

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5268635号
(P5268635)

(45) 発行日 平成25年8月21日 (2013. 8. 21)

(24) 登録日 平成25年5月17日 (2013. 5. 17)

(51) Int. Cl.

F I

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

C O 7 J 1/00 C S P

C O 7 J 71/00 (2006. 01)

C O 7 J 71/00

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

A 6 1 K 31/58

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

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10

請求項の数 28 (全 169 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-512837 (P2008-512837)
 (86) (22) 出願日 平成18年5月24日 (2006. 5. 24)
 (65) 公表番号 特表2008-545678 (P2008-545678A)
 (43) 公表日 平成20年12月18日 (2008. 12. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/062587
 (87) 国際公開番号 W02006/125800
 (87) 国際公開日 平成18年11月30日 (2006. 11. 30)
 審査請求日 平成21年5月12日 (2009. 5. 12)
 (31) 優先権主張番号 05104534. 2
 (32) 優先日 平成17年5月26日 (2005. 5. 26)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 391027619
 アボット プロダクツ ゲゼルシャフト
 ミット ベシュレンクテル ハフツング
 Abbott Products GmbH
 ドイツ連邦共和国 ハノーヴァー ハンス
 -ベックラー-アレー 20
 Hans-Boeckler-Allee
 20, D-30173 Hannover,
 Germany
 (74) 代理人 100061815
 弁理士 矢野 敏雄
 (74) 代理人 100099483
 弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

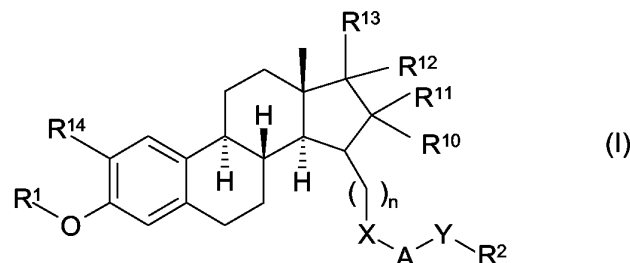
(54) 【発明の名称】 17β-HSD1 及びSTSインヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I

【化 1】



10

[式中、-X-A-Y-は、一緒になって、以下の (a) ~ (g) :

(a) -CO-NR⁴-,

(b) -CO-O-,

(c) -CO-,

(d) -CO-NH-NR⁴-,

(e) -NH-CO-NH-,

(f) -NH-CO-O-,

(g) -NH-CO-,

20

- (h) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、
- (i) $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-$ 、
- (j) $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{O}-$ 、
- (k) $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、
- (l) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、
- (m) $-\text{O}-\text{CO}-$ 、
- (n) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}^4-$ 、及び
- (o) $-\text{O}-$

から選択される基を表し、

nは、1、2、3、4、5又は6を表すか、又は $-\text{X}-\text{A}-\text{Y}-$ が $-\text{CO}-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ もしくは $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}^4-$ を表す場合に、nは、0であってもよく、

R^1 は、以下の(a)～(k)から選択される：

- (a) $-\text{H}$ 、
- (b) ハロゲン、ニトリル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ もしくは $-\text{COOR}^6$ で場合により置換された $-\text{C}_1\sim\text{C}_6-$ アルキル、その際、前記置換基の数は、ハロゲンについては1、2もしくは3個であり、かつ前記のハロゲン、ニトリル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ もしくは $-\text{COOR}^6$ 部の任意の組み合わせについては1もしくは2個である、
- (c) ハロゲン、ニトリル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{R}^6$ もしくは $-\text{COOR}^6$ で場合により置換された $-\text{フェニル}$ 、その際、前記の置換基の数は、ハロゲンについてはペルハロまでであり、かつ前記のハロゲン、ニトリル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{R}^6$ もしくは $-\text{COOR}^6$ の任意の組み合わせについては1もしくは2個である、
- (d) $-\text{C}_1\sim\text{C}_4-$ アルキル $-\text{フェニル}$ 、その際、そのアルキル部は、3個までのハロゲンで場合により置換されており、かつそのフェニル部は、ハロゲン、ニトリル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{R}^6$ もしくは $-\text{COOR}^6$ で場合により置換されており、前記のフェニル部上での置換基の数は、ハロゲンについてはペルハロまでであり、かつハロゲン、ニトリル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{R}^6$ もしくは $-\text{COOR}^6$ 部の任意の組み合わせについては1もしくは2個である、
- (e) $-\text{SO}_2-\text{NR}^3\text{R}^{3'}$ 、
- (f) $-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^{3'}$ 、
- (g) $-\text{PO}(\text{OR}^{16})-\text{R}^3$ 、
- (h) $-\text{PS}(\text{OR}^{16})-\text{R}^3$ 、
- (i) $-\text{PO}(\text{OR}^{16})-\text{O}-\text{R}^3$ 、
- (j) $-\text{SO}_2-\text{R}^3$ 、及び
- (k) $-\text{SO}_2-\text{O}-\text{R}^3$ ；

その際、

R^6 は、H、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_4-$ アルキルもしくはハロゲン化された $-\text{C}_1\sim\text{C}_4-$ アルキルを表し、

R^3 及び $\text{R}^{3'}$ は、無関係に、H、アルキル、アリール及びアリールアルキルから選択されるか、又は R^3 及び $\text{R}^{3'}$ は、 R^3 及び $\text{R}^{3'}$ が結合される窒素原子と一緒にあって、複素環式の4員、5員、6員、7員もしくは8員の環を形成し、前記環は、場合により飽和、部分不飽和もしくは芳香族であり、前記環は、場合によりN、O及びSから選択される3個までの付加的なヘテロ原子を含み、付加的なN原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつO及びS原子の数は、それぞれ0、1もしくは2であり、かつ

R^{16} は、 $-\text{H}$ 、アルキルもしくはアリールアルキルを表し、

R^2 及び R^4 は、無関係に、以下の(a)～(f)から選択される：

- (a) $-\text{H}$ 、
- (b) 場合により置換されたアルキル、
- (c) 場合により置換されたアシル、但し、 $-\text{X}-\text{A}-\text{Y}-$ は、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}^4-$ を表す、

10

20

30

40

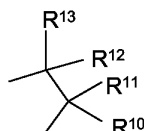
50

- (d) 場合により置換されたアリール、
 (e) 場合により置換されたヘテロアリール、及び
 (f) 場合により置換されたシクロヘテロアルキル、

又は、 R^2 及び R^4 は、 R^2 及び R^4 が結合される窒素原子と一緒にあって、複素環式の、4員、5員、6員、7員もしくは8員の環を形成し、前記環は、場合により飽和、部分不飽和もしくは芳香族であり、前記環は、場合によりN、O及びSから選択される3個までの付加的なヘテロ原子を含み、付加的なN原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつO及びS原子の数は、それぞれ0、1もしくは2であり、かつ前記環は、場合により多重縮合環系の部分であり、その際、前記の環もしくは環系は場合により置換されており、置換基 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、構造

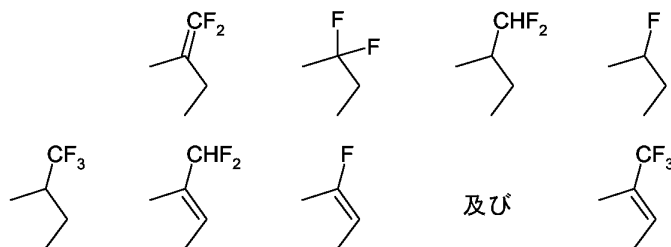
10

【化2】



を形成し、前記構造は、

【化3】



20

の群から選択され、

R^{14} は、アルキル、アルコキシ又はアルコシアルキル基を表すか、又は

R^{14} は、 $-H$ を表してもよいが、但し、少なくとも

(i) R^1 は、 $-SO_2-NR^3R^{3'}$ 、 $-CO-NR^3R^{3'}$ 、 $-PO(OR^{16})-R^3$ 、 $-PS(OR^{16})-R^3$ 、 $-PO(OR^{16})-OR^3$ 、 $-SO_2-R^3$ 又は $-SO_2-OR^3$ を表す]で示される化合物並びにそれらの全ての薬理学的に認容性の塩。

30

【請求項2】

請求項1に記載の化合物であって、その式中、

R^2 及び R^4 は、無関係に、以下の(a)～(f)から選択される：

(a) $-H$ 、その際、

$-X-A-Y$ と一緒にあって $-CO-O-$ もしくは $-CO-$ を表す場合に、 R^2 は、 $-H$ とは異なる、

(b) ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アミド、アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、スルファモイル、スルホンアミド、アシル、カルボキシル、アシルアミノ、アリール、ヘテロアリール及びシクロヘテロアルキルからなる群から無関係に選択される5個までの置換基で場合により置換された $-C_1-C_{12}-$ アルキル、

40

前記のアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキル、ハロゲン化された C_1-C_6 -アルキル、ハロゲン化された C_1-C_6 -アルコキシ、カルボキシル- C_1-C_6 -アルキル、チオール、ニトリル、スルファモイル、スルホンアミド、カルボキシル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、 C_1-C_6 -アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アミノ、アミド、アシル、アシルアミノ及びヘテロアリールからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されているか、又は前記のアリールは、隣接した炭素原子に結合された、かつ一緒にあって飽

50

和もしくは部分不飽和の環式の5員、6員、7員もしくは8員の環系となる2個の基によって場合により置換されており、前記環系は、N、O及びSから選択される3個までのヘテロ原子を場合により含み、N原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつO及びS原子の数は、それぞれ0、1もしくは2であり；

前記のヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1\sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、カルボキシル- $C_1\sim C_6$ -アルキル、チオール、ニトリル、スルファモイル、スルホンアミド、カルボキシル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、 $C_1\sim C_6$ -アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アミノ、アミド、アシル、アシルアミノ、アリール- $C_1\sim C_4$ -アルキル及びアリールからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されており、その際、それぞれのアリール基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1\sim C_6$ -アルキル及びハロゲン化された $C_1\sim C_6$ -アルコキシからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されており；

前記のシクロヘテロアルキル基は、オキソ、 $C_1\sim C_8$ -アルキル、アリール、アリール- $C_1\sim C_4$ -アルキル、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、カルボキシル- $C_1\sim C_6$ -アルキル、チオール、ニトリル、スルファモイル、スルホンアミド、カルボキシル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、 $C_1\sim C_6$ -アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アミノ、アミド、アシル及びアシルアミノからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されており、その際、それぞれのアリール基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルキル及びハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルコキシからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されている；

(c) アシル、 $-(C=O)-R'$ 、その際、

R' は、水素、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、アリール又はアリール- $C_1\sim C_4$ -アルキル又はヘテロアリール- $C_1\sim C_4$ -アルキルを表し、そのアリール又はアリール- $C_1\sim C_4$ -アルキルは、アリール部において、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1\sim C_4$ -アルキル又はハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルキルからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されている；

(d) アリール、その際、

前記アリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1\sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、カルボキシル- $C_1\sim C_6$ -アルキル、チオール、ニトリル、ニトロ、スルファモイル、スルホンアミド、カルボキシル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、 $C_1\sim C_6$ -アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $C_1\sim C_6$ -アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アミノ、アミド、アシル、アシルアミノ及びヘテロアリールからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されているか、又は

前記アリールは、隣接した炭素原子に結合された、かつ一緒になって飽和もしくは部分不飽和の環式の5員、6員、7員もしくは8員の環系となる2個の基によって場合により置換されており、前記環系は、場合によりN、O及びSから選択される3個までのヘテロ原子を含み、N原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつO及びS原子の数は、それぞれ0、1もしくは2である；

(e) ヘテロアリール、その際、

前記ヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1\sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、カルボキシル- $C_1\sim C_6$ -アルキル、チオール、ニトリル、スルファモイル、スルホンアミド、アリールスルホキシ、カルボキシル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、 $C_1\sim C_6$ -アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $C_1\sim C_6$ -アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アミノ、アミド、アシル、アシルアミノ、アリール- $C_1\sim C_4$ -アルキル及びアリールからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で

場合により置換されており、その際、それぞれのアリール基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_6$ -アルキル及びハロゲン化された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されている；又は

(f) シクロヘテロアルキル、その際、

前記シクロヘテロアルキルは、オキソ、 $C_1 \sim C_{14}$ -アルキル、アリール、アリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、カルボキシル- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、チオール、ニトリル、スルファモイル、スルホンアミド、カルボキシル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アミノ、アミド、アシル及びアシルアミノからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されており、その際、それぞれのアリール基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキル及びハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により更に置換されている；又は

R^2 及び R^4 は、 R^2 及び R^4 が結合される窒素原子と一緒にあって、複素環式の4員、5員、6員、7員もしくは8員の環を形成し、前記環は、場合により飽和もしくは部分不飽和であり、前記環は、N、O及びSから選択される3個までの付加的なヘテロ原子を含み、付加的なN原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつO及びS原子の数は、それぞれ0、1もしくは2であり、かつ前記環は、場合により、多重縮合された環系の一部であり、その際、

前記の環又は環系は、場合により以下の(i)又は(ii)によって置換されている：

(i) $C_1 \sim C_8$ -アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、チオール、ニトリル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、カルボキシル- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アミド、アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、スルファモイル、スルホンアミド、アリール、アリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ヘテロアリール及びシクロヘテロアルキルからなる群から無関係に選択される3個までの置換基、その際、

前記の $C_1 \sim C_8$ -アルキル基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ又はハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシから無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されており、前記の $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ部のアルキル鎖は、ヒドロキシルで場合により置換されており、

前記のアリール基もしくはアリール部は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ及びカルボキシル- $C_1 \sim C_6$ -アルキルからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されているか、又は前記のアリール部は、隣接した炭素原子に結合された、かつ一緒にあって飽和もしくは部分不飽和の環式の5員、6員、7員もしくは8員の環系となる2個の基によって場合により置換されており、前記環は、N、O及びSから選択される3個までのヘテロ原子を場合により含み、N原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつO及びS原子の数は、それぞれ0、1もしくは2であり、

前記のヘテロアリール基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ及びカルボキシル- $C_1 \sim C_6$ -アルキルからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されており、

前記のシクロヘテロアルキルは、オキソ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、アリール、アリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、カルボキシル- $C_1 \sim C_6$ -アルキル及びカルボキシルからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されており、その際、それぞれのアリール基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキル及びハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシからなる群から無関係に選択される3個までの置換基

で場合により更に置換されている；又は

(i i) 同じ炭素原子に結合された、かつ一緒になって飽和もしくは部分不飽和の環式の4員、5員、6員、7員もしくは8員の環系となる2個の基、その際、前記環系は、N、O及びSから選択される3個までのヘテロ原子を場合により含み、N原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつO及びS原子の数は、それぞれ0、1もしくは2であり、その際、前記の環式の環系は、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、アリール及びアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキルから無関係に選択される2個までの置換基によって場合により置換されている；並びに

nは、以下の(a)又は(b)を表す：

(a) 1、2、3、4、5又は6、

それは、 $-X-A-Y-$ が一緒になって $-NH-CO-NR^4-$ 、 $-NH-CO-O-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-SO_2-$ 、 $-NH-SO_2-NHR^4-$ 、 $-NH-SO_2-O-$ 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-O-CO-NR^4-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-O-CO-NH-SO_2-NR^4-$ 又は $-O-$ を表す場合である、又は

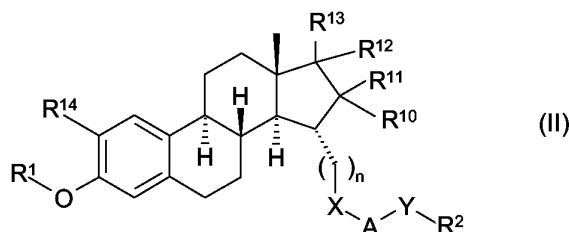
(b) 0、1、2、3、4又は5、

それは、 $-X-A-Y-$ が、一緒になって、 $-CO-NR^4$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-$ 又は $-CO-NH-NR^4-$ を表す場合である化合物。

【請求項3】

請求項1又は2に記載の一般式Iの化合物であって、それが式(II)

【化6】

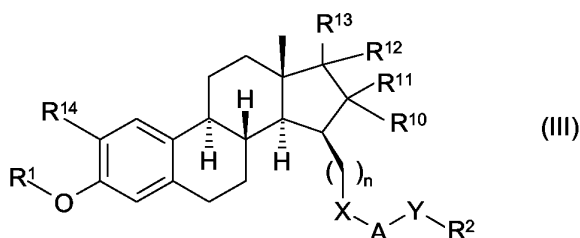


を有する光学的に純粋なエナンチオマーである化合物又はその生理学的に認容性の塩。

【請求項4】

請求項1又は2に記載の一般式Iの化合物であって、それが式(III)

【化7】

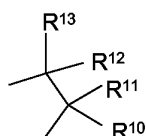


を有する光学的に純粋なエナンチオマーである化合物又はその生理学的に認容性の塩。

【請求項5】

請求項1から4までのいずれか1項に記載の化合物であって、その式中、 R^1 が、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキル-フェニルを表し、置換基 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が、それらが結合される炭素原子と一緒に、構造

【化9】



を形成し、前記構造が、

10

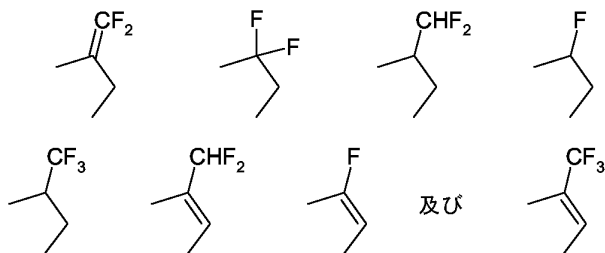
20

30

40

50

【化 1 0】



の群から選択され、かつ

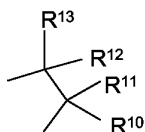
10

R^{14} が、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $-O-C_1 \sim C_8$ -アルキル又は $-C_1 \sim C_8$ -アルキル- $O-C_1 \sim C_8$ -アルキルを表す化合物。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の化合物であって、その式中、置換基 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が、それらが結合される炭素原子と一緒に、構造

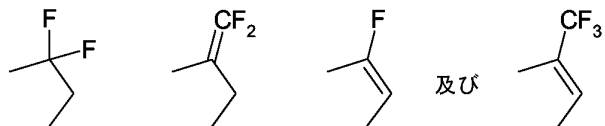
【化 1 1】



20

を形成し、前記構造が、

【化 1 2】



の群から選択される化合物。

【請求項 7】

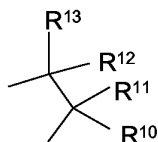
30

請求項 6 に記載の化合物であって、その式中、 R^1 及び R^{14} がそれぞれ個別に $-H$ である化合物。

【請求項 8】

請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の化合物であって、その式中、 R^1 は、 $-H$ 又は $-SO_2-NH_2$ を表し、置換基 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合される炭素原子と一緒に、構造

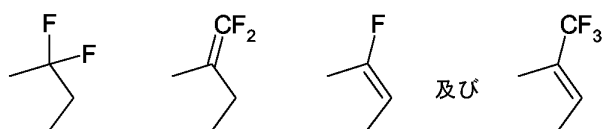
【化 1 4】



40

を形成し、前記構造は、

【化 1 5】



の群から選択され、かつ

50

R^{14} は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $-O-C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキル- $O-C_1 \sim C_4$ -アルキルである化合物。

【請求項 9】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の化合物であって、その式中、 $-X-A-Y$ が一緒になって、 $-CO-NR^4$ 、 $-CO-O$ 、 $-CO$ 及び $-CO-NH-NR^4$ からなる群を表し、かつ n が、0、1、2、3、4 又は 5 を表す化合物。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の化合物であって、その式中、 $-X-A-Y$ が一緒になって、 $-CO-NR^4$ を表す化合物。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の化合物であって、その式中、 n が、2、3 又は 4 を表す化合物。

【請求項 12】

請求項 10 又は 11 に記載の化合物であって、その式中、

R^2 は、以下の (i) ~ (iv) :

(i) ヒドロキシル、ハロゲン及び $C_1 \sim C_4$ -アルコキシからなる群から無関係に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で場合により置換された $-C_1 \sim C_4$ -アルキル ;

(ii) $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル ;

(iii) アリール又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキル-アリール、その際、前記のアリールは、フェニルもしくはナフチルであり、

前記のフェニルは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ及びハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシからなる群から無関係に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で場合により置換されているか、又は

前記のフェニルは、隣接した炭素原子に結合された、かつ一緒になって、飽和の環式の 5 員もしくは 6 員の 1 もしくは 2 個の O 原子を含む環系となる 2 個の基によって場合により置換されている ; 又は

(iv) ヘテロアリール又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキル-ヘテロアリール、その際、

前記のヘテロアリールは、フリル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、インドリル、インダゾリル又はベンゾイミダゾリルであり、

前記のヘテロアリールは、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル及び $-C_1 \sim C_4$ -アルキル- $(C=O)-O-C_1 \sim C_4$ -アルキルからなる群から無関係に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で場合により置換されている ;

を表し、かつ

R^4 は、 H 又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキルもしくは $-C_1 \sim C_4$ -アルキル-フェニルから無関係に選択され、その際、前記のフェニル基は、1 もしくは 2 個の $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ基で場合により置換されているか、又は

R^2 及び R^4 は、 R^2 及び R^4 が結合される窒素原子と一緒にあって、モルホリン、ピペリジン、チオモルホリン及びピペラジンからなる群から選択される環もしくは環系を形成し、その際、前記の環もしくは環系は、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル基で場合により置換されている化合物。

【請求項 13】

請求項 12 に記載の化合物であって、その式中、

R^2 は、以下の (i) ~ (iv) :

(i) 1 もしくは 2 個の $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ基で場合により置換された $-C_1 \sim C_4$ -アルキル ;

(ii) $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル ;

(iii) フェニル又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキル-フェニル、その際、前記のフェニルは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ及び $C_1 \sim C_4$ -アルコキシから無関係に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で場合により置換されているか、又は

前記のフェニルは、隣接した炭素原子に結合された、かつ一緒になって飽和の環式の 5 員もしくは 6 員の 1 もしくは 2 個の O 原子を含む環系となる 2 個の基によって場合により置

10

20

30

40

50

換されている；又は

(i v) ヘテロアリール又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキルヘテロアリール、その際、前記のヘテロアリールは、チアゾリル、ピリジニル、インドリル又はインダゾリルであり、前記のヘテロアリールは、1もしくは2個の $-C_1 \sim C_4$ -アルキル基で場合により置換されている；

を表し、かつ

R^4 は、 $-H$ 又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルフェニルから無関係に選択され、その際、前記のフェニル基は、1もしくは2個の $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ基で場合により置換されているか、又は

R^2 及び R^4 は、 R^2 及び R^4 が結合される窒素原子と一緒にあって、モルホリン、ピペリジン及びピペラジンからなる群から選択される環を形成し、その際、前記環は、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル基で場合により置換されている化合物。

【請求項14】

請求項10に記載の化合物であって、その式中、

R^2 が、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキルフェニル又はチアゾリル基であって、場合により $-C_1 \sim C_4$ -アルキルで置換された基を表し、かつ R^4 が、 $-H$ を表すか、又は

R^2 及び R^4 が、 R^2 及び R^4 が結合される窒素原子と一緒にあって、モルホリニル基を形成し、かつ

n が、2又は3である化合物。

【請求項15】

請求項1に記載の化合物であって、以下の例示化合物：

4-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシエストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 α -イル)-1-モルホリン-4-イルブタン-1-オン

4-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシエストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-1-モルホリン-4-イルブタン-1-オン

4-(17-フルオロ-3-ヒドロキシエストラ-1, 3, 5(10), 16-テトラエン-15 β -イル)-1-モルホリン-4-イルブタン-1-オン

3-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシエストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)-プロピオンアミド

4-(17-ジフルオロメチレン-3-ヒドロキシエストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-1-モルホリン-4-イルブタン-1-オン

N-シクロヘキシル-4-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシエストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 α -イル)-ブチルアミド

N-ベンジル-4-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシエストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 α -イル)-ブチルアミド

4-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシエストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 α -イル)-N-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)-ブチルアミド

4-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシエストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 α -イル)-N-[2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-ブチルアミド

4-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシエストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 α -イル)-1-ピペリジン-1-イルブタン-1-オン

4-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシエストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 α -イル)-N-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-エチル]-N-メチルブチルアミド

N-シクロプロピル-3-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシエストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-プロピオンアミド

N-シクロヘキシル-3-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシエストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-プロピオンアミド

N-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル-3-(17, 17-ジフルオロ-

10

20

30

40

50

3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-15β-イル)-プロピオンアミド

N-ベンジル-3-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-15β-イル)-プロピオンアミド

3-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-15β-イル)-N-(3, 4-ジヒドロキシ-ベンジル)-プロピオンアミド

3-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-15β-イル)-N-(3, 5-ジメトキシ-ベンジル)-プロピオンアミド

3-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-15β-イル)-N-[2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-プロピオンアミド

10

3-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-15β-イル)-1-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-オン

3-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-15β-イル)-N, N-ジエチル-プロピオンアミド

3-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-15β-イル)-N-[2-(3, 4-ジメトキシ-フェニル)-エチル]-N-メチル-プロピオンアミド、及び

それらの任意の生理学的に認容性の塩からなる群から選択される化合物。

【請求項 16】

20

医薬品として使用するための請求項 1 から 15 までのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

活性剤として請求項 1 から 15 までのいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物を含有し、かつ少なくとも 1 種の製剤学的に認容性の担体を含有する医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 1 から 15 までのいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物を、哺乳動物におけるステロイドホルモン依存性の疾病もしくは疾患の治療もしくは予防のための医薬品の製造のために用いる使用。

【請求項 19】

請求項 18 に記載の式 (I) の化合物の使用であって、ステロイドホルモン依存性の疾病もしくは疾患が、エストラジオール依存性の疾病もしくは疾患である使用。

30

【請求項 20】

請求項 19 に記載の式 (I) の化合物の使用であって、エストラジオール依存性の疾病もしくは疾患が悪性であり、かつ乳癌、卵巣癌、子宮癌、子宮内膜癌及び子宮内膜肥大からなる群から選択される使用。

【請求項 21】

請求項 20 に記載の式 (I) の化合物の使用であって、悪性の疾病もしくは疾患が、癌組織サンプル内の 17β-HSD1 及び／又は STS 発現の検出可能なレベルによって特徴付けられる使用。

【請求項 22】

40

請求項 20 又は 21 に記載の式 (I) の化合物の使用であって、エストラジオール依存性の疾病が乳癌であり、かつ哺乳動物がヒトの閉経後女性である使用。

【請求項 23】

請求項 22 に記載の式 (I) の化合物の使用であって、エストラジオール依存性の疾病もしくは疾患が良性であり、かつ子宮内膜症、子宮線維症、子宮筋腫、腺筋症、月経困難、月経過多、子宮出血及び尿機能不全からなる群から選択される使用。

【請求項 24】

請求項 20 から 22 までのいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物の使用であって、哺乳動物が、ヒトの閉経前もしくは前閉経閉止期の女性である使用。

【請求項 25】

50

請求項 1 8 に記載の式 (I) の化合物の使用であって、ステロイドホルモン依存性の疾病もしくは疾患が、アンドロゲン依存性の疾病もしくは疾患である使用。

【請求項 2 6】

請求項 2 5 に記載の式 (I) の化合物の使用であって、アンドロゲン依存性の疾病もしくは疾患が、座瘡、脂漏症、雄性脱毛症、多毛症及び前立腺癌からなる群から選択される使用。

【請求項 2 7】

請求項 1 8 に記載の式 (I) の化合物の使用であって、ステロイドホルモン依存性の疾病もしくは疾患が、全身的に又は組織特異的に、内因性のエストロゲンもしくはアンドロゲンの濃度を低下させる必要があるエストロゲンもしくはアンドロゲン依存性の疾病もしくは疾患である使用。

10

【請求項 2 8】

請求項 2 7 に記載の式 (I) の化合物の使用であって、疾病もしくは疾患が、前立腺癌、良性前立腺肥大、尿機能不全、下部尿路症候群、扁平上皮細胞癌、リウマチ様関節炎、1 型糖尿病及び 2 型糖尿病、全身性エリトマトーデス、多発性硬化症、重症筋無力症、甲状腺炎、脈管炎、潰瘍性結腸炎、クローン病、乾癬、接触性皮膚炎、移植片対宿主疾病、湿疹、喘息、移植後の器官拒絶、結腸癌、組織創傷、皮膚じわ、白内障、認知機能不全、老人性痴呆及びアルツハイマー病からなる群から選択される使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0 0 0 1】

本発明は、1 7 β -ヒドロキシステロイド デヒドロゲナーゼ 1 型 (1 7 β -HSD 1) 酵素の選択的阻害化合物であり、更に、ステロイドスルファターゼのインヒビターであってよい新規の置換されたステロイド誘導体並びにこれらの化合物の塩と、これらの化合物を含有する医薬調剤と、これらの化合物の製造方法とに関する。更に、本発明は、前記の新規の置換されたステロイド誘導体の治療的使用、特にステロイドホルモン依存性疾患又は疾患、例えば 1 7 β -HSD 1 酵素及び／又はステロイドスルファターゼ酵素の阻害を必要とする及び／又は内因性の 1 7 β -エステラジオール濃度の低下を必要とするステロイドホルモン依存性疾患又は疾患の治療又は予防におけるそれらの使用に関する。

【0 0 0 2】

30

背景技術

本願で発明の背景を明確にし、かつ特に実施に関連した付加的な詳細事項を提供するために使用される文献並びに他の材料は、参照をもって開示されたものとする。

【0 0 0 3】

哺乳動物の 1 7 β -ヒドロキシステロイド デヒドロゲナーゼ (1 7 β -HSD 類) は、NAD (H) もしくは NADP (H) 依存性の酵素であって、それは不活性の 1 7-ケトステロイドをそれらの活性な 1 7 β -ヒドロキシ形に変換するか、又は 1 7 β -ヒドロキシ形を 1 7-ケトステロイドに酸化させることを触媒する。両方のエストロゲンとアンドロゲンは、それらの受容体に対して 1 7 β -ヒドロキシ形において最も高い親和性を有するので、1 7 β -HSD 酵素は、性ステロイドホルモンの活性の組織選択的制御において必須の役割を担う。現在、10 種のヒトの 1 7 β -HSD 酵素ファミリーのメンバーが記載されており (1 ~ 5、7、8、10 ~ 12 型)、その際、1 7 β -HSD のそれぞれの型は、選択的な基質親和性と、インタクト細胞における指向的 (還元的もしくは酸化的) 活性と、特定の組織分布とを有する。

40

【0 0 0 4】

それらの性ステロイドホルモンの活性の組織選択的制御における必須の役割のため、1 7 β -HSD 類は、エストロゲン感受性の病理 (例えば乳癌、卵巣癌及び子宮内膜癌など) 及びアンドロゲン感受性の病理 (例えば前立腺癌、良性前立腺肥大症、座瘡、多毛症など) の発生と進展に関与することがある。更に、多くの型の 1 7 β -HSD は、特定のヒトの疾患、例えば仮性半陰陽 (1 7 β -HSD 3)、腎嚢胞 (1 7 β -HSD 8) 及び二

50

頭酵素欠損症（ 17β -HSD4）の病理発生に關与することが示されている [Mindnich 他（2004）によるレビュー]。従って、 17β -HSD 類の特異的インヒターの投与による性ステロイド感受性の疾病の治療は、場合により強力で特異的な抗エストロゲン及び抗アンドロゲンと組み合わせて提案されている [Labrie 他（1997）]。

【0005】

17β -HSDファミリーの最も特性決定がなされたメンバーは、 17β -HSD1 [EC1.1.1.62] である。その 17β -HSD1 酵素は、インビトロにおいて、エストロン（E1）及びエストラジオール（E2）との間の還元と酸化を触媒する。しかしながら、生理学的なインビボの条件下では、該酵素は、エストロン（E1）からエストラ

10

【0006】

エストラジオールそれ自体は、特にかなり活性が低いエストロンとの比較において、非常に強力なホルモンであり、該ホルモンは、種々の遺伝子の発現を、核エストロゲン受容体への結合によって調節し、かつ標的細胞の増殖及び分化に必須の役割を担う。生理学的な並びに病理学的な細胞増殖は、エストラジオール依存性であることがある。特に、多くの乳癌細胞は、局所区的に高められたエストラジオール濃度によって刺激される。更に、

20

【0007】

子宮内膜症は、十分に知られた婦人科疾患であり、妊娠可能な年齢の女性の10～15%が罹患している。これは、子宮腔外で生存可能な子宮内膜腺細胞及びストローマ細胞の存在として定義された良性の疾病である。それは、骨盤領域で最も頻繁に見出される。子宮内膜症を発症している女性の場合、逆行性月経（最も考えられる機構）により腹腔に入り込んだ子宮内膜細胞は、腹腔内層に癒着及び侵入する能力を有しており、次いで移植及び成長しうる。この移植物は、子宮内の子宮内膜と同様に月経周期のステロイドホルモンに反応する。湿潤する病巣及びその体を出ることができないこれらの病巣からの血液は、組織周辺の炎症を惹起する。子宮内膜症の最も一般的な病徴は、月経困難、性交疼痛及び（慢性）腹痛である。これらの病徴の発生は、病巣の程度には関係しない。重度の子宮内膜症を罹患し、無症状である女性が存在する一方で、軽度な子宮内膜症を罹患し、重篤な痛みを有する女性も存在する。今までのところ、子宮内膜症を診断するための、信頼できる非侵襲的検査は存在しない。この疾病を診断するためには、腹腔鏡検査を実施しなければならない。子宮内膜症は、アメリカ不妊学会（AFS）により示された4つの病期により分類されている。子宮内膜症の位置及び程度に応じて、I期は、最も軽度の疾病に相当するのに対して、IV期は重篤である。子宮内膜症は、不妊症の女性の50%までに見出される。しかしながら、現在のところ軽度の子宮内膜症と不妊症との因果関係は証明されていない。中程度から重度な子宮内膜症は、卵管の損傷及び癒着を惹起し、それが不妊症

30

40

【0008】

子宮筋腫（線維腫もしくは筋腫）、良性クローン性腫瘍は、ヒトの子宮の平滑筋細胞から生ずる。それらは、女性の25%までにおいて臨床的に見受けられ、子宮摘出についての唯一の最も一般的な適応症である。それらは、延長されかつ重度の月経出血、骨盤圧と、疼痛、尿の問題と、稀なケースでは、生殖機能不全を含んで高い再発率をもたらす。筋腫は、粘膜下で（子宮内膜下）、壁内で（子宮筋層内）、そして漿膜下で（子宮の漿膜区分から突出して）見出されるが、ほとんどがこれらの3種の異なるタイプの混合形である

50

。平滑筋腫細胞におけるエストロゲン受容体の存在は、T a m a y a 他 [Y a m a y a 他 (1985)] によって研究されている。彼らは、エストロゲン受容体の、プロゲステロン受容体及びアンドロゲン受容体の水準と比較した比率が、筋腫において相応の正常な子宮筋層におけるよりも高いことを実証した。長い間、手術が、筋腫のための主要な処置であった。更に、筋腫の治療に提案されている医学療法は、種々のステロイド、例えばアンドロゲン性ステロイド、ダナゾール又はゲストリノン及びプロゲステゲン類又はステロイドホルモン血漿濃度を調節する化合物、例えばG n R Hアゴニスト類及びG n R Hアンタゴニスト類の投与を含み、その際、前記投与は、しばしば種々の重度の副作用に関連する。

【0009】

10

子宮筋腫と子宮内膜症の治療について上述したあらゆることが、同等に、他の良性の婦人科疾患、とりわけ腺筋症、機能的月経過多及び子宮出血に当てはまる。これらの良性の婦人科疾患は、全てがエストロゲン感受性であり、子宮筋腫と子宮内膜症について上述したのと同様に治療される。しかしながら、利用可能な医薬処置は、同様の主要な欠点に見舞われる、すなわちそれらの処置は、副作用が治療されるべき症候より重度になった場合には中断する必要がある、それらの症候は、その療法中断後に再度現れることとなる。

【0010】

前記の悪性の及び良性の病理は、全てが17β-エストラジオールに依存性なので、それぞれの組織における内因性の17β-エストラジオール濃度の低減は、前記の組織中の17β-エストラジオール応答性細胞の増殖の減退又は低減をもたらすこととなる。従って、17β-HSD1酵素の選択的インヒビターは、筋腫、子宮内膜組織、腺筋腫組織及び子宮内膜組織におけるエストロゲン、特に17β-エストラジオールの内因性産生の減退のために使用するのに非常に適している。優勢的に還元反応を触媒する17β-HSD1に対して選択的インヒビターとして作用する化合物の適用は、低下された細胞内エストラジオール濃度をもたらすこととなる。それというのも、エストロンの活性エストラジオールへの還元的変換は、低減もしくは抑制されるからである。従って、17β-HSD1の可逆的又は不可逆的なインヒビターでさえも、ステロイドホルモン、特に17β-エストラジオール依存性の疾患もしくは疾病の予防及び／又は治療において重要な役割を担うことがある。更に、17β-HSD1の可逆的な又は不可逆的なインヒビターでさえも、エストラジオール受容体、特にエストロゲン受容体αサブタイプへの拮抗的結合活性を有さないか又はそこへの純粋な拮抗的結合活性しか有さないことが望ましい。それというのも、エストロゲン受容体の拮抗結合は、標的細胞の活性化に引き続き、その増殖及び分化をもたらすこととなるからである。それに対して、エストロゲン受容体のアンタゴニスト、いわゆる抗エストロゲンは、特異的受容体タンパク質に競合的に結合し、こうして内因性エストロゲンがその特異的結合部位に到達するのを抑制する。

20

30

【0011】

現時点では、幾つかの悪性疾患、例えば乳癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮癌、子宮内膜癌及び子宮内膜肥大が、選択的な17β-HSD1インヒビターの投与によって治療できることが記載されている。更に、選択的な17β-HSD1インヒビターは、前記のホルモン依存性癌、特に乳癌の防止に有用となりうる（例えばWO2004/080271号）。更に、国際特許出願WO03/017973号は、選択的エストロゲン酵素モジュレーター（SEEM）を、腔内投与のための薬剤送達運搬体の製造において用いて、良性の婦人科疾患、例えば哺乳動物の雌における子宮内膜症の治療又は防止するための使用を記載している。

40

【0012】

エストロゲン妨害のための別の公知のターゲットは、ステロイドスルファターゼ酵素（STS）（E. C. 3. 1. 6. 2）であり、前記酵素は、種々の組織における全身性前駆体からエストロゲンとアンドロゲンの局所的産生を調節する。その酵素は、3-ヒドロキシステロイドの硫酸エステル（それは活性の3-ヒドロキシステロイドの不活性な輸送形もしくは前駆形である）の加水分解を触媒する。特に、STSは、不活性な硫酸エスト

50

ロンをエストロンへと加水分解し、そして次いで更に、前記の 17β -HSD 1 酵素の作用によって活性エストラジオールへと変換される。従って、STS は、生物学的に活性なステロイドの形成の制御において中心的な役割を担う。該酵素は、体内に広範に分布しており、その作用は、生理学的過程及び病理学的状態、例えばホルモン依存性腫瘍において関係している。STS 発現は、乳癌において増大し、そして予後の危険率を有する。乳房及び前立腺の腫瘍増殖を支持するにあたってのSTS の役割は、強力なSTS インヒビターの進展を促したのは、STS インヒビターが、ホルモンの局所的産生をブロックし、従ってホルモンの局所的水準を低減させると予想されるからである。従って、それらは、一般に、エストロゲン依存性の及びアンドロゲン依存性の疾患の治療のための潜在的な療法剤として考慮される。適応症は、乳癌、子宮内膜癌及び前立腺癌から、毛胞脂腺単位の疾患、例えば座瘡、雄性脱毛症及び多毛症にまで及ぶことがある。更に、STS インヒビターは、免疫抑制剤として有用なことがあり、そして脳に送達された場合に記憶を増強させることが示されている。

10

【0013】

座瘡は、多くの要因、例えば遺伝、皮脂、ホルモン及び細菌の相互作用によって引き起こされる多病因性の疾病である。座瘡における最も重要な原因因子は、皮脂産生である；ほぼ全ての座瘡患者では、皮脂腺がより大きく、そしてより多くの皮脂が、健康な皮膚を有する人よりも生産されている。皮脂腺の発生と皮脂産生の程度は、アンドロゲンによってホルモ的に制御されている；従って、アンドロゲンは、座瘡の病原論に決定的な役割を担う。ヒトでは、標的組織にアンドロゲンを供給するための2種の主要な起源が存在する：すなわち、(i) テストステロンを分泌する性腺、(ii) 硫酸結合体として分泌される(DHEAS) デヒドロエピアンドロステロン(DHEA) を産生する副腎である。テストステロンとDHEAS は、両者とも、標的組織、例えば皮膚において最も活性なアンドロゲンであるジヒドロテストステロン(DHT) に変換される。これらの皮膚におけるDHT の局所合成の経路が、循環系から活性アンドロゲンを直接的に供給するよりも重要であるという証拠がある。従って、標的組織におけるアンドロゲンの内因性水準を特定のインヒビターによって低減させることは、座瘡及び脂漏症において治療的に有用であるはずである。更に、前記の疾患を、全身治療によって循環ホルモン濃度に影響を与えるよりもむしろ、局所治療によって局所アンドロゲン水準を調節することで治療することの展望が開かれる。

20

30

【0014】

雄性脱毛症は、白色人種において非常に一般的であり、全ての脱毛症の種類の約95%の割合を占める。男性型の脱毛症は、休止期に入った頭皮中の毛胞の高められた数と、長期持続型の休止期によって引き起こされる。それは、アンドロゲンを通じて作用される遺伝的に決定した脱毛である。血清DHEAが高まるが、テストステロンレベルが正常であることは、禿げた男性において、禿げていない対照群と比較して報告されており、それは標的組織アンドロゲン産生が、雄性脱毛症に重要であることを暗示している。

【0015】

多毛症は、児童及び女性の男性型の毛髪成長によって特徴付けられる生理学的な毛髪の濃集及び増強である。多毛症は、アンドロゲンにより、アンドロゲンの高められた形成か、毛胞のアンドロゲンへの高められた感受性かのいずれかによって誘発される。

40

【0016】

ケラチノサイト及び皮膚に誘導される線維芽細胞におけるSTS 酵素の存在が記載されており、そして皮膚におけるステロイドホルモンの内因性水準の低下のためのSTS インヒビターの潜在的な使用は、公知のステロイドスルファターゼインヒビター、例えばEMATEを用いて確認された。追加的に、胎盤のステロイドスルファターゼのインヒビターもヒトのケラチノサイト又は皮膚を誘導する線維芽細胞系統におけるステロイドスルファターゼを阻害することが記載されている。従って、STS インヒビターは、皮膚におけるアンドロゲン及びエストロゲンのレベルを低下させるために、例えば毛胞脂腺単位のアンドロゲン依存性疾患（例えば座瘡、脂漏症、雄性脱毛症、多毛症）の局所的治療のために

50

使用することができる。STSインヒビターは、また、癌の治療のために、特にエストロゲン依存性の及びアンドロゲン依存性の癌の治療のために、例えば乳癌及び子宮内膜癌、扁平上皮細胞癌及び前立腺癌の治療のためにも有用である。

【0017】

更に、STSインヒビターは、更なるエストロゲン依存性のもしくはアンドロゲン依存性の疾病もしくは疾患及び／又は全身的に又は組織特異的に内因性のエストロゲンもしくはアンドロゲン濃度を低下させる必要がある疾病もしくは疾患、例えば炎症性疾病及び自己免疫疾病、例えばリウマチ様関節炎、1型糖尿病及び2型糖尿病、全身性エリトマトーデス、多発性硬化症、重症筋無力症、甲状腺炎、脈管炎、潰瘍性結腸炎及びクローン病、乾癬、接触性皮膚炎、移植片対宿主疾病、湿疹、喘息及び移植後の器官拒絶の防止及び治療のために有用であることがある。STSインヒビターは、また、認知機能の増強のために、特に老人性痴呆、例えばアルツハイマー病の中樞神経系中のDHEASの増大による治療において有用である。

10

【0018】

17 β -HSD1酵素の又はステロイド起源の及び非ステロイド起源のステロイドスルファターゼの幾つかの可逆的な又は不可逆的なインヒビターは、既に文献から知られている。17 β -HSD1酵素であって主に基質又はコファクター様コア構造を有するものの阻害分子の特性は、文献[Poirier D. (2003)]に報告されている。公知の不可逆的並びに可逆的なSTSインヒビターの特性と構造活性の関連性は、文献においてレビューされている[Nussbaumer & Billich (2004) 及び (2003) によってレビューされている]。17 β -HSD1酵素とステロイドスルファターゼとの二重インヒビターさえも、国際特許出願WO02/32409号に記載されている。

20

【0019】

以下の化合物又は化合物クラスは、17 β -HSD1インヒビターとして既に記載されている。例えば、TremblayとPoirierは、エストラジオール誘導体、16-[カルバモイル-(プロモ-メチル)アルキル]-エストラジオールを記載しており、そして前記誘導体を、酵素17 β -HSD1によって触媒されるエストラジオール形成の阻害に関して試験している[Tremblay & Poirier (1998)]。Poirierとその同僚は、17HSD1酵素の強力な選択的インヒビターとして、6 β -チアヘプタン-ブチル-メチル-アミド誘導体を記載している[Poirier他(1998)]。更に、Poirierとその同僚は、15位で3つの異なる長さ(n=8、10又は12)の長いN-ブチル、N-メチルアルキルアミド側鎖を有する17 β -エストラジオールの新規の誘導体を記載しており、前記誘導体は、17 β -HSD1酵素の潜在的なインヒビターとなりうる[Poirier他(1991)]。同様の化合物は、また欧州特許出願EP0367576号に開示されている。しかしながら、これらの化合物の生物学的活性は、エストロゲン受容体結合親和性、エストロゲン性活性及び抗エストロゲン性活性に関してのみ試験されて[Poirier他(1996)]いるが、その17 β -HSD1酵素を阻害する能力については試験されていない。更に、PelletierとPoirierは、種々のプロモ-アルキル側鎖を有する新規の17 β -エストラジオール誘導体を記載しており、前記誘導体は、17 β -HSD1酵素の潜在的なインヒビターとなりうる[Pelletier & Poirier (1996)]。Samとその同僚は、ステロイド性D環の16a位もしくは17a位にハロゲン化されたアルキル側鎖を有する幾つかのエストラジオール誘導体であって、17 β -HSD1阻害特性を有するものを記載している[Sam他(1998)]。更に、幾つかの抗エストロゲン、例えばタモキシフェンが弱い17 β -HSD1阻害特性を有するという知見は、抗エストロゲン性でもある強力な17 β -HSD1インヒビターを開発できるかもしれないことを示唆している。前記の既に知られる化合物の幾つかは、また、抗エストロゲン性特性を示す(例えばPoirierとその同僚[Poirier他(1998)]によって記載されたエストラジオールの6 β -チアヘプタン-ブチル-メチル-アミド誘導体)。前記の化合物

30

40

50

のいずれも、今までに臨床的に使用されていない。

【0020】

更に、国際特許出願WO2004/085457号は、C2、C3、C6、C16及び／又はC17の位置に種々の置換基を有する種々のエストロン誘導体を、強力な17β-HSD1インヒビターとして開示している。幾つかの化合物に関して、ステロイド系17β-HSD1インヒビターをC2位で小さい疎水性基で置換することによって、その化合物はほとんどエストロゲン性でなくなり、かつ17β-HSD2よりも17β-HSD1について識別が好ましいことが示された[Lawrence他(2005)]。

【0021】

本発明の優先出願の出願日に公表された国際出願WO2005/047303号は、種々の種類の側鎖を15位に有する新規の3, 15置換された17β-エストラジオール誘導体を開示しており、前記誘導体は、強力な選択的な17β-HSD1インヒビターである。

10

【0022】

強力な17β-HSD1インヒビターである追加の化合物は、国際出願WO2006/003012号及びWO2006/003013号内に、新規の2位置換されたD-ホモ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン及び新規の2位置換されたエストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オンの形で開示されている。

【0023】

種々のB環、C環及びD環で置換されたエストラジオールカルボン酸エステルの合成は、Labaree他[Labaree他(2003)]によって記載されている。しかしながら、これらのエステルは、それらのエストロゲン性の可能性について分析されたのみであった。関連の国際特許出願WO2004/085345号は、 $-(CH_2)_m-CO-O-R$ 側鎖[式中、Rは、H、 $C_1\sim C_5$ -アルキル基であって場合により少なくとも1個のハロゲン基で置換されたもの、例えば CH_2CH_2F 又は他の基(例えば CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 又は CF_3 基)であり、かつmは、0~5である]を有する15α位置換されたエストラジオール化合物を開示している。これらの15α-エストラジオールエステルは、局所的に活性なエストロゲンとして記載され、重大な全身性の作用はない。

20

【0024】

更に、国際特許出願WO2006/027347号は、エストロゲン受容体αサブタイプに対して選択的なエストロゲン受容体活性を有する15β置換されたエストラジオール誘導体を開示している。

30

【0025】

幾つかの化合物及び化合物クラスは、既に、STSインヒビターとして同定されている。それらは全て、酵素基質、硫酸エストロンのフェノール性A環によく似た置換基を有する芳香族環といった共通の構造的特徴を共有している。ステロイド性インヒビターの開発において、広範な様々な化学的基がC3に導入され、そのうち3-O-スルファメートが、エストロン分子に最も効果的であることが判明した。得られた化合物、エストロン-3-O-スルファメート("EMATE")は、STSの強力な阻害に必要とされる活性なファーマコフォアとしてアリアル-3-O-スルファメート構造の同定をもたらした(国際特許出願WO93/05064号に開示される)。EMATEは、時間に依存して、かつ濃度に依存して硫酸ステロイド活性を阻害することが示され、そして経口投与でインビボにおいて活性であった。しかしながら、それは、高度にエストロゲン性であることが示され、それによりヒトのエストロゲン受容体に対するアゴニスト活性を欠いたSTSインヒビターの設計への必要性が高まった。例えば、近年に公表された国際特許出願WO2004/085459号は、C2、C3、C4及び／又はC17の位置に種々の置換基を有する種々のエストロン誘導体を、強力なSTSインヒビターとして開示している。

40

【0026】

従って、依然として、ステロイドホルモン依存性の疾病又は疾患、例えば乳癌、子宮内膜症及び子宮筋腫を、17β-HSD1酵素の選択的阻害によって、有利にはSTS酵素

50

の付加的な阻害によって治療及び／又は予防するのに適しているが、一方で、望ましくは、他の 17β -HSD タンパク質ファミリーのメンバー又は性ステロイド分解もしくは活性化の他の触媒を実質的に阻害することのない化合物の開発が必要とされている。特に、本発明の目的は、 17β -HSD 1 酵素の選択的インヒビターであって、更に、エストロゲン受容体（サブタイプ α と β の両者）に拮抗的結合親和性を有さないか又は前記受容体に純粋な拮抗結合親和性しか有さず、かつ好ましくは 17β -HSD 2 酵素に対して残留活性を有さないものを開発することである。更に、該化合物の、特にステロイド性コアの C 17 ケト位の高められた代謝安定性は、エストロンをそれぞれのエストラジオール誘導体（それは 17β -HSD 1 酵素にほとんど阻害能を示さない）に変換させるのを妨げるために望ましい。

10

【0027】

本発明の要旨

従って、本発明の課題は、酵素 17β -HSD 1 の、有利にはまた酵素 STS の新規のインヒビターであって、有用な薬理学的特性を有し、かつエストロゲン依存性の疾病及び疾患に適しているものを開発することである。

【0028】

ここで、C 15 位にアミド型、エステル型、カルボニル型、ヒドラゾン型、アルコール型、エーテル型、ウレア型、カルバメート型、"レトロ"アミド型、スルホニルウレア型、スルファミド型、スルファメート型、"レトロ"スルホンアミド型、"レトロ"カルバメート型、"レトロ"エステル型又はスルホニルカルバメート型の側鎖を有し、かつ付加的に、エストロンコアの C 2 位、C 3 位、C 16 位及び／又は C 17 位における置換によって変性されている新規の 3, 15 位置換されたエストロン誘導体は、療法において、特にヒト及び他の哺乳動物における、内因性のエストラジオール濃度の低下を必要とするステロイドホルモン依存性の疾病又は疾患の治療又は防止において有用であることが判明した。特に、式 (I) の化合物は、 17β -HSD 1 酵素の及び場合により STS 酵素の強力なインヒビターであり、かつ悪性のステロイド依存性の疾病もしくは疾患、例えば乳癌、前立腺癌腫、卵巣癌、子宮癌、子宮内膜癌及び子宮内膜肥大の治療及び／又は予防のために有用であるが、良性のステロイド依存性の疾病もしくは疾患、例えば子宮内膜症、子宮線維症、子宮筋腫、腺筋腫、月経困難、子宮出血、前立腺痛、良性前立腺肥大症、尿機能不全又は下部尿路症候群の治療及び／又は予防のためにも有用である薬理学的特性を有する。有効量の本発明の化合物で治療及び／又は防止できる更なるエストロゲン依存性の疾病は、多発性硬化症、リウマチ様関節炎、結腸癌、組織創傷、皮膚じわ及び白内障である。本発明の化合物は、酵素 17β -HSD 1 の改良されたインヒビターとして開発され、それは更に、エストロゲン受容体（サブタイプ α と β の両者）への拮抗結合親和性を示さないか又は該受容体への純粋な拮抗結合親和性しか示さず、かつ好ましくは、 17β -HSD 2 酵素に対する残留活性を有さず、及び／又はステロイド性コアの C 17 ケト機能の高められた代謝安定性を示す。

20

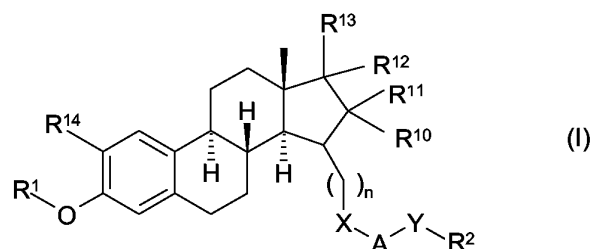
30

【0029】

従って、本発明は、構造式 I

【化 1】

40



[式中、

(i)

Xは、

50

- (a) 結合、
 (b) $-\text{NH}-$ 、もしくは
 (c) $-\text{O}-$

を表し、

Aは、

- (a) $-\text{CO}-$ 、もしくは
 (b) Xが $-\text{NH}-$ を表す場合に、 $-\text{SO}_2-$

を表し、

Yは、

- (a) $-\text{NR}^4-$ 、
 (b) Xが結合もしくは $-\text{NH}-$ を表す場合に、 $-\text{O}-$ 、
 (c) 結合、
 (d) Xが $-\text{NH}-$ を表し、かつAが $-\text{CO}-$ を表す場合に、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、
 (e) Xが $-\text{O}-$ を表す場合に、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}^4-$ 、もしくは
 (f) Xが結合を表す場合に、 $-\text{NH}-\text{NR}^4-$

を表すか、又は

- (i) $-\text{X}-\text{A}-\text{Y}-$ は、一緒になって、 $-\text{O}-$ を表し、かつ

R^1 は、以下の(a)～(k)から選択され：

- (a) $-\text{H}$ 、
 (b) ハロゲン、ニトリル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ もしくは $-\text{COOR}^6$ で置換されていてよく、前記置換基の数は、ハロゲンに関しては3個までであり、かつ前記のハロゲン、ニトリル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ もしくは $-\text{COOR}^6$ 部の任意の組み合わせに関しては2個までである、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -アルキル、
 (c) ハロゲン、ニトリル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{R}^6$ もしくは $-\text{COOR}^6$ で置換されていてよく、前記置換基の数は、ハロゲンに関してはペルハロまでであり、かつ前記のハロゲン、ニトリル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{R}^6$ もしくは $-\text{COOR}^6$ 部の任意の組み合わせに関しては2個までである、 $-\text{フェニル}$ 、
 (d) 3個までのハロゲンでアルキル部が置換されていてよく、ハロゲン、ニトリル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{R}^6$ もしくは $-\text{COOR}^6$ でフェニル部が置換されていてよく、前記のフェニル部での置換基の数は、ハロゲンに関してはペルハロまでであり、かつ前記のハロゲン、ニトリル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{R}^6$ もしくは $-\text{COOR}^6$ 部の任意の組合せに関しては2個までである、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_4$ -アルキル-フェニル、
 (e) $-\text{SO}_2-\text{NR}^3\text{R}^{3'}$ 、
 (f) $-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^{3'}$ 、
 (g) $-\text{PO}(\text{OR}^{16})-\text{R}^3$ 、
 (h) $-\text{PS}(\text{OR}^{16})-\text{R}^3$ 、
 (i) $-\text{PO}(\text{OR}^{16})-\text{O}-\text{R}^3$ 、
 (j) $-\text{SO}_2-\text{R}^3$ 、及び
 (k) $-\text{SO}_2-\text{O}-\text{R}^3$ 、その際、

R^6 は、 H 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_4$ -アルキルもしくはハロゲン化された $-\text{C}_1\sim\text{C}_4$ -アルキルを表し、

R^3 及び $\text{R}^{3'}$ は、無関係に、 H 、アルキル、アリール及びアリールアルキルから選択されるか、又は R^3 及び $\text{R}^{3'}$ は、 R^3 及び $\text{R}^{3'}$ が結合される窒素原子と一緒にあって、複素環式の4員、5員、6員、7員もしくは8員の環を形成し、前記環は、場合により飽和、部分飽和もしくは芳香族であってよく、前記環は、場合により、 N 、 O もしくは S から選択される3個までの付加的なヘテロ原子を含み、付加的な N 原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつ O 及び S 原子の数は、それぞれ0、1もしくは2であり、かつ

R^{16} は、 $-\text{H}$ 、アルキルもしくはアリールアルキルを表し、

R^2 及び R^4 は、無関係に、以下の(a)～(f)から選択される：

- (a) $-\text{H}$ 、その際、

10

20

30

40

50

Xが結合を表し、Aが $-CO-$ を表し、かつYが $-O-$ もしくは結合を表す場合に、 R^2 は、 $-H$ とは異なる；

(b) 場合により置換されたアルキル、

(c) 場合により置換されたアシル、但し、Yは、 $-NH-NR^4-$ を表す；

(d) 場合により置換されたアリール、

(e) 場合により置換されたヘテロアリール、及び

(f) 場合により置換されたシクロヘテロアルキル、

又は、Yが $-NR^4-$ 、 $-NH-NR^4-$ もしくは $-NH-SO_2-NR^4-$ を表すことを条件として、

R^2 及び R^4 は、 R^2 及び R^4 が結合される窒素原子と一緒にあって、複素環式の4員、5員、6員、7員もしくは8員の環を形成し、前記環は、場合により飽和、部分不飽和もしくは芳香族であり、前記環は、場合により、N、OもしくはSから選択される3個までの付加的なヘテロ原子を含み、付加的なN原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつO及びS原子の数は、それぞれ0、1もしくは2であり、かつ前記環は、場合により多重結合環系の部分であり、その際、前記の環もしくは環系は、場合により置換されており、置換基 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、構造 $-CR^{13}R^{12}-CR^{11}R^{10}-$ を形成し、その際、

(a) R^{10} 及び R^{11} は、両者とも、 $-H$ を表し、かつ R^{12} 及び R^{13} は、一緒にあって、 $=O$ 、 $=CF_2$ 、 $=N-O-$ アルキル及び $=N-OH$ から選択される基を表すか、

(b) R^{10} 及び R^{11} は、両者とも、 $-H$ を表し、かつ R^{12} 及び R^{13} は、両者とも個別に $-F$ を表すか、

(c) R^{10} 、 R^{11} 及び R^{13} は、全てが $-H$ を表し、かつ R^{12} は、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 及び $-CF_2H$ を表すか、

(d) R^{10} は、 $-H$ を表し、 R^{11} は、 R^{13} と一緒にあって、結合を形成し、かつ R^{12} は、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 及び $-CF_2H$ から選択されるか、

(e) R^{10} は、 $-H$ を表し、 R^{11} は、 $-CHO$ を表し、かつ R^{12} 及び R^{13} は、一緒にあって $=O$ を表し、

又は、置換基 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が結合される炭素原子と一緒にあって、複素環式の5員もしくは6員の環を形成し、前記環は、部分不飽和もしくは芳香族であり、前記環は、N、OもしくはSから無関係に選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を含み、N原子の数は、0、1、2もしくは3個であり、かつO及びS原子の数は、それぞれ0、1もしくは2個であり、その際、1個のヘテロ原子は、ステロイドコアのC17炭素原子に直接的に結合された、かつ前記環は、場合によりアルキル基で置換されており、

R^{14} は、アルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキル基を表すか、又は

少なくとも以下の(i)～(iv)：

(i) R^1 は、 $-SO_2-NR^3R^{3'}$ 、 $-CO-NR^3R^{3'}$ 、 $-PO(OR^{16})-R^3$ 、 $-PS(OR^{16})-R^3$ 、 $-PO(OR^{16})-OR^3$ 、 $-SO_2-R^3$ もしくは $-SO_2-OR^3$ を表すか、

(ii) R^{10} もしくは R^{11} は、 $-H$ とは異なるか、

(iii) R^{10} 、 R^{11} 及び R^{13} は、全てが $-H$ を表し、かつ R^{12} は、 $-OH$ を表さないか、

(iv) R^{12} 及び R^{13} は、一緒にあって、 $=O$ を表さないか

である条件で、 R^{14} は、 $-H$ を表してよく、かつ

nは、0、1、2、3、4、5もしくは6を表し、その際、Xが $-NH-$ もしくは $-O-$ を表す場合には、nは、0とは異なる]を有する化合物及び全ての立体異性体、薬理学的に認容性の塩並びにそれらのプロドラッグに関する。

【0030】

従って、本発明は、一般式Iで示され、その式中、

$-X-A-Y-$ は、一緒にあって、以下の(a)～(o)：

- (a) $-\text{CO}-\text{NR}^4-$ 、
- (b) $-\text{CO}-\text{O}-$ 、
- (c) $-\text{CO}-$ 、
- (d) $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}^4-$ 、
- (e) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^4-$ 、有利には $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、
- (f) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$ 、
- (g) $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、
- (h) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、
- (i) $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}^4-$ 、有利には $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-$ 、
- (j) $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{O}-$ 、
- (k) $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、
- (l) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^4$ 、有利には $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、
- (m) $-\text{O}-\text{CO}-$ 、
- (n) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}^4-$ 、及び
- (o) $-\text{O}-$

から選択される基を表し、

n は、1、2、3、4、5 又は 6 を表すか、又は $-\text{X}-\text{A}-\text{Y}-$ が $-\text{CO}-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ もしくは $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}^4-$ を表す場合に、n は、0 であってもよく、

R^1 は、以下の (a) ~ (k) から選択される：

- (a) $-\text{H}$ 、
- (b) ハロゲン、ニトリル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ もしくは $-\text{COOR}^6$ で場合により置換された $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -アルキル、その際、前記置換基の数は、ハロゲンについては 3 個までであり、かつ前記のハロゲン、ニトリル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ もしくは $-\text{COOR}^6$ 部の任意の組み合わせについては 2 個までである、
- (c) ハロゲン、ニトリル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{R}^6$ もしくは $-\text{COOR}^6$ で場合により置換された-フェニル、その際、前記の置換基の数は、ハロゲンについてはペルハロまでであり、かつ前記のハロゲン、ニトリル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{R}^6$ もしくは $-\text{COOR}^6$ の任意の組み合わせについては 2 個までである、
- (d) $-\text{C}_1\sim\text{C}_4$ -アルキル-フェニル、その際、そのアルキル部は、3 個までのハロゲンで場合により置換されており、かつそのフェニル部は、ハロゲン、ニトリル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 R^6 もしくは $-\text{COOR}^6$ で場合により置換されており、前記のフェニル部上での置換基の数は、ハロゲンについてはペルハロまでであり、かつハロゲン、ニトリル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{R}^6$ もしくは $-\text{COOR}^6$ 部の任意の組み合わせについては 2 個までである、
- (e) $-\text{SO}_2-\text{NR}^3\text{R}^{3'}$ 、
- (f) $-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^{3'}$ 、
- (g) $-\text{PO}(\text{OR}^{16})-\text{R}^3$ 、
- (h) $-\text{PS}(\text{OR}^{16})-\text{R}^3$ 、
- (i) $-\text{PO}(\text{OR}^{16})-\text{O}-\text{R}^3$ 、
- (j) $-\text{SO}_2-\text{R}^3$ 、及び
- (k) $-\text{SO}_2-\text{O}-\text{R}^3$ ；

その際、

R^6 は、 H 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_4$ -アルキルもしくはハロゲン化された $-\text{C}_1\sim\text{C}_4$ -アルキルを表し、

R^3 及び $\text{R}^{3'}$ は、無関係に、 H 、アルキル、アリール及びアリールアルキルから選択されるか、又は R^3 及び $\text{R}^{3'}$ は、 R^3 及び $\text{R}^{3'}$ が結合される窒素原子と一緒にあって、複素環式の 4 員、5 員、6 員、7 員もしくは 8 員の環を形成し、前記環は、場合により飽和、部分不飽和もしくは芳香族であり、前記環は、場合により N、O 及び S から選択される 3 個までの付加的なヘテロ原子を含み、付加的な N 原子の数は、0、1、2 もしくは 3 であり

10

20

30

40

50

、かつO及びS原子の数は、それぞれ0、1もしくは2であり、かつ

R^{16} は、 $-H$ 、アルキルもしくはアリールアルキルを表し、

R^2 及び R^4 は、無関係に、以下の(a)～(f)から選択される：

(a) $-H$ 、

(b) 場合により置換されたアルキル、

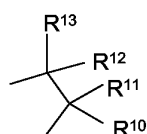
(c) 場合により置換されたアシル、但し、 $-X-A-Y-$ は、 $-CO-NH-NR^4-$ を表す、

(d) 場合により置換されたアリールもしくはアリールアルキル、

(e) 場合により置換されたヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキル、及び

(f) 場合により置換されたシクロヘテロアルキルもしくはシクロヘテロアルキル-アルキル、 10

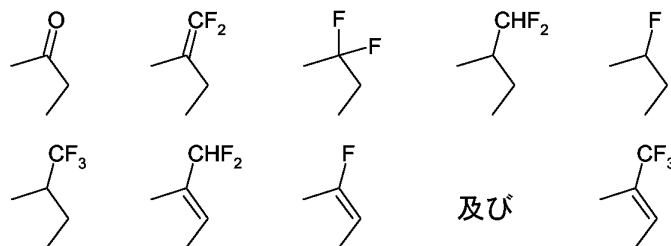
又は、 R^2 及び R^4 は、 R^2 及び R^4 が結合される窒素原子と一緒にあって、複素環式の、4員、5員、6員、7員もしくは8員の環を形成し、前記環は、場合により飽和、部分不飽和もしくは芳香族であり、前記環は、場合によりN、O及びSから選択される3個までの付加的なヘテロ原子を含み、付加的なN原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつO及びS原子の数は、それぞれ0、1もしくは2であり、かつ前記環は、場合により多重縮合環系の部分であり、その際、前記の環もしくは環系は場合により置換されており、置換基 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、構造【化2】



20

を形成し、前記構造は、

【化3】



30

の群から選択され、

又は、置換基 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、複素環式の5員もしくは6員の環を形成し、前記環は、部分不飽和もしくは芳香族であり、前記環は、N、O及びSから無関係に選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を含み、N原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつO及びS原子の数はそれぞれ0、1もしくは2であり、その際、1個のヘテロ原子は、ステロイドコアのC17炭素原子に直接的に結合された、かつ前記環は、場合によりアルキル基で置換されており、

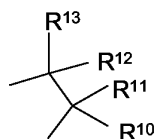
R^{14} は、アルキル、アルコキシ又はアルコシアルキル基を表すか、又は 40

R^{14} は、 $-H$ を表してもよいが、但し、少なくとも

(i) R^1 は、 $-SO_2-NR^3R^{3'}$ 、 $-CO-NR^3R^{3'}$ 、 $-PO(OR^{16})-R^3$ 、 $-PS(OR^{16})-R^3$ 、 $-PO(OR^{16})-OR^3$ 、 $-SO_2-R^3$ 又は $-SO_2-OR^3$ を表すか、

(ii)

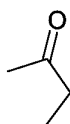
【化4】



50

は、

【化 5】



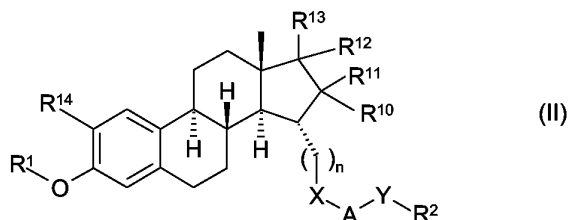
とは異なる、化合物並びにそれらの全ての薬理学的に認容性の塩に関する。

【0031】

一実施態様においては、本発明は、一般式 I で示される化合物であって、それが式 (I)

10

【化 6】



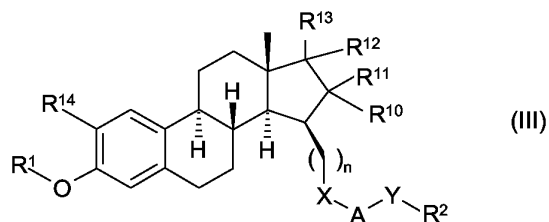
を有する光学的に純粋な 15 α エナンチオマーである化合物又はその製剤学的に認容性の塩に関する。更なる一実施態様においては、本発明は、式 (II) を有し、式中、n が 1

20

【0032】

もう一つの実施態様においては、本発明は、一般式 I で示される化合物であって、それが式 (III) を有し、

【化 7】



30

を有する光学的に純粋な 15 β エナンチオマーである化合物又はその製剤学的に認容性の塩に関する。更なる一実施態様においては、本発明は、式 (III) を有し、式中、n が 2、3、4 又は 5 である 15 β エナンチオマーに関する。

【0033】

本発明の一実施態様は、式 I で示され、その式中、 R^1 は、以下の (a) ~ (g) から選択される：

- (a) $-SO_2-NR^3R^{3'}$ 、
- (b) $-CO-NR^3R^{3'}$ 、
- (c) $-PO(OR^{16})-R^3$ 、
- (d) $-PS(OR^{16})-R^3$ 、
- (e) $-PO(OR^{16})-O-R^3$ 、
- (f) $-SO_2-R^3$ 、及び
- (g) $-SO_2-O-R^3$ 、その際、

40

R^3 及び $R^{3'}$ は、無関係に、H、アルキル、アリール及びアリールアルキルから選択されるか、又は R^3 及び $R^{3'}$ は、 R^3 及び $R^{3'}$ が結合される窒素原子と一緒にあって、複素環式の 4 員、5 員、6 員、7 員もしくは 8 員の環を形成し、前記環は、場合により、飽和、部分不飽和もしくは芳香族であり、前記環は、場合により、N、O もしくは S から選択される 3 個までの付加的なヘテロ原子を含み、付加的な N 原子の数は、0、1、2 もしくは

50

3であり、かつO及びS原子の数は、それぞれ0、1もしくは2であり、かつ R^{16} は、 $-H$ 、アルキル又はアリールアルキルを表す、化合物に関する。

【0034】

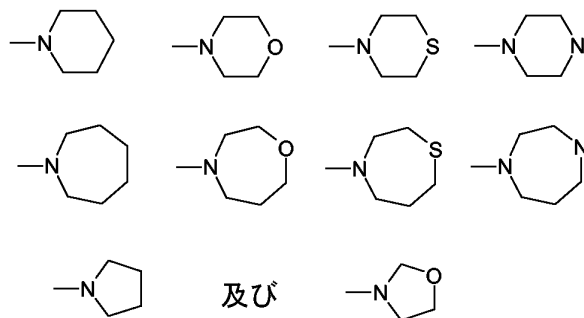
前記の実施態様の好ましい下位群においては、 R^{10} 及び R^{11} は、両者とも、 $-H$ を表し、かつ R^{12} 及び R^{13} は、一緒になって、 $=O$ を表し、及び／又は R^{14} は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $-O-C_1 \sim C_8$ -アルキルもしくは $-C_1 \sim C_8$ -アルキル- $O-C_1 \sim C_8$ -アルキルを表す。

【0035】

前記の実施態様において、 R^3 及び $R^{3'}$ は、好ましくは、無関係に、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_8$ -アルキル、フェニル及び $-C_1 \sim C_4$ -アルキル-フェニルであるか、又は R^3 及び $R^{3'}$ は、 R^3 及び $R^{3'}$ が結合される窒素原子と一緒に、複素環式の4員、5員、6員、7員もしくは8員の環を形成し、前記環は、

10

【化8】



20

からなる群から選択され、かつ R^{16} は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキル-フェニル、有利には $-H$ を表す。

【0036】

特に好ましい化合物は、前記の化合物であって、式中、 R^1 は、 $-SO_2-NR^3R^{3'}$ 、 $-CO-NR^3R^{3'}$ 、 $-PO(OR^{16})-R^3$ 及び $-SO_2-R^3$ 、有利には $-SO_2-NR^3R^{3'}$ から選択され、その際、 R^3 及び $R^{3'}$ は、 R^3 及び $R^{3'}$ が結合される窒素原子と一緒に、モルホリン、チオモルホリン及びピペラジルから選択される複素環式の環を形成し、更により好ましくは $-SO_2-NH_2$ である化合物である。好ましくは、これらの化合物は、 $-H$ を表す置換基 R^{14} を有する。

30

【0037】

本発明の一実施態様は、式Iで示され、その式中、 R^{14} は、アルキル基、アルコキシ基又はアルコキシ-アルキル基である化合物に関する。

【0038】

更なる一実施態様においては、本発明は、一般式Iで示され、その式中、 R^1 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキル-フェニルを表し、 R^{10} 及び R^{11} は、両者とも、 $-H$ を表し、かつ R^{12} 及び R^{13} は、一緒になって、 $=O$ を表し、かつ

R^{14} は、 $-C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $O-C_1 \sim C_8$ -アルキル又は $-C_1 \sim C_8$ -アルキル- $O-C_1 \sim C_8$ -アルキルを表す、化合物に関する。

40

【0039】

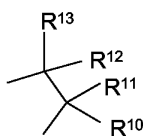
この関連において、最も好ましいのは、一般式Iで示され、その式中、 R^{14} は、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $-O-C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキル- $O-C_1 \sim C_4$ -アルキル、有利にはエチル、プロピル、メトキシエチル、メトキシ、エトキシ又はメトキシエトキシを表し、かつ R^1 は、無関係に、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、有利にはメチル及びフェニル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、有利にはベンジル、最も有利には $-H$ である化合物である。

【0040】

本発明の更に好ましい一実施態様は、一般式Iで示され、その式中、置換基 R^{10} 、 R^{11}

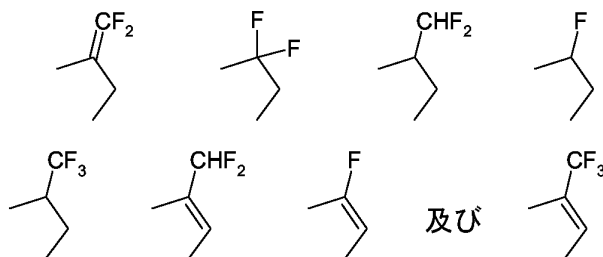
50

、 R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、構造
【化 9】



を形成し、前記構造は、

【化 10】



10

の群から選択される、化合物に関する。

【0041】

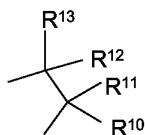
前記の実施態様の下位群においては、付加的に、 R^{14} は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $-O-C_1 \sim C_8$ -アルキル又は $-C_1 \sim C_8$ -アルキル- $O-C_1 \sim C_8$ -アルキルを表し、かつ R^1 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキル-フェニルである。

20

【0042】

この関連において、前記の化合物であって、その式中、置換基 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、構造

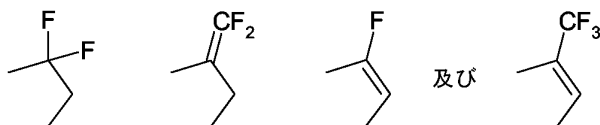
【化 11】



30

を形成し、前記構造が、

【化 12】



の群から選択される、化合物が好ましい。

【0043】

有利には、これらの化合物は、それぞれ個別に $-H$ である置換基 R^1 及び R^{14} を有する。

40

【0044】

本発明の付加的な一実施態様において、一般式 I で示され、その式中、置換基 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が結合される炭素原子と一緒にあって、複素環式の 5 員もしくは 6 員の環を形成し、前記環は、部分不飽和もしくは芳香族であり、前記環は、N、OもしくはSから無関係に選択される 1、2もしくは3 個のヘテロ原子を含み、N原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつO及びS原子の数は、それぞれ 0、1もしくは2であり、その際、1 個のヘテロ原子は、ステロイドコアの C 17 の炭素原子に直接的に結合されており、かつ前記環は、場合によりアルキル基で置換されている、化合物が開示されている。

50

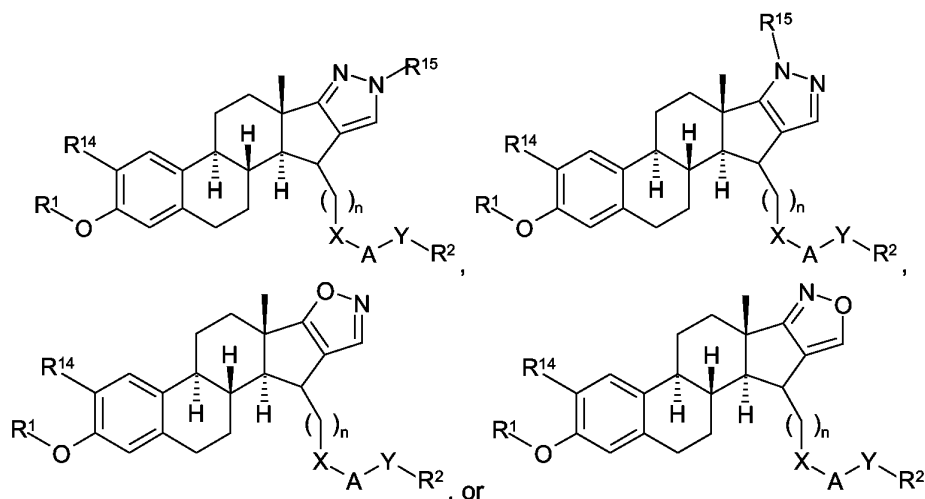
【0045】

前記の実施態様の下位群においては、付加的に、 R^1 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキル-フェニルを表し、かつ R^{14} は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $-O-C_1 \sim C_8$ -アルキル又は $-C_1 \sim C_8$ -アルキル- $O-C_1 \sim C_8$ -アルキルを表す。

【0046】

この関連において、本発明は、有利には、式中の置換基 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が結合される炭素原子と一緒にあって、複素環式の5員もしくは6員の環を形成する化合物に関し、それにより、以下の式

【化13】



[式中、 R^{15} は、 $-H$ 又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキル、有利にはメチル又は $-H$ を表す]の1つの化合物が提供される。有利には、これらの化合物は、それぞれ個別に $-H$ を表す置換基 R^1 及び R^{14} を有する。

【0047】

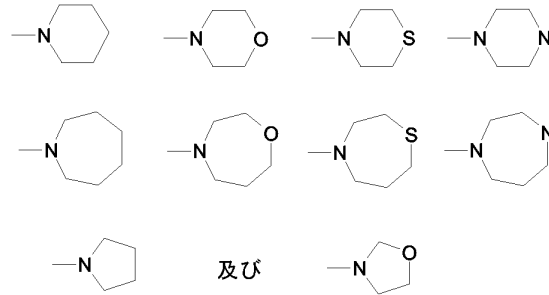
本発明の一実施態様は、式Iで示され、その式中、

・ R^1 は、以下の(a)～(k)から選択される：

- (a) $-H$ 、
- (b) $-C_1 \sim C_6$ -アルキル、
- (c) -フェニル、
- (d) $-C_1 \sim C_4$ -アルキル-フェニル、
- (e) $-SO_2-NR^3R^{3'}$ 、
- (f) $-CO-NR^3R^{3'}$ 、
- (g) $-PO(OH)-R^3$ 、
- (h) $-PS(OH)-R^3$ 、
- (i) $-PO(OH)-O-R^3$ 、
- (j) $-SO_2-R^3$ 、及び
- (k) $-SO_2-O-R^3$ 、その際、

R^6 は、 H 、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル又はハロゲン化された $-C_1 \sim C_4$ -アルキルを表し、 R^3 及び $R^{3'}$ は、無関係に、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_8$ -アルキル、フェニル及び $-C_1 \sim C_4$ -アルキル-フェニルから選択されるか、又は R^3 及び $R^{3'}$ は、 R^3 及び $R^{3'}$ が結合される窒素原子と一緒にあって、複素環式の4員、5員、6員、7員もしくは8員の環を形成し、前記環は、

【化 1 4】

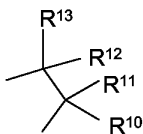


10

からなる群から選択され、更により有利にはモルホリン、チオモルホリン及びピペラジニルから選択される；

・ 置換基 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、構造

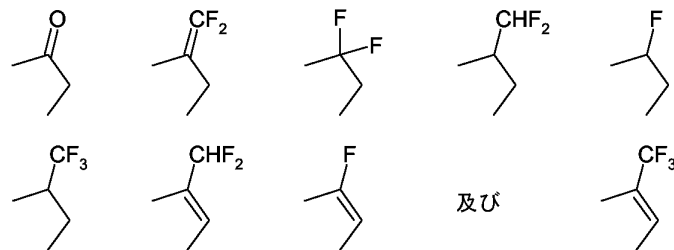
【化 1 5】



20

を形成し、前記構造は、

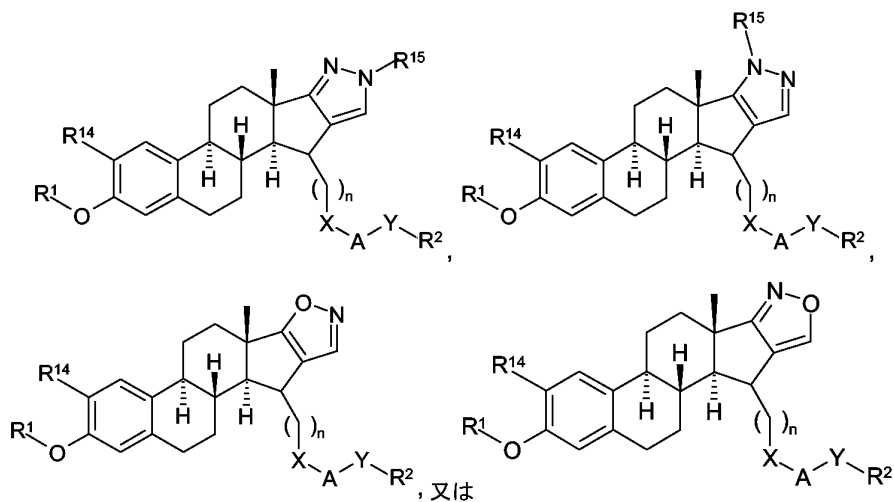
【化 1 6】



30

の群から選択されるか、又は置換基 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が結合される炭素原子と一緒にあって、複素環式の 5 員もしくは 6 員の環を形成することで、以下の式

【化 1 7】



40

〔式中、 R^{15} は、 $-H$ 又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキルを表す〕の 1 つの化合物をもたらす；並びに

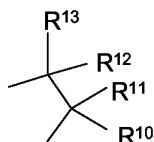
50

・ R^{14} は、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $-O-C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキル- $O-C_1 \sim C_4$ -アルキルを表すか、又は R^{14} は、また $-H$ を表してもよいが、但し、少なくとも

(i) R^1 は、 $-SO_2-NR^3R^{3'}$ 、 $-CO-NR^3R^{3'}$ 、 $-PO(OH)-R^3$ 、 $-PS(OH)-R^3$ 、 $-PO(OH)-OR^3$ 、 $-SO_2-R^3$ 又は $-SO_2-OR^3$ を表すか、もしくは

(ii)

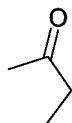
【化18】



10

は、

【化19】



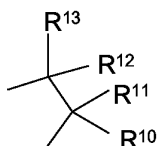
20

とは異なる、化合物に関する。

【0048】

本発明の更なる一実施態様は、式(I)で示され、その式中、 R^1 は、 $-H$ 又は $-SO_2-NH_2$ を表し、置換基 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、構造

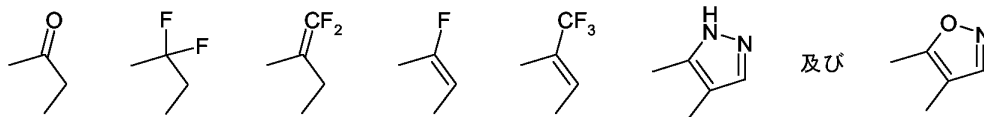
【化20】



30

を形成し、前記構造は、

【化21】



の群から選択され、

R^{14} は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $-O-C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキル- $O-C_1 \sim C_4$ -アルキルである、化合物に関する。

40

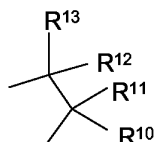
【0049】

R^{14} は、特に、 $-H$ を表すことがあるが、それは、少なくとも

(i) R^1 が $-SO_2-NH_2$ を表す場合か、又は

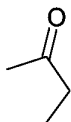
(ii)

【化 2 2】



が、

【化 2 3】



10

とは異なる場合である。

【0050】

本発明の好ましい一実施態様は、式 I で示され、その式中、 R^2 及び R^4 は、無関係に、以下の (a) ~ (f) から選択される：

(a) $-H$ 、

$-X-A-Y$ が一緒になって $-CO-O-$ もしくは $-CO-$ を表す場合に、 R^2 は、 $-H$ とは異なる、

20

(b) ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アミド、アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、スルファモイル、スルホンアミド、アシル、カルボキシル、アシルアミノ、アリール、ヘテロアリール及びシクロヘテロアルキルからなる群から無関係に選択される 5 個までの置換基で場合により置換された $C_1 \sim C_{12}$ -アルキル、

前記のアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、カルボキシル- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、チオール、ニトリル、スルファモイル、スルホンアミド、カルボキシル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アミノ、アミド、アシル、アシルアミノ及びヘテロアリールからなる群から無関係に選択される 3 個までの置換基で場合により置換されているか、又は前記のアリールは、隣接した炭素原子に結合された、かつ一緒になって飽和もしくは部分不飽和の環式の 5 員、6 員、7 員もしくは 8 員の環系となる 2 個の基によって場合により置換されており、前記環系は、N、O 及び S から選択される 3 個までのヘテロ原子を場合により含み、N 原子の数は、0、1、2 もしくは 3 であり、かつ O 及び S 原子の数は、それぞれ 0、1 もしくは 2 であり；

30

前記のヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、カルボキシル- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、チオール、ニトリル、スルファモイル、スルホンアミド、カルボキシル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アミノ、アミド、アシル、アシルアミノ、アリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル及びアリールからなる群から無関係に選択される 3 個までの置換基で場合により置換されており、その際、それぞれのアリール基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_6$ -アルキル及びハロゲン化された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシからなる群から無関係に選択される 3 個までの置換基で場合により置換されており；

40

前記のシクロヘテロアルキル基は、オキソ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、アリール、アリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、カルボキシル- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、チオール、ニトリル、スルファモイル、スルホンアミド、カルボキシル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、アリールチオ、アリー

50

ルアルキルチオ、アミノ、アミド、アシル及びアシルアミノからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されており、その際、それぞれのアリール基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキル及びハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されている；

(c) アシル、 $-(C=O)-R'$ 、その際、

R' は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、アリール又はアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル又はヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表し、そのアリール又はアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキルは、アリール中で、有利にはフェニル部において、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又はハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキルからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されている；

10

(d) アリール、その際、

前記アリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、カルボキシル- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、チオール、ニトリル、ニトロ、スルファモイル、スルホンアミド、カルボキシル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アミノ、アミド、アシル、アシルアミノ及びヘテロアリールからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されているか、又は

前記アリールは、隣接した炭素原子に結合された、かつ一緒になって飽和もしくは部分不飽和の環式の5員、6員、7員もしくは8員の環系となる2個の基によって場合により置換されており、前記環系は、N、O及びSから選択される3個までのヘテロ原子を含み、N原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつO及びS原子の数は、それぞれ0、1もしくは2である；

20

(e) ヘテロアリール、その際、

前記ヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、カルボキシル- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、チオール、ニトリル、スルファモイル、スルホンアミド、アリールスルホキシ、カルボキシル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アミノ、アミド、アシル、アシルアミノ、アリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル及びアリールからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されており、その際、それぞれのアリール基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_6$ -アルキル及びハロゲン化された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されている；又は

30

(f) シクロヘテロアルキル、その際、

前記シクロヘテロアルキルは、オキソ、 $C_1 \sim C_{14}$ -アルキル、アリール、アリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、カルボキシル- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、チオール、ニトリル、スルファモイル、スルホンアミド、カルボキシル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アミノ、アミド、アシル及びアシルアミノからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されており、その際、それぞれのアリール基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキル及びハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により更に置換されている；又は

40

R^2 及び R^4 は、 R^2 及び R^4 が結合される窒素原子と一緒に、複素環式の4員、5員、6員、7員もしくは8員の環を形成し、前記環は、場合により飽和もしくは部分不飽和であり、前記環は、N、O及びSから選択される3個までの付加的なヘテロ原子を含み、付加的なN原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつO及びS原子の数は、それぞ

50

れ0、1もしくは2であり、かつ前記環は、場合により、多重縮合された環系の一部であり、その際、

前記の環又は環系は、場合により以下の(i)又は(ii)によって置換されている：

(i) $C_1 \sim C_8$ -アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、チオール、ニトリル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、カルボキシル- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アミド、アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、スルファモイル、スルホンアミド、アリール、アリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ヘテロアリール及びシクロヘテロアルキルからなる群から無関係に選択される3個までの置換基、その際、

前記の $C_1 \sim C_8$ -アルキル基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ又はハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシから無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されており、

前記のアリール基もしくはアリール部は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ及びカルボキシル- $C_1 \sim C_6$ -アルキルからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されているか、又は前記のアリール部は、隣接した炭素原子に結合された、かつ一緒になって飽和もしくは部分不飽和の環式の5員、6員、7員もしくは8員の環系となる2個の基によって場合により置換されており、前記環は、N、O及びSから選択される3個までのヘテロ原子を場合により含み、N原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつO及びS原子の数は、それぞれ0、1もしくは2であり、

前記のヘテロアリール基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ及びカルボキシル- $C_1 \sim C_6$ -アルキルからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されており、

前記のシクロヘテロアルキルは、オキソ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、アリール、アリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、カルボキシル- $C_1 \sim C_6$ -アルキル及びカルボキシルからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されており、その際、それぞれのアリール基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキル及びハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により更に置換されている；又は

(ii) 同じ炭素原子に結合された、かつ一緒になって飽和もしくは部分不飽和の環式の4員、5員、6員、7員もしくは8員の環系となる2個の基、その際、

前記環系は、N、O及びSから選択される3個までのヘテロ原子を含み、N原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつO及びS原子の数は、それぞれ0、1もしくは2であり、その際、前記の環式の環系は、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、アリール及びアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキルから無関係に選択される2個までの置換基によって場合により置換されている；並びに

nは、以下の(a)又は(b)を表す：

(a) 1、2、3、4、5又は6、

それは、 $-X-A-Y-$ が一緒になって $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-O-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-SO_2-$ 、 $-NH-SO_2-NH-$ 、 $-NH-SO_2-O-$ 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-O-CO-NH-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-O-CO-NH-SO_2-NR^4$ 又は $-O-$ を表す場合である、

(b) 0、1、2、3、4又は5、

それは、 $-X-A-Y-$ が、一緒になって、 $-CO-NR^4$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-$ 又は $-CO-NH-NR^4-$ を表す場合である、化合物に関する。

本発明の好ましい一実施態様においては、一般式Iの化合物中の残基 R^2 及び R^4 は、無関係に、 $-H$ を表し、その際、 $-X-A-Y-$ が、一緒になって $-CO-O-$ 又は $-CO-$

を表す場合に、 R^2 は、 $-H$ とは異なる。

【0051】

本発明の更なる一実施態様においては、式 I で示され、その式中、 R^2 及び R^4 は、無関係に、以下の (a) ~ (d) から選択される：

(a) ハロゲン、ヒドロキシル、ニトリル、 $-O-R^7$ ； $-O-Ar^1$ 、 $-O-C_1\sim C_4$ -アルキル- Ar^1 、アルキルアミノ、アルキルアミド、 $-S-R^7$ 、 $-S-Ar^1$ 、 $-S-C_1\sim C_4$ -アルキル- Ar^1 、 $-(C=O)-OR^8$ 、アリール、ヘテロアリール及びシクロヘテロアルキルからなる群から無関係に選択される 5 個までの置換基で場合により置換された $-C_1\sim C_{12}$ -アルキル、その際、

前記アリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1\sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $-C_1\sim C_6$ -アルキル- $(C=O)-OR^8$ 、ニトリル、スルファモイル、 $-(C=O)-OR^8$ 、 $-O-Ar^1$ 、 $-O-C_1\sim C_4$ -アルキル- Ar^1 、 $C_1\sim C_6$ -アルキルチオ、 $-S-Ar^1$ 、 $-S-C_1\sim C_4$ -アルキル- Ar^1 、アルキルアミノ及びアルキルアミドからなる群から無関係に選択される 3 個までの置換基で場合により置換されているか、又は前記アリールは、隣接した炭素原子に結合された、かつ一緒になって飽和の環式の 5 員もしくは 6 員の環系となる 2 個の基によって置換されており、前記環系は、場合により、N もしくは O から選択される 3 個までのヘテロ原子を含み、N 原子の数は、0、1、2 もしくは 3 であり、かつ O 原子の数はそれぞれ 0、1 もしくは 2 であり；かつ

前記ヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1\sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $-C_1\sim C_6$ -アルキル- $(C=O)-OR^8$ 、ニトリル、スルファモイル、 $-(C=O)-OR^8$ 、 $-O-Ar^1$ 、 $-O-C_1\sim C_4$ -アルキル- Ar^1 、 $C_1\sim C_6$ -アルキルチオ、 $-S-Ar^1$ 、 $-S-C_1\sim C_4$ -アルキル- Ar^1 、アルキルアミノ、アルキルアミド、 $-C_1\sim C_4$ -アルキル- Ar^1 及び Ar^1 からなる群から無関係に選択される 3 個までの置換基で場合により置換されており、かつ

前記シクロヘテロアルキル基は、オキソ、 $C_1\sim C_8$ -アルキル、 $Ar^1-C_1\sim C_4$ -アルキル- Ar^1 、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $-C_1\sim C_6$ -アルキル- $(C=O)-OR^8$ 、ニトリル、 $-(C=O)-OR^8$ 、 $-O-Ar^1$ 、 $-O-C_1\sim C_4$ -アルキル- Ar^1 、 $C_1\sim C_6$ -アルキルチオ、 $-S-Ar^1$ 、 $-S-C_1\sim C_4$ -アルキル- Ar^1 、アルキルアミノ及びアルキルアミドからなる群から無関係に選択される 3 個までの置換基で場合により置換されている；

(b) アリール、

前記アリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1\sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $-C_1\sim C_6$ -アルキル- $(C=O)-OR^8$ 、ニトロ、ニトリル、スルファモイル、 $-(C=O)-OR^8$ 、 $-(C=O)-OR^8$ 、 $-O-Ar^1$ 、 $-O-C_1\sim C_4$ -アルキル- Ar^1 、 $C_1\sim C_6$ -アルキルチオ、 $-S-Ar^1$ 、 $-S-C_1\sim C_4$ -アルキル- Ar^1 、 $C_1\sim C_6$ -アルキルスルホニル、 $-SO_2-Ar^1$ 、アルキルアミノ、アルキルアミド、 $-NH-CO-R^8$ 、 Ar^1 及びヘテロアリールからなる群から無関係に選択される 3 個までの置換基で場合により置換されているか、又は

前記アリールは、隣接した炭素原子に結合されており、かつ一緒になって、飽和の環式の 5 員もしくは 6 員の環系となる 2 個の基によって場合により置換されており、前記環系は、場合により、N 及び O から選択される 3 個までのヘテロ原子を含み、N 原子の数は、0、1、2 もしくは 3 であり、かつ O 原子の数は、0、1 もしくは 2 である；

(c) ヘテロアリール、

前記ヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1\sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $-C_1\sim C_6$ -アルキル- $(C=O)-OR^8$ 、ニトリル、スルファモイル、 $-(C=O)-OR^8$ 、 $-O-Ar^1$ 、 $-O-C_1\sim C_4$ -アルキル- Ar^1 、 $C_1\sim C_6$ -アルキルチオ

、 $-S-Ar^1$ 、 $-S-C_1\sim C_4$ -アルキル- Ar^1 、 $C_1\sim C_6$ -アルキルスルホニル、 $-SO_2-Ar^1$ 、アルキルアミノ、アルキルアミド、 $-C_1\sim C_4$ -アルキル- Ar^1 及び Ar^1 からなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されている；又は

(d) シクロヘテロアルキル、

前記シクロヘテロアルキル基は、オキソ、 $C_1\sim C_8$ -アルキル、 Ar^1 、 $-C_1\sim C_4$ -アルキル- Ar^1 、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $-C_1\sim C_6$ -アルキル- $(C=O)-OR^8$ 、ニトリル、 $-(C=O)-OR^8$ 、 $-O-Ar^1$ 、 $-O-C_1\sim C_4$ -アルキル- Ar^1 、 $C_1\sim C_6$ -アルキルチオ、 $-S-Ar^1$ 、 $-S-C_1\sim C_4$ -アルキル- Ar^1 、アルキルアミノ及びアルキルアミドからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されている；その際、

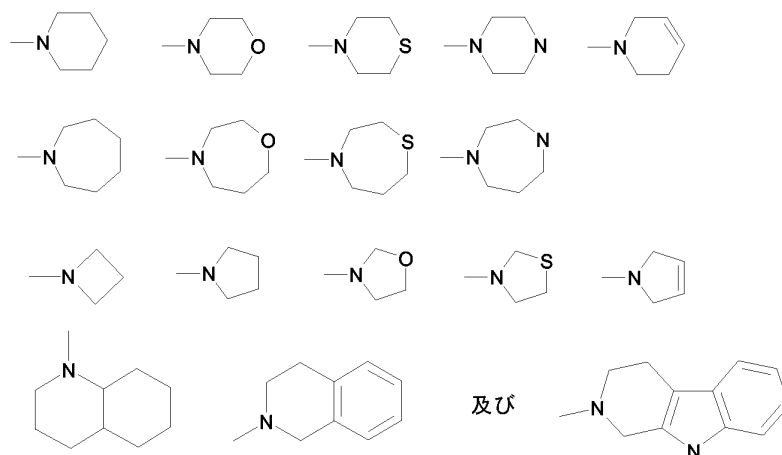
R^7 は、アルキル鎖中で3個までのヒドロキシ基で場合により置換された $C_1\sim C_6$ -アルキル又はハロゲン化された $C_1\sim C_6$ -アルキルを表し、

R^8 は、水素、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、フェニル又は $C_1\sim C_4$ -アルキル-フェニルを表し、その際、そのフェニル部は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルキル及びハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルコキシからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されており、かつ

Ar^1 は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルキル又はハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルコキシからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されたフェニル又はナフチルを表し、又は

R^2 及び R^4 と一緒にあって、 R^2 及び R^4 が結合される窒素原子によって形成される環又は環系は、

【化24】



からなる群から選択され、その際、前記の環又は環系は、場合により、以下の(i)又は(i i)によって置換されている：

(i) $C_1\sim C_8$ -アルキル、オキソ、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $-C_1\sim C_6$ -アルキル- $(C=O)-OR^{8'}$ 、ニトリル、 $-(C=O)-OR^{8'}$ 、 $-O-Ar^2$ 、 $-O-C_1\sim C_4$ -アルキル- Ar^2 、 $C_1\sim C_6$ -アルキルチオ、アルキルアミノ、アルキルアミド、アリール、アリール- $C_1\sim C_4$ -アルキル、ヘテロアリール及びシクロヘテロアルキルからなる群から無関係に選択される3個までの置換基、その際、

前記のアリール及びアリール- $C_1\sim C_4$ -アルキル基は、そのアリール部において、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルコキシ及びカルボキシル- $C_1\sim C_4$ -アルキルからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されているか、又は前記アリール部は、隣接した炭素原子に結合された、かつ一緒にあって飽和

もしくは部分不飽和の環式の5員、6員、7員もしくは8員の環系となる2個の基によって場合により置換されており、前記環系は、場合により、N、O及びSから選択される3個までのヘテロ原子を含み、N原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつO及びS原子の数は、それぞれ0、1もしくは2であり、かつ

前記の $C_1 \sim C_8$ -アルキル基は、ヒドロキシル、ハロゲン、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシから無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されており、その $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ部のアルキル鎖は、3個までのヒドロキシルで場合により置換されており、

前記のヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ及びカルボキシル- $C_1 \sim C_6$ -アルキルからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されており、かつ

前記のシクロヘテロアルキルは、オキソ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $-(C=O)-OR^9$ 及び $-C_1 \sim C_6$ -アルキル- $(C=O)-OR^9$ からなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されている；又は

(i i) 同じ炭素原子に結合された、かつ一緒になって飽和もしくは部分不飽和の環式の4員、5員、6員、7員もしくは8員の環系となる2個の基、

前記環系は、N、O及びSから選択される3個までのヘテロ原子を含み、N原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつO及びS原子の数は、それぞれ0、1もしくは2であり、その環式の環系は、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、アリール及びアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキルから無関係に選択される3個までの置換基によって場合により置換されていてよく、その際、

Ar^2 は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキル又はハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されたフェニル又ナフチルを表し、

R^9 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、フェニル又は $C_1 \sim C_4$ -アルキル-フェニルを表し、前記フェニルは、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキル及びハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されている、化合物に関する。

【0052】

本発明の更なる一実施態様においては、式Iで示され、その式中、 R^2 及び R^4 は、無関係に、以下の(a)～(d)から選択される：

(a) 以下の(i)～(vi)から選択されるアルキル基、

(i) ヒドロキシル、ニトリル、 $-O-R^{7'}$ 、 $-O$ -フェニル、 $-O-C_1 \sim C_4$ -アルキル-フェニル、アルキルアミノ、アルキルアミド、有利にはカルバモイル、 $-S-R^{7'}$ 及び $-(C=O)-OR^{8'}$ からなる群から無関係に選択される置換基で場合により置換された $-C_1 \sim C_8$ -アルキル、その際、

前記のアルキル部上の置換基の数は、ヒドロキシルについては5個までであり、かつ前記の他の置換基の任意の組み合わせについては1、2もしくは3個である；

(i i) アリール、ヘテロアリール及びシクロヘテロアリールからなる群から無関係に選択される1もしくは2個の置換基で場合により置換された $-C_1 \sim C_4$ -アルキル、その際、

前記のアリールは、有利には、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル及び1，2，3，4-テトラヒドロナフタレン-1-イルから選択され、より有利には前記アリールは、フェニル又はナフチルであり、かつ

前記のアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、スルファモイル又はアルキルアミド、有利にはカルバモイルで場合により置換されており、

その際、前記のアリール部上の置換基の数は、ハロゲンについては3個までであり、かつ前記の他の置換基の任意の組み合わせについては1もしくは2個であるか、又は前記のアリールは、隣接した炭素原子に結合され、一緒になって飽和の環式の5員もしくは6員の環系となる2個の基によって場合により置換されており、前記の環系は、N及びOから選択される3個までのヘテロ原子を場合により含み、N原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつO原子の数は、0、1もしくは2である、有利には[1, 3]-ジオキソール基であり、

前記のヘテロアリールは、有利には、ピロリル、チエニル、フリル、インダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンゾチアゾリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラン及びベンゾ[b]チオフェンから選択され、より有利には、前記のヘテロアリールは、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピリジニル、インドリル又はベンゾイミダゾリルであり、かつ

前記のヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、有利にはメトキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、有利にはメチル及びハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキルからなる群から無関係に選択される1もしくは2個の、有利には1個の置換基で場合により置換されており、

前記のシクロヘテロアルキル基は、有利には、ピロリジニル、テトラヒドロフランニル、ジヒドロ-1H-ピロリル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロピリジニル、アゼチジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾリル、畦派ニル、ジアゼパニル、オキサアゼパニル及びチアアゼパニルからなる群から選択され、有利には前記のシクロヘテロアルキル基は、ピペリジニル又はモルホリニルであり、かつ

前記のシクロヘテロアルキルは、オキソ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、フェニル、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル-フェニル、有利にはベンジル、 $-(C=O)-O-C_1 \sim C_4$ -アルキル及びアルキルアミノからなる群から無関係に選択される3個までの置換基で場合により置換されており、有利には前記のシクロヘテロアルキル部は、置換されていない；

(i i i) ヒドロキシルで場合により置換された-シクロ- $C_3 \sim C_8$ -アルキル、

(i v) ヒドロキシルで場合により置換された $-C_1 \sim C_4$ -アルキル-シクロ- $C_3 \sim C_8$ -アルキル、

(v) ビシクロ[2. 2. 1]ヘキシル、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビシクロ[3. 2. 1]オクチル、ビシクロ[2. 2. 2]オクチル、ビシクロ[3. 2. 2]ノナニル、ビシクロ[3. 3. 1]ノナニル及びビシクロ[3. 3. 2]デカニルからなる群から選択される6~10個の炭素原子の二環式の環系；並びに

(v i) 10個までの炭素原子の縮合環系、有利にはアダマンチル；

(b) アリール、その際、

前記のアリールは、有利には、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル及び1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イルから選択され、かつ

前記のアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン、有利にはフッ素もしくは塩素、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、有利には $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、有利には $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_6$ -アルキル、有利にはハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキル、より有利にはトリフルオロメチル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、有利にはハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、より有利にはトリフルオロメトキシ、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル- $(C=O)-R^{8'}$ 、 $-S-R^{8'}$ 、 $-SO_2-R^{8'}$ 、アルキルアミノ、アルキルアミド、有利にはカルバモイル、フェニル及び $C_1 \sim C_4$ -アルキルで場合により置換された更なるヘテロアリール基、有利には6-メチル-ベンゾチアゾリルからなる群から無関係に選択される置換基で場合により置換されており、その際、前記のアリール部上の置換基の数は、ハロゲンについては3個までであり、かつ前記の他の部の任意の組み合わせについては1もしくは2個であるか、又は

前記のアリールは、隣接した炭素原子に結合された、かつ一緒になって環式の5員もしくは6員の環系となる2個の基によって場合により置換されており、前記環系は、N及びO

10

20

30

40

50

から選択される3個までのヘテロ原子を場合により含み、N原子の数は、0、1、2もしくは3であり、かつO原子の数は、0、1もしくは2であり、有利には[1, 3]ージオキソール基；

(c) ヘテロアリール、その際、

前記のヘテロアリールは、有利には、ピロリル、チエニル、フリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンゾチアゾリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラン及びベンゾ [b] チオフェンから選択され、より有利には、前記ヘテロアリールは、フリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、キノリニル又はベンゾ [b] チオフェンであり、かつ

10

前記のヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ーアルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ ーアルキル、 $-C_1 \sim C_4$ ーアルコキシ、 $-C_1 \sim C_4$ ーアルキルー ($C=O$) $-OR^{8'}$ 、 $-O-Ar^{1'}$ 、 $-SO_2$

$-Ar^{1'}$ 、フェニル、 $-C_1 \sim C_4$ ーアルキルーフェニル、ニトリル、アルキルアミノ及びアルキルアミド、有利にはカルバモイルからなる群から無関係に選択される、有利には、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ーアルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ ーアルキル、 $-C_1 \sim C_4$ ーアルキル ($C=O$) $-OR^{8'}$ 、 $-O-Ar^{1'}$ 、 $-SO_2-Ar^{1'}$ 及びフェニルからなる群から選択される3個までの、有利には2個までの置換基で場合により置換されている；又は

(d) シクロヘテロアルキル、その際、

20

前記のシクロヘテロアルキルは、有利には、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロ-1H-ピロリル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロピリジニル、アゼチジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾリル、アゼパニル、ジアゼパニル、オキサアゼパニル及びチアアゼパニルから選択され、より有利には、前記のシクロヘテロアルキルは、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル又はアゼパニルであり、かつ

前記のシクロヘテロアルキルは、オキソ、 $C_1 \sim C_4$ ーアルキル、フェニル、 $-C_1 \sim C_4$ ーアルキルーフェニル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ ーアルコキシ及び $-C_1 \sim C_4$ ーアルキルー ($C=O$) $-OR^{8'}$ からなる群から無関係に選択される、有利にはオキソ、 $C_1 \sim C_4$ ーアルキル、有利にはメチル及び $C_1 \sim C_4$ ーアルキルーフェニル、有利にはベンジルからなる群から選択される3個までの、有利には1もしくは2個の置換基で場合により置換されており、その際、

30

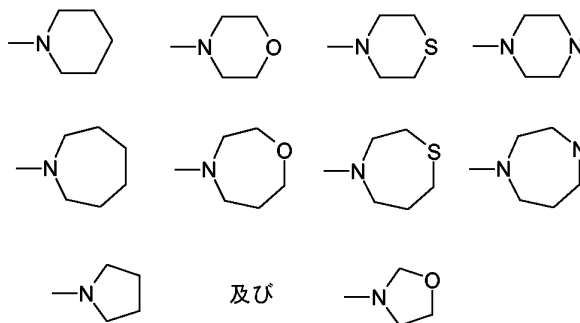
$R^{7'}$ は、1もしくは2個のヒドロキシル基で場合により置換された、 $C_1 \sim C_4$ ーアルキル、有利には $C_1 \sim C_2$ ーアルキルを表し、

$R^{8'}$ は、水素、 $C_1 \sim C_4$ ーアルキル、有利にはメチル又は $C_1 \sim C_2$ ーアルキルーフェニル、有利にはベンジルを表し、かつ

$Ar^{1'}$ は、3個までのハロゲン原子で場合により置換されたフェニルを表すか、又は R^2 及び R^4 と一緒に、 R^2 及び R^4 が結合される窒素原子によって形成される環もしくは環系は、

40

【化 2 5】



10

からなる群から選択され、その際、

前記の環又は環系は、場合により、以下の (i) 又は (i i) によって置換されている：

(i) 以下の (a) ～ (j) からなる群から無関係に選択される 3 個までの置換基：

(a) ヒドロキシル、

(b) オキシ、

(c) 2 個までのヒドロキシル基及び／又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ基で場合により置換された $C_1 \sim C_4$ -アルキル、

その際、前記の $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ部のアルキル鎖は、1 もしくは 2 個の、有利には 1 個のヒドロキシル基で場合により更に置換されていてよい；

20

(d) シクロ- $C_3 \sim C_8$ -アルキル、

(e) $-(C=O)-O-C_1 \sim C_4$ -アルキル；

(f) ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、有利にはメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ又はハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキル、有利にはハロゲン化されたメチルで場合により置換されたフェニル、その際、

前記のフェニル部上の前記置換基の数は、ハロゲンについては 3 個までであり、かつ前記の他の置換基の任意の組み合わせについては 1 又は 2 である；

(g) フェニル基中で 3 個までのハロゲンによって場合により置換されているか、又はフェニル基中で、隣接した炭素原子に結合された、かつ一緒になって飽和又は部分不飽和の環式の 5 員もしくは 6 員の場合により 2 個までの O 原子を含む環系となる 2 個の基によって場合により置換されている、フェニル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、有利にはベンジル、

30

(h) アルキルアミド、有利にはカルバモイル；

(i) ヘテロアリール、その際、

前記のヘテロアリールは、有利には、ピリジニル、フリル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、インドリル、キノリニル、ベンゾイミダゾリル又はベンゾ [b] チオフェンからなる群から選択され、有利には前記のヘテロアリールは、ピリジルである；及び

(j) シクロヘテロアルキル、その際、

前記のシクロヘテロアルキルは、有利には、ピロリジニル、1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾリル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル及びアゼパニルからなる群から選択され、より有利には、前記のシクロヘテロアルキル基は、ピロリジニル又は 1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾリルであり、前記のシクロヘテロアルキル基は、場合によりオキシで置換されている；又は

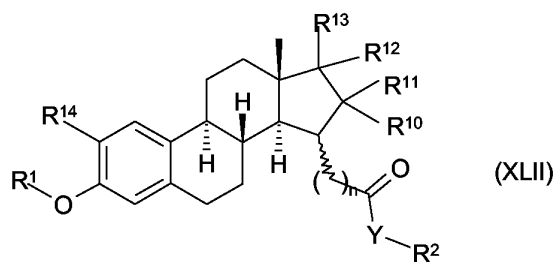
40

(i i) 同じ炭素原子に結合された、かつ一緒になって飽和もしくは部分不飽和の環式の 5 員、6 員もしくは 7 員の環系となる 2 個の基、その際、前記環系は、N 及び O から選択される 3 個までのヘテロ原子を場合により含み、N 原子の数は、0、1、2 もしくは 3 であり、かつ O 原子の数は、0、1 もしくは 2 であり、その際、前記の環式の環系は、オキシ及びフェニルから無関係に選択される 2 個までの置換基で場合により更に置換されていてよい、化合物に関する。

【0 0 5 3】

50

一実施態様においては、本発明は、以下の式 X L I I
【化 2 6】



10

[式中、

Yは、 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{O}-$ 、結合又は $-\text{NH}-\text{NR}^4-$ を表す、
すなわち、式 I で示され、その式中、 $-\text{X}-\text{A}-\text{Y}-$ が一緒になって、以下の (a) ~ (d)

(a) $-\text{CO}-\text{NR}^4-$ 、

(b) $-\text{CO}-\text{O}-$ 、

(c) $-\text{CO}-$ 、及び

(d) $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}^4-$

から選択される基を表す化合物、

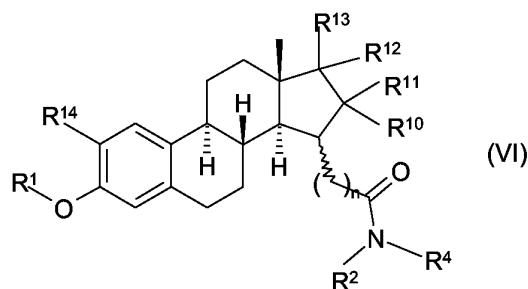
R^1 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} の好ましい意味は、前記のとおりであり、かつ
nは、0、1、2、3、4又は5を表す]で示される化合物に関する。

20

【0054】

一実施態様においては、本発明は、以下の式 V I

【化 2 7】



30

の化合物、

すなわち式 I で示され、その式中、 $-\text{X}-\text{A}-\text{Y}-$ が一緒になって $-\text{CO}-\text{NR}^4$ を表す
化合物に関し、その際、 R^1 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} の好ましい意味は、前記
のとおりであり、nは、0、1、2、3、4又は5を表し、有利には、nは、2、3又は
4を表す。

【0055】

前記の実施態様において、 R^2 は、有利には以下の (i) ~ (iv) :

40

(i) ヒドロキシル、ハロゲン及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルコキシからなる群から無関係に選択さ
れる1もしくは2個の置換基で場合により置換された $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル；

(ii) $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ -シクロアルキル；

(iii) アリール又は $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル-アリール、その際、

前記のアリールは、フェニル又はナフチルであり、

前記のフェニルは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルコキシ及びハロゲ
ン化された $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルコキシからなる群から無関係に選択される1もしくは2個の置
換基で場合により置換されているか、又は

前記のフェニルは、隣接した炭素原子に結合された、かつ一緒になって飽和の環式の5員
もしくは6員の1もしくは2個のO原子を含む環系となる2個の基によって場合により置

50

換されている；又は

(i v) ヘテロアリール又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキル-ヘテロアリール、その際、前記のヘテロアリールは、フリル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、インドリル、インダゾリル又はベンゾイミダゾリルであり、前記のヘテロアリールは、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル及び $-C_1 \sim C_4$ -アルキル- $(C=O)-O-C_1 \sim C_4$ -アルキルからなる群から無関係に選択される1もしくは2個の置換基で場合により置換されている；

を表し、かつ

R^4 は、H又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルキル-フェニルから無関係に選択され、その際、前記のフェニル基は、1もしくは2個の $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ基で場合により置換されているか、又は

R^2 及び R^4 は、 R^2 及び R^4 が結合される窒素原子と一緒にあって、モルホリン、ピペリジン、チオモルホリン及びピペラジンからなる群から選択される環を形成し、その際、前記環は、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル基で場合により置換されている。

【0056】

前記の実施態様において、 R^2 は、より有利には以下の(i)～(i v)：

(i) 1もしくは2個の $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ基で場合により置換された $-C_1 \sim C_4$ -アルキル；

(i i) $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル；

(i i i) フェニル又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキル-フェニル、その際、前記のフェニルは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ及び $C_1 \sim C_4$ -アルコキシから無関係に選択される1もしくは2個の置換基で場合により置換されているか、又は前記のフェニルは、隣接した炭素原子に結合された、かつ一緒にあって飽和の環式の5員もしくは6員の1もしくは2個のO原子を含む環系となる2個の基によって場合により置換されている；又は

(i v) ヘテロアリール又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキル-ヘテロアリール、その際、前記のヘテロアリールは、チアゾリル、ピリジニル、インドリル又はインダゾリルであり、前記のヘテロアリールは、1もしくは2個の $-C_1 \sim C_4$ -アルキル基で場合により置換されている；

を表し、かつ

R^4 は、 $-H$ 又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルキル-フェニルから無関係に選択され、その際、前記のフェニル基は、1もしくは2個の $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ基で場合により置換されているか、又は

R^2 及び R^4 は、 R^2 及び R^4 が結合される窒素原子と一緒にあって、モルホリン、ピペリジン及びピペラジンからなる群から選択される環を形成し、その際、前記環は、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル基で場合により置換されている。

【0057】

最も好ましいのは、一般式V Iで示され、その式中、

R^2 は、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキルフェニル、有利にはベンジル基又はチアゾリル基であって、場合により $-C_1 \sim C_4$ -アルキル、有利にはメチルで置換された基を表し、かつ R^4 は、 $-H$ を表すか、又は

R^2 及び R^4 は、 R^2 及び R^4 が結合される窒素原子と一緒にあって、モルホリン基を形成し、かつ

n は、2又は3である、化合物である。

【0058】

更なる一実施態様においては、本発明は、以下の式X L

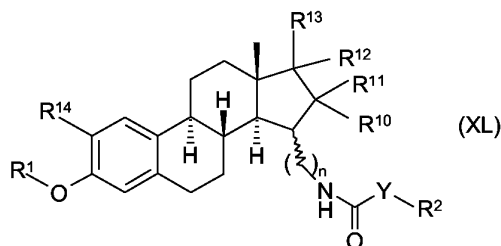
10

20

30

40

【化 2 8】



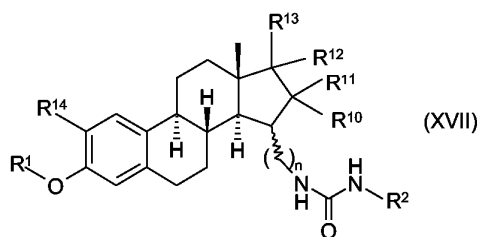
〔式中、Yは、 —NH— 、結合又は —O— を表す〕の化合物、
すなわち式 I で示され、その式中、 —X—A—Y— が一緒になって —NH—CO—NH— 、 —NH—CO—O— 又は —NH—CO— を表す化合物に関し、その際、 R^1 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} の好ましい意味は、前記のとおりであり、 n は、1、2、3、4、5又は6、有利には1、2、3又は4を表す。

10

【0059】

本発明の更なる一実施態様は、以下の式 X V I I

【化 2 9】



20

〔式中、 R^1 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、前記のとおりであり、かつ n は、有利には1、2、3又は4、更により有利には3又は4を表す〕の化合物に関する。

【0060】

前記の実施態様においては、 R^2 は、以下の (i) ~ (v) :

(i) $\text{—C}_1\sim\text{C}_4\text{—}$ アルキル、

(ii) $\text{—C}_3\sim\text{C}_8\text{—}$ シクロアルキル、

(iii) $\text{—C}_1\sim\text{C}_4\text{—}$ アルキル $\text{—C}_3\sim\text{C}_8\text{—}$ シクロアルキル、

(iv) アリール、その際、

前記のアリールは、フェニル又はナフチルであり、その際、

前記のフェニルは、ヒドロキシル、ハロゲン、 $\text{—CO—O—C}_1\sim\text{C}_4\text{—}$ アルキル及び $\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{—}$ アルコキシからなる群から無関係に選択される1もしくは2個の置換基で場合により置換されているか、又は

前記のフェニルは、隣接した炭素原子に結合された、かつ一緒になって飽和の環式の5員もしくは6員の1もしくは2個のO原子を含む環系となる2個の基によって場合により置換されている；又は

(v) $\text{—C}_1\sim\text{C}_4\text{—}$ アルキル — フェニル

を表す。

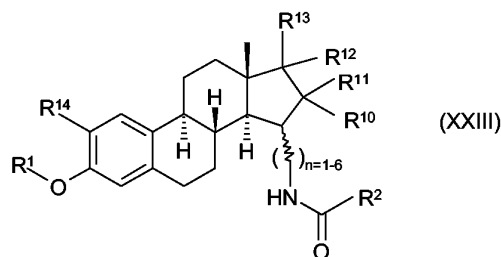
30

40

【0061】

本発明の更なる一実施態様は、以下の式 X X I I I

【化 3 0】



〔式中、 R^1 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、前記のとおりであり、かつ n は、有利には1、2、3又は4を表す〕の化合物に関する。 10

【0062】

前記の実施態様においては、 R^2 は、有利には、以下の(i)～(vii)：

(i) $-C_1 \sim C_4$ -アルキル、

(ii) $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、

(iii) $-C_1 \sim C_4$ -アルキル- $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、

(iv) $-O-C_1 \sim C_4$ -アルキル及び $-O-C_1 \sim C_4$ -アルキル-フェニルからなる群から無関係に選択される1もしくは2個の置換基で置換された $-C_1 \sim C_4$ -アルキル、

(v) フェニル、その際、

前記のフェニルは、ハロゲン及び $-C_1 \sim C_4$ -アルコキシからなる群から無関係に選択される、1、2もしくは3個の置換基で場合により置換されている； 20

(vi) $-C_1 \sim C_4$ -アルキル-フェニル；又は

(vii) アダマンチル

を表す。

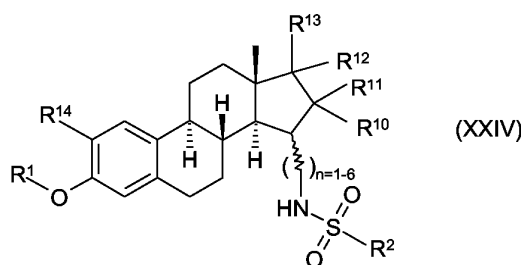
【0063】

もう一つの実施態様において、本発明は、式(I)で示され、その式中、 $-X-A-Y$ が一緒になって、 $-NH-SO_2-NH-$ 、 $-NH-SO_2-O-$ 及び $-NH-SO_2-$ から選択される基を表し、かつ n は、1、2、3又は4を表す、化合物に関する。

【0064】

本発明の更なる一実施態様は、以下の式XXIV 30

【化 3 1】



〔式中、 R^1 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、前記のとおりであり、かつ n は、有利には1、2、3又は4を表す〕の化合物に関する。 40

【0065】

前記の実施態様においては、 R^2 は、有利には、以下の(i)又は(ii)：

(i) アリール、その際、

前記のアリールは、フェニル及びナフチルから選択され、

前記のアリールは、ハロゲン、ニトロ、 $-C_1 \sim C_4$ -アルコキシ及び $-C_1 \sim C_4$ -アルキルから無関係に選択される1もしくは2個の置換基で場合により置換されている；又は

(ii) ヘテロアリール、その際、

前記のヘテロアリールは、フリル、チエニル又はチアゾリル又はインドリルであり、

前記のヘテロアリールは、 $-SO_2$ -フェニル及び $-C_1 \sim C_4$ -アルキルからなる群から無 50

関係に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で場合により置換されている；
を表す。

【0066】

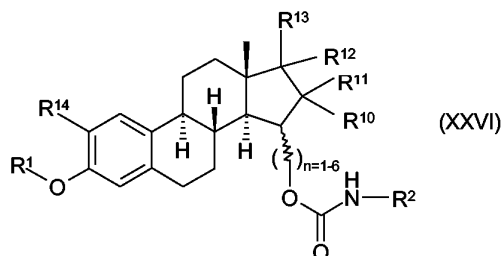
もう一つの実施態様において、本発明は、式 (I) で示され、その式中、 $-X-A-Y-$ が一緒になって、 $-O-CO-NH-$ 、 $-O-CO-$ 及び $-O-CO-NH-SO_2-NR^4-$ から選択される基を表し、かつ n は、1、2、3、4、5 又は 6 を表す、化合物に関する。

【0067】

本発明の更なる一実施態様は、以下の式 XXVI

【化 32】

10



[式中、 R^1 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、前記のとおりであり、かつ n は、有利には 3、4、5 又は 6 を表す] の化合物に関する。

20

【0068】

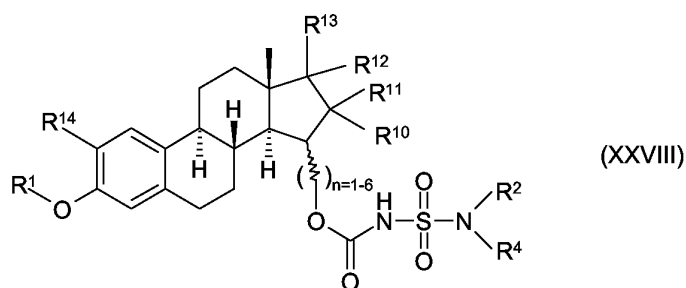
前記の実施態様においては、 R^2 は、有利には、フェニル又はナフチルを表し、前記のフェニルは、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、 $-CO-O-C_1\sim C_4$ -アルキル及び $C_1\sim C_4$ -アルコキシ及びハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルキルからなる群から無関係に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で場合により置換されているか、又は前記のフェニルは、隣接した炭素原子に結合された、かつ一緒になって飽和の環式の 5 員もしくは 6 員の 1 もしくは 2 個の O 原子を含む環系となる 2 個の基によって場合により置換されている。

【0069】

本発明の更なる一実施態様は、以下の式 XXVII

【化 33】

30



[式中、 R^1 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、前記のとおりであり、かつ n は、有利には 3、4、5 又は 6 を表す] の化合物に関する。

40

【0070】

前記の実施態様においては、 R^2 は、有利には、以下の (i) ~ (v) :

(i) $-C_1\sim C_4$ -アルキル、

(ii) $-C_3\sim C_8$ -シクロアルキル、

(iii) $-C_1\sim C_4$ -アルキル-フェニル、

(iv) フェニル、又は

(v) ヘテロアリール又は $-C_1\sim C_4$ -アルキル-ヘテロアリール、その際、

前記のヘテロアリールは、フリル、チエニル、チアゾリル、ピリジニル、インドリル又は

50

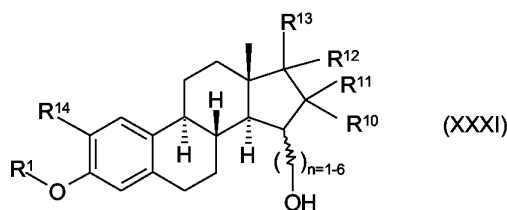
ベンゾイミダゾリルである；

を表し、かつ有利には、 R^4 は、 H 、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル及び $-C_1 \sim C_4$ -アルキルフェニルから無関係に選択されるか、又は R^2 及び R^4 は、 R^2 及び R^4 が結合される窒素原子と一緒に、モルホリン、チオモルホリン及びピペラジルからなる群から選択される、場合により $C_1 \sim C_4$ -アルキルで置換されている環を形成する。

【0071】

本発明の更なる一実施態様は、以下の式XXXI

【化34】



10

[式中、 R^1 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、前記のとおりであり、かつnは、1、2、3、4、5又は6、有利には3又は4を表す]の化合物に関する。

【0072】

本発明の好ましい実施態様は、以下の化合物：

N-ベンジル-4-(2-エチル-3-ヒドロキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-ブチルアミド 20

N-ベンジル-4-(3-ヒドロキシ-17-オキソ-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-ブチルアミド

N-ベンジル-4-(3-ヒドロキシ-2-(2-メトキシ-エチル)-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-ブチルアミド

N-ベンジル-4-(3-ヒドロキシ-2-メトキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-ブチルアミド

2-エチル-3-ヒドロキシ-15 β -(4-モルホリン-4-イル-4-オキソ-ブチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン

3-ヒドロキシ-15 β -(4-モルホリン-4-イル-4-オキソ-ブチル)-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン 30

3-ヒドロキシ-2-(2-メトキシ-エチル)-15 β -(4-モルホリン-4-イル-4-オキソ-ブチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン

3-ヒドロキシ-2-メトキシ-15 β -(4-モルホリン-4-イル-4-オキソ-ブチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン

4-(2-エチル-3-ヒドロキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-N-(5-メチル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド

4-(3-ヒドロキシ-2-メトキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-N-(5-メチル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド 40

N-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル-4-(3-ヒドロキシ-17-オキソ-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-ブチルアミド

4-(3-ヒドロキシ-17-オキソ-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-N-ピリジン-3-イルメチル-ブチルアミド

4-(3-ヒドロキシ-17-オキソ-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-N-[2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-ブチルアミド

3-ヒドロキシ-15 β -(4-オキソ-4-ピペリジン-1-イル-ブチル)-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン 50

- N-ベンジル-4-(3-ヒドロキシ-17-オキソ-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15β-イル)-N-メチル-ブチルアミド
- N-[2-(3, 4-ジメトキシ-フェニル)-エチル]-4-(3-ヒドロキシ-17-オキソ-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15β-イル)-N-メチル-ブチルアミド
- 4-(3-ヒドロキシ-17-オキソ-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15β-イル)-N-(1H-インダゾール-6-イル)-ブチルアミド
- 4-(3-ヒドロキシ-17-オキソ-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15β-イル)-N-(2-メトキシ-エチル)-ブチルアミド
- N-(2, 4-ジフルオロ-ベンジル)-4-(3-ヒドロキシ-17-オキソ-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15β-イル)-ブチルアミド
- N-シクロヘキシル-4-(2-エトキシ-3-ヒドロキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15α-イル)-ブチルアミド
- N-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル-4-(2-エトキシ-3-ヒドロキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15α-イル)-ブチルアミド
- 4-(2-エトキシ-3-ヒドロキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15α-イル)-N-[2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-ブチルアミド
- 2-エトキシ-3-ヒドロキシ-15α-(4-オキソ-4-ピペリジン-1-イル-ブチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン
- 4-(2-エトキシ-3-ヒドロキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15α-イル)-N-(1H-インダゾール-6-イル)-ブチルアミド
- N-シクロヘキシル-4-(3-ヒドロキシ-2-メトキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15α-イル)-ブチルアミド
- N-ベンジル-4-(3-ヒドロキシ-2-メトキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15α-イル)-ブチルアミド
- 3-ヒドロキシ-2-メトキシ-15α-(4-オキソ-4-ピペリジン-1-イル-ブチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン
- 4-(3-ヒドロキシ-2-メトキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15α-イル)-N-(1H-インダゾール-6-イル)-ブチルアミド
- 4-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15α-イル)-1-モルホリン-4-イル-ブタン-1-オン
- 4-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15β-イル)-1-モルホリン-4-イル-ブタン-1-オン
- 4-(17-フルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10), 16-テトラエン-15β-イル)-1-モルホリン-4-イル-ブタン-1-オン
- 3-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15β-イル)-N-(5-メチル-チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド
- 4-(17-ジフルオロメチレン-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15β-イル)-1-モルホリン-4-イル-ブタン-1-オン
- N-シクロヘキシル-4-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15α-イル)-ブチルアミド
- N-ベンジル-4-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15α-イル)-ブチルアミド
- 4-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15α-イル)-N-(3, 4-ジヒドロキシ-ベンジル)-ブチルアミド
- 4-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15α-イル)-N-[2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-エ

チル] -ブチルアミド

4 - (17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10) -トリエン-15 α -イル) -1-ピペリジン-1-イル-ブタン-1-オン

4 - (17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10) -トリエン-15 α -イル) -N- [2 - (3, 4-ジメトキシ-フェニル) -エチル] -N-メチル-ブチルアミド

N-シクロプロピル-3 - (17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10) -トリエン-15 β -イル) -プロピオンアミド

N-シクロヘキシル-3 - (17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10) -トリエン-15 β -イル) -プロピオンアミド

N-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-3 - (17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10) -トリエン-15 β -イル) -プロピオンアミド

N-ベンジル-3 - (17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10) -トリエン-15 β -イル) -プロピオンアミド

3 - (17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10) -トリエン-15 β -イル) -N- (3, 4-ジヒドロキシ-ベンジル) -プロピオンアミド

3 - (17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10) -トリエン-15 β -イル) -N- (3, 5-ジメトキシ-ベンジル) -プロピオンアミド

3 - (17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10) -トリエン-15 β -イル) -N- [2 - (7-メチル-1H-インドール-3-イル) -エチル] -プロピオンアミド

3 - (17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10) -トリエン-15 β -イル) -1-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-オン

3 - (17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10) -トリエン-15 β -イル) -N, N-ジエチル-プロピオンアミド

3 - (17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10) -トリエン-15 β -イル) -N- [2 - (3, 4-ジメトキシ-フェニル) -エチル] -N-メチル-プロピオンアミド

3-ヒドロキシ-15 β - (4-モルホリン-4-イル-4-オキソ-ブチル) -エストラ-1, 3, 5 (10) -トリエン- [16, 17-c] -ピラゾール

3-スルファメート-15 β - (4-モルホリン-4-イル-4-オキソ-ブチル) -エストラ-1, 3, 5 (10) -トリエン-17-オン

3-スルフェート-15 β - (4-モルホリン-4-イル-4-オキソ-ブチル) -エストラ-1, 3, 5 (10) -トリエン-17-オン

又はこれらの生理学的に認容性の塩に関する。

【0073】

本発明の化合物の製剤学的に認容性の塩並びにこれらの化合物の通常使用されるプロドラッグ及び活性の代謝物も、本発明の範囲に含まれる。

【0074】

更に、本発明は、医薬品として使用するための本発明の化合物に関する。

【0075】

更に、本発明は、有効量の本発明の化合物を、哺乳動物、特にヒトにおけるステロイドホルモン依存性の疾病もしくは疾患の治療又は予防のために用いる使用に関する。有利には、ステロイドホルモン依存性の疾病もしくは疾患は、エストラジオール依存性の疾病もしくは疾患である。選択的に、ステロイドホルモン依存性の疾病もしくは疾患は、アンドロゲン依存性の疾病もしくは疾患である。

【0076】

更に、本発明は、本発明の化合物を、哺乳動物、特にヒトにおけるステロイドホルモン依存性の疾病もしくは疾患の治療又は予防用の医薬品の製造のために用いる使用に関する

10

20

30

40

50

。有利には、ステロイドホルモン依存性の疾病もしくは疾患は、エストラジオール依存性の疾病もしくは疾患である。選択的に、ステロイドホルモン依存性の疾病もしくは疾患は、アンドロゲン依存性の疾病もしくは疾患である。

【0077】

本発明の更なる一実施態様においては、ステロイドホルモン依存性の疾病もしくは疾患は、 17β -HSD酵素、有利にはヒトの 17β -HSD1酵素の阻害及び／又はSTS酵素、有利にはヒトのSTS酵素の阻害を必要とする。有利には、ステロイドホルモン依存性の疾病もしくは疾患は、 17β -HSD1とSTS酵素との二重作用によって媒介される。

【0078】

更に、本発明は、また、 17β -HSD1活性及び／又はSTS活性に関連する状態を有するか又は前記の状態が、前記の酵素の一方もしくは両方の阻害によって治療できる哺乳動物、例えばヒトの治療方法において、前記哺乳動物に、前記状態を治療するのに有効な量の本発明の化合物又はその塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法に関する。本発明の化合物と組み合わせて、列記された状態の治療で使用される他の医薬品を投与することが検討される。

【0079】

治療されるべき状態は、これらに制限されないが、悪性のエストラジオール依存性の疾病もしくは疾患、例えば乳癌、卵巣癌、子宮癌、子宮内膜癌及び子宮内膜肥大を含む。有利には、前記の悪性の疾病もしくは疾患は、癌組織サンプル内での 17β -HSD1及び／又はSTS発現の検出可能なレベルによって特徴付けられる。 17β -HSD1及び／又はSTS発現の検出可能なレベルとは、一定レベルの 17β -HSD1及び／又はSTSのmRNA又は 17β -HSD1及び／又はSTSタンパク質が、慣用の分子生物学的方法、例えばハイブリダイゼーション、PCR反応、ノーザンブロット又はウェスタンブロットなどによって検出できることを意味する。 17β -HSD1及び／又はSTS発現のための代替的な検出法は、相応の酵素活性の測定である。

【0080】

本発明の更なる一態様によれば、エストラジオール依存性の疾病は、乳癌であり、かつ哺乳動物は、ヒトの閉経後女性である。

【0081】

更に、治療されるべき状態は、これらに制限されないが、良性のエストラジオール依存性の疾病もしくは疾患、例えば子宮内膜症、子宮線維症、子宮筋腫、腺筋腫、月経困難、月経過多、子宮出血及び尿機能不全を含む。

【0082】

更なる一実施態様においては、本発明は、有効量の本発明の化合物を、哺乳動物において、前記の良性の婦人科の疾病もしくは疾患の1つの治療もしくは予防のために用いる使用であって、哺乳動物が、ヒト、有利には女性、最も有利には閉経前もしくは前閉経閉止期の女性である使用に関する。

【0083】

本発明の更なる一態様によれば、ステロイドホルモン依存性の疾病もしくは疾患は、アンドロゲン依存性の疾病もしくは疾患である。有利には、前記のアンドロゲン依存性の疾病もしくは疾患は、座瘡、脂漏症、雄性脱毛症、多毛症及び前立腺癌からなる群から選択される。

【0084】

本発明の更なる一態様によれば、治療されるべきステロイドホルモン依存性の疾病もしくは疾患は、全身的に又は組織特異的に、内因性のエストロゲンもしくはアンドロゲンの濃度を低下させる必要があるエストロゲンもしくはアンドロゲン依存性の疾病もしくは疾患である。

【0085】

従って、本発明の有効量の化合物で治療することができる更なるステロイド依存性疾

10

20

30

40

50

は、前立腺痛、良性前立腺肥大、尿機能不全、下部尿路症候群、扁平上皮細胞癌、リウマチ様関節炎、1型糖尿病及び2型糖尿病、全身性エリトマトーデス、多発性硬化症、重症筋無力症、甲状腺炎、脈管炎、潰瘍性結腸炎、クローン病、乾癬、接触性皮膚炎、移植片対宿主疾病、湿疹、喘息、移植後の器官拒絶、結腸癌、組織創傷、皮膚じわ及び白内障からなる群から選択される。

【0086】

更なる一実施態様によれば、本発明の化合物は、認知機能の増強のために、すなわち認知機能不全、例えば老人性痴呆、例えばアルツハイマー病の中樞神経系中のDHEAレベルの増大による治療において使用することができる。

【0087】

開示された化合物は、また、 17β -HSD1及び／又はSTS酵素活性の存在又は不在のためのスクリーニング用の診断剤（例えば診断キットにおいて又は臨床研究での使用のために）として有用である。

【0088】

幾つかの利点

本発明の1つの主要な利点は、本発明の化合物が、選択的 17β -HSD1インヒビターとして、かつ場合により付加的にSTSインヒビターとして作用しうることである。本発明の化合物のもう一つの利点は、該化合物が、インビボで効力を示すことがあり、かつ哺乳動物、特にヒトにおける治療用途に適しているということである。本発明の化合物の幾つかは、非エストロゲン性の化合物であってよい。ここで、用語"非エストロゲン性"とは、エストロゲン受容体に対してエストロゲン活性を示さない又は実質的にエストロゲン活性を示さないことを意味する。もう一つの利点は、幾つかの化合物が、代謝されることで、ホルモン性の活性を示す又は誘導する化合物になりえないということである。また、本発明の化合物の幾つかは、該化合物が経口的に活性であるという点で好ましい。

【0089】

発明の詳細な説明

定義：

以下の用語は、本発明を説明するために、特に本発明で有用な化学組成物の様々な構成を説明するために使用される。それらの用語を、以下に定義する：

本願で使用される場合に、用語"含む"及び"包含する"は、ここでは開かれた非限定的な意味で使用される。

【0090】

語句"化合物"は、ここでは、化合物を示す式が特定の立体化学を明記しない限り、任意の及び全ての異性体（例えばエナンチオマー、立体異性体、ジアステレオマー、ロトマー、互変異性体）又は異性体の任意の混合物、前記の化合物のプロドラッグ及び任意の製剤学的に認容性の塩を意味すると解されるべきである。

【0091】

複数形が、化合物、塩などに使用される場合に、これは、単数の化合物、塩なども意味すると解される。

【0092】

用語" 17β -ヒドロキシステロイド デヒドロゲナーゼI型"又は短縮して" 17β -HSD2"は、酵素EC1.1.6.2のために使用され、それはエストロン(E1)を還元して、生物学的に活性なエストロゲンであるエストラジオール(E2)にする。

【0093】

用語"ステロイドスルファターゼ"又は短縮して"STS"は、酵素EC3.1.6.2のために使用され、それは、幾つかの硫酸ステロイド、例えば硫酸エストロン、硫酸デヒドロエピアンドロステロン及び硫酸コレステロールを加水分解する。

【0094】

用語"阻害する"及び"阻害"とは、一定の酵素作用を低減及び／又は排除及び／又は遮断及び／又は抑制する意味を含む。

【0095】

本発明で本発明の化合物に関して使用される用語"17β-HSD1インヒビター"は、17β-HSD1活性を阻害できる、例えば17β-HSD1の作用を低減及び／又は排除及び／又は遮断及び／又は抑制する化合物を意味する。17β-HSD1インヒビターは、17β-HSD1の可逆的な又は不可逆的なインヒビターとして作用しうる。これらの化合物が17β-HSD1活性を阻害する能力は、ヒトの17β-HSD1酵素を組み換え発現する細胞系統を使用して評価することができる。好適なアッセイプロトコールの詳細は、実施例部に示されている。本発明の化合物は、その17β-HSD1活性の阻害能力の他に又はそれに代わって他の有益な特性を有することがある；特に17β-HSD1インヒビターは、核エストロゲン受容体に対して拮抗活性を有することがあることに留意すべきである。

10

【0096】

本発明で本発明の化合物に関して使用される用語"STSインヒビター"は、STS活性を阻害できる、例えばSTSの作用を低減及び／又は排除及び／又は遮断及び／又は抑制する化合物を意味する。STSインヒビターは、アンタゴニストとして作用しうる。これらの化合物が硫酸エストロン活性を阻害する能力は、インタクトなMCF-7乳癌細胞又は胎盤ミクロソームを使用して評価することができる。更に、動物モデルを使用することができる。公的なアッセイプロトコールの詳細は、以下の部で示される。他のアッセイを使用して、STS活性及び、従ってSTS阻害を測定できることに留意すべきである。例えば、国際特許出願WO99/50453号の教示を参照することもできる。有利には、幾つかの用途のためには、"STSインヒビター"は、更に、スルファメート基がスルフェート基によって置換されてスルフェート誘導体が形成される場合に、そのスルフェート誘導体は、ステロイドスルファターゼ（EC3.1.6.2）活性を有する酵素によって、すなわちステロイドスルファターゼEC3.1.6.2と一緒にpH7.4及び37℃でインキュベートした場合に、加水分解可能であることを特徴とする。好ましい一実施態様において、化合物のスルファメート基がスルフェート基と交換されて、スルフェート化合物が形成された場合に、そのスルフェート化合物は、ステロイドスルファターゼ（EC3.1.6.2）活性を有する酵素によって加水分解可能であり、かつステロイドスルファターゼEC3.1.6.2と一緒にpH7.4及び37℃でインキュベートした場合に、200mM未満、有利には150mM未満、有利には100mM未満、有利には75mM未満、有利には50mM未満のKm値が得られる。好ましい一実施態様において、化合物のスルファメート基がスルフェート基と交換されて、スルフェート化合物が形成された場合に、そのスルフェート化合物は、ステロイドスルファターゼ（EC3.1.6.2）活性を有する酵素によって加水分解可能であり、かつステロイドスルファターゼEC3.1.6.2と一緒にpH7.4及び37℃でインキュベートした場合に、200μM未満、有利には150μM未満、有利には100μM未満、有利には75μM未満、有利には50μM未満のKm値が得られる。好ましい一実施態様において、本発明の化合物は、ステロイドスルファターゼ（EC3.1.6.2）活性を有する酵素によって加水分解可能でない。本発明の化合物は、STS活性を阻害する能力の他に又はそれに代わって他の有益な特性を有しうることに留意すべきである。

20

30

40

【0097】

本発明で、本発明の化合物に関して使用される用語"選択的"及び"選択性"は、17β-HSD1及び／又はSTS活性を阻害でき、かつこれらの特定のターゲットに対して、他の酵素ターゲットに関するよりも高い阻害値を示す、特に17β-HSD1酵素に関して高い阻害値を示し、かつ核受容体について弱い親和性を有するか又は親和性を有さない、特にERについて弱い親和性を有するか又は親和性を有さない化合物を意味する。有利には、本発明の化合物は、所望のターゲット（例えば17β-HSD1又はSTS）に対して少なくとも約100倍の選択性、有利には所望のターゲットに対して少なくとも約150倍の選択性、有利には所望のターゲットに対して少なくとも約200倍の選択性、有利には所望のターゲットに対して少なくとも約250倍の選択性、有利には所望のターゲッ

50

トに対して少なくとも約300倍の選択性、有利には所望のターゲットに対して少なくとも約350倍の選択性を有する。

【0098】

用語"置換された"は、特定の基又は部が、1個以上の置換基を有することを意味する。任意の基が複数の置換基を有してよく、かつ可能な様々な置換基が提供される場合に、それらの置換基は、無関係に選択され、かつ同じものである必要はない。用語"非置換の"は、特定の基が置換基を有さないことを意味する。用語"場合により置換された"は、特定の基が、非置換であるか、又は1個以上の置換基によって置換されていることを意味する。

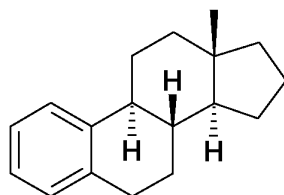
【0099】

任意の不斉炭素原子は、(R)立体配置、(S)立体配置又は(R, S)立体配置で、有利には(R)立体配置又は(S)立体配置で存在してよく、相応する化合物の式に立体化学が明記されていない限りは、どちらも最も有効である。二重結合での又は環での置換基は、相応の化合物式に立体化学が明記されていない限りは、シス形(=Z形)又はトランス形(=E形)で存在してよい。

【0100】

式(I)の化合物は、エストロゲン性ステロイド、例えばエストラジオール：

【化35】



についての中立な立体配置に従って、ステロイドコア構造内に規定の立体化学を有する。

【0101】

ステロイドコア構造内の立体化学は、常に、相応の化合物式中に示されており、かつ本発明の範囲内では変動しないことが望ましいが、一方で、追加の側鎖を有するステロイドコア中の炭素原子での立体化学と、側鎖自体内の任意の不斉炭素原子の立体化学は、固定されない。

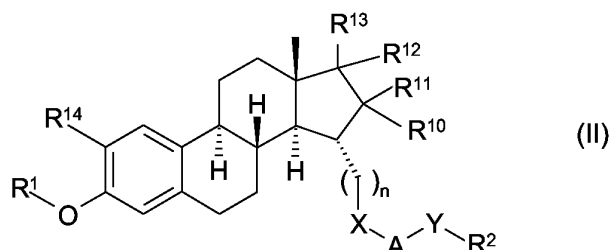
【0102】

従って、用語"式(I)の化合物"又は"式(II)の化合物"などは、また、式内に特定の立体化学が明記されていない限り、示された化合物の立体異性体をも含む。それぞれの式の中に示される立体化学は、一般用語"立体異性体"よりも普及している。

【0103】

式Iの化合物は、少なくとも1個の付加的なキラル炭素原子、すなわちステロイド構造のC15位に側鎖を有する炭素原子を有している。故に、前記化合物は、少なくとも、2つの光学活性な立体異性体の形で又はラセミ化合物として存在していてよい。本発明は、式Iのラセミ体混合物と異性体的に純粋な化合物の両方を含む。C15位内の置換基の位置は、 α 又は β で特徴付けられている。本発明によるC15 α 誘導体は、以下の式(II)

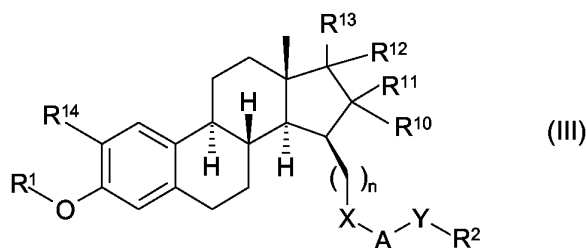
【化36】



の化合物によって表現されるが、一方で、本発明によるC15 β 誘導体は、以下の式(I

I I)

【化 3 7】



10

の化合物によって表現される。

【0104】

本発明の化合物は、更に、種々の置換基の性質に依存して、分子上に更なる不斉中心を含んでよい。ある特定の場合には、特定の化合物の2個の芳香族環に隣接する中心結合の周りの回転が制限されているため不斉が存在することもある。全ての異性体（エナンチオマー及びジアステレオマーを含む）は、不斉中心の性質又は前記の回転の制限のいずれかによって、分離された、純粋なもしくは部分的に純化された異性体又はそのラセミ体混合物として、特定の立体化学が、それぞれの化合物を表現する式に明記されていない限りは、本発明の範囲に含まれるものとする。

【0105】

20

用語"ハロゲン"は、フッ素（F、フルオロー）、臭素（Br、ブロモー）、塩素（Cl、クロロー）及びヨウ素（I、ヨウ素）原子を指す。

【0106】

用語"ジハロゲン"、"トリハロゲン"及び"ペルハロゲン"は、フッ素、臭素、塩素及びヨウ素原子からなる群からそれぞれ個別に選択される2個の、3個の及び4個の置換基それぞれを指す。

【0107】

用語"ヒドロキシル"は、基-OHを指す。

【0108】

用語"オキソ"は、基=Oを指す。

30

【0109】

用語"カルバモイル"は、基-CO-NH₂を指す。

【0110】

用語"チオ"は、基=Sを指す。

【0111】

用語"チオール"は、基-SHを指す。

【0112】

用語"スルファニル"は、基-S-を指す。

【0113】

用語"スルホキシ"又は"スルホニル"は、基-SO₂-を指す。

40

【0114】

用語"スルファモイル"は、基-SO₂-NH₂を指す。

【0115】

用語"ニトロ"は、基-NO₂を指す。

【0116】

用語"ニトリル"又は"シアノ"は、基-CNを指す。

【0117】

用語"オキシム"は、基=N-O-アルキル又は=N-OHを指す。

【0118】

本発明の目的のためには、種々の炭化水素含有部の炭素含有量は、その部中の炭素原子

50

の最小数と最大数とを示す接頭語によって示される、すなわち接頭語 $C_i \sim C_j$ は、整数 "i" から整数 "j" まで炭素原子数が存在することを定義している。従って、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、1 から 4 個までの炭素原子を含むアルキル、又はメチル、エチル、プロピル、ブチル及びそれらの異性体形を指す。

【0119】

用語"アルキル"は、直鎖状の、環状の又は分枝鎖状の、単独のもしくは多重の分枝を有してよい炭化水素基を表し、その際、アルキル基は、1～12個の炭素原子を含む。一実施態様においては、用語"アルキル"は、直鎖状もしくは分枝鎖状の（単独のもしくは多重の分枝を有する）1～8個の炭素原子のアルキル鎖を意味し、それは用語" $C_1 \sim C_8$ アルキル"によって例示され、より好ましくは1～6個の炭素原子のアルキル鎖を意味し、それは用語" $C_1 \sim C_6$ アルキル"によって例示される。用語 $C_1 \sim C_8$ アルキルは、更に、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 s -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、 t -ペンチル、2-もしくは3-メチルペンチル、 n -ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの基によって例示される。アルキル基又は $C_1 \sim C_8$ アルキル基は、部分不飽和であってよく、それは、例えばビニル、プロベニル（アリル）、ブテニル、ペンテニル、ペンチニル、ヘキセニル、オクタジエニルなどの基を形成する。用語"アルキル"は、更に、シクロアルキル基、有利にはシクロ- $C_3 \sim C_8$ アルキルを含み、前記アルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル及びそれらの異性体形、例えばメチルシクロプロピル、2-もしくは3-メチルシクロブチル、2-もしくは3-メチルシクロペンチルなどを指す。シクロアルキル基は、また部分不飽和であってよく、それは、例えばシクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロオクタジエニルなどの基を形成する。更に、用語"アルキル"は、4～12個の炭素原子を有するシクロアルキル-アルキル基、有利には" $C_1 \sim C_4$ アルキル-シクロ- $C_3 \sim C_8$ アルキル"を含み、それは、前記の1～4個の炭素原子のアルキル基であって前記のシクロ- $C_3 \sim C_8$ アルキル基で置換されたものを指す。そしてそれは、例えばシクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルエチル又はシクロヘキセニルエチルのような基を形成する。用語"アルキル"は、更に、6～10個の炭素原子の二環式の環系、有利にはビシクロ[2. 1. 1]ヘキシル、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビシクロ[3. 2. 1]オクチル、ビシクロ[2. 2. 2]オクチル、ビシクロ[3. 2. 2]ノナニル、ビシクロ[3. 3. 1]ノナニル、ビシクロ[3. 3. 2]デカニルなど、有利にはビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル及び10個までの炭素原子の縮合環系、例えばアダマンチルなどを含む。

【0120】

アルキル基は、場合により、ここで定義されたハロゲン、ヒドロキシル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたシクロヘテロアルキル、チオール、ニトロ、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アミド、アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、スルファモイル、スルホンアミド、アシル、カルボキシル及びアシルアミドからなる群から無関係に選択される5個までの、より有利には3個までの置換基によって置換されていてよい。これらの基は、アルキル部の任意の炭素原子に結合されていてよい。

【0121】

3個までの無関係に選択されたアリールで置換されたアルキル基は、有利には、"アリール- $C_1 \sim C_4$ アルキル"又は"ジアリール- $C_1 \sim C_4$ アルキル"を指し、その際、アリールは、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル又は1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イルであり、有利には、アリールは、フェニル又はナフチルである。そしてそれは、例えばベンジル、ジフェニルメチル、フェネチル、フェニルプロピル、ジフェニルプロピル、フェニルブチル、ナフチルメチル又はナフチルエチルのような基を形成する。アルキル鎖は、更に、前記のようにして置換されていてよい；例えば該アルキル鎖は、付加的なヒドロキシル基を有してよい。更に、アルキル鎖は、部分不飽和であ

ってよい、例えばビニル基である。アリール部は、場合により、前記のように置換されていてよい。

【0122】

3個までの無関係に選択されたヘテロアリール基で置換されたアルキル基は、有利には、"ヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル"を指し、その際、前記ヘテロアリールは、ピロリル、チエニル、フリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、プリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラン、ベンゾ [b] チオフェンであり、有利にはヘテロアリールは、フリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、プリジニル、チエニル又はイミダゾリルである。そしてそれは、例えばベンゾイミダゾリルメチル、プリジニルメチル、チエニルメチル、フリルメチル、インドリルエチル、チエニルエチル、プリジニルエチル又はイミダゾリルプロピルのような基を形成する。ヘテロアリール部は、場合により、前記のように置換されていてよい。

10

【0123】

3個までの無関係に選択されたシクロヘテロアルキル基で置換されたアルキル基は、有利には、"シクロヘテロアルキル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル"を指し、その際、前記のシクロヘテロアルキルは、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチオフェニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、オキサアゼパニル又はチアアゼパニルであり、有利にはシクロヘテロアルキルは、ピペリジニル、ピロリジニル又はモルホリニルである。そしてそれは、例えばモルホリニルエチル、モルホリニルプロピル、ピペリジニルエチル又はピロリジニルエチルのような基を形成する。シクロヘテロアルキル部は、場合により、前記のように置換されていてよい。

20

【0124】

用語"アルコキシ"は、基-ORを指し、その際、Rは、アルキルであってよい（その際、アルキル鎖は、前記のように場合により更に置換されていてよい）。有利には、用語"アルコキシ"は、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル（又は $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ）を指し、その際、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル基は、前記の定義のとおりであって、3個までのヒドロキシル基で場合により置換されている。

【0125】

用語"アリールオキシ"は、基-OArを指し、その際、Arは、前記のアリールであって、場合によりアリール基中で、5個までの無関係に選択された前記の基、特にヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキル又はハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシで置換されているものであり、前記の置換基の数は、ハロゲンについては5個までであり、かつ前記の他の置換基の任意の組み合わせについては3個までである。有利には、アリールオキシは、フェノキシであって、場合により前記のように置換されているものを指す。

30

【0126】

用語"アリールアルキルオキシ"は、基- $O-C_1 \sim C_4$ -アルキル-Arを指し、その際、Arは、アリールであって、場合によりアリール基中で、5個までの無関係に選択された前記の基、特にヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキル又はハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシで置換されているものであり、前記の置換基の数は、ハロゲンについては5個までであり、かつ前記の他の置換基の任意の組み合わせについては3個までである。有利には、アリールアルキルオキシは、ベンジルオキシであって、場合により前記のように置換されているものを指す。

40

【0127】

用語"アシル"は、基- $(C=O)-R$ を指し、その際、Rは、前記の、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアリール又はアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、場合により置換されたヘテロアリール又はヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキルであってよい。有利には、用語"アシル"は、基- $(C=O)-R'$ を指し、その際、R'は、

50

水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、フェニル又はフェニル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、有利にはベンジル又はヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、有利にはインドリル-メチルを表す；その際、フェニル部は、場合により、無関係に選択された置換基、特にヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又はハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキルで置換されていてよく、前記の置換基の数は、ハロゲンについては5個までであり、かつ前記の他の置換基の任意の組み合わせについては3個までである。

【0128】

用語"カルボニル"は、用語"アシル"の好ましい選択を表し、かつ基-CHOを指す。

【0129】

用語"アルキルアシル"は、用語"アシル"の好ましい選択を表し、かつ基-(C=O)-アルキル、有利には、-(C=O)- $C_1 \sim C_4$ -アルキルを指す。

10

【0130】

用語"カルボキシル"は、基-(C=O)-ORを指し、その際、Rは、それぞれ前記の、水素、場合により置換されたアルキル（有利にはヒドロキシル、ハロゲン又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシで置換されたもの）、場合により置換されたアリール又はアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、又は場合により置換されたヘテロアリールもしくはヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキルであってよい。有利には、用語"カルボキシル"は、基-(C=O)-OR'を指し、その際、R'は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、フェニル又はフェニル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、有利にはベンジルを表す；その際、フェニル部は、場合により、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルキル及びハロゲン化された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシからなる群から無関係に選択される置換基で置換されていてよく、前記の置換基の数は、ハロゲンについては5個までであり、かつ前記の他の置換基の任意の組み合わせについては3個までである。

20

【0131】

用語"カルボキシル- $C_1 \sim C_6$ -アルキル"及び"カルボキシル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル"は、それぞれ基- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-(C=O)-OR及び- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-(C=O)-ORを指し、それらは、それぞれ前記の1～6個の炭素原子の及び1～4個の炭素原子のアルキル基であって、前記の-(C=O)-OR基で置換されたものを指す。有利には、カルボキシル基は、-(C=O)-OR'を指し、その際、R'は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、フェニル又は $C_1 \sim C_4$ -アルキル-フェニル、有利にはベンジルを表す。係るカルボキシル- $C_1 \sim C_6$ -アルキル基の好ましい例は、酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、プロピオン酸ベンジルエステル、プロピオン酸エチルエステル、酪酸メチルエステル及び3-メチル酪酸メチルエステルを含む。

30

【0132】

用語"アミノ"は、基-NRR'を指し、その際、R及びR'は、無関係に、それぞれ前記の、水素、場合により置換されたアルキル（有利な置換基は、ヒドロキシル、ハロゲンもしくは $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを含む）、場合により置換されたアリール又はアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は場合により置換されたヘテロアリールもしくはヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキルであってよい。

【0133】

40

用語"アルキルアミノ"は、用語"アミノ"の好ましい選択を表し、かつ基-NRR'を指し、その際、R及びR'は、無関係に水素又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであってよい。

【0134】

用語"アルキルチオ"又は"アルキルスルファニル"は、基-SRを指し、その際、Rは、前記の、場合により置換されたアルキル（好ましい置換基は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシもしくはハロゲンを含む）を表し、有利にはRは、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、特に $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表す。

【0135】

用語"アリールチオ"又は"アリールスルファニル"は、基-SArを指し、その際、Arは、前記の、場合により置換されたアリール（好ましい置換基は、ヒドロキシル、ハロ

50

ゲン、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルキル又はハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルコキシを含む)を表す。有利には、アリールチオは、場合により置換されたフェニルスルファニルを指す。

【0136】

用語"アリールアルキルチオ"又は"アリールアルキルスルファニル"は、基- $S-C_1\sim C_4$ -アルキル-Arを指し、その際、Arは、前記の、場合により置換されたアリール(好ましい置換基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルキル又はハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルコキシを含む)を表す。有利には、アリールアルキルチオは、場合により置換されたベンジルスルファニルを指す。

10

【0137】

用語"アルキルスルホニル"は、基- SO_2-R を指し、その際、Rは、前記の、場合により置換されたアルキル(好ましい置換基は、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシもしくはハロゲンを含む)を表し、有利にはRは、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、特に $C_1\sim C_4$ -アルキルを表す。

【0138】

用語"アリールスルホニル"は、基- SO_2-Ar を指し、その際、Arは、前記の、場合により置換されたアリール(好ましい置換基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルキル又はハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルコキシを含む)を表す。有利には、アリールスルホニルは、場合により置換されたベンゼンスルホニルを指す。

20

【0139】

用語"アリールアルキルスルホニル"は、基- $SO_2-C_1\sim C_4$ -アルキル-Arを指し、その際、Arは、前記の、場合により置換されたアリール(好ましい置換基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルキル又はハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルコキシを含む)を表す。有利には、アリールアルキルスルホニルは、場合により置換されたベンジルスルホニルを指す。

【0140】

用語"アミド"は、基- $(C=O)-NRR'$ を指し、その際、R及びR'は、無関係に、前記の、水素、場合により置換されたアルキル(好ましい置換基は、ヒドロキシル、ハロゲンもしくは $C_1\sim C_4$ -アルコキシを含む)、場合により置換されたアリール又はアリール- $C_1\sim C_4$ -アルキル(好ましい置換基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルキル又はハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルコキシを含む)又は場合により置換されたヘテロアリールもしくはヘテロアリール- $C_1\sim C_4$ -アルキルであってよい。

30

【0141】

用語"アルキルアミド"は、用語"アミド"の好ましい選択を表し、かつ基- $(C=O)-NRR'$ を指し、その際、R及びR'は、無関係に水素又は $C_1\sim C_4$ -アルキルであってよい。

【0142】

用語"アシルアミノ"は、基- $NR-CO-R'$ を指し、その際、R及びR'は、無関係に、前記の、水素、場合により置換されたアルキル(好ましい置換基は、ヒドロキシル、ハロゲンもしくは $C_1\sim C_4$ -アルコキシを含む)、場合により置換されたアリール又はアリール- $C_1\sim C_4$ -アルキル(好ましい置換基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルキル又はハロゲン化された $C_1\sim C_4$ -アルコキシを含む)、場合により置換されたヘテロアリール又はヘテロアリール- $C_1\sim C_4$ -アルキルであってよい。有利には、アシルアミノは、 $-NH-CO-C_1\sim C_4$ -アルキルを指す。

40

【0143】

用語"カルボニルアミノ"は、用語"アシルアミノ"の好ましい選択を表し、かつ基-NR

50

—CO—CH₂—R' を指し、その際、R 及び R' は、無関係に水素又は C₁～C₄—アルキルであってよい。

【0144】

用語"スルホンアミド"は、基—SO₂—NR R' を指し、その際、R 及び R' は、無関係に、水素又は C₁～C₄—アルキルから選択することができる。

【0145】

ハロゲン化されたアルキル、ハロゲン化されたアルコキシ及びハロゲン化されたアルキルチオは、アルキル部（有利には C₁～C₆—アルキル、より有利には C₁～C₄—アルキル、最も有利にはメチル）が部分的にかもしくは完全に、ハロゲンで、一般には塩素及び／又はフッ素で置換されている置換基である。係る置換基の好ましい例は、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ジクロロプロピル、フルオロメチル及びジフルオロメチルである。

10

【0146】

用語"シクロヘテロアルキル"は、少なくとも1個のヘテロ原子、例えばN、OもしくはSを有する4員ないし8員の複素環式の環であって、N原子の数が0～3であり、かつO及びS原子の数がそれぞれ0～1であるものを指し、前記系は、飽和、部分不飽和又はヒドロ芳香族であってよく、かつ前記環は、多重縮合環系であって幾つかの環が芳香族であってよいものの一部であってよい。係るシクロヘテロアルキルの例は、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロピリジニル、アゼチジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、オキサアゼパニル、チアアゼパニル、ジヒドロ—1H—ピロリル、3, 6—ジヒドロ—2H—ピリジニル、1, 3—ジヒドロ—ベンゾイミダゾリルなどを含む。係るシクロヘテロアルキル基の好ましい例は、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル又はアゼパニルである。

20

【0147】

シクロヘテロアルキル基は、前記の、オキソ、アルキル、場合により置換されたアリールもしくはアリール—C₁～C₄—アルキル、ヒドロキシル、C₁～C₆—アルコキシ、ハロゲン化されたC₁～C₆—アルキル、ハロゲン化されたC₁～C₆—アルコキシ、カルボキシル—C₁～C₆—アルキル、チオール、ニトリル、スルファモイル、スルホンアミド、カルボキシル、アリールオキシもしくはアリールアルキルオキシ、C₁～C₆—アルキルチオ、アリールチオもしくはアリールアルキルチオ、アミノ、アミド、アシル及びアシルアミノからなる群から無関係に選択される3個までの置換基によって場合により置換されていてよい。シクロヘテロアルキル基の置換基は、シクロヘテロアルキル部の任意の炭素原子に結合されていてよい。置換されたシクロヘテロアルキルは、有利には、オキソ、C₁～C₄—アルキル、有利にはメチル、フェニル及び／又はフェニル—C₁～C₄—アルキル、特にベンジルで置換されている。

30

【0148】

用語"アリール"もしくは"A r"は、6～14個の、より有利には6～10個の炭素原子を有する芳香族の炭素環式の基であって、少なくとも1個の芳香族環又は少なくとも1個の環が芳香族である多重縮合環を有する基を指す。有利には、アリールは、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル又は1, 2, 3, 4—テトラヒドロ—ナフタレン—1—イルである。

40

【0149】

用語"ヘテロアリール"は、単独の4員ないし8員の環又は6～14個の、有利には6～10個の環原子を有する多重縮合環であって、少なくとも1個のヘテロ原子、例えばN、OもしくはSを有する芳香族の炭素環式の基を指し、少なくとも1個の環内において、N原子の数は、0～3であり、かつO及びS原子の数は、それぞれ0～1であり、前記基中で、少なくとも1個の複素環式の環は、芳香族である。係る基の例は、ピロリル、チエニル、フリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル

50

、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾリル、ベンゾフラン、ベンゾ [b] チオフェンなどを含む。有利には、ヘテロアリールは、キノリニル、フリル、ベンゾイミダゾリル、ピリジニル、チエニル、インドリル、ベンゾ [b] チオフェン、ピリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル又はチアゾリルである。

【0150】

前記のアリール基及びヘテロアリール基は、前記の、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロゲン化された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、カルボキシル- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、オキソ、チオール、ニトロ、ニトリル、スルファモイル、スルホンアミド、カルボキシル、アリールオキシもしくはアリールアルキルオキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、アリールチオもしくはアリールアルキルチオ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノ、アミド、アシル及びアシルアミノからなる群から無関係に選択された置換基によって場合により置換されていてよく、前記の置換基の数は、ハロゲンについては5個までであり、かつ前記の他の置換基の任意の組み合わせについては3個までであり、その際、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールチオ又はアリールアルキルチオ基は、更に、場合により、アリール部において、前記の無関係に選択された置換基で置換されていてよい。前記のヘテロアリール基は、更に場合により、アリール基で置換されていてよく、前記基は、アリール部において前記の無関係に選択された置換基で場合により置換されていてよい。前記アリール基は、更に場合により、ヘテロアリール基又は第二のアリール基で置換されていてよい。

10

20

【0151】

前記アリールは、隣接した炭素原子に結合された、かつ一緒になって飽和もしくは部分不飽和の環式の5員、6員、7員もしくは8員の環系であって、場合により3個までのヘテロ原子、例えばN、OもしくはSを含み、N原子の数が0~3であり、かつO及びS原子の数がそれぞれ0~2である環系となる2個の基によって更に置換されていてよい。有利には、隣接した炭素原子に結合される2個の基は、一緒になって、飽和の環式の5員もしくは6員の環系であって、場合により3個までのヘテロ原子、例えばNもしくはO原子を含み、N原子の数が0~3であり、かつO原子の数がそれぞれ0~2である環系となる。前記の環式の環系は、場合により更に、オキソ基によって置換されていてよい。係る置換されたアリール基の好ましい例は、ベンゾ [1, 3] ジオキサール及び1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オンである。

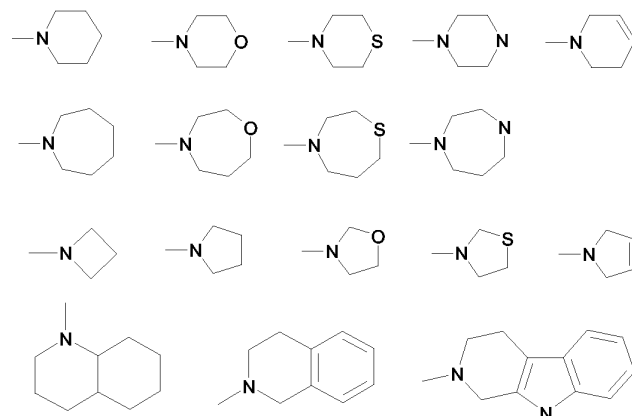
30

【0152】

2個の側鎖が単独のN上に見られる場合に、これの側鎖は、それらが結合されるN原子を含んで一緒になって、4、5、6、7もしくは8個の原子の複素環式の環となり、前記環は、飽和、部分不飽和もしくは芳香族であってよく、前記環は、場合により、N、OもしくはSから選択される3個までの付加的なヘテロ原子を含み、N原子の数は、0~3であり、かつO及びS原子の数は、それぞれ0~2であり、かつ前記環は、幾つかの環が芳香族であってよい多重縮合環系の一部であってよい。それぞれの側鎖が結合されるNを含む係る複素環式の環系の好ましい例は、

40

【化 3 8】



10

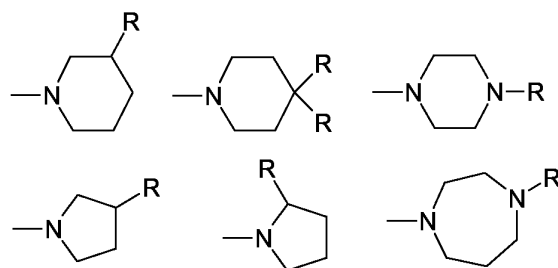
を含む。

【0153】

前記の複素環式の環系は、3個までの置換基によって場合により置換されていてよく、前記置換基は、複素環式の環系の任意の炭素原子もしくは窒素原子に結合されていてよい。置換された複素環式の環系の好ましい例は、

【化 3 9】

20



である。

【0154】

30

複素環式の環系のための場合による3個までの無関係に選択された置換基は、前記の、場合により置換されたアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、オキシ、チオール、ニトロ、ニトリル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、場合により置換されたシクロヘテロアルキル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アミド、アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、スルファモイル、スルホンアミド、アシル、カルボキシル及びアシルアミノから選択することができ、その際、全てのアリールもしくはヘテロアリール部は、場合により、5個までの、有利には3個までの前記の無関係に選択される置換基で置換されていてよい。

【0155】

更に、前記の複素環式の環系は、同じ炭素原子に結合された、かつ一緒になって飽和もしくは部分不飽和の環式の4員、5員、6員、7員もしくは8員の環系であって、場合により3個までのヘテロ原子、例えばN、OもしくはSを含み、N原子の数が0～3であり、かつO及びS原子の数がそれぞれ0～2である環系となる2個の基によって置換されていてよい。前記の環式の環系は、場合により更に、オキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、アリール、有利にはフェニル及びアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、有利にはベンジルから無関係に選択される3個までの置換基によって置換されていてよい。係る置換された複素環式の環系の好ましい例は、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン、1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン、1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン及び1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オンである。

40

50

【0156】

本願で使用される用語"スルファメート基"は、基 $-O-SO_2-NR^3R^{3'}$ を指し、スルファミン酸のステロイドエステル又はスルファミン酸のN置換された誘導体のステロイドエステル又はそれらの塩を含む。 $-O-R^1$ がスルファメート基である場合に、本発明の化合物は、スルファメート化合物として呼称される。

【0157】

本願で使用される用語"カルバメート基"は、基 $-O-CO-NR^3R^{3'}$ を指し、カルバミン酸のステロイドエステル又はカルバミン酸のN置換された誘導体のステロイドエステル又はそれらの塩を含む。 $-O-R^1$ がカルバメート基である場合に、本発明の化合物は、カルバメート化合物として呼称される。

10

【0158】

本願で使用される用語"ホスホネート基"は、基 $-O-PO(OR^{16})-R^3$ を指し、ホスホン酸のステロイドエステル又はホスホン酸のO置換された誘導体のステロイドエステル又はそれらの塩を含む。 $-O-R^1$ がホスホネート基である場合に、本発明の化合物は、ホスホネート化合物として呼称される。

【0159】

本願で使用される用語"チオホスホネート基"は、基 $-O-PS(OR^{16})-R^3$ を指し、チオホスホン酸のステロイドエステル又はチオホスホン酸のO置換された誘導体のステロイドエステル又はそれらの塩を含む。 $-O-R^1$ がチオホスホネート基である場合に、本発明の化合物は、チオホスホネート化合物として呼称される。

20

【0160】

本願で使用される用語"ホスフェート基"は、基 $-O-PO(OR^{16})-OR^3$ を指し、リン酸のステロイドエステル又はリン酸のO置換された誘導体のステロイドエステル又はそれらの塩を含む。 $-O-R^1$ がホスフェートである場合に、本発明の化合物は、ホスフェート化合物として呼称される。

【0161】

本願で使用される用語"スルホネート基"は、基 $-O-SO_2-R^3$ を指し、スルホン酸のステロイドエステル又はそれらの塩を含む。 $-O-R^1$ がスルホネート基である場合に、本発明の化合物は、スルホネート化合物として呼称される。

【0162】

本願で使用される用語"スルフェート基"は、基 $-O-SO_2-OR^3$ を指し、硫酸のステロイドエステル又はそれらの塩を含む。 $-O-R^1$ がスルフェート基である場合に、本発明の化合物は、スルフェート化合物として呼称される。

30

【0163】

前記の全てのスルファメート基、カルバメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、ホスフェート基、スルホネート基及びスルフェート基については、置換基 R^3 及び $R^{3'}$ は、存在すれば、それらは無関係に、前記の、H、アルキル、アリール及びアリールアルキルから選択されるか、又は R^3 及び $R^{3'}$ が結合される窒素原子と一緒にあって、複素環式の4員、5員、6員、7員もしくは8員の環であって、場合により飽和、部分不飽和もしくは芳香族であり、場合によりN、OもしくはSから選択される3個までの付加的なヘテロ原子を含み、付加的なN原子の数が、0、1、2もしくは3であり、かつO及びS原子の数が、それぞれ0、1もしくは2である環を形成する。有利には、 R^9 及び R^{10} の少なくとも1つはHであり、かつより好ましくは、 R^9 及び R^{10} のそれぞれがHである。置換基 R^{16} が前記の基の1つに存在する場合に、それは、前記の、 $-H$ 、アルキル又はアリールアルキルを表す。好ましくは、 R^{16} は、 $-H$ を表す。

40

【0164】

本願で使用される用語"プロドラッグ"は、本発明の化合物の誘導体、つまり患者へ投与した後に、化学的過程もしくは生理学的過程を介して薬剤を放出する薬剤前駆物質を表す。特に、プロドラッグは、本発明の化合物の誘導体であって、官能基がインビボで生理学的条件下で開裂しうる付加的な置換基を有し、それにより該化合物の有効成分を放出する

50

もの（例えばプロドラッグは、生理学的 pH にするか、酵素の作用によって、所望の薬剤形に変換される）である。

【0165】

用語"製剤学的に認容性の塩"は、薬理学的に認容性であり、かつ実質的に本発明の化合物が投与される被験体に対して非毒性である塩形を指す。式 I の化合物の製剤学的に認容性の塩は、好適な非毒性の有機もしくは無機の酸又は無機塩基から形成される、慣用の化学量論的な酸付加塩もしくは塩基付加塩を含む。例えば塩基性窒素原子を有する式 I の化合物からの酸付加塩は、有利には、有機酸もしくは無機酸と形成される。好適な無機酸は、例えばハロゲン酸、例えば塩酸、硫酸又はリン酸である。好適な有機酸は、例えばカルボン酸、リン酸又はスルホン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ヒドロキシ酪酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、サリチル酸、フマル酸、コハク酸、アジピン酸、酒石酸、クエン酸、グルタル酸、2-もしくは3-グリセロリン酸及び当業者によく知られる他の鉱酸及びカルボン酸である。それらの塩は、有機塩基形と、十分な量の所望の酸とを慣用のように接触させて塩を生成させることで製造される。酸性の置換基を有する化合物は、また、無機塩基もしくは有機塩基と塩を形成することもできる。塩形成のために好適な塩基の例は、これらに制限されないが、無機塩基、例えばアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属（例えばナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム又はマグネシウム）水酸化物並びに水酸化アンモニウム（例えば第四級水酸化アンモニウム、例えば水酸化テトラメチルアンモニウム）から誘導されるものを含む。また、検討されるのは、製剤学的に認容性のアミン、例えばアンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、N-メチルグルカミン、ベンジルアミン、ピペリジン及びピロリジンなどと一緒に形成される塩である。ある特定の化合物は、酸性の性質であり、それは例えばカルボキシル基又はフェノール性ヒドロキシル基を有する化合物である。フェノールの塩は、酸性化合物と前記の任意の塩基とを、当業者によく知られる手順に従って加熱することによって製造できる。

【0166】

本願で使用される場合に、用語"組成物"は、特定の成分を特定量で含有する生成物を含み、並びに特定の成分の特定量での組み合わせから直接的にもしくは間接的に得られる任意の生成物を含むものとする。

【0167】

本願で使用される表現"有効量"とは、治療されるべき症候及び／又は状態を大きくかつ前向きに変更する（例えば前向きな臨床的応答）のに十分な化合物もしくは組成物の量を意味する。医薬組成物で使用するための有効成分の有効量は、治療される特定の状態、状態の重度、治療期間、併用療法の性質、使用される特定の有効成分、利用される特定の製剤学的に認容性の賦形剤／担体などの要因で、診療する医師の知識と経験の範囲内で変化する。

【0168】

投与形

本発明の方法は、第一に、哺乳動物、有利にはヒト及び他の霊長類における、ステロイドホルモン依存性の疾病もしくは疾患、特にエストラジオール依存性の疾病もしくは疾患の治療を意図しており、その際、前記のステロイドホルモン依存性の疾病もしくは疾患は、好ましくは、17 β -HSD 酵素、有利には 17 β -HSD 1 酵素の阻害を必要とするものである。

【0169】

該化合物は、経口で、皮膚に、非経口で、注射により、肺内もしくは鼻内の送達によって、又は舌下で、直腸でもしくは腔内で、投与単位製剤において投与することができる。用語"注射により投与される"は、静脈内、動脈内、筋内（例えばデポー注入によって、その際、有効化合物は、該デポーからゆっくりと血中に放出され、そこから標的器官に運ばれる）、腹腔内、皮内、皮下及びクモ膜下での注射並びに点滴技術の使用を含む。皮膚投与は、局所適用又は経皮投与を含んでよい。1 種以上の化合物は、1 種以上の非毒性の製

剤学的に認容性の助剤、例えば賦形剤、アジュバント（例えば緩衝液）、担体、不活性固体希釈剤、懸濁剤、保存剤、増量剤、安定剤、酸化防止剤、食品添加物、生物学的利用能向上剤、被覆剤、造粒剤及び崩壊剤、結合剤などと、所望であれば他の有効成分と一緒に存在してよい。

【0170】

医薬組成物は、例えば即時放出性の、持続放出性の、拍動放出性の、2段階以上の放出性のデポー又は他の種類の放出製剤として製剤化することができる。

【0171】

本発明による医薬組成物の製造は、当該技術分野で知られる方法に従って実施でき、それは以下に詳細に説明される。

10

【0172】

通常公知で使用される製剤学的に認容性の助剤並びに更なる好適な希釈剤、フレーバー剤、甘味剤、着色剤などは、意図される投与様式並びに、特に使用されるべき有効化合物の特性、例えば可溶性、生物学的利用能などに応じて使用することができる。好適な助剤及び更なる成分は、薬学、化粧品業界と関連分野について推奨され、有利にはFDA承認の欧州薬局方に列記されるもの又は"GRAS"リスト("一般に安全と認識される物質"(GRAS))である食品添加物のFDAリスト)に挙げられるものであってよい。

【0173】

一般式(I)の化合物又は前記化合物1種以上を含有する医薬組成物の1つの適用様式は、経口適用であり、例えば錠剤、丸剤、糖剤、硬質及び軟質ゲルカプセル、顆粒、ペレット、水性液、油状溶液もしくは他の溶液、エマルジョン、例えば水中油エマルジョン、リポソーム、水性もしくは油性の懸濁液、シロップ、エリキシル、固体エマルジョン、固体分散液もしくは分散性粉末による経口適用である。経口適用のための医薬組成物の製造のために、前記の本発明の目的に適した化合物を、通常公知で使用されるアジュバント及び賦形剤、例えばアラビアゴム、タルク、デンプン、糖類(例えばマンニトース、メチルセルロース、ラクトース)、ゼラチン、表面活性剤、ステアリン酸マグネシウム、水性もしくは非水性の溶剤、パラフィン誘導体、架橋剤、分散剤、乳化剤、滑沢剤、保存剤、フレーバー剤(例えば精油)、溶解性改善剤(例えば安息香酸ベンジルもしくはベンジルアルコール)又は生物学的利用能向上剤(例えばGelucire(登録商標))と一緒に混合してよい。医薬組成物中に、有効成分は、マイクロ粒子中に、例えばナノ粒子組成物中に分散されていてもよい。

20

30

【0174】

非経口適用のためには、有効成分は、生理学的に認容性の希釈剤、例えば可溶化剤、表面活性剤、分散剤もしくは乳化剤を含むかもしくは含まない水、緩衝液、オイル中に溶解もしくは懸濁されていてよい。オイルとしては、例えば制限されないが、オリーブ油、落花生油、綿花油、大豆油、ひまし油及びゴマ油を使用することができる。より一般的には、非経口適用のためには、活性剤は、水性、脂質性、油性もしくは他の種類の溶液又は懸濁液の形であってよく、又はリポソームもしくはナノ懸濁液の形で投与することもできる。

【0175】

経皮適用は、当該技術分野で一般に知られる、活性剤の経皮送達のために特別に設計された、場合により特定の透過性向上剤が存在する好適なパッチ剤によって達成することができる。更に、またエマルジョン、軟膏、ペースト剤、クリーム剤又はゲル剤を経皮送達のために使用することができる。

40

【0176】

もう一つの好適な投与様式は、腔内装置(例えば腔内リング)又は子宮内システム(IUS)を介するものであり、それらは、延長された期間にわたり活性剤を制御放出するためのレザバーを含む。薬剤の直腸内もしくは腔内の投与のためには、該化合物は、坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、薬剤と、好適な非刺激性の賦形剤との混合によって製造することができるが、前記賦形剤は、通常の温度では固体であるが、直

50

腸内又は腔内の温度で液状となるものであり、従って直腸もしくは腔内で溶けて薬剤を放出する。

【0177】

もう一つの適用様式は、不活性担体材料、例えば生分解性ポリマー又は合成シリコン、例えばシリコンゴムを含有するデポーインプラントの移植によるものである。係るインプラントは、活性剤を延長された期間（例えば3～5年）にわたり制御された様式で放出するように設計される。

【0178】

特定の投与法は、全てが治療剤の投与時に日常的に考慮される様々な要因に依存するものと当業者によって認識されている。しかしながら、本発明の剤の任意の所定の患者について10の事実上の投与量は、様々な要因、例えばこれらに制限されないが、使用される特定の化合物の活性、製剤化された特定の組成物、投与様式、投与時間、投与経路及び特定の部位、及び治療される疾病、更に患者の年齢、患者の体重、患者の身体的健康、患者の性別、患者の飲食物、排泄率、薬剤の組み合わせ、並びに治療を受ける状態の重度に依存すると解されている。更に、当業者によって、最適な治療コース、すなわち治療様式及び、所定の日数について与えられる式Iの化合物又は製剤学的に認容性のその塩の一日の投与回数20は、当業者によって慣用の治療テストを用いて確かめることができると認識されている。所定の一組の状態について最適な投与量は、当業者によって、所定の化合物についての実験データについての慣用の投与量決定テストを用いて確かめることができる。経口投与のためには、一般的に使用される例示される日用量は、全体重1kgあたり約0.01μg～約100mgであり、その際、治療コースを、好適な時間間隔で繰り返すことができる。プロドラッグの投与は、完全に活性な化合物の質量レベルと化学的に等価な質量レベルで投与することができる。非経口投与のための日用量は、一般に全体重1kg当たり20に約0.01μg～約100mgである。一日の直腸内の投与計画は、一般に全体重1kg当たり約0.01μg～約200mgである。一日の腔内の投与計画は、一般に全体重1kg当たり約0.01μg～約100mgである。一日の局所的な投与計画は、一般に約0.1μg～約100mgであり、それは一日あたり1～4回で投与される。経皮的な濃度は、全体重1kgあたりに約0.01μg～100mgの日用量を維持する必要があるものである。

【0179】

略語及び頭字語

ACN アセトニトリル

Aq 水性

Bn ベンジル

BOC t-ブトキシカルボニル

conc. 濃縮された

d 日

DAST 三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄

DCM ジクロロメタン=CH₂Cl₂

DHP 3,4-ジヒドロ-[2H]-ピラン

DIAD ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

DIBAH ジイソブチル水素化アルミニウム

DIEA N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DME ジメチルエチレングリコール=1,2-ジメトキシエタン

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

E1 エストロン

E2 エストラジオール

EDCl 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

EDCl·HCl 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩

10

20

30

40

50

酸塩

E R エストロゲン受容体

E t O A c 酢酸エチル

h 時間

H M P A ヘキサメチルリンアミド

H O B T 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

H P L C 高性能液体クロマトグラフィー

H S D ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ

ヒューニッヒ塩基 N-エチルジイソプロピルアミン = N (i P r) 2 E t = E D I P A

m-C P B A m-クロロペルオキシ安息香酸

M e O H メタノール

m i n 分

M O M メトキシメチル

N A D (P) [H] ニコチンアミド-アデニン-ジヌクレオチド (リン酸) [還元型 N A D (P)]

N M M N-メチルモルホリン

N M O N-メチルモルホリンN-オキシド

N M R 核磁気共鳴

P G 保護基

p T o s O H パラートルエンスルホン酸

R t 保持時間

R T 室温

s a t 飽和

S T S ステロイドスルファターゼ

T 3 P プロピルホスホン酸無水物

T B A F フッ化テトラブチルアンモニウム溶液

T B D M S t-ブチルジメチルシロキシ

T B M E t-ブチルメイルエーテル

T E A トリエチルアミン

T E O F トリエチルオルトホルメート (C H (O E t) 3)

T H F テトラヒドロフラン

T H P テトラヒドロピラン

T L C 薄層クロマトグラフィー

T M S C l 塩化トリメチルシリル / M e 3 S i C l

T P A P 過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム

本願で使用される場合に、以下の用語は示される意味を有する。

【0180】

化合物の式の番号付けと中間体

一般構造式は、ローマ数字で一般的に示され、続いて、α又はβは、必要であれば、エストロンコアのC15原子での立体化学を示している。C15位に結合されたメチレン基の番号が明記される場合（すなわち"n"の値）、ローマ数字に引き続きハイフンとメチレン基の量を示す数がある。最後に、文字a、bもしくはcが数"n"の後に付いており、それは、エストロンコアのC3位におけるO原子での置換基R1の性質を示している（a＝水素、b＝メチル、そしてc＝ベンジル）。その数の前にある接頭語Cは、その化合物が、C2において残基R¹⁴によって置換されていてよいことを示している。その数の前にある接頭語Dは、その化合物が、C2において残基R¹⁴によって置換されていてよく、かつ付加的にC16～C17位内で修飾されていてよいことを示している。

【0181】

例えば、化合物IVは、一般的酸構成単位：

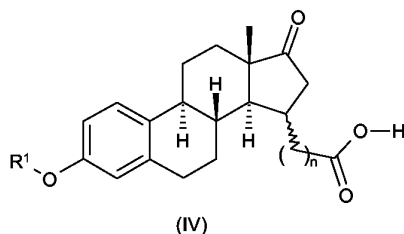
10

20

30

40

【化 4 0】

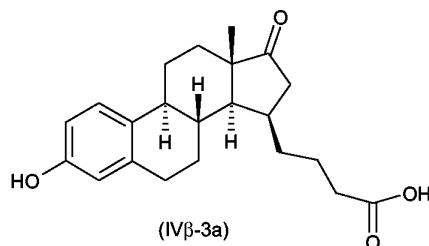


である。

【0182】

従って、IVβ-3aは、C15でβ立体化学を有し、C3位に3個のメチレン基と1個のヒドロキシ基を有するIVの誘導体、すなわち：

【化 4 1】

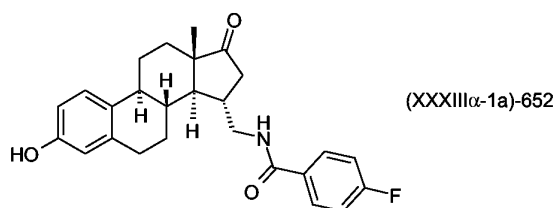


を表す。

【0183】

一般式に該当する合成された実施例の特定構造が示されている場合に、一般式の明示に引き続き、前記の実施例の特定の番号、すなわち式(XXXIIIα-1a)-652：

【化 4 2】



の実施例番号652がある。

【0184】

この実施例652は、一般式XXXIIIα-1aで示され、その式中、R2が4-フルオロフェニル残基である特定の化合物である。

【0185】

一般的な製造方法

本発明の化合物は、公知の化学反応及び手順を使用することによって製造することができる。それにもかかわらず、以下の一般的な製造方法は、17β-HSD1及び／又はSTSインヒビターの合成において読者を補助するためにあり、特定の詳細に関しては、以下の実施例の説明のための実験部で提供する。

【0186】

これらの方法の変更可可能な基は、以下で特に定義されない限りは、一般的な記載に記載されるものと同じである。

【0187】

本発明の化合物であって特許の保護が請求されたそれぞれの場合による官能基を有する化合物は、以下の列記された方法のいずれかによって製造することはできないと認識される。それぞれの方法の範囲内では、場合による置換基は、保護基又は他の関与しない基と

10

20

30

40

50

して作用しうる試薬又は中間体に見受けられる。当業者によく知られる方法を用いて、これらの基は、本発明の化合物をもたらす合成スキームの過程で導入及び／又は除去される。

【0188】

フロー図

位置C15において、アミド型、エステル型、カルボニル型、ヒドラゾン型、アルコール型、エーテル型、ウレア型、カルバメート型、"レトロ"アミド型、スルホニルウレア型、スルファミド型、スルファメート型、"レトロ"スルホンアミド型、"レトロ"カルバメート型、"レトロ"エステル型又はスルホニルカルバメート型の側鎖を有する3, 15置換されたエストロン誘導体の合成は、国際出願WO2005/047303号内に広範囲に記載されており、前記出願は、全体において参照をもって開示されたものとする。

10

【0189】

C2、C3、C16及び／又はC17での、本発明に開示されるステロイドコアの付加的な修飾は、以下の一般的な化学修飾の順序（一般的な合成スキーム）で導入することができる。C2位でのR¹⁴置換基の導入は、最終化合物中に存在するのであれば、まず、当業者によく知られた方法を使用して17β-エストラジオールから出発して行う必要がある（工程A）。並行して、C17-OH官能を酸化させて、相応のケト官能とする。R1の所望の性質に依存して、保護基として機能もする好適な基は、この時点で導入することができる。次いで、式(V)のエストロン誘導体を変換して、主要な中間体、つまり式Xの15, 16-不飽和エストロン（工程B）にして、それを更に、C15位において塩基性の側鎖（"いわゆる構成単位"）の導入によって誘導体化する。これらの構成単位を、R²/R⁴置換基を有する好適な化合物と反応させて、所望のC15置換された化合物が得られる（工程C）。得られた出発物質を、更にC16及びC17位内で、好適な置換基R¹⁰、R¹¹、R¹²及びR¹³の導入によって又は複素環式の環構造の導入によって修飾することができる（工程D）。最終的に、必要であれば、C1位の保護基を脱離させて、C3-OH誘導体を提供することができ、又は更に代替のR¹側鎖で置換することができ、又は相応のスルファメート化合物、ホスホネート化合物、カルバメート化合物、チオホスホネート化合物、スルホネート化合物、スルフェート化合物又はスルフェート化合物へと誘導体化することができる（工程E）。

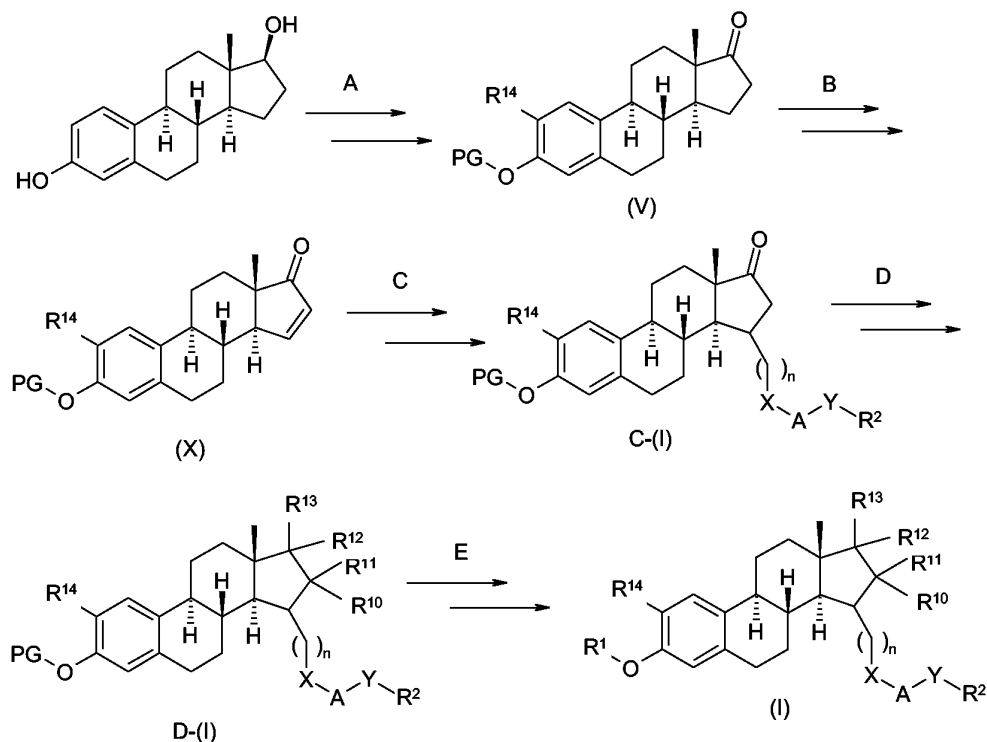
20

【0190】

一般的な合成スキーム：

30

【化 4 3】



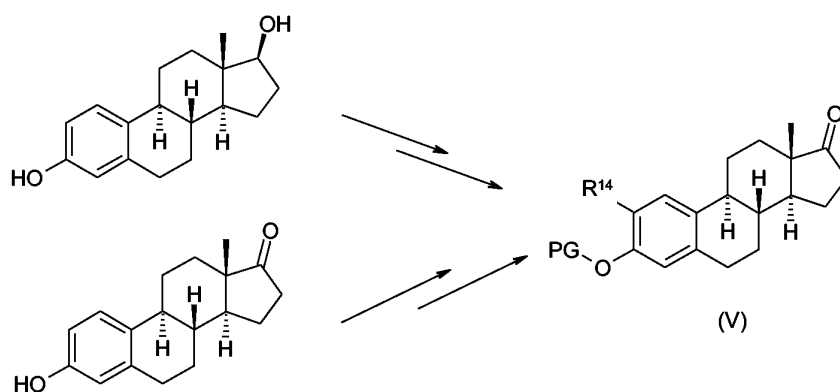
10

20

【0191】

工程 A — 17β-エストラジオール又はエストロンの C 2 位置における R¹⁴側鎖の導入

【化 4 4】



30

【0192】

エストロンコア中の様々な側鎖の導入は、文献から公知である、例えば Rao 他 (2002) は、2-メトキシエストラジオールの合成を記載しており、かつ 2-エトキシエストラジオールの合成は、Verdier-Pinard 他 (2000) によって開示されている。2-エチル-エストロンは、エストロンから、エストロン-3-O-メチルエーテルのフリーデル・クラフツのアセチル化と、接触水素化と、それに引き続いての脱メチル化をすることで、所望の生成物を生成することで製造することができる。選択的に、2 位での置換基の導入は、エストラジオールと試薬 (RCO)₂O [式中、R = 低級アルキル] を用いて出発して、Rao 他 (2002) によって記載されるようにして、フリース転位を使用することによって達成できる。アシル化後に、その化合物を変換させて、C 2 位での R-CO 置換された誘導体とすることが望ましい。アシル官能の還元は、Pd/C 及び H₂ での還元によって達成できる [Gonzalez 他 (1982)]。選択的に、C 2 位でのアセトキシ基は、PhI (CF₃CO₂)₂ を用いて [Yoshikawa 他

40

50

(2002)に従って酸化させることができた。新たに導入されたヒドロキシ基を更にアルキル化させ、引き続きそのケトン還元させることで、アルコキシアシル置換されたエストラジオール誘導体を得ることができる。アルコキシアシル基を導入するための代替的な戦略は、メトキシアシル基について例示されている。17β-エストラジオールのMOM保護後に、MOM保護されたエストラジオールをヨウ素化する[Mohanakrishnan & Cushman (1999)]。次いで、MOM基を、TBDMS基と交換する。アリルブロミドでのNegishiカップリングにより、2-アリル置換されたエストロン誘導体を得られ、それを酸化及びメチル化させることができる(幾つかの保護基の取り扱いを含む)。2-アルキル置換されたエストロン又はエストラジオール誘導体への更なる合成経路は、今までに示されている[例えばMohanakrishnan & Cushman (1999); Day 他 (2003); Cushman 他 (1995) 及び Lunn & Farkas (1968) を参照]。2位に様々な置換基を有する更なるエストロン誘導体の合成は、Cushman 他 (2002) によって開示されている。

10

【0193】

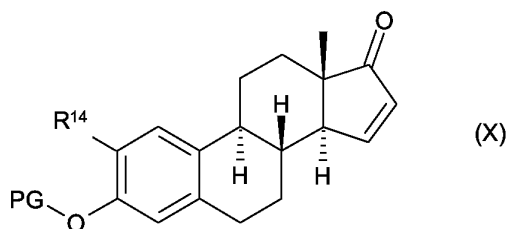
C2側鎖の導入の間に、ステロイドコアの3-ヒドロキシ官能は、一般的に、メチル基又はベンジル基(PGによって例示される)で保護される。例えば、メチル誘導体は、MeI及びアセトンを使用して製造でき、一方で、相応のベンジル誘導体は、臭化ベンジル、DIPEA及びアセトンを使用して製造することができる。R¹(=PG)中に他の置換基を有するエノン誘導体、特に場合により置換されたC₁~C₄-アルキルは、従って、好適な場合により置換されたC₁~C₄-アルキルブロミド又はC₁~C₄-アルキルエーテルを使用して製造することができる。

20

【0194】

工程B — 式Xの15, 16-不飽和エストロン(中間体I)の合成

【化45】



30

【0195】

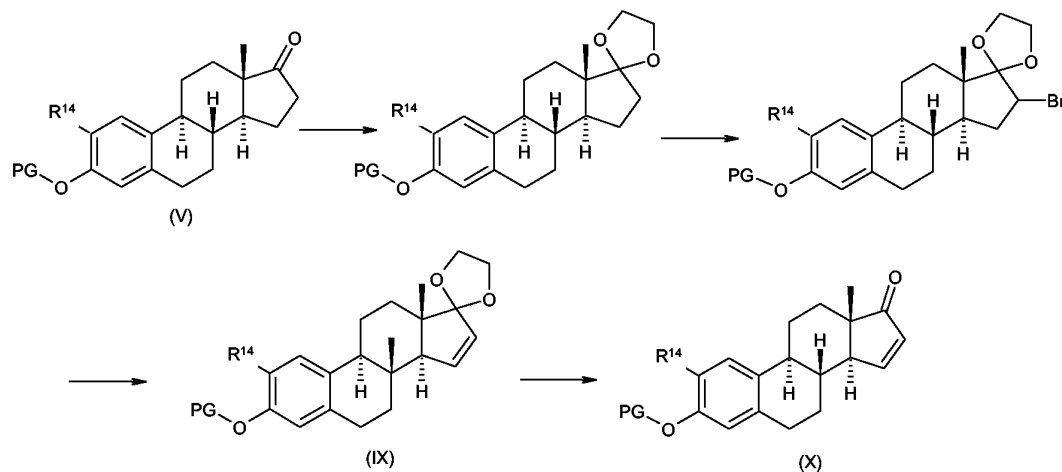
式(IX)のケタールは、Nambaraの方法に従って、以下のスキーム1に示されるようにして、相応の2-置換された式Vのエストロンから製造することができる[Nambara 他 (1976)]。まだ保護されていないのであれば、PG基をC3位に導入することは、Labaree (2003) によって記載される手法に従って達成することができる。

【0196】

スキーム1

40

【化 4 6】



10

【0197】

式(V)のC2置換され保護されたエストロン誘導体のC17ケト官能をアセタールとして保護し、引き続き臭素化させる。臭化物を離脱させることで、所望の15,16-不飽和エストロンが得られた。最後に、ケタール誘導体を加水分解することで、好適なエノン誘導体Xが得られる。

20

【0198】

選択的に、式Xのエノン中間体を、相応のエストロン誘導体から、P o i r r i e r 他(1991)によって記載される方法に従って製造することができる。

【0199】

工程C — C15位における側鎖の導入

"工程C"の変法(C15位における側鎖の導入)は、2つの主要な工程で実施される。第一工程において、式Xの15,16-不飽和エストロンを変換させて、C15位にアルキル側鎖を有し、末端アミノ、カルボキシもしくはアルコール官能を有するいわゆる構成単位とする。幾つかの例示される構成単位の合成は、実験部"中間体"に示されており、それは国際特許出願WO2005/047303号に完全に開示されている。

30

【0200】

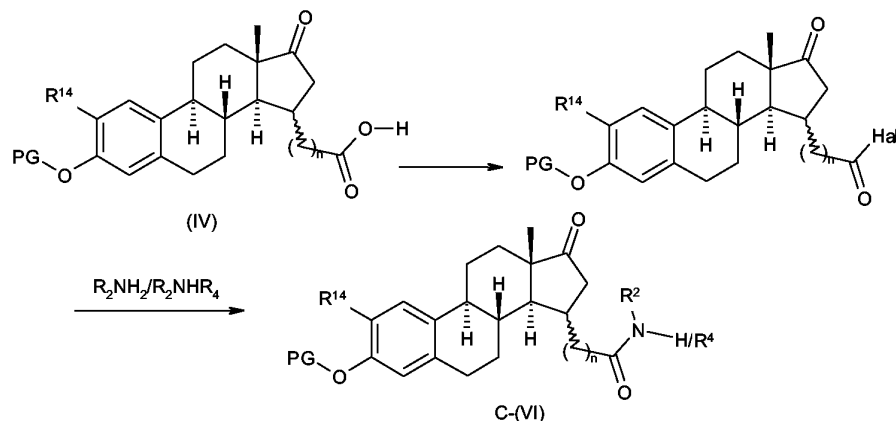
"工程C"の変法の第二工程(C15位に完全な側鎖を有する所望の誘導体への構成単位の変換)は、フロー図I~XVに示される以下の合成スキームの1つを使用することによって以下に例示される。

【0201】

ある特定の式Iの化合物であって、Xが結合であり、AがCOであり、YがNHもしくはNR⁴であり、かつnが、0~5の整数である化合物は、フロー図Iaに示される反応によって製造することができる。

【0202】

【化 4 7】



10

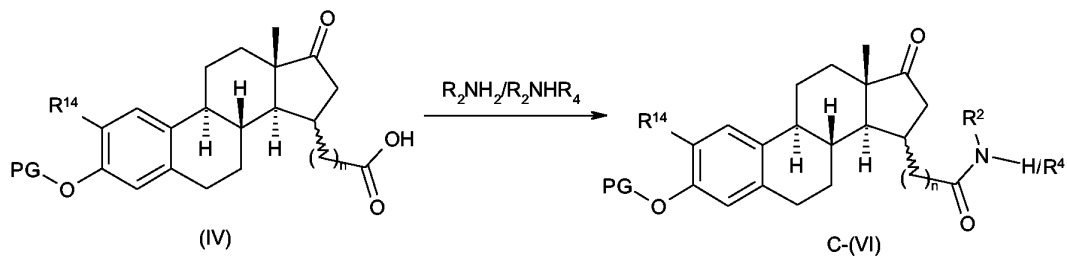
【0203】

遊離酸 (IV) を、 SOCl_2 、 COCl_2 、 PCl_5 もしくは PBr_3 などとの反応によって変換させて、反応性のアシルハロゲン化物、特に酸塩化物とすることができる。アミド誘導体 C-(VI) は、塩基触媒される付加-脱離反応によって製造でき、その際、ハロゲン残基は、好適なアミン R^2NH_2 又は R^2NHR^4 で、塩基、例えば DIPEA の存在下で置換される。選択的に、 $n > 2$ を有する誘導体に特に適して、該アミド誘導体は、遊離酸から、好適なアミンでの求核置換によって直接製造することができる。選択的に、該アミド誘導体は、遊離酸から、好適なアミンでの求核置換によって、フロー図 I b に示されるようにして直接的に製造することができる。

20

【0204】

【化 4 8】



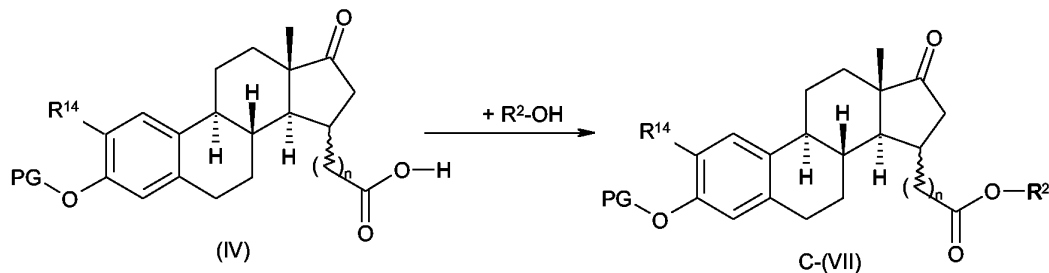
30

【0205】

ある特定の式 I の化合物であって、X が結合であり、A が CO であり、Y が O であり、かつ n が、0 ~ 5 の整数である化合物は、フロー図 I I に示される反応によって製造することができる。

【0206】

【化 4 9】



40

【0207】

エステル誘導体 C-(VII) は、遊離酸 (IV) から、好適なアルコール $\text{R}^2\text{-OH}$ でのエステル化によって製造することができる。

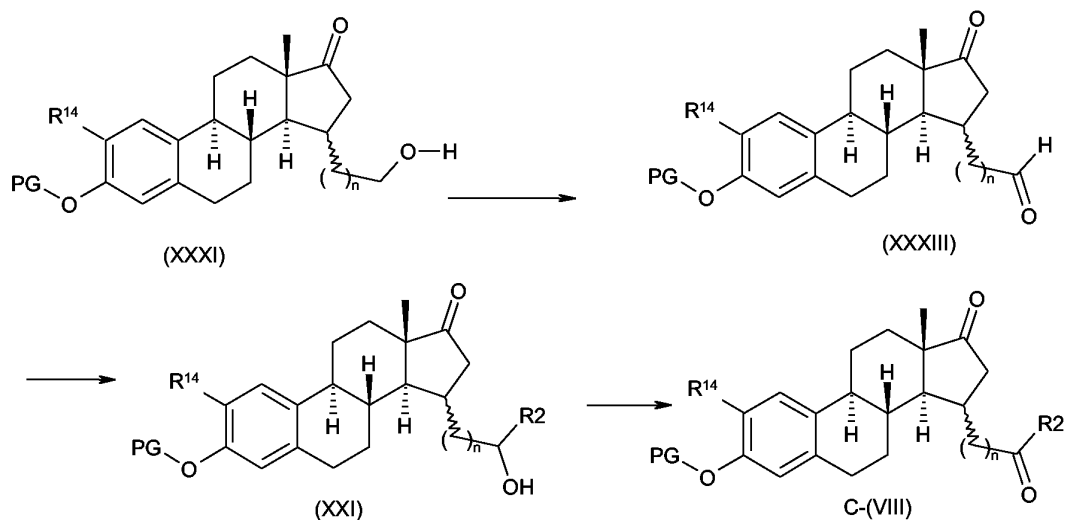
50

【0208】

ある特定の式 I の化合物であって、X が結合であり、A が C O であり、Y が結合であり、かつ n が、0 ～ 5 の整数である化合物は、フロー図 I I I に示される反応によって製造することができる。

【0209】

【化50】



10

20

【0210】

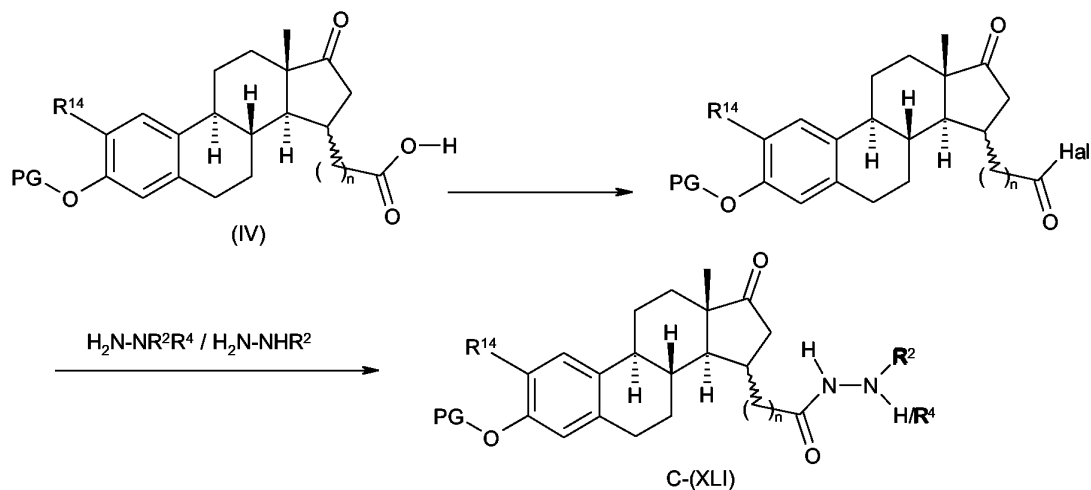
アルコール (XXXI) を、デス・マーチン酸化を介して変換させて、相応のアルデヒド (XXXIII) とすることができる。引き続き、該アルデヒドを、グリニャール試薬又は他の有機金属試薬での求核性の付加-脱離反応によって変換させて、好適な R₂ 残基で置換して、相応の第二級アルコール (XXI) として、次いで再び酸化させて、所望のケトン C-(VIII) とすることができる。

【0211】

ある特定の式 I の化合物であって、X が結合であり、A が C O であり、Y が NH-NR⁴ もしくは NH-NH であり、かつ n が、0 ～ 5 の整数である化合物は、フロー図 I V a に示される反応によって製造することができる。

【0212】

【化51】



40

【0213】

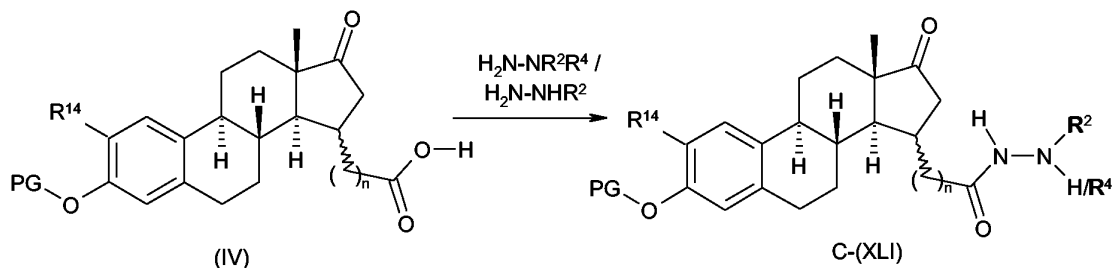
遊離酸 (IV) を、SOCl₂、COCl₂、PCl₅ もしくは PBr₃ などとの反応によって変換させて、反応性のアシルハロゲン化物、特に酸塩化物とすることができる。ヒド

50

ラジド誘導体C-(XLI)は、塩基触媒される付加-脱離反応によって製造でき、その際、ハロゲン残基は、好適なヒドラジド H_2N-NHR^2 もしくは $H_2N-NR^2R^4$ で、塩基、例えばDIPEAの存在下で置換される。選択的に、 $n > 2$ を有する誘導体に特に適して、該ヒドラジド誘導体を、遊離酸から、好適なヒドラジンでの求核置換によって、例えばポリマーに結合されたカルボジイミド、HOBT及びDCMを使用して、フロー図IVbに示されるようにして直接的に製造することができる。

【0214】

【化52】



10

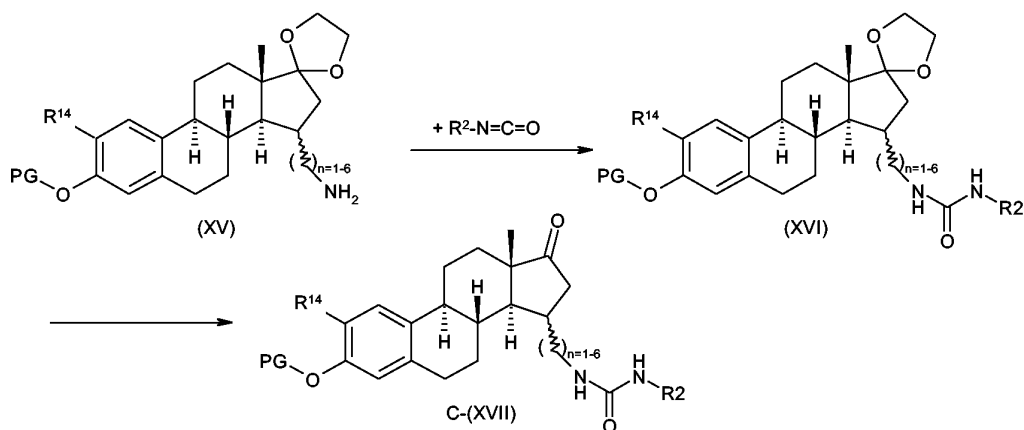
【0215】

ある特定の式Iの化合物であって、XがNHであり、AがCOであり、YがNHであり、かつnが、1～6の整数である化合物は、フロー図Vaに示される反応によって製造することができる。

20

【0216】

【化53】



30

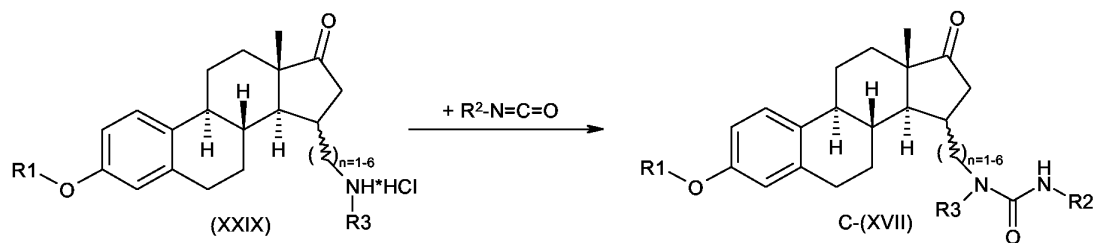
【0217】

一般式C-(XVII)のウレタ誘導体は、アミン構成単位(XV)と好適に置換されたイソシアネート($R^2-N=C=O$)との反応によって製造することができる。付加後に、ケタール官能を変換して、ケト官能にする。選択的に、該アミンを、まず、カルボジイミド又はトリホスフェンと反応させて、反応性カルバモイル化合物を得て、次いで更に好適なアミン R^2R^4-NH と反応させることができる。更なる合成変法は、好適に置換されたイソシアネート($R^2-N=C=O$)との反応のための出発材料として非保護のアミン(XXIX)を、フロー図Vbに示されるように使用することができる。

40

【0218】

【化 5 4】



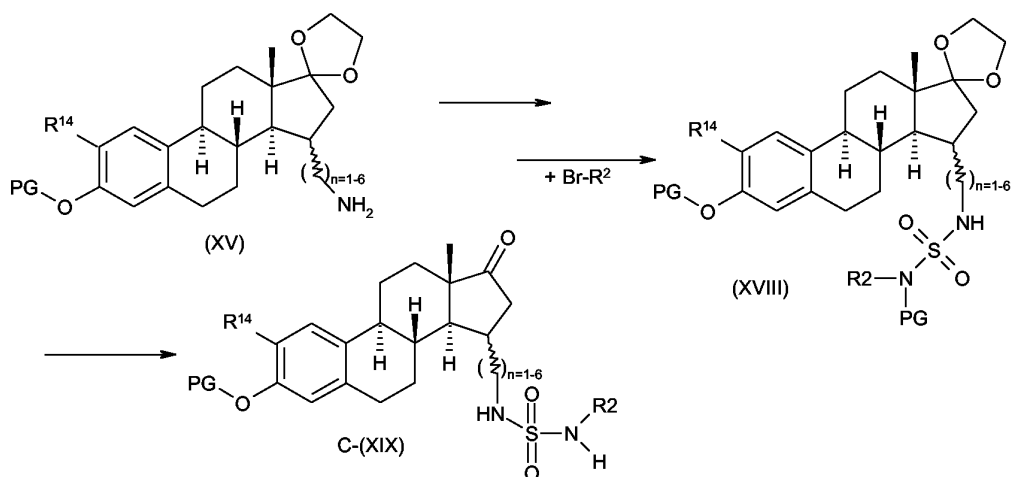
【0 2 1 9】

10

ある特定の式 I の化合物であって、X が -NH- であり、A が SO_2 であり、Y が NH であり、かつ n が、1 ～ 6 の整数である化合物は、フロー図 V I に示される反応によって製造することができる。

【0 2 2 0】

【化 5 5】



20

【0 2 2 1】

30

第一工程において、アミン構成単位 (X V) を、好適な保護されたクロロスルホニルイソシアネートとの反応によって変換させて、保護された、例えば B o c 保護されたスルファミド化合物とすることができる。第二工程において、保護されたスルファミド化合物を、好適なブロモ試薬 ($\text{R}^2\text{-Br}$) と反応させて、依然として保護されている、置換された式 (X V I I I) のスルファミド誘導体を得られる。脱保護した後に、式 C - (X I X) の所望の N 置換されたスルファミド誘導体を得られる。

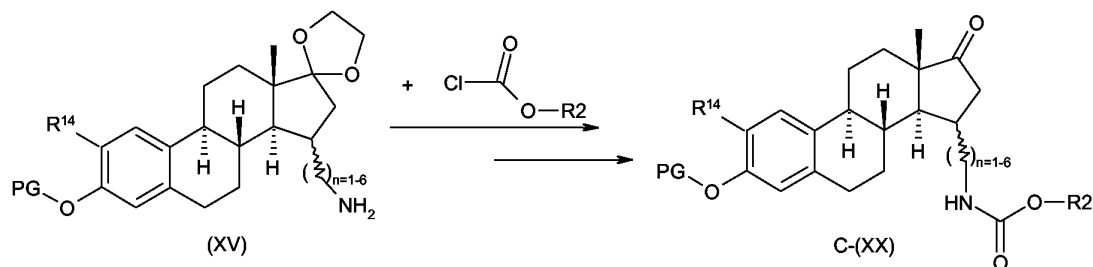
【0 2 2 2】

ある特定の式 I の化合物であって、X が NH であり、A が CO であり、Y が O であり、かつ n が、1 ～ 6 の整数である化合物は、フロー図 V I I に示される反応によって製造することができる。

40

【0 2 2 3】

【化 5 6】



50

【0224】

一般式C-(XX)のカルバメート誘導体は、アミン構成単位(XV)と好適なクロロギ酸エステル($R^2-O-CO-Cl$)との反応によって製造することができる。付加-脱離反応後に、第二工程において、ケタール官能を変換させて、ケト官能にする。

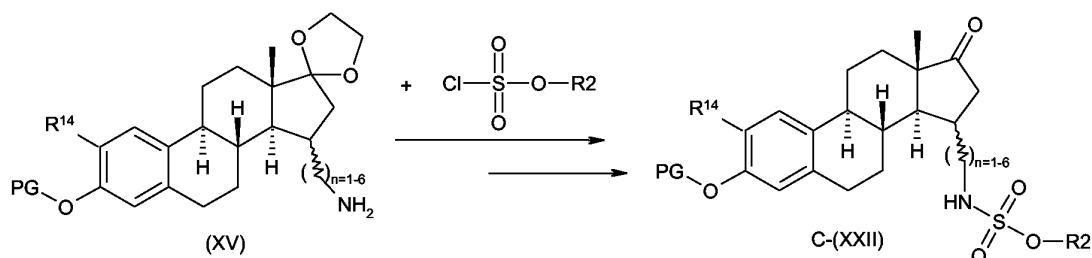
【0225】

ある特定の式Iの化合物であって、XがNHであり、Aが SO_2 であり、YがOであり、かつnが、1~6の整数である化合物は、フロー図VIIIIに示される反応によって製造することができる。

【0226】

【化57】

10



【0227】

一般式C-(XXII)のスルファメート誘導体は、アミン構成単位(XV)と好適なクロスルホン酸エステル(R^2-O-SO_2-Cl)との反応によって製造することができる。付加-脱離反応後に、第二工程において、ケタール官能を変換させて、ケト官能にする。

20

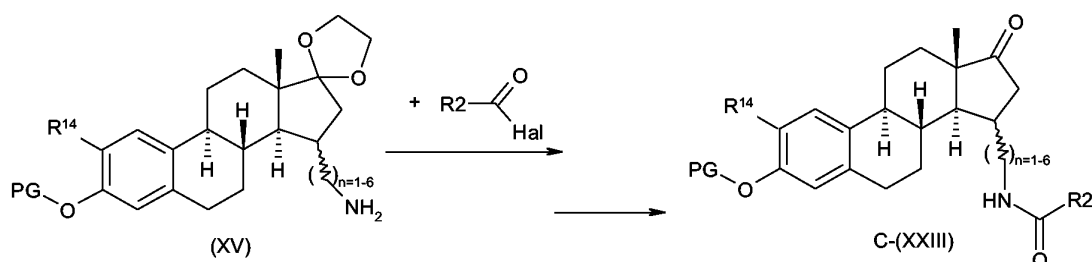
【0228】

ある特定の式Iの化合物であって、XがNHであり、AがCOであり、Yが結合であり、かつnが、1~6の整数である化合物は、フロー図IXaに示される反応によって製造することができる。

【0229】

【化58】

30



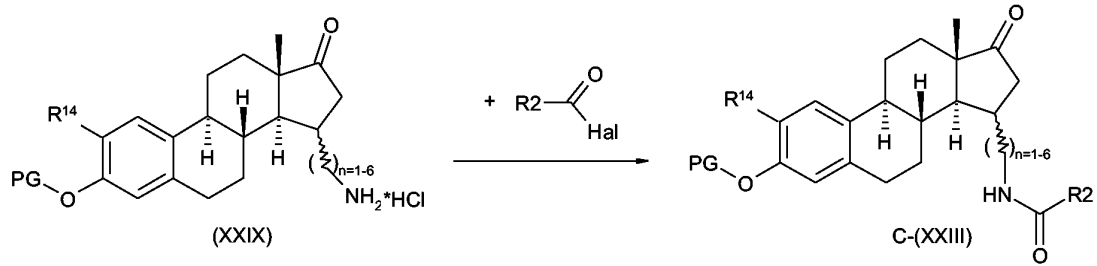
【0230】

一般式C-(XXIII)の"レトロ"アミド誘導体は、アミン構成単位(XV)と好適な酸ハロゲン化物、例えば酸塩化物($R^2-CO-Cl$)との反応によって製造することができる。付加-脱離反応後に、第二工程において、ケタール官能を変換させて、ケト官能にする。選択的に、好適な酸ハロゲン化物、例えば酸塩化物($R^2-CO-Cl$)との反応は、出発材料として、エストロンのアミノ塩酸塩(XXIX)を使用して、以下のフロー図IXbに示されるようにして実施することができる。

40

【0231】

【化 5 9】



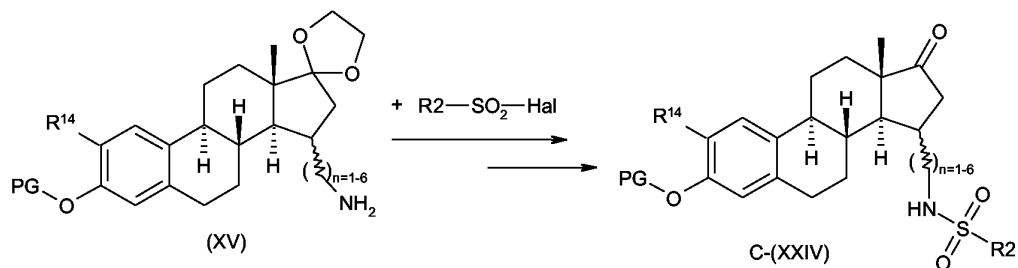
【0 2 3 2】

10

ある特定の式 I の化合物であって、X が NH であり、A が SO_2 であり、Y が結合であり、かつ n が、1～6 の整数である化合物は、フロー図 X a に示される反応によって製造することができる。

【0 2 3 3】

【化 6 0】



20

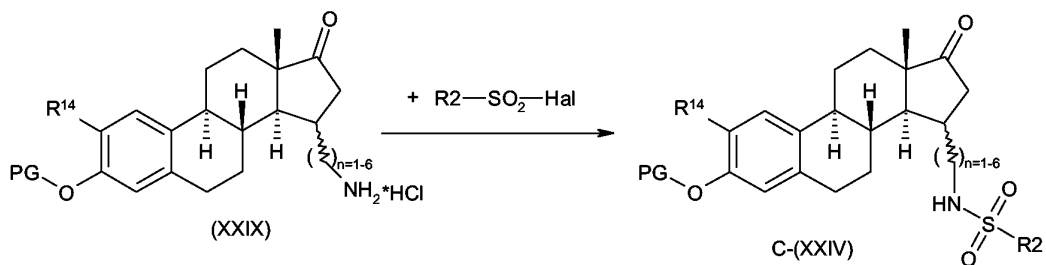
【0 2 3 4】

一般式 C-(XXIV) のスルホンアミド誘導体は、アミン構成単位 (XV) と好適なスルホン酸ハロゲン化物、例えばスルホン酸塩化物 (R^2-SO_2-Cl) との反応によって製造することができる。付加-脱離反応後に、第二工程において、ケタール官能を変換させて、ケト官能にする。選択的に、好適なスルホン酸ハロゲン化物、例えばスルホン酸塩化物 (R^2-SO_2-Cl) との反応は、出発材料として、エストロンのアミノ塩酸塩 (XXIX) を使用して、以下のフロー図 X b に示されるようにして実施することができる。

30

【0 2 3 5】

【化 6 1】



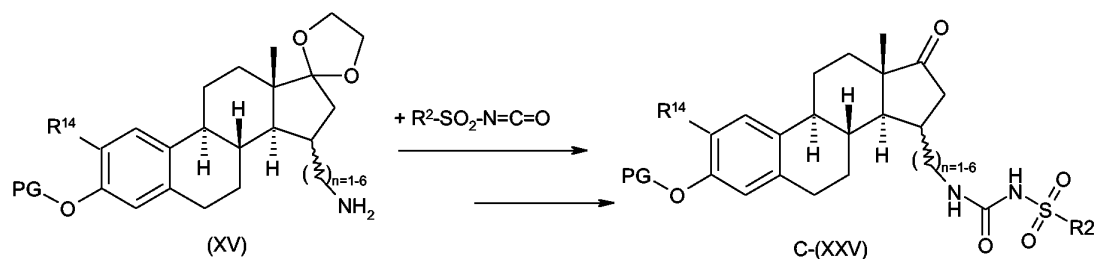
40

【0 2 3 6】

ある特定の式 I の化合物であって、X が NH であり、A が CO であり、Y が $NH-SO_2$ であり、かつ n が、1～6 の整数である化合物は、フロー図 X I に示される反応によって製造することができる。

【0 2 3 7】

【化 6 2】



【0 2 3 8】

10

一般式C-(XXV)のスルホニルウレア誘導体は、アミン構成単位(XV)と好適に置換されたスルホニルイソシアネート($R^2-SO_2-N=C=O$)との反応によって製造することができる。付加後に、ケタール官能を変換して、ケト官能にする。

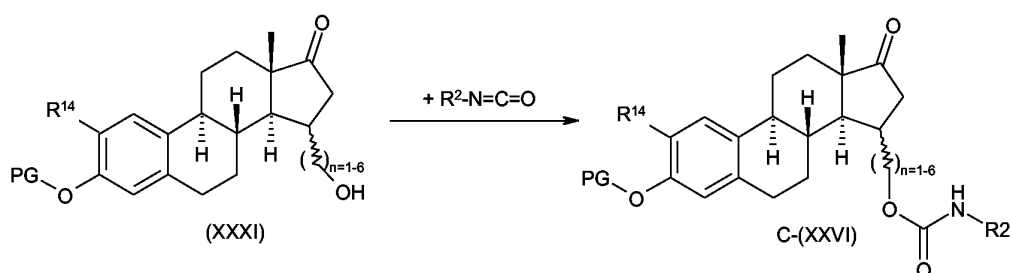
【0 2 3 9】

ある特定の式Iの化合物であって、XがOであり、AがCOであり、Yが NR^4 であり、かつnが、1～6の整数である化合物は、フロー図XIIに示される反応によって製造することができる。

【0 2 4 0】

【化 6 3】

20



【0 2 4 1】

一般式C-(XXVI)の"レトロ"カルバメート誘導体は、エストロンアルコール構成単位(XXXI)と好適に置換されたイソシアネート($R^2-N=C=O$)との反応及び引き続きの精製によって製造することができる。

30

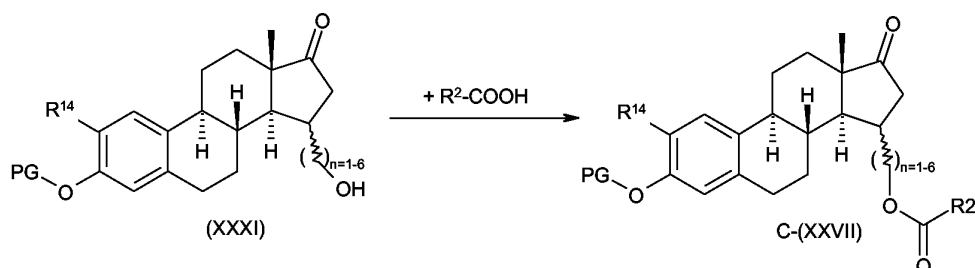
【0 2 4 2】

ある特定の式Iの化合物であって、XがOであり、AがCOであり、Yが結合であり、かつnが、1～6の整数である化合物は、フロー図XIIIに示される反応によって製造することができる。

【0 2 4 3】

【化 6 4】

40



【0 2 4 4】

一般式C-(XXVII)の"レトロ"エステル誘導体は、エストロンアルコール構成単位(XXXI)と好適なカルボン酸 R^2-COOH との反応及び引き続きの精製によって製造することができる。

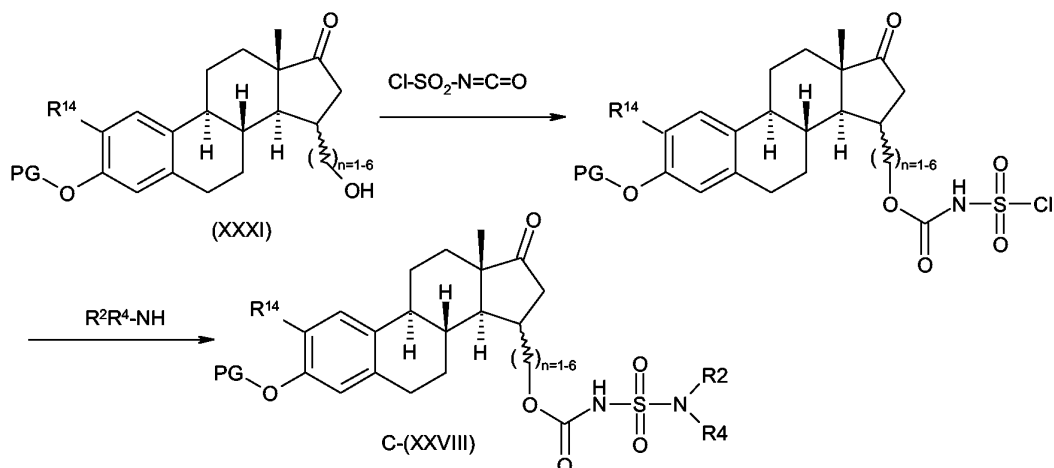
【0 2 4 5】

50

ある特定の式 I の化合物であって、X が O であり、A が C O であり、Y が $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}^4$ であり、かつ n が、1～6 の整数である化合物は、フロー図 X I V に示される反応によって製造することができる。

【0246】

【化65】



10

【0247】

一般式 C- (XXVII) のスルホニルカルバメート誘導体は、2 工程合成によって製造することができる。第一工程において、エストロニアルコール構成単位 (XXXI) を、クロルスルホニルイソシアネートとの反応によって変換させて、クロルスルホニルカルバメート中間体とする。引き続き、該中間体を、好適な第一級もしくは第二級のアミン HNR^2R^4 と反応させて、所望のスルホニルカルバメート誘導体が得られる。

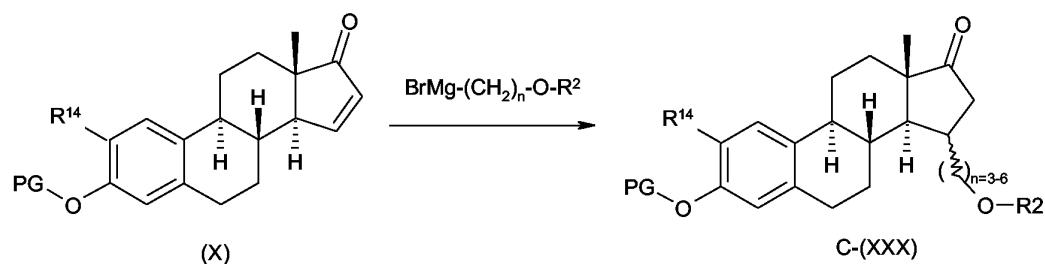
20

【0248】

ある特定の式 I の化合物であって、その式中、X-A-Y が O であり、かつ R^2 が H とは異なる化合物は、フロー図 X V に示される反応によって製造することができる。

【0249】

【化66】



30

【0250】

一般式 C- (XXX) のエーテル誘導体は、好適なグリニャール試薬 $\text{BrMg}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{R}^2$ ($n=3\sim6$) と式 X の 15, 16-不飽和エストロン誘導体との反応によって製造することができる。選択的に、エーテル誘導体は、一般式 (XXXI) の相応のアルコールの誘導体化によって製造することができる。

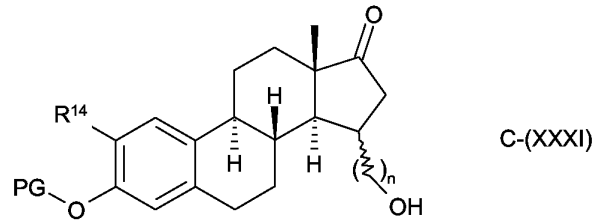
40

【0251】

ある特定の式 I の化合物であって、式中、X-A-Y が O であり、 R^2 が H であり、かつ n が 1～6 の整数である化合物の、一般式 C- (XXXI) に従った合成は、"中間体" 部内に記載されている。

【0252】

【化 6 7】



【0 2 5 3】

10

工程 D — C 1 7 ケト官能の修飾又は複素環式の環系の C 1 6 ~ C 1 7 における導入
C 1 5 側鎖並びに C 2 側鎖は、既に導入されているので、必要に応じて、アルコール D
(I) — OH 中の官能基を、公知のように保護し、そして 1 つ以上の保護基を反応の終わ
りで除去することは当業者には明らかである。

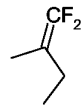
【0 2 5 4】

工程 D-1、置換基 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が、それらが結合される炭素原子と一緒に
なって、構造 $-C R^{13} R^{12} - C R^{11} R^{10}$ を形成し、前記構造が、以下の (a) ~ (d)
の群から選択される化合物について：

(a)

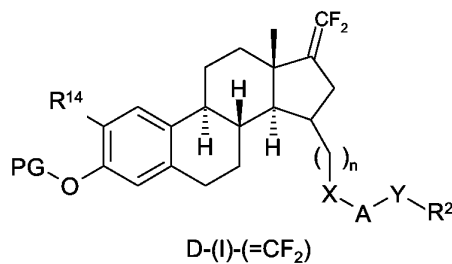
【化 6 8】

20



、それは一般式 D — (I) — ($=C F_2$)

【化 6 9】

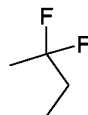


30

の化合物を形成する、

(b)

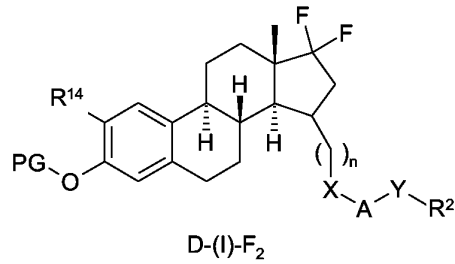
【化 7 0】



40

、それは一般式 D — (I) — F_2

【化 7 1】

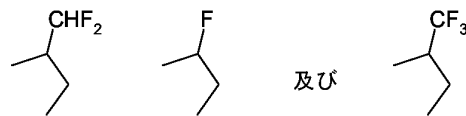


の化合物を形成する、

10

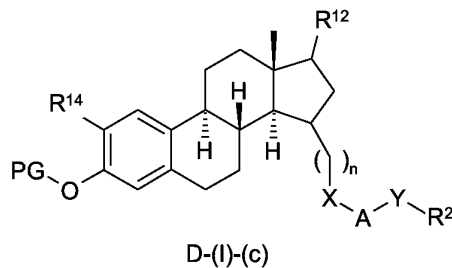
(c)

【化 7 2】



、それらは、一般式 D - (I) - (c)

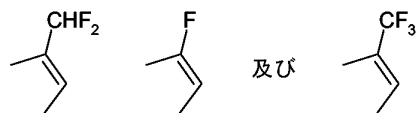
【化 7 3】



20

[式中、R¹²は、-F、-CF₃又は-CF₂Hを表す] の化合物を形成する、並びに
(d)

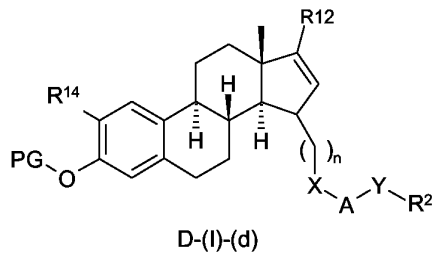
【化 7 4】



30

、それらは、一般式 D - (I) - (d)

【化 7 5】



40

[式中、R¹²は、-F、-CF₃又は-CF₂Hを表す] の化合物を形成する

幾つかの D - (I) 化合物の合成のために、そしてライブラリー合成を可能にするために、"工程 C - C 15 側鎖の導入"で説明した幾つかの反応工程を、それぞれのフルオロ基を導入した後に実施する必要がある。典型的な筋書きは、R¹⁴残基を C 2 位に場合により導入した後に、15, 16-不飽和中間体 (X) が製造されるということである。前

50

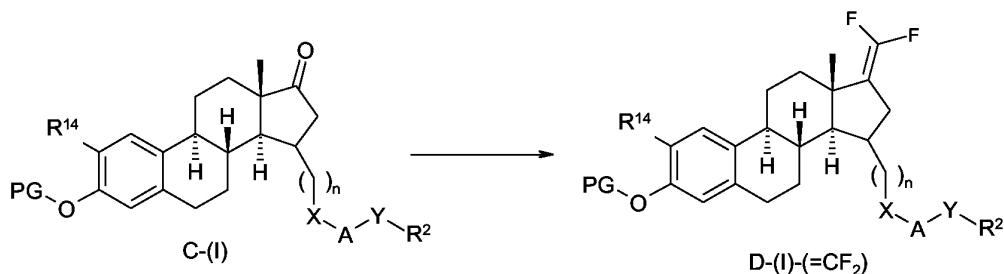
記中間体を、更に誘導体化させて、好適な酸中間体、アルコール中間体、アミド中間体又はアルケニル中間体（"構成単位" — "中間体"部を参照のこと）とする。次いで、そのフルオロ基を、ステロイドコアのC 17位中に、以下により詳細に記載される合成スキームを使用して導入する。次いで、こうして得られる中間体を、C 15側鎖の場合による更なる修飾並びにR 2 / R 4置換基の導入のために使用する。最後に、C 3位の如何なる保護基も開裂させる。

【0255】

D - (I) - (a) : 式中、R¹⁰及びR¹¹が両者とも-Hであり、かつR¹²及びR¹³が一緒になって=C F₂である化合物の合成

【化76】

10



【0256】

エストロンコアのC 17位における=C F₂基の導入は、当該技術分野でよく知られた反応である。例えば、Edwards 他（1990）は、フッ素化試薬としてF₂C P（O（Ph）₂）を使用し、又はホーナー反応では、F₂C P（O）（OEt）₂をフッ素化試薬として使用する [Schwarz 他（2001）]。更に、該反応は、国際特許出願W O 96 / 28462号内に記載される方法に従って実施することができる。C 3-ヒドロキシ官能の引き続いての脱保護は、標準的な技術を用いて達成することができる。

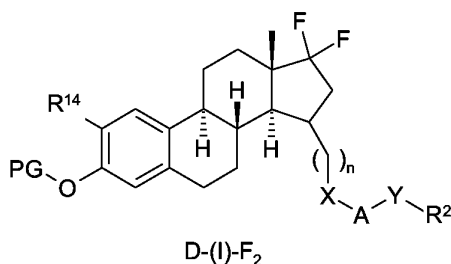
20

【0257】

D - (I) - (b) : 式中、R¹⁰及びR¹¹が両者とも-Hであり、かつR¹²及びR¹³が一緒になって個別に-Fである化合物の合成

【化77】

30

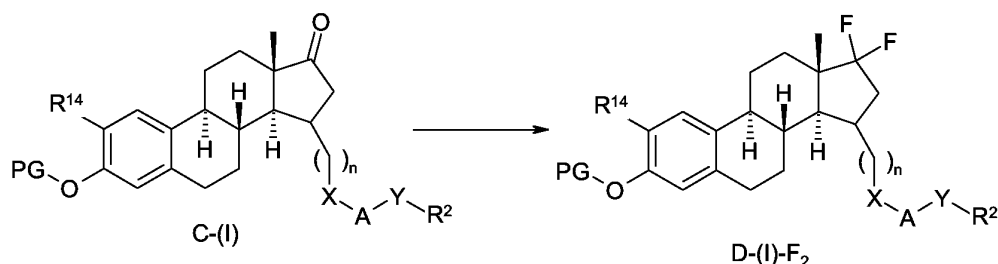


【0258】

反応スキーム：

【化78】

40



【0259】

エストロンコアのC 17原子の二フッ素化は、当該技術分野でよく知られた反応であり

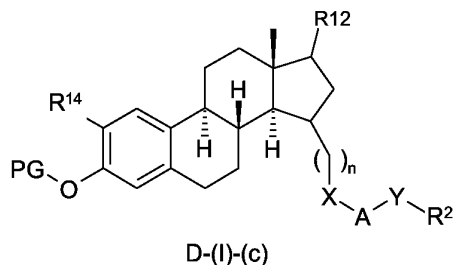
50

、そして米国特許US 3, 413, 321号及びUS 3, 347, 878号で既に開示されている。更に、エストロンコアのC17原子の二フッ素化は、DAST (N, N-ジエチルアミノスルフォトリフルオリド) 試薬を用いることで達成することができる [Liu 他 (1992)]。

【0260】

D-(I)-(c) : 式中、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{13} が全て-Hであり、かつ R^{12} が-F、 $-CF_3$ 及び $-CF_2H$ から選択される化合物の合成

【化79】

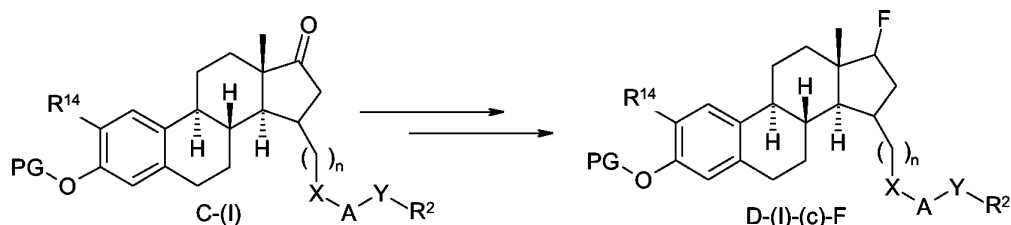


10

【0261】

1. R^{12} が-Fである場合

【化80】



20

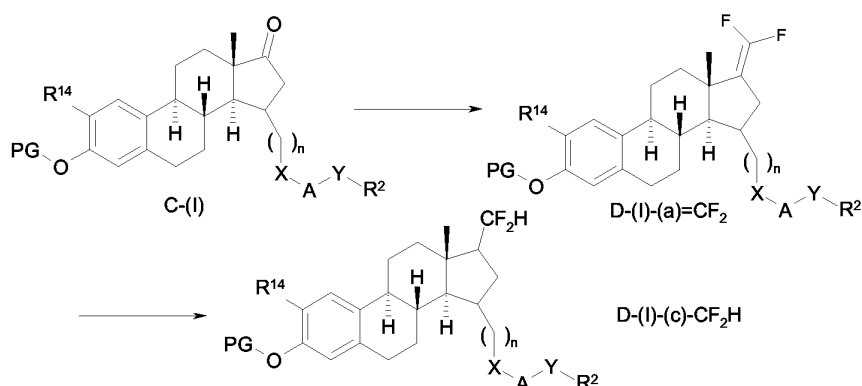
【0262】

エストロンコアのC17原子の一フッ素化は、当該技術分野でよく知られた反応であり、かつ米国特許US 3, 275, 623号の開示に従って実施できる。

【0263】

2. R^{12} が $-CF_2H$ である場合

【化81】



40

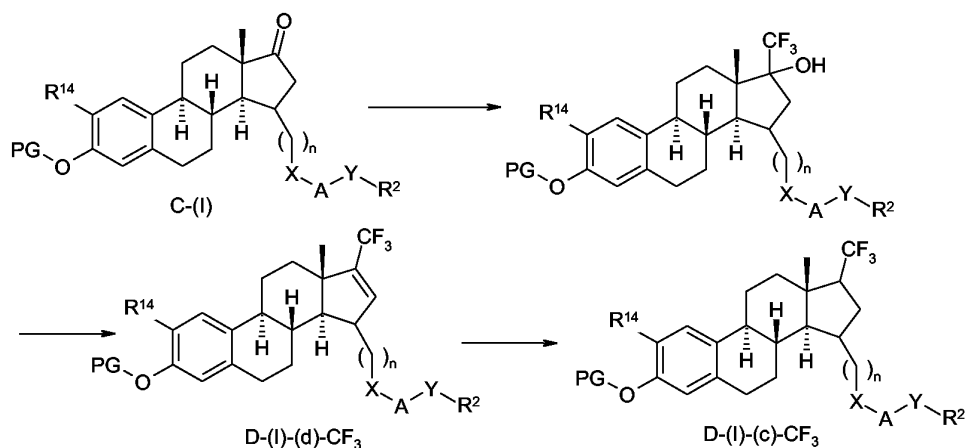
【0264】

一般式D-(I)-(c)- CF_2H の所望の化合物は、合成は上記のとおりである相応の17-ジフルオロメチレン置換された誘導体の水素化によって得ることができる。所望であれば、保護基は、引き続き除去される。

【0265】

3. R^{12} が $-CF_3$ である場合

【化 8 2】



10

【0 2 6 6】

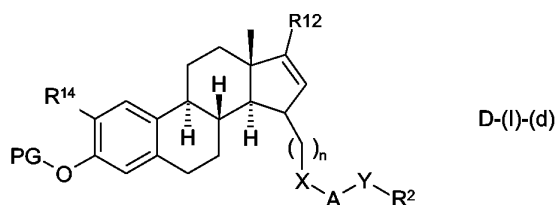
エストロンコアのC 1 7 位における $-CF_3$ 基の導入は、Wang & Ruan (1994) に従って実施することができる。次いで、C 1 6, C 1 7 位における二重結合は、酸性脱離によって導入され、そして一般式D-(I)-(d)- CF_3 の化合物が提供される。その不飽和誘導体を水素化によって変換することで、相応の飽和化合物とすることができる。所望であれば、保護基を引き続き除去して、3-ヒドロキシ官能を脱離させる。

20

【0 2 6 7】

D-(I)-(d)：式中、 R^{10} が $-H$ であり、 R^{11} が R^{13} と一緒に結合を形成し、かつ R^{12} が $-F$ 、 $-CF_3$ 及び $-CF_2H$ から選択される化合物の合成

【化 8 3】

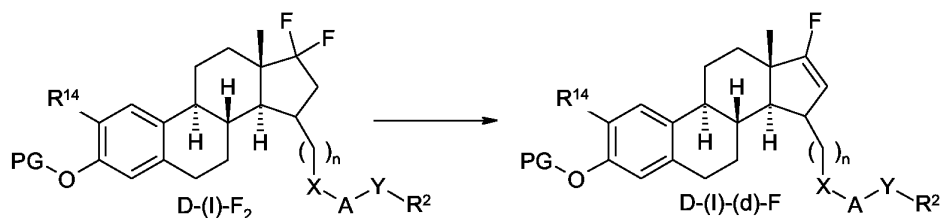


30

【0 2 6 8】

1. R^{12} が $-F$ である場合

【化 8 4】



40

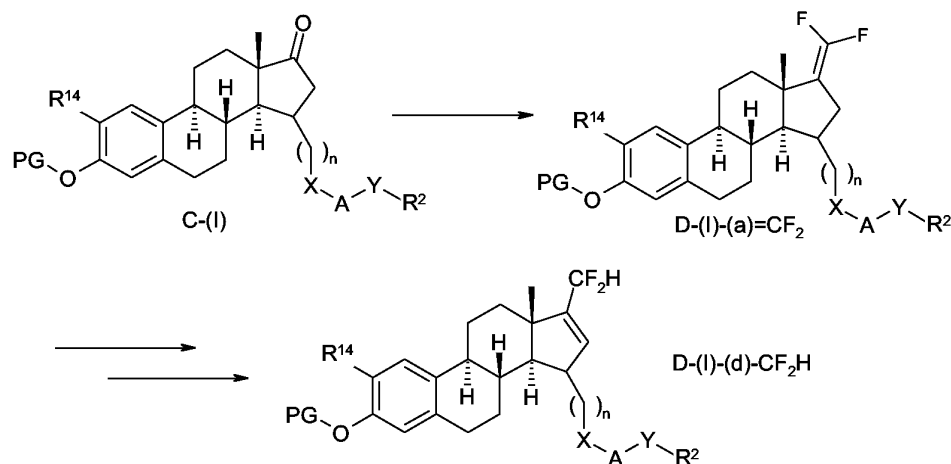
【0 2 6 9】

1 7-フッ素化された、1 6, 1 7-不飽和のエストロン誘導体は、合成が前記される、相応の1 7-二フッ素化合物から出発して、Liu他(1992)によって記載される方法に従って得ることができる。所望であれば、保護基は、引き続き除去することができる。

【0 2 7 0】

2. R^{12} が $-CF_2H$ である場合

【化 8 5】



10

【0271】

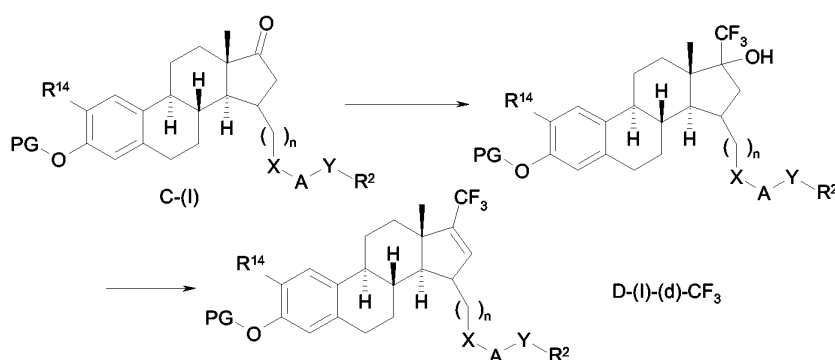
一般式 D-(I)-(d)-CF₂H の所望の化合物は、合成が前記された、相応の 17-ジフルオロメチレン置換された誘導体の二重結合の Pd 触媒による異性体化によって得ることができる。所望であれば、保護基は、引き続き除去することができる。

【0272】

3. R¹² が -CF₃ である場合

20

【化 8 6】



30

【0273】

エストロンコアの C17 位における -CF₃ 基の導入は、Wang & Ruan (1994) に従って実施することができる。次いで、C16, C17 位における二重結合は、酸性脱離によって導入され、そして一般式 D-(I)-(d)-CF₃ の 16, 17-不飽和エストロン誘導体が提供される。所望であれば、保護基を引き続き除去して、3-ヒドロキシ官能を脱離させる。

【0274】

工程 D-2、式中、置換基 R¹⁰、R¹¹、R¹² 及び R¹³ は、R¹⁰、R¹¹、R¹² 及び R¹³ が結合される炭素原子と一緒にあって、複素環式の 5 員もしくは 6 員の環を形成し、前記環は、部分不飽和もしくは芳香族であり、前記環は、N、O もしくは S から無関係に選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を含み、N 原子の数は、0、1、2 もしくは 3 であり、かつ O 及び S 原子の数は、それぞれ 0、1 もしくは 2 であり、その際、1 個のヘテロ原子は、ステロイドコアの C17 の炭素原子に直接的に結合されており、かつ前記環は、場合によりアルキル基で置換されている化合物について

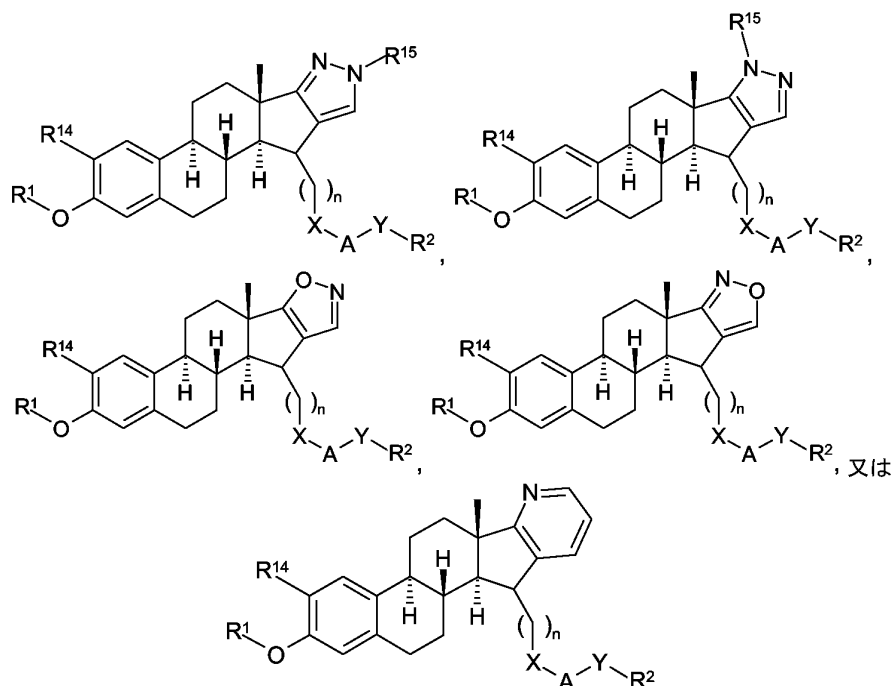
40

ステロイドコアの C16~C17 位における付加的な複素環式の環を有するエストロン誘導体の合成は、既に、国際特許出願 WO 2004/085457 号に開示されている；そこに示される合成スキームは、また、本発明の化合物を得るために、本発明の中間体にも適用できる。幾つかの反応を、以下に詳細に例示する。

50

【0275】

好ましくは、置換基 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が結合される炭素原子と一緒にあって、複素環式の 5 員もしくは 6 員の環を形成して、以下の式【化 87】



10

20

【式中、 R^{15} は、 $-H$ 又は $-C_1 \sim C_4$ -アルキルを表す】の 1 つの化合物が提供される。

【0276】

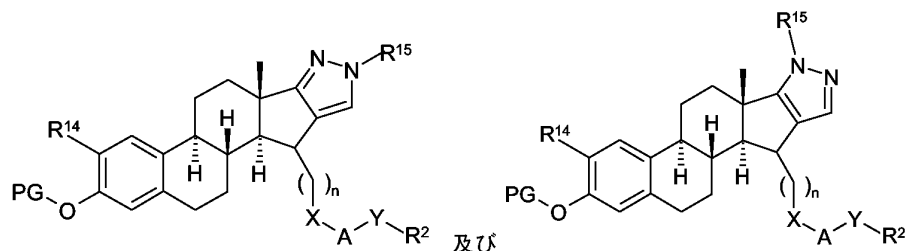
幾つかの D- (I I) 化合物の合成のために、そしてライブラリー合成を可能にするために、"工程 C - C15 側鎖の導入"で説明した幾つかの反応工程を、複素環式の環系を導入した後に実施する必要がある。典型的な筋書きは、 R^{14} 残基を C2 位に場合により導入した後に、15, 16-不飽和中間体 (X) が製造されるということである。前記中間体を、更に誘導体化させて、好適な酸中間体、アルコール中間体、アミド中間体又はアルケニル中間体 ("構成単位") とする。次いで、その複素環式の環系を、D 環に結合された C16 ~ C17 炭素原子を含んで、WO2004/085457 号による合成スキームを使用して又は以下に記載されるようにして導入する。次いで、こうして得られる中間体を、C15 側鎖の更なる修飾並びに R2 / R4 置換基の導入のために使用する。最後に、C3 位の如何なる保護基も開裂させる。

30

【0277】

D- (I I) - (a) 及び D- (I I) - (b) : 式 D- (I I) - (a) 及び D- (I I) - (b) の化合物の合成

【化 88】



40

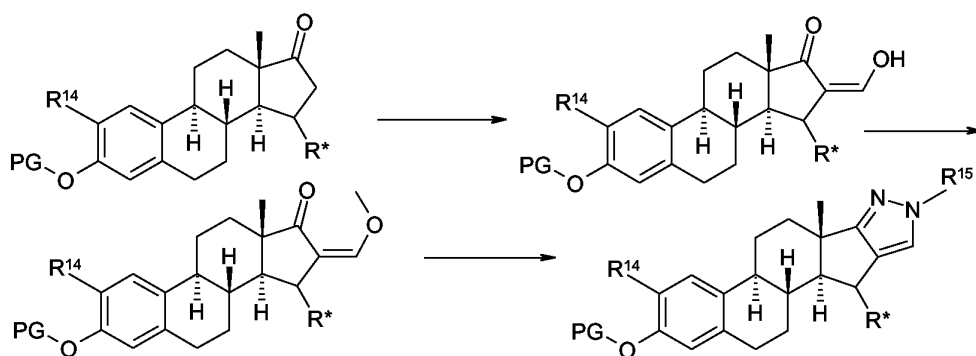
【0278】

ピラゾール単位は、ステロイド化学において公知であり、そして以下の D- (I I) - (a) についてのスキームに示されるように 3 工程で構築される。

50

【0279】

【化89】



10

【0280】

R^* 残基は、完全に導入されたC15側鎖 $-(CH_2)_n-X-A-Y-R_2$ を表すか、又は中間体側鎖、例えば $-CH_2-CH=CH_2$ もしくは $-CH_2-CH_2-CH_2-CH=C$
 H_2 を表すことがある（前記のアルケニル側鎖の導入及び更なる修飾についてのスキーム
 7B及び7Cを参照のこと）。

【0281】

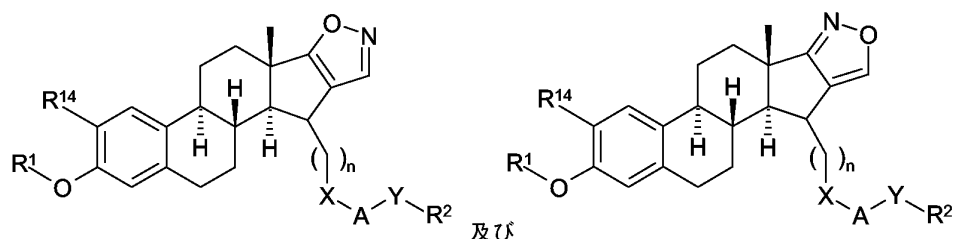
まず、 α -ヒドロキシメチレン部を、NaOMe（又はNaH）及びエチルホルメート
 を用いて導入する [Wolfling他（2003）、Oda他（1989）、Schneider他（1983）]。K₂CO₃及びMeIでのメチル化（WO2004/085
 457号）又はMeOH及びCeCl₃でのメチル化 [Akanni & Marples（
 1993）] の後に、該環を、好適なヒドラジン又はアルキルヒドラジン、例えばメチル
 ヒドラジンで閉環する [Xenos & Catsoulacos（1985）]。選択的に
 、メチルピラジンを、メトキシメチレン化合物からヒドラジンをを用いて、引き続きMeI
 でのアルキル化を行って構築する。

20

【0282】

D-(II)-(c) 及び D-(II)-(d)：式D-(II)-(c) 及び D-(
 II)-(d) の化合物の合成

【化90】



30

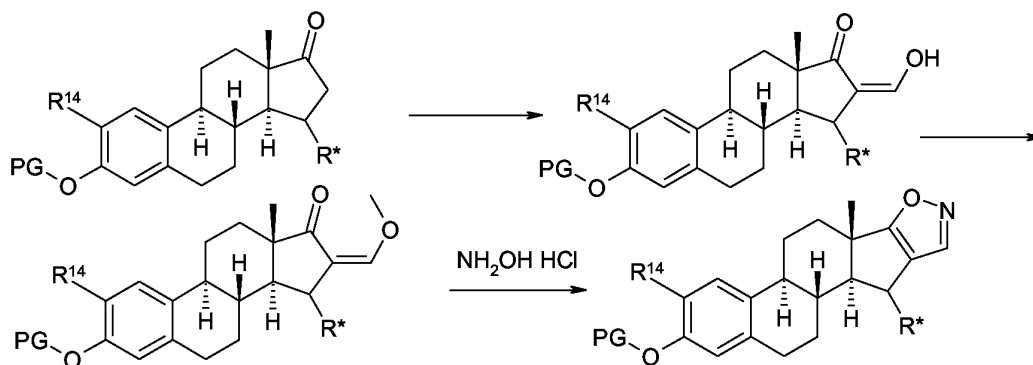
【0283】

ステロイドコアのD環に結合された複素環としてのイソオキサゾール基の導入は、相応
 のピラゾール誘導体の合成に従って達成でき、そして以下のD-(II)-(c/d) に
 ついてのスキームに示されるように3工程で構築される。

40

【0284】

【化 9 1】



10

【0285】

R* 残基は、完全に導入された C15 側鎖 $-(CH_2)_n-X-A-Y-R_2$ を表すか、又は中間体側鎖、例えば $-CH_2-CH=CH_2$ もしくは $-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH_2$ を表すことがある（前記のアルケニル側鎖の導入及び更なる修飾についてのスキーム 7B 及び 7C を参照のこと）。

【0286】

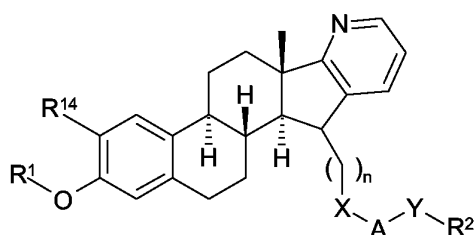
まず、 α -ヒドロキシメチレン部を、NaOMe（又は NaH）及びエチルホルメートを用いて導入する [Wolfling 他（2003）、Oda 他（1989）、Schneider 他（1983）]。K₂CO₃ 及び MeI でのメチル化（WO2004/085457 号 A2）又は MeOH 及び CeCl₃ でのメチル化 [Akanni & Marples（1993）] の後に、該環を、好適なヒドロキシルアミンで閉環する。

20

【0287】

D-(II)-(e)：式 D-(II)-(e) の化合物の合成

【化 9 2】



30

【0288】

ステロイドコアの D 環に結合されたピリジン環を有する C15 エストロン誘導体の合成は、国際特許出願 WO2004/085457 号に完全に開示されている。

【0289】

工程 E — R1 残基の修飾

R1 が $-H$ 又は場合により置換された $-C_1 \sim C_6$ -アルキル、フェニル又は $-C_1 \sim C_6$ -アルキルフェニルである場合において、その置換基は、既に、R1 = H、R1 = メチル及び R1 = ベンジルについて説明される中間体の合成の間に導入されていてよい。3-OH 官能をスルファメート基、カルバメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基、ホスフェート基又はスルフェート基に更に修飾する場合においては、これは以下の反応の 1 つによって達成できる。

40

【0290】

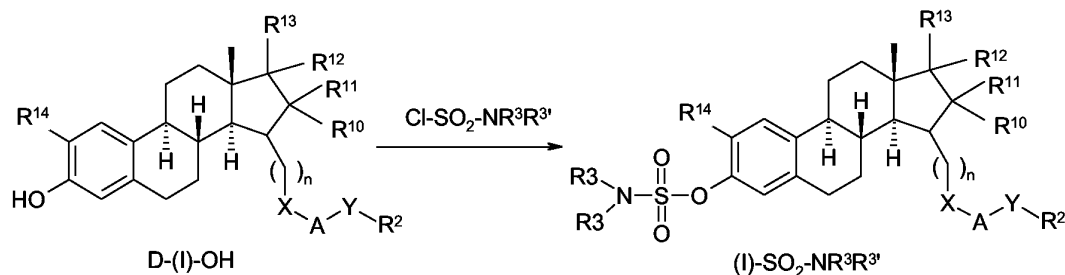
スルファメート化合物の製造

本発明のスルファメート化合物は、遊離の 3-OH 基を有する相応に置換された一般式 D-(I) のエストロン誘導体と、一般式 R³R^{3'}NSO₂Cl の好適なスルファモイルクロリドとを反応させることによって製造することができる。

【0291】

50

【化 9 3】



10

【0292】

該反応を実施するための典型的な条件は、以下の通りである。水素化ナトリウム及び塩化スルファモイルを、アルコール D (I) -OH を無水ジメチルホルムアミド中に溶かした攪拌された溶液に 0℃ で添加する。引き続き、該反応物を、室温に加温させ、その後に、攪拌を更に 24 時間にわたり継続する。該反応混合物を、重炭酸ナトリウムの冷飽和溶液に注ぎ、そして得られた水相を、DCMe で抽出する。合した有機抽出物を、無水 MgSO₄ 上で乾燥させる。濾過に引き続き真空中での溶剤蒸発と、トルエンとの同時蒸発により、粗製残留物が得られ、それを更にフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

【0293】

20

選択的に、塩化スルファモイル (1 ミリモル) を、アルコール D (I) -OH (0.5 ミリモル) を無水の N, N-ジメチルアセトアミド (0.75 ml) 中に溶かした攪拌された溶液に 0℃ で添加した。該混合物を、室温で 3 時間攪拌し、そして次いで冷ブライン (10 ml) 中に注いだ。得られた混合物を、EtOAc (3 × 10 ml) で抽出し、合した有機層を、ブライン (10 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、そして減圧下で濃縮させた。生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

【0294】

必要であれば、アルコール D (I) -OH 中の官能基を、公知のように保護し、そして 1 つ以上の保護基を反応の最後に除去してよい。有利には、スルフェート化合物は、Page 他 (1990) の教示に従って製造される。

30

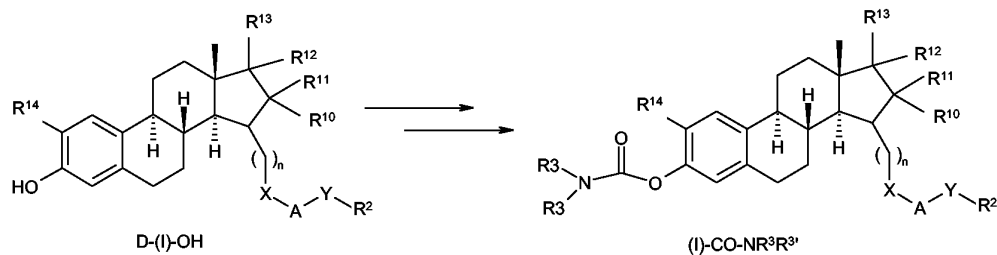
【0295】

カルバメート化合物の製造

本発明のカルバメート化合物は、遊離の 3-OH 基を有する相応して置換された一般式 D-(I) のエストロン誘導体の誘導体化によって製造することができる。

【0296】

【化 9 4】



40

【0297】

該反応を実施するための典型的な条件は、以下の通りである。1 当量のエストロン誘導体 D-(I) -OH、3 当量の N-メチルモルホリン及び 1/3 当量のトリホスゲンを、DSM 中に溶解させ、そして 0℃ で 30 分間攪拌した。次いで、1 当量の所望のアミンを添加し、そして該反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。次いで、該反応混合物を、1

50

Mの NaHCO_3 を添加することによってクエンチングした。有機層を分離し、そして1 Mの KHSO_4 及び1 Mの NaCl で抽出した。 Na_2SO_4 上で乾燥させた後に、その溶液を蒸発乾涸させ、そしてカラムクロマトグラフィーによって精製した。必要であれば、アルコールD(I)-OH中の官能基を、公知のように保護し、そして1つ以上の保護基を反応の最後に除去してよい。

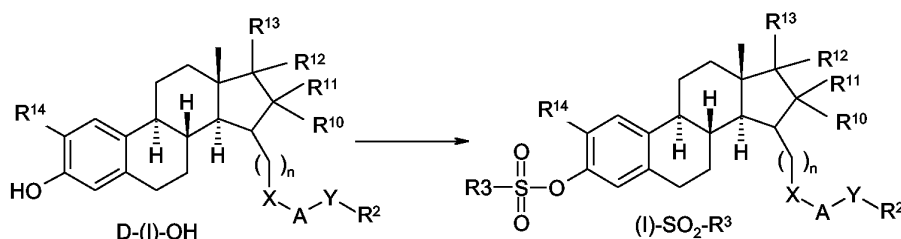
【0298】

スルホネート化合物の製造

本発明のスルホネート化合物は、相応して置換されたエストロン誘導体から出発して、かつ適宜、Page他(1990)と公表された国際特許出願WO93/05063号の教示を組み合わせることによって製造することができる。

【0299】

【化95】



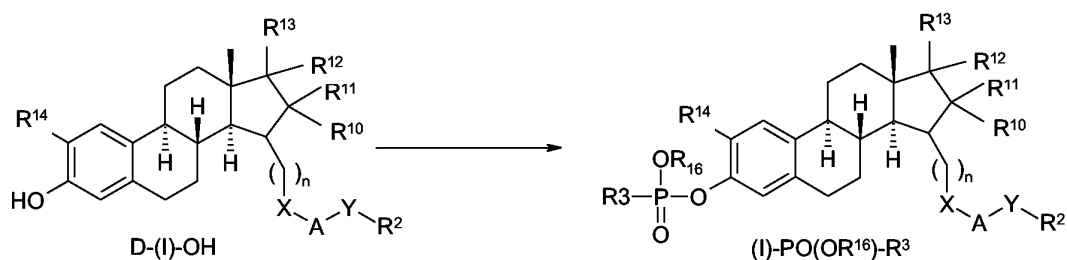
【0300】

ホスホネート化合物の製造

本発明のホスホネート化合物は、相応して置換されたエストロン誘導体から出発して、かつ適宜、Page他(1990)と公表された国際特許出願WO93/05063号の教示を組み合わせることによって製造することができる。

【0301】

【化96】



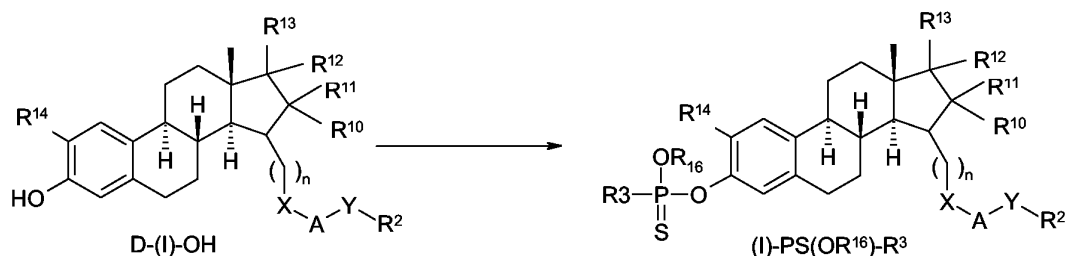
【0302】

チオホスホネート化合物の製造

本発明のチオホスホネート化合物は、相応して置換されたエストロン誘導体から出発して、かつ適宜、Page他(1990)と公表された国際特許出願WO93/05063号の教示を組み合わせることによって製造することができる。

【0303】

【化97】



10

20

30

40

50

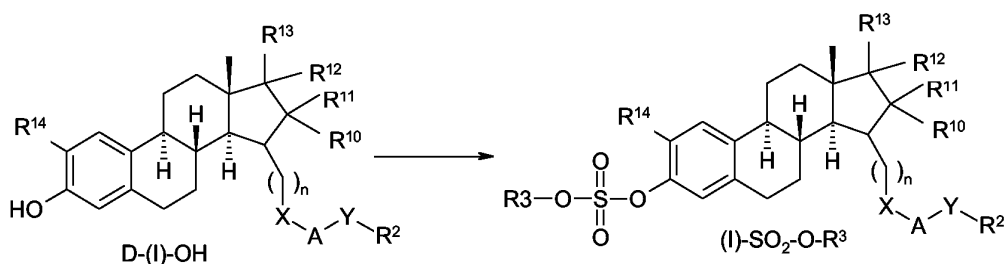
【0304】

スルフェート化合物の製造

本発明のスルフェート化合物は、相応して置換されたエストロン誘導体から出発して、公知の硫酸化試薬、例えば三酸化硫黄とルイス塩基、例えばトリエチルアミン（例えば $\text{SO}_3^* \text{Et}_3\text{N}$ ）、DMFもしくはピリジンとの錯体を使用して製造することができる。

【0305】

【化98】



10

【0306】

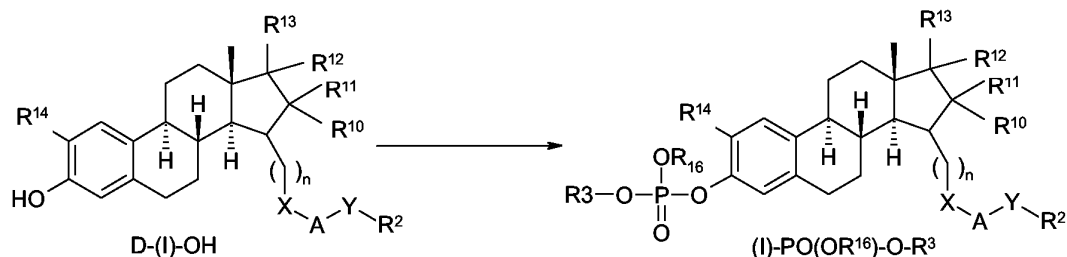
ホスフェート化合物の製造

本発明のホスフェート化合物は、相応して置換されたエストロン誘導体から出発して、例えばホスホラミダイト化学又はピロリン酸四塩化物での処理を使用したリン酸化によって製造することができる。

20

【0307】

【化99】



30

【0308】

実験

本発明の化合物の製造の実施例を、以下の詳細な合成方法で提供する。以下の化合物の表において、それぞれの化合物の合成は、これらの例示した製造工程に戻り参照される。

【0309】

単独の化合物の合成並びにコンビナトリアル合成において、全ての反応物は、特に記載がない限り、磁力を用いて攪拌されるか又はオービタルシェイカーで振盪した。感受性の液体及び溶液は、シリンジ又はカニューレを介して移し、そして反応容器にゴム隔膜を通じて導入し、これらの場合に、反応は、乾燥アルゴン又は乾燥窒素の陽圧下で実施した。工業等級の試薬及び溶剤は、更に精製をせずに使用した。

40

【0310】

特に記載がない限り、用語"減圧下の濃縮"は、Buchi型又はHeidolph型の回転蒸発器 ("Rotavapor") 又は真空遠心分離器 ("GeneVac"又は"Christalpa RVC") を約15mmHgで使用することを指す。全ての温度は、逆修正なく摂氏温度 (°C) で報告する。特に記載がない限り、全ての部及びパーセンテージは、容量に対するものである。

【0311】

薄層クロマトグラフィー (TLC) は、Merck (登録商標) のプレコート済みのガラス背面シリカゲル (pre-coated glass-backed silica gel) もしくはアルミニウムシート60A F-254 250 µmプレート上で実施し

50

た。プレートの可視化は、以下の技術の1つ以上によって実施した：(a) 紫外線照射 (254 nm又は266 nm)、(b) ヨウ素蒸気への暴露、(c) シュリットラー試薬でのプレートの噴霧に引き続いての加熱、(d) プレートのアニスアルデヒド溶液での噴霧に引き続いての加熱、及び／又は(e) プレートのRauxz試薬溶液での噴霧に引き続いての加熱。カラムクロマトグラフィー(フラッシュクロマトグラフィー)は、230～630メッシュのICN, SiliTech 60A シリカゲルを使用して実施した。

【0312】

融点(mp)は、Reichert社製のThermovar型の融点装置又はMettler社製のDSC822型の自動融点装置を使用して測定し、修正しなかった。

【0313】

フーリエ変換型赤外スペクトルは、パーキン・エルマー社製の分光測定器を使用して得た。

【0314】

プロトン(^1H)核磁気共鳴(NMR)スペクトルは、Bruker社製のARX(400 MHz)型又はBruker社製のADVANCE(500 MHz)型の分光測定器で、標準として Me_4Si (δ 0.00)又は残留プロトン化溶剤(CHCl_3 δ 7.26; CHD_2OD δ 3.30; $\text{DMSO}-d_5$ δ 2.50)のいずれかを用いて測定した。炭素(^{13}C)NMRスペクトルは、Bruker社製のARX(100 MHz)型又はBruker社製のADVANCE(126 MHz)型の分光測定器で、標準として Me_4Si (δ 0.00)又は溶剤(CDCl_3 δ 77.05; CD_3OD δ 49.0; $\text{DMSO}-d_6$ δ 39.45)のいずれかを用いて測定した。

【0315】

HPLC電子スプレー質量スペクトル(HPLC ES-MS)は、以下の方法と装置を使用して得られた。サンプルを、逆相高圧液体クロマトグラフィー(RP-HPLC)と四重極MSと接続したものによって分離した。HPLCは、1000 μl /分の流速で、XterraMS C18型カラム(4.6 mm、長さ50 mm、粒度2.5 μm)又はPhenomenex Luna C18(2)型の30*4.6 mmカラムを使用して実施した。ほとんどのサンプルについて、0%溶出剤Bから95%溶出剤Bまでのグラジエントを、10分で行い、その際、溶出剤Aは、水、10 mMの酢酸アンモニウム(pH 5)+5%アセトニトリルからなり、溶出剤Bは、アセトニトリルからなる。以下の2つの異なる設定を使用した：1. Waters社製のAlliance 2795型とWaters社製のZQ MSと、Waters社製の2996型のダイオードアレイ検出器(DAD)と、蒸発光散乱検出器(ELSD、EL-ELS1000、Polymer Labs社)とを接続したもの。イオン化：電子スプレイのポジティブモードとネガティブモードES+/-; 又は2. LC200型ポンプ(PE)とAPI100 MS(Applied Biosystems Sciex)、可変波長検出器、Waters社製の2487(225 nmに設定)と、ELSD(Sedex75)とを接続したもの、ES+。両方の設定型において、スペクトルは、 m/z 100～800又は100～900の走査範囲で走査した。

【0316】

ガスクロマトグラフィー質量スペクトル(GC-MS)分析は、Agilent社製の6890型のガスクロマトグラフにDB-5MSカラム(0.25内径、長さ30 m)とAgilent社製の5973 MSD型の四重極検出器(70 eVでの電子衝撃(EI)でのイオン化; ソース温度230 $^{\circ}\text{C}$)を取り付けたもので実施した。

【0317】

元素分析は、VarioEL元素分析器(Elementar Analysensystem)によって、C、H及びNの測定について行った。アセトアニリドを、コンディショニングと較正のために使用した。

【0318】

化合物のNMRスペクトル、LRMS、元素分析及びHRMSは、指定された構造と一

10

20

30

40

50

致した。

【0319】

中間体

1. 式(V)のステロイドコアのC2位で置換されたエストロン誘導体(工程A)

3-ベンジルオキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-2, 17 β -ジオール(V-C2-A)

3-ベンジルオキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-2, 17-ジオールを、エストラジオールから出発して、ヒドロキシ側鎖をC2位に導入することによって、Ra o他(2002)によって記載されるように製造した。そこでは、フリース転位とバイヤー・ビリガー反応が使用される。

10

【0320】

詳細な合成

エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-3, 17 β -ジオール ジアセテート(C2-2):

N₂雰囲気下で、Ac₂O(375ml、3.993mol)を、20分間で、エストラジオール(150g、0.551mol)をピリジン(1500ml)中に溶かした溶液に滴加した。得られた澄明な無色の溶液を、室温で一晩攪拌した。次いで、該反応混合物を、0℃に冷却し、そしてMeOH(375ml)を25分間で滴加した。該反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで室温に加温し、そして真空中で濃縮した。残留物を、高温のMeOHから再結晶化させることで、(C2-2)(176g、90%)が白色の結晶として得られた。

20

【0321】

2-アセチル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-3, 17 β -ジオール 17-アセテート(C2-3):

N₂雰囲気下で、ZrCl₄(530g、2.27mol)を、(C2-2)(176g、0.493mol)をDCM(13l)中に溶かした溶液に1回で添加した。得られた混濁した黄色の混合物を、室温で48時間にわたり攪拌した。該反応混合物を、0℃にまで冷却し、氷水(3l)を添加し、そして該混合物を、室温にまで一晩加温させた。該混合物を、H₂O、飽和NaHCO₃(水性)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させることで、(C2-3)(167g、95%)が黄色の粉末として得られた。

30

【0322】

2-アセチル-3-ベンジルオキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17 β -ジオール 17-アセテート(C2-4):

N₂雰囲気下で、K₂CO₃(97g、0.702mol)を、(C2-3)(167g、0.468mol)、臭化ベンジル(61.6ml、0.515mol)及び18-クラウン-6(4.7g、0.018mol)をアセトン(1l)中に溶かした溶液に1回で添加した。T_{intern}=56℃で108時間後に、該反応混合物を室温に冷却させ、H₂Oに注ぎ、1時間攪拌し、その後に、混濁した混合物を、ガラスフリットフィルタを介して濾過した。残留物をH₂Oで洗浄し、そして真空中で乾燥させることで、(C2-4)(209g、100%)が褐色の固体として得られた。

40

【0323】

3-ベンジルオキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-2, 17 β -ジオール ジアセテート(C2-5):

N₂雰囲気下で、NaH₂PO₄(2.496mol)を、C2-4(167g、0.468mol)をDCM(7l)中に溶かした溶液に添加した。次いで、m-CPBA(H₂Oで75%、0.889mol)を、10分間で滴加した。得られた混濁した混合物を、室温で一晩攪拌した。該反応混合物を、H₂O中に注ぎ、そして得られた混合物を1時間にわたり攪拌した。有機層を単離し、そして水層を、DCMで抽出した。合した有機層を、H₂O、10%のNa₂SO₃(水性)、半飽和NaHCO₃(水性)、ブラインで洗浄し、

50

Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮することで、C2-5 (247 g、定量的)が澄明な黄色の粉末として得られた。

【0324】

3-ベンジルオキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-2, 17β-ジオール (V-C2-A) :

KOH (4.46 モル) を H_2O (5 l) 中に溶かした溶液を、(C2-5) (511 g、1.181 モル) を THF (5 l) 及び MeOH (5 l) 中に溶かした溶液に添加した。得られた混合物を、 $T_{\text{intern}} = 65^\circ\text{C}$ で一晩攪拌し、そして次いで室温にまで冷却させた。該反応混合物を、濃縮HAcでpH4にまで酸性化し、そして H_2O 及びEtOAc (1:3)で希釈した。有機層を単離し、そして水層を、EtOAcで抽出した。合した有機層を、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮することで、358 gの褐色の固体が得られた。その固体を、TBME (2 L)で2時間擦り、ガラスフリットフィルタ (P2)を介して濾過し、そして残留物をTBMEで洗浄し、次いでアセトンで洗浄し、そして真空中で乾燥させることで、(C2-A) (256 g)がオフホワイト色の固体として得られた。合した濾液を真空中で濃縮することで、125 gの褐色の樹脂が得られた。その樹脂を、DCM中に溶解させ、 SiO_2 に適用し、そしてDCM: NH_3 (7 N、MeOH中) = 97.5:2.5で溶出させることで、76 gの黄色の固体 ($R_f = 0.39$)が得られた。その固体を、TBME (250 ml)で擦り、ガラスフリットフィルタ (P4)を介して濾過した。その残留物を、DCMで洗浄し、そして真空中で乾燥させることで、(V-C2-A) (15.4 g)がオフホワイト色の固体として得られた。全収率: 61%。

10

20

【0325】

3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17オン (V-C2-B) :

3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17オンを、(V-C2-A)から出発して、Rao他 (2002)によって記載され、US 6,043,236号内に記載される方法に従って製造した。

【0326】

詳細な合成

3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17オン (C2-6) :

30

N_2 雰囲気下で、LiOH· H_2O (16.2 g、0.386 モル) を、(V-C2-A) (118 g、0.312 モル) を THF (1.5 l) 中に溶かした溶液に添加した。 Me_2SO_4 (0.350 モル) を添加した後に、得られた混合物を、 55°C で3時間攪拌した。該混合物を、室温に一晩冷却させ、真空中で濃縮し、そして残留物をDCM中に溶解させた。有機層を、 H_2O 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮することで、(C2-6) (115 g、94%)が橙色の樹脂として得られた。

【0327】

3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17オン (V-C2-B) :

40

(C2-6) (118 g、0.301 モル) と TPAP (0.014 モル) をアセトン (2 l) 中に入れた混合物に、NMO (0.448 モル) を少しずつ添加した。得られた混合物を、室温で一晩攪拌し、そして場合によりセライトを介して濾過した。濾液/反応混合物を、真空中で濃縮することで、128 gの黒色の固体が得られた。その固体を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、DCMを使用)によって精製することで、(V-C2-B) (97 g、83%)が淡黄色の固体 ($R_f = 0.78$)として得られた。

【0328】

3-ベンジルオキシ-2-エチル-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17オン (V-C2-C) :

50

3-ベンジルオキシ-2-エチル-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17オンを、(C2-4) から出発して、エチル側鎖を得るためにWolff-Kishner還元を実施することによって製造した。C17ヒドロキシ官能の酸化は、TPAP酸化によって、Ley他(1994)の方法を用いて達成された。選択的に、3-ベンジルオキシ-2-エチル-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17-オンを、(C2-3) から出発して、Pd/C及びH₂との反応によって達成されるアシル官能の還元[Gonzalez他(1982)]と、引き続いての3-ヒドロキシ官能のベンジル化と、C17ヒドロキシ官能の脱保護と、TPAP酸化とによって製造した。

【0329】

詳細な合成

3-ベンジルオキシ-2-エチル-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17β-オール (C2-7) :

ベンジル保護されたアシルケトン (C2-4) (765 g、1.71モル) に、ジエチレングリコール (1900 ml)、KOH (5.14モル) 及びH₂NNH₂*H₂Oを添加した。該混合物を、120~140℃に一晩加熱した。ディーン・スタークトラップを配置し、そして水とH₂NNH₂*H₂Oを蒸留によって反応混合物を190℃に加熱することによって除去した。NMR分析により完全な変換が示された後に、該混合物を50℃に冷却し、そして水(3 l)を添加した。該混合物は、非常に濃厚になり、攪拌できなかった。溶解された部分を、水(15 l)及びEtOAc(5 l)の混合物中に注ぎ、そして粘着性の油状物をまずEtOAc(5 l)中に溶解させ、そして次いで前記混合物に添加した。層を分離させ、そして有機層を水で洗浄し、そして濃縮することで、(C2-7) (543 g、81%) が橙色/黄色の油状物として得られ、それは放置により固化した。

【0330】

3-ベンジルオキシ-2-エチル-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17オン (V-C2-C) :

アルコール (C2-7) (433 g、1.39モル) 及び粉末化された4 Åのモレキュラーシーブ(695 g、500 mg/ミリモル)をDCM(2.7 l) 中に入れたものを、氷浴で冷却させ、そしてTPAP(19.5 g、55.6ミリモル、4モル%)を添加した。NMO(2.09モル)を、氷/水冷却下で添加した。3時間後に、該反応混合物を、SiO₂(DCM)を介して濾過し、そして黒色のフラクション(TPAP) 前の全てのフラクションを回収した。DCMを濃縮することで、ケトン (V-C2-C) (465 g、86%) が黄色の固体として得られた。

【0331】

3-ベンジルオキシ-2-エトキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17オン (V-C2-D) :

3-ベンジルオキシ-2-(2-メトキシ-エトキシ)-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17オン (V-C2-E) :

第一工程において、3-ベンジルオキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-2, 17β-ジオール (C2-A) の2-ヒドロキシ官能を、硫酸エチル及びLiOH又はメトキシエタノールを用いてミツノブ条件下でアルキル化した。引き続き、そのアルコールを、TPAP及びNMOで酸化させることで、相応のエストロン誘導体とした。

【0332】

詳細な合成

3-ベンジルオキシ-2-エトキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17β-オール (C2-8) :

中間体 (V-C2-A) (15.0 g、39.68ミリモル) を、THF (250 ml) 中にN₂雰囲気下で溶解させた。LiOH(47.62ミリモル) 及びEt₂SO₄(43.65ミリモル) を添加した。該混合物を、55℃で5時間加熱し、次いで室温に冷却し、そして48時間攪拌した。該混合物を、真空中で濃縮した。DCMを添加し、そして有機層を、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空中で濃縮する

ことで、21.7 gの帯緑色の半固体が得られた。該混合物を、THF中にN₂雰囲気下で溶解させた。LiOH (0.8 g) 及びEt₂SO₄ (2.0 ml) を添加した。該混合物を加熱還流させ、そして週末にわたって再還流させた。該混合物を、真空中で濃縮した。DCMを添加し、そして有機層を、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空中で濃縮することで、16.7 g (41.07ミリモル、定量的)の褐色の油状物が得られた。ペンタンを添加し、そして形成された固体を濾過することで、13.5 g (C2-8) (84%) が白色の固体として得られた。

【0333】

3-ベンジルオキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17β-オール (C2-9) :

10

中間体(V-C2-A) (15.0 g、39.68ミリモル)、PPh₃ (79.37ミリモル) 及びメトキシエタノール (79.37ミリモル) を、DCM (500 ml) 中に懸濁させ、そして氷/水浴中で、N₂雰囲気下で冷却させた。DIAD (79.37ミリモル) を、5℃未満で1時間において滴加した。添加後に、澄明な溶液が形成され、それを室温に一晩加温した。その溶液を真空中で濃縮することで、58.8 gの濃厚な褐色の油状物が得られた。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、溶出剤DCM~DCM中1% MeOH) により精製することで、34 gの濃厚な油状物が得られた。カラムクロマトグラフィーを介した第二の精製を実施した (SiO₂、溶出剤10% EtOAc~ヘプタン中50% EtOAc)。2つのフラクション、7.61 g (44%) の純粋な生成物と5.3 gを回収し、それをカラムクロマトグラフィーを介して精製することで、3.1 g (18%) が得られた。両方のフラクションを混合することで、10.8 g (C2-9) (62%) が白色の粉末として得られた。

20

【0334】

3-ベンジルオキシ-2-エトキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17オン (V-C2-D) :

化合物(V-C2-D) (11.8 g、29.6ミリモル、89%) は、黄色の固体として、アルコール (C2-8) (13.5 g、33.25ミリモル) から、(V-C2-B) について記載される方法に従って得られた。

【0335】

3-ベンジルオキシ-2-(2-メトキシ-エトキシ)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17オン (V-C2-E) :

30

化合物(V-C2-E) (11.6 g、26.8ミリモル) は、白色の固体として、アルコール (C2-9) (10.8 g、24.54ミリモル) から、(V-C2-B) について記載される方法に従って得られた。

【0336】

3-ベンジルオキシ-2-(2-メトキシ-エトキシ)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17オン (V-C2-F) :

構成単位V-C2-Fを、中間体の2-アセチル-3-ベンジルオキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17β-オール 17-アセテート (C2-4) から出発して製造した。

40

【0337】

2-アセチル-3-ベンジルオキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17β-オール (C2-10) :

化合物(C2-4) (119 g、266ミリモル) を、THF (500 ml) 及びMeOH (500 ml) の混合物中に、N₂雰囲気下で溶解させた。KOH (1.06モル) を水 (1 l) 中に溶かした溶液を添加した。該反応混合物を、75℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後に、該混合物のpHを、HAcを使用して4に調整した。水で希釈した後に、水層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮し、トルエンでストリッピングし、そして再び真空中で乾燥させることで、化合物(C2-10) (70.0 g、173.0ミリモル、65%) が黄色のシロップ状物とし

50

て得られた。

【0338】

3-ベンジルオキシ-2-(2-メトキシ-1-オキソエチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17β-オール(C2-10)：

化合物C2-10(70g、173ミリモル)を、ジエチルエーテル(21)中に懸濁させ、そして臭素(363ミリモル)を、0℃でN₂雰囲気下で滴加した。該反応混合物を、周囲温度で14時間攪拌した。溶剤を真空中で除去し、そして残留物をMeOH中に懸濁させた。ナトリウムメトキシド(173ミリモル)を添加し、そして該反応混合物を室温で72時間攪拌した。これを、水中に注ぎ、濃塩酸水で酸性化させ、そして水層をDCMで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空中で濃縮させた。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘプタン/EtOAc 2/1~0/100 段階的)を介して、化合物C2-11(14.3g、32.9ミリモル、19%)が単離された。

10

【0339】

3-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17β-オール(C2-12)：

活性炭上パラジウム(10%、15g)を、水(175ml)中にN₂雰囲気下で懸濁させ、そして化合物C2-11(14.3g、32.9ミリモル)をTHF(175ml)及びt-ブタノール(175ml)中に溶かした溶液に添加した。H₂を周囲圧力で適用し、そして該反応混合物を、周囲温度で80時間攪拌した。該反応混合物をセライトを介して濾過し、そして濾過ケーキをエタノールで洗浄した。濾液を、真空中で濃縮することで、粗製の化合物C2-12(8.3g、25.1ミリモル、77%)が得られた。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘプタン/EtOAc=3/1~1/2 段階的)による精製後に、純粋なC2-12(3.6g、10.89ミリモル、33%)が単離された。

20

【0340】

3-ベンジルオキシ-2-(2-メトキシエチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17β-オール(C2-13)：

化合物C2-12(3.6g、10.89ミリモル)を、アセトン(30ml)中にN₂雰囲気下で溶解させた。引き続き、臭化ベンジル(21.78モル)、無水K₂CO₃(21.78ミリモル)及び18-クラウン-6(290mg、1.09ミリモル)を添加した。該反応混合物を、24時間(65℃外部)にわたり還流させ、そして室温に冷却させた。該混合物を水(150ml)中に注ぎ、そして1時間攪拌した。水層を分離し、そしてトルエンで抽出した。合した有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空中で蒸発させることで、化合物C2-13(4.92g、最大10.89ミリモル、定量的)が帯黄色の固体として残留した。

30

【0341】

3-ベンジルオキシ-2-(2-メトキシエチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン(V-C2-F)：

化合物V-C2-F(3.43g、8.19ミリモル、70%)は、淡色の固体として、アルコールC2-13(4.92g、最大10.89ミリモル)から、(V-C2-B)について記載される方法に従って得られた。

40

【0342】

3-ベンジルオキシ-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17オン(V-C2-G)：

3-ベンジルオキシ-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17オンを、エストラジオールから出発して、C2位にプロピオネート側鎖を導入することによって、Rao他(2002)によって記載されるように、フリース転位を使用して製造した。次いで、そのケト官能を、Pd/C及びH₂との反応[Gonzalez他(1982)]によって還元して、プロピル側鎖が得られる。C17ヒドロキシ官能の引き続い

50

ての酸化は、TPAP酸化によって、Ley他（1994）の方法を用いて達成された。

【0343】

詳細な合成

エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-3, 17β-ジオール ジプロピオン酸エステル(C2-14) :

エストラジオール(200 g、0.734モル)を、ピリジン(2 l)中にN₂雰囲気下で溶解させた。無水プロピオン酸(344 g、2.64モル)を添加した。該反応混合物を、周囲温度で、反応が完了するまで攪拌した。該反応混合物を、氷水浴上で冷却し、MeOH(250 ml)でクエンチングし、そして周囲温度で1と1/2時間にわたり攪拌した。該混合物を真空中で濃縮し、そして残留物をトルエン中に溶解させた。有機層を分離し、水、10%水性クエン酸、飽和水性NaHCO₃で洗浄し、そしてNa₂SO₄上で乾燥させた。有機層を真空中で濃縮し、そして残留物をトルエンでストリッピングすることで、化合物C2-14(272 g、0.708モル、96%)が白色の固体として得られた。

10

【0344】

プロピオン酸 3-ヒドロキシ-2-プロピオニル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-イル エステル(C2-15) :

化合物C2-14(272 g、0.708モル)を、DCM(10 L)中にN₂雰囲気下で溶解させた。塩化ジルコニウム(758 g、3.25モル)を添加し、それにより黄色の懸濁液が得られた。該混合物を、周囲温度で、変換が完了するまで攪拌した。該反応混合物を3℃に冷却してから、200 gの水を複数のバッチで添加した。水(2 L)を添加し、そして該混合物を4℃で1時間攪拌した。次いで、追加量の水(5 L)を添加した。水層を分離し、そしてDCMで抽出した。合した有機層をNa₂SO₄上で濾過し、そして真空中で濃縮した。残留物をトルエンでストリッピングすることで、緑色の残留物が残留した。その残留物をDCM中に溶解させ、そしてSiO₂を介して濾過することで、化合物C2-15(255 g、0.663モル、94%)が橙色の固体として残留した。

20

【0345】

プロピオン酸 3-ヒドロキシ-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-イル エステル(C2-16) :

活性炭(120 g)上Pd(10%)を水(800 ml)中にN₂雰囲気下で懸濁させ、t-ブタノール(800 ml)及び化合物C2-15(115 g、0.299モル)をTHF(800 ml)中に溶かした溶液を添加した。該混合物を、H₂に適用し、そして周囲温度で、反応が完了するまで攪拌した。該混合物をセライト(2×)を介して濾過し、そして濾過ケーキをTHFで洗浄した。濾液を真空中で濃縮することで、化合物C2-16(107 g、0.289モル、97%)が灰色の固体として得られた。

30

【0346】

プロピオン酸 3-ベンジルオキシ-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-イル エステル(C2-17) :

化合物C2-16(238 g、0.642モル)を、アセトン(1.5 l)中にN₂雰囲気下で溶解させた。引き続き、臭化ベンジル(0.7モル)、無水K₂CO₃(0.723モル)及び18-クラウン-6(0.038モル)を添加した。該反応混合物を一晩還流させた。追加量のK₂CO₃(0.181モル+0.362モル)及び臭化ベンジル(0.084モル)を添加した。該混合物を更に64時間還流させた後に、その混合物を30℃にまで冷却させ、そして水中に注いだ。該混合物をトルエンで抽出した。有機層を合し、そして真空中で濃縮した。残留物をトルエンでストリッピングすることで、化合物C2-17(335 g、最大0.642モル)が蠟様の固体として残留した。

40

【0347】

3-ベンジルオキシ-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17β-オール(C2-18) :

化合物C2-17(69.9 g、最大134ミリモル)を、THF(600 ml)及び

50

MeOH (600 ml) の混合物中にN₂雰囲気下で溶解させた。KOH (34.4 g、613ミリモル) を水 (600 ml) 中に溶かした溶液を添加した。該反応混合物を、55℃で3時間攪拌した。MeOHを、真空中で該混合物から除去した。DCM (400 ml) を添加し、そして該混合物のpHを、3MのHClを用いて1に調整した。水層を分離し、そしてDCMで抽出した (2×200 ml)。有機層を合し、飽和水性NaHCO₃ (200 ml) で洗浄し、そしてNa₂SO₄上で乾燥させた。有機層を真空中で濃縮することで、化合物C2-18 (61.6 g、152ミリモル、88%) が黄色のシロップ状物として、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM/ヘプタン=85/15) の後に得られた。

【0348】

10

3-ベンジルオキシ-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17-オン (V-C2-G) :

化合物V-C2-G (57.6 g、143ミリモル、94%) は、淡色の固体として、アルコールC2-18 (61.6 g、152ミリモル) から、(V-C2-B) について記載される方法に従って得られた。

【0349】

3-ヒドロキシ-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17-オン (V-C2-G-a) :

化合物V-C2-G (1.10 g、2.73ミリモル) を、THF (15 ml) 中にN₂雰囲気下で溶解させた。活性炭上パラジウム (10%、130 mg) をTHF (10 ml) 中に入れた懸濁液を添加した。H₂を周囲圧力で適用し、そして該反応混合物を、室温で3日間攪拌した。該反応混合物をセライトを介して濾過し、そして濾過ケーキをTHF (20 ml) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮することで、化合物 (V-C2-G-a) (240 mg、0.768ミリモル、28%) が、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM) の後に得られた。;

20

II. 15, 16-不飽和でC2置換された式(X)のエスロン誘導体(工程B)
一般式Vのエスロンを、スキーム1に示される4工程反応によってNambara 1976に従って変換させて、相応の15, 16-不飽和誘導体とした。アセタールとしてのC17ケト官能の保護(トルエン中のエチレングリコール、TEOF及びp-TosOH、水及びTEAでの後処理)の後に、そのアセタールを臭素化させた(DME中の過臭素酸ピリジニウム及びエチレングリコール、Na₂S₂O₃での後処理)。引き続き、HBrを、K-O-t-ブチルとDMSO中で反応させることによって脱離させた。最後に、アセタールの脱保護を、DME及び水中のp-TosOHで達成した。

30

【0350】

以下の中間体は、前記方法に従って製造した:

3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-エストラ-1, 3, 5 (10), 15-テトラエン-17-オン (X-C2-B)

3-ベンジルオキシ-2-エチル-エストラ-1, 3, 5 (10), 15-テトラエン-17-オン (X-C2-C)

3-ベンジルオキシ-2-エトキシ-エストラ-1, 3, 5 (10), 15-テトラエン-17-オン (X-C2-D)

40

3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-エトキシ-エストラ-1, 3, 5 (10), 15-テトラエン-17-オン (X-C2-E)

3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-エチル-エストラ-1, 3, 5 (10), 15-テトラエン-17-オン (X-C2-F)

3-ベンジルオキシ-2-プロピル-エトキシ-エストラ-1, 3, 5 (10), 15-テトラエン-17-オン (X-C2-G)

III. C15位への塩基性側鎖の導入

式中のR¹⁴がHである以下の中間体の詳細な合成は、国際特許出願WO2005/47303号に開示されており、それは参照をもって開示されたものとする。R¹⁴がHとは異

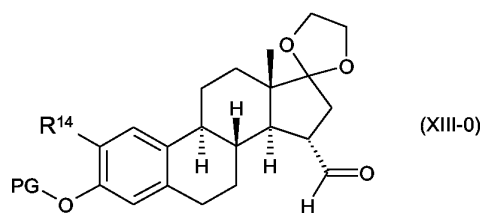
50

なる中間体については、詳細な合成は、例示化合物について示される。

【0351】

III a. 式III-0のエストロン-15 α -イルカルバルデヒドの場合により2-置換されたケタル誘導体

【化100】



10

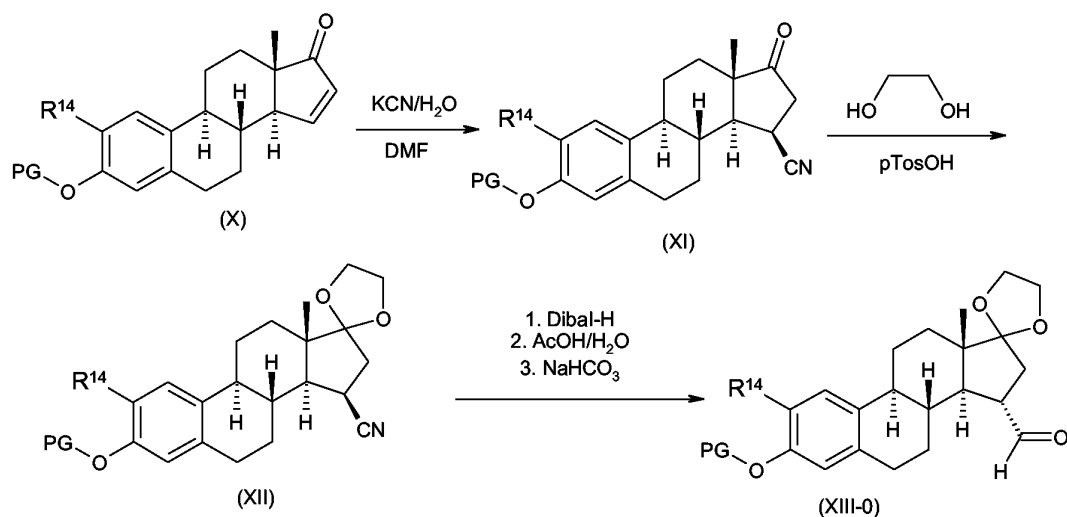
【0352】

PG=CH₃ (XIII b) 又はPG=ベンジル (XIII c) を有する式III-0の保護されたアルデヒド中間体は、以下のスキーム2に示される方法に従って製造することができる。

【0353】

スキーム2

【化101】



20

30

【0354】

式(X)の場合により2-置換された15, 16-不飽和エストロンを、D環でのシアニドマイケル付加によって変換して、相応のシアノエストロン(XI)とした。そのニトリルは、 β 立体配置で導入され、それは2D-NMRによって判明した。この立体中心のエピマー化は、以下の工程で達成された。まず、ケトン官能性を、アセタール(XII)として保護し、引き続きニトリルを、そのニトリルにDIBALHを添加することで変換して、相応のアルデヒド(XIII-0)とし、イミン生成物を連続的に加水分解させた。この段階で、エピマー化は、約90%に関して行われた(2D-NMR)。該混合物を水性重炭酸塩で連続的に洗浄することで、 α -異性体がd. e $\leq 98\%$ で得られた。

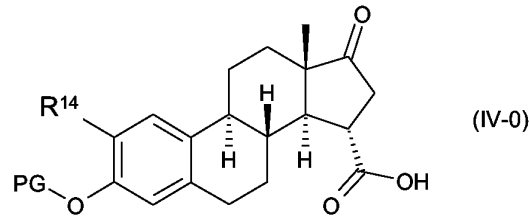
40

【0355】

III b. 式IVの場合により2-置換された化合物：エストロン-15-イル-C₀~C₅-アルキルカルボン酸

酸構成単位IV-0: (n=0)

【化 1 0 2】



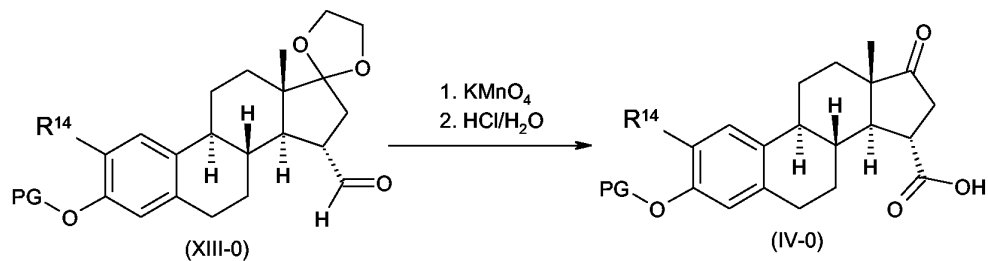
【 0 3 5 6】

式 I V - 0 b の酸構成単位 of 合成における個々の工程を、以下のスキーム 3 に示す。

【 0 3 5 7】

スキーム 3

【化 1 0 3】



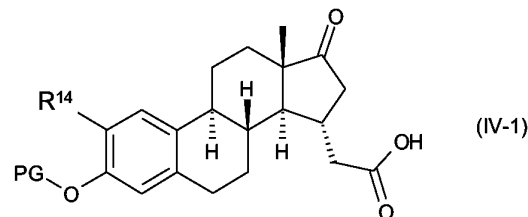
【 0 3 5 8】

式 X I I I - 0 の場合により 2 - 置換された 1 7 - オキソーエストラー 1, 3, 5 (10) - トリエン - 1 5 α - イル - カルバルデヒドのケタール誘導体を酸化させて、相応のカルボン酸とし、そして変換させて、非保護の式 I V - 0 の 1 5 α - 置換されたエストロン誘導体とした。

【 0 3 5 9】

酸構成単位 I V - 1 : (n = 1)

【化 1 0 4】



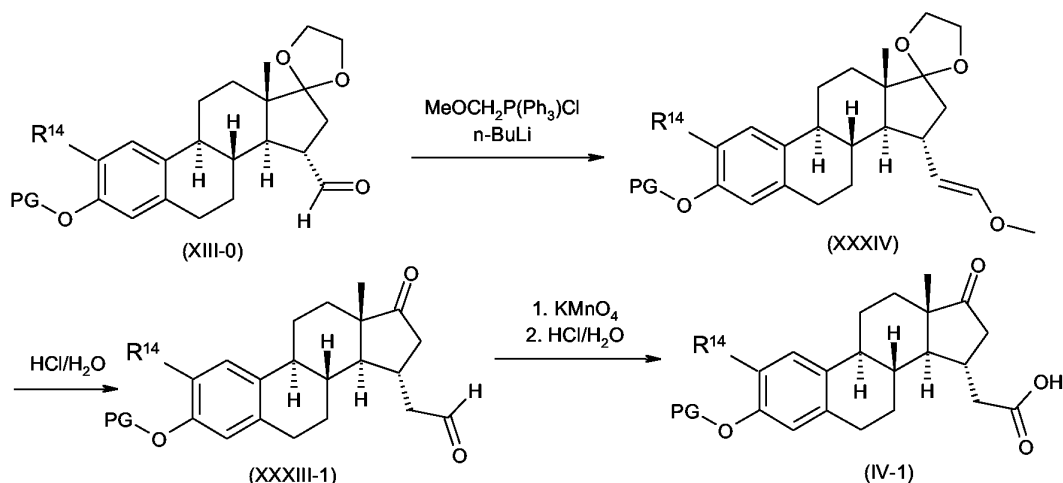
【 0 3 6 0】

酸構成単位 I V - 1 は、2 つの異なる経路を介して合成することができる。酸構成単位 I V - 1 の第一の合成経路の個々の工程を、以下のスキーム 4 に示す。同様の方法を、n = 2 についても、PG 位内の他の側鎖についても適用できる。

【 0 3 6 1】

スキーム 4

【化 1 0 5】



10

【0 3 6 2】

式XIII-0の17-オキソ-エストラー1, 3, 5(10)-トリエン-15 α -イール-カルバルデヒドのケタール誘導体を、 $\text{MeOCH}_2\text{LiP(Ph)}_3$ でのWittig反応を介して変換させて、式XXXIVのメチルエノールエーテルとする。HCl(水性)での加水分解により、非保護のアセトアルデヒド誘導体XXXIII-1が提供された。次いで、そのアセトアルデヒド誘導体を更に酸化させることで、相応のカルボン酸IV-1とする。

20

【0 3 6 3】

酸構成単位IV-1: ($n=1$) についての代替的な合成経路:

IV-1b: ($n=1$ 及び $\text{PG}=\text{CH}_3$): 3-メトキシ-17-オキソ-エストラー1, 3, 5(10)-トリエン-15 α -イール-酢酸

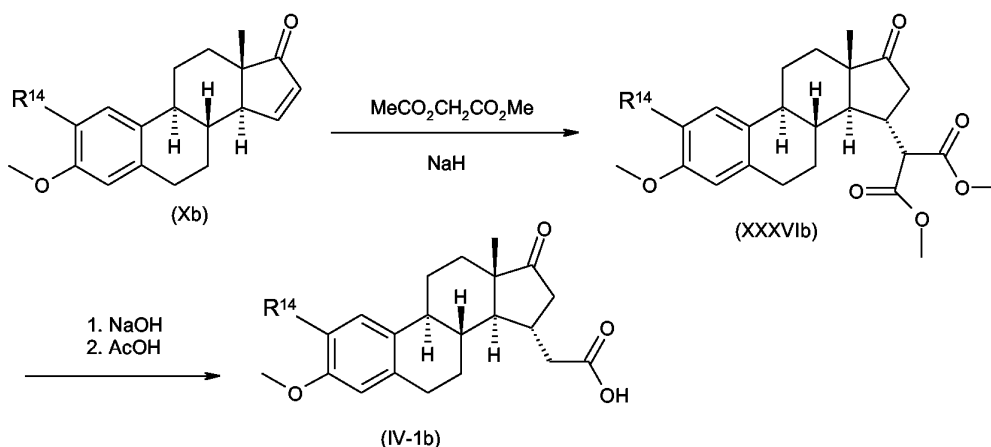
選択的に、化合物IV-1bは、式Xのエノン誘導体から、以下の合成スキーム5に従って直接的に製造することができる。

【0 3 6 4】

スキーム5

【化 1 0 6】

30



40

【0 3 6 5】

ジメチルマロネートアニオンのエノン誘導体へのマイケル付加により、ジエステルXXXVIbが提供され、それを、アルカリ性エステル加水分解と還流酢酸中での脱カルボキシル化によって変換して、式IV-bの酸構成単位とした。

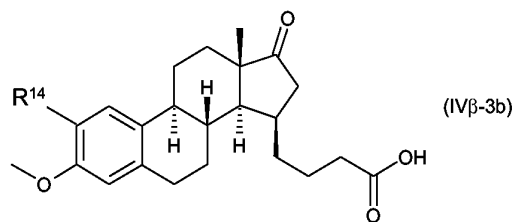
【0 3 6 6】

場合により2-置換された酸構成単位 IV β -2、IV β -3、IV β -4、IV β -5、IV β -6 ($n=2, 3, 4, 5, 6$):

IV β -3b ($n=3$ 及び $\text{PG}=\text{CH}_3$): 4-(3-メトキシ-17-オキソ-エスト

50

ラー 1, 3, 5 (10) - トリエン - 15 β - イル) - 酪酸
【化 107】



【0367】

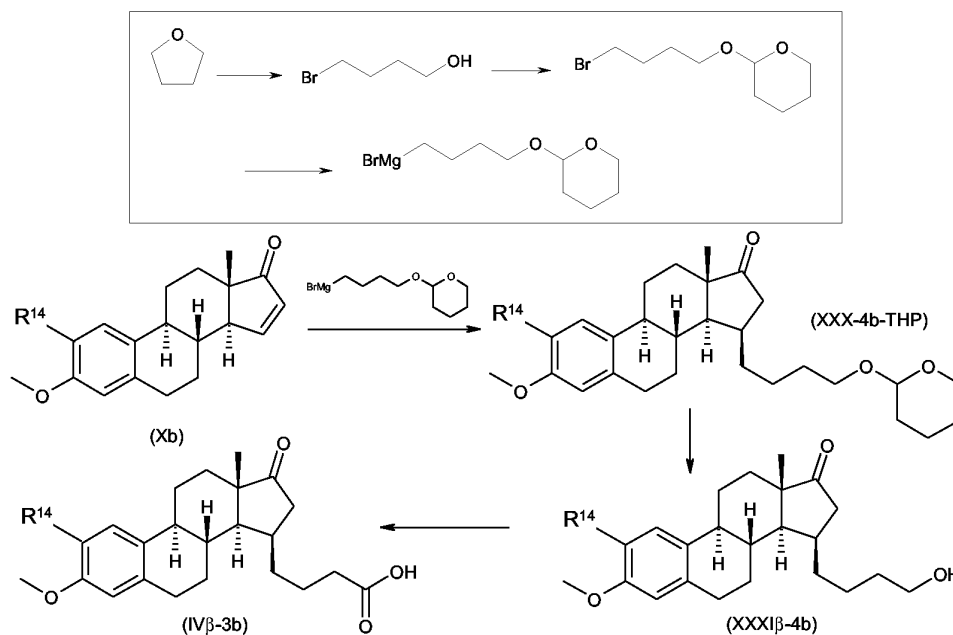
10

式 IV β - 3 b の酸構成単位の合成における個々の工程を、以下のスキーム 6 に示す。同様の手順を、 $n = 4, 5$ 又は 6 について、 R^1 位内で他のアルキル鎖について、好適な $BrMg-C_5 \sim C_7$ - アルコキシ - T H P をグリニャール試薬として用いて適用できる。更に、この反応スキームは、また、エストロン - アルコール構成単位を、式 XXX I β - 4 b の中間体の形で提供する。

【0368】

スキーム 6

【化 108】



20

30

【0369】

4 - ブロモ - プタノール - T H P エーテルを、H B r 溶液を還流 T H F に添加することによって製造した。得られた臭化物を、D C M 中に溶解させ、p - T o s O H 及び D H P を 0 °C で添加することで、保護されたアルコールが得られた。これを S i O₂ を介して濾過し、そして更にカラムクロマトグラフィーによって精製することで、2 工程にわたって 9.3 % が得られた。保護されたアルコールを T H F 中に溶解させ、そして活性化マグネシウムに添加し、そして得られたグリニャール試薬を、H M P A 中の C u I₂ に添加した。式 X b の 15, 16 - 不飽和エストロンを無水 T H F 及び T M S C l 中に溶解させて、それを - 40 ± 5 °C で添加した。引き続き、シリルエーテルの加水分解後に、得られた化合物 X X X - 4 b - T H P を、p - T o s O H / M e O H で脱保護することで、アルコール誘導体 X X X I - 4 b が得られ、それをジョーンズ酸化によって精製することなく変換させて、遊離酸 I V - 3 b とした。その油状物を、カラムクロマトグラフィーによって精製することで、式 I V - 3 b の遊離酸が 3 工程にわたって 30 % の収率で得られた。

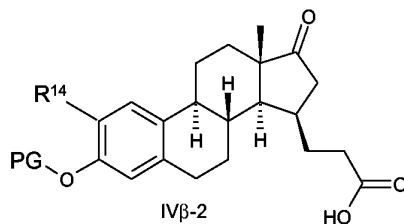
40

【0370】

酸構成単位 I V β - 2 ($n = 2$ 及び P G = H、C H₃ 又はベンジル) : 場合により 2 -

50

置換された 3- (3-ベンジルオキシ/メトキシ/ヒドロキシ-17-オキソ-estra-1, 3, 5 (10)-トリエン-15 β -イル)-プロパン酸
【化109】



10

【0371】

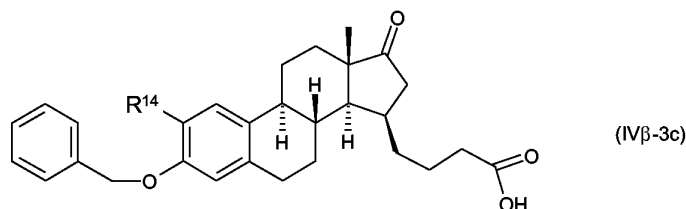
場合により 2-置換されたカルボン酸 IV β -2 は、式 XXXI β -3b 又は XXXI β -3c のアルコール誘導体を、カルボン酸 IV β -3b (以下の XXXI β -3b 及び XXXI β -3c の合成についてのアルコール誘導体の製造に関する項目を参照) の製造に従って酸化させ、場合により引き続き C3 ヒドロキシ官能を脱ベンジル化させることによって製造することができる。

【0372】

酸構成単位 IV β -3c: 場合により 2-置換された 4- (3-ベンジルオキシ-17-オキソ-estra-1, 3, 5 (10)-トリエン-15 β -イル)-酪酸

【化110】

20



【0373】

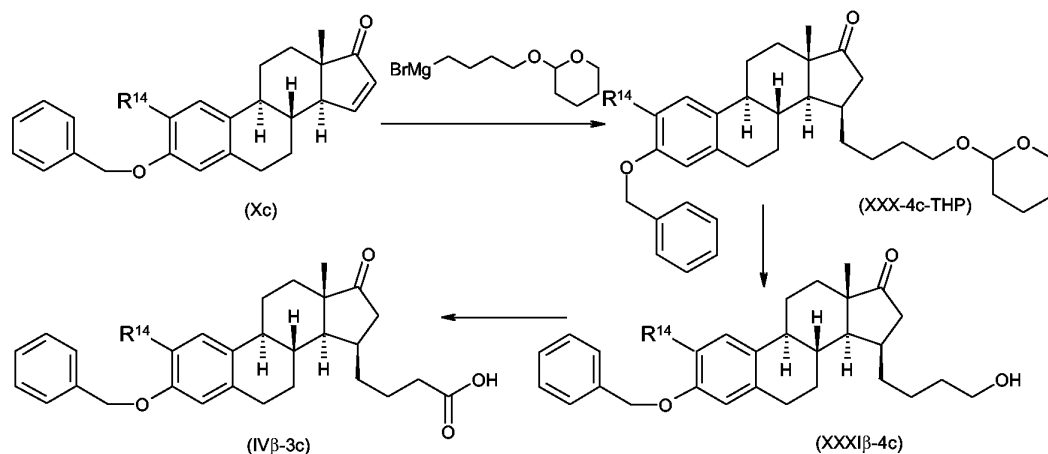
式 IV β -3c の酸構成単位の合成は、以下のスキーム 7A、7B 及び 7C に示される方法のいずれかに従って実施される。更に、反応スキーム 7A は、また、エストロン-アルコール構成単位を、式 XXXI β -4c の中間体の形で提供する。同様の手順を、n = 4、5 又は 6 について、R¹ 位内で他のアルキルアリール置換基について、好適な BrMg-C₅~C₇-アルコキシ-THP をグリニャール試薬として用いて適用できる。

30

【0374】

スキーム 7A

【化111】



40

【0375】

4-ブロモ-ブタノール-THP エーテルを、HBr 溶液を還流 THF に添加すること

50

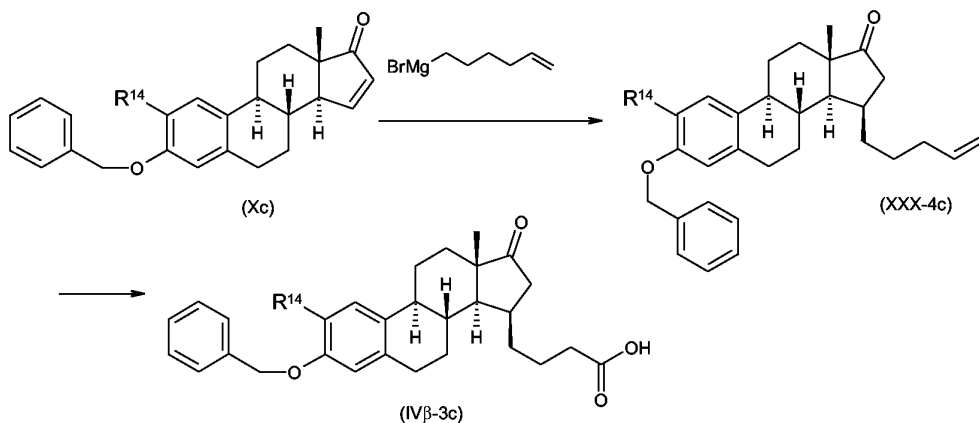
によって製造した。得られた臭化物を、DCM中に溶解させ、 p -TosOH及びDHPを 0°C で添加することで、保護されたアルコールが得られた。これを SiO_2 を介して濾過し、そして更にカラムクロマトグラフィーによって精製することで、2工程にわたって9.3%が得られた。保護されたアルコールをTHF中に溶解させ、そして活性化マグネシウムに添加し、そして得られたグリニャール試薬を、HMPA中の CuI_2 に添加した。式Xc（有利には $\text{R}^{14}=\text{H}$ ）の15, 16-不飽和エストロンを無水THF及びTMS-Cl中に溶解させて、それを $-40 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で添加した。引き続き、得られた化合物XXX-4c-THPを、 p -TosOH/MeOHで脱保護することで、XXXI β -4cが2工程にわたって47%で得られ、それを、ジョーンズ酸化によって精製することなく変換させて、遊離酸IV β -3cが収率96%で得られた。

10

【0376】

スキーム7B

【化112】



20

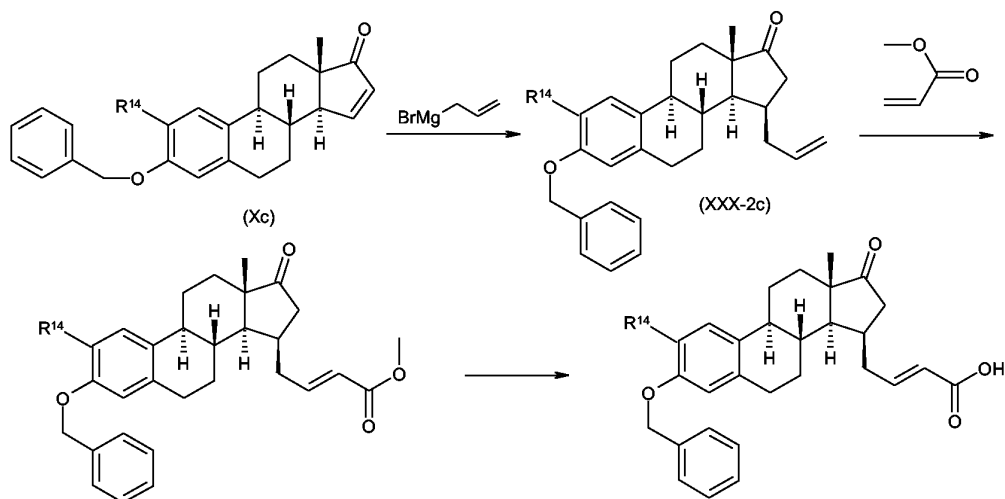
【0377】

式Xcの15, 16-不飽和エストロン（有利には $\text{R}^{14}=\text{エチル}$ 、 n -プロピル又はメトキシエチル）を、製造されたばかりのグリニャール試薬を用いた1, 4付加に供した。引き続き、得られた化合物XXX-4cを酸化させることで、遊離酸IV β -3cを得た（反応スキーム12も参照のこと）。

【0378】

スキーム7C

【化113】

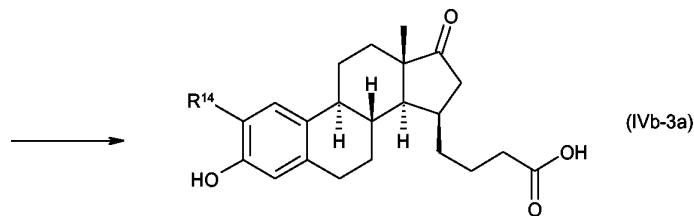


40

【0379】

スキーム7C、続き

【化 1 1 4】



【0 3 8 0】

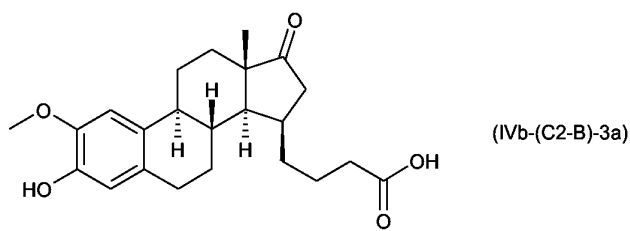
式 X c の 1 5, 1 6-不飽和エストロン（有利には R^{14} = メトキシ）を、製造されたばかりのグリニャール試薬を用いた 1, 4 付加に供した。引き続き、得られた化合物 X X X-2 c を、アクリル酸メチルエステルと、オレフィンメタセシスとして公知の G r u b b の I I 型触媒を用いて反応させた。メチル基の除去後に、遊離酸（I V β -3 a）が、水素化と脱保護によって得られる。選択的に、最後の 2 つの工程は、反対順序で実施してよい。

10

【0 3 8 1】

例示化合物、4-（3-ヒドロキシ-2-メトキシ-17-オキソ-estra-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル）-酪酸（I V β -(C 2-B)-3 a）のための詳細な合成

【化 1 1 5】



20

【0 3 8 2】

化合物（I V β -(C 2-B)-3 a）を、スキーム 7 C に示される一般的方法に従って化合物（X-C 2-B）から出発して製造した。

【0 3 8 3】

15 β -アリル-3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-estra-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン（X X X β -(C 2-B)-2 c）：

30

N_2 雰囲気下で、L i C l（247ミリモル）及びC u I（247ミリモル）を、T H F（500ml）中に溶解させた。得られた溶液を、 $T_{intern} = -78^\circ C$ に冷却し、そしてアリル-M g B r（E t₂O中1M、246ミリモル）を1.5時間の間で滴加した。0.5時間攪拌した後に、T M S C l（171ミリモル）を添加し、そして該反応混合物を更に $T_{intern} = -78^\circ C$ で0.5時間にわたり攪拌した。次いで、（X-C 2-B）（26.5g、68.2ミリモル）をT H F（250ml）中に溶かした溶液を、1.5時間の間で滴加した。該反応混合物を、 $T_{intern} = -78^\circ C$ で1.5時間にわたり攪拌し、次いで、それを室温に加熱させ、飽和N H₄C l（水性）（600ml）でクエンチングし、そして室温で一晩攪拌した。該反応混合物をセライトを介して濾過し、そして残留物を、E t O A c（200ml）で洗浄した。有機層を合した濾液から単離し、そして水層を、E t O A cで抽出した。合した有機層を、1NのH C l、1NのN H₄O H（水性）、ブラインで洗浄し、N a₂S O₄上で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮することで、（X X X-(C 2-B)-2 c）（34.8g、98%）が得られた。

40

【0 3 8 4】

4-（3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-17-オキソ-estra-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル）-ブテ-2-エン酸 メチルエステル：

N_2 雰囲気下で、炉乾燥したガラス器具中で、G r u b b s の I I 型触媒（2.36ミリモル）を、（X X X-(C 2-B)-2 c）（60.4ミリモル）及びメチルアクリレ

50

ート（150ミリモル）をDCM（500ml）中に溶かした溶液に添加した。得られた混合物を、室温で一晩攪拌し、 $T_{intern}=39^{\circ}\text{C}$ で8時間加熱し、次いで、それを室温に冷却させた。該反応混合物を蒸発乾固させることで、30.8gの樹脂が得られ、それを SiO_2 （1500ml）にDCMと一緒に適用し、そしてDCM：EtOAcグラジエント（99：1～90：10）で溶出させることで、所望の化合物（18.5g、63%）（ $R_f=0.1$ （DCM））が得られた。これを、THF（250ml）中に溶解させ、そして活性炭（1g）を用いて20分間加熱還流させた。得られた混合物を、室温に冷却させ、濾過し、そして濾液を真空中で濃縮した。

【0385】

4-（3-ヒドロキシ-2-メトキシ-17-オキソ-estra-1,3,5（10）-トリエン-15 β -イル）-酪酸メチルエステル（VII β -(C2-B)-3a-1）：

4-（3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-17-オキソ-estra-1,3,5（10）-トリエン-15 β -イル）-ブテ-2-エン酸メチルエステル（17.3g、2.36ミリモル）をTHF（440ml）及びMeOH（440ml）中に溶かした溶液を、 N_2 （膨張）でパージした。次いで、Pd（炭素上10%、50% H_2O ）（1.80g）を添加し、そして得られた混合物を、 H_2 圧下で一晩攪拌した。該反応混合物を、2つの濾紙を介して濾過し、そして真空中で濃縮することで、所望の化合物（VII β -(C2-B)-3a-1）（13.8g、97%）が得られ、それは、本発明の範囲に入る化合物を表す。

【0386】

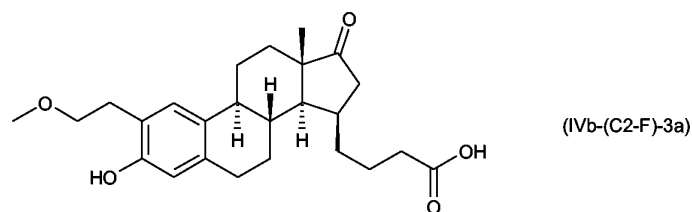
4-（3-ヒドロキシ-2-メトキシ-17-オキソ-estra-1,3,5（10）-トリエン-15 β -イル）-酪酸（IV β -(C2-B)-3a）：

$\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ （197ミリモル）を H_2O （450ml）中に溶かした溶液を、（VII β -(C2-B)-3a-1）（34.5ミリモル）をTHF（450ml）中に溶かした溶液に添加し、そして得られた混合物を室温で一晩攪拌した。該反応混合物を真空中で濃縮し、THFを除去し、そして H_2O で希釈した。該混合物を、DCMで洗浄し、1NのHClでpH1にまで酸性化し、そしてDCMで抽出した。合した抽出物を、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮することで、（IV β -(C2-B)-3a）（11.7g、88%）が得られた。

【0387】

4-（3-ヒドロキシ-2-（2-メトキシ-エチル）-17-オキソ-estra-1,3,5（10）-トリエン-15 β -イル）-酪酸

【化116】



【0388】

化合物（IV β -(C2-F)-3a）を、スキーム7Cに示される一般的方法に従って化合物（X-C2-F）から出発して製造した。

【0389】

15-アリル-3-（ベンジルオキシ）-2-（2-メトキシ-エチル）-estra-1,3,5（10）-トリエン-17-オン（XXX β -(C2-F)-2c）：

火炎乾燥されたフラスコを、CuI（1.38ミリモル）及びLiCl（1.38ミリモル）で N_2 雰囲気下で満たした。THF（5ml）を添加し、そして周囲温度で、澄明な緑色の溶液が得られるまで攪拌した。該溶液を -78°C にまで冷却した後に、 EtO_2 中の臭化アリルマグネシウム（1.38ミリモル）を滴加し、そして -78°C で1時間攪

拌した。次いで、T M S C l (1 . 3 8 ミリモル) を、単独のバッチで添加した。化合物 X - C 2 - F (1 9 2 m g 、 0 . 4 6 ミリモル) を T H F (5 m l) 中に溶かした溶液を、 -78°C で滴加した。

【0390】

該反応混合物を、 -78°C で2時間攪拌し、そして該混合物を一晩で室温に至らしめた。該混合物を、飽和水性 NH_4Cl (5 0 m l) でクエンチングした。有機層を分離し、そして水性の1 Mの HCl (2 5 m l)、水性の1 Mの NH_4OH (2 5 m l) 及びブライン (2 5 m l) で洗浄した。合した有機層を、 NaSO_4 上で乾燥させ、そして真空中で濃縮することで、化合物 (X X X β - (C 2 - F) - 2 c) (2 2 0 m g 、最大0 . 4 6 ミリモル) が得られた。S i O₂ (D M C / メタノール = 1 0 0 / 0 ~ 9 8 / 2) を介した精製により、純粋な (X X X β - (C 2 - F) - 2 c) (5 6 m g 、 0 . 1 2 2 ミリモル、2 2 %) が提供された。

10

【0391】

4 - (3 - ベンジルオキシ - 2 - (2 - メトキシ - エチル) - 1 7 - オキソ - エストラ - 1 , 3 , 5 (1 0) - トリエン - 1 5 β - イル) - プテ - 2 - ン酸 エチルエステル :
化合物 (X X X β - (C 2 - F) - 2 c) (4 6 m g 、 0 . 1 0 ミリモル) を、D C M (5 m l) 中に、 N_2 雰囲気下で溶解させた。エチルアクリレート (0 . 1 3 5 ミリモル) 及び G r u b b s の I I 型触媒 (0 . 0 1 ミリモル) を添加した。該反応混合物を、周囲温度で1 8 時間攪拌した。該反応混合物をセライトを介して濾過し、そして真空中で濃縮することで、表題化合物 (4 6 m g 、 0 . 0 8 6 ミリモル、8 5 %) が、S i O₂ (D C M / M e O H = 1 0 0 / 0 ~ 9 8 / 2) を介した精製の後に得られた。

20

【0392】

4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシ - エチル) - 1 7 - オキソ - エストラ - 1 , 3 , 5 (1 0) - トリエン - 1 5 β - イル) - 酪酸 エチルエステル (V I I β - (C 2 - F) - 3 a - 1) :

活性炭上パラジウム (1 0 % 、 1 5 m g) を、メタノール (5 m l) 中に N_2 雰囲気下で懸濁させた。既出の化合物 (4 5 g 、 0 . 0 8 5 ミリモル) を T H F (5 m l) 中に溶かした溶液を、慎重に添加した。 H_2 を周囲圧力で適用し、そして該反応混合物を、周囲温度で週末にかけて攪拌した。該反応混合物をセライトを介して濾過し、そして濾過ケーキを T H F (1 0 m l) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮することで、化合物 (V I I β - (C 2 - F) - 3 a - 1) (4 0 m g 、最大0 . 0 8 5 ミリモル) が得られ、それはまた、本発明の範囲に入る化合物を表す。

30

【0393】

4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシ - エチル) - 1 7 - オキソ - エストラ - 1 , 3 , 5 (1 0) - トリエン - 1 5 β - イル) - 酪酸 (I V β - (C 2 - F) - 3 a) :
既出の化合物 (4 0 m g 、最大0 . 0 8 5 ミリモル) を、T H F (2 m l)、水 (2 m l) 及び L i O H $\cdot$ H₂O (0 . 4 5 ミリモル) の混合物中に溶解させた。該混合物を、周囲温度で5 時間攪拌した。T H F を真空中で除去し、そして残留物を、水 (5 m l) で希釈した。アルカリ性の層を、D C M (1 $\times$ 1 0 m l) で洗浄し、そして有機層を廃棄した。水層を、p H 3 にまで、水性の1 Mの HCl を用いて酸性化させ、そしてD C M (4 $\times$ 2 5 m l) で抽出した。合した有機層を、ブライン (2 5 m l) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして真空中で濃縮することで、化合物 (I V β - (C 2 - F) - 3 a) (2 6 m g 、 0 . 0 6 3 ミリモル、7 4 %) が淡色の固体として得られた。

40

【0394】

以下の更なる構成単位は、前記方法に従って製造した：

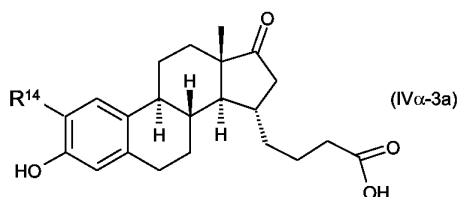
4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - エチル - 1 7 - オキソ - エストラ - 1 , 3 , 5 (1 0) - トリエン - 1 5 β - イル) - 酪酸 (I V β - (C 2 - C) - 3 a)

4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - プロピル - 1 7 - オキソ - エストラ - 1 , 3 , 5 (1 0) - トリエン - 1 5 β - イル) - 酪酸 (I V β - (C 2 - G) - 3 a)

C 1 5 に立体化学を有する場合により2 - 置換された酸構成単位：

50

IV α -3a: (n=3 及び PG=H): 4-(3-ヒドロキシ-17-オキソ-エストラー-1, 3, 5(10)-トリエン-15 α -イル)-酪酸
【化117】



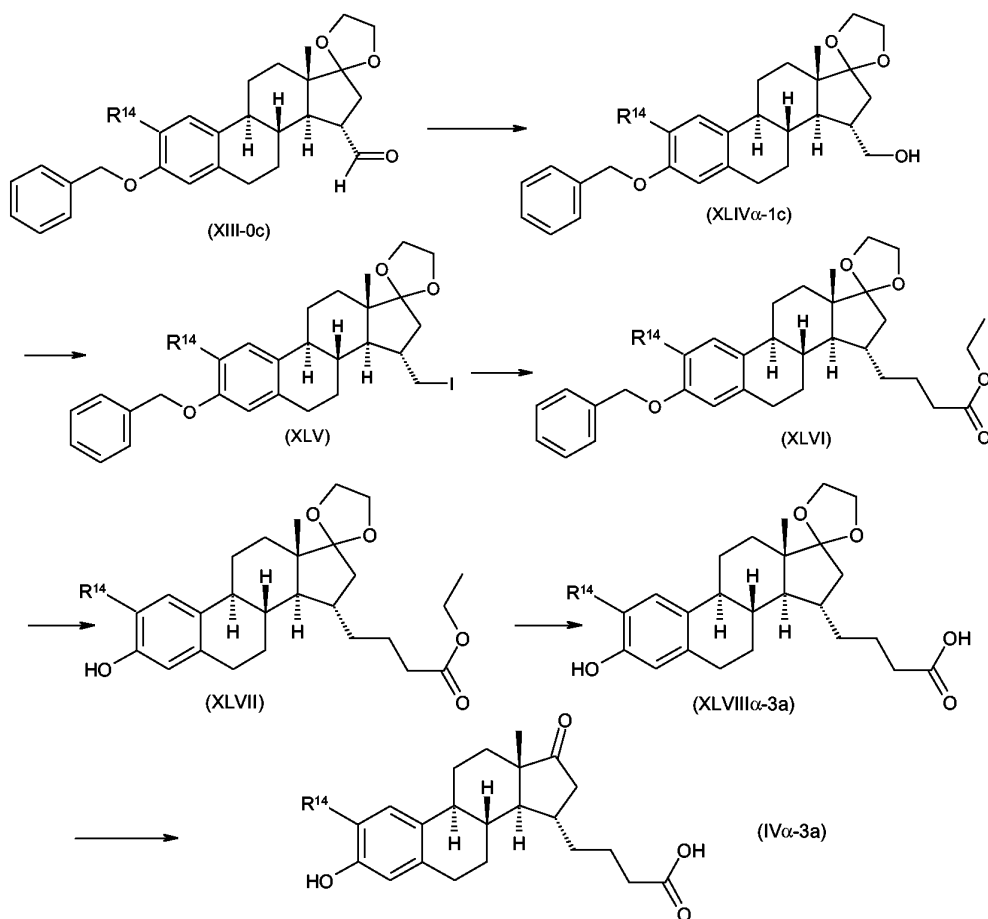
【0395】

式IV α -3aの場合により2-置換された酸構成単位の合成における個々の工程は、スキーム8A及び8Bに示されるいずれかの方法に従って実施する。更に、反応スキーム8Aは、また、依然としてケタール保護されているエストロン-アルコール構成単位を、式XLIV α -1cの中間体の形で提供する。脱ベンジル化と脱保護によりエストロン-アルコールXXXI α -1aが提供される。

【0396】

スキーム8A

【化118】



【0397】

アルデヒドXIII-0cのNaBH₄での還元(EtOH、2時間、室温)によって、アルコールXLIV α -1cが得られ、それを更にヨウ素、トリフェニルホスフィン及びイミダゾールで処理することで、ヨウ化物XLVが得られた。引き続き、エチルアクリレート、ヨウ素XLVにカップリングさせることで、化合物XLVIが、カラムクロマトグラフィーによる精製の後に得られた。化合物XLVIの還元をH₂雰囲気下で実施することで、化合物XLVIIが得られ、それを鹼化により変換することで、保護されたカ

10

20

30

40

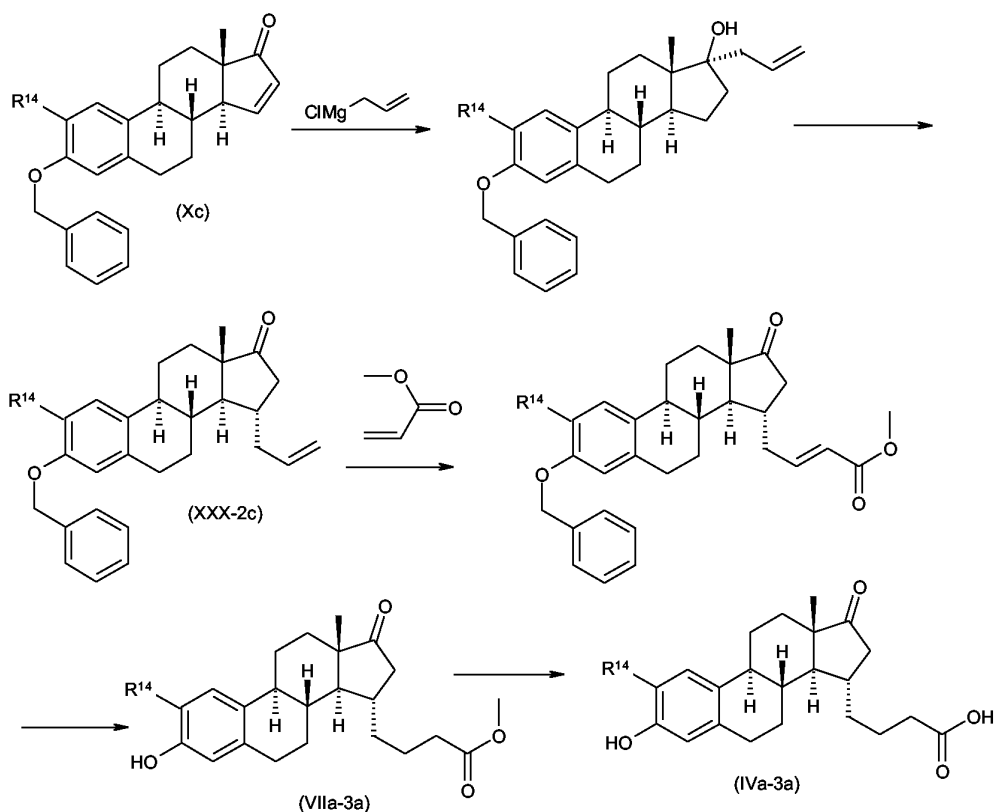
50

ルボン酸構成単位X L V I I I α - 3 aが得られた。カルボン酸I V α - 3 aは、脱保護によって得られた。

【0398】

スキーム8B

【化119】



10

20

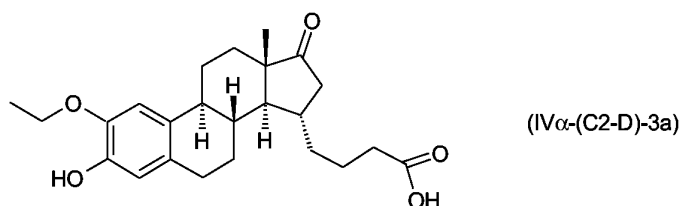
【0399】

アリル基を、式Xcの場合によりC2置換された15, 16-不飽和エストロン誘導体中に、塩化もしくは臭化アリルマグネシウムとの反応に引き続き、KH及び18-クラウン 30
 ー6により触媒されるオキシコープ転位を行うことによって導入した。引き続き、得られた化合物XXX-2cを、アクリル酸メチルエステルと、オレフィンメタセシスとして公知のGrubbsのII型触媒を用いて反応させた。遊離酸(I V α - 3 a)は、水素化、脱保護、そして最後の工程における、メチルエステルのLiOHでの加水分解によって得られる。

【0400】

4-(2-エトキシ-3-ヒドロキシ-17-オキソエストラー-1, 3, 5(10)-トリエン-15 α -イル)-酪酸についての詳細な合成

【化120】



40

【0401】

17-アリル-3-(ベンジルオキシ)-2-エトキシエストラー-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オール:

塩化アリルマグネシウム(THF中1.7M、48.39ミリモル)を、ケトンX-C 50
 2-D(6.5g、16.1ミリモル)をTHF(200ml)中に溶かした溶液に、N

₂雰囲気下で0℃において滴加した。0～5℃で4時間にわたり攪拌した後に、その溶液を、飽和の水性NH₄Cl中に注いだ。水層を、DCMで抽出した。合した有機層を、飽和のNaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空中で濃縮することで、7.8g(100%)が濃厚な黄色の油状物として得られた。

【0402】

15α-アリル-3-ベンジルオキシ-2-エトキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン(XXX-(C2-D)-2c)：

油中30%のKH(89.98ミリモル)を、THF(50ml)中にN₂雰囲気下で懸濁させた。17-アリル-3-(ベンジルオキシ)-2-エトキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オール(7.7g、17.30ミリモル)及び18-クラウン-6(88.25ミリモル)を、THF(200ml)中に溶解させ、そして40分で滴加した。該混合物を、室温で3時間攪拌した。該混合物を、カニューレを介してIPA中に注いだ。該混合物を、水性の飽和のNH₄Cl中に注いだ。水層を、EtOAcで抽出した。合した有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空中で濃縮させた。シリカを介した濾過による精製(溶出剤 ヘプタン～ヘプタン中40%DCM)により、4.2g(9.51ミリモル、55%)の(XXX-(C2-D)-2c)が得られた。

【0403】

4-(3-ベンジルオキシ-2-エトキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15α-イル)-ブテ-2-エン酸 メチルエステル：

基質(XXX-(C2-D)-2c)(4.2g、9.51ミリモル)を、DCM(100ml)中に、N₂雰囲気下で溶解させた。メチルアクリレート(23.76ミリモル)及びGrubbsの(II)型触媒(0.380ミリモル)を添加した。該混合物を一晩還流させた。該混合物を真空中で濃縮することで、4.7gの暗褐色の固体が得られた。カラムクロマトグラフィーを介した精製により、3.17g(66%)の褐色の半固体が得られた。

【0404】

4-(3-ヒドロキシ-2-エトキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15α-イル)-酪酸 メチルエステル(VIIa-(C2-D)-3a)：

4-(3-ベンジルオキシ-2-エトキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15α-イル)-ブテ-2-エン酸 メチルエステル(3.17g、6.30ミリモル)を、THF(80ml)及びMeOH(80ml)中に溶解させた。Pd/C10%(水中50%、0.3g)を添加した。該混合物を、1アトムのH₂(膨張)で室温で48時間にわたり攪拌した。該混合物を、セライトを介して濾過した。その濾過ケーキを、MeOHですすぎ、そして濾液を真空中で濃縮することで、2.8g(6.72ミリモル、100%)の帯緑色の固体が得られた。

【0405】

4-(2-エトキシ-3-ヒドロキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15α-イル)-酪酸(IVa-(C2-D)-3a)：

メチルエステル(VIIa-(C2-D)-3a)(2.8g、6.72ミリモル)を、THF(80ml)中に溶解させた。LiOH(39.86ミリモル)を、水(80ml)中に溶解させ、そして1回で添加した。その溶液を、室温で一晩攪拌した。該溶液を、真空中で濃縮し、そして水(350ml)を添加した。水層を、DCM(3×200ml)で洗浄し、そしてpH1にまで、2NのHClで酸性化させ、そしてDCMを抽出した。合した有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空中で濃縮することで、1.84g(68%)の白色のフォーム状物が得られた。LC-MS純度97～100%。

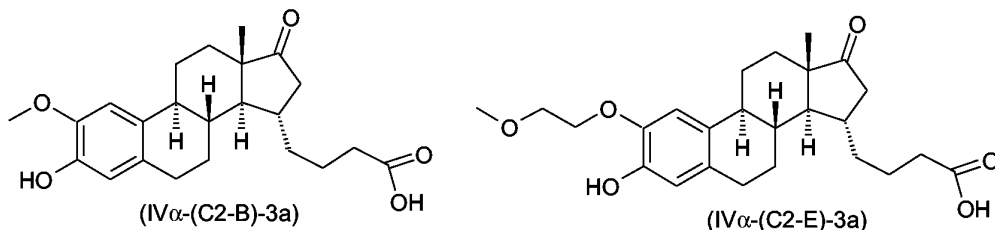
【0406】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.95 (s, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.4 (t, 3H), 1.5 (m, 3H), 1.60-2.1 (m, 6H), 2.1-2.45 (m, 6H), 2.80 (m, 3H), 4.1 (q, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.80 (s, 1H)

【0407】

4-(3-ヒドロキシ-2-メトキシ-17-オキソ-estra-1, 3, 5(10)-トリエン-15 α -イル)-酪酸 (IV α -(C2-B)-3a) 及び 4-(3-ヒドロキシ-2-(2-メトキシ-エトキシ)-17-オキソ-estra-1, 3, 5(10)-トリエン-15 α -イル)-酪酸 (IV α -(C2-E)-3a)

【化121】



10

【0408】

これらの2種の間体を、ケトン X-C2-B 及び X-C2-E のそれぞれから合成した。

【0409】

4-(3-ヒドロキシ-2-(2-メトキシ-エトキシ)-17-オキソ-estra-1, 3, 5(10)-トリエン-15 α -イル)-酪酸 (IV α -(C2-E)-3a) :

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.95 (s, 3H), 1.3 (t, 2H), 1.5 (m, 3H), 1.6-2.1 (m, 6H), 2.1-2.4 (m, 6H), 2.8 (m, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.7 (t, 2H), 4.1 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.9 (s, 1H)

【0410】

4-(3-ヒドロキシ-2-メトキシ-17-オキソ-estra-1, 3, 5(10)-トリエン-15 α -イル)-酪酸 (IV α -(C2-B)-3a) :

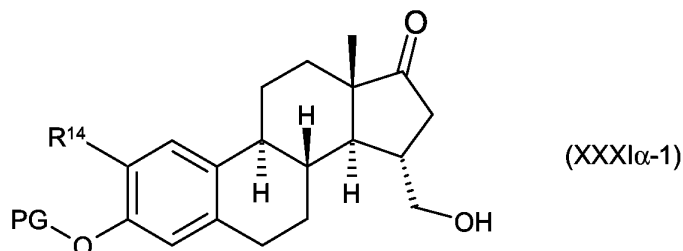
$^1\text{H-NMR}$ (ppmでのシフト): 0.96-1.04 (s, 3H), 1.20-2.48 (m, 16H), 2.70-2.94 (m, 3H), 3.80-3.92 (s, 3H), 6.60-6.68 (s, 1H), 6.76-6.80 (s, 1H).

30

【0411】

IIIc. 式XXXIの化合物(アルコール誘導体): 場合により2-置換された15-ヒドロキシ-C₁~C₆-アルキル-エストロン
アルコール構成単位 XXXI α -1 (n=1)

【化122】



40

【0412】

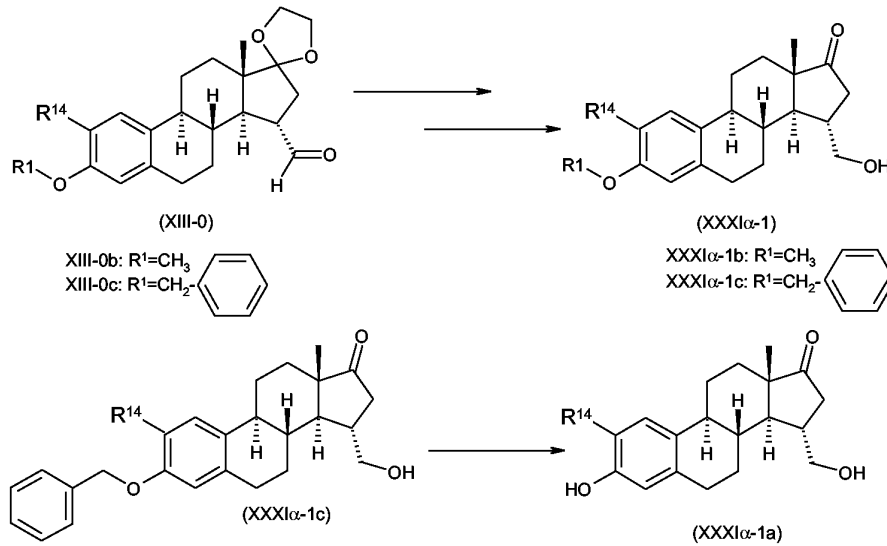
アルコール誘導体 XXXI α -1a (PG=R¹=H)、XXXI α -1b (PG=R¹=CH₃) 及び XXXI α -1c (PG=R¹=ベンジル) の合成を、以下のスキーム9に示す。

【0413】

スキーム9

50

【化 1 2 3】



10

【0 4 1 4】

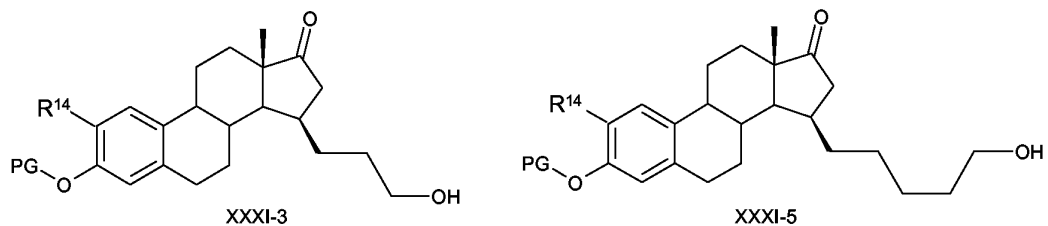
アルデヒドXIII-0b又はXIII-0cをNaBH₄を使用して還元するのに引き続き、ケタール加水分解をすることで、相応のアルコールXXXI α -1b及びXXXI α -1cが得られた。アルコールXXXI α -1cを脱ベンジル化することで、Pd/C及び5バールの水素雰囲気を用いることで、XXXI α -1aが得られた。

20

【0 4 1 5】

PG=R¹=ベンジル又はPG=R¹=Hを有するアルコール構成単位XXXI-3c及びXXXI-3a (n=3) 及びXXXI-5c及びXXXI-5a (n=5) :

【化 1 2 4】



30

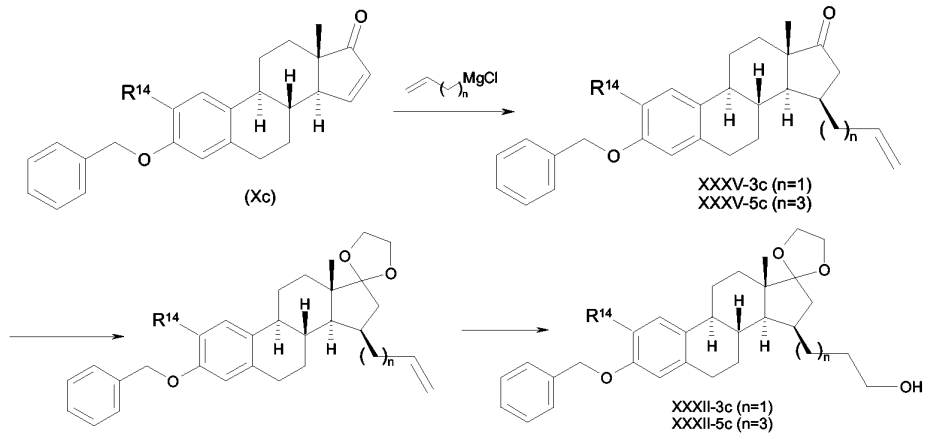
【0 4 1 6】

式XXXI-3及びXXXI-5の場合により2-置換されたアルコール構成単位の合成を、以下のスキーム10に示す。

【0 4 1 7】

スキーム10

【化 1 2 5】

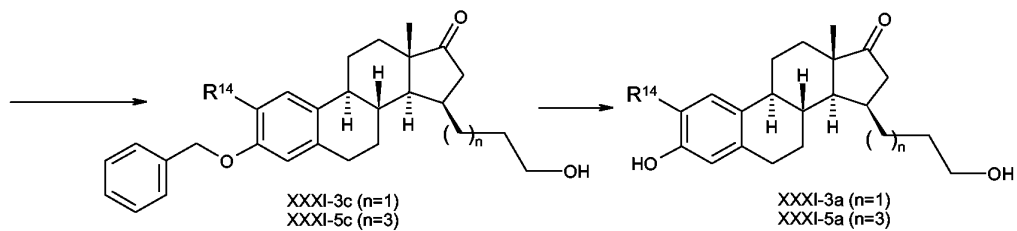


10

【0 4 1 8】

スキーム 1 0、続き

【化 1 2 6】



20

【0 4 1 9】

式 X c の 1 5, 1 6-不飽和エストロン（有利には $R^{14} = H$ 、エチル、 n -プロピル又はメトキシエチル）を、製造されたばかりのグリニャール試薬（アリルマグネシウムクロリド又はペンテニルマグネシウムクロリド）を用いた 1, 4 付加に供することで、化合物 X X X V が提供された。C 1 7 におけるケタールとしてのケトン官能性の保護の後に、そのアルケニル側鎖を、ヒドロホウ素化し、そして引き続き酸化させることで、化合物 X X X I I が提供された。C 1 7 ケト官能の $p-T o s O H$ での処理による脱保護の後に、ベンジル官能を場合により開裂させることで、アルコール構成単位 X X X I - 3 及び X X X I - 5 のそれぞれが提供された。

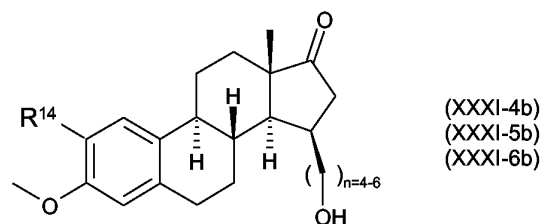
30

【0 4 2 0】

アルコール構成単位 X X X I - 4 b、X X X I - 5 b、X X X I - 6 b ($n = 4, 5, 6$) :

1 5 β - (4 -ヒドロキシ- $C_4 \sim C_6$ -アルキル) - 3 -メトキシ-エストラ-1, 3, 5 (1 0) -トリエン-1 7 -オン :

【化 1 2 7】



40

【0 4 2 1】

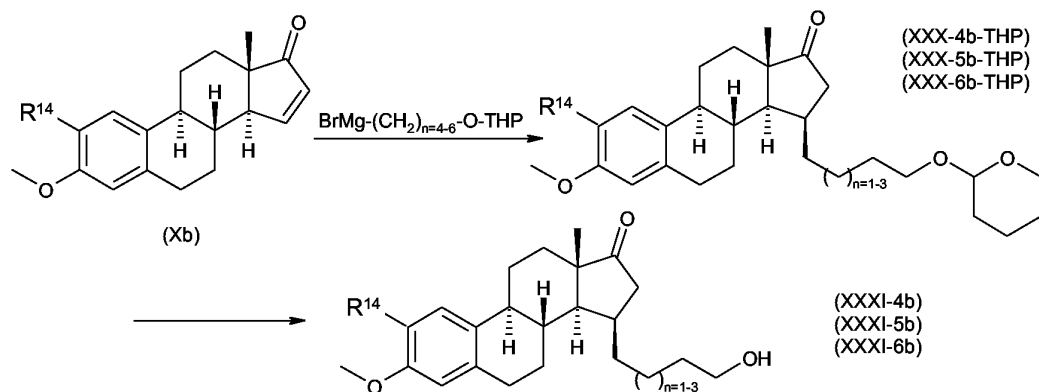
式 X X X I - 4 / 5 / 6 b のアルコール構成単位の一般的な合成を、以下のスキーム 1 1 に示す。

【0 4 2 2】

スキーム 1 1

50

【化 1 2 8】



10

【0 4 2 3】

一般的な方法

マグネシウム（3～10当量）を、乾燥した三口フラスコ中で N_2 雰囲気下で添加し、そしてヨウ素によって活性化させる。無水THF中に溶解されたブロモ化合物（2～6.5当量）を、そのマグネシウムに滴加する。該反応混合物を、室温で1～2時間反応させるか、又は還流させる。該溶液を、CuI（0.06～0.7当量）及びDMPUもしくはHMPA（2～7当量）を $-40^\circ C$ に冷却された無水THF中で含有する乾燥した三口フラスコに移す。得られた混合物を、 $-40^\circ C$ で30分間攪拌し、その後に、式Xの15, 16-不飽和エストロン誘導体（1当量）及びTMSCl（2～2.5当量）をTHF中に溶解させた混合物を滴加する。完全に添加した後に、該混合物を、室温で反応させる。次いで、 NH_4Cl 溶液を添加し、層を分離し、そして水相をEtOAc（3×）で抽出する。合した有機相を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして溶剤を蒸発させる。粗生成物を、メタノール中に溶解させ、 K_2CO_3 （1当量）を添加することで、シリルエーテルを加水分解する。完全な加水分解の後に、水を添加し、そして殆どのメタノールを蒸発させる。該混合物を、EtOAcで希釈し、層を分離させ、そして水層をEtOAcで抽出する。合した有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして溶剤を蒸発させる。次いで、得られた一般式XXXの生成物を、更に後処理することで、一般式XXXIのアルコールが得られる。

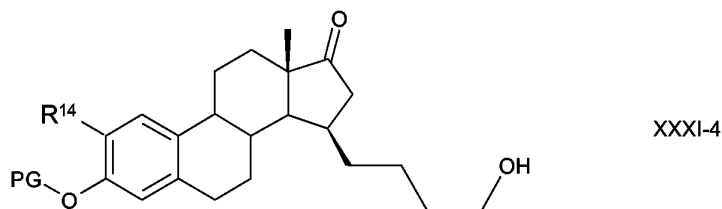
20

30

【0 4 2 4】

PG=ベンジルもしくはHを有するアルコール構成単位XXXI-4（ $n=4$ ）

【化 1 2 9】



【0 4 2 5】

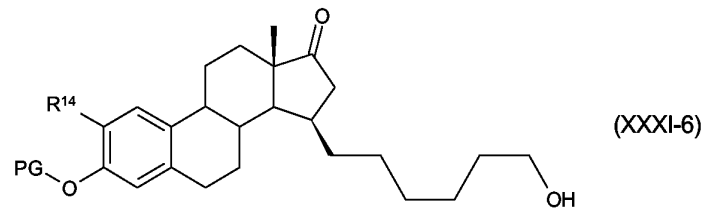
これらの化合物の詳細な合成は、前記の式IV-3cの酸構成単位の合成についての項目内に既に示されている。3-ヒドロキシ誘導体は、XXXI-4c化合物の脱ベンジル化によって得ることができる。

40

【0 4 2 6】

アルコール構成単位XXXI-6c及びXXXI-6a（ $n=6$ ）：

【化 1 3 0】



【0 4 2 7】

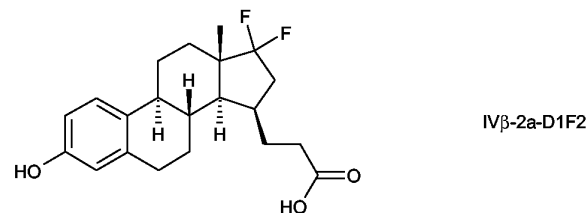
これらの化合物の詳細な合成は、出発物質として 15, 16-不飽和エストロン誘導体 Xc を用いて出発して、スキーム 11 に示される一般的な方法に従って実施する。3-ヒドロキシ誘導体は、XXXI-6c 化合物の加水分解によって得ることができる。

10

【0 4 2 8】

IIId. C17 ケト官能の置換を有する場合により 2-置換された式 IV の化合物 3-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15β-イル)-プロパン酸 (IVβ-2a-D1F2) :

【化 1 3 1】



20

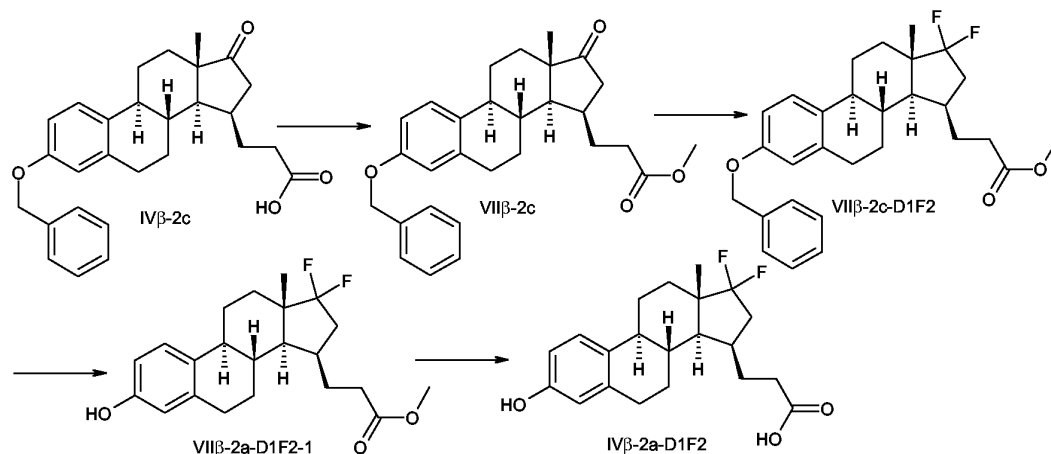
【0 4 2 9】

式 IVβ-2a-D1F2 の酸構成単位の合成における個々の工程を、以下のスキーム 12 に示す。

【0 4 3 0】

スキーム 12

【化 1 3 2】



【0 4 3 1】

式 IVβ-2c の 3-(3-ベンジルオキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15β-イル)-プロパン酸を、一般的なフロー図 II に示されるエステル化反応によって EDCI カップリングを用いて変換させて、相応のメチルエステルとする。得られたメチルエステルを Deoxofluor でフッ素化することで、VIIβ-2c-D1F2 が得られた。引き続き脱ベンジル化をし、そして LiOH で鹼化することで、所望の構成単位 IVβ-2a-D1F2 が得られた。

【0 4 3 2】

詳細な合成

50

3-(3-ベンジルオキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-プロピオン酸 メチルエステル(VII β -2c):

化合物IV β -2c(38ミリモル)、Et₃N(117ミリモル)、MeOH(44ミリモル)、HOBt(44ミリモル)及びEDCl(49ミリモル)をDCM(650ml)中に入れた混合物を、一晚攪拌した。該反応混合物を、1NのHCl及びH₂Oで洗浄した。有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空中で濃縮することで、VII β -2c(38ミリモル、99%)が橙色の油状物として得られた。

【0433】

3-(3-ベンジルオキシ-17, 17-ジフルオロ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-プロピオン酸 メチルエステル:

Deoxofluor(トルエン中50%、247ml、670ミリモル)を、VII β -2c(27.2g、60.9ミリモル)をトルエン(130ml)中に溶かした溶液に添加した。該混合物を、5日間攪拌し、その間に2回、10滴のEtOHを添加した。DCM(200ml)を添加し、そして該混合物を氷上で冷却した。飽和NaHCO₃(300mL)を添加した。層を分離させ、そして水層をDCMで抽出した。合した有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空中で濃縮することで、粗製のVII β -2c-D1F2(26.5g)が得られた。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、DCM-ヘプタン 2:1~DCM)による精製をすることで、VII β -2c-D1F2(2.94g、6.3ミリモル、10%)が黄色の油状物として得られた。

【0434】

3-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-プロピオン酸 メチルエステル:

VII β -2c-D1F2(2.94g、6.3ミリモル)、Pd/C(10%、440mg)、MeOH(75mL)及びEtOAc(32mL)を、1バールのH₂下で2日間攪拌した。1日後に、更にもう一度Pd/C(484mg)を添加した。該混合物をセライトを介して濾過し、そして濾過ケーキをMeOH及びEtOAcで洗浄した。濾液を真空中で濃縮することで、2.1gの粗製のVII β -2a-D1F2が得られた。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、DCM)による精製をすることで、VII β -2a-D1F2(1.46g、3.9ミリモル、61%)が黄色の油状物として得られた。

【0435】

3-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-プロピオン酸(IV β -2a-D1F2):

LiOH^{*}H₂O(934mg、22ミリモル)を水(60mL)中に溶かした溶液を、VII β -2a-D1F2(1.46g、3.9ミリモル)をTHF(60mL)中に溶かした溶液に添加した。該混合物を、一晚攪拌し、そして真空中で濃縮した。水(250ml)を添加し、そして該混合物を、DCMで洗浄し、そしてpHを1に調整した。水層を、DCMで抽出した。合した有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空中で濃縮することで、IV β -2a-D1F2(1.2g、3.3ミリモル、85%)が黄色のフォーム状物として得られた。

【0436】

¹H-NMR-リスト: 1.027-1.34 (s, 3H), 1.408-2.421 (m, 15H), 2.837-2.960 (m, 2H), 6.573-6.651 (m, 2H), 7.121-7.257 (d, 1H).

¹⁹F-NMR-リスト: -104- -106 (d, 1F), -115 - -117 (d, 1F).

【0437】

4-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 α -イル)-ブタン酸(IV α -3a-D1F2):

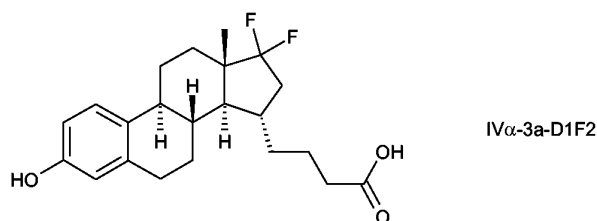
10

20

30

40

【化 1 3 3】



【 0 4 3 8 】

式 I V α-3 a-D I F 2 の酸構成単位を、中間体化合物 X c から出発して、スキーム 8 B に示される反応工程を用いて合成した。アリル基を、式 X c の 15, 16-不飽和エストロン誘導体中に、塩化アリルマグネシウムとの反応に引き続き、K H 及び 18-クラウン-6 により触媒されるオキシコープ転位を行うことによって導入した。引き続き、得られた化合物 X X X-2 c を、アクリル酸メチルエステルと、G r u b b の I I 型触媒を用いて反応（オレフィンメタセシス）させた。次いで、スキーム 8 B から離れ、得られた 4-（3-ベンジルオキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5（10）-トリエン-15α-イル）ブテ-2-エン酸メチルエステルの 17-ケト官能を、V I I β-2 c-D I F 2 について記載した D e o x o f l u o r を使用して変換して、ビスフルオロ基にした。引き続き、よく知られた水素化工程を実施することで、ブタン酸エステル側鎖が得られ、最終的にそのエステルを、L i O H で加水分解することで、標的化合物が得られた。

【 0 4 3 9 】

¹H-NMR-リスト: 0.94 (s, 3H), 1.10-2.06 (m, 4H), 2.18-2.55 (m, 14H), 2.74-2.92 (m, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H)

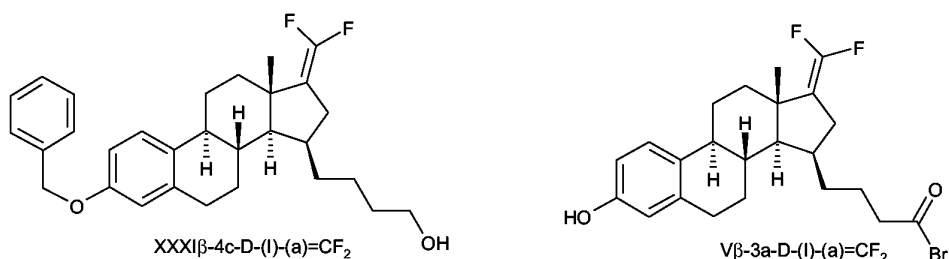
¹⁹F-NMR-リスト: -104.5 (dd, 1F), -117.0 (d, 1F).

【 0 4 4 0 】

4- (3-ベンジロキシ-17-ジフルオロメチレン-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-15-イル)-ブタン-1-オール

4- (17-ジフルオロメチレン-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-15-イル)-ブチルブロミド

【化 1 3 4】



【 0 4 4 1 】

$\text{XXXI} \beta - 4 \text{c} - \text{D} - (\text{I}) - (\text{a}) = \text{CF}_2$ の合成は、3 工程反応において、中間化合物 $\text{XXXI} \beta - 4 \text{c}$ から出発して、一般的な合成工程 $\text{D} - (\text{I}) - (\text{a})$ について記載されたホーナー反応を用いて達成された。引き続き、フッ素化されたアルコール誘導体 $\text{XXXI} - 4 \text{c} - \text{D} - (\text{I}) - (\text{a}) = \text{CF}_2$ を、ジョーンズ酸化によって変換させて、遊離酸とし、引き続き BB r_3 を用いて脱ベンジル化工程に供することで、所望の中間体 $\text{V} \beta - 3 \text{a} - \text{D} - (\text{I}) - (\text{a}) = \text{CF}_2$ が提供された。

【 0 4 4 2 】

詳細な合成：

3-ベンジルオキシ-15-[4-(t-ブチルジメチルシラニルオキシ)-ブチル]-
-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン:

中間体XXXIβ-4c (108mg; 0.25ミリモル)及びイミダゾール(41.0mg; 0.60ミリモル)をDMF(1ml)中に溶かした溶液に、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド(0.30ml; 0.30ミリモル; THF中1M)を滴加した。室温で16時間攪拌した後に、該反応混合物を、H₂O中に注ぎ、DCMで抽出した。有機相をMgSO₄上で乾燥させた。溶剤を除去した後に、油状残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、DCM)によって精製することで、3-ベンジルオキシ-15-[4-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-ブチル]-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-17-オン(126mg、92%)が無色の油状物として得られた。

【0443】

[4-(3-ベンジルオキシ-17-ジフルオロメチレン-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-15-イル)-ブトキシ]-*t*-ブチルジメチルシラン： 10

リチウムジイソプロピルアミド(0.60ml; 1.08ミリモル; THF/ヘプタン/エチルベンゼン中1.8M)を、ジフルオロメチル-ホスホン酸ジエチルエステル(204mg; 1.08ミリモル)をTHF(3ml)中に溶かした溶液に-78℃で滴加し、そして30分間攪拌した。引き続き、前反応工程で得られたケトン(148mg; 0.27ミリモル)をTHF(4ml)中に溶かした溶液を添加し、そして該混合物を30分間にわたって、更に該混合物が室温にまで加温されるまで攪拌する。該混合物を5時間にわたり還流下で加熱し、そして室温にまで冷却させる。水を添加した後に、その溶液をDCMで抽出する。合した有機相をMgSO₄上で乾燥させた。溶剤を除去した後に、残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、DCM/ヘキサン 1:2)によって精製 20

【0444】

4-(3-ベンジルオキシ-17-ジフルオロメチレン-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-15-イル)-ブタン-1-オール XXXIβ-4c-D-(I)-(a)=CF₂：

得られたTBDMS-エーテル(97.0mg; 167マイクロモル)をTBAF(1ml; 1ミリモル; THF中1M)中に溶かした溶液を、室温で4時間攪拌した。該反応混合物を、H₂O中に注ぎ、そしてDCMで抽出する。合した有機相をMgSO₄上で乾燥 30

【0445】

4-(3-ベンジルオキシ-17-ジフルオロメチレン-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-15-イル)-酪酸 IVβ-3c-D-(I)-(a)=CF₂：

アルコールXXXIβ-4c-D-(I)-(a)=CF₂を10mlのアセトン中に溶解させた後に、ジョーンズ試薬(1gのCrO₃、7mlのH₂O、3mlの100%のH₂SO₄)を、0℃で、溶液が帯赤色に維持される時点まで添加した。10分間攪拌した後に、全ての過剰なジョーンズ試薬を、イソプロパノールの添加によって破壊した。濾過 40

【0446】

4-(17-ジフルオロメチレン-3-ヒドロキシ-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-15-イル)-ブチリルブロミド Vβ-3a-D-(I)-(a)=CF₂：

粗製のベンジル化されたエストロンの酸誘導体IVβ-3c-D-(I)-(a)=CF₂を、10mlの無水DCM中に溶解させ、そして数滴のBBr₃を周囲温度で添加した。該反応混合物を1時間攪拌し、そしていかなる後処理もせずに更なる反応工程で直接使 50

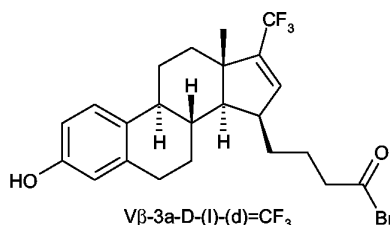
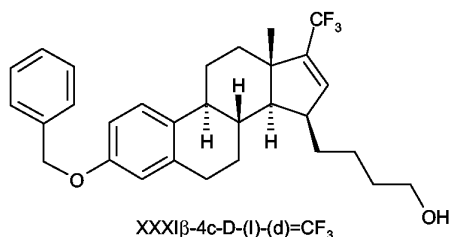
用した。

【0447】

4-(3-ベンジルオキシ-17-トリフルオロメチル-エストラ-1, 3, 5(10), 16-テトラエン-15-イル)-ブタン-1-オール:

4-(3-ヒドロキシ-17-トリフルオロメチル-エストラ-1, 3, 5(10), 16-テトラエン-15-イル)-ブチルブロミド:

【化135】



10

【0448】

XXXIβ-4c-D-(I)-(d)=CF₃の合成は、4工程反応において、中間体化合物XXXIβ-4cから出発して、一般的な合成工程D-(I)-(d)について記載されるようにして達成された。引き続き、フッ素化されたアルコール誘導体XXXI-4c-D-(I)-(d)=CF₃を、ジョーンズ酸化によって変換させて、遊離酸とし、引き続きBB_rを用いて脱ベンジル化工程に供することで、所望の中間体Vβ-3a-D-(I)-(d)=CF₃が提供された。

20

【0449】

3-ベンジルオキシ-15-(4-ヒドロキシブチル)-17-トリフルオロメチル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オール

(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(7.60ml; 15.0ミリモル; THF中2M)を、中間体XXXIβ-4c(1.08g; 2.50ミリモル)を0℃に予備冷却されたTHF中に溶かした溶液に添加した。TB₃AF(60.0mg; 0.63ミリモル)を添加した後に、該反応混合物を0℃で0.5時間攪拌し、そして室温で16時間攪拌した。水を添加し、そして得られた溶液をエーテルで抽出した。合した有機相をMgSO₄上で乾燥させた。溶剤を除去した後に、残留物を、TB₃AF溶液(10.0ml; 10.0ミリモル; THF中1M)中に溶解させ、そして得られた混合物を室温で4時間攪拌した。水を添加し、そして得られた溶液をエーテルで抽出した。合した有機相をMgSO₄上で乾燥させた。残った油状物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂; エーテル/DCM 1:1)によって精製することで、表題化合物(942mg、75%)が無色の油状物として得られた。

30

【0450】

2, 2-ジメチルプロピオン酸 4-(3-ベンジルオキシ-17-ヒドロキシ-17-トリフルオロメチル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15-イル)-ブチルエステル

ピバロイルクロリド(0.50ml; 4.10ミリモル)を、3-ベンジルオキシ-15-(4-ヒドロキシブチル)-17-トリフルオロメチル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オール(1.65g; 3.28ミリモル)をピリジン(15ml)中に溶かした溶液に0℃で滴加した。2時間攪拌した後に、該反応混合物を、氷水中に注ぎ、そして更に1時間攪拌した。DCMで抽出した後に、合した有機相を、MgSO₄上で乾燥させた。溶剤の蒸発後に、残留物を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂, DCM)によって精製することで、表題化合物(1.85g、96%)が無色の油状物として得られた。

40

【0451】

2, 2-ジメチルプロピオン酸 4-(3-ベンジルオキシ-17-トリフルオロメチル-エストラ-1, 3, 5(10), 16-テトラエン-15-イル)-ブチルエステル

50

ホスホリルクロリド (0.25 ml; 200 マイクロモル) を、2, 2-ジメチルプロピオン酸 4-(3-ベンジルオキシ-17-ヒドロキシ-17-トリフルオロメチル-エストラー-1, 3, 5(10)-トリエン-15-イル)-ブチルエステル (80.0 mg; 136 マイクロモル) をピリジン (2.50 ml) 中に溶かした溶液に添加し、そして得られた混合物を、還流下で24時間加熱した。該混合物を室温にまで冷却し、氷水で希釈し、そしてエーテルで抽出した。合した有機相を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして溶剤を蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , DCM) によって精製することで、表題化合物 (60.0 mg, 78%) が無色の油状物として得られた。

【0452】

4-(3-ベンジルオキシ-17-トリフルオロメチル-エストラー-1, 3, 5(10), 16-テトラエン-15-イル)-ブタン-1-オール XXXI β -4c-D-(I)-d = CF_3 :

DIBAH (1.00 ml; 1.00 ミリモル; THF 中 1M) を、ピバロエート (60.0 mg; 106 ミリモル) を DCM (5 ml) 中に溶かした溶液に -78°C で滴加した。6時間攪拌した後に、1NのHCl (20 ml) を添加し、そして該反応混合物を DCM で抽出した。合した有機相を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして溶剤を蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , DCM) によって精製することで、XXXI β -4c-D-(I)-d = CF_3 (46.0 mg, 90%) が無色の油状物として得られた。

【0453】

4-(3-ベンジルオキシ-17-トリフルオロメチル-エストラー-1, 3, 5(10), 16-テトラエン-15-イル)-酪酸 IV β -3c-D-(I)-(d) = CF_3 :

180 mg のアルコール XXXI β -4c-D-(I)-(d) = CF_3 を 10 ml のアセトン中に溶解させた後に、ジョーンズ試薬 (1 g の CrO_3 、7 ml の H_2O 、3 ml の 100% の H_2SO_4) を、 0°C で、溶液が帯赤色に維持される時点まで添加した。10分間攪拌した後に、全ての過剰なジョーンズ試薬を、イソプロパノールの添加によって破壊した。濾過をシリカゲル上で行った後に、濾液を蒸発乾涸させた。残留物を、DCM で希釈し、そして水で数回洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして蒸発乾涸させた。粗生成物は、更に如何なる精製もせずに使用した。

【0454】

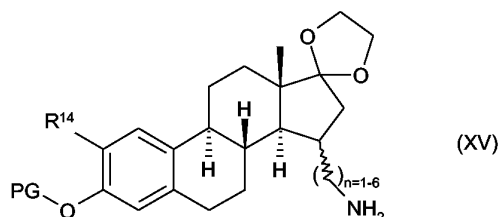
4-(3-ヒドロキシ-17-トリフルオロメチル-エストラー-1, 3, 5(10)-トリエン-15-イル)-ブチルプロミド V β -3a-D-(I)-(d) = CF_3 :

粗製のベンジル化されたエストロンの酸誘導体 IV β -3c-D-(I)-(d) = CF_3 を、10 ml の無水 DCM 中に溶解させ、そして数滴の BBR_3 を周囲温度で添加した。該反応混合物を1時間攪拌し、そしていかなる後処理もせずに更なる反応工程で直接使用した。

【0455】

III e. 式 XV の場合により2-置換された化合物 (保護されたアミン構成単位) (n = 1 から 6)

【化136】



【0456】

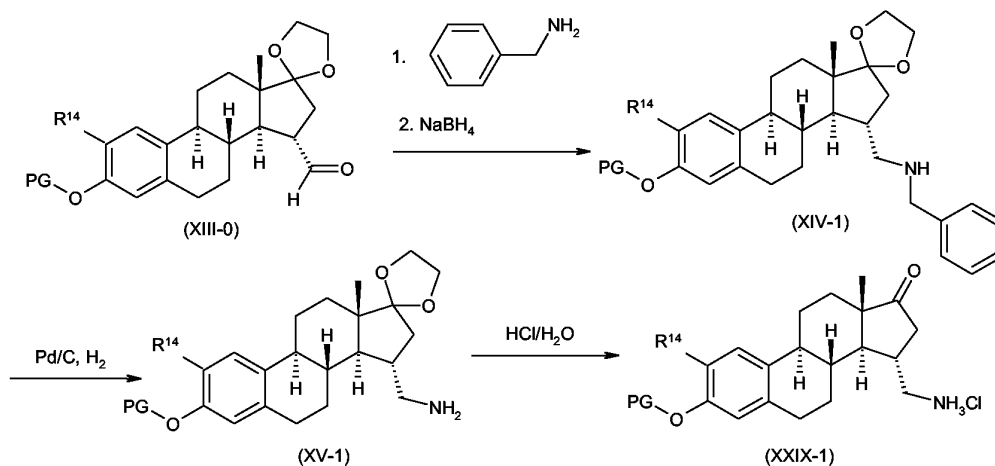
保護されたアミン構成単位 XV-1 (n=1) :

式 XV-1 のアミン構成単位の合成における個々の工程を、以下のスキーム 13 に示す。

【0457】

スキーム 13

【化137】



10

【0458】

アルデヒド XIIII-0b (PG=CH₃) 又は XIIII-0c (PG=ベンジル) をベンジルアミン中に溶解させ、そして残留するイミンを THF 中で還元させることで、ベンジルアミン XIV-1b (PG=CH₃) 及び XIV-1c (PG=ベンジル) が得られ、それらを、Pd/C 及び 5 バールの N₂ を用いて脱ベンジル化させることで XV-1b (PG=CH₃) 及び XV-1a (PG=H) が得られ、それを希釈 HCl 中に溶解させることで、それぞれのアンモニウムクロリド XXIX-1b (PG=CH₃) 及び XXIX-1a (PG=H) が得られた。これらのアンモニウム塩に不安定性があるため、標準的な精製方法は機能しなかった。これらのアミンについては、遊離アミンが安定ではないが (エネアミン)、その塩は少なくとも熱感受性でさえもあるため、HCl 塩として処理することが望ましいことが知られている。粗製の反応混合物は、~90% の純度を有している (HPLC-MS)。

20

30

【0459】

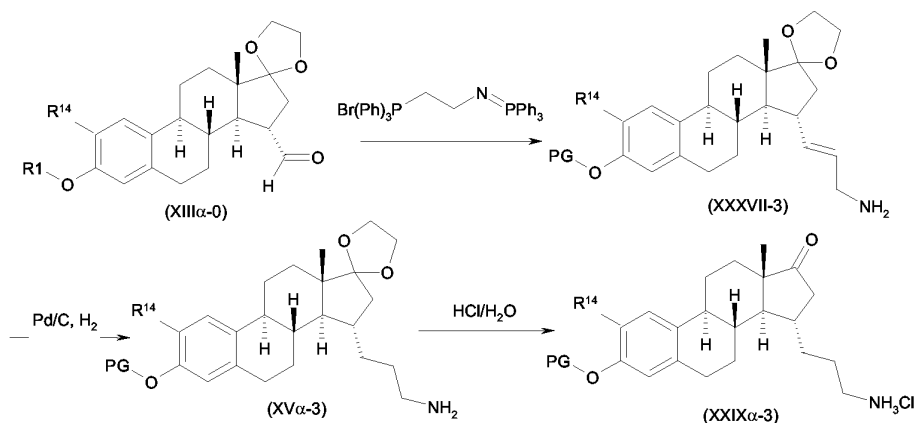
アミン構成単位 XV α -3 : (n=3) :

式 XV α -3 のアミン構成単位の合成における個々の工程を、以下のスキーム 16 に示す。

【0460】

スキーム 16

【化138】



40

【0461】

50

式(X I I I α-0)の保護されたアルデヒド誘導体を、W i t t i g 反応(スキーム4も参照)によって変換することで、相応のアミノプロペニルとする。該アミノプロペニル(X X X V I I-3-)を、引き続き還元させて、式X V α-3の15-アミノプロピル誘導体とする。ケタール保護基を、酸加水分解を介して変換して、17-オキソ基とする。

【0462】

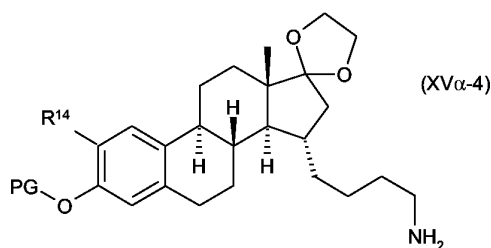
幾つかの種類の方法は、より長い側鎖(すなわち、 $n=4$ 、5もしくは6)を有するアミン構成単位を得るために、一般式H a l (P h)₃P-(C H₂)_{n=3-5}-R^{*}[式中、R^{*}は、例えば-N=P(P h)₃、-N₃もしくは-NH-C O-O-C H₃を表す]の種々のW i t t i g 試薬を使用して適用できる。

10

【0463】

アミン構成単位X V α-4 : ($n=4$) :

【化139】



20

【0464】

更に、アミン構成単位X V α-4 bを、スキーム16に相応して、W i t t i g 試薬としてH a l P h₃P-C H₂-C H₂-C H₂-N₃を用いて合成した。(L C-M S (E S +): r t 4.57分、m/z (相対強度) 386 [(M+H)+, 100%])。

【0465】

アミン構成単位X V β-4 : ($n=4$) :

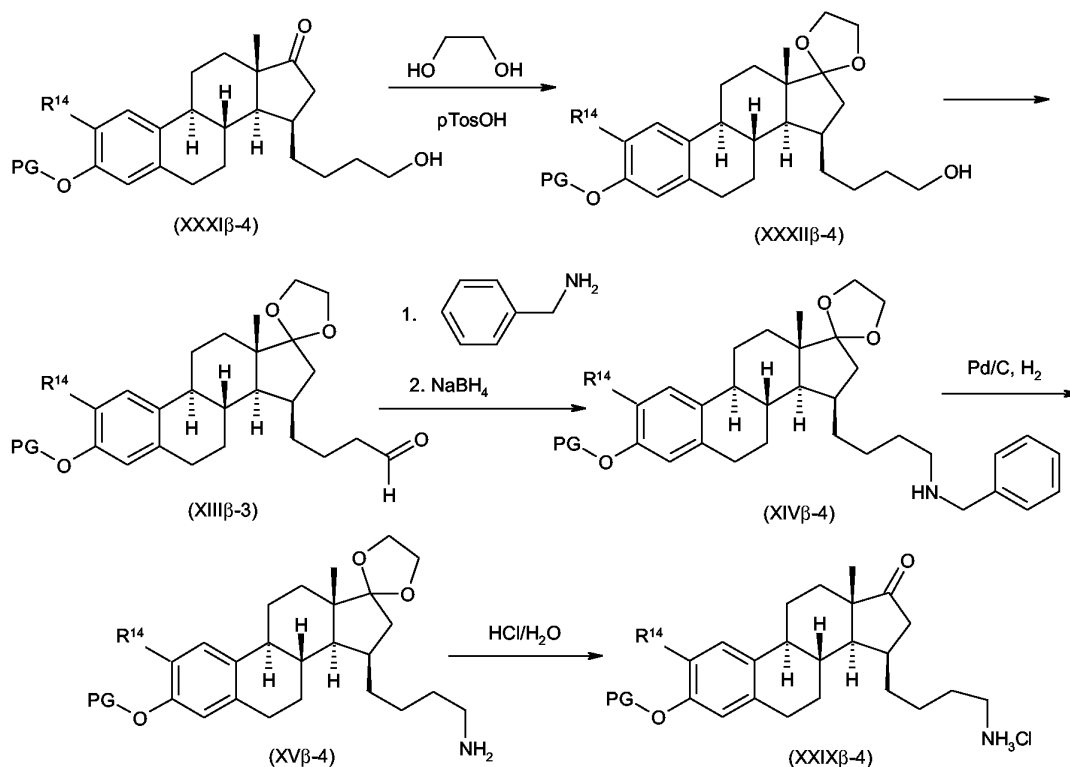
ステロイドコアのC15原子でβ-立体配置を有する式X V β-4のアミン構成単位の合成における個々の工程を、以下のスキーム17に示す。

【0466】

スキーム17

30

【化 1 4 0】



【0 4 6 7】

第一工程において、式XXXIβ-4のブタノール誘導体の17オキソ官能（XXXIβ-4の合成に関しては前記参照）を変換して、ケタール基（式XXXIβ-4の化合物）とする。次いで、そのアルコール官能を、選択的に還元してアルデヒドとすることで、式XIIIβ-3の化合物が得られる。式XIIIβ-3の保護されたアルデヒド誘導体を、ベンジルアミンの付加と引き続きの還元（還元的アミノ化）をすることによって変換して、第二級アミンとする。その第二級アミンの更なる還元によって、所望の、依然として保護されている式XVβ-4のアミン構成単位が提供される。ケタール保護基を、酸加水分解を介して変換して、17-オキソ基とすることができる。

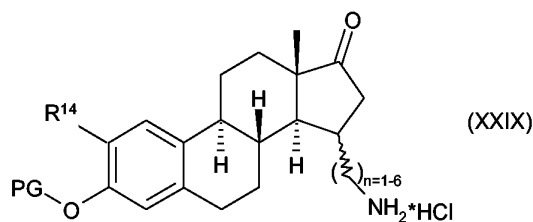
【0 4 6 8】

幾つかの種類の方法は、 $n = 5$ もしくは 6 について、 R^1 位内での他の置換基についても適用できる。

【0 4 6 9】

一般式XXIXのアミン構成単位（ $n = 1 \sim 6$ ）：

【化 1 4 1】



【0 4 7 0】

選択的に、一般式XXIXのアミン構成単位の合成は、また、活性化されたアルコール官能を用いて、引き続き置換反応をして実施でき、その際、エストロン-C17のケト官能は、以下の一般的スキーム18に従って如何なる保護も必要ない。

【0 4 7 1】

スキーム18

10

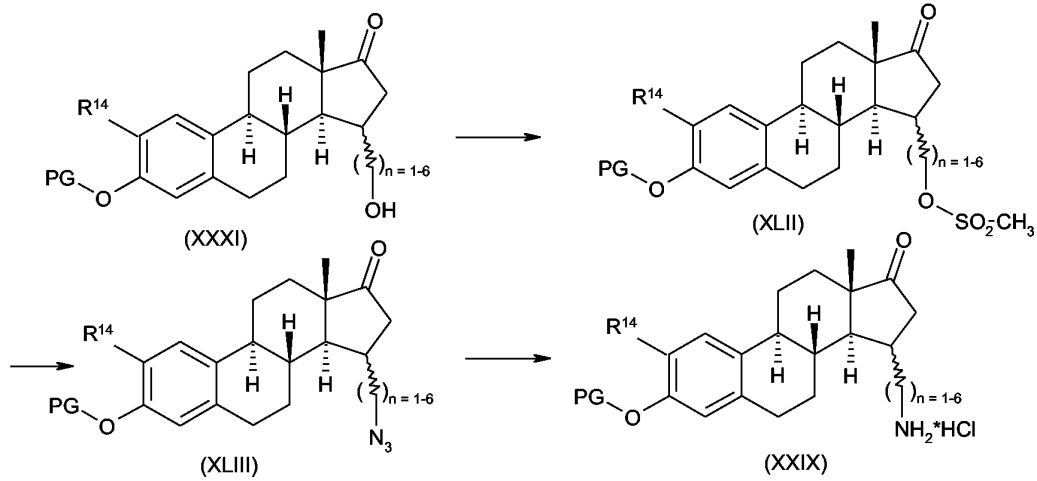
20

30

40

50

【化 1 4 2】

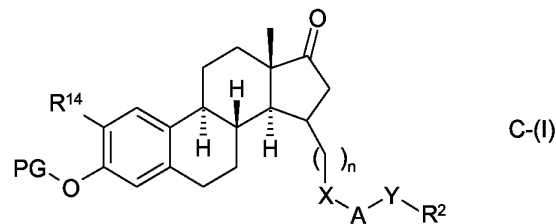


10

【 0 4 7 2】

工程 C — R = H を有する一般式 C - (I) の中間体の合成

【化 1 4 3】



20

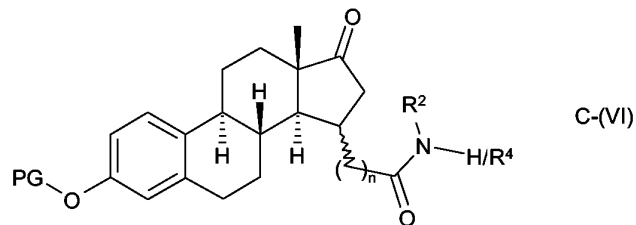
【 0 4 7 3】

一般式 C - (I) に該当し、その式中、 R^{14} が H である中間体の合成は、国際特許出願 WO 2005/047303 号に完全に開示されており、そしてその中の一般的なフロー図 I ~ XV に示される反応スキームに従って実施した。以下の表は、例としての製造された中間体の概要を示している。第一列に与えられる番号は、国際特許出願 WO 2005/047303 号に開示される化合物番号に相当する。

【 0 4 7 4】

第 1 表：一般式 V I の例としての中間体（アミド誘導体）

【化 1 4 4】



30

【 0 4 7 5】

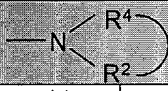
40

【表 1】

番号	n	C15 立 体	PG 又は R ¹	R ²	R ⁴	MS m/z	HPLC Rt [分]
							
1	3	β	-H	モルホリン-4-イル			
2	3	β	-CH ₃	モルホリン-4-イル			
4B	3	β	-CH ₃	メチル	H		
4C	3	β	ベンジル	メチル	H		
5	3	β	-CH ₃	シクロプロピル	H	409.3	5.89
7	3	β	-CH ₃	フラン-2-イル	H	449.3	5.74
9	3	β	-CH ₃	2-モルホリン-4-イル-エチル	H	482.2	5.05
12	3	β	-CH ₃	1-ベンジル-ピペリジン-4-イル	H	542.3	5.24
13	3	β	-CH ₃	キノリン-3-イル	H	496.3	5.98
15	3	β	-CH ₃	3,4-ジクロロ-ベンジル	H	527.2	6.35
16	3	β	-CH ₃	3,4-ジメトキシ-ベンジル	H	519.3	5.66
17	3	β	-CH ₃	2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル	H	489.3	5.60
18	3	β	-CH ₃	2-ジメチルアミノ-エチル	H	440.3	4.71
19	3	β	-CH ₃	2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチル	H	457.3	5.04
21	3	β	-CH ₃	2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エチル	H	533.3	5.79
23	3	β	-CH ₃	3-イミダゾール-1-イル-プロピル	H	477.3	4.95
24	3	β	-CH ₃	1H-ベンゾイミダゾール-2-イル-メチル	H	499.3	5.39
25	3	β	-CH ₃	4-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンジル	H	505.3	5.49
26	3	β	-CH ₃	カルバモイル-メチル	H	426.2	6.30
28	3	β	-CH ₃	2-(4-スルファモイル-フェニル)-エチル	H	552.3	5.37
30	3	β	-CH ₃	4-トリフルオロメトキシ-ベンジル	H	543.3	6.35
32	3	β	-CH ₃	4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベン ジル	H	545.3	6.30
33	3	β	-CH ₃	2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3-イル	H	453.3	5.32
34	3	β	-CH ₃	2-オキソ-アゼパン-3-イル	H	480.3	5.33
35	3	β	-CH ₃	4-ヒドロキシ-シクロヘキシル	H	467.3	5.18
36	3	β	H	2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)- エチル	H		
37	3	β	H	2,4-ジフルオロ-ベンジル	H		
38	3	β	H	ベンジル	メチル		
39	3	α	H	ベンジル	H		
40	3	α	H	モルホリン-4-イル			
42	0	α	-CH ₃	2-(1H-インドール-3-イル)-エチル	H	470.3	1.92
44	0	α	-CH ₃	1-ベンジル-ピペリジン-3-イル	H	486.3	1.48
47	0	α	-CH ₃	フェネチル	H	431.2	1.95
49	0	α	-CH ₃	シクロプロピルメチル	H	381.2	1.83
50	0	α	-CH ₃	シクロヘキシルメチル	H	423.3	2.06
51	0	α	-CH ₃	2,2-ジフェニル-エチル	H	507.3	2.12
54	0	α	-CH ₃	3,3-ジフェニル-プロピル	H	521.3	2.14
56	0	α	-CH ₃	2-ピリジン-2-イル-エチル	H	432.2	1.46
60	0	α	-CH ₃	4-メトキシ-ベンジル	H	447.2	1.89
63	0	α	-CH ₃	sec-ブチル	H	383.2	1.87
66	0	α	-CH ₃	ビスクロ[2.2.1]ヘプテ-2-イル	H	421.3	2.02
71	0	α	-CH ₃	インダン-2-イル	H	443.2	1.97
73	0	α	-CH ₃	2-ヒドロキシ-エチル	H	371.2	1.55
77	0	α	-CH ₃	3-モルホリン-4-イル-プロピル	H	454.3	1.37
79	0	α	-CH ₃	4-フェニル-ブチル	H	459.3	2.08
80	0	α	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ -CO-O-CH ₃ /	H	427.2	1.74

【 0 4 7 6 】

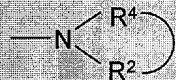
【表 2】

番号	n	C15 立 体	PG 又は R ¹	R ²	R ⁴	MS m/z	HPLC Rt [分]
							
				(酪酸 メチル エステル)-4-イル			
81	0	α	-CH ₃	1-オキソ-1-ベンゾキシ-プロパン-2-イル / (プロピオン酸 ベンジル エステル)-2-イル	H	489.3	1.99
83	0	α	-CH ₃	1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフテン-1-イル	H	457.3	2.08
84	0	α	-CH ₃	2-フルオロ-ベンジル	H	435.2	1.92
85	0	α	-CH ₃	3-ヒドロキシ-プロピル	H	385.2	1.58
89	0	α	-CH ₃	2-フェニル-プロピル	H	445.3	2.02
97	0	α	-CH ₃	チオフェン-2-イル-メチル	H	423.2	1.91
103	0	α	-CH ₃	1-ヒドロキシメチル-シクロペンチル	H	425.3	1.81
105	0	α	-CH ₃	5-メチル-チアゾール-2-イル	H	424.2	1.95
107	0	α	-CH ₃	4-ベンジル-ピペリジン-1-イル		485.3	2.22
109	0	α	-CH ₃	3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル		443.2	2.05
111	0	α	-CH ₃	4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル		473.3	1.63
117	0	α	-CH ₃	4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル		520.2	1.67
118	0	α	-CH ₃	4-(3-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル		506.2	2.16
120	0	α	-CH ₃	4-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチル]-ピペラジン-1-イル		484.3	1.39
121	0	α	-CH ₃	4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル		506.2	2.16
124	0	α	-CH ₃	1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-イル		482.3	2.04
125	0	α	-CH ₃	4-ヒドロキシ-4-フェニル-ピペリジン-1-イル		487.3	1.90
126	0	α	-CH ₃	4-(2-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル		506.2	2.20
127	0	α	-CH ₃	4-(4-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル		502.3	2.01
128	0	α	-CH ₃	1-ピペリジン-3-カルボン酸 アミド / 3-(カルボン酸 アミド)-ピペリジン-1-イル		438.3	1.63
130	0	α	-CH ₃	4-メチル-ピペラジン-1-イル		410.3	1.40
132	0	α	-CH ₃	2-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル		425.3	1.93
133	0	α	-CH ₃	4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル		490.3	2.10
138	0	α	-CH ₃	3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル		393.2	1.92
140	0	α	-CH ₃	1-ピペリジン-2-カルボン酸 アミド / 2-(カルボン酸 アミド)-ピペリジン-1-イル		424.2	1.60
145	0	α	-CH ₃	4-ピペリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル		464.3	1.43
147	0	α	-CH ₃	アゼチジン-1-イル		367.2	1.74
150	0	α	-CH ₃	プロピル	シクロプロピルメチル	423.3	2.13
151	0	α	-CH ₃	2-シアノ-エチル	ピリジン-3-イルメチル	471.3	1.67
154	0	α	-CH ₃	ベンジル	2-ジメチルアミノ-エチル	488.3	1.56
156	0	α	-CH ₃	2-メトキシ-エチル	2-メトキシ-エチル	443.3	1.90
157	0	α	-CH ₃	メチル	1-メチル-ピペリジン-4-イル	438.3	1.43
161	0	α	-CH ₃	プロピル	プロピル	411.3	2.11
162	0	α	-CH ₃	メチル	2-ジメチルアミノ-エチル	412.3	1.42
163	0	α	-CH ₃	メチル	フェネチル	445.3	2.08
164	0	α	-CH ₃	メチル	アリル	381.2	1.92
165	0	α	-CH ₃	エチル	ピリジン-4-イル-メチル	446.3	1.61
166	0	α	-CH ₃	メチル	メチル	355.2	1.78
168	1	α	-CH ₃	ジフェニル-メチル	H	507.3	2.14
171	1	α	-CH ₃	ナフテン-1-イルメチル	H	481.3	2.10
183	1	α	-CH ₃	2-ピペリジン-1-イル-エチル	H	452.3	1.47
189	1	α	-CH ₃	シクロペンチル	H	409.3	1.95
191	1	α	-CH ₃	3-フェニル-プロピル	H	459.3	2.05
195	1	α	-CH ₃	1-エチル-プロピル	H	411.3	1.99

【表 3】

番号	n	C15 立 体	PG 又は R ¹	R ²		R ⁴	MS m/z	HPLC Rt [分]
								
197	1	α	-CH ₃	2-メトキシ-エチル		H	399.2	1.74
198	1	α	-CH ₃	2-ピロリジン-1-イル-エチル		H	438.3	1.46
199	1	α	-CH ₃	2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イ ル)-エチル		H	514.3	1.91
203	1	α	-CH ₃	1-フェニル-エチル		H	445.3	2.02
204	1	α	-CH ₃	1,2-ジフェニル-エチル		H	521.3	2.17
206	1	α	-CH ₃	2,6-ジメトキシ-ベンジル		H	491.3	2.00
207	1	α	-CH ₃	4-フルオロ-ベンジル		H	449.2	1.98
208	1	α	-CH ₃	3,5-ジメトキシ-ベンジル		H	491.3	1.95
209	1	α	-CH ₃	2-フェノキシ-エチル		H	461.3	1.99
211	1	α	-CH ₃	1-ナフテン-1-イル-エチル		H	495.3	2.13
219	1	α	-CH ₃	2,4-ジフルオロ-ベンジル		H	467.2	2.00
222	1	α	-CH ₃	イソブチル		H	397.3	1.94
224	1	α	-CH ₃	2-シクロヘキセ-1-エニル-エチル		H	449.3	2.18
225	1	α	-CH ₃	2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル		H	399.2	1.65
226	1	α	-CH ₃	2-メチルスルファニル-エチル		H	415.2	1.85
227	1	α	-CH ₃	3,4,5-トリメトキシ-ベンジル		H	521.3	1.90
229	1	α	-CH ₃	2-ヒドロキシ-シクロヘキシル		H	439.3	1.76
233	1	α	-CH ₃	3-ジエチルアミノ-プロピル		H	454.3	1.49
234	1	α	-CH ₃	ヘキシル		H	425.3	2.11
235	1	α	-CH ₃	3,4-ジフルオロ-ベンジル		H	467.2	1.99
236	1	α	-CH ₃	2-トリフルオロメチル-ベンジル		H	499.2	2.05
238	1	α	-CH ₃	(3-メチル-酪酸 メチル エステル)-2-イ ル / 2-(3-メチル)-酪酸 メチル エステル		H	455.3	1.92
239	1	α	-CH ₃	5-メチル-チアゾール-2-イル		H	438.2	1.95
240	1	α	-CH ₃	シクロブチル		H	395.2	1.85
241	1	α	-CH ₃	4-ベンジル-ピペラジン-1-イル			500.3	1.56
243	1	α	-CH ₃	4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-ピペラジン-1-イル			544.3	1.54
244	1	α	-CH ₃	4-(2-オキソ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-ピペリジン-1-イ ル			541.3	1.83
246	1	α	-CH ₃	2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル			393.2	1.89
247	1	α	-CH ₃	4-フェニル-ピペラジン-1-イル			486.3	2.11
249	1	α	-CH ₃	ピロリジン-1-イル			395.2	1.89
250	1	α	-CH ₃	4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル			504.3	2.10
251	1	α	-CH ₃	4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル			516.3	2.08
252	1	α	-CH ₃	4-(4-クロロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル			535.2	2.04
253	1	α	-CH ₃	4-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル			554.3	2.23
256	1	α	-CH ₃	4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル			438.3	1.43
259	1	α	-CH ₃	1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカン-8-イル			467.3	1.89
260	1	α	-CH ₃	1-ピペリジン-4-カルボン酸 エチル エステル / 4-(カルボン酸 エチル エステル)-ピペリジン-1-イル			481.3	1.98
266	1	α	-CH ₃	アゼパン-1-イル			423.3	2.08
268	1	α	-CH ₃	4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル			554.3	2.23
269	1	α	-CH ₃	3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル			411.2	1.62
271	1	α	-CH ₃	4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-8-イル			555.3	1.87
273	1	α	-CH ₃	4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル			487.3	1.46
274	1	α	-CH ₃	4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル			425.3	1.64
275	1	α	-CH ₃	オクタヒドロ-キノリン-1-イル			463.3	2.29
276	1	α	-CH ₃	3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル			425.3	1.70

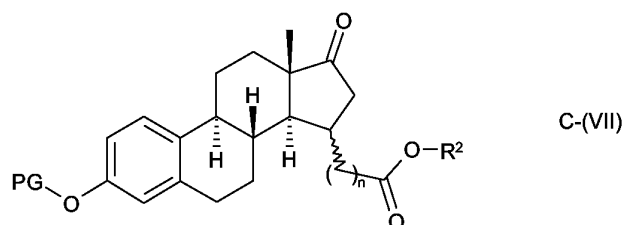
【表 4】

番号	n	C15 立 体	PG 又は R ¹	R ²	R ⁴	MS m/z	HPLC R _t [分]
							
279	1	α	-CH ₃	1-ピロリジン-2-カルボン酸 メチル エステル / 2-(カルボン酸 メチル エステル)-ピロリジン-1-イル		453.3	1.86
281	1	α	-CH ₃	2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル		425.3	1.73
282	1	α	-CH ₃	4-ο-トリル-ピペラジン-1-イル		500.3	2.23
283	1	α	-CH ₃	4-(2-エトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル		530.3	2.14
284	1	α	-CH ₃	4-シクロヘキシル-ピペラジン-1-イル		492.3	1.48
286	1	α	-CH ₃	チアゾリジン-3-イル		413.2	1.89
288	1	α	-CH ₃	メチル	2-ピリジン-2-イル-エチル	460.3	1.66
289	1	α	-CH ₃	メチル	2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシ-ヘキシル	519.3	1.49
293	1	α	-CH ₃	メチル	ナフテン-1-イルメチル	495.3	2.20
296	1	α	-CH ₃	ベンジル	エチル	459.3	2.15
297	1	α	-CH ₃	ベンジル	フェネチル	535.3	2.31
299	1	α	-CH ₃	メチル	ブチル	411.3	2.06
302	1	α	-CH ₃	ベンジル	2-シアノ-エチル	484.3	2.01
303	1	α	-CH ₃	プロピル	メチル	397.3	1.97
306	1	α	-CH ₃	フェネチル	メチル	459.3	2.08
308	1	α	-CH ₃	エチル	ピリジン-4-イルメチル	460.3	1.61
312	2	β	-CH ₃	フラン-2-イルメチル	H	435.24	5.93
313	2	β	-CH ₃	メチル	シクロヘキシル	451.31	6.86
316	2	β	-CH ₃	モルホリン-4-イル		425.57	
318	2	β	-CH ₃	ピリジン-3-イルメチル	H	446.26	5.33
320	2	β	-CH ₃	ベンジル	H		
323	2	β	-CH ₃	4-クロロ-ベンジル	H	479.22	6.45
326	2	β	-CH ₃	ブチル	H	411.28	6.1
329	2	β	-CH ₃	5-メチル-チアゾール-2-イル	H	452.21	6.26
329A	2	β	-H	5-メチル-チアゾール-2-イル	H	452.21	6.26
332	4	β	-CH ₃	シクロオクチル	H	493.36	5.05
334	4	β	-CH ₃	2-チアゾール-4-イル-酢酸 エチル エステル / 4-(酢酸 エチル エステル)-チアゾール-2-イル	H	552.27	4.6
335	4	β	-CH ₃	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル	H	517.28	4.41
336	4	β	-CH ₃	モルホリン-4-イル		453.29	4.2
339	4	β	-CH ₃	ピリジン-4-イルメチル	H	474.29	3.93
341	4	β	-CH ₃	2-メトキシ-ベンジル	H	503.3	4.56
342	4	β	-CH ₃	3-フルオロ-ベンジル	H	491.28	4.54
347	4	β	-CH ₃	2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル	H	540.34	4.58
348	5	β	-CH ₃	シクロヘキシル	H	479.34	7
354	5	β	-CH ₃	モルホリン-4-イル		467.65	
355	5	β	-CH ₃	チオモルホリン-4-イル		483.28	6.86
358	5	β	-CH ₃	フェニル	H	473.29	7.00
363A	5	β	-H	2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エチル	H		
364	5	β	-CH ₃	メチル	ベンジル	501.32	7.25
366	5	β	-CH ₃	2-チオフェン-2-イル-エチル	H	507.28	6.81
368	5	β	-CH ₃	5-メチル-チアゾール-2-イル	H	494.26	6.87

【0479】

第2表：一般式 V I I の中間体（エステル誘導体）

【化 1 4 5】



【 0 4 8 0】

【表 5】

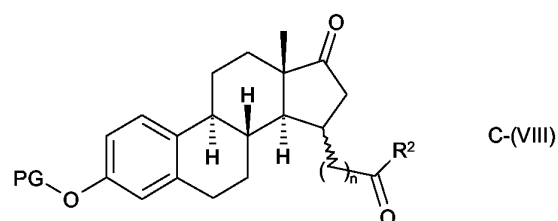
10

番号	n	C15 立体	PG 又は R ¹	R ²	MS m/z	HPLC Rt [分]
369	5	β	$-\text{CH}_3$	イソプロピル		

【 0 4 8 1】

第 3 表：一般式 V I I I の中間体（ケトン誘導体）

【化 1 4 6】



20

【 0 4 8 2】

【表 6】

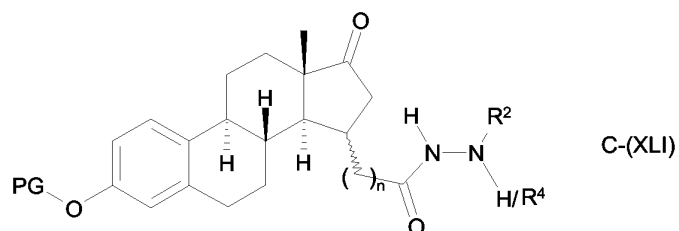
番号	n	C15 立体	PG 又は R ¹	R ²	MS m/z	HPLC Rt [分]
370	2	β	$-\text{CH}_3$	エチル		

30

【 0 4 8 3】

第 4 表：一般式 X L I の中間体（ヒドラジド誘導体）

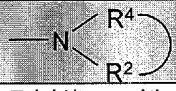
【化 1 4 7】



40

【 0 4 8 4】

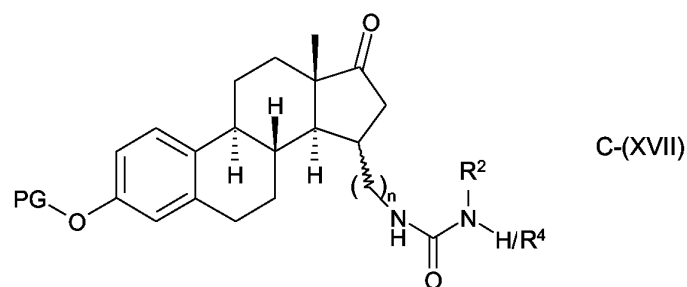
【表 7】

番号	n	C15 立体	PG 又 は R ¹	R ²	R ⁴	MS m/z	HPL C Rt [分]
							
371	2	β	-CH ₃	モルホリン-4-イル		440.27	3.62
372	2	β	-CH ₃	7-クロロ-キノリン-4-イル	H	531.23	3.9
374	2	β	-CH ₃	-CO-CH ₃ / アセチル	H	412.24	3.43
376	2	β	-CH ₃	-CH ₂ -CO-O-CH ₂ -CH ₃	H	456.26	3.82
377	2	β	-CH ₃	2-フルオロ-フェニル	H	464.25	4.21
381	3	β	-CH ₃	アゼパン-1-イル		466.32	4.45
382	3	β	-CH ₃	2-(1H-インドール-3-イル)-アセチル	H	541.29	3.93
386	3	β	-CH ₃	-CO-フェニル	H	488.27	3.93
388	3	β	-CH ₃	メチル	フェニル	474.29	4.37
390	3	β	-CH ₃	3,5-ジクロロ-フェニル	H	528.19	4.66
391	3	β	-CH ₃	-CO-(3,4,5-トリメトキシ)-フェニル	H	578.3	3.92
393	3	β	-CH ₃	3-メトキシ-フェニル	H	490.28	4.19
394	3	β	-CH ₃	6-クロロ-ピリダジン-3-イル	H	496.22	4.47
395	3	β	-CH ₃	2-メトキシメチル-ピロリジン-1-イル		482.31	4.03
401	4	β	-CH ₃	メチル	メチル	426.29	3.94
405	4	β	-CH ₃	ベンゾチアゾール-2-イル	H	531.26	5.19
406	4	β	-CH ₃	4-メチル-ピペラジン-1-イル		481.33	3.46
408	5	β	-CH ₃	ピペリジン-1-イル		480.34	4.58
409	5	β	-CH ₃	4-メタンスルホニル-フェニル	H	566.28	4.15
410	5	β	-CH ₃	-CO-(3-メトキシ)-フェニル	H	546.31	4.26
411	5	β	-CH ₃	アセチル	H	454.28	3.8
413	5	β	-CH ₃	ベンジル	H	502.32	4.78
416	5	β	-CH ₃	3,4-ジクロロ-フェニル	H	556.23	4.9

【0485】

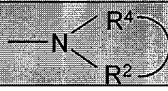
第5表：一般式XVIIの中間体（ウレア誘導体）

【化148】



【0486】

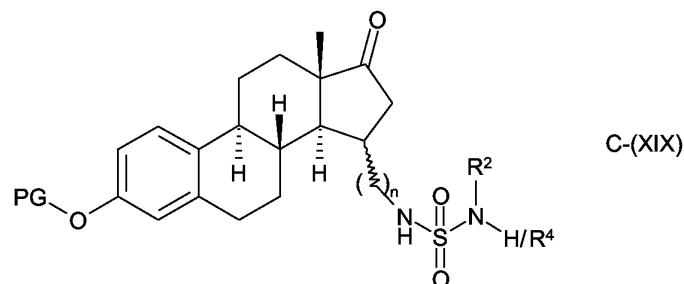
【表 8】

番号	n	C15 立 体	PG 又は R ¹	R ²	R ⁴	MS m/z	HPLC R _t [分]
							
420	1	α	-H	3-ニトロ-フェニル	-H	436.22	3.74
421	1	α	-H	3,4-ジクロロ-ベンジル	-H	486.21	3.98
423	1	α	-H	ベンジル	-H	490.25	3.8
427	1	α	-H	4-メトキシ-フェニル	-H	463.21	3.76
428	1	α	-H	3-シアノ-フェニル	-H	432.24	3.56
433	1	α	-H	イソプロピル	-H	454.32	4.17
434	1	α	-H	オクチル	-H	442.25	3.34
443	3	β	-CH ₃	3-メトキシ-フェニル	-H	490.28	4.33
444	3	β	-CH ₃	3-トリフルオロメチル-フェニル	-H	528.26	4.69
445	3	β	-CH ₃	4-フルオロ-フェニル	-H	478.26	4.36
448	3	β	-CH ₃	4-トリフルオロメチル-フェニル	-H	528.26	4.7
451	3	β	-CH ₃	ナフテン-1-イル	-H	510.29	4.5
453	3	β	-CH ₃	2-安息香酸 メチル エステル / 2-(カルボン酸 メチル エステル)-フェニル	-H	518.28	4.76
455	3	β	-CH ₃	3-アセチル-フェニル	-H	502.28	4.23
458	3	β	-CH ₃	ビフェニル-2-イル	-H	536.3	4.79
462	3	β	-CH ₃	4-(6-メチル-ベンゾチアゾール-2-イル)-フェニル	-H		
466	4	β	-CH ₃	2,4-ジクロロ-フェニル	-H	542.21	5.19
467	4	β	-CH ₃	3-フルオロ-フェニル	-H	492.28	4.63
475	4	β	-CH ₃	シクロヘキシル	-H	480.34	4.56
481	4	β	-CH ₃	4-アセチル-フェニル	-H	516.3	4.37
482	4	β	-CH ₃	4-トリフルオロメトキシ-フェニル	-H	558.27	4.89
485	4	β	-CH ₃	ナフテン-2-イル	-H	524.3	4.82
486	4	β	-CH ₃	3-プロピオン酸 エチル エステル / 1-エトキシ-1-オキソ-プロパン-3-イル	-H	498.31	4.18
488	4	β	-CH ₃	3,4-ジメトキシ-フェニル	-H	534.31	4.28
489	4	β	-CH ₃	ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル	-H	518.28	4.42
490	4	α	-H	4-安息香酸 エチル エステル / 4-(カルボン酸 エチル エステル)-フェニル	-H	532	5.91
491	4	α	-H	シクロヘキシルメチル	-H	480	6.42
492	4	α	-H	フェニル	-H	460	5.65

【0487】

第6表：一般式XIXの中間体（スルファミド誘導体）

【化149】



【0488】

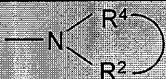
10

20

30

40

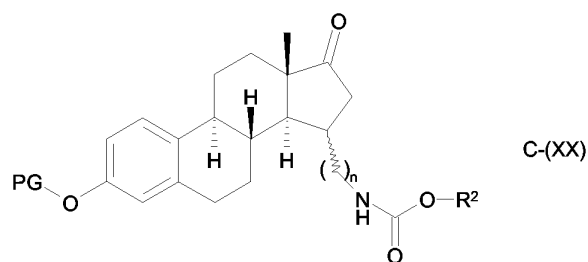
【表 9】

番号	n	C15 立 体	PG 又 は R ¹	R ²	R ⁴
					
493	2	α	-CH ₃	2-フェニル-エチル	-H
494	2	α	-CH ₃	2-ナフテン-1-イル-エチル	-H
495	2	α	-CH ₃	3,3-ジフェニル-プロピル	-H
496	2	α	-CH ₃	3-メチル-ブチル	-H
497	2	α	-CH ₃	2-((フェニルスルホニル)メチル)-ベンジル	-H
498	2	α	-CH ₃	ナフテン-2-イル-メチル	-H
499	2	α	-CH ₃	2-(ジフルオロメトキシ)ベンジル	-H
500	2	α	-CH ₃	2-[N,N-(2-ヒドロキシ-エチル)-フェニル-アミノ]-エチル	-H
501	2	α	-CH ₃	2,5-ビス(トリフルオロメチル)-ベンジル	-H
502	2	α	-CH ₃	酢酸 2-エチル エステル / -CH ₂ -CH ₃ -O-CO-CH ₃	-H
503	2	α	-CH ₃	ナフテン-1-イル-カルバミン酸 2-エチル エステル	-H
504	2	α	-CH ₃	2,3-ジクロロフェニル-カルバミン酸 2-エチル エステル	-H
505	2	α	-CH ₃	2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチル	-H
506	2	α	-CH ₃	4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル-メチル	-H
507	2	α	-CH ₃	2-フェニル-ベンジル	-H
508	2	α	-CH ₃	2-インドール-3-イル-エチル	-H
509	2	α	-CH ₃	-CH ₂ -(3-安息香酸 メチル エステル) / (3-カルボン酸 メチル エステル)-ベンジル	-H
511	2	α	-CH ₃	3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル	-H
512	2	α	-CH ₃	3-ベンゾイル-ベンジル	-H
513	2	α	-CH ₃	3,2-ジヒドロキシ-プロピル	-H
514	2	α	-CH ₃	2-(4-クロロベンゾイル)-ベンゾフラン-3-イル-メチル	-H
515	2	α	-CH ₃	3-プロピオン酸 エチル エステル / 1-エトキシ-1-オキソ-プロパン-3-イル	-H
516	2	α	-CH ₃	3-フェノキシ-プロピル	-H
517	2	α	-CH ₃	2-(4-アセトフェノン)-エチル	-H
518	2	α	-CH ₃	1,2,3-チアジアゾール-4-イル-ベンジル	-H
519	2	α	-CH ₃	-CH ₂ -(4-安息香酸 メチル エステル) / (4-カルボン酸 メチル エステル)-ベンジル	-H
520	2	α	-CH ₃	-CH ₂ -(4-フェニル-酢酸 フェナシル エステル) / -CH ₂ -(4-フェニル-CH ₂ -CO-O-CH ₂ -CO-フェニル)	-H
521	2	α	-CH ₃	4-(Tert-ブチル)ベンジル	-H
523	2	α	-CH ₃	7-メトキシ-クマリン-4-イル-メチル	-H
524	2	α	-CH ₃	4-メチルベンジル	-H
525	2	α	-CH ₃	4-メチルスルホニルベンジル	-H
526	2	α	-CH ₃	4-フェノキシ-ブチル	-H
527	2	α	-CH ₃	ベンゾフラザン-5-イル-メチル	-H
528	2	α	-CH ₃	2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-エチル	-H
529	2	α	-CH ₃	3-シアノ-ベンジル	-H
530	2	α	-CH ₃	2-シアノ-ベンジル	-H
531	2	α	-CH ₃	4-シアノ-ベンジル	-H
532	2	α	-CH ₃	安息香酸 2-エチル エステル / -CH ₂ -CH ₃ -O-CO-フェニル	-H
534	2	α	-CH ₃	シクロプロピルメチル	-H
536	2	α	-CH ₃	4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ブチル	-H

【0489】

第7表：一般式 XX の中間体（カルバメート誘導体）

【化 1 5 0】



【 0 4 9 0】

【表 1 0】

10

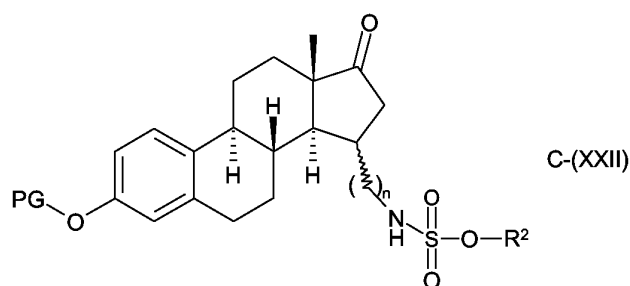
番号	n	C15 立体	PG 又 は R ¹	R ²	MS m/z	HPLC Rt [分]
538	1	α	-H	イソブチル	400	5.58
539	1	α	-H	4-ニトロ-ベンジル	478	5.62

【 0 4 9 1】

第 8 表：一般式 X X I I の中間体（スルファメート誘導体）

【化 1 5 1】

20



【 0 4 9 2】

【表 1 1】

30

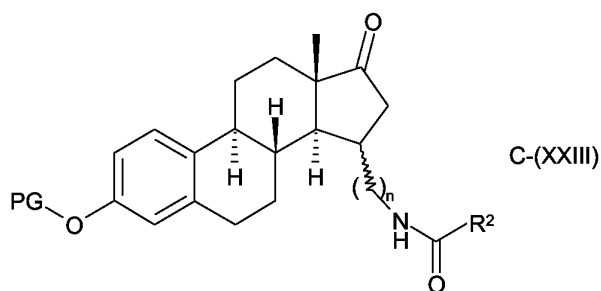
番号	n	C15 立体	PG 又 は R ¹	R ²	MS m/z	HPLC Rt [分]
540	1	α	-CH ₃	エチル		
541	1	α	-CH ₃	ブチル		
542	1	α	-CH ₃	ベンジル		
543	1	α	-CH ₃	フェニル		

【 0 4 9 3】

第 9 表：一般式 X X I I I の中間体（"レトロ"アミド誘導体）

【化 1 5 2】

40



【 0 4 9 4】

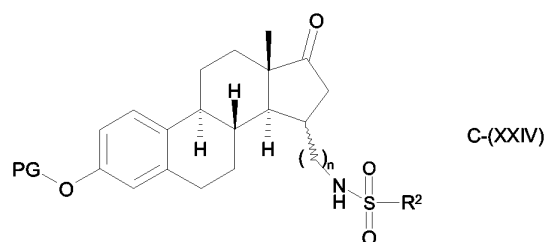
【表 1 2】

番号	n	C15 立 体	PG 又 は R ¹	R ²	MS m/z	HPLC Rt [分]
544	1	α	-CH ₃	3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル	553.21	4.73
548	1	α	-CH ₃	3-メトキシ-フェニル	447.24	4.27
551	1	α	-CH ₃	4-ヘキシルオキシ-フェニル	517.32	5.25
552	1	α	-CH ₃	4-トリフルオロメチル-フェニル	485.22	4.59
554	1	α	-CH ₃	フェノキシ-メチル	447.24	4.31
557	1	α	-CH ₃	エチル	369.23	3.81
559	1	α	-CH ₃	2-シクロペンチル-エチル	437.29	4.56
561	1	α	-CH ₃	フラン-2-イル	407.21	4.03
562	1	α	-CH ₃	チオフェン-2-イル-メチル	437.2	4.15
565	1	α	-CH ₃	酢酸 メチル エステル / -CH ₂ -CO-O-CH ₃	413.22	3.79
567	1	α	-CH ₃	2,4,5-トリフルオロフェニル	471.2	4.51
569	1	α	-CH ₃	1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル	551.24	4.53
570	1	α	-CH ₃	アダマンタン-1-イル	475.31	4.89
574	4	α	-H	2-メトキシ-フェニル	475.27	5.77
577	4	α	-H	4-クロロ-フェニル	479.22	5.95
580	4	α	-H	メトキシメチル	413.26	5.01
584	4	α	-H	1-エトキシ-1-オキソ-プロパン-3-イル	469.28	5.25
588	4	α	-H	ナフテン-2-イル	495.28	6.04
593	4	α	-H	ベンゾ[b]チオフェン-2-イル	501.23	6.09
601	3	α	-H	ベンジル	445.26	3.69
602	3	α	-H	フェネチル	459.28	3.78
606	3	α	-H	3-シアノ-フェニル	456.24	3.72
609	3	β	-CH ₃	2,4-ジクロロ-フェニル	513.18	6.74
622	3	β	-CH ₃	4-シアノ-フェニル	470.26	6.24
625	3	β	-CH ₃	3,5-ジクロロ-フェニル	513.18	7.16
627	3	β	-CH ₃	ベンジルオキシ-メチル	489.29	6.53
629	4	β	-CH ₃	3,4-ジフルオロ-フェニル	495.26	6.84
635	4	β	-CH ₃	2-ブromo-フェニル	537.19	6.7
637	4	β	-CH ₃	3-クロロ-フェニル	493.24	6.97
641	4	β	-CH ₃	4-メトキシ-フェニル	489.29	6.54
645	4	β	-CH ₃	2,2-ジメチル-プロピル	453.32	6.72
648	4	β	-CH ₃	シクロヘキシル	465.32	6.82
650	4	β	-CH ₃	ナフテン-1-イル	509.29	6.93
653	3	α	-H	3,4-ジクロロフェニル	500	4.17
655	4	α	-H	4-フルオロベンジル	478	5.72
657	4	α	-H	2,4-ジフルオロフェニル	482	5.86
658	5	β	-CH ₃	フェニル	474	6.80
660	5	β	-CH ₃	4-フルオロフェニル	492	6.68

【0495】

第10表：一般式XXIVの中間体（"レトロ"スルホンアミド誘導体）

【化153】



【0496】

10

20

30

40

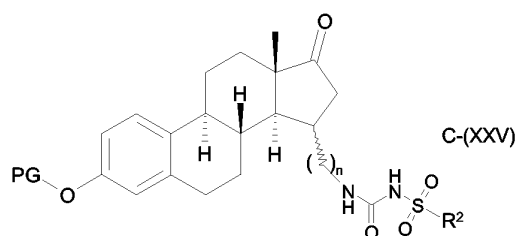
【表 1 3】

番号	n	C15 立体	PG 又は R'	R ²	MS m/z	HPLC Rt [分]
661	1	α	-H	ナフテン-2-イル	489.2	5.75
663	1	α	-H	キノリン-8-イル	490.19	5.41
666	1	α	-H	4-(N-アセチル)-アミノ-フェニル	496.2	4.83
668	1	α	-H	4-メトキシ-フェニル	469.19	5.35
673	1	α	-H	3,4-ジクロロ-フェニル	507.1	5.98
676	1	α	-H	3-クロロ-フェニル	473.14	5.67
704	3	β	-CH ₃	4-ニトロ-フェニル	526.21	4.54
706	3	β	-CH ₃	ベンジル	495.24	4.51
707	3	β	-CH ₃	プロピル	447.24	4.34
713	3	β	-CH ₃	2,5-ジクロロ-チオフェン-3-イル	555.11	5.04
715	3	β	-CH ₃	3-メチル-フェニル	495.24	4.67
716	3	β	-CH ₃	3,4-ジメトキシ-フェニル	541.25	4.37
717	3	β	-CH ₃	4-ベンゼンスルホニル-チオフェン-2-イル	627.18	4.59
720	4	β	-CH ₃	チオフェン-2-イル	501.2	4.65
723	4	β	-CH ₃	4-フルオロ-フェニル	513.23	4.74
727	4	β	-CH ₃	3-トリフルオロメチル-フェニル	563.23	4.97
728	4	β	-CH ₃	3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル	631.22	5.23
729	4	β	-CH ₃	2,5-ジメトキシ-フェニル	555.27	4.72
731	4	β	-CH ₃	4-トリフルオロメトキシ-フェニル	579.23	5.03
739	5	β	-CH ₃	4-メチル-フェニル	524	6.91

【0 4 9 7】

第 1 1 表：一般式 X X V の中間体（スルホニルウレア誘導体）

【化 1 5 4】



【0 4 9 8】

【表 1 4】

番号	n	C15 立体	PG 又は R'	R ²	MS m/z	HPLC Rt [分]
740	2	α	-CH ₃	フェニル		
741	2	α	-CH ₃	4-クロロ-フェニル		
742	2	α	-CH ₃	4-メチル-フェニル		
743	2	α	-CH ₃	2-メチル-フェニル		

【0 4 9 9】

第 1 2 表：一般式 X X V I の中間体（"レトロ"カルバメート誘導体）

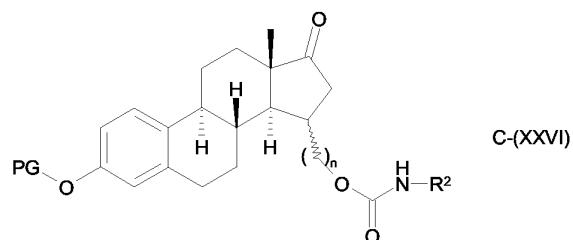
10

20

30

40

【化 1 5 5】



【 0 5 0 0】

【表 1 5】

10

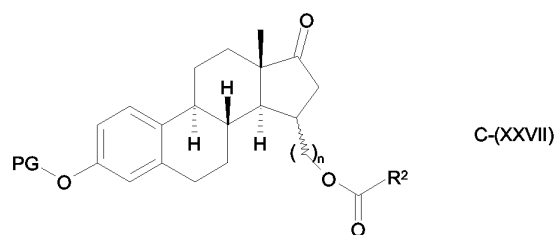
番号	n	C15 立体	PG 又は R ¹	R ²	MS m/z	HPLC Rt [分]
744	3	β	-CH ₃	2,4-ジクロロ-フェニル	529	5.52
745	3	β	-CH ₃	4-トリフルオロメチル-フェニル	529	5.18
747	3	β	-CH ₃	3-シアノ-フェニル	486	4.74
748	3	β	-CH ₃	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル	505	4.68
751	4	β	-CH ₃	3-フルオロ-フェニル	493	5.1
755	4	β	-CH ₃	2-安息香酸 メチル エステル	533	5.67
761	5	β	-CH ₃	3-ニトロ-フェニル	534	5.21
764	5	β	-CH ₃	3,4-ジクロロ-ベンジル	571	5.48
767	6	β	-CH ₃	4-安息香酸 エチル エステル	553	5.56
769	6	β	-CH ₃	ナフテン-1-イル	561	6.12
773	6	β	-CH ₃	3,4-ジクロロ-フェニル	553	5.56

20

【 0 5 0 1】

第 1 3 表：一般式 XXV I I の中間体 ("レトロ"エステル誘導体)

【化 1 5 6】



30

【 0 5 0 2】

【表 1 6】

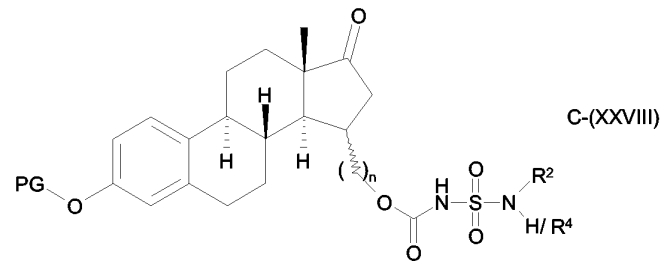
番号	n	C15 立体	PG 又は R ¹	R ²	MS m/z	HPLC Rt [分]
774	4	β	-CH ₃	Tert-ブチル	441	7.85
775	5	β	-CH ₃	Tert-ブチル	455	8.07

40

【 0 5 0 3】

第 1 4 表：一般式 XXV I I I の中間体 (スルホニルカルバメート誘導体)

【化 1 5 7】



【0 5 0 4】

【表 1 7】

10

番号	n	C15 立体	PG 又 は R ¹	R ²	R ⁴	MS m/z	HPLC R _t [分]
							
790	3	β	-CH ₃	2-(1H-インドール-3-イル)-エチル	H	607	4.36
792	3	β	-CH ₃	シクロヘキシル	H	546	4.59
795	3	β	-CH ₃	モルホリン-4-イル		534	3.96
797	4	β	-CH ₃	4-メチル-ピペラジン-1-イル		561	3.57
802	4	β	-CH ₃	メチル	ベンジル	582	4.84
805	5	β	-CH ₃	ベンジル	H	582	4.64
811	5	β	-CH ₃	メチル	ブチル	562	5.09
817	6	β	-CH ₃	ブチル	H	562	4.9
818	6	β	-CH ₃	フェニル	H	582	4.46

20

【0 5 0 5】

中間体 8 2 0 ~ 8 3 4 — アルコール類

以下の一般式 XXX I のエストロン-アルコール誘導体の合成は、項目"中間体、第 I V — 式 XXX I の化合物"に記載されている。

【0 5 0 6】

中間体番号 8 2 0 : 1 5 α-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17-オン (XXX I α-1 a)

30

中間体番号 8 2 1 : 1 5 α-ヒドロキシメチル-3-メトキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17-オン (XXX I α-1 b)

中間体番号 8 2 2 : 3-ベンジルオキシ-1 5 α-ヒドロキシメチル-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17-オン (XXX I α-1 c)

中間体番号 8 2 3 : 3-ヒドロキシ-1 5 β-(3-ヒドロキシプロピル)-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17-オン (XXX I β-3 a)

中間体番号 8 2 4 : 1 5 β-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17-オン (XXX I β-3 b)

中間体番号 8 2 5 : 3-ベンジルオキシ-1 5 β-(3-ヒドロキシプロピル)-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17-オン (XXX I β-3 c)

40

中間体番号 8 2 6 : 3-ヒドロキシ-1 5 β-(4-ヒドロキシブチル)-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17-オン (XXX I β-4 a)

中間体番号 8 2 7 : 1 5 β-(4-ヒドロキシブチル)-3-メトキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17-オン (XXX I β-4 b)

中間体番号 8 2 8 : 3-ベンジルオキシ-1 5 β-(4-ヒドロキシブチル)-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17-オン (XXX I β-4 c)

中間体番号 8 2 9 : 3-ヒドロキシ-1 5 β-(5-ヒドロキシペンチル)-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17-オン (XXX I β-5 a)

中間体番号 8 3 0 : 1 5 β-(5-ヒドロキシペンチル)-3-メトキシ-エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン-17-オン (XXX I β-5 b)

50

中間体番号 831: 3-ベンジルオキシ-15 β -(5-ヒドロキシペンチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン (XXXI β -5c)

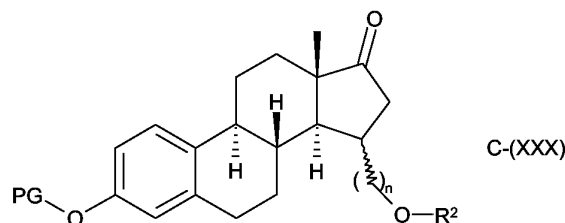
中間体番号 832: 3-ヒドロキシ-15 β -(6-ヒドロキシヘキシル)-3-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン (XXXI β -6a)

中間体番号 833: 15 β -(6-ヒドロキシヘキシル)-3-メトキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン (XXXI β -6b)

中間体番号 834: 3-ベンジルオキシ-15 β -(6-ヒドロキシヘキシル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン (XXXI β -6c)

第15表: 一般式XXXの中間体(エーテル誘導体)

【化158】



【0507】

【表18】

番号	n	C15 立体	PG 又は R ¹	R ²	MS m/z	HPLC Rt [分]
835	3	β	-CH ₃	メチル	374	6.8
836	4	β	-CH ₃	フェニル	450	7.77

【0508】

実施例

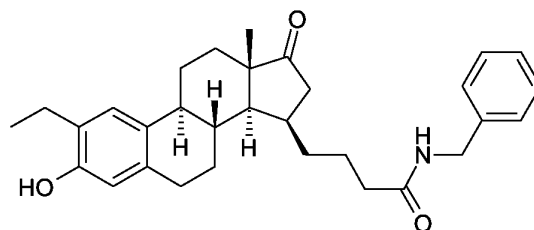
本発明の性格と本発明の実施様式をより完全に説明するために、以下の実施例を示すが、本発明はそれらに制限されるものではない。

【0509】

I. ステロイドコアのC2位に付加的な置換基を有する化合物

実施例1: N-ベンジル-4-(2-エチル-3-ヒドロキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-ブチルアミド

【化159】



【0510】

実施例1は、中間体化合物(IVb-(C2-C)-3a)から、アミドカップリングによってフロー図Ibに従って達成された。化合物(IVb-(C2-C)-3a)(100mg、0.26ミリモル)を、EtOAc(35ml)、ベンジルアミン(0.26ミリモル)、TEA(0.52ミリモル)及びプロピルホスホン酸無水物をEtOAc(T3P)(50質量%、0.52ミリモル)中に入れた混合物中にN₂雰囲気下で0℃において溶解させた。周囲温度で2時間にわたり攪拌した後、該反応混合物を、水(50ml)中に注ぎ、そしてEtOAc(25ml)で希釈した。水層を、水性NaHCO₃でpH8にまで中和し、分離し、EtOAcで抽出した。合した有機層を、水で洗浄し、

10

20

30

40

50

そして Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機層を真空中で濃縮させることで、化合物番号1（56mg、0.12ミリモル、46%）が、カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、 $\text{DCM}/\text{MeOH}=100/0\sim95/5$ ）の後に得られた。

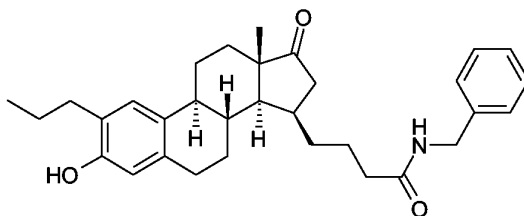
【0511】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.99 (s, 3H, ステロイド- CH_3), 1.22 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, エチル), 1.3-1.8 (m, 11H, ステロイド), 2.2-2.42 (m, 8H, ステロイド), 2.60 (q, $J=7.4$ Hz, 2H, エチル), 2.8-2.88 (m, 2H, ステロイド), 4.44 (d, $J=5.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.64 (bs, 1H, OH), 5.67 (bs, 1H, NH), 6.53 (s, 1H, ステロイド-Ar-H), 7.03 (s, 1H, ステロイド-Ar-H), 7.23-7.34 (m, 5H, Bn) ppm.

【0512】

実施例2：N-ベンジル-4-（3-ヒドロキシ-17-オキソ-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5（10）-トリエン-15 β -イル）-ブチルアミド

【化160】



【0513】

実施例2は、中間体化合物（IVb-（C2-G）-3a）から、アミドカップリングによってフロー図Ibに従って達成された。化合物（IVb-（C2-G）-3a）（500mg、1.25ミリモル）を、 EtOAc （25ml）、ベンジルアミン（2.50ミリモル）、TEA（3.75ミリモル）及びプロピルホスホン酸無水物を EtOAc （T3P）（50質量%、1.50ミリモル）中に入れた混合物中に N_2 雰囲気下で 0°C において溶解させた。該反応混合物を周囲温度で1時間にわたり攪拌した後に、それを 45°C で16時間攪拌した。該混合物を、周囲温度に至らしめ、水（50ml）中に注ぎ、そして EtOAc （25ml）で希釈した。水層を分離し、そして EtOAc で抽出した。合した有機層を水性の1MのHClで洗浄し、ブラインで洗浄し、そして Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機層を真空中で濃縮させることで、化合物番号2（370mg、0.756ミリモル、60%）が、カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、 $\text{DCM}/\text{MeOH}=97.5/2.5$ ）の後に得られた。

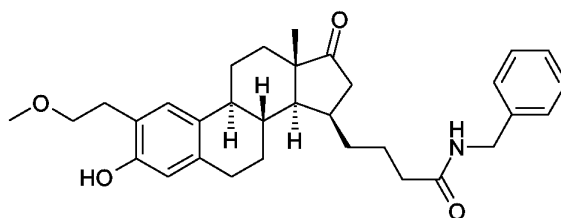
【0514】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (t, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.3-1.6 (m, 4H), 1.6-1.8 (m, 7H), 1.90 (d, 1H), 2.00 (d, 1H, ブロード), 2.2-2.5 (m, 7H), 2.58 (t, 2H), 2.7-2.9 (m, 2H), 4.23 (d, 2H), 4.97 (s, 1H, ブロード), 5.72 (t, 1H, ブロード), 6.50 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.2-7.3 (m, 5H) ppm.

【0515】

実施例3：N-ベンジル-4-（3-ヒドロキシ-2-（2-メトキシエチル）-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5（10）-トリエン-15 β -イル）-ブチルアミド

【化161】



【0516】

実施例3は、中間体化合物（IVb-（C2-F）-3a）から、アミドカップリングによってフロー図Ibに従って、実施例1について記載される方法を用いて達成された。

【0517】

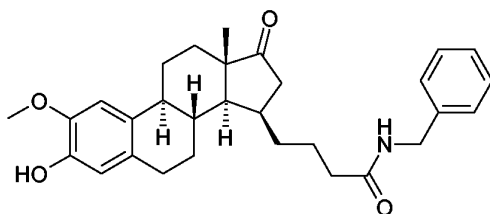
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.99 (s, 3H, ステロイド- CH_3), 1.2-2.0 (m, 11H, ステロイド), 2.2-2.42 (m, 7H, ステロイド), 2.84 (m, 4H, ステロイド), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.67 (m, 2H, OCH_2), 4.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 5.71 (bm, 1H, OH又はNH), 6.67 (s, 1H, ステロイド-Ar-H), 6.94 (s, 1H, ステロイド-Ar-H), 7.25-7.34 (m, 5H, Bn), 7.96 (s, 1H, OH又はNH) ppm.

【0518】

実施例4：N-ベンジル-4-(3-ヒドロキシ-2-メトキシ-17-オキソ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-ブチルアミド

【化162】

10



【0519】

実施例4は、中間体化合物 (IVb-(C2-B)-3a) から出発して、アミドカップリングによってフロー図Ibに従って達成された。0.07ミリモルの (IVb-(C2-B)-3a)、0.077ミリモルのHOBT、0.231ミリモルのNMM及び0.154ミリモルのEDCIを5mlのDCM中に溶かした溶液を、0.07ミリモルのベンジルアミンに添加した。該反応混合物を、周囲温度で24時間攪拌した。溶剤を真空中で40℃において除去した。次いで、4mlのEtOAc及び4mlの水を添加した。2分間激しく攪拌した後に、有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして真空中で40℃で蒸発させた。粗生成物を、2mlのTHF、10mgのLiOH及び0.5mlの水で処理した。蒸発させ、そして更に抽出 (EtOAc及び0.1Mの KH_2PO_4) した後、50mgのポリマー結合したトリスアミノエチルアミンを添加した。濾過と蒸発乾燥後に、化合物番号4が得られた (HPLC Rt = 3.79)。

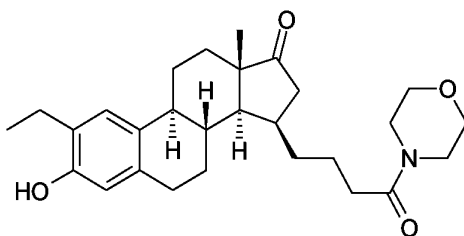
20

【0520】

実施例5：2-エチル-3-ヒドロキシ-15 β -(4-モルホリン-4-イル-4-オキソ-ブチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン

30

【化163】



【0521】

40

実施例5の化合物は、中間体化合物 (IVb-(C2-C)-3a) から出発して製造し、それをモルホリンによるアミドカップリングによってフロー図Ibに従って、かつ実施例2について前記したように変換して所望のアミドを得た (化合物 (IVb-(C2-C)-3a) (110mg, 0.28ミリモル)、EtOAc (30ml)、モルホリン (0.28ミリモル)、TEA (0.57ミリモル)、T3P (0.34ミリモル))。化合物番号5 (68mg, 0.15ミリモル, 54%) は、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 , DCM/MeOH = 100/0~95/5) の後に得られた。

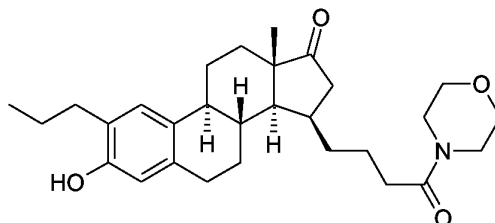
【0522】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.01 (s, 3H, ステロイド- CH_3), 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, エチル), 1.3-2.0 (m, 11H, ステロイド), 2.2-2.42 (m, 7H, ステロイド/モルホリン), 2.60 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H, エチル), 2.82-2.90 (m, 2H, ステロイド), 3.44-3.50 (m, 2H), 3.6-3.70 (m, 6H, モルホリン), 4.61 (s, 1H, OH), 6.53 (s, 1H, ステロイド-Ar-H), 7.04 (s, 1H, ステロイド-Ar-H) ppm.

【0523】

実施例6：3-ヒドロキシ-15 β -(4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-2-プロピル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン

【化164】



10

【0524】

実施例6の化合物は、実施例2について前記したように、中間体化合物(IVb-(C2-G)-3a)から出発して製造し、それをモルホリンによるアミドカップリングによってフロー図Ibに従って変換して所望のアミドを得た(化合物(IVb-(C2-G)-3a) (500 mg, 1.25 mmol)、EtOAc (25 ml)、モルホリン (2.5 mmol)、TEA (3.75 mmol)、T3P (1.5 mmol))。化合物番号6 (225 mg, 0.481 mmol, 38%)は、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、DCM/MeOH = 97.5/2.5)の後に得られた。

20

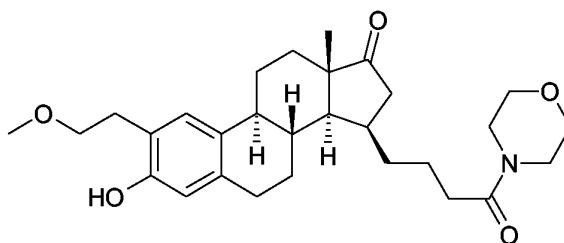
【0525】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.98 (t, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.3-1.8 (m, 11H), 1.90 (d, 1H), 2.00 (d, 1H, ブロード), 2.2-2.5 (m, 7H), 2.35 (t, 2H), 2.8-3.0 (m, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.6-3.70 (m, 6H), 5.30 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.00 (s, 1H) ppm.

【0526】

実施例7：3-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエチル)-15 β -(4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン

【化165】



40

【0527】

実施例7の化合物は、中間体化合物(IVb-(C2-F)-3a)から、アミドカップリングによってフロー図Ibに従って製造された。化合物(IVb-(C2-F)-3a) (85 mg, 0.221 mmol)を、EtOAc (40 ml)、モルホリン (0.24 mmol)、TEA (0.44 mmol) 及びT3P (50質量%、0.26 mmol) 中に入れた混合物中に N_2 雰囲気下で0℃において溶解させた。周囲温度で16時間にわたり攪拌した後に、該反応混合物を、水(100 ml)中に注ぎ、そしてEtOAc (50 ml)で希釈した。水層を、水性 NaHCO_3 でpH8にまで中和し、分離し、EtOAc (3×50 ml)で抽出した。合した有機層を、水(50 ml)で洗浄し、そし

50

て Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機層を真空中で濃縮させることで、化合物番号 7 (43 mg、0.088 ミリモル、40%) が、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 $\text{DCM}/\text{MeOH} = 99/1 \sim 94/6$) の後に得られた。

【0528】

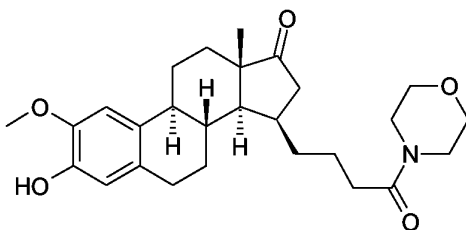
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (s, 3H, ステロイド- CH_3), 1.2-2.05 (m, 9H, ステロイド), 2.2-2.44 (m, 8H, ステロイド + モルホリン), 2.81 (m, 4H, ステロイド), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.45 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H, OCH_2), 3.57-3.72 (m, 8H, モルホリン), 6.67 (s, 1H, ステロイド-Ar-H), 6.94 (s, 1H, ステロイド-Ar-H), 7.97 (s, 1H, OH又はNH) ppm.

10

【0529】

実施例 8: 3-ヒドロキシ-2-メトキシ-15 β -(4-モルホリン-4-イル-4-オキソ-ブチル)-エストラー1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン

【化166】



20

【0530】

実施例 8 の化合物を、中間体化合物 (IVb-(C2-b)-3a) から出発して製造し、それをモルホリンでのアミドカップリングによってフロー図 Ib に従って、実施例 4 について前記のようにして、0.07 ミリモルの (IVb-(C2-B)-3a) 及び 0.07 ミリモルのモルホリンを用いて変換させて所望のアミドとすることで、化合物番号 4 が得られた。

【0531】

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, クロロホルム- d): δ ppm 17.7 (q, 1 C) 25.1 (t, 1 C) 25.8 (t, 1 C) 26.8 (t, 1 C) 28.7 (t, 1 C) 30.9 (t, 1 C) 32.8 (t, 1 C) 33.9 (t, 1 C) 34.4 (d, 1 C) 36.0 (d, 1 C) 41.9 (t, 1 C) 42.7 (t, 1 C) 44.8 (d, 1 C) 45.9 (t, 1 C) 47.1 (s, 1 C) 52.8 (d, 1 C) 56.1 (d, 1 C) 66.6 (t, 1 C) 66.9 (t, 1 C) 107.8 (d, 1 C) 114.6 (d, 1 C) 129.2 (s, 1 C) 131.4 (s, 1 C) 143.7 (s, 1 C) 144.7 (s, 1 C) 171.2 (s, 1 C) 220.9 (s, 1 C)

30

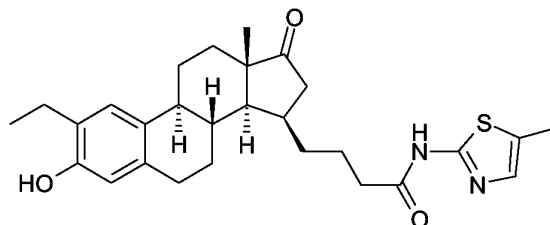
$^1\text{H NMR}$ (501 MHz, クロロホルム- d): δ ppm 1.02 (s, 3 H) 1.32 - 1.85 (m, 7 H) 1.87 - 1.95 (m, 1 H) 1.98 - 2.06 (m, 1 H) 2.25 - 2.51 (m, 5 H) 2.75 - 2.92 (m, 2 H) 3.42 - 3.51 (m, 2 H) 3.57 - 3.72 (m, 6 H) 3.86 (s, 3 H) 5.52 (s, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.78 (s, 1 H)

【0532】

実施例 9: 4-(2-エチル-3-ヒドロキシ-17-オキソ-エストラー1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-N-(5-メチル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド

40

【化 1 6 7】



【0 5 3 3】

実施例 9 の化合物を、実施例 2 について前記したように、中間体化合物 (I V b - (C 2 - C) - 3 a) から出発して製造し、それを 2-アミノ-5-メチルチアゾールによるアミドカップリングによってフロー図 I b に従って変換して所望のアミドを得た：(化合物 (I V b - (C 2 - C) - 3 a) (730 mg、1.89 ミリモル)、EtOAc (150 ml)、2-アミノ-5-メチルチアゾール (1.89 ミリモル)、TEA (3.79 ミリモル)、T3P (2.27 ミリモル))。化合物番号 9 (280 mg、0.58 ミリモル、31%) は、DCM からの再結晶化後に得られた。

10

【0 5 3 4】

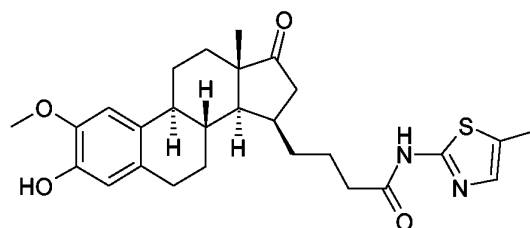
¹H-NMR (300 MHz, d-DMSO): δ 0.90 (s, 3H, ステロイド-CH₃), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H, エチル), 1.2-1.4 (m, 4H, ステロイド), 1.44-1.74 (m, 6H, ステロイド), 1.82-1.93 (m, 1H, ステロイド), 2.1-2.7 (m, 14H, ステロイド), 6.43 (s, 1H, ステロイド-Ar-H), 6.89 (s, 1H, ステロイド-Ar-H), 7.08 (d, J = 1.0 Hz, 1H, チアゾール-H), 8.82 (bs, 1H, NH又はOH), 11.82 (bs, 1H, NH又はOH) ppm.

20

【0 5 3 5】

実施例 10：4-(3-ヒドロキシ-2-メトキシ-17-オキソ-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-15β-イル)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)-ブチルアミド

【化 1 6 8】



30

【0 5 3 6】

実施例 10 の化合物を、中間体化合物 (I V b - (C 2 - B) - 3 a) から出発して製造し、それをアミドカップリングによってフロー図 I b に従って、実施例 4 について前記のようにして、0.07 ミリモルの (I V b - (C 2 - B) - 3 a) 及び 0.07 ミリモルの 2-アミノ-5-メチルチアゾールを用いて変換させて所望のアミドとすることで、化合物番号 10 (33.7 mg、MS 484、Rt 3.86) が得られた。

40

【0 5 3 7】

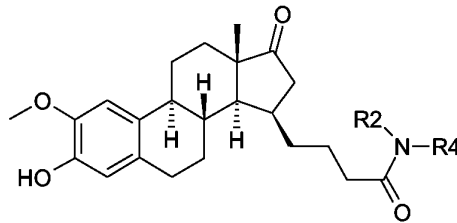
更なる化合物

番号 11 ~ 28 で、一般式 (I) の範囲に該当し、その式中、X-A-Y が -CO-NR⁴ であり、R¹ が H であり、R¹⁴ が -O-CH₃ であり、C15 が β 位で置換されており、かつ n が 3 である様々な化合物を、平行化学によって、一般的なフロー図 I b による反応を用いて、実施例 4 に記載されるように製造した。

【0 5 3 8】

第 16 表

【化 1 6 9】



【0 5 3 9】

【表 1 9】

番号	R ²	R ⁴	MW	HPLC Rt [分]
				
11	シクロプロピル	H	425.6	3.48
12	シクロヘキシル	H	467.6	3.90
13	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル	H	519.6	3.73
14	2-ピリジン-2-イル-エチル	H	490.6	3.43
15	ピリジン-3-イル-メチル	H	476.6	3.36
16	2-メトキシ-エチル	H	443.6	3.41
17	2,4-ジフルオロベンジル	H	511.6	3.88
18	3,5-ジメトキシ-ベンジル	H	535.7	3.78
19	2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル	H	542.7	3.92
20	1-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル	H	479.6	3.18
21	ピペリジン-1-イル		453.6	3.90
22	メチル	ベンジル	489.7	4.07
23	エチル	エチル	441.6	3.84
24	メチル	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-エチル	563.7	3.87
25	4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル		496.7	3.19
26	3,4-ジフルオロフェニル	H	497.6	4.15
27	3-クロロフェニル	H	496.0	4.24
28	3-トリフルオロメトキシフェニル	H	545.6	4.40

【0 5 4 0】

番号 29～89 で、一般式 (I) の範囲に該当し、その式中、X-A-Y が -C(O)-NR⁴ であり、R¹ が H であり、かつ n が 3 である様々な化合物を、平行化学によって、一般的なフロー図 I b による反応を用いて製造した。

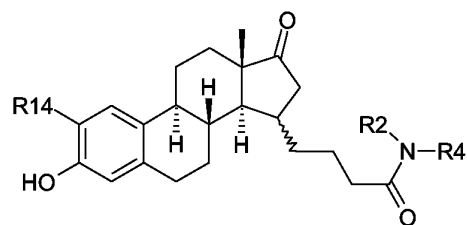
【0 5 4 1】

合成プロトコール：0.07 ミリモルの個別のアミンを、反応フラスコ中に秤量した。それぞれのステロイド性構成単位 (IVb-(C2-G)-3a)、(IVa-(C2-D)-3a) 及び (IVa-(C2-B)-3a) を 5 ml の DCM 中に溶かした溶液を添加した。次いで、0.077 ミリモルのポリマー結合した HOBt、0.231 ミリモルのポリマー結合した NMM 及び 0.154 ミリモルのポリマー結合した EDCI を添加した。該反応混合物を、周囲温度で 24 時間攪拌した。その後、該反応混合物を濾過し、1 ml の DCM で 2 回洗浄し、そして蒸発乾固させた。粗生成物を、2 ml の THF、10 mg の LiOH 及び 0.5 ml の水で処理した。蒸発させ、そして更に抽出 (EtOAc 及び 0.1 M の KHSO₄) した後に、約 50 mg のポリマー結合したトリスアミノエチルアミンを添加することで、濾過と蒸発乾固後に所望の生成物が得られた。

【0 5 4 2】

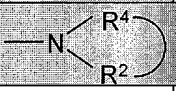
第 17 表

【化 1 7 0】



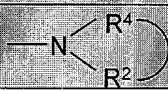
【 0 5 4 3】

【表 20】

番号	R ¹	C15 立 体	R ²	R ⁴	MW	HPLC Rt [分]
						
29	プロピル	β	シクロヘキシル	H	479.7	6.09
30	プロピル	β	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル	H	531.7	5.90
31	プロピル	β	2-ピリジン-2-イル-エチル	H	502.7	5.46
32	プロピル	β	ピリジン-3-イルメチル	H	488.7	5.36
33	プロピル	β	3,5-ジメトキシ-ベンジル	H	547.7	5.96
34	プロピル	β	2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル	H	554.8	6.12
35	プロピル	β	1-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル	H	491.7	5.12
36	プロピル	β	ピペリジン-1-イル		465.7	6.05
37	プロピル	β	メチル	ベンジル	501.7	6.27
38	プロピル	β	2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エチル	H	575.8	6.01
39	プロピル	β	4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル		508.7	5.10
40	プロピル	β	1H-インダゾール-6-イル	H	513.7	6.26
41	プロピル	β	2-メトキシ-エチル	H	455.3	5.78
42	プロピル	β	2,4-ジフルオロベンジル	H	523.3	6.50
43	エトキシ	α	シクロプロピル	H	439.6	5.06
44	エトキシ	α	シクロヘキシル	H	481.7	5.67
45	エトキシ	α	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル	H	533.7	5.49
46	エトキシ	α	2-ピリジン-2-イル-エチル	H	504.7	4.98
47	エトキシ	α	ピリジン-3-イルメチル	H	490.6	4.89
48	エトキシ	α	ベンジル	H	489.7	5.57
49	エトキシ	α	2-メトキシ-エチル	H	457.6	4.93
50	エトキシ	α	2,4-ジフルオロベンジル	H	525.6	5.70
51	エトキシ	α	3,5-ジメトキシ-ベンジル	H	549.7	5.55
52	エトキシ	α	7-メチル-1H-インドール-3-イル	H	556.7	5.70
53	エトキシ	α	1-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル	H	493.6	4.58
54	エトキシ	α	モルホリン-4-イル		469.6	5.07
55	エトキシ	α	ピペリジン-1-イル		467.6	5.63
56	エトキシ	α	メチル	ベンジル	503.7	5.89
57	エトキシ	α	2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エチル	H	577.8	5.60
58	エトキシ	α	4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル		510.7	4.56
59	エトキシ	α	1H-インダゾール-6-イル	H	515.7	5.88
60	エトキシ	α	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル	H	519.6	5.63
61	エトキシ	α	3-シアノ-フェニル	H	500.6	5.74
62	エトキシ	α	3,4-ジフルオロ-フェニル	H	511.6	5.98
63	エトキシ	α	5-メチル-チアゾール-2-イル	H	496.7	5.58
64	エトキシ	α	エチル	エチル	455.3	5.98
65	エトキシ	α	3-クロロ-フェニル	H	509.2	6.56
66	メトキシ	α	シクロプロピル	H	425.6	4.78
67	メトキシ	α	シクロヘキシル	H	467.6	5.42
68	メトキシ	α	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル	H	519.6	5.25
69	メトキシ	α	2-ピリジン-2-イル-エチル	H	490.6	4.72
70	メトキシ	α	ピリジン-3-イルメチル	H	476.6	4.63
71	メトキシ	α	ベンジル	H	475.6	5.32
72	メトキシ	α	2-メトキシ-エチル	H	443.6	4.65
73	メトキシ	α	2,4-ジフルオロベンジル	H	511.6	5.46
74	メトキシ	α	3,5-ジメトキシ-ベンジル	H	535.7	5.31
75	メトキシ	α	7-メチル-1H-インドール-3-イル	H	542.7	5.48

【0544】

【表 2 1】

番号	R ¹⁴	C15 立 体	R ²	R ⁴	MW	HPLC Rt [分]
						
76	メトキシ	α	1-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル	H	479.6	4.30
77	メトキシ	α	モルホリン-4-イル		455.6	4.79
78	メトキシ	α	ピペリジン-1-イル		453.6	5.35
79	メトキシ	α	メチル	ベンジル	489.7	5.63
80	メトキシ	α	エチル	エチル	441.6	5.29
81	メトキシ	α	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-エチル	H	563.7	5.35
82	メトキシ	α	4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル		496.7	4.30
83	メトキシ	α	1H-インダゾール-6-イル	H	501.6	5.63
84	メトキシ	α	5-メチル-チアゾール-2-イル	H	482.6	5.34
85	メトキシ	α	3,4-ジヒドロキシベンジル	H	507.3	4.87
86	メトキシ	α	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル	H	505.3	5.71
87	メトキシ	α	3-シアノフェニル	H	486.3	5.85
88	メトキシ	α	3,4-ジフルオロフェニル	H	497.2	6.13
89	メトキシ	α	3-クロロフェニル	H	495.2	6.27

10

【0545】

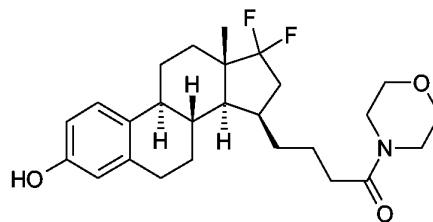
I I. ステロイドコアのC17オキシ官能の置換を有する化合物

20

実施例90:

4-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシーエストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 β -イル)-1-モルホリン-4-イル-ブタン-1-オン

【化171】



30

【0546】

実施例90の化合物は、中間体番号1(3-ヒドロキシー-15 β -(4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オン)から、項目D-(I)-(b)に示される反応に従って製造した。エストロン誘導体(106mg; 250マイクロモル)をDeoxofluor(0.96ml; 5.00ミリモル)中に溶かした溶液に、1滴のエタノールを添加した; 該溶液を室温で5日間攪拌した。引き続き、DCM(10ml)を添加し、そして生成物を、氷冷しつつNaHCO₃飽和溶液を添加することによって加水分解させた。後処理のために、有機相を分離し、そして残りの水相をDCMで抽出した。合したDCMフラクションをMgSO₄上で乾燥させた。蒸発させ、引き続きカラムクロマトグラフィー(DCM/エーテル 1:1)を用いて精製することで、81mgの無色の固体が得られた(MW 489.64)。

40

【0547】

^{13}C NMR (126 MHz, クロロホルム $-d$): δ ppm 17.0 (q, $J_{\text{C,F}}$, 1 C) 24.5 (t, 1 C) 25.0 (t, 1 C) 27.4 (t, 1 C) 29.3 (t, $J_{\text{C,F}}$, 1 C) 30.7 (t, 1 C) 31.7 (t, 1 C) 32.9 (d, $J_{\text{C,F}}$, 1 C) 34.4 (t, 1 C) 35.9 (d, 1 C) 39.7-40.5 (t, $J_{\text{C,F}}$, 1 C) 42.0 (t, 1 C) 44.1 (d, 1 C) 45.2 (t, 1 C) 46.1 (s, $J_{\text{C,F}}$, 1 C) 50.3 (d, $J_{\text{C,F}}$, 1 C) 66.7 (t, 1 C) 67.0 (t, 1 C) 112.7 (d, 1 C) 115.3 (d, 1 C) 126.0 (d, 1 C) 132.3 (s, 1 C) 138.0 (s, 1 C) 153.9 (s, 1 C) 171.5 (s, 1 C)

^1H NMR (501 MHz, クロロホルム $-d$): δ ppm 0.99 (s, 3 H) 1.23 – 2.5 (m, 18 H) 2.82 (m, 2 H) 3.43 – 3.52 (m, 2 H) 3.59 – 3.73 (m, 6 H) 5.66 (br. s., 1 H) 6.57 (d, $J=2.55$ Hz, 1 H) 6.63 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1 H) 7.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H)

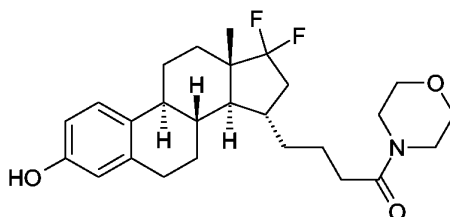
10

【0548】

実施例91:

4-(17, 17-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 α -イル)-1-モルホリン-4-イル-ブタン-1-オン

【化172】



20

【0549】

実施例91の化合物は、中間体番号40、すなわち3-ヒドロキシ-15 α -(4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オンから、実施例90について記載されるようにして製造した。

【0550】

^{13}C NMR (126 MHz, クロロホルム $-d$): δ ppm 14.9 (q, $J_{\text{C,F}}=3.89$ Hz, 1 C) 23.8 (t, 1 C) 26.2 (t, 1 C) 27.6 (t, 1 C) 28.6 (t, $J_{\text{C,F}}=4.67$ Hz, 1 C) 29.7 (t, 1 C) 33.2 (t, 1 C) 35.9 (d, $J_{\text{C,F}}=6.75$ Hz, 1 C) 36.8 (t, 1 C) 39.4 (d, 1 C) 39.5 – 40.0 (t, $J_{\text{C,F}}$, 1 C) 42.1 (t, 1 C) 43.8 (d, 1 C) 46.1 (t, 1 C) 46.8 (s, $J_{\text{C,F}}=19.98$ Hz, 1 C) 53.1 (d, $J_{\text{C,F}}=4.15$ Hz, 1 C) 66.6 (t, 1 C) 66.9 (t, 1 C) 113.1 (d, 1 C) 115.1 (d, 1 C) 126.8 (d, 1 C) 128.9 – 133.4 (s, $J_{\text{C,F}}$, 1 C) 131.5 (s, 1 C) 137.5 (s, 1 C) 154.0 (s, 1 C) 171.8 (s, 1 C)

30

^1H NMR (501 MHz, クロロホルム $-d$): δ ppm 0.92 (s, 3 H) 1.19 – 1.36 (m, 3 H) 1.38 – 1.50 (m, 1 H) 1.51 – 1.83 (m, 7 H) 1.86 – 1.99 (m, 2 H) 2.13 – 2.23 (m, 1 H) 2.28 – 2.53 (m, 4 H) 2.70 – 2.83 (m, 2 H) 3.43 – 3.52 (m, 2 H) 3.59 – 3.73 (m, 6 H) 6.06 (br. s., 1 H) 6.55 (d, $J=2.75$ Hz, 1 H) 6.64 (dd, $J=8.54, 2.75$ Hz, 1 H) 7.12 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H)

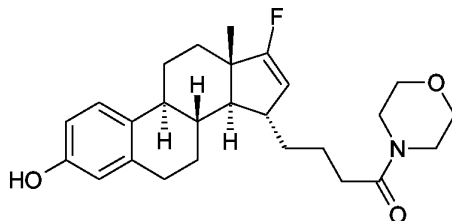
40

【0551】

実施例92:

4-(17-フルオロ-3-ヒドロキシ-エストラ-1, 3, 5(10), 16-テトラエン-15 β -イル)-1-モルホリン-4-イル-ブタン-1-オン

【化 1 7 3】



【 0 5 5 2】

実施例 9 2 の化合物は、実施例 9 1 の合成の間に副生成物として単離された。

10

【 0 5 5 3】

^1H NMR (501 MHz, クロロホルム $-d$): δ ppm 0.99 (s, 3 H) 1.23 - 1.85 (m, 9 H) 1.93 - 2.00 (m, 1 H) 2.12 - 2.20 (m, 1 H) 2.25 - 2.48 (m, 5 H) 2.68 - 2.84 (m, 2 H) 3.44 - 3.53 (m, 2 H) 3.63 - 3.70 (m, 6 H) 4.83 - 4.87 (m, 1 H) 6.55 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 6.63 (dd, $J=8.5, 2.7$ Hz, 1 H) 7.08 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (126 MHz, クロロホルム $-d$): δ ppm 17.1 (q, $J_{\text{C,F}}=4.2$ Hz, 1 C) 23.3 (t, 1 C) 26.4 (t, 1 C) 27.8 (t, 1 C) 29.7 (t, 1 C) 32.9 (t, 1 C) 33.3 (t, 1 C) 34.2 (t, 1 C) 37.8 (d, 1 C) 40.4 (d, $J_{\text{C,F}}=5.7$ Hz, 1 C) 42.1 (t, 1 C) 44.3 (s, $J_{\text{C,F}}=20.5$ Hz, 1 C) 44.4 (d, 1 C) 46.1 (t, 1 C) 57.9 (d, $J_{\text{C,F}}=5.2$ Hz, 1 C) 66.6 (t, 1 C) 66.9 (t, 1 C) 104.2 (d, $J_{\text{C,F}}=8.0$ Hz, 1 C) 112.9 (d, 1 C) 115.1 (d, 1 C) 126.3 (d, 1 C) 131.8 (s, 1 C) 137.4 (s, 1 C) 154.1 (s, 1 C) 170.7 (s, $J_{\text{C,F}}=289.9$ Hz, 1 C) 172.0 (s, 1 C)

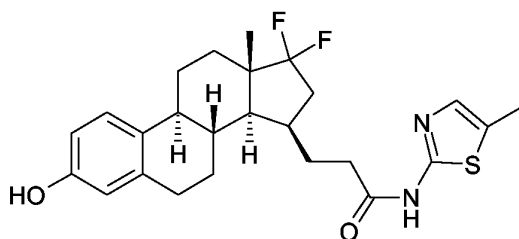
20

【 0 5 5 4】

実施例 9 3 :

3 - (1 7 , 1 7 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - エストラ - 1 , 3 , 5 (1 0) - トリエン - 1 5 β - イル) - N - (5 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - プロピオンアミド

【化 1 7 4】



30

【 0 5 5 5】

実施例 9 3 の化合物は、中間体 I V β - 2 a - D 1 F 2 から、2 - アミノ - 5 - メチルチアゾールでのアミドカップリングを用いて、一般的なフロー図 I b に従って、実施例 4 の合成について記載したようにして製造した。

40

【 0 5 5 6】

^1H NMR (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 1.01 (s, 3 H) 1.28 - 1.37 (m, 2 H) 1.47 - 1.74 (m, 5 H) 1.86 - 1.96 (m, 1 H) 1.97 - 2.04 (m, 1 H) 2.06 - 2.22 (m, 3 H) 2.24 - 2.39 (m, 6 H) 2.40 - 2.48 (m, 1 H) 2.68 - 2.84 (m, 2 H) 6.47 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 6.52 (dd, $J=8.4, 2.6$ Hz, 1 H) 7.01 - 7.05 (m, 1 H) 7.09 - 7.11 (m, 1 H) 8.96 - 9.03 (m, 1 H) 11.86 (s, 1 H)

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 11.0 (q, 1 C) 16.6 - 16.7 (q, $J_{\text{C,F}}$, 1 C) 24.5 (t, 1 C) 26.8 (t, 1 C) 26.8 (t, 1 C) 28.8 (t, 1 C) 30.4 (t, $J_{\text{C,F}}=4.9$ Hz, 1 C) 33.4 (d, $J_{\text{C,F}}=6.7$ Hz, 1 C) 34.2 (t, 1 C) 35.5 (d, 1 C) 38.5 - 38.8 (t, $J_{\text{C,F}}$, 1 C) 43.7 (d, 1 C) 44.5 - 45.0 (s, $J_{\text{C,F}}$, 1 C) 49.7 (d, $J_{\text{C,F}}=4.9$ Hz, 1 C) 112.6 (d, 1 C) 114.9 (d, 1 C) 125.6 (d, 1 C) 125.9 (s, 1 C) 130.1 (s, 1 C) 130.6 - 134.7 (s, $J_{\text{C,F}}$, 1 C) 134.6 (d, 1 C) 137.1 (s, 1 C) 155.0 (s, 1 C) 156.1 (s, 1 C) 170.7 (s, 1 C)

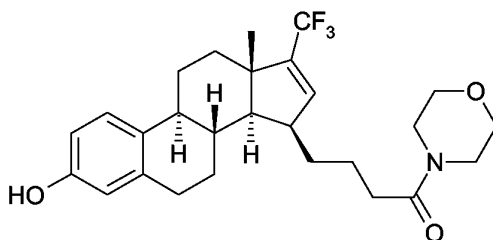
10

【0557】

実施例94：

4-（17-トリフルオロメチル-3-ヒドロキシ-エストラ-1,3,5（10）,16-テトラエン-15 β -イル）-1-モルホリン-4-イル-ブタン-1-オン

【化175】



20

【0558】

実施例94の化合物は、中間体V β -3a-D-（I）-（d）-CF₃からアミドカップリングによって一般的なフロー図Iaに従って製造した。V β -3a-D-（I）-（d）=CF₃をDCM中に溶かした溶液に、大過剰のヒューニッヒ塩基N（iPr）₂Et及びモルホリンを添加した。該溶液を、周囲温度で一晩攪拌した。更なるDCMで希釈し、そして1MのKHSO₄で2回洗浄した後に、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして蒸発乾固させた。粗製材料を、DCM/EtOAcを用いてフラッシュクロマトグラフィーし、分取HPLCをすることによって精製することで、15mgの化合物番号95が白色の固体として得られた。

30

【0559】

^{13}C NMR (126 MHz, クロロホルム -d): δ ppm 22.2 (q, 1 C) 24.7 (t, 1 C) 25.6 (t, 1 C) 27.3 (t, 1 C) 29.1 (t, 1 C) 29.3 (t, 1 C) 33.1 (t, 1 C) 35.1 (d, 1 C) 36.1 (t, 1 C) 42.1 (t, 1 C) 44.2 (d, 1 C) 44.6 (d, 1 C) 46.1 (t, 1 C) 46.3 (s, 1 C) 57.6 (d, 1 C) 66.7 (t, 1 C) 67.0 (t, 1 C) 112.7 (d, 1 C) 115.3 (d, 1 C) 122.4 - 124.8 (s, 1 C) 125.8 (d, 1 C) 132.5 (s, 1 C) 137.9 (s, 1 C) 138.5 (d, $J=5.7$ Hz, 1 C) 143.3 - 144.3 (s, 1 C) 153.9 (s, 1 C) 171.5 (s, 1 C)

40

^1H NMR (501 MHz, クロロホルム -d): δ ppm 1.14 (s, 3 H) 1.32 - 1.78 (m, 8 H) 1.84 (dd, $J=11.9, 7.3$ Hz, 1 H) 1.95 - 2.04 (m, 2 H) 2.27 - 2.36 (m, 4 H) 2.57 - 2.64 (m, 1 H) 2.80 - 2.88 (m, 2 H) 3.44 - 3.51 (m, 2 H) 3.62 - 3.71 (m, 6 H) 5.40 - 5.73 (m, 1 H) 6.45 - 6.48 (m, 1 H) 6.58 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 6.63 (dd, $J=8.2, 2.7$ Hz, 1 H) 7.09 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H)

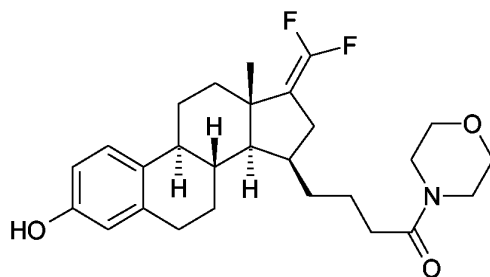
【0560】

実施例95：

4-（17-ジフルオロメチレン-3-ヒドロキシ-エストラ-1,3,5（10）-トリエン-15 β -イル）-1-モルホリン-4-イル-ブタン-1-オン

50

【化 1 7 6】



【0 5 6 1】

10

実施例 9 5 の化合物は、中間体 V β -3 a-D-(I)-(a)=CF₂ からアミドカップリングによって一般的なフロー図 I a に従って製造した。V β -3 a-D-(I)-(a)=CF₂ を DCM 中に溶かした溶液に、大過剰のヒューニッヒ塩基 N(iPr)₂Et 及びモルホリンを添加した。該溶液を、周囲温度で一晩攪拌した。更なる DCM で希釈し、そして 1 M の KHSO₄ で 2 回洗浄した後に、有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、そして蒸発乾固させた。粗製材料を、DCM/EtOAc を用いてフラッシュクロマトグラフィーし、分取 HPLC をすることによって精製することで、15 mg の化合物番号 9 5 が白色の固体として得られた。

【0 5 6 2】

¹H NMR (501 MHz, クロロホルム -d): δ ppm 1.05 (s, 3 H) 1.18 - 1.30 (m, 1 H) 1.32 - 1.81 (m, 7 H) 1.87 - 1.97 (m, 1 H) 2.03 - 2.15 (m, 2 H) 2.18 - 2.36 (m, 4 H) 2.53 - 2.68 (m, 1 H) 2.77 - 2.91 (m, 2 H) 3.43 - 3.53 (m, 2 H) 3.59 - 3.72 (m, 6 H) 5.53 (br. s., 1 H) 6.57 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 6.63 (dd, J=8.39, 2.59 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=8.24 Hz, 1 H)

20

¹³C NMR (126 MHz, クロロホルム -d): δ ppm 20.9 (q, J_(C,F)=2.60 Hz, 1 C) 25.3 (t, 1 C) 26.2 (t, 1 C) 27.5 (t, 1 C) 29.5 (t, 1 C) 31.0 (t, 1 C) 31.3 (t, 1 C) 33.1 (t, 1 C) 35.8 (d, 1 C) 37.7 (d, 1 C) 38.0 (t, J_(C,F)=4.15 Hz, 1 C) 42.1 (t, 1 C) 42.3 (s, J_(C,F)=2.98 Hz, 1 C) 44.3 (d, 1 C) 46.1 (t, 1 C) 57.7 (d, 1 C) 66.7 (t, 1 C) 67.0 (t, 1 C) 99.2 (s, J_(C,F)=17.26 Hz, 1 C) 112.7 (d, 1 C) 115.3 (d, 1 C) 126.0 (d, 1 C) 132.5 (s, 1 C) 138.0 (s, 1 C) 148.3 - 153.0 (s, J_(C,F), 1 C) 153.8 (s, 1 C) 171.7 (s, 1 C)

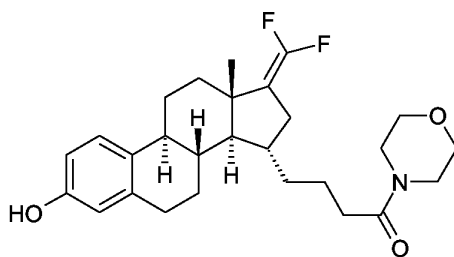
30

【0 5 6 3】

実施例 9 6 :

4-(17-ジフルオロメチレン-3-ヒドロキシーエストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-15 α -イル)-1-モルホリン-4-イル-ブタン-1-オン

【化 1 7 7】



40

【0 5 6 4】

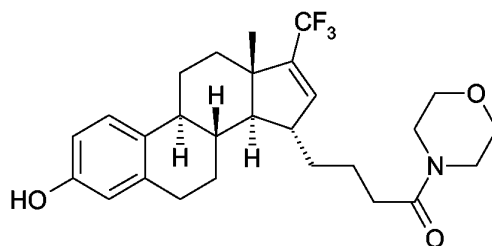
実施例 9 6 の化合物は、中間体番号 4 0、すなわち 3-ヒドロキシー-15 α -(4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-17-オンから、項目 D-(I)-(a)/1 に示される反応に従って製造することができる。

【0 5 6 5】

実施例 9 7 :

50

4-（17-トリフルオロメチル-3-ヒドロキシ-エストラー1, 3, 5（10）, 16-トリエン-15 α -イル）-1-モルホリン-4-イル-ブタン-1-オン
【化178】



10

【0566】

実施例97の化合物は、中間体番号40、すなわち3-ヒドロキシ-15 α -（4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチル）-エストラー1, 3, 5（10）-トリエン-17-オンから、項目D-（I）-（d）／3に示される反応に従って製造することができる。

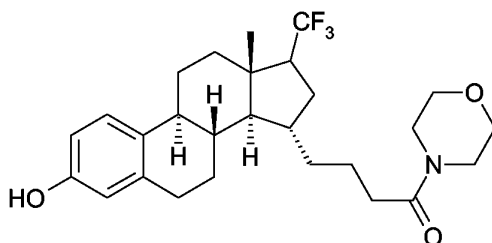
【0567】

実施例98：

4-（17-トリフルオロメチル-3-ヒドロキシ-エストラー1, 3, 5（10）-トリエン-15 α -イル）-1-モルホリン-4-イル-ブタン-1-オン

【化179】

20



【0568】

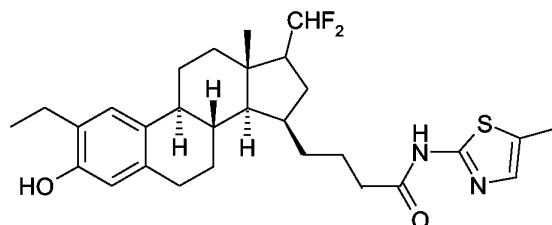
実施例98の化合物は、実施例16の化合物から、項目D-（I）-（c）／3に示される最終反応工程に従って製造することができる。

30

【0569】

実施例99：4-（17-ジフルオロメチル-2-エチル-3-ヒドロキシ-エストラー1, 3, 5（10）-トリエン-15 β -イル）-N-（5-メチルチアゾール-2-イル）-ブチルアミド

【化180】



40

【0570】

実施例99の化合物は、出発材料としての実施例9の化合物（4-（2-エチル-3-ヒドロキシ-17-オキソ-エストラー1, 3, 5（10）-トリエン-15 β -イル）-N-（5-メチルチアゾール-2-イル）-ブチルアミド）から、項目D-（I）-（c）／2に示される反応に従って製造することができる。

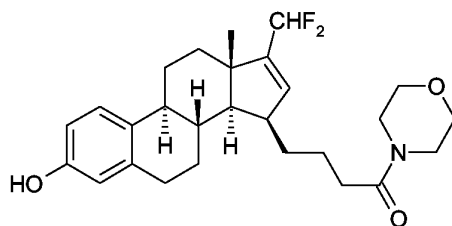
【0571】

実施例100：

4-（17-ジフルオロメチル-3-ヒドロキシ-エストラー1, 3, 5（10）, 1

50

6-テトラエン-15β-イル)-1-モルホリン-4-イル-ブタン-1-オン
【化181】



【0572】

実施例100の化合物は、実施例95の化合物（4-（17-ジフルオロメチレン-3-ヒドロキシ-estra-1,3,5(10)-トリエン-15β-イル)-1-モルホリン-4-イル-ブタン-1-オン）から出発して、項目D-(I)-(d)/2に示される反応スキームに従って製造することができる。

【0573】

更なる化合物

番号101～138で、一般式(I)の範囲に該当し、その式中、X-A-Yが-CO-NR⁴であり、R¹が-Hであり、R¹⁴が-Hであり、かつC17ケト官能がジフルオロ基によって交換されている様々な化合物は、平行化学によって、一般的なフロー図Ibによる反応を用いて、既にフッ素化された中間体IVα-3a-D1F2及びIVβ-2a-D1F2のそれぞれから出発して製造した。

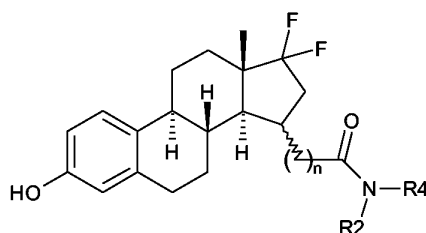
【0574】

合成プロトコール：0.07ミリモルの個別のアミンを、反応フラスコ中に秤量した。0.07ミリモルのそれぞれのステロイド性構成単位（IVα-3a-D1F2及びIVβ-2a-D1F2）、0.077ミリモルのHOBT、0.231ミリモルのNMM及び0.154ミリモルのポリマー結合されたEDC1を5mlのDCM中に溶かした溶液を添加した。該反応混合物を、周囲温度で24時間攪拌した。溶剤を真空遠心分離器中で40℃において除去した。次いで、4mlのEtOAc及び4mlのH₂Oを添加した。2つの相を2分間激しく攪拌し、次いで有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、そして真空遠心分離器中で40℃で蒸発させた。粗生成物を2mlのTHF、10mgのLiOH及び0.5mlの水で処理した後に、溶剤を蒸発させ、そして残留物を更に抽出した（EtOAc及び0.1MのKHSO₄）。次いで、50mgのポリマー結合されたトリスアミノエチルアミンを添加することで、濾過と蒸発乾涸後に所望の生成物が得られた。まだ必要であれば、生成物を更に、フラッシュクロマトグラフィー（4gのシリカゲル、溶出剤EtOAc/シクロヘキサン）によって精製した。

【0575】

第18表：

【化182】



【0576】

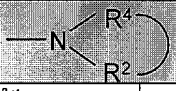
10

20

30

40

【表 2 2】

番号	n	C15 立体	R ²	R ⁴	MW	HPLC Rt [分]
						
101	3	α	シクロプロピル	H	417	5.9
102	3	α	シクロヘキシル	H	459	6.58
103	3	α	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル	H	511	6.3
104	3	α	2-ピリジン-2-イル-エチル	H	482	5.77
105	3	α	ピリジン-3-イル-メチル	H	468	5.67
106	3	α	ベンジル	H	467	6.41
107	3	α	2-メトキシ-エチル	H	435	5.76
108	3	α	2,4-ジフルオロベンジル	H	503	6.52
109	3	α	3,4-ジヒドロキシ-ベンジル	H	499	5.65
110	3	α	3,5-ジメトキシ-ベンジル	H	527	6.37
111	3	α	2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル	H	534	6.53
112	3	α	1-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル	H	471	5.33
113	3	α	ピペリジン-1-イル		445	6.65
114	3	α	メチル	ベンジル	481	6.84
115	3	α	エチル	エチル	433	6.54
116	3	α	メチル	2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エチル	555	6.52
117	3	α	4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル		488	5.38
118	3	α	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル	H	497	6.51
119	3	α	5-メチル-チアゾール-2-イル	H	474	6.51
120	2	β	シクロプロピル	H	403	5.76
121	2	β	シクロヘキシル	H	445	6.48
122	2	β	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル	H	497	6.17
123	2	β	2-ピリジン-2-イル-エチル	H	468	5.6
124	2	β	ピリジン-3-イル-メチル	H	454	5.51
125	2	β	ベンジル	H	453	6.28
126	2	β	2-メトキシ-エチル	H	421	5.6
127	2	β	3,4-ジヒドロキシ-ベンジル	H	485	5.52
128	2	β	3,5-ジメトキシ-ベンジル	H	513	6.25
129	2	β	2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル	H	520	6.37
130	2	β	1-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル	H	457	5.17
131	2	β	ピペリジン-1-イル		431	6.47
132	2	β	メチル	ベンジル	467	6.72
133	2	β	エチル	エチル	419	6.42
134	2	β	メチル	2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エチル	541	6.4
135	2	β	4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル		474	5.18
136	2	β	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル	H	483	6.37
137	2	β	5-メチル-チアゾール-2-イル	H	433	5.82
138	2	β	2-メトキシ-エチル	2-メトキシ-エチル	479.6	

【0577】

I I I. ステロイド D 環に縮合された複素環を有する化合物

実施例 151 ~ 165 の化合物は、相応の中間体（例えば番号 1、3A、39、1、40 など）から、項目 D - (I I) に示される反応スキームを用いて製造した。選択的に、C15 側鎖の性質に依存して、幾つかの反応工程は、複素環式の環系を導入した後に実施する必要がある、すなわち 15、16 - 不飽和中間体 (X) を誘導体化させることで、好

10

20

30

40

50

適な酸もしくはアルケニルの中間体を得られた（例えばスキーム 7 B、7 C、8 A 及び 8 B を参照）。次いで、複素環式の環系を、D 環に結合された C 16 ~ C 17 炭素原子を含んで導入した。次いで、こうして得られる中間体を、C 15 側鎖の更なる修飾並びにアミド化のために使用した。最後に、C 3 位の保護基を開裂させた。

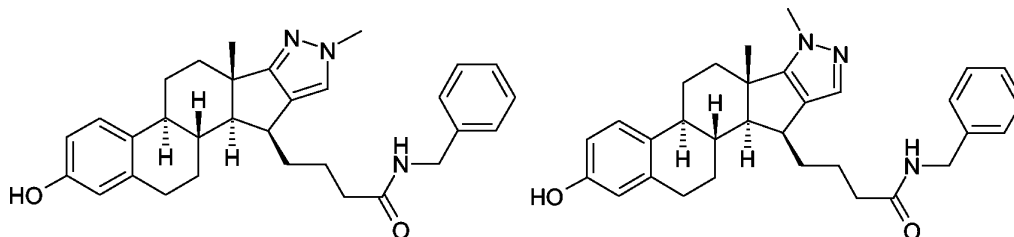
【0578】

実施例 151 及び 152：

N-ベンジル-4-(3-ヒドロキシ-(17, 16-c)-(1'-メチル)-ピラゾリル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエノ-15β-イル)-ブチルアミド

N-ベンジル-4-(3-ヒドロキシ-(17, 16-c)-(2'-メチル)-ピラゾリル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエノ-15β-イル)-ブチルアミド

【化183】



【0579】

中間体化合物 X c から出発して、アリル側鎖を、C 15 位にアリルブロミドの 1, 4 付加を用いて、スキーム 7 C の工程 1 に従って導入し、引き続きピラゾール環を D-(II)-(a) に従って構築した。メチルヒドラジンによる閉環によって、相応の異性体の混合物が得られた。アリルを N-ベンジルーブチルアミド側鎖に変換することは、スキーム 7 C の工程 2 ~ 4 に従って、かつ一般的なフロー図 I b に示される反応に従ってベンジルアミンとの反応によって実施した。最後に、得られた異性体を、分取 HPLC によって分離した。

【0580】

実施例 151: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.10-1.20 (s, 3H), 1.20-2.32 (m, 17H), 2.68-2.88 (m, 3H), 3.72-3.80 (s, 3H), 4.24-4.40 (dd, 2H), 6.48-6.52 (s, 1H), 6.52-6.60 (d, 1H), 6.96-7.08 (d, 1H), 7.08-7.28 (m, 6H).

実施例 152: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.08-1.16 (s, 3H), 1.16-2.40 (m, 17H), 2.68-2.88 (m, 3H), 3.72-3.84 (s, 3H), 4.24-4.44 (dd, 2H), 6.44-6.54 (s, 1H), 6.54-6.60 (d, 1H), 7.00-7.12 (d, 1H), 7.12-7.32 (m, 6H).

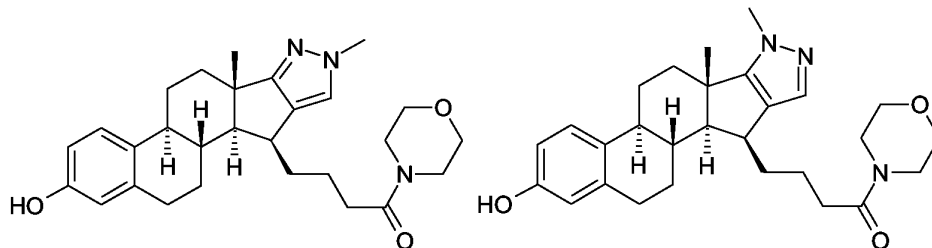
【0581】

実施例 153 及び 154：

3-ヒドロキシ-15β-(4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-[16, 17-c]-(1'-メチル)-ピラゾール

3-ヒドロキシ-15β-(4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-[16, 17-c]-(2'-メチル)-ピラゾール

【化 1 8 4】



【 0 5 8 2】

実施例 1 5 3 及び 1 5 4 の化合物は、実施例 1 5 1 及び 1 5 2 について記載された方法に従って、アミドカップリング工程のためのアミンとしてモルホリンを用いて製造した。

10

【 0 5 8 3】

実施例 153: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.04-1.20 (s, 3H), 1.24-1.84 (m, 9H), 2.00-2.52 (m, 8H), 2.88-2.96 (m, 3H), 3.40-3.70 (m, 8H), 3.70-3.92 (s, 3H), 6.22-6.44 (m, 2H), 6.96-7.12 (d, 1H), 7.20-7.28 (s, 1H).

実施例 154: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.16-1.22 (s, 3H), 1.22-1.88 (m, 9H), 2.04-2.56 (m, 8H), 2.76-2.96 (m, 3H), 3.48-3.70 (m, 8H), 3.72-3.84 (s, 3H), 6.48-6.60 (m, 2H), 7.00-7.12 (d, 1H), 7.16-7.24 (s, 1H).

20

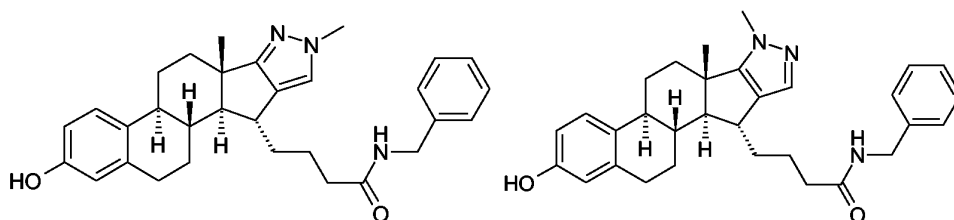
【 0 5 8 4】

実施例 1 5 5 及び 1 5 6 :

N-ベンジル-4-(3-ヒドロキシ-(17, 16-c)-(1'-メチル)-ピラゾリル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエノ-15 α -イル)-ブチルアミド

N-ベンジル-4-(3-ヒドロキシ-(17, 16-c)-(2'-メチル)-ピラゾリル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエノ-15 α -イル)-ブチルアミド

【化 1 8 5】



30

【 0 5 8 5】

中間体化合物 X c から出発して、アリル側鎖を、C 1 5 位にアリルブロミドの 1, 2 付加と引き続いての水素かカリウムでの転位を用いて、スキーム 8 B の工程 1 及び 2 に従って導入し、引き続きピラゾール環を D-(I I)-(a) に従って構築した。メチルヒドラジンによる閉環によって、相応の異性体の混合物が得られた。アリルを N-ベンジル-ブチルアミド側鎖に変換することは、スキーム 8 B の工程 3 ~ 5 に従って、かつ一般的なフロー図 I b に示される反応に従ってベンジルアミンとの反応によって実施した。最後に、得られた異性体を、分取 H P L C によって分離した。

40

【 0 5 8 6】

実施例 155: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.94-1.04 (s, 3H), 1.20-2.50 (m, 17H), 2.60-2.88 (m, 3H), 3.72-3.84 (s, 3H), 4.28-4.40 (s, 2H), 6.40-6.50 (s, 1H), 6.52-6.60 (d, 1H), 7.04-7.12 (d, 1H), 7.14-7.36 (m, 5H).

実施例 156: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.96-1.08 (s, 3H), 1.24-2.48 (m, 17H), 2.64-2.88 (m, 3H), 3.72-3.84 (s, 3H), 4.28-4.44 (s, 2H), 6.40-6.50 (s, 1H), 6.50-6.60 (d, 1H), 7.00-7.12 (d, 1H), 7.12-7.36 (m, 5H).

【 0 5 8 7 】

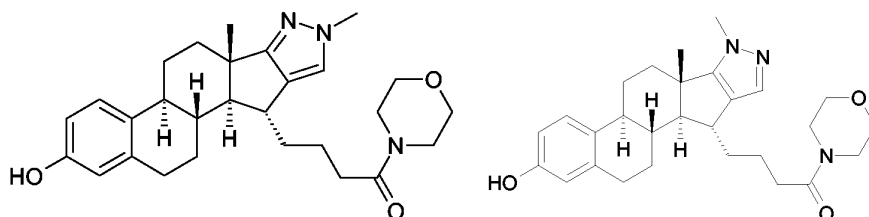
10

実施例 1 5 7 及び 1 5 8 :

3-ヒドロキシ-15 α -(4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-[16, 17-c]-(1'-メチル)-ピラゾール

3-ヒドロキシ-15 α -(4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-[16, 17-c]-(2'-メチル)-ピラゾール

【 化 1 8 6 】



20

【 0 5 8 8 】

実施例 1 5 7 及び 1 5 8 の化合物は、実施例 1 5 5 及び 1 5 6 について記載された方法に従って、アミドカップリング工程のためのアミンとしてモルホリンを用いて製造した。

【 0 5 8 9 】

実施例 157: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.96-1.08 (s, 3H), 1.12-2.36 (m, 17H), 2.72-2.96 (m, 3H), 3.50-3.72 (m, 8H), 3.76-3.86 (s, 3H), 6.44-6.50 (s, 1H), 6.52-6.60 (d, 1H), 7.04-7.12 (d, 1H), 7.24-7.30 (s, 1H).

30

実施例 158: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.92-1.08 (s, 3H), 1.24-2.56 (m, 17H), 2.68-2.92 (m, 3H), 3.22-3.70 (m, 8H), 3.70-3.88 (s, 3H), 6.40-6.48 (s, 1H), 6.48-6.60 (d, 1H), 7.00-7.10 (d, 1H), 7.12-7.22 (s, 1H).

【 0 5 9 0 】

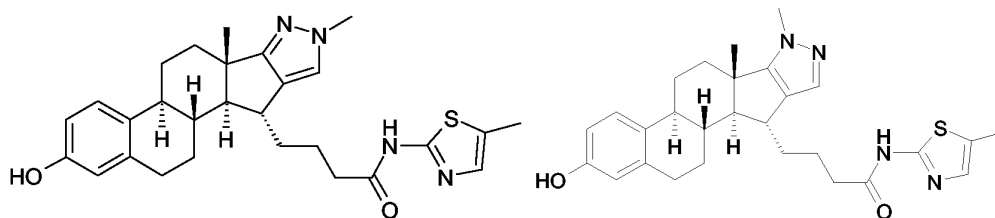
実施例 1 5 9 及び 1 6 0

40

4-(3-ヒドロキシ-(17, 16-c)-(1'-メチル)-ピラゾリル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエノ-15 α -イル)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)-ブチルアミド

4-(3-ヒドロキシ-(17, 16-c)-(2'-メチル)-ピラゾリル-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエノ-15 α -イル)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)-ブチルアミド

【化 1 8 7】



【0 5 9 1】

10

実施例 1 5 9 及び 1 6 0 の化合物は、実施例 1 5 5 及び 1 5 6 について記載された方法に従って、アミドカップリング工程のためのアミンとして 2-アミノ-5-メチルチアゾールを用いて製造した。

【0 5 9 2】

実施例 159: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.80-0.90 (s, 3H), 0.90-2.48 (m, 20 H), 2.56-2.80 (m, 3H), 3.60-3.68 (s, 3H), 6.36-6.42 (s, 1H), 6.44-6.52 (d, 1H), 6.84-6.92 (s, 1H), 6.96-7.04 (m, 2H).

実施例 160: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.84-0.96 (s, 3H), 0.96-2.48 (m, 20H), 2.58-2.80 (m, 3H), 3.60-3.72 (s, 3H), 6.36-6.44 (s, 1H), 6.44-6.56 (d, 1H), 6.84-6.92 (s, 1H), 6.96-7.04 (d, 1H), 7.04-7.08 (s, 1H).

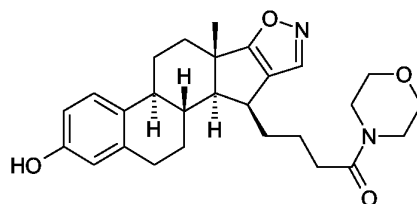
20

【0 5 9 3】

実施例 1 6 1 :

3-ヒドロキシ-15 β -(4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-[16, 17-c]-イソキサゾール

【化 1 8 8】



30

【0 5 9 4】

中間体化合物 X c から出発して、アリル側鎖を、C 1 5 位にアリルプロミドの 1, 4 付加を用いて、スキーム 7 C の工程 1 に従って導入し、引き続きオキサゾール環を D-(I I)-(c) に従って閉環のためにヒドロキシルアミンを用いて構築した。アリルを 4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチル側鎖に変換することは、スキーム 7 C の工程 2~4 に従って、かつ一般的なフロー図 I b に示される反応に従ってモルホリンでのアミドカップリングによって実施した。

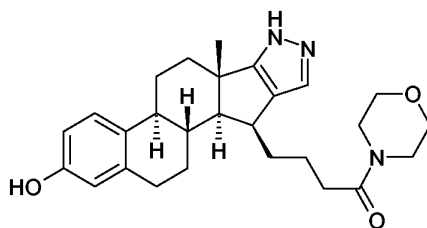
40

【0 5 9 5】

実施例 1 6 2 :

3-ヒドロキシ-15 β -(4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-[16, 17-c]-ピラゾール

【化 1 8 9】



【0 5 9 6】

中間体化合物 X c から出発して、アリル側鎖を、C 1 5 位にアリルブロミドの 1, 4 付加を用いて、スキーム 7 C の工程 1 に従って導入し、引き続きピラゾール環を D - (I I) - (a) に従って閉環のためにベンジルヒドラジンを用いて構築することで、保護されたピラゾールを得た。アリルを 4 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソブチル側鎖に変換することは、スキーム 7 C の工程 2 (メタセシス) 及び工程 3 (鹼化) に従って、引き続きモルホリンでのアミドカップリングを一般的なフロー図 I b に従って行うことで実施した。最後に、二重結合の還元と脱ベンジル化をすることで、所望の最終生成物番号 1 6 2 が得られた。

10

【0 5 9 7】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.08-1.20 (s, 3H), 1.22-2.48 (m, 17H), 2.72-3.00 (m, 3H), 3.40-3.76 (m, 8H), 6.52-6.56 (s, 1H), 6.56-6.60 (d, 1H), 7.00-7.12 (d, 1H), 7.22-7.28 (s, 1H).

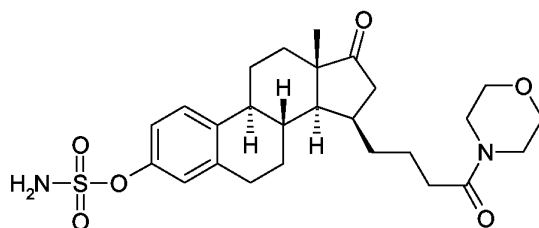
20

【0 5 9 8】

I V. R 1 中にスルファメート基、カルバメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基、ホスフェート基又はスルフェート基を有する化合物

実施例 1 6 3 : 3 - スルファメート - 1 5 β - (4 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソブチル) - エストラ - 1, 3, 5 (1 0) - トリエン - 1 7 - オン

【化 1 9 0】



30

【0 5 9 9】

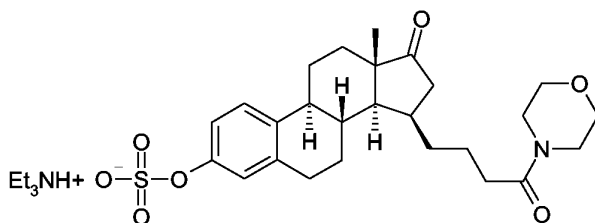
実施例 1 6 3 の化合物は、中間体番号 1、すなわち式 (V I β - 3 a) - 1 の 3 - ヒドロキシ - 1 5 β - (4 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソブチル) - エストラ - 1, 3, 5 (1 0) - トリエン - 1 7 - オンから、スルファモイル化剤として塩化スルファモイルを使用して製造した。

【0 6 0 0】

実施例 1 6 4 : 3 - スルフェート - 1 5 β - (4 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソブチル) - エストラ - 1, 3, 5 (1 0) - トリエン - 1 7 - オン

40

【化 1 9 1】



50

【0601】

実施例164の化合物は、中間体番号1、すなわち式(VIβ-3a)-1の3-ヒドロキシ-15β-(4-ホルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-17-オンから、三酸化硫黄-トリエチルアミン錯体を使用して製造した。エストロン誘導体(VIβ-3a)-1(0.25ミリモル)及び三酸化硫黄-トリエチルアミン錯体(54.4mg、0.30ミリモル、"Fluka")を、無水DMF(1ml)中で室温で一晩攪拌した。約0.3gのシリカゲル(カラムクロマトグラフィー用)を添加し、そして溶剤を高真空中で35℃で除去した。残留する粉末を、約6gのシリカゲルで予備充填されたカラムにロードした。フラッシュクロマトグラフィーをすることで、所望のトリエチルアンモニウムフェノールスルフェートが得られた。

10

【0602】

生物学的試験用の材料及び方法

1. 17β-ヒドロキシステロイド デヒドロゲナーゼ1型酵素の阻害

17β-HSD1精製：組み換えバキュロウイルスを、"Bac to Bac Expression System"(インビトロジェン)によって作製した。組み換えバクミドを、"Cellfectin Reagent"(インビトロジェン)を使用してSf9昆虫細胞にトランスフェクションさせた。60時間後に、細胞を回収し、ミクロソームのフラクションをPuranen他(1994)によって記載されるようにして単離した。複数のアリコートで、酵素活性の測定まで凍結貯蔵した。

20

【0603】

アッセイ — 組み換えヒト17β-ヒドロキシステロイド デヒドロゲナーゼ1型の阻害：

組み換えタンパク質(0.1μg/ml)を、20mMのKH₂PO₄(pH7.4)と30nMの3H-エストロン及び1mMのNADPHの中で、1μM又は0.1μMの濃度の潜在的なインヒビターの存在下で室温で30分間インキュベートした。インヒビター原液は、DMSO中で調製した。DMSOの最終濃度は、全てのサンプルにおいて1%に調整した。酵素反応を、10%のトリクロロ酢酸(最終濃度)の添加によって停止させた。サンプルを、マイクロタイタープレート中で4000rpmで10分間遠心分離した。上清を、Waters社製のSymmetry C18型カラムであってWaters社製のSentry Guard型カラムを備えたもので逆相HPLCに適用した。定組成HPLC運転を、室温で1ml/分の運転溶剤としてのアセトニトリル：水(48：52)の流速で実施した。放射活性を、溶出物中でPackard社製のフローシンチレーションアナライザによってモニタリングした。エストロン及びエストラジオールについての全放射活性を、それぞれのサンプルにおいて測定し、そしてエストロンからエストラジオールへの変換割合を、以下の式に従って計算した。

30

【0604】

$$\% \text{変換} = 100 \times$$

$$\frac{\{(\text{インヒビターを有するサンプル中のエストラジオールのcpm})/\}$$

$$\frac{\{[(\text{インヒビターを有するサンプル中のエストロンのcpm}) + (\text{インヒビターを有するサンプル中のエストラジオールのcpm})]\}}{$$

40

$$\frac{\{(\text{インヒビターを有さないサンプル中のcpm})/\}$$

$$\{[(\text{インヒビターを有さないサンプル中のエストロンのcpm}) + (\text{インヒビターを有さないサンプル中のエストラジオールのcpm})]\}$$

阻害割合は、次の通り計算した： $\% \text{阻害} = 100 - \% \text{変換}$

【0605】

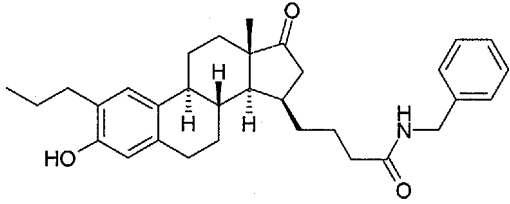
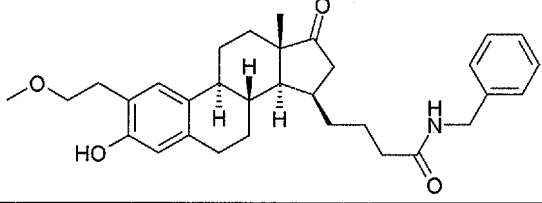
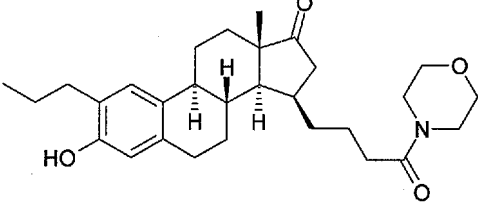
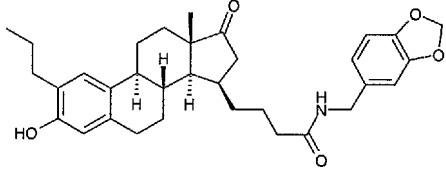
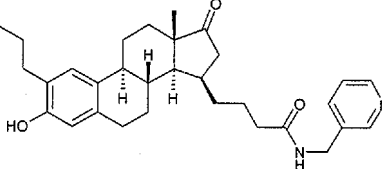
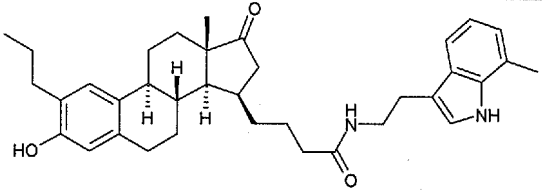
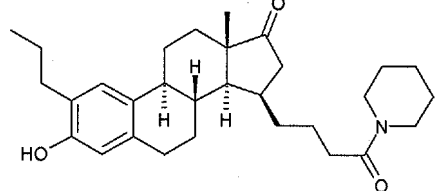
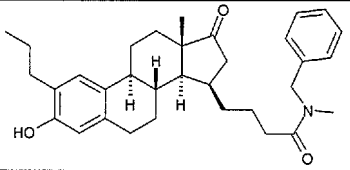
値"%阻害"は、例示された化合物について測定され、そして結果を第19表にまとめる。

【0606】

第19表：17β-HSD酵素I型の阻害

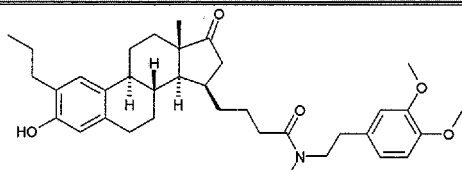
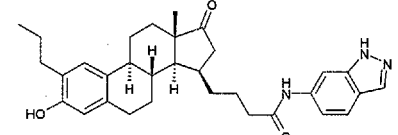
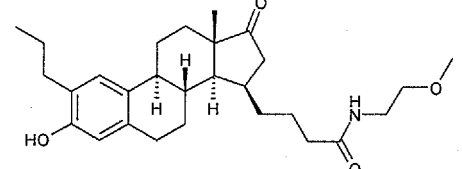
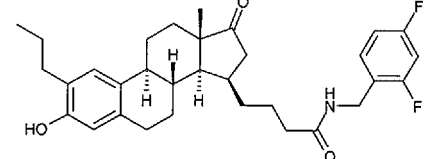
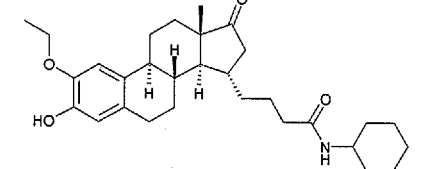
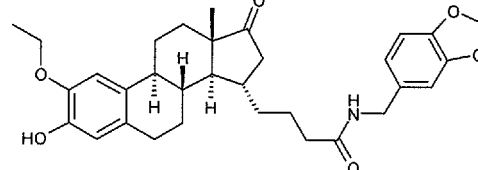
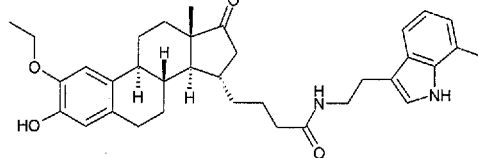
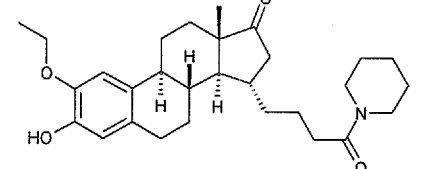
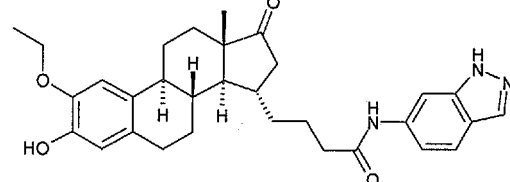
50

【表 2 3】

化合物番号	化合物構造	組み換え 17 β -HSD1 の阻害	
		100 nM	1 μ m
2		54.8	74.8
3		19.6	71.2
6		37.9	79.3
30		39.8	73.6
32		50.0	79.0
34		68.8	71.9
36		56.9	78.1
37		64.0	74.7

【0607】

【表 2 4】

化合物番号	化合物構造	組み換え 17β-HSD1 の阻害	
		100 nM	1 μm
38		51.0	76.7
40		72.0	75.8
41		25.9	70.4
42		53.3	71.7
44		55.5	75.0
45		54.0	75.7
52		50.0	72.2
55		42.6	71.9
59		56.1	69.7

【表 25】

化合物番号	化合物構造	組み換え 17 β -HSD1 の阻害	
		100 nM	1 μ M
67		42.5	73.2
71		45.8	70.6
78		40.6	72.0
83		53.9	71.6
90		63.5	81.6
91		32.0	85.0
93		59.5	86.7
102		41.6	70.6

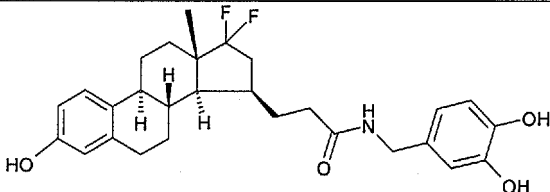
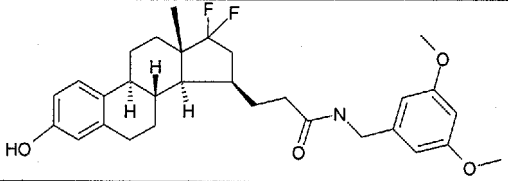
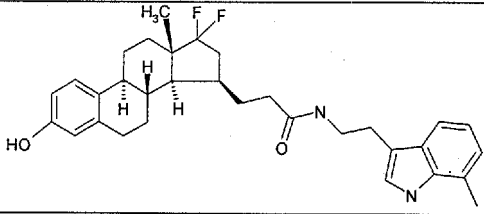
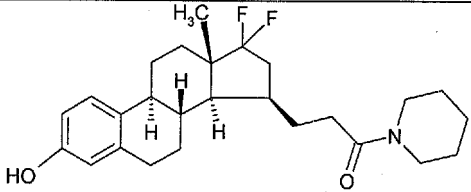
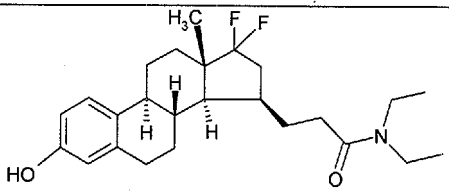
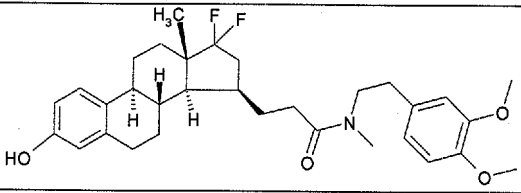
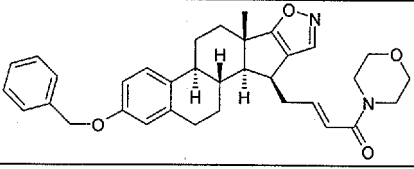
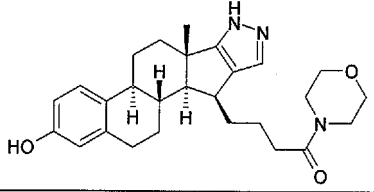
【0609】

【表 26】

化合物番号	化合物構造	組み換え 17 β -HSD1 の阻害	
		100 nM	1 μ m
106		36.7	68.0
109		35.1	70.7
111		50.6	68.3
113		47.2	76.9
116		49.3	82.4
120		37.3	85.0
121		63.6	92.5
122		34.0	77.9
125		29.2	76.9

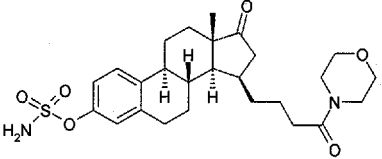
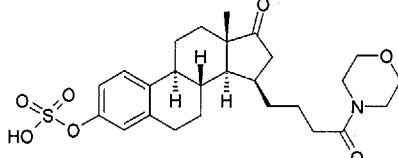
【0610】

【表 27】

化合物番号	化合物構造	組み換え 17 β -HSD1 の阻害	
		100 nM	1 μ m
127		21.1	81.3
128		21.2	71.7
129		33.1	76.9
131		19.8	71.9
133		71.4	90.6
134		50.5	88.6
161'		21.0	74.0
162		63.0	93.0

【0611】

【表 28】

化合物番号	化合物構造	組み換え 17β-HSD1 の阻害	
		100 nM	1 μm
163		10.0	43.0
164		3.0	27.0

【0612】

2. エストロゲン受容体結合アッセイ

本発明の化合物のエストロゲン受容体α及びエストロゲン受容体βに対する結合親和性を、Koffman他(1991)によって記載されたインビトロER結合アッセイに従って測定することができる。選択的に、エストロゲン受容体結合アッセイは、国際特許出願WO00/07996号に従って実施することができる。

【0613】

3. エストロゲン受容体トランス活性化アッセイ

エストロゲン受容体に対して結合親和性を示す本発明の化合物を、更に、それらの個別のエストロゲン性能力又は抗エストロゲン性能力(ERα又はERβへのアゴニスト結合又はアンタゴニスト結合)に関して試験することができる。エストロゲン受容体アゴニスト活性の測定は、インビトロアッセイシステムによってMMTV-ERE-LUCリポーターシステム(例えば公表された米国特許出願US2003/0170292号内に記載されている)を用いて実施することができる。

【0614】

エストロゲン受容体アゴニスト活性のアッセイのために、HeLa細胞を、24ウェルのマイクロタイタープレート中で増殖させ、そして次いで2種のプラスミドでリポフェクタミンを用いて一過的に同時トランスフェクションさせた。第一のプラスミドは、ヒトエストロゲン受容体(ERα又はERβのいずれか)をコードするDNAを含み、かつ第二のプラスミドは、エストロゲン駆動型のリポーターシステムを含み、そのリポーターシステムは、マウス乳腺腫瘍ウイルス(MMTV)プロモーター中にクローニングされたピテロゲニン・エストロゲン応答エレメント(ERE)の4コピーを含む上流調節エレメントの制御下で転写されるルシフェラーゼリポーター遺伝子(LUC)を含む(リポーターシステムの総称は、"MMTV-ERE-LUC"である)。細胞を、10%の活性炭処理された仔ウシ血清、2mMのL-グルタミン、0.1mMの非必須アミノ酸及び1mMのピバル酸ナトリウムを供給したRPMI1640培地中で、42~48時間にわたり37℃で5%二酸化炭素のインキュベーター中で本発明の化合物に晒した。同時に、エストラジオール(1nM)に晒した細胞をポジティブコントロールとして提供する。本発明の化合物が溶解される溶剤(すなわちエタノール又はメタノール)に晒した反復試験ウェルを、ネガティブコントロールとして使用する。42~48時間のインキュベーション期間の後に、細胞をリン酸緩衝生理食塩水(PBS)ですすぎ、溶解バッファー(Promega社)を添加し、そして細胞溶解物を回収し、照度計を用いてルシフェラーゼ活性を測定する。本発明の化合物のエストロゲン活性は、ネガティブコントロール細胞で観察されるものと比較したルシフェラーゼ活性の何倍の増加として表現する。

【0615】

選択的に、エストロゲン受容体トランス活性化活性の測定(エストロゲン性アッセイ又

10

20

30

40

50

はアゴニストアッセイ)並びにトランス活性化活性の阻害能の測定(抗エストロゲン性アッセイ又はアンタゴニストアッセイ)は、国際特許出願WO 00/07996号に従って実施することができる。

【0616】

4. STSアッセイ — MCF-7細胞におけるステロイドスルファターゼ活性の阻害

ステロイドスルフェート活性は、インビトロで、インタクトなMCF-7型のヒト乳癌細胞を使用して測定する。このホルモン依存性細胞系統は、ヒト乳癌細胞増殖の制御の研究に広く使用されている前記細胞は、大きなステロイドスルフェート活性を有し、米国(米国微生物系統保存機関(ATCC))及び英国(例えば英国癌研究基金)において入手

10

【0617】

細胞は、20mMのHEPES、5%の仔ウシ血清、2mMのグルタミン、非必須アミノ酸及び0.075%の重炭酸ナトリウムを含有する最小必須培地(MEM)(Flow Laboratories社、スコットランド、アーヴィン)中に保持されている。30回の反復試験まで、25cm²の組織培養フラスコに、約 1×10^5 細胞/フラスコを前記培地を用いて播種する。細胞を、80%の集密度にまで増殖させ、培地は3日おきに交換する。

【0618】

3回の25cm²組織培養フラスコ中のMCF-7細胞のインタクトな単層を、アール平衡塩類溶液(ICN Flow, High Wycombe, U.K.からのEBSS)で洗浄し、37℃で3~4時間にわたり血清不含のMEM(2.5ml)中の5ピコモル(7×10^5 dpm)の[6, 7-³H]エストロン-3-スルフェート(比活性60 Ci/ミリモル、New England Nuclear, Boston, Mass., U.S.A.由来)と、エストロン-3-スルファメート(11種の濃度:0, 1 fM, 0.01 pM, 0.1 pM, 1 pM, 0.01 nM, 0.1 nM, 1 nM, 0.01 mM, 0.1 mM, 1 mM)と一緒にインキュベートした。インキュベート後に、それぞれのフラスコを冷却し、培地(1ml)を、[¹⁴C]エストロン(7×10^3 dpm)(比活性97 Ci/ミリモル、Amersham International Radiochemical Centre, Amersham, U.K.)を含有する別個のチューブにピ

ペットにより導入する。該混合物を、トルエン(5ml)と一緒に30秒間よく振り混ぜる。それらの実験により、>90%の[¹⁴C]エストロン及び<0.1%の[³H]エストロン-3-スルフェートが、前記処理により水相から除去されたことが示された。水相の一部(2ml)を取り出し、蒸発させ、残留物の³H含量及び¹⁴C含量をシンチレーション分光分析によって測定する。エストロン-3-スルフェート加水分解の量を、得られた³Hカウント(使用される培地及び有機相の容量についてと、添加された[¹⁴C]エストロンの回収について補正した)及び基質の比活性から計算した。それぞれの実験バッチは、スルファターゼ陽性のヒト胎盤(ポジティブコントロール)及び細胞を含まないフラスコ(基質の明らかな非酵素的な加水分解を評価するため)から調製されたマイクロソームのインキュベートを含む。フラスコあたりの細胞核の数を、細胞単層のザポニンでの処理後にCoulter社の計数器を用いて測定する。それぞれのバッチにおいて1つのフラスコを使用して、トリパンプル排除法を用いて細胞膜状態及び生存率を評価する。

20

30

40

【0619】

ステロイドスルフェート活性の結果は、インキュベート期間(20時間)の間に形成された全産物(エストロン+エストラジオール)の 10^6 細胞について計算された平均±1 S.D.として表現し、そして統計的有意性を示す値については、エストロン-3-スルファメートを含まないインキュベートに対する減少の割合(阻害)として表現している。不對スチューデントのt検定を使用して、結果の統計的有意性を検定した。

【0620】

5. CHO/STSアッセイ

50

ヒトのステロイドスルファターゼで安定的にトランスフェクションされたCHO細胞（CHO／STS）を、マイクロタイタープレート中に播種する。約90%の集密度に到達したら、該細胞を、段階的な濃度の試験物質（例えば本発明の化合物又は本発明で使用するための化合物）と一緒に一晚インキュベートする。次いで、細胞を、4%のパラホルムアルデヒドを用いて室温で10分間にわたり固定し、そしてPBSで4回洗浄してから、100 μ l／ウェルの0.5mMの4-メチルウンベリフェリルスルフェート（MUS）を0.1Mのトリス塩酸（pH7.5）中に溶かしたものと一緒にインキュベートする。酵素反応は、37℃で30分間実施する。次いで、50 μ l／ウェルの停止溶液（1Mのトリス塩酸（pH10.4））を添加する。酵素反応溶液を、白色のプレート（Microfluor, Dynex, Chantilly, VA）に移し、Fluoroskan II又はTecan社製の蛍光マイクロタイタープレートリーダーで読み取る。試薬ブランク値を、全ての値から減算する。場合により、薬剤試験のために、蛍光単位（FU）を、スルホローダミンB（OD₅₅₀）で細胞タンパク質を染色した後に光学密度読取り値によって除算して、細胞数の変動について補正することができる。IC₅₀値は、2つの括弧付けの点の間の線形補間によって測定する。インヒビターでのそれぞれのアッセイにおいて、エストロン 3-O-スルファメートを参照化合物として実施し、かつIC₅₀値は、エストロン 3-O-スルファメートに標準化する（相対IC₅₀ = IC₅₀化合物 / IC₅₀エストロン 3-O-スルファメート）。

10

【0621】

6. 胎盤ミクロソーム中でのSTS阻害

20

正常妊娠からのスルファターゼ陽性のヒト胎盤を、ハサミでよく切り刻み、冷リン酸緩衝液（pH7.4、50mM）で1回洗浄し、次いで、冷リン酸緩衝液（5ml／g組織）中に懸濁させる。均質化は、Ultra-Turraxホモジェナイザーで、水中での2分間の冷却期間を挟んで3回の10分間のバーストを用いて達成される。核と細胞破片を、2000gでの30分間の遠心分離（4℃）によって除去し、そして上清の一部（2ml）を20℃で貯蔵する。上清のタンパク質濃度は、ブラッドフォードの方法 [Anal. Biochem. 72:248-254 (1976)] によって測定する。

【0622】

インキュベート（1ml）は、100mg／mlのタンパク質濃度、20mMの[6, 7-³H] エストロン-3-スルフェート（比活性60Ci／ミリモル、New England Nuclear, Boston, Mass., USA由来）の基質濃度及び37℃で20分間のインキュベート時間を用いて実施する。必要に応じて、8通りの化合物濃度を使用する：0（即ちコントロール）、0.05mM、0.1mM、0.2mM、0.4mM、0.6mM、0.8mM、そして1.0mM。インキュベート後に、それぞれのサンプルを冷却し、培地（1ml）を、[¹⁴C] エストロン（7×10³dpm）（比活性97Ci／ミリモル、Amersham International Radiochemical Centre, Amersham, U.K.）を含有する別個のチューブにピペットにより導入した。該混合物を、トルエン（5ml）と一緒に30秒間よく振り混ぜる。それらの実験により、>90%の[¹⁴C] エストロン及び<0.1%の[³H] エストロン-3-スルフェートが、前記処理により水相から除去されたことが示された。

30

40

【0623】

水相の一部（2ml）を取り出し、蒸発させ、残留物の³H含量及び¹⁴C含量をシンチレーション分光分析によって測定した。エストロン-3-スルフェート加水分解の量を、得られた³Hカウント（使用される培地及び有機相の容量についてと、添加された[¹⁴C] エストロンの回収について補正した）及び基質の比活性から計算した。

【0624】

7. STS活性の測定用の動物アッセイモデル

インビボでのSTS活性の阻害は、本発明の化合物を用いて、動物モデル、特に卵巣切除されたラットにおいて測定することができる。前記モデルにおいて、エストロゲン性の化合物は子宮成長を刺激する。化合物（10mg／Kg／日で5日間）を、ラットに経口

50

投与し、別のグループの動物にはビヒクル（プロピレングリコール）のみを与えた。更なるグループには、化合物 E M A T E を皮下的に $10 \mu\text{g}$ / 日の量で 5 日間与えた。研究の終わりに、肝組織サンプルを得て、エストロンスルフェート活性は、基質として 3H エストロンスルフェートを用いて既に記載されているように（国際出願 WO 96 / 15257 号を参照）アッセイした。

【 0 6 2 5 】

引用した文献

- Akanni & Marples (1993) "Preparation of 16-formylestradiol and the 16-(alpha-methylenebutanolide) derivative" Steroids 58(5):234-8. 10
- Cushman et al (1995) "Synthesis, antitubulin and antimitotic activity, and cytotoxicity of analogs of 2-methoxyestradiol, an endogenous mammalian metabolite of estradiol that inhibits tubulin polymerization by binding to the colchicine binding site." J Med Chem. 38(12):2041-9.
- Cushman et al (2002) "The effect of exchanging various substituents at the 2-position of 2-methoxyestradiol on cytotoxicity in human cancer cell cultures and inhibition of tubulin polymerization." J Med Chem. 45(21):4748-54.
- Day et al (2003) "The effects of 2-substituted oestrogen sulphamates on the growth of prostate and ovarian cancer cells." J Steroid Biochem Mol Biol. 2003 84(2-3):317-25.
- Edwards et al. (1990) "Difluoromethyldiphenylphosphine oxide. A new reagent for conversion of carbonyl compounds to 1,1-difluoroolefins." Tetrahedron Lett 31(39):5571-5574 20

【 0 6 2 6 】

- EP0367576 - Estrogen nucleus derivatives for use in the inhibition of sex steroid activity
- Gonzalez et al (1982) "Synthesis and pharmacological evaluation of 8α -estradiol derivatives" Steroids 40(2):171-188
- Koffman et al (1991) "Evidence for involvement of tyrosine in estradiol binding by rat uterus estrogen receptor." J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 38(2):135
- Labaree et al (2003) "Synthesis and Evaluation of B-, C- and D-ring substituted estradiol carboxylic acid esters as locally active estrogens" J. Med. Chem. 46:1886-1904
- Labrie et al (1997) "The key role of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in sex steroid biology." Steroids, 62:148-58
- Lawrence et al (2005) "Novel and potent 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors." J Med Chem. 48(8):2759-62.
- Ley et al (1994) "Tetrapropylammonium perruthenate, $\text{Pr}_4\text{N}^+\text{RuO}_4^-$, TPAP: a catalytic oxidant for organic synthesis" Synthesis. 07:639-666
- Liu et al (1992) "Synthesis of high affinity fluorine-substituted ligands for the androgen receptor. Potential agents for imaging prostatic cancer by positron emission tomography." J Med Chem. 35(11):2113-29
- Lunn & Farkas (1968) "The adamantyl carbonium ion as a dehydrogenating agent, its reactions with estrone" Tetrahedron 24(23):6773-6776.
- Mindnich et al (2004) "The role of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases" Mol Cell Endocrinol. 218(1-2):7-20. Review
- Mohanakrishnan & Cushman (1999) "Pd(0)-Mediated Cross Coupling of 2-Iodoestradiol with Organozinc Bromides: A General Route to the Synthesis of 2-Alkynyl, 2-Alkenyl and 2-Alkylestradiol Analogs" Synlett 1999(07):1097-1099
- Nambara et al. (1976) "Synthesis of Estetrol Monoglucuronides" Steroids 27:111-122
- Nussbaumer & Billich (2003) "Steroid sulfatase inhibitors." Expert Opin. Ther. Patents 13(5):605-625
- Nussbaumer & Billich (2004) "Steroid sulfatase inhibitors." Med Res Rev. 24(4):529-76
- Oda et al (1989) "The hydrogenation of alpha-hydroxymethylene-ketone derivatives to alpha-hydroxymethyl-ketone derivatives with a cell-free system of Streptomyces cinereocrocutus" Chem Pharm Bull (Tokyo) 37(2):502-5.
- Page et al (1990) "Efficient regioselective a-ring functionalization of oestrogens" Tetrahedron 46(6):2059-2068
- Pelletier & Poirier (1996) "Synthesis and evaluation of estradiol derivatives with 16α -(bromoalkylamide), 16α -(bromoalkyl) or 16α -(bromoalkynyl) side chain as inhibitors of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 without estrogenic activity" Bioorg Med Chem, 4(10):1617-1628.
- Poirier (2003) "Inhibitors of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases" Curr Med Chem. 10:453-77

10

20

30

40

- Poirier et al. (1991) "Synthesis of 17 β -estradiol derivatives with N-Butyl, N-methyl alkylamide side chain at position 15." *Tetrahedron*, 47(37):7751-7766
- Poirier et al. (1996) "D-Ring alkylamine derivatives of estradiol: effect on ER-binding affinity and antiestrogenic activity" *Bioorg Med Chem Lett* 6(21):2537-2542.
- Poirier et al (1998) "A 6 β -(Thiaheptanamide) Derivative of Estradiol as inhibitor of 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1", *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 64:83-90
- Puranen et al (1994) "Site-directed mutagenesis of the putative active site of human 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1" *Biochem. J.* 304:289-93.
- Rao & Cessac (2002) "A new, practical synthesis of 2-methoxyestradiols." *Steroids*. 67(13-14):1065-70. 10
- Reed et al (2005) "Steroid sulfatase: molecular biology, regulation, and inhibition." *Endocr Rev.* 26(2):171-202.
- Sam et al. (1998) "C16 and C17 Derivatives of Estradiol as Inhibitors of 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1: Chemical Synthesis and Structure-Activity Relationships", *Drug Design and Discovery*, 15:157-180
- Schneider et al (1983) „A convenient method for the formation of 16-methylene-17-keto steroids" *Synthesis*, 8:665-9. 20
- Schwarz et al (2001) "Studies on modified estrogens: Towards the synthesis of novel 14,15-cyclopropa[a]estra-1,3,5(10),8-tetraenes" *Pharmazie* 56(11):843-849
- Tamaya et al. (1985) "Comparison of cellular levels of steroid receptors in uterine leiomyoma and myometrium." *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 64:307-9
- Tremblay & Poirier (1998) "Overview of a Rational Approach to Design Type I 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Inhibitors Without Estrogenic Activity: Chemical Synthesis and Biological Evaluation", *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 66:179-191
- US 2003/0170292
- US 3,275,623 30
- US 3,347,878
- US 3,413,321
- US 6,043,236
- Verdier-Pinard et al (2000) "A steroid derivative with paclitaxel-like effects on tubulin polymerization." *Mol Pharmacol.* 57(3):568-75.
- Wang & Ruan (1994) "Trifluoromethylation of steroidal ketones" *J. Fluorine Chem.* 69(1):1-3
- WO 93/05063
- WO 96/15257
- WO 96/28462 40
- WO 00/07996
- WO 02/32409
- WO 03/017973

- WO 2004/080271
- WO 2004/085345
- WO 2004/085457
- WO 2004/085459
- WO 2005/047303
- WO 2006/003012 (also published as US2006052461)
- WO 2006/003013 (also published as US2006009434)
- WO 2006/027347
- Wölfling et al (2003) „Synthesis and receptor-binding examinations of the normal and 13-epi-D-homoestrones and their 3-methyl ethers” Steroids 68:277-288
- Xenos & Catsoulacos (1985) „Synthesis of 16,17-pyrazolo-fused derivatives of A-homosteroidal ring A lactams” Synthesis 3:307-9
- Yoshikawa et al. (2002) “Diastereo- and Enantioselective Direct Catalytic Aldol Reaction of 2-Hydroxyacetophenones with Aldehydes Promoted by a Heteropolymetallic Complex: Catalytic Asymmetric Synthesis of anti-1,2-Diols” J. Org. Chem. 67(8); 2556-2565.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	5/24	(2006.01)	A 6 1 P	5/24	
A 6 1 P	5/28	(2006.01)	A 6 1 P	5/28	
A 6 1 P	5/38	(2006.01)	A 6 1 P	5/38	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
			A 6 1 P	37/02	

(74)代理人 100128679

弁理士 星 公弘

(74)代理人 100135633

弁理士 二宮 浩康

(74)代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

(72)発明者 ヨーゼフ メッシンガー

ドイツ連邦共和国 ゼーnde フリードリッヒ オットー ショット ヴェーク 3

(72)発明者 ハイナリヒーファーベルト トーレ

ドイツ連邦共和国 ハノーファー グロース ブーフホルツァー キルヒヴェーク 3 2

(72)発明者 ベッティナー フーゼン

ドイツ連邦共和国 ハノーファー アルテンベケーナー ダム 3 7

(72)発明者 パシ コスキミエス

フィンランド国 トゥルク ラウクレーテンカトゥ 6 アー 8

(72)発明者 リラ ピルッカラ

フィンランド国 カーリナ マーラリンカトゥ 6 ベー

(72)発明者 ミヒャエル ヴェスケ

ドイツ連邦共和国 ブルクドルフ パールベルク 7

審査官 吉住 和之

(56)参考文献 特表2006-521338 (JP, A)

国際公開第2004/085457 (WO, A1)

特開平02-243698 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

CA/REGISTRY (STN)