は、縮合（アリール／ヘテロアリール）環系内の環の員数を表す。1つの環がヘテロ原子を含まない二環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）では、結合点は、いずれかの環上、すなわち、ヘテロ原子を保有する環（例えば、2-インドリル）またはヘテロ原子を含まない環（例えば、5-インドリル）上に存在し得る。

【0057】

いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子が芳香環系に提供されている5～10員芳香環系であり、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～10員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子が芳香環系に提供されている5～8員芳香環系であり、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～8員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子が芳香環系に提供されている5～6員芳香環系であり、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～6員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。特に指定のない限り、ヘテロアリール基の各存在は独立して、任意選択で置換される、すなわち非置換（「非置換ヘテロアリール」）であるか、または1つ以上の置換基で置換される（「置換ヘテロアリール」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、非置換5～14員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、置換5～14員ヘテロアリールである。

【0058】

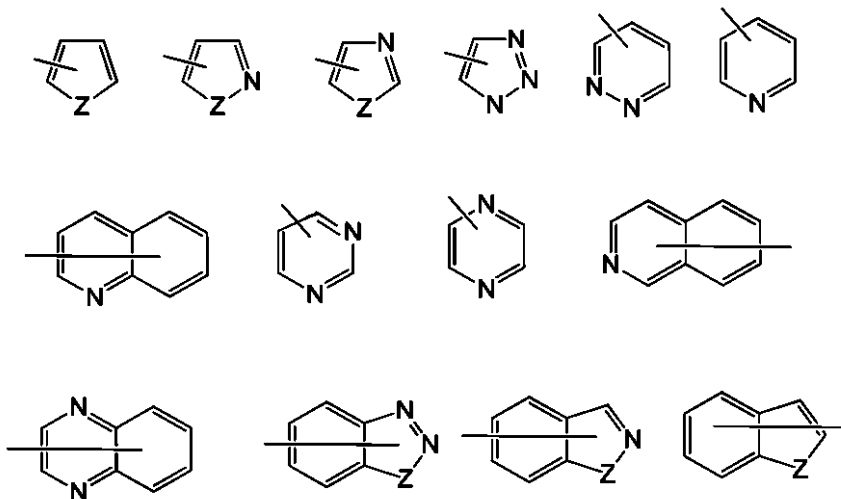
1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基として、ピロリル、フラニル、及びチオフエニルが挙げられるが、これらに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基として、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、及びイソチアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基として、トリアゾリル、オキサジアゾリル、及びチアジアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。4個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基として、テトラゾリルが挙げられるが、これに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基として、ピリジニルが挙げられるが、これに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基として、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルが挙げられるが、これらに限定されない。3個または4個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基として、それぞれトリアジニル及びテトラジニルが挙げられるが、これらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロアリール基として、アゼピニル、オキセピニル、及びチエピニルが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な5，6-二環式ヘテロアリール基として、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフエニル、イソベンゾチオフエニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾ

リル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニル、及びプリニルが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な6，6-二環式ヘテロアリール基として、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、及びキナゾリニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0059】

代表的なヘテロアリールの例として、以下：

【化32】



10

20

が挙げられ、

式中、各Zは、カルボニル、N、NR⁶⁵、O、及びSから選択され；R⁶⁵は独立して、水素、C₁～C₈アルキル、C₃～C₁₀シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、C₆～C₁₀アリール、及び5～10員ヘテロアリールである。

【0060】

「カルボシクリル」または「炭素環式」とは、非芳香環系に3～10個の環炭素原子（「C₃₋₁₀カルボシクリル」）及び0個のヘテロ原子を有する非芳香環式炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、3～8個の環炭素原子を有する（「C₃₋₈カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、3～6個の環炭素原子を有する（「C₃₋₆カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、3～6個の環炭素原子を有する（「C₃₋₆カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、5～10個の環炭素原子を有する（「C₅₋₁₀カルボシクリル」）。例示的なC₃₋₆カルボシクリル基として、シクロプロピル（C₃）、シクロプロペニル（C₃）、シクロブチル（C₄）、シクロブテニル（C₄）、シクロペンチル（C₅）、シクロペンテニル（C₅）、シクロヘキシル（C₆）、シクロヘキセニル（C₆）、シクロヘキサジエニル（C₆）などが挙げられるが、これらに限定されない。例示的なC₃₋₈カルボシクリル基としては、上述のC₃₋₆カルボシクリル基、

ならびにシクロヘプチル（C₇）、シクロヘプテニル（C₇）、シクロヘプタジエニル（C₇）、シクロヘプタトリエニル（C₇）、シクロオクチル（C₈）、シクロオクテニル（C₈）、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル（C₇）、ビスシクロ[2.2.2]オクタニル（C₈）などが挙げられるが、これらに限定されない。例示的なC₃₋₁₀カルボシクリル基として、上述のC₃₋₈カルボシクリル基、ならびにシクロノニル（C₉）、シクロノネニル（C₉）、シクロデシル（C₁₀）、シクロデセニル（C₁₀）、オクタヒドロ-1H-インデニル（C₉）、デカヒドロナフタレニル（C₁₀）、スピロ[4.5]デカニル（C₁₀）などが挙げられるが、これらに限定されない。前述の例が例示される場合、ある特定の実施形態において、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）であるか、または縮合環系、架橋環系、もしくはスピロ環系（例えば、二環式系（「二環式

30

40

50

カルボシクリル」)) を含み、飽和であり得るか、または部分不飽和であり得る。「カルボシクリル」は、上記で定義されるカルボシクリル環が1個以上のアリール基またはヘテロアリール基と縮合された環系も含み、その場合、その結合点は、カルボシクリル環上に存在し、そのような事例では、炭素の数は、引き続きカルボシクリル環系内の炭素の数を表す。特に指定のない限り、カルボシクリル基の各存在は独立して、任意選択で置換される、すなわち非置換(「非置換カルボシクリル」)であるか、または1つ以上の置換基で置換される(「置換カルボシクリル」)。ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、非置換C₃₋₁₀カルボシクリルである。ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、置換C₃₋₁₀カルボシクリルである。

【0061】

いくつかの実施形態では、「カルボシクリル」は、3~10個の環炭素原子を有する単環式の飽和カルボシクリル基(「C₃₋₁₀シクロアルキル」)である。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3~8個の環炭素原子を有する(「C₃₋₈シクロアルキル」)。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3~6個の環炭素原子を有する(「C₃₋₆シクロアルキル」)。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、5~6個の環炭素原子を有する(「C₅₋₆シクロアルキル」)。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、5~10個の環炭素原子を有する(「C₅₋₁₀シクロアルキル」)。C₅₋₆シクロアルキル基の例として、シクロペンチル(C₅)及びシクロヘキシル(C₆)が挙げられる。C₃₋₆シクロアルキル基の例として、上述のC₅₋₆シクロアルキル基、ならびにシクロプロピル(C₃)及びシクロブチル(C₄)が挙げられる。C₃₋₈シクロアルキル基の例として、上述のC₃₋₆シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル(C₇)及びシクロオクチル(C₈)が挙げられる。特に指定のない限り、シクロアルキル基の各存在は独立して、非置換(「非置換シクロアルキル」)であるか、または1つ以上の置換基で置換される(「置換シクロアルキル」)。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、非置換C₃₋₁₀シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、置換C₃₋₁₀シクロアルキルである。

【0062】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」とは、環炭素原子及び1~4個の環ヘテロ原子を有する3~10員の非芳香環系のラジカルであり、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、及びケイ素から選択されるラジカル(「3~10員ヘテロシクリル」)を指す。1つ以上の窒素原子を含むヘテロシクリル基では、結合点は、価数が許容される限り、炭素原子または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式(「単環式ヘテロシクリル」)であるか、または縮合環系、架橋環系、もしくはスピロ環系(例えば、二環式系(「二環式ヘテロシクリル」))であり得、飽和であり得るか、または部分不飽和であり得る。ヘテロシクリル二環式環系は、一方または両方の環に1つ以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロシクリル」はまた、上記で定義されるヘテロシクリル環が1個以上のカルボシクリル基と縮合され、その結合点が、カルボシクリル環もしくはヘテロシクリル環上に存在する環系、または上記で定義されるヘテロシクリル環が1個以上のアリール基もしくはヘテロアリール基と縮合され、その結合点が、ヘテロシクリル環上に存在する環系も含み、そのような事例では、環の員数は、引き続きヘテロシクリル環系内の環の員数を表す。特に指定のない限り、ヘテロシクリル基の各存在は独立して、任意選択で置換される、すなわち非置換(「非置換ヘテロシクリル」)であるか、または1つ以上の置換基で置換される(「置換ヘテロシクリル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、非置換3~10員ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、置換3~10員ヘテロシクリルである。

【0063】

いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び1~4個の環ヘテロ原子を有する5~10員非芳香環系であり、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、及びケイ素から選択される(「5~10員ヘテロシクリル」)。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び1~4個の環ヘテロ原子を有する

5～8員非芳香環系であり、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～8員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有する5～6員非芳香環系であり、各ヘテロ原子が独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～6員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

【0064】

1個のヘテロ原子を含む例示的な3員ヘテロシクリル基として、アジリジニル、オキシラニル、チオレニルが挙げられるが、これらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な4員ヘテロシクリル基として、アゼチジニル、オキセタニル、及びチエタニルが挙げられるが、これらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基として、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、及びピロリル-2, 5-ジオンが挙げられるが、これらに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基として、ジオキサニル、オキサスフラニル、ジスフラニル、及びオキサゾリジン-2-オンが挙げられるが、これらに限定されない。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基として、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、及びチアジアゾリニルが挙げられるが、これらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基として、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、及びチアニルが挙げられるが、これらに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基として、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルが挙げられるが、これらに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基として、トリアジナニルが挙げられるが、これに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロシクリル基として、アゼパニル、オキセパニル、及びチエパニルが挙げられるが、これらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な8員ヘテロシクリル基として、アゾカニル、オキセカニル、及びチオカニルが挙げられるが、これらに限定されない。C₆アリール環に縮合された例示的な5員ヘテロシクリル基（本明細書で5, 6-二環式複素環とも称される）として、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アリール環に縮合された例示的な6員ヘテロシクリル基（本明細書で6, 6-二環式複素環とも称される）として、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0065】

「窒素含有ヘテロシクリル」基は、少なくとも1つの窒素原子を含む4～7員非芳香環基、例えば、限定されないが、モルホリン、ピペリジン（例えば、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、及び4-ピペリジニル）、ピロリジン（例えば、2-ピロリジニル及び3-ピロリジニル）、アゼチジン、ピロリドン、イミダゾリン、イミダゾリジノン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジン、及びN-アルキルピペラジン（例えば、N-メチルピペラジン）を意味する。特定の例として、アゼチジン、ピペリドン、及びピペラゾンが挙げられる。

【0066】

「ヘテロ」は、化合物または化合物上に存在する基の記載に使用される場合、化合物または基の1個以上の炭素原子が窒素、酸素、または硫黄ヘテロ原子で置換されていることを意味する。1～5個、及び特に1～3個のヘテロ原子を有する上記に記載されるヒドロカルビル基、例えばアルキルでは、ヘテロアルキル、例えばシクロアルキルでは、ヘテロシクリル、例えばアリールでは、ヘテロアリール、例えばシクロアルケニルでは、シクロヘテロアルケニルなどのいずれにもヘテロを適用することができる。

【0067】

「アシル」とは、 $-C(O)R^{20}$ ラジカルを指し、 R^{20} は、本明細書で定義されるように、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。「アルカノイル」は、 R^{20} が水素以外の基であるアシル基である。代表的なアシル基として、ホルミル ($-CHO$)、アセチル ($-C(=O)CH_3$)、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル ($-C(=O)Ph$)、ベンジルカルボニル ($-C(=O)CH_2Ph$)、 $-C(O)-C_1\sim C_8$ アルキル、 $-C(O)-(CH_2)_t(C_6\sim C_{10}$ アリール)、 $-C(O)-(CH_2)_t(5\sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-C(O)-(CH_2)_t(C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル)、及び $-C(O)-(CH_2)_t(4\sim 10$ 員ヘテロシクリル) (t は、整数 $0\sim 4$ である) が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、 R^{21} は、ハロゲンもしくはヒドロキシで置換された $C_1\sim C_8$ アルキル；または $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、アリールアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキル（それらの各々は、非置換 $C_1\sim C_4$ アルキル、ハロゲン、非置換 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1\sim C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1\sim C_4$ ヒドロキシアルキル、もしくは非置換 $C_1\sim C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されている）である。

【0068】

「アルコキシ」とは、 $-OR^{29}$ 基を指し、 R^{29} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。特定のアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 n -ペントキシ、 n -ヘキソキシ、及び $1,2$ -ジメチルブトキシである。特定のアルコキシ基は、低級アルコキシであり、すなわち、 $1\sim 6$ 個の炭素原子を有する。さらなる特定のアルコキシ基は、 $1\sim 4$ 個の炭素原子を有する。

【0069】

ある特定の実施形態では、 R^{29} は、アミノ、置換アミノ、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、アリールオキシ、カルボキシル、シアノ、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクリル、ハロゲン、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオール、アルキル- $S(O)-$ 、アリール- $S(O)-$ 、アルキル- $S(O)_2-$ 、及びアリール- $S(O)_2-$ からなる群より選択される 1 つ以上の置換基、例えば、 $1\sim 5$ 個の置換基、特に、 $1\sim 3$ 個の置換基、特に、 1 個の置換基を有する基である。例示的な「置換アルコキシ」基として、限定されないが、 $-O-(CH_2)_t(C_6\sim C_{10}$ アリール)、 $-O-(CH_2)_t(5\sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-O-(CH_2)_t(C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル)、及び $-O-(CH_2)_t(4\sim 10$ 員ヘテロシクリル) が挙げられ、ここで、 t は、整数 $0\sim 4$ であり、存在する任意のアリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基、またはヘテロシクリル基は、それ自体が、非置換 $C_1\sim C_4$ アルキル、ハロゲン、非置換 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1\sim C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1\sim C_4$ ヒドロキシアルキル、または非置換 $C_1\sim C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されていてもよい。特に例示的な「置換アルコキシ」基は、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-OCH_2$ -シクロプロピル、 $-OCH_2CH_2OH$ 、及び $-OCH_2CH_2NMe_2$ である。

【0070】

「アミノ」とは、 $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0071】

「オキソ基」とは、 $-C(=O)-$ を指す。

【0072】

10

20

30

40

50

「置換アミノ」とは、式 $-N(R^{38})_2$ のアミノ基を指し、 R^{38} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、またはアミノ保護基であり、 R^{38} の少なくとも1つは水素ではない。ある特定の実施形態では、各 R^{38} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_8$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクリル、もしくは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル；またはハロゲンもしくはヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル；ハロゲンもしくはヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_8$ アルケニル；ハロゲンもしくはヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_8$ アルキニル、または $-(CH_2)_t(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-(CH_2)_t(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_t(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)、もしくは $-(CH_2)_t(4 \sim 10$ 員ヘテロシクリル) (この場合の t は、整数 0～8 である) から選択され、それらの各々が、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、またはヒドロキシで置換されているか、あるいは、両方の R^{38} 基が連結されて、アルキレン基を形成する。

【0073】

例示的な「置換アミノ」基としては、限定されないが、 $-NR^{39}-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-NR^{39}-(CH_2)_t(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-NR^{39}-(CH_2)_t(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-NR^{39}-(CH_2)_t(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)、及び $-NR^{39}-(CH_2)_t(4 \sim 10$ 員ヘテロシクリル) が挙げられ、ここで、 t は、整数 0～4、例えば、1 または 2 であり、各 R^{39} は独立して、H または $C_1 \sim C_8$ アルキルを表し；存在する任意のアルキル基は、それ自体が、ハロゲン、置換もしくは非置換アミノ、またはヒドロキシで置換されていてもよく、存在する任意のアリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基、またはヘテロシクリル基は、それ自体が、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、非置換 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、または非置換 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されていてもよい。誤解を避けるために、「置換アミノ」という用語は、下記で定義されるような、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアミノ、置換アリールアミノ、ジアルキルアミノ、及び置換ジアルキルアミノ基を含む。置換アミノは、一置換アミノ基と二置換アミノ基の両方を包含する。

【0074】

「カルボキシ」とは、 $-C(O)OH$ ラジカルを指す。

【0075】

「シアノ」とは、 $-CN$ ラジカルを指す。

【0076】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ (F)、クロロ (Cl)、ブromo (Br)、及びヨード (I) を指す。ある特定の実施形態では、ハロゲン基は、フルオロまたはクロロのいずれかである。

【0077】

「ハロアルキル」とは、アルキル基が1つ以上のハロゲンで置換されているアルキルラジカルを指す。典型的なハロアルキル基として、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、ジブromoエチル、トリブromoメチル、テトラフルオロエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0078】

「ヒドロキシ」とは、 $-OH$ ラジカルを指す。

【0079】

「ニトロ」とは、 $-NO_2$ ラジカルを指す。

【0080】

「チオケト」とは、基 = S を指す。

【0081】

本明細書で定義されるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、カルボシクリル基、ヘテロシクリル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、任意選択で置換される（例えば、「置換」もしくは「非置換」アルキル基、「置換」もしくは「非置換」アルケニル基、「置換」もしくは「非置換」アルキニル基、「置換」もしくは「非置換」カルボシクリル基、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル基、「置換」もしくは「非置換」アリール基、または「置換」もしくは「非置換」ヘテロアリール基）。一般に、「置換される」という用語は、「任意選択で」という用語が先行するかどうかに関係なく、ある基（例えば、炭素原子または窒素原子）に存在する少なくとも1つの水素が、許容される置換基、例えば、置換されたときに、安定な化合物、例えば、自発的に変換（例えば、転位、環化、脱離、または他の反応によるもの）を起こさない化合物を生じる置換基で置換されることを意味する。特に記載のない限り、「置換された」基は、その基の1つ以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の所与の構造内の2箇所以上が置換されるとき、置換基は、各位置において同じであるかまたは異なる。「置換される」という用語は、有機化合物の許容されるすべての置換基、すなわち安定な化合物の形成を生じさせる本明細書に記載の置換基のいずれかによる置換を含むと企図される。本発明は、安定な化合物に到達するようなあらゆる組み合わせを企図する。本発明の目的では、窒素などのヘテロ原子は、そのヘテロ原子の価数を満たし、安定な部分の形成を生じさせる、本明細書に記載の水素置換基及び／または任意の好適な置換基を有し得る。

【0082】

例示的な炭素原子置換基として、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3 + \text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、及び5～14員ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換されるか、あるいは、炭素原子上にある2つのジェミナル水素が、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NR}^{\text{bb}}$ 、または $=\text{NOR}^{\text{cc}}$ 基で置換され；

R^{aa} の各存在は独立して、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル

、 C_{6-14} アリール、及び5～14員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは、2つの R^{aa} 基が連結されて、3～14員ヘテロシクリルまたは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換され；

R^{bb} の各存在は、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、及び5～14員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは、2つの R^{bb} 基が連結されて、3～14員ヘテロシクリルまたは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換され；

R^{cc} の各存在は、独立して、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、及び5～14員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは、2つの R^{cc} 基が連結されて、3～14員ヘテロシクリルまたは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換され；

R^{dd} の各存在は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3 + X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)_2R^{ee}$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、0、1、2、3、4、または5個の R^{gg} 基で置換されるか、あるいは、2つのジェミナル R^{dd} 置換基が連結されて、 $=O$ または $=S$ を形成でき；

R^{ee} の各存在は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、及び3～10員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、0、1、2、3、4、または5個の R^{gg} 基で置換され；

R^{ff} の各存在は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは2つの

10

20

30

40

50

R^f 基が連結されて、3～14員ヘテロシクリルまたは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、0、1、2、3、4、または5個の R^g 基で置換され；

R^g の各存在は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-ON(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)_3^+X^-$ 、 $-NH(C_{1-6}アルキル)_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_{1-6}アルキル)^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-N(OH)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}アルキル$ 、 $-SS(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-C(=O)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-OC(=O)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-OCO_2(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-NHC(=O)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)C(=O)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-NHCO_2(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-NHC(=O)N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-OC(=NH)(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHCO_2(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-SO_2N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1-6}アルキル$ 、 $-SO_2OC_{1-6}アルキル$ 、 $-OSO_2C_{1-6}アルキル$ 、 $-SOC_{1-6}アルキル$ 、 $-Si(C_{1-6}アルキル)_3$ 、 $-OSi(C_{1-6}アルキル)_3$ 、 $-C(=S)N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $C(=S)NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-C(=S)SC_{1-6}アルキル$ 、 $-SC(=S)SC_{1-6}アルキル$ 、 $-P(=O)_2(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-P(=O)(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-OP(=O)(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-OP(=O)(OC_{1-6}アルキル)_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリールであるか、あるいは、2つのジェミナル R^g 置換基が連結されて、 $=O$ または $=S$ を形成でき； X^- は、対イオンである。

【0083】

いくつかの実施形態では、炭素原子置換基として、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} カルボシクリル、5～6員ヘテロシクリル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが挙げられ、 R^{aa} の各存在は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、5～6員ヘテロシクリル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され；

R^{bb} の各存在は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、5～6員ヘテロシクリル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択される。

【0084】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」とは、カチオン性の第4級アミノ基と会合して電気的中性を維持する負電荷の基である。例示的な対イオンとして、ハライドイオン（例えば、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- ）、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HSO_4^- 、スルホネートイオン（例えば、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート、10-カンファースルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホネ

ート、エタン-1-スルホン酸-2-スルホネートなど）、及びカルボキシレートイオン（例えば、アセテート、エタノエート、プロパノエート、ベンゾエート、グリセレート、ラクテート、タルトレート、グリコレートなど）が挙げられる。

【0085】

このような及び他の例示的な置換基は、発明を実施するための形態及び特許請求の範囲に詳細に記載されている。本発明は、いかなる方法によっても、上記に例示的に列挙する置換基によって限定されることを意図しない。

【0086】

他の定義

本明細書で使用される場合、「調節」という用語は、GABA_A受容体機能の阻害または増強を指す。「モジュレーター」（例えば、モジュレーター化合物）は、例えば、GABA_A受容体のアゴニスト、部分アゴニスト、アンタゴニスト、または部分アンタゴニストであり得る。

【0087】

「薬学的に許容される」とは、連邦もしくは州政府の規制当局、または米国以外の国の対応する当局によって承認されているかまたは承認可能であること、あるいは米国薬局方または動物（より具体的には、ヒト）で使用するための他の一般に認められている薬局方に列挙されていることを意味する。

【0088】

「薬学的に許容される塩」とは、薬学的に許容され、親化合物の望ましい薬理活性を有する、本発明の化合物の塩を指す。特に、そのような塩は非毒性であり、無機酸付加塩または有機酸付加塩及び無機塩基付加塩または有機塩基付加塩であり得る。具体的には、そのような塩として、（１）塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸と形成されるか；もしくは有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-（4-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクター-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第3級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などのような有機酸と形成される酸付加塩；あるいは（２）親化合物中に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンで置き換えられるか；またはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなどのような有機塩基と配位する場合に形成される塩が挙げられる。塩としてはさらに、単なる例示として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど；及び化合物が塩基性官能基を含む場合には、非毒性有機酸または無機酸の塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などが挙げられる。「薬学的に許容されるカチオン」という用語は、酸性官能基の許容されるカチオン性対イオンを指す。そのようなカチオンは、ナトリウムカチオン、カリウムカチオン、カルシウムカチオン、マグネシウムカチオン、アンモニウムカチオン、テトラアルキルアンモニウムカチオンなどによって例示される。例えば、Berge, et al., J. Pharm. Sci. (1977) 66 (1): 1-79を参照のこと。

【0089】

「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下で本発明の治療的活性剤に変換される治療的不活性化化合物を包含することを意図する。プロドラッグを作製するための一方法は、生理学的条件下にて標的のin vivo作用部位で加水分解または切断される選択部分を設計して、目的とする分子を露出させた後、治療効果を生じさせることである。ある

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、プロドラッグは、対象の酵素活性によって変換される。

【0090】

代替の実施形態では、本発明は、式（I）の化合物のプロドラッグであって、式（I）に示されるように、C3ヒドロキシに切断可能な部分を含むプロドラッグを提供する。

【0091】

「互変異性体」とは、特定の化合物構造の交換可能な形態である化合物であり、水素原子及び電子の移動が変化する化合物を指す。したがって、2つの構造が、 π 電子及び原子（通常はH）の移動によって平衡状態をとり得る。例えば、エノール及びケトン、酸または塩基のいずれかによる処理によって迅速に相互変換されるため、互変異性体である。互変異性の別の例は、酸または塩基による処理によって同様に形成されるフェニルニトロメタンの酸形態及びニトロ形態である。互変異性体は、対象となる化合物の最適な化学反応性及び生物学的活性の獲得に関連し得る。

【0092】

投与が企図される「対象」として、ヒト（すなわち、任意の年齢群、例えば、小児対象（例えば、乳児、小児、青年）または成人対象（例えば、若年成人、中年成人、または高齢成人）の男女）及び／または非ヒト動物、例えば、哺乳動物（例えば、霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル）、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、げっ歯類、ネコ、及び／またはイヌ）が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、対象はヒトである。ある特定の実施形態では、対象は非ヒト動物である。

【0093】

ある特定の実施形態では、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基（ヒドロキシル保護基とも称される）である。酸素保護基として、限定されないが、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、及び $-P(=O)(NR^{bb})_2$ が挙げられ、 R^{aa} 、 R^{bb} 、及び R^{cc} は、本明細書で定義される通りである。酸素保護基は、当技術分野で周知されており、参照により本明細書に組み込まれる、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されるものを含む。

【0094】

例示的な酸素保護基として、メチル、メトキシメチル（MOM）、2-メトキシエトキシメチル（MEM）、ベンジル（Bn）、トリイソプロピルシリル（TIPS）、*t*-ブチルジメチルシリル（TBDMS）、*t*-ブチルメトキシフェニルシリル（TBMPs）、メタンスルホネート（メシレート）、及びトシレート（Ts）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0095】

ある特定の実施形態では、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基（チオール保護基とも称される）である。硫黄保護基として、限定されないが、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、及び $-P(=O)(NR^{bb})_2$ が挙げられ、 R^{aa} 、 R^{bb} 、及び R^{cc} は、本明細書で定義される通りである。硫黄保護基は、当技術分野で周知されており、参照により本明細書に組み込まれる、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons,

1999に詳細に記載されるものを含む。

【0096】

ある特定の実施形態では、窒素原子上に存在する置換基は、アミノ保護基（窒素保護基とも称される）である。アミノ保護基として、限定されないが、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c c}})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c c}})\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c c}})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{c c}}$ 、 C_1-10 アルキル、 C_2-10 アルケニル、 C_2-10 アルキニル、 C_3-10 カルボシクリル、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリル、 C_6-14 アリール、及び $5\sim 14$ 員ヘテロアリール基が挙げられ、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個の $\text{R}^{\text{d d}}$ 基で置換され、 $\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $\text{R}^{\text{b b}}$ 、 $\text{R}^{\text{c c}}$ 、及び $\text{R}^{\text{d d}}$ は、本明細書で定義される通りである。アミノ保護基は、当技術分野で周知されており、参照により本明細書に組み込まれる、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されるものを含む。

10

【0097】

例示的なアミノ保護基として、限定されないが、アミド基（例えば、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ ）（ホルムアミド及びアセトアミドが挙げられるが、これらに限定されない）；カルバメート基（例えば、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a a}}$ ）（カルバミン酸9-フルオレニルメチル（Fmoc）、カルバミン酸t-ブチル（BOC）、及びカルバミン酸ベンジル（Cbz）が挙げられるが、これらに限定されない）；スルホンアミド基（例えば、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a a}}$ ）（p-トルエンスルホンアミド（Ts）、メタンスルホンアミド（Ms）、及びN-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン（SEM）が挙げられるが、これらに限定されない）が挙げられる。

20

【0098】

疾患、障害、及び病態は、本明細書で同義に使用される。

【0099】

本明細書で使用される場合、特に指定のない限り、「治療する」、「治療すること」、及び「治療」という用語は、対象が特定の疾患、障害、または病態に罹患している間に行われ、その疾患、障害、または病態の重症度を低下させるか、あるいは疾患、障害、または病態の進行を遅延または緩徐化する行為を企図する。代替的实施形態では、本発明は、対象が特定の疾患、障害、または病態に罹患する前に、予防薬として本発明の化合物を投与することを企図する。

30

【0100】

一般に、化合物の「有効量」とは、望ましい生物学的応答を誘発する、例えば、CNS関連障害を治療するために十分な量を指し、麻酔または鎮静を誘導するために十分である。当業者であれば理解されるであろうが、本発明の化合物の「有効量」は、目的とする生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療される疾患、投与様式、ならびに対象の年齢、体重、健康状態、及び病態などの要因に応じて変化し得る。有効量には、治療処置及び予防処置を包含する。

40

【0101】

本明細書で使用される場合、特に指定のない限り、化合物の「治療有効量」とは、疾患、障害、または病態の治療において治療上の利点を提供するか、あるいはその疾患、障害、または病態に関連する1種以上の症状を遅延させるかまたは最小限にするために十分な量である。化合物の治療有効量とは、治療薬単独での量、またはその疾患、障害、または病態の治療において治療上の利点を提供する他の療法と組み合わせた治療薬の量を意味する。「治療有効量」という用語は、治療全体を改善させる量、疾患もしくは病態の症状もしくは原因を緩和するもしくは回避する量、または別の治療薬の治療効力を増強する量

50

を包含し得る。

【0102】

本明細書で使用される場合、特に指定のない限り、化合物の「予防有効量」とは、疾患、障害、もしくは病態、またはその疾患、障害、もしくは病態に関連する1種以上の症状を予防するか、その再発を予防するために十分な量である。化合物の予防有効量とは、治療薬単独での量、またはその疾患、障害、または病態の予防において予防上の利点を提供する他の薬剤と組み合わせた治療薬の量を意味する。「予防有効量」という用語は、予防全体を改善させる量、または別の予防薬の予防効力を増強する量を包含し得る。

【0103】

代替的实施形態

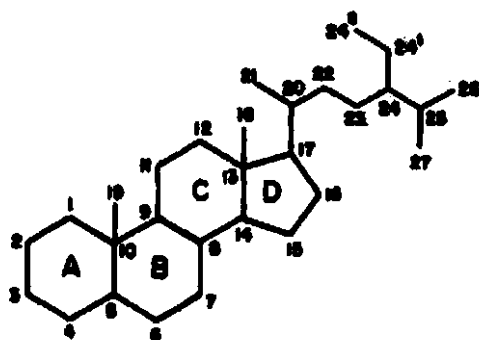
代替的实施形態では、本明細書に記載の化合物はまた、1種以上の同位体置換を含み得る。例えば、水素は、 ^2H （Dまたは重水素）または ^3H （Tまたはトリチウム）であり得る。炭素は、例えば、 ^{13}C または ^{14}C であり得る。酸素は、例えば、 ^{18}O であり得る。窒素は、例えば、 ^{15}N などであり得る。他の実施形態では、特定の同位体（例えば、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}O 、または ^{15}N ）は、化合物の特定の部位を占める元素の総同位体存在量のうち、少なくとも1%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%、または少なくとも99.9%で出現し得る。

【0104】

化合物

本明細書に記載の式は、特定の炭素原子を、例えばC17、C3、C19などと参照する場合があると理解されるべきである。これらの参照は、以下：

【化33】



に示すように、工業で使用されている公知のステロイド命名法に従う炭素原子の位置に基づく。例えば、C17とは、17位の炭素を指し、C3とは3位の炭素を指す。

【0105】

一態様では、式（I）：

10

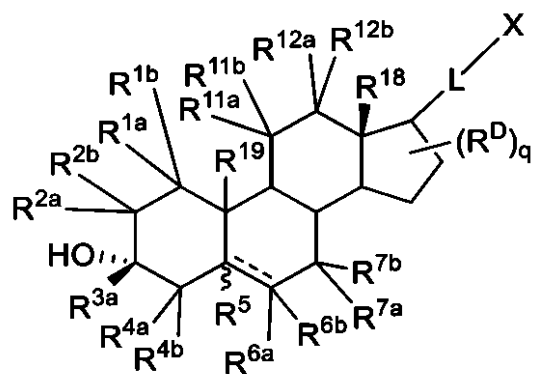
20

30

40

50

【化 3 4】

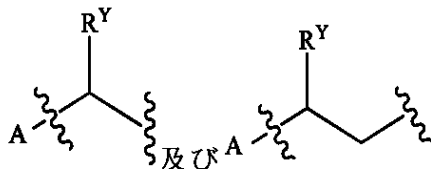


【式中、
【化 3 5】

は単結合または二重結合を表し、二重結合が存在する場合、 R^{6a} または R^{6b} のうち一方が存在せず、 R^5 は存在しない；

Lは

【化 3 6】



(式中、AはC17との結合点を表す) かなる群より選択され；

Xは、 $-C(O)N(R^{55a})(R^{55b})$ 、 $-N(R^{55a})(R^{55b})$ 、 $-N(R^{55b})C(O)(R^{55a})$ 、及び R^{55c} かなる群より選択され；

R^Y は、それぞれ独立して、水素、シアノ、ハロアルキル、または非置換アルキルであり；

R^{55c} は、炭素結合置換もしくは非置換ヘテロアリールまたは置換もしくは非置換アリールであり；

R^{55a} 及び R^{55b} は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$ であり、 R^{A1} の各存在が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素保護基(酸素結合時)、窒素保護基(窒素結合時)、硫黄保護

基（硫黄結合時）から選択されるか、あるいは2つの R^{A1} 基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成するか；

あるいは、 R^{55a} 及び R^{55b} が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、及び R^{12b} のそれぞれが独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$ であり、 R^{A1} の各存在が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）、または硫黄保護基（硫黄結合時）から選択されるか；あるいは、 R^{11a} と R^{11b} が連結されてオキソ（=O）基を形成するか； R^{12a} と R^{12b} が連結されてオキソ（=O）基を形成するか； R^{4a} と R^{4b} が連結されてオキソ（=O）基を形成するか； R^{7a} と R^{7b} が連結されてオキソ（=O）基を形成するか； R^{2a} と R^{2b} が連結されてオキソ（=O）基を形成するか； R^{1a} と R^{1b} が連結されてオキソ（=O）基を形成し；

R^{3a} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^5 は、水素または置換もしくは非置換アルキルであり；

R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれは、水素、ハロゲン、シアノ、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルであるか、あるいは R^{6a} と R^{6b} が連結されてオキソ（=O）基を形成し；

R^D は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$ であり、 R^{C3} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換アリール

、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）、または硫黄保護基（硫黄結合時）から選択されるか、

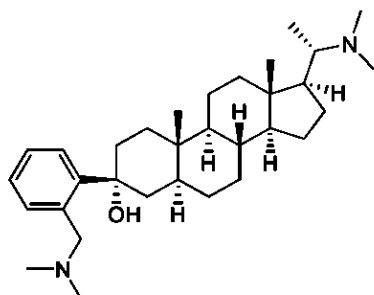
R^{18} は、置換または非置換アルキルであり；

R^{19} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルであり；

q は、整数 0～5 であり；

ただし、化合物は

【化 3 7】



10

またはその薬学的に許容される塩ではない]

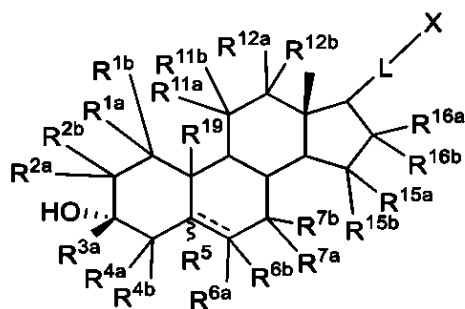
の化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

20

【0106】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（I-I）：

【化 3 8】



(I-I)

30

[式中、

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 、及び R^{16b} のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$ であり、 R^{C3} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール

40

50

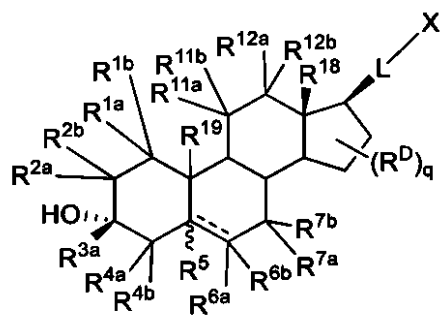
、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）、硫黄保護基（硫黄結合時）から選択されるか、あるいは、 R^{15a} と R^{15b} が連結されてオキソ（=O）基を形成するか、 R^{16a} と R^{16b} が連結されてオキソ（=O）基を形成する]

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0107】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（I-a）：

【化39】



（I-a）

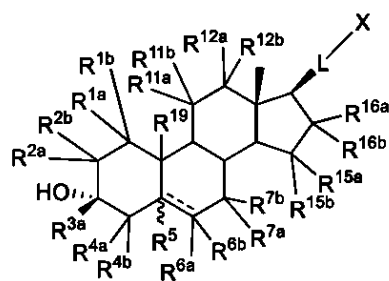
10

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0108】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（I-Ia）：

【化40】



（I-Ia）

20

30

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0109】

R^{55a} 基及び R^{55b} 基

いくつかの実施形態では、 R^{55a} は、水素またはメチルであり、 R^{55b} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0110】

いくつかの実施形態では、 R^{55a} 及び R^{55b} は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

40

【0111】

いくつかの実施形態では、 R^{55a} 及び R^{55b} は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0112】

いくつかの実施形態では、 R^{55a} 及び R^{55b} は、それぞれ独立して、置換カルボシクリル、置換ヘテロシクリル、置換アリール、または置換ヘテロアリールである。

50

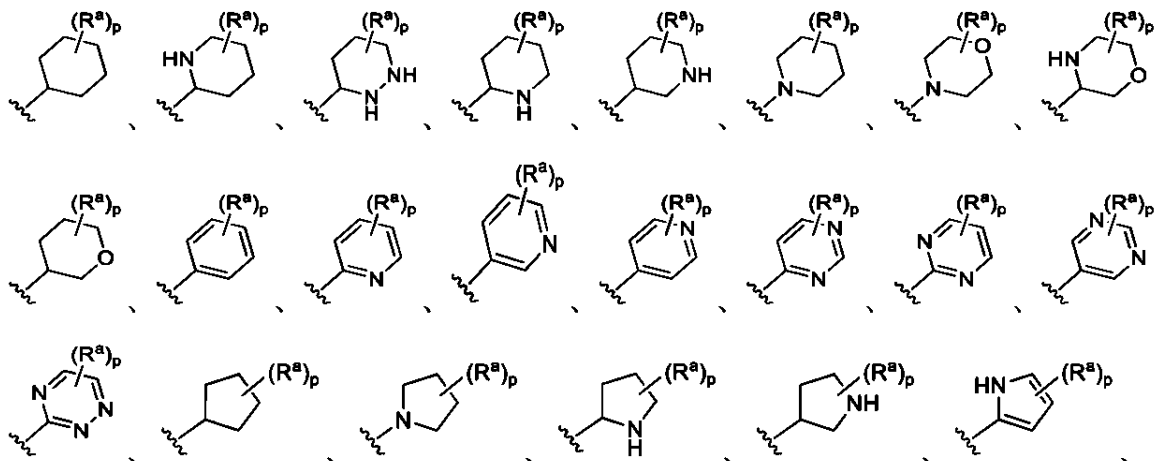
【0113】

いくつかの実施形態では、少なくとも R^{55a} または R^{55b} が、水素以外である。

【0114】

いくつかの実施形態では、 R^{55a} 及び R^{55b} は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、

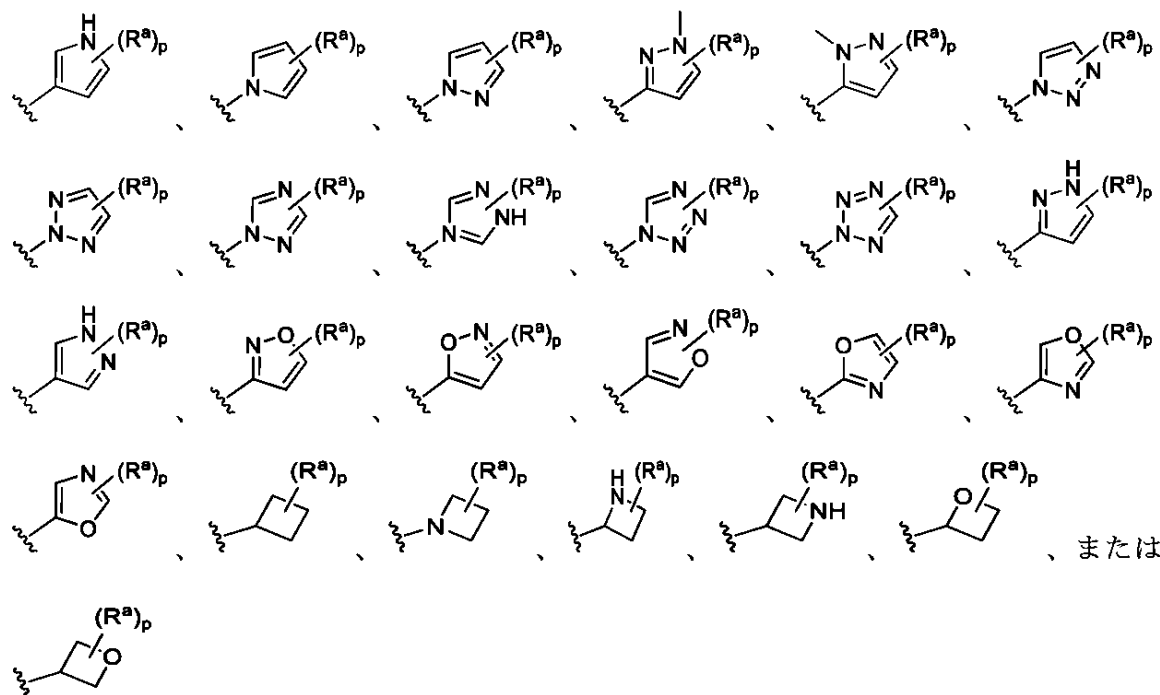
【化41】



10

20

【化42】



30

40

であり；

式中、

R^a の各存在は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換

50

C₃–6カルボシクリル、置換もしくは非置換3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換C₅–10アリール、置換もしくは非置換5～10員ヘテロアリールであり；

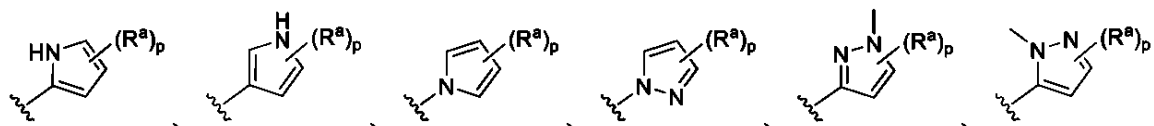
R^{D4}の各存在は、独立して、水素、置換または非置換C₁–6アルキル、置換または非置換C₂–6アルケニル、置換または非置換C₂–6アルキニル、置換または非置換C₃–6カルボシクリル、置換または非置換3～6員ヘテロシクリル、置換または非置換C₅–10アリール、置換または非置換5～10員ヘテロアリール、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）であるか、あるいは2つのR^{D4}基が介在原子と一緒に置換または非置換複素環を形成し；

pは、0～11から選択される整数である。

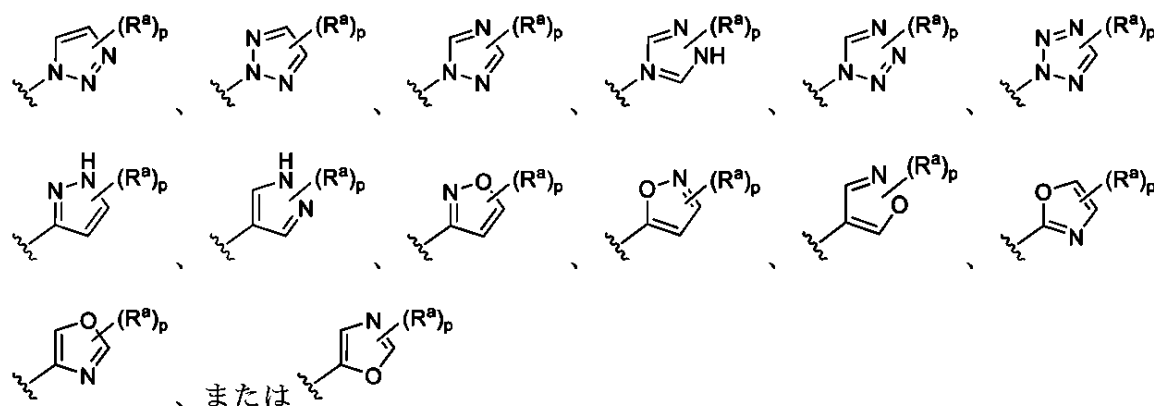
【0115】

いくつかの実施形態では、R^{55a}及びR^{55b}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、

【化43】



【化44】



であり；

式中、

R^aの各存在は、独立して、水素、ハロゲン、–NO₂、–CN、–OR^{D4}、–N(R^{D4})₂、–C(=O)R^{D4}、–C(=O)OR^{D4}、–C(=O)N(R^{D4})₂、–OC(=O)R^{D4}、–OC(=O)OR^{D4}、–N(R^{D4})C(=O)R^{D4}、–OC(=O)N(R^{D4})₂、–N(R^{D4})C(=O)OR^{D4}、–S(=O)₂R^{D4}、–S(=O)₂OR^{D4}、–OS(=O)₂R^{D4}、–S(=O)₂N(R^{D4})₂、または–N(R^{D4})S(=O)₂R^{D4}、置換もしくは非置換C₁–6アルキル、置換もしくは非置換C₂–6アルケニル、置換もしくは非置換C₂–6アルキニル、置換もしくは非置換C₃–6カルボシクリル、置換もしくは非置換3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換C₅–10アリール、置換もしくは非置換5～10員ヘテロアリールであり；

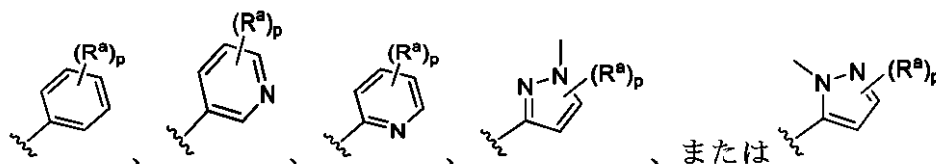
R^{D4}の各存在は、独立して、水素、置換または非置換C₁–6アルキル、置換または非置換C₂–6アルケニル、置換または非置換C₂–6アルキニル、置換または非置換C₃–6カルボシクリル、置換または非置換3～6員ヘテロシクリル、置換または非置換C₅–10アリール、置換または非置換5～10員ヘテロアリール、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）であるか、あるいは2つのR^{D4}基が介在原子と一緒に置換または非置換複素環を形成し；

pは、0～3から選択される整数である。

【0116】

いくつかの実施形態では、 R^{55a} 及び R^{55b} は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、

【化 4 5】



であり；

式中、

R^a の各存在は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C_{5-10} アリール、置換もしくは非置換 5～10 員ヘテロアリールであり；

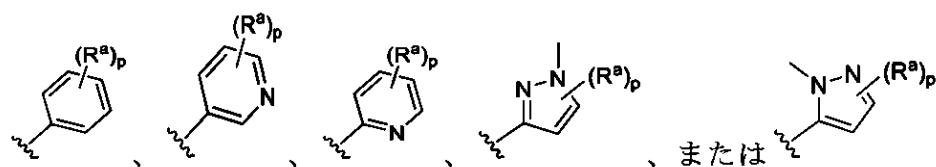
$R^{\text{D}4}$ の各存在は、独立して、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{2-6} アルキニル、置換または非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換または非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換または非置換 C_{5-10} アリール、置換または非置換 5～10 員ヘテロアリール、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）であるか、あるいは 2 つの $R^{\text{D}4}$ 基が介在原子と一緒に置換または非置換複素環を形成し；

p は、0～5 から選択される整数である。

【0117】

いくつかの実施形態では、 R^{55a} 及び R^{55b} は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、

【化 4 6】



であり；

式中、

R^a の各存在は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換または非置換 5～10 員ヘテロアリールであり；

$R^{\text{D}4}$ の各存在は、独立して、水素、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルであり；

p は、0～2 から選択される整数である。

【0118】

いくつかの実施形態では、 R^a が置換 3～6 員ヘテロシクリルまたは置換 5～10 員ヘテロアリールである場合、その 3～6 員ヘテロシクリルまたは 5～10 員ヘテロアリールは、 C_{1-6} アルキル、シアノ、またはオキソのうち 1 つ以上で置換されている。例えば、ある特定の実施形態では、 R^a は、 C_{1-6} アルキル、シアノ、もしくはオキソのうち 1 つ

以上で置換されている5～6員ヘテロシクリル、またはC₁～6アルキル、シアノ、もしくはオキソのうち1つ以上で置換されている5～6員ヘテロアリールである。

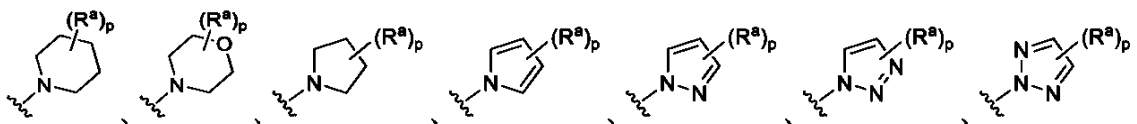
【0119】

いくつかの実施形態では、R^{55a}及びR^{55b}は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。

【0120】

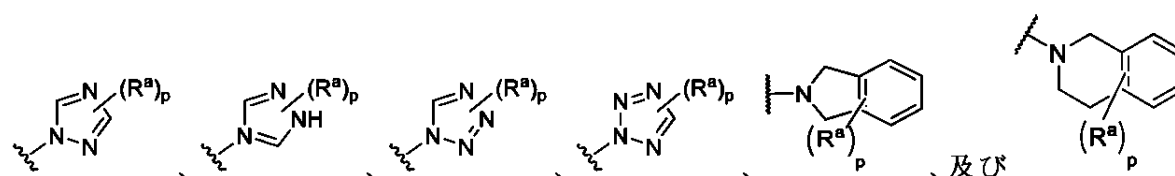
いくつかの実施形態では、R^{55a}及びR^{55b}は、介在原子と一緒にあって、

【化47】



10

【化48】



20

からなる群より選択される、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し、

式中、

R^aの各存在は、独立して、水素、オキソ、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OR^{D4}、-N(R^{D4})₂、-C(=O)R^{D4}、-C(=O)OR^{D4}、-C(=O)N(R^{D4})₂、-OC(=O)R^{D4}、-OC(=O)OR^{D4}、-N(R^{D4})C(=O)R^{D4}、-OC(=O)N(R^{D4})₂、-N(R^{D4})C(=O)OR^{D4}、-S(=O)₂R^{D4}、-S(=O)₂OR^{D4}、-OS(=O)₂R^{D4}、-S(=O)₂N(R^{D4})₂、または-N(R^{D4})S(=O)₂R^{D4}、置換もしくは非置換C₁～6アルキル、置換もしくは非置換C₂～6アルケニル、置換もしくは非置換C₂～6アルキニル、置換もしくは非置換C₃～6カルボシクリル、置換もしくは非置換3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換C₅～10アリール、置換もしくは非置換5～10員ヘテロアリールであり；

30

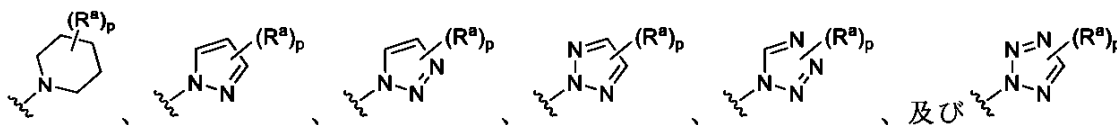
R^{D4}の各存在は、独立して、水素、置換または非置換C₁～6アルキル、置換または非置換C₂～6アルケニル、置換または非置換C₂～6アルキニル、置換または非置換C₃～6カルボシクリル、置換または非置換3～6員ヘテロシクリル、置換または非置換C₅～10アリール、置換または非置換5～10員ヘテロアリール、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）であるか、あるいは2つのR^{D4}基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成し；

pは、0～10から選択される整数である。

【0121】

いくつかの実施形態では、R^{55a}及びR^{55b}は、介在原子と一緒にあって、

【化49】



40

からなる群より選択される、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し、

式中、

50

R^a の各存在は、独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C_{5-10} アリール、置換もしくは非置換5～10員ヘテロアリールであり；

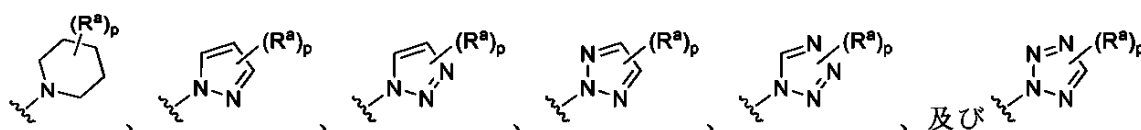
$\text{R}^{\text{D}4}$ の各存在は、独立して、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{2-6} アルキニル、置換または非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換または非置換3～6員ヘテロシクリル、置換または非置換 C_{5-10} アリール、置換または非置換5～10員ヘテロアリール、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）であるか、あるいは2つの $\text{R}^{\text{D}4}$ 基が介在原子と一緒に置換または非置換複素環を形成し；

p は、0～10から選択される整数である。

【0122】

いくつかの実施形態では、 R^{55a} 及び R^{55b} は、介在原子と一緒に、

【化50】



からなる群より選択される、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し、

式中、

R^a の各存在は、独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルであり；

$\text{R}^{\text{D}4}$ の各存在は、独立して、水素、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルであり；

p は、0～2から選択される整数である。

【0123】

R^{1a} 基及び R^{1b} 基

いくつかの実施形態では、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールである。

【0124】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ独立して、水素、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールである。

【0125】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ独立して、置換カルボシクリル、置換ヘテロシクリル、置換アリール、または置換ヘテロアリールであり、それぞれが、置換カルボシクリル、置換ヘテロシクリル、置換アリール、または置換ヘテロアリールでさらに置換される。

【0126】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ独立して、

10

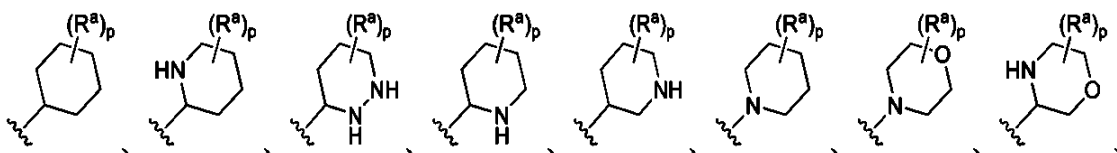
20

30

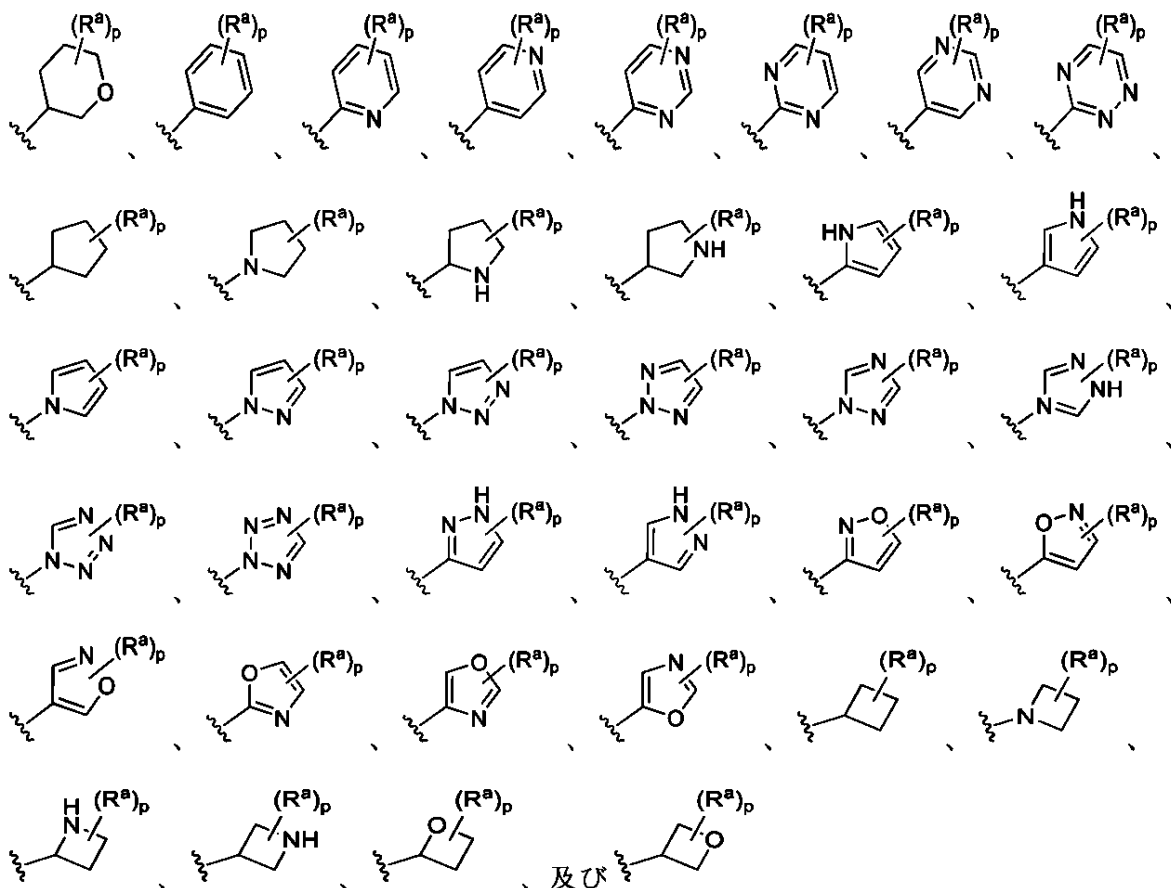
40

50

【化 5 1】



【化 5 2】



からなる群より選択され；

式中、

R^a の各存在は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C_{5-10} アリール、置換もしくは非置換 5～10 員ヘテロアリールであり；

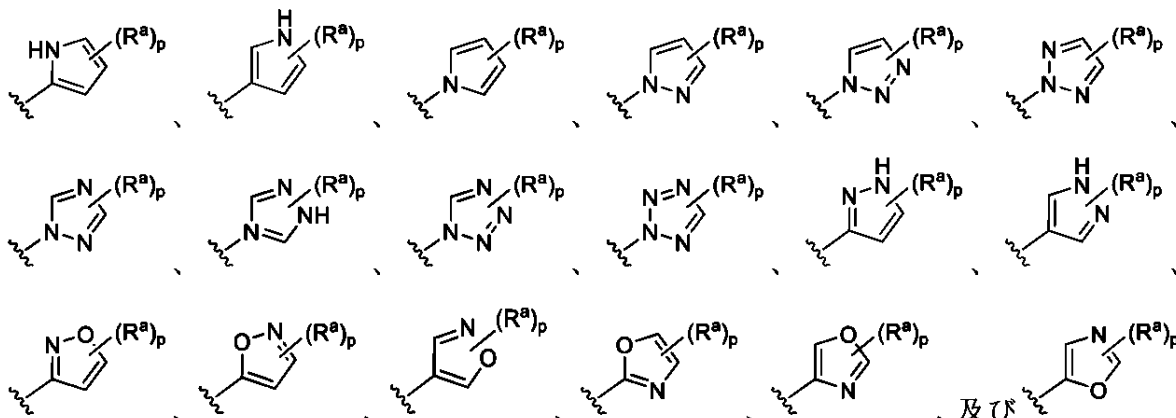
$\text{R}^{\text{D}4}$ の各存在は、独立して、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{2-6} アルキニル、置換または非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換または非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換または非置換 C_{5-10} アリール、置換または非置換 5～10 員ヘテロアリール、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）であるか、あるいは 2 つの $\text{R}^{\text{D}4}$ 基が介在原子と一緒に置換または非置換複素環を形成し；

p は、0～11 から選択される整数である。

【0127】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ独立して、

【化53】



10

からなる群より選択され；

式中、

R^a の各存在は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{D4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{D4})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{D4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{D4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{D4})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{D4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{D4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{D4})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{D4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{D4})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{D4})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{D4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{D4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{D4}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{D4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{D4})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{D4})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{D4}$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C_{5-10} アリール、置換もしくは非置換 5～10 員ヘテロアリールであり；

20

R^{D4} の各存在は、独立して、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{2-6} アルキニル、置換または非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換または非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換または非置換 C_{5-10} アリール、置換または非置換 5～10 員ヘテロアリール、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）であるか、あるいは 2 つの R^{D4} 基が介在原子と一緒に置換または非置換複素環を形成し；

30

p は、0～11 から選択される整数である。

【0128】

いくつかの実施形態では、 R^{1a} 及び R^{1b} は、いずれも水素である。

【0129】

R^{2a} 基及び R^{2b} 基

いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、 $-\text{OR}^{E5}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{E5}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{E5}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{E5})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{E5})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{E5}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{E5})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{E5}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{E5})\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{E5}$ であり；式中、 R^{E5} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは 2 つの R^{E5} 基が介在原子と一緒に置換または非置換複素環を形成する。

40

【0130】

いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{F6}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{F6}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{F6})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{F6})$

50

R^F 6) $C(=O)R^F$ 6であり、式中、 R^F 6の各存在は、独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルであるか、あるいは2つの R^F 6基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成する。

【0131】

いくつかの実施形態では、 R^2 a及び R^2 bは、独立して、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルである。

【0132】

いくつかの実施形態では、 R^2 a及び R^2 bのそれぞれは、独立して、水素、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} アルコキシハロである。

10

【0133】

いくつかの実施形態では、 R^2 a及び R^2 bは、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

【0134】

いくつかの実施形態では、 R^2 a及び R^2 bは、いずれも水素である。

【0135】

いくつかの実施形態では、 R^2 a及び R^2 bは連結されてオキソ($=O$)基を形成する。

【0136】

R^3 a基

20

いくつかの実施形態では、 R^3 aは、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルである。

【0137】

いくつかの実施形態では、 R^3 aは、水素、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換カルボシクリルである。

【0138】

いくつかの実施形態では、 R^3 aは、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0139】

いくつかの実施形態では、 R^3 aは、置換または非置換カルボシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^3 aは、シクロプロピルである。

30

【0140】

いくつかの実施形態では、 R^3 aは、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換カルボシクリルである。

【0141】

いくつかの実施形態では、 R^3 aは、置換または非置換 C_{1-6} アルキルである。

【0142】

いくつかの実施形態では、 R^3 aは、置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 aは、非置換アルキルである。

40

【0143】

いくつかの実施形態では、 R^3 aは、メチル、エチル、 n -プロピル、 i so-プロピル、 n -ブチル、 i so-ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 aは、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 aは、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 aは、プロピルである。いくつかの実施形態では、 R^3 aは、 n -ブチルである。

【0144】

いくつかの実施形態では、 R^3 aは、置換 C_{1-6} アルキルである。

【0145】

いくつかの実施形態では、 R^3 aは、 $-CH_2C_3H_5$ である。

【0146】

50

いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、 C_{1-6} アルコキシである。

【0147】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、または $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ である。

【0148】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、または $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$ である。

【0149】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$ 、または $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$ である。

10

【0150】

R^{4a} 基及び R^{4b} 基

いくつかの実施形態では、 R^{4a} 及び R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、または $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり、式中、 R^{E5} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは2つの R^{E5} 基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成する。

20

【0151】

いくつかの実施形態では、 R^{4a} 及び R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり、式中、 R^{F6} の各存在は、独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルであるか、あるいは2つの R^{F6} 基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成する。

【0152】

いくつかの実施形態では、 R^{4a} 及び R^{4b} は、独立して、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルである。

30

【0153】

いくつかの実施形態では、 R^{4a} 及び R^{4b} のそれぞれは、独立して、水素、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} アルコキシハロである。

【0154】

いくつかの実施形態では、 R^{4a} 及び R^{4b} は、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

【0155】

いくつかの実施形態では、 R^{4a} 及び R^{4b} は、いずれも水素である。

40

【0156】

いくつかの実施形態では、 R^{4a} と R^{4b} は連結されてオキソ($=O$)基を形成する。

【0157】

R^5 基

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 R^{19} に対してシス位置、または R^{19} に対してトランス位置にある水素またはメチルである。

【0158】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 R^{19} に対してシス位置、または R^{19} に対してトランス位置にある水素である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 R^{19} に対してシス位置にある水素である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 R^{19} に対してトランス位置にある水

50

素である。

【0159】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 R^{19} に対してシス位置、または R^{19} に対してトランス位置にあるメチルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 R^{19} に対してシス位置にあるメチルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 R^{19} に対してトランス位置にあるメチルである。

【0160】

R^{6a} 基及び R^{6b} 基

いくつかの実施形態では、 R^{6a} 及び R^{6b} は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルである。

10

【0161】

いくつかの実施形態では、 R^{6a} 及び R^{6b} は、独立して、水素または置換アルキルである。

【0162】

いくつかの実施形態では、 R^{6a} 及び R^{6b} は、独立して、水素または非置換アルキルである。

【0163】

いくつかの実施形態では、 R^{6a} はハロゲンまたはアルキルであり、 R^{6b} は水素である。

20

【0164】

いくつかの実施形態では、 R^{6a} 及び R^{6b} は、いずれもハロゲンである。

【0165】

いくつかの実施形態では、 R^{6a} 及び R^{6b} は、いずれも非置換アルキルである。

【0166】

いくつかの実施形態では、 R^{6a} は水素であり、 R^{6b} は存在しない。

【0167】

R^{7a} 基及び R^{7b} 基

いくつかの実施形態では、 R^{7a} 及び R^{7b} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、または $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり、式中、 R^{E5} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは2つの R^{E5} 基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成する。

30

【0168】

いくつかの実施形態では、 R^{7a} 及び R^{7b} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり、式中、 R^{F6} の各存在は、独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルであるか、あるいは2つの R^{F6} 基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成する。

40

【0169】

いくつかの実施形態では、 R^{7a} 及び R^{7b} は、独立して、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルである。

【0170】

いくつかの実施形態では、 R^{7a} 及び R^{7b} のそれぞれは、独立して、水素、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} アルコキシハ

50

口である。

【0171】

いくつかの実施形態では、 R^{7a} 及び R^{7b} は、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

【0172】

いくつかの実施形態では、 R^{7a} 及び R^{7b} は、いずれも水素である。

【0173】

いくつかの実施形態では、 R^{7a} と R^{7b} は連結されてオキソ(=O)基を形成する。

【0174】

R^{11a} 基及び R^{11b} 基

いくつかの実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、または $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり、式中、 R^{E5} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは2つの R^{E5} 基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成する。

【0175】

いくつかの実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり、式中、 R^{F6} の各存在は、独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルであるか、あるいは2つの R^{F6} 基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成する。

【0176】

いくつかの実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} は、独立して、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルである。

【0177】

いくつかの実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} のそれぞれは、独立して、水素、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} アルコキシハロである。

【0178】

いくつかの実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} は、独立して、水素、 $-OH$ であるか、あるいは R^{11a} と R^{11b} が連結されてオキソ(=O)基を形成する。

【0179】

いくつかの実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} は、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

【0180】

いくつかの実施形態では、 R^{11a} 及び R^{11b} は、いずれも水素である。

【0181】

いくつかの実施形態では、 R^{11a} と R^{11b} は連結されてオキソ(=O)基を形成する。

【0182】

R^{12a} 基及び R^{12b} 基

いくつかの実施形態では、 R^{12a} 及び R^{12b} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$

10

20

30

40

50

E^5 、 $-N(R^{E^5})_2$ 、または $-N(R^{E^5})C(=O)R^{E^5}$ 、 $-N(R^{E^5})S(=O)_2R^{E^5}$ 、 $-N(R^{E^5})S(=O)_2OR^{E^5}$ であり、式中、 R^{E^5} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは2つの R^{E^5} 基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成する。

【0183】

いくつかの実施形態では、 R^{12a} 及び R^{12b} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり、式中、 R^{F6} の各存在は、独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルであるか、あるいは2つの R^{F6} 基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成する。

10

【0184】

いくつかの実施形態では、 R^{12a} 及び R^{12b} は、独立して、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルである。

【0185】

いくつかの実施形態では、 R^{12a} 及び R^{12b} のそれぞれは、独立して、水素、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} アルコキシハロである。

20

【0186】

いくつかの実施形態では、 R^{12a} 及び R^{12b} は、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である。

【0187】

いくつかの実施形態では、 R^{12a} 及び R^{12b} は、いずれも水素である。

【0188】

いくつかの実施形態では、 R^{12a} と R^{12b} は連結されてオキソ(=O)基を形成する。

【0189】

30

R^{19} 基

いくつかの実施形態では、 R^{19} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルである。

【0190】

いくつかの実施形態では、 R^{19} は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。

【0191】

いくつかの実施形態では、 R^{19} は、置換アルキルである。

【0192】

いくつかの実施形態では、 R^{19} は、置換 $C_2 \sim C_6$ アルキルである。

【0193】

40

いくつかの実施形態では、 R^{19} は、 $-CH_2OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^{19} は、 $-CH_2OCH_2CH_3$ である。

【0194】

いくつかの実施形態では、 R^{19} は、水素または非置換アルキルである。

【0195】

いくつかの実施形態では、 R^{19} は、非置換アルキルである。

【0196】

いくつかの実施形態では、 R^{19} は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0197】

いくつかの実施形態では、 R^{19} は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^{19} は

50

、エチルである。

【0198】

いくつかの実施形態では、 R^{19} は、水素または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0199】

いくつかの実施形態では、 R^{19} は、水素、メチル、エチル、またはメトキシメチルである。

【0200】

R^{18} 基

いくつかの実施形態では、 R^{18} は、置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{18} は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

10

【0201】

いくつかの実施形態では、 R^{18} は、非置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{18} は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{18} は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^{18} は、エチルである。

【0202】

R^D 基

いくつかの実施形態では、 R^D は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$ であり、式中、 R^{C3} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリルから選択される。

20

30

【0203】

いくつかの実施形態では、 R^D は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、ヒドロキシ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、または置換もしくは非置換カルボシクリルである。

【0204】

いくつかの実施形態では、 R^D は、それぞれ独立して、水素、オキソ、置換もしくは非置換アルキル、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換カルボシクリルである。

40

【0205】

いくつかの実施形態では、 R^D は、独立して、水素、オキソ、メチル、エチル、ヒドロキシ、またはシクロプロピルである。

【0206】

R^{15a} 基及び R^{15b} 基

いくつかの実施形態では、 R^{15a} 及び R^{15b} の各々は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリー

50

ル、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$ であり、式中、 R^{C3} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）、硫黄保護基（硫黄結合時）から選択されるか、2つの R^{C3} 基が介在原子と一緒に置換または非置換複素環を形成し；あるいは、 R^{15a} と R^{15b} は連結されてオキソ（ $=O$ ）基を形成する。

【0207】

いくつかの実施形態では、 R^{15a} 及び R^{15b} の各々は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換カルボシクリルである。

【0208】

いくつかの実施形態では、 R^{15a} 及び R^{15b} は、いずれも水素である。

【0209】

いくつかの実施形態では、 R^{15a} と R^{15b} は連結されてオキソ（ $=O$ ）基を形成する。

【0210】

いくつかの実施形態では、 R^{15a} 及び R^{15b} は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換カルボシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^{15a} 及び R^{15b} は、それぞれ独立して、水素、非置換アルキル、または非置換カルボシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^{15a} 及び R^{15b} は、それぞれ独立して、水素、メチル、またはシクロプロピルである。

【0211】

R^{16a} 基及び R^{16b} 基

いくつかの実施形態では、 R^{16a} 及び R^{16b} の各々は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$ であり、式中、 R^{C3} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル

ル、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）、硫黄保護基（硫黄結合時）から選択されるか、2つの R^{C3} 基が介在原子と一緒に置換または非置換複素環を形成し；あるいは、 R^{16a} と R^{16b} は連結されてオキソ（=O）基を形成する。

【0212】

いくつかの実施形態では、 R^{16a} 及び R^{16b} の各々は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換カルボシクリルである。

【0213】

いくつかの実施形態では、 R^{16a} 及び R^{16b} は、いずれも水素である。

【0214】

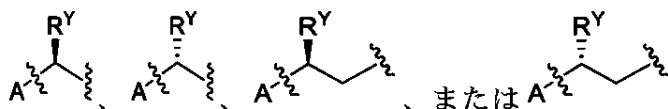
いくつかの実施形態では、 R^{16a} と R^{16b} は連結されてオキソ（=O）基を形成する。

【0215】

L

いくつかの実施形態では、Lは、

【化54】



である。

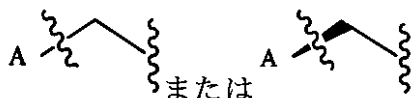
【0216】

いくつかの実施形態では、 R^Y は、水素、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{1-6} ハロアルキル、またはシアノである。ある特定の実施形態では、 R^Y は、水素、メチル、エチル、 $-CF_3$ 、またはシアノである。

【0217】

いくつかの実施形態では、Lは、

【化55】

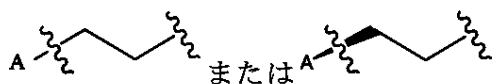


である。

【0218】

いくつかの実施形態では、Lは、

【化56】



である。

【0219】

いくつかの実施形態では、Lは、

10

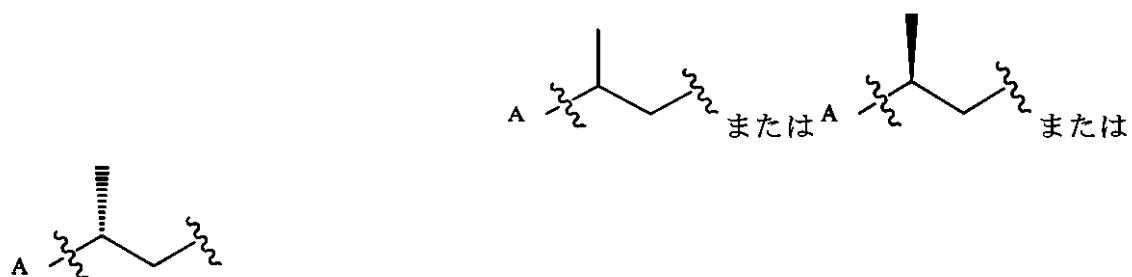
20

30

40

50

【化 5 7】



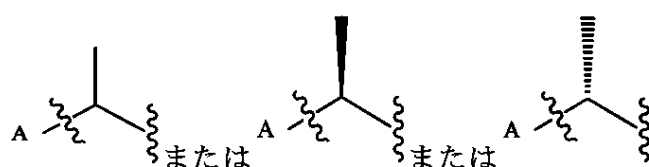
10

である。

【 0 2 2 0】

いくつかの実施形態では、Lは、

【化 5 8】



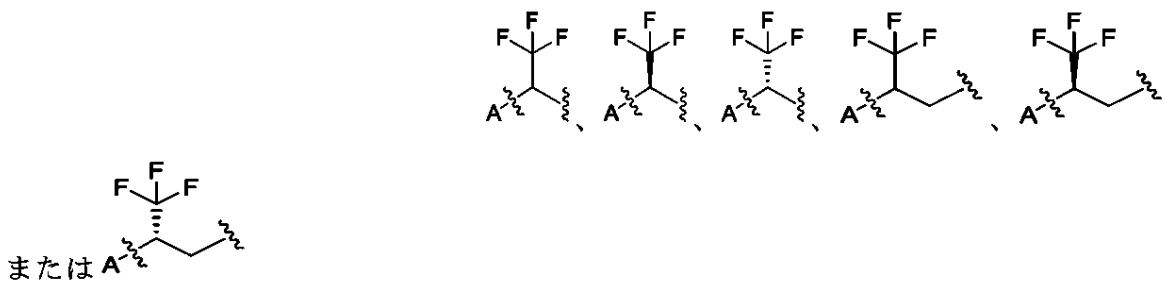
20

である。

【 0 2 2 1】

いくつかの実施形態では、Lは、

【化 5 9】



いくつかの実施形態では、Xは、 $-N(R^{55a})(R^{55b})$ である。

【0225】

いくつかの実施形態では、Xは、 $-C(O)N(R^{55a})(R^{55b})$ である。

【0226】

いくつかの実施形態では、Xは、 R^{55c} である。

【0227】

R^{55c} 基

いくつかの実施形態では、 R^{55c} は、置換もしくは非置換フェニル、またはヘテロアリール環に少なくとも1個の窒素を含む炭素結合置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

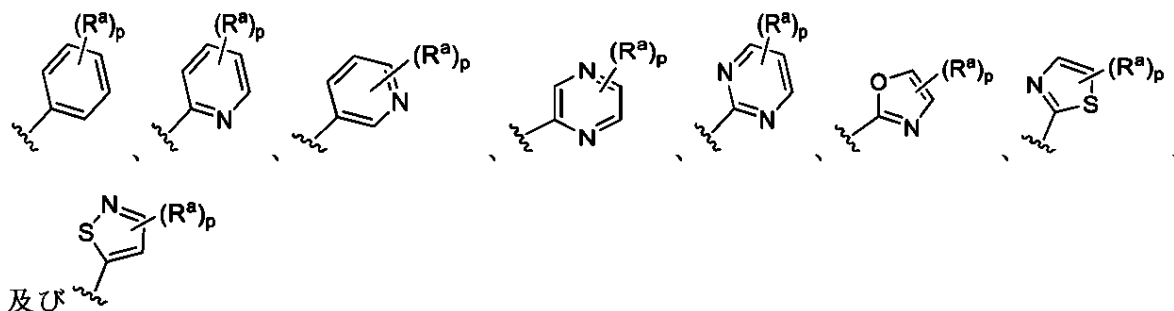
【0228】

いくつかの実施形態では、 R^{55c} は、置換もしくは非置換フェニル、またはピリジル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピリミジル、ピラジニル、及びオキサゾリルからなる群より選択される炭素結合置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0229】

いくつかの実施形態では、 R^{55c} は、

【化61】



〔式中、

R^a の各存在は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{D4}$ 、 $-N(R^{D4})_2$ 、 $-C(=O)R^{D4}$ 、 $-C(=O)OR^{D4}$ 、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルであり；

R^{D4} の各存在は、独立して、水素、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルであり；

pは、0～2から選択される整数である〕からなる群より選択される。

【0230】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-l)、(I-m)、(I-n)、または(I-p)：

10

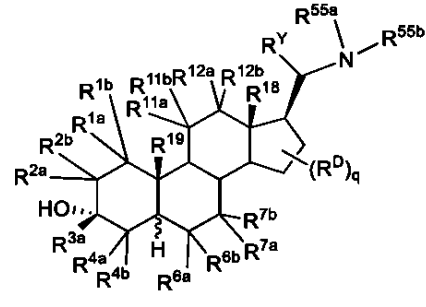
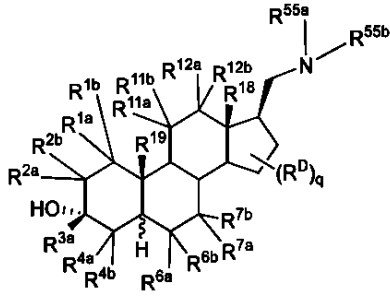
20

30

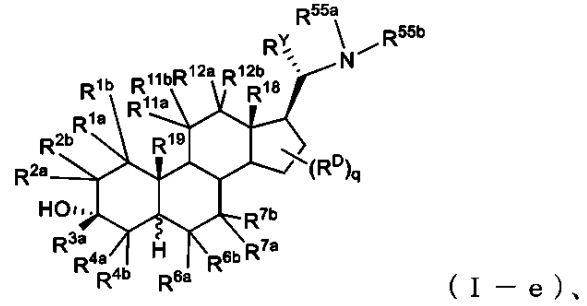
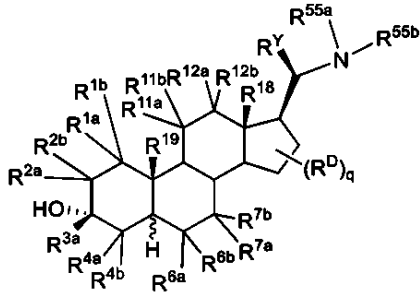
40

50

【化 6 2】

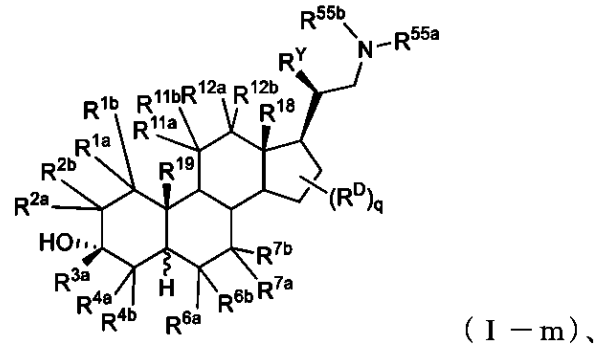
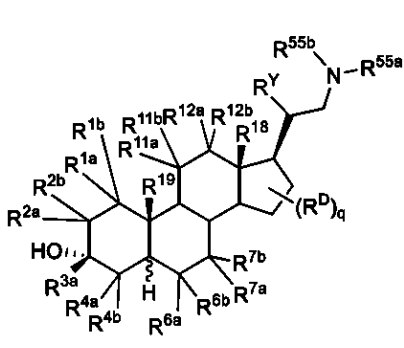


10

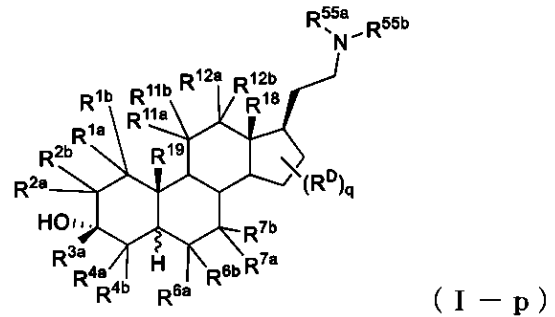
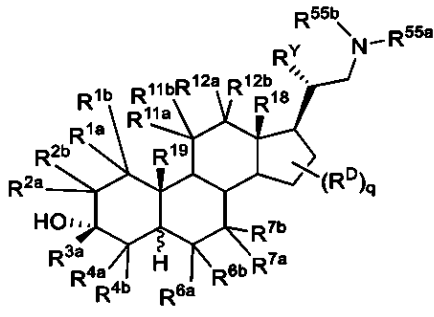


【化 6 3】

20



30



40

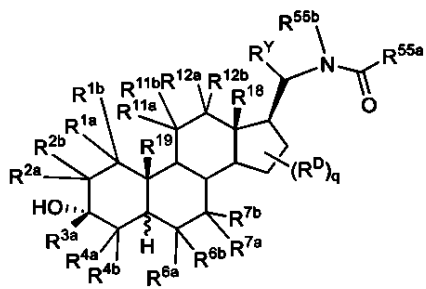
の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 3 1】

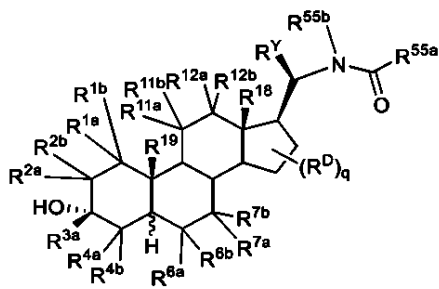
いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I - f)、(I - g)、または (I - h) :

50

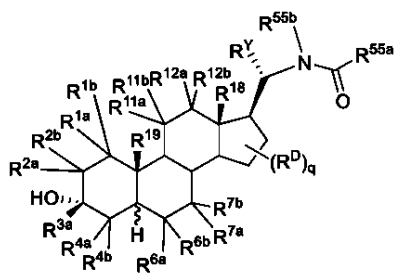
【化 6 4】



(I - f)、



(I - g)、



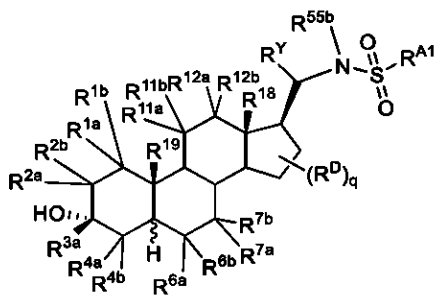
(I - h)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

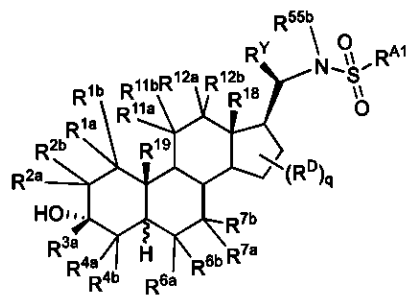
【 0 2 3 2】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I - i)、(I - j)、または (I - k) :

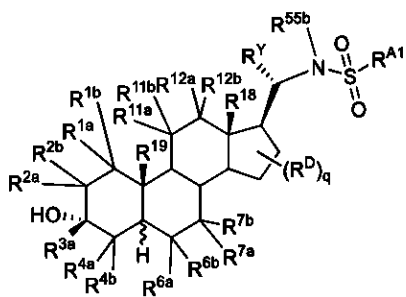
【化 6 5】



(I - i)、



(I - j)、



(I - k)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 2 3 3】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I - o) :

10

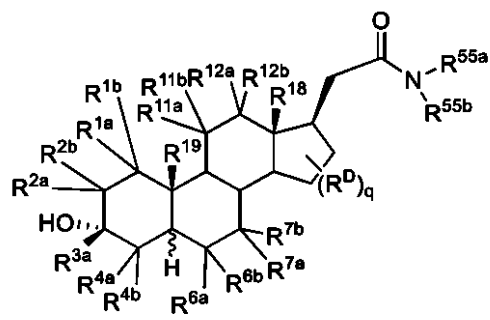
20

30

40

50

【化 6 6】



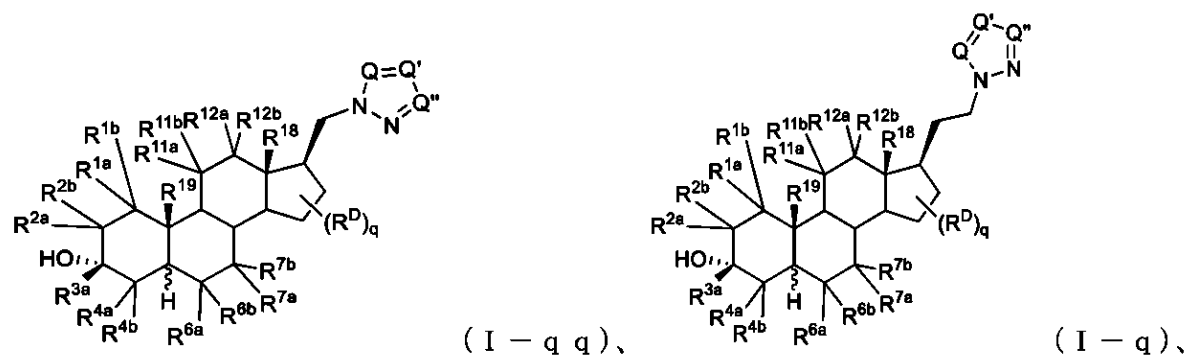
10

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 2 3 4 】

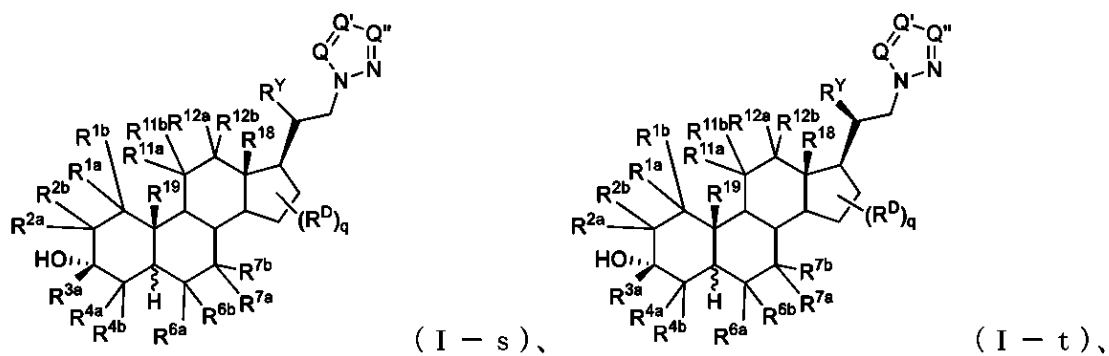
いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I-q q)、(I-q)、(I-s)、(I-t)、または (I-u) :

【化 6 7】

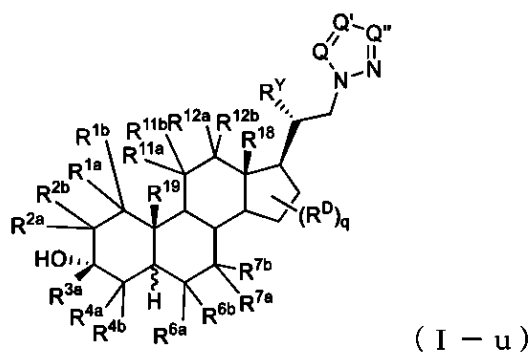


20

【化 6 8】



30



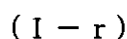
40

[式中、

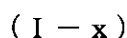
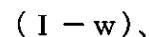
50

Q 、 Q' 、及び Q'' の少なくとも 1 つが $\mathbb{Z}$ である]

【化 6 9】

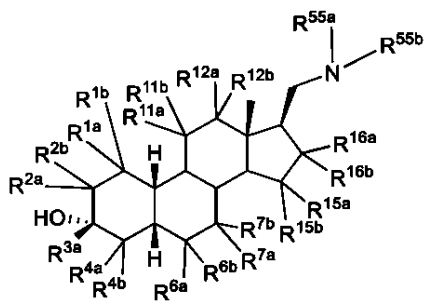


【化 7 0】

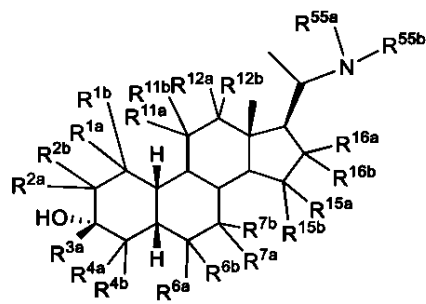


いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I-I b)、(I-I c)、(I-I d)、(I-I e)、(I-I l)、(I-I m)、(I-I n)、(I-I p 1)、または (I-I p 2) :

【化 7 1】

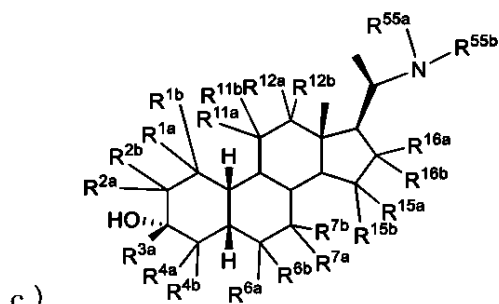


(I - I b)、



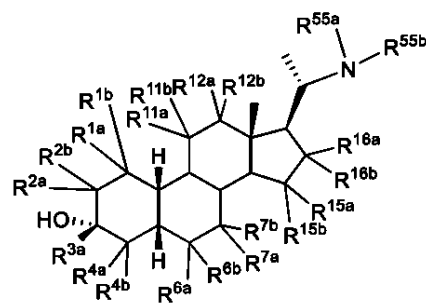
(I - I c)

10



c)、

(I - I d)、

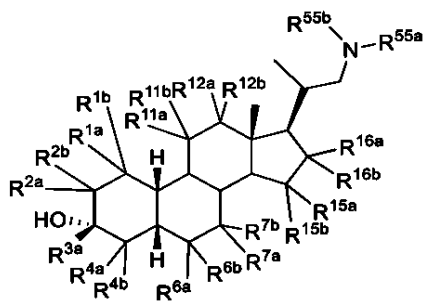


(I - I e)

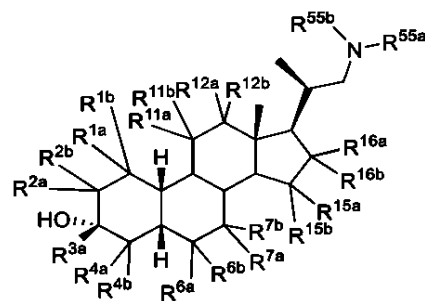
- I e)、

20

【化 7 2】

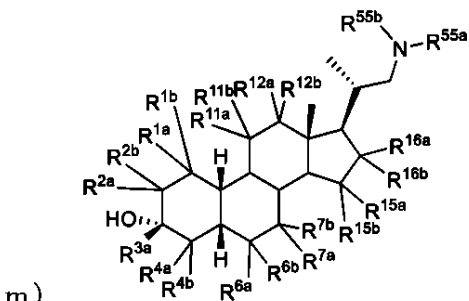


(I - I l)、



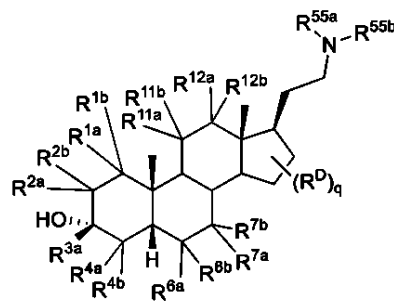
(I - I m)

30



m)、

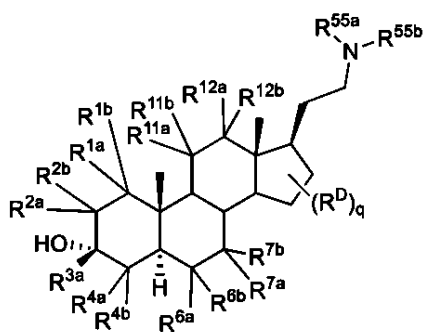
(I - I n)、



(I - I p 1)

p 1)、

40



(I - I p 2)

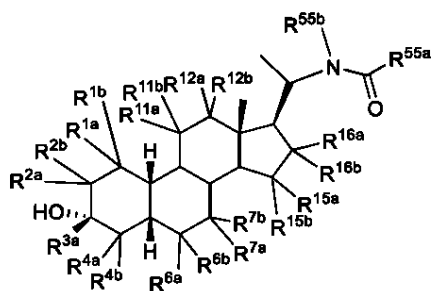
50

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

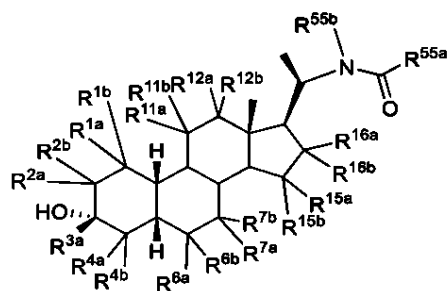
【0238】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I-I f)、(I-I g)、または (I-I h) :

【化73】

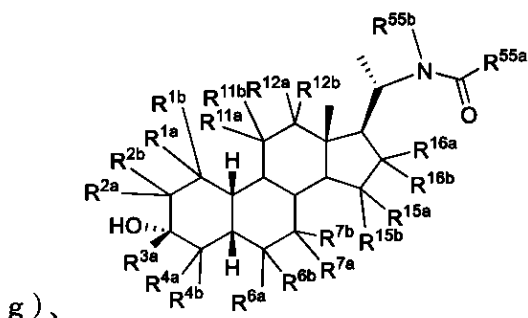


(I-I f)、



(I-I

【化74】



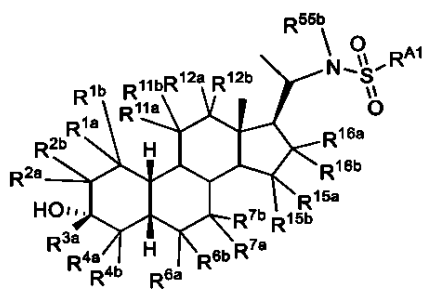
(I-I h)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

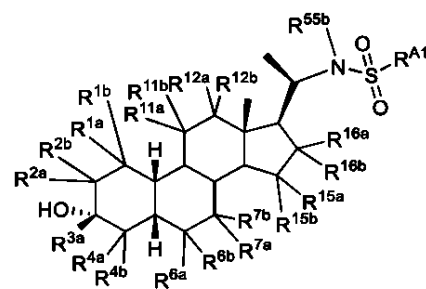
【0239】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I-I i)、(I-I j)、または (I-I k) :

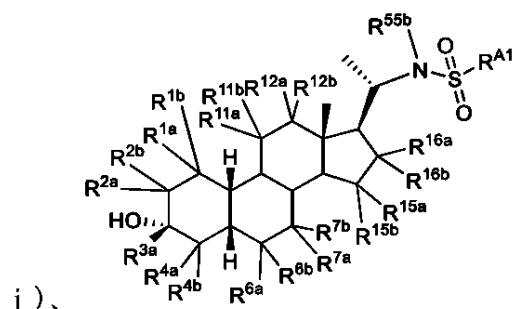
【化75】



(I-I i)、



(I-I



(I-I k)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0240】

10

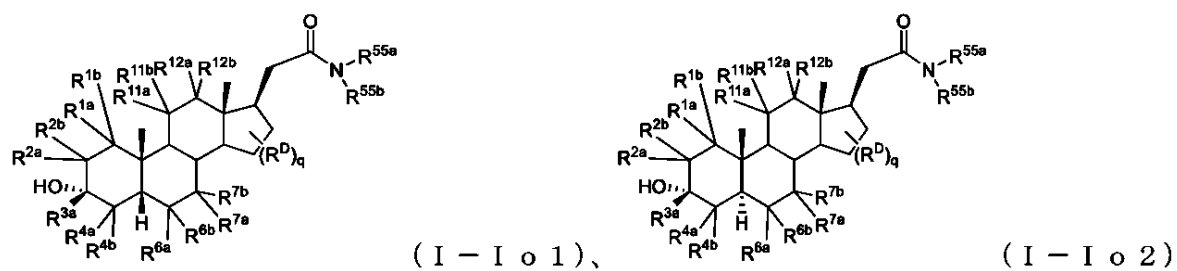
20

30

40

50

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I-I o 1) または (I-I o 2) :
【化 7 6】



10

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 4 1】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I-I q q)、(I-I q 1)、(I-I q 2)、(I-I t 1)、(I-I t 2)、(I-I u 1)、または (I-I u 2) :

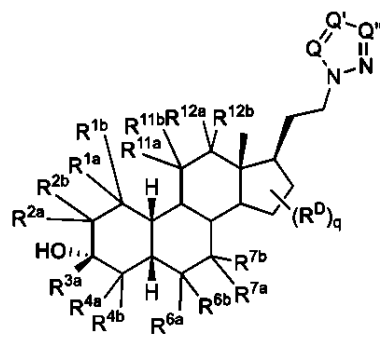
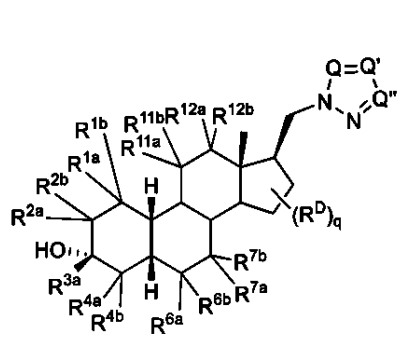
20

30

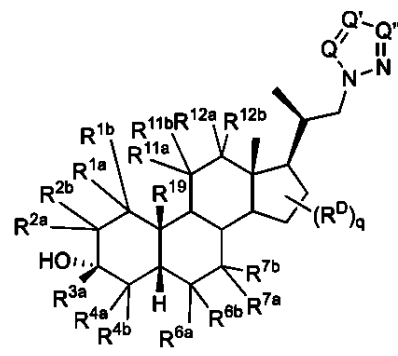
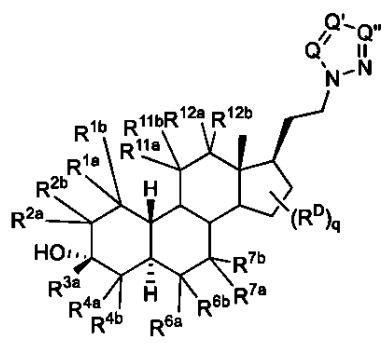
40

50

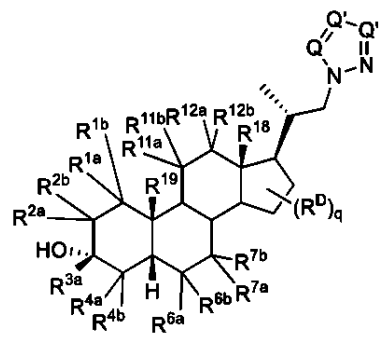
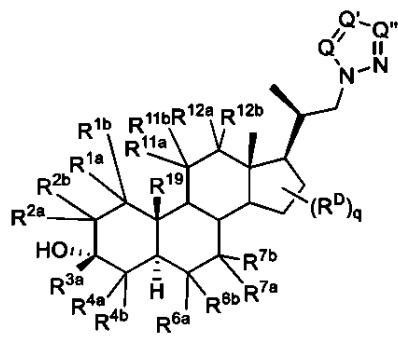
【化 7 7】



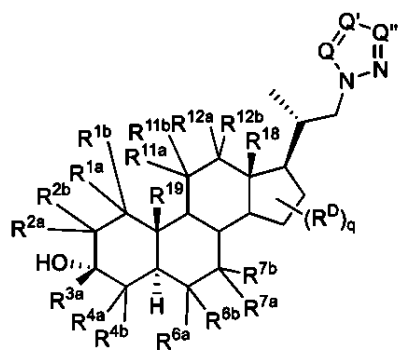
10



20



30



40

[式中、

Q、Q'、及びQ''はそれぞれ独立して、 H またはNであり；R^wは、水素、シアノ、 $-\text{NH}_2$ 、または置換もしくは非置換アルキルであり；Q、Q'、及びQ''の少なくとも1つが H である]

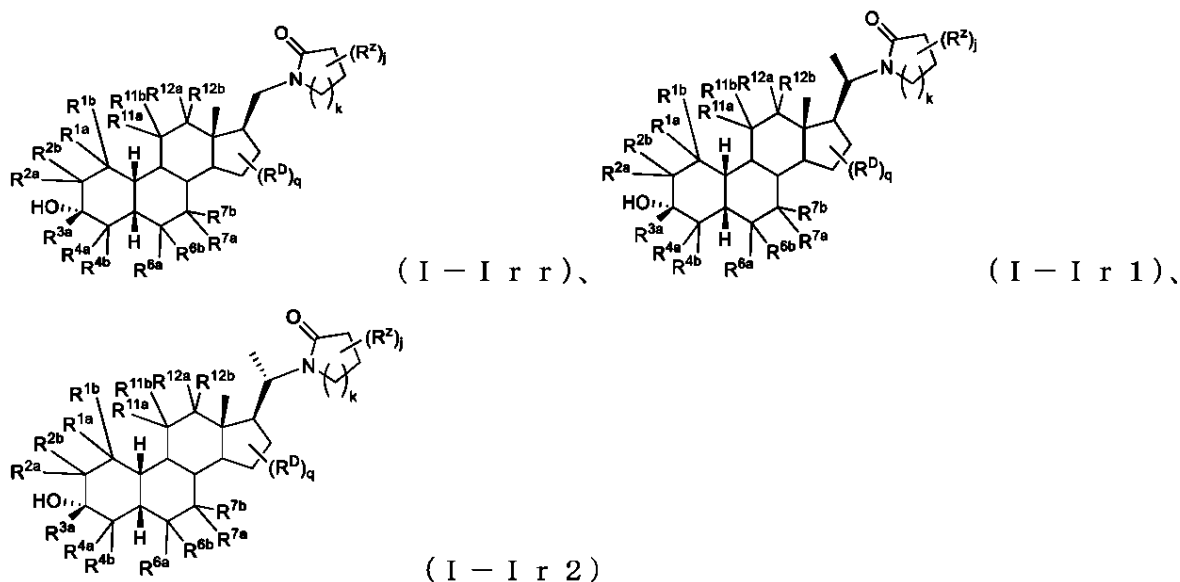
の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0242】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I-I r r)、(I-I r 1)、または(I-I r 2)：

50

【化 7 8】



10

[式中、

k は、整数 1 または 2 であり；

R^z は、置換もしくは非置換アルキルまたは置換もしくは非置換アリールであるか、あるいは隣接する炭素上の 2 つの R^z が介在原子と結合して置換または非置換アリールを形成し；

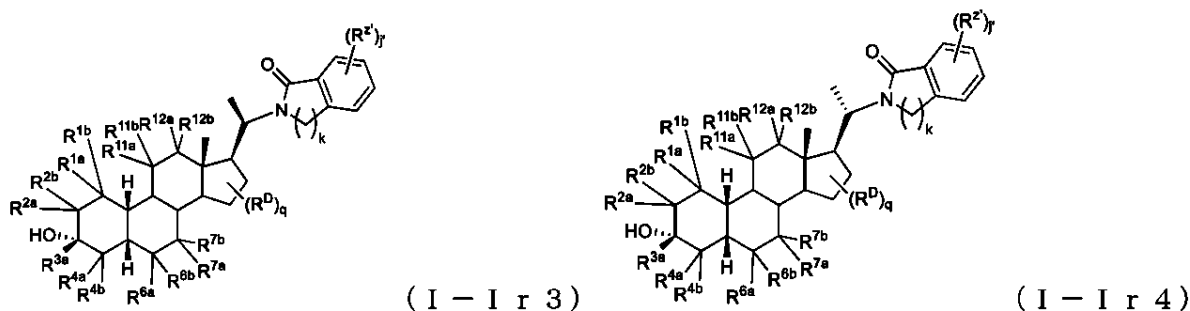
j は、整数 0 ～ 6 である]

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0243】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I-Ir3) または (I-Ir4)：

【化 7 9】



30

[式中、

k は、整数 1 または 2 であり；

R^z は、置換もしくは非置換アルキルまたはシアノであり；

j' は、整数 0 ～ 4 である]

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

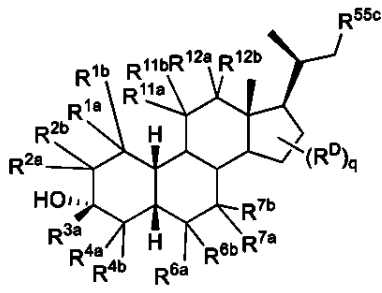
【0244】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I-Iw1)、(I-Iw2)、(I-Ix1)、または (I-Ix2)：

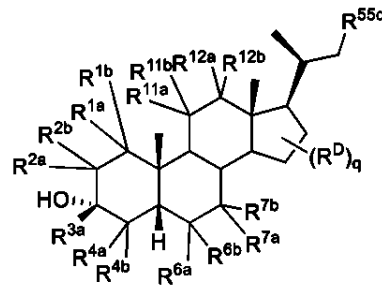
40

50

【化 8 0】

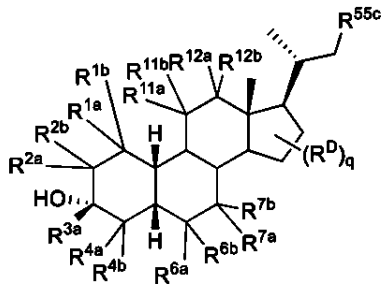


(I - I w 1)、

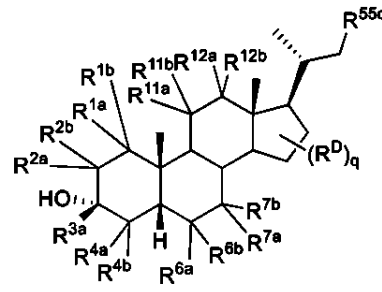


(I - I w 2)、

10



(I - I x 1)、



(I - I x 1)

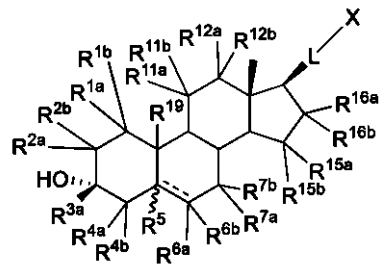
の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

20

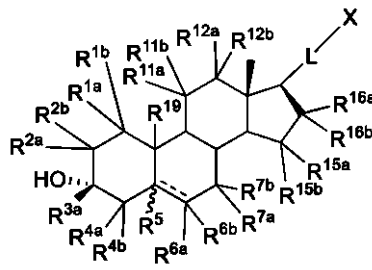
【 0 2 4 5】

C 1 7 の立体配置は、以下：

【化 8 1】

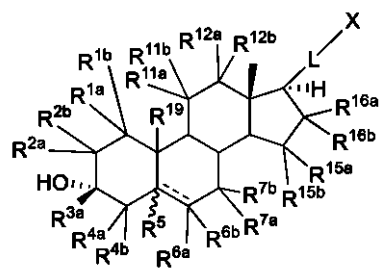


、



、または

30



40

のように表すことができるが、同等の方法でも表すことができるものと理解されるべきである。

【 0 2 4 6】

本明細書に記載の本発明の化合物は、ある特定の実施形態において、GABA_A受容体モジュレーターとして作用する。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、GABA受容体、例えば、GABA_A受容体の正のアロステリックモジュレーターとして作用することができる。

【 0 2 4 7】

一実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式Iまたは表1の化合物）は、GABA_A受容体のα1β2γ2構造と比較して、GABA_A受容体のα4β3δ構造の調

50

節に対して高い選択性を示す。

【0248】

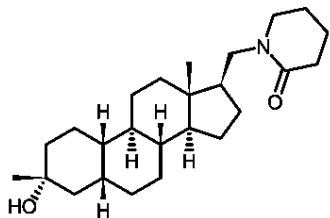
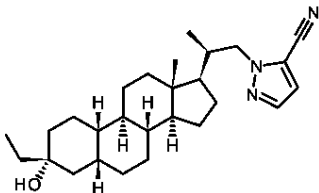
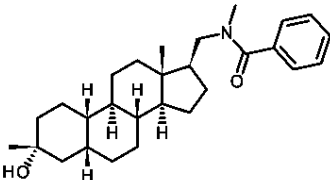
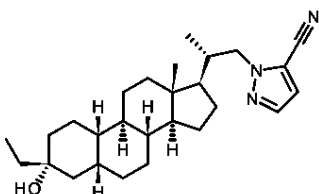
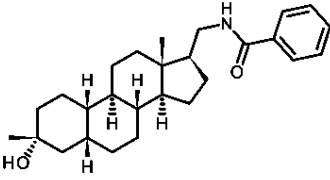
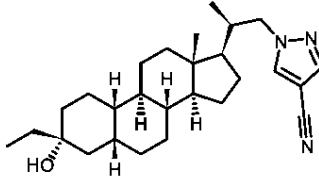
そのような化合物は、GABA_A受容体を調節する能力によって媒介されるような中枢神経系（CNS）の興奮性のモジュレーターとして、CNS活性を有すると予想される。

【0249】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の表1に特定される化合物からなる群より選択される。

【表1-1】

表1.

実施例	構造	実施例	構造
1		273	
2		274	
3		275	

10

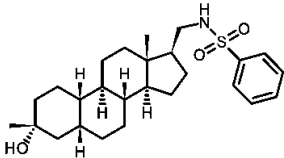
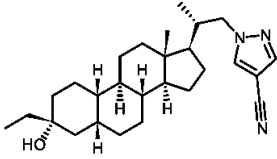
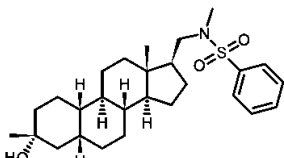
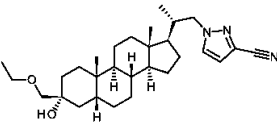
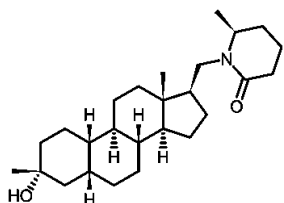
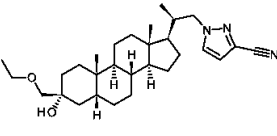
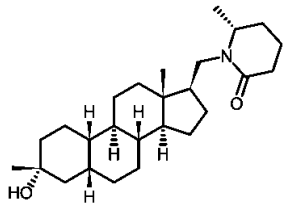
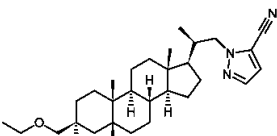
20

30

40

50

【表 1 - 2】

4	 <chem>OS(=O)(=O)Cc1ccc(cc1)[C@H]2CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]2CC[C@H]3O)C</chem>	276	 <chem>N#Cc1nnc(Cc2c(C)[C@H]3CC[C@@H]4[C@H]([C@@H]3CC[C@H]4O)C)cn1</chem>
5	 <chem>CS(=O)(=O)Cc1ccc(cc1)[C@H]2CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]2CC[C@H]3O)C</chem>	278	 <chem>CCOC[C@H]1CC[C@@H]2[C@H]([C@@H]1CC[C@H]2O)C</chem>
6	 <chem>CN1CCCC1=O[C@H]2CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]2CC[C@H]3O)C</chem>	279	 <chem>N#Cc1nnc(Cc2c(C)[C@H]3CC[C@@H]4[C@H]([C@@H]3CC[C@H]4O)C)cn1</chem>
7	 <chem>CN1CCCC1=O[C@H]2CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]2CC[C@H]3O)C</chem>	280	 <chem>N#Cc1nnc(Cc2c(C)[C@H]3CC[C@@H]4[C@H]([C@@H]3CC[C@H]4O)C)cn1</chem>

10

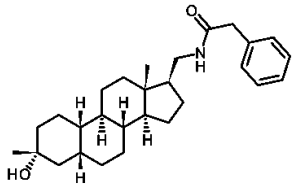
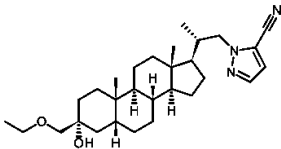
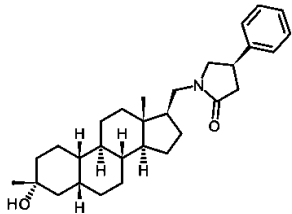
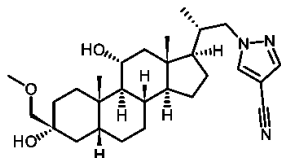
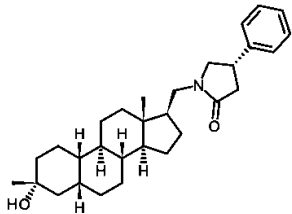
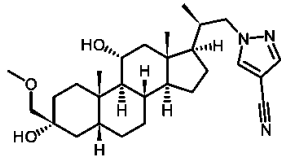
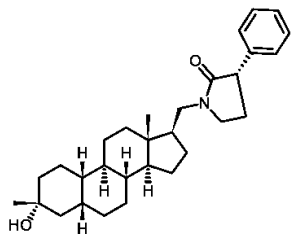
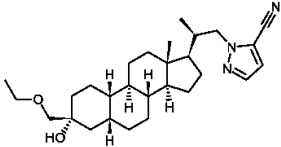
20

30

40

50

【表 1 - 3】

8		281	
9		282	
10		283	
11		285	

10

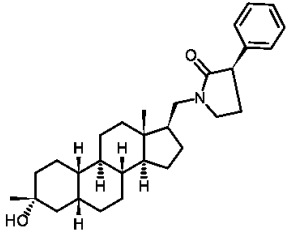
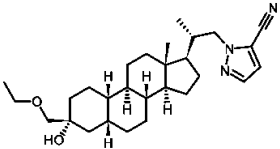
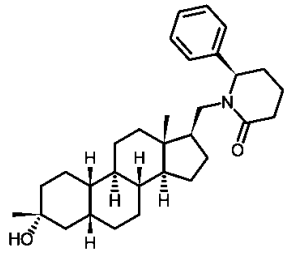
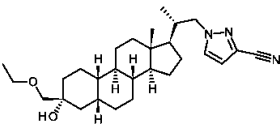
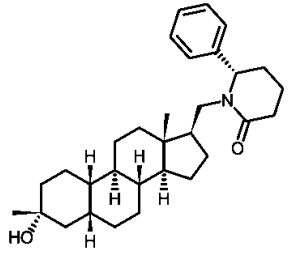
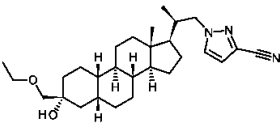
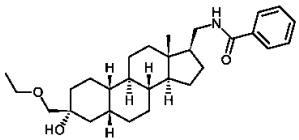
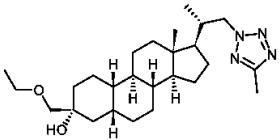
20

30

40

50

【表 1 - 4】

12		286	
13		287	
14		288	
15		289	

10

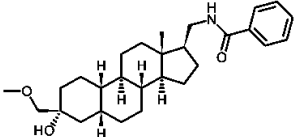
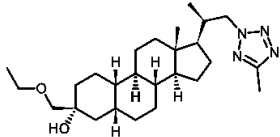
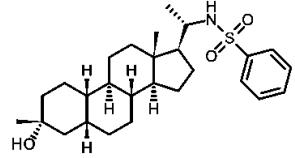
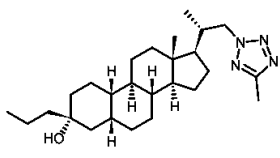
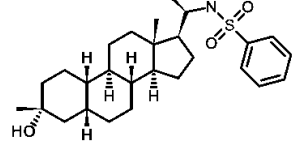
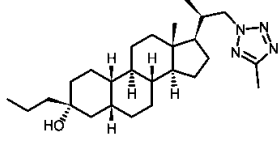
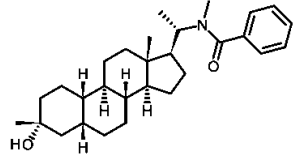
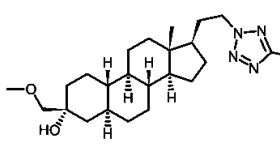
20

30

40

50

【表 1 - 5】

16		290	
17		293	
18		294	
19		295	

10

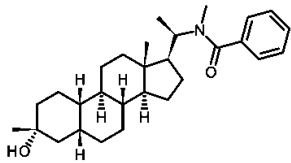
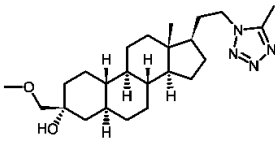
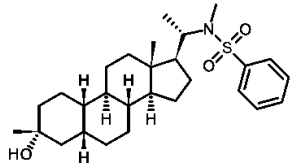
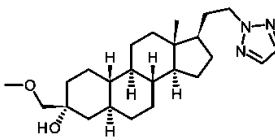
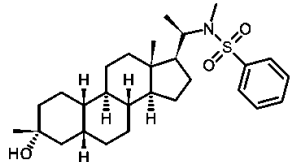
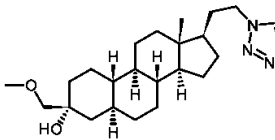
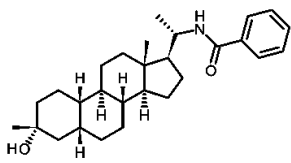
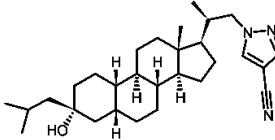
20

30

40

50

【表 1 - 6】

20		296	
21		297	
22		298	
23		299	

10

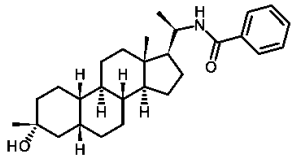
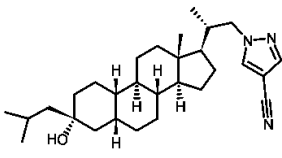
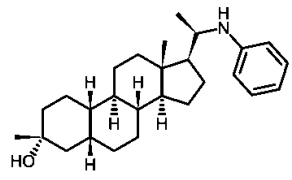
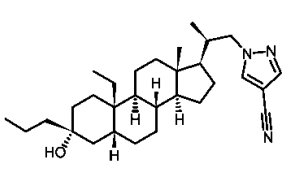
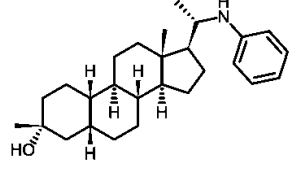
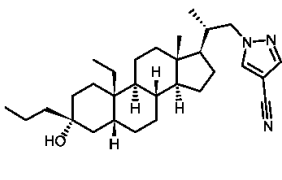
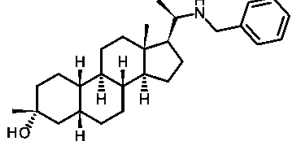
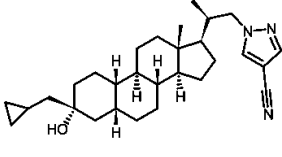
20

30

40

50

【表 1 - 7】

24		300	
25		301	
26		302	
27		303	

10

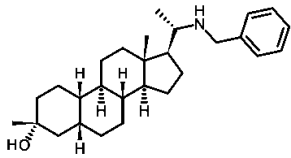
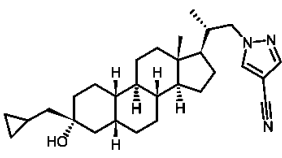
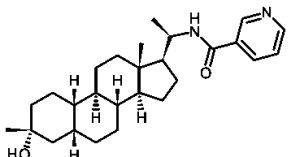
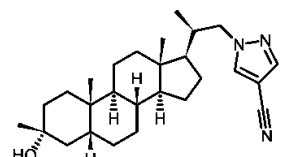
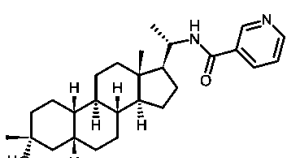
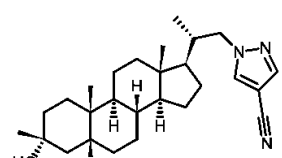
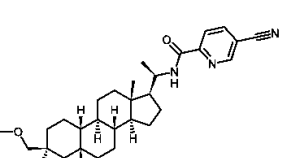
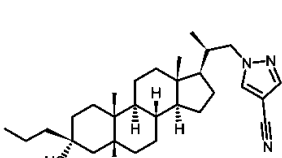
20

30

40

50

【表 1 - 8】

28		304	
29		305	
30		306	
31		307	

10

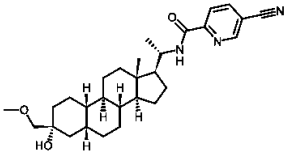
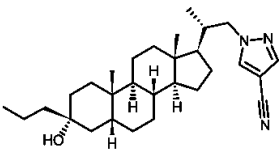
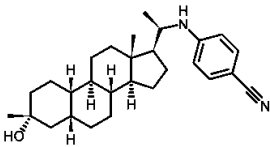
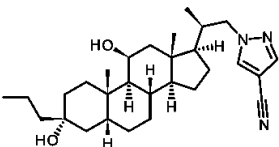
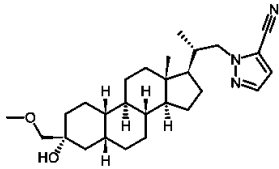
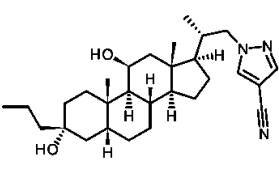
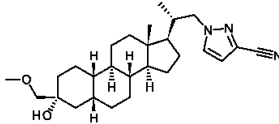
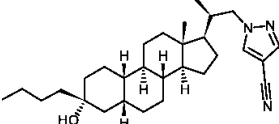
20

30

40

50

【表 1 - 9】

32		308	
33		309	
34		310	
35		311	

10

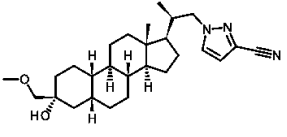
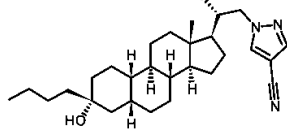
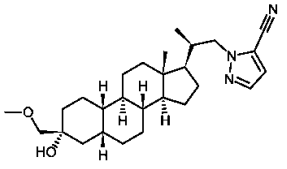
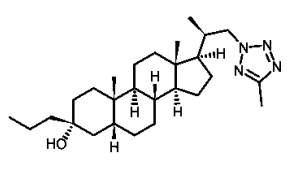
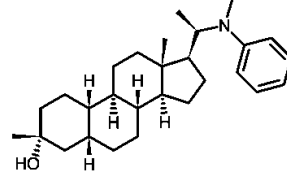
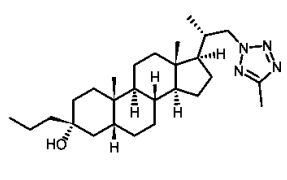
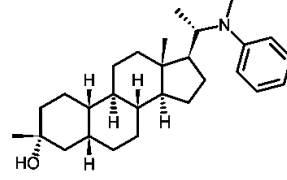
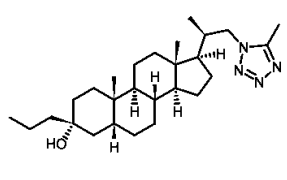
20

30

40

50

【表 1 - 10】

36		312	
37		313	
38		314	
39		315	

10

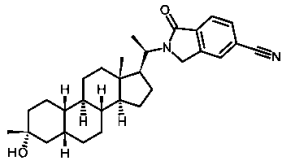
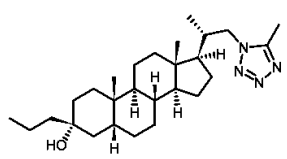
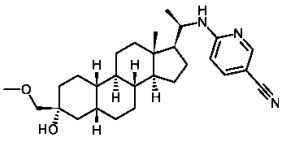
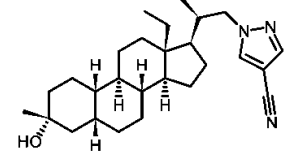
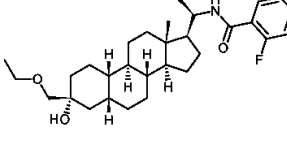
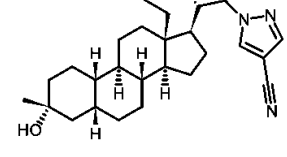
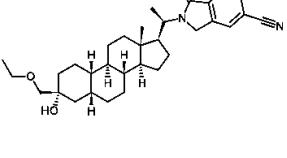
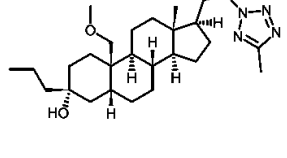
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

40		316	
41		317	
42		318	
43		319	

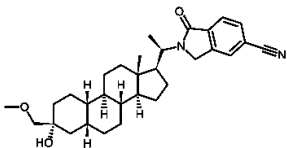
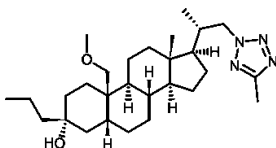
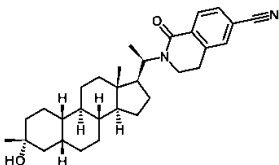
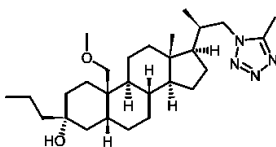
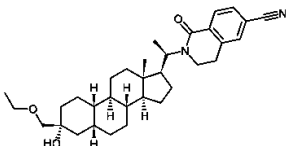
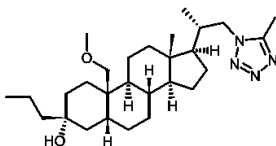
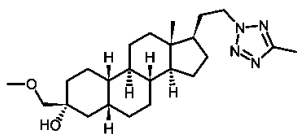
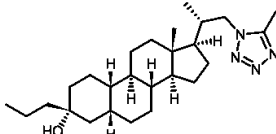
10

20

30

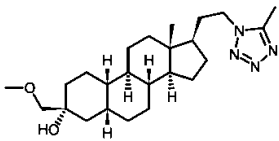
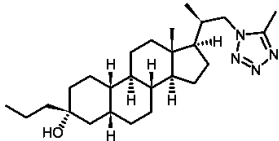
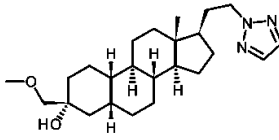
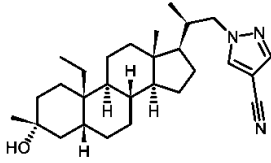
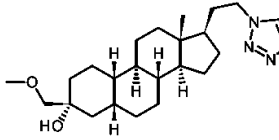
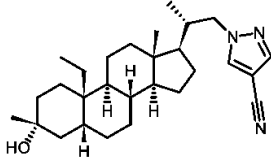
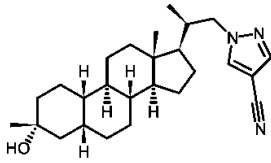
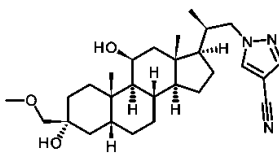
40

50

44		320	
45		321	
46		322	
47		323	

40

【表 1 - 1 3】

48		324	
49		325	
50		326	
51		327	

10

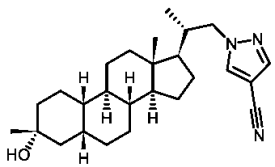
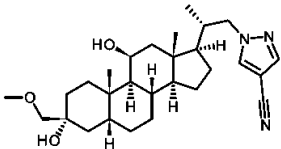
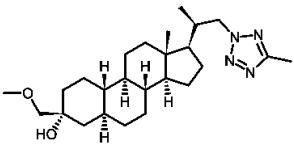
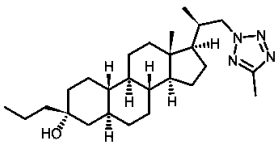
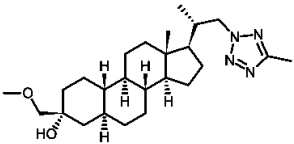
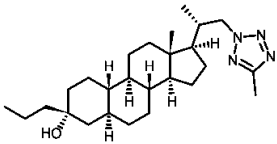
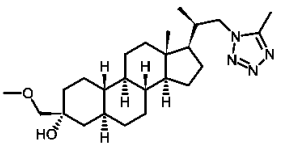
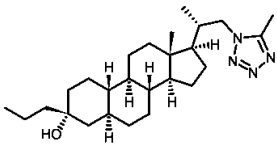
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

52		328	
53		329	
54		330	
55		331	

10

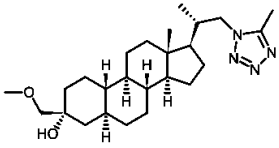
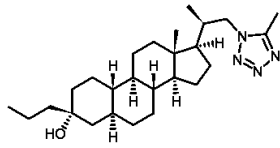
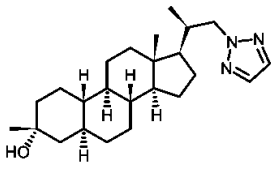
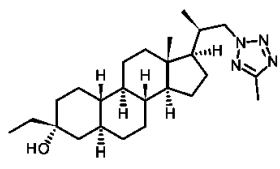
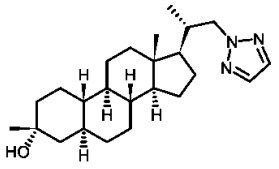
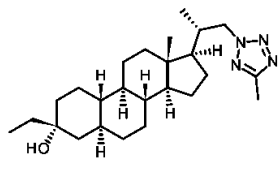
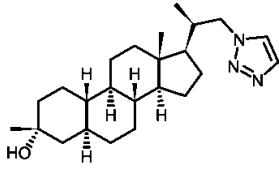
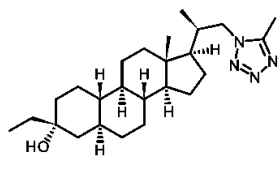
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

56		332	
57		333	
58		334	
59		335	

10

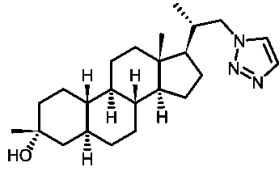
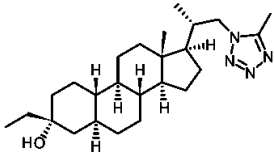
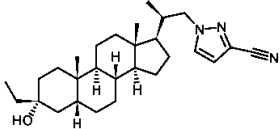
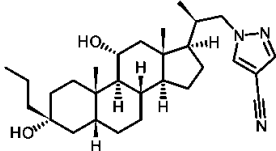
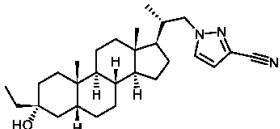
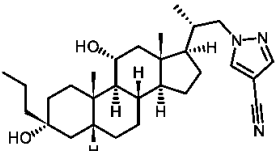
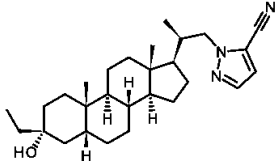
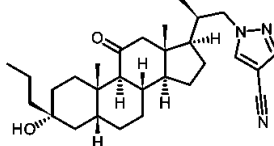
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

60		336	
61		337	
62		338	
63		339	

10

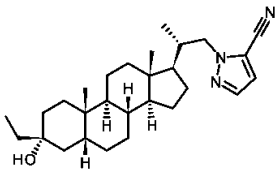
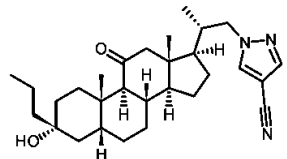
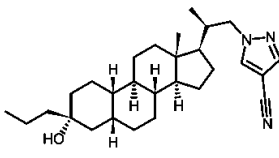
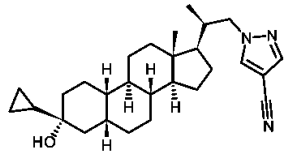
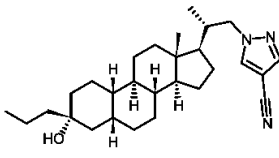
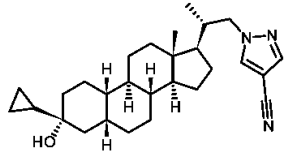
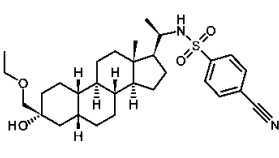
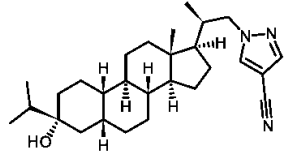
20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

64		340	
65		341	
66		342	
67		343	

10

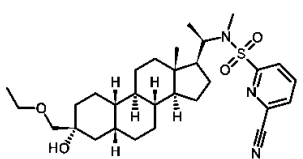
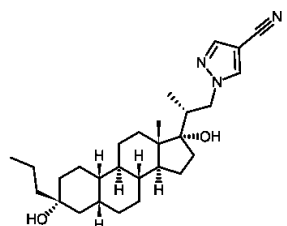
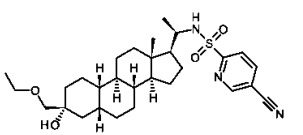
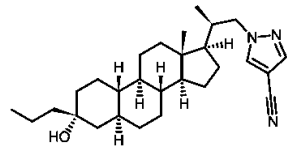
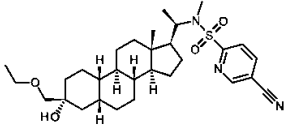
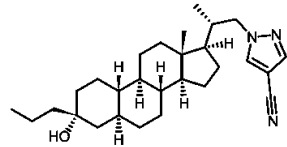
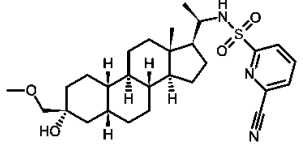
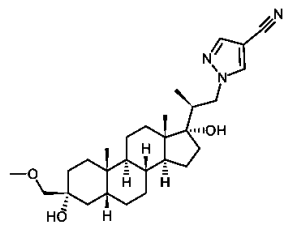
20

30

40

50

【表 1 - 19】

72		348	
73		349	
74		350	
75		351	

10

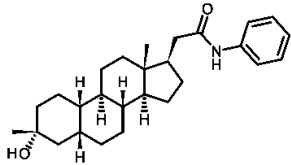
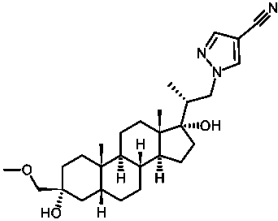
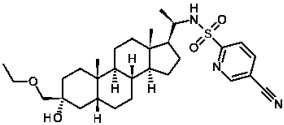
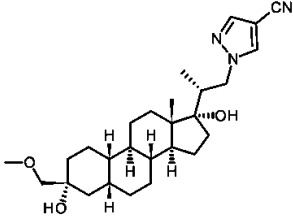
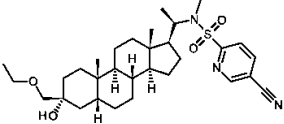
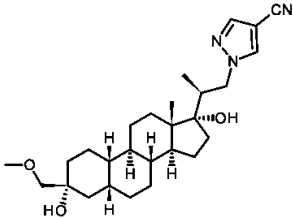
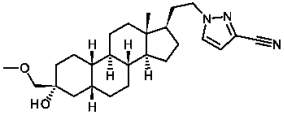
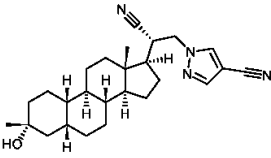
20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

76	 <chem>O=C(Nc1ccccc1)CC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>	352	 <chem>N#Cc1cc(CCN1[C@H]2[C@@H](O)CC[C@H]3[C@H]2CC[C@@H](CO)C4=CC=CC=C4C3)ccn1</chem>
77	 <chem>N#Cc1ccc(S(=O)(=O)N[C@@H]2[C@H](CC[C@H]3[C@H]2CC[C@@H](CO)C4=CC=CC=C4C3)C)cc1</chem>	353	 <chem>N#Cc1cc(CCN1[C@H]2[C@@H](O)CC[C@H]3[C@H]2CC[C@@H](CO)C4=CC=CC=C4C3)ccn1</chem>
78	 <chem>N#Cc1ccc(S(=O)(=O)N[C@@H]2[C@H](CC[C@H]3[C@H]2CC[C@@H](CO)C4=CC=CC=C4C3)C)cc1</chem>	354	 <chem>N#Cc1cc(CCN1[C@H]2[C@@H](O)CC[C@H]3[C@H]2CC[C@@H](CO)C4=CC=CC=C4C3)ccn1</chem>
87	 <chem>N#Cc1cc(CCN1[C@H]2[C@@H](O)CC[C@H]3[C@H]2CC[C@@H](CO)C4=CC=CC=C4C3)ccn1</chem>	355	 <chem>N#Cc1cc(CCN1[C@H]2[C@@H](O)CC[C@H]3[C@H]2CC[C@@H](CO)C4=CC=CC=C4C3)ccn1</chem>

10

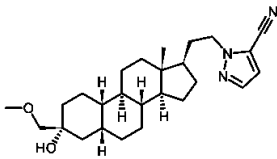
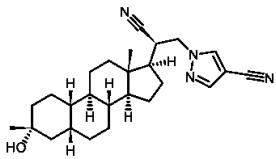
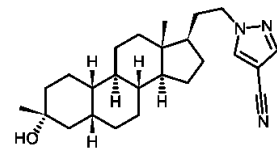
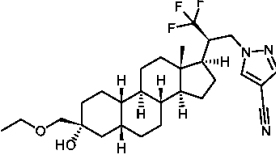
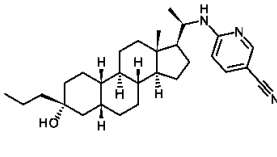
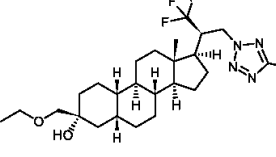
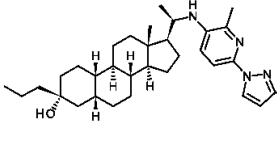
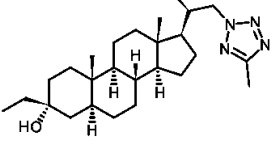
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

88		356	
89		357	
90		358	
91		359	

10

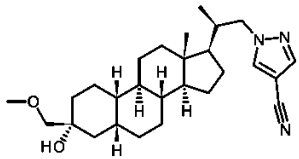
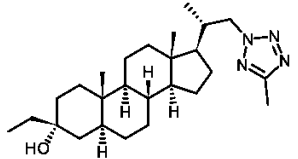
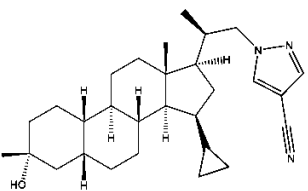
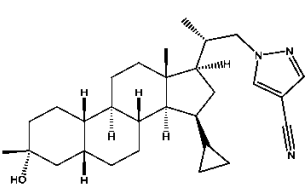
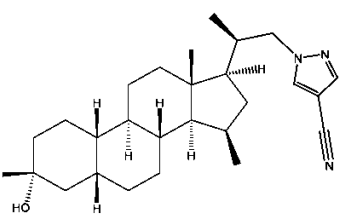
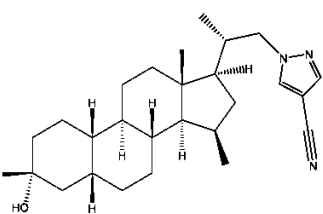
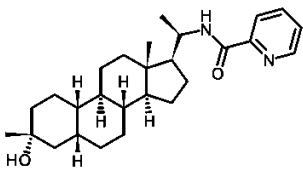
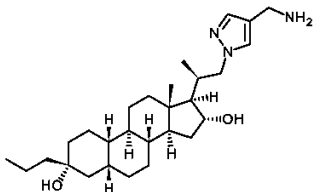
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

92		360	
93		94	
95		96	
100		361	

10

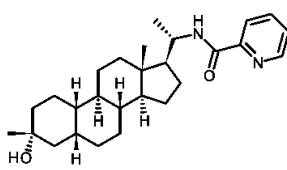
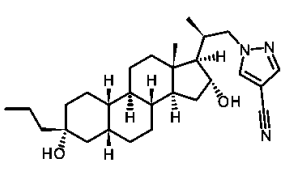
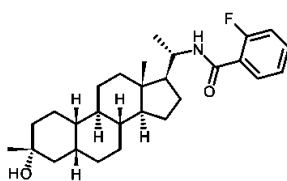
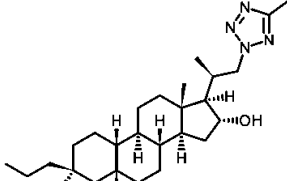
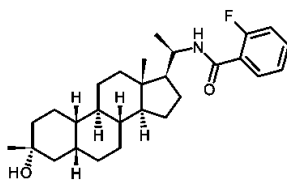
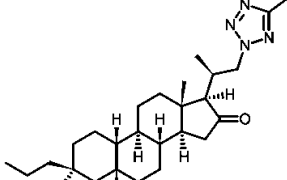
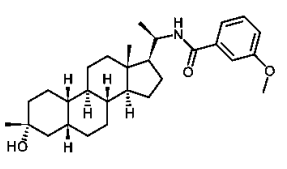
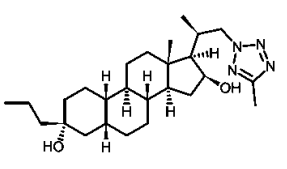
20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

101		362	
102		363	
103		364	
104		365	

10

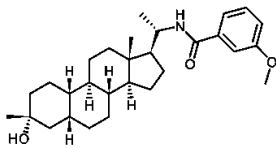
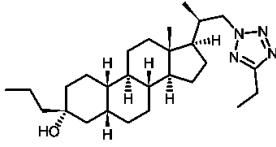
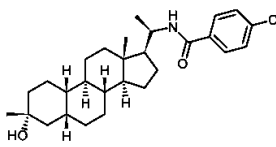
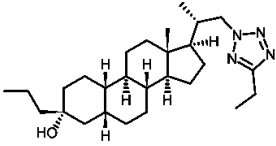
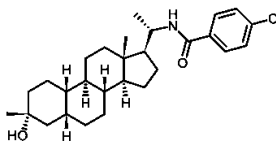
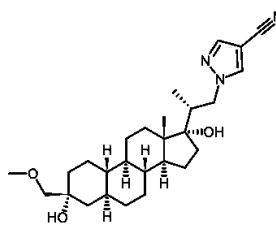
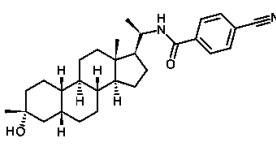
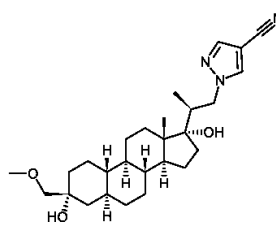
20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

105		366	
106		367	
107		368	
108		369	

10

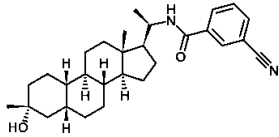
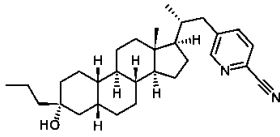
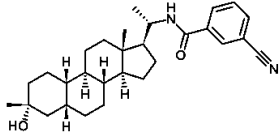
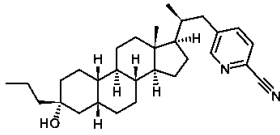
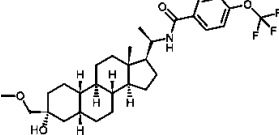
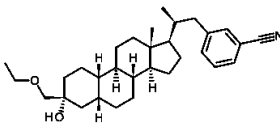
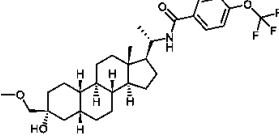
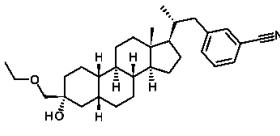
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

109		400	
110		401	
111		402	
112		403	

10

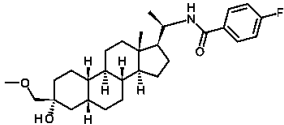
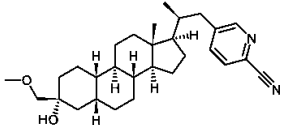
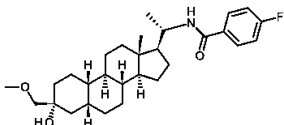
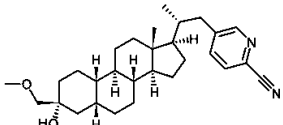
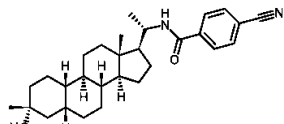
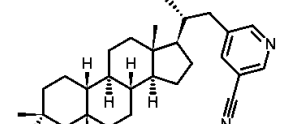
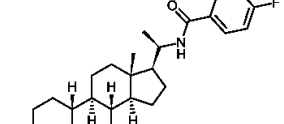
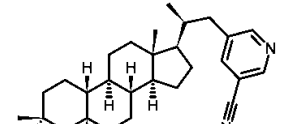
20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

113		404	
114		405	
115		406	
116		407	

10

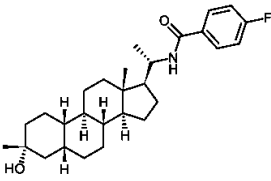
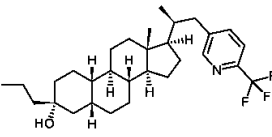
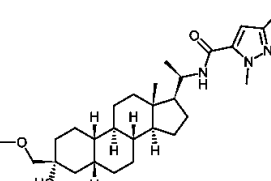
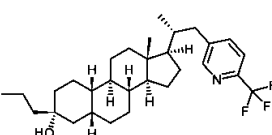
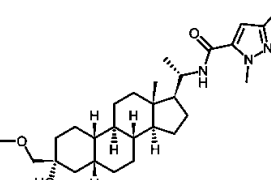
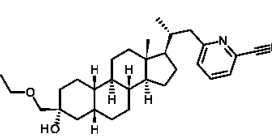
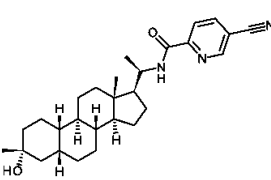
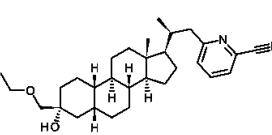
20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

117		410	
118		411	
119		412	
120		413	

10

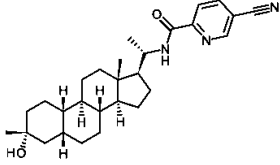
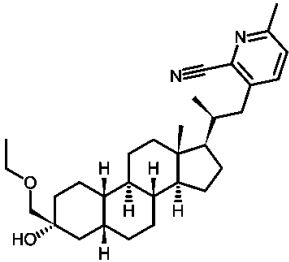
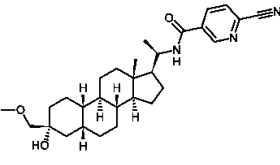
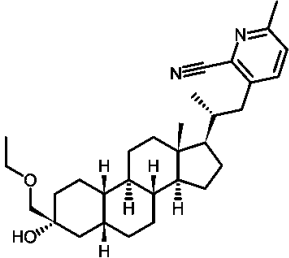
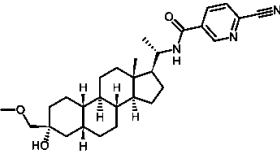
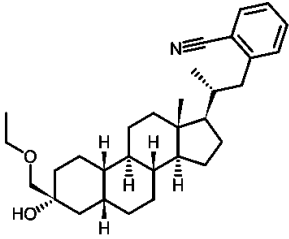
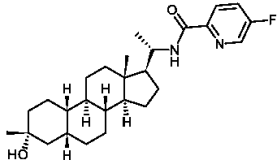
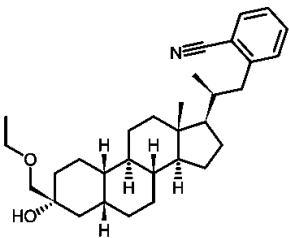
20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

121		414	
122		415	
123		416	
124		417	

10

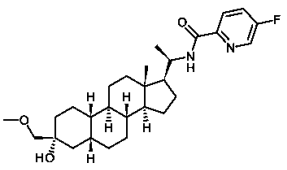
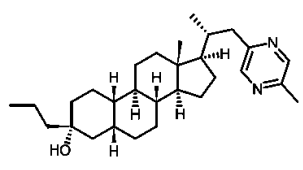
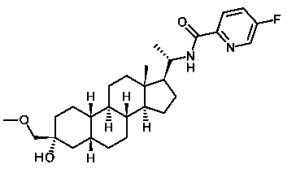
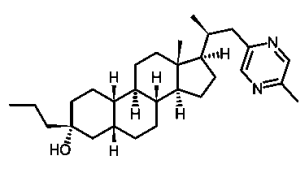
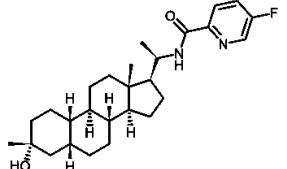
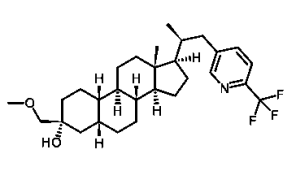
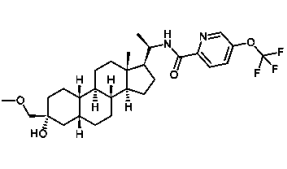
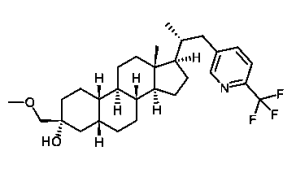
20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

125		418	
126		419	
127		420	
128		421	

10

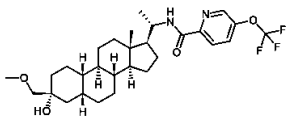
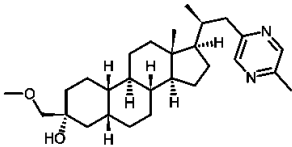
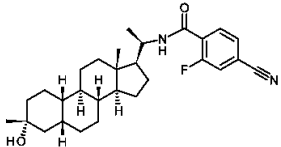
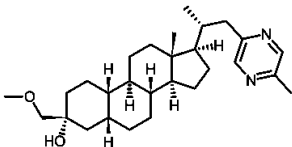
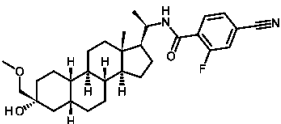
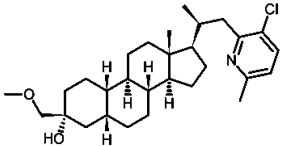
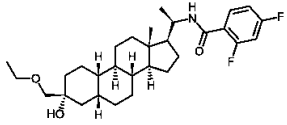
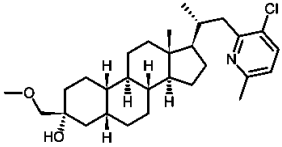
20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

129		422	
130		423	
131		424	
132		425	

10

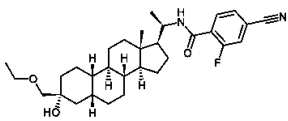
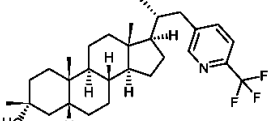
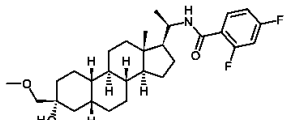
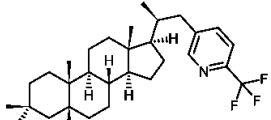
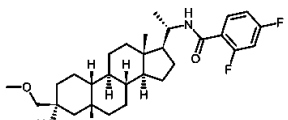
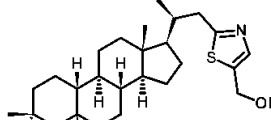
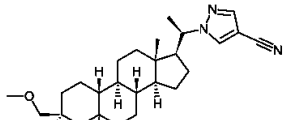
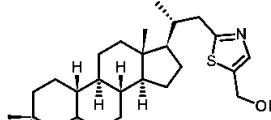
20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

133		426	
134		427	
135		428	
150		429	

10

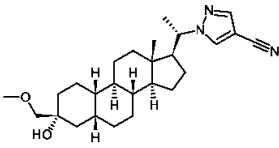
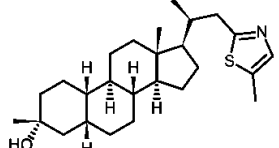
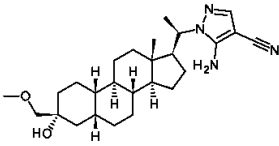
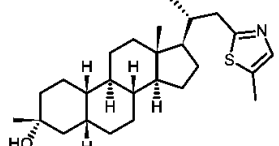
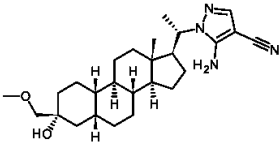
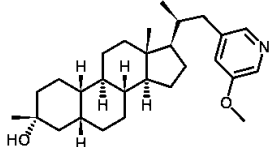
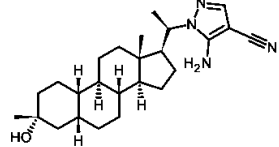
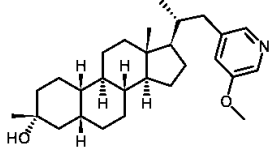
20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

151		430	
152		431	
153		432	
154		433	

10

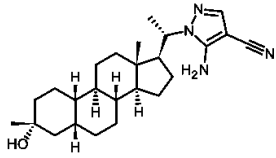
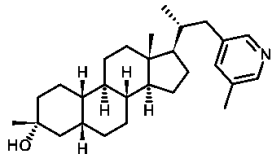
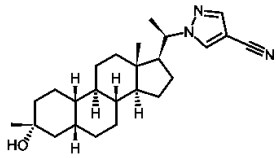
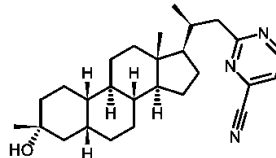
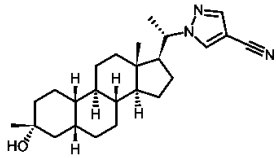
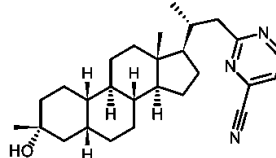
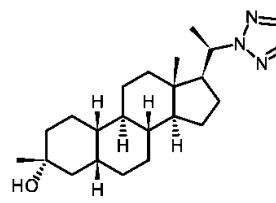
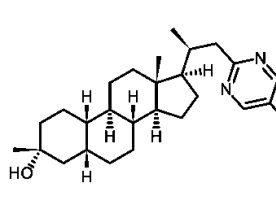
20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

155		434	
156		435	
157		436	
158		437	

10

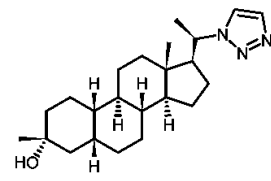
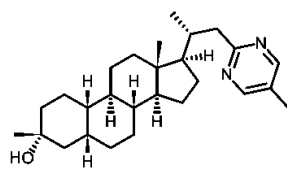
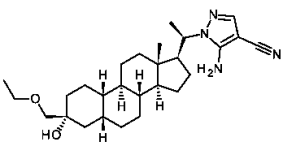
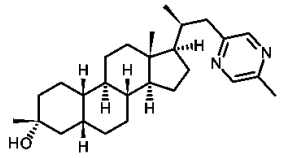
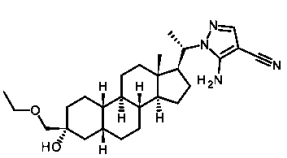
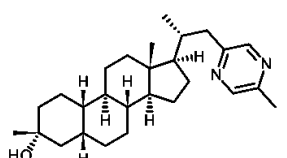
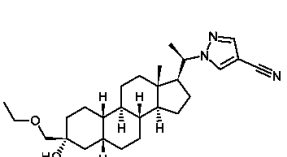
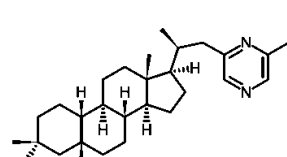
20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

159		438	
160		439	
161		440	
162		441	

10

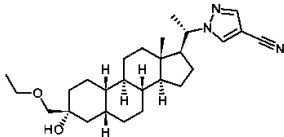
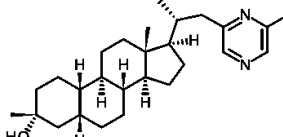
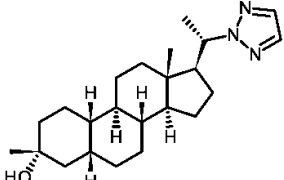
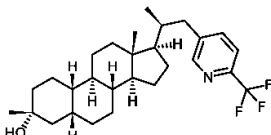
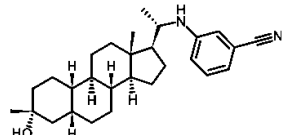
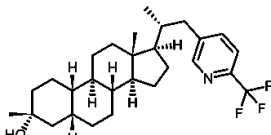
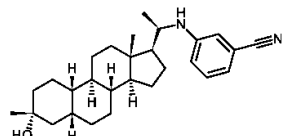
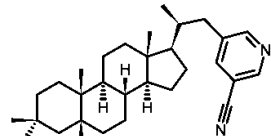
20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

163		442	
164		443	
201		444	
202		445	

10

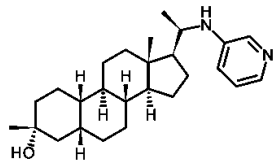
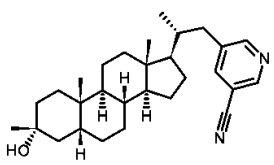
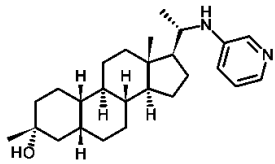
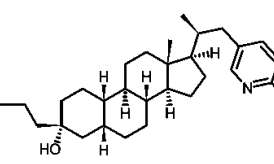
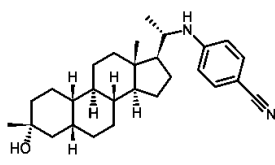
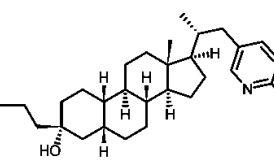
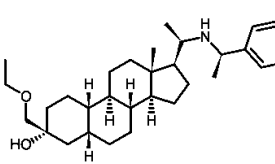
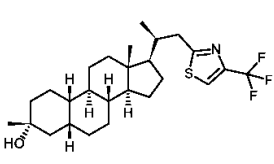
20

30

40

50

【表 1 - 3 6】

203	 <chem>C[C@H](Nc1ccccn1)[C@H]2CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]2CC[C@H]3O)C</chem>	446	 <chem>N#Cc1cc(C[C@H]2[C@H]3CC[C@H]4[C@@H]([C@@H]3CC[C@H]4O)C)ccn1</chem>
204	 <chem>C[C@H](Nc1ccccn1)[C@H]2CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]2CC[C@H]3O)C</chem>	447	 <chem>Cc1cc(C[C@H]2[C@H]3CC[C@H]4[C@@H]([C@@H]3CC[C@H]4O)C)ccn1</chem>
205	 <chem>N#Cc1ccc(C[C@H]2[C@H]3CC[C@H]4[C@@H]([C@@H]3CC[C@H]4O)C)cc1</chem>	448	 <chem>Cc1cc(C[C@H]2[C@H]3CC[C@H]4[C@@H]([C@@H]3CC[C@H]4O)C)ccn1</chem>
206	 <chem>c1ccccc1C[C@H]2[C@H]3CC[C@H]4[C@@H]([C@@H]3CC[C@H]4O)C</chem>	449	 <chem>Cc1cc(C[C@H]2[C@H]3CC[C@H]4[C@@H]([C@@H]3CC[C@H]4O)C)ccn1</chem>

10

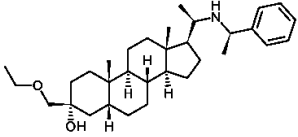
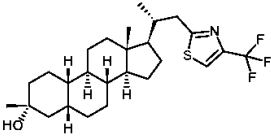
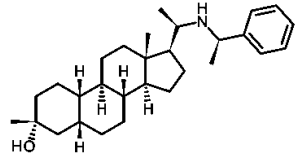
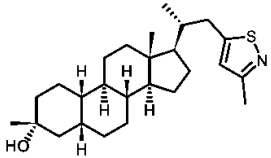
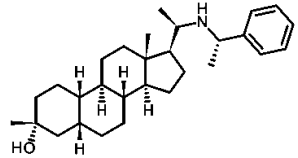
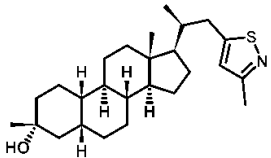
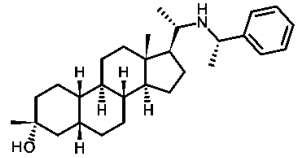
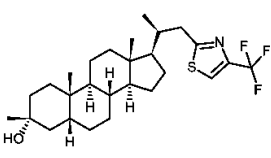
20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

207		450	
208		451	
209		452	
210		453	

10

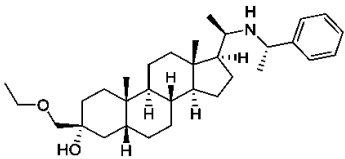
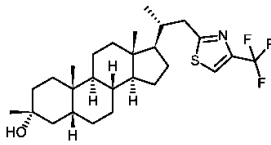
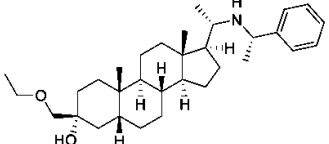
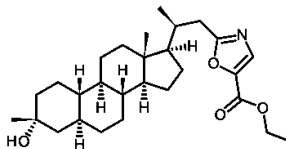
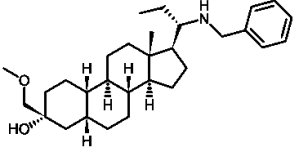
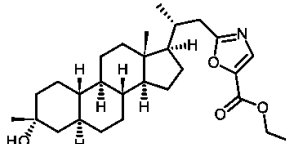
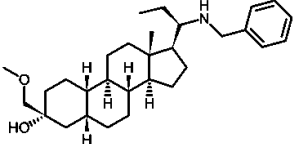
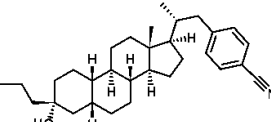
20

30

40

50

【表 1 - 3 8】

211		454	
212		455	
213		456	
214		457	

10

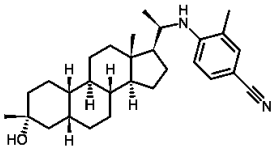
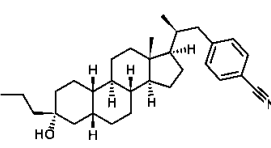
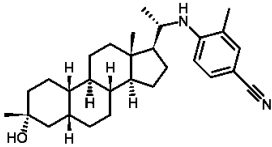
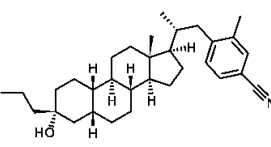
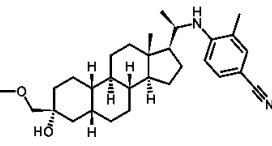
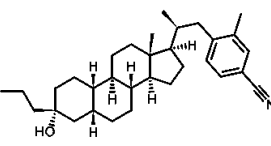
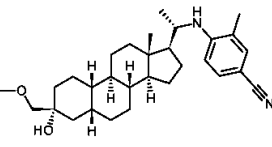
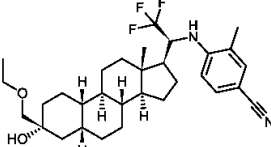
20

30

40

50

【表 1 - 3 9】

250		458	
251		459	
252		460	
253		487	

10

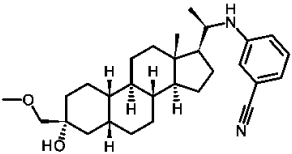
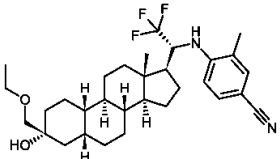
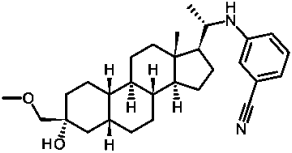
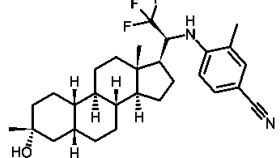
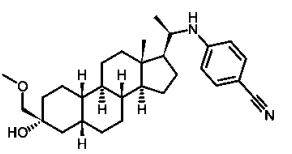
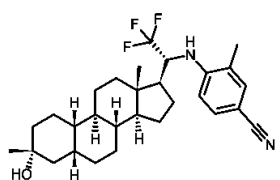
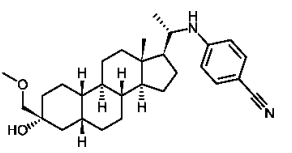
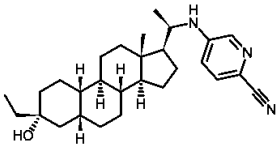
20

30

40

50

【表 1 - 4 0】

254		488	
255		489	
256		490	
257		491	

10

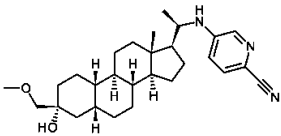
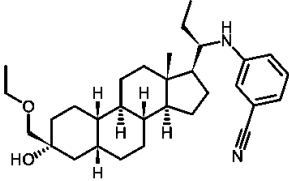
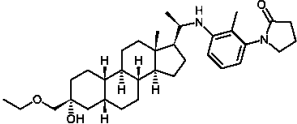
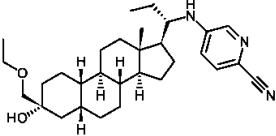
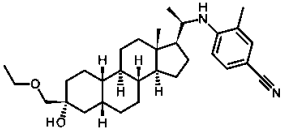
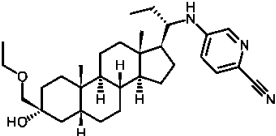
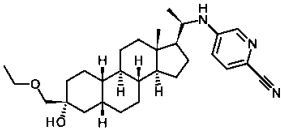
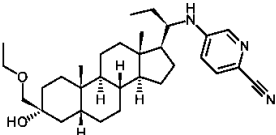
20

30

40

50

【表 1 - 4 1】

258		492	
259		493	
260		494	
261		495	

10

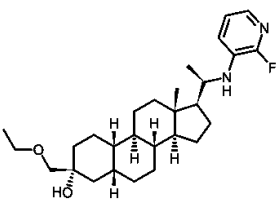
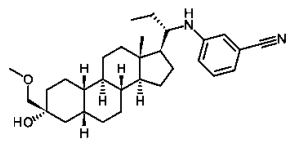
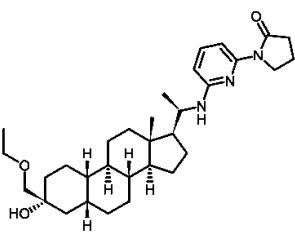
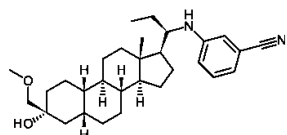
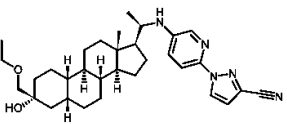
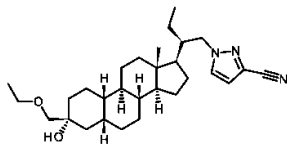
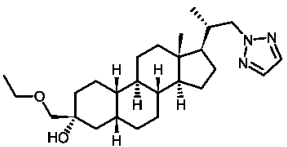
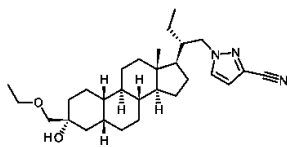
20

30

40

50

【表 1 - 4 2】

262		496	
263		497	
264		498	
265		499	

10

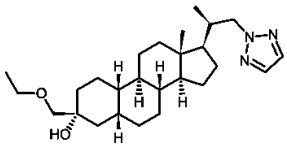
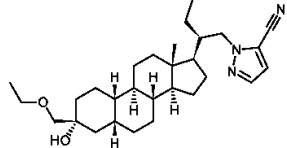
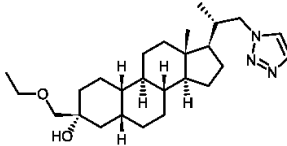
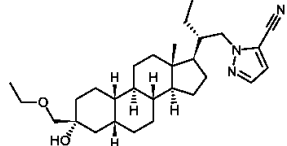
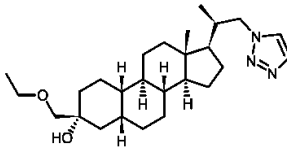
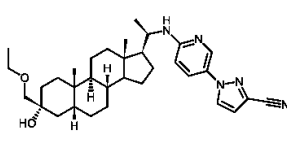
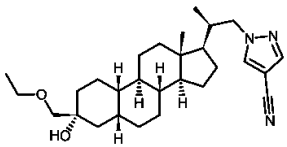
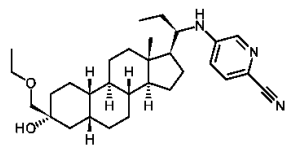
20

30

40

50

【表 1 - 4 3】

266		500	
267		501	
268		502	
269		503	

10

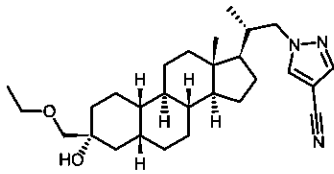
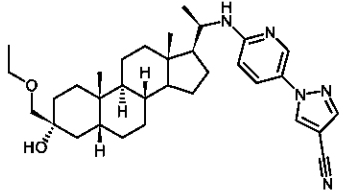
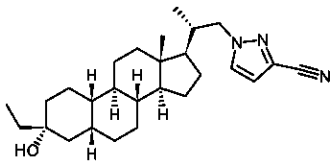
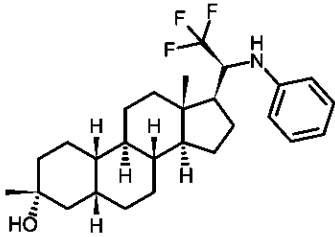
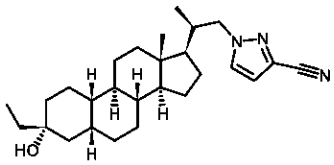
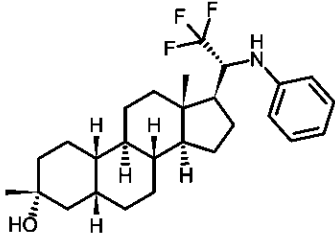
20

30

40

50

【表 1 - 4 4】

270		504		10
271		505		20
272		506		30

【0250】

本発明の例示的な化合物は、当業者に公知の方法または特定の参考文献の方法を使用して、以下の公知の出発物質から合成することができる。一態様では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物）の薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0251】

医薬組成物

一態様では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物）またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が本明細書で提供される。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、医薬組成物として有効量で提供される。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、治療有効量で提供される。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、予防有効量で提供される。

【0252】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、有効量の活性成分を含む。ある特定の実施形

10

20

30

40

50

態では、医薬組成物は、治療有効量の活性成分を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、予防有効量の活性成分を含む。

【0253】

本明細書で提供される医薬組成物は、種々の経路によって投与することができ、その経路には、限定されないが、経口（経腸）投与、非経口（注射による）投与、直腸投与、経皮投与、皮内投与、くも膜下腔内投与、皮下（SC）投与、静脈内（IV）投与、筋肉内（IM）投与、及び鼻腔内投与が含まれる。

【0254】

一般に、本明細書で提供される化合物は、有効量で投与される。実際に投与される化合物の量は、典型的には、治療対象の病態、選択した投与経路、投与する実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、及び反応、患者の症状の重症度などを含む関連する状況に照らして、医師が決定することになる。

【0255】

CNS障害の発症を予防するために使用される場合、本明細書で提供される化合物は、典型的には、医師の助言及び医師の監視の下、上に記載された投与量レベルで、病態を発症するリスクのある対象に投与されることになる。特定の病態を発症するリスクのある対象として、一般に、その病態の家族歴を有する対象、または遺伝子検査もしくはスクリーニングによってその病態の発症の影響を特に受けやすいと特定された対象が挙げられる。

【0256】

本明細書で提供される医薬組成物は、慢性的に投与することもできる（「慢性投与」）。慢性投与とは、長期間、例えば、3か月、6か月、1年、2年、3年、5年などにわたるか、または例えば、対象の余命期間にわたり無期限に継続できる、化合物またはその医薬組成物の投与を指す。ある特定の実施形態では、慢性投与とは、長期間にわたり血中に一定レベルで、例えば治療域内で化合物を提供することを意図する。

【0257】

本発明の医薬組成物はさらに、種々の投与方法を使用して送達することができる。例えば、ある特定の実施形態では、医薬組成物は、ボーラスとして、例えば、その化合物の血中濃度を有効レベルまで上昇させる目的で、与えることができる。ボーラス投与の位置は、身体全体に望まれる活性成分の全身レベルに応じて異なり、例えば、筋肉内または皮下のボーラス投与は、活性成分の緩徐放出を可能にし、一方で、静脈に直接送達されるボーラス（例えば、IV滴注による）は、はるかに高速な送達を可能にし、活性成分の血中濃度を有効レベルまで迅速に上昇させる。他の実施形態では、医薬組成物を連続注入として、例えば、IV滴注によって投与して、対象の身体内での活性成分の定常状態濃度の維持をもたらすことができる。さらに、なおもさらなる他の実施形態では、医薬組成物を最初にボーラス投与として投与した後、連続注入により投与してもよい。

【0258】

経口投与用の組成物は、バルク液体の溶液もしくは懸濁液、またはバルク粉末の形態をとり得る。しかしながら、より一般的には、組成物は、正確な投与を容易にする単位剤形で提供される。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物に対する単位投与量として適した物理的な個別単位を指し、各単位に、好適な医薬賦形剤とともに望ましい治療効果を得るように計算された所定量の活性物質を含有する。典型的な単位剤形として、液体組成物が事前秤量されたプレフィルド型のアンプルもしくは注射器、または固体組成物の場合には丸剤、錠剤、カプセル剤などが挙げられる。そのような組成物では、化合物は通常、少量成分（約0.1～約50重量%または好ましくは約1～約40重量%）であり、残部は、様々なビヒクルまたは賦形剤、及び目的とする投与形態を形成するのに役立つ加工助剤である。

【0259】

経口投与の場合、1日あたり1～5回、特に2～4回、典型的には3回の経口投与が、代表的なレジメンである。このような投与パターンを使用するとき、各用量で、本明細書で提供する化合物が約0.01～約20mg/kg与えられ、好ましい用量では、それぞ

10

20

30

40

50

れ約 0.1～約 10 mg/kg、特に約 1～約 5 mg/kg 与えられる。

【0260】

経皮用量は一般に、注射用量を使用して達成されるレベルと同等であるかまたはそれより低い血中レベルをもたらすように選択され、一般に、約 0.01～約 20 重量%、好ましくは、約 0.1～約 20 重量%、好ましくは、約 0.1～約 10 重量%、及びより好ましくは、約 0.5～約 15 重量%の範囲の量である。

【0261】

注射用量レベルは、すべて約 1～約 120 時間、特に 24～96 時間で、約 0.1 mg/kg/時～少なくとも 20 mg/kg/時の範囲である。適切な定常状態レベルを達成するために、約 0.1 mg/kg～約 10 mg/kg またはそれ以上の前負荷ボースも投与してもよい。最大総用量は、40～80 kg のヒト患者にとって約 5 g/日を越えないと予測される。

【0262】

経口投与に適した液体形態は、緩衝剤、懸濁化剤及び分散剤、着色剤、香料などを含む好適な水性または非水性のビヒクルを含み得る。固体形態は、例えば、以下の成分または類似する性質の化合物のいずれかを含み得る：結合剤（微結晶性セルロース、トラガカントゴム、またはゼラチンなど）；賦形剤（デンプンまたはラクトースなど）、崩壊剤（アルギン酸、Primogel、またはトウモロコシデンプンなど）；滑沢剤（ステアリン酸マグネシウムなど）；滑剤（コロイド状二酸化ケイ素など）；甘味剤（スクロースまたはサッカリンなど）；または着香剤（ペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジフレーバーなど）。

【0263】

注射用組成物は、典型的には、注射用滅菌生理食塩水もしくはリン酸緩衝生理食塩水、または当技術分野において公知の他の注射用賦形剤を基剤とするものである。前述の通り、そのような組成物中の活性化合物は、典型的には、少量成分、多くの場合は約 0.05～10 重量%であり、残部は注射用賦形剤などである。

【0264】

経皮組成物は、典型的には、活性成分（複数可）を含有する局所軟膏またはクリームとして製剤化される。軟膏として製剤化される場合、活性成分は、典型的には、パラフィン軟膏基剤または水混和性軟膏基剤と混和される。あるいは、例えば、水中油型クリーム基剤を含むクリームとして活性成分を製剤化してもよい。そのような経皮製剤は、当技術分野において周知されており、一般に、活性成分または製剤の皮膚浸透力または安定性を高める追加成分を含む。そのような公知の経皮製剤及び成分のすべてが、本明細書で提供される範囲内に包含される。

【0265】

本明細書で提供される化合物は、経皮デバイスによっても投与することができる。したがって、経皮投与は、容器型もしくは多孔質膜型のパッチ、または固体マトリックス種のパッチを用いて達成することもできる。

【0266】

経口投与用組成物、注射用組成物、または局所投与用組成物について上に記載した成分は、単に代表例にすぎない。他の材料ならびに加工手法などは、Part 8 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania に記載されており、これらは参照により本明細書に組み込まれる。

【0267】

本発明の化合物はまた、徐放形態でまたは徐放薬物送達系から投与することもできる。代表的な徐放材料の記載は、Remington's Pharmaceutical Sciences で参照することができる。

【0268】

本発明はまた、本発明の化合物の薬学的に許容される酸付加塩に関する。薬学的に許容される塩の調製に使用できる酸は、無毒性の酸付加塩、すなわち、薬理的に許容されるアニオンを含有する塩（例えば、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、パラートルエンスルホン酸塩など）を形成する酸である。

【0269】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物及び薬学的に許容される賦形剤、例えば、静脈内（IV）投与などの注射に適した組成物を含有する医薬組成物を提供する。

【0270】

薬学的に許容される賦形剤として、目的とする特定の剤形、例えば注射に適するようなあらゆる希釈剤または他の液体ビヒクル、分散助剤または懸濁助剤、表面活性剤、等張剤、防腐剤、滑沢剤などが挙げられる。医薬組成物の製剤化及び／または製造における一般的な検討事項は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)、及び Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005) で参照することができる。

【0271】

例えば、滅菌注射用水性懸濁液などの注射用調製物は、好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、公知の技術に従って製剤化することができる。用いることができる例示的な賦形剤として、水、滅菌生理食塩水もしくはリン酸緩衝生理食塩水、またはリンゲル液が挙げられるが、これらに限定されない。

【0272】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、シクロデキストリン誘導体をさらに含む。最も一般的なシクロデキストリンは、結合される糖部分上に任意選択で1つ以上の置換基（置換または非置換のメチル化、ヒドロキシアルキル化、アシル化、及びスルホアルキルエーテル置換が挙げられるが、これらに限定されない）を含む、それぞれ6個、7個、及び8個の α -1, 4結合グルコース単位からなる α -、 β -、及び γ -シクロデキストリンである。ある特定の実施形態では、シクロデキストリンは、スルホアルキルエーテル β -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）としても公知のスルホブチルエーテル β -シクロデキストリンである。例えば、米国特許第5,376,645号を参照のこと。ある特定の実施形態では、組成物は、ヘキサプロピル β -シクロデキストリンを含む。より具体的な実施形態では、組成物は、ヘキサプロピル β -シクロデキストリン（10～50%水溶液）を含む。

【0273】

注射用組成物は、例えば、細菌保持フィルターを通して濾過することにより、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体に溶解もしくは分散することができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことにより滅菌することができる。

【0274】

一般に、本明細書で提供される化合物は、有効量で投与される。実際に投与される化合物の量は、典型的には、治療対象の病態、選択した投与経路、投与する実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、及び反応、患者の症状の重症度などを含む関連する状況に照らして、医師が決定することになる。

【0275】

組成物は、正確な投与を容易にする単位剤形で提供される。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物に対する単位投与量として適した物理的な個別単位を指し、各単位に、好適な医薬賦形剤とともに望ましい治療効果を得るように計算された所定量の活性物質を含有する。典型的な単位剤形として、液体組成物が事前秤量されたプレフィル

10

20

30

40

50

ド型のアンブルまたは注射器が挙げられる。そのような組成物では、化合物は通常、少量成分（約0.1重量%～約50重量%または好ましくは約1重量%～約40重量%）であり、残部は、様々なビヒクルまたは担体、及び目的とする投与形態を形成するのに役立つ加工助剤である。

【0276】

本明細書で提供される化合物は、単一の活性剤として投与することも、または他の活性剤と組み合わせて投与することもできる。一態様では、本発明は、本発明の化合物と、別の薬理的活性剤との組み合わせ物を提供する。組み合わせでの投与は、当業者に明らかである任意の技術（例えば、個別投与、逐次投与、同時投与、及び交互投与が挙げられる）によって行うことができる。

10

【0277】

本明細書で提供される医薬組成物の記載は、ヒトへの投与に適する医薬組成物を主に対象とするが、そのような組成物は概ね、全ての種類の動物への投与に適していることを当業者は理解されるであろう。様々な動物への投与に適した組成物にするために、ヒトへの投与に適した医薬組成物を改変することは十分に理解されており、当業者の獣医薬理学者は、通常の実験を用いてそのような改変を設計及び／または実施することができる。医薬組成物の製剤化及び／または製造における一般的な検討事項は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005で参照することができる。

20

【0278】

一態様では、式（I）の化合物を含む組成物（例えば、固体組成物）が含まれるキットが提供される。

【0279】

使用及び治療の方法

一態様では、本明細書に記載の化合物、例えば、式（I）の化合物は、必要とする対象（例えば、レット症候群、脆弱X症候群、またはアンジェルマン症候群を有する対象）において、CNS関連障害（例えば、睡眠障害、うつ病などの気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、てんかん発作、記憶及び／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、血管疾患、物質乱用障害及び／または離脱症候群、または耳鳴り）を治療するための治療薬として有用であると想定される。GABA調節と関連する例示的なCNS病態として、睡眠障害[例えば、不眠症]、気分障害[例えば、うつ病（例えば、大うつ病性障害（MDD））、気分変調性障害（例えば、軽度のうつ病）、双極性障害（例えば、I型及び／またはII型）、不安障害（例えば、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害）、ストレス、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、強迫障害（例えば、強迫性障害（OCD））]、統合失調症スペクトラム障害[例えば、統合失調症、統合失調感情障害]、痙攣性疾患[例えば、てんかん（例えば、てんかん重積状態（SE））、発作]、記憶及び／または認知の障害[例えば、注意障害（例えば、注意欠陥多動障害（ADHD））]、認知症（例えば、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、脳血管性認知症）、運動障害[例えば、ハンチントン病、パーキンソン病]、人格障害[例えば、反社会的人格障害、強迫性人格障害]、自閉症スペクトラム障害（ASD）[例えば、自閉症、シナプス変性症などの自閉症の単一遺伝性症例、例えば、レット症候群、脆弱X症候群、アンジェルマン症候群]、疼痛[例えば、神経障害性疼痛、傷害関連疼痛症候群、急性疼痛、慢性疼痛]、外傷性脳損傷（TBI）、脳血管性疾患[例えば、脳卒中、虚血、血管奇形]、物質乱用障害及び／または離脱症候群[例えば、オピエート、コカイン、及び／またはアルコールに対する中毒]、及び耳鳴りが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0280】

ある特定の実施形態では、CNS関連障害は、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶及び／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペ

50

クトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、血管疾患、物質乱用障害及び／または離脱症候群、耳鳴り、またはてんかん重積状態である。ある特定の実施形態では、CNS関連障害はうつ病である。ある特定の実施形態では、CNS関連障害は分娩後うつ病である。ある特定の実施形態では、CNS関連障害は大うつ病性障害である。ある特定の実施形態では、大うつ病性障害は中等度の大うつ病性障害である。ある特定の実施形態では、大うつ病性障害は、重度の大うつ病性障害である。

【0281】

一態様では、対象において発作活動を軽減または予防する方法であって、そのような治療を必要とする対象に、本発明の化合物を有効量で投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、てんかん発作を軽減または予防する。

10

【0282】

さらに別の態様では、本発明の化合物と、別の薬理学的活性剤との組み合わせを提供する。本明細書で提供される化合物は、単一の活性剤として投与することも、または他の薬剤と組み合わせて投与することもできる。組み合わせでの投与は、当業者に明らかである任意の技術（例えば、個別投与、逐次投与、同時投与、及び交互投与が挙げられる）によって行うことができる。

【0283】

別の態様では、脳興奮性に関連する病態に罹患しやすい対象または罹患している対象において脳興奮性を治療または予防する方法であって、本発明の化合物を有効量で対象に投与することを含む方法を提供する。

20

【0284】

さらに別の態様では、対象においてストレスまたは不安を治療または予防する方法であって、そのような治療を必要とする対象に、本発明の化合物、またはその組成物を有効量で投与することを含む方法を提供する。

【0285】

さらに別の態様では、対象において不眠症を軽減または予防する方法であって、そのような治療を必要とする対象に、本発明の化合物、またはその組成物を有効量で投与することを含む方法を提供する。

【0286】

さらに別の態様では、睡眠を誘導し、正常な睡眠において見られるREM睡眠のレベルを実質的に維持する方法であって、実質的な反跳不眠症が誘導されない方法を提供し、この方法は、本発明の化合物を有効量で投与することを含む。

30

【0287】

さらに別の態様では、対象において月経前症候群（PMS）または産後うつ病（PND）を軽減または予防する方法であって、そのような治療を必要とする対象に、本発明の化合物を有効量で投与することを含む方法を提供する。

【0288】

さらに別の態様では、対象において気分障害を治療または予防する方法であって、そのような治療を必要とする対象に、本発明の化合物を有効量で投与することを含む方法を提供する。ある特定の実施形態では、気分障害はうつ病である。

40

【0289】

さらに別の態様では、本発明の化合物を治療有効量で対象に投与することによる、認知増強または記憶障害治療の方法を提供する。ある特定の実施形態では、この障害はアルツハイマー病である。ある特定の実施形態では、この障害はレット症候群である。

【0290】

さらに別の態様では、本発明の化合物を治療有効量で対象に投与することによる、注意障害の治療方法を提供する。ある特定の実施形態では、注意障害はADHDである。

【0291】

ある特定の実施形態では、化合物は対象に長期投与される。ある特定の実施形態では、化合物は対象に経口投与、皮下投与、筋肉内投与、または静脈内投与される。

50

【0292】

神経内分泌障害及び機能不全

神経内分泌障害及び機能不全の治療に使用できる方法を本明細書で提供する。本明細書で 사용되는場合、「神経内分泌障害」または「神経内分泌機能不全」とは、脳に直接関連する身体ホルモンの産生の不均衡によって引き起こされる種々の病態を指す。神経内分泌障害には、神経系と内分泌系との間の相互作用が関与する。視床下部及び脳下垂体は、ホルモンの産生を制御する脳の2領域であるため、例えば外傷性脳損傷による、視床下部または脳下垂体への損傷は、ホルモンの産生及び脳の他の神経内分泌機能に影響する可能性がある。いくつかの実施形態では、神経内分泌障害または機能不全は、女性の健康障害または病態（例えば、本明細書に記載のウィメンズヘルス障害または病態）に関連する。いくつかの実施形態では、ウィメンズヘルス障害または病態に関連する神経内分泌障害または機能不全は、多嚢胞性卵巣症候群である。

10

【0293】

神経内分泌障害の症状としては、限定されないが、行動性、情動性、及び睡眠関連の症状、生殖機能に関連する症状、ならびに身体症状が挙げられ、それには、限定されないが、疲労、記憶不良、不安、うつ、体重増加または減少、情動不安定、集中力欠如、注意困難、性欲減退、不妊、無月経、筋肉量の低下、腹部体脂肪の増加、低血圧、低心拍数、脱毛、貧血、便秘、寒冷不耐性、及び皮膚乾燥が含まれる。

【0294】

神経変性疾患及び障害

本明細書に記載の方法は、神経変性疾患及び障害の治療に使用することができる。「神経変性疾患」という用語は、ニューロンの構造もしくは機能の進行性の喪失、またはニューロンの死に伴う疾患及び障害を包含する。神経変性疾患及び障害として、アルツハイマー病（軽症、中等度、または重度の認知障害の関連症状を含む）；筋萎縮性側索硬化症（ALS）；無酸素性及び虚血性の損傷；運動失調及び痙攣（治療及び予防のため、ならびに統合失調感情障害によってまたは統合失調症の治療に使用される薬物によって引き起こされる発作の予防のためを含む）；良性健忘；脳浮腫；マクラウド神経有棘赤血球症候群（MLS）を含む小脳性運動失調；閉鎖性頭部損傷；昏睡；挫傷による損傷（例えば、脊椎損傷及び頭部損傷）；多発梗塞性認知症及び老年認知症を含む認知症；意識の障害；ダウン症候群；薬物性パーキンソン病または投薬性パーキンソン病（精神遮断薬誘発性の急性アカシジア、急性ジストニア、パーキンソニズム、もしくは遅発性ジスキネジア、神経遮断薬による悪性症候群、または投薬誘発性の体位振戦など）；てんかん；脆弱X症候群；ジルドラトウレット症候群；頭部外傷；難聴及び聴覚障害；ハンティングトン病；レノックス症候群；レボドーパ誘発性ジスキネジア；精神遅滞；運動不能及び無動（硬直）症候群を含む運動障害（脳幹神経石灰化症、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症、パーキンソニズム-A L S 認知症複合症、パーキンソン病、脳炎後パーキンソン症候群、及び進行性核上麻痺を含む）；筋痙攣及び筋痙縮または筋力低下に関連する障害（舞踏病（例えば、良性遺伝性舞踏病、薬物誘発性舞踏病、片側バリスム、ハンチントン病、神経有棘赤血球症、シデナム舞踏病、及び症候性舞踏病）、ジスキネジア（複合チック、単純チック、及び無症候性チックなどのチックを含む）、ミオクローヌス（全身性ミオクローヌス及び限局性シロクローヌスを含む）、振戦（安静時振戦、体位振戦、及び企図時振戦など）、ならびにジストニア（体幹ジストニア、筋緊張異常性書痙、片麻痺性ジストニア、発作性ジストニア、及び限局性ジストニア、例えば、眼瞼痙攣、顎関節ジストニア、ならびに痙性発声障害及び痙性斜頸を含む）など）；ニューロン損傷（眼損傷、網膜症、または眼の黄斑変性症を含む）；脳卒中、血栓塞栓性脳卒中、出血性卒中、脳虚血、脳血管痙攣、低血糖症、健忘症、低酸素症、無酸素症、周産期仮死、及び心拍停止に続く神経毒性障害；パーキンソン病；発作；てんかん発作重積状態；脳卒中；耳鳴り；結節性硬化症、ならびにウイルス感染誘発性神経変性（例えば、後天性免疫不全症候群（AIDS）及び脳症により引き起こされるもの）が挙げられるが、これらに限定されない。神経変性疾患には、限定されないが、脳卒中、血栓塞栓性脳卒中、出血性卒中、脳虚血、脳血管痙攣、低

20

30

40

50

血糖症、健忘症、低酸素症、無酸素症、周産期仮死、及び心拍停止に続く神経毒性障害も含まれる。神経変性疾患を治療または予防する方法はまた、神経変性障害に特徴的であるニューロン機能の喪失を治療または予防することを含む。

【0295】

気分障害

本明細書ではまた、気分障害、例えば、臨床的うつ病、産後うつ病または分娩後うつ病、周産期うつ病、非定型うつ病、メランコリーうつ病、精神病性大うつ病、緊張性うつ病、季節性感情障害、気分変調症、二重うつ病、抑うつ性人格障害、反復性短期うつ病、小うつ病性障害、双極性障害または躁うつ病性障害、慢性病状に起因するうつ病、治療抵抗性うつ病、難治性うつ病、自殺性、希死念慮、または自殺行動を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、うつ病（例えば、中等度または重度のうつ病）に罹患している対象に治療効果を提供する。いくつかの実施形態では、気分障害は、本明細書に記載の疾患または障害（例えば、神経内分泌疾患及び障害、神経変性疾患及び障害（例えば、てんかん）、運動障害、振戦（例えば、パーキンソン病）、ウィメンズヘルス障害または病態）に関連している。

【0296】

臨床的うつ病は、大うつ病、大うつ病性障害（MDD）、重度のうつ病、単極性うつ病、単極性障害、及び反復性うつ病としても知られ、低自尊心及び通常は楽しめる活動への興味または喜びの喪失を伴う広汎性及び持続性の気分の落ち込みを特徴とする精神障害を指す。臨床的うつ病を有する人によっては、睡眠障害、体重減少が生じ、概して動揺及び苛立ちを感じる。臨床的うつ病は、個人がどのように感じるか、考えるか、及び行動するかに影響し、種々の情動的及び身体的な問題に至る場合がある。臨床的うつ病を有する個人は、日々の活動を営む上で困難を伴うことがあり、生きていく価値がないかのように感じることがある。

【0297】

周産期うつ病とは、妊娠中のうつ病を指す。症状としては、易刺激性、涙もろい、不穏、睡眠障害、極度の疲労（情動的及び／または身体的）、食欲の変化、集中困難、不安及び／または心配の増加、乳児及び／または胎児からの断絶感、ならびに以前は楽しめた活動への興味の喪失が挙げられる。

【0298】

産後うつ病（PND）は、分娩後うつ病（PPD）とも称され、出産後の女性が患う臨床的うつ病の一種を指す。症状には、悲哀、疲労、睡眠及び食習慣の変化、性欲減退、涙もろさのエピソード、不安、ならびに易刺激性を含み得る。いくつかの実施形態では、PNDは治療抵抗性うつ病（例えば、本明細書に記載の治療抵抗性うつ病）である。いくつかの実施形態では、PNDは難治性うつ病（例えば、本明細書に記載の難治性うつ病）である。

【0299】

いくつかの実施形態では、PNDを有する対象は、妊娠中にうつ病またはうつ病症状も経験したことがある。このうつ病を本明細書で周産期うつ病と称する。一実施形態では、周産期うつ病を経験している対象は、PNDを経験するリスクが高い。

【0300】

非定型うつ病（AD）は、気分反応性（例えば、逆説的無快感症）及び積極性、著しい体重増加または食欲亢進を特徴とする。ADに罹患している患者は、過眠または傾眠（過眠症）、四肢重感、及び知覚された対人拒絶に対する過敏性の結果としての重大な社会性障害も有し得る。

【0301】

メランコリーうつ病は、大半または全ての活動に対する喜びの喪失（無快感症）、楽しい刺激への無反応、悲嘆もしくは喪失よりも明白な抑うつ気分、過度の体重減少、または過度の罪悪感を特徴とする。

【0302】

精神病性大うつ病（PMD）または精神病性うつ病とは、個人が妄想及び幻覚などの精神病性の症状を経験する、大うつ病エピソード、特にメランコリー性質の大うつ病エピソードを指す。

【0303】

緊張性うつ病とは、運動行動の障害及び他の症状を伴う大うつ病を指す。個人は緘黙及び昏迷になることがあり、無動になるか、あるいは無目的もしくは奇異な運動を示す。

【0304】

季節性感情障害（SAD）とは、秋または冬に現れる季節性パターンのうつ病エピソードを個人が有する季節性うつ病の一種を指す。

【0305】

気分変調症とは、単極性うつ病に関連する病態を指し、同一の身体的及び認知的な問題を発症する。それほど重度ではなく、長期間（例えば、少なくとも2年）続く傾向がある。

【0306】

二重うつ病とは、相当な抑うつ気分（気分変調症）が少なくとも2年続き、途中で大うつ病の期間を伴うものを指す。

【0307】

抑うつ性人格障害（DPD）とは、抑うつ特性を有する人格障害を指す。

【0308】

反復性短期うつ病（RBD）とは、個人が1か月に約1回、抑うつ性エピソードを有し、その各エピソードが、2週間以下の短期間、典型的には2～3日未満継続する病態を指す。

【0309】

小うつ病性障害または小うつ病とは、少なくとも2つの症状が2週間存在するうつ病を指す。

【0310】

双極性障害または躁うつ病性障害は、情動の高揚（躁病または軽躁病）と低迷（うつ病）を含む極端な気分変動を引き起こす。躁病の期間中、個人は、感情または行動に異常な多幸感、活力、または易怒性が生じることがある。そのような個人は、ほとんど結果を顧みずに思慮に欠けた決断をすることが多い。通常は睡眠欲求が低下する。うつ病期間には、涙もろく、他者とあまり視線を合わさず、人生に対して悲観的になることがある。この障害を有する者の自殺リスクは、20年間で6%超と高く、30～40%が自傷を起こす。不安障害及び物質乱用障害などの他の精神衛生上の問題を双極性障害と併発することがよくある。

【0311】

慢性病状に起因するうつ病とは、がんなどの慢性病状、すなわち慢性疼痛、化学療法、慢性ストレスによって引き起こされるうつ病を指す。

【0312】

治療抵抗性うつ病とは、個人がうつ病の治療を受けているが症状が改善しない状態を指す。例えば、抗うつ薬または心理カウンセリング（精神療法）は、治療抵抗性うつ病を有する個人のうつ症状を緩和しない。症例によっては、治療抵抗性うつ病を有する個人は、症状が改善されるが再発する。難治性うつ病は、三環系抗うつ薬、MAOI、SSRI、及び阻害薬及び／または抗不安薬の二重摂取及び三重摂取を含む標準的な薬理学的治療、ならびに非薬理学的治療（例えば、精神療法、電気ショック療法、迷走神経刺激、及び／または経頭蓋磁気刺激）に対して抵抗性である、うつ病に罹患している患者に起こる。

【0313】

術後うつ病とは、外科的処置後も（例えば、死に直面した結果として）続くうつ感情を指す。例えば、悲哀または空虚な気分を持続的に感じる、通常は楽しんでいた趣味及び活動への喜びまたは興味を失う、あるいは無価値感または絶望感を持続的に感じるがある。

【0314】

ウィメンズヘルス病態または障害に関連する気分障害とは、ウィメンズヘルス病態または障害（例えば、本明細書に記載）に関連する（例えば、それに起因する）気分障害（例えば、うつ病）を指す。

【0315】

自殺性、希死念慮、自殺行動とは、個人が自殺を図る傾向を指す。希死念慮は、自殺についての思念または自殺への異常な執着に関係する。希死念慮の範囲は、例えば、一過性の思いつきから広汎な思念、詳細な計画、ロールプレイング、不完全な企図まで、著しく異なる。症状としては、自殺について語る、自殺を図る手段を入手する、社会的接触から離脱する、死にとらわれる、ある状況に関する閉塞感または絶望感を感じる、アルコールまたは薬物の使用が増える、危険なことまたは自滅的なことを行う、二度と会えないかのように人々に別れを告げるといったことが挙げられる。

10

【0316】

うつ病の症状としては、持続的な不安感または悲哀感、無力感、絶望感、厭世観、無価値感、低活力、焦燥感、睡眠困難、不眠、易刺激性、疲労感、運動困難、楽しい活動または趣味への興味喪失、集中力の低下、活力低下、低自尊心、肯定的思考または計画の欠如、過剰睡眠、過食、食欲喪失、不眠症、自傷、自殺思念、及び自殺企図が挙げられる。症状の有無、重度、頻度、及び持続期間は、症例ごとに異なる場合がある。うつ病の症状及びその緩和は、医師または心理学者によって（例えば、精神状態の検査により）確認することができる。

【0317】

20

いくつかの実施形態では、この方法は、公知のうつ病評価尺度、例えば、ハミルトンうつ病（HAM-D）評価尺度、臨床全般印象改善尺度（CGI）、及びモンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）で対象をモニタリングすることを含む。いくつかの実施形態では、対象が示したハミルトンうつ病（HAM-D）合計スコアの減少によって治療効果を決定することができる。HAM-D合計スコアの減少は、4、3、2、もしくは1日以内；または96、84、72、60、48、24、20、16、12、10、8時間以内に発生する可能性がある。特定の治療期間にわたり、治療効果を評価することができる。例えば、治療効果は、本明細書に記載の化合物、例えば式（I）の化合物を投与した後のHAM-D合計スコアのベースラインからの減少によって決定することができる（例えば、投与後12、24、もしくは48時間；または24、48、72、もしくは96時間以上；または1日、2日、14日、21日、もしくは28日；または1週間、2週間、3週間、もしくは4週間；または1か月、2か月、6か月、もしくは10か月；または1年、2年、もしくは生涯）。

30

【0318】

いくつかの実施形態では、対象は、軽度のうつ病性障害、例えば軽度の大うつ病性障害を有する。いくつかの実施形態では、対象は、中等度のうつ病性障害、例えば中等度の大うつ病性障害を有する。いくつかの実施形態では、対象は、重度のうつ病性障害、例えば重度の大うつ病性障害を有する。いくつかの実施形態では、対象は、極めて重度のうつ病性障害、例えば、極めて重度の大うつ病性障害を有する。いくつかの実施形態では、対象のベースラインHAM-D合計スコア（すなわち、本明細書に記載の化合物、例えば式（I）の化合物による治療前）は、少なくとも24である。いくつかの実施形態では、対象のベースラインHAM-D合計スコアは、少なくとも18である。いくつかの実施形態では、対象のベースラインHAM-D合計スコアは、両端を含め14～18である。いくつかの実施形態では、対象のベースラインHAM-D合計スコアは、両端を含め19～22である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば式（I）の化合物による治療前の対象のHAM-D合計スコアは、23以上である。いくつかの実施形態では、ベースラインスコアは、少なくとも10、15、または20である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば式（I）の化合物による治療後の対象のHAM-D合計スコアは、約0～10（例えば、10未満；0～10、0～6、0～4、0～3、0～2、または1.8）である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物、

40

50

例えば式 (I) の化合物による治療後のHAM-D合計スコアは、10未満、すなわち7、5、または3である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば式 (I) の化合物による治療後、HAM-D合計スコアは、約20~30 (例えば、22~28、23~27、24~27、25~27、26~27) のベースラインスコアから、約0~10 (例えば、10未満; 0~10、0~6、0~4、0~3、0~2、または1.8) のHAM-D合計スコアに減少する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えばベースラインHAM-D合計スコアから式 (I) の化合物による治療後のHAM-D合計スコアにおける減少は、少なくとも1、2、3、4、5、7、10、25、40、50、または100分の1である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えばベースラインHAM-D合計スコアから式 (I) の化合物による治療後のHAM-D合計スコアにおける減少率は、少なくとも50% (例えば、60%、70%、80%、または90%) である。いくつかの実施形態では、治療効果は、ベースラインHAM-D合計スコアと比較した、本明細書に記載の化合物、例えば式 (I) の化合物による治療後 (例えば、投与後12、24、48時間; または24、48、72、96時間以上; または1日、2日、14日、もしくはそれ以上) のHAM-D合計スコアの減少で測定され、これは少なくとも10、15、または20ポイントである。

【0319】

いくつかの実施形態では、うつ病性障害、例えば大うつ病性障害を治療する方法は、14、10、4、3、2、もしくは1日、または24、20、16、12、10、または8時間以内に (例えば、ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) の減少によって測定される) 治療効果をもたらす。いくつかの実施形態では、うつ病性障害、例えば大うつ病性障害を治療する方法は、本明細書に記載の化合物、例えば式 (I) の化合物による治療の初日または2日目までに (例えば、HAM-D合計スコアの統計的有意な減少により決定される) 治療効果をもたらす。いくつかの実施形態では、うつ病性障害、例えば大うつ病性障害を治療する方法は、本明細書に記載の化合物、例えば式 (I) の化合物による治療の開始から14日以内に (例えば、HAM-D合計スコアの統計的有意な減少により決定される) 治療効果をもたらす。いくつかの実施形態では、うつ病性障害、例えば大うつ病性障害を治療する方法は、本明細書に記載の化合物、例えば式 (I) の化合物による治療の開始から21日以内に (例えば、HAM-D合計スコアの統計的有意な減少により決定される) 治療効果をもたらす。いくつかの実施形態では、うつ病性障害、例えば大うつ病性障害を治療する方法は、本明細書に記載の化合物、例えば式 (I) の化合物による治療の開始から28日以内に (例えば、HAM-D合計スコアの統計的有意な減少により決定される) 治療効果をもたらす。いくつかの実施形態では、治療効果は、本明細書に記載の化合物、例えば、式 (I) の化合物による治療 (例えば、本明細書に記載の化合物、例えば式 (I) の化合物による14日間、1日1回の治療) 後のHAM-D合計スコアのベースラインからの減少である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば式 (I) の化合物による治療前の対象のHAM-D合計スコアは、少なくとも24である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば式 (I) の化合物による治療前の対象のHAM-D合計スコアは、少なくとも18である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば式 (I) の化合物による治療前の対象のHAM-D合計スコアは、両端を含め14~18である。いくつかの実施形態では、ベースラインHAM-D合計スコアと比較した、本明細書に記載の化合物、例えば式 (I) の化合物による対象の治療後のHAM-D合計スコアの減少は、少なくとも10である。いくつかの実施形態では、ベースラインHAM-D合計スコアと比較した、本明細書に記載の化合物、例えば式 (I) の化合物による対象の治療後のHAM-D合計スコアの減少は、少なくとも15 (例えば、少なくとも17) である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば式 (I) の化合物による対象の治療に伴うHAM-D合計スコアは、6~8の範囲の数以下である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば式 (I) の化合物による対象の治療に伴うHAM-D合計スコアは、7以下である。

【0320】

いくつかの実施形態では、方法は、14、10、4、3、2、もしくは1日以内、または24、20、16、12、10、もしくは8時間以内に（例えば、臨床全般印象改善尺度（CGI）の減少によって測定される）治療効果をもたらす。いくつかの実施形態では、CNS障害は、うつ病性障害、例えば大うつ病性障害である。いくつかの実施形態では、うつ病性障害、例えば大うつ病性障害の治療方法は、治療期間の2日目までに治療効果をもたらす。いくつかの実施形態では、治療効果は、治療期間終了時（例えば、投与後14日目）でのCGIスコアのベースラインからの減少である。

【0321】

いくつかの実施形態では、方法は、14、10、4、3、2、もしくは1日以内、または24、20、16、12、10、もしくは8時間以内に（例えば、モンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）の減少によって測定される）治療効果をもたらす。いくつかの実施形態では、CNS障害は、うつ病性障害、例えば大うつ病性障害である。いくつかの実施形態では、うつ病性障害、例えば大うつ病性障害の治療方法は、治療期間の2日目までに治療効果をもたらす。いくつかの実施形態では、治療効果は、治療期間終了時（例えば、投与後14日目）でのMADRSスコアのベースラインからの減少である。

【0322】

大うつ病性障害の治療効果は、対象が示すモンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）スコアの減少によって決定することができる。例えば、MADRSスコアは、4、3、2、もしくは1日以内；または96、84、72、60、48、24、20、16、12、10、8時間以内に減少する可能性がある。モンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）は、（外見に表出される悲哀、言葉で表現された悲哀、内的緊張、睡眠減少、食欲減退、集中困難、制止、感情の欠如、悲観的思考、及び自殺思念に関する）10項目の診断質問票であり、精神科医はこれを使用して、気分障害を有する患者のうつ病エピソードの重症度を測定する。

【0323】

いくつかの実施形態では、この方法は、4、3、2、1日以内；24、20、16、12、10、8時間以内に（例えば、エジンバラ産後うつ病質問票（EPDS）の減少によって測定される）治療効果をもたらす。いくつかの実施形態では、治療効果は、EPDSによって測定される改善である。

【0324】

いくつかの実施形態では、方法は、4、3、2、1日以内；24、20、16、12、10、8時間以内に（例えば、全般性不安障害7項目尺度（GAD-7））の減少によって測定される）治療効果をもたらす。

【0325】

不安障害

本明細書では、不安障害（例えば、全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害、恐怖症、心的外傷後ストレス障害）を治療するための方法を提供する。不安障害とは、数種の異なる形態の異常で病的な恐怖と不安を網羅する、包括的な用語である。現在の精神医学的診断基準は、多種多様な不安障害を識別している。

【0326】

全般性不安障害は、何らかの1つの目的または状況に集中しない長期間の不安を特徴とする一般的な慢性障害である。全般性不安に罹患している者は、非特異的な持続性の恐怖と心配を経験し、日常の些細な事柄を過剰に心配するようになる。全般性不安障害は、高齢成人が患う最も一般的な不安障害である。

【0327】

パニック障害では、患者は、振戦、震え、錯乱、眩暈、悪心、呼吸困難を特徴とすることが多い、短時間の強い恐怖及び懸念の発作に悩まされる。APAにより、突発的に起こり、10分未満でピークに達する恐怖または不快と定義される、このようなパニック発作は、数時間持続することがあり、ストレス、恐怖、または運動によってさえも誘発され得るが、特定の原因が常に明白であるとは限らない。再発性の予期しないパニック発作に加

10

20

30

40

50

えて、パニック障害の診断はまた、上記発作が慢性的な結果（その発作の潜在的な影響に対する心配、将来の発作に対する持続的な恐怖、またはその発作に関連する著しい行動変化のいずれか）を有することを必要とする。したがって、パニック障害に罹患している者は、特定のパニックエピソード以外の症状をも経験する。多くの場合、パニック罹患者が通常の心拍変化を認めると、心臓に何か問題があると考えたり、別のパニック発作が起こるのではないかと考えたりする。場合によって、パニック発作中に身体機能知覚の高ぶり（過覚醒）が起こり、知覚された生理学的変化が生命を脅かす可能性のある疾患であると解釈される（すなわち、極度の心気症）。

【0328】

強迫性障害とは、不安障害の一種であり、主として反復性の強迫観念（窮迫した、持続性の、侵入的な思考または心像）及び強迫行為（特定の動作または習慣的行為を行おうとする衝動）を特徴とする。OCDの思考パターンは、実際には存在しない原因関係への信念に関わるがゆえに、迷信に喩えられる場合がある。過程が全く非論理的である場合が多く、例えば、危害が迫っているという強迫観念を軽減するために、ある特定のパターンでの歩行という強迫行動を採る場合がある。さらに多くの症例において、この強迫行為は全く不可解であり、単に神経過敏により誘発される習慣的行為を完遂したいという衝動である。症例のうちの少数では、OCDの患者は、明白な強迫行為なしに強迫観念のみを経験する場合があり、より少数の患者は、強迫行為のみを経験する。

10

【0329】

不安障害の最大の単独カテゴリーは、恐怖症のものであり、これには、特定の刺激または状況によって恐怖及び不安が誘発される全症例が含まれる。患者は典型的には、自己の恐怖の対象（動物をはじめ、場所、体液に至るまで、あらゆるものであり得る）に遭遇することから生じる恐ろしい結果を予期する。

20

【0330】

心的外傷後ストレス障害、すなわちPTSDとは、外傷性の経験から生じる不安障害である。心的外傷後ストレスは、極端な状況、例えば、戦闘、強姦、人質状態、さらには重大事故から生じ得る。これはまた、重大なストレス要因に長期間にわたり（慢性的に）晒されることから生じ得る（例えば、個別戦には耐えても戦闘が継続すると対処できなくなる兵士）。一般的な症状として、フラッシュバック、回避行動、及びうつ病が挙げられる。

【0331】

30

ウィメンズヘルス障害

本明細書では、ウィメンズヘルス関連の病態または障害を治療するための方法を提供する。ウィメンズヘルス関連の病態または障害として、婦人科系の健康状態及び障害（例えば、月経前症候群（PMS）、月経前不快気分障害（PMDD））、妊娠の問題（例えば、流産、中絶）、不妊症及び関連障害（例えば、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS））、その他の障害及び病態、ならびに女性の全体的な健康及びウェルネスに関連する問題（例えば、月経閉止）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0332】

女性が患う婦人科系の健康状態及び障害として、月経及び月経不順；尿失禁及び骨盤底障害を含む尿路の健康状態；ならびに細菌性膣症、膣炎、子宮筋腫、及び外陰部疼痛症のような障害が挙げられる。

40

【0333】

月経前症候群（PMS）とは、女性の生理の1週間～2週間前に起こる身体的及び情動的な症状を指す。症状は多様であるが、出血、気分変動、乳房の圧痛、過食、疲労、易刺激性、にきび、及びうつ病を含み得る。

【0334】

月経前不快気分障害（PMDD）は、PMSの重症型である。PMDDの症状はPMSと類似するが、より重症であり、仕事、社会活動、及び人間関係に支障をきたす場合がある。PMDDの症状として、気分変動、抑うつ気分または絶望感、顕著な怒り、対人的葛藤の増加、緊張及び不安、易刺激性、通常の活動への興味の低下、集中困難、疲労、食欲

50

の変化、制御不能または抗し難い感情、睡眠障害、身体的問題（例えば、むくみ、乳房の圧痛、浮腫、頭痛、関節痛、または筋肉痛）が挙げられる。

【0335】

妊娠の問題として、妊娠前管理及び出生前管理、妊娠中断（流産及び死産）、早期分娩及び早産、乳児突然死症候群（SIDS）、授乳、及び先天異常が挙げられる。

【0336】

流産とは、妊娠の初期20週以内に自然に終了する妊娠を指す。

【0337】

中絶とは、妊娠の初期28週の期間に実施され得る、妊娠の意図的な中断を指す。

【0338】

不妊症及び関連障害として、子宮筋腫、多嚢胞性卵巣症候群、子宮内膜症、及び原発性卵巣機能不全が挙げられる。

【0339】

多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）とは、生殖年齢の女性における内分泌系障害を指す。PCOSは、女性における男性ホルモンの上昇に起因する一連の症状である。PCOSを有する女性の大半で、卵巣に多数の小さい嚢胞が増殖する。PCOSの症状として、月経不順、無月経、過多月経、体及び顔の多毛、にきび、骨盤痛、妊娠困難、ならびに肥厚し黒ずんだビロード状の皮膚斑が挙げられる。PCOSは、2型糖尿病、肥満、閉塞性睡眠時無呼吸、心臓疾患、気分障害、及び子宮内膜癌を含む病態に付随し得る。

【0340】

女性のみが患う他の障害及び病態として、ターナー症候群、レット症候群、ならびに卵巣癌及び子宮頸癌が挙げられる。

【0341】

女性の全体的な健康及びウェルネスに関する問題として、女性に対する暴力、障害のある女性とその特有の困難、骨粗鬆症及び骨の健康、ならびに月経閉止が挙げられる。

【0342】

月経閉止期とは、女性の最後の月経後の12か月を指し、月経周期の終了を特徴とする。月経閉止期は通常、女性の40代または50代に起こる。月経閉止期の身体的症状（顔面潮紅など）及び情動的な症状は、睡眠を妨害する、活力を低下させる、不安または悲哀感もしくは喪失感を誘発する場合がある。月経閉止には、自然閉経及び外科的閉経が含まれ、外科的閉経とは、手術などの事象（例えば、子宮摘出術、卵巣摘出術、がん）に誘発される月経閉止の一種である。これは、放射線、化学療法、または他の薬物療法などによって卵巣が深刻な損傷を受けた場合に誘発される。

【0343】

てんかん

式（I）の化合物もしくは薬学的に許容される塩、または薬学的に許容される組成物は、本明細書に記載の方法、例えば、てんかん、てんかん重積状態、または発作などの本明細書に記載の障害の治療に使用することができる。

【0344】

てんかんは、経時的に繰り返される発作を特徴とする脳障害である。てんかんの種類には、全般てんかん、例えば、小児欠神てんかん、若年ミオクロニーてんかん、覚醒時に大発作を伴うてんかん、ウェスト症候群、レノックス・ガストー症候群、部分てんかん、例えば、側頭葉てんかん、前頭葉てんかん、良性局在性小児てんかんを含み得るが、これらに限定されない。

【0345】

てんかん発作

本明細書に記載の化合物及び方法は、てんかん発作の治療または予防に使用することができる。てんかん発作は、正常な脳がてんかんを発症する逐次的な過程である（発作が起こる慢性病態）。てんかん発作は、初期損傷により突然引き起こされたニューロン損傷に起因する（例えば、てんかん重積状態）。

10

20

30

40

50

【0346】

てんかん重積状態（SE）

てんかん重積状態（SE）は、例えば、痙攣性てんかん重積状態、例えば、早期てんかん重積状態、確定済みてんかん重積状態、難治性てんかん重積状態、超難治性てんかん重積状態；非痙攣性てんかん重積状態、例えば、全般てんかん重積状態、複雑部分てんかん重積状態；全般周期性てんかん様放電；及び周期性一側性てんかん放電を含み得る。痙攣性てんかん重積状態は、痙攣性てんかん重積発作の存在を特徴とし、早期てんかん重積状態、確定済みてんかん重積状態、難治性てんかん重積状態、超難治性てんかん重積状態を含み得る。早期てんかん重積状態は、一次治療で治療される。確定済みてんかん重積状態は、一次療法による治療にもかかわらず持続し、二次療法が実施されるてんかん重積発作を特徴とする。難治性てんかん重積状態は、一次療法及び二次療法による治療にもかかわらず持続し、全身麻酔薬が全身投与されるてんかん重積発作を特徴とする。超難治性てんかん重積状態は、一次療法、二次療法、及び24時間以上の全身麻酔薬による治療にもかかわらず持続するてんかん重積発作を特徴とする。

10

【0347】

非痙攣性てんかん重積状態は、例えば、焦点性非痙攣性てんかん重積状態、例えば、複雑部分非痙攣性てんかん重積状態、単純部分非痙攣性てんかん重積状態、潜在性非痙攣性てんかん重積状態；全般非痙攣性てんかん重積状態、例えば、遅発性欠神非痙攣性てんかん重積状態、非定型欠神非痙攣性てんかん重積状態、または定型欠神非痙攣性てんかん重積状態を含み得る。

20

【0348】

式（I）の化合物もしくは薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される組成物は、また、CNS障害、例えば、外傷性脳損傷、てんかん重積状態、例えば、痙攣性てんかん重積状態、例えば、早期てんかん重積状態、確立したてんかん重積状態、難治性てんかん重積状態、超難治性てんかん重積状態；非痙攣性てんかん重積状態、例えば、全般てんかん重積状態、複雑部分てんかん重積状態；全身性周期性てんかん様放電；及び周期性一側性てんかん放電を有する対象に、発作発症前に予防薬として投与することもできる。

【0349】

発作

発作は、脳における異常な電気的活動エピソード後に起こる身体的所見または行動変化である。「発作」という用語は、多くの場合、「痙攣」と同義に使用される。痙攣は、人体が急速かつ制御不能に震えるときである。痙攣の間、人間の筋肉は収縮と弛緩を繰り返す。

30

【0350】

行動及び脳活動の種類に基づいて、発作は、全般及び部分（限局性または焦点性とも呼ばれる）という2つの大きなカテゴリーに分類される。発作の種類を分類することは、医師が患者にてんかんがあるかどうかを診断する際に有益である。

【0351】

全般発作は、脳全体からの電気的興奮によって生じるが、一方の部分発作は、（少なくとも早期は）脳の比較的小さい部分における電気的興奮によって生じる。発作を生じさせる脳の部分を焦点と呼ぶこともある。

40

【0352】

全般発作は6種類存在する。最も一般的かつ劇症であるがゆえに、最も周知されているのが、大発作とも呼ばれる全身痙攣である。この種の発作では、患者は意識を失い、通常は失神する。意識消失に続いて、全身強直（「強直」期の発作と呼ばれる）が30～60秒間、次に激しい痙攣発作（「間代」期）が30～60秒間続いた後、患者は深い睡眠状態に入る（「発作後」または発作後期）。大発作時には、咬舌及び尿失禁などの損傷及び事故が起こることがある。

【0353】

欠神発作は、症状が皆無に等しいかまたは皆無である、短時間（わずか数秒）の意識消

50

失を引き起こす。典型的には、患者（大半は小児）が動作を中断して、一点をぼんやり見つめる。このような発作は突然始まって突然終わり、1日に数回発生することがある。患者は通常、「時間の経過」を認知できる場合を除いて、発作が起きていることを自覚していない。

【0354】

ミオクロニー発作は、通常は身体の両側での散発性痙攣からなる。患者は、この痙攣を短時間の電氣的ショックと表現することがある。このような発作は、激しくなると、物を落したり、不随意に投げたりすることがある。

【0355】

間代発作は、身体の両側に同時に関与する反復性の律動性痙攣である。

【0356】

強直発作は、筋肉の硬直を特徴とする。

【0357】

脱力発作は、特に腕及び脚での筋緊張の突然の全般消失からなり、転倒を引き起こす場合が多い。

【0358】

本明細書に記載の発作は、てんかん発作；急性反復発作；群発発作；連続発作；持続性発作；長期発作；再発性発作；てんかん重積状態発作、例えば、難治性痙攣性てんかん重積状態、非痙攣性てんかん重積状態発作；難治性発作；ミオクロニー発作；強直発作；強直間代発作；単純部分発作；複雑部分発作；二次性全般発作；非定型欠神発作；欠神発作；脱力発作；良性ローランド発作；熱性痙攣；情動発作；焦点発作；笑い発作；全般発症発作；點頭てんかん；ジャクソン型発作；広範両側性ミオクローヌス発作；多焦点発作；新生児発症発作；夜間発作；後頭葉発作；外傷後発作；潜在性発作；シルバン発作；視覚反射発作；または離脱発作を含み得る。いくつかの実施形態では、発作は、ドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群、結節性硬化症合併症、レット症候群、またはPCDH19女児てんかんに付随する全般発作である。

【0359】

運動障害

運動障害を治療するための方法も本明細書に記載される。本明細書で使用される場合、「運動障害」とは、多動運動障害に付随する、及び筋肉制御の異常に関連する様々な疾患及び障害を指す。例示的な運動障害として、パーキンソン病及びパーキンソニズム（特に運動緩慢により定義される）、ジストニア、舞踏病及びハンチントン病、運動失調、振戦（例えば、本態性振戦）、ミオクローヌス及び驚愕反射、チック症及びトウレット症候群、むずむず脚症候群、スティフパーソン症候群、及び歩行障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0360】

振戦

本明細書に記載の方法は、振戦の治療に使用することができ、例えば、式（I）の化合物を、小脳性振戦または企図時振戦、筋緊張異常性振戦、本態性振戦、起立性振戦、パーキンソン振戦、生理的振戦、心因性振戦、または赤核振戦の治療に使用することができる。振戦として、遺伝性障害、変性障害、及び特発性障害（それぞれ、ウィルソン病、パーキンソン病、及び本態性振戦など）；代謝性疾患（例えば、甲状腺疾患、副甲状腺疾患、肝疾患、及び低血糖症）；末梢神経障害（シャルコー・マリー・トゥース病、ルーシー・レヴィー症候群、真性糖尿病、複合性局所疼痛症候群に付随する）；毒素（ニコチン、水銀、鉛、CO、マンガン、ヒ素、トルエン）；薬物誘発性（睡眠誘導剤、三環系抗うつ薬、リチウム、コカイン、アルコール、アドレナリン、気管支拡張薬、テオフィリン、カフェイン、ステロイド、バルプロ酸塩、アミオダロン、甲状腺ホルモン、ピンクリスチン）；ならびに心因性障害が挙げられる。臨床的振戦は、生理的振戦、亢進性生理的振戦、本態性振戦症候群（古典的本態性振戦、原発性起立性振戦、ならびに課題特異的振戦及び位置特異的振戦を含む）、筋緊張異常性振戦、パーキンソン振戦、小脳性振戦、ホームズ振

10

20

30

40

50

戦（すなわち、赤核振戦）、口蓋振戦、神経障害性振戦、中毒性または薬物誘発性振戦、及び心因性振戦に分類することができる。

【0361】

振戦は、1つ以上の身体部分（例えば、手、腕、眼、顔、頭、声帯、体幹、脚）の振動または単収縮を伴い得る不随意の間欠性律動、筋収縮、及び弛緩である。

【0362】

小脳性振戦または企図時振戦は、意図的動作後に起こる、緩慢で広範な四肢の振戦である。小脳性振戦は、例えば、腫瘍、脳卒中、疾患（例えば、多発性硬化症、遺伝性変性疾患）に起因する小脳の病変または小脳への損傷によって引き起こされる。

【0363】

筋緊張異常性振戦は、ジストニアに罹患した個体に起こり、持続性の不随意筋収縮が捻転運動及び反復運動及び／または苦痛で異常な姿勢もしくは体位を引き起こす運動障害である。筋緊張異常性振戦は、身体の中の筋肉にも影響を及ぼし得る。筋緊張異常性振戦は不規則に起こり、完全な安静によって緩和される場合が多い。

【0364】

本態性振戦または良性本態性振戦は、最も一般的な種類の振戦である。本態性振戦は、軽度で非進行性の場合もあれば、徐々に進行する場合もあり、身体の片側から始まるが3年以内に両側に影響が及ぶ。手に影響が及ぶ場合が最も多いが、頭、声帯、舌、脚、及び体幹にも影響が及ぶこともある。加齢とともに振戦の頻度は減少し得るが、重度は増加する場合がある。情動の高ぶり、ストレス、発熱、肉体的疲労、または低血糖が、振戦を誘発する、及び／またはその重症度を高める場合がある。症状は一般に、経時的に進化し、発症後は可視的かつ持続性であり得る。

【0365】

起立性振戦は、起立直後に脚及び体幹に起こる高速な（例えば、12 Hz 超）律動性筋収縮を特徴とする。大腿及び脚に疼痛性筋痙攣を感じ、1か所に起立するように言われると、患者は制御不能なほど震える場合がある。本態性振戦の患者では、起立性振戦が起こる場合がある。

【0366】

パーキンソン振戦は、運動を制御する脳内の構造への損傷によって引き起こされる。パーキンソン振戦は、パーキンソン病の前兆であることが多く、典型的には、手の「丸薬丸め」動作として見られ、顎、唇、脚、及び体幹にも影響を及ぼす場合がある。パーキンソン振戦の発症は通常、60歳以降に始まる。運動は身体の一肢または片側から始まり、進行して反対側にも伴い得る。

【0367】

生理的振戦は、正常な個人に起こる可能性があり、臨床的意義はない。随意筋群すべてに生理的振戦が見られる。生理的振戦は、特定の薬、アルコール離脱、または甲状腺機能亢進症及び低血糖を含む病状によって引き起こされる可能性がある。古典的な振戦は、周波数が約10 Hzである。

【0368】

心因性振戦またはヒステリー性振戦は、安静時または姿勢動作時もしくは運動動作時に起こり得る。心因性振戦を有する患者は、転換性障害または別の精神疾患を患っている場合がある。

【0369】

赤核振戦は、安静時、姿勢、及び企図的に生じ得る緩徐な粗大振戦を特徴とする。振戦は、中脳の赤核に影響を及ぼす病態、古典的な異常な脳卒中に付随する。

【0370】

パーキンソン病は、ドーパミンを生成する脳の神経細胞に影響を及ぼす。症状として、筋肉の硬直、振戦、ならびに発話及び歩行の変化が挙げられる。パーキンソニズムは、振戦、運動緩慢、硬直、及び姿勢の不安定性を特徴とする。パーキンソニズムは、パーキンソン病に見られる症状が共通するが、進行性の神経変性疾患ではなく、症状の複合体であ

10

20

30

40

50

る。

【0371】

ジストニアは、持続的または間欠的な筋収縮を特徴とする運動障害であり、異常な、多くは反復的な動作または姿勢を引き起こす。ジストニアの動作は定型的、捻転性であり得、震えの場合がある。ジストニアは、多くの場合、随意的動作によって開始されるか、またはそれによって悪化することが多く、筋肉活性化のオーバーフローに付随する。

【0372】

舞踏病は、典型的に肩、腰、及び顔に影響が及ぶ、断続的な不随意運動を特徴とする神経障害である。ハンチントン病は、脳の神経細胞を減退させる遺伝性疾患である。症状として、制御不能な運動、巧緻障害、及び平衡障害が挙げられる。ハンチントン病により、歩行、会話、及び嚥下が妨げられる可能性がある。

10

【0373】

運動失調とは、身体運動の完全な制御の消失を指し、指、手、腕、脚、胴体、発話、及び眼球運動に影響が及ぶ場合がある。

【0374】

ミオクロヌス及び驚愕反射は、突然の予期しない刺激に対する反応であり、刺激は、聴覚、触覚、視覚、または前庭であり得る。

【0375】

チック症は不随意運動であり、通常は突然、短時間、反復的に発症するが、非律動性であり、典型的には正常な挙動を模倣し、多くは正常な挙動の遠因として起こる。チック症は、運動チックまたは音声チックに分類でき、運動チックは運動に付随するものであり、一方で音声チックは発声に付随するものである。チック症は単純または複雑な特徴を有し得る。例えば、単純運動チックは、特定の身体部分に限定された少数の筋肉のみに関与する。トゥレット症候群は、小児期に発症する遺伝性の神経精神障害であり、複数の運動チックと少なくとも1種の音声チックを特徴とする。

20

【0376】

むずむず脚症候群は、安静時に下肢を動かしたいという強い欲求を特徴とする神経感覚運動障害である。

【0377】

スティッフパーソン症候群は、不随意の有痛痙攣及び筋肉の硬直を特徴とする進行性の運動障害であり、通常は腰及び脚に関係する。一般に腰椎前彎過度を伴う強直性歩行が生じる。傍脊柱体軸筋の連続的な運動単位活動を伴うEMG記録の特徴的な異常が、一般的に観察される。変形例として、通常は遠位の脚及び足に影響が及ぶ限局性硬直を引き起こす「四肢硬直症候群」が挙げられる。

30

【0378】

歩行障害は、神経筋、関節炎、または他の身体変化に起因する歩行方法または歩行形式の異常を指す。歩行は、異常歩行に関与する系に従って分類され、片麻痺歩行、両麻痺歩行、神経障害歩行、筋障害性歩行、パーキンソン歩行、舞踏病様歩行、運動失調性歩行、及び感覚性歩行が挙げられる。

【0379】

麻酔／鎮静

麻酔は、健忘、痛覚消失、反応性の消失、骨格筋反射の消失、ストレス反応の低下、またはそれらすべてが同時に薬理的に誘発される可逆的な状態である。このような効果は、効果の妥当な組み合わせを単独で提供する単一の薬物から、または場合によっては結果の極度に特異的な組み合わせを達成する薬物（例えば、催眠剤、鎮静剤、麻痺剤、鎮痛剤）の組み合わせによって得ることができる。麻酔によって、本来であれば患者が経験する苦痛及び疼痛を伴わずに、患者は手術及び他の処置を受けることができる。

40

【0380】

鎮静は、一般に医療手順または診断手順を容易にするための、薬理剤の投与による易刺激性または興奮の低減である。

50

【0381】

鎮静及び痛覚消失は、最小の鎮静（不安緩解）から全身麻酔までの範囲の連続した意識の状態を含む。

【0382】

最小の鎮静は不安緩解としても知られる。最小の鎮静は薬物が誘発する状態であり、この間に患者は言語命令に正常に反応する。認知機能及び協応は損なわれ得る。一般に換気能及び心血管機能に影響しない。

【0383】

中等度の鎮静／痛覚消失（意識下鎮静）は、薬物が誘発する意識の低下であり、この間に患者は言語命令単独または軽度の触覚刺激を伴う言語命令に意図的に反応する。通常、開放気道を維持するのに介入は必要とされない。自発的換気は通常、適切である。心血管機能は通常、維持される。

【0384】

深鎮静／痛覚消失は、薬物が誘発する意識の低下であり、この間に患者は容易に覚醒することはできないが、反復性または有痛性の刺激に続いて意図的に反応する（有痛性刺激からの反射離脱ではない）。非依存的な換気能は損なわれる場合があり、患者は開放気道を維持するのに補助を必要とする場合がある。自発的換気は不適切であり得る。心血管機能は通常、維持される。

【0385】

全身麻酔は、薬物が誘発する意識の消失であり、この間に患者は有痛性刺激でも覚醒していない。非依存的な換気能を維持する能力が損なわれることが多く、開放気道を維持するために補助が必要とされることが多い。自発的換気の低下または薬物が誘発する神経筋機能の低下によって陽圧換気を必要とする場合がある。心血管機能が損なわれる場合がある。

【0386】

集中治療室（ICU）における鎮静は、環境に対する患者の意識の低下及び外部刺激に対する患者の反応の減少を可能にする。これは危篤状態の患者のケアを担うことができ、疾病の経過にわたり、患者間及び個人間で異なる広範囲の症状の管理を包含する。神経筋遮断薬を用いることが多い、気管内挿管耐性及び人工呼吸器の同期を容易にするため、救命診療において重い鎮静が使用されてきた。

【0387】

いくつかの実施形態では、鎮静（例えば、長期間の鎮静、連続的鎮静）は、ICUにおいて長期間（例えば、1日、2日、3日、5日、1週間、2週間、3週間、1か月、2か月）誘発及び維持される。長期鎮静化剤は、長い作用の持続時間を有し得る。ICUにおける鎮静化剤は、短い消失半減期を有し得る。

【0388】

意識下鎮静とも称される措置上の鎮静及び痛覚消失は、鎮痛剤とともに、または鎮痛剤なしで鎮静剤または解離剤を投与し、対象が、心肺機能を維持しつつ不快な処置に耐えることを可能とする状態を誘発する技術である。

【実施例】

【0389】

本明細書に記載される本発明をより完全に理解できるようにするために、以下の実施例を記載する。本出願に記載の合成及び生物学的な実施例は、本明細書で提供する化合物、医薬組成物、及び方法を例示するために提供するものであり、いかなる場合もその範囲を限定すると解釈されない。

【0390】

材料及び方法

本明細書で提供する化合物は、以下の一般方法及び手順を使用して、容易に利用可能な出発材料から調製することができる。典型的または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が所与である場合、特に記載のない限

10

20

30

40

50

り、他のプロセス条件も使用できるものと理解される。最適な反応条件は、使用する特定の反応物または溶媒によって変動し得るが、そのような条件は通例の最適化によって当業者が決定することができる。

【0391】

さらに、当業者であれば明らかであるように、従来の保護基は、ある特定の官能基が望ましくない反応を受けることを防止するのに必要であり得る。特定の官能基に適した保護基の選択、ならびに保護及び脱保護に適した条件は、当技術分野において周知である。例えば、多数の保護基、ならびにその導入及び除去は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991、及びその中に引用されている参考文献に記載されている。

【0392】

本明細書で提供する化合物は、公知の標準的手順によって単離及び精製することができる。そのような手順として、(限定されないが)再結晶化、カラムクロマトグラフィー、HPLC、または超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)が挙げられる。本明細書に列記される代表的なオキシステロールの調製に関して、詳細とともに以下のスキームを提示する。本明細書で提供する化合物は、有機合成の当業者が、公知または市販の出発物質及び試薬から調製することができる。本明細書で提供するエナンチオマー/ジアステレオマーの分離/精製に使用できる例示的なキラルカラムとして、CHIRALPAK(登録商標)AD-10、CHIRALCEL(登録商標)OB、CHIRALCEL(登録商標)OB-H、CHIRALCEL(登録商標)OD、CHIRALCEL(登録商標)OD-H、CHIRALCEL(登録商標)OF、CHIRALCEL(登録商標)OG、CHIRALCEL(登録商標)OJ、及びCHIRALCEL(登録商標)OKが挙げられるが、これらに限定されない。

【0393】

本明細書で報告する¹H-NMR(例えば、 δ (ppm)が約0.5~約4ppmの領域)は、化合物のNMRスペクトルの例示的な解釈(例えば、例示的なピーク積分)であると理解される。

【0394】

LCMS/LC ELS Dの例示的な一般方法: 30~90AB、2分間。Lcm。(移動相: 1.5mL/4LのTFA水溶液(溶媒A)及び0.75mL/4LのTFAアセトニトリル溶液(溶媒B)。0.9分間にわたり溶出勾配30%~90%(溶媒B)を使用し、流量1.2mL/分で0.6分間90%に保持; カラム: Xtimate C18 2.1*30mm、3 μ m; 波長: UV220nm; カラム温度: 50°C; MSイオン化: ESI; 検出器: PDA&ELS D)

【0395】

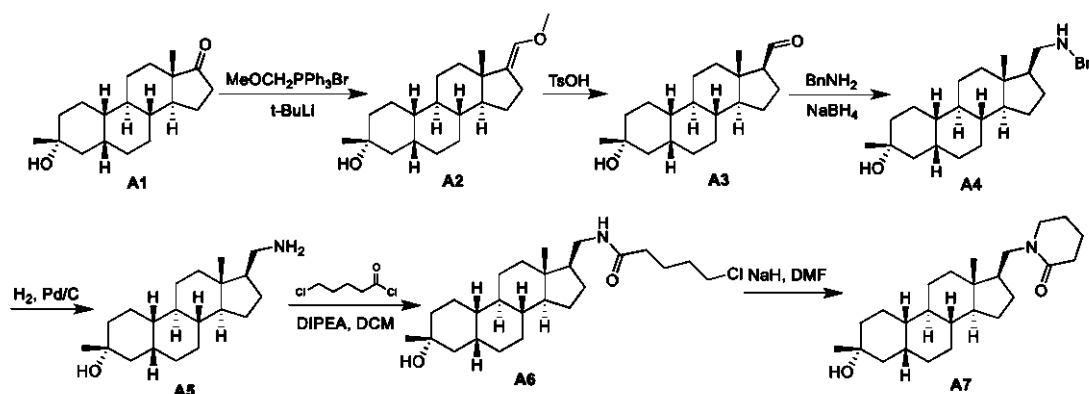
略語PE: 石油エーテル; EtOAc: 酢酸エチル; THF: テトラヒドロフラン; PCC: クロロクロム酸ピリジニウム; TLC: 薄層クロマトグラフィー; PCC: クロロクロム酸ピリジニウム; t-BuOK: カリウムtert-ブトキシド; 9-BBN: 9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン; Pd(t-Bu₃P)₂: ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0); AcCl: 塩化アセチル; i-PrMgCl: イソプロピルマグネシウムクロリド; TBSCl: tert-ブチル(クロロ)ジメチルシラン; (i-PrO)₄Ti: チタニウムテトライソプロポキシド; BHT: 2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノキシド; Me: メチル; i-Pr: イソプロピル; t-Bu: tert-ブチル; Ph: フェニル; Et: エチル; Bz: ベンゾイル; BzCl: 塩化ベンゾイル; CsF: フッ化セシウム; DCC: ジシクロヘキシルカルボジイミド; DCM: ジクロロメタン; DMAP: 4-ジメチルアミノピリジン; DMP: デスマーチンペルヨージナン; EtMgBr: エチルマグネシウムブロミド; EtOAc: 酢酸エチル; TEA: トリエチルアミン; AlaOH: アラニン; Boc: tert-ブトキシカルボニル; Py: ピリジン; TBAF: テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド; TH

F：テトラヒドロフラン；TBS：tert-ブチルジメチルシリル；TMS：トリメチルシリル；TMSCF₃：(トリフルオロメチル)トリメチルシラン；Ts：p-トルエンシルホンニル；Bu：ブチル；Ti(OiPr)₄：テトライソプロポキシチタニウム；LAH：水素化リチウムアルミニウム；LDA：リチウムジイソプロピルアミド；LiOH・H₂O：水酸化リチウム水和物；MAD：メチルアルミニウムビス(2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノキシド)；MeCN：アセトニトリル；NBS：N-ブロモスクシンイミド；Na₂SO₄：硫酸ナトリウム；Na₂S₂O₃：チオ硫酸ナトリウム；MeCN：アセトニトリル；MeOH：メタノール；Boc：tert-ブトキシカルボニル；MTBE：メチルtert-ブチルエーテル；K-セレクトリド：カリウムトリ(s-ブチル)ポロヒドリド；9-BBN二量体：9-ボラビシクロ(3.3.1)ノナン(二量体)；DIPEA：ジイソプロピルエチルアミン；DMF：ジメチルホルムアミド；FA：ギ酸；SM：出発物質。

【0396】

実施例1：1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-ヒドロキシ-3,13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)メチル)ピペリジン-2-オン(A7)の合成

【化82】



A2の合成

クロロ(メトキシメチル)トリフェニルホスホラン(35.3g、103mmol、3.0当量)のTHF(100mL)溶液に、t-BuLi(79.2mL、103mmol、1.3M n-ヘキサン溶液、3.0当量)を0℃で添加した。0℃で1時間攪拌した後、混合物をTHF(100mL)中のA1(10g、34.4mmol、1.0当量)に3回に分けて添加した。12時間かけてゆっくり室温に温めた後、混合物をNH₄Cl(200mL、10%)で処理し、酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。合一した有機溶液をブライン(300mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空下で濃縮して油を得て、これをフラッシュカラム(PE中0~20%のEtOAc)により精製してA2(6.5g、59%)を油として得た。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 5.72–5.68 (t, J=2 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.36–2.23 (m, 2H), 2.17–2.07 (m, 1H), 1.92–1.74 (m, 3H), 1.71–1.59 (m, 3H), 1.51–1.35 (m, 7H), 1.34–1.23 (m, 6H), 1.22–1.01 (m, 5H), 0.86 (s, 3H)。

【0397】

A3の合成

A2(3g、9.41mmol)のアセトン(50mL)溶液に、p-TsOH(1.75g、9.41mmol)を添加した。25℃で2時間攪拌した後、水(50mL)で反応をクエンチし、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合一した有機物をNaHCO₃(100mL、10%)及びブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し

、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中0～20%のEtOAc）により精製してA3（2.8g）を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 9.78–9.74（m, 1H）, 2.34–2.23（m, 1H）, 2.18–2.08（m, 1H）, 2.02–1.95（m, 1H）, 1.88–1.61（m, 9H）, 1.49–1.38（m, 6H）, 1.28–1.21（m, 6H）, 1.15–1.06（m, 3H）, 0.94–0.89（m, 1H）, 0.78–0.71（m, 3H）。

【0398】

A4の合成

A3（1.5g、4.92mmol）のトルエン（20mL）溶液に、フェニルメタンアミン（1.57g、14.7mmol）及び4-メチルベンゼンスルホン酸（137mg、0.73mmol）を N_2 下、25℃で添加した。3時間還流した後、反応混合物を25℃に冷却し、 NaBH_4 （556mg、14.7mmol）のMeOH（20mL）懸濁液を添加した。1時間攪拌した後、混合物を水（20mL）に注ぎ、EtOAc（3×20mL）で抽出した。合一した有機溶液を NaHCO_3 （30mL、10%）及びブライン（20mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中0～20%のEtOAc、PE中0.5%の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）により精製してA4（1g、51%）を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.32（s, 2H）, 7.31（s, 2H）, 7.25–7.22（m, 1H）, 3.87（s, 1H）, 3.78（s, 2H）, 2.76–2.69（m, 1H）, 2.49–2.42（m, 1H）, 1.93–1.73（m, 5H）, 1.68–1.63（m, 2H）, 1.49–1.35（m, 6H）, 1.34–1.23（m, 8H）, 1.19–0.98（m, 7H）, 0.58（s, 3H）；LC-ELSD/MS 純度90%, MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値396, 実測値396。

【0399】

A5の合成

A4（1g、2.52mmol）のEtOAc（20mL）溶液に、 N_2 下でPd/C（湿潤、10%、0.45g）を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 で3回パージした。 H_2 （15psi）下、25℃で12時間攪拌した後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、EtOAc（3×20mL）で洗浄した。濾液を濃縮して生成物（900mg）を得た。これはさらに水素化を必要とする。この物質（900mg、2.27mmol）のEtOAc/MeOH（10mL/10mL）溶液に、 N_2 下でPd/C（湿潤、10%、408mg）を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 で3回パージした。 H_2 （15psi）下、25℃で12時間攪拌した後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、EtOAc（3×20mL）で洗浄した。濾液を濃縮してA5（650mg）を固体として得て、これをさらに精製せずに使用した。

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 2.86–2.78（m, 1H）, 2.57–2.45（m, 1H）, 1.79（s, 5H）, 1.68–1.61（m, 4H）, 1.49–1.36（m, 8H）, 1.28–1.23（m, 5H）, 1.17–1.01（m, 8H）, 0.60（s, 3H）；LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値306, 実測値306。

【0400】

A6の合成

A5（150mg、0.490mmol）及びDIPEA（189mg、1.47mmol）のDCM（2mL）溶液に、5-クロロペンタノイルクロリド（91.1mg、0.588mmol）を添加した。混合物を30℃で1時間攪拌した。反応混合物を水（2mL）でクエンチし、DCM（3×2mL）で抽出した。合一した有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（PE中10%～50%のEtOAc）により残渣を精製して、A6（120mg、58%）を固

体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.57–3.53 (m, 2H), 3.38–3.30 (m, 1H), 3.20–3.10 (m, 1H), 2.22–2.15 (m, 2H), 1.87–1.75 (m, 10H), 1.69–1.61 (m, 4H), 1.54–1.38 (m, 8H), 1.35–1.27 (m, 4H), 1.18–1.02 (m, 7H), 0.66 (s, 3H).

【0401】

A7の合成

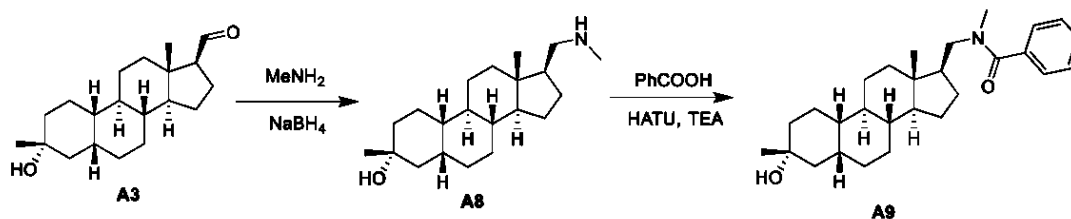
A6 (70 mg, 0.165 mmol) の無水DMF (2 mL) 溶液に、NaH (60 %、32.8 mg, 0.825 mmol) を添加した。30℃で18時間攪拌した後、反応混合物を氷水 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合一した有機溶液を3% LiCl水溶液 (2×10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE中10%~80%のEtOAc、アンモニア水で塩基性化) により残渣を精製して、A7を油として得た。油をMeCN (2 mL) に溶解し、脱イオン水 (15 mL) で希釈し、濃縮し、凍結乾燥して、A7 (29 mg, 45 %) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.57–3.48 (m, 1H), 3.32–3.18 (m, 3H), 2.35 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.89–1.69 (m, 10H), 1.68–1.62 (m, 2H), 1.48–1.36 (m, 7H), 1.35–1.21 (m, 7H), 1.16–0.98 (m, 6H), 0.70 (s, 3H); LC-ELSD/MS純度99%, MS ESI $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値388, 実測値388.

【0402】

実施例2: N-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド (A9) の合成

【化83】



A8の合成

A3 (200 mg, 0.65 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、メタンアミン (0.65 mL, 1.31 mmol, 2 M THF 溶液) 及び4-メチルベンゼンスルホン酸 (18.2 mg, 0.098 mmol) を N_2 下、25℃で添加した。110℃で3時間還流した後、反応混合物を25℃に冷却し、 NaBH_4 (74.1 mg, 1.96 mmol) のMeOH (10 mL) 懸濁液を添加した。25℃で1時間攪拌した後、混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合一した有機溶液を NaHCO_3 (30 mL, 10%水溶液) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空濃縮した。フラッシュカラム (PE中0~80%のEtOAc、PE中0.5%の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) により残渣を精製して、A8 (160 mg) を油として得た。

LC-ELSD/MS 純度95%, MS ESI $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値320, 実測値320.

【0403】

A9の合成

安息香酸 (122 mg, 1 mmol) のDCM (3 mL) 溶液に、HATU (285 m

g、0.75 mmol) 及び Et₃N (252 mg、2.5 mmol) を 25℃ で添加した。25℃ で 0.5 時間攪拌した後、A8 (160 mg、0.5 mmol) を添加した。25℃ で 10 時間攪拌した後、水 (10 mL) で残渣を希釈し、次いで EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合一した有機溶液を水 (2 × 10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラム (PE 中 0 ~ 50 % の EtOAc、PE 中 0.1 % の NH₃ · H₂O) により残渣を精製して、A9 (130 mg) を固体として得て、これを HPLC (カラム: Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm、調整溶媒: 水 (0.225 % FA) - ACN、勾配: 78 ~ 100 % B、勾配時間: 7 分、100 % B の保持時間: 1 分、流量: 25 mL / 分) により精製して、A9 (38 mg、18 %) を固体として得た。

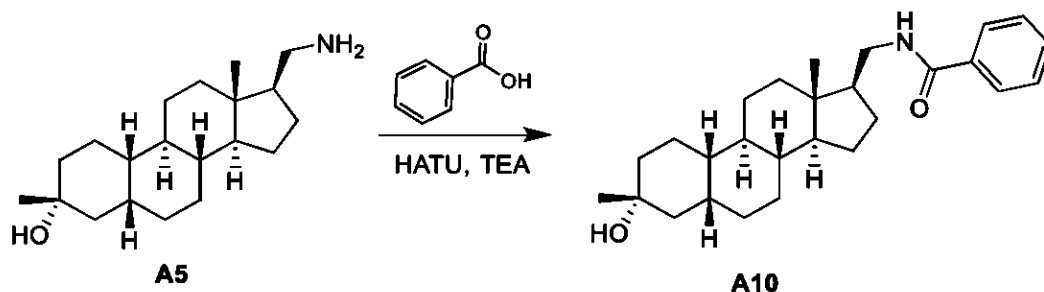
10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 - 1.33 (m, 5H), 3.78 - 3.65 (m, 0.6H), 3.51 - 3.38 (m, 1.3H), 3.07 (s, 1.5H), 2.92 (s, 1.5H), 1.92 - 1.76 (m, 5H), 1.65 - 1.53 (m, 9H), 1.44 - 1.36 (m, 4H), 1.29 - 1.22 (m, 5H), 1.13 - 0.85 (m, 5H), 0.76 (s, 1.6H), 0.32 (s, 1.3H); LC-ELSD/MS 純度 99 %, MS ESI C₂₈H₄₂NO₂ [M+H]⁺ に対する計算値 424, 実測値 424.

【0404】

実施例 3: N - ((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) メチル) ベンズアミド (A10) の合成
【化 84】

20



30

安息香酸 (158 mg、1.3 mmol) の DCM (3 mL) 溶液に、HATU (494 mg、1.3 mmol) 及び Et₃N (330 mg、3.27 mmol) を 25℃ で添加した。0.5 時間攪拌した後、A5 (200 mg、0.65 mmol) を反応混合物に添加した。10 時間攪拌した後、混合物を水 (10 mL) で処理し、EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合一した有機溶液を真空下で濃縮した。残渣を EtOAc に溶解し、水 (2 × 10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、固体 (150 mg) を得た。固体を HPLC (カラム: Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm、調整溶媒: 水 (0.225 % FA) - ACN、勾配: 63 ~ 93 % B、勾配時間: 7 分、100 % B の保持時間: 2 分、流量: 25 mL / 分) により精製して、A10 (6 mg、4 %) を固体として得た。

40

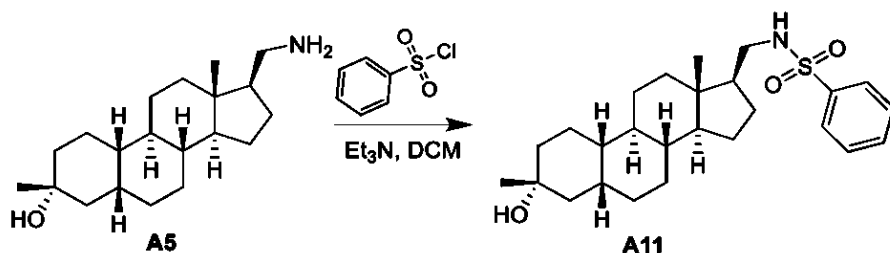
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 2.01 - 1.79 (m, 5H), 1.69 - 1.63 (m, 4H), 1.49 - 1.29 (m, 10H), 1.26 (s, 3H), 1.22 - 1.04 (m, 6H), 0.72 (m, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99 %, MS ESI C₂₇H₄₀NO₂ [M+H]⁺ に対する計算値 410, 実測値 410.

【0405】

実施例 4: N - ((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) -

50

3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェ
ナントレン-17-イル) メチル) ベンゼンスルホンアミド (A 1 1) の合成
【化 8 5】



10

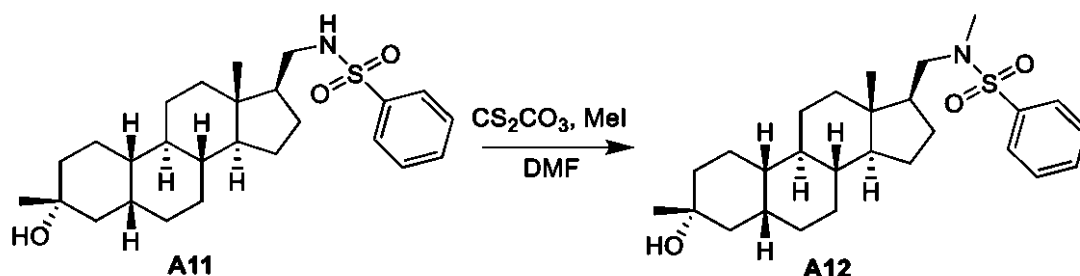
A 5 (300mg、0.9819mmol) の DCM (10mL) 溶液に、 Et_3N (247mg、2.45mmol) 及びベンゼンスルホニルクロリド (259mg、1.47mmol) を 20°C で添加した。 20°C で16時間攪拌した後、反応混合物を水 ($3 \times 100\text{mL}$) で洗浄した。合一した有機溶液を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して目的生成物を得て、これをコンビフラッシュ (PE 中 0~15% の EtOAc) により精製して A 1 1 (180mg、41%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95–7.85 (m, 2H), 7.65–7.51 (m, 3H), 4.31–4.15 (m, 1H), 3.11–3.00 (m, 1H), 2.85–2.75 (m, 1H), 1.91–1.75 (m, 5H), 1.74–1.59 (m, 3H), 1.45–1.28 (m, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.23–0.91 (m, 8H), 0.55 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ に対する計算値 428, 実測値 428.

20

【0406】

実施例 5: N-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェ
ナントレン-17-イル) メチル) -N-メチルベンゼンスルホンアミド (A 1 2) の合成
【化 8 6】



30

A 1 1 (142mg、0.3186mmol) の DMF (5mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (207mg、0.6372mmol) を 20°C で添加した。20分間攪拌した後、 MeI (70mg、0.4929mmol) を添加した。 20°C で16時間攪拌した後、反応混合物を水 (50mL) に添加し、 EtOAc ($2 \times 50\text{mL}$) で抽出した。合一した有機溶液を水 ($3 \times 100\text{mL}$) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して目的生成物を得て、これをコンビフラッシュ (PE 中 0~15% の EtOAc) により精製して A 1 2 (64mg、44%) を固体として得た。

40

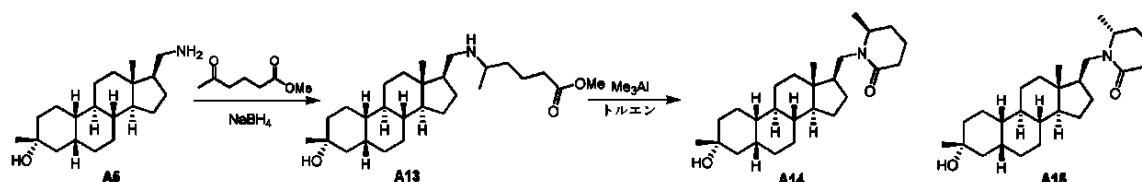
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81–7.75 (m, 2H), 7.55–7.52 (m, 3H), 3.11–3.05 (m, 1H), 2.85–2.75 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.91–1.59 (m, 10H), 1.51–1.28 (m, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.24–1.01 (m, 6H), 0.71 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI

50

$C_{27}H_{42}NO_3S$ $[M+H]^+$ に対する計算値 460, 実測値 460.

【0407】

実施例 6 及び 7: (S)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン)-17-イル)メチル)-6-メチルピペリジン-2-オン (A14) 及び (R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル)メチル)-6-メチルピペリジン-2-オン (A15) の合成
【化 87】



A13 の合成

A5 (300 mg、0.981 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、5-オキソヘキサン酸メチル (282 mg、1.96 mmol) を添加した。120℃で16時間攪拌した後、反応物を25℃に冷却し、MeOH (20 mL) 及び水素化ボランナトリウム (92.6 mg、2.45 mmol) を添加した。30分後、混合物を氷水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルカラム (PE/EtOAc=10/1~3/1) により残渣を精製して、A13 (300 mg、70.5%) を油として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.67 (s, 3H), 2.37–2.31 (m, 2H), 1.96–1.74 (m, 9H), 1.72–1.57 (m, 8H), 1.48–1.37 (m, 9H), 1.30–1.22 (m, 7H), 1.17–1.01 (m, 6H), 0.61 (s, 3H)

【0408】

A14 及び A15 の合成

A13 (300 mg、0.691 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液に、トリメチルアルミニウム (1.03 mL、2 M トルエン溶液) を25℃で添加した。65℃で16時間攪拌した後、混合物を水 (30 mL) に注ぎ、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。HPLC分離 (カラム: YMC-Actus Triart C18 100×30 mm×5 μ m、勾配: 65~95% B、調整溶媒: (水 (0.05% HCl) – ACN)、流量: 25 mL/分) により残渣を精製して、A14 (25 mg、9%) 及び A16 (30 mg) を固体として得た。

【0409】

HPLC分離 (カラム: YMC-Actus Triart C18 100×30 mm×5 μ m、勾配: 70~100% B、調整溶媒: (水 (0.05% HCl) – ACN)、流量: 25 mL/分) により A16 (30 mg) を精製して、A16 (16 mg、53.5%) を固体として得た。

A14: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.19–4.13 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.74–2.71 (m, 1H), 2.39 (s, 2H), 1.94–1.79 (m, 6H), 1.76–1.57 (m, 9H), 1.51–1.38 (m, 6H), 1.34–1.30 (m, 1H), 1.29–1.24 (m, 5H), 1.22–1.17 (m, 3H), 1.13–1.00 (m, 5H), 0.70 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C_{26}

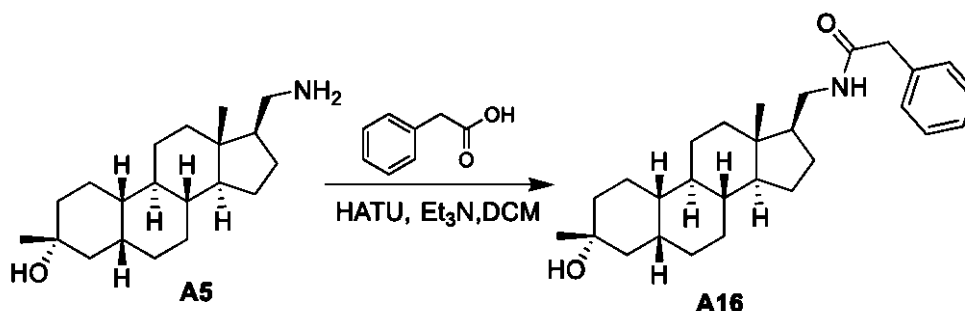
H_{44}NO_2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値402, 実測値402.

A15: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.23–4.18 (m, 1H), 3.64–3.60 (m, 1H), 2.62–2.57 (m, 1H), 2.40–2.27 (m, 2H), 1.94–1.71 (m, 8H), 1.69–1.59 (m, 5H), 1.47–1.31 (m, 7H), 1.29–1.22 (m, 5H), 1.22–1.16 (m, 4H), 1.14–0.96 (m, 6H), 0.70 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値402, 実測値402.

【0410】

実施例8: N-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)メチル)-2-フェニルアセトアミド(A16)の合成

【化88】



2-フェニル酢酸(800mg、5.88mmol)及びHATU(2.79g、7.35mmol)のDCM(10mL)懸濁液に、窒素下、25℃で Et_3N (2.47g、24.5mmol)を添加した。25℃で30分間攪拌した後、A5(1.5g、4.90mmol)の溶液を添加した。25℃で18時間攪拌した後、混合物を水(10mL)でクエンチし、DCM(2×10mL)で抽出した。合一した有機溶液をブライン(2×5mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空濃縮して、A16(1.41g)を得た。生成物(150mg、0.354mmol)をHPLC(カラム:YMC-Actus Triart C18 100×30mm×5μm;調整溶媒:水(0.05% HCl)-ACN;開始B:70;終了B:95;勾配時間(分):8;100%B保持時間(分):1;流量(mL/分):25;注入:6)により精製して、A16(36mg、24.1%)を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.30 (m, 3H), 7.29–7.23 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.28–3.22 (m, 1H), 3.21–3.12 (m, 1H), 1.87–1.77 (m, 3H), 1.76–1.59 (m, 2H), 1.56–1.47 (m, 1H), 1.46–1.31 (m, 9H), 1.30–1.18 (m, 7H), 1.06–0.94 (m, 6H), 0.58 (m, 3H); LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値424, 実測値424.

【0411】

実施例9及び10: (R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン)-17-イル)メチル)-4-フェニルピロリジン-2-オン(A18)及び(S)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン)-17-イル)メチル)-4-フェニルピロリジン-2-オン(A19)の合成

10

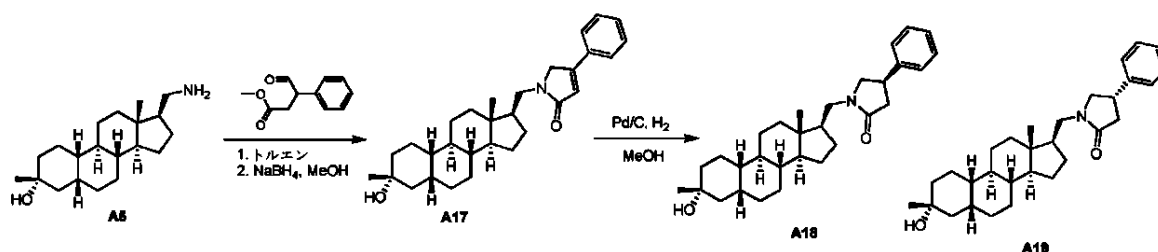
20

30

40

50

【化 8 9】



A 1 7 の合成

A 5 (400 mg、1.30 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、ベンゼンプロパン酸、β-ホルミル、メチルエステル (499 mg、2.60 mmol) を添加した。115℃で3時間攪拌した後、反応物を25℃に冷却し、MeOH (20 mL) 及び水素化ボランナトリウム (123 mg、3.25 mmol) を添加した。25℃で1時間攪拌した後、混合物を氷水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮した。コンビフラッシュ (PE中0~20%のEtOAc) により残渣を精製して、A 1 7 (190 mg、33%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55–7.41 (m, 5H), 6.44–6.42 (m, 1H), 4.38–4.29 (m, 2H), 3.72–3.62 (m, 1H), 3.41–3.31 (m, 1H), 1.88–1.61 (m, 9H), 1.49–1.35 (m, 8H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.19–0.99 (m, 8H)。

【0 4 1 2】

A 1 8 及び A 1 9 の合成

A 1 7 (190 mg、0.4244 mmol) のMeOH (20 mL) 溶液に、乾燥Pd/C (50 mg) を添加し、H₂ (15 psi) 下、20℃で水素化した。16時間攪拌した後、反応物をセライトパッドに通して濾過し、濃縮して、油 (100 mg、53%) を得た。SFC (カラム: YMC CHIRAL Amylose-C (250 mm×30 mm、10 μm、調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O EtOH、開始B: 55%、終了B: 55%) により油を精製し、A 1 8 (ピーク1、21 mg、18%) 及びA 1 9 (ピーク2、20 mg、17%) をいずれも固体として得た。

A 1 8: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.29 (m, 3H), 7.25–7.20 (m, 2H), 3.76–3.73 (m, 1H), 3.52–3.48 (m, 1H), 3.45–3.41 (m, 1H), 3.40–3.36 (m, 1H), 3.28–3.22 (m, 1H), 2.84–2.75 (m, 1H), 2.61–2.52 (m, 1H), 1.91–1.59 (m, 10H), 1.51–1.29 (m, 10H), 1.26 (s, 3H), 1.25–0.99 (m, 5H), 0.72 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度99%, MS C₃₀H₄₄NO₂ [M+H]⁺に対する計算値450, 実測値450。

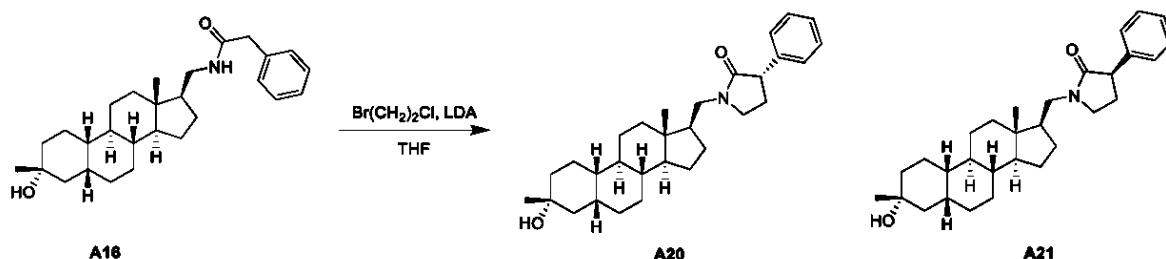
A 1 9: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.29 (m, 3H), 7.25–7.20 (m, 2H), 3.76–3.73 (m, 1H), 3.52–3.48 (m, 1H), 3.45–3.36 (m, 2H), 3.28–3.22 (m, 1H), 2.84–2.75 (m, 1H), 2.61–2.52 (m, 1H), 1.91–1.59 (m, 10H), 1.51–1.29 (m, 10H), 1.26 (s, 3H), 1.25–0.99 (m, 5H), 0.72 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度99%, MS C₃₀H₄₄NO₂ [M+H]⁺に対する計算値450, 実測値450。

【0 4 1 3】

実施例 1 1 及び 1 2: (S)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S,

14S, 17S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン) - 17-イル) メチル) - 3-フェニルピロリジン-2-オン (A20) 及び (R) - 1- (((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) メチル) - 3-フェニルピロリジン-2-オン (A21) の合成

【化90】



ヘキサン中の*n*-ブチル-リチウム (4.6 mL、2.5 M、11.5 mmol) を THF (5 mL) 中のジイソプロピルアミン (2 mL、0.72 g/mL、14.2 mmol) に -78℃ で添加して調製したリチウムジイソプロピルアミドの冷 (-78℃) 溶液に、A16 (500 mg、1.18 mmol) の THF (5 mL) 溶液を添加した。-78℃ で1時間攪拌した後、1-ブロモ-2-クロロエタン (507 mg、3.54 mmol) を反応混合物に添加した。反応物を20℃に温め、16時間攪拌した。水 (50 mL) でクエンチした後、反応物を EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮し、コンビフラッシュ (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して目的生成物を得て、これをさらに SFC (カラム: YMC CHIRAL Amylose-C (250 mm×3.0 mm、10 μm、調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O EtOH、開始 B: 50%、終了 B: 50%) により精製して、A20 (ピーク1、1.8 mg、3%) 及び A21 (ピーク2、5.4 mg、10%) をいずれも固体として得た。

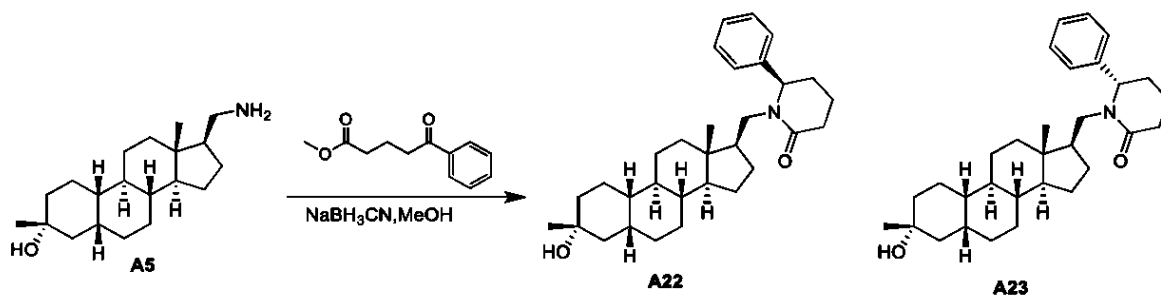
A20: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.28 (m, 2H), 7.24–7.19 (m, 3H), 3.69–3.61 (m, 1H), 3.49–3.35 (m, 3H), 3.33–3.22 (m, 1H), 2.55–2.45 (m, 2H), 2.17–2.09 (m, 1H), 1.92–1.61 (m, 1H), 1.51–1.31 (m, 7H), 1.27 (s, 3H), 1.21–0.99 (m, 6H), 0.73 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₃₀H₄₄NO₂ [M+H]⁺ に対する計算値 450, 実測値 450.

A21: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.28 (m, 3H), 7.24–7.19 (m, 2H), 3.69–3.61 (m, 1H), 3.49–3.41 (m, 2H), 3.40–3.35 (m, 1H), 3.33–3.22 (m, 1H), 2.55–2.45 (m, 2H), 2.17–2.09 (m, 1H), 1.92–1.61 (m, 1H), 1.51–1.31 (m, 7H), 1.27 (s, 3H), 1.21–0.99 (m, 6H), 0.71 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₃₀H₄₄NO₂ [M+H]⁺ に対する計算値 450, 実測値 450.

【0414】

実施例13及び14: (R) - 1- (((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン) - 17-イル) メチル) - 6-フェニルピペリジン-2-オン (A22) 及び (S) - 1- (((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) メチル) - 6-フェニルピペリジン-2-オ

ン (A 2 3) の合成
【化 9 1】



A 5 (300 mg、0.9819 mmol) をメタノール (40 mL) に攪拌した溶液に、5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチル (241 mg、1.17 mmol) 及び NaCNBH_3 (154 mg、2.45 mmol) を添加した。混合物を HOAc (1 mL) で pH 6 にした。70℃で48時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチル (2×80 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得て、これを MeCN (20 mL) 中、20℃でトリチュレーションして、固体 (410 mg) を得た。この物質を最初にフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の酢酸エチル、75%) により精製して固体 (140 mg、34%) を得た後、SFC (カラム：AD (250 mm×30 mm、5 μm)、勾配：35～35% B (A=0.1% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ 、B=EtOH)、流量：80 mL/分) により精製して、A 2 2 (ピーク1、50 mg、36%) 及び A 2 3 (ピーク2、40 mg、29%) を固体として得た。

A 2 2: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 4.0$ Hz, 4H), 7.30–7.27 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.40–3.26 (m, 1H), 3.21–3.05 (m, 1H), 2.29 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.24–2.15 (m, 2H), 1.88–1.58 (m, 9H), 1.53–1.28 (m, 11H), 1.26 (s, 4H), 1.18–0.93 (m, 6H), 0.65 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度96.6%, MS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値464, 実測値464. 分析 SFC 100% de. (条件: カラム: Chiral Pak AD-3 150×4.6 mm I.D., 3 μm; 勾配: CO_2 中40%のエタノール (0.05% DEA); 流量: 2.5 mL/分、カラム温度: 40℃).

A 2 3: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 7.30–7.27 (m, 1H), 5.37–5.29 (m, 1H), 4.74–4.66 (m, 1H), 3.40–3.27 (m, 1H), 3.18–3.10 (m, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.24–2.14 (m, 2H), 1.90–1.58 (m, 9H), 1.53–1.28 (m, 11H), 1.26 (s, 4H), 1.19–0.96 (m, 6H), 0.65 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度98.5%, MS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値464. 分析 SFC 100% de. (条件: カラム: Chiral Pak AD-3 150×4.6 mm I.D., 3 μm; 勾配: CO_2 中40%のエタノール (0.05% DEA); 流量: 2.5 mL/分、カラム温度: 40℃).

【0415】

実施例15: N-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)メチル)ベンズアミド (A 3 2) の合成

10

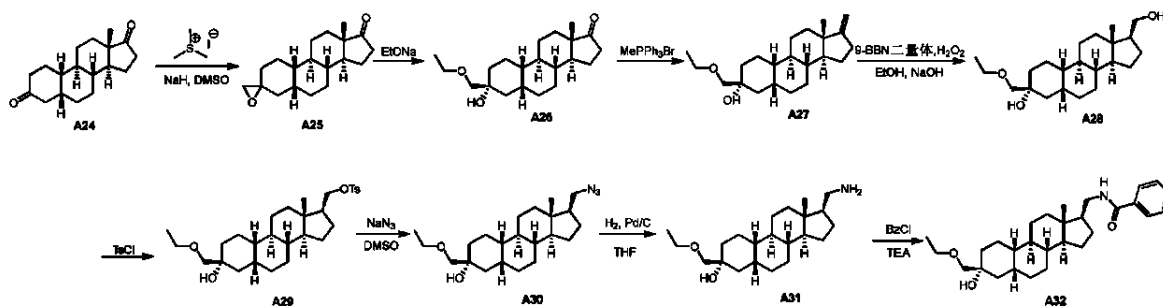
20

30

40

50

【化 9 2】



A 2 5 の合成

ヨードトリメチル-4-スルファン (77.9 g、382 mmol) 及び NaH (60%、15.2 g、382 mmol) を DMSO (900 mL) に攪拌した溶液に、エストラン-3,17-ジオン (100 g、364 mmol) の DMSO (300 mL) 溶液を添加した。15℃で16時間攪拌した後、反応物を水 (1000 mL) で処理し、EtOAc (2×1000 mL) で抽出した。合一した有機溶液を水 (2×1000 mL)、ブライン (1000 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空濃縮した。65℃で MeOH (1000 mL) から残渣をトリチュレーションして、フィルターケーキ A25a (20 g、19%) を固体として得た。濾液を濃縮して、A25 (80 g) を油として得た。65℃で MeOH (300 mL) から A25 (80.0 g) をトリチュレーションして、フィルターケーキ (15 g、混合物) を固体として得て、濾液を濃縮して、A25 (65 g) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.65–2.55 (m, 2H), 2.48–2.40 (m, 1H), 2.28–1.50 (m, 11H), 1.50–1.00 (m, 10H), 0.95–0.90 (m, 1H), 0.88 (s, 3H).
【0416】

A 2 6 の合成

エタノール (50 mL) 中の新たに調製したエトキシナトリウム (エタノール (50 mL) の溶液に、Na (8 g、347 mmol) を N₂ 下、40℃で5回に分けて添加し、40℃で2時間攪拌した) に、A25 (8 g、27.7 mmol) を40℃で添加した。60℃で16時間攪拌した後、混合物を冷却し、水 (150 mL) に注ぎ、EtOAc (2×300 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (150 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~10% の EtOAc) により精製して、A26 (4.9 g、52.9%、送達用 140 mg) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.53 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.48–2.38 (m, 1H), 2.14–1.61 (m, 9H), 1.54–1.03 (m, 16H), 0.86 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₁₉H₂₇O [M-ETOH-H₂O+H]⁺ に対する計算値 271, 実測値 271.
【0417】

A 2 7 の合成

THF (20 mL) 中の MePPh₃Br (9.78 g、27.4 mmol) の混合物に、t-BuOK (3.06 g、27.4 mmol) を、N₂ 下、15℃で添加した。60℃で30分間攪拌した後、THF (30 mL) 中の A27 (4.6 g、13.7 mmol) を60℃未満で少しずつ添加した。60℃で16時間攪拌した後、15℃の H₂O (100 mL) で反応混合物をクエンチし、EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~10% の EtOAc) により精製して

、A 2 7 (3.7 g、81.3%) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.66–4.59 (m, 2H), 3.54 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.44 (q, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.54–2.43 (m, 1H), 2.30–2.18 (m, 1H), 1.77 (s, 7H), 1.52–1.07 (m, 17H), 0.78 (s, 3H)。

【0418】

A 2 8 の合成

A 2 7 (3.7 g、11.1 mmol) の THF (40 mL) 溶液に、9-BBN 二量体 (5.41 g、22.2 mmol) を N_2 下で添加した。60℃で1時間攪拌した後、混合物を15℃に冷却し、エタノール (6.38 mL、111 mmol) 及び NaOH (22.2 mL、5 M、111 mmol) を添加した。 H_2O_2 (11.1 mL、10 M、111 mmol) を25℃で滴下した後、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL) 水溶液を添加した。15℃でさらに1時間攪拌した後、混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0～35% の EtOAc) により精製して、A 2 8 (2.8 g、71.9%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.76–3.67 (m, 1H), 3.57–3.50 (m, 3H), 3.46–3.38 (m, 2H), 2.72–2.67 (m, 1H), 1.88–1.72 (m, 5H), 1.68–1.57 (m, 5H), 1.49–1.35 (m, 6H), 1.30–1.01 (m, 12H), 0.65 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ に対する計算値 333, 実測値 333。

【0419】

A 2 9 の合成

15℃の A 2 8 (2.7 g、7.70 mmol) の DCM (30 mL) 溶液に、1-メチル-1H-イミダゾール (1.26 g、15.4 mmol)、TEA (1.55 g、15.4 mmol)、さらに TsCl (2.93 g、15.4 mmol) を添加した。15℃で2時間攪拌した後、混合物を水 (2×80 mL)、ブライン (80 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空下で濃縮して、A 2 9 (4.7 g) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.10–4.03 (m, 1H), 3.97–3.90 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.57–3.49 (m, 2H), 3.46–3.38 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.84–1.70 (m, 6H), 1.65–1.55 (m, 4H), 1.49–1.33 (m, 6H), 1.23–0.96 (m, 11H), 0.57 (s, 3H)。

【0420】

A 3 0 の合成

A 2 9 (4.7 g、9.31 mmol) の DMSO (100 mL) 溶液に、 NaN_3 (1.81 g、27.9 mmol) を添加した。70℃で16時間攪拌した後、混合物を冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液を、pH 8 を超えるまで添加した。混合物を EtOAc (2×100 mL) で抽出し、合一した有機溶液をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空下で濃縮して A 3 0 (2.5 g、72%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.53 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.46–3.38 (m, 2H), 3.29–3.15 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 1.76 (m, 9H), 1.50–1.32 (m, 7H), 1.20 (m, 11H), 0.62 (s, 3H)。

【0421】

A 3 1 の合成

Pd/C (0.2 g、水50%超)を加えた、A30 (2.5 g、6.65 mmol)のTHF (25 mL) 溶液を15 psiの水素下で水素化した。3時間後、混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を真空濃縮して、A31 (1.85 g)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.53 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.46–3.38 (m, 2 H), 2.87–2.50 (m, 7 H), 1.98–1.56 (m, 9 H), 1.38 (m, 7 H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 9 H), 0.60 (s, 3 H); LC–ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値350, 実測値350.

【0422】

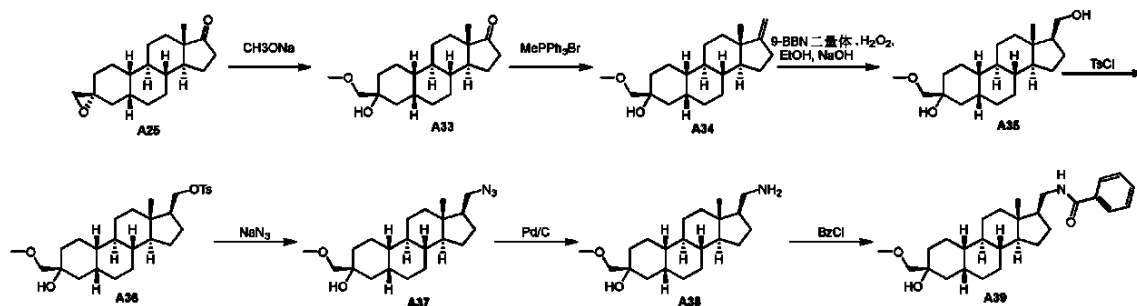
A32の合成

A31 (300 mg、0.858 mmol)の無水DCM (5 mL) 溶液に、TEA (260 mg、2.57 mmol) 及びBzCl (240 mg、1.71 mmol) を N_2 下、25℃で添加した。16時間攪拌した後、混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。HPLC (カラム: YMC–Actus Triart C18 100×30 mm、5 μm ; 調整溶媒; 水 (0.05% HCl) – ACN; 勾配: 80%~96% Bを7.5分; 流量: 25 mL/分; 注入: 8) により残渣を精製して、A32 (140 mg、35.9%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77–7.70 (m, 2 H), 7.52–7.40 (m, 3 H), 6.06–5.91 (m, 1 H), 3.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 3.42 (d, $J = 10.8$ Hz, 3 H), 1.95–1.74 (m, 5 H), 1.69–1.55 (m, 8 H), 1.45–1.34 (m, 6 H), 1.27–1.04 (m, 10 H), 0.72 (s, 3 H); LC–ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値454, 実測値454.

【0423】

実施例16: N-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)メチル)ベンズアミド (A39) の合成



A33の合成

無水メタノール (100 mL) に、Na (6.34 g、276 mmol) を5回に分けて添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。THF (50 mL) 中のA25 (8.00 g、27.7 mmol) を反応混合物に添加し、60℃で5時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却した後、 H_2O (100 mL) を添加して反応混合物をクエンチし、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合一した有機溶液を飽和ブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~30%のEtOAc) により精製して、A33 (5.352 g、60%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.45–3.35 (m, 5 H), 2

. 63–2.58 (m, 1H), 2.49–2.40 (m, 1H), 2.13–2.03 (m, 1H), 1.96–1.56 (m, 8H), 1.56–1.00 (m, 13H), 0.86 (s, 3H); LC–ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₀H₃₁O₂ [M–H₂O+H]⁺に対する計算値303, 実測値303
【0424】

A34の合成

THF (80mL) 中のMePPh₃Br (11.5g、32.4mmol) の混合物に、t-BuOK (3.62g、32.4mmol) を、N₂下、15℃で添加した。60℃で30分間攪拌した後、THF (20mL) 中のA33 (5.20g、16.2mmol) を少しずつ添加した。60℃で16時間攪拌した後、15℃のH₂O (50mL) で反応混合物をクエンチし、EtOAc (3×50mL) で抽出した。合一した有機溶液を飽和ブライン (2×50mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。15℃でCH₃OH:H₂O=1/1 (100mL) から残渣をトリチュレーションして、A34 (4.50g、87%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.65–4.58 (m, 2H), 3.45–3.35 (m, 5H), 2.58 (s, 1H), 2.50–2.43 (m, 1H), 2.25–2.13 (m, 1H), 1.88–1.56 (m, 8H), 1.56–1.05 (m, 13H), 0.77 (s, 3H).

【0425】

A35の合成

A34 (5.00g、15.6mmol) のTHF (50mL) 溶液に、9-BBN二量体 (7.61g、31.2mmol) をN₂下で添加した。N₂下、60℃で1時間攪拌した後、混合物を15℃に冷却し、エタノール (8.97mL、156mmol) 及びNaOH (31.2mL、5M、156mmol) を添加した。H₂O₂ (15.6mL、10M、156mmol) を15℃で滴下した。60℃で1時間攪拌した後、EtOAc (30mL) 及びNa₂S₂O₃ (30mL) を15℃で添加した。1時間攪拌した後、混合物をEtOAc (3×50mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (50mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~30%のEtOAc) により精製して、A35 (4.50g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.75–3.62 (m, 1H), 3.57–3.52 (m, 1H), 3.45–3.35 (m, 5H), 2.58 (brs, 1H), 1.85–1.50 (m, 11H), 1.50–1.00 (m, 14H), 0.65 (s, 3H); LC–ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₁H₃₅O₂ [M–H₂O+H]⁺に対する計算値319, 実測値319.

【0426】

A36の合成

15℃のA35 (4.40g、13.0mmol) のDCM (50mL) 溶液に、1-メチル-1H-イミダゾール (2.13g、26.0mmol)、TEA (2.63g、26.0mmol)、さらにTsCl (4.95g、26.0mmol) を添加した。15℃で2時間攪拌した後、混合物を水 (2×100mL)、ブライン (100mL) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空下で濃縮して、これをカラム (PE中0~20%のEtOAc) により精製してA36 (5.00g、78%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80–7.77 (m, 2H), 7.37–7.30 (m, 2H), 4.10–4.05 (m, 1H), 3.98–3.92 (m, 1H), 3.42–3.35 (m, 5H), 2.56 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.83–1.50 (m, 10H), 1.50–0.92 (m, 14H), 0.56 (s, 3H).

【0427】

A37の合成

A36 (5.00 g、10.1 mmol) の DMSO (100 mL) 溶液に、NaN₃ (1.96 g、30.3 mmol) を添加した。70℃で16時間攪拌した後、混合物を冷却し、10% NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) を、pH8を超えるまで添加した。混合物を EtOAc (2×100 mL) で抽出し、合一した有機溶液をブライン1 (300 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空下で濃縮して A37 (3.50 g、96%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.45–3.35 (m, 5H), 3.28–3.13 (m, 2H), 2.60–2.53 (m, 2H), 1.98–1.50 (m, 12H), 1.50–0.95 (m, 11H), 0.63 (s, 3H) [0428]

A38の合成

Pd/C (0.2 g、水50%超) を加えた、A37 (1 g、2.76 mmol) の THF (10 mL) 溶液を15 psi で水素化した。3時間後、混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を真空濃縮して、A38 (1.08 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 3H), 3.44–3.34 (m, 5H), 3.07 (s, 1H), 2.87–2.61 (m, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.65–1.85 (m, 7H), 1.32–1.51 (m, 7H), 0.98–1.29 (m, 8H), 0.64 (s, 3H) .

[0429]

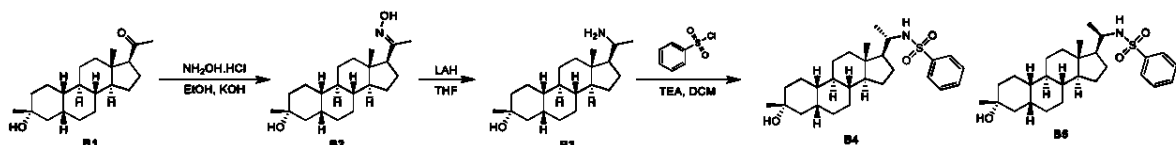
A39の合成

A38 (300 mg、0.894 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、Et₃N (271 mg、2.68 mmol) 及び BzCl (250 mg、1.78 mmol) を添加した。20℃で16時間攪拌した後、混合物を H₂O (5 mL) でクエンチし、DCM (2×2 mL) で抽出した。合一した有機溶液を濾過し、濃縮し (0.53 g)、分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 100×30 mm×5 μm; 調整溶媒: 水 (0.05% HCl) – ACN; 開始 B: 75; 終了 B: 93; 勾配時間 (分): 7; 100% B 保持時間 (分): 1; 流量 (mL/分): 25; 注入: 7) により精製して、A39 (221 mg、56%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77–7.70 (m, 2H), 7.54–7.38 (m, 3H), 6.04–5.95 (m, 1H), 3.60–3.51 (m, 1H), 3.31–3.45 (m, 6H), 2.60 (s, 1H), 1.73–1.95 (m, 5H), 1.6–1.72 (m, 4H), 0.98–1.51 (m, 15H), 0.72 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₈H₄₂NO₂ [M+H]⁺ に対する計算値 440, 実測値 440

[0430]

実施例17及び18: N-((S)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) エチル) ベンゼンスルホンアミド (B4) 及び N-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) エチル) ベンゼンスルホンアミド (B5) の合成 [化94]



B2の合成

KOH (2.61 g、46.7 mmol) の EtOH (50 mL) 溶液に、19-ノルプレグナン-20-オン、3-ヒドロキシ-3-メチル-, (3α, 5β)- (B1) (

5 g、15.6 mmol) 及びヒドロキシルアミン・HCl (2.16 g、31.2 mmol) を15℃で添加した。15℃で16時間攪拌した後、反応物を水(100 mL)で希釈し、EtOAc (3×50 mL)で抽出した。合一した有機溶液をブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空下で濃縮して、B2 (51 g)を油として得た。

【0431】

B3の合成

B2 (4 g、11.9 mmol) のTHF (200 mL) 溶液に、LiAlH₄ (4.52 g、119 mmol) を0℃で添加した。70℃で16時間攪拌した後、反応物を0℃に冷却し、H₂O (10 mL)、さらにNaOH (10%、10 mL) を添加した。15℃で0.5時間攪拌した後、混合物を濾過し、残渣を無水THF (2×200 mL) で洗浄した。合一した有機溶液を真空濃縮して、B3 (4.2 g) を油として得た。

【0432】

B4及びB5の合成

B3 (1 g、3.12 mmol) 及びTEA (630 mg、6.24 mmol)、2,6-ジメチルピリジン (667 mg、6.24 mmol) のDCM (10 mL) 溶液に、ベンゼンスルホニルクロリド (577 mg、3.27 mmol) を0℃で添加した。室温で16時間攪拌した後、混合物を水(20 mL)に注ぎ、酢酸エチル(2×20 mL)で抽出した。合一した有機溶液をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮し、HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 100×30 mm×5 µm)、勾配: 75~96% B (水(0.05% HCl) - ACN)、流量: 25 mL/分)、次いでSFC (カラム: YMC CHIRAL Amylose-C (250 mm×30 mm、10 µm、勾配: 40~40% B (0.1% NH₃H₂O IPA)、流量: 70 mL/分)) により精製して、B4 (100 mg) 及びB5 (113 mg、13%) を固体として得た。65℃でH₂O (10 mL) からB4 (100 mg、0.2175 mmol) をトリチュレーションして、B4 (78 mg、78%) を固体として得た。

B4: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.90–7.80 (m, 2H), 7.65–7.40 (m, 3H), 4.20–4.10 (m, 1H), 3.35–3.30 (m, 1H), 1.85–1.65 (m, 5H), 1.65–1.50 (m, 2H), 1.50–1.25 (m, 7H), 1.25–0.85 (m, 9H), 0.61 (s, 3H); LC-ELSD/MS純度99%, MS ESI C₂₇H₄₁NO₃Na [M+Na]⁺に対する計算値482, 実測値482。

B5: ¹H NMR δ_H 7.90–7.80 (m, 2H), 7.65–7.40 (m, 3H), 4.20–4.10 (m, 1H), 3.35–3.30 (m, 1H), 2.15–1.95 (m, 1H), 1.80–1.70 (m, 3H), 1.70–1.50 (m, 2H), 1.50–1.20 (m, 15H), 1.20–0.75 (m, 10H), 0.61 (s, 3H); LC-ELSD/MS純度99%, MS ESI C₂₇H₄₁NO₃Na [M+Na]⁺に対する計算値482, 実測値482。

【0433】

実施例19及び20: N-((S)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)-N-メチルベンズアミド (B7) 及びN-((1R)-1-((3R, 5R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)-N-メチルベンズアミド (B8) の合成

10

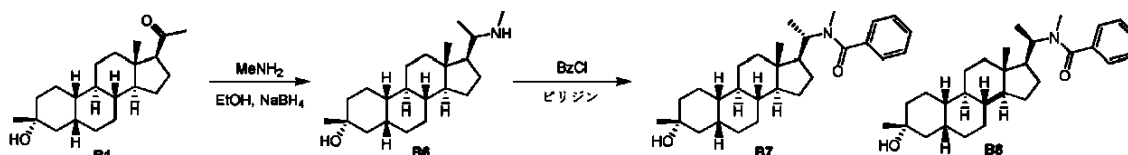
20

30

40

50

【化 9 5】



B 6 の合成

B 1 (500 mg、1.6 mmol) の MeNH_2 (7.8 mL、2 M EtOH 溶液、15.6 mmol) 溶液を 25°C で 10 時間攪拌した。次に、反応混合物に NaBH_4 (295 mg、7.8 mmol) を 25°C で添加した。混合物を 25°C で 0.5 時間攪拌した後、 H_2O (20 mL) を反応混合物に加え、 EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合一した有機溶液を飽和ブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、B 6 (700 mg) を固体として得た。

【0434】

B 7 及び B 8 の合成

B 6 (700 mg、2.1 mmol) のピリジン (10 mL) 溶液に、塩化ベンゾイル (321 mg、2.3 mmol) を添加した。 20°C で 4 時間攪拌した後、反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ、 EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮し、HPLC (カラム：YMC-Actus Triart C18 $100 \times 30 \text{ mm} \times 5 \mu\text{m}$)、勾配：70～99% B (水 (0.05% HCl) - ACN)、流量：25 mL/分) により精製し、SFC (カラム：DAICEL CHIRALPAK AS ($250 \text{ mm} \times 30 \text{ mm}$ 、 $10 \mu\text{m}$ 、勾配：30～30% B (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH))、流量：65 mL/分) により精製して、B 7 (223 mg、24%) 及び B 8 (78 mg、9%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ_{H} 7.40–7.27 (m, 5H), 4.98–4.80 (m, 0.4H), 3.75–3.60 (m, 0.6H), 2.93 (s, 1.5H), 2.74 (s, 1.5H), 1.95–1.65 (m, 7H), 1.65–1.26 (m, 18H), 1.26–0.85 (m, 6H), 0.83 (s, 1.5H), 0.29 (s, 1.5H); LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 438, 実測値 438. $^1\text{H NMR}$ δ_{H} 7.55–7.27 (m, 5H), 4.98–4.80 (m, 0.5H), 3.75–3.60 (m, 0.5H), 2.93 (s, 1.3H), 2.74 (s, 1.8H), 1.95–1.65 (m, 9H), 1.65–1.26 (m, 15H), 1.26–0.95 (m, 7H), 0.95–0.82 (m, 2H), 0.81 (s, 1.8H), 0.26 (s, 1.2H); LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 438, 実測値 438.

【0435】

実施例 21 及び 22: N-((S)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) エチル) -N-メチルベンゼンスルホンアミド (B 9) 及び N-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) エチル) -N-メチルベンゼンスルホンアミド (B 10) の合成

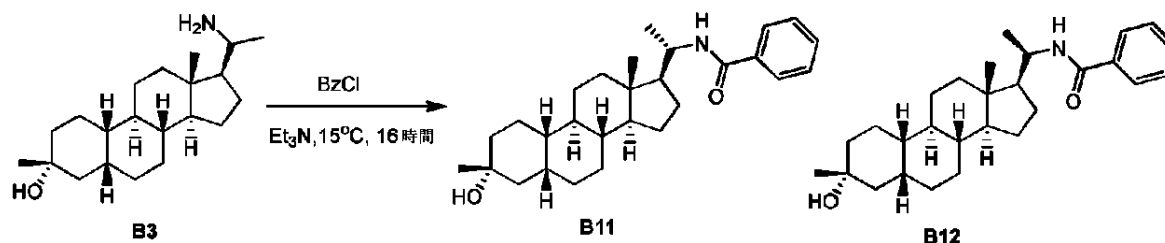
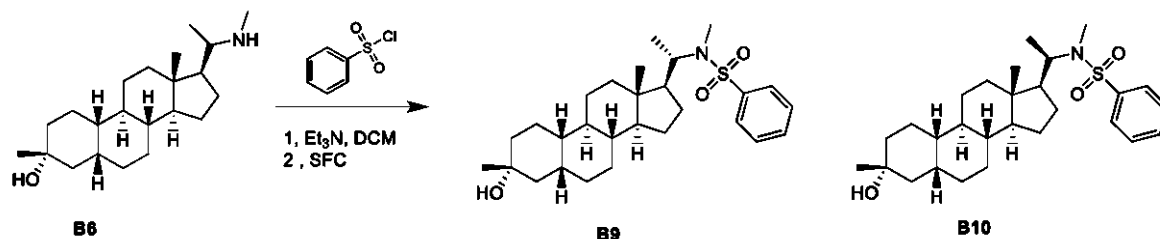
10

20

30

40

50



B 3 (875 mg、2.7 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、塩化ベンゾイル (574 mg、4.1 mmol) 及び TEA (690 mg、6.8 mmol) を添加した。15℃で16時間攪拌した後、反応混合物を水 (40 mL) に注ぎ、EtOAc (2×40 mL) で抽出した。合一した有機溶液を水 (2×40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~30% EtOAc) により精製して、ジアステレオマーの混合物 (800 mg、69.5%) を得た。SFC (カラム: Chiralpak AD-3 150 iA 4.6 mm I.D.、3 μm、移動溶液: A: CO₂ B: エタノール (0.05% DEA)、勾配: 5%~40% B を 5 分間、2.5 分間 40% に保持、その後 5% の B を 2.5 分間、流量: 2.5 mL/分、カラム温度: 35℃、ABPR: 1500 psi) によりジアステレオマーを精製して、

10

B 12: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.77–7.72 (m, 2H), 7.54–7.34 (d, J=7.5 Hz, 3H), 5.89 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.20 (d, J=5.5 Hz, 1H), 1.95–1.75 (d, J=9.0 Hz, 5H), 1.68–1.58 (m, 3H), 1.48–1.33 (m, 8H), 1.25 (s, 6H), 1.23–1.20 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.14–0.95 (m, 5H), 0.74 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₈H₄₂NO₂ [M+H]⁺ に対する計算値 424, 実測値 424.

B 11: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.76–7.70 (m, 2H), 7.43 (d, J=7.5 Hz, 3H), 5.88 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J=6.3 Hz, 1H), 1.98–1.75 (s, 5H), 1.68–1.59 (m, 3H), 1.54–1.33 (m, 8H), 1.31–1.02 (m, 15H), 0.77 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₈H₄₂NO₂ [M+H]⁺ に対する計算値 424, 実測値 424.

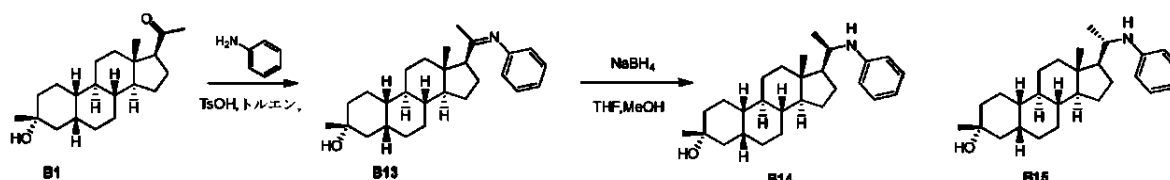
20

【0437】

実施例 25 及び 26: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)–3, 13–ジメチル–17–((R)–1–(フェニルアミノ)エチル)ヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (B 14) 及び (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)–3, 13–ジメチル–17–((S)–1–(フェニルアミノ)エチル)ヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (B 15) の合成

30

【化 98】



40

B 13 の合成

B 1 (700 mg、2.2 mmol) 及びアニリン (1.01 g、10.9 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、モレキュラーシーブ 4A (2.8 g)、次いで TsOH (113 mg、0.6 mmol) を 15℃で添加した。懸濁液を 120℃で3時間攪拌した後、混合物を真空下で濃縮して、B 13 (4 g) を得て、これを精製することなく次の工程で利用した。

【0438】

B 14 及び B 15 の合成

20℃の、B 13 とモレキュラーシーブ (4.0 g) の THF (40 mL) 溶液に、NaBH₄ (382 mg、10.1 mmol)、次いで MeOH (10 mL) を滴下した。

50

20℃で1時間攪拌した後、混合物を濾過し、濾液を飽和NH₄Cl水溶液(50mL)でクエンチした。混合物をDCM(2×50mL)で抽出した。合一した有機溶液をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム(PE中0~30%EtOAc)により精製して、ジアステレオマーの混合物(400mg)を得て、これをSFC(カラム:Chiralcel OJ-3 150iA4.6mm I.D.、3μm、移動溶液:A:CO₂、B:エタノール(0.05%DEA)、勾配:5%~40%Bを5分間、2.5分間40%に保持、その後5%のBを2.5分間、流量:2.5mL/分、カラム温度:35℃、ABPR:1500psi)により分離して、B14(80mg、20%)及びB15(30mg、7.51%)を固体として得た。

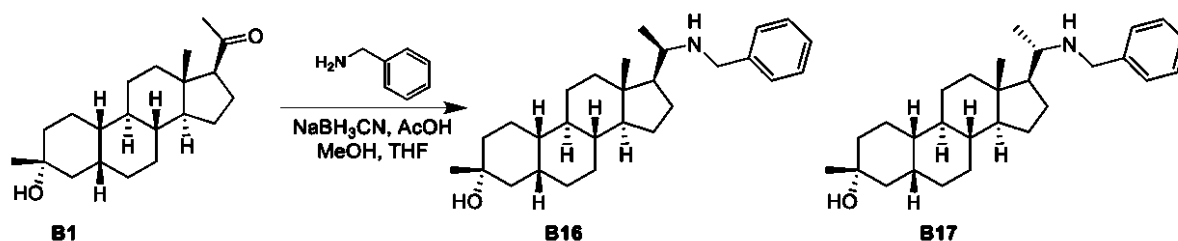
B14:¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.15 (br d, J=1.0 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.53 (d, J=7.8 Hz, 2H), 3.39 (br dd, J=6.0, 9.8 Hz, 1H), 2.13–2.04 (m, 1H), 1.80 (s, 4H), 1.68–1.63 (m, 4H), 1.26 (s, 15H), 1.08 (d, J=6.0 Hz, 7H), 1.01–0.93 (m, 2H), 0.66 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₇H₄₂NO [M+H]⁺に対する計算値396, 実測値396.

B15:¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.14 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.55 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 3.37 (br s, 1H), 1.95 (br s, 2H), 1.80 (br s, 3H), 1.69–1.60 (m, 3H), 1.41 (br s, 8H), 1.27 (s, 7H), 1.18 (br d, J=5.8 Hz, 9H), 0.74 (s, 4H); LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₇H₄₂NO [M+H]⁺に対する計算値396, 実測値396.

【0439】

実施例27及び28:(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-((R)-1-(ベンジルアミノ)エチル)-3,13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール(B16)及び(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-((S)-1-(ベンジルアミノ)エチル)-3,13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール(B17)の合成

【化99】



B1(8.00g、25.1mmol)のMeOH(100mL)溶液に、1-フェニルメタンアミン(16.0g、150mmol)を添加し、溶液のpHを酢酸(10mL)でpH6に調整し、25℃、N₂下でTHF(100mL)を添加した。25℃で10分間攪拌した後、NaBH₃CN(1.48g、25.1mmol)を添加した。65℃で1時間攪拌した後、反応混合物を冷却し、水(200mL)で希釈し、EtOAc(3×200mL)で抽出した。合一した有機溶液を飽和ブライン(2×200mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(CH₃OH中0~10%のDCM)により精製して、B16(5.00g)及びB17(5.00g)を固体として得た。

B16:¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 7.34–7.21 (m

, 5 H), 3.93 – 3.57 (m, 2 H), 2.70 – 2.58 (m, 1 H), 2.06 – 1.98 (m, 1 H), 1.95 – 1.56 (m, 8 H), 1.70 – 1.18 (m, 15 H), 1.18 – 0.95 (m, 8 H), 0.62 (s, 3 H)

B17: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.34 – 7.27 (m, 5 H), 3.93 – 3.57 (m, 2 H), 2.63 – 2.52 (m, 1 H), 1.95 – 1.75 (m, 5 H), 1.70 – 1.30 (m, 11 H), 1.28 – 0.95 (m, 16 H), 0.65 (s, 3 H)

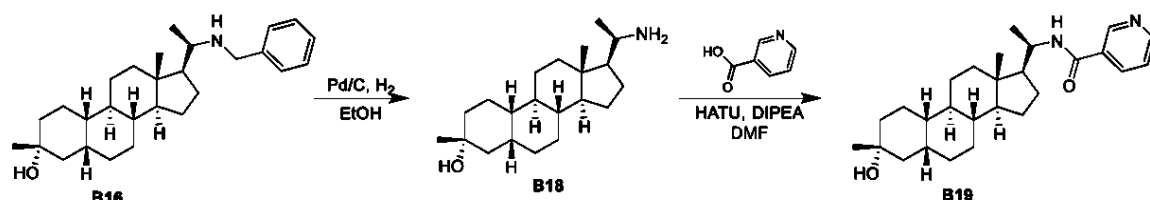
【0440】

実施例29: N-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペ

10

ンタ [a] フェナントレン-17-イル) エチル) ニコチンアミド (B19) の合成

【化100】



B18の合成

20

B16 (5.00 g, 12.2 mmol) の EtOH (50 mL) 溶液に、Pd-C (乾燥、500 mg) を N_2 下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 で3回パージした。 H_2 (15 psi) 下、25℃で16時間、混合物を攪拌して、懸濁液を得た。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、THF (3×10 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、B18 (3 g) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.90 – 2.80 (m, 1 H), 2.00 – 1.56 (m, 12 H), 1.56 – 1.12 (m, 18 H), 1.00 – 0.98 (m, 3 H), 0.73 (s, 3 H).

【0441】

B19の合成

30

B18 (200 mg, 0.625 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、HATU (475 mg, 1.25 mmol) 及び DIPEA (403 mg, 3.12 mmol) を添加した。25℃で15分間攪拌した後、ピリジン-3-カルボン酸 (153 mg, 1.25 mmol) を添加した。25℃で16時間攪拌した後、反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、水 (10 mL)、3% LiCl 水溶液 (10 mL)、水 (10 mL)、及びブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。HPLC (カラム Agela DuraShell 150 mm × 25 mm × 5 μm; 調整溶媒: 水 (0.04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3) – ACN、開始 B: 48、終了 B: 78、勾配時間 (分) 8.5; 100% B 保持時間 (分) 2、流量 (mL/分) 30; 注入 10) により残渣を精製して、B19 (48 mg, 18%) を固体として得た。

40

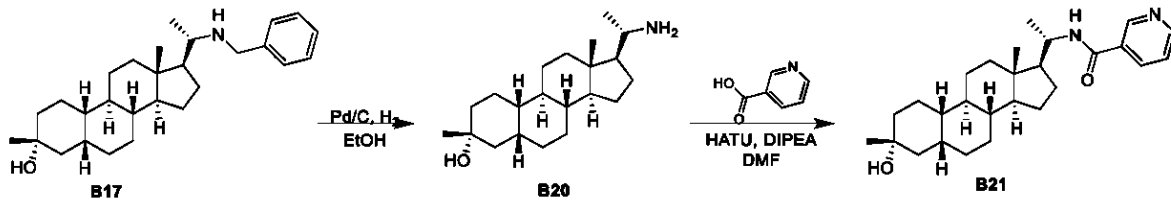
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.94 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.75 – 8.70 (m, 1 H), 8.11 (td, J = 2.0, 7.8 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 5.0, 8.3 Hz, 1 H), 5.90 (br d, J = 9.3 Hz, 1 H), 4.41 – 4.04 (m, 1 H), 1.90 – 1.58 (m, 8 H), 1.52 – 1.30 (m, 10 H), 1.30 – 0.95 (m, 13 H), 0.74 (s, 3 H); LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₇H₄₁N₂O₂ [M+H]⁺ に対する計算値 425, 実測値 425.

【0442】

実施例30: N-((S)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペ

50

ンタ [a] フェナントレン-17-イル) エチル) ニコチンアミド (B21) の合成
【化101】



B20の合成

B17 (2.00 g、4.88 mmol) の EtOH (20 mL) 溶液に、Pd-C (乾燥、200 mg) を N₂ 下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂ で3回パージした。H₂ (15 psi) 下、25℃で16時間、混合物を攪拌して、懸濁液を得た。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、THF (3×10 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、B20 (1.7 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.83–2.72 (m, 1H), 2.00–1.75 (m, 7H), 1.56–1.25 (m, 18H), 1.25–0.95 (m, 8H), 0.65 (s, 3H).

【0443】

B21の合成

ピリジン-3-カルボン酸 (153 mg、1.25 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、HATU (356 mg、0.937 mmol) 及び DIPEA (403 mg、3.12 mmol) を添加した。25℃で15分間攪拌した後、B20 (200 mg、0.625 mmol) を添加した。25℃で16時間攪拌した後、反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、水 (10 mL)、3% LiCl 水溶液 (10 mL)、水 (10 mL)、及びブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。分取 HPLC (カラム Boston Prime C18 150×30 mm 5 μm; 調整溶媒: 水 (0.05 v/v % アンモニアヒドロキシド) – ACN、開始 B: 60; 終了 B: 90、勾配時間 (分) 8、100% B 保持時間 (分) 0.1、流量 (mL/分) 2.5; 注入 8) により残渣を精製して、B21 (101 mg、38%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 1.6, 4.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43–7.34 (m, 1H), 5.91 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.33–4.20 (m, 1H), 2.00–1.75 (m, 5H), 1.70–1.56 (m, 12H), 1.56–1.00 (m, 14H), 0.77 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₇H₄₁N₂O₂ [M+H]⁺ に対する計算値 425, 実測値 425.

【0444】

実施例 31 及び 32: 5-シアノ-N-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) エチル) ピコリンアミド (B25) 及び 5-シアノ-N-((S)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) エチル) ピコリンアミド (B26) の合成

10

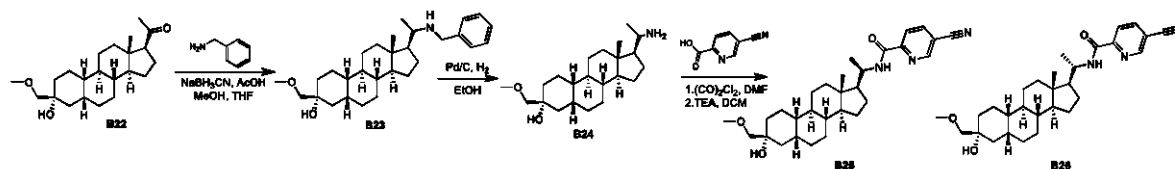
20

30

40

50

【化102】



B23の合成

pH6に調整した(酢酸及び無水THFを使用)25℃のB22(1g、2.86mmol)及び1-フェニルメタンアミン(1.83g、17.1mmol)のMeOH(15mL)溶液に、30分後、NaBH₃CN(215mg、3.43mmol)を添加した。80℃で16時間攪拌した後、NaHCO₃水溶液(20mL)で溶液を希釈し、EtOAc(2×30mL)で抽出した。合一した有機溶液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(PE中50~80%のEtOAc)により精製して、目的生成物(1.09g)を固体として得た。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28(m, 4H), 7.25-7.20(m, 1H), 3.90-3.86(m, 1H), 3.63-3.59(m, 1H), 3.42-3.35(m, 5H), 2.66-2.53(m, 1H), 2.04-1.69(m, 6H), 1.66-1.52(m, 7H), 1.47-1.30(m, 8H), 1.28-0.96(m, 8H), 0.64-0.62(m, 3H)。

【0445】

B24の合成

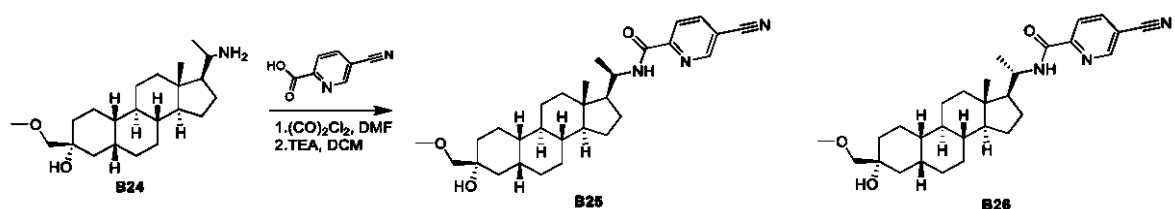
B23(1.09g、2.47mmol)のEtOH(10mL)溶液に、Pd/C(乾燥、100mg)を添加した。H₂(15psi)下、25℃で16時間、混合物を攪拌した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、MeOH(3×10mL)で洗浄した。濾液を濃縮して、B24(700mg)を固体として得た。フラッシュカラム(CH₂Cl₂中2%のMeOH)により生成物を精製して、B24(500mg、71%)を油として得た。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 3.42-3.36(m, 5H), 2.88-2.77(m, 1H), 2.01-1.71(m, 6H), 1.70-1.49(m, 8H), 1.48-1.16(m, 8H), 1.14-0.97(m, 8H), 0.72-0.65(m, 3H)。

【0446】

25及び26の合成

【化103】



5-シアノピコリン酸(500mg、3.37mmol)のDCM(30mL)及びDMF(1mL)溶液に、塩化オキサリル(431mg、3.37mmol)を0℃で滴下した。10℃で18時間攪拌した後、DIPEA(147mg、1.14mmol)及びB24(100mg、0.286mmol)を添加した。25℃で48時間攪拌した後、飽和NH₄Cl水溶液(50mL)を混合物に添加し、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合一した有機溶液をLiCl水溶液(3×50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮した。生成物をフラッシュカラム(PE中20%EtOAc)

により精製して、ジアステレオマーの混合物（180mg）を油として得た。SFC {カラム：DAICEL CHIRALPAK AD（250mm×30mm、10μm）、調整溶媒：0.1%NH₃H₂O ETOH、開始B：40%、終了B：40%} によりジアステレオマーを分離し、凍結乾燥して、B25（20mg、ピーク1）及びB26（22mg、ピーク2）を固体として得た。

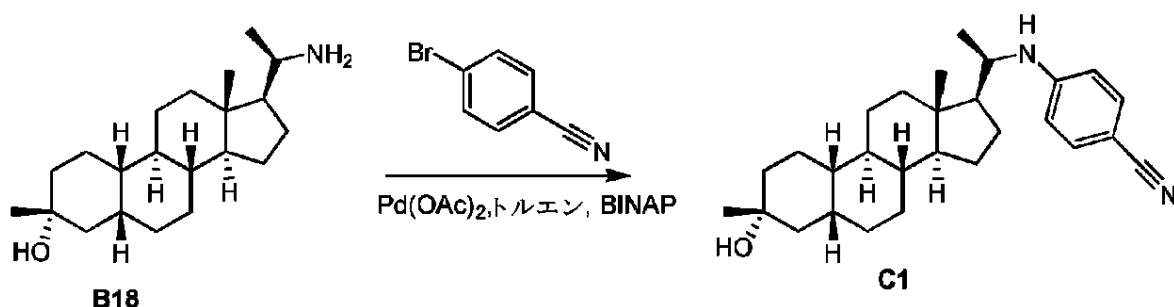
B25：¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 8.83（d，J = 1.2 Hz，1H），8.34–8.32（m，1H），8.14–8.11（m，1H），7.83（d，J = 9.2 Hz，1H），4.15–4.09（m，1H），3.41–3.34（m，5H），2.60（s，1H），1.89–1.68（m，5H），1.67–1.49（m，8H），1.47–1.29（m，8H），1.25–0.85（m，6H），0.68（s，3H）。LC-ELSD/MS 純度99%，MS ESI C₂₉H₄₂N₃O₃ [M+H]⁺に対する計算値480，実測値480。SFC100% de.

B26：¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 8.82–8.80（m，1H），8.33–8.31（m，1H），8.13–8.11（m，1H），7.83（d，J = 9.2 Hz，1H），4.22–4.13（m，1H），3.42–3.36（m，5H），2.61（s，1H），1.85（m，5H），1.96–1.68（m，8H），1.67–1.53（m，5H），1.51–1.32（m，3H），1.28–1.01（m，6H），0.75（s，3H）。LC-ELSD/MS 純度99%，MS ESI C₂₉H₄₂N₃O₃ [M+H]⁺に対する計算値480，実測値480。SFC100% de.

【0447】

実施例33：4-((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-ヒドロキシ-3,13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)アミノ)ベンゾニトリル(C1)の合成

【化104】



4-ブロモベンゾニトリル（127mg、0.703mmol）のトルエン（5mL）溶液に、(アセチルオキシ)パラジオアセタート（10.5mg、0.047mmol）、Cs₂CO₃（305mg、0.938mmol）、及びBANAP（29.2mg、0.047mmol）をN₂下で添加した。25℃で20分間攪拌した後、B18（150mg、0.469mmol）を混合物に添加した。N₂下、110℃で6時間攪拌した後、反応物を25℃に冷却し、一晚攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。HPLC（カラムXtimate C18 150×25mm×5μm；調整溶媒：水（0.225%FA）-ACN、開始B84；終了B100、勾配時間（分）7；100%B保持時間（分）2、流量（mL/分）25；注入5）により残渣を精製して、C1（80mg、41%）を固体として得た。

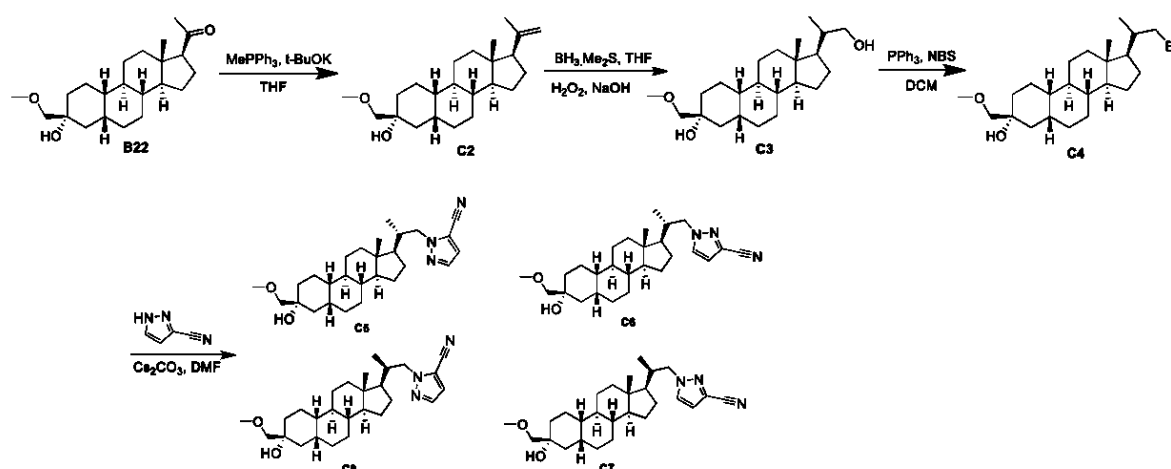
¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ = 7.39（d，J = 8.8 Hz，2H），6.47（d，J = 8.8 Hz，2H），3.95（br d，J = 8.9 Hz，1H），3.51–3.31（m，1H），1.93–1.75（m，5H），1.70–1.53（m，2H），1.49–1.23（m，15H），1.1

5-0.95 (m, 9H), 0.62 (s, 3H); LCMS純度99%, MS ESI $C_{28}H_{41}N_2O$ $[M+H]^+$ に対する計算値421, 実測値421.

【0448】

実施例34~37: 1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル(C5)(実施例34)、1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(C6)(実施例35)、1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(C7)(実施例36)、及び1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル(C8)(実施例37)の合成

【化105】



C2の合成

MePPh₃Br (12.2 g、34.0 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に、t-BuOK (2.88 g、25.8 mmol) を15℃で添加した。15℃で1時間攪拌した後、THF (20 mL) 中のB22 (3 g、8.60 mmol) を添加した。45℃で3時間攪拌した後、混合物を飽和NH₄Cl (50 mL) で処理し、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~40%のEtOAc) により精製して、C2 (4.5 g、粗製物) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.83 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.47-3.31 (m, 5H), 2.61 (s, 1H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.68-1.52 (m, 5H), 1.49-1.31 (m, 7H), 1.28-1.04 (m, 7H), 0.59-0.50 (m, 3H).

【0449】

C3の合成

C2 (4.5 g、12.9 mmol) のTHF (30 mL) 溶液に、BH₃·Me₂S (11.6 mL、116 mmol) を添加した。15℃で1時間攪拌した後、NaOH水溶液

(6.16 g、15.4 mmol 水溶液)を0℃で、続いて過酸化水素(15.4 mL、1.0 M水溶液、15.4 mmol)を添加した。78℃で3時間攪拌した後、残渣を水(35 mL)に注ぎ、EtOAc(3×30 mL)で抽出した。合一した有機溶液をブライン(2×20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。CH₃OH(20 mL)及び水(200 mL)から残渣をトリチュレーションして、C3(4.5 g)を油として得て、これをフラッシュカラム(PE中0~30%のEtOAc)により精製して、C3(1.7 g、38%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77–3.69 (m, 0.6 H), 3.62 (dd, J=3.3, 10.5 Hz, 0.4 H), 3.40–3.36 (m, 6 H), 1.94 (d, 12.5 Hz, 1 H), 1.87–1.71 (m, 6 H), 1.67–1.52 (m, 4 H), 1.49–1.29 (m, 7 H), 1.22–0.99 (m, 10 H), 0.94 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 0.66 (s, 3 H).

【0450】

C4の合成

0℃のC3(1.3 g、3.56 mmol)のCH₂Cl₂(15 mL)溶液に、PPh₃(1.11 g、4.27 mmol)及びNBS(755 mg、4.27 mmol)を添加した。20℃で3時間攪拌した後、反応混合物を水(20 mL)に注ぎ、EtOAc(3×30 mL)で抽出した。合一した有機溶液をブライン(2×20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中0~15%のEtOAc)により精製して、C4(1.0 g、59%)を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.63 (dd, J=3.2, 9.6 Hz, 0.6 H), 3.53–3.47 (m, 0.4 H), 3.43–3.33 (m, 6 H), 1.97–1.87 (m, 1 H), 1.86–1.78 (m, 3 H), 1.64–1.51 (m, 4 H), 1.64–1.51 (m, 4 H), 1.48–1.32 (m, 6 H), 1.29–1.19 (m, 3 H), 1.13–0.95 (m, 8 H), 0.67 (s, 3 H).

【0451】

C5、C6、C7、及びC8の合成

C4(450 mg、1.05 mmol)のDMF(10 mL)溶液に、Cs₂CO₃(682 mg、2.1 mmol)及び1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(195 mg、2.1 mmol)を添加した。85℃で12時間攪拌した後、反応混合物をEtOAc(50 mL)で希釈し、水(20 mL)、LiCl水溶液(50 mL、3%)、及びブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュカラム(PE中8%のEtOAc)により残渣を精製して、C5及びC8(130 mg)ならびにC6及びC7(300 mg)を油として得た。

【0452】

SFC(カラム:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250 mm×30 mm、5 μm)、調整溶媒:0.1%NH₃H₂O ETOH、開始B:20%、終了B:20%)によりC5及びC8の混合物(130 mg)を精製した後、濃縮し、凍結乾燥して、C5(12 mg、ピーク1)及びC8(26 mg、ピーク2)をいずれも固体として得た。

【0453】

SFC(カラム:DAICEL CHIRALCEL OD-H(250 mm×30 mm、5 μm)、調整溶媒:0.1%NH₃H₂O ETOH、開始B:30%、終了B:30%)によりC6及びC7の混合物を精製した後、濃縮し、凍結乾燥して、C6(83 mg、ピーク1)及びC7(97 mg、ピーク2)をいずれも固体として得た。

C5:¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, J=2 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=2 Hz, 1 H), 4.39–4.35 (m, 1 H), 3.94–3.88 (m, 1 H), 3.42–3.36 (m, 5 H), 2.59 (s, 1 H), 2.15–1.64 (m, 6 H), 1.60–1.52 (m, 8 H)

10

20

30

40

50

), 1.49–1.31 (m, 5H), 1.27–0.98 (m, 6H), 0.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.71 (s, 3H). LC–ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{27}H_{41}N_3O_2Na$ $[M+Na]^+$ に対する計算値462, 実測値462. SFC 98.79% de.

C6: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.29–4.25 (m, 1H), 3.75–3.69 (m, 1H), 3.42–3.33 (m, 5H), 2.60 (s, 1H), 2.05–1.71 (m, 6H), 1.65–1.55 (m, 6H), 1.48–1.27 (m, 6H), 1.09 (m, 7H), 1.21–0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.70 (s, 3H). LC–ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{27}H_{41}N_3O_2Na$ $[M+Na]^+$ に対する計算値462, 実測値462. SFC 100% de.

10

C7: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.53–4.48 (m, 1H), 3.70–3.64 (m, 1H), 3.42–3.36 (m, 5H), 2.61 (s, 1H), 2.16–2.05 (m, 1H), 1.89–1.71 (m, 5H), 1.66–1.52 (m, 7H), 1.49–1.31 (m, 6H), 1.27–1.01 (m, 6H), 0.79 (s, 3H), 0.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LC–ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{27}H_{41}N_3O_2Na$ $[M+Na]^+$ に対する計算値462, 実測値462. SFC 100% de.

20

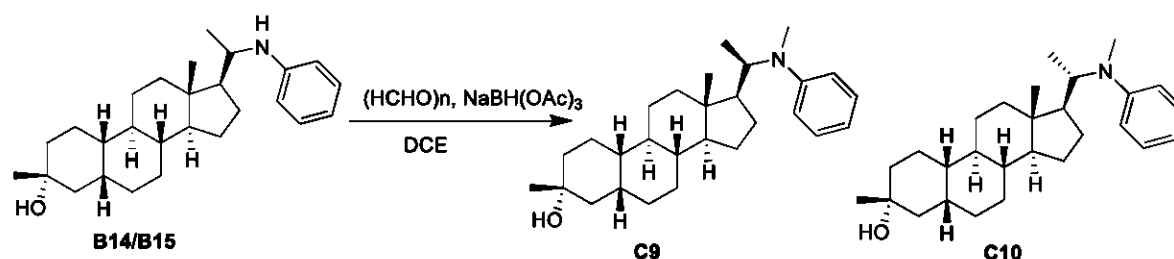
C8: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4.61–4.57 (m, 1H), 3.93–3.87 (m, 1H), 3.43–3.36 (m, 5H), 2.59 (s, 1H), 2.23–2.14 (m, 1H), 1.93–1.71 (m, 5H), 1.67–1.52 (m, 8H), 1.49–1.31 (m, 5H), 1.28–1.01 (m, 6H), 0.82 (s, 3H), 0.68 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LC–ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{27}H_{42}N_3O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値440, 実測値440. SFC 97% de.

【0454】

実施例38及び39: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)–3, 13–ジメチル–17–((R)–1–(メチル(フェニル)アミノ)エチル)ヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]フェナントレン–3–オール(C9)及び(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)–3, 13–ジメチル–17–((S)–1–(メチル(フェニル)アミノ)エチル)ヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]フェナントレン–3–オール(C10)の合成

30

【化106】



40

25°CのB14/B15 (740mg、1.87mmol) 及び $(HCHO)_n$ (561mg、18.7mmol) のDCE (20mL) 溶液に、 $NaBH(OAc)_3$ (470mg、7.48mmol) を添加した。25°Cで16時間攪拌した後、追加の $(HCHO)_n$ (561mg、18.7mmol) 及び $NaCNBH_3$ (620mg) を添加した。一晩攪拌した後、反応物を水 (30mL) に注ぎ、EtOAc (3×30mL) で抽出した。合一した有機溶液を飽和ブライン (2×20mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で

50

脱水し、濾過し、濃縮して、C9及びC10の混合物(800mg)を油として得て、これをさらに、分取HPLC(カラム:Xbridge 150*30mm*10um;調整溶媒:水(10mM NH₄HCO₃)-ACN、7分間で95%から100%;100%B保持時間:1分;流量:25ml/分)より精製して、C9及びC10の混合物(260mg、0.6346mmol)を油として得た。SFC(カラム:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm、5um)、調整溶媒:0.1%NH₃H₂O ETOH、開始B:40%、終了B:40%、流量(ml/分):50、注入:70)により精製して、C9(76mg、ピーク1)及びC10(62mg、ピーク2)を固体として得た。

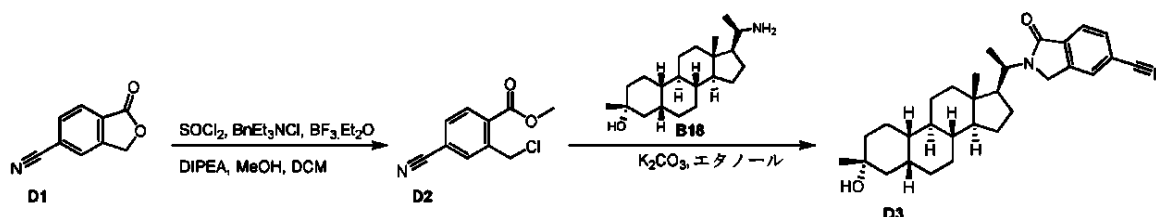
C9:¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.20(m, 2H), 6.79-6.77(m, 2H), 6.75-6.65(m, 1H), 3.85-3.77(m, 1H), 2.65(s, 3H), 1.81-1.77(m, 6H), 1.75-1.49(m, 7H), 1.48-1.31(m, 6H), 1.30-1.24(m, 3H), 1.23-1.09(m, 4H), 1.08-0.96(m, 5H), 0.64(s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₈H₄₄NO [M+H]⁺に対する計算値410, 実測値410. SFC 100% de.

C10:¹H NMR(400 MHz, CACl₃) δ 7.22-7.18(m, 2H), 6.75-6.72(m, 2H), 6.65-6.61(m, 1H), 3.85-3.79(m, 1H), 2.69(s, 3H), 2.00-1.77(m, 5H), 1.75-1.60(m, 4H), 1.59-1.50(m, 7H), 1.49-1.24(m, 8H), 1.23-1.06(m, 7H), 0.77(s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₈H₄₄NO [M+H]⁺に対する計算値410, 実測値410. SFC 100% de.

【0455】

実施例40:2-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)-1-オキソイソインドリン-5-カルボニトリル(D3)の合成

【化107】



D2の合成

塩化チオニル(20mL)中の5-シアノフタリド(1g、6.28mmol)の混合物に、BF₃·Et₂O(100mg、0.8849mmol)、続いてベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(858mg、3.77mmol)を添加した。90℃で72時間攪拌した後、反応混合物を冷却した後、真空濃縮した。得られた残渣を乾燥CH₂Cl₂(100mL)に溶解し、EtOH氷浴中で5分間冷却し、乾燥MeOH(50mL)を滴下した。DIPEAでpH8に調整した後、混合物を濃縮し、EtOAc(300mL)で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(PE中3%酢酸エチル)により精製して、D2(1.30g、99%)を固体として得た。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ_H 8.06(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90(d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.69(dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 5.03(s, 2H), 3.97(s, 3H).

【0456】

D 3 の合成

EtOH (15 mL) 中の、D 2 (392 mg、1.87 mmol)、B 18 (300 mg、0.9388 mmol)、及び K_2CO_3 (387 mg、2.81 mmol) の混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。95℃ で 72 時間攪拌した後、反応混合物を DCM (100 mL) で希釈し、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空下で濃縮して、固体を得て、これを分取 HPLC (カラム: Xtimate C18 150*25 mm*5 μ m、調整溶媒: 水 (0.225% FA) – ACN、開始 B: 82%、終了 B: 95%、勾配時間 (分): 7、100% B 保持時間 (分): 1、流量 (mL/分) 25) により精製して、D 3 (110 mg) を固体として得た。ヘキサン (20 mL) 中で固体をトリチュレーションして、固体 (87 mg、20%)

10

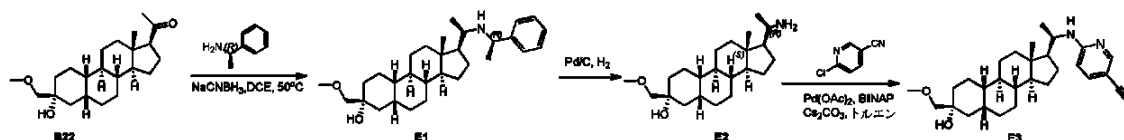
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.78–7.73 (m, 2H), 4.58–4.47 (m, 1H), 4.44–4.34 (m, 2H), 1.90–1.59 (m, 6H), 1.50–1.27 (m, 9H), 1.25–1.20 (m, 8H), 1.19–0.84 (m, 8H), 0.80 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{30}H_{41}N_2O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値 461, 実測値 461.

【0457】

実施例 41: 6 – ((R) – 1 – ((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) – 3 – ヒドロキシ – 3 – (メトキシメチル) – 13 – メチルヘキサデカヒドロ – 1H – シクロペンタ [a] フェナントレン – 17 – イル) エチル) アミノ) ニコチノニトリル (E 3) の合成

20

【化108】



E 1 の合成

B 22 (5.00 g、14.3 mmol) 及び (1R) – 1 – フェニルエタン – 1 – アミン (10.3 g、85.8 mmol) の DCE (50 mL) 溶液に、 $NaCNBH_3$ (7.06 g、114 mmol) を 25℃ で添加した。50℃ で 16 時間攪拌した後、反応物を水 (50 mL) でクエンチし、DCM (2×50 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~20% の EtOAc) により精製して、ST-320-046-009_2 (4.5 g、69%) を固体として得た。

30

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.38–7.27 (m, 4H), 7.24–7.16 (m, 1H), 3.89 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.48–3.28 (m, 5H), 2.80–2.66 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.23 (br d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.93–1.55 (m, 9H), 1.40–1.21 (m, 13H), 1.17–1.01 (m, 5H), 0.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.78 (s, 3H). de% 99 超 (1H NMR による), SFC 100% de.

40

【0458】

E 2 の合成

E 1 (4.50 g、9.91 mmol) の EtOH (50 mL) 溶液に、Pd-C (乾燥、450 mg) を N_2 下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 で 3 回パージした。 H_2 (50 psi) 下、50℃ で 16 時間攪拌した後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、THF (3×50 mL) で洗浄した。合一した濾液を濃縮して、E 2 (3.0 g、87%) を固体として得た。C 20 の立体化学は、C 21 – Me の ^1H NMR に

50

基づいて割り当てた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.51–3.31 (m, 5H), 2.93–2.72 (m, 1H), 2.01–1.91 (m, 1H), 1.87–1.62 (m, 7H), 1.51–1.03 (m, 19H), 1.00 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.72 (s, 3H)。

【0459】

E3の合成

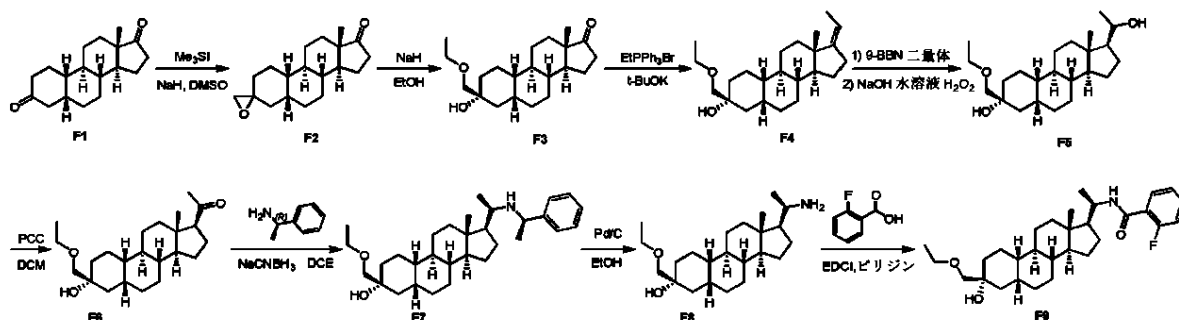
6-クロロピリジン-3-カルボニトリル (118 mg、0.858 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液に、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9.63 mg、0.043 mmol)、 Cs_2CO_3 (279 mg、0.858 mmol)、及び BINAP (26.7 mg、0.043 mmol) を N_2 下で添加した。25°C で 20 分間攪拌した後、E2 (150 mg、0.429 mmol) を添加した。110°C で 32 時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~50% の EtOAc) により精製して、固体を得た。HPLC (カラム: Xtimate C18 150*25 mm*5 μm ; 調整溶媒: 水 (0.225% FA) – ACN、開始 B80、終了 B100、勾配時間 (分) 7; 100% B 保持時間 (分) 1、流量 (mL/分) 25) により固体を精製して、E3 (24 mg、15% mmol) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 8.34 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.53 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 3.44–3.22 (m, 5H), 2.63 (br s, 1H), 1.92–1.63 (m, 7H), 1.56–1.27 (m, 10H), 1.26–0.89 (m, 11H), 0.62 (s, 3H)。LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 452, 実測値 452。

【0460】

実施例 42: N-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)-2-フルオロベンズアミド (F9) の合成

【化109】



F2の合成

トリメチルスルホニウムヨージド (70 g、343 mmol) を DMSO (200 mL) 及び THF (100 mL) に攪拌した溶液に、 N_2 下、0°C で 2 時間かけて NaH (14 g、583 mmol) を添加した。エストラン-3, 17-ジオン, (5 β)-(50 g、182 mmol) の DMSO (200 mL) 及び THF (100 mL) 溶液を 0°C で混合物に添加した。25°C で 16 時間攪拌した後、反応混合物を H_2O (500 mL) に注ぎ、EtOAc (2 $\times$ 700 mL) で抽出した。合一した有機溶液を水 (2 $\times$ 300 mL)、ブライン (300 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 0~9/1 から 4/1) により残渣を精製して、F2 (37 g) を油として得て、これを 25°C で MeOH (200 mL)

によりトリチュレーションして、F2 (27 g、52%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.63–2.55 (m, 3H), 2.48–2.40 (m, 1H), 2.27–2.19 (m, 1H), 2.12–1.76 (m, 7H), 1.71–1.64 (m, 2H), 1.53 (m, 8H), 1.18–1.09 (m, 2H), 1.04–0.98 (m, 1H), 0.89–0.87 (m, 3H).

【0461】

F3の合成

無水EtOH (200 mL) に、NaH (22.4 g、933 mmol) を25℃で少しずつ添加した。25℃で1時間攪拌した後、無水エタノール (100 mL) 中のF2 (27 g、93.6 mmol) を、新たに調製したエトキシナトリウム溶液に添加した。75℃で16時間攪拌した後、反応混合物を冷却し、 NH_4Cl 水溶液 (200 mL) でクエンチし、EtOAc (2×300 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 0~9/1 から 4/1) により残渣を精製して、F3 (12.2 g、39%) 及びF3a (10.4 g、33%) を油として得た。

F3: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.53 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.42 (q, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.43 (dd, $J = 8.2, 19.2$ Hz, 1H), 2.13–2.05 (m, 1H), 1.97–1.89 (m, 1H), 1.86–1.74 (m, 5H), 1.66–1.57 (m, 4H), 1.53 (s, 1H), 1.52–1.50 (m, 1H), 1.46–1.27 (m, 7H), 1.20 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 1.12–1.04 (m, 1H), 0.86 (s, 3H).

【0462】

F4の合成

THF (150 mL) 中のEtPPh₃Br (39.7 g、107 mmol) の混合物に、t-BuOK (12.0 g、107 mmol) を N_2 下、25℃で添加した。25℃で30分間攪拌した後、THF (50 mL) 中のF3 (12 g、35.8 mmol) を添加した。75℃で16時間攪拌した後、反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (2×300 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~10%のEtOAc) により精製して、F4 (10.4 g、84%) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.15–5.07 (m, 1H), 3.53 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.43 (q, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.28–2.13 (m, 2H), 1.87–1.69 (m, 4H), 1.67–1.58 (m, 8H), 1.55–1.35 (m, 7H), 1.28–1.23 (m, 2H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.17–1.06 (m, 3H), 0.87 (s, 1H).

【0463】

F5の合成

F4 (10.4 g、30.0 mmol) のTHF (200 mL) 溶液に、9-BBN二量体 (14.6 g、60.0 mmol) を N_2 下で添加した。 N_2 下、60℃で1時間攪拌した後、混合物を25℃に冷却し、エタノール (30 mL、30.0 mmol) 及びNaOH (60.0 mL、5M、300 mmol) を添加した。透明になったら、 H_2O_2 (30.0 mL、10M、300 mmol) を25℃で滴下した後、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (100 mL) を添加した。25℃でさらに1時間攪拌した後、混合物を水 (150 mL) に注ぎ、EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (150 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。25℃でMeOH/ H_2O (100 mL/100 mL) から残渣をトリチュレーションして、F5 (1

1.6 g) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.52 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.42 (q, $J = 9.2$ Hz, 2H), 1.92–1.74 (m, 7H), 1.66–1.55 (m, 8H), 1.45–1.34 (m, 7H), 1.25 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.23–1.19 (m, 6H), 1.16–1.08 (m, 4H), 0.65 (s, 1H).

【0464】

F6の合成

F5 (11.6 g、31.8 mmol) のDCM (150 mL) 溶液に、シリカゲル (17 g) 及びPCC (17.0 g、79.5 mmol) を25℃で添加した。25℃で1時間攪拌した後、混合物をセライトパッドに通して濾過し、DCM (2×100 mL) で洗浄し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0～25%のEtOAc) により精製して、F6 (8.5 g、74%) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.55–3.49 (m, 2H), 3.46–3.37 (m, 2H), 2.79–2.68 (m, 1H), 2.53 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.16–2.11 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.02–1.96 (m, 1H), 1.85–1.56 (m, 9H), 1.49–1.35 (m, 7H), 1.27–1.18 (m, 7H), 1.15–1.01 (m, 3H), 0.60 (s, 1H).

【0465】

F7の合成

25℃のF6 (12.8 g、35.3 mmol) 及び(1R)-1-フェニルエタン-1-アミン (25.5 g、211 mmol) のDCE (100 mL) 溶液に、NaCNBH₃ (17.7 g、282 mmol) を添加した。50℃で16時間攪拌した後、反応物を水 (300 mL) で希釈し、DCM (2×250 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。MeOH/H₂O (200 mL/200 mL) から残渣をトリチュレーションし、フラッシュカラム (PE中0～10%のEtOAc) により精製して、F7 (8.8 g、73%) を無色の油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.27 (m, 4H), 7.24–7.18 (m, 1H), 3.93–3.85 (m, 1H), 3.57–3.49 (m, 2H), 3.48–3.37 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.26–2.18 (m, 1H), 1.89–1.70 (m, 4H), 1.69–1.55 (m, 5H), 1.45–1.31 (m, 6H), 1.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.26–1.19 (m, 7H), 1.14–1.01 (m, 5H), 0.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.78 (s, 3H). de% 99 超 ($^1\text{H NMR}$ による). SFC 100% de.

【0466】

F8の合成

F7 (8.7 g、18.6 mmol) のEtOH (100 mL) 溶液に、Pd-C (乾燥、900 mg) 及び1滴のNH₃H₂Oを添加した。H₂ (50 psi) 下、50℃で72時間攪拌した後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、EtOH (3×150 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、F8 (6.7 g、99%) を油として得た。C20の立体化学は、C21-Meの $^1\text{H NMR}$ に基づいて割り当てた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.56–3.49 (m, 2H), 3.46–3.37 (m, 2H), 2.88–2.79 (m, 1H), 2.00–1.92 (m, 1H), 1.85–1.69 (m, 5H), 1.67–1.54 (m, 8H), 1.49–1.28 (m, 8H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.13–1.04 (m, 4H), 1.01 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.72 (s, 3H).

【0467】

F9の合成

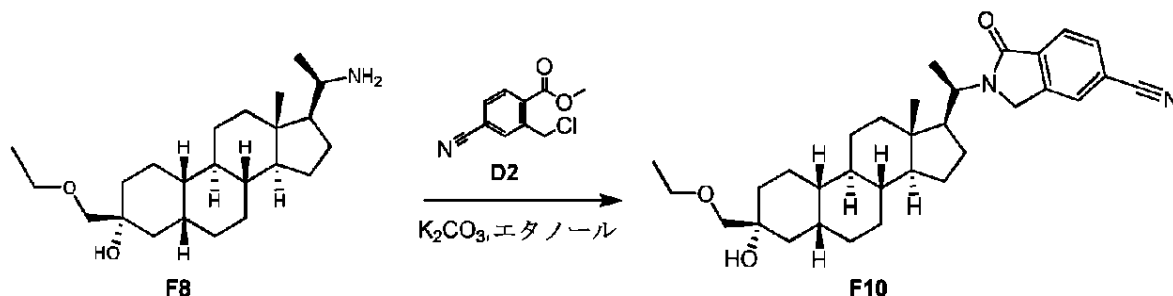
25℃の2-フルオロ安息香酸(77.0mg、0.550mmol)のピリジン(3mL)溶液に、EDCI(105mg、0.550mmol)を添加した。25℃で30分間攪拌した後、F8(100mg、0.275mmol)を添加した。50℃で16時間攪拌した後、混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(2×30mL)で抽出した。合一した有機溶液をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。HPLC(カラム: Xtimate C18 150×25mm; 5μm; 調整溶媒: 水(0.225%FA) - ACN; 勾配: 70%~90%Bを7分間、100%を1分間保持; 流量: 25mL/分)により残渣を精製して、F9(47mg、35%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 8.16–8.10 (m, 1H), 7.49–7.42 (m, 1H), 7.29–7.26 (m, 1H), 7.14–7.07 (m, 1H), 6.68–6.57 (m, 1H), 4.28–4.13 (m, 1H), 3.55–3.49 (m, 2H), 3.45–3.36 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 1.89–1.60 (m, 7H), 1.54–1.23 (m, 10H), 1.22–1.17 (m, 7H), 1.16–0.88 (m, 6H), 0.73 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ_F -113.67. LC-ELSD/MS純度99%, MS ESI C₃₀H₄₅FNO₃ [M+H]⁺に対する計算値486, 実測値486。

【0468】

実施例43: 2-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)-1-オキソイソインドリン-5-カルボニトリル(F10)の合成

【化110】



EtOH(15mL)中の、D2(184mg、0.88mmol)、F8(160mg、0.44mmol)、及びK₂CO₃(182mg、1.32mmol)の混合物を25℃で1時間攪拌した。95℃で16時間攪拌した後、反応混合物をDCM(100mL)で希釈し、水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、固体を得た。分取HPLC(調整溶媒: 水(0.225%FA) - ACN、開始B: 80、終了B: 100、勾配時間(分): 7、100%B、保持時間(分)0、流量(mL/分): 25)により残渣を精製して、F10(11mg、5%)を固体として得た。

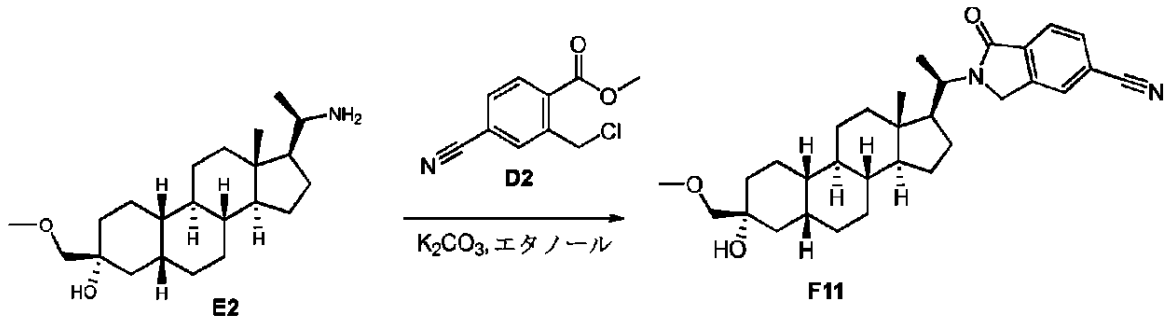
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.94 (d, 1H), 7.81–7.68 (m, 2H), 4.60–4.45 (m, 1H), 4.39 (d, J=2.0 Hz, 2H), 3.61–3.46 (m, 2H), 3.44–3.29 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.88–1.55 (m, 7H), 1.53–1.36 (m, 7H), 1.34–1.25 (m, 3H), 1.24–1.14 (m, 9H), 1.14–0.82 (m, 4H), 0.80 (s, 3H). LC-ELSD/MS純度99%, MS ESI C₃₂H₄₅N₂O₃ [M+H]⁺に対する計算値505

，実測値 505．

【0469】

実施例 44：2-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)-1-オキソイソインドリン-5-カルボニトリル (F11) の合成

【化111】



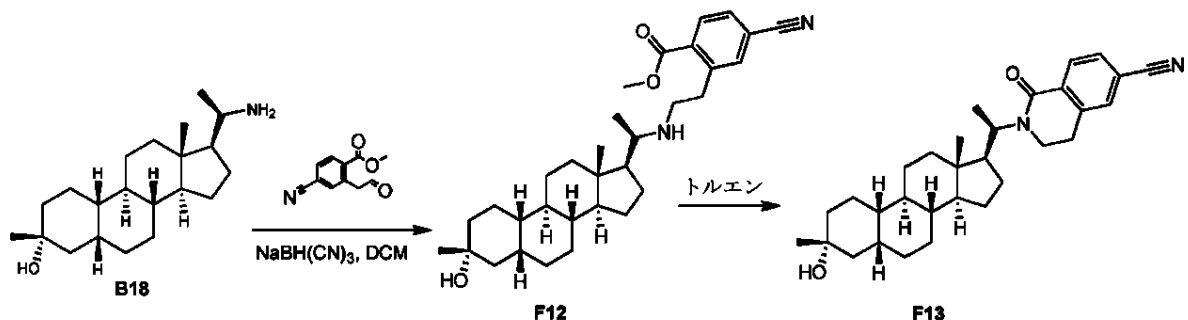
EtOH (15 mL) 中の、D2 (345 mg、1.65 mmol)、E2 (300 mg、0.825 mmol)、及び K_2CO_3 (340 mg、2.47 mmol) の混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。95℃ で 72 時間攪拌した後、反応混合物を DCM (100 mL) で希釈し、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空下で濃縮して、F11 (500 mg) を固体として得て、これを分取 HPLC (調整溶媒：水 (0.225% FA) - ACN、開始 B: 69、終了 B: 99、勾配時間 (分): 7、100% B 保持時間 (分): 1、流量 (mL/分): 25) により精製して、F11 (95 mg、19%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (m, 1H), 7.81–7.71 (m, 2H), 4.63–4.33 (m, 3H), 3.45–3.26 (m, 5H), 2.59 (s, 1H), 1.90–1.65 (m, 6H), 1.57–1.35 (m, 7H), 1.34–1.27 (m, 2H), 1.24–1.09 (m, 8H), 1.08–0.84 (m, 4H), 0.79 (s, 3H). LC-ESI/MS 純度 99%, MS ESI $C_{31}H_{43}N_2O_3$ $[M+H]^+$ に対する計算値 491, 実測値 491.

【0470】

実施例 45：2-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボニトリル (F13) の合成

【化112】



F12 の合成

B18 (300 mg、0.938 mmol) 及び安息香酸、4-シアノ-2-(2-オ

キソエチル)ー, メチルエステル (379mg、1.87mmol) の DCE (6mL) 及び CH₃OH (6mL) 溶液に、NaCNBH₃ (176mg、2.81mmol) 及び酢酸 (168mg、2.81mmol) を N₂ 下、25℃で添加した。室温で16時間攪拌した後、混合物を水 (20mL) に注ぎ、DCM (3×20mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (2×20mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、F12 (300mg) を油として得て、次の工程でそのまま使用した。

【0471】

F13の合成

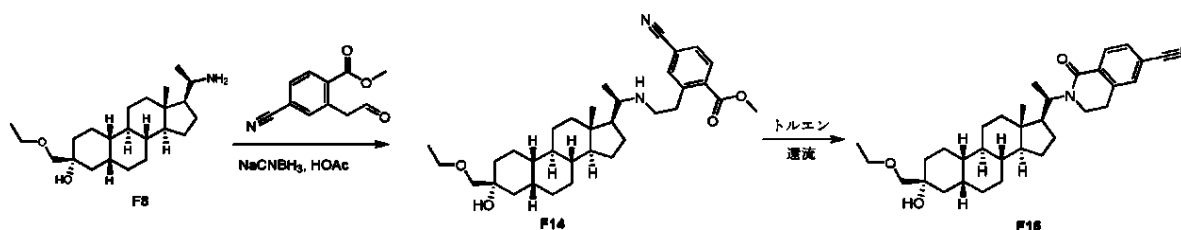
F12 (300mg、0.592mmol) のトルエン (20mL) 溶液を110℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、HPLC (カラム: Xtimate C18 150×25mm×5μm、調整溶媒: 水 (0.225% FA) - ACN、開始 B80、終了 B100、勾配時間 (分) 7、100% B 保持時間 (分) 2; 流量 (mL/分) 25) により精製して、F13 (72mg、26%) を固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 8.19 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.93 (br s, 1H), 3.72-3.31 (m, 2H), 3.19-3.01 (m, 1H), 2.91 (br d, J=16.1Hz, 1H), 1.87-1.62 (m, 7H), 1.54-1.21 (m, 14H), 1.18-0.88 (m, 9H), 0.79 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₃₁H₄₃N₂O₂ [M+H]⁺ に対する計算値 475, 実測値 475.

【0472】

実施例46: 2-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボニトリル (15) の合成

【化113】



F14の合成

F8 (100mg、1.23mmol) 及び安息香酸、4-シアノ-2-(2-オキソエチル)-, メチルエステル (250mg、1.23mmol) の CH₃OH/DCE (2/2mL) 溶液に、酢酸 (88.2mg、1.47mmol) 及び NaBH₃CN (92.3mg、1.47mmol) を N₂ 下、25℃で一度に添加した。室温で16時間攪拌した後、100mgのF8から調製した別のバッチと反応物を合一し、NaHCO₃ 水溶液 (20mL) に注いだ。水溶液を DCM (2×50mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (2×30mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、F14 (600mg) を油として得た。LC-ELSD/MS 純度 82%, MS ESI C₃₀H₅₁N₂O₄ [M+H]⁺ に対する計算値 551, 実測値 551.

【0473】

F15の合成

F14 (580mg、1.05mmol) のトルエン (20mL) 溶液を16時間還流した。反応混合物を濃縮し、HPLC (カラム Xtimate C18 150×25mm×5μm、調整溶媒: 水 (0.225% FA) - ACN、開始 B90、終了 B100、勾配時間 (分) 7、100% B 保持時間 (分) 0; 流量 (mL/分) 30) により精製して

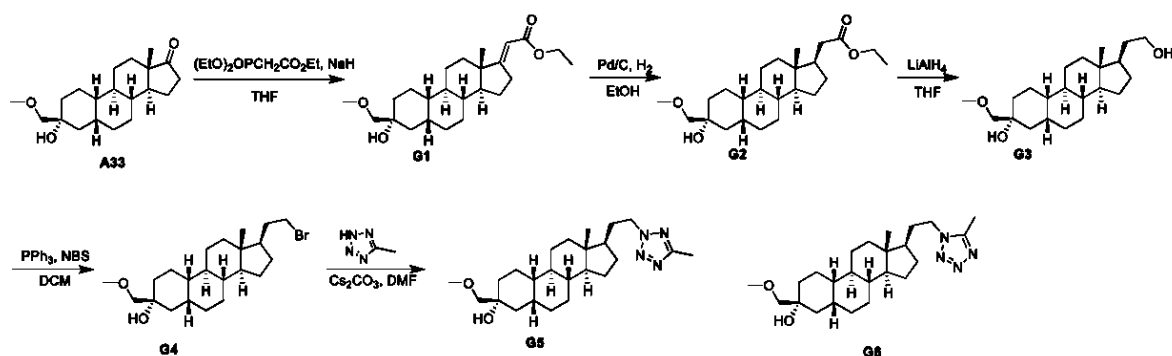
、F15 (42 mg、8%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 8.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.00–4.90 (m, 1H), 3.59–3.30 (m, 6H), 3.17–3.02 (m, 1H), 2.98–2.91 (m, 1H), 0.76–0.70 (m, 1H), 1.83–1.70 (m, 4H), 1.68–1.54 (m, 8H), 1.43–1.24 (m, 7H), 1.25–1.15 (m, 4H), 1.15–1.07 (m, 6H), 1.15–0.90 (m, 1H), 0.79 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値519, 実測値519.

【0474】

実施例47及び48: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R)–3–(メトキシメチル)–13–メチル–17–(2–(5–メチル–2H–テトラゾール–2–イル)エチル)ヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]フェナントレン–3–オール (G5) 及び (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R)–3–(メトキシメチル)–13–メチル–17–(2–(5–メチル–1H–テトラゾール–1–イル)エチル)ヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]フェナントレン–3–オール (G6) の合成

【化114】



G1の合成

水素化ナトリウム (1.23 g、30.8 mmol、油中60%) を THF (75 mL) に攪拌した溶液に、エチル 2–(ジエトキシホスファニル) (7.32 g、32.7 mmol) を 40℃ で添加した。N₂ 下で30分間攪拌した後、A33 (3.0 g、9.4 mmol) を添加した。65℃ で4時間攪拌した後、混合物を冷却し、40℃ で減圧濃縮した。混合物を氷水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合一した有機溶液を飽和ブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中0~20%の EtOAc) により精製して、G1 (2.9 g、79%) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.51 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.19–4.05 (m, 2H), 3.43–3.29 (m, 5H), 2.85–2.78 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 1.98–1.75 (m, 7H), 1.68–1.00 (m, 15H), 0.88–0.84 (m, 2H), 0.83–0.78 (m, 3H)

【0475】

G2の合成

G1 (2.9 g、7.42 mmol) の EtOH (50 mL) 溶液に、N₂ 下で Pd–C (湿潤、10%、3 g) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂ で3回パージした。H₂ (15 psi) 下、25℃ で12時間、混合物を攪拌して、懸濁液を得た。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、EtOH (3×50 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、G2 (2.7 g) を得て、次の工程でそのまま使用した。

LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{24}H_{39}O_3$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値375, 実測値375.

【0476】

G3の合成

G2 (2.7 g、6.9 mmol) のTHF (50 mL) 溶液に、 N_2 下、20℃で水素化リチウムアルミニウム (390 mg、10.3 mmol) を一度に添加した。20℃で12時間攪拌した後、 H_2O (2 mL) を添加し、pHが5になるまで1M HClを添加した。水溶液をEtOAc (3×10 mL) で抽出した。合一した有機溶液を飽和ブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~50%のEtOAc) により精製して、G3 (2.2 g、92%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.73–3.57 (m, 2H), 3.43–3.35 (m, 5H), 2.59 (s, 1H), 1.90–1.71 (m, 7H), 1.52–1.19 (m, 13H), 1.18–0.97 (m, 7H), 0.59 (s, 3H).

【0477】

G4の合成

0℃のG3 (2.2 g、6.3 mmol) の CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液に、 PPh_3 (1.9 g、7.5 mmol) 及びNBS (1.3 g、7.5 mmol) を添加した。室温で4時間攪拌した後、反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合一した有機溶液を飽和ブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~15%のEtOAc) により精製して、G4 (1.1 g、30%) を油として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.51–3.26 (m, 7H), 2.58 (s, 1H), 2.01–1.53 (m, 12H), 1.49–0.94 (m, 14H), 0.59 (s, 3H).

【0478】

G5及びG6の合成

G4 (250 mg、0.6 mmol) のDMF (5 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (390 mg、1.2 mmol) 及び5-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール (100 mg、1.2 mmol) を添加した。85℃で12時間攪拌した後、反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (2×50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (DCM中0~30%のEtOAc) により精製して、G5 (90 mg、45%) を固体として、及びG6 (40 mg、20%) を固体として得た。

G5: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.61–4.44 (m, 2H), 3.44–3.36 (m, 5H), 2.56 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.16–2.07 (m, 1H), 1.90–1.61 (m, 9H), 1.50–0.97 (m, 16H), 0.61 (s, 3H). 構造はHMBCによって確認した。LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{24}H_{39}N_4O$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値399, 実測値399.

G6: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.45–3.34 (m, 5H), 2.64–2.55 (m, 4H), 2.06–1.96 (m, 1H), 1.87–1.62 (m, 9H), 1.51–1.01 (m, 16H), 0.60 (s, 3H). 構造はHMBCによって確認した。LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{24}H_{39}N_4O$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値399, 実測値399.

【0479】

実施例49及び50: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R)–17–(2–(2H–1, 2, 3–トリアゾール–2–イル)エチル)–3–(メトキ

10

20

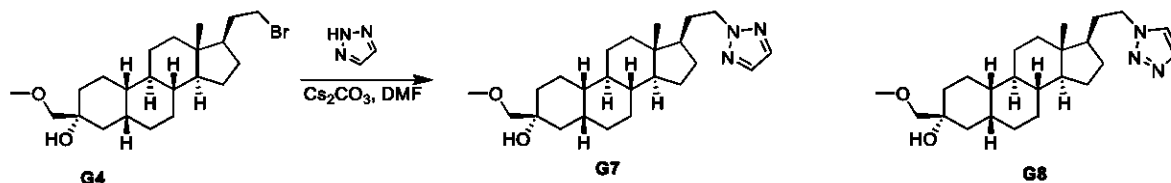
30

40

50

シメチル) - 13 - メチルヘキサデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オール (G7) 及び (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R) - 17 - (2 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル) - 3 - (メトキシメチル) - 13 - メチルヘキサデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オール (G8) の合成

【化115】



G4 (200 mg、0.48 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (315 mg、0.97 mmol) 及び 2H-1, 2, 3-トリアゾール (66.8 mg、0.97 mmol) を添加した。85℃で12時間攪拌した後、混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (DCM中0~30%のEtOAc) により精製して、G7 (82 mg、41%) を固体として、及び G8 (40 mg、32%、 $\text{Rf}=0.20$ 、 $\text{PE}/\text{EtOAc}=3/1$) を固体として得た。

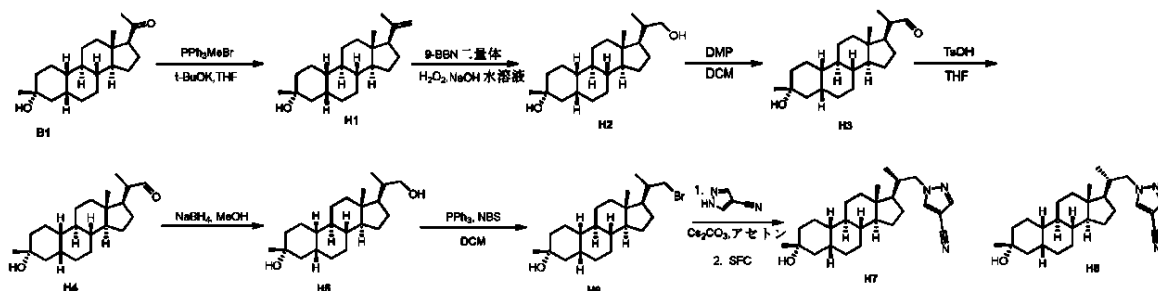
G7: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.58 (s, 2H), 4.52–4.35 (m, 2H), 3.42–3.35 (m, 5H), 2.58 (s, 1H), 2.16–2.05 (m, 1H), 1.85–1.68 (m, 6H), 1.59–0.98 (m, 19H), 0.60 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 402, 実測値 402.

G8: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.70 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.46–4.27 (m, 2H), 3.45–3.29 (m, 5H), 2.57 (s, 1H), 2.09–2.00 (m, 1H), 1.88–1.80 (m, 2H), 1.69–1.59 (m, 8H), 1.42–1.01 (m, 15H), 0.60 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 402, 実測値 402.

【0480】

実施例 51 及び 52: 1 - ((R) - 2 - ((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) - 3 - ヒドロキシ - 3, 13 - ジメチルヘキサデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル) プロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル (H7) 及び 1 - ((S) - 2 - ((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) - 3 - ヒドロキシ - 3, 13 - ジメチルヘキサデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル) プロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル (H8) の合成

【化116】



10

20

30

40

50

H1の合成

THF (150 mL) 中の MePPh_3Br (16.6 g、46.7 mmol) の混合物に、 $t\text{-BuOK}$ (5.24 g、46.7 mmol) を N_2 下、25℃で添加した。50℃で30分間攪拌した後、B1 (5 g、15.6 mmol) を添加した。50℃で2時間攪拌した後、25℃の10% NH_4Cl 水溶液 (300 mL) で反応混合物をクエンチし、 EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合一した有機溶液を濃縮し、 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1、300 mL) でトリチュレーションして、H1 (4.8 g、97.3%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.03 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 1.90–1.78 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.72–1.59 (m, 5H), 1.50–1.24 (m, 12H), 1.23–0.98 (m, 6H), 0.57 (s, 3H).

【0481】

H2の合成

H1 (4.8 g、15.1 mmol) の THF (100 mL) 溶液に、9-BBN 二量体 (7.3 g、30.2 mmol) を添加した。45℃で16時間攪拌した後、15℃でエタノール (10 mL)、続いて0℃で NaOH 水溶液 (30.1 mL、5.0 M、151 mmol) を添加した。次に、過酸化水素 (15 mL、10 M、151 mmol) を0℃で滴下した。78℃で1時間攪拌した後、混合物を15℃に冷却し、水 (150 mL) を添加した。25℃で20分間攪拌した後、固体を濾過し、水 (2×10 mL) で洗浄し、真空下で乾燥して、H2 (4.3 g) を得た。

【0482】

注：H-NMRに基づいた21- α -Meと21- β -Meとの比は4:1である。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.77–3.59 (m, 1H), 3.48–3.30 (m, 1H), 1.96 (td, $J=3.2, 12.4$ Hz, 1H), 1.89–1.76 (m, 4H), 1.58–1.34 (m, 8H), 1.33–1.14 (m, 12H), 1.09–0.93 (m, 8H), 0.68 (s, 3H).

【0483】

H3の合成

H2 (2 g、5.97 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、DMP (5.04 g、11.9 mmol) を少しずつ添加した。25℃で30分間攪拌した後、飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL) により混合物をクエンチした。水溶液を DCM (2×150 mL) で抽出した。合一した有機溶液を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中0~20%の EtOAc) により精製して、H3 (1 g、50.5%) を油として得た。

【0484】

注：H-NMRに基づいた21- α -Meと21- β -Meとの比は4:1である。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 9.56 (d, $J=3.2$ Hz, 0.8H), 9.52 (d, $J=3.2$ Hz, 0.2H), 2.59–2.17 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.94–1.80 (m, 5H), 1.68–1.60 (m, 4H), 1.50–1.27 (m, 12H), 1.14–1.03 (m, 8H), 0.71–0.66 (m, 3H).

【0485】

H4の合成

H3 (1 g、3 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、 TsOH (1.03 g、6 mmol) を添加した。25℃で16時間攪拌した後、混合物を H_2O (100 mL) に添加し、 EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合一した有機溶液を飽和 NaHCO_3 (200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し

、濃縮して、H 4 (1 g) を得て、そのまま使用した。

【0486】

注：H-NMRに基づいた21- α -Meと21- β -Meとの比は2：3である。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 9.56 (d, $J=3.2$ Hz, 0.4 H), 9.52 (d, $J=4.8$ Hz, 0.6 H), 2.59–2.18 (m, 2 H), 1.94–1.80 (m, 5 H), 1.68–1.61 (m, 5 H), 1.46–1.24 (m, 12 H), 1.12–1.02 (m, 8 H), 0.71–0.66 (m, 3 H) .

【0487】

H 5の合成

H 4 (1 g) のMeOH (10 mL) 溶液に、NaBH₄ (226 mg、6 mmol) を添加した。25℃で16時間攪拌した後、反応混合物を飽和NH₄Cl (150 mL) でクエンチし、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (200 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、H 5 (1 g) を固体として得て、これをそのまま使用した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.79–3.58 (m, 1 H), 3.49–3.33 (m, 1 H), 1.96–1.78 (m, 5 H), 1.55–1.35 (m, 9 H), 1.33–1.17 (m, 11 H), 1.09–0.92 (m, 8 H), 0.68 (s, 3 H) .

【0488】

H 6の合成

0℃のH 5 (1 g、2.98 mmol) のDCM (10 mL) 溶液に、PPh₃ (936 mg、3.57 mmol) 及びNBS (635 mg、3.57 mmol) を添加した。25℃で1時間攪拌した後、反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、DCM (3×50 mL) で抽出した。合一した有機溶液を飽和ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0～10%のEtOAc) により精製して、H 6 (640 mg、54.2%) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.63 (dd, $J=2.8$, 9.6 Hz, 0.6 H), 3.50 (dd, $J=2.8$, 9.6 Hz, 0.4 H), 3.41–3.29 (m, 1 H), 1.95–1.75 (m, 5 H), 1.69–1.60 (m, 4 H), 1.45–1.23 (m, 14 H), 1.11–0.96 (m, 9 H), 0.69–0.67 (m, 1 H) .

【0489】

H 7及びH 8の合成

H 6 (640 mg、1.61 mmol) のアセトン (10 mL) 溶液に、Cs₂CO₃ (1.58 g、4.83 mmol) 及び1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (224 mg、2.41 mmol) を添加した。55℃で12時間攪拌した後、反応混合物を水 (100 mL) に添加し、EtOAc (2×80 mL) で抽出した。合一した有機溶液をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE中0～25%のEtOAc) により精製して、H 7及びH 8の混合物 (500 mg) を油として得た。SFC (カラム：DAICEL CHIRALPAK IC AS-H (250 mm×30 mm、5 μ m) ; 調整溶媒：0.1% NH₃H₂O ETOH; 開始B：30%; 終了B：30%; 流量 (mL/分)：65) によりジアステレオマー (350 mg、0.85 mmol) を分離して、H 7 (156 mg、44.6%) 及びH 8 (120 mg、34.3%) をいずれも固体として得た。

H 7： $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.80 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 4.49 (dd, $J=4.4$, 13.6 Hz, 1 H), 3.66 (dd, $J=10.8$, 13.2 Hz, 1 H), 2.17–2.04 (m, 1 H), 1.91–1.73 (m, 5 H), 1.70–1.60 (m, 3 H), 1.50–1.25 (m, 13 H), 1.22–1.00 (m, 7 H), 0.79 (s,

10

20

30

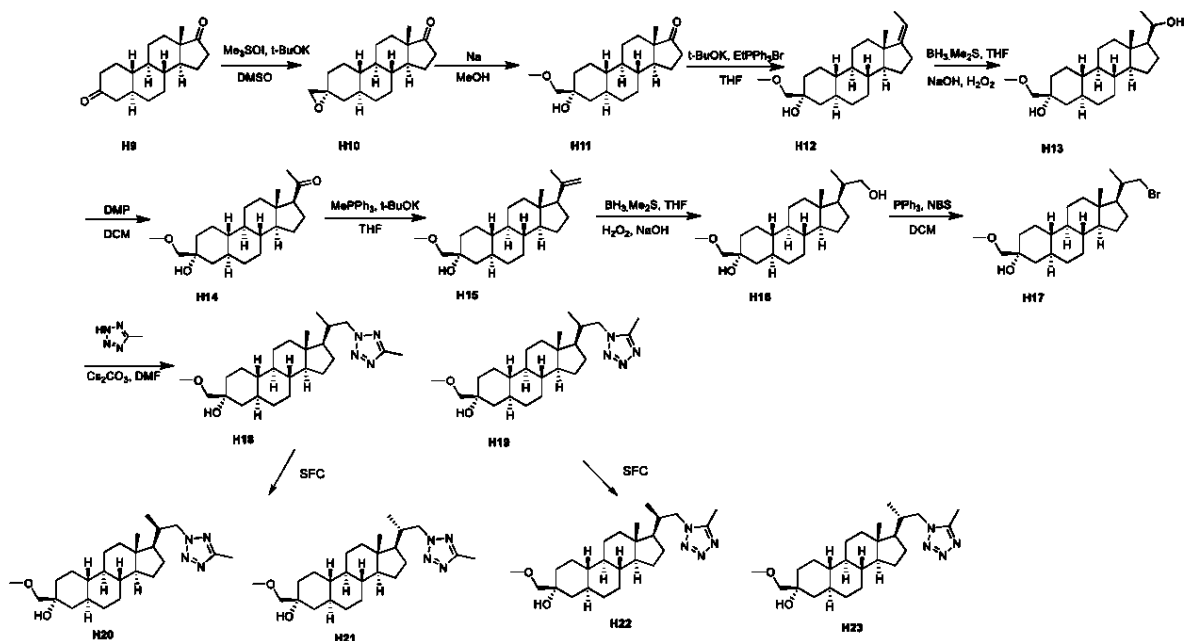
40

50

3 H), 0.68 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H). LC-ELSD/MS 純度 99%, 分析 SFC: 100% de、MS ESI $C_{26}H_{39}N_3O$ $[M+H]^+$ に対する計算値 410.3, 実測値 410.3.

H8: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.79 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 4.25 (dd, $J=4.0, 13.2$ Hz, 1 H), 3.72 (dd, $J=9.6, 13.6$ Hz, 1 H), 2.07–1.77 (m, 6 H), 1.70–1.60 (m, 3 H), 1.50–1.25 (m, 13 H), 1.21–1.00 (m, 7 H), 0.81 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H), 0.71 (s, 3 H). LC-ELSD/MS 純度 99%, 分析 SFC: 97.08% de、MS ESI $C_{26}H_{39}N_3O$ $[M+H]^+$ に対する計算値 410.3, 実測値 410.3. [0490]

実施例 53～56: (3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)–3–(メトキシメチル)–13–メチル–17–((R)–1–(5–メチル–2H)–テトラゾール–2–イル)プロパン–2–イル)ヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (H20)、(3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)–3–(メトキシメチル)–13–メチル–17–((S)–1–(5–メチル–2H–テトラゾール–2–イル)プロパン–2–イル)ヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (H21)、(3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)–3–(メトキシメチル)–13–メチル–17–((R)–1–(5–メチル–1H–テトラゾール–1–イル)プロパン–2–イル)ヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (H22)、及び (3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)–3–(メトキシメチル)–13–メチル–17–((S)–1–(5–メチル–1H–テトラゾール–1–イル)プロパン–2–イル)ヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (H23) の合成 [化117]



H10の合成

トリメチルスルホキソニウムヨージド (4.2 g、19.1 mmol) の DMSO (50 mL) 溶液に、*t*-BuOK (2.14 g、19.1 mmol) を添加した。N₂ 下、60℃で1時間攪拌した後、(5 α)–エストラン–3, 17–ジオン (5 g、18.2 mmol、CAS: 5696–58–2) を添加した。25℃で2時間攪拌した後、反応物を水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合一した有

機溶液をブライン (300 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空濃縮して、H10 (5 g、95.4%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.67–2.61 (m, 2H), 2.44 (dd, $J=8.4$, 19.2 Hz, 1H), 2.13–2.03 (m, 1H), 2.00–1.74 (m, 6H), 1.70–1.61 (m, 2H), 1.55–1.40 (m, 2H), 1.38–0.99 (m, 9H), 0.92–0.71 (m, 5H).

【0491】

H11の合成

無水 MeOH (100 mL) に、Na (1.19 g、51.9 mmol) を 25℃ で少しずつ添加した。30分後、H10 (5 g、17.3 mmol) を添加した。60℃ で16時間攪拌した後、反応物を水 (200 mL) で希釈し、濃縮して、大半の溶媒を除去した。混合物を EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、H11 (5.5 g、99.2%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.43 (dd, $J=8.4$, 19.2 Hz, 1H), 2.12–2.03 (m, 1H), 1.96–1.72 (m, 6H), 1.64–1.45 (m, 5H), 1.36–1.19 (m, 5H), 1.15–0.97 (m, 4H), 0.87 (s, 3H), 0.80–0.68 (m, 2H).

【0492】

H12の合成

THF (150 mL) 中の EtPPh₃Br (19.0 g、51.3 mmol) の混合物に、*t*-BuOK (5.75 g、51.3 mmol) を N_2 下、25℃ で添加した。50℃ で30分間攪拌した後、H11 (5.5 g、17.1 mmol) を50℃ 未満で少しずつ添加した。40℃ で2時間攪拌した後、25℃ の10% NH_4Cl 水溶液 (300 mL) で反応混合物をクエンチし、EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合一した有機溶液を濃縮し、MeOH/ H_2O (1:1、150 mL) でトリチュレーションして精製し、H12 (5 g、88.0%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.15–5.06 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.42–2.30 (m, 1H), 2.26–2.13 (m, 2H), 2.07–1.97 (m, 1H), 1.86–1.63 (m, 8H), 1.58–1.36 (m, 4H), 1.27–0.95 (m, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.78–0.65 (m, 2H).

【0493】

H13の合成

H12 (5 g、15.0 mmol) の THF (100 mL) 溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (7.5 mL、10 M、75.0 mmol) を添加した。25℃ で2時間攪拌した後、EtOH (10 mL)、続いて NaOH (30 mL、5 M) 及び H_2O_2 (15 mL、10 M) を滴下した。60℃ で1時間攪拌した後、混合物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (400 mL、10%) でクエンチし、EtOAc (2×300 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (300 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、H13 (5.25 g) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.86–3.78 (m, 1H), 3.73–3.61 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.17–1.96 (m, 1H), 1.89–1.66 (m, 7H), 1.52–1.34 (m, 5H), 1.19 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.16–0.83 (m, 10H), 0.81–0.56 (m, 5H).

【0494】

H14の合成

H13 (5.25 g、14.9 mmol) の DCM (100 mL) 溶液に、DMP (12.6 g、29.8 mmol) を少しずつ添加した。25℃で1時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (300 mL) により混合物をクエンチし、DCM (2×250 mL) で抽出した。合一した有機溶液を飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (400 mL)、ブライン (300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~15% の EtOAc) により精製して、H14 (4 g、77.0%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.53 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.19–2.12 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02–1.94 (m, 1H), 1.87–1.68 (m, 4H), 1.64–1.54 (m, 4H), 1.48–1.35 (m, 2H), 1.29–0.92 (m, 10H), 0.81–0.64 (m, 2H), 0.61 (s, 3H).

【0495】

H15 の合成

THF (100 mL) 中の MePPh₃Br (12.2 g、34.2 mmol) の混合物に、t-BuOK (3.83 g、34.2 mmol) を N₂ 下、25℃で添加した。50℃で30分間攪拌した後、H14 (4 g、11.4 mmol) を添加した。50℃で3時間攪拌した後、25℃の10% NH₄Cl 水溶液 (300 mL) で反応混合物をクエンチし、EtOAc (2×300 mL) で抽出した。合一した有機溶液を濃縮した。MeOH/H₂O (1:1, 200 mL) でトリチュレーションして残渣を精製して、H15 (3.5 g、88.6%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.08–2.01 (m, 1H), 1.85–1.68 (m, 9H), 1.62–1.34 (m, 4H), 1.26–0.94 (m, 11H), 0.75–0.63 (m, 2H), 0.56 (s, 3H).

【0496】

H16 の合成

H15 (3.5 g、10.0 mmol) の THF (80 mL) 溶液に、BH₃·Me₂S (5.0 mL、10 M、50.0 mmol) を添加した。25℃で1時間攪拌した後、EtOH (10 mL)、続いて NaOH (20 mL、5 M) 及び H₂O₂ (10 mL、10 M) を滴下した。60℃で1時間攪拌した後、混合物を EtOAc (2×200 mL) で抽出し、Na₂S₂O₃ (300 mL、10%)、ブライン (150 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、H16 (3.1 g、85.1%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.71–3.53 (m, 1H), 3.43–3.24 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 1.98–1.85 (m, 1H), 1.81–1.61 (m, 5H), 1.54–1.45 (m, 4H), 1.39–1.04 (m, 8H), 1.02–0.73 (m, 10H), 0.88–0.55 (m, 5H).

【0497】

H17 の合成

0℃の H16 (600 mg、1.64 mmol) の DCM (8 mL) 溶液に、PPh₃ (514 mg、1.96 mmol) 及び NBS (348 mg、1.96 mmol) を添加した。25℃で2時間攪拌した後、反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、DCM (2×80 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~15% の EtOAc) により精製して、H17 (700 mg、99.8%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.68–3.47 (m, 1H),

3.41–3.30 (m, 4H), 3.18 (s, 2H), 2.03–1.58 (m, 10H), 1.45–1.11 (m, 7H), 1.11–0.88 (m, 10H), 0.75–0.62 (m, 5H).

【0498】

H18及びH19の合成

H17 (300mg、0.71mmol) のDMF (8mL) 溶液に、Cs₂CO₃ (684mg、2.1mmol) 及び5-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール (88.2mg、1.05mmol) を添加した。85℃で4時間攪拌した後、反応混合物を水 (200mL) で希釈し、EtOAc (2×150mL) で抽出した。合一した有機溶液をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラム (PE中5~60%のEtOAc) により残渣を精製して、H18 (200mg、66.2%) 及びH19 (90mg、29.8%、Rf=0.1 (PE:EtOAc=3:1)) をいずれも固体として得た。

H18: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.82–4.46 (m, 1H), 4.33–4.18 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.29–2.07 (m, 1H), 2.04–1.59 (m, 9H), 1.55–1.19 (m, 6H), 1.18–0.88 (m, 8H), 0.88–0.80 (m, 3H), 0.77–0.65 (m, 5H).

H19: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.63–4.20 (m, 1H), 3.93–3.78 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.18–1.84 (m, 4H), 1.82–1.60 (m, 6H), 1.47–1.36 (m, 2H), 1.30–0.91 (m, 12H), 0.85–0.79 (m, 3H), 0.77–0.64 (m, 5H).

【0499】

H20及びH21の合成

H18 (200mg、0.46mmol) をSFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK IC (250mm×30mm、5μm); 調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O IPA; 開始B: 45%; 終了B: 45%; 流量 (mL/分): 50) によりC21ジアステレオマーに分離して、H20 (62mg、31.1%) 及びH21 (104mg、52.2%) をいずれも固体として得た。これら2つの化合物のC20立体配置は、論文「Chem. Rev. 2014, 114, 6349–6382」に参照されている。H-NMRにおけるC21-β-Meのピークは、C21-α-Meよりも高磁場側である。

H20: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.76 (dd, J=4.4, 13.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, J=10.4, 13.2 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.29–2.15 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.93–1.62 (m, 7H), 1.59–1.55 (m, 2H), 1.47–1.19 (m, 6H), 1.15–0.93 (m, 7H), 0.81 (s, 3H), 0.76–0.65 (m, 5H); LC-ELSD/MS純度99%; 分析SFC: 96.46%; MS ESI C₂₅H₄₂N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値431.3, 実測値431.3.

H21: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.52 (dd, J=4.0, 13.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=9.2, 13.2 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.20–2.07 (m, 1H), 2.02–1.87 (m, 3H), 1.77–1.58 (m, 7H), 1.48–1.36 (m, 2H), 1.26–0.95 (m, 11H), 0.85 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.76–0.63 (m, 5H). LC-ELSD/MS純度99%; 分析SFC: 95.38%; MS ESI C₂₅H₄₂N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値431.3, 実測値431.3.

【0500】

H22及びH23の合成

H19 (90mg、0.46mmol) を分取HPLC (カラム: Xtimate C18 150*25mm*5um; 調整溶媒: 水 (0.04% NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃) - ACN; 開始B: 55%; 終了B: 85%; 勾配時間 (分): 7.5; 100%B 保持時間 (分): 2; 流量 (ml/分): 30) によりC21ジステレオマーに分離して、H22 (27mg、30%) 及びH23 (12mg、13.3%) (P1) をいずれも固体として得た。これら2つの化合物のC20立体配置は、論文「Chem. Rev. 2014, 114, 6349-6382」に参照されている。H-NMRにおけるC21-β-Meのピークは、C21-α-Meよりも高磁場側である。

H22: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.54 (dd, J=4.4, 14.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J=11.2, 13.6 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.19-2.07 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.92-1.60 (m, 8H), 1.48-1.18 (m, 7H), 1.16-0.94 (m, 7H), 0.82 (s, 3H), 0.76-0.64 (m, 5H); LC-ELSD/MS 純度99%; H-NMRに基づくde 100%; MSESI C₂₅H₄₂N₄O₂ [M+H]⁺ に対する計算値431.3, 実測値431.3.

H23: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.28 (dd, J=3.6, 13.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, J=10.4, 13.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.15-1.79 (m, 4H), 1.77-1.64 (m, 5H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.29-0.95 (m, 11H), 0.82 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.76-0.65 (m, 5H); LC-ELSD/MS 純度99%; H-NMRに基づくde 100%; MSESI C₂₅H₄₂N₄O₂ [M+H]⁺ に対する計算値431.3, 実測値431.3.

[0501]

実施例57~60: (3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) - 17-((R)-1-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)プロパン-2-イル)-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (H33)、(3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) - 17-((S)-1-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)プロパン-2-イル)-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (H34)、(3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) - 17-((R)-1-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (H35)、及び (3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) - 17-((S)-1-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (H36) の合成

CC(=O)C1CCC2C(C1CC3C(C2)CC(=O)CC3)O (H0) $\xrightarrow[\text{THF}]{\text{FeCl}_3, \text{LiCl}, \text{MeMgBr}}$ CC(=O)C1CCC2C(C1CC3C(C2)CC(O)CC3)O (H24) $\xrightarrow[\text{THF}]{\text{Ph}_3\text{P=SiBr}, t\text{-BuOK}}$ CC(=O)C1CCC2C(C1CC3C(C2)CC(O)CC3)O (H26) $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O}_2, \text{NaOH 水溶液}]{s\text{-BBN 二量体}}$ CC(=O)C1CCC2C(C1CC3C(C2)CC(O)CC3)O (H27) $\xrightarrow[\text{DCM}]{\text{DMP}}$ CC(=O)C1CCC2C(C1CC3C(C2)CC(O)CC3)O (H28) $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O}_2, \text{NaOH}]{\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}, \text{THF}}$ CC(=O)C1CCC2C(C1CC3C(C2)CC(O)CC3)O (H30) $\xrightarrow[\text{DCM}]{\text{PPh}_3, \text{NBS}}$ CC(=O)C1CCC2C(C1CC3C(C2)CC(O)CC3)O (H31) $\xrightarrow[\text{Ce}_2(\text{CO}_3)_3, \text{DMF}]{\text{HN}_3}$ CC(=O)C1CCC2C(C1CC3C(C2)CC(O)CC3)O (H32) $\xrightarrow{\text{SFC}}$ CC(=O)C1CCC2C(C1CC3C(C2)CC(O)CC3)O (H33) CC(=O)C1CCC2C(C1CC3C(C2)CC(O)CC3)O (H34) CC(=O)C1CCC2C(C1CC3C(C2)CC(O)CC3)O (H35) CC(=O)C1CCC2C(C1CC3C(C2)CC(O)CC3)O (H36)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2.43 (dd, J=8.8, 19.2 Hz, 1H), 2.14–2.00 (m, 1H), 1.97–1.85 (m, 2H), 1.81–1.72 (m, 3H), 1.71–1.44 (m, 5H), 1.40–1.16 (m, 8H), 1.15–0.98 (m, 5H), 0.87 (s, 3H), 0.80–0.64 (m, 2H)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.15–5.05 (m, 1H), 2.43–2.09 (m, 3H), 1.86–1.47 (m, 10H), 1.47–1.40 (m, 2H), 1.38–1.27 (m, 2H), 1.22–0.94 (m, 11H), 0.88 (s, 3H), 0.77–0.60 (m, 2H)

H25 (20.0 g、66.1 mmol) の無水THF (200 mL) 溶液に、9-BBN二量体 (48.3 g、198 mmol) をN₂下、25℃で添加した。50℃で2時間攪拌した後、混合物を冷却し、0℃でEtOH (37.8 mL、660 mmol) によりクエンチした。次に、内部温度を30℃未満に維持して、NaOH (水132 mL中26.4 g、5 M、660 mmol)、続いてH₂O₂ (66.0 mL、10 M、660 mmol) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、2時間攪拌した。反応混合物を室温で攪拌し、2時間攪拌した。反応混合物を室温で攪拌し、2時間攪拌した。

mol) を非常にゆっくり添加した。50℃で1時間攪拌した後、混合物を飽和Na₂S₂O₃ (500mL) に注ぎ、30分間攪拌し、EtOAc (2×300mL) で抽出した。合一した有機溶液をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮して、H26 (50g) を得て、これを25℃のメタノール/H₂O (1:1) (500mL) で16時間トリチュレーションして精製し、H26 (20g、40.3%) を固体として得た。

【0504】

H27の合成

H26 (10g、31.1mmol) のDCM (100mL) 溶液に、DMP (65.7g、155mmol) を25℃で添加した。25℃で1時間攪拌した後、混合物をNaHCO₃ (500mL、飽和) とNa₂S₂O₃ (2×500mL、飽和) の混合溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮して、フラッシュカラム (PE中15~35% EtOAc) により精製してH27 (7g、70.7%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2.53 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.23–1.94 (m, 6H), 1.89–1.72 (m, 2H), 1.70–1.50 (m, 5H), 1.46–0.91 (m, 15H), 0.77–0.63 (m, 2H), 0.61 (s, 3H).

【0505】

H28の合成

THF (25mL) 中のMePPh₃Br (6.71g、18.8mmol) の混合物に、t-BuOK (2.10g、18.8mmol) をN₂下、25℃で添加した。50℃で30分間攪拌した後、H27 (3.0g、9.4mmol) を添加した。50℃で2時間攪拌した後、25℃の飽和NH₄Cl水溶液 (50mL) で反応混合物をクエンチし、EtOAc (2×200mL) で抽出した。合一した有機溶液をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE中0~20%のEtOAc) により精製して、H28 (2.2g、74.0%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.84 (s 1H), 4.70 (s, 1H), 2.08–1.99 (m, 1H), 1.80–1.62 (m, 10H), 1.60–1.51 (m, 3H), 1.37–0.94 (m, 15H), 0.75–0.62 (m, 2H), 0.57 (s, 3H)

【0506】

H29の合成

H28 (2.2g、6.95mmol) のTHF (20mL) 溶液に、BH₃·Me₂S (3.46mL、10M、34.7mmol) を添加した。25℃で16時間攪拌した後、EtOH (4mL、69.5mmol)、続いてNaOH (水13.9mL中2.77g、69.5mmol) 及びH₂O₂ (6.95mL、10M、69.5mmol) を滴下した。60℃で3時間攪拌した後、反応混合物をNa₂SO₃ (100mL、10%) でクエンチし、EtOAc (2×200mL) で抽出した。合一した有機溶液をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE中0~30%のEtOAc) により精製して、H29 (2.7g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.83–3.57 (m, 1H), 3.50–3.30 (m, 1H), 2.00–1.62 (m, 7H), 1.56–1.48 (m, 3H), 1.19 (s, 10H), 1.12–0.91 (m, 11H), 0.68 (s, 5H)

【0507】

H30の合成

0℃のH29 (500mg、1.5mmol) のDCM (8mL) 溶液に、PPh₃ (584mg、2.2mmol) 及びNBS (396mg、2.2mmol) を添加した。25℃で2時間攪拌した後、反応混合物を水 (100mL) で希釈し、DCM (2×80mL) で抽出した。合一した有機溶液を飽和ブライン (50mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~15%のEt

10

20

30

40

50

OAc) により精製して、H30 (400mg、67.5%) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.67–3.47 (m, 1H), 3.40–3.30 (m, 1H), 1.95–1.50 (m, 11H), 1.38–1.23 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.16–0.95 (m, 10H), 0.71–0.60 (m, 5H)

【0508】

H31～H36の合成

H30 (400mg、1.0mmol) のDMF (10mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (977mg、3.0mmol) 及び2H-1, 2, 3-トリアゾール (103mg、1.5mmol) を添加した。80℃で16時間攪拌した後、反応混合物を水 (50mL) で希釈し、EtOAc (2×50mL) で抽出した。合一した有機溶液を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE中5～90%のEtOAc) により精製して、H31 (170mg、44.1%) 及びH32 (170mg、44.1%) をいずれも固体として得た。

【0509】

SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK ADH (250mm×30mm、5μm)、勾配: 40～40%B (水 (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA)、流量: 50mL/分) によりH31 (170mg) のC21ジステレオマーを分離して、H33 (20mg、11.8%) 及びH34 (74mg、43.7%) をいずれも固体として得た。

H34: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.58 (s, 2H), 4.52–4.44 (m, 1H), 4.18–4.07 (m, 1H), 2.22–2.08 (m, 1H), 2.04–1.89 (m, 2H), 1.79–1.61 (m, 5H), 1.53–1.26 (m, 4H), 1.21–0.90 (m, 15H), 0.81 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.68–0.60 (m, 2H); LCMS30～90AB_2分_E. 純度99%以上, MS ESI $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}$ [M+H]⁺ に対する計算値386.3, 実測値386.3.

H33: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.58 (s, 2H), 4.75–4.67 (m, 1H), 4.12–4.03 (m, 1H), 2.30–2.17 (m, 1H), 1.95–1.72 (m, 4H), 1.69–1.61 (m, 3H), 1.53–1.51 (m, 1H), 1.39–1.17 (m, 10H), 1.13–0.91 (m, 8H), 0.82 (s, 3H), 0.66 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 5H); LCMS30～90AB_2分_E. 純度99%以上, MS ESI $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}$ [M+H]⁺ に対する計算値386.3, 実測値386.3.

【0510】

SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm、10μm)、勾配: 45～45%B (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH)、流量: 70mL/分) によりH32 (170mg) のC21ジステレオマーを精製して、H35 (39mg、23.0%) 及びH36 (36mg、21.3%) をいずれも固体として得た。

H35: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.72–4.63 (m, 1H), 4.02–3.93 (m, 1H), 2.17–2.05 (m, 1H), 1.94–1.60 (m, 7H), 1.54–1.51 (m, 1H), 1.40–1.18 (m, 10H), 1.16–0.97 (m, 8H), 0.82 (s, 3H), 0.75–0.62 (m, 5H); LCMS30～90AB_2分_E. 純度99%以上, MS ESI $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}$ [M+H]⁺ に対する計算値386.3, 実測値386.3.

H36: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.46–4.38 (m, 1H), 4.11–4.02 (m, 1H), 2.07–1.88 (m, 3H), 1.79–1.60 (m, 5H), 1.55–1.24 (m, 5H), 1.21–0.92 (m, 13H), 0.84 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.70–0.61 (m,

10

20

30

40

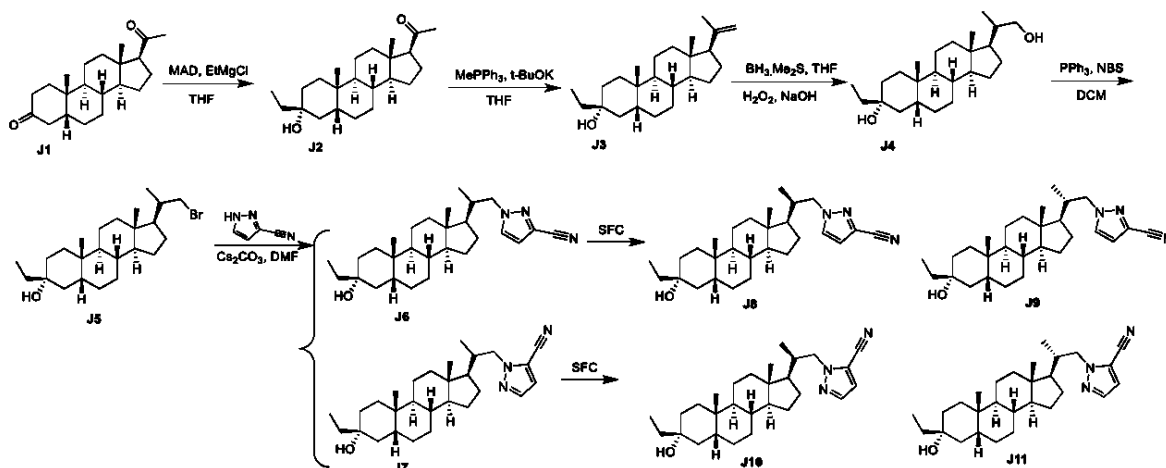
50

2 H) ; LCMS 30~90 AB_2分_E. 純度99%以上, MS ESI $C_{24}H_{40}N_3O$ [M+H]⁺に対する計算値386.3, 実測値386.3.

【0511】

実施例61~64: 1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-エチル-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(J8)、1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-エチル-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(J9)、1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-エチル-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル(J10)、及び1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-エチル-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル(J11)の合成

【化119】



J2の合成

2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール(22.5g、102mmol)のトルエン(50mL)溶液に、AlMe₃(25.5mL、51.0mmol、2Mトルエン溶液)を0℃で滴下した。混合物を25℃で1時間攪拌し、そのままMAD溶液として使用した。MAD(51.0mmol)に、J1(5g、15.7mmol)のDCM(25mL)溶液を-70℃で滴下した。N₂下、-70℃で1時間攪拌した後、ブromo(エチル)マグネシウム(15.6mL、47.0mmol、3Mエチルエーテル溶液)を-70℃で滴下した。得られた溶液を-70℃でさらに1時間攪拌した。反応混合物を10℃未満で飽和クエン酸水溶液(50mL)に注ぎ、続いて氷水(60mL)を加え、さらに10分間攪拌した。水溶液をEtOAc(2×40mL)で抽出した。合一した有機溶液をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中10%のEtOAc)により精製して、J2(3.7g)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2.57–2.49 (m, 1H), 2.22–2.09 (m, 4H), 2.03–1.96 (m, 1H), 1.94–1.79 (m, 2H), 1.73–1.62 (m, 3H), 1.61–1.33 (m, 12H), 1.24–0.96 (m, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.59 (s, 3H).

【0512】

J3の合成

MePh₃PBr (3.07 g、8.64 mmol) のTHF (25 mL) 懸濁液に、t-BuOK (967 mg、8.64 mmol) を添加した。40℃で10分間攪拌した後、混合物を20℃のJ2 (1.5 g、4.32 mmol) のTHF (15 mL) 溶液にゆっくり滴下した。30分間攪拌した後、反応物を飽和NH₄Cl (50 mL) でクエンチし、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合一した有機溶液を飽和NH₄Cl (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮し、コンビフラッシュ (PE中0~25%のEtOAc) により精製して、J3 (1.2 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.07–1.98 (m, 1H), 1.94–1.79 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.73–1.60 (m, 3H), 1.53–1.32 (m, 8H), 1.29–1.14 (m, 9H), 0.93 (s, 3H), 0.90–0.86 (m, 5H), 0.55 (s, 3H)。

【0513】

J4の合成

J3 (1.2 g、3.48 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に、BH₃/Me₂S (1.73 mL、10 M、17.4 mmol) をN₂下、25℃で滴下した。25℃で2時間攪拌した後、混合物を0℃に冷却し、内部温度を0℃未満に維持して、EtOH (1.60 g、34.8 mmol)、NaOH (6.95 mL、5 M、34.8 mmol)、次いでゆっくりH₂O₂ (3.47 mL、10 M、34.8 mmol) で処理した。内部温度が上昇しなくなったら、混合物を水 (30 mL) に注ぎ、30分間攪拌した。懸濁液をEtOAc (2×30 mL) で抽出した。合一した有機溶液を水 (2×30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE中0~30%のEtOAc) により精製して、J4 (915 mg) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.80–3.58 (m, 1H), 3.52–3.32 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 1.99–1.77 (m, 4H), 1.73–1.57 (m, 4H), 1.51–1.33 (m, 7H), 1.31–1.12 (m, 9H), 1.07–0.94 (m, 5H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H)。

【0514】

J5の合成

0℃のJ4 (458 mg、1.26 mmol) のDCM (10 mL) 溶液に、PPh₃ (495 mg、1.89 mmol) 及びNBS (336 mg、1.89 mmol) を添加した。25℃で2時間攪拌した後、反応物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (2×15 mL) で抽出した。合一した有機溶液をブライン (2×15 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~10%のEtOAc) により精製して、J5 (440 mg) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.66–3.47 (m, 1H), 3.40–3.28 (m, 1H), 1.97–1.77 (m, 4H), 1.73–1.62 (m, 2H), 1.56–1.43 (m, 4H), 1.42–1.24 (m, 11H), 1.23–0.95 (m, 9H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.66 (d, J = 2.8 Hz, 3H)。

【0515】

J6及びJ7の合成

J5 (390 mg、0.916 mmol) のDMF (10 mL) 溶液に、Cs₂CO₃ (594 mg、1.83 mmol) 及び1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (170 mg、1.83 mmol) を添加した。85℃で12時間攪拌した後、反応物を水及びLiCl水溶液 (30 mL、5%)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中30%のEtOAc)

c) により精製して、J 6 (286 mg、71%) 及び J 7 (54 mg、13%) をいずれも油として得た。

J 6: LC-ELSD/MS MS ESI $C_{28}H_{42}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値420, 実測値420; $C_{28}H_{43}N_3ONa$ $[M+Na]^+$ に対する計算値460, 実測値460.

J 7: LC-ELSD/MS MS ESI $C_{28}H_{42}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値420, 実測値420; $C_{28}H_{43}N_3ONa$ $[M+Na]^+$ に対する計算値460, 実測値460.

【0516】

J 8 及び J 9 の合成

SFC (カラム: Chiralcel OD-3 50×4.6 mm I.D., 3 µm; 移動溶液: A: CO₂, B: エタノール (0.05% DEA), 勾配: 5%~40% B を2分間、1.2分間40%に保持、その後5% Bを0.8分間; 流量: 4 mL/分) により J 6 (286 mg、0.653 mmol) を精製して、J 9 (72.7 mg、25.5%) 及び J 8 (99.3 mg、34.8%) を固体として得た。

【0517】

C 20-Me のジアステレオマーは、C 21-Me の¹H NMRに基づいて割り当てた。

J 8: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 4.8, 13.3 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 10.4, 13.3 Hz, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 4H), 1.72-1.57 (m, 4H), 1.51-1.33 (m, 8H), 1.31-1.09 (m, 9H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.67 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{28}H_{42}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値420, 実測値420; $C_{28}H_{43}N_3ONa$ $[M+Na]^+$ に対する計算値460, 実測値460. SFC 99.91% de.

J 9: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 4.0, 13.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 10, 13.4 Hz, 1H), 2.01-1.72 (m, 5H), 1.66-1.51 (m, 4H), 1.43-1.27 (m, 8H), 1.24-1.02 (m, 9H), 0.97-0.89 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{28}H_{42}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値420, 実測値420; $C_{28}H_{43}N_3ONa$ $[M+Na]^+$ に対する計算値460, 実測値460; $C_{28}H_{43}N_3ONa$ $[M+Na]^+$ に対する計算値460, 実測値460. SFC 100% de.

【0518】

J 10 及び J 11 の合成

SFC (カラム: Chiralpak AD-3 50×4.6 mm I.D., 3 µm; 移動溶液: A: CO₂, B: エタノール (0.05% DEA), 勾配: 5%~40% B を2分間、1.2分間40%に保持、その後5% Bを0.8分間; 流量: 4 mL/分) により J 7 (54 mg、0.123 mmol) を精製して、J 10 (20.8 mg、39%) 及び J 11 (17.2 mg、32%) を固体として得た。

【0519】

C 20-Me のジアステレオマーは、C 21-Me の¹H NMRに基づいて割り当てた。

J 10: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.56 (d, J = 2.

10

20

30

40

50

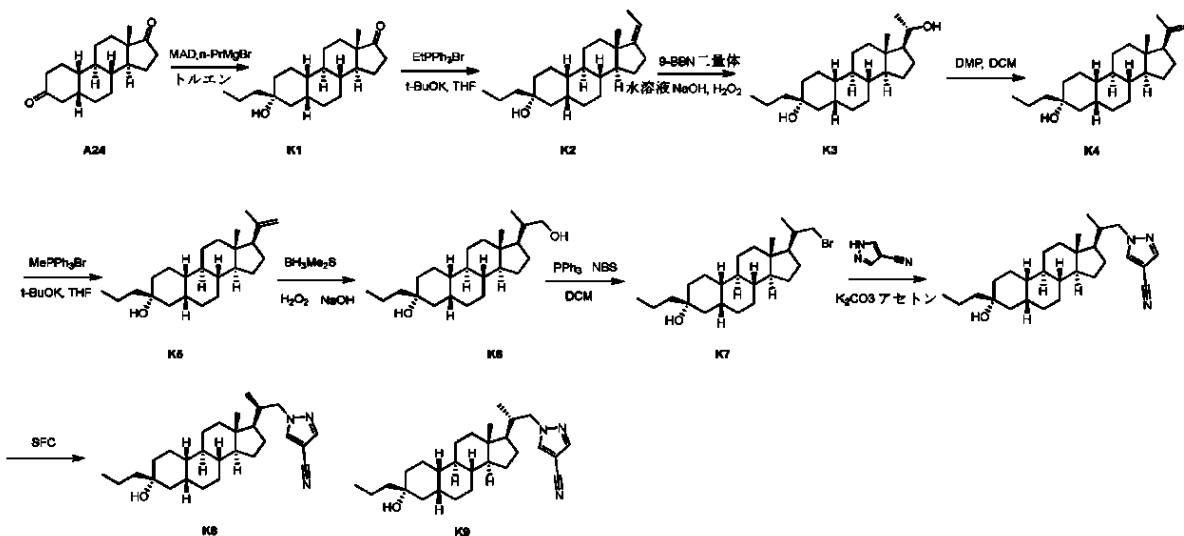
0 Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 4.8, 13.2$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 11.2, 13.2$ Hz, 1H), 2.19 (br d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.95–1.80 (m, 4H), 1.73–1.57 (m, 4H), 1.51–1.34 (m, 7H), 1.32–1.08 (m, 10H), 1.05–0.96 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.68 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{28}H_{42}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値 420, 実測値 420; $C_{28}H_{43}N_3ONa$ $[M+Na]^+$ に対する計算値 460, 実測値 460. SFC 99.72% de

J11: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H = 7.57$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 4.0, 13.4$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 10.4, 13.6$ Hz, 1H), 2.19–2.05 (m, 1H), 1.99–1.79 (m, 4H), 1.72–1.57 (m, 4H), 1.51–1.34 (m, 7H), 1.31–1.07 (m, 10H), 1.04–0.96 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{28}H_{42}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値 420, 実測値 420; $C_{28}H_{44}N_3O$ $[M+H]^+$ に対する計算値 438, 実測値 438. SFC 99.93% de.

【0520】

実施例 65 及び 66: 1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-13-メチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (K8) 及び 1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-13-メチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (K9) の合成

【化120】



K1の合成

2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール (24 g、108 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液に、窒素下、0℃で $AlMe_3$ (2 M トルエン溶液、27 mL、54 mmol) を滴下した。混合物を 25℃で 1 時間攪拌し、そのまま MAD 溶液として使用した。MAD (トルエン 30 mL 中 54 mmol) に、A24 (5 g、18.2 mmol) のトルエン (20 mL) 溶液を -60℃で滴下した。N₂ 下、-60℃で 1 時間

撈拌した後、 $n\text{-prMgBr}$ (27.3 mL、54.6 mmol、2 M THF 溶液) を -60°C で滴下した。 -60°C でさらに4時間撈拌した後、反応混合物を 10°C 未満の飽和クエン酸水溶液 (100 mL) に注ぎ、 EtOAc ($2 \times 100\text{ mL}$) で抽出した。合一した有機溶液を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルカラム ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 0 \sim 20\%$) により残渣を精製して、**K1** (3.83 g、66.1%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.49–2.37 (m, 1H), 2.31–1.98 (m, 2H), 1.97–1.87 (m, 1H), 1.86–1.73 (m, 4H), 1.72–1.60 (m, 2H), 1.55–1.45 (m, 5H), 1.45–1.27 (m, 10H), 1.27–1.00 (m, 4H), 0.93 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H), 0.87 (s, 3H).

10

【0521】

K2の合成

THF (50 mL) 中の EtPPh_3Br (26.5 g、71.4 mmol) の混合物に、 $t\text{-BuOK}$ (8.01 g、71.4 mmol) を N_2 下、 15°C で添加した。 50°C で30分間撈拌した後、**K1** (3.8 g、11.9 mmol) を 40°C 未満で少しずつ添加した。 40°C で1時間撈拌した後、 15°C の $10\% \text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液 (100 mL) で反応混合物をクエンチし、 EtOAc (500 mL) で抽出した。合一した有機溶液を真空下で濃縮し、還流しながら $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1、300 mL) でトリチュレーションして精製し、**K2** (4.5) を油として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.10 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H), 2.41–2.09 (m, 4H), 1.78–1.71 (m, 3H), 1.66–1.63 (m, 3H), 1.56–1.51 (m, 3H), 1.50–1.42 (m, 3H), 1.37–1.29 (m, 6H), 1.21–1.00 (m, 6H), 0.93 (t, $J = 7.28\text{ Hz}$, 3H), 0.87 (s, 3H).

【0522】

K3の合成

K2 (4.5 g、13.6 mmol) の THF (50 mL) 溶液に、9-BBN 二量体 (9.95 g、40.8 mmol) を 15°C で添加した。 40°C で1時間撈拌した後、 15°C でエタノール (6.21 g、135 mmol)、続いて -10°C で NaOH 水溶液 (27 mL、5 M、135 mmol) を添加し、最後に H_2O_2 (13.5 mL、10 M、135 mmol) を滴下した。 80°C で1時間撈拌した後、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 mL) で反応をクエンチした。30分間撈拌した後、混合物を EtOAc (100 mL) で抽出した。合一した有機溶液を飽和ブライン ($2 \times 100\text{ mL}$) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 10 \sim 20\%$) により精製して、**K3** (3.2 g、67.5%) を固体として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.74–3.66 (m, 1H), 1.85–1.60 (m, 10H), 1.49–1.29 (m, 13H), 1.22 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 3H), 1.16–1.00 (m, 7H), 0.93 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H), 0.66 (s, 3H).

40

LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}$] $^{+}$ に対する計算値313.3, 実測値313.3.

【0523】

K4の合成

K3 (3.1 g、8.89 mmol) の DCM (30 mL) 溶液に、デスマーチンペルヨージナン (7.5 g、17.7 mmol) を 25°C で添加した。10分間撈拌した後、 25°C の飽和 $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (1:1、375 mL) により混合物をクエンチした。有機溶液を分離し、飽和 $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (1:1、375 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空下で濃縮して、**K4** (4 g) を固体として得た。

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.40 (d, $J=12.80\text{ Hz}$, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.93–1.81 (m, 4H), 1.72–1.63 (m, 8H), 1.50–1.41 (m, 8H), 1.13–1.02 (m, 6H), 0.94–0.91 (m, 3H), 0.62 (s, 3H).

【0524】

K5の合成

THF (50 mL) 中の MePPh_3Br (12.3 g、34.5 mmol) の混合物に、 $t\text{-BuOK}$ (3.87 g、34.5 mmol) を N_2 下、 15°C で添加した。 50°C で30分間攪拌した後、K4 (4 g、11.5 mmol) を 50°C 未満で少しずつ添加した。 50°C で1時間攪拌した後、 15°C の10% NH_4Cl 水溶液 (100 mL) で反応混合物をクエンチし、 EtOAc (200 mL) で抽出した。合一した有機溶液を真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー ($\text{PE}/\text{EtOAc}=0\sim5\%$) により精製して、K5 (600 mg、15.1%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.84 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.04–1.99 (m, 2H), 1.86–1.76 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.74–1.57 (m, 6H), 1.56–1.50 (m, 2H), 1.49–1.28 (m, 10H), 1.23–0.97 (m, 6H), 0.93 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 0.56 (s, 3H).

【0525】

K6の合成

K5 (600 mg、1.74 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、 $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (0.87 mL、8.7 mmol、10 M) を 0°C で滴下した。 25°C で3時間攪拌した後、反応混合物を 0°C に冷却し、エタノール (800 mg、17.4 mmol)、続いて NaOH 水溶液 (1.73 mL、17.4 mmol、5 M)、最後に H_2O_2 (1.73 mL、17.4 mmol) を添加した。 70°C で1時間攪拌した後、混合物を EtOAc ($2\times 50\text{ mL}$) で抽出した。合一した有機溶液を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 ($2\times 20\text{ mL}$)、ブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、蒸発させ、K6 (620 mg) を油として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.85–3.58 (m, 1H), 3.52–3.29 (m, 1H), 2.01–1.71 (m, 5H), 1.71–1.58 (m, 4H), 1.51–1.12 (m, 17H), 1.11–0.98 (m, 6H), 0.97–0.90 (m, 5H), 0.68 (s, 3H).

【0526】

K7の合成

0°C の K6 (620 mg、1.7 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、 PPh_3 (668 mg、2.55 mmol) 及び NBS (453 mg、2.55 mmol) を添加した。 25°C で2時間攪拌した後、反応物を水 (50 mL) で希釈し、DCM ($2\times 80\text{ mL}$) で抽出した。合一した有機溶液を飽和ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 $0\sim15\%$ の EtOAc) により精製して、K7 (385 mg、67.5%) を油として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.67–3.45 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 1.97–1.72 (m, 5H), 1.72–1.50 (m, 7H), 1.49–1.28 (m, 12H), 1.22–1.16 (m, 1H), 1.15–1.03 (m, 5H), 1.00 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H), 0.92 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 0.68 (s, 3H).

【0527】

K8及びK9の合成

K7 (200 mg、0.47 mmol) のアセトン (5 mL) 溶液に、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (52.5 mg、0.56 mmol) 及び K_2CO_3 (129 mg、0.94 mmol) を添加した。 25°C で14時間攪拌した後、混合物を水 (40 mL)

10

20

30

40

50

L)で希釈し、EtOAc (2×50 mL)で抽出した。合一した有機溶液をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE中20～50%のEtOAc)により精製して、K8及びK9の混合物 (100 mg)を固体として得た。SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm、5 μm)、調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O EtOH、開始B: 30%、終了B: 30%、流量 (mL/分): 50)によりジアステレオマーを分離して、K8 (43 mg、43%)及びK9 (30 mg、30%)を固体として得た。C20-Meのジアステレオマーは、C21-Meの¹H NMRに基づいて割り当てた。

K8: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.50 (dd, J=13.2, 4.39 Hz, 1H), 3.66 (dd, J=13.2, 10.00 Hz, 1H), 2.18–2.02 (m, 1H), 1.87–1.76 (m, 3H), 1.68–1.59 (m, 3H), 1.50–1.41 (m, 3H), 1.41–1.18 (m, 14H), 1.18–1.00 (m, 6H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.68 (d, J=6.4 Hz, 3H).

LC-ELSD/MS 30–90 AB_2分_E, 純度99%, H-NMRに基づく de 100%; MS ESI C₂₈H₄₃N₃O [M+H–H₂O]⁺に対する計算値420.3, 実測値420.3.

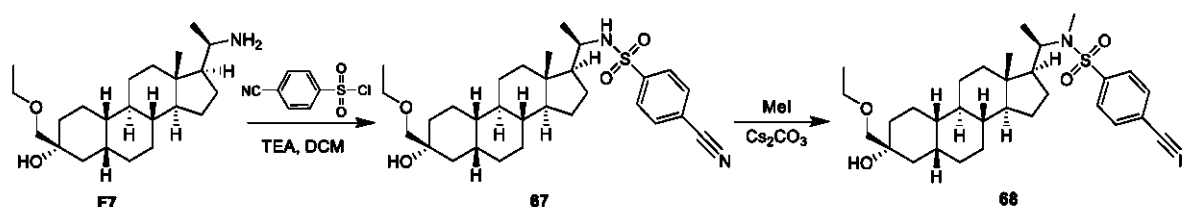
K9: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.19–4.32 (m, 1H), 3.72 (dd, J=13.13, 9.2 Hz, 1H), 1.87–2.08 (m, 3H), 1.59–1.84 (m, 6H), 1.22–1.51 (m, 14H), 1.00–1.20 (m, 7H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.81 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H).

LC-ELSD/MS 30–90 AB_2分_E, 純度99%, 純度99%, H-NMRに基づく de 100%; MS ESI C₂₈H₄₃N₃O [M+H–H₂O]⁺に対する計算値420.3, 実測値420.3.

【0528】

実施例67及び68: 4-シアノ-N-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド (67) 及び 4-シアノ-N-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド (68) の合成

【化121】



67の合成

F7 (300 mg、0.825 mmol)のDCM (5 mL)溶液に、Et₃N (208 mg、2.06 mmol)及び4-シアノベンゼン-1-スルホニルクロリド (247 mg、1.23 mmol)を25℃で添加した。25℃で16時間攪拌した後、得られた無色の溶液を水 (3×100 mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過して濃縮した。フラッシュカラム (PE中30%のEtOAc)により残渣を精製して、67 (398 mg)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 8.00–7.98 (m, 2H), 7.81–7.79 (m, 2H), 4.27 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 3.53 (q, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.45–3.38 (m, 3H), 2.73 (s, 1H), 1.99–1.96 (m, 1H), 1.82–1.66 (m, 4H), 1.63–1.50 (m, 7H), 1.47–1.13 (m, 10H), 1.11–0.83 (m, 8H), 0.56 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ に対する計算値551, 実測値551.

【0529】

68の合成

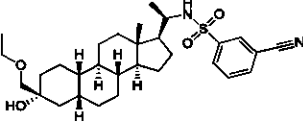
67 (150mg、0.283mmol) のDMF (3mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (184mg、0.566mmol) を添加した。25℃で20分間攪拌した後、MeI (60.1mg、0.424mmol) を反応混合物に添加した。25℃で16時間攪拌した後、得られた混合物を水 (50mL) に注ぎ、EtOAc (2×50mL) で抽出した。合一した有機層を水 (3×100mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。分取HPLC (カラム: Xtimate C18 150×25mm×5 μm 、調整溶媒: 水 (0.225%FA) – ACN、開始B: 77、終了B: 100) により残渣を精製して、68 (89mg、58%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.94–7.92 (m, 2H), 7.81–7.79 (m, 2H), 4.07–3.99 (m, 1H), 3.53 (q, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.46 (q, $J = 9.2\text{ Hz}$, 2H), 2.73–2.66 (m, 4H), 2.10–2.07 (m, 1H), 1.85–1.47 (m, 10H), 1.44–1.18 (m, 10H), 1.14–0.99 (m, 6H), 0.86 (s, 3H), 0.64 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$ に対する計算値525, 実測値525.

【0530】

以下の実施例は、列記したスルホニルクロリドまたはアルキル化剤及び適切なSMを用いて、実施例67及び68と同様に合成した。

【表4-1】

実施例	SM	スルホニルクロリド／アルキル化剤	構造	分析
69	F8	3-シアノベンゼン-1-スルホニルクロリド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.65 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 4.28 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 3.53 (q, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.43 (q, $J = 9.2\text{ Hz}$, 3H), 2.73 (s, 1H), 2.00–1.97 (m, 1H), 1.84–1.65 (m, 3H), 1.63–1.50 (m, 7H), 1.47–1.30 (m, 5H), 1.29–1.12 (m, 5H), 1.09–0.87 (m, 9H), 0.57 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純

10

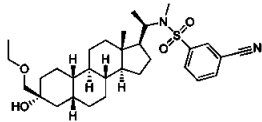
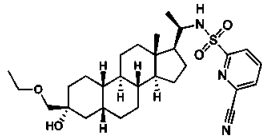
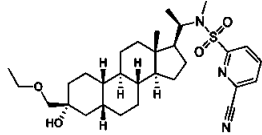
20

30

40

50

【表 4 - 2】

			度 99%, MS ESI $C_{30}H_{44}N_2O_4SNa$ $[M+Na]^+$ に対する計算値 551, 実測値 551.
70	69	MeI	 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8$Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8$Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 8$Hz, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.53 (q, $J = 6.8$Hz, 2H), 3.43 (q, $J = 9.2$Hz, 3H), 2.71-2.66 (m, 4H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.84-1.47 (m, 9H), 1.44-1.18 (m, 10H), 1.14-1.00 (m, 6H), 0.86 (s, 3H), 0.65 (d, $J = 6.8$Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{31}H_{45}N_2O_3S$ $[M+H-H_2O]^+$ に対する計算値 525, 実測値 525.
71	F8	6-シアノ ピリジン -2-スル ホニルク ロリド	 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.23-8.19 (m, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 4.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.53 (q, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.47-3.39 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.87-1.57 (m, 9H), 1.49-1.30 (m, 8H), 1.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 1.16-0.98 (m, 6H), 0.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.69 (s, 3H). LC-ELSD 純度 99%, MS ESI $C_{29}H_{42}N_3O_4S$ $[M-H]^+$ に対する計算値 528, 実測値 528.
72	71	MeI	 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.20-8.17 (m, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 3H), 1.68-1.56 (m, 4H), 1.49-1.25 (m, 9H), 1.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 1.16-1.04 (m, 6H), 0.88-0.86 (m, 3H), 0.85 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{30}H_{45}N_3O_4SNa$ $[M+Na]^+$ に対する計算値 566, 実測値 566.

10

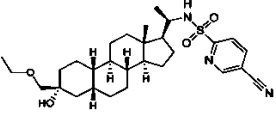
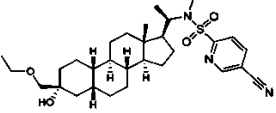
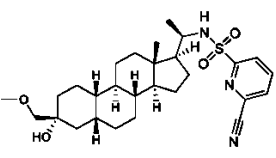
20

30

40

50

【表 4 - 3】

73	F8	5-シアノ ピリジン -2-スル ホニルケ ロリド	 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 8.96 (dd, J = 0.8, 2.0 Hz, 1H), 8.22-8.17 (m, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 4.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 6.8 Hz, 3H), 3.49-3.36 (m, 2H), 2.73 (br s, 1H), 2.22-2.06 (m, 1H), 1.90-1.57 (m, 7H), 1.36 (br s, 8H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 11H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.65-0.65 (m, 1H), 0.69 (s, 2H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₉H₄₂N₃O₃S [M-H₂O+H]⁺ に対する計算値 512.3 実測値 512.3.	10
74	73	MeI	 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 8.95 (s, 1H), 8.26-7.96 (m, 2H), 4.15-4.02 (m, 1H), 3.53 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.71 (br s, 1H), 2.10 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.90-1.50 (m, 7H), 1.50-1.15 (m, 12H), 1.15-1.00 (m, 7H), 0.85 (s, 3H), 0.79 (br d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₃₀H₄₄N₃O₃S [M-H₂O+H]⁺ に対する計算値 526.3 実測値 526.3.	20
75	E2	6-シアノ ピリジン -2-スル ホニルケ ロリド	 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 8.23 - 8.19 (m, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.39 (s, 5H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 5H), 1.48 - 1.31 (m, 8H), 1.27 - 1.02 (m, 9H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.69 (s, 3H). LC-ELSD 純度 99%, MS ESI C₂₈H₄₀N₃O₄S [M-H]⁺ に対する計算値 514, 実測値 514.	30

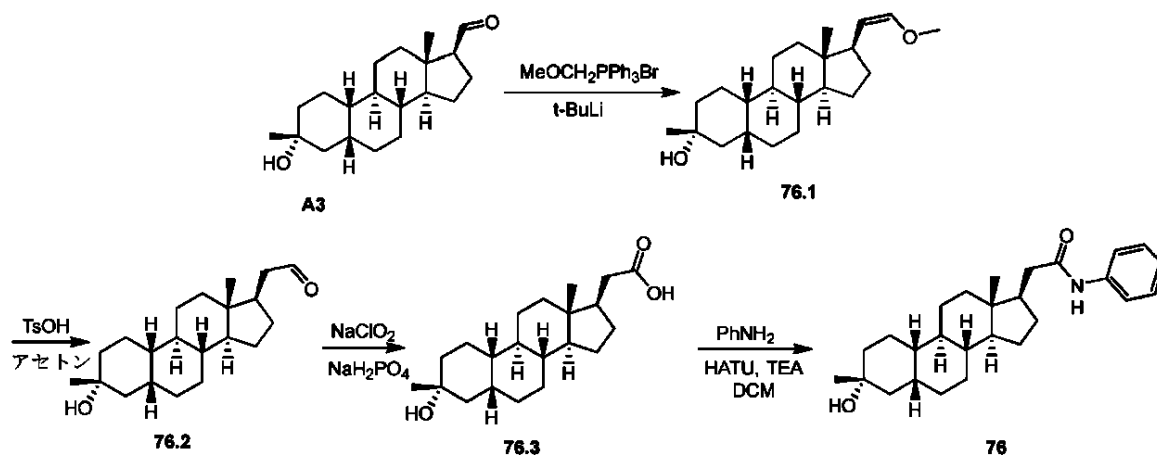
40

【0531】

実施例 76 : 2 - ((3 R , 5 R , 8 R , 9 R , 10 S , 13 R , 14 S , 17 R) - 3 - ヒドロキシ - 3 , 13 - ジメチルヘキサデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル) - N - フェニルアセトアミド (76) の合成

50

【化 1 2 2】



76.1の合成

ブロモ (メトキシメチル) トリフェニル- λ^5 -ホスファン (3.81 g、9.8 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に、tert-ブチルリチウム (7.5 mL、9.8 mmol、2.5 M n-ヘキサン溶液) を0℃で添加した。0℃で1時間攪拌した後、THF (10 mL) 中のA3 (1 g、3.3 mmol) を0℃で添加した。15℃で1時間攪拌した後、混合物をNH₄Cl (20 mL、10%) で処理し、EtOAc (2×40 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (40 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~13%のEtOAc) により精製して、76.1 (840 mg、77.0%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_{H} 6.22 (d, J = 12.4 Hz, 0.6 H), 5.93 (d, J = 6.4 Hz, 0.4 H), 4.67–4.60 (m, 0.6 H), 4.27–4.22 (m, 0.4 H), 3.53 (d, J = 10.0 Hz, 3 H), 1.80 (br s, 5 H), 1.68–1.59 (m, 4 H), 1.49–1.21 (m, 16 H), 1.19–0.91 (m, 7 H), 0.59 (d, J = 5.2 Hz, 3 H)。

【0532】

76.2の合成

76.1 (840 g、2.5 mmol) のアセトン (15 mL) 溶液に、TsOH (6.50 g、37.8 mmol) を15℃で添加した。15℃で10分間攪拌した後、混合物を水 (20 mL) に注ぎ、DCM (2×40 mL) で抽出した。合一した有機相をNaHCO₃ (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~15%のEtOAc) により精製して、76.2 (550 mg、27.6%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_{H} 9.76 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 2.52–2.44 (m, 1 H), 2.28–2.18 (m, 1 H), 1.99–1.76 (m, 5 H), 1.70–1.60 (m, 4 H), 1.50–1.36 (m, 6 H), 1.33–1.23 (m, 8 H), 1.17–1.01 (m, 6 H), 0.93–0.78 (m, 2 H), 0.60 (s, 3 H)。

【0533】

76.3の合成

76.2 (550 mg、1.7 mmol) のアセトン (7.5 mL) 及び2-メチル-2-ブテン (2 mL) の溶液に、NaH₂PO₄ (1.03 g、8.6 mmol) 及びNaClO₂ (777 mg、8.6 mmol) の水 (5 mL) 溶液を0℃で滴下した。15℃で2時間攪拌した後、得られた無色の溶液を水 (20 mL) に注ぎ、濾過した。フィルターケーキを水 (50 mL) で洗浄し、濃縮して、76.3 (390 mg、67.8%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.45–2.34 (m, 1H), 2.17–2.08 (m, 1H), 2.00–1.75 (m, 5H), 1.71–1.58 (m, 4H), 1.26 (s, 19H), 0.60 (s, 3H).

【0534】

76の合成

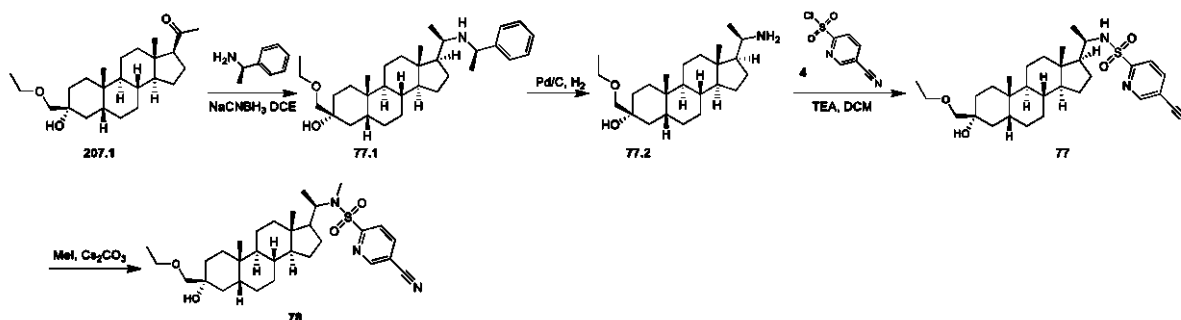
76.3 (150 mg、0.45 mmol) の DCM (3 mL) 溶液に、HATU (340 mg、0.9 mmol)、TEA (225 mg、2.2 mmol)、及びアニリン (83.4 mg、0.9 mmol) を 25℃ で添加した。25℃ で 16 時間攪拌した後、混合物を水 (15 mL) に注ぎ、水相を EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。15℃ の MeCN (5 mL) から残渣をトリチュレーションした後、HCl (5 mL) 及び NaHCO_3 (5 mL) で洗浄して、76 (130 mg、71.0%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.50 (br d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.13–7.06 (m, 2H), 2.45 (dd, $J = 4.8, 14.0$ Hz, 1H), 2.17–2.09 (m, 1H), 2.05–1.72 (m, 6H), 1.70–1.63 (m, 3H), 1.50–1.24 (m, 14H), 1.18–1.00 (m, 6H), 0.64 (s, 3H). LCMS 2 分のクロマトグラフィー中の $R_t = 1.189$ 分, 30–90 AB—2 分—E. M (移動相: 1.5 mL / 4 L の TFA 水溶液 (溶媒 A) 及び 0.75 mL / 4 L の TFA アセトニトリル溶液 (溶媒 B)。0.9 分間にわたり溶出勾配 30%~90% (溶媒 B) を使用し、流量 1.2 mL / 分で 0.6 分間 90% に保持; カラム: Xtimate C18 2.1×30 mm、3 μm ; 波長: UV 220 nm; カラム温度: 50℃; MS イオン化: ESI; 検出器: PDA & ELSD), 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 410, 実測値 410.

【0535】

実施例 77 及び 78: 5-シアノ-N-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド (77) 及び 5-シアノ-N-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド (78) の合成

【化123】



77.1の合成

次に、207.1 (3.6 g、9.92 mmol) 及び (1R)-1-フェニルエタン-1-アミン (7.21 g、59.4 mmol) の DCE (40 mL) 溶液に、 N_2 下、25℃ で、 NaCNBH_3 (4.91 g、79.3 mmol) を添加した。50℃ で 16 時間攪拌した後、水 (50 mL) で反応をクエンチし、DCM (2×50 mL) で抽出し

た。合一した有機相を10% HCl (2×100 mL)、飽和 NaHCO₃ (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、77・1 (5 g) を油として得た。

【0536】

77・2の合成

77・1 (2.5 g、5.18 mmol) の EtOH (50 mL) 溶液に、Pd-C (乾燥、500 mg) 及び1滴の NH₃H₂O を添加した。H₂ (50 psi) 下、50℃で48時間、混合物を攪拌して、懸濁液を得た。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、EtOH (3×50 mL) で洗浄した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュカラム (DCM 中 0~5% の MeOH) により精製して、77・2 (1.3 g、66.6%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.53 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.01-1.64 (m, 6H), 1.61-1.34 (m, 11H), 1.32-0.97 (m, 15H), 0.93 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。

【0537】

77の合成

77・2 (300 mg、0.794 mmol) 及び5-シアノピリジン-2-スルホンクロリド (320 mg、1.58 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、TEA (801 mg、7.94 mmol) を15℃で添加し、溶液を得た。15分後、混合物を水 (30 mL) に注ぎ、20分間攪拌した後、DCM (3×20 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~20% の EtOAc) により精製して、77 (58 mg、13.4%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 8.96 (s, 1H), 8.22-8.16 (m, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 4.63 (d, J=9.1 Hz, 1H), 3.59-3.48 (m, 3H), 3.47-3.36 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.17 (br d, J=11.4 Hz, 1H), 1.97-1.59 (m, 5H), 1.51-1.28 (m, 8H), 1.25-0.97 (m, 12H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₃₀H₄₄N₃O₃S [M+H-H₂O]⁺ に対する計算値526.3 実測値526.3。

【0538】

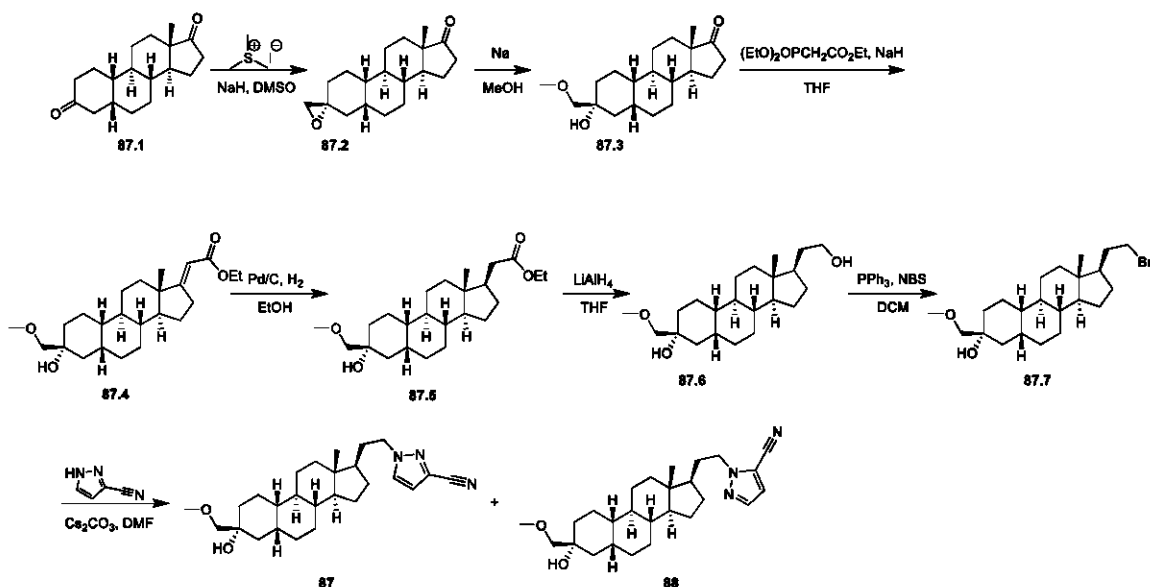
78の合成

77 (100 mg、0.184 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、MeI (65.2 mg、0.459 mmol) 及び Cs₂CO₃ (120 mg、0.367 mmol) を添加した。25℃で16時間攪拌した後、混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~20% の EtOAc) により精製して、78 (22.2 mg、21.7%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 8.95 (s, 1H), 8.21-8.14 (m, 1H), 8.12-8.03 (m, 1H), 4.23-3.91 (m, 1H), 3.53 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.48-3.33 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.72 (s, 1H), 2.11 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 1.99-1.78 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 4H), 1.38 (br d, J=13.1 Hz, 8H), 1.21 (br t, J=6.9 Hz, 9H), 0.94 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.79 (d, J=6.5 Hz, 3H)。LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₃₁H₄₆N₃O₃S [M+H-H₂O]⁺ に対する計算値540.3 実測値540.3。

【0539】

実施例 87 及び 88：1-(2-(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (87) 及び 1-(2-(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル (88) の合成

【化 124】



87.2 の合成

NaH (8.00 g、60%、200 mmol) の DMSO (100 mL) 溶液に、トリメチルスルホニウムヨード (40.7 g、200 mmol) の THF (100 mL) 溶液を N₂ 下、0℃で30分間かけて滴下した。得られた混合物を 87.1 (50 g、182 mmol) の DMSO (100 mL) 溶液に添加した。25℃で12時間攪拌した後、得られた懸濁液を氷水 (v/v = 1/1) (400 mL) に注ぎ、20分間攪拌し、EtOAc (3×400 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。25℃で MeOH (300 mL) から残渣をトリチュレーションして、87.2 (45 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.67–2.37 (m, 2H), 2.28–2.13 (m, 2H), 2.12–2.04 (m, 1H), 1.99–1.89 (m, 1H), 1.88–1.72 (m, 4H), 1.70–1.60 (m, 2H), 1.58–1.43 (m, 5H), 1.41–1.04 (m, 8H), 0.92–0.82 (m, 3H)

【0540】

87.3 の合成

Na (21.5 g、935 mmol) を MeOH (250 mL) に 25℃で少しずつ添加した。N₂ 下、25℃で2時間攪拌した後、87.2 (45 g、156 mmol) の MeOH (150 mL) 溶液を添加した。75℃で12時間攪拌した後、得られた溶液を 25℃に冷却し、水 (400 mL) に注いだ。水相を EtOAc (3×400 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0～15% の EtOAc) により精製して、87.3 (30 g) を油として、C3エピマー (12 g、24.0%) を固体として得た。フラッシュカラム (PE 及び DCM (1:1) 中 0～5% の EtOAc) により 87.3 を再精製して、87.3 (9 g、30%) を油として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.47–3.31 (m, 5H), 2.42 (dd, J = 8.4, 19.2 Hz, 1H), 2.12–2.02 (m, 1H), 1.96–1.89 (m, 1H), 1.86–1.67 (m, 6H), 1.60–1.41 (m, 7H), 1.38–1.17 (m, 7H), 1.10–1.00 (m, 1H), 0.85 (s, 3H).

【0541】

87.4の合成

NaH (2.05 g, 51.4 mmol, 油中60%)をTHF (40 mL)に攪拌した溶液に、 N_2 下、25℃で10分間かけてエチル2-(ジエトキシホスファニル) (8.73 g, 39.0 mmol)を、続いて87.3 (5 g, 15.6 mmol)を添加した。65℃で12時間攪拌した後、混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣を氷水 (v/v = 1/1) (50 mL)に注ぎ、20分間攪拌し、EtOAc (3×100 mL)で抽出した。合一した有機相をブライン (2×100 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~50%のEtOAc)により精製して、87.4 (280 mg, 4.6%)を油として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.52 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.20–4.09 (m, 2H), 3.46–3.35 (m, 6H), 2.82 (dt, J = 3.1, 6.0 Hz, 2H), 2.67–2.54 (m, 1H), 1.89–1.73 (m, 7H), 1.66–1.56 (m, 5H), 1.36–1.22 (m, 9H), 0.98–0.84 (m, 2H), 0.81 (s, 3H).

【0542】

87.5の合成

87.4 (280 mg, 0.71 mmol)のEtOH (10 mL)溶液に、Pd/C (湿潤、10%、600 mg)を N_2 下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 で3回パージした。 H_2 (15 psi)下、25℃で12時間攪拌した後、得られた懸濁液をセライトパッドに通して濾過し、EtOH (3×10 mL)で洗浄した。濾液を濃縮して、87.5 (250 mg, 96%)を油として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.11 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.72 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.42–3.37 (m, 5H), 2.35 (dd, J = 4.8, 14.4 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 9.8, 14.4 Hz, 1H), 1.83–1.74 (m, 4H), 1.69–1.56 (m, 5H), 1.45–1.34 (m, 6H), 1.27–1.22 (m, 6H), 1.12–1.04 (m, 4H), 0.59 (s, 3H).

【0543】

87.6の合成

87.5 (250 mg, 0.63 mmol)のTHF (5 mL)溶液に、 LiAlH_4 (36.2 mg, 0.95 mmol)を N_2 下、20℃で一度に添加した。20℃で12時間攪拌した後、得られた灰色の懸濁液に H_2O (2 mL)を添加し、混合物を1M HClで酸性化し、pHを約5にした。水相をEtOAc (3×10 mL)で抽出した。合一した有機相をブライン (2×20 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~50%のEtOAc)により精製して、87.6 (200 mg, 90%)を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.72–3.57 (m, 2H), 3.46–3.33 (m, 6H), 2.76–2.44 (m, 1H), 1.93–1.74 (m, 5H), 1.69–1.52 (m, 7H), 1.46–1.33 (m, 7H), 1.16–1.03 (m, 5H), 0.59 (s, 3H).

【0544】

87.7の合成

0℃の87.6 (200mg、0.57mmol)のDCM (5mL)溶液に、PPh₃ (179mg、0.68mmol)及びNBS (116mg、0.68mmol)を添加した。20℃で12時間攪拌した後、得られた溶液を水 (20mL)に注ぎ、EtOAc (3×30mL)で抽出した。合一した有機相をブライン (2×20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~15%のEtOAc)により精製して、87.7 (120mg、51%)を油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.49–3.29 (m, 6H), 2.58 (s, 1H), 1.96–1.75 (m, 4H), 1.60–1.50 (m, 9H), 1.45–1.04 (m, 14H), 0.59 (s, 3H).

【0545】

87及び88の合成

87.7 (120mg、0.2902mmol)のDMF (5mL)溶液に、Cs₂CO₃ (190mg、0.5804mmol)及び1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (54mg、0.5804mmol)を25℃で添加した。85℃で12時間攪拌した後、得られた混合物を25℃に冷却し、水 (10mL)に注ぎ、EtOAc (3×10mL)で抽出した。合一した有機相をブライン (2×20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~50%のEtOAc)により精製して、87 (48.4mg、39%)を固体として、及び88を得て、これをさらにSFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250mm×30mm、5μm)、流量 (mL/分): 40)により精製して、87 (4.1mg、3.3%)を固体として得た。

87: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.23–4.07 (m, 2H), 3.43–3.34 (m, 5H), 2.59 (brs, 1H), 2.04–1.94 (m, 1H), 1.88–1.73 (m, 4H), 1.67–1.56 (m, 9H), 1.50–1.35 (m, 5H), 1.28–1.18 (m, 3H), 1.09–0.96 (m, 4H), 0.60 (s, 3H). LC-ELS/MS純度99%, MS ESI C₂₆H₃₉N₃O₂Na [M+Na]⁺に対する計算値448.3, 実測値448.3.

88: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.37–4.21 (m, 2H), 3.46–3.34 (m, 5H), 2.57 (brs, 1H), 2.15–2.01 (m, 1H), 1.92–1.73 (m, 4H), 1.72–1.61 (m, 6H), 1.49–1.36 (m, 5H), 1.30–1.17 (m, 4H), 1.15–0.94 (m, 6H), 0.60 (s, 3H). LC-ELSD/MS純度99%, MS ESI C₂₆H₄₀N₃O₂ [M+H]⁺に対する計算値426.3, 実測値426.3.

【0546】

実施例89: 1-(2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

10

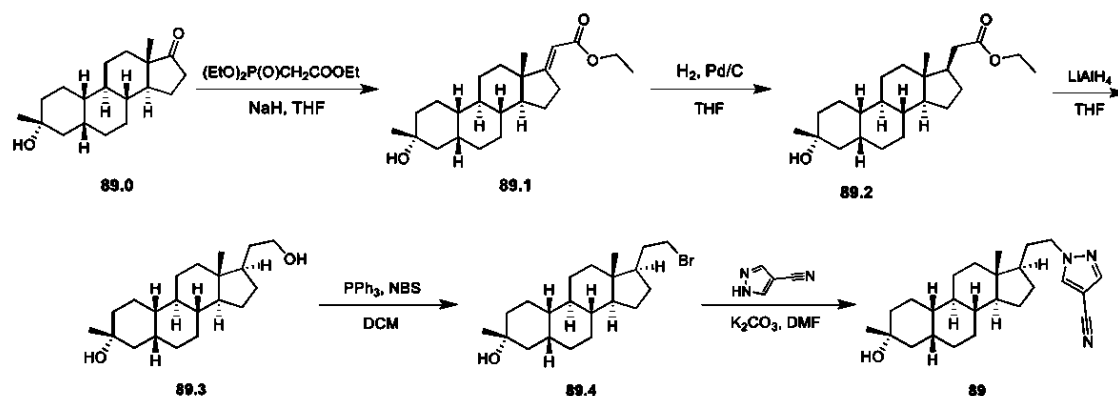
20

30

40

50

【化 1 2 5】



89.1の合成

NaH (2.75 g、60%、68.8 mmol) の THF (60 mL) 懸濁液に、(EtO)₂P(O)CH₂COOEt (15.4 g、68.8 mmol) を 0℃ で滴下した。20℃ で 10 分間攪拌した後、89.0 (10 g、34.4 mmol) の THF (20 mL) 溶液を 20℃ で滴下した。70℃ で 16 時間攪拌した後、反応混合物を NH₄Cl (200 mL、10% 水溶液) に注ぎ、EtOAc (200 mL) で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~20% EtOAc) により精製して、89.1 (12 g、97%) を油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.52 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.90–2.75 (m, 2H), 1.95–1.60 (m, 5H), 1.50–1.25 (m, 18H), 1.20–1.05 (m, 4H), 0.82 (s, 3H)。

【0547】

89.2の合成

89.1 (12 g、33.2 mmol) の THF (150 mL) 溶液に、Pd/C (2 g、乾燥、10%) を N₂ 下で添加した。H₂ (40 psi) 下、40℃ で 24 時間攪拌した後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、次いでこれを THF (3×50 mL) で洗浄した。合一した濾液を濃縮して、89.2 (11.7 g、97.5%) を油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.11 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.35 (dd, J = 5.2, 14.4 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 10.0, 14.8 Hz, 1H), 2.00–1.75 (m, 6H), 1.70–1.50 (m, 3H), 1.50–1.35 (m, 6H), 1.35–1.25 (m, 10H), 1.20–0.95 (m, 6H), 0.59 (s, 3H)。

【0548】

89.3の合成

LiAlH₄ (6.0 g、158 mmol) の THF (120 mL) 懸濁液に、89.2 (11.1 g、30.6 mmol) の THF (30 mL) 溶液を N₂ 下、0℃ で添加した。0℃ で 10 分間攪拌した後、混合物に水/THF (6 mL/200 mL) を滴下し、続いて NaOH (6 mL、10% 水溶液) 及び水 (18 mL) を添加した。混合物を濾過し、沈殿物を THF (3×100 mL) で洗浄した。合一した濾液を濃縮し、DCM (50 mL) でトリチュレーションして、89.3 (9 g、92%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.75–3.55 (m, 2H), 1.90–1.60 (m, 9H), 1.50–1.15 (m, 16H), 1.15–0.90 (m, 6H), 0.59 (s, 3H)。

【0549】

89.4の合成

0℃ の 89.3 (300 mg、0.935 mmol) の DCM (8 mL) 溶液に、P P

h₃ (487mg、1.86mmol) 及び NBS (331mg、1.86mmol) を添加した。25℃で3時間攪拌して溶液を得た後、混合物を水(20mL)に注ぎ、DCM(3×20mL)で抽出した。合一した有機相をブライン(2×50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中0~30%のEtOAc)により精製して、89.4(310mg)を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.49–3.41 (m, 1H), 3.37–3.27 (m, 1H), 2.02–1.91 (m, 1H), 1.89–1.78 (m, 4H), 1.74–1.61 (m, 6H), 1.49–1.35 (m, 7H), 1.34–1.28 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.23–1.18 (m, 1H), 1.15–1.02 (m, 6H), 0.59 (s, 3H).
【0550】

90の合成

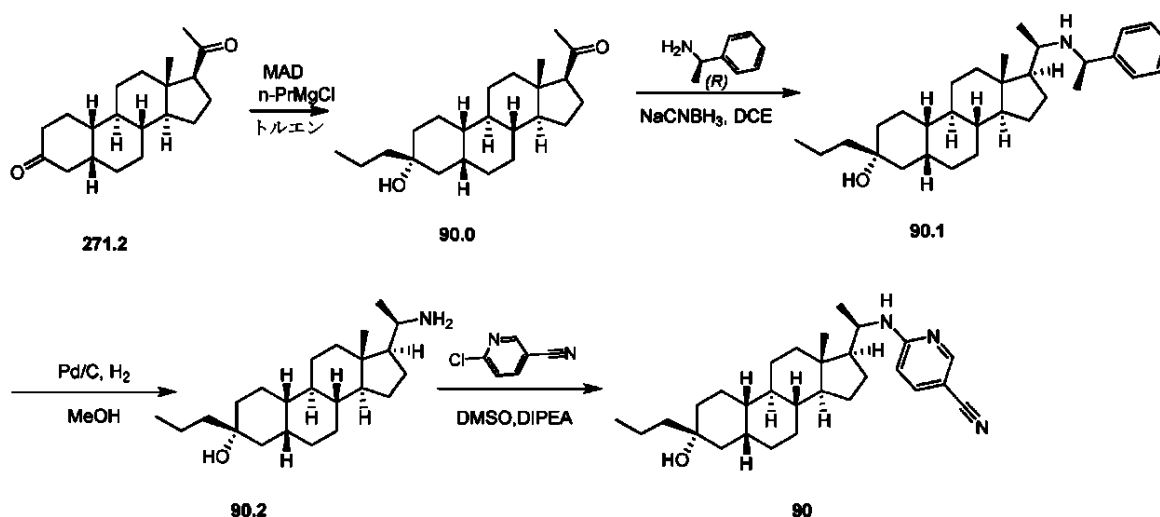
89.4(310mg、0.808mmol)のDMF(5mL)溶液に、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(222mg、1.61mmol)及びK₂CO₃(75.2mg、0.808mmol)を添加した。50℃で16時間攪拌した後、混合物を水(20mL)で処理し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。合一した有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中0~30%のEtOAc)により精製して、90(200mg、62.6%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.22–4.04 (m, 2H), 2.05–1.97 (m, 1H), 1.89–1.76 (m, 4H), 1.72–1.59 (m, 6H), 1.50–1.28 (m, 8H), 1.26 (s, 5H), 1.23–1.20 (m, 1H), 1.09–0.96 (m, 5H), 0.60 (s, 3H). LC-ESI/MS 純度99%超, MS ESI C₂₅H₃₇N₃O [M–H₂O+H]⁺に対する計算値378.3, 実測値378.3.

【0551】

実施例90: 6-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-13-メチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)アミノ)ニコチノニトリル(90)の合成

【化126】



90.0の合成

2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール(13.1g、59.6mmol)のトルエン(20mL)溶液に、AlMe₃(14.9mL、29.8mmol、2

Mトルエン溶液)を0℃で滴下した。25℃で30分間攪拌した後、MAD溶液に、271.2(3g、9.91mmol)の無水トルエン(40mL)溶液を-70℃で滴下した。N₂下、-70℃で1時間攪拌した後、n-PrMgCl(14.8mL、29.7mmol、2Mジエチルエーテル溶液)を-70℃で滴下した。得られた溶液を-70℃でさらに2時間攪拌して、溶液を得た。反応混合物を10℃未満の飽和クエン酸水溶液(100mL)に注ぎ、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合一した有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮した。生成物をフラッシュカラム(PE中0~10%のEtOAc)により精製して、90.0(1.7g、49%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2.53 (t, J = 8 Hz, 1H), 2.16–2.11 (m, 4H), 2.04–1.98 (m, 1H), 1.83–1.52 (m, 3H), 1.50–1.30 (m, 5H), 1.27–1.02 (m, 10H), 0.97–0.77 (m, 11H), 0.61 (s, 3H).

[0552]

90.1の合成

20℃の90.0(1.8g、5.2mmol)及び(1R)-1-フェニルエタン-1-アミン(3.76g、31.1mmol)のDCE(30mL)溶液に、NaBH₃CN(2.6g、41.5mmol)を20℃で添加した。懸濁液を50℃で16時間攪拌した。水(50mL)で反応をクエンチし、DCM(2×50mL)で抽出した。合一した有機相をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空下で濃縮して生成物を得て、これをフラッシュカラム(PE中0~30%のEtOAc)により精製して90.1(2.7g)を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.37–7.28 (m, 4H), 7.24–7.17 (m, 1H), 3.89 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.76–2.64 (m, 1H), 2.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.87–1.50 (m, 10H), 1.49–1.32 (m, 9H), 1.30–1.21 (m, 7H), 1.16–1.01 (m, 6H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H).

[0553]

90.2の合成

90.1(2.7g、5.97mmol)及びPd/C(300mg、10%パラジウム担持炭素、10%含水、乾燥)のMeOH(50mL)溶液(20℃)に対して、50psiの水素下、50℃で16時間水素化した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、MeOH(3×100mL)で洗浄した。濾液を濃縮して、90.2(1.4g、67.6%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2.91–2.77 (m, 1H), 2.01–1.92 (m, 1H), 1.80–1.51 (m, 10H), 1.49–1.27 (m, 12H), 1.23–1.04 (m, 8H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H).

[0554]

90の合成

N₂下、20℃の90.2(100mg、0.3mmol)のDMSO(3mL)溶液に、6-クロロピリジン-3-カルボニトリル(79.6mg、0.6mmol)及びDIPEA(74.3mg、0.6mmol)を添加した。120℃で16時間攪拌した後、混合物をEtOAc(3×50mL)で抽出した。合一した有機相を水(3×20mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中10%~30%のEtOAc)により精製して、90(88.7mg、68.7%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 9.2 Hz,

10

20

30

40

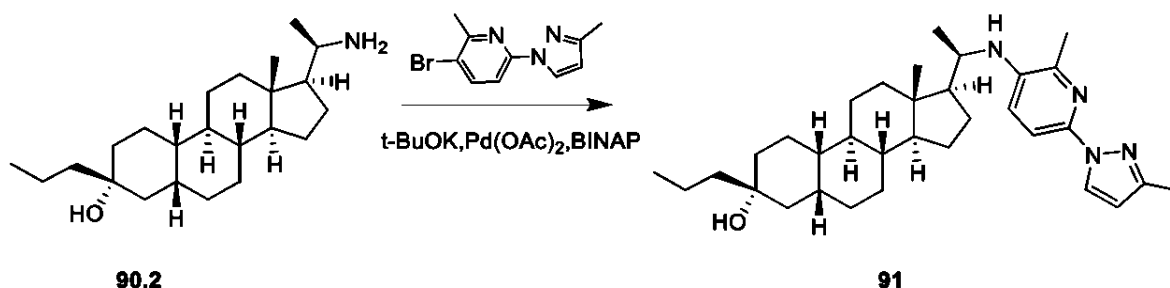
50

1 H), 4.89–4.69 (m, 1 H), 3.95–3.72 (m, 1 H), 1.92–1.70 (m, 5 H), 1.68–1.58 (m, 3 H), 1.54–1.21 (m, 16 H), 1.17–0.98 (m, 8 H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 0.63 (s, 3 H). LC-ELSD/MS 純度99%, 分析SF C: 100% de. MS ESI $C_{29}H_{44}N_3O$ $[M+H]^+$ に対する計算値450.3, 実測値450.3.

【0555】

実施例91: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)–13–メチル–17–((R)–1–((2–メチル–6–(3–メチル–1H–ピラゾール–1–イル)ピリジン–3–イル)アミノ)エチル)–3–プロピルヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]フェナントレン–3–オール(91)の合成

【化127】



90.2 (100 mg, 0.3 mmol)、3–ブromo–2–メチル–6–(3–メチル–1H–ピラゾール–1–イル)ピリジン(145 mg, 0.6 mmol)、BINAP (17.9 mg, 0.03 mmol)、及びt–BuOK (64.5 mg, 0.6 mmol)のトルエン(3 mL)溶液に、 N_2 下でPd(OAc) $_2$ (6.45 mg, 0.03 mmol)を添加した。マイクロ波下、110℃で18時間、混合物を攪拌して、溶液を得た。水(10 mL)を溶液に添加した。混合物をEtOAc (3×20 mL)で抽出した。合一した有機相を水(3×20 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na $_2$ SO $_4$ で脱水し、濾過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中10%~30%のEtOAc)により精製して、91 (40.6 mg, 27.2%)を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ_H 8.26 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.17 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 3.47–3.35 (m, 1 H), 3.33–3.24 (m, 1 H), 2.36 (d, $J=3.2$ Hz, 6 H), 2.14–2.06 (m, 1 H), 1.95–1.58 (m, 8 H), 1.52–1.20 (m, 17 H), 1.09 (d, $J=6.0$ Hz, 4 H), 1.05–0.97 (m, 2 H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 0.66 (s, 3 H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{33}H_{51}N_4O$ $[M+H]^+$ に対する計算値519.4, 実測値519.4.

【0556】

実施例92: 1–((R)–2–((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)–3–ヒドロキシ–3–(メトキシメチル)–13–メチルヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]フェナントレン–17–イル)プロピル)–1H–ピラゾール–4–カルボニトリル(92)の合成

10

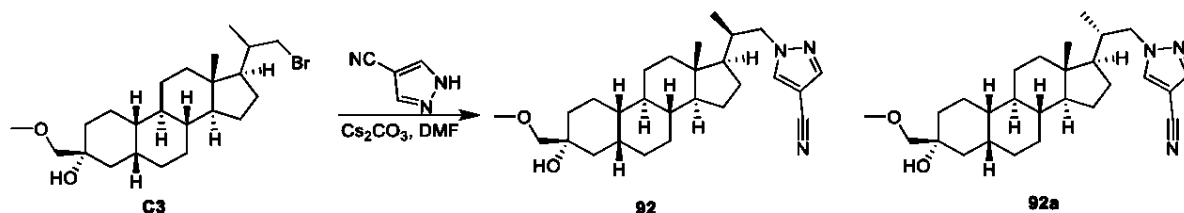
20

30

40

50

【化 1 2 8】



C 3 (90 mg、0.2105 mmol) 及び Cs_2CO_3 (137 mg、0.421 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (39.1 mg、0.421 mmol) を N_2 下、25℃で添加した。80℃で16時間攪拌した後、溶液を25℃に冷却し、水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。SFC (カラム：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm、5 μm) 調整溶媒：0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH、流量：40 mL/分) により残渣を精製して、92 (ピーク1、 $R_t=1.533$ 分、30 mg) を固体として、及び92a (ピーク2、 $R_t=1.936$ 分、20 mg) を固体として得た。HPLC分離 (カラム：Xtimate C18 150×25 mm×5 μm、勾配：85~100%、調整溶媒：水 (0.225% FA) - ACN、流量：25 mL/分) により92を再精製して、92 (7 mg) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.77 (d, $J=18$ Hz, 2H), 4.50 (dd, $J=4.4$, 13.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, $J=11.2$, 13.2 Hz, 1H), 3.46–3.34 (m, 5H), 2.61 (s, 1H), 2.17–2.03 (m, 1H), 2.17–2.03 (m, 1H), 1.93–1.73 (m, 5H), 1.66 (br s, 1H), 1.55–1.29 (m, 8H), 1.26–0.99 (m, 9H), 0.79 (s, 3H), 0.67 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ に対する計算値422.3, 実測値422.3.

【0557】

実施例93~94：1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 15S, 17R)-15-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (93) 及び1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 15S, 17R)-15-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (94) 及び1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 15S, 17S)-15-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (628) 及び1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 15S, 17S)-15-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (629) の合成

10

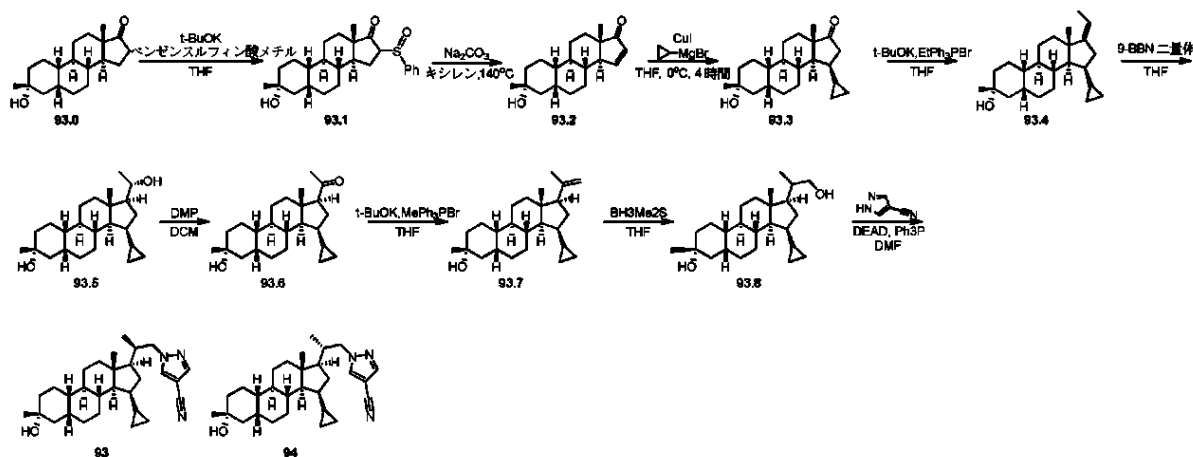
20

30

40

50

【化 1 2 9】



93.1の合成

t-BuOK (6.17 g、55.0 mmol) の THF (150 mL) 溶液に、93.0 (8 g、27.5 mmol) を N₂ 下、25℃ で添加した。25℃ で 10 分間攪拌した後、ベンゼンスルフィン酸メチル (8.59 g、55.0 mmol) を添加した。30℃ でさらに 30 分間攪拌した後、混合物を H₂O (200 mL) でクエンチし、EtOAc (200×3 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空濃縮して、93.1 (16 g) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.74–7.44 (m, 8H), 3.53–3.44 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 8.2, 9.9 Hz, 1H), 2.41–2.35 (m, 1H), 1.81 (br s, 1H), 1.56–1.30 (m, 15H), 1.23–1.01 (m, 4H), 0.98 (s, 1H), 0.93 (s, 2H)。

【0558】

93.2の合成

キシレン (200 mL) 中の 93.1 (16 g、38.5 mmol) の混合物に、Na₂CO₃ (61.1 g、577 mmol) を少しずつ添加した。N₂ 下、140℃ で 12 時間攪拌した後、混合物を濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0～15% の EtOAc) により精製して、93.2 (4.3 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.55–7.51 (m, 1H), 6.03 (dd, J = 3.1, 5.9 Hz, 1H), 2.37 (br d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.85 (br s, 5H), 1.72 (br s, 2H), 1.62–1.34 (m, 9H), 1.33–1.23 (m, 6H), 1.08 (s, 3H)。

【0559】

93.3の合成

ブromo (シクロプロピル) マグネシウム (6.14 g、84.6 mL、42.3 mmol、THF 中 0.5 M) の THF (150 mL) 溶液に、CuI (8.05 g、42.3 mmol) を N₂ 下、0℃ で添加した。0℃ で 1 時間攪拌した後、93.2 (3.5 g、12.1 mmol) を添加した。0℃ でさらに 3 時間攪拌した後、残渣を NH₄Cl (50 mL) に注ぎ、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0～30% の EtOAc) により精製して、93.3 (3.8 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2.47–2.39 (m, 1H), 2.38–2.27 (m, 1H), 1.96–1.69 (m, 8H), 1.63–1.48 (m, 6H), 1.45–1.43 (m, 1H), 1.40–1.31 (m,

10

20

30

40

50

3 H), 1.30–1.27 (m, 4 H), 1.26–1.18 (m, 1 H), 1.11 (s, 4 H), 0.95 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 0.70–0.62 (m, 1 H), 0.47 (s, 1 H), 0.24–0.03 (m, 2 H). LC–ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{22}H_{33}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値 313.3, 実測値 313.3.

【0560】

93.4の合成

THF (100 mL) 中の EtPPh₃Br (20.6 g、55.5 mmol) の混合物に、*t*-BuOK (6.22 g、55.5 mmol) を N₂ 下、25℃で添加した。45℃で30分間攪拌した後、93.3 (3.7 g、11.1 mmol) を45℃未満で添加した。45℃でさらに16時間攪拌した後、25℃の10% NH₄Cl 水溶液 (40 mL) で反応混合物をクエンチし、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合一した有機相を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~20% の EtOAc) により精製して、93.4 (3.7 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.18–5.07 (m, 1 H), 2.46–2.36 (m, 1 H), 2.31–2.15 (m, 2 H), 1.84 (br d, $J = 6.8$ Hz, 4 H), 1.77–1.63 (m, 4 H), 1.59–1.30 (m, 12 H), 1.29–1.27 (m, 4 H), 1.19–1.08 (m, 5 H), 0.86–0.77 (m, 1 H), 0.58–0.49 (m, 1 H), 0.40–0.31 (m, 1 H), 0.13–0.00 (m, 2 H).

【0561】

93.5の合成

93.4 (700 mg、2.04 mmol) の無水 THF (15 mL) 溶液に、BH₃·Me₂S (1.01 mL、10.2 mmol) を N₂ 下、25℃で添加した。25℃で12時間攪拌した後、25℃でエタノール (3.09 mL、61.2 mmol)、0℃で NaOH 水溶液 (12.2 mL、5.0 M、61.2 mmol) 及び H₂O₂ (6.13 mL、30% 含水、61.2 mmol) の滴下により、得られた混合物を順次処理した。50℃で1時間攪拌した後、混合物を冷却し、Na₂S₂O₃ (50 mL、飽和水溶液) に注ぎ、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 15~25% の EtOAc) により精製して、93.5 (560 mg) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.82–3.74 (m, 1 H), 2.24 (td, $J = 9.2, 13.5$ Hz, 1 H), 2.02 (s, 1 H), 1.85 (br d, $J = 6.5$ Hz, 5 H), 1.92–1.58 (m, 1 H), 1.92–1.58 (m, 1 H), 1.41 (br d, $J = 3.3$ Hz, 9 H), 1.28 (s, 5 H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 4 H), 1.18–1.01 (m, 4 H), 0.92–0.78 (m, 4 H), 0.57 (br dd, $J = 3.9, 7.7$ Hz, 1 H), 0.42–0.32 (m, 1 H), 0.16–0.02 (m, 2 H). LC–ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{24}H_{37}$ $[M-2H_2O+H]^+$ に対する計算値 325.3, 実測値 325.3.

【0562】

93.6の合成

DCM (30 mL) 中の 93.5 (460 mg、1.27 mmol) の混合物に、DM P (1.61 g、3.81 mmol) を少しずつ添加した。20℃で30分間攪拌した後、混合物を NaHCO₃ (20 mL) 及び Na₂S₂O₃ (20 mL) でクエンチし、DCM (2×30 mL) で抽出した。有機相を Na₂S₂O₃ (2×20 mL、飽和)、ブライン (30 mL、飽和) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~15% の EtOAc) により精製して、93.6 (310 mg) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.44 (dd, $J = 8.8, 10.5$ Hz, 1H), 2.14 (s, 4H), 2.02–1.92 (m, 3H), 1.85 (br d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.76–1.65 (m, 2H), 1.38 (br s, 12H), 1.29 (s, 4H), 1.17–1.04 (m, 2H), 0.87–0.77 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.62–0.52 (m, 1H), 0.46–0.35 (m, 1H), 0.17–0.01 (m, 2H). LC–ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 341.3 実測値 341.3.

【0563】

93.7の合成

Ph_3PMeBr (3.08 g、8.64 mmol) の THF (20 mL) 懸濁液に、 $t\text{-BuOK}$ (969 mg、8.64 mmol) を N_2 下、20℃で添加した。50℃で30分間攪拌した後、93.6 (310 mg、0.864 mmol) の THF (5 mL) 溶液を得られた懸濁液に滴下した。 N_2 下、50℃で2時間攪拌した後、反応混合物を10% NH_4Cl (50 mL) に注ぎ、 EtOAc (40 mL $\times$ 3) で抽出した。合一した有機相をブライン (40 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~10% の EtOAc) により精製して、93.7 (300 mg) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.86 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 2.03–1.79 (m, 7H), 1.78 (s, 3H), 1.76–1.60 (m, 3H), 1.51–1.27 (m, 13H), 1.23–0.98 (m, 4H), 0.78 (s, 4H), 0.58 (br s, 1H), 0.45–0.32 (m, 1H), 0.17–0.03 (m, 1H), 0.17–0.03 (m, 1H).

【0564】

93.8の合成

93.7 (200 mg、0.560 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、 $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (0.559 mL、10 M、5.59 mmol) を 50℃で添加した。16時間攪拌した後、得られた混合物に、エタノール (1.95 mL)、0℃で NaOH (6.70 mL、5 M 水溶液、33.5 mmol)、及び 0℃で過酸化水素 (3.32 mL、10 M 水溶液、33.5 mmol) を滴下した。80℃で1時間攪拌した後、混合物を水 (100 mL) に添加し、 EtOAc (2 $\times$ 100 mL) で抽出した。有機層を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空濃縮して、93.8 (100 mg) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.81–3.33 (m, 2H), 2.21–2.07 (m, 1H), 2.02–1.52 (m, 10H), 1.51–1.44 (m, 3H), 1.39–1.29 (m, 5H), 1.28 (s, 4H), 1.07 (br d, $J = 6.5$ Hz, 7H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 0.90 (s, 4H), 0.61–0.52 (m, 1H), 0.43–0.27 (m, 1H), 0.17–0.14 (m, 2H).

【0565】

93及び94の合成

93.8 (100 mg、0.277 mmol) 及び 1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (51.5 mg、0.554 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、 Ph_3P (288 mg、1.10 mmol) 及び DEAD (191 mg、1.10 mmol) を添加した。25℃で16時間攪拌した後、混合物を氷水 (30 mL) に注ぎ、 EtOAc (3 $\times$ 20 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2 $\times$ 50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm $\times$ 30 mm、5 μm); 調整溶媒: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH; 開始 B: 45%; 終了 B: 45%) により残渣を精製して、94 (30.6 mg、25

10

20

30

40

50

．7%、 $R_t=1.540$ 分)を固体として、及び93(30.2mg、25.3%、 $R_t=1.957$ 分)を固体として得た。

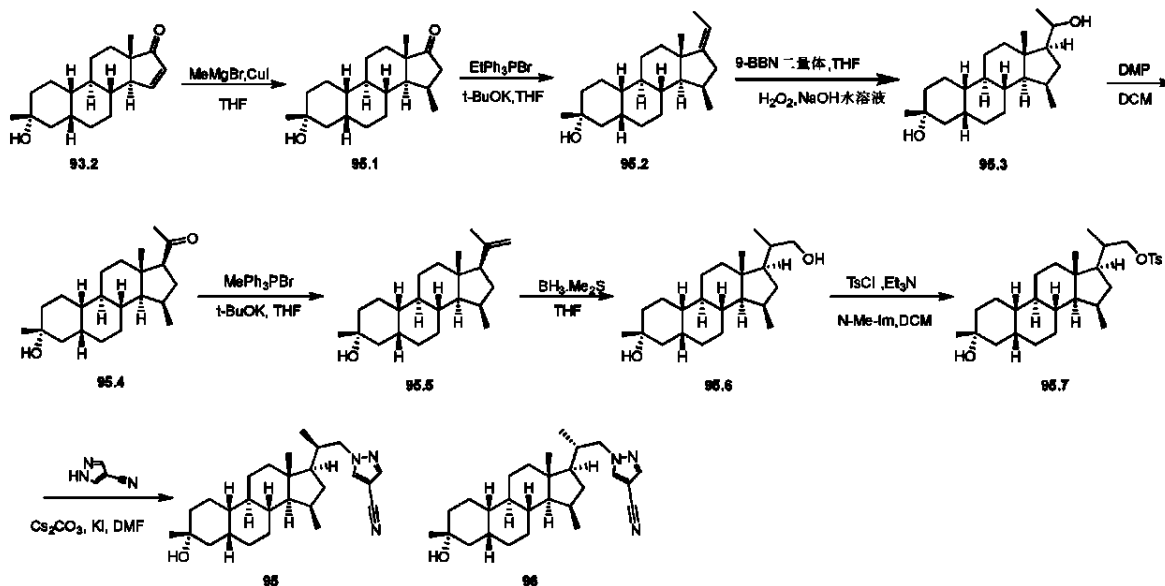
93: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.81 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.48 (dd, $J=4.8, 13.3$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J=10.3, 13.3$ Hz, 1H), 2.23–2.08 (m, 2H), 2.04–1.93 (m, 1H), 1.85 (br d, $J=7.0$ Hz, 4H), 1.77–1.59 (m, 1H), 1.51–1.37 (m, 7H), 1.29 (s, 8H), 1.16–1.05 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.80 (br s, 1H), 0.72 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.58 (br s, 1H), 0.42–0.31 (m, 1H), 0.00–0.00 (m, 1H), 0.16–0.08 (m, 2H). LC–ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_3$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値432.3 実測値432.3. SFC 100% de.

94: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.30 (dd, $J=3.8, 13.3$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J=9.9, 13.4$ Hz, 1H), 2.26 (td, $J=9.2, 13.3$ Hz, 1H), 2.14–2.03 (m, 1H), 1.84 (br d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.64–1.59 (m, 2H), 1.39 (br d, $J=10.8$ Hz, 8H), 1.53–1.33 (m, 1H), 1.29–1.22 (m, 5H), 1.08 (br d, $J=10.5$ Hz, 4H), 0.94 (s, 3H), 0.82 (d, $J=6.5$ Hz, 4H), 0.59 (td, $J=3.8, 7.9$ Hz, 1H), 0.44–0.31 (m, 1H), 0.19–0.07 (m, 2H). LC–ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_3$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値432.4 実測値432.4. SFC 96% de.

[0566]

実施例95及び96:1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 15R, 17R)-3-ヒドロキシ-3, 13, 15-トリメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (95) 及び1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 15R, 17R)-3-ヒドロキシ-3, 13, 15-トリメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (96) の合成

[化130]



95.1の合成

MeMgBr (2.3 mL、6.92 mmol、3 M) のTHF (10 mL) 溶液に、CuI (988 mg、5.19 mmol) を0℃で添加した。0℃で1時間攪拌した後、THF (5 mL) 中の93.2 (500 mg、1.73 mmol) を0℃で添加した。0℃で3時間攪拌した後、混合物を飽和NH₄Cl (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中10%~25%のEtOAc) により精製して、95.1 (360 mg、68.4%、35.2 mg) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2.51 – 2.39 (m, 2H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 3H), 1.78 – 1.62 (m, 4.5H), 1.53 – 1.46 (m, 2.5H), 1.44 – 1.31 (m, 7H), 1.28 (s, 5H), 1.24 – 1.20 (m, 1H), 1.10 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₀H₃₁O [M-H₂O+H]⁺に対する計算値287.2 実測値287.2.

【0567】

95.2の合成

THF (40 mL) 中のEtPPh₃Br (18.2 g、49.2 mmol) の混合物に、t-BuOK (5.52 g、49.2 mmol) をN₂下、20℃で添加した。40℃で30分間攪拌した後、THF (30 mL) 中の95.1 (2.5 g、8.21 mmol) を40℃未満で少しずつ添加した。40℃で16時間攪拌した後、15℃の10% NH₄Cl水溶液 (200 mL) で反応混合物をクエンチし、EtOAc (3×200 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×150 mL) で洗浄し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~30%の酢酸エチル) により精製して、95.1 (3.1 g) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.18 – 5.07 (m, 1H), 2.63 – 2.50 (m, 1H), 2.33 – 2.23 (m, 3H), 2.22 – 2.06 (m, 3H), 1.91 – 1.79 (m, 3H), 1.66 (s, 7H), 1.61 – 1.31 (m, 11H), 1.25 – 1.13 (m, 7H), 1.09 (s, 3H), 0.93 (m, 3H).

【0568】

95.3の合成

95.2 (2.6 g、8.21 mmol) の無水THF (30 mL) 溶液に、9-BBN二量体 (4.00 g、16.4 mmol) をN₂下、25℃で添加した。40℃で16時間攪拌した後、得られた混合物に、25℃でエタノール (4.53 g、98.5 mmol)、続いて0℃でNaOH水溶液 (19.7 mL、5.0 M、98.5 mmol) 及びH₂O₂ (9.85 mL、10 M、98.5 mmol) を滴下した。80℃で1時間攪拌した後、混合物を冷却し、Na₂S₂O₃ (100 mL、飽和水溶液) に注ぎ、EtOAc (2×150 mL) で抽出した。有機相をブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中15~40%のEtOAc) により精製して、95.3 (2.6 g、94.8%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.86 – 3.65 (m, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 1.91 – 1.52 (m, 11H), 1.50 – 1.37 (m, 6H), 1.29 – 1.24 (m, 8H), 1.19 – 0.98 (m, 5H), 0.93 (m, 3H), 0.82 (s, 3H).

【0569】

95.4の合成

95.3 (2.6 g、7.77 mmol) の DCM (30 mL) 溶液に、デスマーチン (6.57 g、15.5 mmol) を 25℃ で添加した。25℃ で 10 分間攪拌した後、10℃ の飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) で混合物をクエンチした。DCM 相を分離し、飽和 NaHCO₃/Na₂S₂O₃ 水溶液 (1:1、3×100 mL)、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、95.4 (1 g、38.7%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2.49 (dd, J = 8.8, 10.8 Hz, 1H), 2.22–2.13 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09–2.00 (m, 1H), 1.97–1.79 (m, 5H), 1.75–1.59 (m, 3H), 1.51–1.29 (m, 9H), 1.28 (s, 4H), 1.25–0.99 (m, 3H), 0.96 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H). LC–ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₂H₃₆O₂ [M–H₂O+H]⁺ に対する計算値 315.3, C₂₂H₃₆O₂ [M–H₂O+H]⁺ に対する実測値 315.2.

[0570]

95.5 の合成

THF (27 mL) 中の MePPh₃Br (2.24 g、6.30 mmol) の混合物に、t-BuOK (706 mg、6.30 mmol) を N₂ 下、20℃ で添加した。50℃ で 30 分間攪拌した後、THF (3 mL) 中の 95.4 (700 mg、2.10 mmol) を 50℃ 未満で少しずつ添加した。50℃ で 16 時間攪拌した後、15℃ の 10% NH₄Cl 水溶液 (20 mL) で反応混合物をクエンチし、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~20% の酢酸エチル) により精製して、95.5 (620 mg、89.3%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.16–1.95 (m, 3H), 1.91–1.77 (m, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.69–1.58 (m, 3H), 1.49–1.39 (m, 5H), 1.37–1.28 (m, 4H), 1.27 (s, 4H), 1.24–0.99 (m, 6H), 0.95 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.91–0.82 (m, 2H), 0.72 (s, 3H).

[0571]

95.6 の合成

95.5 (300 mg、0.9075 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、BH₃·Me₂S (544 μL、10 M、5.44 mmol) を 25℃ で添加した。45℃ で 16 時間攪拌した後、得られた混合物を 15℃ でエタノール (1.25 g、27.2 mmol)、0℃ で NaOH 水溶液 (5.43 mL、5.0 M、27.2 mmol) で処理した。次に、過酸化水素 (2.71 mL、10 M、27.2 mmol) を 0℃ で滴下した。78℃ で 1 時間攪拌した後、混合物を 15℃ に冷却し、Na₂S₂O₃ (20 mL、飽和水溶液) を添加した。水層を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~40% の EtOAc) により精製して、95.6 (450 mg) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.75–3.59 (m, 1H), 3.51–3.34 (m, 1H), 2.33–2.16 (m, 1H), 2.15–1.99 (m, 1H), 1.95–1.79 (m, 3H), 1.72–1.55 (m, 6H), 1.51–1.36 (m, 5H), 1.27 (s, 4H), 1.24–1.08 (m, 6H), 1.05 (br d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.90 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H).

【0572】

95.7の合成

95.6 (250mg、0.7172mmol) のDCM (5mL) 溶液に、N-Me-イミダゾール (87.8mg、1.07mmol)、TEA (144mg、1.43mmol)、及びTsCl (203mg、1.07mmol) を添加した。20℃で1時間攪拌した後、混合物を水 (5mL) で洗浄し、DCM (3×20mL) で抽出した。有機相をブライン (50mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~40%のEtOAc) により精製して、95.7 (240mg、66.6%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.79 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 2H), 4.18–4.07 (m, 1H), 4.01–3.94 (m, 1H), 3.82–3.74 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.23–2.05 (m, 1H), 1.88–1.76 (m, 4H), 1.73–1.55 (m, 3H), 1.53–1.32 (m, 7H), 1.29–1.23 (m, 6H), 1.23–1.01 (m, 6H), 1.00–0.93 (m, 3H), 0.90–0.84 (m, 5H), 0.80–0.71 (m, 3H).

【0573】

95及び96の合成

95.7 (240mg、0.4773mmol) のDMF (5mL) 溶液に、4-シアノーピラゾール (53.3mg、0.5727mmol)、KI (79.2mg、0.4773mmol)、及びCs₂CO₃ (465mg、1.43mmol) を添加した。120℃で16時間攪拌した後、混合物を水 (5mL) でクエンチし、EtOAc (50mL×3) で抽出した。有機相をブライン (30mL×2) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラム (PE中0%~55%のEtOAc) により精製して、ジアステレオマーの混合物を得た。SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250mm×30mm、5μm); 移動相: A: CO₂, B: 0.1% NH₃ H₂O EtOH; 勾配: 40%~40%B、流量 (mL/分): 60) によりジアステレオマーを分離して、96 (51.5mg、21.5%) 及び95 (65.7mg、27.4%) を固体として得た。

95: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.27 (dd, J = 3.76, 13.30 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 9.91, 13.43 Hz, 1H), 2.43–2.27 (m, 1H), 2.22–1.98 (m, 2H), 1.93–1.79 (m, 4H), 1.73–1.53 (m, 6H), 1.51–1.36 (m, 5H), 1.27 (s, 3H), 1.22–1.00 (m, 7H), 0.94 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.80 (d, J = 6.5 Hz, 2H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₇H₄₁N₃O [M-H₂O+H]⁺に対する計算値406.3, C₂₇H₄₁N₃O [M-H₂O+H]⁺に対する実測値406.3.

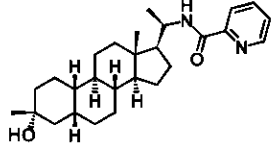
96: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 4.5, 13.3 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.4, 13.2 Hz, 1H), 2.28–2.06 (m, 3H), 1.88–1.57 (m, 8H), 1.51–1.34 (m, 6H), 1.27 (s, 4H), 1.21–1.02 (m, 7H), 0.97–0.89 (m, 6H), 0.69 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₇H₄₁N₃O [M-H₂O+H]⁺に対する計算値406.3, C₂₇H₄₁N₃O [M-H₂O+H]⁺に対する実測値406.3.

【0574】

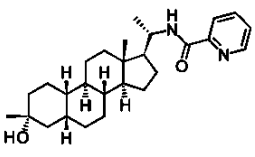
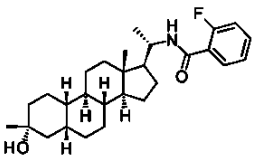
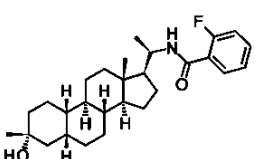
以下の実施例は、列記した酸及び適切なSMを用いて、実施例29、30、31、また

は 3 2 と同様に合成した。B 2 4 を S M とした場合、ジアステレオマー生成物を S F C (例えば、カラム：D A I C E L C H I R A L P A K A S - H (2 5 0 m m * 3 0 m m 、 5 μ m) 、調整溶媒：0 . 1 % N H ₃ H ₂ O E t O H 、開始 B : 3 0 % 、終了 B 3 0 %) により分離し、分離後に両方のジアステレオマーを得た。ジアステレオマーは、C 2 1 - M e の ¹ H N M R に基づいて割り当てた。

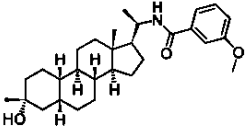
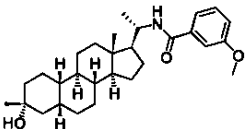
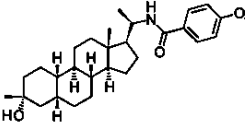
【表 5 - 1】

実施例	SM	酸	構造	分析
100	B18	ピリジン-2-カルボン酸		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 5H), 1.67-1.46 (m, 4H), 1.45-1.31 (m, 7H), 1.31-1.19 (m, 6H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.16-0.86 (m, 6H), 0.71 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 95%, MS ESI C ₂₇ H ₄₁ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ に対する計算値 425, 実測値 425.

【表 5 - 2】

101	B20	ピリジン-2-カルボン酸	 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 8.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (dt, J=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 4H), 1.68-1.57 (m, 7H), 1.50-1.37 (m, 7H), 1.29-1.26 (m, 7H), 1.14-1.02 (m, 5H), 0.77 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₇H₄₁N₂O₂ [M+H]⁺ に対する計算値 425, 実測値 425.	10
102	B20	2-フルオロ安息香酸	 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.15-7.95 (m 1H), 7.51-7.36 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.16-7.03 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 4H), 1.71-1.54 (m, 5H), 1.53-1.35 (m, 7H), 1.33-1.18 (m, 10H), 1.17-1.00 (m, 5H), 0.75 (s, 3H); LCMS 純度 99%, MS ESI C₂₈H₄₀FN₂O₂ [M+H]⁺ に対する計算値 442, 実測値 442.	20
103	B18	2-フルオロ安息香酸	 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.28-8.24 (m 1H), 7.65-7.52 (m, 1H), 7.39-7.40 (m 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.85-6.65 (m, 1H), 4.46-4.21 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 5H), 1.81-1.66 (m, 4H), 1.60-1.52 (m, 7H), 1.43-1.29 (m, 10H), 1.27-1.08 (m, 5H), 0.86 (s, 3H); LCMS 純度 98%, MS ESI C₂₈H₄₀FN₂O₂ [M+H]⁺ に対する計算値 442, 実測値 442	30 40

【表 5 - 3】

104	B18	3-メトキシ安息香酸	 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.31 (m, 2 H), 7.23-7.21 (m, 1 H), 7.04-6.99 (m, 1 H), 5.89-5.86 (m, 1 H), 4.22-4.18 (m, 1 H), 3.85 (s, 3H), 1.89-1.64 (m, 5 H), 1.63-1.48 (m, 3 H), 1.50-1.39 (m, 8 H), 1.38-1.15 (m, 10 H), 1.14-0.95 (m, 5 H), 0.74 (s, 3 H); LCMS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 454, 実測値 454.3
105	B20	3-メトキシ安息香酸	 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.30 (m, 2 H), 7.23-7.20 (m, 1 H), 7.04-6.98 (m, 1 H), 5.95-5.80 (m, 1 H), 4.27-4.12 (m, 1 H), 3.85 (s, 3H), 1.98-1.77 (m, 4 H), 1.75-1.60 (m, 4 H), 1.55-1.33 (m, 8 H), 1.32-1.15 (m, 10 H), 1.14-0.98 (m, 5 H), 0.77 (s, 3 H); LCMS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 454, 実測値 454.3
106	B18	4-メトキシ安息香酸	 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76-7.65 (m, 2 H), 6.98-6.88 (m, 2 H), 5.84-5.76 (m, 1 H), 4.24-4.11 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 1.92-1.72 (m, 5 H), 1.70-1.58 (m, 3 H), 1.49-1.32 (m, 8 H), 1.31-1.23 (m, 6 H), 1.22-1.09 (m, 6 H), 1.08-0.90 (m, 3 H), 0.73 (s, 3 H); LCMS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 454, 実測値 454

10

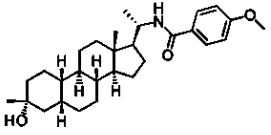
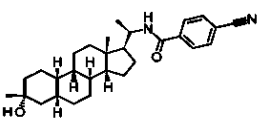
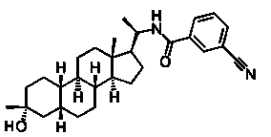
20

30

40

50

【表 5 - 4】

107	B20	4-メトキシ安息香酸	 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.68 (m, 2 H), 6.96-6.88 (m, 2 H), 5.84-5.76 (m, 1 H), 4.27 - 4.15 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 1.78-1.98 (m, 5 H), 1.73-1.58 (m, 3 H) 1.53-1.30 (m, 9 H), 1.29-1.22 (m, 8 H), 1.21-1.01 (m, 6 H), 0.76 (s, 3 H) ; LCMS 純度 99%, MS ESI C₂₉H₄₃N₃O₃ [M+H]⁺ に対する計算値 454, 実測値 454
108	B18	4-シアノ安息香酸	 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.82 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 2H), 5.94-5.87 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 5H), 1.72-1.55 (m, 5H), 1.48-1.34 (m, 8H), 1.29-1.15 (m, 8H), 1.15-0.95 (m, 5H), 0.74 (s, 3H) ; LCMS 純度 99%, MS ESI C₂₉H₄₁N₂O₂ [M+H]⁺ に対する計算値 449, 実測値 449.
109	B18	3-シアノ安息香酸	 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06-7.95 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 5.88 (d, 1H), 4.25-4.14 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 5H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.50-1.34 (m, 9H), 1.33-1.27 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.24-1.21 (m, 1H), 1.19 (d, 3H), 1.16-0.97 (m, 5H), 0.74 (s, 3H) ; LCMS MS ESI C₂₉H₄₁N₂O₂ [M+H]⁺ に対する計算値 449, 実測値 449.

10

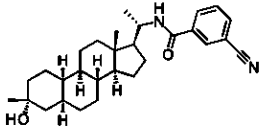
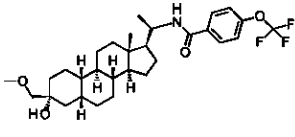
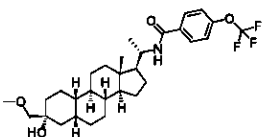
20

30

40

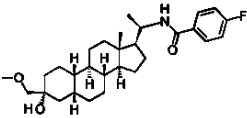
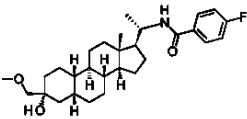
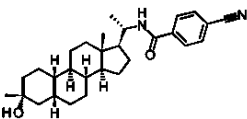
50

【表 5 - 5】

110	B20	3-シア ノ安息 香酸	 H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.03-7.93 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 5.91 (d, 1H), 4.29-4.14 (m, 1H), 1.95 (d, 1H), 1.90-1.76 (m, 4H), 1.71-1.52 (m, 6H), 1.51-1.31 (m, 8H), 1.28 (s, 3H), 1.27-1.22 (m, 3H), 1.19-0.99 (m, 6H), 0.77 (s, 3H); LCMS MS ESI $C_{29}H_{41}N_2O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値 449, 実測値 449.	10
111			 B38: ^1H NMR (400 MHz, CDC13) δ 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 5.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.45-3.35 (m, 5H), 2.00-1.52 (m, 9H), 1.52-1.25 (m, 8H), 1.25-1.00 (m, 11H), 0.76 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{30}H_{43}F_3NO_4$ $[M+H]^+$ に対する計算値 538, 実測値 538. SFC 100%de.	20
112	B24	4-(トリ フルオ ロメト キシ)安 息香酸	 ^1H NMR (400 MHz, CDC13) δ 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 5.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.17 (br s, 1H), 3.45-3.35 (m, 5H), 2.62 (s, 1H), 1.85-1.56 (m, 9H), 1.50-1.25 (m, 8H), 1.25-0.95 (m, 10H), 0.73 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{30}H_{43}F_3NO_4$ $[M+H]^+$ に対する計算値 538, 実測値 538. SFC 100%de.	30

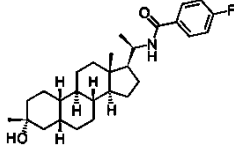
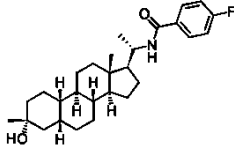
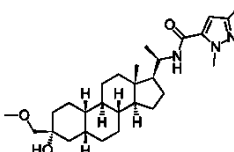
40

【表 5 - 6】

113	B24	4-フル オロ安 息香酸	 ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 7.77-7.73 (m, 2H), 7.10 (t, J = 8.4Hz, 2 H), 5.86 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 5H), 2.63 (s, 1H), 1.84-1.53 (m, 10H), 1.47-1.29 (m, 8H), 1.23-0.93 (m, 9H), 0.72 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₉H₄₃FNO₃ [M+H]⁺ に対する計算 値 472, 実測値 472. SFC 96.96% de.	10
114			 ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 7.75-7.71 (m, 2H), 7.10 (t, J = 8.4Hz, 2H), 5.86 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 5H), 2.63 (s, 1H), 1.95-1.56 (m, 10H), 1.50-1.32 (m, 8H), 1.28-1.00 (m, 9H), 0.75 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₉H₄₃FNO₃ [M+H]⁺ に対する計算 値 472, 実測値 472. SFC 95.44% de.	20
115	B20	4-シア ノ安息 香酸	 ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ_H 7.85-7.79 (m, 2H), 7.76-7.70 (m, 2H), 5.92 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.26-4.15 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 4H), 1.69-1.54 (m, 7H), 1.49-1.38 (m, 7H), 1.27 (t, J = 3.6 Hz, 7H), 1.20-1.06 (m, 5H), 0.77 (s, 3H); LCMS 純度 99%, MS ESI C₂₉H₄₁N₂O₂ [M+H]⁺ に対する計算値 449, 実測値 449.	30

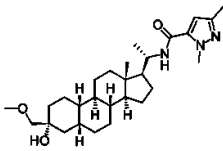
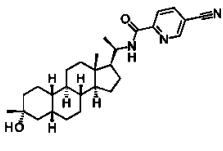
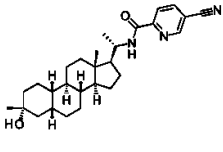
40

【表 5 - 7】

116	B24	4-フル オロ安 息香酸		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.75 (dd, J=5.3, 8.8 Hz, 2H), 7.10 (t, J=8.5 Hz, 2H), 5.84 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 4.30-4.08 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 5H), 1.70-1.54 (m, 4H), 1.49-1.22 (m, 14H), 1.22-1.01 (m, 8H), 0.73 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376MHz, CDCl ₃): δ _F -108.682. LC-ELSG/MS 純度 99%, MS ESI C ₂₈ H ₄₁ FNO ₂ [M+H] ⁺ に対する計算値 442, 実測値 442. SFC 98.25% de.	10
117				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.81-7.64 (m, 2H), 7.09 (t, J=8.7 Hz, 2H), 5.83 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.31-4.10 (m, 1H), 1.94 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 1.89-1.75 (m, 4H), 1.51-1.40 (m, 6H), 1.50-1.40 (m, 5H), 1.33-1.22 (m, 9H), 1.20-0.99 (m, 6H), 0.76 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376MHz, CDCl ₃): δ _F -108.774. LC-ELSG/MS 純度 99%, MS ESI C ₂₈ H ₄₁ FNO ₂ [M+H] ⁺ に対する計算値 442, 実測値 442. SFC 95.16% de	20
118		1,3-ジ メチル -1H-ピ ラゾー ル-5-カ ルボン 酸		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.17 (s, 1H), 5.68 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 4H), 3.46-3.30 (m, 5H), 2.62 (br s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.88-1.69 (m, 6H), 1.62-1.56 (m, 5H), 1.46-0.94 (m, 16H), 0.71 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C ₂₈ H ₄₆ N ₃ O ₃ [M+H] ⁺ に対する計算値 472, 実測値 472. SFC 99.4%de.	30

40

【表 5 - 8】

119			 ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 6.20 (s, 1H), 5.71 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 4.19-4.02 (m, 4H), 3.47-3.32 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.86-1.65 (m, 7H), 1.51-0.98 (m, 20H), 0.74 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₈H₄₆N₃O₃ [M+H]⁺ に対する計算値 472, 実測値 472. SFC 98.62%de.	10
120	B24	5-シア ノピリ ジン-2- カルボ ン酸	 B47: ¹H NMR (400MHz, CDC1₃) δ 8.83 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.20-4.04 (m, 1 H), 1.84 (s, 1 H), 1.82-1.71 (m, 1 H), 1.82-1.68 (m, 4 H), 1.48-1.31 (m, 10 H), 1.28-1.22 (m, 6 H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 4 H), 1.22-1.17 (m, 1 H), 1.14-1.09 (m, 2 H), 0.99-0.82 (m, 2 H), 0.69 (s, 3 H). LC-ELSD/MS 純度 99% MS ESI C₂₇H₄₀N₄O₃ [M+H]⁺ に対する計算値 450, 実測値 450. SFC 99.5% de	20
121			 ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) Shift = 8.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.28-4.10 (m, 1H), 1.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.55-1.35 (m, 10H), 1.32-1.22 (m, 10H), 1.19-0.99 (m, 6H), 0.76 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99% MS ESI C₂₇H₄₀N₄O₃ [M+H]⁺ に対する計算値 450, 実測値 450. SFC 99.3% de	30

10

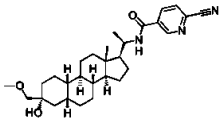
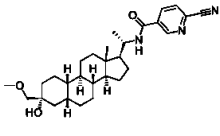
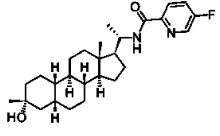
20

30

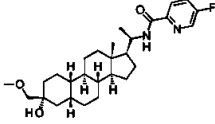
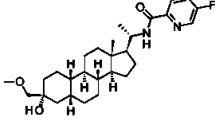
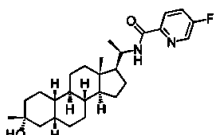
40

50

【表 5 - 9】

122	B24	6-シア ノピリ ジン-3- カルボ ン酸		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.99 (br d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.36 - 4.06 (m, 1H), 3.46 - 3.31 (m, 5H), 2.64 (s, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 4H), 1.65 (br d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 1.51 - 1.29 (m, 9H), 1.29 - 1.19 (m, 5H), 1.13 (br d, $J = 9.6$ Hz, 3H), 1.09 - 0.93 (m, 3H), 0.73 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C29H40N3O2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 462, 実測値 462	10
123				^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.90 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.30 - 4.08 (m, 1H), 3.40 - 3.27 (m, 5H), 2.56 (s, 1H), 1.87 (br d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 4H), 1.61 (br s, 2H), 1.44 - 1.25 (m, 9H), 1.25 - 1.15 (m, 5H), 1.14 - 1.05 (m, 3H), 1.04 - 0.93 (m, 3H), 0.70 (s, 3H); LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C29H41N3O2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 462, 実測値 462.	20
124	B20	5-フル オロピ リジン -2-カル ボン酸		^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.36 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J=4.6, 8.7$ Hz, 1H), 7.74 (br d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.52 (dt, $J=2.8, 8.3$ Hz, 1H), 4.26-4.00 (m, 1H), 1.96 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.90-1.66 (m, 5H), 1.52-1.20 (m, 20H), 1.20-0.94 (m, 5H), 0.76 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CHLOROFORM-d) δ -123.06 (s, 1F). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C27H40FN2O2	30 40

【表 5 - 1 0】

			[M+H] ⁺ に対する計算値 443, 実測値 443.
125	B24	5-フル オロピ リジン -2-カル ボン酸	 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39-8.36 (m, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 4.22-4.03 (m, 1H), 3.47-3.30 (m, 6H), 2.60 (m, 1H), 1.62-1.92 (m, 7H), 1.54-1.32 (m, 8H), 1.30-1.16 (m, 6H), 1.14-0.87 (m, 5H), 0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₈H₄₂FN₂O₃ [M+H]⁺ に対する計算値 473, 実測値 473. SFC 99% de.
126			 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39-8.36 (m, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 4.22-4.03 (m, 1H), 3.47-3.30 (m, 6H), 2.60 (m, 1H), 1.62-1.92 (m, 7H), 1.54-1.32 (m, 10H), 1.30-1.16 (m, 6H), 1.14-0.87 (m, 5H), 0.76 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99% MS ESI C₂₈H₄₂FN₂O₃ [M+H]⁺ に対する計算値 473, 実測値 473. SFC 99% de.
127	B18	5-フル オロピ リジン -2-カル ボン酸	 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (m, 1H), 8.28-8.19 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 5H), 1.69-1.59 (m, 7H), 1.49-1.39 (m, 3H), 1.34-1.22 (m, 7H), 1.21-1.15 (m, 4H), 1.14-0.87 (m, 5H),

10

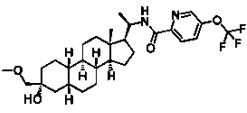
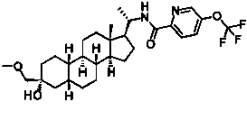
20

30

40

50

【表 5 - 1 1】

				0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{27}H_{40}FN_2O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値 443, 実測値 443.
128	B24	5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-カルボン酸		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.47 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 5H), 2.59 (s, 1H), 1.89-1.69 (m, 5H), 1.66-1.51 (m, 7H), 1.48-1.29 (m, 8H), 1.27-1.09 (m, 5H), 1.06-0.85 (m, 2H), 0.69 (s, 3H). ^{19}F NMR (367 MHz, $CDCl_3$) δ -57.98. LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{29}H_{42}F_3N_2O_4$ $[M+H]^+$ に対する計算値 539, 実測値 539. SFC 100% de.
129				^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.45 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 5H), 2.60 (s, 1H), 1.97-1.71 (m, 5H), 1.68-1.53 (m, 7H), 1.52-1.32 (m, 8H), 1.27-0.99 (m, 7H), 0.76 (s, 3H). ^{19}F NMR (367 MHz, $CDCl_3$) δ -58.03. LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{29}H_{42}F_3N_2O_4$ $[M+H]^+$ に対する計算値 539, 実測値 539. SFC 95.4% de.

10

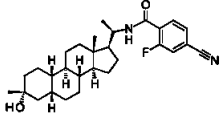
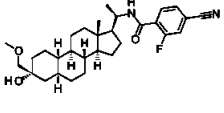
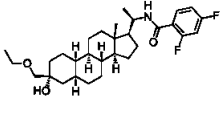
20

30

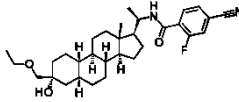
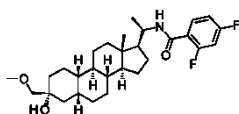
40

50

【表 5 - 1 2】

130	B18	4-シア ノ-2-フ ルオロ 安息香 酸		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 8.25 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 6.60-6.52 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 5H), 1.70-1.56 (m, 3H), 1.56-1.30 (m, 8H), 1.30-0.95 (m, 15H), 0.72 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ_{F} -111.418. LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 467, 実測値 467. SFC 100% de.	10
131	E2	4-シア ノ-2-フ ルオロ 安息香 酸		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 8.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.2, 11.2$ Hz, 1H), 6.60 - 6.51 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 5H), 2.61 (s, 1H), 1.87 - 1.60 (m, 7H), 1.50 - 1.23 (m, 10H), 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 1.12 (m, 6H), 0.72 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ_{F} -111.34. LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{FN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 497, 実測値 497.	20
132	F8	2,4-ジ フルオ ロ安息 香酸		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 8.20-8.13 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.56-6.47 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.86-1.59 (m, 8H), 1.50-1.28 (m, 9H), 1.22-1.17 (m, 7H), 1.16-0.90 (m, 6H), 0.72 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ_{F} -104.56, -104.59, -109.37, -109.40. LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{F}_2\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 504, 実測値 504; SFC 99%	30 40

【表 5 - 1 3】

				de.
133	F8	4-シア ノ-2-フ ルオロ 安息香 酸		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 8.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 6.60-6.51 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 1.85-1.73 (m, 4H), 1.67-1.61 (m, 3H), 1.49-1.33 (m, 10H), 1.22-1.18 (m, 7H), 1.15-1.09 (m, 3H), 1.07-0.94 (m, 3H), 0.72 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ_{F} -111.32. LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{FN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 511, 実測値 511.
134	B24	2,4-ジ フルオ ロ安息 香酸		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 8.16-8.02 (m, 1H), 7.05-6.93 (m, 1H), 6.92-6.76 (m, 1H), 6.60-6.43 (m, 1H), 4.27-4.10 (m, 1H), 3.47-3.27 (m, 5H), 2.60 (s, 1H), 1.87-1.62 (m, 7H), 1.58-1.26 (m, 10H), 1.25-0.91 (m, 10H), 0.72 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ_{F} -104.54, -109.40. LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{F}_2\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 490, 実測値 490. SFC 100% de

10

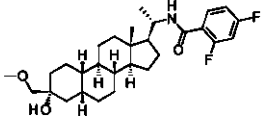
20

30

40

50

【表 5 - 1 4】

135				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 8.17-8.02 (m, 1H), 7.06-6.93 (m, 1H), 6.90-6.78 (m, 1H), 6.53-6.35 (m, 1H), 4.29-4.12 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 5H), 2.62 (s, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.89-1.66 (m, 5H), 1.58-1.30 (m, 10H), 1.30-0.98 (m, 11H), 0.75 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ _F -104.74, -109.75. LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C ₂₉ H ₄₂ F ₂ NO ₃ [M+H] ⁺ に対する計算値 490, 実測値 490. SFC 98% de

【0 5 7 5】

実施例 150～153：1-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (150) 及び 1-((S)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (151) 及び 5-アミノ-1-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (152) 及び 5-アミノ-1-((S)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (153) の合成

10

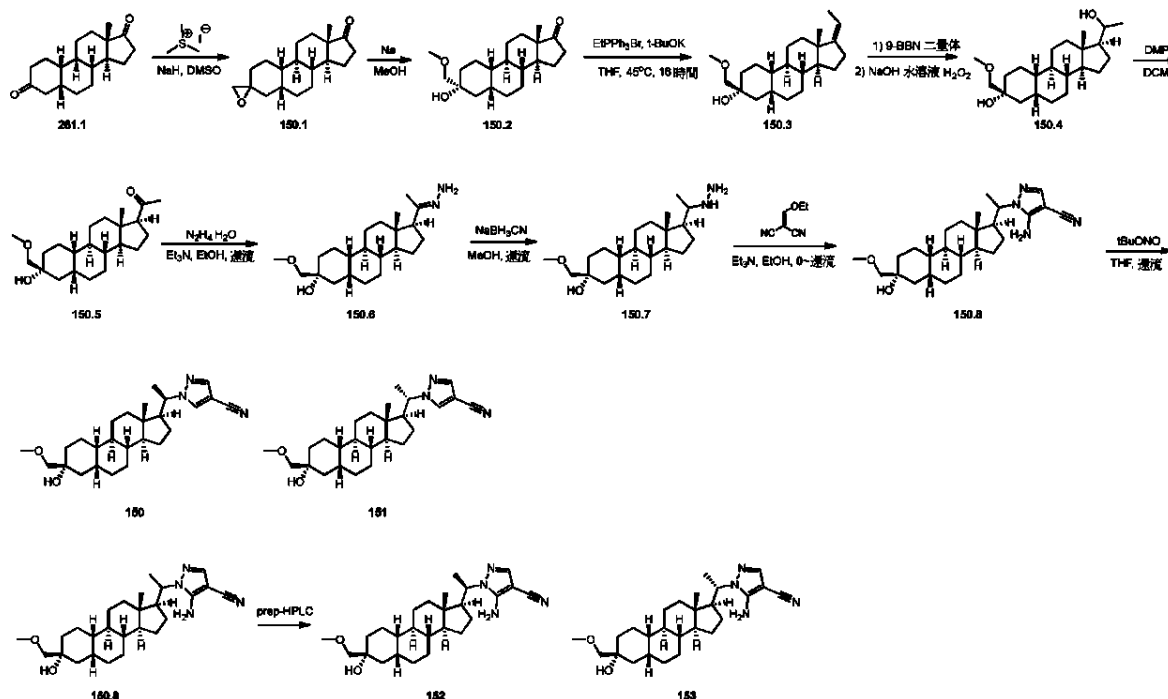
20

30

40

50

【化 1 3 1】



150.1の合成

NaH (8.00 g、200 mmol、油中60%) のDMSO (100 mL) 溶液に、トリメチルスルホニウムヨード (40.7 g、200 mmol) のTHF (100 mL) 溶液を0℃で滴下した。N₂下、30分間攪拌した後、DMSO (100 mL) 中の261.1 (50 g、182 mmol) を添加した。25℃でさらに12時間攪拌した後、混合物を氷水 (w/w = 1/1、400 mL) に注ぎ、20分間攪拌し、EtOAc (3×400 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×200 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を25℃でMeOH (300 mL) によりトリチュレーションし、母液を濃縮して、150.1 (45 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2.67–2.37 (m, 2H), 2.28–2.13 (m, 2H), 2.12–2.04 (m, 1H), 1.99–1.89 (m, 1H), 1.88–1.72 (m, 4H), 1.70–1.60 (m, 2H), 1.58–1.43 (m, 5H), 1.41–1.04 (m, 8H), 0.92–0.82 (m, 3H)

【0576】

150.2の合成

Na (21.5 g、935 mmol) をMeOH (250 mL) に25℃で少しずつ添加した。N₂下、25℃で2時間攪拌した後、MeOH (150 mL) 中の150.1 (45 g、156 mmol) を添加した。75℃で12時間攪拌した後、混合物を水 (400 mL) に注ぎ、EtOAc (3×400 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×200 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~15%のEtOAc) により精製して、150.2 (30 g) を油として得た。フラッシュカラム [PE及びDCM (1:1) 中0~5%のEtOAc] により150.2 (30 g) を精製して、150.2 (9 g、30%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.47–3.31 (m, 5H), 2.42 (dd, J = 8.4, 19.2 Hz, 1H), 2.12–2.02 (m, 1H), 1.96–1.89 (m, 1H), 1.86–1.67 (m, 6H), 1.60–1.41 (m, 7H), 1.38–1.17 (m, 7H), 1.10–1.0

0 (m, 1H), 0.85 (s, 3H).

【0577】

150.3の合成

EtPPh₃Br (30.0g、84.0mmol) のTHF (100mL) 懸濁液に、*t*-BuOK (9.40g、84.0mmol) をN₂下、25℃で添加した。1時間攪拌した後、THF (50mL) 中の150.2 (9g、28.0mmol) を25℃で添加した。40℃で3時間攪拌した後、それぞれ9g及び18gの150.2から調製した2つのバッチと溶液を合一した。混合物をNH₄Cl (200mL、水溶液) に注ぎ、EtOAc (3×200mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×100mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。25℃でMeOH (300mL) 及び水 (300mL) から残渣をトリチュレーションして、150.3 (30g) を油として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 5.17–5.05 (m, 1H), 3.46–3.32 (m, 5H), 2.59 (brs, 1H), 2.43–2.12 (m, 4H), 1.90–1.79 (m, 2H), 1.77–1.69 (m, 7H), 1.67–1.61 (m, 4H), 1.43–1.32 (m, 3H), 1.23–1.03 (m, 6H), 0.87 (s, 3H).

【0578】

150.4の合成

150.3 (30g) のTHF (150mL) 溶液に、9-BBN二量体 (43.9g、180mmol) を25℃で添加した。1時間攪拌した後、0℃でNaOH (108mL、5M水溶液、541mmol) 及び0℃で過酸化水素 (54.1mL、541mmol) の滴下により、反応混合物を順次処理した。78℃で3時間攪拌した後、反応混合物を飽和Na₂S₂O₃水溶液 (100mL) 及び氷水 (300mL) でクエンチし、20分間攪拌した後、EtOAc (3×250mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×250mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。25℃でCH₃OH (100mL) 及び水 (500mL) から残渣をトリチュレーションして、150.4 (35g) を油として得て、これをフラッシュカラム (PE中0～15%のEtOAc) により精製して、150.4 (12g) を固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.74–3.66 (m, 1H), 3.43–3.36 (m, 5H), 2.60 (s, 1H), 1.95–1.71 (m, 6H), 1.64 (s, 4H), 1.60–1.44 (m, 6H), 1.35–1.19 (m, 6H), 1.16–1.08 (m, 4H), 0.92–0.80 (m, 1H), 0.75 (s, 1H), 0.65 (s, 3H).

【0579】

150.5の合成

150.4 (12g) のDCM (100mL) 溶液に、DMP (33.1g、78.2mmol) を25℃で一度に添加した。35℃で30分間攪拌した後、NaHCO₃ (100mL) で残渣を希釈し、濾過した。Na₂SO₃及びNaHCO₃ (3:1) の水溶液 (100mL) で混合物を洗浄した。水相をDCM (100mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×100mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0～15%のEtOAc) により精製して、150.5 (5g、42%) を固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.45–3.34 (m, 5H), 2.62 (s, 1H), 2.59–2.46 (m, 1H), 2.26–2.13 (m, 1H), 2.13–2.09 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.03–1.97 (m, 1H), 2.03–1.97 (m, 1H), 1.83 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.78–1.63 (m, 5H), 1.52–1.33 (m, 5H), 1.31–1.00 (m, 8H), 0.61 (s, 3H).

【0580】

150.6の合成

150.5 (2.9 g、8.3 mmol) の EtOH (30 mL) 溶液に、Et₃N (3.5 mL) 及びヒドラジン水和物 (4.16 g、83.2 mmol) を 25℃ で添加した。75℃ で 12 時間攪拌した後、溶液を濃縮した。残渣を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、150.6 (3 g、99%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.91 (br s, 2H), 3.50–3.30 (m, 5H), 2.60 (s, 1H), 2.30–2.10 (m, 2H), 1.90–1.50 (m, 10H), 1.50–0.95 (m, 15H), 0.57 (s, 3H).

【0581】

150.7の合成

150.6 (3 g、8.3 mmol) の MeOH (30 mL) 溶液に、AcOH (990 mg、16.5 mmol) 及び NaBH₃CN (5.20 g、82.6 mmol) を 25℃ で添加した。75℃ で 12 時間攪拌した後、溶液を濃縮した。残渣を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、150.7 (3 g、99%) を油として得て、さらに精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【0582】

152及び153の合成

150.7 (3 g、8.2 mmol) の EtOH (50 mL) 溶液に、TEA (2.48 g、24.6 mmol) 及び 2- (エトキシメチリデン) プロパンジニトリル (1.2 g、9.9 mmol) を 25℃ で添加した。75℃ で 16 時間攪拌した後、混合物を真空濃縮し、残渣をフラッシュカラム (PE 中 20~40% の EtOAc) により精製して、150.8 (3 g、82.8%) を固体として得た。分取 HPLC (カラム: Agela DuraShell 150 mm×25 mm×5 μm; 調整溶媒: 水 (0.04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃) – ACN; 開始 B: 42; 終了 B: 72; 勾配時間 (分) 7.5; 100% B、保持時間 (分) 2) により 150.8 (500 mg、1.1 mmol) を精製して、152 (48.8 mg、10%) を固体として、及び 153 (200 mg) を固体として得た。さらに SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm、10 μm); 調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O EtOH; 開始 B: 50; 終了 B: 50) により 153 (200 mg、0.5 mmol) を精製して、153 (83.2 mg、42%) を固体として得た。

152: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.48 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.00–3.80 (m, 1H), 3.50–3.30 (m, 5H), 2.55 (s, 1H), 2.18 (q, J = 10.0 Hz, 1H), 1.95–1.85 (m, 1H), 1.80–1.60 (m, 4H), 1.50–1.15 (m, 11H), 1.10–0.75 (m, 9H), 0.69 (s, 3H), 0.46 (d, J = 12.4 Hz, 1H). LC-ELSD/MS 純度 99% 以上, H-NMR に基づく de 100%; MS ESI C₂₆H₄₁N₄O₂ [M+H]⁺ に対する計算値 441.3, 実測値 441.3.

153: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.51 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.00–3.80 (m, 1H), 3.50–3.30 (m, 5H), 2.60 (s, 1H), 2.15–2.00 (m, 1H), 1.95–1.90 (m, 1H), 1.85–1.65 (m, 5H), 1.50–0.95 (m, 20H), 0.77 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99% 以上, H-NMR に基づく de 100%; MS ESI C₂₆H₄₁N₄O₂ [M+H]⁺ に対する計算値 441.3, 実測値 441.3.

【0583】

150及び151の合成

150.8 (1.5 g、3.4 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に、亜硝酸tert-ブチル (419 mg、4.1 mmol) を25℃で添加した。75℃で16時間撹拌した後、混合物を水 (50 mL) に注ぎ、DCM (2×30 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、真空濃縮して、150及び151 (1 g) を固体として得た。分取HPLC (カラム: Agela Durashell 150 mm×25 mm×5 µm; 調整溶媒: 水 (0.04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃) - ACN; 開始B: 55; 終了B: 85; 勾配時間 (分): 7.5; 100%B 保持時間 (分): 2) によりジアステレオマーを精製して、150及び151 (200 mg、20%) を固体として得た。SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm、5 µm); 調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O EtOH; 開始B: 40; 終了B: 40; 勾配時間 (分): 7.5; 100%B 保持時間 (分): 2) によりジアステレオマーを分離して、150 (12 mg、6%、R_t=1.616分、de=100%) を固体として、及び151 (43.7 mg、22%、R_t=1.867分、de=99.92%) を固体として得た。

150: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.40–4.20 (m, 1H), 3.50–3.30 (m, 5H), 2.56 (s, 1H), 2.00–1.60 (m, 6H), 1.50–0.95 (m, 18H), 0.90–0.60 (m, 5H), 0.20–0.10 (m, 1H)。

LC-ELSD/MS 純度99%以上, 分析SFC: 100% de; MS ESI C₂₆H₄₀N₃O₂ [M+H]⁺に対する計算値426.3, 実測値426.3。

151: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.80–7.75 (m, 2H), 4.30–4.10 (m, 1H), 3.50–3.30 (m, 5H), 2.61 (s, 1H), 2.00–1.65 (m, 8H), 1.60–1.30 (m, 10H), 1.30–0.95 (m, 9H), 0.76 (s, 3H)。

LC-ELSD/MS 純度99%以上, 分析SFC: 100% de; MS ESI C₂₆H₄₀N₃O₂ [M+H]⁺に対する計算値426.3, 実測値426.3。

【0584】

実施例154～157: 1-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(156)及び1-((S)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(157)5-アミノ-1-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(154)及び5-アミノ-1-((S)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(155)の合成

10

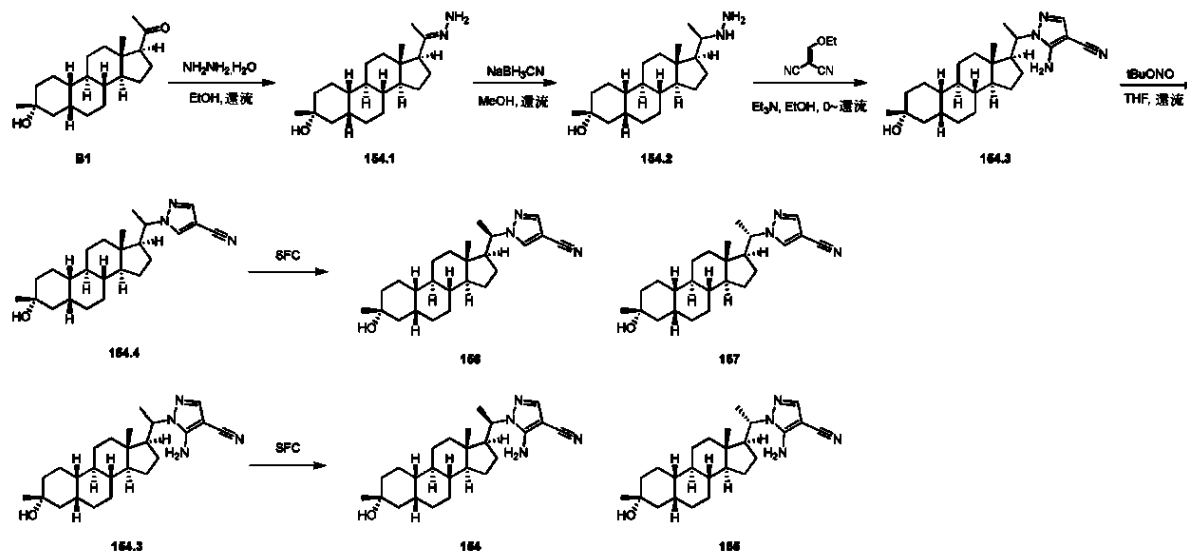
20

30

40

50

【化 1 3 2】



154.1の合成

B1 (2 g、6.3 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液に、Et₃N (3.5 mL) 及びヒドラジン水和物 (3.13 g、62.6 mmol) を 25℃ で添加した。75℃ で 12 時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、154.1 (1.8 g、87%) を油として得た。【0585】

154.2の合成

154.1 (1.8 g、5.4 mmol) の MeOH (20 mL) 溶液に、NaBH₃CN (3.39 g、54.0 mmol) を 25℃ で添加した。75℃ で 12 時間攪拌した後、溶液を濃縮し、水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、154.2 (1.6 g、89%) を固体として得た。【0586】

【0586】

154及び155の合成

154.2 (1.6 g、4.8 mmol) の EtOH (20 mL) 溶液に、Et₃N (1.98 mL) 及び 2-(エトキシメチリデン)プロパンジニトリル (699 mg、5.73 mmol) を 25℃ で添加した。85℃ で 16 時間攪拌した後、溶液を濃縮し、水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、154.3 (1.6 g、81%) を固体として得た。【0587】

【0587】

分取 HPLC (カラム HT C18 High load 150 mm×25 mm×5 μm、調整溶媒：水 (0.04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃) - CH₃CN、開始 B：50%、終了 B：80%) により 154.3 (1.0 g) を精製して、154.3 (200 mg) を固体として得た。【0588】

【0588】

SFC (カラム：PDA 検出器搭載 Waters UPCC) により 154.3 (200 mg) を分離して、154 (60 mg、P1、R_t = 3.321 分) を固体として、及び 155 (30 mg、P2、R_t = 3.669 分) を固体として得た。【0589】

【0589】

さらに分取 HPLC (カラム Xtimate C18 150×25 mm×5 μm、調整溶媒：水 (10 mM NH₄HCO₃) - CH₃CN、開始 B：52%、終了 B：82%)

により154 (60 mg) を精製して、154 (18.1 mg、Rt=3.319分、de=100%) を固体として得た。

【0590】

さらに分取HPLC (カラムXtimate C18 150*25mm*5 μm、調整溶媒：水 (10mM NH₄HCO₃) - CH₃CN、開始B：52%、終了B：82%) により155 (30 mg) を精製して、155 (9.2 mg、Rt=3.676分、de=96.3%) を固体として得た。

154：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.48 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.96-3.85 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.95-1.60 (m, 5H), 1.51-1.22 (m, 11H), 1.25-0.76 (m, 13H), 0.70 (s, 3H), 0.52-0.45 (m, 1H). LC-ELSD/MS純度99%, 分析SFC: 100% de. MS ESI C₂₅H₃₉N₄O [M+H]⁺に対する計算値411.3実測値411.3.

155：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.51 (s, 1H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.95-3.82 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 5H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.52-1.35 (m, 11H), 1.35-1.00 (m, 12H), 0.78 (s, 3H). LC-ELSD/MS純度99%, 分析SFC: 96.3% de. MS ESI C₂₅H₃₉N₄O [M+H]⁺に対する計算値411.3実測値411.3.

【0591】

156及び157の合成

154.3 (1 g、2.4 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に、亜硝酸tert-ブチル (300 mg、2.9 mmol) を25℃で添加した。75℃で16時間攪拌した後、混合物を水 (50 mL) に注ぎ、DCM (2×30 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。生成物をフラッシュカラム (PE中10~30%のEtOAc) により25℃で精製して、154.4 (800 mg) を固体として得た。さらに分取HPLC (カラムHT C18 High load 150mm*25mm*5 μm、調整溶媒：水 (0.04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃) - CH₃CN、開始B：60、終了B：90) により154.4を精製して、154.4 (200 mg、25%) を固体として得た。

【0592】

SFC (カラム：Chiralpak AD-3 150×4.6 mm I.D.、3 μm、移動相：CO₂中40%エタノール (0.05% DEA)) によりジアステレオマーを分離して、156 (60 mg、P1、Rt=2.049分) を固体として、及び157 (30 mg、P2、Rt=2.466分) を固体として得た。

【0593】

さらに分取HPLC (カラムXtimate C18 150*25mm*5 μm、調整溶媒：水 (10mM NH₄HCO₃) - CH₃CN、開始B：59%、終了B：89%) により156 (60 mg) を精製して、156 (19.5 mg、Rt=2.057分、de=100%) を固体として得た。

【0594】

さらに分取HPLC (カラムXtimate C18 150*25mm*5 μm、調整溶媒：水 (10mM NH₄HCO₃) - CH₃CN、開始B：59%、終了B：89%) により157 (30 mg) を精製して、157 (13.2 mg、Rt=2.495分、de=100%) を固体として得た。

156：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 11H), 0.86-0.65 (m, 5H), 0.20-0.12 (m, 1H). LC-EL

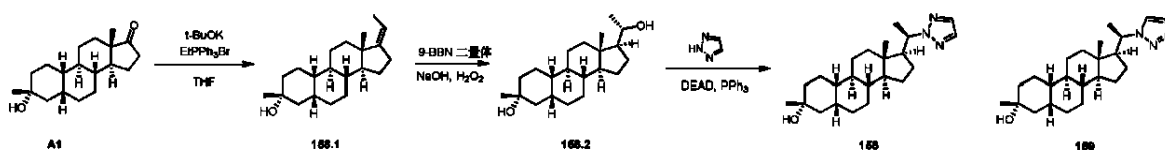
SD/MS 純度99%, 分析SFC: 100% de. MS ESI $C_{25}H_{38}N_3O$ [M+H]⁺に対する計算値396.3 実測値396.3.

157: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.78–7.74 (m, 2H), 4.24–4.12 (m, 1H), 2.01–1.79 (m, 5H), 1.73–1.61 (m, 2H), 1.55–1.24 (m, 10H), 1.29–1.00 (m, 14H), 0.77 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, 分析SFC: 100% de. MS ESI $C_{25}H_{38}N_3O$ [M+H]⁺に対する計算値396.3 実測値396.3.

【0595】

実施例158及び159: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)–17–((R)–1–(2H–1, 2, 3–トリアゾール–2–イル)エチル)–3, 13–ジメチルヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]フェナントレン–3–オール(158)及び(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)–17–((R)–1–(1H–1, 2, 3–トリアゾール–1–イル)エチル)–3, 13–ジメチルヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]フェナントレン–3–オール(159)の合成

【化133】



158.1の合成

THF (100 mL) 中の EtPPh₃Br (38.2 g、103 mmol) の混合物に、t-BuOK (11.5 g、103 mmol) を N₂ 下、25℃で添加した。40℃で30分間攪拌した後、A1 (10 g、34.4 mmol) を40℃未満で少しずつ添加した。40℃で1時間攪拌した後、10% NH₄Cl 水溶液 (100 mL) で反応混合物をクエンチし、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空下で濃縮して、固体を得た。還流しながら MeOH/H₂O (1:1、100 mL) でトリチュレーションして固体を精製し、158.1 (13.7 g) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.11 (q, J=7.2 Hz, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.29–2.17 (m, 2H), 1.90–1.77 (m, 3H), 1.74–1.68 (m, 1H), 1.65 (br d, J=7.2 Hz, 3H), 1.62–1.58 (m, 1H), 1.48–1.35 (m, 6H), 1.35–1.26 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.24–1.18 (m, 2H), 1.18–1.05 (m, 4H), 0.87 (s, 3H)

【0596】

158.2の合成

158.1 (4 g、13.2 mmol) の THF (40 mL) 溶液に、9-BBN 二量体 (6.38 g、26.4 mmol) を0℃で添加した。25℃で1時間攪拌した後、25℃でエタノール (23 mL)、0℃で NaOH 水溶液 (26.4 mL、5 M、132 mmol)、及び H₂O₂ (22.4 g、30%、198 mmol) の滴下により、反応混合物を順次処理した。70℃で1時間攪拌した後、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (50 mL) で反応混合物をクエンチし、0℃で10分間攪拌し、水 (50 mL) で希釈した。懸濁液を25℃で1時間攪拌し、濾過し、水 (2×40 mL) で洗浄し、真空下で乾燥して、158.2 (3.5 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.79–3.65 (m, 1H), 1.99–1.79 (m, 5H), 1.74–1.59 (m, 3H), 1.57–1

. 52 (m, 2H), 1.50–1.28 (m, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.20–0.99 (m, 7H), 0.66 (s, 3H).

【0597】

158及び159の合成

158.2 (1g、3.1mmol) のTHF (10mL) 溶液に、2H-1, 2, 3-トリアゾール (257mg、3.7mmol)、トリフェニルホスフィン (1.63g、6.2mmol)、及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.08g、6.2mmol) を0℃で添加した。25℃で12時間攪拌した後、混合物を水 (20mL) に注ぎ、EtOAc (2×20mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (2×20mL) で洗淨し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0～10%のEtOAc) により精製して、158 (80mg) 及び159 (40mg) をいずれも油として得た。

【0598】

さらに分取HPLC (方法：SAGE-TJF-019-P1I；カラム：Xtimate C18 150×25mm×5µm；調整溶媒：水 (0.225%FA) – ACN；開始B：70%；終了B：100%) により158 (80mg) を精製して、158 (34.2mg、43%) を固体として得た。

【0599】

さらに分取HPLC (方法：SAGE-TJF-019-P1H；カラム：Xtimate C18 150×25mm×5µm；調整溶媒：水 (0.225%FA) – ACN；開始B：90%；開始B：100%) により159 (40mg) を精製して、159 (4.7mg、12%) を固体として得た。

158：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.54 (s, 2H), 4.75–4.60 (m, 1H), 2.20–2.08 (m, 1H), 1.99–1.85 (m, 1H), 1.84–1.60 (m, 6H), 1.53–1.50 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.45–1.23 (m, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.20–0.95 (m, 5H), 0.76 (s, 3H), 0.70–0.55 (m, 1H), –0.01––0.09 (m, 1H). LC-ELSD/MS純度99%, MS ESI C₂₃H₃₈N₃O [M+H]⁺に対する計算値372.3, 実測値372.3.

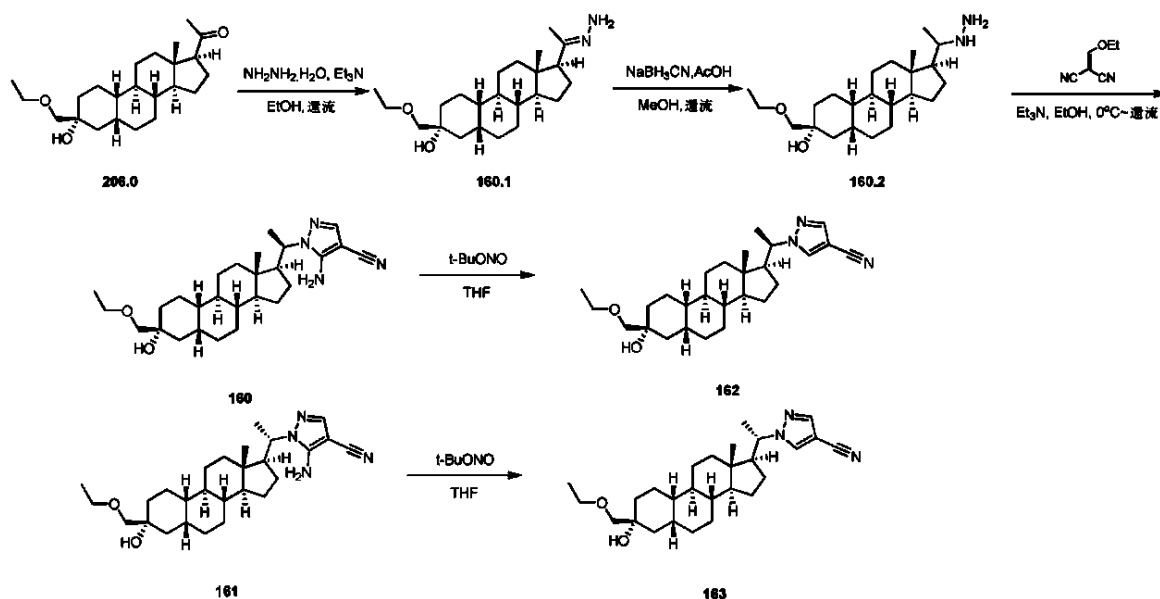
159：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.71 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.12–4.96 (m, 1H), 2.42–2.12 (m, 4H), 2.10–2.00 (m, 2H), 1.90–1.75 (m, 6H), 1.74–1.59 (m, 5H), 1.52–1.50 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.40–1.34 (m, 1H), 1.32–1.02 (m, 9H), 0.74 (s, 3H). LC-ELSD/MS純度99%, MS ESI C₂₃H₃₆N₃ [M–H₂O+H]⁺に対する計算値354.3, 実測値354.3.

【0600】

実施例160～163：5-アミノ-1-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (160) 及び5-アミノ-1-((S)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (161) 及び1-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)-1H-ピラゾール

－４－カルボニトリル（１６２）及び１－（（Ｓ）－１－（（３Ｒ，５Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｓ，１３Ｓ，１４Ｓ，１７Ｓ）－３－（エトキシメチル）－３－ヒドロキシ－１３－メチルヘキサデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１６３）の合成

【化１３４】



１６０．１の合成

２０６．０（１．５５ｇ、４．３ｍｍｏｌ）のエタノール（５ｍＬ）溶液に、 Et_3N （１．８ｍＬ）及びヒドラジン水和物（２．５０ｇ、４２．６ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。８０℃で１２時間撹拌した後、溶液を濃縮した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、 EtOAc （３×３０ｍＬ）で抽出した。合一した有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、１６０．１（１．６ｇ）を油として得た。フラッシュカラム（ PE 中 EtOAc ＝２０～５０％）により１６０．１（１．６ｇ）を精製して、１６０．１（１．４ｇ、８７％）を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ （４００ＭＨｚ， CDCl_3 ） δ_{H} ４．９０（ｂｒ，ｓ，２Ｈ），３．５２（ｑ， J ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．４２（ｑ， J ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７１（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），２．２９－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．５５（ｍ，１４Ｈ），１．５０－１．２５（ｍ，７Ｈ），１．２５－０．９５（ｍ，７Ｈ），０．５６（ｓ，３Ｈ）。

【０６０１】

１６０．２の合成

１６０．１（１．４ｇ、３．７ｍｍｏｌ）の MeOH （５ｍＬ）溶液に、 AcOH （４４５ｍｇ、７．４ｍｍｏｌ）及び NaBH_3CN （２．３３ｇ、３７．１ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。７５℃で１２時間撹拌した後、溶液を濃縮した。残渣を水（３０ｍＬ）で希釈し、 EtOAc （３×２０ｍＬ）で抽出した。合一した有機層を飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、１６０．２（１．２ｇ、８６％）を油として得て、これを次の工程でそのまま使用した。

【０６０２】

１６０及び１６１の合成

１６０．２（６００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）の EtOH （５ｍＬ）溶液に、 Et_3N （４７９ｍｇ、４．７ｍｍｏｌ）及び２－（エトキシメチリデン）プロパンジニトリル（２３０ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。７５℃で１６時間撹拌した後、混合物を真空濃縮し、残渣をフラッシュカラム（ PE 中２０～４０％の EtOAc ）により精製して、１６０及び１６１の混合物（２００ｍｇ）を固体として得た。分取 HPLC （カラ

μ: Waters Xbridge 150*25mm*5μm; 調整溶媒: 水 (10 mM NH_4HCO_3) - ACN; 開始 B: 50%; 終了 80%) によりジアステレオマー (200 mg) を精製し、160 及び 161 の混合物 (50 mg) を固体として得た。SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm*30 mm、5 μm); 調整溶媒: Neu-ETOH; 開始 B: 45%; 終了 45%) によりジアステレオマー (50 mg) を分離して、160 (8.2 mg、16%) 及び 161 (9.8 mg、19%) を固体として得た。

160: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.48 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.51 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.29-2.09 (m, 1H), 2.00-1.68 (m, 4H), 1.54-1.30 (m, 11H), 1.27-0.78 (m, 13H), 0.69 (s, 3H), 0.53-0.40 (m, 1H). LC-ELSD/MS 純度 99%, 分析 SFC: 99.26% de; MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 455.3, 実測値 455.4.

161: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.51 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.96-3.80 (m, 1H), 3.53 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.42 (q, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.87-1.61 (m, 6H), 1.48-1.35 (m, 10H), 1.26-0.96 (m, 12H), 0.77 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, 分析 SFC: 95.96% de; MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 455.3, 実測値 455.3.

[0603]

162 の合成

160 (16 mg、0.035 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、亜硝酸 tert-ブチル (4.34 mg、0.042 mmol) を 15°C で添加した。75°C で 16 時間攪拌した後、混合物を水 (10 mL) に注ぎ、DCM (2×10 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、真空濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、162 (15 mg) を油として得た。フラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により 162 (15 mg) を再度精製して、162 (6.1 mg、41%) を固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.51 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.40 (dd, $J = 9.2$ Hz, 24.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 1.95-1.65 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.39-1.22 (m, 7H), 1.22-1.17 (m, 4H), 1.15-0.71 (m, 7H), 0.71 (s, 3H), 0.17-0.10 (m, 1H). LC-ELSD/MS: 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 440.3, 実測値 440.3.

[0604]

163 の合成

161 (25 mg、0.055 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、t-BuONO (6.80 mg、0.066 mmol) を 15°C で添加した。75°C で 16 時間攪拌した後、混合物を水 (10 mL) に注ぎ、DCM (2×10 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、真空濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~20% の EtOAc) により精製して、163 (2 mg、8%) を固体として得た。

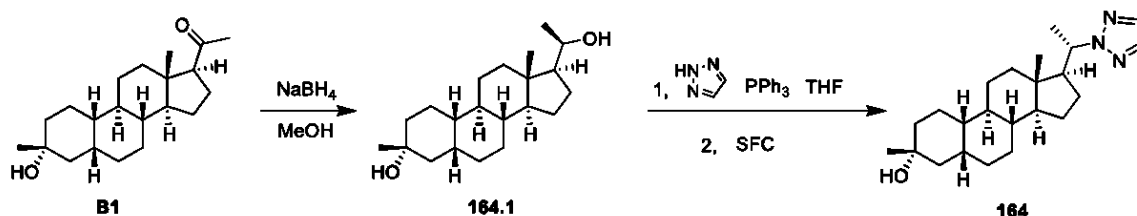
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.76 (s, 2H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.53 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.42 (dd

, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 19.2 Hz , 2 H), 2.72 (s, 1 H) , $1.95 - 1.60 \text{ (m, 9 H)}$, $1.52 - 1.50 \text{ (m, 3 H)}$, $1.49 - 1.23 \text{ (m, 9 H)}$, $1.22 - 1.18 \text{ (m, 4 H)}$, $1.17 - 1.01 \text{ (m, 5 H)}$, 0.76 (s, 3 H) . LC-ELSD/MS: 純度 98% , MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値 440.3 , 実測値 440.3 .

【0605】

実施例 164: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17 - ((S) - 1 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) エチル) - 3, 13 - ジメチルヘキサデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オール (164) の合成

【化 135】



164.1 の合成

B1 (2.0 g , 6.28 mmol) の MeOH (20 mL) 溶液に、 NaBH_4 (355 mg , 9.4 mmol) を 25°C で添加した。 25°C で 2 時間攪拌した後、混合物を水 (200 mL) に注ぎ、EtOAc ($2 \times 100 \text{ mL}$) で抽出した。有機層をブライン ($2 \times 100 \text{ mL}$) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空濃縮して、164.1 (2 g , 99%) (10% の 21 以下の Me 異性体を含む) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ_{H} $3.78 - 3.67 \text{ (m, 1 H)}$, $2.12 - 1.96 \text{ (m, 1 H)}$, $1.90 - 1.76 \text{ (m, 3 H)}$, $1.70 - 1.54 \text{ (m, 9 H)}$, $1.51 - 1.30 \text{ (m, 8 H)}$, 1.22 (m, 2 H) , $1.16 - 0.99 \text{ (m, 9 H)}$, 0.75 (s, 3 H) .

【0606】

164 の合成

164.1 (500 mg , 1.6 mmol)、トリフェニルホスファン (608 mg , 2.3 mmol)、及び 2H - 1, 2, 3 - トリアゾール (138 mg , 2.0 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、DIAD (469 mg , 2.3 mmol) を 0°C で添加した。 25°C で 16 時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 $0 \sim 45\%$ の EtOAc) により精製して、164 (20 mg) を得た。さらに SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H ($250 \text{ mm} \times 30 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$); 調整溶媒: $0.1\% \text{ NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH; 開始 B: 40% ; 終了 B: 40%) により 164 (20 mg) を精製して、164 (4.3 mg , 22% , P2, $\text{Rt} = 1.926 \text{ 分}$) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ_{H} 7.55 (s, 2 H) , $4.68 - 4.57 \text{ (m, 1 H)}$, $2.10 \text{ (q, } J = 9.2 \text{ Hz, 1 H)}$, $1.98 \text{ (d, } J = 12.8 \text{ Hz, 1 H)}$, $1.92 - 1.57 \text{ (m, 6 H)}$, $1.53 - 1.29 \text{ (m, 10 H)}$, 1.26 (s, 6 H) , $1.21 - 0.98 \text{ (m, 7 H)}$, 0.78 (s, 3 H) . LCMS: 純度 96% , 分析 SFC: $99.82\% \text{ de}$. MS ESI $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値 372.3 , 実測値 372.3 .

【0607】

以下の実施例は、列記したアニリンを用いて実施例 25 及び 26 と同様に、あるいは列記したアミン及び適切な SM を用いて実施例 27 及び 28 と同様に合成した。ジアステレオマー生成物の場合、典型的には、SFC (例えば、カラム: DAICEL CHIRALPAK AS-H ($250 \text{ mm} \times 30 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$), 調整溶媒: $0.1\% \text{ NH}_3\text{H}_2\text{O}$

10

20

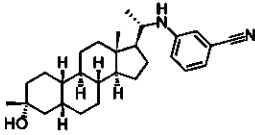
30

40

50

EtOH、開始B：30%、終了B30%）、または分取HPLC（カラム：DuraShell 150*25mm*5um；調整溶媒：水（10mM NH₄HCO₃）-ACN；7分で75%～95%、流量：25mL／分）によりジアステレオマー異性体を分離し、分離後に両方のジアステレオマーを得た。ジアステレオマーは、C21-Meの¹H NMRに基づいて割り当てた。

【表6-1】

実施例	SM	アニリン／アミン	構造	分析
201	B1	3-アミノベンゾニトリル		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76-6.67 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 1.99-1.78 (m, 4H), 1.70-1.58 (m, 3H), 1.47 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.43-1.29 (m, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.24-1.20 (m, 1H), 1.18 (d, J =

10

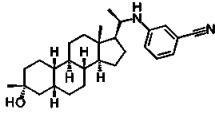
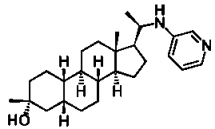
20

30

40

50

【表 6 - 2】

			6.0 Hz, 3H), 1.16-1.00 (m, 6H), 0.75 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{28}H_{41}N_2O$ $[M+H]^+$ に対する計算値 421, 実測値 421. SFC 100% de.
202			 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.75-6.65 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 4H), 1.69-1.54 (m, 5H), 1.50-1.28 (m, 10H), 1.26 (s, 3H), 1.22-1.12 (m, 3H), 1.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.06-0.93 (m, 2H), 0.63 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{28}H_{41}N_2O$ $[M+H]^+$ に対する計算値 421, 実測値 421. SFC 100%de.
203	B1	ピリジン-3-アミン	 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.97-7.92 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.85-6.73 (m, 1H), 3.44-3.31 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 3H), 1.52-1.34 (m, 8H), 1.32-1.17 (m, 10H), 1.15-0.94 (m, 9H), 0.65 (s, 3H); LCMS 純度 99%, MS ESI $C_{26}H_{41}N_2O$ $[M+H]^+$ に対する計算値 397, 実測値 397; 分析 SFC 100%de,

10

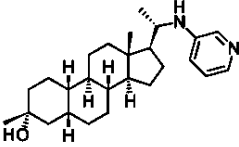
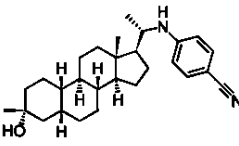
20

30

40

50

【表 6 - 3】

204			 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.95 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.08–7.01 (m, 1H), 6.85–6.77 (m, 1H), 3.52–3.39 (m, 1H), 3.39–3.28 (m, 1H), 1.99–1.89 (m, 2H), 1.88–1.78 (m, 3H), 1.69–1.66 (m, 1H), 1.51–1.46 (m, 1H), 1.46–1.33 (m, 8H), 1.32–1.25 (m, 7H), 1.24–1.20 (m, 1H), 1.20–1.17 (m, 3H), 1.15–1.01 (m, 5H), 0.74 (s, 3H); LCMS 純度 99%, MS ESI C₂₆H₄₁N₂O [M+H]⁺ に対する計算値 397, 実測値 397; 分析 SFC 97%de,
205	B1	4-アミノ ベンゾニ トリル	 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54–7.30 (m, 2H), 6.51–6.43 (m, 2H), 4.01–3.92 (m, 1H), 3.50–3.38 (m, 1H), 2.08–1.78 (m, 3H), 1.78–1.48 (m, 9H), 1.47–1.33 (m, 7H), 1.26–1.16 (m, 7H), 1.15–1.02 (m, 5 H), 0.74 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₈H₄₁N₂O [M+H]⁺ に対する計算値 421, 実測値 421. SFC 99% de.

10

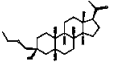
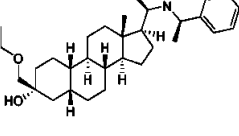
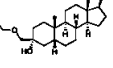
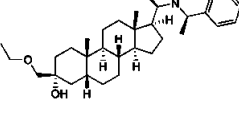
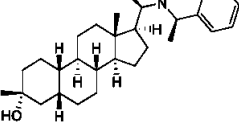
20

30

40

50

【表 6 - 4】

206		(1R)-1- フェニル エタン -1-アミ ン		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.36-7.27 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.88-1.71 (m, 4H), 1.69-1.54 (m, 7H), 1.50-1.31 (m, 7H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.13-1.01 (m, 5H), 0.89 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C ₃₁ H ₅₀ NO ₂ [M+H] ⁺ に対 する計算値 468, 実測値 468. SFC 100% de.
207		(1R)-1- フェニル エタン -1-アミ ン		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ _H 7.40-7.28 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.30-2.10 (m 1H), 2.01-1.68 (m, 3H), 1.66-1.40 (m, 10H), 1.31-1.04 (m, 14H), 1.03-1.82 (m, 8H), 0.75 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純 度 99%, MS ESI C ₃₂ H ₅₂ NO ₂ [M+H] ⁺ に対する計算値 482, 実測値 482.
208	B1	(1R)-1- フェニル エタン -1-アミ ン		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.37-7.27 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 2.81-2.63 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.83-1.53

10

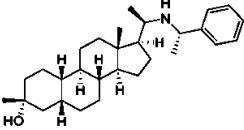
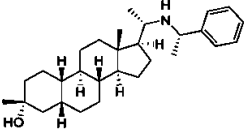
20

30

40

50

【表 6 - 5】

				(m, 6H), 1.52-1.31 (m, 8H), 1.31-1.27 (m, 5H), 1.26 (s, 3H), 1.25-1.17 (m, 3H), 1.15-1.01 (m, 5H), 0.89 (m, 3H), 0.78 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{29}H_{46}NO$ $[M+H]^+$ に対する計算値 424, 実測値 424. %. de 99 超 (1H NMR による)	10
209	B1	(1S)-1-フェニルエタン-1-アミン		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.27 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.82-1.48 (m, 9H), 1.48-1.32 (m, 10H), 1.26 (s, 6H), 1.13-1.02 (m, 4H), 0.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H), 0.40 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{29}H_{46}NO$ $[M+H]^+$ に対する計算値 424, 実測値 424. SFC 100% de.	20
210				^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.27 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 2.71-2.53 (m, 1H), 2.12-1.72 (m, 5H), 1.69-1.55 (m, 3H), 1.41-1.38 (m, 8H), 1.31-1.22 (m, 10H), 1.10-1.06 (m, 6H), 0.98-0.94 (m, 3H), 0.68 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{29}H_{46}NO$ $[M+H]^+$ に対する計算値 424, 実測値 424. SFC 99.82% de.	30
					40

10

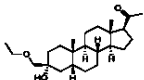
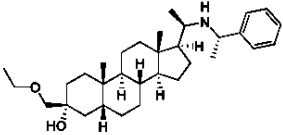
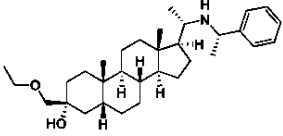
20

30

40

50

【表 6 - 6】

211		(1S)-1- フェニル エタン -1-アミ ン		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ _H 7.35-7.26 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 3H), 1.55-1.46 (m, 7H), 1.34-1.17 (m, 13H), 1.16-0.98 (m, 4H), 0.98-0.89 (m, 7H), 0.39 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純 度 99%, MS ESI C ₃₂ H ₅₂ NO ₂ [M+H] ⁺ に対する計算値 482, 実測値 482. SFC 100% de.
212				¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ _H 7.36-7.27 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.05-1.75 (m, 4H), 1.70-1.51 (m, 10H), 1.31-1.18 (m, 10H), 1.17-0.98 (m, 5H), 0.98-0.88 (m, 7H), 0.65 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純 度 99%, MS ESI C ₃₂ H ₅₂ NO ₂ [M+H] ⁺ に対する計算値 482, 実測値 482. SFC 96.7% de.

【0608】

実施例 213 及び 214: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17 - ((S) - 1 - (ベンジルアミノ) プロピル) - 3 - (メトキシメチル) - 13 - メチルヘキサデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オール (213) 及び (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17 - ((R) - 1 - (ベンジルアミノ) プロピル) - 3 - (メトキシメチル) - 13 - メチルヘキサデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オール (214) の合成

10

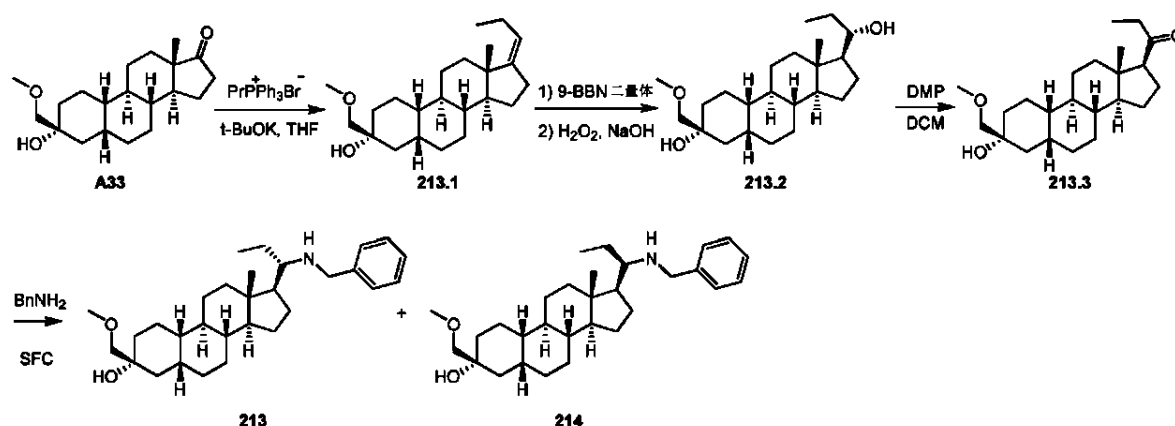
20

30

40

50

【化136】



10

213.1の合成

トリフェニル（プロピル）ホスホニウムブロミド（23.5g、61.1mmol）のTHF（50mL）懸濁液に、*t*-BuOK（6.84g、61.1mmol）をN₂下、25℃で添加した。60℃で1時間攪拌した後、THF（20mL）中のA33（3.3g、10.2mmol）を混合物に60℃で添加した。60℃で16時間攪拌した後、得られた溶液にNH₄Cl（100mL）を添加した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中0～5%のEtOAc）により精製して、213.1（5.8g）を油として得た。

20

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ _H 5.00（t, *J* = 6.8 Hz, 1H）, 3.42–3.36（m, 5H）, 2.57（s, 1H）, 2.39–1.95（m, 5H）, 1.85–1.52（m, 10H）, 1.49–0.99（m, 10H）, 0.92（t, *J* = 7.6 Hz, 3H）, 0.86（s, 3H）。

【0609】

213.2の合成

213.1（5.8g、16.7mmol）の無水THF（50mL）溶液に、9-BBN二量体（10.1g、41.7mmol）をN₂下で添加した。60℃で16時間攪拌した後、混合物を冷却し、0℃のEtOH（30mL）でクエンチした。NaOH（16.6mL、5M、83.4mmol）を極めてゆっくり添加した。添加後、内部温度が上昇しなくなるまで、H₂O₂（16.6mL、166mmol、10M）をゆっくり添加した。70℃で2時間攪拌した後、混合物を冷却し、水（50mL）に注ぎ、EtOAc（3×60mL）で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中10%～20%のEtOAc）により精製して、213.2（5.8g、95%）を油として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ _H 3.53–3.48（m, 1H）, 3.42–3.36（m, 5H）, 2.57（s, 1H）, 1.87–1.51（m, 10H）, 1.48–1.30（m, 8H）, 1.27–0.98（m, 12H）, 0.67（s, 3H）。LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₃H₃₇O [M–2H₂O+H]⁺に対する計算値329実測値329。

30

40

【0610】

213.3の合成

213.2（5.7g、15.6mmol）のDCM（30mL）溶液に、DMP（13.2g、31.2mmol）を25℃で添加した。25℃で1時間攪拌した後、得られた溶液をNaHCO₃（50mL）でクエンチし、EtOAc（3×30mL）で抽出した。合一した有機層をNa₂S₂O₃（3×30mL、飽和）、ブライン（50mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をカラム（PE中10%のEtOAc）により精製して、213.3（5.83g）を油として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ _H 3.42–3.36（m, 5H）, 2.60（s,

50

1 H), 2.52 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.40–1.92 (m, 4 H), 1.86–1.51 (m, 8 H), 1.50–1.30 (m, 7 H), 1.29–0.94 (m, 9 H), 0.59 (s, 3 H). LC–ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{23}H_{37}O_2$ [M–H₂O+H]⁺に対する計算値345 実測値345.

【0611】

213及び214の合成

トルエン(20 mL)中の213.3(1.5 g、4.13 mmol)、TsOH(39.7 mg、0.231 mmol)、及び1-フェニルメタンアミン(2.2 g、20.6 mmol)、及びTi(OCH₂CH₃)₄(4.69 g、20.6 mmol)の混合物を110℃で16時間攪拌して、無色の溶液を得た。混合物にMeOH(10 mL)を添加し、続いてNaBH₄(1.25 g)を添加した。25℃で2時間攪拌した後、得られた無色の溶液に水(20 mL)を添加し、EtOAc(3×30 mL)で抽出した。合一した有機相を水(3×30 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をカラム(PE中5%~50%のEtOAc)により精製して、2.09 gのジアステレオマーを得て、これをSFC{カラム:DAICEL CHIRALCEL OJ(250 mm×50 mm、10 µm)、調整溶媒:0.1% NH₃H₂O EtOH、開始B:20%、終了B:20%}により分離し、214(700 mg、ピーク2)及び213(450 mg、ピーク1)を油として得た。

【0612】

さらにSFC(カラム:DAICEL CHIRALCEL OJ–H(250 mm×30 mm、5 µm)、調整溶媒:0.1% NH₃H₂O EtOH、開始B:15%、終了B:15%)により213(80 mg、0.176 mmol)を精製して、213(38 mg、88%、R_t=2.182分)を固体として得た。さらにSFC(カラム:DAICEL CHIRALCEL OJ–H(250 mm×30 mm、5 µm)、調整溶媒:0.1% NH₃H₂O EtOH、開始B:15%、終了B:15%)により214(75 mg、0.165 mmol)を精製して、214(35 mg、R_t=2.519分)を固体として得た。

213:¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.36–7.29 (m, 4 H), 7.24–7.21 (m, 1 H), 3.78–3.67 (m, 2 H), 3.43–3.36 (m, 5 H), 2.60 (s, 1 H), 2.50–2.46 (m, 1 H), 1.87–1.50 (m, 11 H), 1.49–1.21 (m, 10 H), 1.20–0.86 (m, 9 H), 0.79 (s, 3 H). LC–ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{30}H_{48}NO_2$ [M+H]⁺に対する計算値454 実測値454. SFC 100% de.

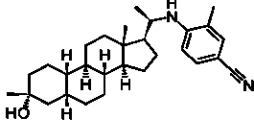
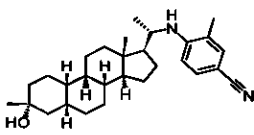
214:¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.36–7.29 (m, 4 H), 7.24–7.21 (m, 1 H), 3.83–3.77 (m, 1 H), 3.62–3.58 (m, 1 H), 3.42–3.36 (m, 5 H), 2.65–2.55 (m, 2 H), 2.14–2.06 (m, 1 H), 1.86–1.50 (m, 10 H), 1.49–1.16 (m, 10 H), 1.14–0.79 (m, 9 H), 0.66 (s, 3 H). LC–ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{30}H_{48}NO_2$ [M+H]⁺に対する計算値454 実測値454. SFC 96.78% de.

【0613】

以下の実施例は、列記したハロゲン化アリール及び適切なSMを用いて、実施例33と同様に合成した。ジアステレオマー生成物の場合、典型的には、SFC(例えば、カラム:DAICEL CHIRALPAK AS–H(250 mm×30 mm、5 µm)、調整溶媒:0.1% NH₃H₂O EtOH、開始B:30%、終了B30%)、または分取HPLC(カラム:DuraShell 150×25 mm×5 µm;調整溶媒:水(10 mM NH₄HCO₃)–ACN;7分で75%~95%、流量:25 mL/分)によりジアステレオマー異性体を分離し、分離後に両方のジアステレオマーを得た。ジアステレオ

マーは、C 2 1 - M e の $^1\text{H NMR}$ に基づいて割り当てた。

【表 7 - 1】

実施例	SM	ハロゲン化 アリール	構造	分析
250	B18	4-ブロモ-3- メチル-ベン ゾニトリル		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (dd, $J=1.8, 8.5$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.95-1.56 (m, 8H), 1.56-1.15 (m, 16H), 1.15-0.90 (m, 9H), 0.63 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 435, 実測値 435. SFC 99.84% de
251				$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (dd, $J=1.9, 8.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01-1.56 (m, 6H), 1.54-1.15 (m, 17H), 1.15-1.00 (m, 10H), 0.75 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 435, 実測値

10

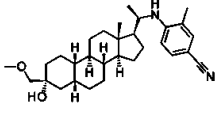
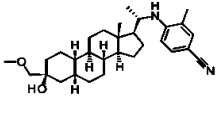
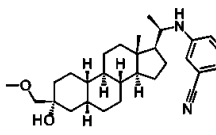
20

30

40

50

【表 7 - 2】

				435. SFC 99.66% de
252	B24	4-プロモ-3- メチル-ベン ゾニトリル		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ _H 7.37 (dd, J=1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.53 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.50 (br dd, J=6.2, 10.1 Hz, 1H), 3.43-3.33 (m, 5H), 2.08 (s, 3H), 2.03-1.65 (m, 8H), 1.57-1.22 (m, 13H), 1.18-0.92 (m, 8H), 0.63 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C ₃₀ H ₄₅ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ に対する計算値 465, 実測値 465. SFC 100% de.
253				¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ _H 7.38-7.33 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.53 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.58-3.24 (m, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.01-1.63 (m, 8H), 1.55-1.33 (m, 10H), 1.29-0.98 (m, 11H), 0.74 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C ₃₀ H ₄₅ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ に対する計算値 467, 実測値 467. SFC 100% de.
254	B24	3-プロモ-ベ ンゾニトリ ル		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.21-7.17 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 2H), 3.67 (d, J = 9.6Hz, 1H), 3.45-3.32 (m, 5 H), 2.63 (s, 1H), 1.98-1.70 (m, 6H), 1.68-1.53 (m, 5H),

10

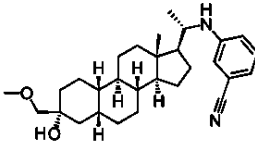
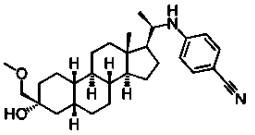
20

30

40

50

【表 7 - 3】

				1.54-1.33 (m, 7H), 1.30-1.02 (m, 10H), 0.76 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{29}H_{43}N_2O_2$ [M+H] ⁺ に対する計算値 451, 実測値 451. SFC 100% de.
255				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ_H 7.19-7.15 (m, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 6.72-6.67 (m, 2H), 3.62 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.41-3.33 (m, 5H), 2.62 (s, 1H), 1.98-1.70 (m, 6H), 1.68-1.51 (m, 5H), 1.50-1.29 (m, 7H), 1.26-0.94 (m, 10H), 0.63 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{29}H_{43}N_2O_2$ [M+H] ⁺ に対する計算値 451, 実測値 451. SFC 100%de.
256	B24	4-ブromo-ベン ゾニトリ ル		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ_H 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.45-3.38 (m, 6H), 1.94-1.74 (m, 5H), 1.68-1.59 (m, 5H), 1.49-1.18 (m, 14H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.05-0.96 (m, 2H), 0.62 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{29}H_{43}N_2O_2$ [M+H] ⁺ に対する計算値 451, 実測値 451. SFC 99% de.

10

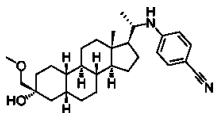
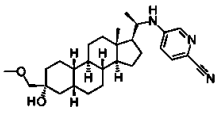
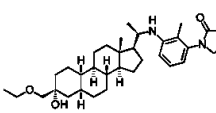
20

30

40

50

【表 7 - 4】

257				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.42-3.38 (m, 6H), 1.97-1.75 (m, 5H), 1.68-1.59 (m, 5H), 1.45-1.32 (m, 10H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.15-1.03 (m, 6H), 0.74 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C ₂₉ H ₄₃ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ に対する計算値 451, 実測値 451. SFC 99% de.
258	E2	5-プロモピ リジン-2-カ ルボニトリ ル		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.97-7.91 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 6.78-6.70 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.46-3.31 (m, 6H), 2.66-2.57 (m, 1H), 1.97-1.68 (m, 6H), 1.68-1.61 (m, 5H), 1.39-1.34 (m, 3H), 1.34-1.24 (m, 3H), 1.24-1.18 (m, 4H), 1.18-0.96 (m, 6H), 0.74-0.68 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C ₂₈ H ₄₂ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ に対する計算値 452, 実測値 452.
259	F8	1-(3-プロモ -2-メチルフ ェニル)ピロ リジン-2-オ ン		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.14-7.05 (m, 1H), 6.58-6.43 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.58-3.33 (m, 6H), 2.75-2.68 (s, 1H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.25-2.08 (s, 3H), 1.95-1.71 (m, 7H), 1.70-1.59 (m, 4H),

10

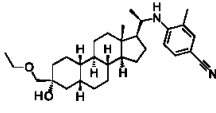
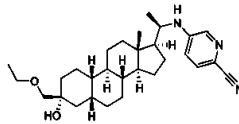
20

30

40

50

【表 7 - 5】

				1.50-1.29 (m, 8H), 1.26-1.16 (m, 5H), 1.15-0.90 (m, 8H), 0.68-0.60 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{34}H_{53}N_2O_3$ $[M+H]^+$ に対 する計算値 537, 実測値 537.
260	F8	4-プロモ-3- メチル-ベン ゾニトリル		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 3H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.34-2.31 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.82-1.45 (m, 9H), 1.38-1.22 (m, 8H), 1.18-1.14 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 1.04 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.98-0.84 (m, 2H), 0.54 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{31}H_{47}N_2O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値 479, 実測値 479.
261	F8	5-プロモピ リジン-2-カ ルボニトリ ル		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.95-7.93 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 3H), 2.74 (s, 1H), 1.91-1.73 (m, 4.5H), 1.69-1.56 (m, 4.5H), 1.51-1.29 (m, 9H), 1.27-1.18 (m, 6H), 1.15-1.12 (m, 4H), 1.07-0.97 (m, 2H), 0.62 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{29}H_{44}N_3O_2$

10

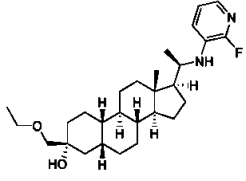
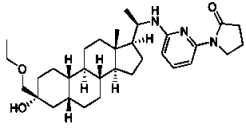
20

30

40

50

【表 7 - 6】

				[M+H] ⁺ に対する計算値 466.3 実測値 466.3.
262	F8	3-プロモ-2-フルオロピリジン		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.39-7.34 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.92-6.84 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 3.37-3.27 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.93-1.71 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 3H), 1.50-1.16 (m, 14H), 1.15-0.92 (m, 8H), 0.63 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ -87.63. LCMS 純度 99%超 MS ESI C ₂₈ H ₄₄ FN ₂ O ₂ [M +H] ⁺ に対す る計算値 459, 実測値 459.
263	F8	1-(6-(プロモピリジン-2-イル)ピロリジン-2-オン		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.52 (d, J = 8Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8Hz, 1H), 6.04 (d, J = 8Hz, 1H), 4.11-3.98 (m, 3H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.53 (q, J = 7.2Hz, 2H), 3.42 (q, J = 8.4Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.61 (t, J = 8.4Hz, 2H), 2.10-1.96 (m, 3H), 1.89-1.51 (m, 10H), 1.48-1.16 (m, 11H), 1.13-0.91 (m, 8H), 0.64 (s, 3H). LC-ELSD/MS

10

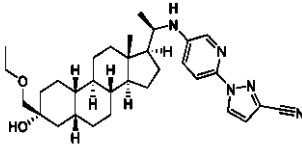
20

30

40

50

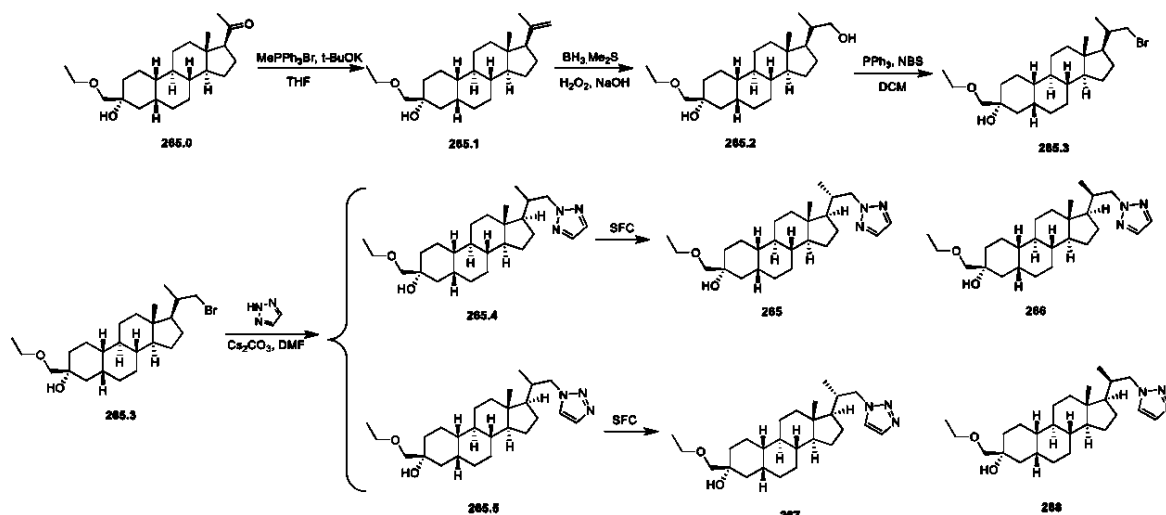
【表 7 - 7】

				純度 99%, MS ESI $C_{32}H_{50}N_3O_3$ [M+H] ⁺ に対する計算値 524, 実測値 524.
264	F8	1-(5-プロモ ピリジン-2- イル)-1H-ピ ラゾール-3- カルボニト リル		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.44 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.97 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.63 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 1.98 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.88-1.56 (m, 9H), 1.52-1.30 (m, 9H), 1.29-0.93 (m, 12H), 0.65 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{32}H_{44}N_5O$ [M-H ₂ O+H] ⁺ に対する計算 値 514.3 実測値 514.3.

【0614】

実施例 265 ~ 268 : (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) - 17 - ((S) - 1 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) プロパン-2-イル) - 3 - (エトキシメチル) - 13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (265) 及び (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) - 17 - ((R) - 1 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) プロパン-2-イル) - 3 - (エトキシメチル) - 13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (266) 及び (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) - 17 - ((S) - 1 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) プロパン-2-イル) - 3 - (エトキシメチル) - 13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (267) 及び (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) - 17 - ((R) - 1 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) プロパン-2-イル) - 3 - (エトキシメチル) - 13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a]

フェナントレン-3-オール (268) の合成
【化137】



10

265.1の合成

t-BuOK (833 mg、7.4 mmol) の THF (15 mL) 溶液に、MePPH₃Br (2.65 g、7.4 mmol) を 15℃ で添加した。40℃ で 0.5 時間攪拌した後、265.0 (900 mg、2.5 mmol) の THF (5 mL) 溶液を反応物に添加した。40℃ で 16 時間攪拌した後、得られた混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。生成物をフラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、265.1 (500 mg、62%) を油として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.53 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.45 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.10–1.97 (m, 1H), 1.87–1.69 (m, 8H), 1.68–1.61 (m, 3H), 1.57 (s, 5H), 1.46–1.34 (m, 5H), 1.31–1.10 (m, 8H), 0.56 (m, 3H)。

30

【0615】

265.2の合成

265.1 (500 mg、1.3 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、BH₃·Me₂S (0.414 mL、10 M、4.1 mmol) を 15℃ で添加した。45℃ で 1 時間攪拌した後、15℃ でエタノール (630 mg、13.7 mmol)、続いて 15℃ で NaOH 水溶液 (2.74 mL、5.0 M、13.7 mmol) 及び 15℃ で H₂O₂ (1.37 mL、10 M、13.7 mmol) を滴下して、得られた混合物を希釈した。80℃ で 1 時間攪拌した後、反応混合物を 15℃ に冷却し、水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、265.2 (500 mg、95%) を固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.77–3.61 (m, 1H), 3.53 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.48–3.32 (m, 3H), 2.59–2.26 (m, 1H), 2.00–1.70 (m, 8H), 1.51–1.33 (m, 10H), 1.15 (m, 3H), 0.98–0.92 (m, 3H), 0.90–0.76 (m, 8H), 0.68 (s, 3H)。

【0616】

50

265.3の合成

265.2 (200 mg、0.5 mmol) のDCM (10 mL) 溶液に、PPh₃ (275 mg、1.0 mmol) 及びNBS (186 mg、1.0 mmol) を0℃で添加した。25℃で1時間攪拌した後、混合物を水 (50 mL) に注ぎ、DCM (2×50 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~20%のEtOAc) により精製して、265.3 (150 mg、0.5 mmol、70%) を固体として得た。

【0617】

265.4及び265.5の合成

265.3 (150 mg、0.5 mmol) のDMF (1 mL) 溶液に、CsCO₃ (220 mg、0.7 mmol) 及び2H-1, 2, 3-トリアゾール (23.4 mg、0.2 mmol) を0℃で添加した。85℃で12時間攪拌した後、得られた混合物を25℃に冷却し、水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合一した有機相を水 (3×30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、265.4及び265.5 (120 mg) を油として得た。残渣をフラッシュカラム (PE中0~45%のEtOAc) により精製して、265.4 (80 mg、67%、Rf=0.5、PE/EtOAc=1/1) を固体として、及び265.5 (40 mg、34%、Rf=0.4、PE/EtOAc=1/1) を固体として得た。

【0618】

265及び266の分離

SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm、5 µm) ; 調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O EtOH; 開始B: 40%; 終了B: 40%) により265.4 (80 mg) を分離して、265 (5.1 mg、6%) を固体として、及び266 (23 mg、29%) を固体として得た。

265: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.59 (s, 2H), 4.47 (dd, J = 4.0, 13.6 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 9.6, 13.2 Hz, 1H), 3.52 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.20-1.70 (m, 7H), 1.53-1.31 (m, 8H), 1.30-1.15 (m, 8H), 1.15-1.00 (m, 5H), 0.81 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, H-NMRに基づくde 100%. MS ESI C₂₆H₄₂N₃O [M-H₂O+H]⁺に対する計算値412.3, 実測値412.3.

266: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.59 (s, 2H), 4.70 (dd, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 10.8, 12.9 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.95-1.61 (m, 8H), 1.54-1.31 (m, 8H), 1.30-1.16 (m, 7H), 1.14-0.99 (m, 5H), 0.81 (s, 3H), 0.66 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, H-NMRに基づくde 100%. MS ESI C₂₆H₄₂N₃O [M-H₂O+H]⁺に対する計算値412.3, 実測値412.3.

【0619】

267及び268の分離

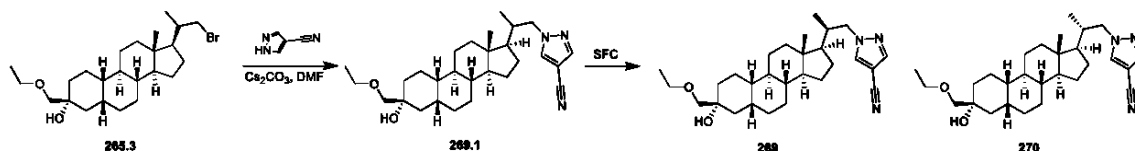
SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm、5 µm) ; 調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O EtOH; 開始B: 40%; 終了B: 40%) により265.5 (40 mg) を分離して、267 (7.6 mg、19%) を固体として、及び268 (15 mg、38%) を固体として得た。

267: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.44 (dd, $J = 3.6, 13.8$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 9.6, 13.6$ Hz, 1H), 3.52 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.42 (q, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.09–1.68 (m, 7H), 1.51–1.28 (m, 9H), 1.23–0.99 (m, 12H), 0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.71 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, H-NMRに基づくde 100%. MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値430.3, 実測値430.3.

268: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.05–3.83 (m, 1H), 3.54–3.52 (m, 2H), 3.46–3.40 (q, $J = 9.2$ Hz), 2.72 (s, 1H), 1.97–1.73 (m, 5H), 1.53–1.32 (m, 9H), 1.31–1.17 (m, 8H), 1.16–0.96 (m, 6H), 0.81 (s, 3H), 0.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, H-NMRに基づくde 100%. MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値430.3, 実測値430.3.

[0620]

実施例269及び270: 1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(269)及び1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(270)の合成【化138】



265.3 (150 mg、0.5 mmol) のDMF (1 mL) 溶液に、 CsCO_3 (220 mg、0.7 mmol) 及び1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (47.2 mg、0.5 mmol) を0℃で添加した。85℃で12時間攪拌した後、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合一した有機相を水 (3×30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、269.1 (153 mg) を油として得た。フラッシュカラム (PE中0~50%のEtOAc)、次いで分取HPLC (カラム: Waters Xbridge 150*25 5u); 調整溶媒: 水 (10 mM NH_4HCO_3) - ACN; 開始B: 70%; 終了B: 100%) により残渣を精製して、269.1 (50 mg、50%) を固体として得た。SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 mm*30 mm、5 μm); 調整溶媒: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH; 開始B: 30%; 終了B: 30%) によりジアステレオマーを分離して、269 (13.9 mg、22%) 及び270 (12.7 mg、34%) を固体として得た。

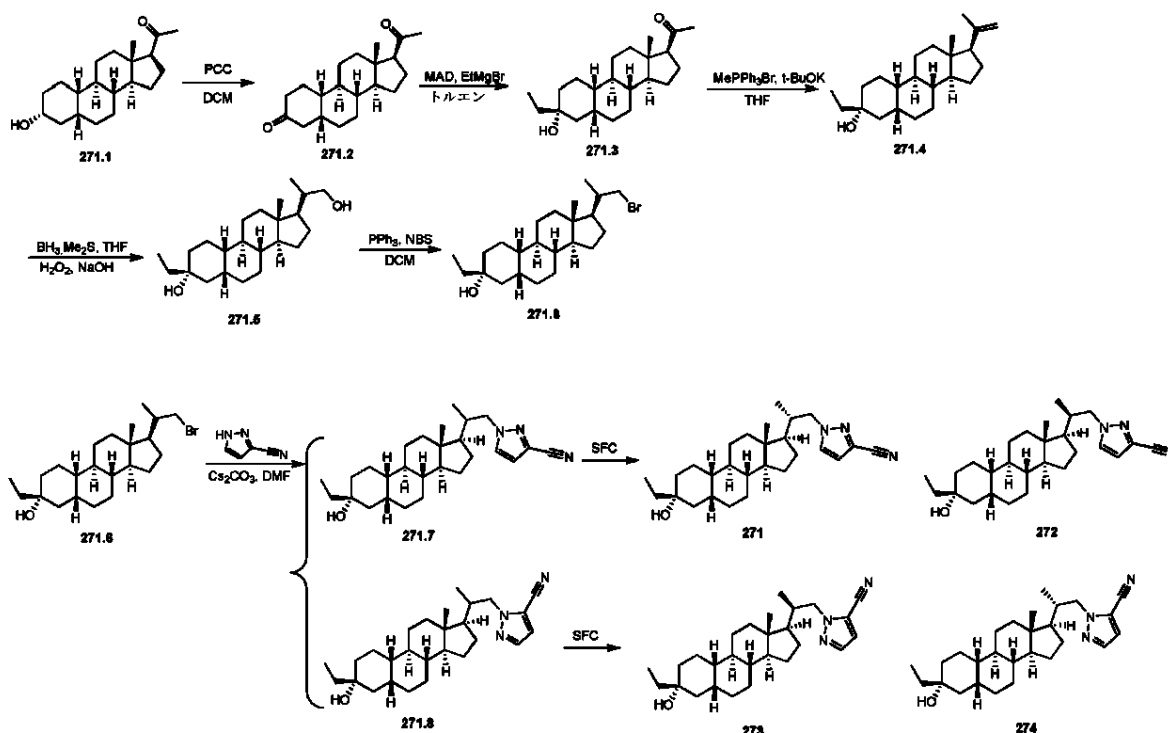
269: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.50 (dd, $J = 4.4, 13.2$ Hz, 1H), 3.70–3.60 (m, 1H), 3.53 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.43 (q, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.20–2.02 (m, 1H), 1.93–1.63 (m, 7H), 1.53–1.29 (m, 8H), 1.27–1.00 (m, 12H), 0.79 (s, 3H), 0.67 (d, J

= 6.4 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, 分析SFC: 100% de. MS ESI $C_{28}H_{42}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値436.3, 実測値436.3.

$^{270}: ^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.26 (dd, $J=3.2, 13.6$ Hz, 1H), 3.80–3.63 (m, 1H), 3.52 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.41 (q, $J=9.2$ Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.10–1.62 (m, 8H), 1.52–1.29 (m, 8H), 1.27–0.96 (m, 12H), 0.80 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.71 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, 分析SFC: 92.94% de. MS ESI $C_{28}H_{42}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値436.3, 実測値436.3.

【0621】

実施例271~274: 1-(S)-2-(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-エチル-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(271)及び1-(R)-2-(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-エチル-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(272)及び1-(R)-2-(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-エチル-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル(273)及び1-(S)-2-(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-エチル-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル(274)の合成【化139】



271.2の合成

271.1 (3.5 g, 11.4 mmol) のDCM (50 mL) 溶液に、PCC (4.9 g, 22.8 mmol) を25℃で添加した。25℃で2時間攪拌した後、得られた混合物を濾過し、フィルターケーキをDCM (2×50 mL) で洗浄した。合一した濾液

を濃縮した。PE/EtOAc = 6/1で溶出するシリカゲルカラムにより残渣を精製して、271.2 (2.8 g、77%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.65–2.50 (m, 2H), 2.25–2.01 (m, 9H), 1.80–1.66 (m, 4H), 1.65–1.55 (m, 2H), 1.54–1.44 (m, 4H), 1.43–1.31 (m, 1H), 1.30–1.11 (m, 5H), 0.65 (s, 3H) .

【0622】

271.3の合成

N_2 下、0℃のBHT (12 g、54.4 mmol) のトルエン (120 mL) 溶液に、トリメチルアルミニウム (2 Mトルエン溶液、14 mL、28 mmol) を滴下した。25℃で1時間攪拌した後、271.2 (6 g、19.8 mmol) のDCM (60 mL) 溶液を−70℃で滴下した。 N_2 下、−70℃で1時間攪拌した後、EtMgBr (20 mL、60 mmol、3 Mエチルエーテル溶液) を−70℃で滴下した。−70℃でさらに1時間攪拌した後、反応混合物を10℃のクエン酸 (600 mL、飽和) に注ぎ、DCM (2×800 mL) で抽出した。合一した有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。PEにより残渣をトリチュレーションして、271.3 (3.83 g、58%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.56–2.50 (m, 1H), 2.24–2.10 (m, 4H), 2.07–1.99 (m, 1H), 1.89–1.51 (m, 9H), 1.50–1.20 (m, 12H), 1.19–1.00 (m, 3H), 0.98–0.80 (m, 3H), 0.61 (s, 3H) .

【0623】

271.4の合成

MePh_3PBr (6.4 g、18.0 mmol) のTHF (50 mL) 懸濁液に、 $t\text{-BuOK}$ (2.01 g、18.0 mmol) を添加した。40℃で10分間攪拌した後、混合物を271.3 (3 g、9.02 mmol) のTHF (30 mL) 溶液に20℃で、30分間かけてゆっくり滴下した。添加後、混合物を飽和 NH_4Cl (100 mL) でクエンチし、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合一した有機相を飽和 NH_4Cl (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE中0~25%のEtOAc) により精製して、271.4 (2.445 g、82%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.84 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.02–1.53 (m, 13H), 1.50–1.33 (m, 4H), 1.32–1.11 (m, 11H), 1.10–0.99 (m, 2H), 0.85–0.80 (m, 3H), 0.56 (s, 3H) .

【0624】

271.5の合成

271.4 (2.44 g、7.38 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に、 $\text{BH}_3/\text{Me}_2\text{S}$ (2.8 g、10 M、36.9 mmol) を N_2 下、25℃で滴下した。25℃で2時間攪拌した後、混合物を冷却し、0℃でEtOH (3.39 g、73.8 mmol)、ゆっくりNaOH (14.7 mL、5 M、73.8 mmol)、最後に H_2O_2 (7.38 mL、10 M、73.8 mmol) を滴下して、反応温度が上昇しなくなるまで、順次クエンチした。反応温度を0℃未満に維持されたら、混合物を水 (30 mL) に注ぎ、30分間攪拌し、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合一した有機溶液を水 (2×30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE中0~30%のEtOAc) により精製して、271.5 (2.257 g、87%) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.76–3.71 (m, 1H), 3.47–3.36 (m, 1H), 1.98–1.74 (m, 5H), 1.73–1.50 (m, 5H), 1.49–1.32 (m, 5H), 1.31–1.20 (m,

9 H), 1.16–1.00 (m, 5 H), 0.98–0.79 (m, 6 H), 0.67 (s, 3 H).

【0625】

271.6の合成

0℃の271.5 (1.2 g、3.44 mmol) のDCM (10 mL) 溶液に、PPH₃ (1.35 g、5.15 mmol) 及びNBS (916 mg、5.15 mmol) を添加した。25℃で2時間攪拌した後、反応物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (2×15 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×15 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0～10%のEtOAc) により精製して、271.6 (1.006 g、71%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.61–3.48 (m, 1 H), 3.39–3.34 (m, 1 H), 2.03–1.83 (m, 2 H), 1.82–1.60 (m, 6 H), 1.59–1.51 (m, 6 H), 1.50–1.20 (m, 13 H), 1.19–0.91 (m, 4 H), 0.90–0.78 (m, 3 H), 0.67 (s, 3 H).

【0626】

271.7及び271.8の合成

271.6 (1 g、2.43 mmol) のDMF (10 mL) 溶液に、Cs₂CO₃ (1.57 g、4.86 mmol) 及び1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (452 mg、4.86 mmol) を25℃で添加した。85℃で12時間攪拌した後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合一した有機相を水 (30 mL) 及びLiCl水溶液 (30 mL、5%)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラム (PE中0～30%のEtOAc) により残渣を精製して、271.7 (544 mg、53%) 及び271.8 (163 mg、16%) をいずれも油として得た。

271.7: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.70–7.68 (m, 1 H), 6.77–6.75 (m, 1 H), 4.61–4.33 (m, 1 H), 3.99–3.77 (m, 1 H), 2.26–2.09 (m, 4 H), 2.08–1.78 (m, 4 H), 1.77–1.56 (m, 5 H), 1.50–1.25 (m, 8 H), 1.24–1.20 (m, 5 H), 1.19–1.00 (m, 5 H), 0.99–0.75 (m, 3 H), 0.74–0.65 (m, 3 H).

271.8: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.68–7.67 (m, 1 H), 7.40–7.26 (m, 1 H), 6.77–6.64 (m, 1 H), 4.53–4.24 (m, 1 H), 3.78–3.66 (m, 1 H), 2.24–2.11 (m, 1 H), 2.00–1.74 (m, 6 H), 1.73–1.56 (m, 6 H), 1.50–1.25 (m, 9 H), 1.24–1.09 (m, 5 H), 0.99–0.80 (m, 3 H), 0.79–0.76 (m, 3 H), 0.74–0.65 (m, 3 H).

【0627】

271及び272の分離

SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm×3.0 mm、5 μm)、調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O EtOH、開始B: 20%、終了B: 20%、流量 (mL/分): 60、注入: 80) により271.7 (544 mg、1.28 mmol) を分離して、271 (97.6 mg、18%) 及び272 (182.9 mg、33%) を固体として得た。2つのジアステレオマーは、C21-Meの¹H NMRに基づいて割り当てた (C21以下のMeは、C21以上の異性体よりも低磁場側である)。

271: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.40–7.39 (m, 1 H), 6.66–6.64 (m, 1 H), 4.30–4.24 (m, 1 H), 3.78–3.71 (m, 1 H), 1.93–1.74 (m, 3 H), 1.80–1.68 (m, 3 H), 1.67–1.52 (m, 7 H), 1.50–1.25 (m,

7 H), 1.24–1.00 (m, 8 H), 0.99–0.80 (m, 3 H), 0.78–0.75 (m, 3 H), 0.71 (s, 3 H). LC–ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₇H₄₂N₃O [M+H]⁺ に対する計算値 424, 実測値 424. SFC 100% de.

272: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.40–7.38 (m, 1 H), 6.66–6.64 (m, 1 H), 4.53–4.47 (m, 1 H), 3.73–3.66 (m, 1 H), 2.17–2.10 (m, 1 H), 1.90–1.68 (m, 5 H), 1.67–1.51 (m, 5 H), 1.50–1.25 (m, 11 H), 1.24–1.20 (m, 2 H), 1.19–1.00 (m, 4 H), 0.90–0.80 (m, 3 H), 0.79 (s, 3 H), 0.69–0.66 (m, 3 H). LC–ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₇H₄₂N₃O [M+H]⁺ に対する計算値 424, 実測値 424. SFC 99.84% de.

【0628】

273 及び 274 の分離

SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD–H (250 mm×30 mm、5 μm)、調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O IPA、開始 B: 40%、終了 B: 40%、流量 (mL/分): 50、注入: 100) により 271.8 (163 mg、0.384 mmol) を分離して、273 (70 mg) を固体として、及び 274 (53 mg) を固体として得た。SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ–H (250 mm×30 mm、5 μm)、調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O ETOH、開始 B: 15%、終了 B: 15%; 流量 (mL/分): 60) により 273 (70 mg) を再精製して、273 (21.8 mg) を固体として得た。SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ–H (250 mm×30 mm、5 μm)、調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O ETOH、開始 B: 15%、終了 B: 15%、流量 (mL/分): 60、注入: 45) により 274 (53 mg) を再精製して、274 (19.8 mg) を固体として得た。2つのジアステレオマーは、C21–Me の ¹H NMR に基づいて割り当てた (C21 以下の Me は、C21 以上の異性体よりも低磁場側である)。

273: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.57–7.56 (m, 1 H), 6.78–6.77 (m, 1 H), 4.63–4.57 (m, 1 H), 3.94–3.87 (m, 1 H), 2.22–2.18 (m, 1 H), 1.90–1.81 (m, 2 H), 1.80–1.63 (m, 3 H), 1.62–1.58 (m, 5 H), 1.50–1.48 (m, 2 H), 1.47–1.20 (m, 10 H), 1.19–1.00 (m, 5 H), 0.95–0.78 (m, 6 H), 0.70–0.67 (m, 3 H). LC–ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₇H₄₂N₃O [M+H]⁺ に対する計算値 424, 実測値 424. SFC 100% de.

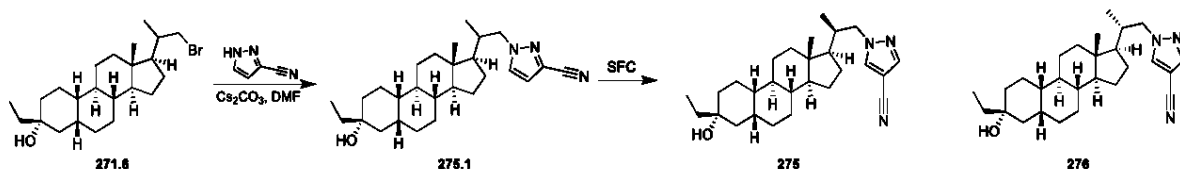
274: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.58–7.56 (m, 1 H), 6.78–6.76 (m, 1 H), 4.40–4.35 (m, 1 H), 3.95–3.88 (m, 1 H), 2.11–1.97 (m, 1 H), 1.94–1.77 (m, 2 H), 1.75–1.63 (m, 3 H), 1.62–1.58 (m, 5 H), 1.50–1.48 (m, 3 H), 1.47–1.20 (m, 9 H), 1.19–1.00 (m, 5 H), 0.97–0.76 (m, 6 H), 0.72 (s, 3 H). LC–ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₇H₄₂N₃O [M+H]⁺ に対する計算値 424, 実測値 424. SFC 100% de.

【0629】

実施例 275～276: 1–((R)–2–((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)–3–エチル–3–ヒドロキシ–13–メチルヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–17–イル) プロピル)–1H–ピラゾール–4–カルボニトリル (275) 及び 1–((S)–2–((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)–3–エチル–3–ヒドロキシ–13–メチルヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–17–イル) プロピル)–1

H-ピラゾール-4-カルボニトリル (276) の合成

【化140】



275.1の合成

271.6 (333 mg、0.81 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (523 mg、1.61 mmol) 及び 1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (82.7 mg、0.89 mmol) を 25℃ で添加した。85℃ で 12 時間攪拌した後、得られた無色の溶液を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~20% の EtOAc) により精製して、275.1 (200 mg、58%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.80–7.75 (m, 2H), 4.52–4.23 (m, 1H), 3.76–3.62 (m, 1H), 2.10–2.04 (m, 1H), 2.03–1.73 (m, 5H), 1.72–1.50 (m, 5H), 1.49–1.23 (m, 8H), 1.22–1.00 (m, 8H), 0.95–0.83 (m, 4H), 0.82–0.76 (m, 3H), 0.75–0.67 (m, 3H).

【0630】

275及び276の分離

SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm*30 mm、5 μm)、調整溶媒：0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH、開始 B: 35%、終了 B: 35%、流量 (mL/分): 50) により 275.1 (200 mg) を分離して、276 (68 mg、34%、ピーク 2、 R_t = 1.835 分) 及び 275 (53 mg、27%、ピーク 1、 R_t = 1.529 分) を固体として得た。2つのジアステレオマーは、C21-Me の ^1H NMR に基づいて割り当てた (C21 以下の Me は、C21 以上の異性体よりも低磁場側である)。

275: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.80–7.75 (m, 2H), 4.28–4.23 (m, 1H), 3.76–3.69 (m, 1H), 2.05–1.92 (m, 3H), 1.90–1.75 (m, 3H), 1.74–1.55 (m, 5H), 1.54–1.24 (m, 10H), 1.23–0.98 (m, 7H), 0.95–0.83 (m, 3H), 0.82–0.81 (m, 3H), 0.71 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, 分析 SFC: 99.82% de; MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_3$ [$\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$] $^+$ に対する計算値 406, 実測値 406; $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{ONa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ に対する計算値 446.3, 実測値 446.3.

276: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.80–7.75 (m, 2H), 4.52–4.47 (m, 1H), 3.69–3.62 (m, 1H), 2.13–2.07 (m, 1H), 1.90–1.75 (m, 5H), 1.74–1.55 (m, 5H), 1.54–1.48 (m, 3H), 1.47–1.25 (m, 6H), 1.24–1.23 (m, 3H), 1.22–1.00 (m, 5H), 0.95–0.80 (m, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.69–0.67 (m, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, 分析 SFC: 99.70% de; MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_3$ [$\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$] $^+$ に対する計算値 406, 実測値 406; $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{ONa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ に対する計算値 446.3, 実測値 446.3.

【0631】

10

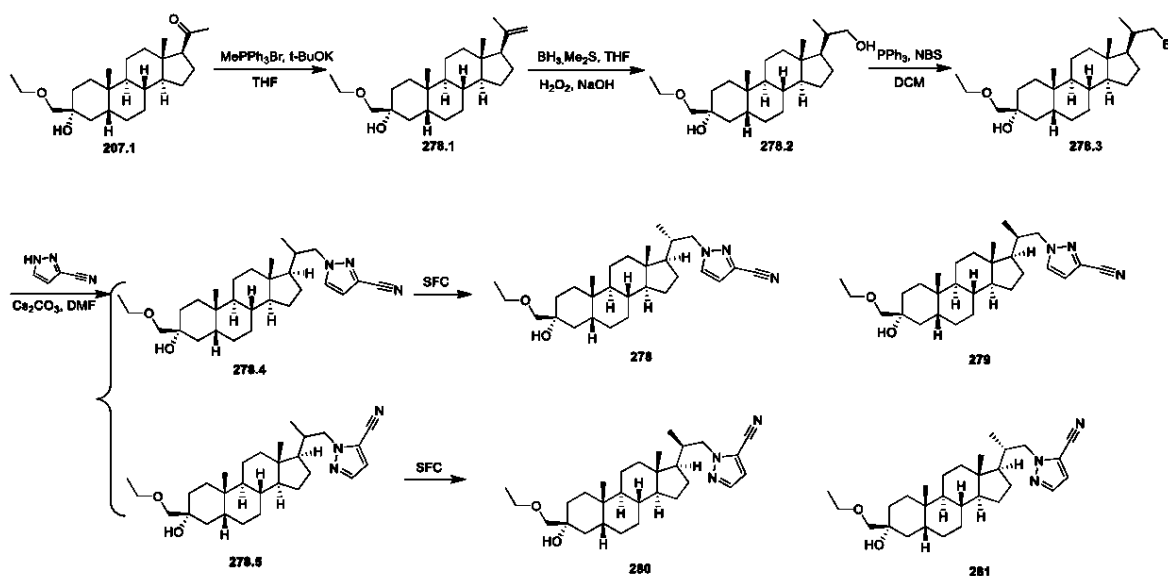
20

30

40

50

実施例 278～281：1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(278)及び1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(279)及び1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル(280)及び1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル(281)の合成
【化141】



278.1の合成

MePPh₃Br (2.59 g、7.95 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、t-BuOK (892 mg、7.95 mmol) を 25℃ で添加した。25℃ で 1 時間攪拌した後、THF (10 mL) 中の 207.1 (1 g、2.65 mmol) を 25℃ で添加した。50℃ で 3 時間攪拌した後、混合物を NH₄Cl (20 mL、飽和) で処理し、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。25℃ で MeOH (30 mL) 及び水 (30 mL) から残渣をトリチュレーションして、278.1 (900 mg) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.88–4.65 (m, 2H), 3.59–3.34 (m, 4H), 2.10–1.96 (m, 2H), 1.85–1.63 (m, 9H), 1.52–1.34 (m, 6H), 1.29–1.17 (m, 9H), 1.02–0.89 (m, 7H), 0.63–0.50 (m, 3H).

【0632】

278.2の合成

278.1 (900 mg、2.40 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、BH₃·Me₂S (2.15 mL、21.5 mmol) を 25℃ で添加した。1 時間攪拌した後、0℃ で NaOH (1.91 g、47.9 mmol 水溶液)、及び同様に 0℃ で H₂O₂ (4.79 mL、10 M 水溶液、47.9 mmol) により、反応物を順次処理した。70

℃で1時間攪拌した後、得られた無色の溶液を25℃に冷却し、水(50mL)に注ぎ、EtOAc(3×30mL)で抽出した。合一した有機相をブライン(2×20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中0~30%のEtOAc)により精製して、278.2(380mg、40%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.78–3.61 (m, 1H), 3.58–3.31 (m, 5H), 2.00–1.77 (m, 5H), 1.72–1.67 (m, 1H), 1.62–1.47 (m, 5H), 1.44–1.34 (m, 5H), 1.32–1.17 (m, 9H), 1.12–1.00 (m, 4H), 0.97–0.88 (m, 6H), 0.66 (s, 3H)

【0633】

278.3の合成

0℃の278.2(330mg、0.8404mmol)のDCM(10mL)溶液に、PPh₃(262mg、1.00mmol)及びNBS(177mg、1.00mmol)を添加した。25℃で3時間攪拌した後、得られた溶液を水(50mL)に注ぎ、DCM(3×50mL)で抽出した。合一した有機相をブライン(2×50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中0~15%のEtOAc)により精製して、278.3(309mg、81%)を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.63 (br d, J=9.6 Hz, 0.5H), 3.57–3.26 (m, 5.5H), 2.68 (s, 1H), 1.94–1.65 (m, 6H), 1.50 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 1.41–1.15 (m, 17H), 1.08 (br d, J=5.2 Hz, 4H), 0.98–0.91 (m, 4H), 0.66 (s, 3H)

【0634】

278.4及び278.5の合成

278.3(309mg、0.6805mmol)及びCs₂CO₃(443mg、1.36mmol)のDMF(3mL)溶液に、1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(126mg、1.36mmol)をN₂下、25℃で添加した。80℃で16時間攪拌した後、得られた溶液を25℃に冷却し、水(100mL)に注ぎ、EtOAc(3×100mL)で抽出した。合一した有機相をブライン(2×50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラム(PE中0~15%のEtOAc)により残渣を精製して、278.4(180mg、57%)及び278.5(90mg、28%)をいずれも油として得た。

【0635】

278及び279の分離

SFC(カラム:DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm×30mm、5μm)、勾配:30%、調整溶媒:0.1%NH₃H₂O EtOH、流量:60mL/分)により278.4を精製して、278(23mg、ピーク1、R_t=1.618分)及び279(30mg、ピーク2、R_t=2.275分)をいずれも固体として得た。

278:¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.39 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=3.6, 13.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=10.0, 13.2 Hz, 1H), 3.59–3.31 (m, 4H), 2.70 (s, 1H), 2.09–1.98 (m, 1H), 1.97–1.76 (m, 4H), 1.74–1.58 (m, 3H), 1.53–1.30 (m, 10H), 1.23–1.08 (m, 8H), 1.02–0.90 (m, 4H), 0.79 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.69 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MSESIC₂₉H₄₄N₃O [M+H-H₂O]⁺に対する計算値450, 実測値450; C₂₉H₄₅N₃O₂Na [M+Na]⁺に対する計算値490, 実測値490. SFC 100% de

10

20

30

40

50

279: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.39 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 4.8, 13.2$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 10.8, 13.2$ Hz, 1H), 3.58–3.36 (m, 4H), 2.71 (s, 1H), 2.19–2.05 (m, 1H), 2.00–1.77 (m, 4H), 1.70 (br d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.64–1.55 (m, 4H), 1.47–1.33 (m, 6H), 1.30–1.08 (m, 10H), 1.03–0.92 (m, 4H), 0.77 (s, 3H), 0.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ に対する計算値450, 実測値450; $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ に対する計算値490, 実測値490. SFC 100% de

10

【0636】

280及び281の分離

SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm×30mm、5 μm)、勾配: 25%、調整溶媒: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH、流量: 50mL/分) により278.5を精製して、280 (5mg、ピーク1、 $R_t = 1.036$ 分) 及び281 (1.6mg、 $R_t = 1.223$ 分) をいずれも固体として得た。

280: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 4.8, 13.2$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.8, 13.2$ Hz, 2H), 3.59–3.35 (m, 5H), 2.70 (s, 1H), 2.19 (br s, 2H), 2.00–1.76 (m, 5H), 1.70 (br d, $J = 14.8$ Hz, 4H), 1.48–1.31 (m, 7H), 1.28–1.08 (m, 6H), 1.03–0.91 (m, 4H), 0.80 (s, 3H), 0.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値468, 実測値468; $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ に対する計算値450, 実測値450; $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ に対する計算値490, 実測値490. SFC 100% de

20

281: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 3.6, 13.2$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 10.4, 13.8$ Hz, 1H), 3.58–3.34 (m, 5H), 2.69 (s, 1H), 2.11 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.00–1.76 (m, 5H), 1.70 (br d, $J = 14.8$ Hz, 3H), 1.50–1.31 (m, 7H), 1.29–1.07 (m, 9H), 1.03–0.89 (m, 4H), 0.81 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ に対する計算値450, 実測値450. SFC 100% de

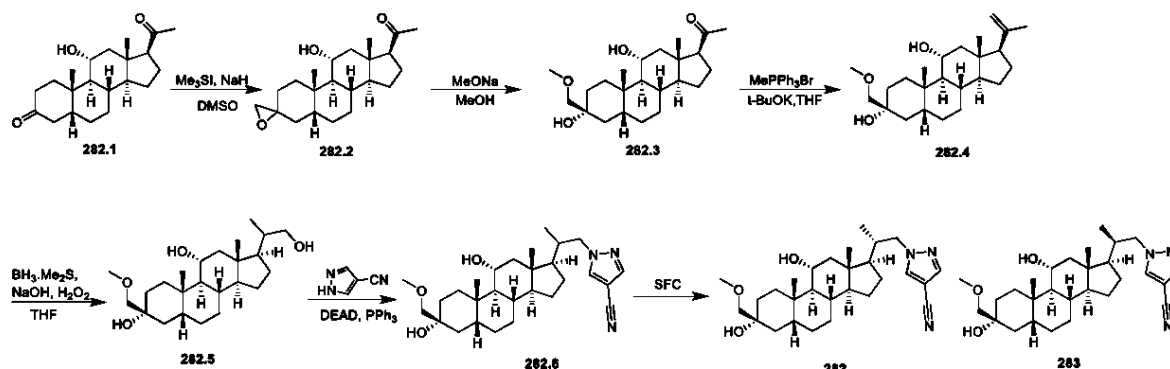
30

【0637】

実施例282及び283: 1-((S)-2-((3R, 5R, 8S, 9S, 10S, 11R, 13S, 14S, 17R)-3, 11-ジヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(282)及び1-((R)-2-((3R, 5R, 8S, 9S, 10S, 11R, 13S, 14S, 17R)-3, 11-ジヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(283)の合成

40

【化 1 4 2】



282.2の合成

Me₃SI (7.95 g、39.0 mmol) の DMSO (30 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (935 mg、39.0 mmol) を添加した。N₂ 下、0℃で30分間撹拌した後、282.1 (5 g、15.0 mmol) の DMSO (20 mL) 溶液を添加した。N₂ 下、25℃で3時間撹拌した後、混合物をNH₄Cl (100 mL、飽和) でクエンチし、EtOAc (2×75 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、282.2 (5 g、96.3%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.02–3.85 (m, 1H), 2.78–2.50 (m, 4H), 2.48–2.18 (m, 3H), 2.17–2.13 (m, 1H), 2.12 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.90–1.59 (m, 6H), 1.58–1.27 (m, 8H), 1.20–1.13 (m, 2H), 1.12–1.07 (m, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.62 (d, J = 10.0 Hz, 3H)。

【0638】

282.3の合成

282.2 (11 g、31.7 mmol) の MeOH (100 mL) 溶液に、MeONa (8.53 g、158 mmol) を25℃で添加した。60℃で16時間撹拌した後、NH₄Cl (60 mL、飽和) を添加して混合物をクエンチし、DCM (3×30 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中20～40%のEtOAc) により精製して、282.3 (3.3 g、27.4%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.90 (td, J = 10.4, 15.6 Hz, 1H), 3.43–3.33 (m, 6H), 3.16 (s, 1H), 2.80–2.62 (m, 1H), 2.60–2.45 (m, 2H), 2.33–2.27 (m, 1H), 2.23–2.15 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08–2.03 (m, 1H), 1.93–1.83 (m, 1H), 1.82–1.75 (m, 1H), 1.74–1.58 (m, 8H), 1.57–1.33 (m, 7H), 1.21–1.12 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 1.01–0.86 (m, 4H), 0.84–0.68 (m, 1H), 0.60 (d, J = 2.0 Hz, 3H)。

【0639】

282.4の合成

THF (80 mL) 中のMePPh₃Br (9.32 g、26.1 mmol) の混合物に、t-BuOK (2.92 g、26.1 mmol) をN₂ 下、15℃で添加した。15℃で30分間撹拌した後、THF (20 mL) 中の282.3 (3.3 g、8.71 mmol) を添加した。40℃で2時間撹拌した後、得られた懸濁液をNH₄Cl (150 mL) に注ぎ、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2

0 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を MeOH (80 mL) 中、70 °C で30分間還流し、15 °C に冷却し、水 (80 mL) を加え、濾過し、濃縮して、282.4 (1.6 g、48.7%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.85 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.95–3.80 (m, 1H), 3.39 (s, 5H), 3.21–3.12 (m, 1H), 2.66–2.58 (m, 1H), 2.55–2.46 (m, 1H), 2.26–2.06 (m, 3H), 1.98–1.80 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.72–1.66 (m, 4H), 1.57–1.49 (m, 1H), 1.47–1.33 (m, 4H), 1.32–1.28 (m, 1H), 1.21–1.09 (m, 4H), 1.06 (s, 2H), 1.01–0.82 (m, 4H), 0.56 (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 3H).

【0640】

282.5の合成

282.4 (600 mg、1.59 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (0.477 mL、4.77 mmol、10 M) を0 °C で添加した。20 °C で12時間攪拌した後、エタノール (10 mL)、0 °C で NaOH 水溶液 (3.18 mL、5.0 M)、次いで0 °C で過酸化水素 (1.90 mL、10 M) の滴下により、得られた混合物を順次処理した。添加が完了した後、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (30 mL) で反応混合物をクエンチし、 EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、282.5 (750 mg) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.96–3.79 (m, 1H), 3.76–3.70 (m, 1H), 3.65–3.59 (m, 1H), 3.51–3.41 (m, 1H), 3.40–3.34 (m, 5H), 3.24–3.15 (m, 1H), 2.50 (br d, $J = 14.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.31–2.12 (m, 2H), 1.96–1.76 (m, 3H), 1.73–1.55 (m, 7H), 1.51–1.48 (m, 1H), 1.47–1.32 (m, 5H), 1.30–1.29 (m, 1H), 1.23–1.13 (m, 4H), 1.11–0.99 (m, 5H), 0.98–0.84 (m, 5H), 0.80–0.71 (m, 1H), 0.68 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 3H).

【0641】

282及び283の合成

282.5 (750 mg、1.90 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、 Ph_3P (996 mg、3.80 mmol)、 DEAD (212 mg、2.28 mmol)、及び1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (598 mg、2.28 mmol) を0 °C で添加した。20 °C で16時間攪拌した後、混合物を水 (10 mL) に注ぎ、 EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、282.6 (400 mg) を油として得て、これを分取 HPLC (Welch Xtimate C18 150×25 mm、5 μm ; 調整溶媒：水 (0.225% FA) – ACN ; 勾配：52% ~ 82% の B を8.5分間、100% を2分間保持; 流量：30 mL/分) により精製して、283 (60 mg) 及び282 (20 mg) をいずれも固体として得た。

【0642】

さらに SFC (カラム：DAICEL CHIRALPAK AD-H 250 mm×30 mm、5 μm ; 調整溶媒：0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH ; 勾配：45% ~ 45% の B; 流量：50 mL/分; カラム温度：35 °C) により282 (20 mg) を精製して、282 (6.6 mg、33%) を固体として得た。

【0643】

さらに SFC (カラム：DAICEL CHIRALPAK AD-H 250 mm×30 mm、5 μm ; 調整溶媒：0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH ; 勾配：40% ~ 40% の B

10

20

30

40

50

；流量：50 mL／分；カラム温度：35℃）により283（60 mg）を精製して、283（8.4 mg、14％）を固体として得た。

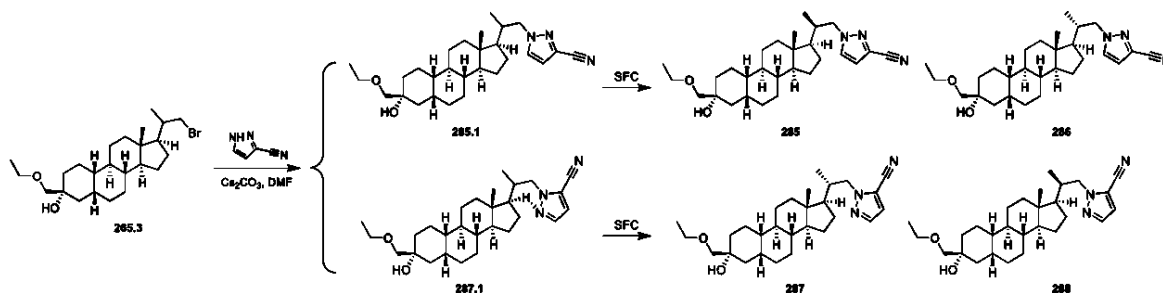
282：¹H NMR（400 MHz，CDCl₃） δ _H 7.80（s，1H），7.75（s，1H），4.24（dd，J = 3.6，13.6 Hz，1H），3.84（br s，1H），3.74–3.68（m，1H），3.41–3.39（m，5H），2.62（s，1H），2.49（br d，J = 14.4 Hz，1H），2.25（dd，J = 4.8，12 Hz，1H），2.05–1.95（m，2H），1.94–1.77（m，3H），1.68–1.62（m，3H），1.40（br d，J = 16 Hz，5H），1.26–1.16（m，6H），1.06（s，3H），1.01–0.95（m，1H），0.89–0.85（m，1H），0.83（d，J = 6.4 Hz，3H），0.71（s，3H）。LC–ELSD／MS 純度99％，MS ESI C₂₆H₃₇N₃ [M–2H₂O–MeOH]⁺に対する計算値402.3 実測値402.3。SFC 99.32％ de。

283：¹H NMR（400 MHz，CDCl₃） δ _H 7.80（s，1H），7.75（s，1H），4.50（dd，J = 4.4，13.2 Hz，1H），3.92–3.82（m，1H），3.70–3.63（m，1H），3.43–3.39（m，5H），2.63（s，1H），2.51–2.44（m，1H），2.19（dd，J = 4.9，11.7 Hz，1H），2.15–2.06（m，1H），1.89（br d，J = 13.6 Hz，3H），1.64（br s，4H），1.44–1.32（m，5H），1.29–1.17（m，5H），1.07（s，4H），1.05–0.96（m，1H），0.90–0.86（m，1H），0.79（s，3H），0.67（d，J = 6.4 Hz，3H）。LC–ELSD／MS 純度99％，MS ESI C₂₆H₃₇N₃ [M–2H₂O–MeOH]⁺に対する計算値402.3 実測値402.3。SFC 100％ de。

【0644】

実施例285～290：1-（（R）-2-（（3R，5R，8R，9R，10S，13S，14S，17R）-3-（エトキシメチル）-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル）プロピル）-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル（285）及び1-（（S）-2-（（3R，5R，8R，9R，10S，13S，14S，17R）-3-（エトキシメチル）-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル）プロピル）-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル（286）及び1-（（S）-2-（（3R，5R，8R，9R，10S，13S，14S，17R）-3-（エトキシメチル）-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル）プロピル）-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル（287）及び1-（（R）-2-（（3R，5R，8R，9R，10S，13S，14S，17R）-3-（エトキシメチル）-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル）プロピル）-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル（288）の合成

【化143】



285.1 及び 287.1 の合成

265.3 (400 mg、0.906 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (168 mg、1.81 mmol) 及び Cs_2CO_3 (589 mg、1.81 mmol) を 25℃ で添加した。60℃ で 4 時間攪拌した後、混合物を 25℃ に冷却し、水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~10% の EtOAc) により精製して、285.1 (50 mg、12.1%) を固体として、及び 287.1 (400 mg、97.3%) を油として得た。

285.1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.60–7.53 (m, 1H), 6.80–6.74 (m, 1H), 4.64–4.56 (m, 0.5 H), 4.41–4.34 (m, 0.5 H), 3.96–3.85 (m, 1H), 3.57–3.49 (m, 2H), 3.48–3.38 (m, 2H), 2.79–2.60 (m, 1H), 2.25–2.06 (m, 1H), 2.00–1.73 (m, 4H), 1.70–1.57 (m, 4H), 1.51–1.34 (m, 7H), 1.30–1.17 (m, 7H), 1.15–0.98 (m, 5H), 0.85–0.79 (m, 3H), 0.74–0.65 (m, 3H).

287.1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.43–7.36 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.55–4.47 (m, 0.6 H), 4.31–4.24 (m, 0.4 H), 3.79–3.64 (m, 1H), 3.58–3.49 (m, 2H), 3.48–3.39 (m, 2H), 2.99–2.88 (m, 1H), 2.22–2.01 (m, 2H), 1.97–1.70 (m, 9H), 1.67–1.57 (m, 3H), 1.50–1.34 (m, 4H), 1.27–1.18 (m, 5H), 1.13–1.03 (m, 5H), 0.79 (s, 3H), 0.72–0.65 (m, 3H).

[0645]

285 及び 286 の分離

SFC (カラム: YMC CHIRAL Amylose-C 250×30 mm、10 μm) ; 調整溶媒: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH; 勾配: 45%~45% の B; 流量: 80 mL/分; カラム温度: 35℃) により 285.1 (50 mg、0.110 mmol) を精製して、285 (ピーク 1、 R_t = 1.315 分、21.7 mg、43.4%) 及び 286 (ピーク 2、 R_t = 2.181 分、15.4 mg、30.8%) を固体として得た。2つのジアステレオマーは、C21-Me の ^1H NMR に基づいて割り当てた (C21 以下の Me は、C21 以上の異性体よりも低磁場側である)。

285: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.58–7.54 (m, 1H), 6.79–6.76 (m, 1H), 4.64–4.55 (m, 1H), 3.95–3.86 (m, 1H), 3.57–3.49 (m, 2H), 3.47–3.38 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.26–2.12 (m, 1H), 1.93–1.70 (m, 5H), 1.69–1.57 (m, 4H), 1.50–1.32 (m, 7H), 1.29–1.18 (m, 6H), 1.15–1.02 (m, 5H), 0.82 (s, 3H), 0.68 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 436.3 実測値 436.3. SFC 100% de.

286: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.57 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.41–4.34 (m, 1H), 3.96–3.87 (m, 1H), 3.56–3.49 (m, 2H), 3.47–3.38 (m, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.17–2.05 (m, 1H), 2.00–1.90 (m, 2H), 1.84–1.75 (m, 3H), 1.66–1.61 (m, 3H), 1.50–1.35 (m, 8H), 1.25–1.18 (m, 6H), 1.14–1.01 (m, 5H), 0.81 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}$

+H]⁺に対する計算値436.3 実測値436.3. SFC 99% de.

【0646】

287及び288の分離

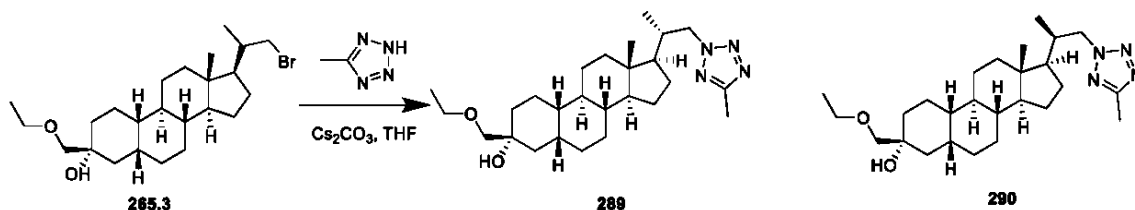
SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H 250×30mm、5 μm; 調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O ETOH; 勾配: 30%~30%のB; 流量: 60mL/分; カラム温度: 35℃) により287.1 (400mg、0.909mmol) を精製して、288 (ピーク1、R_t=1.449分、67mg、16.2%) 及び287 (ピーク2、R_t=1.639分、106.6mg、25.7%) を固体として得た。2つのジアステレオマーは、C21-Meの¹H NMRに基づいて割り当てた (C21以下のMeは、C21以上の異性体よりも低磁場側である)。

287: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.57 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 3H), 1.66-1.61 (m, 3H), 1.50-1.35 (m, 8H), 1.25-1.18 (m, 6H), 1.14-1.01 (m, 5H), 0.81 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₈H₄₂N₃O [M-H₂O+H]⁺に対する計算値436.3 実測値436.3. SFC 100% de.

288: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.58-7.54 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.93-1.70 (m, 5H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.50-1.32 (m, 7H), 1.29-1.18 (m, 6H), 1.15-1.02 (m, 5H), 0.82 (s, 3H), 0.68 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₈H₄₂N₃O [M-H₂O+H]⁺に対する計算値436.3 実測値436.3. 分析SFC 100% de.

【0647】

実施例289及び290: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-(エトキシメチル)-13-メチル-17-((S)-1-(5-メチル-2H)-テトラゾール-2-イル)プロパン-2-イル)ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール (289) 及び (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-(エトキシメチル)-13-メチル-17-((R)-1-(5-メチル-2H)-テトラゾール-2-イル)プロパン-2-イル)ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール (290) の合成
【化144】



265.3 (250mg、0.5662mmol) 及び Cs₂CO₃ (368mg、1.13mmol) の DMF (10mL) 溶液に、5-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール (71.4mg、0.8493mmol) を N₂ 下、15℃で添加した。80℃で16時間攪拌した後、得られた溶液を15℃に冷却し、水 (30mL) に注ぎ、EtOAc (3×20mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×50mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0

～15%のEtOAc)により精製して、ジアステレオマーの混合物(160mg、63%)を得て、これをSFC(調整溶媒:0.1%NH₃H₂O EtOH;開始B:40%;終了B:40%;流量(ml/分):80)により分離して、290(ピーク2、30mg、18%、R_t=4.166分)及び289(ピーク1、16.6mg、10%、R_t=2.713分)を固体として得た。

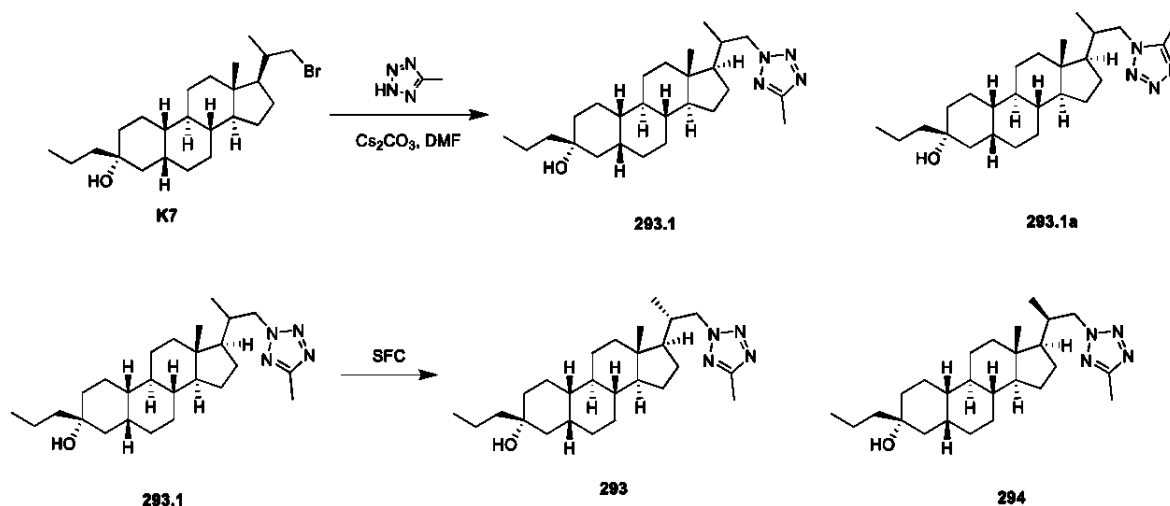
289:¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.53 (dd, J = 3.6, 13.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 9.2, 13.2 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.46–3.38 (m, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.14 (td, J = 6.4, 10.0 Hz, 1H), 2.05–1.88 (m, 2H), 1.86–1.52 (m, 7H), 1.51–1.29 (m, 6H), 1.28–1.00 (m, 12H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度97%, MS ESI C₂₆H₄₃N₄O [M–H₂O+H]⁺に対する計算値427.3, 実測値427.3.

290:¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.75 (dd, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 4.80–4.70 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 10.8, 13.2 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.30–2.15 (m, 1H), 1.95–1.72 (m, 5H), 1.71–1.55 (m, 5H), 1.51–1.17 (m, 12H), 1.16–0.98 (m, 5H), 0.81 (s, 3H), 0.71 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₆H₄₃N₄O [M–H₂O+H]⁺に対する計算値427.3, 実測値427.3.

【0648】

実施例293及び294:(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)–13–メチル–17–((S)–1–(5–メチル–2H–テトラゾール–2–イル)プロパン–2–イル)–3–プロピルヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]フェナントレン–3–オール(293)及び(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)–13–メチル–17–((R)–1–(5–メチル–2H–テトラゾール–2–イル)プロパン–2–イル)–3–プロピルヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]フェナントレン–3–オール(294)の合成

【化145】



293.1の合成:

K7(185mg、0.43mmol)のDMF(10mL)溶液に、Cs₂CO₃(283mg、0.87mmol)及び5–メチル–2H–1,2,3,4–テトラゾール

(73.1 mg、0.87 mmol) を添加した。80℃で16時間攪拌した後、混合物を飽和NH₄Cl (100 mL) に注ぎ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合一した有機層を水 (2×100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラム (PE 中0~50%のEtOAc) により残渣を精製して、293.1 (100 mg、54%) 及び293.1a (60 mg、32%) をいずれも油として得た。

293.1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.80–4.70 (m, 1H), 4.56–4.44 (m, 1H), 4.35–4.15 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.30–2.10 (m, 1H), 1.99–1.59 (m, 9H), 1.52–1.22 (m, 12H), 1.20–0.90 (m, 10H), 0.88–0.80 (m, 3H), 0.75–0.66 (m, 3H).

10

293.1a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.60–4.50 (m, 1H), 4.35–4.25 (m, 1H), 3.90–3.75 (m, 1H), 2.55 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.08–1.59 (m, 9H), 1.52–1.22 (m, 13H), 1.20–1.02 (m, 7H), 0.98–0.90 (m, 3H), 0.84–0.78 (m, 3H), 0.76–0.65 (m, 3H).

【0649】

293及び294の合成

SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm、5 μm)、調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O EtOH、開始B: 45%、終了B: 45%、流量 (mL/分): 60) によりジアステレオマー混合物293.1 (100 mg、0.23 mmol) を分離して、293 (24 mg、24%、R_t = 4.068) 及び294 (39 mg、39%、R_t = 5.548) をいずれも固体として得た。

20

293: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.52 (dd, J = 4.0 Hz, 13.2 Hz, 1H), 4.35–4.24 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.20–1.90 (m, 3H), 1.89–1.59 (m, 6H), 1.52–1.26 (m, 11H), 1.25–1.02 (m, 10H), 0.98–0.92 (m, 3H), 0.91–0.80 (m, 3H), 0.72 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₆H₄₃N₄ [M+H-H₂O]⁺ に対する計算値411.3, 実測値411.3, SFC: 100% de.

30

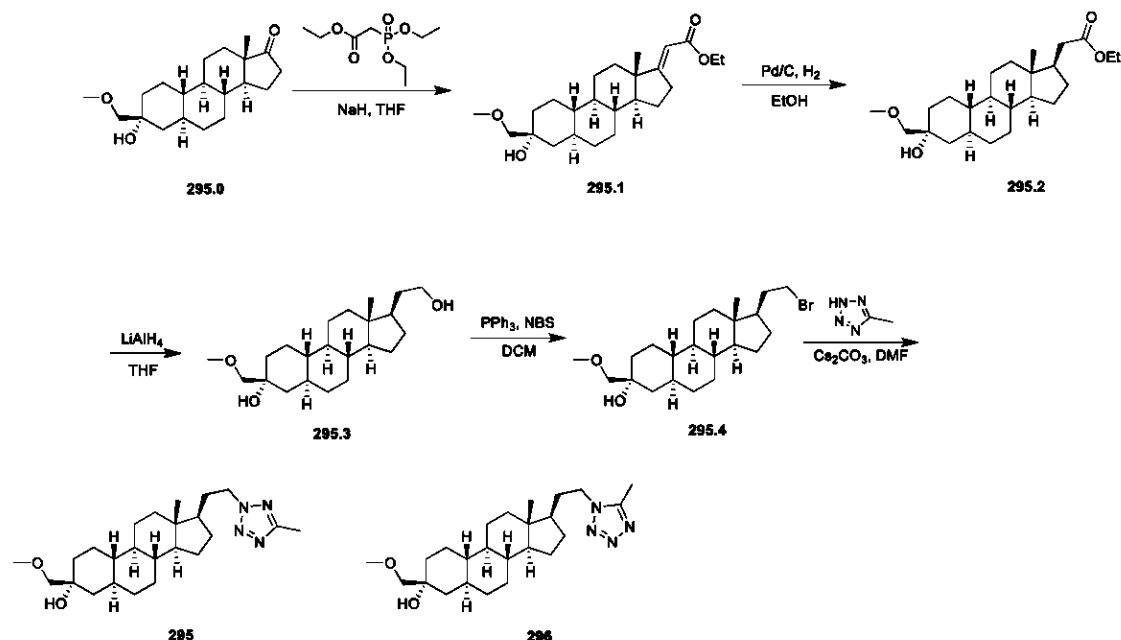
294: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.75 (dd, J = 4.4 Hz, 13.2 Hz, 1H), 4.30–4.18 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.30–2.18 (m, 1H), 1.95–1.59 (m, 8H), 1.52–1.28 (m, 13H), 1.26–1.02 (m, 8H), 0.98–0.90 (m, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.76–0.66 (m, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₆H₄₃N₄ [M+H-H₂O]⁺ に対する計算値411.3, 実測値411.3, SFC: 100% de.

【0650】

実施例295~296: (3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R) -3-(メトキシメチル)-13-メチル-17-(2-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)エチル)ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール (295) 及び (3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R) -3-(メトキシメチル)-13-メチル-17-(2-(5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル)エチル)ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール (296) の合成

40

【化 1 4 6】



295.1の合成

NaH (2.05 g、51.4 mmol、鉱油中60%)をTHF (100 mL)に撹拌した溶液に、2-(ジエトキシホスファニル)酢酸エチル (12.2 g、54.5 mmol)を25℃で添加した。N₂下、40℃で30分間撹拌した後、295.0 (5 g、15.6 mmol)を添加した。65℃で16時間撹拌した後、得られた混合物を25℃に冷却し、NH₄Cl (100 mL、飽和)に注いだ。水層をEtOAc (3×60 mL)で抽出した。合一した有機相をブライン (2×100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~10%のEtOAc)により精製して、295.1 (5 g、82%)を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.52 (s, 1H), 4.20–4.05 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.85–2.75 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.95–1.59 (m, 8H), 1.52–1.25 (m, 9H), 1.24–0.95 (m, 5H), 0.82 (s, 3H), 0.80–0.65 (m, 2H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₄H₃₉O₄ [M+H]⁺に対する計算値391.3, 実測値391.3. [0651]

295.2の合成

EtOH (100 mL)中の295.1 (4.8 g、12.2 mmol)及び湿潤Pd/C (1 g、10%)の混合物を、H₂下、25℃で16時間撹拌した。混合物を濾過し、母液を濃縮して、295.2 (4 g、84%)を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.20–4.05 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.15–1.60 (m, 9H), 1.52–1.25 (m, 9H), 1.20–0.90 (m, 9H), 0.80–0.63 (m, 2H), 0.60 (s, 3H). [0652]

295.3の合成

295.2 (3.9 g、9.9 mmol)のTHF (100 mL)溶液に、LiAlH₄ (376 mg、9.9 mmol)を25℃で添加した。25℃で30分間撹拌した後、HCl (50 mL、1M)を混合物に添加した。水層をEtOAc (3×50 mL)で抽出した。合一した有機層をNaHCO₃ (100 mL、飽和)、ブライン (100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、295.3 (3.4 g、98

%)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.75–3.58 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.95–1.59 (m, 9H), 1.50–1.20 (m, 7H), 1.19–0.95 (m, 9H), 0.75–0.65 (m, 2H), 0.59 (s, 3H). LC-ELSD/MS純度99%, MS ESI $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値333.3, 実測値333.3.

【0653】

295.4の合成

295.3 (800 mg、2.3 mmol) のDCM (20 mL) 溶液に、 PPh_3 (1.19 g、4.6 mmol) 及びNBS (811 mg、4.6 mmol) を0℃で添加した。25℃で16時間攪拌した後、混合物を水 (100 mL) に注ぎ、DCM (2×50 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0～5%のEtOAc) により精製して、295.4 (800 mg、85%) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.49–3.22 (m, 5H), 3.18 (s, 2H), 1.99–1.59 (m, 10H), 1.50–1.20 (m, 7H), 1.19–0.65 (m, 10H), 0.60 (s, 3H).

【0654】

295及び296の合成

295.4 (300 mg、0.73 mmol) のDMF (10 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (472 mg、1.5 mmol) 及び5-メチル-1, 2, 3, 4-テトラゾール (121 mg、1.5 mmol) を添加した。80℃で16時間攪拌した後、混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合一した有機層を LiCl (2×100 mL、4%水溶液)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラム (PE中0～40%のEtOAc) により残渣を精製して、295 (94 mg、31%) 及び296 (77 mg、25%) をいずれも固体として得た。

295: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.60–4.40 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.20–1.95 (m, 2H), 1.95–1.59 (m, 9H), 1.52–0.90 (m, 14H), 0.78–0.64 (m, 2H), 0.61 (s, 3H). LC-ELSD/MS純度99%, MS ESI $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値417.3, 実測値417.3.

296: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.14–1.97 (m, 2H), 1.95–1.59 (m, 9H), 1.52–0.90 (m, 14H), 0.78–0.64 (m, 2H), 0.61 (s, 3H). LC-ELSD/MS純度99%, MS ESI $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値417.3, 実測値417.3.

【0655】

実施例297及び298: (3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R)–17–(2–(2H–1, 2, 3–トリアゾール–2–イル)エチル)–3–(メトキシメチル)–13–メチルヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (297) 及び (3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R)–17–(2–(1H–1, 2, 3–トリアゾール–1–イル)エチル)–3–(メトキシメチル)–13–メチルヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (298) の合成

10

20

30

40

50

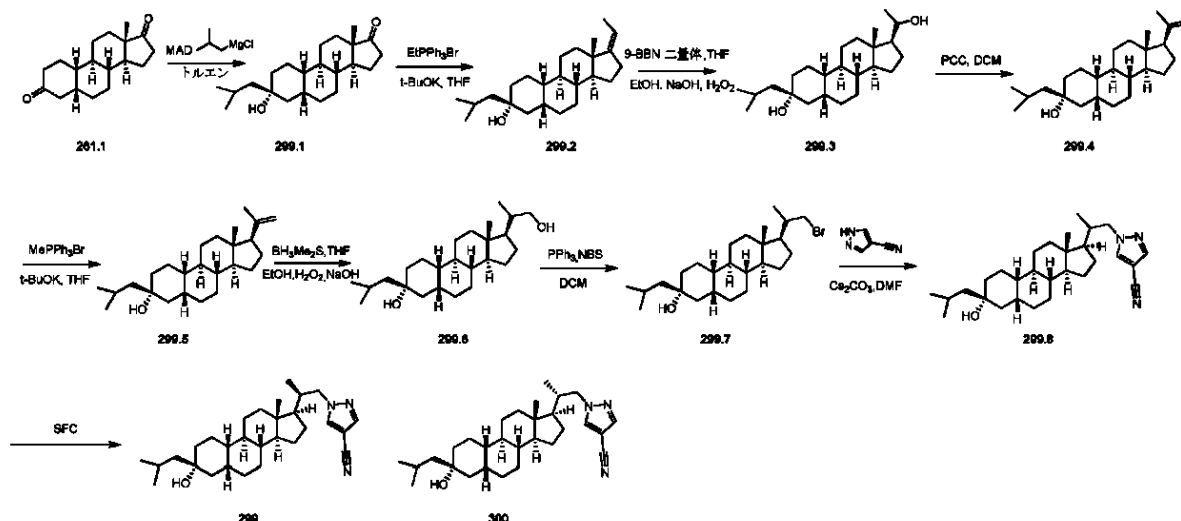
10

20

実施例 299 及び 300 : 1-((R)-2-((3S, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3-イソブチル-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (299) 及び 1-((S)-2-((3S, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3-イソブチル-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (300) の合成

30

【化 1 4 8】



299.1の合成

2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール (48.2 g、218 mmol) のトルエン (300 mL) 溶液に、AlMe₃ (54.4 mL、109 mmol、2 M トルエン溶液) を 0℃ で滴下した。30℃ で 30 分間攪拌した後、MAD 溶液を -70℃ に冷却し、261.1 (10 g、36.4 mmol) の DCM (20 mL) 溶液を -70℃ で滴下した。N₂ 下、-70℃ で 1 時間攪拌した後、イソブチルマグネシウムクロリド (54.5 mL、109 mmol、2 M THF 溶液) を -70℃ で滴下した。-70℃ で 4 時間攪拌した後、反応混合物を 10℃ の飽和クエン酸水溶液 (300 mL) に注ぎ、EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合一した有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空濃縮した。生成物をフラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、生成物 299.1 (8.2 g、67%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2.44 (dd, J=8.0, 18.8 Hz, 1H), 2.14–2.01 (m, 1H), 1.98–1.89 (m, 1H), 1.86–1.60 (m, 8H), 1.56–1.34 (m, 10H), 1.20–1.07 (m, 3H), 0.97 (d, J=6.8 Hz, 6H), 0.90–0.82 (m, 6H)。

【0657】

299.2の合成

Ph₃PETBr (17.8 g、48.0 mmol) の無水 THF (150 mL) 懸濁液に、t-BuOK (5.37 g、48.0 mmol) を N₂ 下、25℃ で添加した。50℃ で 30 分間攪拌した後、299.1 (8 g、24.0 mmol) の無水 THF (50 mL) 溶液を滴下した。50℃ で 16 時間攪拌した後、混合物を飽和 NH₄Cl (500 mL) に注ぎ、10 分間攪拌し、EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×200 mL) で洗浄し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、299.2 (6 g、72.6%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.19–5.04 (m, 1H), 2.40–2.14 (m, 3H), 1.88–1.59 (m, 10H), 1.52–1.37 (m, 7H), 1.35–1.02 (m, 11H), 0.97 (dd, J=1.6, 6.8 Hz, 6H), 0.87 (s, 3H)。

【0658】

299.3の合成

299.2 (6.0 g、17.4 mmol) の THF (70 mL) 溶液に、9-BBN 二量体 (4.24 g、34.8 mmol) を 20℃ で添加した。50℃ で 16 時間攪拌し

10

20

30

40

50

た後、反応物を0℃に冷却し、エタノール(19.8 mL、347 mmol)、ゆっくりNaOH(69.4 mL、5 M、347 mmol)、最後に15℃未満でゆっくりH₂O₂(34.7 mL、347 mmol、30%)により順次処理した。75℃で1時間攪拌した後、反応混合物を0℃の飽和Na₂S₂O₃水溶液(500 mL)に注ぎ、0℃で1時間攪拌した。ヨウ化カリウムデンプン試験紙で反応を調べ、過剰なH₂O₂が破壊されたことを確認した。混合物をEtOAc(2×200 mL)で抽出した。合一した有機層をブライン(2×500 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮して、生成物299.3(7.2 g)を固体として得た。

【0659】

299.4の合成

299.3(7.0 g、19.3 mmol)のDCM(300 mL)溶液に、PCC(12.4 g、57.9 mmol)及びシリカゲル(14 g)を添加した。25℃で2時間攪拌した後、沈殿物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中0~30%のEtOAc)により精製して、生成物299.4(3.5 g、50.3%)を固体として得た。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ_H 2.54(t, J=8.8 Hz, 1H), 2.11(s, 3H), 2.04-1.96(m, 1H), 1.87-1.59(m, 8H), 1.55-1.32(m, 11H), 1.30-1.02(m, 7H), 0.97(dd, J=1.2, 6.4 Hz, 6H), 0.61(s, 3H).

【0660】

299.5の合成

THF(50 mL)中のMePPh₃Br(5.9 g、16.6 mmol)の混合物に、t-BuOK(1.9 g、16.6 mmol)をN₂下、15℃で添加した。50℃で30分間攪拌した後、299.4(2 g、5.5 mmol)を50℃未満で少しずつ添加した。50℃で1時間攪拌した後、15℃の10%NH₄Cl水溶液(200 mL)で反応混合物をクエンチし、EtOAc(300 mL)で抽出した。合一した有機相を真空下で濃縮して、固体を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=20/1~5/1)により精製して、299.5(1.7 g、85.8%)を固体として得た。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.84(s, 1H), 4.70(s, 1H), 2.07-2.00(m, 1H), 1.86-1.65(m, 12H), 1.52-1.32(m, 10H), 1.29-1.06(m, 8H), 0.97(dd, J=0.8, 6.8 Hz, 6H), 0.57(s, 3H).

【0661】

299.6の合成

299.5(1 g、2.78 mmol)のTHF(20 mL)溶液に、ボランジメチルスルフィド(0.84 mL、10 M 8.34 mmol)を添加した。45℃で1時間攪拌した後、15℃でエタノール(1.91 g、41.7 mmol)、続いて15℃でNaOH水溶液(8.3 mL、5.0 M、41.7 mmol)、最後に15℃でH₂O₂(4.2 mL、10 M、41.7 mmol)を滴下して、反応混合物を順次希釈した。78℃で1時間攪拌した後、反応混合物を0℃の飽和Na₂S₂O₃水溶液(500 mL)でクエンチし、0℃で1時間攪拌した。ヨウ化カリウムデンプン試験紙で反応を調べ、過剰なH₂O₂が破壊されたことを確認した。混合物を冷却し、水(1000 mL)に添加した。混合物を濾過した。フィルターケーキを水(3×500 mL)で洗浄し、真空下で乾燥して、299.6(1 g)を固体として得た。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.77-3.60(m, 1H), 3.49-3.32(m, 1H), 2.00-1.53(m, 12H), 1.50-1.27(m, 12H), 1.25-0.98(m, 12H), 0.95-0.77(m, 3H), 0.68(s, 3H).

【0662】

299.7の合成

0℃の299.6 (500mg、1.32mmol)のDCM (5mL)溶液に、PPH₃ (519mg、1.98mmol)及びNBS (352mg、1.98mmol)を添加した。20℃で2時間攪拌して溶液を得た後、反応混合物を水 (50mL)に加え、DCM (2×50mL)で抽出した。合一した有機相をブライン (100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~15%のEtOAc)により精製して、299.7 (400mg、68.9%)を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.66–3.47 (m, 1H), 3.42–3.29 (m, 1H), 1.96–1.72 (m, 6H), 1.69–1.58 (m, 3H), 1.52–1.39 (m, 5H), 1.37–1.16 (m, 10H), 1.15–0.99 (m, 8H), 0.97 (dd, J=1.6, 6.8 Hz, 6H), 0.70–0.67 (m, 3H).

【0663】

299.8の合成

299.7 (400mg、910μmol)及び1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (101mg、1.09mmol)のDMF (10mL)溶液に、Cs₂CO₃ (592mg、1.82mmol)をN₂下、20℃で添加した。80℃で16時間攪拌した後、反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (50mL)でクエンチし、EtOAc (2×30mL)で抽出した。合一した有機相をブライン (50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~30%のEtOAc)により精製して、生成物299.8 (260mg、63.2%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.49 (dd, J=4.4, 13.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=4.0, 14.0 Hz, 1H), 3.78–3.59 (m, 2H), 2.17–2.01 (m, 1H), 1.96–1.60 (m, 10H), 1.49–1.27 (m, 11H), 1.22–1.08 (m, 5H), 1.00–0.95 (m, 6H), 0.83–0.78 (m, 3H), 0.73–0.66 (m, 3H).

【0664】

299及び300の合成

SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250mm×30mm、5μm); 調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O EtOH; 開始B: 25%; 終了B: 25%)により299.8を分離して、299 (121.7mg、48.5%、R_t=3.217分)を固体として、及び300 (78.2mg、31.4%、R_t=2.963分)を固体として得た。

299: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.56–4.42 (m, 1H), 3.71–3.59 (m, 1H), 2.17–2.07 (m, 1H), 1.91–1.58 (m, 10H), 1.52–1.31 (m, 12H), 1.26–1.12 (m, 6H), 0.99–0.95 (m, 6H), 0.79 (s, 3H), 0.68 (d, J=6.4 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, 分析SFC: 98.1% de; MS ESI C₂₉H₄₄N₃ [M-H₂O+H]⁺に対する計算値434.3, 実測値434.3. SFC 100% de.

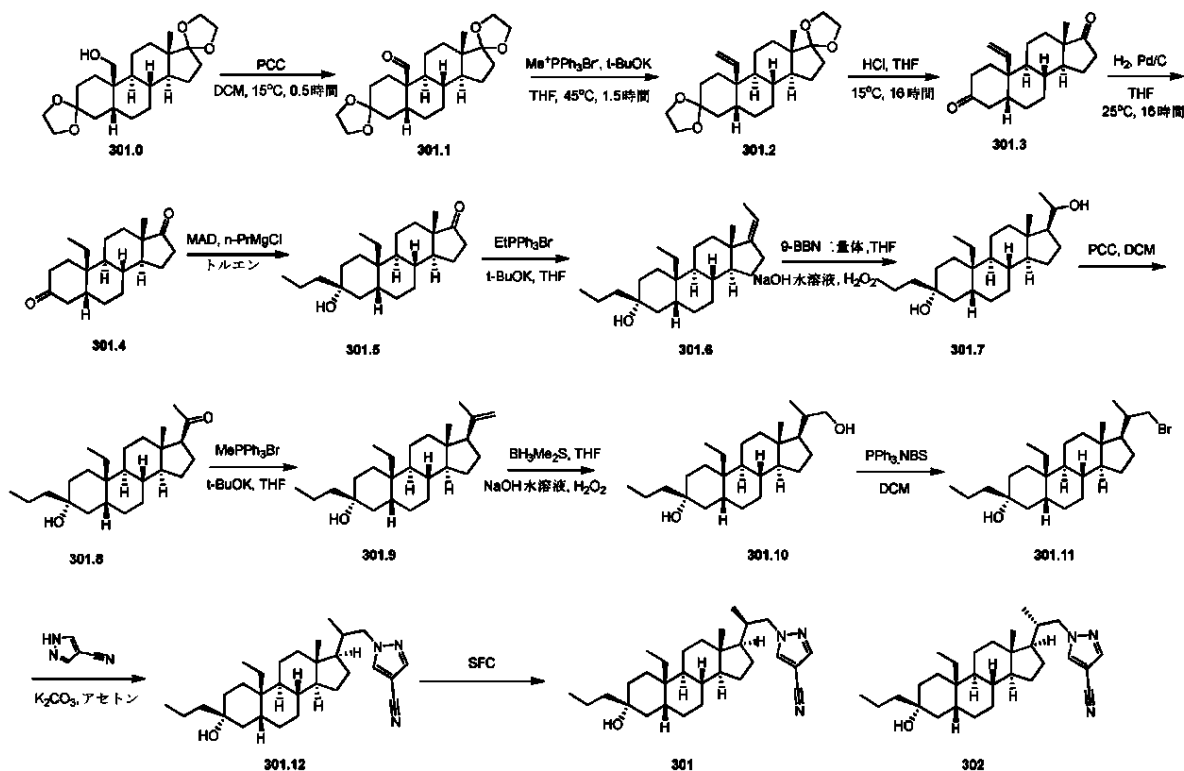
300: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.26 (dd, J=4.0, 13.6 Hz, 1H), 3.77–3.67 (m, 1H), 2.05–1.90 (m, 3H), 1.83–1.60 (m, 8H), 1.49–1.33 (m, 9H), 1.29–1.06 (m, 9H), 0.98–0.95 (m, 6H), 0.81 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, 分析SFC: 100% de; MS ESI C₂₉H₄₄N₃ [M-H₂O+H]⁺に対する計算値434.3, 実

測値 434.3. SFC 100% de.

【0665】

実施例 301 及び 302: 1-((R)-2-((3R, 5R, 8S, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-10-エチル-3-ヒドロキシ-13-メチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (301) 及び 1-((S)-2-((3R, 5R, 8S, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-10-エチル-3-ヒドロキシ-13-メチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (302) の合成

【化149】



301.1の合成

301.0 (90 g、229 mmol) の DCM (500 mL) 溶液に、シリカゲル (80 g) 及び PCC (73.7 g、343 mmol) を 15℃ で少しずつ添加した。15℃ で 0.5 時間攪拌した後、混合物を濾過し、フィルターケーキを DCM (100 mL) で洗浄した。合一した濾液を濃縮して、301.1 (87 g) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.56 (s, 1H), 4.01–3.75 (m, 8H), 2.24–2.12 (m, 1H), 2.02–1.86 (m, 3H), 1.83–1.70 (m, 3H), 1.67–1.37 (m, 12H), 1.28–1.17 (m, 2H), 1.09–0.80 (m, 4H)。

【0666】

301.2の合成

MePPh_3Br (145 g、408 mmol) の THF (300 mL) 懸濁液に、 $t\text{-BuOK}$ (45.7 g、408 mmol) を 15℃ で添加した。45℃ で 0.5 時間攪拌した後、301.1 (80 g、204 mmol) の THF (200 mL) 溶液を 45℃ で添加した。45℃ で 1 時間攪拌した後、混合物を PE (300 mL) で希釈し、濾過した。濾液を濃縮して、301.2 (200 g) を油として得た。301.2 (600 g) を PE (1 L) で処理し、16 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、濾液を濃縮して、301

． 2 (252 g) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 6.30 (dd, $J = 11.2$, 17.6 Hz, 1H), 5.15–4.96 (m, 2H), 3.94–3.81 (m, 8H), 2.02–1.73 (m, 7H), 1.58–1.35 (m, 13H), 1.22–1.14 (m, 2H), 0.81 (s, 3H) .

【0667】

301.3の合成

301.2 (100 g、257 mmol) の THF (1 L) 溶液に、12 M HCl (107 mL、1285 mmol) を添加した。15 °C で16時間攪拌した後、反応混合物を H_2O (800 mL) で希釈し、 $\text{pH} = 9$ になるまで固体 Na_2CO_3 (200 g) で処理し、EtOAc (3×500 mL) で抽出した。合一した有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物 (100 g) を得た。生成物 (200 g) をフラッシュカラム (PE 中0～30%の EtOAc) により精製して、生成物 301.3 (80 g、40.2%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 6.31 (dd, $J = 11.2$, 17.6 Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.71 (t, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 8.8$, 19.2 Hz, 1H), 2.37–2.21 (m, 2H), 2.17–2.06 (m, 4H), 2.00–1.83 (m, 3H), 1.71–1.51 (m, 7H), 1.40–1.26 (m, 4H), 0.87 (s, 3H) .

【0668】

301.4の合成

THF (1 L) 中の 301.3 (80 g、266 mmol) の混合物に、Pd-C (湿潤、50%、10 g) を N_2 下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 で3回パージした。30 psi の水素で、25 °C で16時間水素化した後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、THF (3×200 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、生成物 301.4 (80 g、99.5%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.68 (t, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 8.8$, 19.2 Hz, 1H), 2.38–2.27 (m, 1H), 2.24–2.16 (m, 1H), 2.13–2.06 (m, 2H), 2.01–1.92 (m, 1H), 1.88–1.69 (m, 6H), 1.65–1.51 (m, 4H), 1.44–1.16 (m, 7H), 0.88 (s, 3H), 0.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) .

【0669】

301.5の合成

2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール (40.1 g、182 mmol) のトルエン (100 mL) 溶液に、 AlMe_3 (45.6 mL、91.2 mmol、2 M トルエン溶液) を0 °C で滴下した。混合物を20 °C で30分間攪拌して、MAD 溶液を得た。MAD (145 mL トルエン中91.2 mmol) 溶液に、301.4 (9.2 g、30.4 mmol) の DCM (50 mL) 溶液を-70 °C で滴下した。 N_2 下、-70 °C で1時間攪拌した後、 $n\text{-PrMgCl}$ (45.6 mL、91.2 mmol、2 M THF 溶液) を-70 °C で滴下した。得られた溶液を-70 °C でさらに2時間攪拌した。反応混合物を10 °C 未満の飽和クエン酸水溶液 (300 mL) に注ぎ、EtOAc (2×300 mL) で抽出した。合一した有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中0～25%の EtOAc) により精製して、301.5 (6.2 g、59%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.51–2.37 (m, 1H), 2.15–2.00 (m, 1H), 1.97–1.61 (m, 8H), 1.54–1.45 (m, 6H), 1.41–1.18 (m, 13H), 0.94 (t, $J = 7$

. 2 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.81 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

【0670】

301.6の合成

Ph₃PtBr (19.2 g、51.9 mmol) の無水THF (100 mL) 懸濁液に、t-BuOK (5.81 g、51.9 mmol) をN₂下、25℃で添加した。50℃で30分間攪拌した後、301.5 (6 g、17.3 mmol) の無水THF (50 mL) 溶液を滴下した。50℃で16時間攪拌した後、混合物を飽和NH₄Cl (300 mL) に注ぎ、10分間攪拌し、EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×200 mL) で洗浄し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~20%のEtOAc) により精製して、生成物301.6 (5.6 g、90%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.18–4.95 (m, 1H), 2.41–2.11 (m, 3H), 1.88 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 1.81–1.71 (m, 1H), 1.67–1.59 (m, 6H), 1.54–1.39 (m, 9H), 1.36–1.25 (m, 7H), 1.20–1.13 (m, 3H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89–0.83 (m, 5H), 0.79 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

【0671】

301.7の合成

301.6 (5.5 g、15.3 mmol) のTHF (80 mL) 溶液に、N₂下で、9-BBN二量体 (7.46 g、30.6 mmol) を添加した。20℃で16時間攪拌した後、エタノール (14.0 g、306 mmol)、続いてNaOH水溶液 (45.8 mL、5.0 M、229 mmol) を0℃で添加した。次に、過酸化水素 (25.9 g、229 mmol、H₂O中30%) を0℃で滴下した。70℃で1時間攪拌した後、混合物を15℃に冷却し、水 (200 mL) 及び飽和Na₂SO₃水溶液 (200 mL) で希釈した。水相をEtOAc (2×200 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (200 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物を得た。MeCN (30 mL) から生成物をトリチュレーションして、301.7 (6.5 g) を固体として得た。

【0672】

301.8の合成

DCM (150 mL) 中の301.7 (6 g、15.9 mmol) 及びシリカゲル (10 g) の混合物に、PCC (8.53 g、39.7 mmol) を少しずつ添加した。20℃で1時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、DCM (2×50 mL) で溶出した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~20%のEtOAc) により精製して、301.8 (4.2 g、70%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2.53 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.22–2.09 (m, 4H), 2.05–1.97 (m, 1H), 1.93–1.84 (m, 1H), 1.78–1.59 (m, 6H), 1.53–1.10 (m, 20H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.79 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.59 (s, 3H).

【0673】

301.9の合成

MePPh₃Br (1.14 g、3.20 mmol) の無水THF (10 mL) 懸濁液に、t-BuOK (537 mg、4.80 mmol) をN₂下、25℃で添加した。50℃で30分間攪拌した後、301.8 (600 mg、1.60 mmol) の無水THF (5 mL) 溶液を滴下した。50℃で16時間攪拌した後、混合物を飽和NH₄Cl (30 mL) に注ぎ、10分間攪拌し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×30 mL) で洗浄し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (

PE中0~20%のEtOAc)により精製して、301.9(580mg、97%)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.84 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.03–1.80 (m, 3H), 1.76–1.60 (m, 9H), 1.52–1.34 (m, 10H), 1.29–1.13 (m, 11H), 0.94 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H), 0.78 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3H), 0.54 (s, 3H)。

【0674】

301.10の合成

301.9(580mg、1.55mmol)のTHF(15mL)溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (465 μL 、4.65mmol、10M)を N_2 下、20℃で添加した。20℃で16時間攪拌した後、15℃でエタノール(1.42g、31.0mmol)及び0℃でNaOH水溶液(4.64mL、5.0M、23.2mmol)により、得られた混合物を処理した。次に、過酸化水素(2.62g、23.2mmol、 H_2O 中30%)を0℃で滴下した。70℃で1時間攪拌した後、混合物を15℃に冷却し、水(50mL)及び飽和 Na_2SO_3 水溶液(50mL)で希釈した。次に、ヨウ化カリウムデンプン試験紙で反応を調べ、過剰な H_2O_2 が破壊されたことを確認した(青色に変化しなかった)。水相をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合一した有機相をブライン(50mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、301.10(600mg)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.77–3.59 (m, 1H), 3.48–3.29 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 1.97–1.72 (m, 4H), 1.64–1.58 (m, 3H), 1.52–1.25 (m, 17H), 1.19–1.01 (m, 9H), 0.97–0.92 (m, 4H), 0.78 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3H), 0.66 (s, 3H)

【0675】

301.11の合成

0℃の301.10(600mg、1.53mmol)のDCM(15mL)溶液に、 PPh_3 (600mg、2.29mmol)及びNBS(407mg、2.29mmol)を添加した。20℃で2時間攪拌した後、反応混合物を水(20mL)で希釈し、DCM(2×20mL)で抽出した。合一した有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中0~15%のEtOAc)により精製して、301.11(500mg、72%)を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.66–3.46 (m, 1H), 3.40–3.26 (m, 1H), 1.91–1.73 (m, 4H), 1.64–1.45 (m, 9H), 1.40–1.24 (m, 12H), 1.20–0.98 (m, 9H), 0.94 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H), 0.78 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H), 0.71–0.61 (m, 3H)。

【0676】

301.12の合成

301.11(500mg、1.10mmol)及び1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(112mg、1.21mmol)のDMF(10mL)溶液に、 Cs_2CO_3 (721mg、2.20mmol)を N_2 下、20℃で添加した。80℃で16時間攪拌した後、反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液(50mL)でクエンチし、EtOAc(2×30mL)で抽出した。合一した有機相をブライン(50mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中0~30%のEtOAc)により精製して、生成物301.12(250mg、49%)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.84–7.69 (m, 2H), 4.54–4.20 (m, 1H), 3.79–3.57 (m, 1H), 2.03–1.58 (m, 8H), 1.53–1.09 (m, 23H), 0.94 (t, $J = 7$

10

20

30

40

50

. 6 H z, 3 H), 0.83–0.75 (m, 6 H), 0.72–0.65 (m, 3 H).

【0677】

301及び302の分離

SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250mm×30mm、5µm); 調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O EtOH; 開始B: 25%; 終了B: 25%) により301.12 (250mg) を分離して、301 (58.7mg、23%、R_t=3.254分) 及び302 (70.3mg、28%、R_t=2.949分) を固体として得た。

301: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.48 (dd, J = 4.8, 13.6 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 10.8, 13.6 Hz, 1H), 2.16–2.05 (m, 1H), 1.94–1.58 (m, 8H), 1.53–1.31 (m, 12H), 1.30–1.03 (m, 10H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82–0.75 (m, 6H), 0.67 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, 分析SFC: 97.72% de. MS ESI C₃₀H₄₆N₃ [M+H-H₂O]⁺に対する計算値448.4, 実測値448.4. SFC 100% de.

10

302: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.25 (dd, J = 4.0, 13.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 10.0, 13.6 Hz, 1H), 2.06–1.83 (m, 4H), 1.80–1.70 (m, 1H), 1.69–1.57 (m, 4H), 1.53–1.32 (m, 12H), 1.30–1.11 (m, 10H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82–0.75 (m, 6H), 0.69 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, 分析SFC: 98.04% de. MS ESI C₃₀H₄₆N₃ [M+H-H₂O]⁺に対する計算値448.4, 実測値448.4. SFC 100% de.

20

【0678】

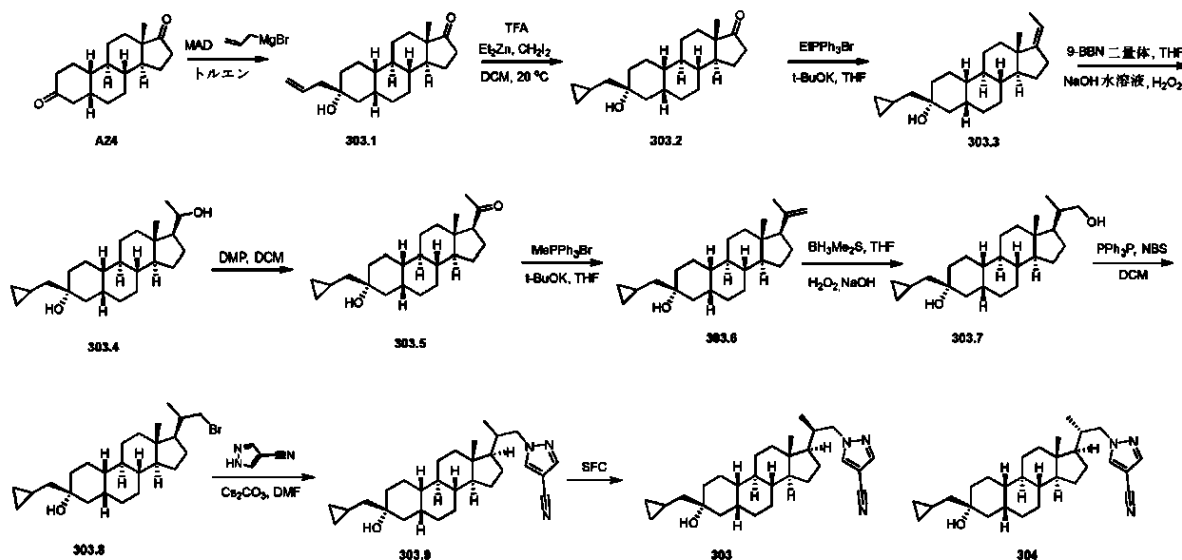
実施例303及び304: 1-((R)-2-((3S, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-(シクロプロピルメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(303)及び1-((S)-2-((3S, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-(シクロプロピルメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(304)の合成

30

40

50

【化150】



303.1の合成

MAD (100 mL トルエン中 72.8 mmol) に、A24 (10 g、36.4 mmol) の DCM (30 mL) 溶液を N_2 下、 -70°C で滴下した。 -70°C で 1 時間攪拌した後、プロモ (プロパー-2-エン-1-イル) マグネシウム (36.4 mL、36.4 mmol、1 M) を滴下した。 -70°C で 3 時間攪拌した後、反応混合物を 10°C の 20% クエン酸水溶液 (200 mL) に注ぎ、EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合一した有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルカラム (PE/EtOAc = 30~40%) により残渣を精製して、303.1 (8.8 g、77%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.96–5.80 (m, 1H), 5.25–5.08 (m, 2H), 2.53–2.35 (m, 3H), 2.16–2.04 (m, 1H), 2.00–1.64 (m, 7H), 1.55–1.38 (m, 5H), 1.36–1.24 (m, 5H), 1.22–1.02 (m, 5H), 0.87 (s, 3H).

【0679】

303.2の合成

0°C の Et_2Zn (37.8 mL、1 M ヘキサン溶液) の DCM (120 mL) 溶液に、 CF_3COOH (3.59 g、31.5 mmol) を N_2 下、0.5 時間かけて滴下し、続いて CH_2I_2 (10.1 g、37.8 mmol) を 15 分間かけて滴下し、最後に 303.1 (2 g、6.31 mmol) の DCM (30 mL) 溶液を滴下した。 0°C で 1 時間攪拌し、12 時間にわたり 20°C に温めた後、混合物を別のバッチ (2.0 g の 303.1 から) と合一し、飽和 NH_4Cl (200 mL) に添加した。水層を DCM (3×50 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、303.2 (2.5 g) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.44 (dd, $J = 8.4, 19.2$ Hz, 1H), 2.15–1.90 (m, 2H), 1.88–1.59 (m, 8H), 1.52–1.36 (m, 6H), 1.35–1.00 (m, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.80–0.70 (m, 1H), 0.55–0.45 (m, 2H), 0.15–0.05 (m, 2H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{22}H_{33}O$ $[M+H-H_2O]^+$ に対する計算値 313.3, 実測値 313.3.

【0680】

303.3の合成

10

20

30

40

50

EtPh₃PBr (10.7 g、29.0 mmol) の THF (25 mL) 溶液に、t-BuOK (3.25 g、29.0 mmol) を N₂ 下、15℃ で添加した。50℃ で30分間攪拌した後、303.2 (2.4 g、7.26 mmol) の THF (25 mL) 溶液を50℃未満で反応物に添加した。50℃で3時間攪拌した後、混合物を飽和 NH₄Cl (150 mL) に添加し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~10% の EtOAc) により精製して、303.3 (2 g、81%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.15–5.05 (m, 1H), 2.45–2.08 (m, 3H), 1.90–1.65 (m, 9H), 1.60–1.20 (m, 11H), 1.19–1.00 (m, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.85–0.74 (m, 1H), 0.55–0.45 (m, 2H), 0.15–0.05 (m, 2H).

【0681】

303.4 の合成

303.3 (2 g、5.83 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、9-BBN 二量体 (4.21 g、17.4 mmol) を 45℃ で添加した。16時間攪拌した後、15℃ で EtOH (20 mL)、0℃ で NaOH (23.2 mL、5 M、116 mmol)、最後に H₂O₂ (13.1 g、30%、116 mmol) により反応混合物を順次処理した。70℃で2時間攪拌した後、反応物を水 (150 mL)、さらに飽和 Na₂S₂O₃ (100 mL) で希釈した。混合物を濾過し、フィルターケーキを水 (2×50 mL) で洗浄し、濃縮して、303.4 (2.05 g、98%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.78–3.62 (m, 1H), 1.98–1.58 (m, 10H), 1.52–1.25 (m, 11H), 1.23–1.00 (m, 10H), 0.82–0.70 (m, 1H), 0.66 (s, 3H), 0.55–0.45 (m, 2H), 0.15–0.05 (m, 2H).

【0682】

303.5 の合成

303.4 (2.1 g、5.82 mmol) の DCM (40 mL) 溶液に、DMP (4.91 g、11.6 mmol) を 30℃ で添加した。1時間攪拌した後、混合物を飽和 NaHCO₃ (200 mL) に添加し、DCM (3×50 mL) で抽出した。合一した有機層を飽和 Na₂S₂O₃ (2×200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、303.5 (2 g) を油として得た。フラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により 303.5 (1 g) を精製して、303.5 (450 mg、45%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2.54 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.20–2.13 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.05–1.96 (m, 1H), 1.90–1.60 (m, 9H), 1.55–1.30 (m, 9H), 1.28–1.00 (m, 6H), 0.80–0.70 (m, 1H), 0.61 (s, 3H), 0.55–0.45 (m, 2H), 0.15–0.05 (m, 2H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₄H₃₇O [M+H-H₂O]⁺ に対する計算値 341.3, 実測値 341.3.

【0683】

303.6 の合成

MePh₃PBr (2.97 g、8.34 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、t-BuOK (934 mg、8.34 mmol) を N₂ 下、15℃ で添加した。50℃で30分間攪拌した後、303.5 (1 g、2.78 mmol) の溶液を50℃未満で反応混合物に添加した。50℃で1時間攪拌した後、混合物を飽和 NH₄Cl (100 mL) に添加し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム

(PE中0~5%のEtOAc)により精製して、303.6(600mg、61%)を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.10–2.00 (m, 1H), 1.89–1.59 (m, 13H), 1.52–1.26 (m, 9H), 1.25–0.95 (m, 6H), 0.93–0.70 (m, 2H), 0.57 (s, 3H), 0.55–0.45 (m, 2H), 0.15–0.05 (m, 2H)。

【0684】

303.7の合成

303.6(600mg、1.68mmol)のTHF(10mL)溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (0.5mL、10M THF溶液、5.00mmol)を15℃で添加した。15℃で16時間攪拌した後、15℃でEtOH(10mL)、0℃でNaOH(6.72mL、5M水溶液、33.6mmol)、最後に H_2O_2 (3.80g、30%、33.6mmol)の滴下により、反応混合物を順次処理した。70℃で2時間攪拌した後、混合物を水(100mL)に添加し、30分間攪拌し、濾過した。フィルターケーキを水(2×50mL)、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100mL)で洗浄し、濃縮して、303.7(550mg、87%)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.80–3.60 (m, 1H), 3.52–3.30 (m, 1H), 2.00–1.59 (m, 11H), 1.52–1.10 (m, 13H), 1.08–0.75 (m, 9H), 0.69 (s, 3H), 0.55–0.45 (m, 2H), 0.15–0.05 (m, 2H)。

【0685】

303.8の合成

303.7(500mg、1.33mmol)のDCM(10mL)溶液に、NBS(473mg、2.66mmol)及び Ph_3P (697mg、2.66mmol)を N_2 下、0℃で添加した。15℃で2時間攪拌した後、混合物を濃縮し、フラッシュカラム(PE中0~10%のEtOAc)により精製して、303.8(450mg)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.68–3.50 (m, 1H), 3.42–3.30 (m, 1H), 2.00–1.59 (m, 9H), 1.52–1.20 (m, 13H), 1.18–0.95 (m, 6H), 0.93–0.70 (m, 4H), 0.68 (s, 3H), 0.55–0.45 (m, 2H), 0.15–0.05 (m, 2H)。

【0686】

303.9の合成

303.8(450mg)のDMF(10mL)溶液に、 Cs_2CO_3 (535mg、2.04mmol)及び1H-ピラゾール-4-カーボントリル(189mg、2.04mmol)を N_2 下、15℃で添加した。80℃で2時間攪拌した後、混合物を飽和 NH_4Cl (100mL)に添加し、EtOAc(3×30mL)で抽出した。合一した有機層を水(2×200mL)、ブライン(200mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中0~30%のEtOAc)により精製して、303.9(240mg、52%)を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.55–4.22 (m, 1H), 3.75–3.60 (m, 1H), 2.18–2.07 (m, 1H), 1.99–1.59 (m, 10H), 1.52–1.28 (m, 10H), 1.23–1.00 (m, 7H), 0.85–0.65 (m, 7H), 0.55–0.45 (m, 2H), 0.15–0.05 (m, 2H)。

【0687】

303及び304の合成

SFC(カラム:DAICEL CHIRALCEL OD(250mm×30mm、1

10

20

30

40

50

0 μm)、調整溶媒：0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH 、開始B：45、終了B：45、流量 ($\text{mL}/\text{分}$)：70)により303.9 (240mg、0.53)を分離して、304 ($r_t=1.627$ 分、77.0mg、32%)及び303 ($r_t=2.135$ 分、111.0mg、46%)をいずれも固体として得た。

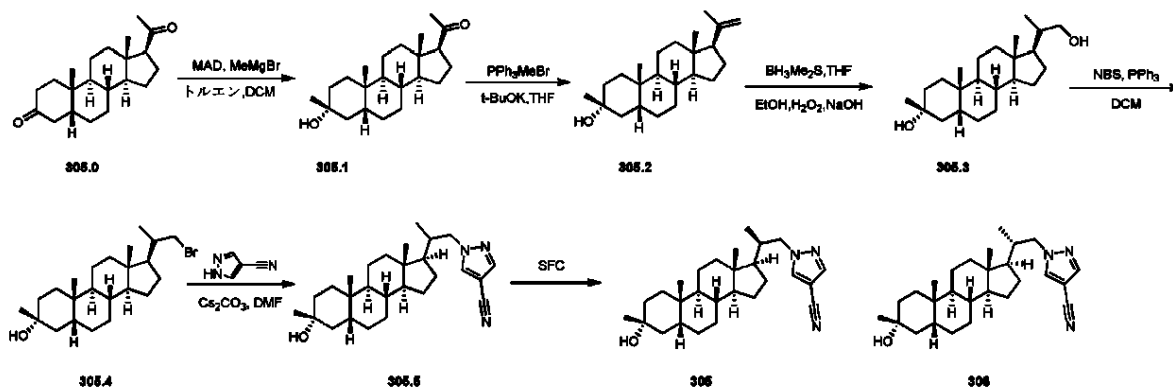
303： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.55–4.45 (m, 1H), 3.20–3.10 (m, 1H), 2.16–2.04 (m, 1H), 1.95–1.59 (m, 10H), 1.52–1.30 (m, 8H), 1.29–1.00 (m, 9H), 0.79 (s, 3H), 0.78–0.70 (m, 1H), 0.67 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.55–0.45 (m, 2H), 0.15–0.05 (m, 2H). LC-ELSD/MS純度99%, 分析SFC: 99.88% de. MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ に対する計算値432.3, 実測値432.3. SFC 100% de.

304： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.30–4.20 (m, 1H), 3.80–3.65 (m, 1H), 2.10–1.59 (m, 11H), 1.52–1.26 (m, 9H), 1.24–1.00 (m, 8H), 0.80 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.78–0.72 (m, 1H), 0.71 (s, 3H), 0.55–0.45 (m, 2H), 0.15–0.05 (m, 2H). LC-ELSD/MS純度99%, 分析SFC: 97.94% de. MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ に対する計算値432.3, 実測値432.3. SFC 100% de.

【0688】

実施例305及び306：1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3, 10, 13-トリメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(305)及び1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3, 10, 13-トリメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(306)の合成

【化151】



305.1の合成

N_2 下、0℃の2, 6-ジ-*t*-ブチル-*p*-クレゾール(ブチル化ヒドロキシトルエン)(48.0g、218mmol)のトルエン(150mL)溶液に、トリメチルアルミニウム(2Mトルエン溶液、54.5mL、109mmol)を滴下した。15℃で30分間攪拌した後、305.0(10g、36.4mmol)のDCM(100mL)溶液を上記の溶液に N_2 下、-78℃で滴下した。-78℃で30分間攪拌した後、MeMgBr(36.3mL、109mmol、3Mエーテル溶液)を反応混合物に滴下した。-78℃で0.5時間攪拌した後、氷冷したクエン酸水溶液(400mL)に反応混合物を注ぎ、EtOAc(2×400mL)で抽出した。合一した有機層をブライン(2×5

00 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~40% の EtOAc) により精製して、305.1 (4.1 g、39.0%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.52 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.20–2.13 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.05–1.80 (m, 4H), 1.76–1.40 (m, 12H), 1.26 (s, 3H), 1.25–1.01 (m, 6H), 0.94 (s, 3H), 0.59 (s, 3H).
[0689]

305.2 の合成

MePh_3PBr (13.1 g、36.9 mmol) の THF (100 mL) 溶液に、
t-BuOK (4.14 g、36.9 mmol) を 15°C で添加した。50°C で 0.5 時間
間攪拌した後、305.1 (4.1 g、12.3 mmol) の THF (10 mL) 溶液を
50°C 未満で反応混合物に添加した。60°C で 1 時間攪拌した後、混合物を NH_4Cl (
100 mL、飽和) に添加し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合一した有機
層をブライン (2×200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮し
た。15°C で MeOH/H₂O (160 mL/160 mL) から残渣をトリチュレーションして、305.2 (4.0 g、98.5%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.84–4.83 (m, 1H),
4.70–4.69 (m, 1H), 2.03–1.76 (m, 5H), 1.75–1.
72 (m, 3H), 1.70–1.40 (m, 11H), 1.25 (s, 3H),
1.23–1.00 (m, 8H), 0.94 (s, 3H), 0.54 (s, 3H).
[0690]

305.3 の合成

305.2 (2 g、6.05 mmol) の THF (50 mL) 溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (3.02 mL、10 M、30.2 mmol) を 15°C で添加した。1 時間攪拌した後、
15°C で EtOH (50 mL)、0°C で NaOH (24.2 mL、5 M 水溶液、121
mmol)、最後に 0°C で H_2O_2 (12.1 mL、10 M 水溶液、121 mmol) に
より、反応物を順次処理した。70°C で 2 時間攪拌した後、得られた無色の溶液を水 (2
00 mL) に注ぎ、15°C で 1 時間攪拌した。固体を濾過し、水 (2×50 mL) で洗浄
し、母液を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (250 mL、飽和) でクエンチした。固体を DCM (1
00 mL) に溶解し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL、飽和)、ブライン (100 mL) で洗
浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、305.3 (2 g、95.2%) を固体と
して得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.79–3.58 (m, 1H), 3.
51–3.31 (m, 1H), 2.01–1.68 (m, 5H), 1.54–1.
26 (m, 11H), 1.25 (s, 3H), 1.23–1.06 (m, 8H),
1.04–0.94 (m, 6H), 0.92–0.76 (m, 2H), 0.66 (s,
3H)

[0691]

305.4 の合成

0°C の 305.3 (800 mg、2.29 mol) の DCM (10 mL) 溶液に、 PPh_3 (899 mg、3.43 mmol) 及び NBS (610 mg、3.43 mmol) を
添加した。15°C で 2 時間攪拌した後、得られた溶液に水 (20 mL) を添加し、DCM
(2×20 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無
水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~10
% の EtOAc) により精製して、305.4 (860 mg、91.2%) を油として得
た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.70–3.40 (m, 1H), 3.
35–3.25 (m, 1H), 2.01–1.60 (m, 13H), 1.59–1.
40 (m, 4H), 1.39–1.25 (m, 3H), 1.24–1.15 (m,

10

20

30

40

50

4 H), 1.09–0.95 (m, 6 H), 0.94 (s, 3 H), 0.90–0.68 (m, 1 H), 0.67–0.64 (m, 3 H).

【0692】

305.5の合成

305.4 (860 mg、2.09 mmol) のDMF (10 mL) 溶液に、Cs₂CO₃ (1.36 g、4.18 mmol) 及び1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (389 mg、4.18 mmol) を添加した。80℃で20時間攪拌した後、混合物をNH₄Cl (50 mL、飽和) に注ぎ、10分間攪拌し、濾過した。フィルターケーキを水 (2×30 mL) で洗浄して、305.5 (810 mg、91.5%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.79 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 4.50–4.20 (m, 1 H), 3.75–3.60 (m, 1 H), 2.2–2.1 (m, 1 H), 1.95–1.60 (m, 12 H), 1.40–1.35 (m, 2 H), 1.30–1.25 (m, 3 H), 1.20–1.01 (m, 10 H), 0.98–0.80 (m, 3 H), 0.79–0.70 (m, 3 H), 0.69–0.65 (m, 3 H).

【0693】

305及び306の合成

SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm、5 μm); 調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O IPA; 開始B: 30%; 終了B: 30%) により305.5 (810 mg、1.91 mmol) を分離して、305 (348.7 mg、43.0%) 及び306 (203.8 mg、25.0%) をいずれも固体として得た。

305: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.80 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 4.48 (dd, J = 3.6 Hz, 13.2 Hz, 1 H), 3.66 (dd, J = 10.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 2.20–1.57 (m, 7 H), 1.53–1.27 (m, 9 H), 1.26 (s, 3 H), 1.25–0.96 (m, 9 H), 0.95 (s, 3 H), 0.77 (s, 3 H), 0.67 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). LC-ELSD/MS 純度99%, 分析SFC: 99% de; MS ESI C₂₇H₄₁N₃O [M–H₂O+H]⁺に対する計算値406.3, 実測値406.3.

306: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.80 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 4.25 (dd, J = 3.6 Hz, 13.2 Hz, 1 H), 3.71 (dd, J = 9.2 Hz, 13.2 Hz, 1 H), 2.2–1.60 (m, 7 H), 1.5–1.3 (m, 9 H), 1.26 (s, 3 H), 1.25–0.95 (m, 9 H), 0.94 (s, 3 H), 0.81 (d, J = 6.4, 3 H), 0.69 (s, 3 H). LC-ELSD/MS 純度99%, 分析SFC: 98% de; MS ESI C₂₇H₄₁N₃O [M–H₂O+H]⁺に対する計算値406.3, 実測値406.3. MS ESI C₂₇H₄₁N₃O [M+H]⁺に対する計算値424.3, 実測値424.3.

【0694】

実施例307及び308: 1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (307) 及び1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (308) の合成

10

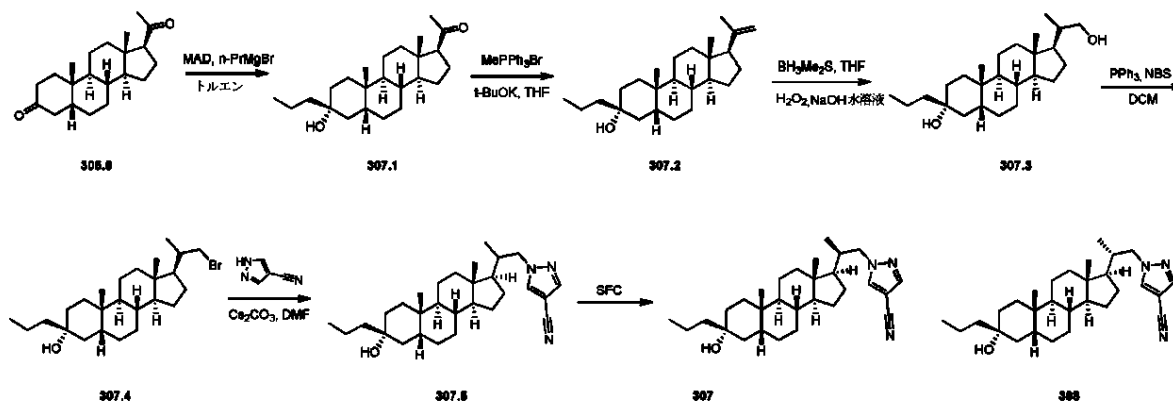
20

30

40

50

【化 1 5 2】



307.1の合成

窒素下、0℃の2, 6-ジ-tert-ブチル-p-クレゾール（ブチル化ヒドロキシトルエン）（33.5 g、152 mmol）のトルエン（100 mL）溶液に、トリメチルアルミニウム（2 M トルエン溶液、38 mL、76 mmol）を滴下した。20℃で1時間攪拌した後、305.0（8.0 g、25.2 mmol）のトルエン（50 mL）溶液を上記の溶液にN₂下、-70℃で滴下した。-70℃で1時間攪拌した後、得られた混合物に、n-PrMgCl（37.8 mL、75.6 mmol、2 M THF溶液）を滴下した。-70℃で0.5時間攪拌した後、氷冷したクエン酸水溶液（500 mL）に反応混合物を注ぎ、EtOAc（2×500 mL）で抽出した。合一した有機層をブライン（2×300 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。生成物の別の溶液と残渣を合一して、フラッシュカラム（PE中0～25%のEtOAc）により精製し、307.1（5.9 g、52%）を固体として得た。

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ_H 2.53（t, J = 8.8 Hz, 1H）, 2.19–2.13（m, 1H）, 2.11（s, 3H）, 2.06–1.64（m, 6H）, 1.54–1.36（m, 11H）, 1.32–1.00（m, 9H）, 0.96–0.91（m, 6H）, 0.59（s, 3H）。

【0695】

307.2の合成

PPh₃MeBr（17.4 g、48.9 mmol）のTHF（100 mL）溶液に、t-BuOK（5.48 g、48.9 mmol）を添加した。50℃で0.5時間攪拌した後、307.1（5.9 g、16.3 mmol）のTHF（50 mL）溶液を50℃で添加した。50℃で12時間攪拌した後、混合物をNH₄Cl（200 mL、飽和）に注ぎ、EtOAc（2×100 mL）で抽出した。合一した有機相をブライン（2×100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中0～5%のEtOAc）により精製して、307.2（5.2 g、89%）を固体として得た。

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ_H 4.84（s, 1H）, 4.69（s, 1H）, 2.06–1.98（m, 1H）, 1.92–1.80（m, 3H）, 1.75（s, 3H）, 1.73–1.46（m, 8H）, 1.45–0.97（m, 16H）, 0.96–0.90（m, 6H）, 0.54（s, 3H）。

【0696】

307.3の合成

307.2（2.0 g、5.57 mmol）のTHF（20 mL）溶液に、BH₃·Me₂S（1.67 mL、10 M、16.7 mmol）を0℃で添加した。20℃で16時間攪拌した後、20℃でEtOH（5 mL）、NaOH水溶液（16.7 mL、5 M、83.5 mmol）、最後にH₂O₂（8.35 mL、83.5 mmol、10 M）により反応混合物を順次処理した。70℃で1時間攪拌した後、反応混合物を20℃に冷却し、

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL、飽和) に注ぎ、 EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合一した有機層を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、307.3 (2.1 g) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.73 (dd, $J = 3.6, 10.8$ Hz, 0.6 H), 3.64 (dd, $J = 3.3, 10.4$ Hz, 0.4 H), 3.45 (dd, $J = 7.2, 10.8$ Hz, 0.6 H), 3.35 (dd, $J = 7.2, 10.4$ Hz, 0.4 H), 1.98–1.54 (m, 8 H), 1.45–1.18 (m, 17 H), 1.17–1.01 (m, 6 H), 0.97–0.91 (m, 8 H), 0.66 (s, 3 H).

[0697]

307.4の合成

0℃の307.3 (500 mg、1.32 mmol) のDCM (20 mL) 溶液に、 PPh_3 (519 mg、1.98 mmol) 及びNBS (352 mg、1.98 mmol) を添加した。20℃で2時間攪拌した後、反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (2×100 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~20%の EtOAc) により精製して、307.4 (500 mg、86.2%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.62 (dd, $J = 3.2, 10.0$ Hz, 0.6 H), 3.49 (dd, $J = 3.2, 10.0$ Hz, 0.4 H), 3.40–3.30 (m, 1 H), 1.98–1.50 (m, 10 H), 1.50–1.15 (m, 15 H), 1.15–0.95 (m, 7 H), 0.93–0.85 (m, 6 H), 0.66 (s, 3 H).

[0698]

307及び308の合成

307.4 (500 mg、1.13 mmol) のDMF (20 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (736 mg、2.26 mmol) 及び1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (210 mg、2.26 mmol) を添加した。80℃で16時間攪拌した後、混合物を飽和 NH_4Cl (100 mL) に添加し、 EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合一した有機層をLiCl (100 mL、3%水溶液)、ブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~30%の EtOAc) により精製して、307.5を固体として得た。SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm、10 μm); 調整溶媒: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA; 開始B: 35%; 終了B: 35%; 流量 (mL/分): 60) により残渣を精製して、307 (181.7 mg、35.2%) 及び308 (141.8 mg、27.6%) をいずれも固体として得た。

307: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.80 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 4.55–4.41 (m, 1 H), 3.73–3.57 (m, 1 H), 2.17–2.04 (m, 1 H), 1.93–1.78 (m, 4 H), 1.71–1.58 (m, 2 H), 1.53–1.29 (m, 13 H), 1.29–0.97 (m, 9 H), 0.97–0.91 (m, 6 H), 0.77 (s, 3 H), 0.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H). LC-ELSD/MS 純度99%, 分析SFC: 100% de; MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_3$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値434.3, 実測値434.3.

308: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.80 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 4.29–4.21 (m, 1 H), 3.76–3.67 (m, 1 H), 2.06–1.64 (m, 7 H), 1.51–1.28 (m, 13 H), 1.27–0.96 (m, 9 H), 0.96–0.90 (m, 6 H), 0.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.69 (s, 3 H). LC-ELSD/MS 純度99

10

20

30

40

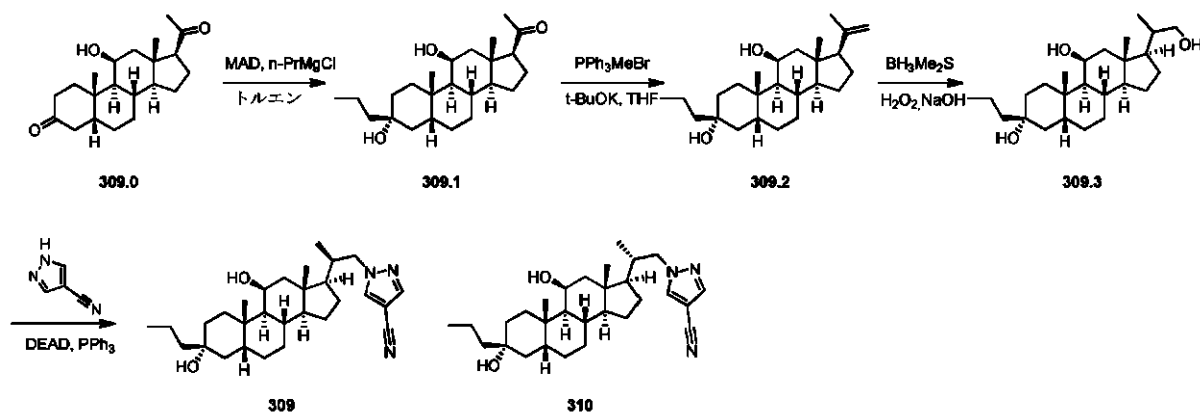
50

%, 分析 SFC: 100% de; MS ESI $C_{29}H_{44}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値 434.3, 実測値 434.3.

【0699】

実施例 309 及び 310: 1-((R)-2-((3R, 5R, 8S, 9S, 10S, 11S, 13S, 14S, 17R)-3, 11-ジヒドロキシ-10, 13-ジメチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (309) 及び 1-((S)-2-((3R, 5R, 8S, 9S, 10S, 11S, 13S, 14S, 17R)-3, 11-ジヒドロキシ-10, 13-ジメチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (310) の合成

【化153】



309.1の合成

2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール (1.03 g、4.68 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液に、AlMe₃ (1.17 mL、2.34 mmol、2 M トルエン溶液) を N₂ 下、0 °C で滴下した。25 °C で 30 分間攪拌した後、新たに調製した MAD (2.34 mmol) 溶液に、N₂ 下、-70 °C で 309.0 (260 mg、0.781 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液を滴下した。-70 °C で 1 時間攪拌した後、クロロ(プロピル)マグネシウム (1.17 mL、2.34 mmol、2 M THF 溶液) を混合物に滴下した。-70 °C で 0.5 時間攪拌した後、氷冷したクエン酸水溶液 (20 mL) に反応混合物を注ぎ、酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0 ~ 60 % の酢酸エチル) により精製して、309.1 (130 mg、44.2 %) を固体として得た。さらに分取 HPLC (カラム: Welch Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm; 調整溶媒: 水 (0.225 % FA) - ACN; 開始 B: 58%; 開始 B: 88%) により 309.1 (130 mg、0.345 mmol) を精製して、309.1 (45.2 mg、35.0 %) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.26 (br s, 1H), 2.45 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.91-1.79 (m, 3H), 1.77-1.67 (m, 3H), 1.64 (br dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 2H), 1.60 (br d, J = 3.0 Hz, 1H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.44 (br dd, J = 14.4, 3.2 Hz, 1H), 1.40-1.37 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 4H), 1.29-1.20 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.13 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.02 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.83 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 9

9%, MS ESI $C_{24}H_{40}O_3$ $[M - 2H_2O + H]^+$ に対する計算値 341.3 実測値 341.3.

【0700】

309.2の合成

MePPh₃Br (1.37 g、3.86 mmol) の無水THF (10 mL) 懸濁液に、t-BuOK (433 mg、3.86 mmol) をN₂下、25℃で添加した。60℃で30分間攪拌した後、309.1 (730 mg、1.93 mmol) の無水THF (5 mL) 溶液を滴下した。60℃で16時間攪拌した後、混合物を冷却し、氷水 (50 mL) に注ぎ、10分間攪拌し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~10%のEtOAc) により精製して、309.2 (540 mg) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.21 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.04–1.96 (m, 2H), 1.94–1.78 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.74–1.64 (m, 3H), 1.61 (br d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.57–1.79 (m, 4H), 1.48–1.43 (m, 1H), 1.43–1.30 (m, 5H), 1.23–1.10 (m, 7H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H).

【0701】

309.3の合成

309.2 (540 mg、1.44 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に、BH₃·Me₂S (0.719 mL、10 M、7.19 mmol) を25℃で添加した。25℃で16時間攪拌した後、25℃でEtOH (2.50 mL、43.1 mmol)、0℃でNaOH (8.62 mL、5.0 M、43.1 mmol)、最後にH₂O₂ (4.30 mL、43.1 mmol、30%水溶液) により反応物を順次処理した。70℃で1時間攪拌した後、混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合一した有機層を飽和Na₂S₂O₃ (200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、309.3 (460 mg) を無色の油として得た。残渣をDCM (10 mL) に溶解し、NH₄Cl (10%、5×50 mL)、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、309.3 (240 mg) を固体として得た。

【0702】

309及び310の合成

309.3 (240 mg、0.611 mmol)、Ph₃P (799 mg、3.05 mmol)、及び1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (113 mg、1.22 mmol) のDMF (10 mL) 溶液に、DEAD (531 mg、0.480 mL、3.05 mmol) を添加した。25℃で16時間攪拌した後、混合物を水 (30 mL) に注いだ。水相をEtOAc (2×50 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。分取HPLC (カラム: Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm; 調整溶媒: 水 (0.04% NH₃·H₂O) – ACN; 開始B: 60%; 終了B: 90%) により残渣を精製して、310 (29.2 mg) を固体として、及び309 (49.2 mg) を固体として得た。

309: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 13.6, 3.6 Hz, 1H), 4.17 (br s, 1H), 3.73 (dd, J = 13.6, 9.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 14.0, 2.6 Hz, 1H), 2.05–1.96 (m, 1H), 1.95–1.86 (m, 2H), 1.86–1.76 (m, 3H), 1.75–1.64 (m, 2H), 1.54–1.51 (m, 2H), 1.45–1.25 (m, 10H), 1.22 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.18 (s,

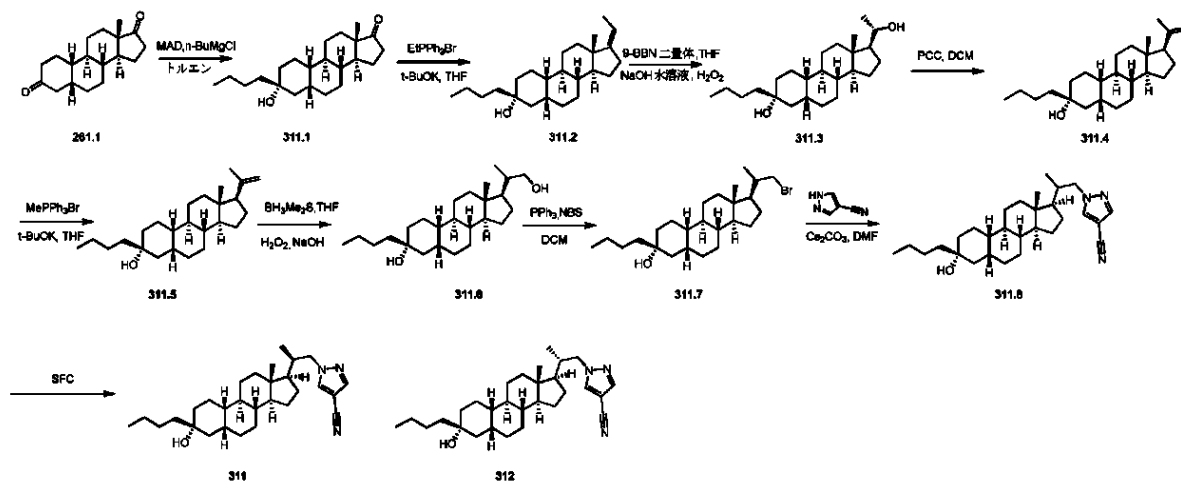
3 H), 1.17–1.04 (m, 5 H), 1.01 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 0.96–0.92 (m, 6 H), 0.83 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H). LC–ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{29}H_{42}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ に対する計算値432.3 実測値432.3.

310: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 4.49 (dd, $J=13.2, 4.4$ Hz, 1 H), 4.20 (br s, 1 H), 3.67 (dd, $J=13.2, 10.8$ Hz, 1 H), 2.16–2.01 (m, 2 H), 1.94–1.64 (m, 7 H), 1.60 (d, $J=3.2$ Hz, 1 H), 1.54–1.51 (m, 2 H), 1.46–1.25 (m, 10 H), 1.22 (br d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 1.19 (s, 3 H), 1.18–1.06 (m, 5 H), 1.04 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99–0.89 (m, 4 H), 0.67 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H). LC–ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{29}H_{42}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ に対する計算値432.3 実測値432.3.

【0703】

実施例311及び312: 1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ブチル-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (311) (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ブチル-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (312) の合成

【化154】



311.1の合成

トルエン (500 mL) 中で新たに調製したMAD (109 mmol) 溶液に、DCM (50 mL) 中の261.1 (10 g、36.4 mmol) を -70°C で滴下した。 N_2 下、 -70°C で1時間攪拌した後、 $n\text{-BuMgCl}$ (54.5 mL、109 mmol、2 M) を -70°C で滴下した。 -70°C でさらに4時間攪拌した後、反応混合物を 10°C の飽和クエン酸水溶液 (1000 mL) に注ぎ、 EtOAc (2×500 mL) で抽出した。合一した有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空濃縮して生成物を得て、これをフラッシュカラム (PE中0~40%の EtOAc) により精製して311.1 (10 g、82.6%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.47–2.38 (m, 1 H), 2.14–2.01 (m, 1 H), 1.98–1.88 (m, 1 H), 1.85–1.64 (m, 6 H), 1.59–1.41 (m, 7 H), 1.37–1.01 (m, 14 H), 0.96–0.89 (m, 3 H), 0.86 (s, 3 H).

【0704】

311.2の合成

THF (120 mL) 中の EtPPh_3Br (26.7 g、72.0 mmol) の混合物に、 $t\text{-BuOK}$ (8.07 g、72.0 mmol) を N_2 下、25℃で添加した。40℃で30分間攪拌した後、311.1 (12.0 g、36.0 mmol) を40℃で添加した。40℃で3時間攪拌した後、25℃の飽和 NH_4Cl 水溶液 (200 mL) で反応混合物をクエンチし、 EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合一した有機相を真空下で濃縮して、固体を得て、これを $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1、150 mL) でトリチュレーションして精製し、311.2 (12 g) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.22–5.03 (m, 1H), 2.42–2.12 (m, 3H), 1.85–1.68 (m, 4H), 1.67–1.62 (m, 4H), 1.57–1.42 (m, 8H), 1.36–1.07 (m, 14H), 0.92 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 0.87 (s, 3H)

10

【0705】

311.3の合成

N_2 下の311.2 (12 g、34.8 mmol) のTHF (150 mL) 溶液に、9-BBN二量体 (16.9 g、69.6 mmol) を15℃で添加した。45℃で16時間攪拌した後、15℃でエタノール (19.8 mL、347 mmol)、0℃でNaOH水溶液 (69.4 mL、5.0 M、347 mmol)、次いで15℃で過酸化水素 (34.7 mL、10 M、347 mmol) を滴下して、得られた混合物を順次処理した。70℃で1時間攪拌した後、反応物を15℃に冷却し、水 (200 mL) 及び飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (200 mL) に添加した。水相を EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物を得て、これを20℃の H_2O (250 mL) でトリチュレーションして精製し、311.3 (15.1 g) を固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.81–3.53 (m, 1H), 1.97–1.59 (m, 1H), 1.97–1.58 (m, 9H), 1.51–1.25 (m, 15H), 1.23–1.03 (m, 11H), 0.92 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 0.66 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{24}\text{H}_{39}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値327.3, 実測値327.3.

30

【0706】

311.4の合成

0℃の311.3 (15 g、41.3 mmol) のDCM (200 mL) 溶液に、シリカゲル (18 g) 及びPCC (17.7 g、82.6 mmol) を添加した。20℃で3時間攪拌した後、反応混合物にPE (100 mL) を添加した。得られた混合物をシリカゲルパッドに通して濾過し、フィルターケーキをDCM (400 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュカラム (PE中0~30%の EtOAc) により精製して、311.4 (10 g、67.5%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.54 (t, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.20–2.13 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.03–1.97 (m, 1H), 1.83–1.60 (m, 7H), 1.49–1.26 (m, 15H), 1.25–1.04 (m, 6H), 0.92 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H), 0.61 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値343.3, 実測値343.3.

40

【0707】

311.5の合成

THF (30 mL) 中の MePPh_3Br (5.93 g、16.6 mmol) の混合物に、 $t\text{-BuOK}$ (1.86 g、16.6 mmol) を N_2 下、25℃で添加した。50℃で30分間攪拌した後、311.4 (3 g、8.31 mmol) を50℃で添加した。

50

50℃で16時間攪拌した後、25℃の飽和NH₄Cl水溶液(100mL)で反応混合物をクエンチし、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合一した有機相を真空下で濃縮して、固体を得て、これをフラッシュカラム(PE中0~30%のEtOAc)により精製して、311.5(1.2g、40.2%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.85–1.57 (s, 13H), 1.50–1.20 (m, 16H), 1.18–1.02 (m, 4H), 0.92 (t, J=6.4 Hz, 3H), 0.57 (s, 3H)。

【0708】

311.6の合成

311.5(1.2g、3.34mmol)のTHF(10mL)溶液に、BH₃Me₂S(1.67mL、10M、16.7mmol)を添加した。N₂下、25℃で16時間攪拌した後、EtOH(1.91mL、33.4mmol)、NaOH(水6.68mL中1.33g、33.4mmol)、及びH₂O₂(3.34mL、10M、33.4mmol)を滴下して、反応混合物を順次処理した。70℃で2時間攪拌した後、反応混合物をNa₂SO₃(100mL、10%)でクエンチし、EtOAc(2×200mL)で抽出した。合一した有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中0~30%のEtOAc)により精製して、311.6(1.2g、96.0%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.79–3.59 (m, 1H), 3.50–3.32 (m, 1H), 1.99–1.59 (m, 8H), 1.50–1.14 (m, 18H), 1.11–1.01 (m, 5H), 0.96 (s, 1H), 0.94 (s, 1H), 0.92 (t, J=6.4 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。

【0709】

311.7の合成

0℃の311.6(300mg、0.8mmol)のDCM(5mL)溶液に、PPh₃(312mg、1.2mmol)及びNBS(211mg、1.2mmol)を添加した。20℃で2時間攪拌した後、反応物を水(20mL)で希釈し、DCM(2×20mL)で抽出した。合一した有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中0~15%のEtOAc)により精製して、311.7(270mg、77.1%)を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.42–3.29 (m, 1H), 1.96–1.42 (m, 15H), 1.36–1.23 (m, 13H), 1.14–0.98 (m, 8H), 0.95–0.89 (m, 3H), 0.70–0.65 (m, 3H)。

【0710】

311.8の合成

311.7(300mg、0.7mmol)のDMF(5mL)溶液に、Cs₂CO₃(443mg、1.4mmol)及び1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(126mg、1.4mmol)を添加した。N₂下、80℃で16時間攪拌した後、混合物を飽和NH₄Cl(20mL)に注ぎ、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合一した有機層をLiCl(50mL、3%水溶液)、ブライン(2×100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中0~30%のEtOAc)により精製して、311.8(200mg、72.2%)を固体として得た。

【0711】

311及び312の分離

SFC(カラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm×30mm、5μm); 調整溶媒: 0.1%NH₃H₂O EtOH; 開始B: 40%; 終了B: 40%; 流量(mL/分): 60)によりジアステレオマー混合物311.8(400mg、

10

20

30

40

50

0.9 mmol) を分離して、311 (86.5 mg、21.6%) 及び 312 (58.2 mg、14.5%) をいずれも固体として得た。

311: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.50 (dd, $J=4.4, 13.6$ Hz, 1H), 3.70–3.60 (m, 1H), 2.18–2.05 (m, 1H), 1.91–1.57 (m, 9H), 1.49–1.25 (m, 14H), 1.24–1.03 (m, 7H), 0.92 (t, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.68 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, 分析 SFC: 100% de, MSESI $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_3$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 434.3, 実測値 434.3. SFC 100% de.

10

312: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.26 (dd, $J=4.0, 13.6$ Hz, 1H), 3.76–3.67 (m, 1H), 2.08–1.88 (m, 3H), 1.83–1.57 (m, 6H), 1.50–1.21 (m, 15H), 1.20–0.99 (m, 7H), 0.92 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.71 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, 分析 SFC: 100% de, MSESI $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_3$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 434.3, 実測値 434.3. SFC 100% de.

【0712】

実施例 313~316: (3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–1–(5–メチル–2H–テトラゾール–2–イル)プロパン–2–イル)–3–プロピルヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (313) 及び (3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((S)–1–(5–メチル–2H–テトラゾール–2–イル)プロパン–2–イル)–3–プロピルヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (314) 及び (3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–1–(5–メチル–1H–テトラゾール–1–イル)プロパン–2–イル)–3–プロピルヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (315) 及び (3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((S)–1–(5–メチル–1H–テトラゾール–1–イル)プロパン–2–イル)–3–プロピルヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (316) の合成

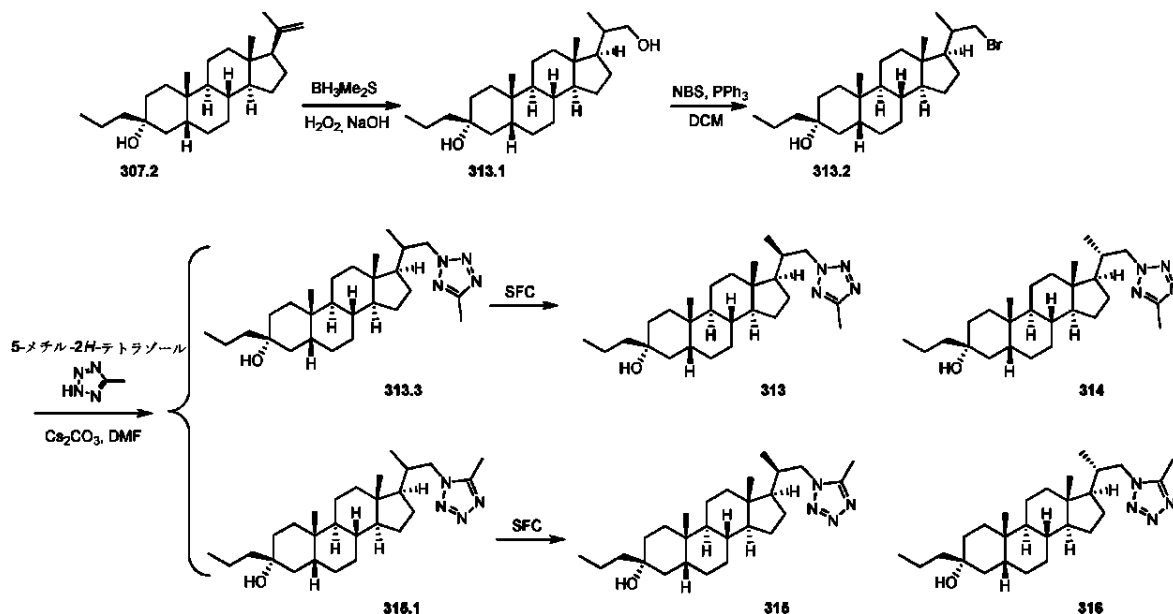
20

30

40

50

【化 1 5 5】



10

313.1の合成

307.2 (1.5 g、4.2 mmol) の THF (15 mL) 溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (2.09 mL、20.9 mmol、10 M) を 0°C で滴下した。25°C で 3 時間攪拌した後、反応混合物を 0°C に冷却し、0°C でエタノール (1.92 g、41.8 mmol) の滴下、NaOH 水溶液 (6.26 mL、62.6 mmol、10 M) の滴下、続いて 0°C で H_2O_2 (6.26 mL、62.6 mmol) により順次処理した。70°C で 1 時間攪拌した後、混合物を EtOAc (2×25 mL) で抽出した。合一した有機相を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (2×30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、蒸発させ、313.1 (1.8 g) を固体として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.76–3.69 (m, 1H), 3.50–3.32 (m, 1H), 1.94–1.75 (m, 4H), 1.72–1.65 (m, 2H), 1.60–1.29 (m, 11H), 1.28–1.14 (m, 9H), 1.13–1.00 (m, 5H), 0.99–0.85 (m, 8H), 0.66 (s, 3H)。

30

【0713】

313.2の合成

313.1 (1.8 g、4.77 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、 PPh_3 (1.87 g、7.15 mmol) 及び NBS (1.27 g、7.15 mmol) を 0°C で添加した。25°C で 2 時間攪拌した後、反応物を水 (20 mL) に添加し、DCM (2×20 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~25% の EtOAc) により精製して、313.2 (1 g、47.8%) を油として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.65–3.50 (m, 1H), 3.40–3.33 (m, 1H), 1.90–1.76 (m, 4H), 1.75–1.65 (m, 2H), 1.64–1.51 (m, 8H), 1.49–1.21 (m, 10H), 1.19–1.01 (m, 6H), 1.00–0.84 (m, 8H), 0.66 (s, 3H)。

【0714】

313.3及び315.1の合成

313.2 (1 g、2.27 mmol) の DMF (8 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (1.47 g、4.54 mmol) 及び 5-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール (381 mg、4.54 mmol) を添加した。80°C で 16 時間攪拌した後、混合物を飽

50

和 NH_4Cl (20 mL) に注ぎ、 EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合一した有機層を水 (2×20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラム (PE 中 0~100% の EtOAc) により残渣を精製して、313.3 (735 mg) 及び 315.1 (287 mg) をいずれも無色の油として得た。

313.3: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.77–4.50 (m, 1H), 4.32–4.23 (m, 1H), 2.53 (m, 3H), 2.26–2.08 (m, 1H), 2.03–1.78 (m, 4H), 1.71–1.62 (m, 2H), 1.56–1.08 (m, 9H), 1.06–1.02 (m, 9H), 1.00–0.90 (m, 8H), 0.89–0.80 (m, 5H), 0.75–0.58 (s, 3H).

10

315.1: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.56–4.50 (m, 1H), 4.32–3.75 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.28–2.16 (m, 1H), 1.93–1.79 (m, 4H), 1.73–1.31 (m, 10H), 1.28–1.01 (m, 9H), 1.00–0.90 (m, 5H), 0.89–0.80 (m, 3H), 0.75–0.58 (s, 3H).

【0715】

313 及び 314 の分離

SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm、5 μm))、調整溶媒: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH 、開始 B: 40%、終了 B: 40%、流量 (mL/分): 50) により 313.3 (735 mg) を分離して、313 (352.1 mg、47.9%) 及び 314 (202.6 mg、27.5%) をいずれも固体として得た。

20

313: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.56–4.50 (m, 1H), 4.32–4.23 (m, 1H), 2.53 (m, 3H), 2.20–2.08 (m, 1H), 2.03–1.78 (m, 4H), 1.71–1.62 (m, 2H), 1.56–1.08 (m, 11H), 1.06–1.02 (m, 11H), 1.00–0.90 (m, 6H), 0.89–0.80 (m, 3H), 0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{N}_4$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 425 実測値 425. SFC 100% de.

30

314: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.56–4.50 (m, 1H), 4.32–4.24 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.28–2.16 (m, 1H), 1.93–1.79 (m, 4H), 1.73–1.58 (m, 2H), 1.57–1.31 (m, 11H), 1.28–1.01 (m, 11H), 1.00–0.90 (m, 6H), 0.89–0.80 (m, 3H), 0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{N}_4$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 425 実測値 425. SFC 100% de.

【0716】

315 及び 316 の分離

SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm、5 μm))、調整溶媒: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH 、開始 B: 35%、終了 B: 35%、流量 (mL/分): 50) により 315.1 (287 mg) を分離して、315 (83.7 mg、29.2%) 及び 316 (67.8 mg、23.7%) をいずれも固体として得た。

40

315: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.32–4.27 (m, 1H), 3.90–3.80 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.20–1.80 (m, 5H), 1.78–1.59 (m, 2H), 1.50–1.25 (m, 12H), 1.24–1.05 (m, 10H), 1.02–0.95 (m, 6H), 0.82 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{N}_4$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 42

50

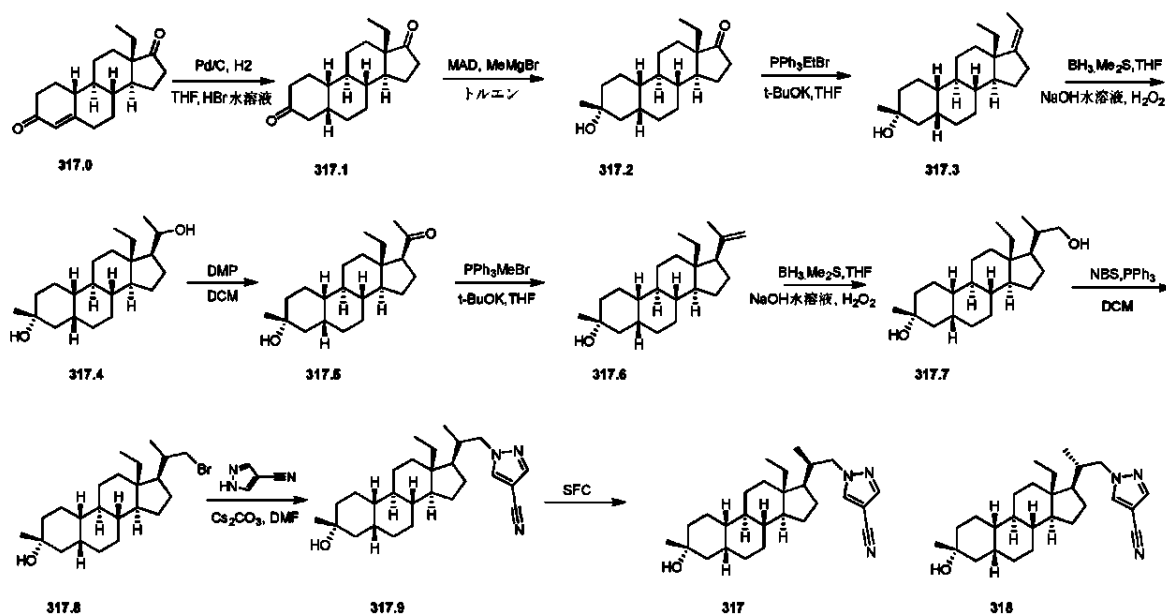
5 実測値 425. SFC 100% de.

316: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.56–4.49 (m, 1H), 3.90–3.79 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.19–2.06 (m, 1H), 1.94–1.79 (m, 4H), 1.73–1.60 (m, 2H), 1.51–1.32 (m, 13H), 1.28–0.98 (m, 9H), 0.97–0.91 (m, 6H), 0.80 (s, 3H), 0.73–0.67 (m, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{N}_4$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 425 実測値 425. SFC 100% de.

[0717]

実施例 317 及び 318: 1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-13-エチル-3-ヒドロキシ-3-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (317) 及び 1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-13-エチル-3-ヒドロキシ-3-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (318) の合成

[化156]



317.1の合成

THF (40 mL) 中の 317.0 (4.0 g、13.9 mmol) 及び Pd/C (1.0 g、10%パラジウム担持炭素、50%含水、湿潤) の混合物に、臭化水素酸 (1 mL、40%水溶液) を 25℃ で添加した。15 psi の水素で 16 時間水素化した後、混合物をセライトパッドに通して濾過し、濃縮して、317.1 (5.1 g) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.58 (t, $J=14.4$ Hz, 1H), 2.49–2.36 (m, 1H), 2.30–2.03 (m, 7H), 1.97–1.88 (m, 1H), 1.82–1.59 (m, 7H), 1.55–1.11 (m, 8H), 0.79 (t, $J=7.6$ Hz, 3H).

[0718]

317.2の合成

MAD (100 mL トルエン中 207 mmol) に、317.1 (10 g、34.6 mmol) の DCM (50 mL) 溶液を -70℃ で滴下した。N₂ 下、-70℃ で 1 時間攪拌した後、MeMgBr (34.3 mL、103 mmol、3 M エチルエーテル溶液) を -70℃ で滴下した。-70℃ でさらに 2 時間攪拌した後、反応混合物を 10℃ の飽和ク

エン酸水溶液 (400 mL) に注ぎ、EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合一した有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~35%のEtOAc) により精製して、317.2 (6.05 g、58%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2.40 (dd, J = 19.2, 8.8 Hz, 1H), 2.14–1.99 (m, 2H), 1.93–1.83 (m, 4H), 1.78–1.60 (m, 3H), 1.58–1.48 (m, 3H), 1.47–1.37 (m, 5H), 1.36–1.23 (m, 8H), 1.20–1.05 (m, 2H), 1.03–0.91 (m, 1H), 0.76 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0719】

317.3の合成

THF (170 mL) 中のEtPPh₃Br (43.8 g、118 mmol) の混合物に、t-BuOK (13.2 g、118 mmol) をN₂下、20℃で添加した。40℃で1時間攪拌した後、317.2 (6.05 g、19.8 mmol) のTHF (20 mL) 溶液を40℃で添加した。40℃で36時間攪拌した後、20℃の10% NH₄Cl水溶液 (100 mL) で反応混合物をクエンチし、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~12%のEtOAc) により精製して、317.3 (5.2 g、83%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.23–5.15 (m, 1H), 2.46–2.30 (m, 2H), 2.22–2.08 (m, 1H), 1.90–1.78 (m, 3H), 1.71–1.63 (m, 5H), 1.56–1.40 (m, 7H), 1.34–1.22 (m, 9H), 1.20–0.92 (m, 5H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0720】

317.4の合成

317.3 (4.2 g、3.15 mmol) のTHF (60 mL) 溶液に、BH₃Me₂S (3.95 mL、39.5 mmol、10 M) を0℃で添加した。20℃で12時間攪拌した後、15℃でエタノール (13.8 mL)、0℃でNaOH水溶液 (47.7 mL、5.0 M)、最後に0℃で過酸化水素 (23.7、10 M) を滴下して、反応混合物を順次処理した。78℃で1時間攪拌した後、反応混合物を15℃に冷却した。水相を回収し、飽和Na₂S₂O₃水溶液 (80 mL) で処理した。水相をEtOAc (2×100 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、317.4 (4.6 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.88–3.69 (m, 1H), 2.32–2.09 (m, 1H), 1.93–1.75 (m, 4H), 1.71–1.61 (m, 5H), 1.50–1.24 (m, 17H), 1.18–1.03 (m, 5H), 0.99–0.80 (m, 5H).

【0721】

317.5の合成

10℃の317.4 (5.6 g、16.7 mmol) のDCM (200 mL) 溶液に、DMP (14.1 g、33.4 mmol) を添加した。20℃で30分間攪拌した後、飽和NaHCO₃水溶液 (50 mL) 及び飽和Na₂S₂O₃ (50 mL) で混合物を10℃でクエンチした。DCM相を分離し、飽和NaHCO₃/Na₂S₂O₃水溶液 (1:1、2×30 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~25%のEtOAc) により精製して、317.5 (4.15 g、75%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2.50–2.42 (m, 1H), 2.34–2.17 (m, 5H), 1.89–1.78 (m, 3H), 1.75–1.

10

20

30

40

50

5.8 (m, 4H), 1.50–1.36 (m, 6H), 1.33–1.03 (m, 13H), 0.96–0.81 (m, 1H), 0.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

【0722】

317.6の合成

THF (80 mL) 中の MePPh_3Br (17.7 g、49.6 mmol) の混合物に、 $t\text{-BuOK}$ (5.55 g、49.6 mmol) を N_2 下、20°C で添加した。50°C で1時間攪拌した後、317.5 (4.15 g、12.4 mmol) の THF (10 mL) 溶液を 50°C で添加した。50°C で12時間攪拌した後、20°C の 10% NH_4Cl 水溶液 (50 mL) で反応混合物をクエンチし、 EtOAc (2×80 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~12% の EtOAc) により精製して、317.6 (2.85 g、70%) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.80 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 2.24–2.19 (m, 1H), 1.99–1.94 (m, 1H), 1.92–1.80 (m, 6H), 1.66–1.57 (m, 4H), 1.50–1.33 (m, 7H), 1.30–1.23 (m, 7H), 1.19–0.97 (m, 6H), 0.91–0.81 (m, 1H), 0.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

【0723】

317.7の合成

317.6 (1.0 g、3.02 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、 $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (1.20 mL、12.0 mmol、10 M) を 0°C で添加した。20°C で12時間攪拌した後、15°C でエタノール (3.16 mL)、0°C で NaOH 水溶液 (10.8 mL、5.0 M)、最後に 0°C で過酸化水素 (5.43 mL、10 M) を滴下して、得られた混合物を順次処理した。78°C で1時間攪拌した後、混合物を 15°C に冷却し、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (30 mL) でクエンチした。水相を EtOAc (2×60 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、317.7 (1.0 g) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.88–3.60 (m, 1H), 3.45–3.33 (m, 1H), 2.28–2.12 (m, 1H), 1.89–1.70 (m, 4H), 1.68–1.56 (m, 4H), 1.50–1.16 (m, 17H), 1.14–1.02 (m, 5H), 0.99–0.82 (m, 7H)

【0724】

317.8の合成

317.7 (500 mg、1.43 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (561 mg、2.14 mmol) 及び NBS (380 mg、2.14 mmol) を N_2 下、0°C で添加した。15°C で2時間攪拌した後、混合物を濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~13% の EtOAc) により精製して、317.8 (300 mg、51%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 3.75–3.48 (m, 1H), 3.40–3.31 (m, 1H), 2.25–2.12 (m, 1H), 1.93–1.76 (m, 5H), 1.68–1.59 (m, 2H), 1.50–1.22 (m, 16H), 1.20–0.99 (m, 9H), 0.94–0.83 (m, 4H).

【0725】

317.9の合成

317.8 (360 mg、0.87 mmol) の DMF (8 mL) 溶液に、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (161 mg、1.74 mmol) 及び Cs_2CO_3 (566 mg、1.74 mmol) を N_2 下、20°C で添加した。80°C で12時間攪拌した後、混合物を H_2O (15 mL) で希釈し、 EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合一

した有機相を H_2O ($2 \times 30 \text{ mL}$)、及びブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 $0 \sim 25\%$ の EtOAc) により精製して、 317.9 (300 mg) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), $4.65-4.26$ (m, 1H), $3.72-3.60$ (m, 1H), $2.30-2.12$ (m, 2H), $1.90-1.75$ (m, 4H), $1.70-1.57$ (m, 3H), $1.51-1.35$ (m, 8H), $1.32-1.20$ (m, 8H), $1.14-1.01$ (m, 6H), $0.98-0.80$ (m, 4H), $0.71-0.63$ (m, 2H) .

【0726】

317及び318の分離

SFC (カラム: DuraShell $150 \times 25 \text{ mm} \times 5 \mu\text{m}$, A; CO_2 ; B: $0.1\% \text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH; 勾配: $25 \sim 25\%$, 流量: 60 mL/分) により 317.9 (300 mg) を分離して、 317 (89.3 mg , 30%) を固体として、及び 318 (118.0 mg , 39%) を固体として得た。

317 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ_{H} 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.60 (dd, $J = 13.6$, 4.0 Hz , 1H), 3.67 (dd, $J = 13.6$, 10.4 Hz , 1H), $2.31-2.15$ (m, 2H), $1.88-1.75$ (m, 4H), $1.70-1.56$ (m, 3H), $1.52-1.35$ (m, 8H), $1.33-1.16$ (m, 8H), $1.14-0.84$ (m, 9H), 0.68 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99% , 分析 SFC: $99.78\% \text{ de}$; MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_3$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 406.3 , 実測値 406.3 ; MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 424.3 , 実測値 424.3 . SFC $100\% \text{ de}$.

318 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ_{H} 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.29 (dd, $J = 13.2$, 4.0 Hz , 1H), 3.67 (dd, $J = 13.2$, 9.6 Hz , 1H), $2.27-2.10$ (m, 2H), $1.94-1.75$ (m, 4H), $1.68-1.57$ (m, 3H), $1.50-1.32$ (m, 8H), $1.30-0.95$ (m, 13H), $0.93-0.81$ (m, 7H). LC-ELSD/MS 純度 99% , 分析 SFC: $99.36\% \text{ de}$. MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_3$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 406.3 , 実測値 406.3 . SFC $100\% \text{ de}$.

【0727】

実施例 319~322: (3R, 5R, 8S, 9S, 10R, 13S, 14S, 17R) -10- (メトキシメチル) -13-メチル-17- ((R) -1- (5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル) プロパン-2-イル) -3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (319) 及び (3R, 5R, 8S, 9S, 10R, 13S, 14S, 17R) -10- (メトキシメチル) -13-メチル-17- ((S) -1- (5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル) プロパン-2-イル) -3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (320) 及び (3R, 5R, 8S, 9S, 10R, 13S, 14S, 17R) -10- (メトキシメチル) -13-メチル-17- ((R) -1- (5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (321) 及び (3R, 5R, 8S, 9S, 10R, 13S, 14S, 17R) -10- (メトキシメチル) -13-メチル-17- ((S) -1- (5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (322) の合成

10

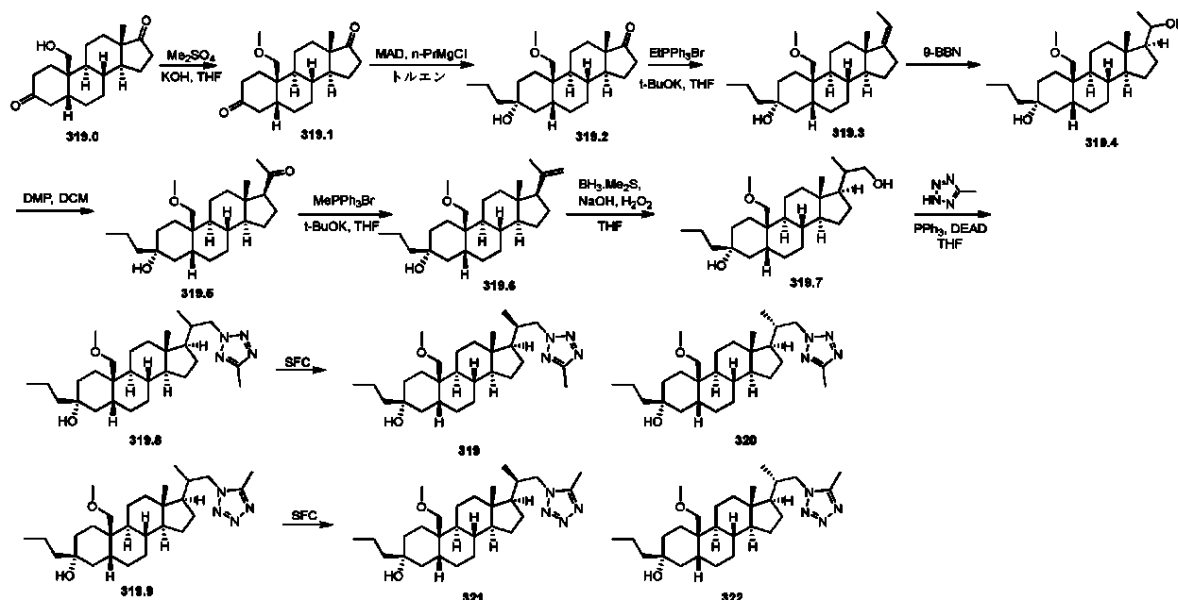
20

30

40

50

【化 1 5 7】



319.1の合成

319.0 (30 g、98.5 mmol) の THF (200 mL) 溶液に、KOH (16.5 g、295 mmol) 及び Me_2SO_4 (25.2 g、197 mmol) を 0°C で添加した。 N_2 下、 25°C で 16 時間攪拌した後、混合物を水 (300 mL) でクエンチし、 EtOAc ($3 \times 500\text{ mL}$) で抽出した。合一した有機層をブライン (1 L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、蒸発させた。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~15% の EtOAc) により精製して、319.1 (21.4 g、68%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.61–3.58 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 3H), 3.35–3.33 (m, 4H), 2.66–2.58 (m, 1H), 2.50–2.43 (m, 1H), 2.37–1.81 (m, 11H), 1.77–1.05 (m, 7H), 0.89 (s, 3H)。

【0728】

319.2の合成

2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール (42.7 g、194 mmol) のトルエン (70 mL) 溶液に、 AlMe_3 (48.5 mL、97.1 mmol、2 M トルエン溶液) を 0°C で滴下した。 25°C で 30 分間攪拌した後、MAD 溶液に、319.1 (10 g、31.4 mmol) の無水トルエン (200 mL) 溶液を -70°C で滴下した。 N_2 下、 -70°C で 1 時間攪拌した後、 $n\text{-PrMgCl}$ (47 mL、94.1 mmol、2 M ジエチルエーテル溶液) を -70°C で滴下した。 -70°C でさらに 2 時間攪拌した後、反応混合物を 0°C の飽和クエン酸水溶液 (500 mL) に注ぎ、 EtOAc ($2 \times 500\text{ mL}$) で抽出した。合一した有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~20% の EtOAc) により精製して、319.2 (7.4 g、65%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.55–3.53 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.22–3.20 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 2.47–2.40 (m, 1H), 2.12–2.03 (m, 1H), 1.96–1.61 (m, 7H), 1.54–1.39 (m, 9H), 1.37–1.15 (m, 9H), 0.93 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H), 0.85 (s, 3H)。

【0729】

319.3の合成

10

20

30

40

50

EtPPh₃Br (30.2 g、81.6 mmol) のTHF (150 mL) 懸濁液に、t-BuOK (9.15 g、81.6 mmol) をN₂下、15℃で添加した。45℃で30分間攪拌した後、THF (50 mL) 中の319.2 (7.4 g、20.4 mmol) を添加した。45℃で16時間攪拌した後、得られた懸濁液を水 (200 mL) に注ぎ、EtOAc (3×250 mL) で抽出した。合一した有機層を濃縮した。残渣をカラム (PE中0~5%のEtOAc) により精製して、319.3 (8.4 g) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.13–5.07 (m, 1H), 3.58–3.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.20–3.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.38–2.12 (m, 3H), 1.90–1.67 (m, 4H), 1.64–1.54 (m, 6H), 1.48–1.22 (m, 13H), 1.21–1.08 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H).

【0730】

319.4の合成

319.3 (8.4 g、22.4 mmol) のTHF (150 mL) 溶液に、9-BBN二量体 (21.8 g、89.6 mmol) をN₂下、25℃で添加した。40℃で16時間攪拌した後、反応混合物を冷却し、0℃のEtOH (20.9 g、448 mmol) でクエンチし、続いてNaOH (89.6 mL、5M、448 mmol) を非常にゆっくり添加した。添加後、反応温度が上昇しなくなるまで、H₂O₂ (53.7 mL、537 mmol、10M水溶液) をゆっくり添加し、反応温度を30℃未満に維持した。80℃でさらに2時間攪拌した後、水相をEtOAc (2×350 mL) で抽出した。合一した有機相を飽和Na₂S₂O₃ (2×100 mL)、ブライン (150 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をカラム (PE中0~20%のEtOAc) により精製して、319.4 (7.86 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.72–3.65 (m, 1H), 3.56–3.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.18–3.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.95–1.72 (m, 5H), 1.70–1.49 (m, 5H), 1.48–1.23 (m, 13H), 1.21–1.04 (m, 9H), 0.93 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.64 (s, 3H).

【0731】

319.5の合成

319.4 (7.36 g、18.7 mmol) のDCM (150 mL) 溶液に、DMP (15.8 g、37.4 mmol) を添加した。25℃で1時間攪拌した後、混合物をNaHCO₃ (300 mL) 及びNa₂S₂O₃ (300 mL) でクエンチした。混合物をDCM (2×300 mL) で抽出し、有機層をNa₂S₂O₃ (2×100 mL、飽和)、ブライン (300 mL、飽和) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮して、319.5 (11 g) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.54–3.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.19–3.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.52 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.26–1.63 (m, 15H), 1.49–1.08 (m, 15H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.59 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₅H₄₁O₂ [M-H₂O+H]⁺に対する計算値373.3, 実測値373.3, C₂₄H₃₇O [M-MeOH-H₂O+H]⁺に対する計算値341.3, 実測値341.3.

【0732】

319.6の合成

MePPh₃BrP (14.6 g、40.9 mmol) の無水THF (100 mL) 懸濁

10

20

30

40

50

液に、 $t\text{-BuOK}$ (4.58 g、40.9 mmol) を N_2 下、25℃で添加した。60℃で30分間攪拌した後、319.5 (3.2 g、8.19 mmol) の無水THF (30 mL) 溶液を25℃で滴下した。60℃で16時間攪拌した後、得られた懸濁液を飽和 NH_4Cl (100 mL) に注ぎ、 EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (200 mL) で洗浄し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~5%の EtOAc) により精製して、319.6 (2.8 g) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.84 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.58–3.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.18–3.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.04–1.99 (m, 1H), 1.87–1.65 (m, 7H), 1.59–1.37 (m, 6H), 1.36–1.02 (m, 13H), 0.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89–0.83 (m, 4H), 0.54 (s, 3H).

【0733】

319.7の合成

319.6 (1 g、2.57 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (2.05 mL、20.5 mmol、10 M) を0℃で添加した。15℃で16時間攪拌した後、反応混合物を冷却し、反応温度が上昇しなくなるまで、0℃の EtOH (718 mg、51.3 mmol)、非常にゆっくり NaOH (10.2 mL、51.3 mmol、5 M)、最後にゆっくり H_2O_2 (6.15 mL、61.6 mmol) により順次処理し、反応温度を30℃未満に維持した。80℃でさらに1時間攪拌した後、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (50 mL) を添加し、混合物を0℃でさらに1時間攪拌した。水相を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合一した有機相を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、319.7 (800 mg) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.75–3.60 (m, 1H), 3.57–3.55 (m, 1H), 3.46–3.36 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.18–3.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.97–1.58 (m, 7H), 1.52–1.27 (m, 9H), 1.25–1.02 (m, 12H), 0.95–0.73 (m, 8H), 0.66 (s, 3H).

【0734】

319.8及び319.9の合成

319.7 (400 mg、0.983 mmol) 及び5-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール (123 mg、1.47 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、 Ph_3P (411 mg、1.57 mmol) 及びDEAD (273 mg、1.57 mmol) を0℃で添加した。25℃で16時間攪拌した後、混合物を氷水 (50 mL) に注ぎ、 EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラム (PE中0~50%の EtOAc) により残渣を精製して、319.8 (350 mg) 及び319.9 (100 mg) をいずれも油として得た。

【0735】

319及び320の分離

SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm、10 μm) ; 調整溶媒: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA; 開始B: 40%; 終了B: 40%) により319.8 (350 mg) を分離して、319 (ピーク2、149.9 mg、 $R_t = 2.912$ 分、43%) 及び320 (ピーク1、121.3 mg、 $R_t = 1.369$ 分、35%) をいずれも固体として得た。

【0736】

さらにHPLC (カラム: Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm ; 調整溶媒: 水 (0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$) – ACN; 開始B: 70; 終了B: 10

10

20

30

40

50

0 ; 勾配時間 (分) : 8.5 ; 100% B 保持時間 (分) : 2 ; 流量 (mL/分) : 30 ; 注入 : 8) により 319.9 (100mg) を精製して、50mg を固体として得て、これを SFC (カラム : DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm、10 μ m) ; 調整溶媒 : 0.1% NH₃H₂O EtOH ; 開始 B : 30% ; 終了 B : 30%) により分離して、321 (ピーク 1、8.2mg、R_t=1.443 分、16%) 及び 322 (ピーク 2、15.1mg、R_t=1.638 分、30%) をいずれも固体として得た。

319 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ _H 4.75–4.70 (m, 1H), 4.26–4.20 (m, 1H), 3.57–3.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.20–3.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.25–2.17 (m, 1H), 1.91–1.58 (m, 10H), 1.53–1.26 (m, 14H), 1.24–1.06 (m, 6H), 0.93 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.71–0.70 (d, J = 6.4 Hz, 1H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₈H₄₇O [M–H₂O+H]⁺ に対する計算値 455.4, 実測値 455.4. SFC 100% de.

10

320 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ _H 4.54–4.50 (m, 1H), 4.31–4.25 (m, 1H), 3.56–3.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.18–3.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.17–2.08 (m, 1H), 2.04–1.62 (m, 9H), 1.52–1.27 (m, 12H), 1.25–1.06 (m, 7H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85–0.83 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₈H₄₇O [M–H₂O+H]⁺ に対する計算値 455.4, 実測値 455.4. SFC 100% de.

20

321 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ _H 4.53–4.49 (m, 1H), 3.85–3.79 (m, 1H), 3.55–3.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.21–3.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.16–2.09 (m, 1H), 1.89–1.61 (m, 7H), 1.53–1.38 (m, 9H), 1.36–1.09 (m, 12H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.71–0.69 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₈H₄₇O [M–H₂O+H]⁺ に対する計算値 455.4, 実測値 455.4. SFC 100% de.

30

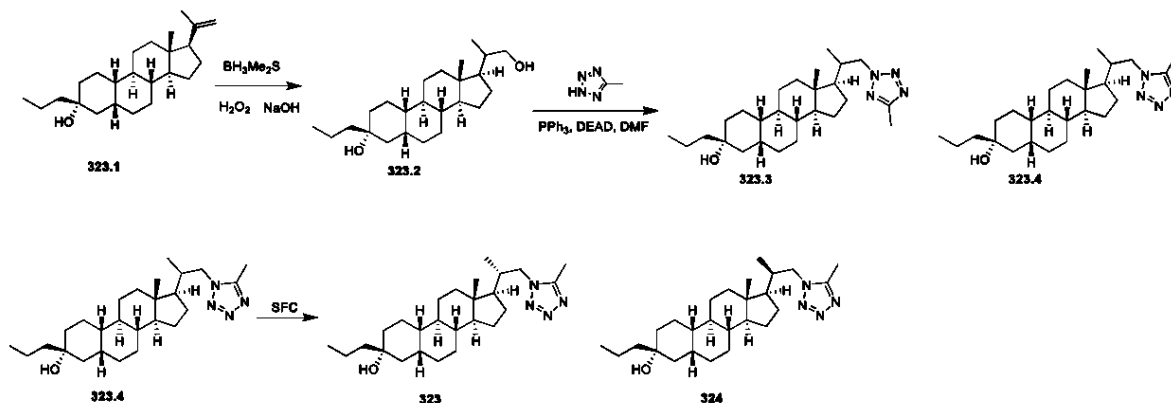
322 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ _H 4.31–4.26 (m, 1H), 3.87–3.81 (m, 1H), 3.56–3.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.19–3.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.10–1.62 (m, 8H), 1.53–1.27 (m, 13H), 1.24–1.07 (m, 7H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82–0.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₈H₄₇O [M–H₂O+H]⁺ に対する計算値 455.4, 実測値 455.4. SFC 100% de. [0737]

40

実施例 323 及び 324 : (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)–13–メチル–17–(1–(5–メチル–1H–テトラゾール–1–イル)プロパン–2–イル)–3–プロピルヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (323) 及び (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)–13–メチル–17–(1–(5–メチル–1H–テトラゾール–1–イル)プロパン–2–イル)–3–プロピルヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (324)

50

【化 1 5 8】



3 2 3 . 2 の合成

3 2 3 . 1 (600 mg、1.74 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (0.87 mL、8.7 mmol、10 M) を 0°C で滴下した。 25°C で 3 時間攪拌した後、反応混合物を 0°C に冷却し、 0°C でエタノール (800 mg、17.4 mmol)、 NaOH 水溶液 (1.73 mL、17.4 mmol、5 M) の滴下、最後に 0°C で H_2O_2 (1.73 mL、17.4 mmol) により順次処理した。 70°C で 1 時間攪拌した後、混合物を EtOAc (2×50 mL) で抽出した。 合一した有機相を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (2×20 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、蒸発させ、3 2 3 . 2 (620 mg) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.85–3.58 (m, 1H), 3.52–3.29 (m, 1H), 2.01–1.71 (m, 5H), 1.71–1.58 (m, 4H), 1.51–1.12 (m, 17H), 1.11–0.98 (m, 6H), 0.97–0.90 (m, 5H), 0.68 (s, 3H)。

【0 7 3 8】

3 2 3 . 3 及び 3 2 3 . 4 の合成

3 2 3 . 1 (24 g、66.1 mmol) 及び 5-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール (8.33 g、99.1 mmol) の DMF (500 mL) 溶液に、 Ph_3P (27.5 g、105 mmol) 及び DEAD (18.2 g、105 mmol) を添加した。 25°C で 16 時間攪拌した後、混合物を水 (500 mL) に注ぎ、 EtOAc (2×250 mL) で抽出した。 合一した有機相をブライン (250 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。 残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~50% の EtOAc) により精製して、3 2 3 . 3 (16.2 g、57%) 及び 3 2 3 . 4 (10 g) をいずれも固体として得た。

【0 7 3 9】

3 2 4 及び 3 2 5 の分離

25°C で $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}=1:1$ (240 mL) から 3 2 3 . 4 をトリチュレーションし、SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD 250 mm×50 mm、10 μm ; 調整溶媒: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH ; 勾配: 40%~40% の B; 流量: 200 mL/分; カラム温度: 40°C) により分離して、3 2 3 (1569.1 mg、23%) 及び 3 2 4 (2304.6 mg、33.9%) をいずれも固体として得た。

3 2 3 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.33–4.24 (m, 1H), 3.91–3.80 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.12–2.01 (m, 1H), 2.01–1.91 (m, 2H), 1.82–1.61 (m, 6H), 1.56–1.51 (m, 2H), 1.49–1.42 (m, 3H), 1.40–1.29 (m, 8H), 1.27–1.01 (m, 8H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.71 (s, 3H)。 LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{N}_4$ [M-H

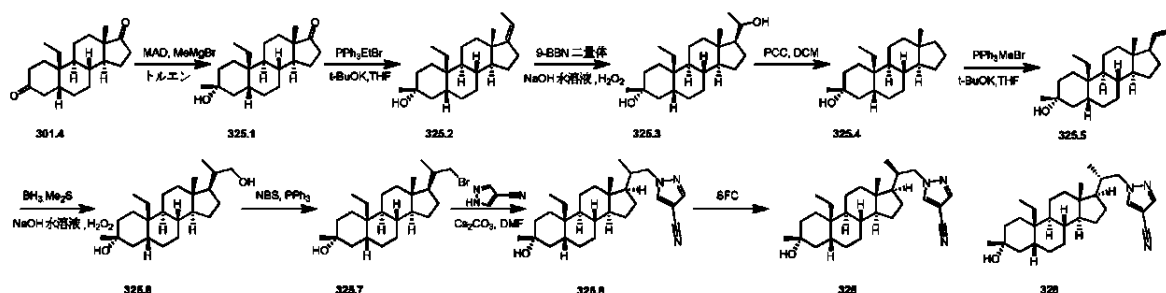
$2\text{O} + \text{H}]^+$ に対する計算値 411.3 実測値 411.3 分析 SFC 100% de.

324: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.54 (dd, $J = 4.4$, 13.6 Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 11.2$, 13.6 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.20–2.04 (m, 1H), 1.91–1.62 (m, 8H), 1.55–1.44 (m, 4H), 1.41–1.24 (m, 12H), 1.16–1.04 (m, 5H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{N}_4$ $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ に対する計算値 411.3 実測値 411.3 分析 SFC 100% de.

【0740】

実施例 325 及び 326: 1-((S)-2-((3R, 5R, 8S, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-10-エチル-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (325) 及び 1-((R)-2-((3R, 5R, 8S, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-10-エチル-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (326)

【化159】



325.1の合成

BHT (26 g、118 mmol) のトルエン (60 mL) 溶液に、 AlMe_3 (2 M トルエン溶液、29.7 mL、59.4 mmol) を N_2 下、 0°C で滴下した。15 $^\circ\text{C}$ で 1 時間攪拌した後、MAD (60 mL トルエン中 59.4 mmol) 溶液に、301.4 (6.0 g、19.8 mmol) の DCM (10 mL) 溶液を -70°C で滴下した。 N_2 下、 -70°C で 1 時間攪拌した後、 MeMgBr (19.8 mL、59.4 mmol、3 M エチルエーテル溶液) を -70°C で滴下した。 -70°C でさらに 4 時間攪拌した後、反応混合物を 10°C の飽和 20% クエン酸 (300 mL) に注ぎ、 EtOAc (2 $\times$ 100 mL) で抽出した。合一した有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~20% の EtOAc) により精製して、325.1 (5.6 g、88.8%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.50–2.37 (m, 1H), 2.13–2.04 (m, 1H), 2.04–1.81 (m, 3H), 1.81–1.62 (m, 5H), 1.62–1.47 (m, 5H), 1.46–1.28 (m, 6H), 1.25 (s, 3H), 1.24–1.11 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.80 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H).

【0741】

325.2の合成

THF (50 mL) 中の EtPPh_3Br (9.72 g、26.2 mmol) の混合物に、 $t\text{-BuOK}$ (2.93 g、26.2 mmol) を N_2 下、15 $^\circ\text{C}$ で添加した。50 $^\circ\text{C}$ で 30 分間攪拌した後、325.1 (5.6 g、17.5 mmol) を 40°C 未満で少しずつ添加した。 40°C で 1 時間攪拌した後、15 $^\circ\text{C}$ の 10% NH_4Cl 水溶液 (200 mL) で反応混合物をクエンチし、 EtOAc (300 mL) で抽出した。合一した有機

相を真空下で濃縮して、固体を得て、これをフラッシュカラム（PE中5%～20%のEtOAc）により精製して、325.2（4.9 g、84.7%）を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ_{H} 5.15–5.05（m, 1 H）, 2.41–2.09（m, 3 H）, 2.03–1.89（m, 1 H）, 1.85–1.71（m, 1 H）, 1.70–1.59（m, 6 H）, 1.59–1.37（m, 9 H）, 1.37–1.27（m, 3 H）, 1.25（s, 3 H）, 1.22–1.04（m, 5 H）, 0.85（s, 3 H）, 0.79（t, $J=7.6$ Hz, 3 H）.

【0742】

325.3の合成

325.2（4.9 g、14.8 mmol）のTHF（50 mL）溶液に、9-BBN二量体（10.8 g、44.4 mmol）を15℃で添加した。40℃で1時間攪拌した後、15℃でエタノール（6.8 g、148 mmol）、−10℃でNaOH水溶液（29.5 mL、5 M、148 mmol）、最後に H_2O_2 （14.7 mL、10 M、148 mmol）の滴下により、反応物を順次処理した。80℃で1時間攪拌した後、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液（50 mL）で反応をクエンチし、30分間攪拌し、EtOAc（100 mL）で抽出した。合一した有機相をブライン（ 2×100 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、真空下で濃縮して、325.3（11 g）を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ_{H} 3.77–3.62（m, 1 H）, 2.03–1.91（m, 3 H）, 1.83–1.71（m, 5 H）, 1.57–1.45（m, 12 H）, 1.24（s, 3 H）, 1.21（d, $J=6.40$ Hz, 3 H）, 1.18–0.94（m, 7 H）, 0.81–0.76（m, 3 H）, 0.64（s, 3 H）.

【0743】

325.4の合成

325.3（5.15 g、14.8 mmol）のDCM（100 mL）溶液に、シリカゲル（10 g）及びPCC（6.36 g、29.6 mmol）を0℃で添加した。15℃で3時間攪拌した後、懸濁液を濾過し、フィルターケーキをDCM（ 2×100 mL）で洗浄した。合一した濾液を真空下で濃縮して、固体を得て、これをフラッシュカラム（PE/EtOAc = 20/1～4/1）により精製して、325.4（2.8 g、54.6%）を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ_{H} 2.60–2.45（m, 1 H）, 2.28–2.12（m, 1 H）, 2.11（s, 3 H）, 2.03–1.91（m, 2 H）, 1.82–1.59（m, 6 H）, 1.54–1.28（m, 10 H）, 1.25（s, 3 H）, 1.24–1.03（m, 6 H）, 0.79（t, $J=7.60$ Hz, 3 H）, 0.59（s, 3 H）.

【0744】

325.5の合成

THF（20 mL）中の MePPh_3Br （4.5 g、12.6 mmol）の混合物に、 $t\text{-BuOK}$ （1.41 g、12.6 mmol）を N_2 下、15℃で添加した。50℃で30分間攪拌した後、325.4（2.2 g、6.34 mmol）を50℃未満で少しずつ添加した。50℃で1時間攪拌した後、15℃の10% NH_4Cl 水溶液（100 mL）で反応混合物をクエンチし、EtOAc（100 mL）で抽出した。合一した有機相を真空下で濃縮して、固体を得た。シリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc = 20/1～5/1）により残渣を精製して、325.5（1.6 g、73.3%）を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ_{H} 4.84（s, 1 H）, 4.69（s, 1 H）, 2.04–1.90（m, 2 H）, 1.87–1.76（m, 2 H）, 1.75（s, 3 H）, 1.73–1.57（m, 5 H）, 1.53–1.26（m, 9 H）, 1.25（s, 3 H）, 1.23–0.82（m, 8 H）, 0

10

20

30

40

50

. 79 (t, $J=7.60$ Hz, 3 H), 0.54 (s, 3 H).

【0745】

325.6の合成

325.5 (400 mg、1.16 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、 $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (0.348 mL、10 M DMS 溶液、3.48 mmol) を 15°C で添加した。 15°C で16時間攪拌した後、 15°C で EtOH (533 mg、11.6 mmol)、 0°C で NaOH (2.32 mL、5 M 水溶液、11.6 mmol)、最後に H_2O_2 (1.2 mL、10 M、11.6 mmol) の滴下により、反応物を順次処理した。 80°C で1時間攪拌した後、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (50 mL) で反応混合物をクエンチし、30分間攪拌し、EtOAc (100 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、真空下で濃縮して、325.6 (400 mg、95.2%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.75–3.70 (m, 1 H), 3.48–3.40 (m, 1 H), 2.01–1.71 (m, 6 H), 1.70–1.58 (m, 4 H), 1.50–1.37 (m, 5 H), 1.34–1.28 (m, 2 H), 1.24 (s, 3 H), 1.22–0.98 (m, 11 H), 0.95 (d, $J=6.80$ Hz, 3 H), 0.79 (t, $J=7.60$ Hz, 3 H), 0.66 (s, 3 H).

【0746】

325.7の合成

325.6 (400 mg、1.1 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、 PPh_3 (432 mg、1.65 mmol) 及び NBS (293 mg、1.65 mmol) を 0°C で添加した。 20°C で2時間攪拌した後、混合物を水 (50 mL) に添加し、DCM (2×50 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~15% の EtOAc) により精製して、325.7 (400 mg、85.4%) を油として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.66–3.47 (m, 1 H), 3.41–3.28 (m, 1 H), 2.03–1.71 (m, 5 H), 1.71–1.59 (m, 3 H), 1.56–1.49 (m, 2 H), 1.48–1.28 (m, 12 H), 1.24 (s, 3 H), 1.23–1.10 (m, 5 H), 1.07 (d, $J=6.40$ Hz, 2 H), 1.00 (d, $J=6.40$ Hz, 2 H), 0.79 (t, $J=7.60$ Hz, 3 H), 0.67–0.65 (m, 3 H).

【0747】

325.8の合成

325.7 (200 mg、0.47 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (306 mg、0.94 mmol) 及び 1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (65.6 mg、0.705 mmol) を添加した。 N_2 下、 80°C で3時間攪拌した後、混合物を飽和 NH_4Cl (100 mL) に注ぎ、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合一した有機層を LiCl (100 mL、5% 水溶液)、ブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、325.8 (200 mg、97.5%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.80 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 4.57–4.19 (m, 1 H), 3.78–3.52 (m, 1 H), 2.19–2.05 (m, 1 H), 2.04–1.71 (m, 6 H), 1.57–1.32 (m, 11 H), 1.25 (s, 3 H), 1.22–1.01 (m, 9 H), 0.79 (s, 3 H), 0.77 (s, 3 H), 0.64–0.70 (m, 3 H).

【0748】

325及び326の合成

SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*50mm、10μm)、調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O IPA、開始B: 30%、終了B: 30%、流量 (mL/分): 70) により 325.8 (200mg、0.46mmol) を分離して、325 (60mg、30.1%) を固体として、326 (65mg、32.6%) を固体として得た。

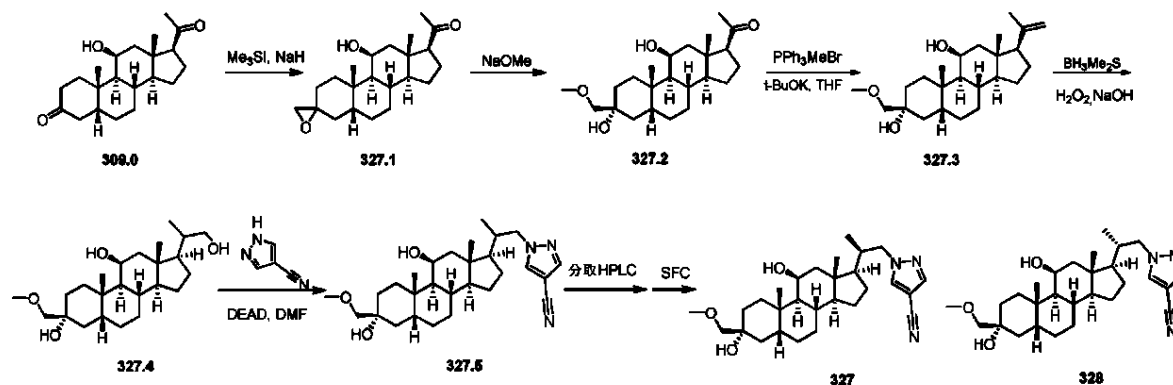
325: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.48 (dd, J=13.40, 4.40 Hz, 1H), 3.65 (dd, J=13.20, 10.80 Hz, 1H), 2.16–2.02 (m, 1H), 2.00–1.56 (m, 8H), 1.54–1.43 (m, 2H), 1.43–1.27 (m, 8H), 1.25 (s, 3H), 1.24–1.02 (m, 8H), 0.84–0.74 (m, 6H), 0.67 (d, J=6.60 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99% 超, 分析 SFC: 99.28% de; MS ESI C₂₈H₄₂N₃ [M-H₂O+H]⁺ に対する計算値 420.3, 実測値 420.3. SFC 100% de.

326: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.25 (dd, J=13.40, 3.60 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=13.40, 9.60 Hz, 1H), 2.10–1.86 (m, 4H), 1.84–1.59 (m, 4H), 1.55–1.49 (m, 2H), 1.49–1.26 (m, 9H), 1.25 (s, 3H), 1.22–1.04 (m, 8H), 0.82–0.75 (m, 6H), 0.69 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99% 超, 分析 SFC: 100% de; MS ESI C₂₈H₄₂N₃ [M-H₂O+H]⁺ に対する計算値 420.3, 実測値 420.3. SFC 100% de.

【0749】

実施例 327 及び 328: 1-((R)-2-((3R, 5R, 8S, 9S, 10S, 11S, 13S, 14S, 17R)-3, 11-ジヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (327) 及び 1-((S)-2-((3R, 5R, 8S, 9S, 10S, 11S, 13S, 14S, 17R)-3, 11-ジヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (328)

【化160】



327.1の合成

Me₃Si (2.75g、13.5mmol) の THF (30mL) 及び DMSO (30mL) 溶液に、NaH (540mg、13.5mmol、60%) を N₂ 下、0℃ で少しずつ添加した。0℃ で1時間攪拌した後、得られた混合物に 309.0 (3g、9.02mmol) の DMSO (30mL) 溶液を添加した。25℃ でさらに2時間攪拌した後、得られた懸濁液を水 (200mL) に注ぎ、EtOAc (2×300mL) で水相を抽

出した。合一した有機相をブライン（200 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中0～15%のEtOAc）により精製して、327.1（1.4 g）を油として得た。

【0750】

327.2の合成

327.1（820 mg、2.36 mmol）のMeOH（15 mL）溶液に、MeONa（1.27 g、23.6 mmol）を添加した。50℃で16時間攪拌した後、1.4 gの327.1から調製した別のバッチと反応混合物を合一し、水（100 mL）に注ぎ、酢酸エチル（2×150 mL）で抽出した。合一した有機層を飽和 NH_4Cl 水溶液（100 mL）、ブライン（100 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。530 mgの327.2と合一した残渣をフラッシュカラム（PE中0～40%の酢酸エチル）により精製して、327.2（870 mg）を油として得た。

10

【0751】

327.3の合成

MePh_3PBr （6.68 g、18.7 mmol）の無水THF（50 mL）懸濁液に、 $t\text{-BuOK}$ （2.09 g、18.7 mmol）を N_2 下、25℃で添加した。60℃で30分間攪拌した後、327.2（710 mg、1.87 mmol）の無水THF（10 mL）溶液を滴下した。60℃で16時間攪拌した後、混合物を冷却し、氷水（100 mL）に注ぎ、10分間攪拌し、EtOAc（2×150 mL）で抽出した。合一した有機相をブライン（2×100 mL）で洗浄し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中0～25%のEtOAc）により精製して、327.3（290 mg）を固体として得た。

20

【0752】

327.4の合成

327.3（290 mg、0.770 mmol）のTHF（15 mL）溶液に、 $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ （0.384 mL、10 M、3.84 mmol）を25℃で添加した。25℃で16時間攪拌した後、25℃でEtOH（1.33 mL、23.0 mmol）、0℃で NaOH （4.60 mL、5.0 M、23.0 mmol）、 H_2O_2 （2.30 mL、23.0 mmol、30%水溶液）の滴下により反応物を順次処理した。70℃で1時間攪拌した後、混合物を水（80 mL）に注ぎ、EtOAc（2×100 mL）で抽出した。合一した有機層を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ （100 mL）、ブライン（100 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、327.4（320 mg）を油として得た。

30

【0753】

327.5の合成

327.4（320 mg、0.810 mmol）のDMF（10 mL）溶液に、 Ph_3P （1.06 g、4.05 mmol）、DEAD（705 mg、0.637 mL、4.05 mmol）、及び1H-ピラゾール-4-カルボニトリル（149 mg、1.61 mmol）を0℃で添加した。25℃で16時間攪拌した後、混合物を水（30 mL）に注ぎ、EtOAc（2×50 mL）で抽出した。合一した有機相をブライン（30 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。

40

【0754】

327及び328の分離

分取HPLC（カラム：Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm ；調整溶媒：水（0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ）-ACN；開始B：55%；開始B：85%）により325.5を分離して、327（20 mg）及び450（60 mg）をいずれも固体として得た。SFC（カラム：DAICEL CHIRALCEL OD-H（250 mm*30 mm、5 μm ）；調整溶媒：0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH；開始B：45%；終了B：45%；流量（mL/分）：50）により327（60 mg）を再精製して、327（ピーク3、 R_t =4.125分、7 mg、11.7%）を固体として得た。SFC（カラム：DAICEL CHIRALCEL OD（250 mm*30 mm、10 μm ）

50

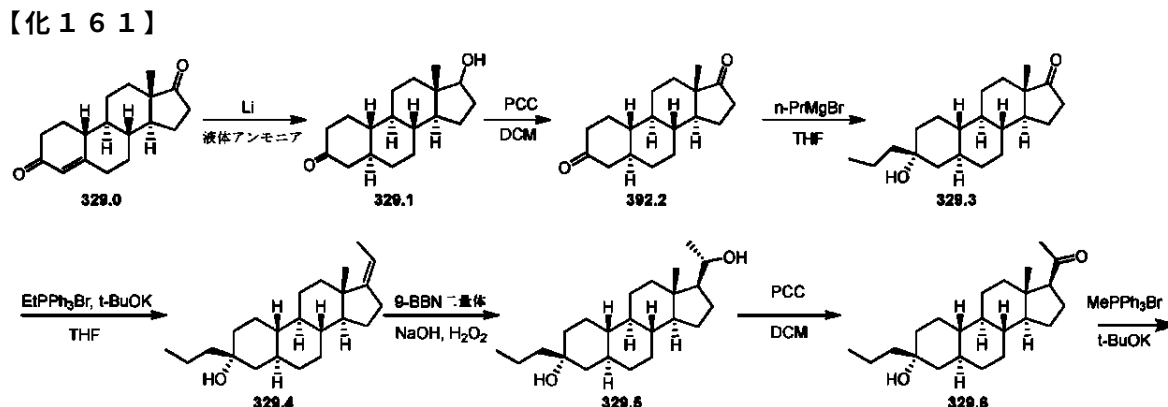
m) ; 調整溶媒 : 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH ; 開始 B : 60% ; 終了 B : 60% ; 流量 (ml/分) : 80) により 328 (95mg) を再精製して、328 (ピーク 2、 $R_t = 6.567$ 分、27mg、28.4%) を固体として得た。

327 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.53–4.47 (m, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.70–3.62 (m, 1H), 3.44–3.36 (m, 5H), 2.69 (s, 1H), 2.16–2.01 (m, 2H), 1.94–1.80 (m, 4H), 1.79–1.65 (m, 3H), 1.50–1.22 (m, 7H), 1.18 (s, 4H), 1.17–1.07 (m, 4H), 1.06–1.03 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 434.3 実測値 434.3. SFC 100% de.

328 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.27–4.16 (m, 2H), 3.77–3.68 (m, 1H), 3.40 (s, 5H), 2.04–1.96 (m, 1H), 1.94–1.79 (m, 4H), 1.78–1.63 (m, 3H), 1.56–1.53 (m, 1H), 1.48–1.38 (m, 4H), 1.30–1.22 (m, 2H), 1.18 (s, 4H), 1.13–1.06 (m, 3H), 1.02–0.97 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 434.3 実測値 434.3. SFC 100% de.

【0755】

実施例 329~332 : (3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) -13-メチル-17-((R)-1-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-2-イル)-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (329) 及び (3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) -13-メチル-17-((S)-1-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-2-イル)-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (330) 及び (3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) -13-メチル-17-((S)-1-(5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (331) 及び (3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) -13-メチル-17-((R)-1-(5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (332) の合成



10

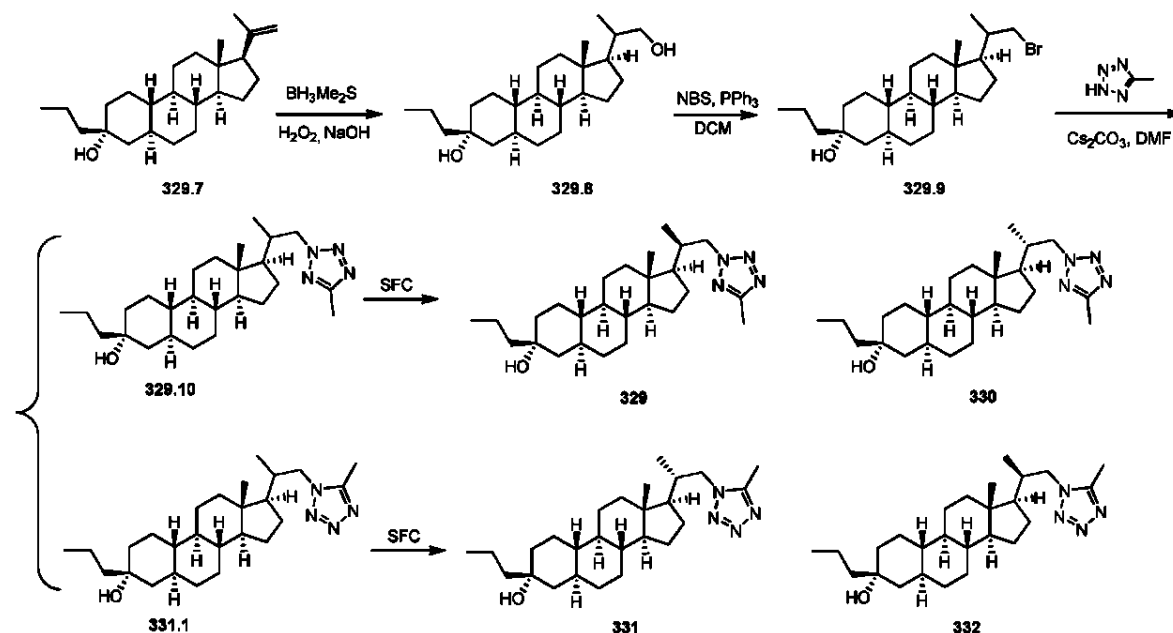
20

30

40

50

【化 1 6 2】



329.1の合成

リチウム (7.27 g、915 mmol) を、新たに調製した液体アンモニア (500 mL) に N_2 下、 $-70^\circ C$ で少しずつ添加した。 $-70^\circ C$ で1時間攪拌した後、329.0 (50 g、183 mmol) 及び *t*-ブタノール (27 g、366 mmol) の THF (500 mL) 溶液を $-60^\circ C$ 未満で添加した。 $-70^\circ C$ で1時間攪拌した後、塩化アンモニウム (500 g) を添加し、さらに混合物を $25^\circ C$ に温めた。16時間攪拌した後、反応混合物を H_2O (1 L) に添加し、EtOAc (3×500 mL) で抽出した。合一した有機溶液を 1M HCl (2×500 mL)、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (500 mL)、ブライン (1 L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、真空下で濃縮して、329.1 (97 g) を油として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.75–3.55 (m, 1H), 2.50–2.00 (m, 10H), 2.00–1.25 (m, 8H), 1.25–0.60 (m, 9H).

【0756】

329.2の合成

329.1 (100 g、361 mmol) の DCM (1000 mL) 溶液に、シリカゲル (116 g) 及び PCC (116 g、541 mmol) を $0^\circ C$ で添加した。 $25^\circ C$ で2時間攪拌した後、反応混合物に PE (1000 mL) を添加した。得られた混合物をシリカゲルパッドに通して濾過し、フィルターケーキを DCM (2000 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、329.2 (90 g) を油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.55–2.02 (m, 8H), 2.02–1.39 (m, 8H), 1.39–0.69 (m, 10H).

【0757】

329.3の合成

329.2 (15 g、54.6 mmol) の THF (200 mL) 溶液に、*n*-PrMgCl (81.5 mL、163 mmol、2M THF 溶液) を N_2 下、 $-60^\circ C$ で滴下した。 $-60^\circ C$ で2時間攪拌した後、反応混合物を $0^\circ C$ の飽和 NH_4Cl 水溶液 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合一した有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。 $80^\circ C$ で MeCN (50 mL) から残渣をトリチュレーションして、329.3 (7 g、40.4%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.44 (dd, $J = 8.4, 19$

. 2 H z, 1 H), 2.14–2.00 (m, 1 H), 1.99–1.84 (m, 2 H), 1.83–1.71 (m, 3 H), 1.70–1.44 (m, 5 H), 1.43–1.12 (m, 10 H), 1.11–0.99 (m, 4 H), 0.97–0.90 (m, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.81–0.66 (m, 2 H).

【0758】

329.4の合成

THF (80 mL) 中の EtPPh₃Br (24.3 g、65.6 mmol) の混合物に、t-BuOK (7.36 g、65.6 mmol) を N₂ 下、15℃で添加した。30 分間攪拌した後、THF (20 mL) 中の 329.3 (7 g、21.9 mmol) を添加した。40℃で1時間攪拌した後、混合物を NH₄Cl (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を MeOH (50 mL) 中、70℃で30分間加熱し、室温に冷却し、水 (50 mL) に注ぎ、濾過して、329.4 (11 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.24–4.98 (m, 1 H), 2.45–2.30 (m, 1 H), 2.28–2.11 (m, 2 H), 1.88–1.74 (m, 2 H), 1.73–1.57 (m, 7 H), 1.55–1.48 (m, 2 H), 1.44–1.25 (m, 6 H), 1.24–0.96 (m, 9 H), 0.95–0.90 (m, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.78–0.62 (m, 2 H).

【0759】

329.5の合成

329.4 (6 g、18.1 mmol) の無水 THF (60 mL) 溶液に、9-BBN 二量体 (13.2 g、54.3 mmol) を N₂ 下、15℃で添加した。60℃で2時間攪拌した後、混合物を冷却し、EtOH (15 mL)、非常にゆっくり NaOH (15 mL、5 M、75.5 mmol)、30℃未満でゆっくり H₂O₂ (22.6 mL、226 mmol、10 M) により順次処理した。60℃で2時間攪拌した後、混合物を冷却し、水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合一した有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空濃縮した。生成物をフラッシュカラム (PE 中 20～25% の EtOAc) により精製して、329.5 (6.1 g、52.8%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.86–3.57 (m, 1 H), 1.98–1.81 (m, 2 H), 1.81–1.70 (m, 2 H), 1.70–1.60 (m, 3 H), 1.57–1.48 (m, 3 H), 1.42–1.25 (m, 7 H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.17–0.96 (m, 9 H), 0.95–0.89 (m, 3 H), 0.67 (s, 5 H).

【0760】

329.6の合成

329.5 (6.1 g、17.5 mmol) の DCM (50 mL) 溶液に、PCC (11.2 g、52.5 mmol) 及びシリカゲル (15 g) を 25℃で添加した。25℃で1時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、残渣を DCM (2×20 mL) で洗浄した。合一した濾液を真空濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 15～20% の EtOAc) により精製して、329.6 (3 g、49.5%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2.55 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.12 (s, 4 H), 2.00 (td, J = 3.2, 12.0 Hz, 1 H), 1.89–1.73 (m, 2 H), 1.59 (br d, J = 2.8 Hz, 1 H), 1.55–1.50 (m, 1 H), 1.49–1.16 (m, 10 H), 1.15–0.97 (m, 6 H), 0.96–0.90 (m, 3 H), 0.81–0.65 (m, 2 H), 0.62 (s, 3 H).

【0761】

329.7の合成

THF (40 mL) 中の MePPh_3Br (9.25 g、25.9 mmol) の混合物に、 $t\text{-BuOK}$ (2.9 g、25.9 mmol) を N_2 下、15°C で添加した。30 分間攪拌した後、THF (10 mL) 中の 329.6 (3 g、8.65 mmol) を添加した。40°C で 2 時間攪拌した後、混合物を NH_4Cl 水溶液 (150 mL) に注ぎ、 EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を MeOH (500 mL) 中、70°C で 30 分間加熱し、室温に冷却し、水 (300 mL) を加え、濾過し、濃縮して、329.7 (3 g、100%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.11–1.98 (m, 1H), 1.76 (s, 7H), 1.71–1.64 (m, 3H), 1.64–1.53 (m, 3H), 1.39 (d, $J = 3.6$ Hz, 4H), 1.14 (br s, 12H), 0.95–0.88 (m, 3H), 0.77–0.62 (m, 2H), 0.58 (s, 3H).

[0762]

329.8の合成

329.7 (2.6 g、7.54 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (2.26 mL、22.6 mmol、10 M) を N_2 下、0°C で添加した。20°C で 3 時間攪拌した後、0°C でエタノール (6.50 mL、113 mmol)、 NaOH 水溶液 (22.6 mL、5.0 M、113 mmol)、次いで過酸化水素 (11.3 mL、10 M、113 mmol) の滴下により、反応混合物を順次処理した。1 時間後、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL) で反応をクエンチし、10 分間攪拌し、 EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~25% の EtOAc) により精製して、329.8 (3.1 g) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.79–3.58 (m, 1H), 3.54–3.29 (m, 1H), 1.88–1.58 (m, 10H), 1.56–1.47 (m, 2H), 1.38 (d, $J = 3.6$ Hz, 4H), 1.34–1.23 (m, 3H), 1.22–1.15 (m, 2H), 1.14–0.97 (m, 9H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 0.93–0.89 (m, 3H), 0.68 (s, 5H).

[0763]

329.9の合成

329.8 (500 mg、1.37 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、 PPh_3 (574 mg、2.19 mmol) 及び NBS (387 mg、2.19 mmol) を N_2 下、0°C で添加した。25°C で 3 時間攪拌した後、混合物を濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 0~3% の EtOAc) により精製して、329.9 (560 mg、96.2%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.68–3.47 (m, 1H), 3.41–3.30 (m, 1H), 1.96–1.70 (m, 5H), 1.67–1.47 (m, 7H), 1.38 (d, $J = 3.2$ Hz, 4H), 1.35–1.22 (m, 6H), 1.16–0.99 (m, 6H), 0.99–0.86 (m, 6H), 0.68 (s, 5H).

[0764]

329.10及び331.1の合成

329.9 (560 mg、1.31 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、5-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール (164 mg、1.96 mmol) 及び Cs_2CO_3 (2.13 g、6.55 mmol) を N_2 下、20°C で添加した。120°C で 2 時間攪拌した後、反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×150 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱

水し、濾過し、真空下で濃縮乾固させた。残渣をフラッシュカラム（P E 中 0 ～ 1 0 0 % の酢酸エチル）により精製して、3 2 9 . 1 0（3 9 0 m g、6 9 . 5 %）及び 3 3 1 . 1（1 7 0 m g、3 0 . 3 %）をいずれも固体として得た。

【0 7 6 5】

3 2 9 . 1 0 の分離

S F C（カラム：D A I C E L C H I R A L P A K A D（2 5 0 m m * 3 0 m m、1 0 μ m）；調整溶媒：0 . 1 % N H ₃ H ₂ O E T O H；開始 B：6 0 %；終了 B：6 0 %；流量（m l / 分）：8 0）により 3 2 9 . 1 0（3 9 0 m g、0 . 9 0 9 m m o l）を分離して、3 2 9（ピーク 2、R t = 1 . 8 2 8 分、2 0 7 . 5 m g、5 3 . 2 %）を固体として、及び 3 3 3 0（ピーク 1、R t = 1 . 6 8 0 分、9 5 . 6 m g、2 4 . 5 %）を固体として得た。C 2 0 の立体化学は、C 2 1 - M e の ¹ H N M R に基づいて割り当てた（C 2 1 以下の E t を含む C 1 8 - M e は、C 2 1 以上の異性体よりも低磁場側である）。

3 2 9 : ¹ H N M R（4 0 0 M H z，C D C l ₃） δ _H 4 . 7 7（d d，J = 1 3 . 2，4 . 4 H z，1 H），4 . 2 4（d d，J = 1 3 . 2，1 0 . 0 H z，1 H），2 . 5 4（s，3 H），2 . 3 1 - 2 . 1 5（m，1 H），1 . 9 3 - 1 . 8 2（m，2 H），1 . 8 2 - 1 . 7 2（m，2 H），1 . 6 5（d d d，J = 9 . 2，6 . 4，2 . 4 H z，2 H），1 . 5 9（s，1 H），1 . 5 8 - 1 . 4 8（m，2 H），1 . 3 9（d，J = 3 . 2 H z，3 H），1 . 3 7 - 1 . 3 2（m，2 H），1 . 3 1 - 1 . 1 8（m，3 H），1 . 1 8 - 1 . 0 9（m，5 H），1 . 0 8 - 1 . 0 2（m，2 H），0 . 9 9（b r d d，J = 1 2 . 4，5 . 2 H z，2 H），0 . 9 2（b r s，3 H），0 . 8 2（s，3 H），0 . 7 1（d，J = 6 . 4 H z，4 H），0 . 6 6（b r d，J = 3 . 2 H z，1 H）。L C - E L S D / M S 純度 9 9 %，M S E S I C ₂₆ H ₄₄ N ₄ O [M + H]⁺ に対する計算値 4 2 9 . 3，実測値 4 2 9 . 3。S F C 1 0 0 % d e .

3 3 0 : ¹ H N M R（4 0 0 M H z，C D C l ₃） δ _H 4 . 5 3（d d，J = 1 3 . 2，3 . 6 H z，1 H），4 . 2 9（d d，J = 1 3 . 2，9 . 2 H z，1 H），2 . 5 4（s，3 H），2 . 2 1 - 2 . 0 8（m，1 H），2 . 0 5 - 1 . 8 9（m，2 H），1 . 7 4（b r d d，J = 1 2 . 8，2 . 8 H z，2 H），1 . 7 0 - 1 . 5 7（m，4 H），1 . 5 3 - 1 . 5 7（m，1 H），1 . 5 2 - 1 . 4 0（m，2 H），1 . 3 9（d，J = 3 . 2 H z，3 H），1 . 3 5 - 1 . 2 4（m，2 H），1 . 2 3 - 1 . 1 6（m，2 H），1 . 1 3（s，2 H），1 . 1 2 - 1 . 0 0（m，5 H），0 . 9 9 - 0 . 9 5（m，1 H），0 . 9 2（b r s，3 H），0 . 8 6（d，J = 6 . 8 H z，3 H），0 . 7 3（s，3 H），0 . 7 1 - 0 . 6 3（m，2 H）。L C - E L S D / M S 純度 9 9 %，M S E S I C ₂₆ H ₄₄ N ₄ O [M + H]⁺ に対する計算値 4 2 9 . 3，実測値 4 2 9 . 4。S F C 1 0 0 % d e .

【0 7 6 6】

3 3 1 及び 3 3 2 の分離

S F C（カラム：D A I C E L C H I R A L C E L O J - H（2 5 0 m m * 3 0 m m、5 μ m）；調整溶媒：0 . 1 % N H ₃ H ₂ O E T O H；開始 B：2 0 %；終了 B：2 0 %；流量（m l / 分）：6 0）により 3 3 1 . 1（1 7 0 m g、0 . 3 9 6 m m o l）を分離して、3 3 1（ピーク 1、R t = 2 . 2 2 0 分、3 0 . 9 m g、1 8 . 2 %）を固体として、及び 3 3 2（ピーク 2、R t = 2 . 3 5 4 分、6 2 . 9 m g、3 7 . 2 %）固体として得た。C 2 0 の立体化学は、C 2 1 - M e の ¹ H N M R に基づいて割り当てた（C 2 1 以下の E t を含む C 1 8 - M e は、C 2 1 以上の異性体よりも低磁場側である）。

3 3 1 : ¹ H N M R（4 0 0 M H z，C D C l ₃） δ _H 4 . 2 9（d d，J = 1 3 . 6，3 . 6 H z，1 H），3 . 8 7（d d，J = 1 3 . 6，1 0 . 4 H z，1 H），2 . 5 5（s，3 H），2 . 1 1 - 1 . 9 1（m，3 H），1 . 7 5（b r d，J = 1 4 . 4 H z，2 H），1 . 7 1 - 1 . 6 1（m，3 H），1 . 6 0 - 1 .

5.0 (m, 3H), 1.49–1.42 (m, 1H), 1.39 (br d, J=3.2 Hz, 4H), 1.34–1.22 (m, 3H), 1.20–1.14 (m, 2H), 1.12 (s, 2H), 1.10–0.97 (m, 5H), 0.92 (br s, 3H), 0.84 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.74–0.62 (m, 5H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{26}H_{44}N_4O$ [M+H]⁺に対する計算値429.3, 実測値429.4. SFC 100% de.

332: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.55 (dd, J=13.6, 4.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, J=13.6, 11.2 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.20–2.07 (m, 1H), 1.94–1.83 (m, 2H), 1.82–1.72 (m, 2H), 1.69–1.62 (m, 3H), 1.61–1.50 (m, 3H), 1.39 (br d, J=3.6 Hz, 4H), 1.35 (br dd, J=10.0, 3.2 Hz, 2H), 1.32–1.27 (m, 2H), 1.26–1.21 (m, 1H), 1.20–1.13 (m, 2H), 1.12 (s, 2H), 1.10–0.96 (m, 4H), 0.93 (br s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.76–0.64 (m, 5H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{26}H_{44}N_4O$ [M+H]⁺に対する計算値429.3, 実測値429.3. SFC 100% de.

[0767]

実施例333~336: (3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)–3–エチル–13–メチル–17–((R)–1–(5–メチル–2H–テトラゾール–2–イル)プロパン–2–イル)ヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (333) 及び (3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)–3–エチル–13–メチル–17–((S)–1–(5–メチル–2H–テトラゾール–2–イル)プロパン–2–イル)ヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (334) 及び (3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)–3–エチル–13–メチル–17–((R)–1–(5–メチル–1H–テトラゾール–1–イル)プロパン–2–イル)ヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (335) 及び (3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)–3–エチル–13–メチル–17–((S)–1–(5–メチル–1H–テトラゾール–1–イル)プロパン–2–イル)ヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (336) の合成

10

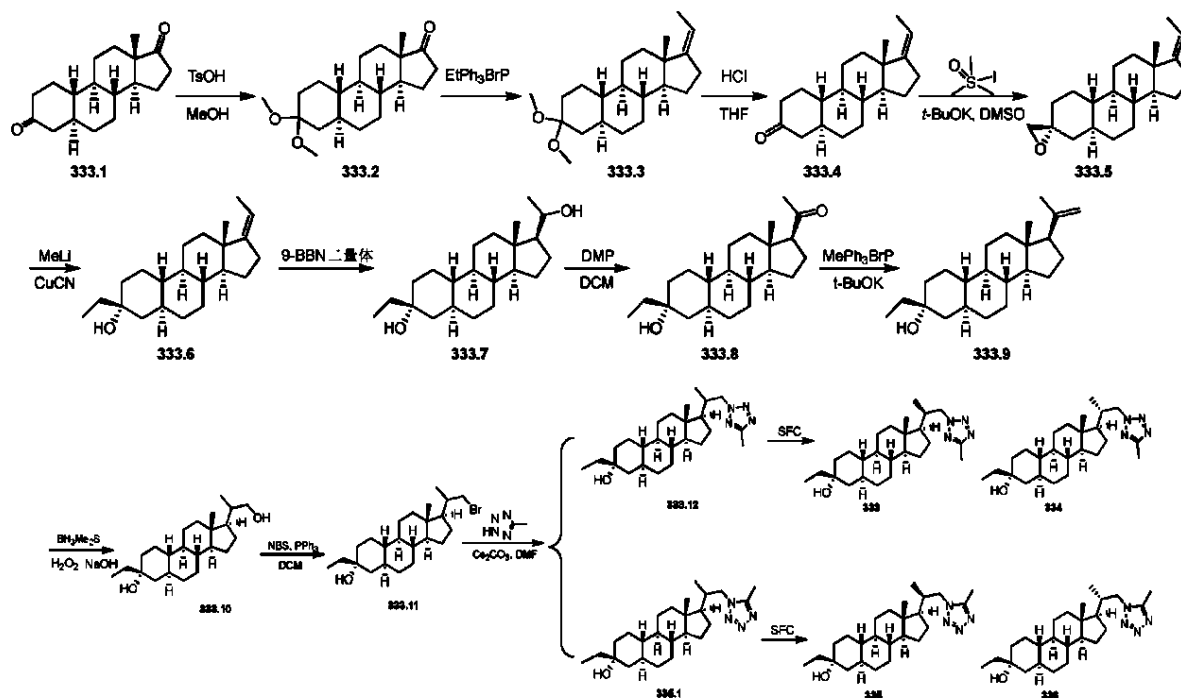
20

30

40

50

【化 1 6 3】



333.2の合成

333.1 (51.5 g、187 mmol) の MeOH (600 mL) 溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸 (6.44 g、37.4 mmol) を N₂ 下、25℃で添加した。55℃で16時間攪拌した後、Et₃N (20 mL) を添加し、混合物を濾過して、333.2 (57 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.48–2.38 (m, 1H), 2.12–2.01 (m, 2H), 1.96–1.90 (m, 2H), 1.88–1.74 (m, 4H), 1.68–1.62 (m, 1H), 1.56–1.44 (m, 1H), 1.35–1.20 (m, 5H), 1.13–0.95 (m, 5H), 0.87 (s, 1H), 0.80–0.68 (m, 2H)。

【0768】

333.3の合成

THF (250 mL) 中の EtPPh₃Br (98.7 g、266 mmol) の混合物に、t-BuOK (29.8 g、266 mmol) を N₂ 下、15℃で添加した。15℃で30分間攪拌した後、THF (50 mL) 中の 333.2 (28.5 g、88.9 mmol) を添加した。40℃で2時間攪拌した後、混合物を NH₄Cl 水溶液 (150 mL) に注ぎ、EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を MeOH (500 mL) 中、70℃で30分間加熱し、室温に冷却し、水 (300 mL) で希釈し、濾過し、濃縮して、333.3 (25.5 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.15–5.07 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.41–2.31 (m, 1H), 2.27–2.12 (m, 2H), 2.10–2.02 (m, 1H), 1.91 (td, J = 3.2, 13.2 Hz, 1H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.71–1.58 (m, 6H), 1.57–1.48 (m, 3H), 1.30–1.13 (m, 6H), 1.11–0.93 (m, 5H), 0.87 (s, 3H), 0.75–0.67 (m, 2H)。

【0769】

333.4の合成

333.3 (51 g、153 mmol) のTHF (500 mL) 溶液に、HCl (15 mL、1 M、153 mmol) を15℃で添加した。2時間攪拌した後、混合物をNaHCO₃水溶液 (400 mL) に注ぎ、EtOAc (2×300 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (200 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、333.4 (42 g、95.8%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.16–5.08 (m, 1H), 2.42–2.17 (m, 7H), 2.09 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 1.88–1.79 (m, 2H), 1.76–1.63 (m, 6H), 1.59 (s, 1H), 1.56–1.40 (m, 2H), 1.28–1.16 (m, 8H), 1.04–0.94 (m, 1H), 0.90 (s, 1H), 0.78–0.69 (m, 1H).

[0770]

333.5の合成

Me₃SiO (47.9 g、218 mmol) のDMSO (300 mL) 及びTHF (300 mL) 溶液に、NaH (5.23 g、218 mmol) をN₂下、0℃で添加した。1時間攪拌した後、THF (200 mL) 中の333.4 (42 g、146 mmol) を添加した。25℃で3時間攪拌した後、反応混合物を水 (1000 mL) に注ぎ、25℃で3時間攪拌し、濾過して、333.5 (48 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.15–5.07 (m, 1H), 2.64–2.61 (m, 5H), 2.41–2.30 (m, 1H), 2.27–2.11 (m, 2H), 2.00–1.92 (m, 1H), 1.91–1.80 (m, 2H), 1.67–1.60 (m, 5H), 1.56–1.50 (m, 1H), 1.45–1.35 (m, 1H), 1.30–1.10 (m, 8H), 1.07–0.95 (m, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.84–0.72 (m, 2H).

[0771]

333.6の合成

CuCN (3.92 g、43.8 mmol) のTHF (40 mL) 懸濁液に、MeLi (54.7 mL、87.6 mmol、1.6 M) をN₂下、−70℃で添加した。−70℃で1時間攪拌した後、THF (10 mL) 中の333.6 (4.4 g、14.6 mmol) を−70℃で添加した。25℃で2時間攪拌した後、反応物を10% NH₄Cl (20 mL) にゆっくり注ぎ、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、333.6 (4.4 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.14–5.08 (m, 1H), 2.39–2.10 (m, 3H), 1.85–1.39 (m, 10H), 1.39–0.94 (m, 13H), 0.94–0.60 (m, 9H).

[0772]

333.7の合成

333.6 (4.4 g、13.3 mmol) の無水THF (50 mL) 溶液に、9-BBN二量体 (8.03 g、33.2 mmol) をN₂下、25℃で添加した。60℃で16時間攪拌した後、混合物を冷却し、反応温度が上昇しなくなるまで、0℃のEtOH (20 mL)、非常にゆっくりNaOH (2.66 g、13.3 mL、5 M、66.5 mmol)、ゆっくりH₂O₂ (13.3 mL、133 mmol、10 M水溶液) により順次処理し、反応温度を30℃未満に維持した。60℃で2時間攪拌した後、混合物を冷却し、Na₂S₂O₃ (100 mL、飽和水溶液) でクエンチし、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合一した有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラム (PE中5%~30%のEtOAc) により精製して、333.7 (10 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.74–3.66 (m, 1H),

1.96–1.39 (m, 13H), 1.39–1.00 (m, 14H), 1.00–0.85 (m, 5H), 0.75–0.57 (m, 5H).

【0773】

333.8の合成

333.7 (1.3g、3.88mmol)のDCM (20mL)溶液に、DMP (3.29g、7.76mmol)を添加した。25℃で1時間攪拌した後、混合物をNaHCO₃ (50mL)でクエンチし、EtOAc (3×30mL)で抽出した。有機層をNa₂S₂O₃ (3×30mL、飽和)、ブライン (50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラム (PE中5%~30%のEtOAc)により精製して、333.8 (1.16g、90%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2.53 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.21–1.53 (m, 9H), 1.53–1.10 (m, 10H), 1.10–0.63 (m, 13H), 0.61 (s, 3H).

【0774】

333.9の合成

THF (40mL)中のMePPh₃Br (2.48g、6.96mmol)の混合物に、t-BuOK (779mg、6.96mmol)をN₂下、25℃で添加した。50℃で30分間攪拌した後、THF (10mL)中の333.8 (1.16g、3.48mmol)を添加した。50℃で18時間攪拌した後、25℃の水 (40mL)で反応混合物をクエンチし、EtOAc (2×50mL)で抽出した。合一した有機相を水 (3×10mL)、ブライン (30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラム (PE中2%のEtOAc)により精製して、333.9 (620mg、54%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.08–1.57 (m, 10H), 1.57–1.06 (m, 13H), 1.06–0.52 (m, 13H).

【0775】

333.10の合成

333.9 (2.9g、8.77mmol)のTHF (25mL)溶液に、BH₃Me₂S (4.38mL、43.8mmol、10M)をN₂下、0℃で添加した。15℃で16時間攪拌した後、EtOH (20mL)、0℃でNaOH (17.5mL、87.7mmol、5M)、最後にH₂O₂ (8.77mL、87.7mmol、10M)の滴下により、反応物を順次処理した。60℃で1時間攪拌した後、混合物を水 (50mL)に添加し、EtOAc (3×50mL)で抽出した。合一した有機層を飽和Na₂S₂O₃ (100mL)、ブライン (100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をカラム (PE中0~30%のEtOAc)により精製して、333.10 (3.2g)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.74–3.71 (m, 1H), 3.65–3.61 (m, 0.5H), 3.48–3.43 (m, 1H), 3.37–3.33 (m, 0.5H), 1.97–1.57 (m, 8H), 1.57–1.38 (m, 8H), 1.38–1.08 (m, 8H), 1.08–0.83 (m, 8H), 0.74–0.58 (m, 5H).

【0776】

333.11の合成

0℃の333.10 (1g、2.86mmol)のDCM (20mL)溶液に、PPh₃ (1.12g、4.29mmol)及びNBS (763mg、4.29mmol)をN₂下、25℃で添加した。2時間攪拌した後、反応物を水 (20mL)で希釈し、DCM (2×20mL)で抽出した。合一した有機相をブライン (20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~5%のEtOAc)により精製して、333.11 (1.2g)を油として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.65–3.62 (m, 0.6 H), 3.52–3.49 (m, 0.4 H), 3.39–3.31 (m, 1 H), 2.35 (s, 1 H), 1.93–1.44 (m, 10 H), 1.44–1.01 (m, 12 H), 1.01–0.59 (m, 14 H).

【0777】

333.12及び335.1の合成

333.11 (1.2 g、2.91 mmol) のDMF (10 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (1.89 g、5.82 mmol) 及び5-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール (489 mg、5.82 mmol) を N_2 下、25℃で添加した。80℃で16時間攪拌した後、混合物を飽和 NH_4Cl (20 mL) に注ぎ、 EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合一した有機層を水 (2×30 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をカラム (PE中0~100%の EtOAc) により精製して、333.12 (700 mg) 及び335.1 (300 mg) を固体として得た。

333.12: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.77–4.73 (m, 0.6 H), 4.53–4.49 (m, 0.4 H), 4.31–4.20 (m, 1 H), 2.52 (s, 1 H), 2.25–1.39 (m, 14 H), 1.39–0.91 (m, 13 H), 0.91–0.55 (m, 12 H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値415. 実測値415.

335.1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.56–4.52 (m, 0.6 H), 4.30–4.26 (m, 0.4 H), 3.89–3.80 (m, 1 H), 2.55 (s, 1 H), 2.17–1.39 (m, 14 H), 1.39–0.94 (m, 13 H), 0.94–0.59 (m, 12 H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値415. 実測値415.

【0778】

333及び334の分離

SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm×30 mm、5 μm)、調整溶媒: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH、開始B: 15%、終了B: 15%) により333.12 (700 mg、1.68 mmol) を分離して、333 (430 mg、62%、 R_t =1.786分) 及び334 (230 mg、33%、 R_t =1.593分) を固体として得た。2つのジアステレオマーは、 $\text{C}_{21}\text{-Me}$ の ^1H NMRに基づいて割り当てた (C_{21} 以下のMeは、 C_{21} 以上の異性体よりも低磁場側である)。

333: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.78–4.73 (m, 1 H), 4.26–4.20 (m, 1 H), 2.53 (s, 1 H), 2.26–2.17 (m, 1 H), 1.90–1.57 (m, 10 H), 1.57–1.07 (m, 14 H), 1.07–0.62 (m, 14 H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値415, 実測値415. 分析SFC 98.46% de.

334: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.54–4.49 (m, 1 H), 4.31–4.25 (m, 1 H), 2.53 (s, 1 H), 2.19–1.90 (m, 3 H), 1.76–1.40 (m, 10 H), 1.40–0.95 (m, 14 H), 0.95–0.60 (m, 12 H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値415. 実測値415. 分析SFC 99.82% de.

【0779】

335及び336の分離

SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm×30 mm、10 μm)、調整溶媒: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH、開始B: 30%、終了B: 30%)

)により335.1(300mg、0.7235mmol)を分離して、335(170mg、57%、 $R_t=1.705$ 分)及び336(130mg、43%、 $R_t=1.574$ 分)を固体として得た。

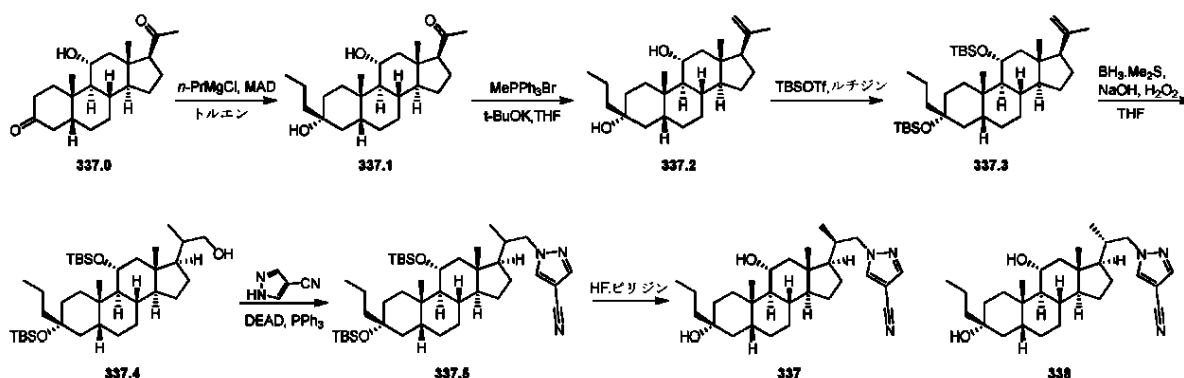
335: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.56–4.51 (m, 1H), 3.86–3.80 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.17–2.07 (m, 1H), 1.91–1.52 (m, 10H), 1.52–1.03 (m, 14H), 1.03–0.62 (m, 14H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値415 実測値415. 分析SFC 98.04% de.

336: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.30–4.26 (m, 1H), 3.89–3.83 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.09–1.91 (m, 3H), 1.77–1.56 (m, 10H), 1.56–1.11 (m, 10H), 1.11–0.79 (m, 11H), 0.79–0.61 (m, 5H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値415 実測値415. 分析SFC 97.44% de.

【0780】

実施例337及び338: 1-((R)-2((3R, 5R, 8S, 9S, 10S, 11R, 13S, 14S, 17R)-3, 11-ジヒドロキシ-10, 13-ジメチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(337)及び1-((S)-2((3R, 5R, 8S, 9S, 10S, 11R, 13S, 14S, 17R)-3, 11-ジヒドロキシ-10, 13-ジメチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(338)の合成

【化164】



337.1の合成

BHT(39.6g、179mmol)のトルエン(150mL)溶液に、 AlMe_3 (2Mトルエン溶液、44.7mL、89.5mmol)を N_2 下、 0°C で滴下した。混合物を 20°C で1時間攪拌し、さらに精製せずにそのままMAD溶液として使用した。新たに調製したMAD(90mmol)溶液に、337.0(10g、30.0mmol)のDCM(80mL)溶液を N_2 下、 -70°C で滴下した。 -70°C で1時間攪拌した後、 $n\text{-PrMgCl}$ (45mL、90mmol、2Mエチルエーテル溶液)を -70°C で滴下した。 -70°C でさらに2時間攪拌した後、反応混合物を 10°C の飽和クエン酸水溶液(200mL)に注ぎ、 EtOAc ($2 \times 100\text{mL}$)で抽出した。合一した有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中0~30%の EtOAc)により精製して、337.1(2.8g、25%)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.97–3.75 (m, 1H), 2.55 (t, $J = 8.9\text{ Hz}$, 1H), 2.49–2.41 (m, 1H), 2.32 (dd, $J = 5.0, 11.8\text{ Hz}$, 1H), 2.22–2.08 (m, 4

H), 1.93–1.78 (m, 2H), 1.74–1.58 (m, 4H), 1.55–1.30 (m, 10H), 1.29–1.13 (m, 6H), 1.06 (s, 3H), 1.00–0.86 (m, 4H), 0.61 (s, 3H).

【0781】

337.2の合成

MePh₃PBr (5.28 g、14.8 mmol) の無水THF (20 mL) 懸濁液に、t-BuOK (2.91 g、26.0 mmol) をN₂下、15℃で添加した。60℃で30分間攪拌した後、337.1 (2.8 g、7.43 mmol) の無水THF (20 mL) 溶液を滴下した。16時間攪拌した後、混合物を冷却し、氷水 (50 mL) に注ぎ、10分間攪拌し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×50 mL) で洗浄し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0～50%のEtOAc) により精製して、337.2 (2 g、71.9%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δH 4.86 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.85 (br s, 1H), 2.47 (br d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 5.0, 11.8 Hz, 1H), 2.10–2.04 (m, 1H), 1.95–1.77 (m, 3H), 1.74–1.48 (m, 9H), 1.47–1.12 (m, 13H), 1.10–0.98 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93–0.80 (m, 1H), 0.55 (s, 3H).

【0782】

337.3の合成

337.2 (2 g、5.33 mmol) のDCM (20 mL) 溶液に、2,6-ジメチルピリジン (2.56 g、23.9 mmol) 及びTBSOTf (5.63 g、21.3 mmol) をN₂下、0℃で滴下した。25℃で1時間攪拌した後、反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、DCM (2×30 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラム (PE中0～1%のEtOAc) により精製して、337.3 (1.8 g、56%) を油として得た。

【0783】

337.4の合成

337.3 (1.8 g、2.98 mmol) のTHF (40 mL) 溶液に、BH₃·Me₂S (0.894 mL、8.94 mmol) をN₂下、0℃で添加した。25℃で16時間攪拌した後、反応混合物を0℃に冷却し、反応温度が上昇しなくなるまで、NaOH (5.96 mL、5 M、29.8 mmol)、次いでゆっくりH₂O₂ (2.97 mL、29.8 mmol、1.13 g/mL、30%水溶液) により順次処理し、反応温度を30℃未満に維持した。50℃で1時間攪拌した後、反応物を飽和Na₂S₂O₃水溶液 (30 mL) でクエンチし、0℃でさらに1時間攪拌した。水相をEtOAc (3×30 mL) で抽出した。合一した有機相を飽和Na₂S₂O₃ (2×50 mL)、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、337.4 (1.2 g) を固体として得た。

【0784】

337.5の合成

337.4 (150 mg、0.2414 mmol) のDMF (5 mL) 溶液に、Ph₃P (101 mg、0.3682 mmol)、DEAD (67.2 mg、0.3862 mmol)、及び1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (33.7 mg、0.3621 mmol) をN₂下、20℃で添加した。16時間攪拌した後、混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、337.5 (120 mg) を固体として得た。

【0785】

337及び338の合成

337.5 (700mg、1.00mmol) のTHF (10mL) 溶液に、HF-Py (5mL、30%Py溶液) をN₂下、20℃で添加した。16時間攪拌した後、反応混合物を5%NaOH (30mL) 及び水 (20mL) で中和した。混合物を濾過し、フィルターケーキを水 (2×10mL) で洗浄し、乾燥させた。残渣をフラッシュカラム (PE中0~30%のEtOAc) により精製し、さらにSFC (カラムDAICEL CHIRALCEL OD (250mm×50mm、10μm)、調整溶媒0.1%NH₃H₂O/EtOH、開始B:35、終了B:35、勾配時間 (分)、100%B保持時間 (分)、流量 (mL/分) 70) により精製して、338 (70mg、11.7%) 及び337 (100mg、16.7%) を固体として得た。2つのジアステレオマーは、C21-Meの¹H NMRに基づいて割り当てた (C21以下のMeは、C21以上の異性体よりも低磁場側である)。

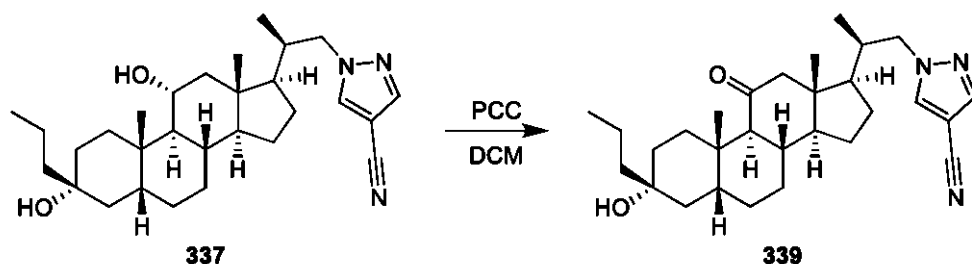
337: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.24 (dd, J = 3.8, 13.5 Hz, 1H), 3.97–3.77 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 9.5, 13.5 Hz, 1H), 2.45 (br d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 4.8, 11.9 Hz, 1H), 2.07–1.75 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.25 (s, 14H), 1.19–1.03 (m, 8H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₉H₄₂N₃ [M-2H₂O+H]⁺に対する計算値432.3実測値432.3. SFC: 99% de.

338: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.49 (dd, J = 4.5, 13.3 Hz, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.66 (dd, J = 10.5, 13.3 Hz, 1H), 2.51–2.38 (m, 1H), 2.19 (dd, J = 4.9, 11.7 Hz, 1H), 2.11 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.94–1.76 (m, 3H), 1.69–1.57 (m, 4H), 1.45–1.24 (m, 12H), 1.22–1.01 (m, 9H), 0.94 (br t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.68 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₉H₄₂N₃ [M-2H₂O+H]⁺に対する計算値432.3実測値432.3. SFC: 99% de.

【0786】

実施例339: 1-((S)-2-((3R, 5R, 8S, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-11-オキソ-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (339)

【化165】



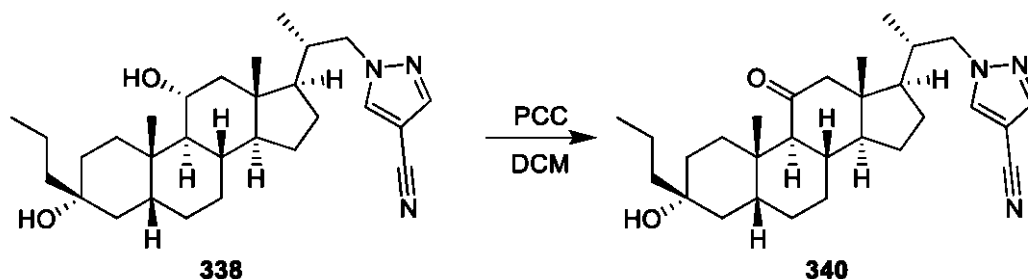
337 (100mg、0.2138mmol) のDCM (10mL) 溶液に、シリカゲル (100mg) 及びPCC (91.9mg、0.4276mmol) をN₂下、25℃で添加した。25℃で30分間攪拌した後、反応混合物をシリカパッドに通して濾過し、DCM (3×10mL) で洗浄した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中

0～30%のEtOAc)により精製して、339 (31mg、31.1%)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.33 (dd, $J = 4.8, 13.5$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 9.9, 13.3$ Hz, 1H), 2.51 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.45–2.38 (m, 2H), 2.34–2.26 (m, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.75 (br d, $J = 14.1$ Hz, 6H), 1.52–1.21 (m, 15H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (dt, $J = 3.5, 14.6$ Hz, 1H), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値448.3 実測値448.3.

【0787】

実施例340: 1-((R)-2-((3R, 5R, 8S, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-11-オキソ-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(340)の合成
【化166】

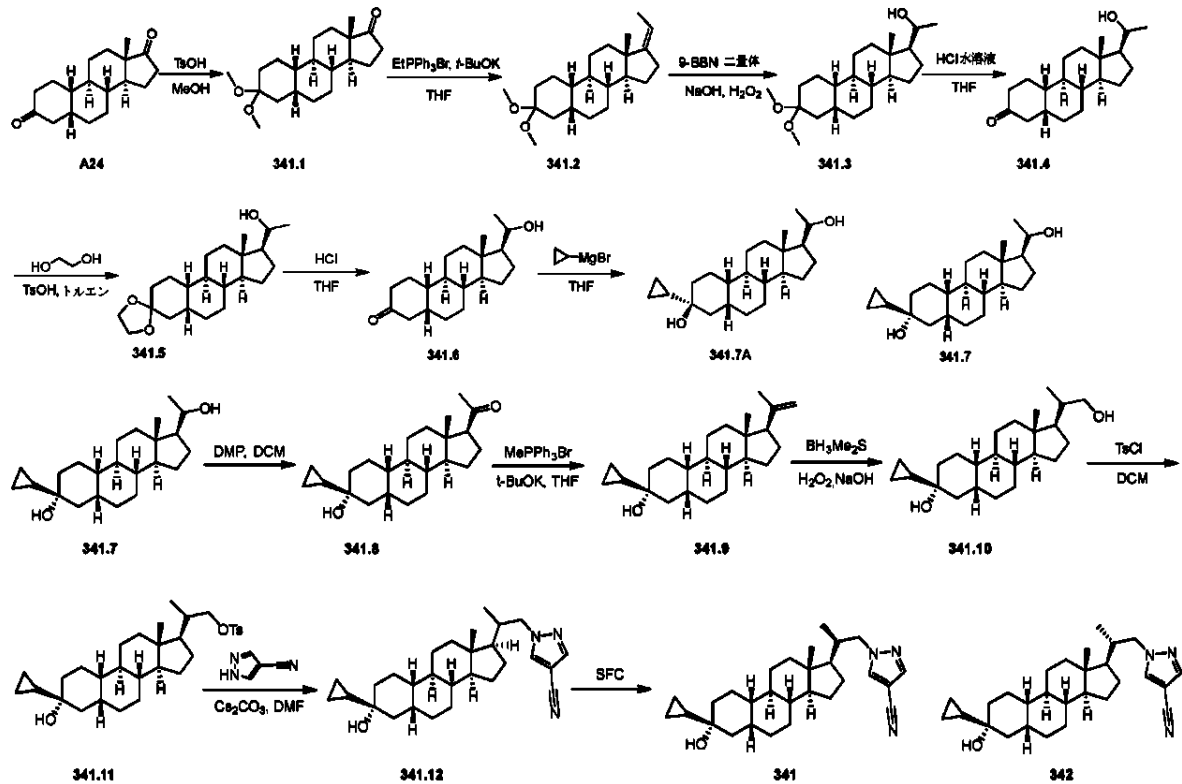


338 (60mg、0.1282mmol)のDCM (10mL)溶液に、シリカ (100mg) 及びPCC (55.1mg、0.2564mmol)を N_2 下、25℃で添加した。25℃で30分間攪拌した後、反応混合物をシリカパッドに通して濾過し、DCM (3×10mL)で洗浄した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0～30%のEtOAc)により精製して、340 (4.3mg、7.2%)を固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.23 (dd, $J = 3.8, 13.6$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 9.1, 13.5$ Hz, 1H), 2.53–2.46 (m, 2H), 2.41 (br d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.28 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.12–1.94 (m, 2H), 1.92–1.66 (m, 5H), 1.52–1.22 (m, 15H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (br dd, $J = 3.4, 14.7$ Hz, 1H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値448.4 実測値448.4.

【0788】

実施例341及び342: 1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(341)及び1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(342)の合成

【化 1 6 7】



341.1の合成

A24 (300 g、1093 mmol) の MeOH (2 L) 溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸 (18.7 g、109 mmol) を N_2 下、20℃で添加した。65℃で1時間攪拌した後、反応混合物を冷却し、沈殿物を濾過により回収し、メタノール (2×300 mL) で洗浄して、341.1 (230 g) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.19 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.60–2.39 (m, 2H), 2.25–2.00 (m, 2H), 1.97–1.90 (m, 2H), 1.86–1.75 (m, 6H), 1.70–1.60 (m, 5H), 1.56–1.49 (m, 4H), 1.47–1.35 (m, 10H), 1.30–1.22 (m, 5H), 1.15–1.00 (m, 2H), 0.86 (s, 3H)。

【0789】

341.2の合成

$EtPPh_3Br$ (798 g、2.15 mol) の THF (1.5 L) 懸濁液に、 $t-BuOK$ (241 g、2.15 mol) を N_2 下、20℃で添加した。50℃で30分間攪拌した後、341.1 (230 g、717 mmol) の THF (500 mL) 溶液を添加した。50℃で16時間攪拌した後、混合物を25℃に冷却し、飽和 NH_4Cl (500 mL) でクエンチし、 $EtOAc$ (2×500 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×500 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空濃縮して、生成物を得た。固体をメタノール (1 L) 及び水 (1 L) に懸濁した。固体を濾過により回収し、フィルターケーキを乾燥させて、341.2 (290 g) を固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.19 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.40–2.10 (m, 4H), 1.95–1.35 (m, 13H), 1.33–1.05 (m, 10H), 0.87 (s, 3H)。

【0790】

341.3の合成

341.2 (275 g、826 mmol) の THF (2 L) 溶液に、9-BBN 二量体

10

20

30

40

50

(402 g、1.65 mol) を N_2 下、20℃で添加した。50℃で2時間攪拌した後、混合物を0℃に冷却し、エタノール(379 g、8.26 mol) 及び NaOH (1.65 L、5 M、8.26 mol) の滴下により順次処理した。添加が完了した後、 H_2O_2 (825 mL、8.26 mol、30%) をゆっくり添加し、反応温度を15℃未満に維持した。75℃で1時間攪拌した後、反応物を飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液(260 mL) でクエンチし、0℃でさらに1時間攪拌した。混合物を冷却し、水(2 L) に添加した。混合物を濾過し、フィルターケーキを水(3×700 mL) で洗浄し、真空下で乾燥して、341.3 (285 g) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.17–3.09 (m, 6H), 1.96–1.77 (m, 8H), 1.64–1.29 (m, 11H), 1.24–0.91 (m, 10H), 0.63 (s, 3H).

10

【0791】

341.4の合成

341.3 (285 g、813 mmol) の THF (3 L) 溶液に、HCl 水溶液(1.62 L、1.62 mol、1 M) を20℃で添加した。1時間攪拌した後、混合物を水(700 mL) で処理し、DCM (2×500 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン(2×500 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、341.4 (280 g) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.75–3.65 (m, 1H), 2.65–2.55 (m, 1H), 2.30–2.10 (m, 1H), 2.00–1.80 (m, 5H), 1.75–1.42 (m, 10H), 1.40–1.28 (m, 4H), 1.29–1.15 (m, 7H), 0.66 (s, 3H).

20

【0792】

341.5の合成

341.4 (14 g、45.9 mmol) のトルエン(200 mL) 溶液に、TsOH (787 mg、4.6 mmol) 及びエタン-1, 2-ジオール(28.4 g、458 mmol) を N_2 下、20℃で添加した。120℃で4時間攪拌した後、混合物を水(100 mL) に注ぎ、酢酸エチル(2×100 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン(100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中5~10%の EtOAc) により精製して、341.5 (8 g、50%) を固体として得た。

30

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.93 (s, 4H), 3.76–3.63 (m, 1H), 2.03–1.95 (m, 1H), 1.93–1.80 (m, 4H), 1.64–1.58 (m, 3H), 1.56–1.48 (m, 2H), 1.44–1.30 (s, 6H), 1.27–0.95 (m, 12H), 0.66 (s, 3H).

【0793】

341.6の合成

341.5 (10 g、28.6 mmol) 及び HCl 水溶液(28.6 mL、2 M、57.2 mmol) の THF (30 mL) 溶液を20℃で16時間攪拌した。混合物を飽和 $NaHCO_3$ (200 mL) に添加した。水層を EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン(150 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、341.6 (8 g) を固体として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.80–3.70 (m, 1H), 2.59 (t, J = 14.0 Hz, 1H), 2.25–2.08 (m, 5H), 1.99–1.80 (m, 2H), 1.75–1.30 (m, 13H), 1.28–1.08 (m, 7H), 0.69 (s, 3H).

【0794】

341.7、341.7Aの合成

341.6 (3.0 g、9.9 mmol) の溶液に、THF (30 mL) 中のブromo (

50

シクロプロピル) マグネシウム (59.0 mL、29.5 mmol、0.5 M) を N_2 下、70℃で添加した。70℃で4時間攪拌した後、混合物を25℃に冷却し、飽和 NH_4Cl (100 mL) に注ぎ、DCM (3×50 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中5~25%の EtOAc) により精製して、混合物 341.7A (2.4 g、70.3%) 及び 341.7 (700 mg、20.5%) をいずれも固体として得た。

341.7A: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.77–3.60 (m, 1H), 1.96–1.78 (m, 2H), 1.75–1.49 (m, 8H), 1.43–1.28 (m, 5H), 1.24–1.19 (m, 4H), 1.17–0.98 (m, 8H), 0.96–0.79 (m, 2H), 0.66 (s, 3H), 0.38–0.26 (m, 4H).

341.7: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.77–3.61 (m, 1H), 2.27–2.11 (m, 1H), 2.01–1.75 (m, 6H), 1.72–1.36 (m, 14H), 1.34–0.99 (m, 18H), 0.90–0.81 (m, 1H), 0.67 (s, 3H), 0.42–0.29 (m, 4H).
【0795】

341.8の合成

341.7 (700 mg、2.01 mmol) の DCM (30 mL) 溶液に、DMP (1.27 g、3.01 mmol) を20℃で添加した。5分間攪拌した後、混合物を $NaHCO_3$ (20 mL、飽和) 及び $Na_2S_2O_3$ (20 mL、飽和) でクエンチした。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中0~30%の EtOAc) により精製して、341.8 (300 mg、43.3%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.64–2.48 (m, 2H), 2.21–2.15 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.10–1.96 (m, 3H), 1.84–1.59 (m, 8H), 1.37–1.07 (m, 11H), 0.62 (s, 3H), 0.43–0.32 (m, 4H).

【0796】

341.9の合成

THF (6 mL) 中の $MePPh_3Br$ (1.39 g、3.9 mmol) の混合物に、 $t-BuOK$ (437 mg、3.90 mmol) を N_2 下、20℃で添加した。40℃で30分間攪拌した後、341.8 (450 mg、1.30 mmol) を40℃で添加した。40℃で3時間攪拌した後、20℃の飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 mL) で混合物をクエンチし、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合一した有機相を水 (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中0~15%の EtOAc) により精製して、341.9 (300 mg、67.4%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.85 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.03–1.97 (m, 1H), 1.89–1.77 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.73–1.63 (m, 4H), 1.52–1.39 (m, 6H), 1.37–1.00 (m, 11H), 0.83 (s, 1H), 0.57 (s, 3H), 0.43–0.30 (m, 4H).

【0797】

341.10の合成

341.9 (300 mg、0.9 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、 $BH_3 \cdot Me_2S$ (300 μ L、10 M、2.99 mmol) を N_2 下、20℃で添加した。1時間攪拌した後、EtOH (600 μ L、10.4 mmol)、NaOH (水1.75 mL中349 mg、5 M、8.75 mmol)、及び H_2O_2 (900 μ L、10 M、9.0 mmol) を滴下して、反応物を順次処理した。70℃で2時間攪拌した後、混合物を Na_2S_2

10

20

30

40

50

O₃ (50 mL、10%) でクエンチし、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮して、341.10 (300 mg) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.81–3.58 (m, 1H), 3.50–3.33 (m, 1H), 1.91–1.76 (m, 4H), 1.51–1.37 (m, 7H), 1.33–1.20 (m, 8H), 1.14–1.01 (m, 7H), 0.95 (d, J=6.8 Hz, 2H), 0.91–0.79 (m, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.44–0.29 (m, 4H) .

【0798】

341.11の合成

341.10 (300 mg、0.83 mmol) のDCM (5 mL) 溶液に、N-メチルイミダゾール (101 mg、1.24 mmol)、TEA (251 mg、2.49 mmol)、及びTsCl (316 mg、1.66 mmol) をN₂下、20℃で添加した。0.5時間攪拌した後、混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合一した有機相を水 (2×20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、341.11 (500 mg) を油として得た。

【0799】

341.12の合成

341.11 (500 mg、0.97 mmol) のDMF (10 mL) 溶液に、Cs₂CO₃ (632 mg、1.94 mmol)、4-シアノーピラゾール (180 mg、1.94 mmol)、及びKI (161 mg、0.97 mmol) をN₂下、20℃で添加した。80℃で16時間攪拌した後、混合物をEtOAc (2×30 mL) で希釈し、水 (30 mL)、LiCl (5%、30 mL水溶液) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中5~30%のEtOAc) により精製して、341.12 (220 mg、52.0%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.62–4.19 (m, 1H), 3.79–3.61 (m, 1H), 2.19–2.06 (m, 1H), 2.03–1.76 (m, 5H), 1.72–1.59 (m, 3H), 1.52–1.28 (m, 10H), 1.22–1.03 (m, 7H), 0.87–0.78 (m, 4H), 0.73–0.66 (m, 3H), 0.43–0.29 (m, 4H) .

【0800】

341及び342の分離

SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm、5 μm) ; 移動相: A: CO₂、B: 0.1% NH₃H₂O EtOH; 勾配: 40%~40%B、流量 (mL/分) : 60) により341.12 (220 mg、0.5049 mmol) を分離して、341 (75.9 mg、34.6%) 及び342 (70 mg、31.8%) をいずれも固体として得た。さらにフラッシュカラム (PE中0~30%のEtOAc) により342 (70 mg、0.1606 mmol) を精製して、342 (41.9 mg、59.5%) を固体として得た。

341: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.56–4.45 (m, 1H), 3.75–3.60 (m, 1H), 2.18–2.06 (m, 1H), 2.04–1.95 (m, 1H), 1.92–1.76 (m, 4H), 1.72–1.59 (m, 3H), 1.52–1.19 (m, 12H), 1.16–1.03 (m, 5H), 0.85 (s, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.64 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.42–0.33 (m, 4H) . LC-ELSD/MS 純度99%, 分析SFC: 99.82% de, MS ESI C₂₈H₄₀N₃ [M-H₂O+H]⁺ に対する計算値418.3, 実測値418.3.

342: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.80 (s, 1H),

10

20

30

40

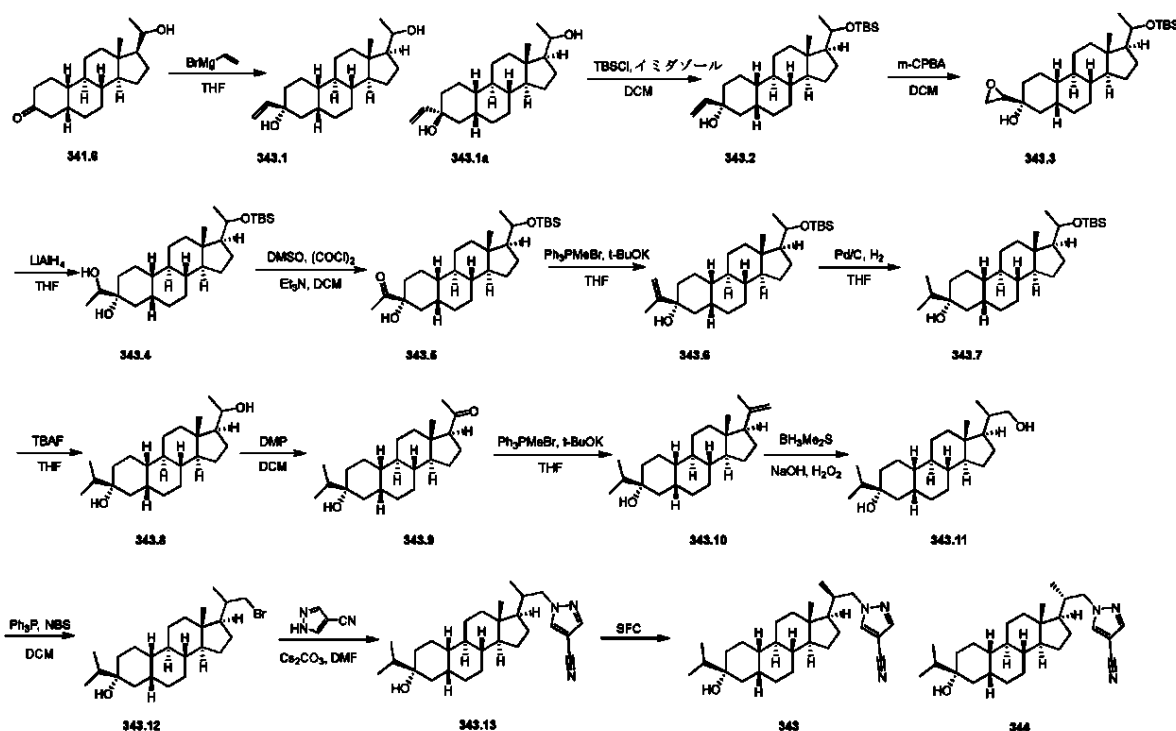
50

7.75 (s, 1H), 4.31–4.21 (m, 1H), 3.78–3.67 (m, 1H), 2.08–1.75 (m, 6H), 1.71–1.59 (m, 3H), 1.52–1.20 (m, 12H), 1.18–1.03 (m, 6H), 0.81 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.42–0.29 (m, 4H). LC-ELSD/MS 純度99%, 分析SFC:100% de, MS ESI C₂₈H₄₀N₃ [M-H₂O+H]⁺に対する計算値418.3, 実測値418.3.

【0801】

実施例343及び344: 1-(R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3-イソプロピル-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(343)及び1-(S)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3-イソプロピル-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(344)の合成

【化168】



343.1及び343.1Aの合成

341.6 (4g, 13.1mmol)のTHF (60mL)溶液に、CH₂CHMgBr (24.5mL, 1.6M, 39.3mmol)をN₂下、0℃で添加した。15℃で2時間攪拌した後、混合物を飽和NH₄Cl (100mL)に添加し、EtOAc (3×50mL)で抽出した。合一した有機層をブライン (100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~30%のEtOAc)により精製して、343.1 (1.5g)及び343.1a (800mg, 18%)をいずれも固体として得た。

343.1a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.94 (dd, $J=10.8$ Hz, 17.6 Hz, 1H), 5.23 (dd, $J=1.6$ Hz, 17.6 Hz, 1H), 5.00 (dd, $J=1.6$ Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.80–3.70 (m, 1H), 2.20–2.10 (m, 1H), 1.95–1.59 (m, 9H), 1.52–1.30 (m, 6H), 1.28–1.00 (m, 13H), 0.67 (s, 3H).

343.1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 6.12 (dd, $J=$

10.8 Hz, 17.2 Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 1.2$ Hz, 17.6 Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 1.2$ Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.75–3.65 (m, 1H), 2.00–1.75 (m, 6H), 1.70–1.59 (m, 3H), 1.52–1.25 (m, 9H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.20–1.00 (m, 8H), 0.66 (s, 3H).

【0802】

343.2の合成

343.1 (800 mg、2.4 mmol) のDCM (20 mL) 溶液に、イミダゾール (570 mg、8.4 mmol) 及びTBSCl (1.08 g、7.2 mmol) を N_2 下、15℃で添加した。15℃で16時間攪拌した後、混合物を濾過した。濾液を NH_4Cl (50 mL) で洗浄し、水層をDCM (2×30 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0～5%のEtOAc) により精製して、343.2 (1.2 g) を油として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.12 (dd, $J = 10.4$ Hz, 16.8 Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.80–3.60 (m, 1H), 2.00–1.59 (m, 9H), 1.52–0.90 (m, 19H), 0.89–0.87 (m, 9H), 0.64 (s, 3H), 0.05–0.04 (m, 6H).

【0803】

343.3の合成

343.2 (1 g、2.2 mmol) 及び $NaHCO_3$ (561 mg、6.7 mmol) のDCM (30 mL) 溶液に、*m*-CPBA (1.35 g、85%、6.7 mmol) を N_2 下、20℃で添加した。20℃で16時間攪拌した後、混合物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (100 mL) でクエンチし、DCM (2×50 mL) で抽出した。合一したDCM相を飽和 $NaHCO_3$ / $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (1:1、2×100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0～15%のEtOAc) により精製して、343.3 (550 mg、53%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.75–3.60 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.80–2.70 (m, 1H), 2.10–1.59 (m, 9H), 1.52–1.20 (m, 10H), 1.18–0.95 (m, 9H), 0.90–0.85 (m, 9H), 0.65 (s, 3H), 0.05–0.04 (m, 6H).

【0804】

343.4の合成

343.3 (550 mg、1.2 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に、 $LiAlH_4$ (134 mg、3.5 mmol) を N_2 下、20℃で添加した。1時間攪拌した後、HCl (30 mL、1.0 M) を混合物に添加し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合一した有機層を飽和 $NaHCO_3$ (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、343.4 (600 mg) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.10–4.00 (m, 1H), 3.75–3.60 (m, 1H), 1.95–1.55 (m, 13H), 1.52–1.28 (m, 8H), 1.25–0.95 (m, 11H), 0.90–0.87 (m, 9H), 0.64 (s, 3H), 0.05–0.35 (m, 6H).

【0805】

343.5の合成

シュウ酸ジクロリド (244 mg、1.9 mmol) のDCM (5 mL) 溶液に、DM SO (301 mg、3.9 mmol) を N_2 下、−70℃で添加した。30分間攪拌した

10

20

30

40

50

後、343.4 (450 mg、0.97 mmol) の DCM (5 mL) 溶液を添加した。−70℃で30分間攪拌した後、Et₃N (979 mg、9.7 mmol) を−70℃で添加した。15℃で16時間攪拌した後、混合物を水 (50 mL) に添加し、DCM (3×20 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~10%のEtOAc) により精製して、343.5 (280 mg、63%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.72–3.60 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.95–1.59 (m, 10H), 1.52–0.95 (m, 18H), 0.90–0.87 (m, 9H), 0.63 (s, 3H), 0.05–0.04 (m, 6H).

【0806】

343.6の合成

MePh₃PBr (1.38 g、3.9 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、t-BuOK (434 mg、3.9 mmol) をN₂下、15℃で添加した。50℃で1時間攪拌した後、THF (5 mL) 中の343.5 (300 mg、0.65 mmol) を15℃未満で添加した。60℃で3時間攪拌した後、混合物を飽和NH₄Cl (100 mL) に添加し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~10%のEtOAc) により精製して、343.6 (240 mg、81%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.01 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.75–3.60 (m, 1H), 2.00–1.80 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.75–1.59 (m, 4H), 1.52–1.20 (m, 11H), 1.18–0.95 (m, 9H), 0.90–0.87 (m, 9H), 0.63 (s, 3H), 0.05–0.04 (m, 6H).

【0807】

343.7の合成

343.6 (190 mg、0.41 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、Pd/C (50 mg、10%水溶液) をH₂下、20℃で添加した。16時間攪拌した後、混合物を濾過し、濾液を濃縮して、343.7 (190 mg、100%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.72–3.60 (m, 1H), 2.15–2.05 (m, 1H), 1.95–1.59 (m, 9H), 1.52–1.20 (m, 10H), 1.18–0.95 (m, 9H), 0.94–0.87 (m, 15H), 0.63 (s, 3H), 0.05–0.04 (m, 6H).

【0808】

343.8の合成

343.7 (240 mg、0.52 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、TBAF (815 mg、2.6 mmol) をN₂下、20℃で添加した。55℃で16時間攪拌した後、混合物を飽和NH₄Cl (100 mL) に注ぎ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~50%のEtOAc) により精製して、343.8 (150 mg、83%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.75–3.65 (m, 1H), 2.15–2.05 (m, 1H), 2.00–1.60 (m, 8H), 1.52–1.25 (m, 11H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.20–1.00 (m, 7H), 0.90 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H).

【0809】

343.9の合成

343.8 (150 mg、0.43 mmol) の DCM 溶液に、DMP (364 mg、

10

20

30

40

50

0.86 mmol) (10 mL) を添加した。40℃で1時間攪拌した後、混合物を飽和 NaHCO₃ (50 mL) に添加し、DCM (3×20 mL) で抽出した。合一した有機層を飽和 Na₂S₂O₃ (2×50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~15% の EtOAc) により精製して、343.9 (140 mg、94%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2.54 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.20–2.12 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.10–2.00 (m, 2H), 1.90–1.60 (m, 9H), 1.50–1.00 (m, 13H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.61 (s, 3H).

LC-ELSD/MS 30–90 AB__2分__E, 純度 99%, MS ESI C₂₃H₃₇O [M–H₂O+H]⁺ に対する計算値 329.3, 実測値 329.3.

【0810】

343.10 の合成

MePh₃PBr (667 mg、1.9 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、t-BuOK (209 mg、1.9 mmol) を N₂ 下、15℃で添加した。50℃で1時間攪拌した後、343.9 (130 mg、0.38 mmol) を 50℃未満で添加した。50℃で2時間攪拌した後、混合物を飽和 NH₄Cl (50 mL) に添加し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~10% の EtPAc) により精製して、343.10 (100 mg、78%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.15–1.95 (m, 2H), 1.85–1.59 (m, 12H), 1.52–0.95 (m, 15H), 0.89 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 0.57 (s, 3H).

【0811】

343.11 の合成

343.10 (100 mg、0.29 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、BH₃Me₂S (0.29 mL、10 M、2.90 mmol) を N₂ 下、20℃で添加した。20℃で16時間攪拌した後、15℃で EtOH (5 mL)、0℃で NaOH (4 mL、5 M、20.0 mmol)、最後に H₂O₂ (2.30 g、20.3 mmol、30%) の滴下により、反応混合物を順次処理した。70℃で1時間攪拌した後、混合物を水 (50 mL) に添加し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合一した有機層を飽和 Na₂S₂O₃ (2×50 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、343.11 (100 mg) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.75–3.60 (m, 1H), 3.50–3.35 (m, 1H), 2.15–1.70 (m, 6H), 1.52–1.17 (m, 16H), 1.15–0.95 (m, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

【0812】

343.12 の合成

343.11 (100 mg、0.28 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、NBS (98.1 mg、0.55 mmol) 及び PPh₃ (144 mg、0.55 mmol) を N₂ 下、0℃で添加した。20℃で1時間攪拌した後、混合物を濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~5% の EtOAc) により精製して、343.12 (60 mg、51%) を無色の油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.65–3.45 (m, 1H), 3.40–3.30 (m, 1H), 2.15–2.02 (m, 1H), 1.95–1.59 (m, 9H), 1.52–1.21 (m, 13H), 1.20–0.96 (m, 7H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

【0813】

343及び344の合成

343.12 (60 mg、0.14 mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (138 mg、0.42 mmol) 及び1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (39.3 mg、0.42 mmol) を N_2 下、20℃で添加した。80℃で16時間攪拌した後、混合物を飽和 NH_4Cl (50 mL) に注ぎ、 EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合一した有機層を水 (2×50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~30%の EtOAc) により精製して、369.13 (50 mg、81%) を固体として得た。

【0814】

SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm、5 m)、調整溶媒: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH 、開始B: 35%、終了B: 35%、流量 (mL/分): 50) により369.13 (50 mg、0.11 mmol) を分離して、343 (9.1 mg、P1、 $r_t=1.452$ 、18%) 及び344 (17.0 mg、P2、 $r_t=1.646$ 、34%) をいずれも固体として得た。

343: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.50 (dd, $J=4.0$ Hz, 12.8 Hz, 1H), 3.65 (dd, $J=10.8$ Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.15–2.05 (m, 2H), 1.90–1.59 (m, 10H), 1.52–1.00 (m, 15H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.68 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, 分析SFC: 99.44% de; MS ESI $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_3$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値420.3, 実測値420.3. SFC 100% de.

344: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.25 (dd, $J=3.6$ Hz, 13.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, $J=9.2$ Hz, 13.2 Hz, 1H), 2.15–1.59 (m, 11H), 1.52–1.00 (m, 16H), 0.89 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.71 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, 分析SFC: 99.24% de; MS ESI $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_3$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値420.3, 実測値420.3. SFC 100% de.

【0815】

実施例345及び346: 1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3, 17-ジヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (345) 及び1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3, 17-ジヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (346) の合成

10

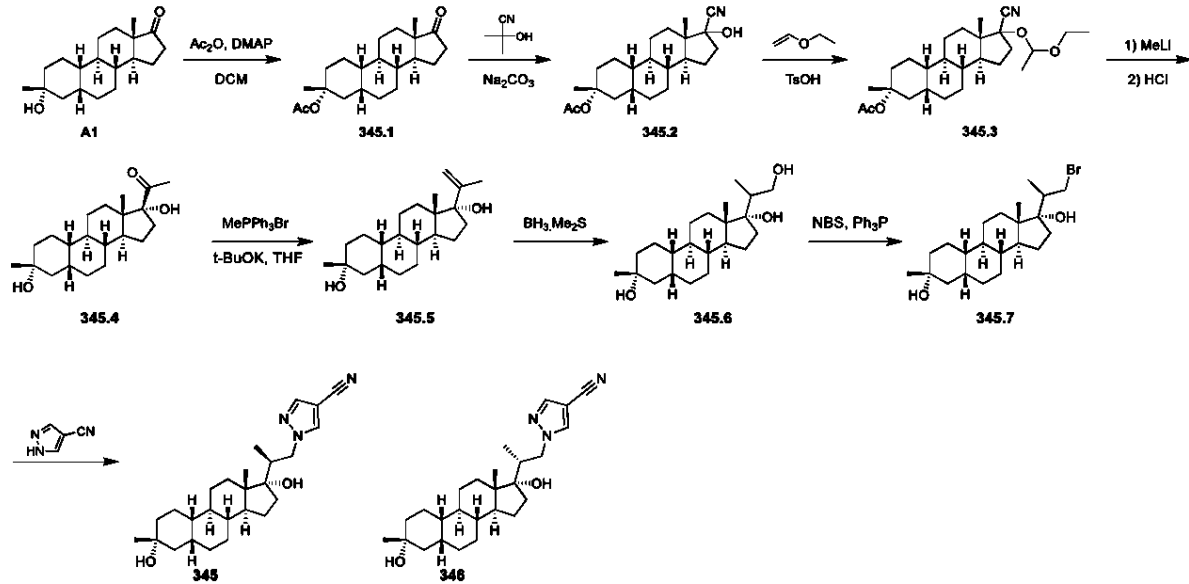
20

30

40

50

【化 1 6 9】



10

345.1の合成

A1 (5 g、17.2 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、 Ac_2O (2.98 g、29.2 mmol) 及び DMAP (2.1 g、17.2 mmol) を添加した。20℃で16時間攪拌した後、混合物を水 (10 mL)、 NaHCO_3 (10 mL、飽和) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空濃縮して、345.1 (5.7 g、100%) を固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.50–2.40 (m, 1H), 2.15–2.00 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.95–1.70 (m, 7H), 1.65–1.56 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.53–1.00 (m, 10H), 0.87 (s, 3H)。

【0816】

345.2の合成

345.1 (4.7 g、14.1 mmol) の MeOH (24 mL) 懸濁液に、 Na_2CO_3 (186 mg、水 1.8 mL 中 1.76 mmol) 及びアセトンシアノヒドリン (6.18 g、72.6 mmol) を 20℃で添加した。40℃で4時間攪拌した後、水 (7.6 mL) を 40℃で滴下し、さらに 20℃で16時間攪拌した。HCl (24 mL、0.25 M) を混合物に添加し、EtOAc/PE (200 mL、1:1) で抽出した。有機層を分離し、濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 0~10% の EtOAc) により精製して、345.2 (4.4 g、87%、C-17 異性体混合物、比率は約 3:2) を油として得た。

30

【0817】

345.3の合成

345.2 (1.5 g、4.17 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、エトキシエテン (3.0 g、41.7 mmol) 及び TsOH (7.2 mg、0.042 mmol) を添加した。30℃で2時間攪拌した後、反応物を TEA (2 滴) で処理し、真空濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~8% の EtOAc) により精製して、345.3 (1.6 g、89%) を油として得た。

40

【0818】

345.4の合成

345.3 (1.5 g、3.5 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、MeLi (21.6 mL、1.6 M、34.7 mmol) を添加した。20℃で4時間攪拌した後、混合物を HCl (40 mL、1 M) でクエンチし、EtOAc (50 mL) で抽出した。有

50

機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中0～40%のEtOAc）により精製して345.4を得て、これをフラッシュカラム（PE中20～40%のEtOAc）により精製して、345.4（160mg）を得た。

345: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} , 2.66 (s, 1H), 2.35–2.20 (m, 4H), 1.85–1.50 (m, 10H), 1.50–1.30 (m, 9H), 1.25 (s, 3H), 1.20–0.95 (m, 4H), 0.93 (s, 3H). LC–ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{21}\text{H}_{31} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ に対する計算値299, 実測値299.

【0819】

345.5の合成

MePh_3PBr (29.4g、83.2mmol) の無水THF (50mL) 懸濁液に、 $t\text{-BuOK}$ (9.33g、83.2mmol) を N_2 下、25℃で添加した。60℃で30分間攪拌した後、345.4 (3.5g、10.4mmol) の無水THF (10mL) 溶液を滴下した。16時間攪拌した後、混合物を冷却し、氷水 (50mL) に注ぎ、10分間攪拌し、EtOAc (2×50mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×50mL) で洗浄し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中0～30%のEtOAc）により精製して、345.5 (2.8g、60.4%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.97 (s, 1H), 4.93–4.89 (m, 1H), 2.39 (ddd, $J = 3.5, 11.6, 14.7$ Hz, 1H), 1.94–1.70 (m, 12H), 1.53–1.24 (m, 16H), 1.23–1.01 (m, 4H), 0.64 (s, 3H)

【0820】

345.6の合成

345.5 (300mg、0.9021mmol) の無水THF (5mL) 溶液に、 $\text{H}_3\text{Me}_2\text{S}$ (20.451mL、4.51mmol) を N_2 下、25℃で添加した。25℃で4時間攪拌した後、0℃でEtOH (828mg、18.0mmol)、及び非常にゆっくり NaOH (3.6mL、5M、18.0mmol) により、混合物を順次処理した。添加後、反応温度が上昇しなくなるまで、 H_2O_2 (1.8mL、18.0mmol、10M水溶液) をゆっくり添加し、反応温度を30℃未満に維持した。60℃で2時間攪拌した後、混合物に $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10mL、飽和水溶液) を0℃で添加し、EtOAc (3×10mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×20mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中0～30%のEtOAc）により精製して、345.6 (200mg、63.2%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.18 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.59 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.34 (br s, 1H), 1.90–1.60 (m, 11H), 1.51–1.23 (m, 13H), 1.17 (d, $J = 7.3$ Hz, 7H), 0.76 (s, 3H). LC–ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ に対する計算値315.3 実測値315.3.

【0821】

345.7の合成

0℃の345.6 (100mg、0.2852mmol) のDCM (5mL) 溶液に、 PPh_3 (149mg、0.5704mmol) 及びNBS (100mg、0.5704mmol) を添加した。25℃で3時間攪拌した後、混合物を水 (20mL) に注ぎ、DCM (3×20mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×50mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中0～30%のEtOAc）により精製して、345.7 (65mg、55.5%) を無色の油

10

20

30

40

50

として得た。

【0822】

345及び346の合成

345.7 (200 mg、0.4837 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、Cs₂CO₃ (253 mg、0.9674 mmol) 及び 1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (90.0 mg、0.9674 mmol) を添加した。80℃で1時間攪拌した後、それぞれ50 mgの380.7から調製した別の4つのバッチと反応物を合一した。混合物を飽和NH₄Cl (100 mL) に添加し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合一した有機層を水 (2×50 mL)、LiCl (2×50 mL、5%水溶液)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュユカラム (PE中0~20%のEtOAc) により精製して、345 (65 mg) を油として、及び346 (27.1 mg、13.2%) を固体として得た。SFC (カラムDAICEL CHIRALPAK AS (250 mm×30 mm、10 μm)、調整溶媒0.1% NH₃H₂O EtOH、開始B:30%、終了B:30%、勾配時間 (分)、100% B保持時間 (分)、流量 (mL/分) 60) により345を再精製して、345 (36.0 mg、55.4%) を固体として得た。

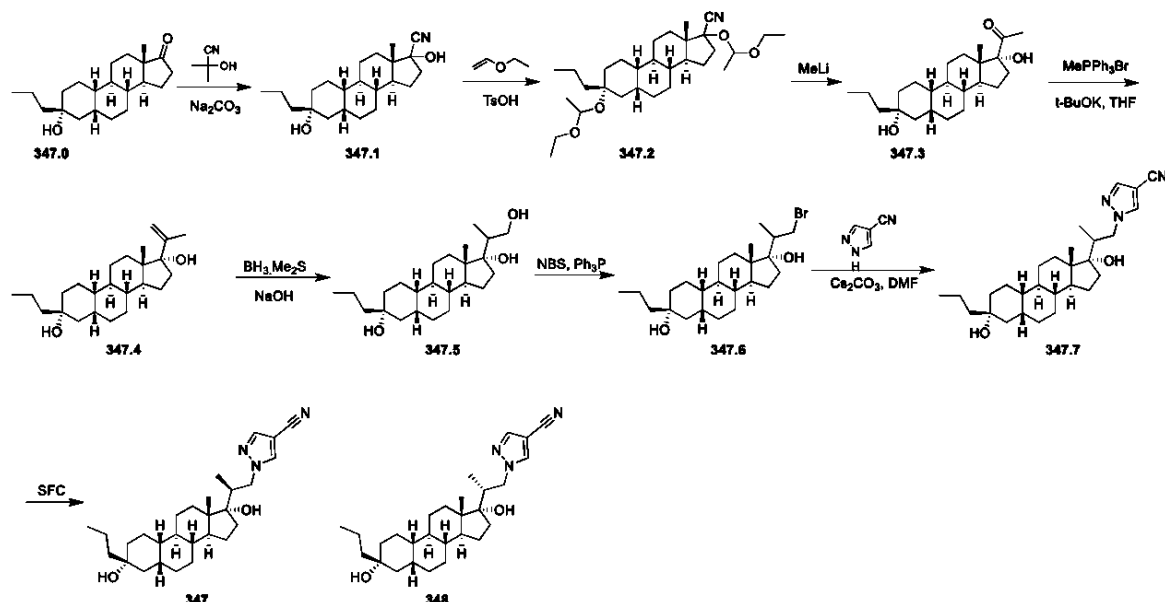
345: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 4.1, 13.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 10.0, 13.6 Hz, 1H), 2.56–2.31 (m, 1H), 2.02–1.58 (m, 12H), 1.48–1.05 (m, 16H), 0.91 (s, 3H), 0.74 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₆H₃₆N₃ [M+H–2H₂O]⁺に対する計算値390.3 実測値390.3. SFC 100% de.

346: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 4.1, 13.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 10.0, 13.6 Hz, 1H), 2.56–2.31 (m, 1H), 2.02–1.58 (m, 12H), 1.48–1.05 (m, 16H), 0.91 (s, 3H), 0.74 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₆H₃₈N₃O [M+H–H₂O]⁺に対する計算値408.3 実測値408.3. SFC 100% de.

【0823】

実施例347及び348: 1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3, 17-ジヒドロキシ-13-メチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (347) 及び 1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3, 17-ジヒドロキシ-13-メチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (348) の合成

【化 170】



10

347.1の合成

347.0 (10 g、31.3 mmol) の MeOH (60 mL) 溶液に、 Na_2CO_3 (414 mg、水 4 mL 中 3.91 mmol) 及びアセトンシアノヒドリン (14.9 g、175 mmol) を N_2 下、20℃で添加した。 N_2 下、40℃で4時間攪拌した後、40℃の水 (15 mL) の滴下により反応物を処理した。 N_2 下、20℃で16時間攪拌した後、混合物を HCl (48 mL、0.25 M) で処理し、 EtOAc/PE (3×100 mL、1:1) で抽出した。合一した有機相を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2×130 mL)、ブライン (2×200 mL) で洗浄し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~20% の EtOAc) により精製して、347.1 (9.5 g) を固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.47–2.30 (m, 2H), 1.96 (br dd, $J = 6.0, 15.1$ Hz, 1H), 1.87–1.63 (m, 7H), 1.58–1.23 (m, 16H), 1.22–1.02 (m, 3H), 0.98–0.83 (m, 6H)。

30

【0824】

347.2の合成

347.1 (9.5 g、27.4 mmol) の THF (100 mL) 溶液に、エトキシエテン (19.7 g、274 mmol) 及び TsOH (47.1 mg、0.2739 mmol) を添加した。30℃で2時間攪拌した後、混合物を TEA (2滴) で処理し、真空濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~8% EtOAc) により精製して、347.2 (15 g) を油として得た。

【0825】

347.3の合成

347.2 (7.5 g、15.3 mmol) の THF (50 mL) 溶液に、 MeLi (47.8 mL、1.6 M、76.5 mmol) を N_2 下、0℃で添加した。25℃で4時間攪拌した後、混合物を NH_4Cl (40 mL) でクエンチし、 EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~40% の EtOAc) により精製して、347.3 (5 g) を固体として得た。347.3 (5 g) の MeOH (50 mL) 溶液に、 HCl (49.3 mL、1 M、49.3 mmol) を N_2 下、25℃で添加した。25℃で1時間攪拌した後、反応物を EtOAc (3×40 mL) で抽出した。合一した有機相を飽和 Na_2CO_3 水溶液 (50 mL)、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、347.3 (2.5 g、70%) を固体として得た。

40

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.73–2.55 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.84–1.59 (m, 9H), 1.52–1.24 (m, 15H), 1.22–1.01 (m, 3H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.72 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}$ $[\text{M} + \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}]^+$ に対する計算値 327.3 実測値 327.3.

【0826】

347.4の合成

MePh_3PBr (19.5 g、55.1 mmol) の無水THF (50 mL) 懸濁液に、 $t\text{-BuOK}$ (6.18 g、55.1 mmol) を N_2 下、25℃で添加した。60℃で30分間攪拌した後、347.3 (2.5 g、6.89 mmol) の無水THF (30 mL) 溶液を滴下した。60℃で16時間攪拌した後、混合物を冷却し、氷水 (50 mL) に注ぎ、10分間攪拌し、 EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0～20%の EtOAc) により精製して、347.4 (1.5 g、60%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.91 (s, 1H), 5.00–4.76 (m, 1H), 2.55–2.30 (m, 1H), 1.94–1.83 (m, 6H), 1.78–1.61 (m, 6H), 1.53–1.30 (m, 13H), 1.29–1.00 (m, 6H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.76–0.61 (m, 3H).

【0827】

347.5の合成

347.4 (1.5 g、4.15 mmol) の無水THF (30 mL) 溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (2.07 mL、20.7 mmol、10 M) を N_2 下、25℃で添加した。25℃で4時間攪拌した後、0℃で EtOH (3.81 g、83.0 mmol)、次いで非常にゆっくり NaOH (16.6 mL、5 M、83.0 mmol) により、反応物を順次処理した。添加後、反応温度が上昇しなくなるまで、 H_2O_2 (8.30 mL、83.0 mmol、10 M水溶液) をゆっくり添加し、反応温度を30℃未満に維持した。60℃で2時間攪拌した後、混合物を0℃の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 mL、飽和水溶液) で希釈し、 EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中20～50%の EtOAc) により精製して、347.5 (730 mg) を固体として得た。

【0828】

347.6の合成

0℃の347.5 (300 mg、0.7923 mmol) のDCM (10 mL) 溶液に、 PPh_3 (414 mg、1.58 mmol) 及び NBS (278 mg、1.58 mmol) を添加した。25℃で3時間攪拌した後、混合物を水 (20 mL) に注ぎ、DCM (3×20 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0～30%の EtOAc) により精製して、347.6 (65 mg、18.6%) を固体として得た。

【0829】

347.7の合成

347.6 (65 mg、0.1472 mmol) のDMF (0.5 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (77.2 mg、0.2944 mmol) 及び1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (27.4 mg、0.2944 mmol) を添加した。80℃で1時間攪拌した後、混合物を水 (20 mL) に注ぎ、DCM (3×20 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。HPLC (カラムYMC Triart C18 150×25 mm×5 μm 、調製溶媒：水 (10 mM NH_4HCO_3) – ACN、開始B：73%、終了B：100%、勾配時間

(分) 9.5; 流量 (mL/分) 30) により混合物を精製して、347.7 (15 mg、22.4%) を固体として得た。

【0830】

347及び348の分離

SFC (カラム DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm × 30 mm、5 μm)、調整溶媒 0.1% NH₃H₂O EtOH、開始 B35%; 終了 B35%、勾配時間 (分)、100% B 保持時間 (分)、流量 (mL/分) 50) により 347.7 (15 mg、0.033 mmol) を分離して、348 (2 mg、13.4%、R_t = 分) を固体として、及び 347 (2.5 mg、16.7%) を固体として得た。

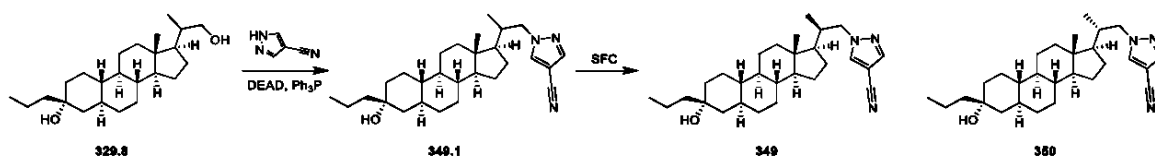
347: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 4.1, 13.4 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 10.0, 13.6 Hz, 1H), 2.51–2.38 (m, 1H), 1.99–1.66 (m, 10H), 1.47–1.24 (m, 14H), 1.22–1.05 (m, 5H), 0.97–0.90 (m, 6H), 0.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₈H₄₀N₃ [M+H-2H₂O]⁺ に対する計算値 418.3 実測値 418.3. SFC 100% de.

348: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.81 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.35 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 9.5, 13.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.03–1.93 (m, 1H), 1.83–1.67 (m, 5H), 1.52–1.43 (m, 9H), 1.38–1.02 (m, 13H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 0.80 (s, 3H), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₈H₄₂N₃O [M+H-H₂O]⁺ に対する計算値 436.3 実測値 436.3. SFC 100% de.

【0831】

実施例 349 及び 350: 1-((R)-2-((3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-13-メチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (349) 及び 1-((S)-2-((3R, 5S, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-13-メチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (350)

【化171】



349.1の合成

329.8 (150 mg、0.4136 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、Ph₃P (173 mg、0.6617 mmol)、DEAD (115 mg、0.6617 mmol)、及び 1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (57.7 mg、0.6204 mmol) を 0°C で添加した。20°C で 16 時間攪拌した後、混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~15% の EtOAc) により精製して、349.1 (200 mg) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.35–4.28 (m, 1H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 2.18–2.06 (m, 1H), 1.95–1.70 (m, 5H), 1.

6.7–1.60 (m, 5H), 1.55–1.48 (m, 4H), 1.40–1.37 (m, 4H), 1.36–1.31 (m, 3H), 1.30–1.25 (m, 6H), 1.22–0.97 (m, 10H), 0.94–0.89 (m, 1H), 0.93–0.89 (m, 3H), 0.83–0.78 (m, 3H), 0.73–0.63 (m, 5H).

【0832】

349及び350の分離

SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ-H 250mm×30mm、5µm; 調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O ETOH; 勾配: 20%~20%B; 流量: 60mL/分; カラム温度: 40℃) により349.1 (200mg) を分離して、349 (79.0mg、39.6%、R_t=2.418分) を固体として、及び350 (33.0mg、16.5%、R_t=2.141分) を固体として得た。

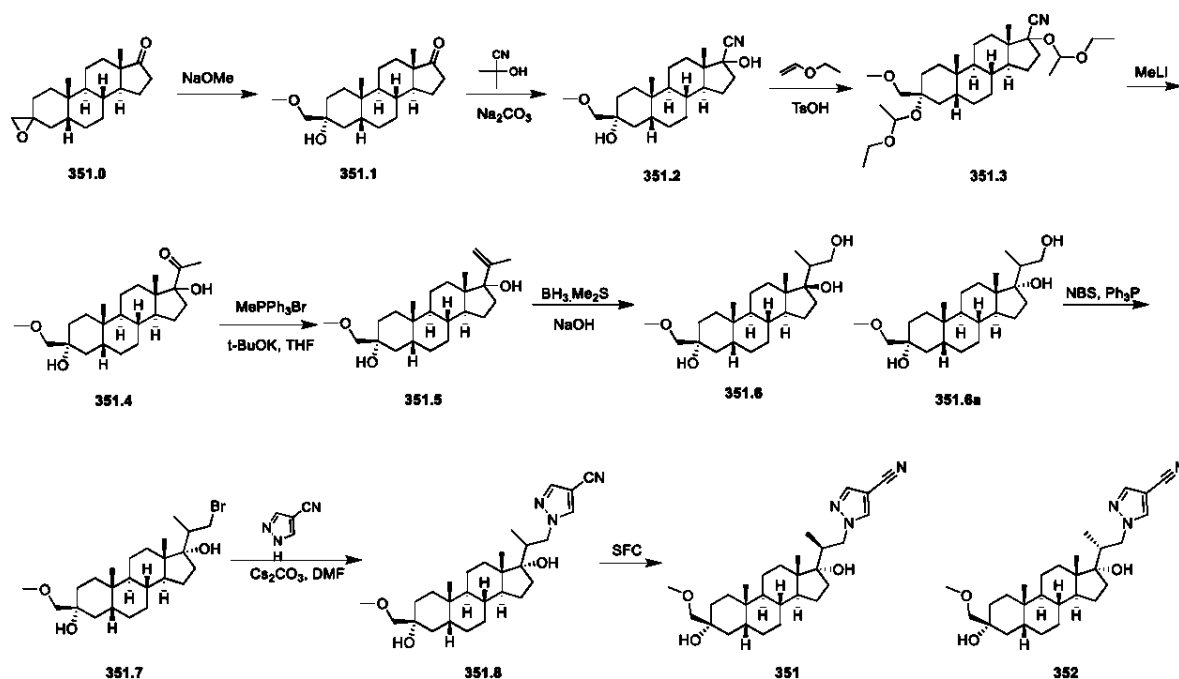
349: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 4.0, 13.2 Hz, 1H), 3.70–3.61 (m, 1H), 2.16–2.05 (m, 1H), 1.90–1.71 (m, 4H), 1.67–1.59 (m, 3H), 1.54–1.48 (m, 2H), 1.41–1.28 (m, 7H), 1.27–0.96 (m, 11H), 0.94–0.89 (m, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.68 (d, J = 6.4 Hz, 5H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₈H₄₄N₃O [M+H]⁺に対する計算値438.3 実測値438.3. SFC 99% de.

350: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.25 (dd, J = 4.0, 13.6 Hz, 1H), 3.76–3.68 (m, 1H), 2.07–1.87 (m, 3H), 1.78–1.69 (m, 2H), 1.68–1.59 (m, 3H), 1.54–1.48 (m, 2H), 1.38 (d, J = 3.6 Hz, 5H), 1.34–1.24 (m, 2H), 1.19–0.94 (m, 11H), 0.93–0.89 (m, 3H), 0.81 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 1H), 0.70–0.62 (m, 2H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₈H₄₄N₃O [M+H]⁺に対する計算値438.3 実測値438.3. SFC 99% de.

【0833】

実施例351及び352: 1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3, 17-ジヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(351)及び1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3, 17-ジヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(352)の合成

【化 1 7 2】



10

20

351.1の合成

351.0 (30 g、99.1 mmol) のメタノール (300 mL) 溶液に、MeONa (32.0 g、594 mmol) を 25℃ で添加した。60℃ で 16 時間攪拌した後、混合物を水 (600 mL) に注ぎ、EtOAc (2×600 mL) で抽出した。合一した有機層を飽和 Na₂S₂O₃ (400 mL)、ブライン (400 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0～16% EtOAc) により精製して、351.1 (12 g) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.52–3.33 (m, 5H), 2.62 (s, 1H), 2.43 (br dd, J = 8.4, 19.2 Hz, 1H), 2.14–2.06 (m, 1H), 1.98–1.68 (m, 7H), 1.62–1.28 (m, 13H), 0.98–0.93 (m, 3H), 0.89–0.81 (m, 3H)。

30

【0834】

351.2の合成

351.1 (9.1 g、27.2 mmol) の MeOH (50 mL) 懸濁液に、Na₂CO₃ (3.50 mL、3.40 mmol、0.97 M) 及び 2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンニトリル (11.4 g、135 mmol) を 20℃ で添加した。40℃ で 4 時間攪拌した後、水 (14.6 mL) を 40℃ で滴下した。20℃ で 16 時間攪拌した後、混合物を HCl (50 mL、0.25 M) でクエンチし、EtOAc/PE (100 mL、1:1) で抽出した。合一した有機層を飽和 Na₂S₂O₃ (50 mL、飽和) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0～30% の EtOAc) により精製して、351.2 (6.24 g) を油として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.47–3.31 (m, 5H), 2.68–2.61 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.53–2.38 (m, 1H), 2.15–1.64 (m, 9H), 1.56–1.15 (m, 14H), 0.97–0.91 (m, 3H), 0.89–0.79 (m, 3H)。

【0835】

351.3の合成

351.2 (5.36 g、14.8 mmol) の THF (35 mL) 溶液に、エトキシエテン (10.6 g、148 mmol) 及び TsOH (25.4 mg、0.148 mmol)

50

ol) を添加した。30℃で2時間攪拌した後、混合物をTEA (7滴) で処理し、真空濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~8%のEtOAc) により精製して、351.3 (6.5g) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.15–4.97 (m, 2H), 3.81–3.45 (m, 11H), 3.38–3.26 (m, 4H), 2.61–2.42 (m, 1H), 2.20–1.63 (m, 12H), 1.42–1.14 (m, 14H), 0.96–0.94 (m, 3H), 0.93 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H), 0.84 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H) .

【0836】

351.4の合成

351.3 (3.3g、6.52mmol) のTHF (45mL) 溶液に、MeLi (36.6mL、1.6M、58.6mmol) を0℃で添加した。20℃で4時間攪拌した後、混合物をHCl (40mL、1M) でクエンチし、EtOAc (50mL) で抽出した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~40%のEtOAc) により精製して、351.4 (1.2g) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.48–3.30 (m, 5H), 2.70–2.64 (m, 1H), 2.59 (br d, $J = 16.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.34–2.17 (m, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.98–1.64 (m, 7H), 1.55–1.14 (m, 12H), 1.02–0.92 (m, 4H), 0.68 (s, 3H) .

【0837】

351.5の合成

THF (100mL) 中の MePPh_3Br (18.0g、50.6mmol) の混合物に、 $t\text{-BuOK}$ (5.66g、50.6mmol) を N_2 下、25℃で添加した。50℃で30分間攪拌した後、THF (20mL) 中の351.4 (2.4g、6.33mmol) を25℃で添加した。60℃で3時間攪拌した後、反応混合物を冷却し、氷水 (100mL) に注ぎ、EtOAc (100mL×2) で抽出した。合一した有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~30%のEtOAc) により精製して、351.5 (2.13g) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 4.97 (s, 1H), 4.92–4.88 (m, 1H), 4.81 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.44–3.31 (m, 6H), 2.57–2.49 (m, 1H), 2.38 (ddd, $J = 3.6, 11.6, 14.8 \text{ Hz}$, 1H), 1.98–1.80 (m, 6H), 1.80–1.65 (m, 4H), 1.54–1.30 (m, 6H), 1.29–1.05 (m, 5H), 0.98–0.91 (m, 4H), 0.72 (s, 1H), 0.61 (s, 3H) .

【0838】

351.6及び351.6aの合成

351.5 (1g、2.65mmol) のTHF (35mL) 溶液に、 $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (1.32mL、10M、13.2mmol) を25℃で添加した。25℃で16時間攪拌した後、25℃でEtOH (2.30mL、39.7mmol)、0℃でNaOH (7.94mL、5.0M、39.7mmol)、及び H_2O_2 (3.98mL、39.7mmol、30%水溶液) の滴下により反応物を処理した。70℃で1時間攪拌した後、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (20mL) で反応をクエンチした。0℃でさらに1時間攪拌した後、ヨウ化カリウムデンプン試験紙で反応を調べ、過剰な H_2O_2 が破壊されたことを確認して (青色に変化しなかった)、EtOAc (2×30mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (40mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~50%のEtOAc) により精製して、351.6 (673mg) を固体として、及び351.6a (132mg) を油として得た。

351.6: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.17 (br d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.57 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.44–3.32 (m, 5H), 3.03–2.91 (m, 1H), 2.63 (br d, $J = 16.4$ Hz, 2H), 2.49 (br s, 1H), 1.99–1.62 (m, 12H), 1.55–1.30 (m, 7H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.14–0.99 (m, 2H), 0.98–0.92 (m, 4H), 0.79–0.70 (m, 3H).

351.6a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.23–4.11 (m, 1H), 3.66–3.51 (m, 1H), 3.42–3.33 (m, 5H), 2.56 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 2.37 (dd, $J = 3.6, 6.1$ Hz, 1H), 1.98–1.63 (m, 9H), 1.52–1.19 (m, 12H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.13–0.97 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, $\text{MSESI C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_2$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 359.3, 実測値 359.3, $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}$ $[\text{M}-\text{MeOH}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 327.3, 実測値 327.3.

【0839】

351.7の合成

0°Cの351.6a (321.5 mg、0.8134 mmol) のDCM (15 mL) 溶液に、 PPh_3 (424 mg、1.62 mmol) 及びNBS (288 mg、1.62 mmol) を添加した。25°Cで30分間攪拌した後、反応物を別の水浴で処理した。混合物を水 (40 mL) に注ぎ、DCM (3×40 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~30%のEtOAc) により精製して、351.7 (650 mg) を油として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.78–3.68 (m, 1H), 3.44–3.34 (m, 7H), 2.76 (s, 1H), 2.57 (br s, 1H), 2.18–2.07 (m, 1H), 1.97–1.75 (m, 5H), 1.62–1.36 (m, 15H), 1.17–1.14 (m, 3H), 0.99–0.86 (m, 4H), 0.77 (s, 3H).

【0840】

351.8の合成

351.7 (260 mg、0.5862 mmol) のDMF (5 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (459 mg、1.75 mmol) 及び1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (108 mg、1.17 mmol) を添加した。80°Cで16時間攪拌した後、混合物を飽和 NH_4Cl (10 mL) に注ぎ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合一した有機層を水 (2×50 mL)、 LiCl (2×50 mL、5%水溶液)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~50%のEtOAc) により精製して、351.8 (71 mg) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.82–7.79 (m, 1H), 7.77–7.73 (m, 1H), 4.52–4.38 (m, 1H), 4.04–3.92 (m, 1H), 3.42–3.33 (m, 5H), 2.68–2.58 (m, 1H), 2.52–2.35 (m, 1H), 1.97–1.77 (m, 6H), 1.70–1.37 (m, 15H), 1.21–1.08 (m, 2H), 1.03–0.97 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.90–0.86 (m, 3H), 0.75–0.70 (m, 2H).

【0841】

351及び352の分離

SFC (カラム: Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm×30

10

20

30

40

50

mm、5 μ m) ; 調整溶媒 : 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MEOH) により 351.8 (650 mg、1.38 mmol) を分離して、351 (52.8 mg、8.14%、 $R_t = 2.396$ 分) を固体として、及び 352 (38.0 mg、5.86%、 $R_t = 1.992$ 分) を固体として得た。

351: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.46 (dd, $J = 4.0, 13.5$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 10.0, 13.4$ Hz, 1H), 3.43–3.33 (m, 5H), 2.61 (s, 1H), 2.51–2.37 (m, 1H), 2.00–1.62 (m, 9H), 1.54–1.07 (m, 13H), 1.03–0.97 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). LC–ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_3$ $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 402.2, 実測値 402.2.

352: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.83 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.37 (dd, $J = 4.0, 13.6$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 9.6, 13.6$ Hz, 1H), 3.48–3.38 (m, 5H), 2.62 (s, 1H), 2.49–2.36 (m, 1H), 2.07–1.62 (m, 10H), 1.55–1.13 (m, 12H), 1.05–0.99 (m, 1H), 0.99–0.94 (m, 3H), 0.83–0.73 (m, 6H). LC–ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 452.2, 実測値 452.2.

【0842】

以下の実施例を、351.0 の代わりに列記した SM を用いて、実施例 351 及び 352 と同様に合成した。

10

20

30

40

50

【表 8】

実施例	SM	構造	分析
353	スピロ [エス トラン -3,2'-オ キシラ ン]-17- オン, (5β)-		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.81 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.35 (dd, J = 3.8, 13.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 9.7, 13.7 Hz, 1H), 3.44-3.35 (m, 5H), 2.57 (s, 1H), 2.41 (br s, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.86-1.65 (m, 8H), 1.52-0.99 (m, 15H), 0.80 (s, 3H), 0.79-0.76 (m, 1H), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 2H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 438.3, 実測値 438.3, $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_3$ $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 388.2, 実測値 388.2.
354	スピロ [エス トラン -3,2'-オ キシラ ン]-17- オン, (5β)-		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 4.3, 13.6 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 10.2, 13.9 Hz, 1H), 3.42-3.35 (m, 5H), 2.57 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 1.93 (br t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.87-1.62 (m, 9H), 1.46-1.05 (m, 14H), 0.91 (s, 3H), 0.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 438.3, 実測値 438.3, $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_3$ $[\text{M}-\text{MeOH}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値 388.2, 実測値 388.2.

【0843】

実施例 355 及び 356 : 1 - ((S) - 2 - シアノ - 2 - ((3 R , 5 R , 8 R , 9 R , 10 S , 13 S , 14 S , 17 R) - 3 - ヒドロキシ - 3 , 13 - ジメチルヘキサデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル (355) 及び 1 - ((R) - 2 - シアノ - 2 - ((3 R , 5 R , 8 R , 9 R , 10 S , 13 S , 14 S , 17 R) - 3 - ヒドロキシ - 3 , 13 - ジメチルヘキサデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル (356) の合成

10

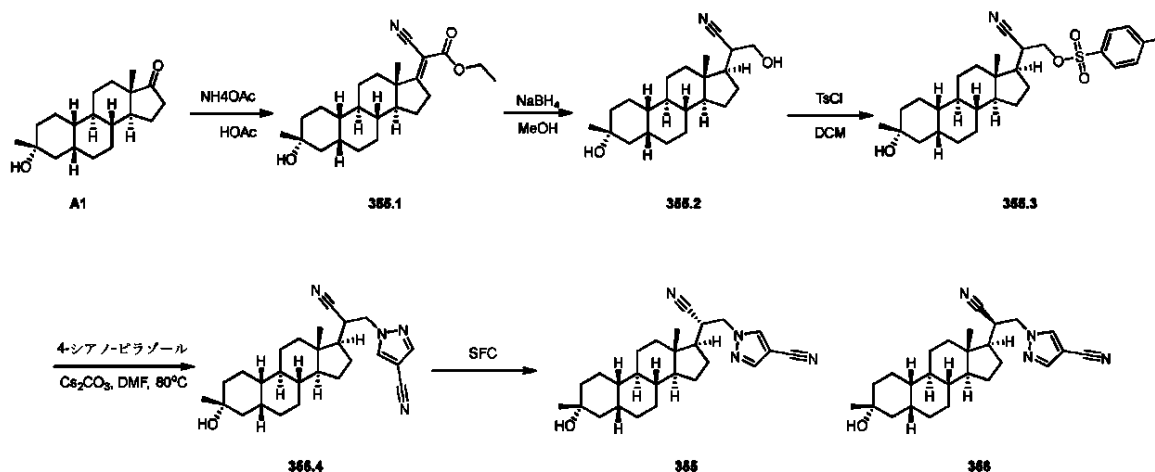
20

30

40

50

【化 1 7 3】



355.1の合成

A1 (3 g、10.3 mmol) のトルエン (50 mL) 溶液に、酢酸アンモニウム (2.38 g、30.9 mmol)、酢酸 (6.18 g、103 mmol)、及び 2-イソシアノ酢酸エチル (2.33 g、20.6 mmol) を N_2 下、25°C で添加した。140°C で18時間攪拌した後、反応混合物を20°Cの NH_4Cl (50 mL、飽和) でクエンチし、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中0~20%の EtOAc) により精製して、355.1 (3.5 g) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ H 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.23–3.07 (m, 1H), 3.02–2.68 (m, 2H), 1.92–1.72 (m, 5H), 1.68–1.37 (m, 11H), 1.36–1.23 (m, 12H), 1.22–1.10 (m, 3H), 1.01 (s, 3H) [0844]

355.2の合成

355.1 (500 mg、1.29 mmol) の MeOH (15 mL) 溶液に、 $NaBH_4$ (488 mg、12.9 mmol) を N_2 下、25°C で添加した。25°C で3時間攪拌した後、反応混合物を20°Cの NH_4Cl (50 mL、飽和) でクエンチし、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中0~20%の EtOAc) により精製して、355.2 (433 mg、97.3%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ H 3.91–3.64 (m, 2H), 2.88–2.79 (m, 1H), 2.09–2.03 (m, 1H), 2.03–1.77 (m, 4H), 1.77–1.63 (m, 5H), 1.53–1.36 (m, 6H), 1.34–1.17 (m, 8H), 1.15–0.98 (m, 5H), 0.82–0.69 (m, 3H) [0845]

355.3の合成

355.2 (430 mg、1.24 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、N-メチルイミダゾール (152 mg、1.86 mmol)、TEA (375 mg、3.72 mmol)、及び TsCl (472 mg、2.48 mmol) を添加した。25°C で1時間攪拌した後、混合物を $NaHCO_3$ (10 mL、飽和) に注ぎ、DCM (2×30 mL) で抽出した。合一した有機相を水 (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、355.3 (650 mg) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 6.90 – 6.85 (m, 1H), 4.09 – 3.92 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.05 – 2.61 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.21 (br s, 1H), 2.00 – 1.74 (m, 4H), 1.56 – 1.33 (m, 7H), 1.26 (s, 7H), 1.14 – 1.00 (m, 5H), 0.71 (s, 3H), 0.24 – 0.05 (m, 1H)

【0846】

355.4の合成

355.3 (650mg、1.30mmol) のDMF (15mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (847mg、2.60mmol) 及び4-シアノーピラゾール (242mg、2.60mmol) を添加した。80℃で16時間攪拌した後、混合物をEtOAc (2×30mL) で希釈した。合一した有機溶液を水 (30mL)、LiCl (5%、30mL水溶液) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中5～30%のEtOAc) により精製して、355.4 (330mg、60.4%) を固体として得た。

【0847】

355及び356の分離

SFC (カラム: $\text{cDAICEL CHIRALPAK AD}$ (250mm×30mm、10 μm) ; 移動相: A: CO_2 、B: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH; 勾配: 55%～55%B、流量 (mL/分) : 80) により355.4 (330mg、0.7845mmol) を分離して、355 (138mg) 及び356 (91mg) をいずれも固体として得た。さらにSFC ($\text{DAICEL CHIRALPAK AD-H}$ (250mm×30mm、5 μm) ; 移動相: A: CO_2 、B: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH; 勾配: 45%～45%B、流量 (mL/分) : 50) により355 (138mg、0.3281mmol) を精製して、355 (93mg、67.8%) を固体として得た。

355: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.99 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.47–4.36 (m, 1H), 4.26–4.14 (m, 1H), 3.04–2.91 (m, 1H), 2.30–2.20 (m, 1H), 2.14–1.94 (m, 1H), 1.89–1.77 (m, 3H), 1.74–1.61 (m, 3H), 1.52–1.36 (m, 7H), 1.26 (s, 7H), 1.20–1.00 (m, 6H), 0.77 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, 分析SFC: 100% de; MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_4$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値403.3実測値403.3.

356: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.51–4.35 (m, 1H), 3.39–3.26 (m, 1H), 1.97–1.89 (m, 1H), 1.87–1.59 (m, 8H), 1.53–1.36 (m, 7H), 1.26 (s, 8H), 1.16–1.01 (m, 5H), 0.81 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, 分析SFC: 100% de; MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_4$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値403.3実測値403.3.

【0848】

実施例357: 1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシー-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (357) の合成

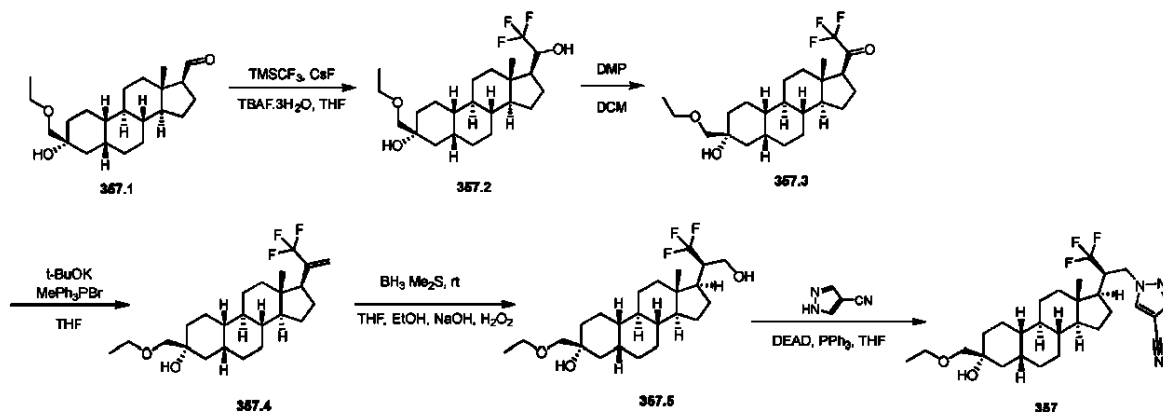
10

20

30

40

【化 1 7 4】



357.2の合成

357.1 (1.5 g、4.30 mmol) の無水 THF (30 mL) 溶液に、CsF (1.62 g、10.7 mmol) を 0℃ で添加した。20 分間攪拌した後、TMSCF₃ (1.51 g、10.7 mmol) を 0℃ で添加した。1 時間攪拌した後、TBAF·3H₂O (5.43 g、17.2 mmol) を添加した。50℃ でさらに 1 時間攪拌した後、反応混合物を氷水 (50 mL) に注ぎ、10 分間攪拌し、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空濃縮して、357.2 (1.7 g) を固体として得た。

【0849】

357.3の合成

357.2 (1.7 g、4.06 mmol) の DCM (50 mL) 溶液に、DMP (4.28 g、10.1 mmol) を 25℃ で添加した。35℃ で 1 時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (50 mL/50 mL) で反応混合物をクエンチし、DCM (2×30 mL) で抽出した。合一した有機層を飽和 NaHCO₃/Na₂S₂O₃ 水溶液 (50 mL/50 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、357.3 (1.25 g) を固体として得た。

【0850】

357.4の合成

THF (40 mL) 中の MePPh₃Br (10.7 g、30.2 mmol) の混合物に、t-BuOK (3.38 g、30.2 mmol) を N₂ 下、25℃ で添加した。50℃ で 1 時間攪拌した後、357.3 (2.1 g、5.04 mmol) の THF (8 mL) 溶液を 25℃ で添加した。25℃ で 1 時間攪拌した後、20℃ の 10% NH₄Cl 水溶液 (100 mL) で反応混合物をクエンチし、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~10% の EtOAc) により精製して、357.4 (1.7 g、82%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.87–5.81 (m, 1H), 5.44–5.40 (m, 1H), 3.53 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.47–3.37 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.32 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 1.98–1.59 (m, 10H), 1.51–1.34 (m, 6H), 1.26–1.11 (m, 8H), 1.09–0.99 (m, 2H), 0.63 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ_F –66.89 (s, 3F)

【0851】

357.5の合成

357.4 (720 mg、1.7 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、BH₃Me₂S (6.92 mL、6.92 mmol、1M THF 溶液) を 0℃ で添加した。50℃ で

12時間撹拌した後、15℃でエタノール(2.42mL)、0℃でNaOH水溶液(8.3mL、5.0M)、及び0℃で過酸化水素(4.15mL、10M、3.07mmol)の滴下により、反応混合物を順次処理した。78℃で1時間撹拌した後、混合物を15℃に冷却し、飽和Na₂S₂O₃水溶液(100mL)でクエンチした。ヨウ化カリウムデンプン試験紙で反応を調べ、過剰なH₂O₂が破壊されたことを確認した(青色に変化しなかった)。水相をEtOAc(2×100mL)で抽出した。合一した有機相をブライン(2×50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中0~30%のEtOAc)により精製して、357.5(330mg、44%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.03–3.96 (m, 1H), 3.91–3.83 (m, 1H), 3.53 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 2.80–2.51 (m, 1H), 2.23–2.11 (m, 1H), 1.95–1.77 (m, 5H), 1.72–1.55 (m, 6H), 1.51–1.32 (m, 8H), 1.23–1.00 (m, 9H), 0.72 (s, 3H)

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ_F –64.17 (s, 3F)

【0852】

357の合成

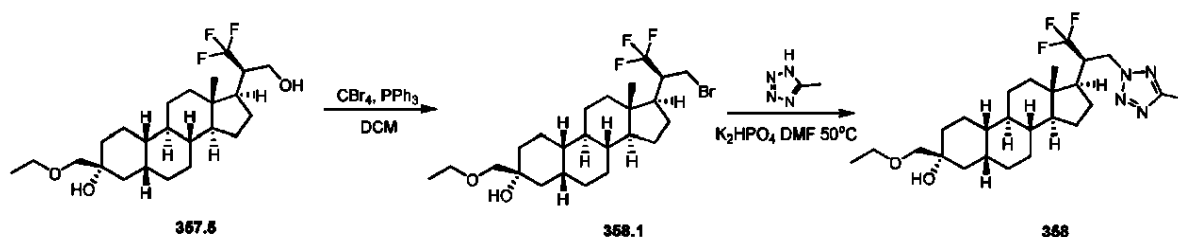
357.5(80mg、0.18mmol)のDMP溶液に、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(25.8mg、0.28mmol)、DEAD(64.3mg、0.37mmol)、及びPPh₃(96.8mg、0.37mmol)を0℃で添加した。15℃で12時間撹拌した後、混合物を濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中0~30%のEtOAc)により精製して、357(70mg、75%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.81 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.60–4.53 (m, 1H), 4.23–4.17 (m, 1H), 3.53 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.47–3.38 (m, 2H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.04–1.97 (m, 1H), 1.92–1.74 (m, 4H), 1.73–1.57 (m, 6H), 1.52–1.35 (m, 6H), 1.31–1.13 (m, 8H), 1.13–1.06 (m, 2H), 0.84 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%; MS ESI C₂₈H₃₉F₃N₃O [M – H₂O + H]⁺に対する計算値490.3, 実測値490.3.

【0853】

実施例358: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) – 3 – (エトキシメチル) – 13 – メチル – 17 – ((R) – 1, 1, 1 – トリフルオロ – 3 – (5 – メチル – 2H – テトラゾール – 2 – イル) プロパン – 2 – イル) ヘキサデカヒドロ – 1H – シクロペンタ [a] フェナントレン – 3 – オール (358) の合成

【化175】



358.1の合成

357.5(370mg、0.86mmol)のDCM(5mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(335mg、1.28mmol)及びCBr₄(424mg、1.28mmol)を15℃で添加した。40℃で1時間撹拌した後、混合物を濃縮した。残渣をフ

ラッシュカラム（PE中0～30%のEtOAc）により精製して、358.1（0.26g、61%）を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ_{H} 3.73–3.65（m, 1H）, 3.59–3.49（m, 3H）, 3.47–3.37（m, 2H）, 2.77–2.58（m, 1H）, 2.56–2.42（m, 1H）, 1.95–1.80（m, 4H）, 1.72–1.36（m, 13H）, 1.30–0.99（m, 10H）, 0.71（s, 3H）. $^{19}\text{F NMR}$ （377 MHz, CDCl_3 ） δ_{F} –64.47（s, 3F）

【0854】

358の合成

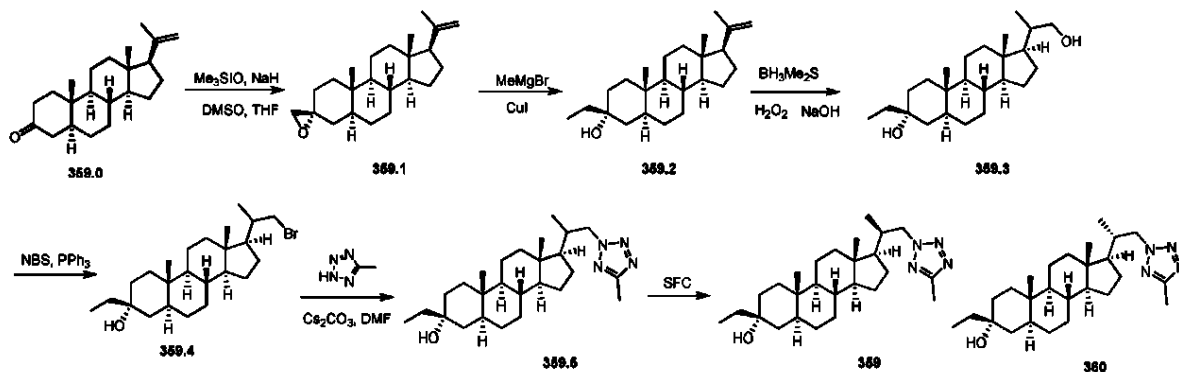
358.1（130mg、0.26mmol）のDMF（3mL）溶液に、5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール（44.1mg、0.52mmol）及び K_2HPO_4 （119mg、0.52mmol）を20℃で添加した。50℃で12時間攪拌した後、混合物を H_2O （10mL）で希釈し、EtOAc（3×10mL）で抽出した。合一した有機相をブライン（5mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中0～30%のEtOAc）により精製して、358（50mg、38%）を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ_{H} 4.83–4.73（m, 2H）, 3.53（q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H）, 3.42（q, $J = 9.2\text{ Hz}$, 2H）, 3.12–3.02（m, 1H）, 2.71（s, 1H）, 2.54（s, 3H）, 1.96–1.86（m, 2H）, 1.83–1.75（m, 3H）, 1.73–1.64（m, 4H）, 1.63–1.60（m, 1H）, 1.52–1.35（m, 6H）, 1.29–1.13（m, 8H）, 1.12–1.00（m, 3H）, 0.83（s, 3H）. LC-ELSD/MS 純度99%；MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ に対する計算値481.3, 実測値481.3.

【0855】

実施例359及び360：（3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R）-3-エチル-10,13-ジメチル-17-（（R）-1-（5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル）プロパン-2-イル）ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール（359）及び（3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R）-3-エチル-10,13-ジメチル-17-（（S）-1-（5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル）プロパン-2-イル）ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール（360）

【化176】



359.1の合成

Me_3SiO （3.12g、14.2mmol）のDMSO（30mL）及びTHF（30mL）溶液に、 NaH （340mg、14.2mmol）を N_2 下、0℃で添加した。1時間攪拌した後、DMSO（30mL）中の359.0（3g、9.53mmol）を添加した。25℃で3時間攪拌した後、反応混合物を水（200mL）に注いだ。反応

混合物を濾過して、359.1 (3.3 g) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.64–2.59 (m, 2H), 2.06–1.98 (m, 2H), 1.88–1.79 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.71–1.65 (m, 3H), 1.60–1.52 (m, 3H), 1.35–1.12 (m, 8H), 1.00–0.76 (m, 8H), 0.57 (s, 3H).

【0856】

359.2の合成

0℃に冷却した、359.1 (4.3 g、13 mmol) のTHF (40 mL) 及びCuI (371 mg、1.95 mmol) の溶液に、MeMgBr (13 mL、3 M、39 mmol) を添加した。0℃で1時間攪拌した後、混合物を水 (30 mL) に注ぎ、EtOAc (2×40 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (40 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0～7%のEtOAc) により精製して、359.2 (3.5 g、78.2%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.15–1.95 (m, 1H), 1.80–1.75 (m, 1H), 1.74–1.60 (m, 4H), 1.59–1.40 (m, 9H), 1.39–1.02 (m, 10H), 1.00–0.78 (m, 7H), 0.74 (s, 3H), 0.56 (s, 3H).

【0857】

359.3の合成

359.2 (3.5 g、10.1 mmol) のTHF (40 mL) 溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (5.04 mL、50.4 mmol、10 M) を0℃で滴下した。25℃で3時間攪拌した後、反応混合物を0℃に冷却し、エタノール (4.6 g、100 mmol)、NaOH水溶液 (15 mL、151 mmol、10 M)、最後に H_2O_2 (15 mL、151 mmol) を滴下して順次処理した。70℃で1時間攪拌した後、混合物をEtOAc (2×40 mL) で抽出した。合一した有機相を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (2×40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、蒸発させ、359.3 (3.5 g) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.75–3.68 (m, 1H), 3.50–3.42 (m, 1H), 1.70–1.60 (m, 8H), 1.59–1.30 (m, 7H), 1.29–1.05 (m, 10H), 1.04–1.00 (m, 3H), 0.99–0.78 (m, 6H), 0.77–0.68 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).

【0858】

359.4の合成

0℃の359.3 (3.5 g、9.65 mmol) のDCM (35 mL) 溶液に、 PPH_3 (3.77 g、14.4 mmol) 及びNBS (2.56 g、14.4 mmol) を添加した。25℃で2時間攪拌した後、反応混合物を水 (35 mL) に添加し、DCM (2×35 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (35 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0～30%のEtOAc) により精製して、359.4 (2 g、48.7%) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.65–3.33 (m, 2H), 1.90–1.75 (m, 2H), 1.74–1.28 (m, 9H), 1.27–1.15 (m, 7H), 1.14–1.00 (m, 7H), 0.99–0.78 (m, 8H), 0.77–0.68 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).

【0859】

359.5の合成

359.4 (700 mg、1.64 mmol) のDMF (5 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3

(1.06 g、3.28 mmol) 及び 5-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール (275 mg、3.28 mmol) を添加した。80℃で16時間攪拌した後、混合物を飽和NH₄Cl (10 mL) に注ぎ、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合一した有機層をLiCl水溶液 (5%水溶液、2×10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~35%のEtOAc) により精製して、359.5 (400 mg、56.8%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.78–4.20 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.26–1.75 (m, 2H), 1.70–1.48 (m, 10H), 1.45–1.20 (m, 10H), 1.20–1.03 (m, 5H), 1.00–0.85 (m, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.69–0.65 (m, 3H).

【0860】

359及び360の分離

SFC (DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm×30 mm、10 μm)、調整溶媒：0.1% NH₃H₂O ETOH、開始B：30%、終了B：30%、流量 (mL/分)：70) により359.5 (567 mg、1.32 mmol) を分離して、359 (304.1 mg、53.8%) 及び360 (184.2 mg、32.5%) を固体として得た。

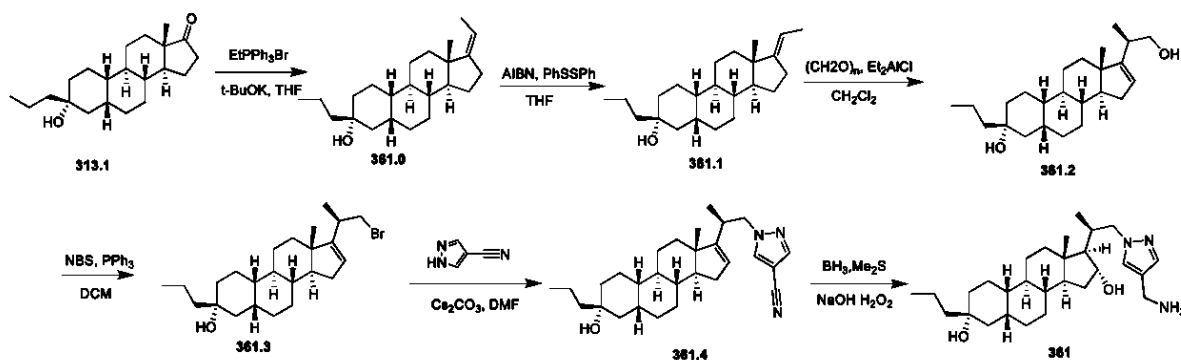
359: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.78–4.73 (m, 1H), 4.28–4.20 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.26–2.20 (m, 1H), 2.00–1.75 (m, 2H), 1.70–1.48 (m, 10H), 1.45–1.20 (m, 10H), 1.20–1.03 (m, 4H), 1.00–0.85 (m, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.69–0.65 (m, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₆H₄₅N₄O [M+H]⁺に対する計算値429実測値429. SFC 99% de.

360: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.56–4.24 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.45–1.88 (m, 3H), 1.55–1.51 (m, 2H), 1.50–1.26 (m, 10H), 1.25–1.00 (m, 12H), 0.88–0.85 (m, 3H), 0.84–0.80 (m, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₆H₄₅N₄O [M+H]⁺に対する計算値429実測値429. SFC 99% de.

【0861】

実施例361: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 16R, 17R) -17-((R)-1-(4-(アミノメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-13-メチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3,16-ジオール (361) の合成

【化177】



361.0の合成

THF (50 mL) 中の EtPPh₃Br (26.5 g、71.4 mmol) の混合物に、t-BuOK (8.01 g、71.4 mmol) を N₂ 下、15℃で添加した。50℃で30分間攪拌した後、313.1 (3.8 g、11.9 mmol) を40℃未満で少しずつ添加した。40℃でさらに1時間攪拌して懸濁液を得た後、15℃の10% NH₄Cl 水溶液 (100 mL) で反応混合物をクエンチし、EtOAc (500 mL) で抽出した。合一した有機相を真空下で濃縮して、固体を得て、これを還流下で MeOH/H₂O (1:1、300 mL) によりトリチュレーションして精製し、361.0 (4.5 g) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.41–2.09 (m, 4H), 1.78–1.71 (m, 3H), 1.66–1.63 (m, 3H), 1.56–1.51 (m, 3H), 1.50–1.42 (m, 3H), 1.37–1.29 (m, 6H), 1.21–1.00 (m, 6H), 0.93 (t, J = 7.28 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H).

【0862】

361.1の合成

窒素ガス保護下で、250 mL の三口フラスコに、乾燥 THF (100 mL)、361.0 (5.5 g、16.6 mmol)、AIBN (1.0 g、6.14 mmol)、及び (PhS)₂ (1.41 g、6.46 mmol) を入れた。65℃で24時間攪拌した後、反応混合物を EtOAc (200 mL) に注ぎ、NaClO (150 mL) で洗浄した。有機相を濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~10% の EtOAc) により精製して、361.1 (5.07 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.10–4.96 (m, 1H), 2.36–2.14 (m, 2H), 1.72 (s, 9H), 1.57–1.38 (m, 10H), 1.30–1.00 (m, 10H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H).

【0863】

361.2の合成

(CH₂O)_n (1.14 g、38.2 mmol) を DCM (20 mL) に攪拌した溶液に、Et₂AlCl (63.8 mL、63.8 mmol、1 M) を -78℃で滴下した。N₂ 下で数分間攪拌した後、361.1 (5.07 g、15.3 mmol) を -78℃で添加した。25℃で12時間攪拌した後、0℃の氷水 (20 mL) で混合物をクエンチし、EtOAc (3×200 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~25% の EtOAc) により精製して、361.2 (2.68 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 5.46 (br s, 1H), 3.60–3.50 (m, 1H), 3.49–3.40 (m, 1H), 2.46–2.33 (m, 1H), 2.08 (ddd, J = 2.8, 6.4, 14.8 Hz, 1H), 1.89–1.61 (m, 7H), 1.55–1.28 (m, 15H), 1.28–1.14 (m, 4H), 1.14–1.10 (m, 3H), 0.98–0.88 (m, 3H), 0.79 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₂₄H₃₉O₁ [M-H₂O+H]⁺ に対する計算値 343.3, 実測値 343.3.

【0864】

361.3の合成

0℃の361.2 (1.65 g、4.57 mmol) の DCM (70 mL) 溶液に、PPh₃ (2.39 g、9.14 mmol) 及び NBS (1.62 g、9.14 mmol) を添加した。25℃で0.5時間攪拌した後、得られた溶液を、1 g の361.2 から調製した別のバッチと合一して処理した。混合物を水 (20 mL) に注いだ。水相を DCM (3×20 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~10

%のEtOAc)により精製して、361.3(2.37g)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.51–5.38 (m, 1H), 4.81 (br d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.50 (dd, $J = 4.0, 9.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.18 (t, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.98 (br d, $J = 15.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.59–2.43 (m, 1H), 2.19–2.07 (m, 1H), 1.90–1.63 (m, 10H), 1.56–1.43 (m, 9H), 1.42–1.28 (m, 12H), 0.96–0.91 (m, 6H), 0.80–0.72 (m, 3H)。

【0865】

361.4の合成

361.3 (1g、2.36mmol)のDMF (20mL)溶液に、 Cs_2CO_3 (1.85g、7.08mmol)及び1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (439mg、4.72mmol)を添加した。80℃で16時間攪拌した後、反応物を水 (10mL)で希釈し、EtOAc (3×10mL)で抽出した。合一した有機相を水 (3×10mL)、ブライン (30mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をカラム (PE中5%~30%のEtOAc)により精製して、361.4 (550mg)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ_{H} 8.36–8.20 (m, 3H), 8.03–7.85 (m, 3H), 4.27–4.22 (m, 1H), 4.06–3.99 (m, 1H), 2.80–2.75 (m, 1H), 2.12–2.05 (m, 1H), 1.81–1.35 (m, 10H), 1.35–0.97 (m, 15H), 0.92 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H), 0.81 (s, 3H)。

【0866】

361の合成

361.4 (550mg、1.26mmol)のTHF (20mL)溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (0.63mL、6.3mmol、10M)を0℃で滴下した。25℃で3時間攪拌した後、得られた無色の懸濁液を0℃に冷却し、エタノール (579mg)、NaOH水溶液 (2.52mL、5M)、及び H_2O_2 (1.26mL、10M)を0℃で滴下して順次処理した。70℃で1時間攪拌した後、得られた無色の懸濁液を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50mL)、ブライン (100mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム: Xtimate C18 150×25mm×5µm、調整溶媒: 水 (0.225%FA) – ACN、開始B: 70、終了B: 100)により精製して、361 (100mg)を油として得た。SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD (250mm×30mm、10µm)、調整溶媒: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH、開始B: 40%、終了B: 40%)により361 (100mg、0.2184mmol)を精製して、361 (11mg、92%)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ_{H} 7.49 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.47 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.18–4.13 (m, 1H), 3.99–3.91 (m, 2H), 3.68–3.55 (m, 3H), 2.13–2.05 (m, 2H), 1.87–1.54 (m, 8H), 1.54–1.25 (m, 10H), 1.25–0.90 (m, 9H), 0.84 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H), 0.75 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 0.69 (s, 3H)。LC-ELSD/MS 純度99%, $\text{MSESI C}_{28}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値458実測値458。

【0867】

実施例362: 1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 16R, 17R)-3, 16-ジヒドロキシ-13-メチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (362)の合成

10

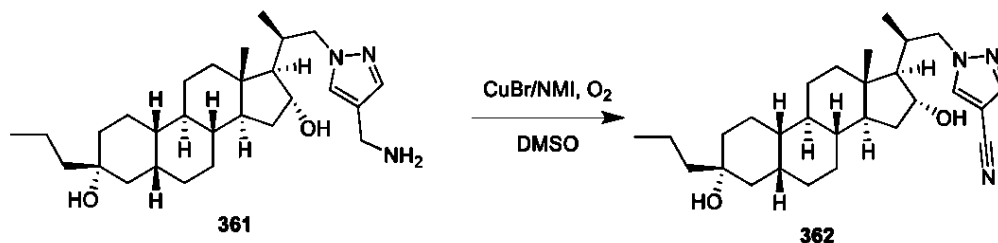
20

30

40

50

【化178】



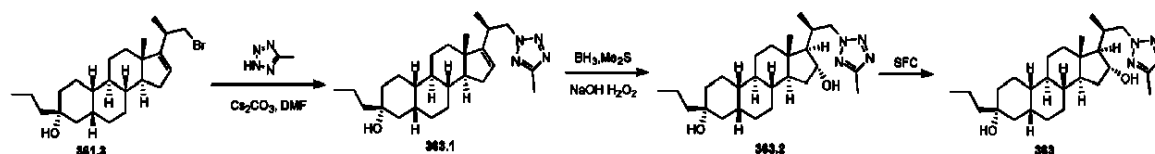
10 mL ナス型シュレンクフラスコに、 CuBr_2 (1.2 mg、0.005462 mmol)、361 (25 mg、0.05462 mmol)、及び NMI (1.34 mg、0.01638 mmol) の DMSO (5 mL) 溶液を添加した。フラスコを排気し、酸素で3回パージした後、酸素で満たしたバルーンにフラスコを取り付けた。100℃で24時間攪拌した後、反応混合物を冷却し、水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (3×15 mL) で抽出した。合一した有機溶液を濃縮し、カラム (EtOAc 中 10%~60% の PE) により精製して、362 (2 mg) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ_{H} 7.18 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 4.36–4.31 (m, 1H), 4.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.86–3.81 (m, 1H), 2.34–2.24 (m, 1H), 1.82–1.56 (m, 10H), 1.56–1.43 (m, 5H), 1.43–1.05 (m, 10H), 1.05–0.85 (m, 9H), 0.74 (s, 3H). LC-ESI/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 454 実測値 454.

【0868】

実施例 363: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 16R, 17R)–13–メチル–17–((R)–1–(5–メチル–2H–テトラゾール–2–イル)プロパン–2–イル)–3–プロピルヘキサデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3, 16–ジオール (363) の合成

【化179】



363.1の合成

361.3 (1.72 g、4.06 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (3.17 g、12.1 mmol) 及び 5–メチル–2H–1, 2, 3, 4–テトラゾール (682 mg、8.12 mmol) を添加した。80℃で16時間攪拌した後、混合物を飽和 NH_4Cl (10 mL) に注ぎ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合一した有機層を水 (2×50 mL)、 LiCl (2×50 mL、5%水溶液)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~50% の EtOAc) により精製して、363.1 (500 mg) を固体として得た。SFC (カラム: Phenomenex–Cellulose–2 (250 mm×30 mm、5 μm); 調整溶媒: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH) により 363.1 (500 mg、1.17 mmol) を精製して、363.1 (280 mg、56.1%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.50 (br s, 1H), 4.56 (dd, $J = 4.8, 13.2$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 9.6, 13.2$ Hz, 1H), 2.89 (br s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.07 (br d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 1.82 (br s, 7H), 1.2

8 (s, 15H), 1.24–1.11 (m, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.80 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{26}H_{41}N_4$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値409.3, 実測値409.3.

【0869】

363.2の合成

361.1 (200mg、0.4687mmol) のTHF (5mL) 溶液に、 BH_3Me_2S (140 μ L、10M、1.40mmol) を25℃で添加した。25℃で16時間攪拌した後、25℃でEtOH (0.272mL、4.68mmol)、0℃でNaOH (0.936mL、5.0M、4.68mmol)、及び H_2O_2 (116 μ L、1.17mmol、30%水溶液) により反応混合物を順次処理した。70℃で1時間攪拌した後、反応物を飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (20mL) でクエンチし、0℃でさらに1時間攪拌した。ヨウ化カリウムデンプン試験紙で反応を調べ、過剰な H_2O_2 が破壊されたことを確認した (青色に変化しなかった)。水相をEtOAc (2 $\times$ 30mL) で抽出した。合一した有機層をブライン (40mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~50%のEtOAc) により精製して、363.2 (116mg) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.70 (dd, $J = 5.2, 13.2$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 9.2, 13.2$ Hz, 1H), 4.25–4.17 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.40 (td, $J = 7.2, 14.4$ Hz, 1H), 1.85–1.62 (m, 10H), 1.55–1.43 (m, 7H), 1.42–0.99 (m, 18H), 0.97–0.90 (m, 6H), 0.78 (s, 3H).

【0870】

363の合成

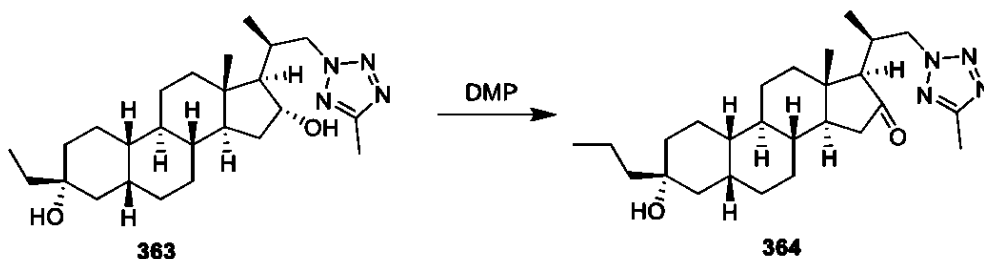
SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm $\times$ 30mm、10 μ m); 調整溶媒: 0.1% NH_3H_2O IPA) により363.2 (110mg、0.2473mmol) を精製して、363 (72.7mg、66.6%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.70 (dd, $J = 4.8, 13.2$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 9.2, 13.2$ Hz, 1H), 4.20 (br d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.49–2.36 (m, 1H), 1.84–1.60 (m, 7H), 1.54–1.42 (m, 6H), 1.40–1.00 (m, 15H), 0.96–0.89 (m, 6H), 0.78 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{26}H_{41}N_4$ $[M-2H_2O+H]^+$ に対する計算値409.3, 実測値409.3.

【0871】

実施例364: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)–3–ヒドロキシ–13–メチル–17–((R)–1–(5–メチル–2H–テトラゾール–2–イル)プロパン–2–イル)–3–プロピルテトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–16 (2H)–オン (364) の合成

【化180】



10

20

30

40

50

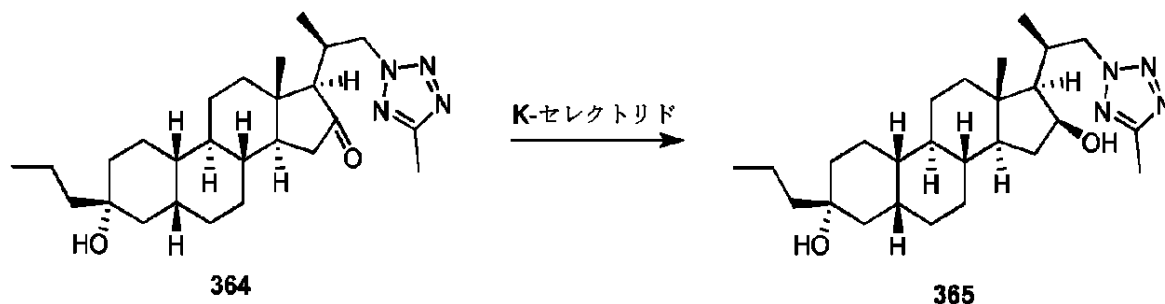
363 (40 mg、0.08995 mmol) の DCM (3 mL) 溶液に、DMP (76.2 mg、0.1799 mmol) を添加した。25℃で2時間攪拌した後、混合物を飽和 NaHCO₃ : Na₂S₂O₃ (v : v = 1 : 1、10 mL) でクエンチし、DCM (2 × 20 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0 ~ 25 % の EtOAc) により精製して、364 (29.6 mg、74.3 %) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.67 (dd, J = 7.6, 13.1 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 7.6, 13.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.51–2.40 (m, 1H), 2.23 (dd, J = 7.6, 17.9 Hz, 1H), 1.88–1.62 (m, 8H), 1.53–1.10 (m, 17H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99 %, MS ESI C₂₆H₄₂N₄O₂Na [M+Na]⁺ に対する計算値 465.3, 実測値 465.3, C₂₆H₄₁N₄O [M-H₂O+H]⁺ に対する計算値 425.4, 実測値 425.4.

【0872】

実施例 365 : (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 16S, 17R) - 13-メチル-17-((R)-1-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-2-イル)-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3, 16-ジオール (365) の合成

【化181】



364 (110 mg、0.248 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、K-セレクトリド (1.24 mL、1.24 mmol、1 M THF 溶液) を N₂ 下、-70℃で滴下した。添加後、混合物を 20℃までゆっくり温めた。混合物を 10 % NH₄Cl (30 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。合一した有機相を 10 % NH₄Cl (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 0 ~ 30 % の EtOAc) により精製して、365 (30.2 mg、27.4 %) を固体として得た。

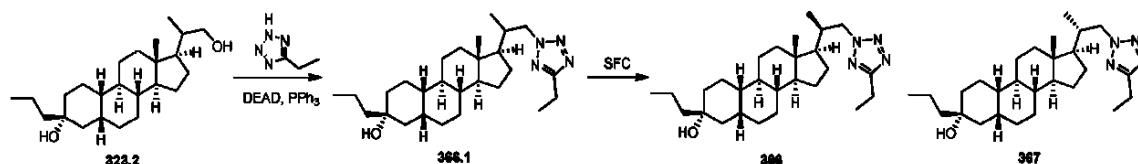
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.84 (dd, J = 4.2, 13.1 Hz, 1H), 4.45–4.30 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.39–2.23 (m, 1H), 1.90 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.83–1.56 (m, 6H), 1.51–1.21 (m, 14H), 1.20–1.09 (m, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99 %, MS ESI C₂₆H₄₀N₄ [M-2H₂O+H]⁺ に対する計算値 409.3, 実測値 409.3.

【0873】

実施例 366 及び 367 : (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) - 17-((R)-1-(5-エチル-2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-2-イル)-13-メチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (366) 及び (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S

， 14 S， 17 R）－ 17－（（ S）－ 1－（ 5－エチル－ 2 H－テトラゾール－ 2－イル）プロパン－ 2－イル）－ 13－メチル－ 3－プロピルヘキサデカヒドロ－ 1 H－シクロペンタ [a] フェナントレン－ 3－オール（ 367）の合成

【化 182】



366.1の合成

323.2（300mg、0.827mmol）のDMF（2mL）溶液に、 PPh_3 （865mg、3.30mmol）、DEAD（574mg、3.30mmol）、及び 5－エチル－ 2 H－ 1， 2， 3， 4－テトラゾール（161mg、1.65mmol）を添加した。25℃で16時間攪拌した後、混合物を水（10mL）に注ぎ、EtOAc（2×20mL）で抽出した。合一した有機相をブライン（10mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中0～15%のEtOAc）により精製して、366.1（170mg、46.4%）を固体として得た。

【0874】

366及び367の合成

SFC（カラム：Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D.、3µm；調整溶媒：0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH；勾配：40%～40%B；流量：2.5mL／分；カラム温度：35℃）により366.1（170mg）を分離して、367（37.9mg、Rt=1.289分）を固体として、及び366（72.7mg、Rt=2.008分）を固体として得た。

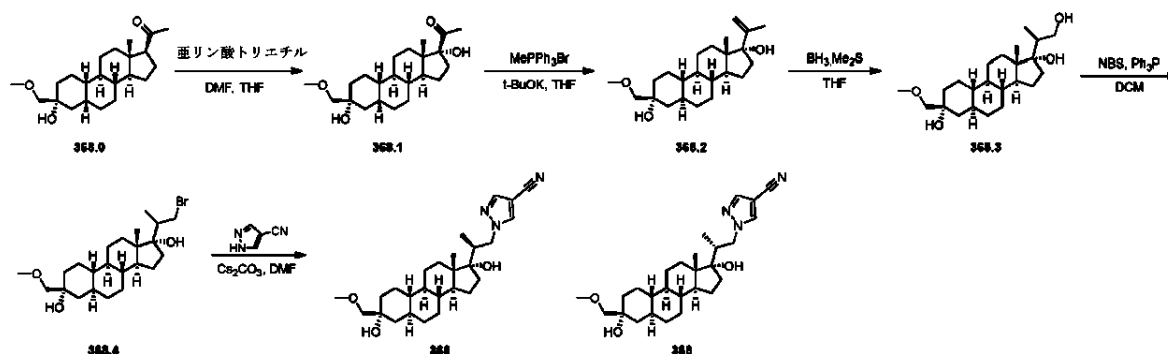
366： ^1H NMR（400MHz， CDCl_3 ） δ_{H} 4.75（dd， $J=4.4$ ，13.2Hz，1H），4.25（dd， $J=10.4$ ，13.1Hz，1H），2.91（q， $J=8$ Hz，2H），2.27－2.19（m，1H），1.93－1.62（m，8H），1.56－1.51（m，2H），1.49－1.44（m，2H），1.36（br t， $J=8.0$ Hz，13H），1.27－1.20（m，2H），1.14－1.03（m，5H），0.93（t， $J=7.2$ Hz，3H），0.81（s，3H），0.70（d， $J=6.4$ Hz，3H）。LC-ELSD／MS 純度99%，MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{N}_4$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値425.4，実測値425.4。SFC 99% de.

367： ^1H NMR（400MHz， CDCl_3 ） δ_{H} 4.53（dd， $J=13.3$ Hz，4.0Hz，1H），4.29（dd， $J=13.2$ Hz，9.6Hz，1H），2.91（q， $J=8.0$ Hz，2H），2.10－2.18（m，1H），1.91－2.02（m，2H），1.61－1.82（m，6H），1.43－1.49（m，3H），1.21－1.41（m，14H），0.98－1.20（m，7H），0.93 t， $J=7.3$ Hz，3H），0.84（d， $J=6.4$ Hz，3H），0.72（s，3H）。LC-ELSD／MS 純度99%，MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{N}_4$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値425.4，実測値425.4。SFC 99% de

【0875】

実施例368及び369：1－（（ R）－ 2－（（ 3 R， 5 S， 8 R， 9 R， 10 S， 13 S， 14 S， 17 S）－ 3， 17－ジヒドロキシ－ 3－（メトキシメチル）－ 13－メチルヘキサデカヒドロ－ 1 H－シクロペンタ [a] フェナントレン－ 17－イル）プロピル）－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボニトリル（368）及び1－（（ S）－ 2－（（ 3 R， 5 S， 8 R， 9 R， 10 S， 13 S， 14 S， 17 S）－ 3， 17－ジヒドロキシ－ 3－（メトキシメチル）－ 13－メチルヘキサデカヒドロ－ 1 H－シクロペンタ [a]

フェナントレン-17-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(369)の合成
【化183】



368.1の合成

t-ブタノール(2.5mL)とDMF(3mL)の混合物中のNaH(228mg、油中60%、5.72mmol)の懸濁液をN₂下、-25℃で撹拌した。撹拌した懸濁液に、無水THF(10mL)とDMF(1mL)の混合物中の垂リン酸トリエチル(142mg、0.842mmol)及び368.0(1g、2.86mmol)を添加した。-25℃で2時間撹拌した後、反応混合物を酢酸で中和し、DCM(100mL)及び水(50mL)で希釈した。水層を分離し、DCM(2×100mL)で抽出した。合一した有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラム(PE中0~20%のEtOAc)により精製して、368.1(600mg)を固体として得て、さらにこれをSFC(カラム:DAICEL CHIRALCEL OD(250mm×30mm、10μm);調整溶媒:0.1%NH₃H₂O ETOH;開始B:20%;終了B:20%)により精製して、688.1(180mg、45%)を固体として得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H 3.38(s, 3H), 3.18(s, 2H), 2.71-2.59(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.06-1.92(m, 1H), 1.89-1.59(m, 10H), 1.49-0.94(m, 10H), 0.72(s, 5H).

【0876】

368.2の合成

THF(15mL)中のMePPh₃Br(1.76g、4.93mmol)の混合物に、t-BuOK(552mg、4.93mmol)をN₂下、25℃で添加した。25℃で30分間撹拌した後、THF(5mL)中の368.1(180mg、0.493mmol)を添加した。60℃で3時間撹拌した後、反応混合物を冷却し、NH₄Cl(50mL)に注ぎ、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合一した有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中0~10%のEtOAc)により精製して、368.2(140mg)を固体として得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H 4.98(s, 1H), 4.91(d, J = 1.3Hz, 1H), 3.38(s, 3H), 3.18(s, 2H), 2.39(ddd, J = 3.4, 11.6, 14.6Hz, 1H), 1.83(s, 5H), 1.79-1.62(m, 6H), 1.61-1.60(m, 1H), 1.54-1.34(m, 4H), 1.29-0.94(m, 9H), 0.81-0.65(m, 2H), 0.64(s, 3H).

【0877】

368.3の合成

368.2(140mg、0.386mmol)のTHF(5mL)溶液に、BH₃Me₂S(0.0772mL、10M、0.772mmol)を25℃で添加した。50℃

で16時間攪拌した後、0℃でEtOH (0.337 mL、5.79 mmol)、NaOH (1.15 mL、5.0 M、5.79 mmol)、及びH₂O₂ (0.577 mL、5.79 mmol、30%水溶液)の滴下により反応混合物を順次処理した。70℃で1時間攪拌した後、混合物を水(30 mL)に注ぎ、EtOAc (2×30 mL)で抽出した。合一した有機層を飽和Na₂S₂O₃ (30 mL)、ブライン (30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、368.3 (50 mg)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4.06–4.00 (m, 1H), 3.67–3.54 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.87–1.61 (m, 1H), 1.48–1.34 (m, 3H), 1.29–1.11 (m, 10H), 1.29–1.11 (m, 10H), 1.03–0.98 (m, 3H), 0.91–0.84 (m, 2H), 0.76 (s, 5H).

【0878】

368.4の合成

0℃の368.3 (50 mg、0.131 mmol)のDCM (5 mL)溶液に、PPH₃ (68.7 mg、0.262 mmol)及びNBS (46.1 mg、0.262 mmol)を添加した。25℃で2時間攪拌した後、混合物を水(20 mL)に注ぎ、DCM (3×20 mL)で抽出した。合一した有機相をブライン (2×50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~30%のEtOAc)により精製して、368.4 (100 mg)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.79–3.58 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 1.42 (br s, 1H), 1.31–1.20 (m, 6H), 1.11 (br d, J = 6.3 Hz, 5H), 0.99 (br s, 4H), 0.93–0.83 (m, 4H), 0.81–0.59 (m, 5H), 0.07 (d, J = 1.8 Hz, 7H), 0.14–0.01 (m, 1H).

【0879】

368及び369の合成

368.4 (100 mg、0.225 mmol)のDMF (5 mL)溶液に、Cs₂CO₃ (177 mg、0.675 mmol)及び1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (41.8 mg、0.450 mmol)を添加した。80℃で16時間攪拌した後、反応混合物を飽和NH₄Cl (50 mL)に注ぎ、EtOAc (3×50 mL)で抽出した。合一した有機層をLiCl (100 mL、5%水溶液)、ブライン (2×100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。SFC (カラム: Welch Xti mate C18 150*2.5 mm*5 μm; 調整溶媒: 水 (0.05% NH₃H₂O) – ACN; 開始B: 60%; 終了B: 90%)により残渣を精製して、368 (2.5 mg、2%)を固体として、及び369 (1.1 mg、1%)を固体として得た。

368: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.79 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 4.42–4.27 (m, 1H), 4.10–3.95 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.46–2.35 (m, 1H), 2.03–1.94 (m, 2H), 1.86–1.79 (m, 1H), 1.77–1.69 (m, 4H), 1.68–1.59 (m, 5H), 1.29–0.95 (m, 11H), 0.81 (s, 3H), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.74–0.66 (m, 2H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₇H₄₀N₃O₂ [M-H₂O+H]⁺に対する計算値438.3実測値438.3.

369: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.82–7.72 (m, 2H), 4.54–4.40 (m, 1H), 4.05–3.88 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.50–2.37 (m, 1H), 2.04–1.61 (m, 9H), 1.60 (s, 2H), 1.25 (s, 13H)

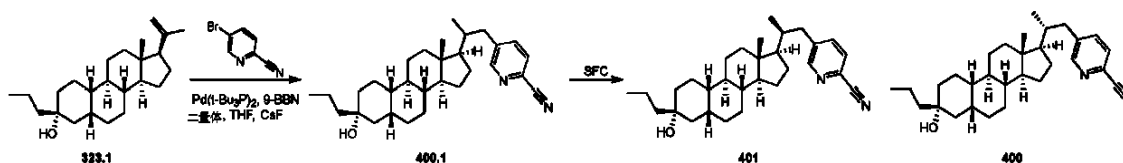
), 0.91 (s, 3H), 0.74 (br d, $J = 6.5$ Hz, 4H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{27}H_{40}N_3O_2$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値438.3 実測値438.3.

【0880】

実施例400及び401: 5-(S)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-13-メチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)ピコリノニトリル(401)及び5-(R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-13-メチル-3-プロピルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)ピコリノニトリル(400)の合成

10

【化184】



400.1の合成

323.1 (500mg、1.45mmol)のTHF (15mL)溶液に、9-BBN二量体(529mg、2.17mmol)を N_2 下、15℃で添加した。75℃で3時間攪拌した後、6-ブロモピリジン-2-カルボニトリル(625mg、3.42mmol)、CsF (516mg、3.42mmol)、及び $Pd(t-Bu_3P)_2$ (87.3mg、0.171mmol)を添加した。75℃で16時間攪拌した後、混合物を氷水(50mL)に注ぎ、EtOAc (3×40mL)で抽出した。合一した有機相をブライン(2×100mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中0~30%のEtOAc)により精製して、400.1 (600mg)を固体として得た。

20

【0881】

400及び401の分離

30

SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm、10μm)、調整溶媒: 0.1% NH_3H_2O ETOH、開始B: 55%、終了B: 55%、勾配時間(分)、100%B保持時間(分)、流量(mL/分): 80)により400.1 (400mg、0.8914mmol)を分離して、400 (129.5mg、32.3%、ピーク1、 $R_t = 0.860$ 分)を固体として、及び401 (25.6mg、6.41%、ピーク2、 $R_t = 2.286$ 分)を固体として得た。

400: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.50 (s, 1H), 7.66–7.53 (m, 2H), 2.93 (dd, $J = 3.2, 13.4$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J = 10.4, 13.6$ Hz, 1H), 2.09–1.90 (m, 2H), 1.83–1.59 (m, 7H), 1.55–1.26 (m, 14H), 1.25–0.99 (m, 7H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{30}H_{43}N_2$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値431.3, 実測値431.3. SFC 99% de.

40

401: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.50 (s, 1H), 7.71–7.48 (m, 2H), 3.19 (dd, $J = 3.6, 13.6$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 11.2, 13.6$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.91–1.58 (m, 8H), 1.53–1.19 (m, 16H), 1.15–1.00 (m, 5H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.69 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)

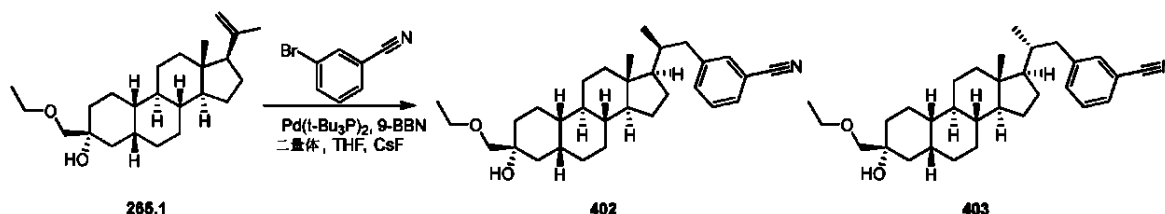
50

・ LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{30}H_{43}N_2$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値431.4, 実測値431.4. SFC100% de.

【0882】

実施例402及び403: 3-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)ベンゾニトリル(402)及び3-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)ベンゾニトリル(403)の合成

【化185】



N_2 下、15℃の265.1(300mg、0.831mmol)のTHF(15mL)溶液に、9-BBN二量体(202mg、0.831mmol)を添加した。75℃で3時間攪拌した後、反応混合物を15℃に冷却し、3-ブロモベンゾニトリル(302mg、1.66mmol)、CsF(252mg、1.66mmol)、及びPd(t-Bu₃P)₂(42.4mg、83.1mmol)を混合物に添加した。75℃で16時間攪拌した後、反応物を冷却し、水(30mL)でクエンチし、EtOAc(3×30mL)で抽出した。合一した有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、シリカゲルパッドに通して濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中0~30%のEtOAc)により精製して、固体を得た。SFC(カラム:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm、10μm);調整溶媒:0.1%NH₃H₂O ETOH、開始B:55%、終了B:55%、勾配時間(分)、100%B保持時間(分)、流量(mL/分):70)によりジアステレオマーを分離して、402(13.1mg、4%、Rt=2.613分)及び403(95.1mg、28%、Rt=1.596分)をいずれも固体として得た。2つのジアステレオマーは、C21-Meの¹H NMRに基づいて割り当てた(C21以下のMeは、C21以上の異性体よりも低磁場側である)。

402: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.49 (br s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (br d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.56 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.20 (br d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.73 (br s, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.02 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.92-1.65 (m, 4H), 1.53-1.27 (m, 12H), 1.25-1.08 (m, 11H), 0.82 (s, 3H), 0.70 (br d, J = 6.3 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{31}H_{45}NO_2Na$ $[M+Na]^+$ に対する計算値486.3 実測値486.3. SFC: 100% de.

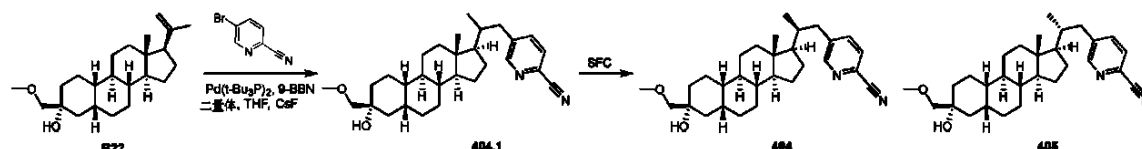
403: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.49-7.45 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.53 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 9.3 Hz, 2H), 2.91 (dd, J = 2.9, 13.4 Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.11 (dd, J = 10.5, 13.6 Hz, 1H), 2.04-1.91 (m, 2H), 1.87-1.61 (m, 7H), 1.52-1.26 (m, 8H), 1.24-1.01 (m, 11H), 0.78 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $C_{31}H_{45}N$

O_2Na $[\text{M} + \text{Na}]^+$ に対する計算値 486.3 実測値 486.3. SFC: 100% de.

【0883】

実施例 404 及び 405: 5-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)ピコリノニトリル (404) 及び 5-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)ピコリノニトリル (405) の合成

【化186】



404.1 の合成

窒素雰囲気下、15℃のB22 (500mg、1.44mmol) のTHF (15mL) 溶液に、9-BBN二量体 (524mg、2.15mmol) を添加した。55℃で3時間攪拌した後、5-ブロモピリジン-2-カルボニトリル (523mg、2.86mmol)、CsF (431mg、2.86mmol)、及びPd(t-Bu₃P)₂ (72.9mg、0.1430mmol) を混合物に添加した。55℃で16時間攪拌した後、混合物をH₂O (40mL) でクエンチし、EtOAc (50mL) で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮し、フラッシュカラム (PE中0~25%のEtOAc) により精製して、404.1 (85mg) を固体として得た。

LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₉H₄₁N₂O [M-H₂O+H]⁺ に対する計算値 450.3, 実測値 450.3.

【0884】

404及び405の合成

SFC (カラムDAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm、10µm); 調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O IPA) により404.1 (480mg、0.9723mmol) を精製して、404 (17.6mg、7.04%、R_t=2.394分) 及び405 (142.1mg、56.8%、R_t=0.842分) をいずれも固体として得た。

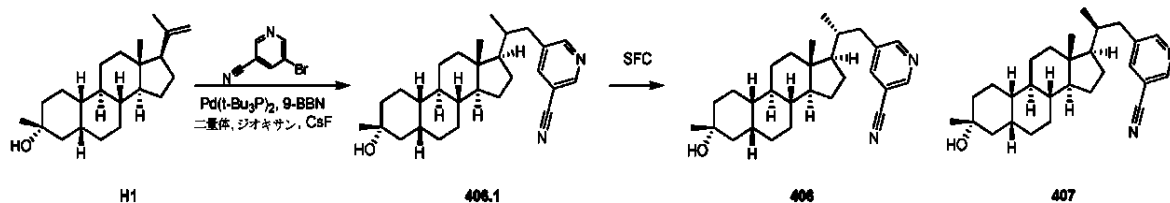
404: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 8.50 (s, 1H), 7.63-7.49 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 5H), 3.27-3.12 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.27-2.10 (m, 1H), 1.98 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.91-1.61 (m, 8H), 1.45-1.05 (m, 16H), 0.79 (s, 3H), 0.69 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₉H₄₁N₂O [M-H₂O+H]⁺ に対する計算値 433.3, 実測値 433.3.

405: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 8.50 (s, 1H), 7.63-7.49 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 5H), 2.93 (dd, J = 3.2, 13.3 Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.20 (dd, J = 10.4, 13.6 Hz, 1H), 2.11-1.64 (m, 8H), 1.46-0.95 (m, 17H), 0.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₉H₄₁N₂O [M-H₂O+H]⁺ に対する計算値 433.3, 実測値 433.3.

【0885】

実施例 406 及び 407: 5-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S,

13R, 14S, 17R) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) プロピル) ニコチノニトリル (406) 及び 5-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) プロピル) ニコチノニトリル (407) の合成【化187】



10

406. 1の合成

窒素雰囲気下、15℃のH1 (400mg、1.26mmol) のジオキサン (10mL) 溶液に、9-BBN二量体 (461mg、1.89mmol) を添加した。75℃で3時間攪拌した後、5-ブロモピリジン-3-カルボニトリル (461mg、2.52mmol)、CsF (380mg、2.52mmol)、及びPd(t-Bu₃P)₂ (64.3mg、126μmol) を添加した。75℃で16時間攪拌した後、反応物を冷却し、水 (30mL) でクエンチし、EtOAc (3×30mL) で抽出した。合一した有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、生成物を得た。生成物をフラッシュカラム (PE中0~50%のEtOAc) により精製して、406. 1を固体として得た。

20

【0886】

406及び407の分離

SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250mm×30mm、5μm) ; 調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O ETOH IPA; 開始B: 20%; 終了B: 30%) により406. 1を分離して、406 (122.8mg、40.8%、P1、Rt=2.761分)、407 (38.2mg、12.7%、P2、Rt=3.092分) をいずれも固体として得た。

30

406: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 8.71 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J=1.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, J=2.8, 14.6 Hz, 1H), 2.19 (dd, J=10.4, 14.0 Hz, 1H), 2.06-1.91 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 3H), 1.72-1.59 (m, 4H), 1.52-1.33 (m, 8H), 1.31-1.09 (m, 12H), 0.81 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%超, 分析SFC: 98.36% de; MS ESI C₂₈H₄₁N₂O [M+H]⁺に対する計算値421.3, 実測値421.3.

407: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 8.71 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 3.17 (dd, J=3.6, 13.6 Hz, 1H), 2.16 (dd, J=11.2, 13.6 Hz, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 4H), 1.71-1.59 (m, 4H), 1.51-1.35 (m, 10H), 1.31-1.15 (m, 10H), 0.80 (s, 3H), 0.70 (d, J=6.4 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%超, 分析SFC: 96.36% de; MS ESI C₂₈H₃₉N₂ [M-H₂O+H]⁺に対する計算値403.3, 実測値403.3.

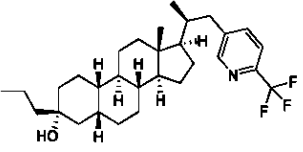
40

【0887】

以下の実施例は、列記した臭化物及び適切なSMを用いて、実施例400~407と同

50

様に合成した。ジアステレオマーは、C 2 1 – M e の $^1\text{H NMR}$ に基づいて割り当てた。
【表 9 – 1】

実施例	SM	臭化物	構造	分析
410	323.1	5-プロ モ -2-(ト リフル オロメ		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δH 8.50 (s, 1H), 7.77-7.47 (m, 2H), 3.20 (dd, $J = 3.6, 13.8$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J = 11.2, 13.4$ Hz, 1H), 2.01 (br d, $J = 12.4$ Hz, 1H),

10

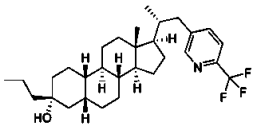
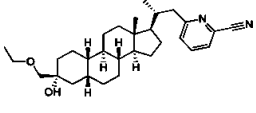
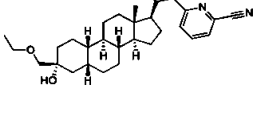
20

30

40

50

【表 9 - 2】

		チル) ピリジ ン		1.92-1.64 (m, 7H), 1.50-1.25 (m, 15H), 1.18-1.00 (m, 6H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 0.80 (s, 3H), 0.70 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C ₃₀ H ₄₃ F ₃ N [M-H ₂ O+H] ⁺ に対する計算値 474.3, 実測値 474.3. SFC 100% de.
411				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 8.50 (s, 1H), 7.69-7.54 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 2.8, 13.6 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 10.4, 13.6 Hz, 1H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.85-1.59 (m, 7H), 1.55-1.23 (m, 15H), 1.22-0.98 (m, 7H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C ₃₀ H ₄₃ F ₃ N [M-H ₂ O+H] ⁺ に対する計算値 474.3, 実測値 474.3. SFC 100%de.
412	265.1	6-プロ モピコ リノニ トリル		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 7.74-7.65 (m, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.43 (q, J = 9.3 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 3.4, 13.4 Hz, 1H), 2.69 (br s, 1H), 2.37 (dd, J = 10.4, 13.2 Hz, 1H), 2.03-1.59 (m, 10H), 1.51-1.25 (m, 8H), 1.23-0.93 (m, 11H), 0.80 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C ₃₀ H ₄₅ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ に対する計算値 465.3 実測値 465.3. SFC: 100% de.
413	265.1	6-プロ モピコ リノニ トリル		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 7.74-7.62 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.43 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 3.28 (dd, J = 4.0, 13.2 Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.38 (dd, J = 10.8, 13.2 Hz, 1H), 1.99

10

20

30

40

50

【表 9 - 3】

414	265.1	3-プロ モ-6-メ チルピ コリノ ニトリ ル		(br d, J=13.2 Hz, 2H), 1.92-1.71 (m, 4H), 1.67-1.60 (m, 3H), 1.51-1.29 (m, 8H), 1.28-1.02 (m, 11H), 0.80 (s, 3H), 0.69 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₃₀H₄₅N₂O₂ [M+H]⁺ に対する計算値 465.3 実測値 465.3. SFC: 100% de. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δH 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.53 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.43 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 3.28 (dd, J = 4.1, 13.4 Hz, 1H), 2.70 (br s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.35 (dd, J = 11.2, 13.4 Hz, 1H), 2.02 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.90-1.61 (m, 8H), 1.52-1.18 (m, 15H), 1.13-1.04 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.70 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₃₁H₄₅N₂O [M+H-H₂O]⁺ に対する計算値 461.3 実測値 461.3. SFC: 99% de.
415	265.1	3-プロ モ-6-メ チルピ コリノ ニトリ ル		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δH 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.55 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 3.16-3.02 (m, 1H), 2.72 (br s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.33 (dd, J = 10.9, 13.7 Hz, 1H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.89-1.61 (m, 8H), 1.23 (br t, J = 7.0 Hz, 18H), 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₃₁H₄₅N₂O [M+H-H₂O]⁺ に対する計算値 461.3 実測値 461.3. SFC: 99% de.
416	265.1	2-プロ モベン ゾニト リル		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δH 7.59 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.25 (br s, 1H), 3.53 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.43 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 3.13 (dd, J = 3.0, 13.3 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 11.2, 13.2 Hz, 1H), 2.09-1.91 (m, 2H),

10

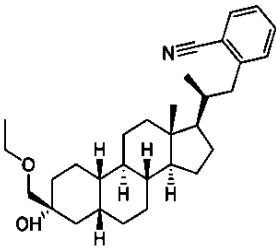
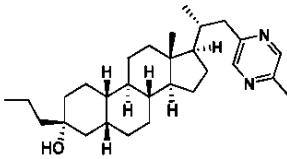
20

30

40

50

【表 9 - 4】

				1.86-1.57 (m, 10H), 1.52-1.17 (m, 14H), 1.16-0.94 (m, 6H), 0.71 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{29}H_{38}N$ $[M-EtOH-H_2O+H]^+$ に対する計算値 400.3 実測値 400.3. SFC: 100% de.
417	265.1	2-プロ モベン ゾニト リル		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ H 7.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.56 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.45 (q, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.34 (dd, $J = 4.2, 13.4$ Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.49-2.34 (m, 1H), 2.06 (br d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.97-1.60 (m, 9H), 1.53-1.26 (m, 9H), 1.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 1.20-1.01 (m, 5H), 0.87 (s, 3H), 0.71 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{29}H_{38}N$ $[M-EtOH-H_2O+H]^+$ に対する計算値 400.3 実測値 400.3. SFC: 100% de.
418	323.1	2-プロ モ-5-メ チルピ ラジン		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ H 0.71 (s, 3H) 0.82 (d, $J=6.53$ Hz, 3H) 0.93 (t, $J=7.28$ Hz, 3H) 1.13-0.99 (m, 5H) 1.25-1.13 (m, 3H) 1.34 (br s, 7H) 1.46-1.36 (m, 5H) 1.55-1.4 (m, 4H) 1.74-1.67 (m, 1H) 1.81-1.74 (m, 2H) 1.91-1.81 (m, 1H) 1.99-1.91 (m, 2H) 2.32 (dd, $J=13.43, 10.16$ Hz, 1H) 2.52 (s, 3H) 3.00-2.94 (m, 1H) 8.27 (d, $J=1.25$ Hz, 1H) 8.38 (s, 1H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{29}H_{47}N_2O$ $[M+H]^+$ に対する計算値 439.4 実測値 439.4.

10

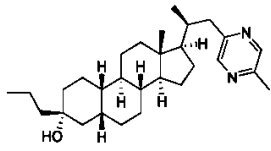
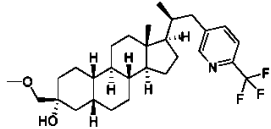
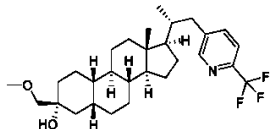
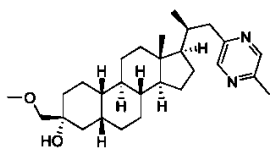
20

30

40

50

【表 9 - 5】

419				LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{29}H_{47}N_2O$ $[M+H]^+$ に対する計算値 439.4 実測値 439.4.
420	B22	5-プロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ H 8.50 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 3.43-3.33 (m, 5H), 3.20 (br d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.19 (dd, $J = 11.2, 13.6$ Hz, 1H), 2.01 (br d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.92-1.60 (m, 9H), 1.42-1.05 (m, 15H), 0.84-0.84 (m, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{29}H_{41}F_3NO$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値 476.3, 実測値 476.3.
421				^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ H 8.50 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 3.43-3.33 (s, 5H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.87-1.59 (m, 8H), 1.49-0.93 (m, 15H), 0.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{29}H_{41}F_3NO$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値 476.3, 実測値 476.3.
422	B22	2-プロモ-5-メチルピラジン		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ H 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 3.43-3.35 (m, 5H), 3.21 (br d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.06-1.74 (m, 7H), 1.42-0.96 (m, 18H), 0.81 (s, 3H), 0.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{28}H_{45}N_2O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値 441.3, 実測値 441.3.

10

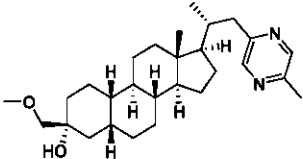
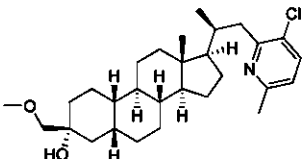
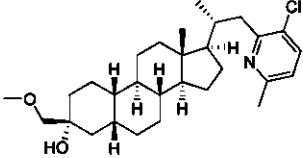
20

30

40

50

【表 9 - 6】

423				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 3.45-3.38 (m, 5H), 2.99 (dd, J = 2.8, 13.2 Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.34 (dd, J = 10.4, 13.4 Hz, 1H), 2.07-1.68 (m, 7H), 1.53-0.96 (m, 18H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C ₂₈ H ₄₅ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ に対する計算値 441.3, 実測値 441.3.
424	B22	2,3-ジクロロ-6-メチルピリジン		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.43-3.36 (m, 5H), 3.33 (dd, J=4.7, 12.8 Hz, 1H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.19-1.99 (m, 2H), 1.91-1.59 (m, 7H), 1.50-1.03 (m, 16H), 0.82 (s, 3H), 0.69 (d, J=6.6 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C ₂₉ H ₄₅ ClNO ₂ [M+H] ⁺ に対する計算値 474.3 実測値 474.3. SFC: 100% de.
425				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.43-3.36 (m, 5H), 3.03 (dd, J=4.7, 12.8 Hz, 1H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.85-1.59 (m, 13H), 1.56-1.03 (m, 18H), 0.80 (s, 3H), 0.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C ₂₉ H ₄₅ ClNO ₂ [M+H] ⁺ に対する計算値 474.3 実測値 474.3. SFC: 100% de.

10

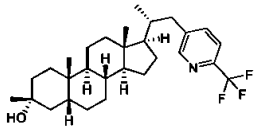
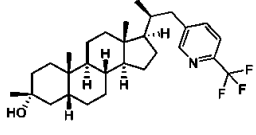
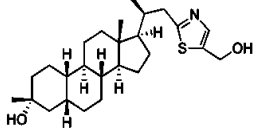
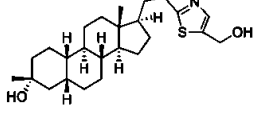
20

30

40

50

【表 9 - 7】

426	305.2	5-プロ モ -2-(ト リフル オロメ チル) ピリジ ン		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 8.50 (s, 1 H), 7.57-7.65 (m, 2 H), 2.98-2.88 (m, 1 H), 2.26-2.16 (m, 1 H), 1.56-2.06 (m, 8 H), 1.35-1.50 (m, 8 H), 1.00-1.26 (m, 12 H), 0.94 (s, 3 H), 0.81 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 0.68 (s, 3 H). LC-ELSD/MS: 純度 99%, 分析 SFC: 100% de; MS ESI C ₂₉ H ₄₁ F ₃ N [M-H ₂ O+H] ⁺ に対する計算値 460.3, 実測値 460.3.
427				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 8.50 (s, 1 H), 7.57-7.64 (m, 2 H), 3.25-3.10 (m, 1 H), 2.24-2.13 (m, 1 H), 1.63-2.06 (m, 8 H), 1.37-1.50 (m, 8 H), 1.05-1.26 (m, 12 H), 0.96 (s, 3 H), 0.78 (s, 3 H), 0.70 (d, J=6.4 Hz, 3 H). LC-ELSD/MS: 純度 99%, 分析 SFC: 99% de; MS ESI C ₂₉ H ₄₁ F ₃ N [M-H ₂ O+H] ⁺ に対する計算値 460.3, 実測値 460.3.
428	H1	(2-プロ モチア ゾール -5-イ ル)メ タノー ル		¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃) δH 7.03 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.36 (dd, J=3.6, 14.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, J=10.0, 13.6 Hz, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.51-1.33 (m, 8H), 1.32-1.02 (m, 15H), 0.83 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99%超, 分析 SFC: 100% de. MS ESI C ₂₆ H ₄₂ NO ₂ S [M+H] ⁺ に対する計 算値 432.3, 実測値 432.3.
429				¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃) δH 7.03 (s, 1H), 4.74 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.12 (dd, J=3.2, 14.4 Hz, 1H), 2.63 (dd, J=10.4, 14.8 Hz, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.02-1.77 (m, 6H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.52-1.20 (m, 15H), 1.18-1.00 (m, 6H), 0.94 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.72

10

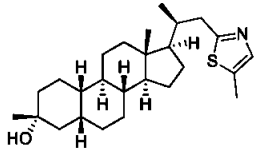
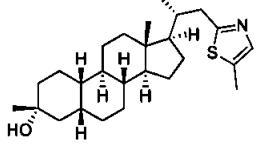
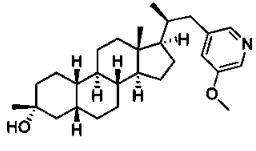
20

30

40

50

【表 9 - 8】

				(s, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99% 超, 分析 SFC: 99.28% de. MS ESI $C_{26}H_{42}NO_2S$ $[M+H]^+$ に対する計算値 432.3, 実測値 432.3.
430	H1	2-プロ モ-5-メ チルチ アゾー ル		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ H 7.28 (s, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.00-1.76 (m, 7H), 1.68-1.58 (m, 3H), 1.49-1.32 (m, 8H), 1.30-1.09 (m, 11H), 0.83 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.77 (s, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99%超, H-NMR に基づく de 100%. MS ESI $C_{26}H_{42}NOS$ $[M+H]^+$ に対する計算値 416.3, 実測値 416.3.
431	H1			^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ H 7.29 (s, 1H), 3.06 (dd, $J=3.2, 14.4$ Hz, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.01-1.77 (m, 7H), 1.50-1.32 (m, 9H), 1.31-1.05 (m, 13H), 0.94 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.72 (s, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99% 超, 分析 SFC: 100% de. MS ESI $C_{26}H_{42}NOS$ $[M+H]^+$ に対する計算値 416.3, 実測値 416.3.
432	H1	3-プロ モ-5-メ トキシ ピリジ ン		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ H 8.13 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.11 (dd, $J=4.0, 13.6$ Hz, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.51-1.36 (m, 7H), 1.32-1.23 (m, 9H), 1.13-1.02 (m, 5H), 0.80 (s, 3H), 0.70 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99%超, 分析 SFC: 98.80% de. MS ESI $C_{28}H_{44}NO_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値 426.3, 実測値 426.3.

10

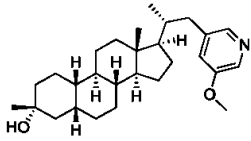
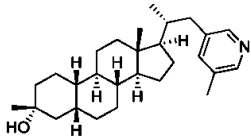
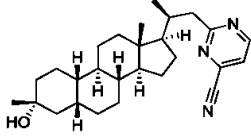
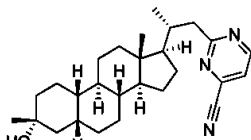
20

30

40

50

【表 9 - 9】

433				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 8.13 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.85 (dd, J=2.8, 13.6 Hz, 1H), 2.14-1.92 (m, 3H), 1.89-1.68 (m, 4H), 1.52-1.30 (m, 9H), 1.27-1.02 (m, 14H), 0.81 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99%超, 分析 SFC: 95.04% de. MS ESI C ₂₈ H ₄₄ NO ₂ [M+H] ⁺ に対する計算値 426.3, 実測値 426.3.
434	H1	3-プロモ-5-メチルピリジン		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 8.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 2.83 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.09 - 1.92 (m, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.65 - 1.59 (m, 3H), 1.51 - 1.32 (m, 8H), 1.32 - 1.00 (m, 14H), 0.80 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99%超, 分析 SFC: 99.84% de. MS ESI C ₂₈ H ₄₄ NO [M+H] ⁺ に対する計算値 410.3, 実測値 410.3.
435	H1	2-プロモピリジン-4-カルボニトリル		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 8.88 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, J=4.0, 13.2 Hz, 1H), 2.63 (dd, J=10.4, 13.2 Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 4H), 1.68-1.59 (m, 3H), 1.51-1.32 (m, 8H), 1.29-1.06 (m, 12H), 0.81 (s, 3H), 0.73 (d, J=6.4 Hz, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99%超, 分析 SFC: 99.02% de. MS ESI C ₂₇ H ₄₀ N ₃ O [M+H] ⁺ に対する計算値 422.3, 実測値 422.3.
436				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 8.88 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.18 (dd, J=3.6, 13.2 Hz, 1H), 2.64 (dd, J=10.4, 13.6 Hz, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 3H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.51-1.34

10

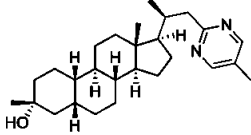
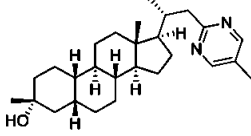
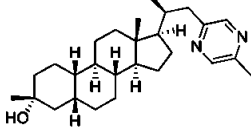
20

30

40

50

【表 9 - 10】

				(m, 8H), 1.33-1.08 (m, 12H), 0.85 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99%超, 分析 SFC: 100% de. MS ESI $C_{27}H_{37}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値 404.3, 実測値 404.3.
437	H1	2-プロモ-5-メチルピリミジン		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ H 8.49 (s, 2H), 3.35 (dd, J=4.0, 12.8 Hz, 1H), 2.51 (dd, J=10.8, 13.2 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 4H), 1.91-1.77 (m, 4H), 1.50-1.31 (m, 8H), 1.30-1.07 (m, 11H), 0.81 (s, 3H), 0.72 (d, J=7.8 Hz, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99%超, 分析 SFC: 98.90% de. MS ESI $C_{27}H_{43}N_2O$ $[M+H]^+$ に対する計算値 411.3, 実測値 411.3.
438				^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ H 8.49 (s, 2H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.50 (dd, J=10.8, 13.2 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.14-2.02 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 3H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.50-1.31 (m, 8H), 1.30-1.02 (m, 13H), 0.84 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99%超, 分析 SFC: 100% de. MS ESI $C_{27}H_{43}N_2O$ $[M+H]^+$ に対する計算値 411.3, 実測値 411.3.
439	H1	2-プロモ-5-メチルピラジン		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ H 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, J=1.2 Hz, 1H), 3.21 (dd, J=4.0, 13.2 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.31 (dd, J=10.8, 13.6 Hz, 1H), 2.05-1.74 (m, 7H), 1.68-1.58 (m, 3H), 1.46-1.36 (m, 6H), 1.32-1.24 (m, 8H), 1.12-1.02 (m, 5H), 0.81 (s, 3H), 0.70 (d, J=6.4 Hz, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99%超, 分析 SFC: 100% de. MS ESI $C_{27}H_{43}N_2O$ $[M+H]^+$ に対する計

10

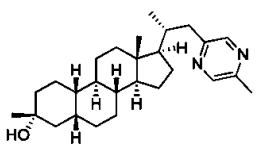
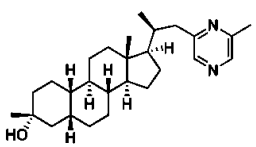
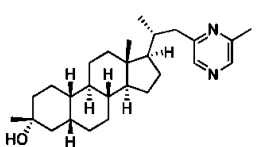
20

30

40

50

【表 9 - 1 1】

				算値 411.4 実測値 411.4
440				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, J=0.8 Hz, 1H), 2.96 (dd, J=3.2, 13.2 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.31 (dd, J=10.4, 13.6 Hz, 1H), 2.04-1.77 (m, 6H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.51-1.30 (m, 8H), 1.28-0.97 (m, 13H), 0.82 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99% 超, 分析 SFC: 100% de. MS ESI C ₂₇ H ₄₃ N ₂ O [M+H] ⁺ に対する計算値 411.3 実測値 411.3
441				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.07-1.73 (m, 7H), 1.48-1.34 (m, 7H), 1.30-1.20 (m, 9H), 1.14-1.00 (m, 6H), 0.81 (s, 3H), 0.71 (d, J=6.4 Hz, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99%超, 分析 SFC: 98.22% de. MS ESI C ₂₇ H ₄₃ N ₂ O [M+H] ⁺ に対する計算値 411.3 実測値 411.3
442	B1	2-プロモ モ-6-メ チルピ ラジン		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 2.98 (dd, J=3.2, 13.2 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.31 (dd, J=10.4, 13.6 Hz, 1H), 2.02 - 1.77 (m, 7H), 1.50 - 1.33 (m, 8H), 1.31 - 1.19 (m, 8H), 1.17 - 1.00 (m, 6H), 0.82 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99%超, 分析 SFC: 100% de. MS ESI C ₂₇ H ₄₃ N ₂ O [M+H] ⁺ に対する計

10

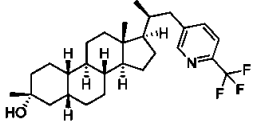
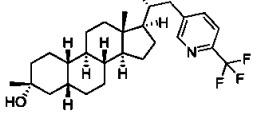
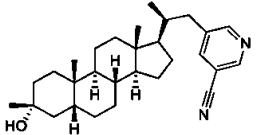
20

30

40

50

【表 9 - 1 2】

				算値 411.3 実測値 411.3
443	H1	5-プロ モ -2-(ト リフル オロメ チル) ピリジ ン		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 8.50 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.89-1.59 (m, 8H), 1.51-1.34 (m, 7H), 1.33-1.07 (m, 13H), 0.80 (s, 3H), 0.70 (d, J=6.8 Hz, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99%超, 分析 SFC: 99.26% de. MS ESI C ₂₈ H ₃₉ F ₃ N [M-H ₂ O+H] ⁺ に対す る計算値 446.3 実測値 446.3
444				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 8.50 (s, 1H), 7.68-7.55 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.08-1.59 (m, 9H), 1.51-1.33 (m, 7H), 1.32-0.98 (m, 13H), 0.81 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99%超, 分析 SFC: 98.24% de. MS ESI C ₂₈ H ₃₉ F ₃ N [M-H ₂ O+H] ⁺ に対す る計算値 446.3 実測値 446.3
445	305.2	5-プロ モピリ ジン-3- カルボ ニトリ ル		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 8.71 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 3.16 (dd, J=3.8, 13.8 Hz, 1H), 2.16 (dd, J=11.0, 13.6 Hz, 1H), 2.03-1.67 (m, 7H), 1.51-1.31 (m, 10H), 1.26 (s, 3H), 1.24-1.04 (m, 8H), 0.96 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.70 (d, J=6.4 Hz, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99%, 分析 SFC: 92.6% de ; MS ESI C ₂₉ H ₄₁ N ₂ [M-H ₂ O+H] ⁺ に対する計算値 417.3, 実測値 417.3.

10

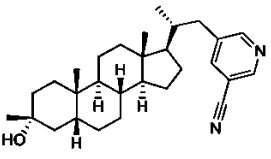
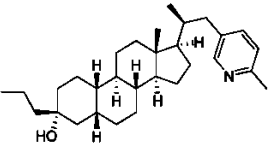
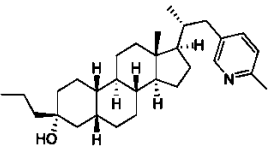
20

30

40

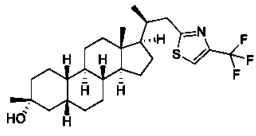
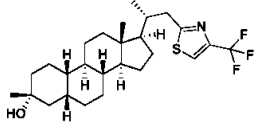
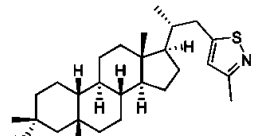
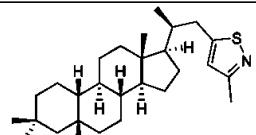
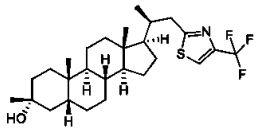
50

【表 9 - 1 3】

446			 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δH 8.72 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J=1.8 Hz, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 2.06-1.61 (m, 8H), 1.54-1.37 (m, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.22-0.99 (m, 8H), 0.94 (s, 3H), 0.80 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.69 (s, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99%, 分析 SFC: 100% de ; MS ESI C₂₉H₄₁N₂ [M-H₂O+H]⁺ に対する計算値 417.3, 実測値 417.3 ; MS ESI C₂₉H₄₃N₂O [M+H]⁺ に対する計算値 435.3, 実測値 435.3.	10
447			 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δH 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.14-3.01 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.91-1.62 (m, 8H), 1.49-1.17 (m, 16H), 1.14-0.99 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.69 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₃₀H₄₈NO [M+H]⁺ に対する計算値 438.4, 実測値 438.4. SFC 95% de.	20
448	323.1	5-プロモ モ-2-メ チルピ リジン	 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δH 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.09 (dd, J = 10.2, 13.6 Hz, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.88-1.62 (m, 7H), 1.55-1.28 (m, 14H), 1.26-1.01 (m, 8H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₃₀H₄₈NO [M+H]⁺ に対する計算値 438.4, 実測値 438.4. SFC 100% de.	30

40

【表 9 - 1 4】

449	B1	2-ブ ロ モ -4-(ト リフル オロメ チ ル)-1,3 -チア ゾール		¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃) δH 7.62 (s, 1H), 3.39 (dd, J=3.6, 14.4 Hz, 1H), 2.73 (dd, J=10.8, 14.4 Hz, 1H), 2.03-1.79 (m, 6H), 1.69-1.59 (m, 3H), 1.45-1.25 (m, 14H), 1.17-1.00 (m, 6H), 0.84 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H).LC-ELSD/MS: 純度 99%超, 分析 SFC: 100% de, MS ESI C ₂₆ H ₃₉ F ₃ NOS [M+H] ⁺ に対する 計算値 470.3, 実測値 470.3.
450				¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃) δH 7.62 (s, 1H), 3.16 (dd, J=3.6, 14.4 Hz, 1H), 2.71 (dd, J=10.4, 14.8 Hz, 1H), 1.99-1.78 (m, 6H), 1.66-1.58 (m, 3H), 1.50-1.33 (m, 8H), 1.29-1.07 (m, 12H), 0.95 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H).LC-ELSD/MS: 純度 99%超, 分析 SFC: 100% de, MS ESI C ₂₆ H ₃₉ F ₃ NOS [M+H] ⁺ に対する 計算値 470.2, 実測値 470.2.
451	B1	5-ヨ ード-3-メ チル-1, 2-チア ゾール		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 6.72 (s, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.56 (dd, J=9.4, 14.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.00-1.63 (m, 8H), 1.49-1.32 (m, 8H), 1.26 (s, 5H), 1.19-1.02 (m, 7H), 0.93 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99%, 分析 SFC: 98.2% de ; MS ESI C ₂₆ H ₄₂ NOS [M+H] ⁺ に対する計 算値 416.3, 実測値 416.3.
452				LC-ELSD/MS: 分析 SFC: 98.2% de ; MS ESI C ₂₆ H ₄₂ NOS [M+H] ⁺ に対する計算値 416.3, 実測値 416.3.
453	305.2	2-ブ ロ モ -4-(ト リフル オロメ		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 7.62 (s, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 1.99-1.63 (m, 7H), 1.46-1.33 (m, 9H), 1.27-1.07 (m, 12H), 0.95 (s, 3H), 0.84 (d,

10

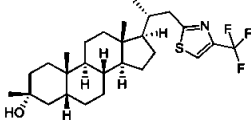
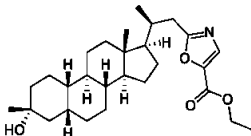
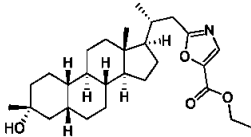
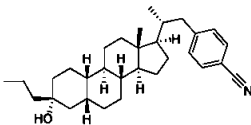
20

30

40

50

【表 9 - 1 5】

		チ ル)-1,3 -チア ゾール		J=6.4 Hz, 3H), 0.76 (s, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99%, 分析 SFC: 94.3% de ; MS ESI C ₂₇ H ₄₁ F ₃ NOS [M+H] ⁺ に対する 計算値 484.3, 実測値 484.3.
454				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 7.62 (s, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.77-2.65 (m, 1H), 1.98-1.61 (m, 7H), 1.47-1.34 (m, 9H), 1.26-1.07 (m, 12H), 0.96-0.93 (m, 6H), 0.70 (s, 3H). LC-ELSD/MS: 純度 99%, 分析 SFC: 99.9% de ; MS ESI C ₂₇ H ₄₁ F ₃ NOS [M+H] ⁺ に対する 計算値 484.3, 実測値 484.3.
455				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 7.65 (s, 1H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.17 (dd, J = 3.9, 14.7 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 10.5, 14.8 Hz, 1H), 2.05-1.76 (m, 8H), 1.56-1.30 (m, 8H), 1.30-1.15 (m, 8H), 1.11-0.98 (m, 7H), 0.84 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.65 (s, 1H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C ₂₈ H ₄₄ NO ₄ [M+H] ⁺ に対す る計算値 458.3 実測値 458.3. SFC: 99% de.
456	B1	2-クロ ロオキ サゾー ル-5-カ ルボン 酸エチ ル		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 7.65 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 3.6, 14.7 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 9.8, 14.8 Hz, 1H), 2.17-1.74 (m, 6H), 1.62 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.49-1.25 (m, 17H), 1.21-0.99 (m, 7H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.75-0.67 (m, 1H), 0.71 (s, 2H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C ₂₈ H ₄₄ NO ₄ [M+H] ⁺ に対する計算値 458.3 実測値 458.3.
457	323.1	4-プロ モベン ゾニト リル		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δH 7.55 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 2H), 2.93 (dd, J=3.2, 13.3 Hz, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H),

10

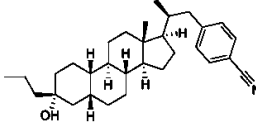
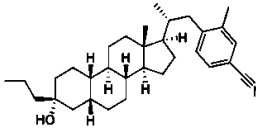
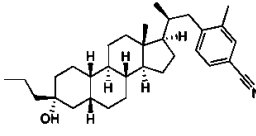
20

30

40

50

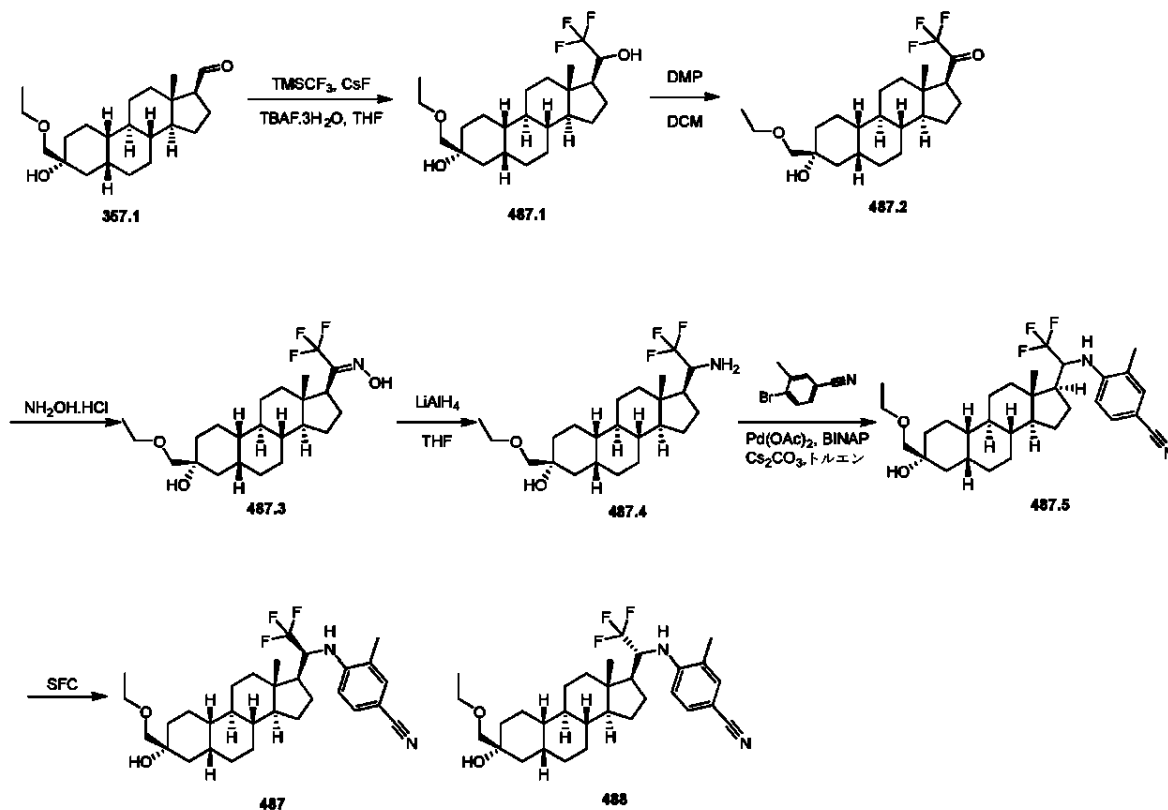
【表 9 - 1 6】

				2.03-1.93 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 7H), 1.58-1.43 (m, 6H), 1.39-1.27 (m, 8H), 1.20-1.00 (m, 7H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.78 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.69 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{31}H_{44}N$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値 430.4, 実測値 430.4. SFC 100% de.
458				LC-ELSD/MS MS ESI $C_{31}H_{44}N$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値 430.4, 実測値 430.4. SFC 100% de.
459				^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ H 7.42-7.38 (m, 2H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, J=3.2, 13.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.83-1.60 (m, 7H), 1.50-1.26 (m, 13H), 1.26-0.98 (m, 8H), 0.94 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.77 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.69 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{32}H_{46}N$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値 444.4, 実測値 444.4. SFC 100% de.
460	323.1	4-プロモ-3-メチルベンゾニトリル		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ H 7.42-7.37 (m, 2H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, J=4.4, 13.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22 (dd, J=11.2, 13.2 Hz, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.87-1.60 (m, 8H), 1.52-1.44 (m, 3H), 1.41-1.19 (m, 13H), 1.13-1.02 (m, 5H), 0.94 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.66 (d, J=6.4 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{32}H_{46}N$ $[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値 444.4, 実測値 444.4. SFC 99% de.

【0888】

実施例 487 及び 488 : 4 - ((S) - 1 - ((3 R , 5 R , 8 R , 9 R , 10 S , 13 S , 14 S , 17 S) - 3 - (エトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 13 - メチルヘキサデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 3 - メチルベンゾニトリル (487) 及び 4 - ((R) - 1 - ((3 R , 5 R , 8 R , 9 R , 10 S , 13 S , 14 S , 17 S) - 3 - (エトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 13 - メチルヘキサデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 3 - メチルベンゾニトリル (488) の合成

【化 188】



487.1の合成

357.1 (1.5 g、4.30 mmol) の無水 THF (30 mL) 溶液に、CsF (1.62 g、10.7 mmol) を 0℃ で添加した。20 分間撹拌した後、TMSCF₃ (1.51 g、10.7 mmol) を 0℃ で添加した。1 時間撹拌した後、TBAF·3H₂O (5.43 g、17.2 mmol) を添加した。50℃ でさらに 1 時間撹拌した後、反応混合物を氷水 (50 mL) に注ぎ、10 分間撹拌した。EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空濃縮して、487.1 (1.7 g) を固体として得た。

【0889】

487.2の合成

487.1 (1.7 g、4.06 mmol) の DCM (50 mL) 溶液に、DMP (4.28 g、10.1 mmol) を 25℃ で添加した。35℃ で 1 時間撹拌した後、飽和 NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (50 mL/50 mL) で反応混合物をクエンチした。有機物を分離し、水溶液を DCM (2×30 mL) で抽出した。合一した有機層を飽和 NaHCO₃/Na₂S₂O₃ 水溶液 (50 mL/50 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、487.2 (1.25 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.55–3.48 (m, 2H), 3.48–3.30 (m, 2H), 3.30–2.90 (m, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.20–2.05 (m, 1H), 1.90–1.50 (m, 8H), 1.50–1.25 (m, 10H), 1.25–0.85 (m, 7H), 0.72 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ –78.68. LC–ELSD/MS 99%, MS ESI C₂₃H₃₅F₃O₃Na [M+Na]⁺ に対する計算値 439, 実測値 439.

【0890】

487.3の合成

487.2 (600 mg、1.44 mmol) 及び CH₃CH₂ONa (234 mg、

3.45 mmol) の EtOH (10 mL) 溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (200 mg、2.88 mmol) を 25℃ で添加した。25℃ で 16 時間攪拌した後、混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合一した有機溶液を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、487.3 (0.58 g) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.56–3.49 (m, 2H), 3.47–3.35 (m, 3H), 2.62–2.57 (m, 2H), 2.19–2.08 (m, 2H), 1.85–1.32 (m, 9H), 1.26–1.15 (m, 7H), 1.12–0.75 (m, 8H), 0.65 (s, 3H)。

【0891】

487.4 の合成

THF (10 mL) 中の 487.3 (480 mg、1.11 mmol) の混合物に、LiAlH₄ (252 mg、6.66 mmol) を 0℃ で添加した。還流下で、6 時間攪拌した後、混合物を水 (100 mL) 及び NaOH (15%、100 mL) で希釈し、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合一した有機溶液を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 4:1) により残渣を精製して、487.4 (300 mg) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.56–3.48 (m, 2H), 3.47–3.37 (m, 2H), 3.26–3.17 (m, 1H), 2.90–2.47 (m, 1H), 1.86–1.55 (m, 11H), 1.49–1.33 (m, 6H), 1.28–1.23 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.15–1.09 (m, 2H), 1.06 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 0.90–0.80 (m, 1H), 0.72 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ_F –77.258。

【0892】

487.5 の合成

487.4 (150 mg、0.359 mmol)、4-ブロモベンゾニトリル (105 mg、0.538 mmol)、BINAP (44.6 mg、0.0718 mmol)、及び Cs₂CO₃ (348 mg、1.07 mmol) のトルエン (6 mL) 溶液に、Pd(OAc)₂ (16.1 mg、0.0718 mmol) を N₂ 下、25℃ で添加した。110℃ で 16 時間攪拌した後、得られた懸濁液をセライトパッドに通して濾過し、EtOAc (3×20 mL) で洗浄した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~25% の EtOAc) により精製して、487.5 (120 mg) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.43–7.40 (m, 1H), 7.34–7.32 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03–3.93 (m, 1H), 3.92–3.86 (m, 1H), 3.52 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.41 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.17–2.15 (m, 3H), 1.98–1.89 (m, 1H), 1.81–1.72 (m, 6H), 1.66–1.58 (m, 3H), 1.51–1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (d, J = 9.6 Hz, 4H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.17–0.87 (m, 5H), 0.63 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ_F –72.898。

【0893】

487 及び 488 の分離

SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H 250×30 mm I.D.、5 µm; 調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O EtOH; 勾配: 35%~35% B; 流量: 50 mL/分; カラム温度: 40℃) により 487.5 (120 mg、0.225 mmol) を分離して、487 (56.3 mg、47%、ピーク 1、R_t = 3.648 分) を固体として、及び 488 (10 mg、ピーク 2、R_t = 5.086 分) を油として得

10

20

30

40

50

た。

487: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.44–7.39 (m, 1H), 7.35–7.31 (m, 1H), 6.68–6.63 (m, 1H), 4.04–3.94 (m, 1H), 3.92–3.85 (m, 1H), 3.57–3.48 (m, 2H), 3.46–3.36 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.01–1.88 (m, 1H), 1.81–1.57 (m, 10H), 1.50–1.33 (m, 6H), 1.31–1.23 (m, 2H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.16–0.90 (m, 4H), 0.63 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値415.3 実測値415.3. SFC 100% de. ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3) δ_{F} -72.900.

10

488: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.46–7.41 (m, 1H), 7.35–7.31 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.14–4.01 (m, 2H), 3.56–3.49 (m, 2H), 3.46–3.38 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.96–1.87 (m, 2H), 1.84–1.74 (m, 5H), 1.73–1.66 (m, 1H), 1.64–1.57 (m, 3H), 1.50–1.35 (m, 6H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 8H), 1.07–0.96 (m, 2H), 0.52 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ に対する計算値415.3 実測値415.3. ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3) δ_{F} -74.694.

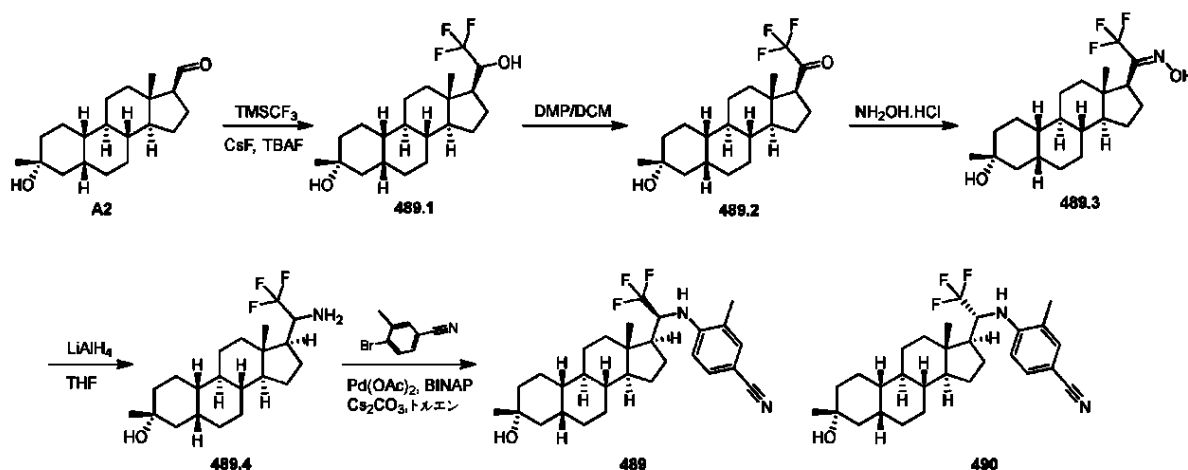
20

【0894】

実施例489及び490: 3-メチル-4-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-ヒドロキシ-3,13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)アミノ)ベンゾニトリル(489)及び3-メチル-4-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-ヒドロキシ-3,13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)アミノ)ベンゾニトリル(490)の合成

30

【化189】



40

489.1の合成

A2 (9.5 g, 31.2 mmol)、CsF (4.73 g, 31.2 mmol) の THF (300 mL) 溶液に、 TMSCF_3 (13.2 g, 93.5 mmol) を N_2 下、 0°C で添加した。 0°C で1時間攪拌した後、TBAF (40.7 g, 156 mmol) を添加した。 20°C で16時間攪拌した後、混合物を水 (50 mL) に注ぎ、濃縮して、T

50

H Fを除去した。残渣をE t O A c (2 × 4 0 0 m L) で抽出した。合一した有機相をブライン (2 5 0 m L) で洗浄し、無水N a ₂ S O ₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (P E 中 0 % ~ 9 % の E t O A c) により精製して、4 8 9 . 1 (4 . 0 g 、 9 4 %) を固体として得た。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ_H 4 . 0 2 (b r d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 2 . 0 9 - 1 . 8 3 (m , 4 H) , 1 . 7 8 - 1 . 6 5 (m , 8 H) , 1 . 5 1 - 1 . 3 4 (m , 8 H) , 1 . 2 6 (s , 3 H) , 1 . 1 4 - 0 . 9 2 (m , 6 H) , 0 . 7 3 (s , 3 H) .

【 0 8 9 5 】

4 8 9 . 2 の合成

0 ° C の 4 8 9 . 1 (5 0 0 m g 、 1 . 3 3 m m o l) の D C M (2 0 m L) 溶液に、D M P (1 . 4 0 g 、 3 . 3 2 m m o l) を添加した。2 5 ° C で 1 6 時間攪拌した後、混合物をブライン (1 5 m L) に注ぎ、E t O A c (3 0 m L × 3) で抽出した。合一した有機相を無水N a ₂ S O ₄で脱水し、濾過し、濃縮した。2 5 ° C で C H ₃ C N (2 0 m L) から残渣をトリチュレーションして、4 8 9 . 2 (5 0 0 m g) を固体として得た。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ_H 2 . 9 5 (s , 1 H) , 2 . 6 2 - 2 . 4 9 (m , 1 H) , 2 . 0 4 (s , 2 H) , 1 . 8 0 (m , 6 H) , 1 . 5 1 - 1 . 2 0 (m , 1 3 H) , 1 . 0 9 (b r s , 4 H) , 0 . 8 8 (s , 1 H) , 0 . 7 5 - 0 . 6 8 (m , 3 H) .

【 0 8 9 6 】

4 8 9 . 3 の合成

4 8 9 . 2 (1 g 、 2 . 6 8 m m o l) 及び E t O N a (5 5 8 m g 、 8 . 0 4 m m o l) の E t O H (3 0 m L) 溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (3 7 2 m g 、 5 . 3 6 m m o l) を 2 5 ° C で添加した。4 0 ° C で 2 4 時間攪拌した後、混合物を水 (1 0 0 m L) で希釈し、E t O A c (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。合一した有機溶液を無水N a ₂ S O ₄で脱水し、濾過し、濃縮して、4 8 9 . 3 (9 0 0 m g 、 8 7 %) を固体として得た。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ_H 3 . 8 0 - 3 . 6 0 (m , 1 H) , 2 . 2 2 - 1 . 6 3 (m , 1 7 H) , 1 . 5 3 - 0 . 9 6 (m , 1 0 H) , 0 . 8 1 - 0 . 5 7 (m , 4 H) .

【 0 8 9 7 】

4 8 9 . 4 の合成

T H F (1 0 m L) 中の 4 8 9 . 3 (9 0 0 m g 、 2 . 3 2 m m o l) の混合物に、L i A l H ₄ (5 2 7 m g 、 1 3 . 9 m m o l) を 2 5 ° C で添加した。8 0 ° C で 6 時間攪拌した後、3 0 0 m g の 4 8 9 . 3 から調製した別のバッチと反応物を合一して処理した。混合物を水 (2 0 m L) 及び E t O A c (5 0 m L) で希釈した。次に、混合物を N a O H (2 0 m L 、 1 5 %) 及び水 (5 0 m L) で処理した。得られた混合物を濾過し、濃縮した残渣を H C l (2 0 m L 、 1 M) 及び E t O A c (2 0 m L) で洗浄した。水相を N a O H (3 0 m L 、 2 M) で p H 1 3 に調整し、E t O A c (2 × 5 0 m L) で抽出した。合一した有機層を濃縮した。残渣をフラッシュカラム (P E 中 0 ~ 1 5 % の E t O A c) により精製して、4 8 9 . 4 (2 4 0 m g 、 3 0 %) を固体として得た。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ_H 3 . 9 4 - 3 . 8 1 (m , 1 H) , 3 . 2 9 - 3 . 0 0 (m , 1 H) , 2 . 2 3 (t d , J = 3 . 2 , 1 2 . 4 H z , 1 H) , 2 . 1 0 (t d , J = 3 . 2 , 1 2 . 8 H z , 1 H) , 1 . 9 0 - 1 . 7 5 (m , 1 0 H) , 1 . 6 8 - 1 . 5 8 (m , 8 H) , 1 . 4 4 - 1 . 3 7 (m , 8 H) , 1 . 1 0 - 1 . 0 4 (m , 8 H) , 0 . 7 8 (d , J = 4 . 4 H z , 4 H) , 0 . 7 3 (s , 2 H) .

【 0 8 9 8 】

4 8 9 及び 4 9 0 の合成

4 8 9 . 4 (1 8 0 m g 、 0 . 4 8 2 m m o l) 、 4 - ブロモ - 3 - メチルベンゾニトリル (1 4 1 m g 、 0 . 7 2 3 m m o l) 、 B I N A P (5 9 . 9 m g 、 0 . 0 9 6 4 m

10

20

30

40

50

mol)、及びCs₂CO₃(469mg、1.44mmol)のトルエン(2mL)溶液に、Pd(OAc)₂(21.6mg、0.09638mmol)をN₂下、25℃で添加した。110℃で16時間攪拌した後、混合物を水(20mL)に注ぎ、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合一した有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム(PE中0~30%のEtOAc)により精製して、490(59mg)及び489(40mg)をいずれも固体として得た。さらにSFC(カラムDAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm×30mm、5μm)；調整溶媒：0.1%NH₃H₂O ETOH；流量(mL/分)：50)により489(39.9mg、0.0816mmol)を精製して、489(20.7mg、52.0%)を固体として得た。さらにSFC(カラムDAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm、5μm)；調整溶媒：Neu-ETOH；流量(mL/分)：60)により490(59mg、0.120mmol)を精製して、490(19.7mg、33.6%)を固体として得た。

489：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.42(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 6.66(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.06–3.94(m, 1H), 3.88(br d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.72(br d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.15(s, 3H), 1.94(br s, 1H), 1.81–1.72(m, 5H), 1.61(br d, J = 13.6 Hz, 3H), 1.51–1.34(m, 6H), 1.32–1.18(m, 9H), 1.13–0.90(m, 3H), 0.63(s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₉H₃₈F₃N₂ [M–H₂O+H]⁺に対する計算値471, 実測値471; C₂₉H₄₀F₃N₂O [M+H]⁺に対する計算値489, 実測値489; C₂₉H₃₉F₃N₂ONa [M+H]⁺に対する計算値511, 実測値511. ¹⁹F NMR(376.5 MHz, CDCl₃) δ_F –72.917.

490：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.49–7.38(m, 1H), 7.33(s, 1H), 6.69(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.18–4.00(m, 2H), 2.17(s, 3H), 1.98–1.74(m, 7H), 1.73–1.58(m, 3H), 1.51–1.29(m, 8H), 1.26(s, 4H), 1.23–0.94(m, 6H), 0.52(s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₉H₃₈F₃N₂ [M–H₂O+H]⁺に対する計算値471, 実測値471; C₂₉H₄₀F₃N₂O [M+H]⁺に対する計算値489, 実測値489; C₂₉H₃₉F₃N₂ONa [M+H]⁺に対する計算値511, 実測値511. ¹⁹F NMR(376.5 MHz, CDCl₃) δ_F –74.722.

【0899】

実施例491：5-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-エチル-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)エチル)アミノ)ピコリノニトリル(491)の合成

10

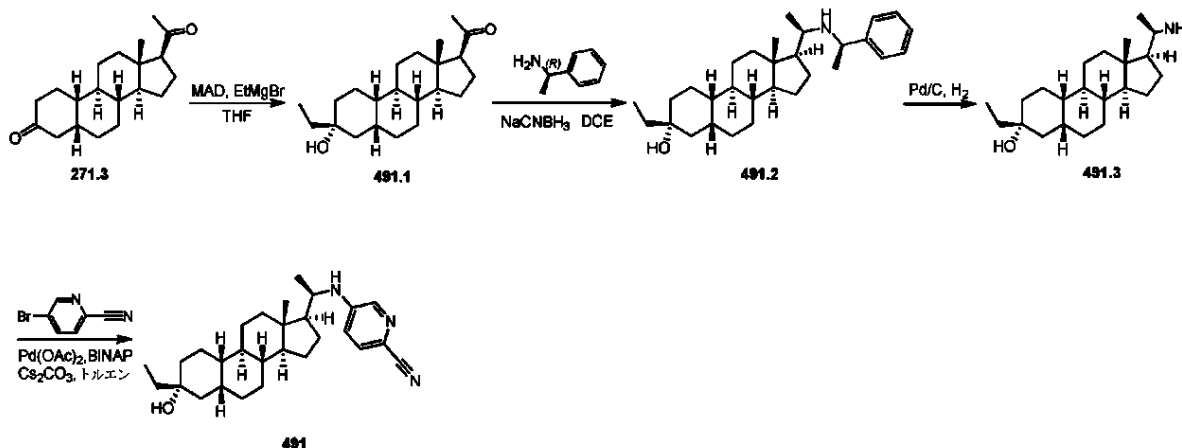
20

30

40

50

【化190】



491.1の合成

N_2 下、 $0^\circ C$ のBHT（9.2 g、41.7 mmol）のトルエン（60 mL）溶液に、トリメチルアルミニウム（2 Mトルエン溶液、10.4 mL、20.8 mmol）を滴下した。25℃で1時間攪拌した後、 $-70^\circ C$ の271.3（2.1 g、6.94 mmol）のトルエン（10 mL）溶液を上記の溶液に滴下した。 N_2 下、 $-70^\circ C$ で1時間攪拌した後、EtMgBr（6.93 mL、20.8 mmol、3 Mエチルエーテル溶液）を $-70^\circ C$ で滴下した。70℃で1時間攪拌した後、反応混合物を10℃のクエン酸水溶液（30 mL、飽和）に注ぎ、DCM（2×30 mL）で抽出した。合一した有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中0～30%のEtOAc）により精製して、491.1（1.76 g、76%）を固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, $CDCl_3$ ） δ_H 2.58–2.55（m, 1H）, 2.19–2.15（m, 4H）, 2.13–2.00（m, 1H）, 1.78–1.60（m, 10H）, 1.59–1.51（m, 8H）, 1.50–1.25（m, 3H）, 1.24–1.00（m, 3H）, 0.91（t, $J = 7.6$, 3H）, 0.63（s, 3H）。

【0900】

491.2の合成

DCE（15 mL）中の491.1（1.76 g、5.29 mmol）と（1R）-1-フェニルエタン-1-アミン（3.84 g、31.7 mmol）の25℃の溶液に、 $NaCNBH_3$ （2.65 g、42.3 mmol）を25℃で添加した。50℃で16時間攪拌した後、反応混合物を水（15 mL）でクエンチし、DCM（2×15 mL）で抽出した。合一した有機相をブライン（15 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中0～30%のEtOAc）により精製して、491.2（2.54 g）を固体として得て、これをフラッシュカラム（PE中0～30%のEtOAc）により再精製して、491.2（2 g、79%）を固体として得た。

^1H NMR（400 MHz, $CDCl_3$ ） δ_H 7.27–7.15（m, 5H）, 4.08–4.01（m, 1H）, 4.00–3.60（m, 1H）, 2.45–2.43（m, 1H）, 2.42–2.17（m, 1H）, 2.00–1.98（m, 2H）, 1.97–1.96（m, 2H）, 1.95–1.75（m, 2H）, 1.75–1.48（m, 6H）, 1.47–1.18（m, 13H）, 1.17–0.96（m, 6H）, 0.95–0.81（m, 4H）, 0.80–0.70（m, 3H）。

【0901】

491.3の合成

491.2（1 g、2.28 mmol）のEtOH（10 mL）溶液に、乾燥Pd-C

(800mg、10%)をN₂下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂で3回パー
ジした。H₂(50psi)下、50℃で48時間撹拌した後、得られた懸濁液をセラ
イトパッドに通して濾過し、THF(3×40mL)で洗浄した。濾液を濃縮した。残渣を
フラッシュカラム(PE中5~100%のEtOAc)により精製して、491.3(3
08mg、31%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.75–3.70 (m, 1H),
2.05–2.04 (m, 1H), 1.76–1.72 (m, 1H), 1.71–1
.51 (m, 8H), 1.50–1.21 (m, 12H), 1.20–1.00 (m
, 10H), 0.88 (t, J₁ = 7.2, J₂ = 7.6, 3H), 0.75 (s, 3H) .

【0902】

491の合成

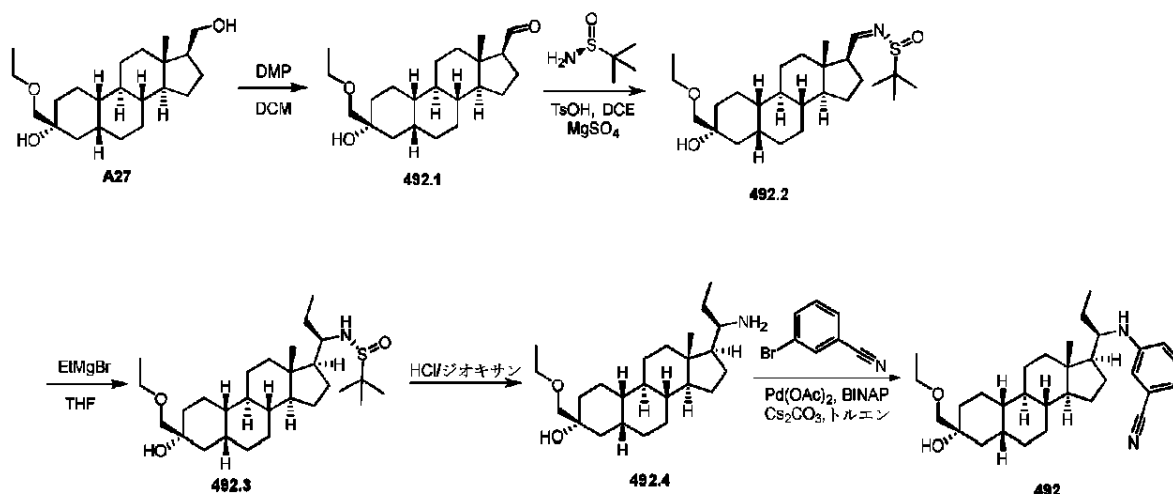
トルエン(5mL)中の、491.3(300mg、0.899mmol)、5-ブ
ロモピリジン-2-カルボニトリル(327mg、1.79mmol)、BINAP(55
.9mg、0.0897mmol)、及びCs₂CO₃(583mg、1.79mmol
)の混合物に、Pd(OAc)₂(20.1mg、0.0895mmol)をN₂下、2
5℃で添加した。120℃で18時間撹拌した後、得られた懸濁液を水(10mL)で希
釈し、EtOAc(2×10mL)で抽出した。合一した有機層を濃縮し、フラッシュカ
ラム(PE中0~20%のEtOAc)により2回精製して、491(150mg)を固
体として得て、これをさらに分取HPLC(カラム:Xtimate C18 150*2
5mm*5um、調整溶媒:水(10mM NH₄HCO₃)-ACN、開始B:65%、
終了B:95%、勾配時間(分):9.5、100%B保持時間(分):2、流量(mL
/分):25)により精製して、491(66.2mg、74%)を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.94 (d, J = 2.4, 1H)
, 7.44 (d, J = 8.4, 1H), 6.77–6.73 (m, 1H), 4.
15–4.00 (m, 1H), 3.50–3.83 (m, 1H), 1.95–1.8
0 (m, 2H), 1.79–1.52 (m, 8H), 1.51–1.20 (m, 1
2H), 1.18–0.91 (m, 8H), 0.88 (t, J = 7.2, 3H),
0.62 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₈H₄₂N
₃O [M+H]⁺に対する計算値436, 実測値436.

【0903】

実施例492: 3-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S,
14S, 17S)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカ
ヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)アミノ)ベン
ゾニトリル(492)の合成

【化191】



492.1の合成

A27 (9.25.6 mmol) のDCM (100 mL) 溶液に、PCC (11.0 g、51.2 mmol) 及びシリカゲル (15 g) を25℃で添加した。25℃で2時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、残渣をDCM (2×100 mL) で洗浄した。合一した濾液を濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~20%のEtOAc) により精製して、492.1 (3.1 g、35%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.72–9.66 (m, 1H), 3.50–3.42 (m, 2H), 3.42–3.30 (m, 2H), 2.30–2.20 (m, 1H), 2.15–1.80 (m, 4H), 1.80–1.50 (m, 2H), 1.50–1.25 (m, 8H), 1.25–1.00 (m, 12H), 0.90 (s, 1H), 0.75 (s, 3H).

【0904】

492.2の合成

DCE (200 mL) 中の(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (2.07 g、17.1 mmol)、ピリジニウムトルエン-4-スルホナート (179 mg、0.715 mmol)、及び MgSO_4 (8.58 g、71.5 mmol) の混合物に、492.1 (5 g、14.3 mmol) を25℃で添加した。50℃で16時間攪拌した後、混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (2×150 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~10%のEtOAc) により精製して、492.2 (2.54 g、39%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 8.03 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.53 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.42 (q, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.55–2.45 (m, 1H), 2.05–1.50 (m, 14H), 1.50–1.20 (m, 9H), 1.20–0.95 (m, 13H), 0.74 (s, 3H).

【0905】

492.3の合成

492.2 (700 mg、1.54 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に、 EtMgBr (1.53 mL、3 M、4.62 mmol) を N_2 下、−78℃で添加した。−78℃で15分間攪拌し、25℃まで30分間温めた後、反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合一した有機相を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮し、492.3 (703.7 mg) を得た。生成物をそのまま次の工程で使用した。C20の立体化学は、エルマン反応の機構に基づいて割り当てた。

【0906】

492.4の合成

492.3 (703.7 mg、1.45 mmol) のジオキサン (7 mL) 溶液に、 HCl /ジオキサン (1.08 mL、4 M、0.165 mL) を25℃で添加した。25℃で2時間攪拌した後、106 mgの492.3から調製した別のバッチと反応混合物を合一して、飽和 NaHCO_3 に注いだ。得られた混合物をDCM (3×20 mL) で抽出した。合一した有機相を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (DCM中0~20%のMeOH) により精製して、492.4 (302.6 mg) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.52 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.41 (q, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.76–2.65 (m, 1H), 2.25–1.50 (m, 13H), 1.50–1.10 (m, 14H), 1.10–0.85 (m, 8H), 0.67 (s, 3H).

【0907】

492の合成

トルエン (1.5 mL) 中の492.4 (100 mg、0. WXR–36 mmol)、

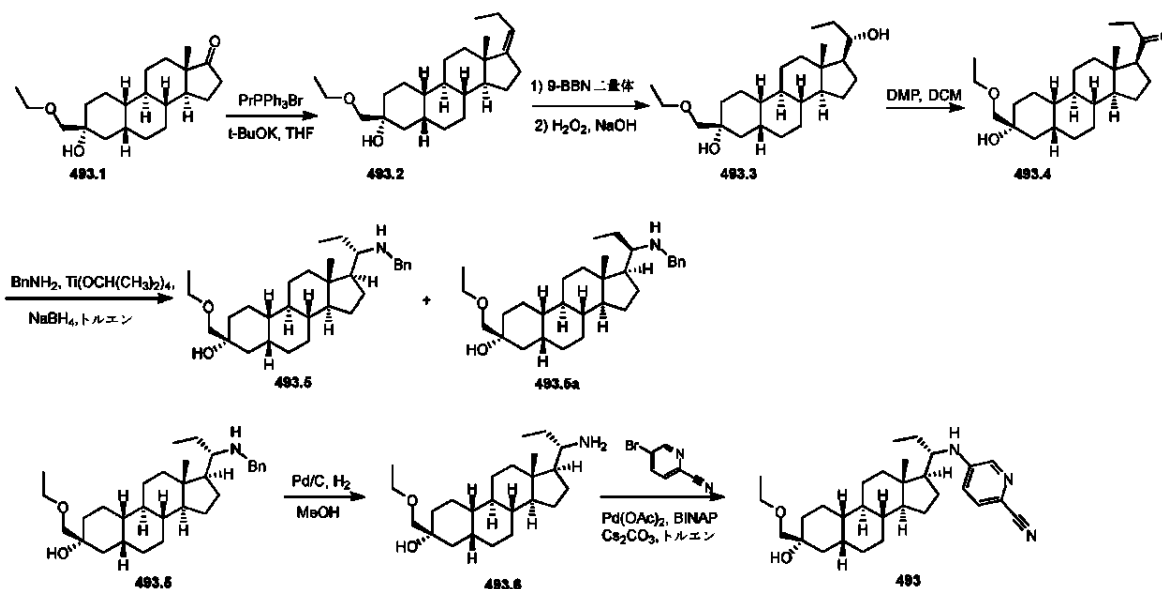
3-ブロモベンズニトリル (96.1mg、0.528mmol)、BINAP (49.2mg、0.079mmol)、及び炭酸セシウム (172mg、0.528mmol) の混合物を N_2 で2分間スパージした後、 $Pd(OAc)_2$ (17.7mg、0.079mmol) を25℃で添加した。110℃で16時間攪拌した後、得られた懸濁液を、30mgの492.4から調製した別のバッチと合一し、セライトパッドに通して濾過し、 $EtOAc$ (3×10mL) で洗浄した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~20%の $EtOAc$) により精製して、492 (40mg) を油として得た。さらにHPLC (カラムXtimate C18 150×25mm×5μm; 調整溶媒: 水 (0.225%FA) - ACN、開始B95、終了B100、勾配時間 (分) 7、100% B保持時間 (分) 1、流量 (mL/分) 25) により494 (40.0mg、0.835mmol) を精製して、492 (7.00mg、6%) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.16 (br t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.85 (br d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.78 – 6.68 (m, 2H), 3.53 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.48 – 3.38 (m, 2H), 3.33 (br s, 1H), 1.97 – 1.61 (m, 9H), 1.50 – 1.30 (m, 11H), 1.30 – 0.96 (m, 11H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.72 (s, 3H). LC-ELSD/MS純度99%, MS ESI $C_{31}H_{47}N_2O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値479.3実測値479.3.

【0908】

実施例493: 5-((S)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシー-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)アミノ)ピコリノニトリル (493) の合成

【化192】



493.2の合成

THF (200mL) 中のプロモトリフェニルプロピルホスファン (45.8g、119mmol) の混合物に、 $t-BuOK$ (13.3g、19mmol) を N_2 下、15℃で添加した。50℃で6時間攪拌した後、493.1 (10g、29.8mmol) を50℃で少しずつ添加した。50℃で16時間攪拌した後、得られた懸濁液を15℃の10% NH_4Cl 水溶液 (400mL) でクエンチし、 $EtOAc$ (300mL) で抽出した。合一した有機相を濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~10%の $EtOAc$) により精製して、493.2 (6g、56%) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.61–3.35 (m, 4H), 2.68 (s, 1H), 2.44–2.28 (m, 1H), 2.26–1.96 (m, 4H), 1.88–1.67 (m, 5H), 1.51–1.41 (m, 4H), 1.30–1.03 (m, 12H), 0.99–0.89 (m, 4H), 0.88–0.84 (m, 4H).

【0909】

493.3の合成

493.2 (6 g、16.6 mmol) の THF (100 mL) 溶液に、9-BBN 二量体 (8.10 g、33.2 mmol) を 15℃ で添加した。60℃ で6時間攪拌した後、反応混合物を冷却し、0℃ で EtOH (20 mL)、NaOH (49.8 mL、5 M、249 mmol) により順次処理した。添加後、内部温度が上昇しなくなるまで、 H_2O_2 (33.2 mL、332 mmol、10 M 水溶液) をゆっくり添加し、内部温度を 15℃ 未満に維持した。80℃ でさらに2時間攪拌した後、水相を酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合一した有機相を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2×50 mL)、ブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 15% の酢酸エチル) により精製して、493.3 (5 g、80%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.59–3.36 (m, 5H), 2.72–2.66 (m, 1H), 1.90–1.70 (m, 5H), 1.67–1.52 (m, 7H), 1.49–1.30 (m, 8H), 1.28–1.02 (m, 10H), 0.99–0.90 (m, 3H), 0.67 (s, 3H).

【0910】

493.4の合成

493.3 (4 g、10.5 mmol) の DCM (100 mL) 溶液に、DMP (8.90 g、21.0 mmol) を 15℃ で添加した。45℃ で30分間攪拌した後、得られた無色の溶液を NaHCO_3 水溶液 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合一した有機溶液を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (50 mL)、ブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~15% の EtOAc) により精製して、493.4 (2.8 g、71%) を油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.59–3.34 (m, 4H), 2.52 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.43–2.32 (m, 2H), 2.21–2.10 (m, 1H), 1.94 (td, $J = 3.3, 12.3$ Hz, 1H), 1.86–1.54 (m, 8H), 1.52–1.34 (m, 7H), 1.30–1.14 (m, 7H), 1.08–0.98 (m, 6H), 0.64–0.53 (m, 3H).

【0911】

493.5及び493.5aの合成

493.4 (3.2 g、8.49 mmol) のトルエン (50 mL) 懸濁液に、TsOH (73.0 mg、0.4245 mmol)、1-フェニルメタンアミン (4.54 g、42.4 mmol)、及び $\text{Ti}(\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)_4$ (12.0 g、42.4 mmol) を添加した。115℃ で16時間攪拌した後、反応物を濃縮した。MeOH (50 mL) 中の残渣 (4.1 g、8.80 mmol) に、 NaBH_4 (563 mg、17.5 mmol) を 15℃ で添加した。15℃ で16時間攪拌した後、得られた無色の溶液を水 (400 mL) に注ぎ、EtOAc (3×400 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~35% の EtOAc) により精製して、493.5 (0.45 g) を油として、及び 493.5a (3.35 g) を油として得た。

493.5: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.39–7.30 (m, 4H), 7.25–7.20 (m, 1H), 3.83 (br d, $J = 11.2$

10

20

30

40

50

Hz, 1H), 3.62 (br d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.53 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.46–3.38 (m, 2H), 2.79–2.52 (m, 2H), 1.96–1.72 (m, 6H), 1.70–1.56 (m, 7H), 1.46–1.30 (m, 8H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 5H), 1.06–0.97 (m, 4H), 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.69–0.62 (m, 3H).

494.5a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.36–7.31 (m, 4H), 7.24–7.18 (m, 1H), 3.82–3.77 (m, 1H), 3.60 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.57–3.49 (m, 2H), 3.46–3.37 (m, 2H), 2.77–2.65 (m, 1H), 2.65–2.57 (m, 1H), 2.12 (br d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.87–1.54 (m, 12H), 1.50–1.32 (m, 10H), 1.22–0.96 (m, 12H), 0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.79 (s, 1H), 0.67 (s, 3H).

[0912]

493.6の合成

493.5 (0.4 g, 0.855 mmol) の EtOH (10 mL) 溶液に、Pd/C (湿潤、10%、0.4 g) を N_2 下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 で3回パージした。 H_2 (50 psi) 下、25℃で12時間攪拌した後、得られた懸濁液をセライトパッドに通して濾過し、EtOH (3×15 mL) で洗浄した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュカラム (DCM中0～10%のMeOH) により精製して、493.6 (322 mg) を固体として得て、これをフラッシュカラム (DCM中0～10%のMeOH) により精製して、493.6 (96 mg) を油として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.52 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.42 (q, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.73 (br s, 1H), 2.68–2.57 (m, 1H), 1.99–1.75 (m, 5H), 1.74 (br s, 2H), 1.60 (br dd, $J = 13.2, 17.2$ Hz, 5H), 1.51–1.31 (m, 8H), 1.28–0.99 (m, 12H), 0.98–0.87 (m, 3H), 0.70–0.62 (m, 3H).

[0913]

493の合成

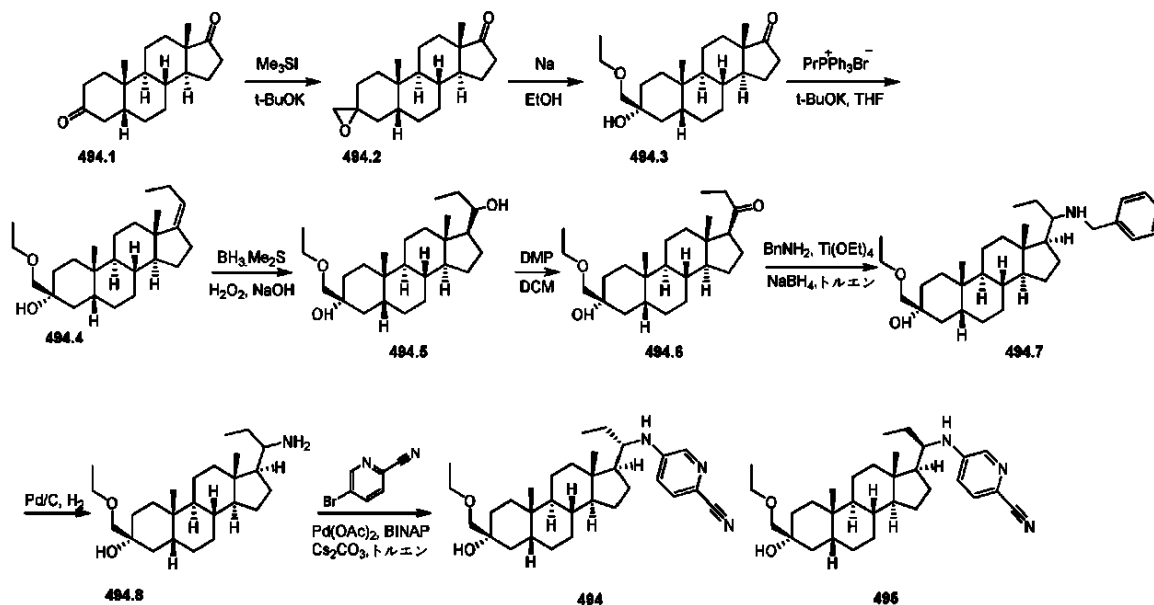
5-プロモピリジン-2-カルボニトリル (139 mg, 0.762 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液に、493.6 (96 mg, 0.254 mmol)、 Cs_2CO_3 (248 mg, 0.762 mmol)、及びBINAP (31.5 mg, 0.0508 mmol) を N_2 下で添加した。25℃で20分間攪拌した後、Pd(OAc) $_2$ (11.4 mg, 0.0508 mmol) を添加した。110℃で16時間攪拌した後、反応物を濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0～80%のEtOAc) により精製して、493 (30 mg) を固体として得て、さらにこれをSFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm, 5 μm); 調整溶媒: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH、開始B: 35%、終了B: 35%; 流量 (mL/分): 60) により精製して、493 (4.3 mg) を固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.98 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 2.8, 8.5$ Hz, 1H), 4.02 (br d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.53 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.42 (q, $J = 9.2$ Hz, 3H), 2.72 (s, 1H), 1.93–1.73 (m, 6H), 1.71–1.60 (m, 3H), 1.52–1.29 (m, 10H), 1.28–1.11 (m, 8H), 1.07 (br s, 3H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.72 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MSESI $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}$ [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ に対する計算値 462, 実測値 471; $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ に

対する計算値 480, 実測値 480; $C_{30}H_{45}N_3O_2Na$ $[M+Na]^+$ に対する計算値 502, 実測値 502.

【0914】

実施例 494 及び 495: 5-((S)-1-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)アミノ)ピコリノニトリル (494) 及び 5-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)アミノ)ピコリノニトリル (495) の合成
【化193】



492.2 の合成

NaH (4.95 g, 60%, 124 mmol) の DMSO (100 mL) 及び THF (100 mL) 溶液に、ヨードトリメチルスルファン (25.3 g, 124 mmol) を N_2 下、0℃で30分かけて添加した後、494.1 (30 g, 104 mmol) の DMSO (100 mL) 溶液を添加した。25℃でさらに3時間攪拌した後、得られた懸濁液を氷水 (500 mL) に注ぎ、20分間攪拌し、EtOAc (3×400 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×300 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、494.2 (28 g) を油として得た。

【0915】

494.3 の合成

EtOH (500 mL) に Na (23.6 g, 594 mmol) を N_2 下、25℃で数回のバッチにわけて添加する。25℃で30分間攪拌した後、494.2 (30 g, 99.1 mmol) を 25℃で添加した。65℃で16時間攪拌した後、得られた溶液を水 (500 mL) に注ぎ、EtOAc (3×400 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~15% の EtOAc) により精製して、494.3 (8.7 g, 25.2%) を油として得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.53 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.48–3.35 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.43 (br dd, $J = 8.8, 19.1$ Hz, 1H), 2.09 (br d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 1.97–1.59 (m, 6H), 1.57–1.14 (m, 16H), 1.10–0.93 (m, 4H), 0.84 (s, 3H).

【0916】

494.4の合成

【トリフェニル（プロピル）－λ－ホスファニル】－λ－プロモアニド（16.5 g、42.9 mmol）のTHF（70 mL）懸濁液に、*t*-BuOK（4.80 g、42.9 mmol）をN₂下、25℃で添加した。60℃で1時間攪拌した後、THF（20 mL）中の494.3（5 g、14.3 mmol）を添加した。60℃で16時間攪拌した後、得られた溶液をNH₄Cl（100 mL）でクエンチし、EtOAc（3×40 mL）で抽出した。合一した有機相をブライン（2×100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中5%のEtOAc）により精製して、494.4（2.3 g）を固体として得た。

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ_H 5.00（br t, J = 7.4 Hz, 1H）, 3.53（q, J = 6.9 Hz, 2H）, 3.48–3.35（m, 2H）, 2.67（s, 1H）, 2.36（br dd, J = 8.8, 16.6 Hz, 1H）, 2.24–2.01（m, 4H）, 1.98–1.60（m, 5H）, 1.53–1.27（m, 9H）, 1.25–1.10（m, 7H）, 0.96–0.89（m, 7H）, 0.84（s, 3H）。

【0917】

494.5の合成

494.4（2.2 g、5.87 mmol）のTHF（30 mL）溶液に、BH₃/Me₂S（2.92 mL、10 M、29.3 mmol）をN₂下、25℃で滴下した。25℃で2時間攪拌した後、混合物を冷却し、0℃のEtOH（3.41 mL、58.7 mmol、0.79 g/mL）でクエンチし、NaOH（11.7 mL、5 M、58.7 mmol）を滴下した。添加後、内部温度が上昇しなくなるまで、H₂O₂（11.7 mL、10 M、117 mmol）をゆっくり添加し、内部温度を0℃未満に維持した。混合物をNa₂S₂O₃水溶液（30 mL、飽和）に注ぎ、30分間攪拌し、EtOAc（2×30 mL）で抽出した。合一した有機溶液を水（2×30 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、494.5（2.2 g）を油として得た。

【0918】

494.6の合成

494.5（2.20 g、5.60 mmol）のDCM（50 mL）溶液に、DMP（4.74 g、11.2 mmol）を25℃で添加した。25℃で1時間攪拌した後、混合物をNaHCO₃（50 mL）及びNa₂S₂O₃（50 mL、飽和）でクエンチし、DCM（2×50 mL）で抽出した。合一した有機相をNaHCO₃（100 mL）、Na₂S₂O₃（100 mL、飽和）、及びブライン（100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（PE中0～15%のEtOAc）により精製して、494.6（1.30 g、60%）を油として得た。

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ_H 3.53（q, J = 6.5 Hz, 2H）, 3.47–3.36（m, 2H）, 2.72（s, 1H）, 2.55–2.49（m, 1H）, 2.37（q, J = 7.1 Hz, 2H）, 2.24–2.09（m, 1H）, 2.02–1.77（m, 4H）, 1.75–1.58（m, 4H）, 1.49–1.16（m, 15H）, 1.07–0.96（m, 4H）, 0.93（s, 3H）, 0.57（s, 3H）。LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₂₅H₄₁O₂ [M-H₂O+H]⁺に対する計算値373.3 実測値373.3。

【0919】

494.7の合成

494.6（800 mg、2.04 mmol）のトルエン（15 mL）溶液に、TsOH（17.5 mg、0.102 mmol）、1-フェニルメタンアミン（1.09 g、10.2 mmol）、及びTi（OCH₂CH₃）₄（2.32 g、10.2 mmol）を添加した。110℃で16時間攪拌した後、MeOH（10 mL）及び水素化ボランナトリ

10

20

30

40

50

ウム (627 mg、16.6 mmol) を 25℃ で一度に添加した。25℃ で 16 時間攪拌した後、得られた溶液を水 (50 mL) に注ぎ、濾過した。水相を EtOAc (3×40 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~15% の EtOAc) により精製して、494.7 (800 mg) を油として得た。

【0920】

494.8 の合成

494.7 (800 mg、1.66 mmol) の EtOH (50 mL) 溶液に、Pd/C (乾燥、400 mg) を N₂ 下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂ で 3 回パージした。H₂ (50 psi) 下、25℃ で 16 時間攪拌した後、得られた懸濁液をセライトパッドに通して濾過し、THF (3×10 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、494.8 (480 mg) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.53 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.47–3.35 (m, 2H), 2.62 (br s, 1H), 2.12–1.64 (m, 8H), 1.64–1.31 (m, 13H), 1.30–1.16 (m, 9H), 1.15–0.84 (m, 7H), 0.72 (s, 3H).

【0921】

494 及び 495 の合成

5-ブロモピリジン-2-カルボニトリル (65.1 mg、0.356 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液に、494.8 (200 mg、0.510 mmol)、Cs₂CO₃ (498 mg、1.52 mmol)、及び BINAP (62.7 mg、0.101 mmol) を N₂ 下で添加した。25℃ で 20 分間攪拌した後、Pd(OAc)₂ (22.6 mg、0.101 mmol) を添加した。110℃ で 16 時間攪拌した後、反応物を濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0~30% の EtOAc) により精製して、494 (30 mg) 及び 495 (50 mg、19.9%) をいずれも固体として得た。さらに SFC (カラム DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm×30 mm、5 μm) ; 調整溶媒 0.1% NH₃H₂O EtOH、開始 B 25% ; 終了 B 25%、勾配時間 (分) ; 100% B 保持時間 (分)、流量 (mL/分) 60) により 494 (30 mg、0.0607 mmol) を精製して、494 (5.4 mg、2%) を固体として得た。

494 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 3.99 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.52 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.46–3.34 (m, 2H), 3.30 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.76 (s, 1H), 1.98–1.60 (m, 7H), 1.52–1.30 (m, 10H), 1.29–1.03 (m, 10H), 1.02–0.93 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.82 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₃₁H₄₆N₃O [M-H₂O+H]⁺ に対する計算値 476.3 実測値 476.3.

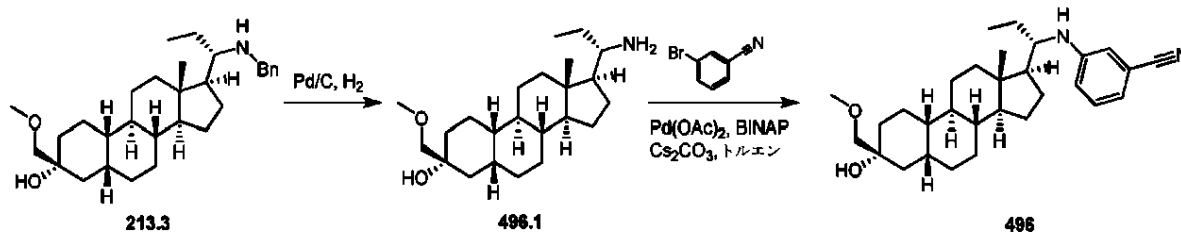
495 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 2.9, 8.7 Hz, 1H), 3.98 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.47–3.30 (m, 3H), 2.73 (s, 1H), 1.98–1.56 (m, 9H), 1.50–1.05 (m, 19H), 1.01–0.79 (m, 6H), 0.58 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI C₃₁H₄₆N₃O [M-H₂O+H]⁺ に対する計算値 476.3 実測値 476.3.

【0922】

実施例 496 : 3-((S)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S,

14S, 17S) - 3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)アミノ)ベンゾニトリル(496)の合成

【化194】



10

213 (370mg、0.815mmol)のEtOH(20mL)溶液に、Pd-C(乾燥、200mg)及び1滴のNH₃H₂Oを添加した。H₂(50psi)下、50℃で48時間攪拌した後、得られた懸濁液をセライトパッドに通して濾過し、EtOH(3×20mL)で洗浄した。濾液を濃縮して、496.1(300mg)を油として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H 3.42–3.36(m, 5H), 2.35(s, 1H), 2.10–1.51(m, 12H), 1.50–1.20(m, 11H), 1.20–0.93(m, 8H), 0.87–0.64(m, 4H). [0923]

20

496の合成

496.1(200mg、0.55mmol)、3-ブロモベンゾニトリル(198mg、1.09mmol)、BINAP(34.2mg、0.055mmol)、及びCs₂CO₃(355mg、1.09mmol)のトルエン(5mL)溶液に、Pd(OAc)₂(12.3mg、0.055mmol)をN₂下で添加した。120℃で18時間攪拌した後、得られた溶液に水(10mL)を添加し、EtOAc(3×20mL)で抽出した。合一した有機相を水(3×20mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をカラム(PE中10%~30%のEtOAc)により精製して、496(73mg)を油として得て、さらにこれをSFC(カラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm×30mm、5μm)、調整溶媒: 0.1%NH₃H₂O EtOH、開始B: 30%、終了B: 30%)により精製して、496(33.8mg)を固体として得た。

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H 7.26(t, J = 8Hz, 1H), 6.88–6.86(m, 1H), 6.70–6.67(m, 2H), 3.59–3.57(m, 1H), 3.41–3.34(m, 5H), 3.28–3.22(m, 1H), 2.58(s, 1H), 1.93–1.50(m, 12H), 1.50–1.10(m, 12H), 1.10–0.96(m, 2H), 0.86–0.82(m, 6H). LC-ELSD/MS 純度99%, MS ESI C₃₀H₄₅N₂O₂ [M+H]⁺に対する計算値465 実測値465.

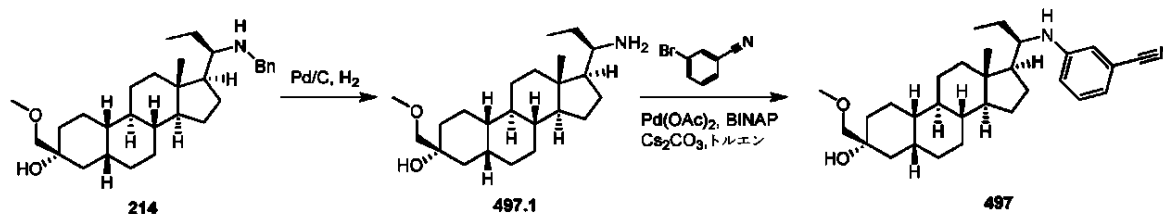
【0924】

40

実施例497: 3-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロピル)アミノ)ベンゾニトリル(497)の合成

50

【化195】



214 (625 mg、1.37 mmol) の EtOH (20 mL) 溶液に、Pd/C (乾燥、200 mg) 及び 1 滴の $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ を添加した。H₂ (50 psi) 下、50℃で 48 時間攪拌した後、得られた懸濁液をセライトパッドに通して濾過し、EtOH (3×10 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、497.1 (520 mg) を油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.42–3.34 (m, 5H), 3.00–2.70 (m, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.98–1.51 (m, 10H), 1.50–1.17 (m, 11H), 1.16–0.88 (m, 8H), 0.77–0.54 (m, 4H).

【0925】

497 の合成

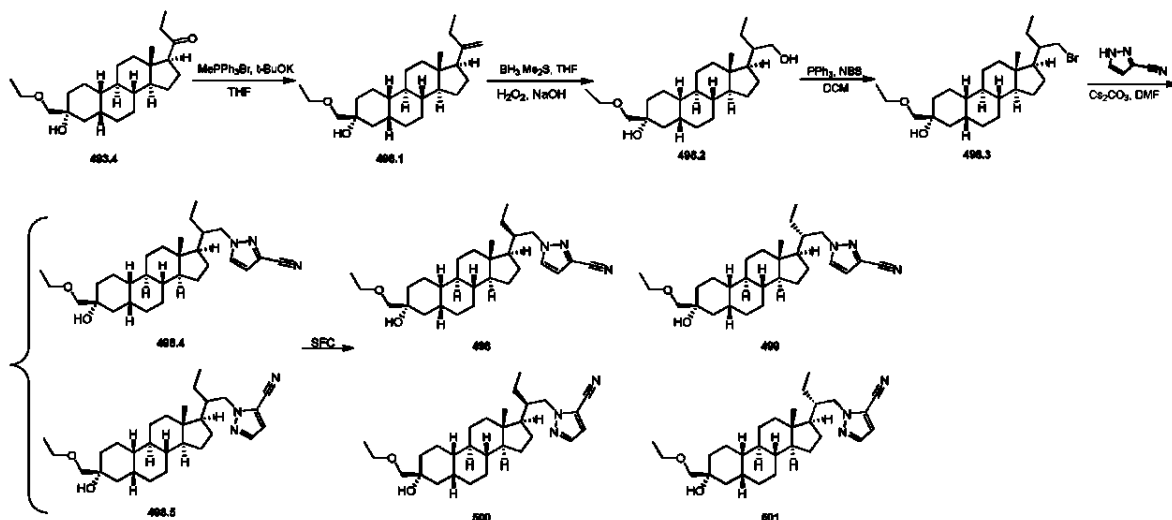
497.1 (200 mg、0.55 mmol)、3-ブロモベンズニトリル (198 mg、1.09 mmol)、BINAP (34.2 mg、0.055 mmol)、及び Cs_2CO_3 (355 mg、1.09 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液に、Pd(OAc)₂ (12.3 mg、0.055 mmol) を N₂ 下、25℃で添加した。120℃で 18 時間攪拌した後、得られた溶液を水 (10 mL) で処理し、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合一した有機相を水 (3×20 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 10%～30% の EtOAc) により精製して、497 (100 mg) を油として得て、さらにこれを SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm、5 μm)、調整溶媒: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH、開始 B: 35%、終了 B: 35%)、次いで HPLC 分離 (カラム: Xtimate C18 150×40 mm×10 μm 、調整溶媒: 水 (0.225% FA) – ACN、開始 B: 93、終了 B: 97) により精製して、497 (26.2 mg、48%) を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.16 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.85–6.83 (m, 1H), 6.72–6.67 (m, 2H), 3.62–3.59 (m, 1H), 3.41–3.31 (m, 6H), 2.61 (s, 1H), 1.89–1.51 (m, 10H), 1.50–1.25 (m, 9H), 1.21–0.81 (m, 10H), 0.60 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 465 実測値 465.

【0926】

実施例 498～501: 1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) ブチル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (498) 及び 1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) ブチル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (499) 及び 1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) ブチル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル (500) 及び 1-((S)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S,

17R)-3-(エトキシメチル)-3-ヒドロキシ-13)-メチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)ブチル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル(501)の合成
【化196】



498.1の合成

THF (80mL) 中の MePPh_3Br (20g、56.2mmol) の混合物に、 $t\text{-BuOK}$ (6.30g、56.2mmol) を N_2 下、25℃で添加した。50℃で30分間攪拌した後、THF (15mL) 中の 493.4 (8.5g、22.5mmol) を50℃で少しずつ添加した。50℃で3時間攪拌した後、15℃の10% NH_4Cl 水溶液 (200mL) で反応混合物をクエンチし、 EtOAc (2×200mL) で抽出した。合一した有機相を真空下で濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~10%の EtOAc) により2回精製して、498.1 (8g、94.1%、HNMRによるC3エピマー6.6%含有) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.87–4.82 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.11 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 3.55–3.37 (m, 4H), 2.11–1.97 (m, 4H), 1.84–1.55 (m, 8H), 1.49–1.32 (m, 6H), 1.27–1.09 (m, 9H), 1.07–0.97 (m, 5H), 0.55 (s, 3H)。

【0927】

498.2の合成

498.1 (8g、21.3mmol) の THF (80mL) 溶液に、 $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (6.39mL、10M、63.9mmol) を0℃で添加した。20℃で3時間攪拌した後、25℃で EtOH (15mL)、0℃で NaOH (42.6mL、5M、213mmol)、ゆっくり H_2O_2 (27.6mL、276mmol、10M) により反応物を順次処理した。70℃で1時間攪拌した後、反応混合物を EtOAc (3×80mL) で抽出した。合一した有機層を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100mL、飽和)、ブライン (80mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~20%の EtOAc) により精製して、498.2 (7.5g) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.73–3.51 (m, 2H), 3.63–3.38 (m, 5H), 2.04 (s, 2H), 1.95–1.70 (m, 4H), 1.69–1.48 (m, 6H), 1.45–1.22 (m, 9H), 1.26–1.21 (m, 1H), 1.20 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 4H), 1.14–0.98 (m, 5H), 0.94–0.81 (m, 3H), 0.70–0.65 (m, 3H)。

【0928】

498.3の合成

498.2 (2 g、5.09 mmol) のDCM (20 mL) 溶液に、PPh₃ (1.71 g、6.51 mmol) 及びNBS (1.16 g、6.51 mmol) を0℃で添加した。25℃で2時間攪拌した後、反応物を水 (20 mL) に添加し、DCM (2×20 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~10%のEtOAc) により精製して、498.3 (1.5 g、64.9%、HNMRによるC3エピマー7%含有) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3.53 (d, J=7.0 Hz, 3H), 3.42 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.84–1.70 (m, 5H), 1.67–1.46 (m, 9H), 1.45–1.31 (m, 7H), 1.30–1.08 (m, 7H), 0.98–0.78 (m, 7H), 0.70–0.65 (m, 3H)。

【0929】

498.4及び498.5の合成

498.3 (1.3 g、2.85 mmol) 及びCs₂CO₃ (1.85 g、5.70 mmol) のDMF (8 mL) 溶液に、1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (530 mg、5.70 mmol) をN₂下、25℃で添加した。80℃で16時間攪拌した後、反応を水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合一した有機相をブライン (2×10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE中0~20%のEtOAc) により精製して、498.4 (1 g、HNMRによるC3エピマー8%含有) 及び498.5 (500 mg) をいずれも固体として得た。

498.4: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.56 (s, 1H), 6.79–6.75 (m, 1H), 3.56–3.38 (m, 4H), 2.69 (s, 1H), 1.94–1.68 (m, 9H), 1.67–1.55 (m, 2H), 1.50–1.35 (m, 6H), 1.31–1.18 (m, 7H), 1.16–0.95 (m, 8H), 0.91–0.81 (m, 1H)。LC-ELSD/MS 純度66.5%, MS ESI C₂₉H₄₄N₃O [M+H-H₂O]⁺に対する計算値450, 実測値450。

498.5: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.69 (d, J=2.5 Hz, 2H), 7.43–7.40 (m, 1H), 6.75 (d, J=2.5 Hz, 2H), 6.66–6.63 (m, 1H), 4.38 (dd, J=4.8, 13.6 Hz, 1H), 4.20–4.08 (m, 1H), 4.11 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.96 (dd, J=10.4, 13.4 Hz, 1H), 3.57–3.40 (m, 4H), 1.91–1.70 (m, 5H), 1.67–1.54 (m, 3H), 1.48–1.32 (m, 8H), 1.15–1.00 (m, 7H), 0.85–0.73 (m, 6H), 0.70 (s, 1H)。LC-ELSD/MS 純度33.5%; MS ESI C₂₉H₄₄N₃O [M+H-H₂O]⁺に対する計算値450, 実測値450。

【0930】

498及び499及び500及び501の分離

SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm、10 μm)、調整溶媒: 0.1% NH₃H₂O ETOH、開始B: 40%、終了B: 40%、流量 (mL/分): 70) により498.4 (1 g、2.13 mmol) を分離して、498 (R_t=3.387分、580 mg、38.9%) 及び499 (R_t=2.535分、340 mg、22.8%) を得た。

【0931】

SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm、1

10

20

30

40

50

0 μm)、調整溶媒：0.1% NH₃H₂O ETOH、開始B：40%、終了B：40%、流量 (ml/分)：70) により498.5 (500mg、1.07mmol) を分離して、500 (R_t=1.511分、150mg、10%) 及び501 (R_t=2.635分、100mg、6.71%) を得た。

【0932】

さらにSFC (カラム：DAICEL CHIRALPAK AS-H (250mm*30mm、5 μm)、調整溶媒：0.1% NH₃H₂O ETOH、開始B：20%、終了B：20%、流量 (ml/分)：60) により500 (150mg、0.320mmol) を精製して、500 (97mg、65.1%) を固体として得た。

【0933】

さらにSFC (カラム：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm、5 μm)、調整溶媒：0.1% NH₃H₂O ETOH、開始B：40%、終了B：40%、流量 (ml/分)：50) により501 (100mg、0.213mmol) を精製して、501 (38mg、38.0%) を固体として得た。

498：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.42-7.38 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 4.38 (dd, J=4.8, 13.6 Hz, 1H), 3.95 (dd, J=10.7, 13.4 Hz, 1H), 3.56-3.38 (m, 4H), 2.71 (s, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 5H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.49 (br s, 1H), 1.45-1.18 (m, 13H), 1.16-1.00 (m, 7H), 0.83-0.73 (m, 6H). LC-ELSD/MS 純度99%; MS ESI C₂₇H₃₈N₃ [M+H-H₂O-ETOH]⁺に対する計算値404, 実測値404; C₂₉H₄₄N₃O [M+H-H₂O]⁺に対する計算値450, 実測値450; C₂₉H₄₅N₃O₂Na [M+Na]⁺に対する計算値490, 実測値490. 分析SFC 100% de

499：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.22 (dd, J=4.1, 13.7 Hz, 1H), 3.98 (dd, J=9.8, 13.6 Hz, 1H), 3.56-3.38 (m, 3H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.01 (br s, 1H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.86-1.71 (m, 3H), 1.67-1.55 (m, 3H), 1.50-1.32 (m, 9H), 1.27-1.16 (m, 5H), 1.15-0.99 (m, 6H), 0.84 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度99%; MS ESI C₂₉H₄₄N₃O [M+H-H₂O]⁺に対する計算値450, 実測値450; C₂₉H₄₅N₃O₂Na [M+Na]⁺に対する計算値490, 実測値490. 分析SFC 98% de

500：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.56 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.46 (dd, J=5.2, 13.7 Hz, 1H), 4.15 (dd, J=10.9, 13.6 Hz, 1H), 3.53 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.42 (d, J=9.1 Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.18 (br s, 1H), 1.84 (br s, 3H), 1.75 (s, 2H), 1.68-1.59 (m, 5H), 1.48-1.30 (m, 7H), 1.21 (t, J=7.0 Hz, 5H), 1.16-0.96 (m, 7H), 0.86-0.78 (m, 6H). LC-ELSD/MS 純度99%; MS ESI C₂₉H₄₄N₃O [M+H-H₂O]⁺に対する計算値450, 実測値450; C₂₉H₄₅N₃O₂Na [M+Na]⁺に対する計算値490, 実測値490. 分析SFC 100% de

501：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.56 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.26 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.18 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.56-3.38 (m, 4H), 2.69 (s, 1H), 1.95-1.71 (m, 5H), 1.70-1.59 (m, 7H), 1.

10

20

30

40

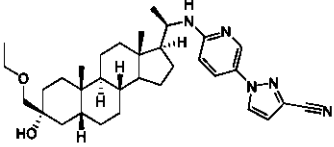
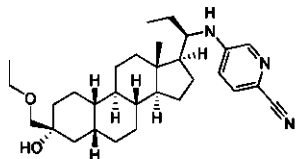
50

5.9–1.34 (m, 8H), 1.31–1.16 (m, 3H), 1.15–0.99 (m, 7H), 0.85 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.73 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%; MS ESI $C_{29}H_{44}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$ に対する計算値 450, 実測値 450; $C_{29}H_{45}N_3O_2Na$ $[M+Na]^+$ に対する計算値 490, 実測値 490. 分析 SFC 100% de

【0934】

以下の実施例は、列記したハロゲン化アリール及び適切な SM を用いて、実施例 33 と同様に合成した。ジアステレオマー生成物の場合、典型的には、SFC（例えば、カラム：DAICEL CHIRALPAK AS-H (250mm×30mm、5μm)、調整溶媒：0.1% NH_3H_2O EtOH、開始 B：30%、終了 B 30%)、または分取 HPLC（カラム：DuraShell 150×25mm×5μm；調整溶媒：水 (10mM NH_4HCO_3) – ACN；7 分で 75%～95%、流量：2.5mL/分）によりジアステレオマー異性体を分離し、分離後に両方のジアステレオマーを得た。ジアステレオマーは、 $C_{21}-Me$ の ^1H NMR に基づいて割り当てた。

【表 10-1】

実施例	SM	ハロゲン化アリール	構造	分析
502	77.2	1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.31 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=2.8$, 9.0 Hz, 1H), 6.83 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.51 (br d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.81 (br s, 1H), 3.53 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.01-1.77 (m, 4H), 1.65 (br s, 3H), 1.54-1.27 (m, 9H), 1.25-1.05 (m, 12H), 1.02-0.93 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.63 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{33}H_{48}N_5O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値 546.4 実測値 546.4.
503	492.4	5-ブロモピリジン-2-カルボニトリル		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.96 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=2.8$, 8.7 Hz, 1H), 3.99 (br d, J

10

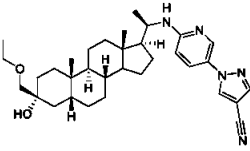
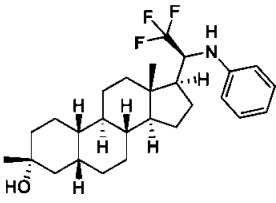
20

30

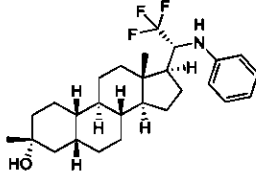
40

50

【表 10 - 2】

				= 9.2 Hz, 1H), 3.52 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.41 (q, J = 9.2 Hz, 3H), 1.88-1.72 (m, 6H), 1.69-1.60 (m, 3H), 1.50-1.29 (m, 10H), 1.27-1.10 (m, 8H), 1.09-0.91 (m, 3H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.82-0.79 (m, 1H), 0.59 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{30}H_{44}N_3O[M-H_2O+H]^+$ に対する計算値 462, 実測値 462 ; $C_{30}H_{46}N_3O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値 480, 実測値 480 ; $C_{30}H_{45}N_3O_2Na[M+Na]^+$ に対する計算値 502, 実測値 502.	10
504	77.2	1-(6-ブロモピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.29-8.28 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.55-3.37 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 1.96-1.55 (m, 11H), 1.49-1.30 (m, 9H), 1.25-1.06 (m, 13H). 0.9 (s, 3H), 0.63 (s, 3H). LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $C_{33}H_{48}N_5O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値 546, 実測値 546.	20 30
505	489.4	プロモベンゼン		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.19 (t, J=4 Hz, 2H), 6.73 (t, J=8 Hz, 1H), 6.60-5.58 (d, J=8 Hz, 2H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.52 (d, J=12 Hz, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.84-1.56 (m, 9H), 1.48-1.25 (m, 13H),	40

【表 10-3】

				1.19-0.92 (m, 5H), 0.62 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{F} -72.953. LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 450, 実測値 450.
506				^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.19 (t, $J=8$ Hz, 2H), 6.75 (t, $J=8$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=8$ Hz, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 1.87-1.55 (m, 11H), 1.48-1.26 (m, 12H), 1.22-0.96 (m, 6H), 0.58 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{F} -74.740. LC-ELSD/MS 純度 99%, MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 450, 実測値 450.

10

20

【0935】

実施例 507：TBPS 結合のステロイド阻害

5 mM GABA の存在下でのラット脳皮質膜を使用した $[\text{}^3\text{}^5\text{}^{\text{S}}]$ - t-ブチルピシクロホスホロチオネート (TBPS) 結合アッセイが記載されている (Gee et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987, 241, 346-353; Hawkinson et al., Mol. Pharmacol. 1994, 46, 977-985; Lewin, A. H et al., Mol. Pharmacol. 1989, 35, 189-194)。

30

【0936】

簡潔には、二酸化炭素麻酔した Sprague-Dawley ラット (200~250 g) の断頭術後、皮質を速やかに取り出す。その皮質を、ガラス/テフロン (登録商標) ホモジナイザーを使用して 10 体積の氷冷 0.32 M スクロース中でホモジナイズし、4℃、1500×g にて 10 分間遠心分離する。得られた上清を 4℃、10,000×g にて 20 分間遠心分離して、P2 ペレットを得る。P2 ペレットを、200 mM NaCl / 50 mM リン酸 Na-K (pH 7.4) 緩衝液に再懸濁し、4℃、10,000×g にて 10 分間遠心分離する。この洗浄手順を 2 回繰り返し、ペレットを 10 体積の緩衝液に再懸濁する。膜懸濁液のアリコート (100 mL) を、5 mM GABA の存在下、ジメチルスルホキシド (DMSO) (最終 0.5%) に溶解した 3 nM の $[\text{}^3\text{}^5\text{}^{\text{S}}]$ - TBPS 及び試験薬のアリコート 5 mL とともにインキュベートする。このインキュベーションにより、緩衝液を含む最終体積は 1.0 mL になる。2 mM 非標識 TBPS の存在下で非特異的結合を決定し、その範囲は 15~25% であった。室温で 90 分間インキュベートした後、セルハーベスター (Brandell) を使用してグラスファイバーフィルター (Schleicher and Schuell No. 32) に通して濾過し、氷冷緩衝液で 3 回すすぐことによりアッセイを終了する。フィルターの結合放射活性を液体シンチ

40

50

レーション分光法により測定する。各濃度について平均した各薬物の全体データの非線形カーブフィッティングを、*Prism (GraphPad)* を使用して実施する。F 検定による平方和が有意に低い場合、完全阻害モデルの代わりに部分阻害モデルにデータを当てはめる。同様に、F 検定による平方和が有意に低い場合、1 成分阻害モデルの代わりに 2 成分阻害モデルにデータを当てはめる。特異的結合の 50 % 阻害をもたらす試験化合物の濃度 (IC_{50}) 及び阻害の最大程度 (I_{max}) を、全体データに対して使用した同じモデルを用いて個々の実験について決定した後、その個々の実験の平均値 $\pm$ SEM を算出する。ピクロトキシンは、TBPS 結合を強く阻害することが実証されているため、本試験で陽性対照の役割をする。

【0937】

in vitro における [^{35}S] - TBPS 結合のモジュレーターとしての可能性を決定するために、様々な化合物をスクリーニングするか、またはスクリーニングすることができる。このようなアッセイは、上記に従って実施されるか、または実施することができる。

【0938】

以下の表 2 において、A は、TBPS IC_{50} (μM) $< 0.1 \mu M$ を示し、B は $0.1 \mu M \sim 1 \mu M$ 未満の TBPS IC_{50} (μM) を示し、C は、 $1 \mu M \sim 10 \mu M$ 未満の TBPS IC_{50} (μM) を示し、D は、 $10 \mu M$ 以上の TBPS IC_{50} (μM) を示す。

【表 2 - 1】

表 2.

実施例	IC_{50}	実施例	IC_{50}	実施例	IC_{50}	実施例	IC_{50}
1	C	101	C	268	A	352	C
2	B	102	C	269	A	353	C
3	A	103	A	270	A	354	C
4	B	103	A	271	A	355	A
5	A	104	A	272	A	356	A
6	C	105	C	273	A	357	B
7	C	106	B	274	B	358	B
8	A	107	C	275	A	359	D
9	B	108	B	276	A	360	C
10	B	109	A	278	A	362	C
11	B	110	C	279	A	363	C
12	A	111	A	280	A	364	B
13	A	112	B	282	B	365	A
14	B	113	B	283	B	400	A
15	A	114	C	285	A	401	A
16	A	115	C	286	A	402	A
17	C	116	A	287	A	403	B

【表 2 - 2】

18	A	117	C	288	A	404	A
19	C	118	B	289	A	405	A
20	B	119	C	290	A	406	A
21	C	120	A	293	A	407	A
22	A	121	C	294	A	410	B
23	C	122	B	295	A	411	A
24	A	123	D	296	A	412	B
25	A	124	B	297	A	413	A
26	C	125	B	298	A	414	A
29	B	126	C	299	A	415	A
30	C	127	B	300	A	416	B
31	B	128	B	301	A	417	A
32	C	129	B	302	A	418	C
33	A	130	A	303	A	420	A
34	A	131	A	304	A	421	B
35	A	132	A	305	A	422	A
36	A	133	A	306	A	423	B
37	A	134	A	307	A	424	A
38	B	135	C	308	A	425	C
39	C	150	A	309	A	426	B
40	A	151	C	310	B	427	A
41	B	152	C	311	A	428	A
42	B	153	C	312	A	429	A
43	B	154	C	313	A	430	B
44	A	155	C	314	B	431	B
45	A	156	A	315	A	432	A
46	A	157	C	316	A	433	A
47	A	158	B	317	A	434	B
48	A	159	D	318	A	435	A
49	A	160	C	319	A	436	B
50	A	161	C	320	A	437	A
51	A	162	B	321	A	438	B
52	A	163	C	322	A	439	A
53	B	164	C	323	A	440	A
54	B	201	B	324	A	441	A
55	A	202	A	325	A	442	B
56	B	203	A	326	A	443	A
57	B	204	B	327	B	444	B
58	C	205	C	328	B	445	A
59	B	206	B	329	D	446	A
60	B	207	C	330	D	449	A

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

61	A	208	B	331	D	450	B
62	A	209	B	332	B	451	B
63	A	210	C	333	B	453	A
64	A	211	B	334	D	454	B
65	A	212	C	335	B	455	A
66	A	213	C	336	D	456	B
67	A	214	C	337	B	487	B
68	A	250	A	338	B	488	C
69	A	251	B	339	A	489	C
70	A	252	A	340	A	490	B
71	B	253	C	341	A	491	B
72	A	254	A	342	B	492	C
73	A	255	C	343	B	493	C
74	A	256	A	344	D	494	B
75	A	257	B	345	C	495	B
76	B	258	B	346	C	496	B
77	A	259	A	347	C	497	B
78	A	260	A	348	C	498	B
87	A	261	B	349	D	499	A
88	A	262	A	350	D	500	C
90	B	263	A	351	C	501	B
91	B	264	B			502	B
92	A	265	B			503	B
100	B	266	B			504	B
		267	A			505	B

【0939】

実施例508： $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$ 及び $\alpha 4 \beta 3 \delta$ のSyncroPatchアッセイ

SyncroPatch 384PE (Nanion, Germany) 自動パッチクランププラットフォームを使用して、 $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$ 及び $\alpha 4 \beta 3 \delta$ のサブユニットで構成されるヒトGABA_A受容体を安定発現するヒト胎児腎細胞から記録を取得した。140 mM NaCl、4mM KCl、2mM CaCl₂、1mM MgCl₂、10mM HEPES、5mMグルコース、及び0.1% DMSOを含有する細胞外溶液に細胞を含浸した。溶液は、NaOHでpH7.4に維持し、かつ300mOsm/Lに維持した。組換え細胞株の実験には多孔(4X)中抵抗(2~3M Ω)のチップを使用する。採取したら、各実験の開始時にチップに添加するまで、最低振盪速度200rpmのセルホテル内の10℃に設定した細胞外溶液中に細胞を保存する。90mM KCl、50mM KF、1.5mM MgCl₂、11.1mM EGTA、及び10mM HEPES、2mM NaATPを含有する、KOHでpH7.2に維持された細胞内溶液を使用して、全細胞パッチクランプ記録を作成した。電流をリーク補正し(P/2リーク補正プロトコルを使用)、5kHzでサンプリングする。-120mVで細胞をクランプした。安定なベースラインを確立した後、速度10 μ l/秒で最大濃度以下のGABA($\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$ を発現する細胞では3~5 μ M、 $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$ を発現する細胞では10 μ M)を適用し、直後にGABA+化合物(10 μ l/秒)を細胞あたり単一化合物濃度で適用した。化合物は、6種の濃度(0.029、0.12、0.47、1.88、7.5、及び30 μ M)で、

濃度あたり $n = 8 \sim 12$ 細胞で試験した。GABA + 化合物後のピーク電流振幅をGABA単独後のピーク電流振幅で除算することにより化合物の効果を決定した。EC₅₀値及びE_{max}値は、各濃度の平均値から決定した。

【0940】

以下の表3において、 $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$ のEC₅₀及び $\alpha 4 \beta 3 \delta$ のEC₅₀に関しては、Aは、EC₅₀ (μM) < 0.2 μM を示し、Bは、0.2 μM ~ 1 μM 未満のEC₅₀ (μM)を示し、Cは、1 μM 以下のEC₅₀ (μM)を示す。

【0941】

$\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$ のE_{max}に関しては、Aは、E_{max} 応答 < 8を示し、Bは、8 ~ 10未満のE_{max} 応答を示し、Cは、E_{max} 応答 ≥ 10 を示す。 $\alpha 4 \beta 3 \delta$ のE_{max}に関しては、Aは、E_{max} 応答 < 30を示し、Bは、30 ~ 45未満のE_{max} 応答を示し、Cは、E_{max} 応答 ≥ 45 を示す。

【表3-1】

表3.

実施例	$\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$ EC ₅₀	$\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$ E _{MAX}	$\alpha 4 \beta 3 \delta$ EC ₅₀	$\alpha 4 \beta 3 \delta$ E _{MAX}
41	C	A	C	B
53	C	A	C	A
61	A	C	A	A
65	C	A	A	B
72	B	C	B	C
132	C	C	C	B
263	B	A	B	A
270	B	C	B	C
272	A	C	A	A
276	B	B	A	A
278	A	A	A	A
280	A	C	A	B
286	A	B	B	A
287	B	B	B	A
293	C	A	B	A
294	B	C	B	B
299	C		A	B
303	A	C	A	B
311	A	C	B	B
320	B	B	B	C
323	A	C	B	B
332	A	A	B	A
339	C	C	A	C

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

341	A	A	A	A
357	B	B	B	B
358	C	A	C	B
365	C	B	B	B
401	C	C	C	A
405	C	C	A	B
406	A	A	A	B
407	A	C	C	C
413	A	C	A	B
420	A	B	A	B
430	B	B	A	A
436	B	A	C	B
438	B	A	C	B
439	A	C	A	C
443	A	C	A	B
453	B	A	A	A
499	A	A	A	A

10

20

【0942】

同等物及び範囲

特許請求の範囲において、「a」、「an」、及び「the」などの冠詞は、反する記載がない限り、または文脈から特に明らかでない限り、1つまたは2つ以上を意味し得る。ある群の1つ以上の構成要素間に「または」を含む請求項または記載は、それに反する記載のない限り、または文脈から特に明らかでない限り、1つ、2つ以上、またはすべての群要素が所与の生成物またはプロセスに存在するか、それに用いられるか、またはそれ以外の方法で関連する場合に満たされるとみなされる。本発明は、群のちょうど1つの構成要素が、所与の生成物またはプロセスに存在するか、それに用いられるか、またはそれ以外の方法で関連する実施形態を含む。本発明は、群の2つ以上またはすべての構成要素が、所与の生成物またはプロセスに存在するか、それに用いられるか、またはそれ以外の方法で関連する実施形態を含む。

30

【0943】

さらに、本発明は、列挙された請求項のうちの1つ以上からの1つ以上の限定、要素、条項、及び記述用語が別の請求項に組み入れられた、あらゆる変形例、組み合わせ、及び置き換えを包含する。例えば、別の請求項に従属する任意の請求項を、同じ基本請求項に従属する任意の他の請求項に見られる1つ以上の限定を含むように変更することができる。要素が列挙事項として提示されている箇所、例えばマーカッシュ群形式では、要素の各部分群も開示され、任意の要素（複数可）を群から除外することができる。一般に、本発明または本発明の態様が特定の要素及び／または特徴を含むものとして言及されている場合、本発明の特定の実施形態または本発明の態様はそのような要素及び／または特徴からなる、または本質的にそれからなるものと理解されるべきである。簡潔にするために、これらの実施形態は本明細書でこの通りに具体的に記載されていない。また留意点として、「含む」及び「含有する」という用語は、非限定的であると意図され、追加の要素または工程の包含を許容する。範囲が示される場合、両端の値が含まれる。さらに、特に記載のない限り、または文脈及び当業者の知見から特に明らかでない限り、範囲として表される

40

50

値は、文脈から特に明示されない限り、本発明の様々な実施形態で指定された範囲内の任意の特定の値または部分範囲を当該範囲の下限の単位の10分の1までと想定することができる。

【0944】

本出願は、様々な申請特許、公開特許出願、学術論文、及び他の刊行物を参照しており、これらのすべては参照により本明細書中に組み込まれる。組み込まれた参考文献のいずれかと本明細書との間に矛盾が存在する場合、本明細書が優先される。加えて、先行技術の範囲内である本発明のいずれかの特定の実施形態が、請求項のいずれか1つ以上から明示的に除外される場合もある。このような実施形態は、当業者に公知であるとみなされるため、本明細書に除外が明示されていない場合であっても、除外され得る。本発明の任意の特定の実施形態は、従来技術の存在に関連するか否かによらず、何らかの理由によって任意の請求項から除外することができる。

10

【0945】

当業者は、本明細書に記載の具体的な実施形態に対する多くの同等物を認識しているか、または日常的な実験のみを用いて確認することができるであろう。本明細書に記載の本実施形態の範囲は、上記の「発明を実施するための形態」に限定されることを意図されず、添付の特許請求の範囲に記載されている通りである。以下の特許請求の範囲に定義される本発明の趣旨または範囲から逸脱することなく、本記述に種々の変更及び改変がなされ得ることが当業者には明らかであろう。

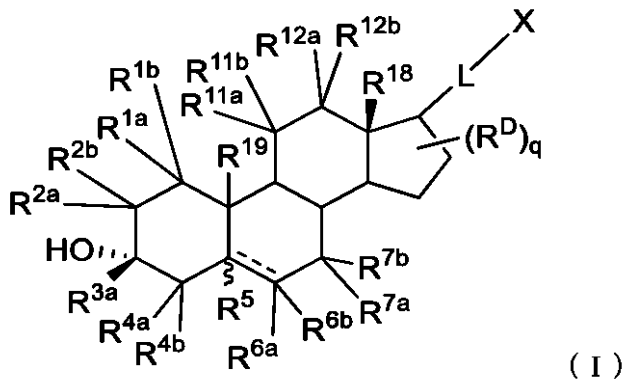
本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

20

（項目1）

式（I）：

【化197】



30

〔式中：

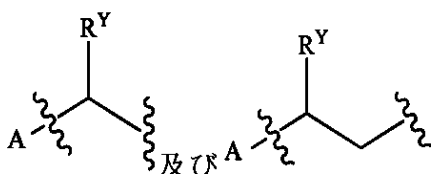
【化198】

は単結合または二重結合を表し、二重結合が存在する場合、 R^{6a} または R^{6b} のうちの一方が存在せず、 R^5 は存在しない；

40

Lは

【化199】



（式中、AはC17との結合点を表す）からなる群より選択され；

50

X は、 $-C(O)N(R^{55a})(R^{55b})$ 、 $-N(R^{55a})(R^{55b})$ 、 $-N(R^{55b})C(O)(R^{55a})$ 、及び R^{55c} からなる群より選択され；

R^Y は、それぞれ独立して、水素、シアノ、ハロアルキル、または非置換アルキルであり；

R^{55c} は、炭素結合置換もしくは非置換ヘテロアリールまたは置換もしくは非置換アリールであり；

R^{55a} 及び R^{55b} は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$ であり、 R^{A1} の各存在が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）、硫黄保護基（硫黄結合時）から選択されるか、2つの R^{A1} 基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成し；

あるいは、 R^{55a} 及び R^{55b} は、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、及び R^{12b} のそれぞれは独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$ であり、 R^{A1} の各存在が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）、硫黄保護基（硫黄結合時）から選択されるか、あるいは、 R^{11a} と R^{11b} が連結されてオキソ(=O)基を形成するか； R^{12a} と R^{12b} が連結されてオキソ(=O)基を形成するか； R^{4a} と R^{4b} が連結されてオキソ(=O)基を形成するか； R^{7a} と R^{7b} が連結されてオキソ(=O)基を形成するか； R^{2a} と R^{2b} が連結されてオキソ(=O)基を形成するか、 R^{1a} と R^{1b} が連結されてオキソ(=O)基を形成し；

10

20

30

40

50

R^{3a} は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^5 は、水素または置換もしくは非置換アルキルであり；

R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルであるか、あるいは R^{6a} と R^{6b} が連結されてオキソ(=O)基を形成し；

R^D は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$ であり、 R^{C3} の各存在が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、酸素保護基(酸素結合時)、窒素保護基(窒素結合時)、または硫黄保護基(硫黄結合時)から選択され；

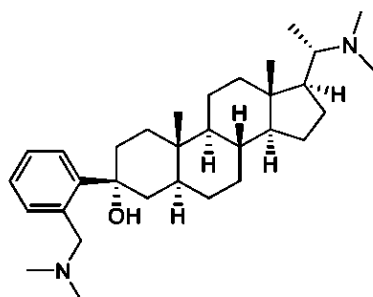
R^{18} は、置換または非置換アルキルであり；

R^{19} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルであり；

q は、0～5の整数であり；

ただし、化合物は

【化200】



またはその薬学的に許容される塩ではない]
の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目2)

前記化合物が、式(I-I)

10

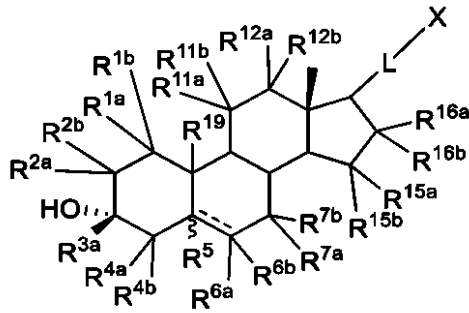
20

30

40

50

【化 2 0 1】



(I - I)

10

〔式中、

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 、及び R^{16b} のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$ であり、 R^{C3} の各存在が独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）、硫黄保護基（硫黄結合時）から選択されるか、 R^{15a} と R^{15b} が連結されてオキソ（ $=O$ ）基を形成するか、 R^{16a} と R^{16b} が連結されてオキソ（ $=O$ ）基を形成する〕の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 に記載の化合物。

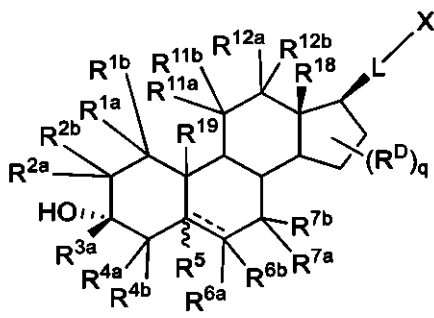
20

30

〔項目 3〕

前記化合物が、式（I - a）：

【化 2 0 2】



(I - a)

40

〔式中、変数は項目 1 に定義される通りである〕

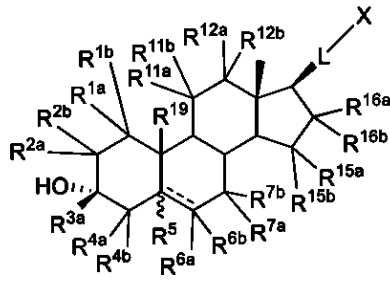
の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 に記載の化合物。

〔項目 4〕

前記化合物が、式（I - I a）：

50

【化 2 0 3】



(I - I a)

10

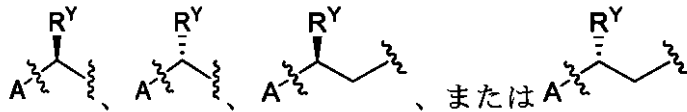
【式中、変数は項目 1 または 2 に定義される通りである】

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5)

L が、

【化 2 0 4】



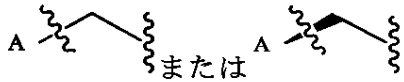
20

である、項目 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6)

L が、

【化 2 0 5】



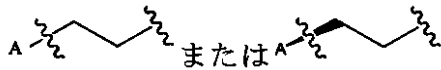
である、項目 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 7)

L が、

【化 2 0 6】

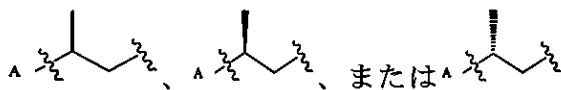


である、項目 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8)

L が、

【化 2 0 7】



40

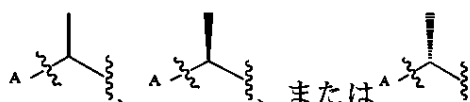
である、項目 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9)

L が、

50

【化 2 0 8】

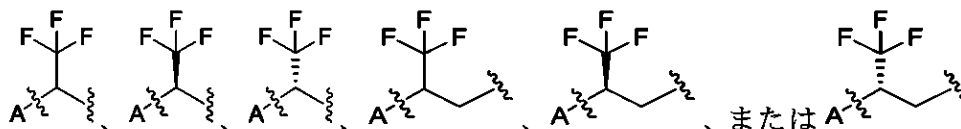


である、項目 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 0)

L が、

【化 2 0 9】



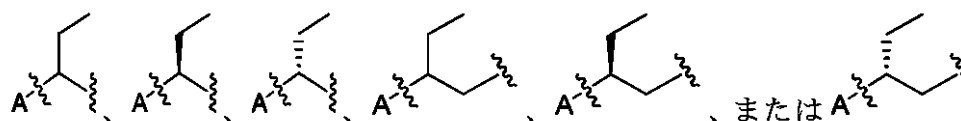
10

である、項目 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 1)

L が、

【化 2 1 0】



20

である、項目 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 2)

X が、 $-N(R^{55b})C(O)(R^{55a})$ である、項目 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 3)

X が、 $-N(R^{55a})(R^{55b})$ である、項目 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 1 4)

X が、 $-C(O)N(R^{55a})(R^{55b})$ である、項目 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5)

R^{55a} が、水素またはメチルであり、 R^{55b} が、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 6)

R^{55a} 及び R^{55b} が、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 1 7)

R^{55a} 及び R^{55b} が、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 8)

R^{55a} 及び R^{55b} が、それぞれ独立して、置換カルボシクリル、置換ヘテロシクリル、置換アリール、または置換ヘテロアリールである、項目 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載

50

の化合物。

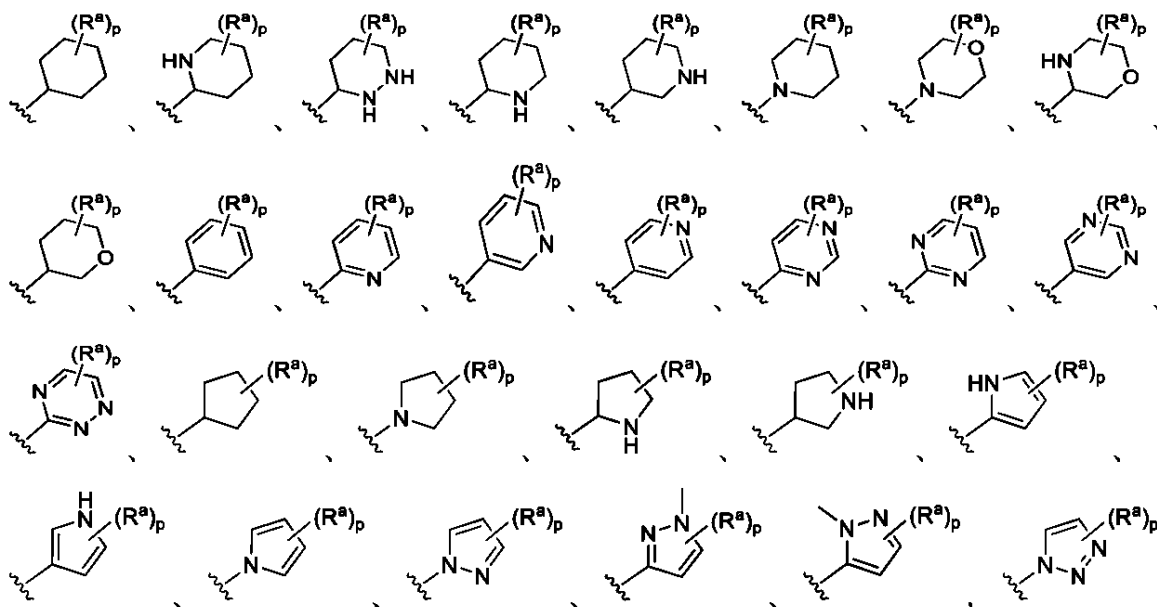
(項目 1 9)

少なくとも R^{55a} または R^{55b} が、水素以外である、項目 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

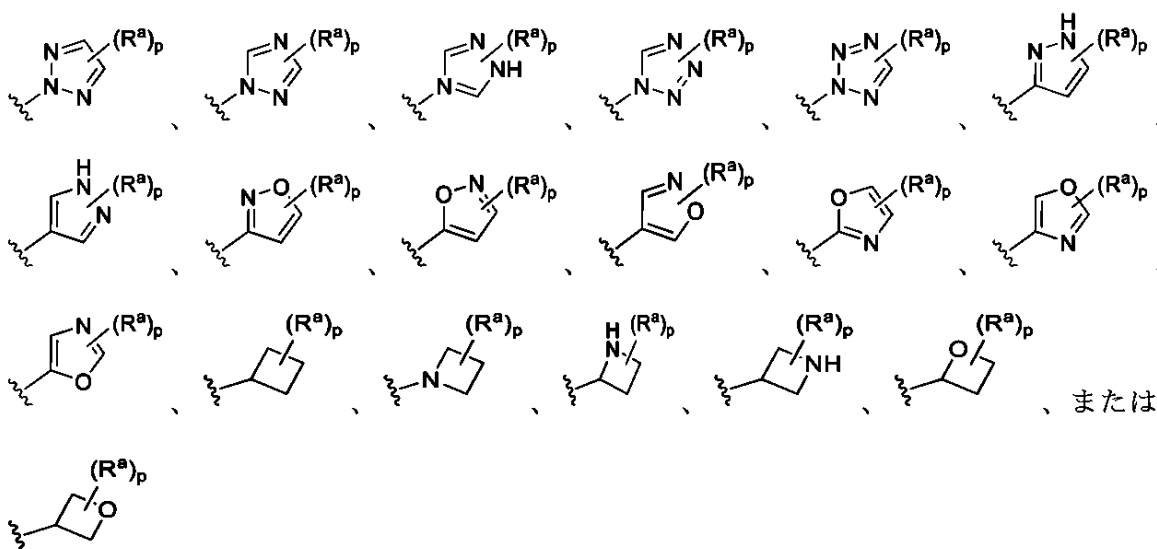
(項目 2 0)

R^{55a} 及び R^{55b} が、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、

【化 2 1 1】



【化 2 1 2】



であり；

式中：

R^a の各存在は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}4})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{D}4}$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは

非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C_{5-10} アリール、置換もしくは非置換 5～10 員ヘテロアリールであり；

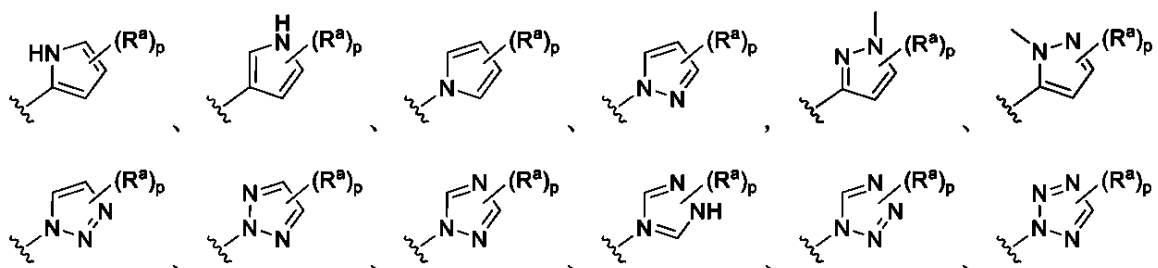
R^{D4} の各存在は、独立して、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{2-6} アルキニル、置換または非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換または非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換または非置換 C_{5-10} アリール、置換または非置換 5～10 員ヘテロアリール、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）であるか、あるいは 2 つの R^{D4} 基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成し；

p は、0～11 から選択される整数である、項目 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

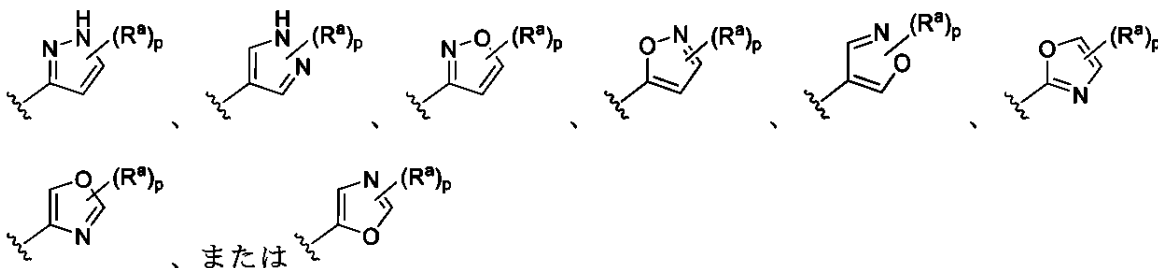
（項目 21）

R^{55a} 及び R^{55b} が、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、

【化 213】



【化 214】



であり；

式中：

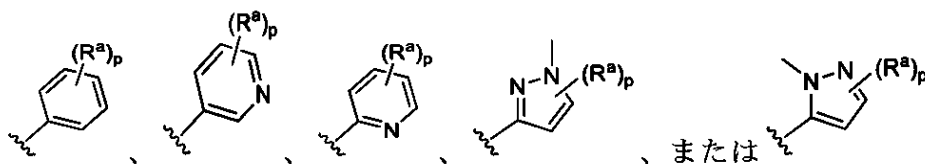
R^a の各存在は、独立して、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{D4}$ 、 $-N(R^{D4})_2$ 、 $-C(=O)R^{D4}$ 、 $-C(=O)OR^{D4}$ 、 $-C(=O)N(R^{D4})_2$ 、 $-OC(=O)R^{D4}$ 、 $-OC(=O)OR^{D4}$ 、 $-N(R^{D4})C(=O)R^{D4}$ 、 $-OC(=O)N(R^{D4})_2$ 、 $-N(R^{D4})C(=O)OR^{D4}$ 、 $-S(=O)_2R^{D4}$ 、 $-S(=O)_2OR^{D4}$ 、 $-OS(=O)_2R^{D4}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{D4})_2$ 、または $-N(R^{D4})S(=O)_2R^{D4}$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C_{5-10} アリール、置換もしくは非置換 5～10 員ヘテロアリールであり；

R^{D4} の各存在は、独立して、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{2-6} アルキニル、置換または非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換または非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換または非置換 C_{5-10} アリール、置換または非置換 5～10 員ヘテロアリール、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）であるか、あるいは 2 つの R^{D4} 基が介在原子と一緒にあって置

換または非置換複素環を形成し；

p は、0～3から選択される整数である、項目1～14のいずれか1項に記載の化合物。
(項目22)

R^{55a} 及び R^{55b} が、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、
【化215】



10

であり；

式中：

R^a の各存在は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{D4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{D4})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{D4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{D4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{D4})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{D4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{D4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{D4})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{D4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{D4})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{D4})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{D4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{D4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{D4}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{D4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{D4})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{D4})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{D4}$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C_{5-10} アリール、置換もしくは非置換 5～10 員ヘテロアリールであり；

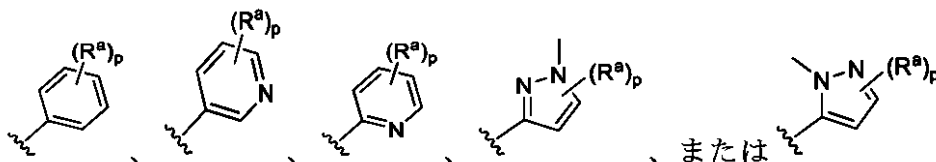
20

R^{D4} の各存在は、独立して、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{2-6} アルキニル、置換または非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換または非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換または非置換 C_{5-10} アリール、置換または非置換 5～10 員ヘテロアリール、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）であるか、あるいは2つの R^{D4} 基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成し；

p は、0～5から選択される整数である、項目1～14のいずれか1項に記載の化合物。
(項目23)

30

R^{55a} 及び R^{55b} が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、
【化216】



であり；

式中：

40

R^a の各存在は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{D4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{D4})_2$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 3～6 員ヘテロシクリル、置換または非置換 5～10 員ヘテロアリールであり；

R^{D4} の各存在は、独立して、水素、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルであり；

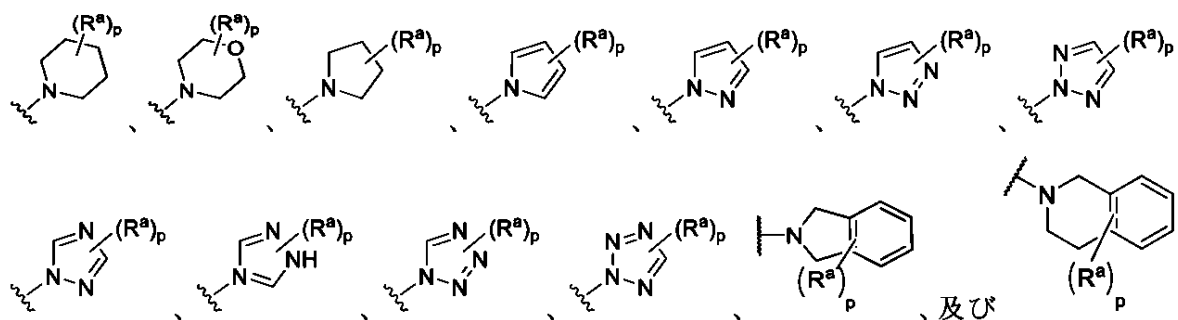
p は、0～2から選択される整数である、項目1～14のいずれか1項に記載の化合物。
(項目24)

R^{55a} 及び R^{55b} が、介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する、項目1～14のいずれか1項に記載の化合物。

(項目25)

50

R^{5 5 a}及びR^{5 5 b}が、介在原子と一緒に、
【化 2 1 7】



10

からなる群より選択される、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し、

式中：

R^aの各存在は、独立して、水素、オキソ、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OR^{D 4}、-N(R^{D 4})₂、-C(=O)R^{D 4}、-C(=O)OR^{D 4}、-C(=O)N(R^{D 4})₂、-OC(=O)R^{D 4}、-OC(=O)OR^{D 4}、-N(R^{D 4})C(=O)R^{D 4}、-OC(=O)N(R^{D 4})₂、-N(R^{D 4})C(=O)OR^{D 4}、-S(=O)₂R^{D 4}、-S(=O)₂OR^{D 4}、-OS(=O)₂R^{D 4}、-S(=O)₂N(R^{D 4})₂、または-N(R^{D 4})S(=O)₂R^{D 4}、置換もしくは非置換C₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルケニル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルキニル、置換もしくは非置換C₃₋₆カルボシクリル、置換もしくは非置換3～6員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換C₅₋₁₀アリール、置換もしくは非置換5～10員ヘテロアリールであり；

20

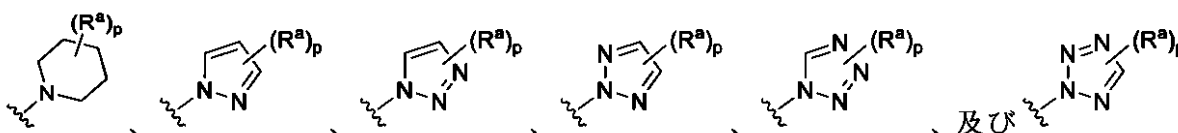
R^{D 4}の各存在は、独立して、水素、置換または非置換C₁₋₆アルキル、置換または非置換C₂₋₆アルケニル、置換または非置換C₂₋₆アルキニル、置換または非置換C₃₋₆カルボシクリル、置換または非置換3～6員ヘテロシクリル、置換または非置換C₅₋₁₀アリール、置換または非置換5～10員ヘテロアリール、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）であるか、あるいは2つのR^{D 4}基が介在原子と一緒に置換または非置換複素環を形成し；

30

pは、0～10から選択される整数である、項目1～14のいずれか1項に記載の化合物。

（項目 2 6）

R^{5 5 a}及びR^{5 5 b}が、介在原子と一緒に、
【化 2 1 8】



40

からなる群より選択される、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し、

式中：

R^aの各存在は、独立して、水素、オキソ、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OR^{D 4}、-N(R^{D 4})₂、-C(=O)R^{D 4}、-C(=O)OR^{D 4}、-C(=O)N(R^{D 4})₂、-OC(=O)R^{D 4}、-OC(=O)OR^{D 4}、-N(R^{D 4})C(=O)R^{D 4}、-OC(=O)N(R^{D 4})₂、-N(R^{D 4})C(=O)OR^{D 4}、-S(=O)₂R^{D 4}、-S(=O)₂OR^{D 4}、-OS(=O)₂R^{D 4}、-S(=O)₂N(R^{D 4})₂、または-N(R^{D 4})S(=O)₂R^{D 4}、置換もしくは非置換C₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルケニル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルキニル、置換もしくは非

50

置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換もしくは非置換 $3 \sim 6$ 員ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 C_{5-10} アリール、置換もしくは非置換 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールであり；

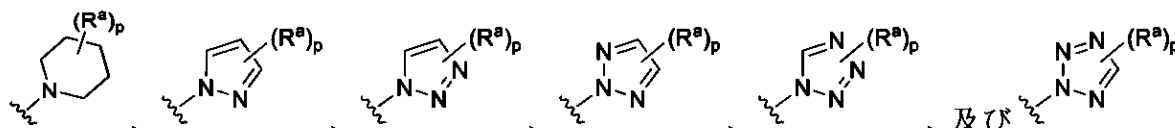
R^{D4} の各存在は、独立して、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、置換または非置換 C_{2-6} アルキニル、置換または非置換 C_{3-6} カルボシクリル、置換または非置換 $3 \sim 6$ 員ヘテロシクリル、置換または非置換 C_{5-10} アリール、置換または非置換 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、酸素保護基（酸素結合時）、窒素保護基（窒素結合時）窒素保護基であるか、あるいは2つの R^{D4} 基が介在原子と一緒に becoming 置換または非置換複素環を形成し；

p は、 $0 \sim 10$ から選択される整数である、項目1～14のいずれか1項に記載の化合物。

(項目27)

R^{55a} 及び R^{55b} が、介在原子と一緒に becoming、

【化219】



からなる群より選択される、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し、

式中：

R^a の各存在は、独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{D4}$ 、 $-N(R^{D4})_2$ 、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルであり；

R^{D4} の各存在は、独立して、水素、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルであり；

p は、 $0 \sim 2$ から選択される整数である、項目1～14のいずれか1項に記載の化合物。

(項目28)

X が、 R^{55c} である、項目1～11のいずれか1項に記載の化合物。

(項目29)

R^{55c} が、置換もしくは非置換フェニル、またはヘテロアリール環に少なくとも1個の窒素を含む炭素結合置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目1～11及び28のいずれか1項に記載の化合物。

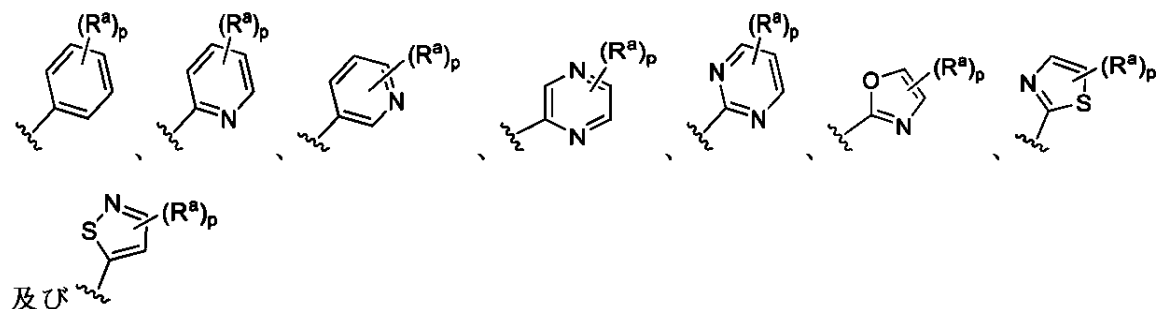
(項目30)

R^{55c} が、置換もしくは非置換フェニル、またはピリジル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピリミジル、ピラジニル、及びオキサゾリルからなる群より選択される炭素結合置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目1～11及び28～29のいずれか1項に記載の化合物。

(項目31)

R^{55c} が、

【化220】



からなる群より選択され、

式中：

10

20

30

40

50

R^a の各存在は、独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{D4}$ 、 $-N(R^{D4})_2$ 、 $-C(=O)R^{D4}$ 、 $-C(=O)OR^{D4}$ 、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルであり；

R^{D4} の各存在は、独立して、水素、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルであり；

p は、0～2から選択される整数である、項目1～11及び28～30のいずれか1項に記載の化合物。

(項目32)

R^5 が、 R^{19} に対してシス位置にある水素である、項目1～31のいずれか1項に記載の化合物。

(項目33)

R^5 が、 R^{19} に対してトランス位置にある水素である、項目1～31のいずれか1項に記載の化合物。

(項目34)

R^5 が、 R^{19} に対してシス位置にあるメチルである、項目1～31のいずれか1項に記載の化合物。

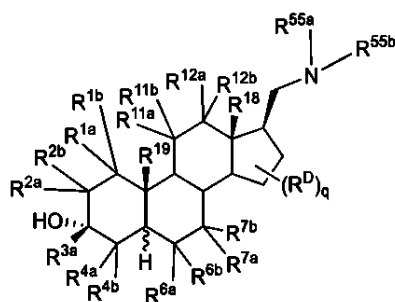
(項目35)

R^5 が、 R^{19} に対してトランス位置にあるメチルである、項目1～31のいずれか1項に記載の化合物。

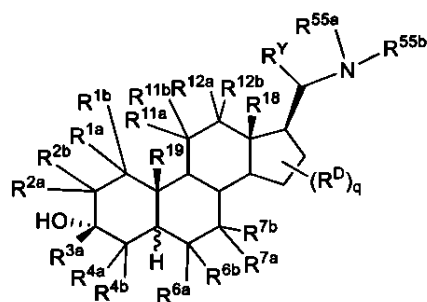
(項目36)

前記化合物が、式(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-l)、(I-m)、(I-n)、または(I-p)：

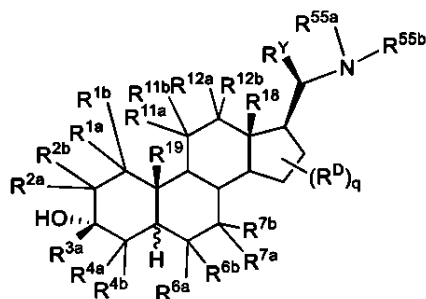
【化221】



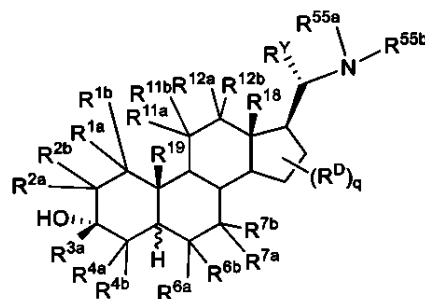
(I-b)、



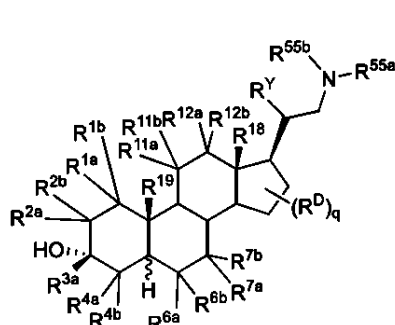
(I-c)、



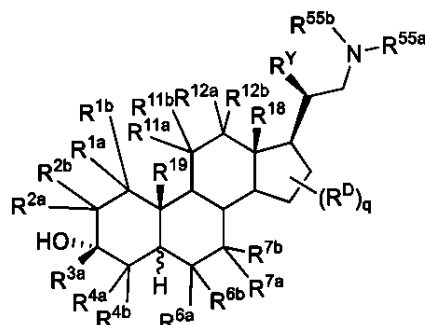
(I-d)、



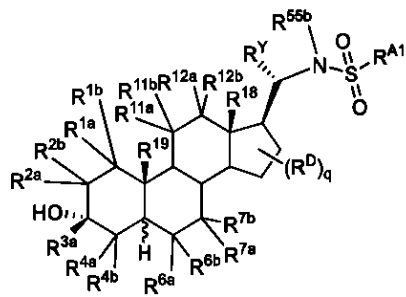
(I-e)、



(I-l)、



【化 2 2 5】



(I - k)

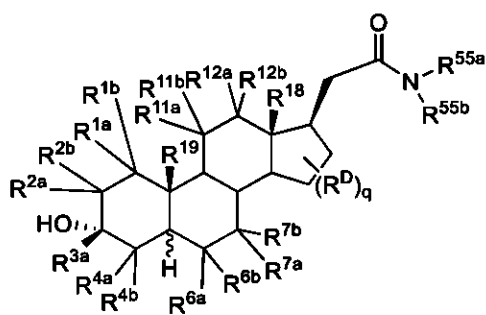
10

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3 9)

前記化合物が、式 (I - o) :

【化 2 2 6】



(I - o)

20

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4 0)

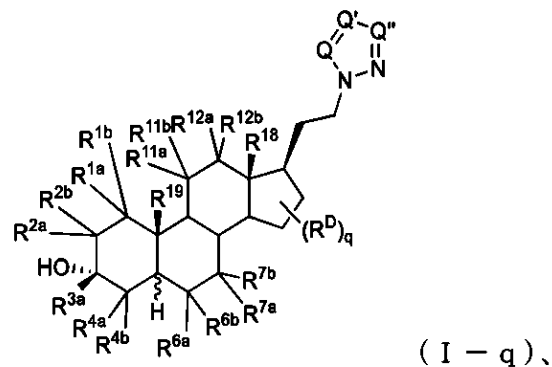
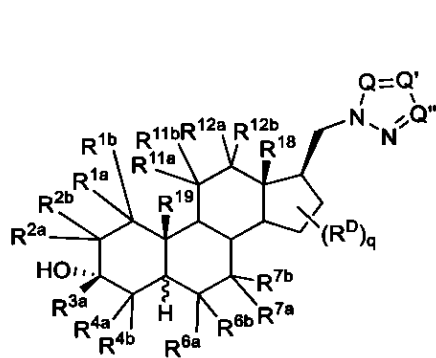
前記化合物が、式 (I - q q) 、 (I - q) 、 (I - s) 、 (I - t) 、または (I - u) :

30

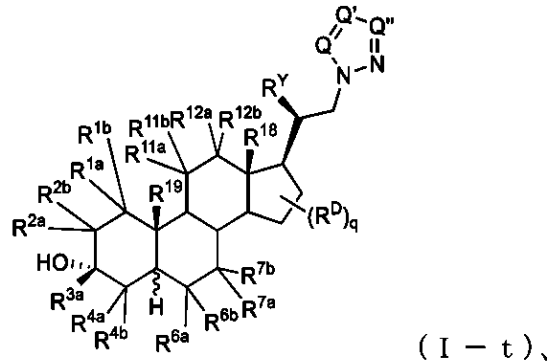
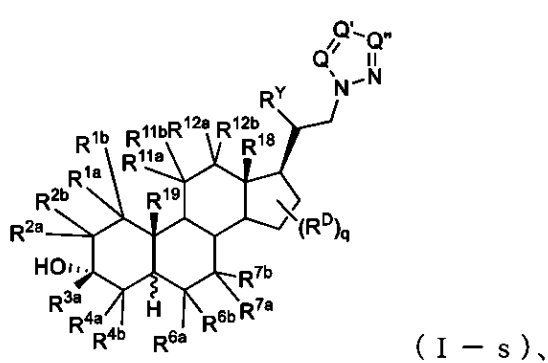
40

50

【化 2 2 7】

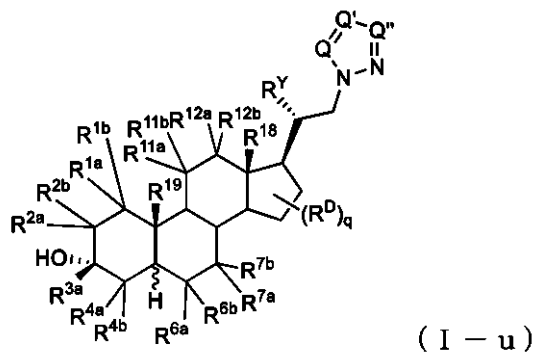


10



20

【化 2 2 8】



30

〔式中、

Q、Q'、及びQ''はそれぞれ独立して、またはNであり；

R^wは、水素、シアノ、-NH₂、または置換もしくは非置換アルキルであり；

Q、Q'、及びQ''の少なくとも1つがである〕

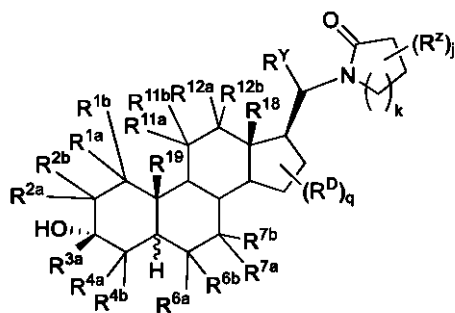
の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目1に記載の化合物。

(項目41)

前記化合物が、式(I-r)：

40

【化 2 2 9】



(I - r)

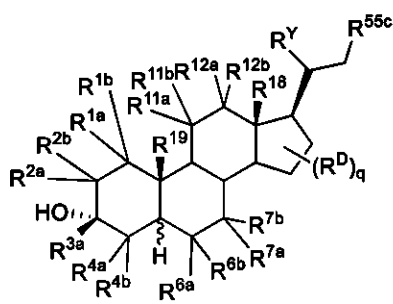
10

〔式中、

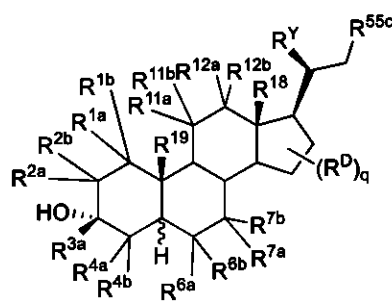
k は、1 または 2 の整数であり；R^z は、置換もしくは非置換アルキルまたは置換もしくは非置換アリールであるか、あるいは隣接する炭素上の 2 つの R^z が介在原子と結合して置換または非置換アリールを形成し；j は、0 ～ 6 の整数である〕の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 に記載の化合物。(項目 4 2)前記化合物が、式 (I - v)、(I - w)、または (I - x)：

20

【化 2 3 0】



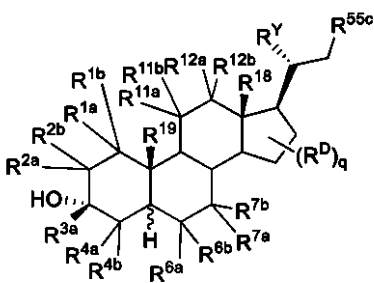
(I - v)、



(I - w)、

30

【化 2 3 1】



(I - x)

40

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 に記載の化合物。(項目 4 3)R^{55c} が、置換もしくは非置換フェニル、またはヘテロアリール環に少なくとも 1 個の窒素を含む炭素結合置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 4 2 に記載の化合物。(項目 4 4)R^{55c} が、置換もしくは非置換フェニル、またはピリジル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピリミジル、ピラジニル、及びオキサゾリルからなる群より選択される炭素結合置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 4 2 または 4 3 に記載の化合物。

50

(項目 4 5)

R^{19} が、水素または置換もしくは非置換アルキルである、項目 1 ～ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 6)

R^{19} が、水素または置換 C_{1-6} アルキルである、項目 1 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 7)

R^{19} が、 $-CH_2OCH_3$ である、項目 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 8)

R^{19} が、水素または非置換 C_{1-6} アルキルである、項目 1 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項目 4 9)

R^{19} が、非置換 C_{1-6} アルキルである、項目 1 ～ 4 5 及び 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 0)

R^{19} が、メチルである、項目 1 ～ 4 5 及び 4 8 ～ 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 1)

R^{19} が、エチルである、項目 1 ～ 4 5 及び 4 8 ～ 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 2)

R^{18} が、非置換アルキルである、項目 1 ～ 5 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 5 3)

R^{18} が、非置換 C_{1-6} アルキルである、項目 1 ～ 5 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 4)

R^{18} が、メチルである、項目 1 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 5)

R^{18} が、エチルである、項目 1 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 6)

R^{18} が、置換アルキルである、項目 1 ～ 5 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 7)

R^D が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、ヒドロキシ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、または置換もしくは非置換カルボシクリルである、項目 1 ～ 5 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 5 8)

R^D が、それぞれ独立して、水素、オキソ、置換もしくは非置換アルキル、ヒドロキシ、または置換もしくは非置換カルボシクリルである、項目 1 ～ 5 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 9)

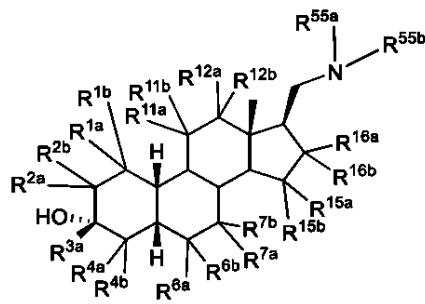
R^D が、独立して、水素、オキソ、メチル、エチル、ヒドロキシ、またはシクロプロピルである、項目 1 ～ 5 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

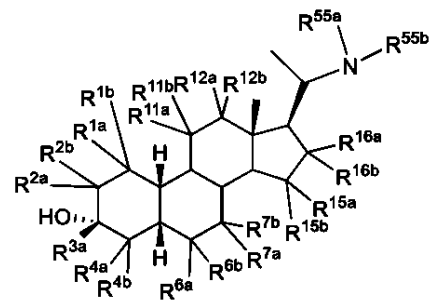
(項目 6 0)

前記化合物が、式 (I-I b)、(I-I c)、(I-I d)、(I-I e)、(I-I l)、(I-I m)、(I-I n)、(I-I p 1)、または (I-I p 2) :

【化 2 3 2】

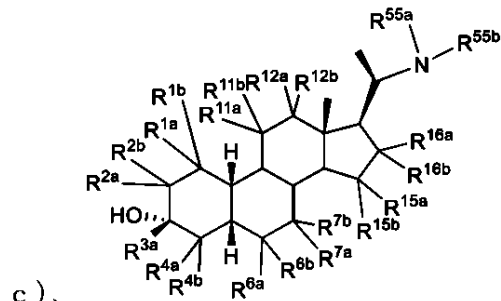


(I - I b)、



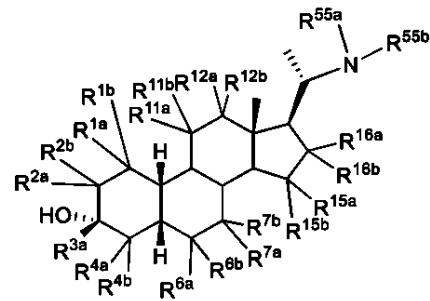
(I - I

10



c)、

(I - I d)、

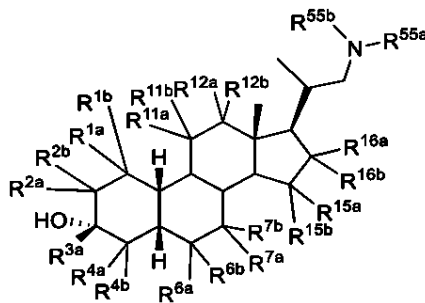


(I

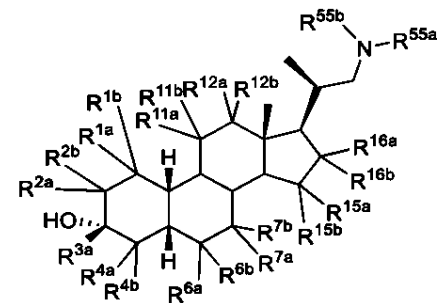
- I e)、

20

【化 2 3 3】

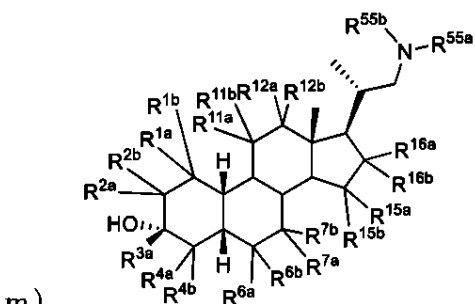


(I - I l)、



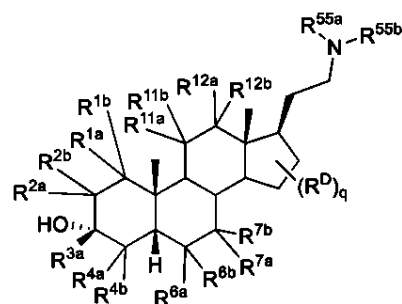
(I - I

30



m)、

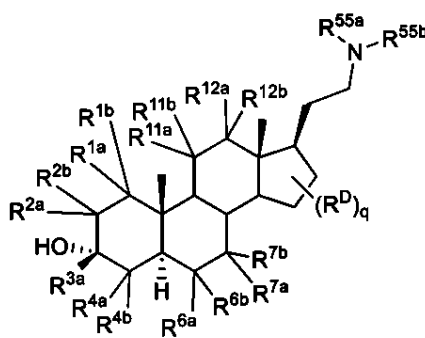
(I - I n)、



(I - I

p 1)、

40



(I - I p 2)

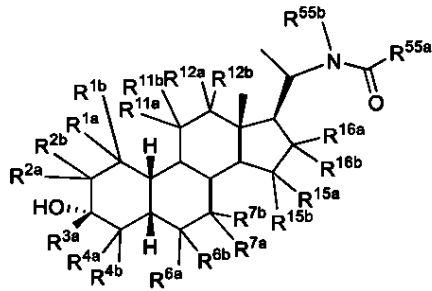
50

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 に記載の化合物。

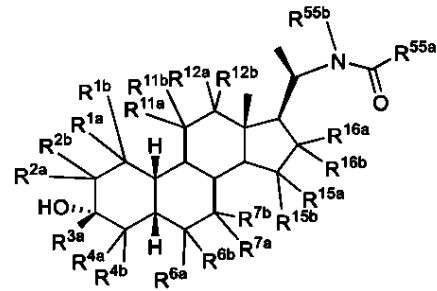
(項目 6 1)

前記化合物が、式 (I-I f)、(I-I g)、または (I-I h) :

【化 2 3 4】



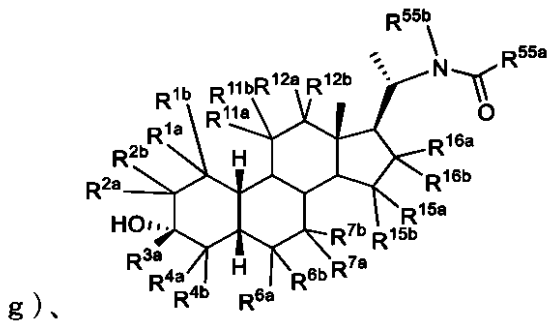
(I-I f)、



(I-I g)

10

【化 2 3 5】



g)、

(I-I h)

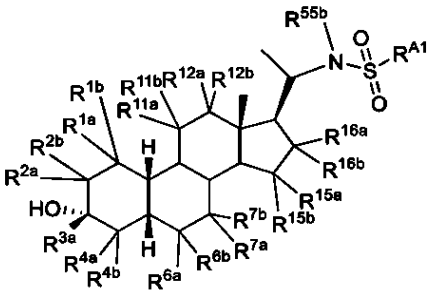
20

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 に記載の化合物。

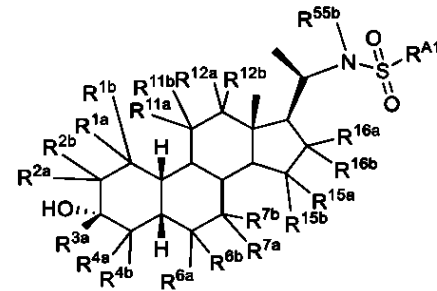
(項目 6 2)

前記化合物が、式 (I-I i)、(I-I j)、または (I-I k) :

【化 2 3 6】

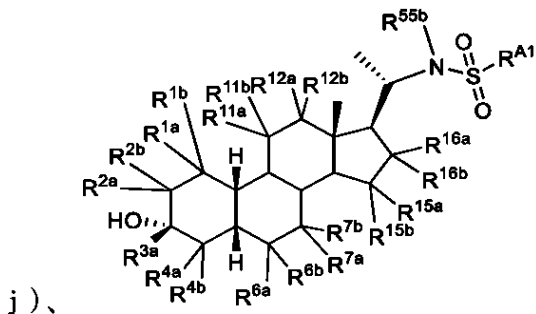


(I-I i)、



(I-I j)

30



j)、

(I-I k)

40

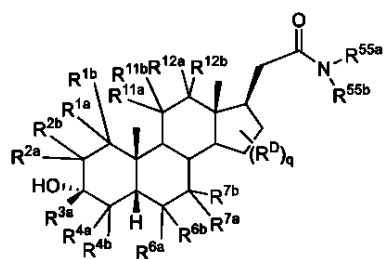
の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6 3)

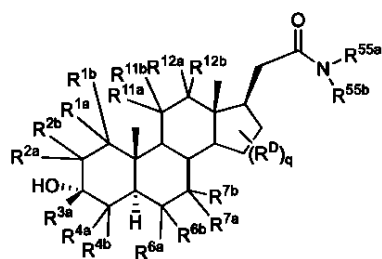
前記化合物が、式 (I-I o 1) または (I-I o 2) :

50

【化 2 3 7】



(I-I o 1)、



(I-I o 2)

10

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6 4)

前記化合物が、式 (I-I q q)、(I-I q 1)、(I-I q 2)、(I-I t 1)、
(I-I t 2)、(I-I u 1)、または (I-I u 2) :

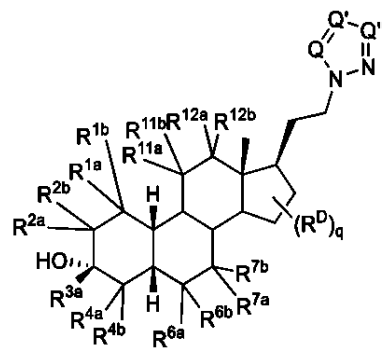
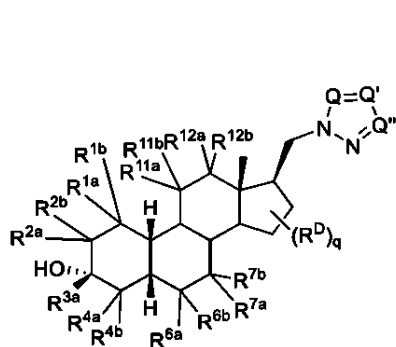
20

30

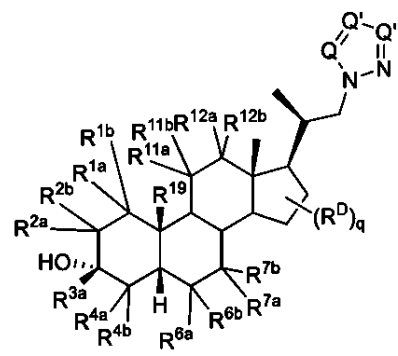
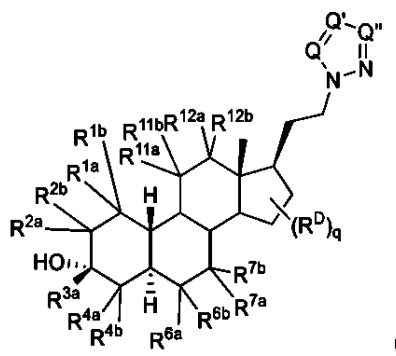
40

50

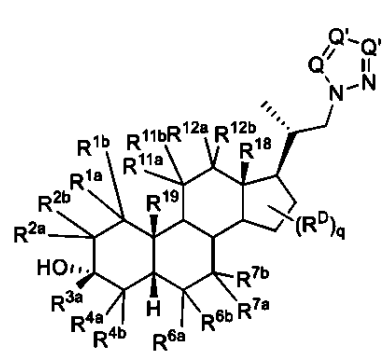
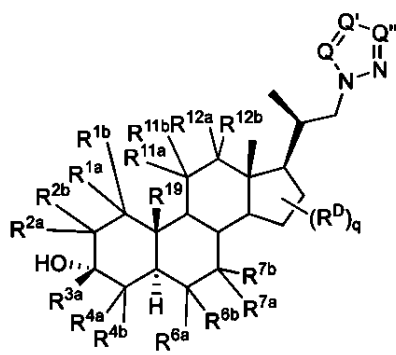
【化 2 3 8】



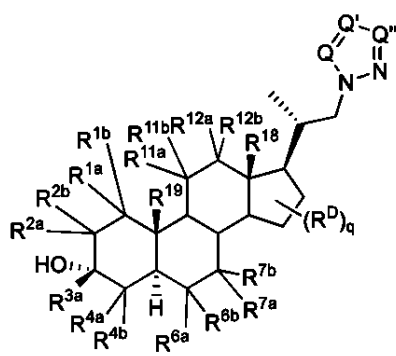
10



20



30



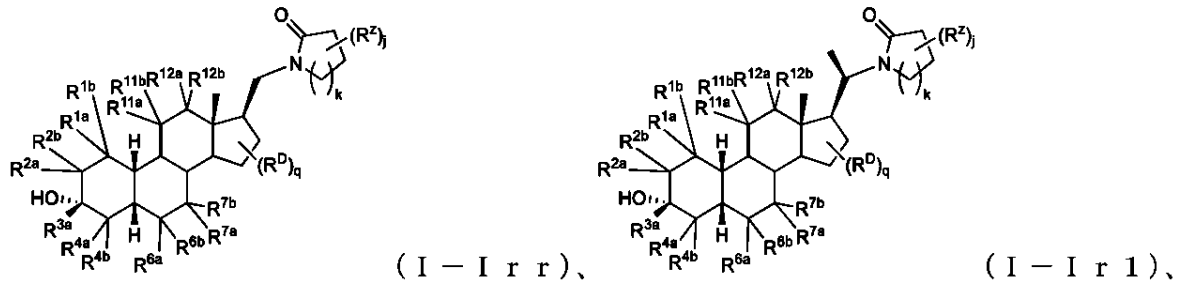
40

〔式中、

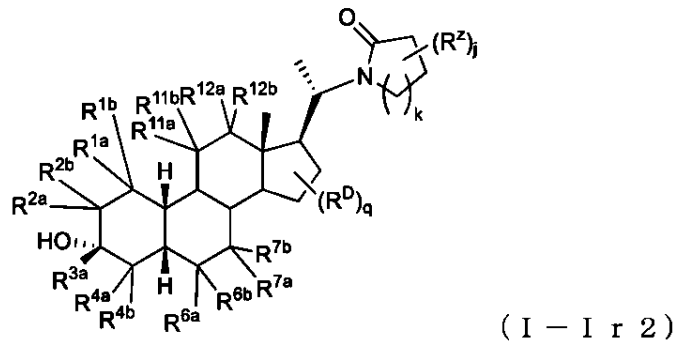
Q、Q'、及びQ''はそれぞれ独立して、またはNであり；R^wは、水素、シアノ、-NH₂、または置換もしくは非置換アルキルであり；Q、Q'、及びQ''の少なくとも1つがNである〕の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目1に記載の化合物。(項目65)R¹⁹が、水素、メチル、エチル、またはメトキシメチルである、項目64に記載の化合物。(項目66)前記化合物が、式(I-Irr)、(I-Irl)、または(I-Ir2)：

50

【化 2 3 9】



10



〔式中、

20

k は、1 または 2 の整数であり；

R^Z は、置換もしくは非置換アルキルまたは置換もしくは非置換アリールであるか、あるいは隣接する炭素上の 2 つの R^Z が介在原子と結合して置換または非置換アリールを形成し；

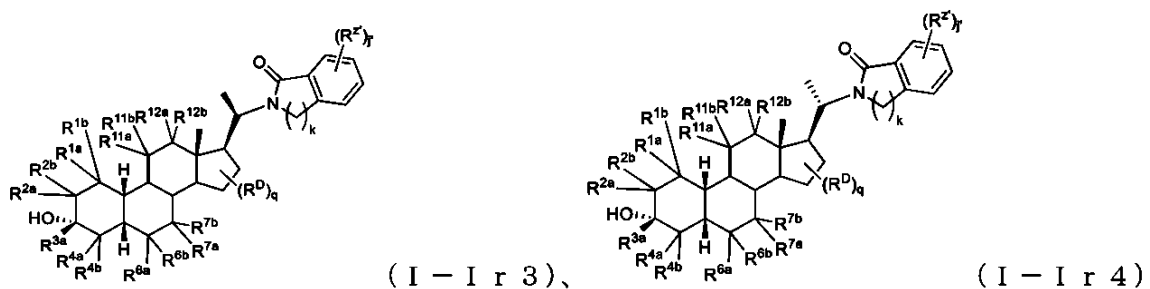
j は、0 ～ 6 の整数である〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6 7)

前記化合物が、式 (I-Ir3) または (I-Ir4)：

【化 2 4 0】



30

〔式中、

k は、1 または 2 の整数であり；

40

 R^Z は、置換もしくは非置換アルキルまたはシアノであり；

j' は、0 ～ 4 の整数である〕

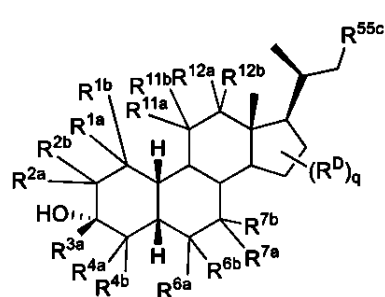
の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目 6 6 に記載の化合物。

(項目 6 8)

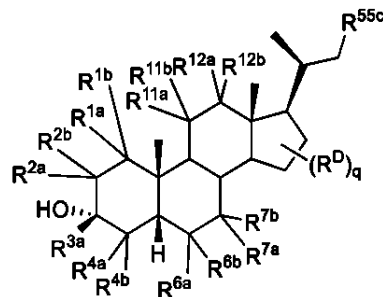
前記化合物が、式 (I-Iw1)、(I-Iw2)、(I-Ix1)、または (I-Ix2)：

50

【化 2 4 1】

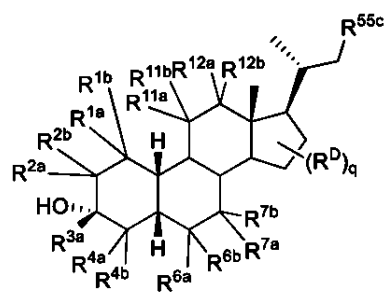


(I - I w 1)、

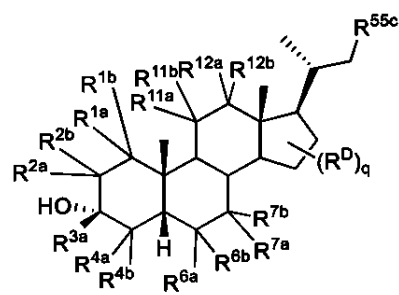


(I - I w 2)、

10



(I - I x 1)、



(I - I x 1)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 記載の方法。

20

(項目 6 9)

R^{3a} が、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルである、項目 1 ～ 6 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 0)

R^{3a} が、置換または非置換 C_{1-6} アルキルである、項目 1 ～ 6 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 1)

R^{3a} が、置換 C_{1-6} アルキルである、項目 1 ～ 7 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 2)

R^{3a} が、非置換 C_{1-6} アルキルである、項目 1 ～ 7 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 7 3)

R^{3a} が、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルである、項目 1 ～ 7 0 及び 7 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 4)

R^{3a} が、メチルである、項目 1 ～ 7 0 及び 7 2 ～ 7 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 5)

R^{3a} が、 $-CH_2OCH_3$ または $CH_2OCH_2CH_3$ である、項目 1 ～ 7 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 6)

R^{3a} が、 $-CH_2C_3H_5$ である、項目 1 ～ 7 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 7 7)

R^{3a} が、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換カルボシクリルである、項目 1 ～ 6 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 8)

R^{3a} が、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1 ～ 6 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 9)

R^{3a} が、置換または非置換カルボシクリルである、項目 1 ～ 6 8 及び 7 7 ～ 7 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

(項目 8 0)

R^{3a} が、シクロプロピルである、項目 1～68 及び 77～79 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8 1)

R^{4a} 及び R^{4b} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、または $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり、式中、 R^{E5} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは 2 つの R^{E5} 基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成する、項目 1～80 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項目 8 2)

R^{4a} 及び R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり、式中、 R^{F6} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリルであるか、または 2 つの R^{F6} 基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成する、項目 1～80 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 8 3)

R^{4a} 及び R^{4b} が、独立して、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルである、項目 1～80 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8 4)

R^{4a} 及び R^{4b} のそれぞれが、独立して、水素、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} アルコキシハロである、項目 1～80 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8 5)

R^{4a} 及び R^{4b} が、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、項目 1～80 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 8 6)

R^{4a} 及び R^{4b} がいずれも水素である、項目 1～80 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8 7)

R^{4a} と R^{4b} が連結されてオキソ ($=O$) 基を形成する、項目 1～80 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8 8)

R^{6a} 及び R^{6b} が、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルである、項目 1～87 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 8 9)

R^{6a} 及び R^{6b} が、独立して、水素または置換アルキルである、項目 1～87 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9 0)

R^{6a} 及び R^{6b} が、独立して、水素または非置換アルキルである、項目 1～87 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9 1)

R^{6a} 及び R^{6b} がいずれも水素である、項目 1～87 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9 2)

50

R^{6a}がハロゲンまたはアルキルであり、R^{6b}が水素である、項目1～87のいずれか1項に記載の化合物。

(項目93)

R^{6a}及びR^{6b}がいずれもハロゲンである、項目1～87のいずれか1項に記載の化合物。

(項目94)

R^{6a}及びR^{6b}がいずれもアルキルである、項目1～87のいずれか1項に記載の化合物。

(項目95)

R^{7a}及びR^{7b}が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、-OR^{E5}、-OC(=O)R^{E5}、-OS(=O)₂OR^{E5}、-N(R^{E5})₂、または-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}、-N(R^{E5})S(=O)₂R^{E5}、-N(R^{E5})S(=O)₂OR^{E5}であり、式中、R^{E5}の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは2つのR^{E5}基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成する、項目1～94のいずれか1項に記載の化合物。

(項目96)

R^{7a}及びR^{7b}が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR^{F6}、-OC(=O)R^{F6}、-N(R^{F6})₂、または-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}であり、式中、R^{F6}の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリルであるか、または2つのR^{F6}基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成する、項目1～94のいずれか1項に記載の化合物。

(項目97)

R^{7a}及びR^{7b}が、独立して、水素、-OH、または置換もしくは非置換C₁₋₆アルキルである、項目1～94のいずれか1項に記載の化合物。

(項目98)

R^{7a}及びR^{7b}のそれぞれが、独立して、水素、-OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、またはC₁₋₆アルコキシハロである、項目1～94のいずれか1項に記載の化合物。

(項目99)

R^{7a}及びR^{7b}が、独立して、-CH₃、-CH₂CH₃、-OH、-OCH₃、または-CH(CH₃)₂である、項目1～94のいずれか1項に記載の化合物。

(項目100)

R^{7a}及びR^{7b}がいずれも水素である、項目1～94のいずれか1項に記載の化合物。

(項目101)

R^{7a}とR^{7b}が連結されてオキソ(=O)基を形成する、項目1～94のいずれか1項に記載の化合物。

(項目102)

R^{11a}及びR^{11b}が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、-OR^{E5}、-OC(=O)R^{E5}、-OS(=O)₂OR^{E5}、-N(R^{E5})₂、または-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}、-N(R^{E5})S(=O)₂R^{E5}、-N(R^{E5})S(=O)₂OR^{E5}であり、式中、R^{E5}の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置

10

20

30

40

50

換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは2つの R^{E5} 基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成する、項目1～101のいずれか1項に記載の化合物。

(項目103)

R^{11a} 及び R^{11b} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり、式中、 R^{F6} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリルであるか、または2つの R^{F6} 基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成する、項目1～101のいずれか1項に記載の化合物。

10

(項目104)

R^{11a} 及び R^{11b} が、独立して、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルである、項目1～101のいずれか1項に記載の化合物。

(項目105)

R^{11a} 及び R^{11b} のそれぞれが、独立して、水素、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} アルコキシハロである、項目1～101のいずれか1項に記載の化合物。

(項目106)

R^{11a} 及び R^{11b} が、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、項目1～101のいずれか1項に記載の化合物。

20

(項目107)

R^{11a} 及び R^{11b} がいずれも水素である、項目1～101のいずれか1項に記載の化合物。

(項目108)

R^{11a} と R^{11b} が連結されてオキソ($=O$)基を形成する、項目1～101のいずれか1項に記載の化合物。

(項目109)

R^{12a} 及び R^{12b} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、 $-OR^{E5}$ 、 $-OC(=O)R^{E5}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})_2$ 、または $-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$ 、 $-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$ であり、式中、 R^{E5} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは2つの R^{E5} 基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成する、項目1～108のいずれか1項に記載の化合物。

30

(項目110)

R^{12a} 及び R^{12b} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{F6}$ 、 $-OC(=O)R^{F6}$ 、 $-N(R^{F6})_2$ 、または $-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$ であり、式中、 R^{F6} の各存在は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリルであるか、または2つの R^{F6} 基が介在原子と一緒にあって置換または非置換複素環を形成する、項目1～108のいずれか1項に記載の化合物。

40

(項目111)

R^{12a} 及び R^{12b} が、独立して、水素、 $-OH$ 、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルである、項目1～108のいずれか1項に記載の化合物。

(項目112)

50

R^{1 2 a}及びR^{1 2 b}のそれぞれが、独立して、水素、－OH、C₁－6アルキル、C₁－6ハロアルキル、C₁－6アルコキシ、またはC₁－6アルコキシハロである、項目1～108のいずれか1項に記載の化合物。

(項目113)

R^{1 2 a}及びR^{1 2 b}が、独立して、－CH₃、－CH₂CH₃、－OH、－OCH₃、または－CH(CH₃)₂である、項目1～108のいずれか1項に記載の化合物。

(項目114)

R^{1 2 a}及びR^{1 2 b}がいずれも水素である、項目1～108のいずれか1項に記載の化合物。

(項目115)

R^{1 2 a}及びR^{1 2 b}が連結されてオキソ(=O)基を形成する、項目1～108のいずれか1項に記載の化合物。

(項目116)

R^{1 a}及びR^{1 b}が、独立して、水素、－OH、または置換もしくは非置換C₁－6アルキルである、項目1～115のいずれか1項に記載の化合物。

(項目117)

R^{1 a}及びR^{1 b}のそれぞれが、独立して、水素、－OH、C₁－6アルキル、C₁－6ハロアルキル、C₁－6アルコキシ、またはC₁－6アルコキシハロである、項目1～115のいずれか1項に記載の化合物。

(項目118)

R^{1 a}及びR^{1 b}がいずれも水素である、項目1～117のいずれか1項に記載の化合物。

(項目119)

R^{2 a}及びR^{2 b}が、独立して、水素、－OH、または置換もしくは非置換C₁－6アルキルである、項目1～118のいずれか1項に記載の化合物。

(項目120)

R^{2 a}及びR^{2 b}のそれぞれが、独立して、水素、－OH、C₁－6アルキル、C₁－6ハロアルキル、C₁－6アルコキシ、またはC₁－6アルコキシハロである、項目1～118のいずれか1項に記載の化合物。

(項目121)

R^{2 a}及びR^{2 b}がいずれも水素である、項目1～120のいずれか1項に記載の化合物。

(項目122)

項目1～121のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

(項目123)

CNS関連障害の治療を必要とする対象に項目1～121のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効量で投与することを含む、前記対象のCNS関連障害を治療する方法。

(項目124)

前記CNS関連障害が、睡眠障害、気分障害、統合失調症スペクトラム障害、痙攣障害、記憶及び／または認知の障害、運動障害、人格障害、自閉症スペクトラム障害、疼痛、外傷性脳損傷、血管疾患、薬物乱用障害及び／または離脱症候群、耳鳴り、またはてんかん重積状態である、項目123に記載の方法。

(項目125)

前記CNS関連障害がうつ病である、項目123に記載の方法。

(項目126)

前記CNS関連障害が産後うつ病である、項目123に記載の方法。

(項目127)

前記CNS関連障害が大うつ病性障害である、項目123に記載の方法。

(項目128)

前記大うつ病性障害が中等度のうつ病性障害である、項目127に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 1 2 9)

前記大うつ病性障害が、重度の大うつ病性障害である、項目 1 2 7 に記載の方法。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/36
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/16
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
C 0 7 J	3/00	(2006.01)	C 0 7 J	3/00

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ブランコピーヤド, マリア ヘスス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 4, アーリントン, セスダ ストリート 7 2

(72)発明者 サリトゥロ, フランセスコ ジー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 5 2, マールボロー, ベイカー ドライブ 2 5

(72)発明者 モーニングスター, マーシャル リー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 0 1, フレーミングハム, ベルクナップ ロード 6 5 5

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献

国際公開第 9 8 / 0 0 5 3 3 7 (WO, A 1)

国際公開第 9 6 / 0 1 6 0 7 6 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 7 / 0 4 9 0 4 4 (WO, A 1)

仏国医薬特別特許第 2 9 6 9 (FR, M)

The Journal of Neuroscience, 2005年, 25(50), 11605-11613

J. Neurophysiol., 2009年, 102, 1254-1264

Molecular Pharmacology, 2009年, 76, 754-765

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 J

CAP L u s (STN)

REGISTRY (STN)