(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4719144号
(P4719144)

(45)発行日　平成23年7月6日(2011.7.6)　(24)登録日　平成23年4月8日(2011.4.8)

(51)Int.Cl.		F I		
C07J 41/00	(2006.01)	C07J	41/00	CSP
A61K 31/57	(2006.01)	A61K	31/57	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	29/00	

請求項の数 29　(全 139 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2006-505892 (P2006-505892)
(86)(22)出願日	平成16年2月20日 (2004.2.20)
(65)公表番号	特表2006-521335 (P2006-521335A)
(43)公表日	平成18年9月21日 (2006.9.21)
(86)国際出願番号	PCT/GB2004/000705
(87)国際公開番号	WO2004/085459
(87)国際公開日	平成16年10月7日 (2004.10.7)
審査請求日	平成18年12月26日 (2006.12.26)
(31)優先権主張番号	0306717.0
(32)優先日	平成15年3月24日 (2003.3.24)
(33)優先権主張国	英国(GB)
(31)優先権主張番号	0315885.4
(32)優先日	平成15年7月7日 (2003.7.7)
(33)優先権主張国	英国(GB)

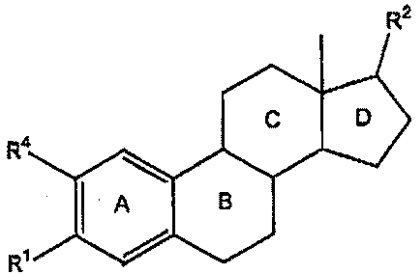
前置審査

(73)特許権者　500232695
ステリックス　リミテッド
イギリス国　エスエル１　３エックスイー　バークシャー，スラウ，バス　ロード　１９０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

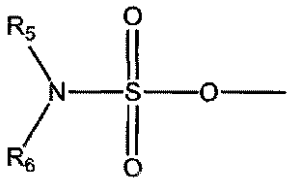
(54)【発明の名称】ステロイドスルファターゼのインヒビターとしてのエストロゲン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の式：
【化１】



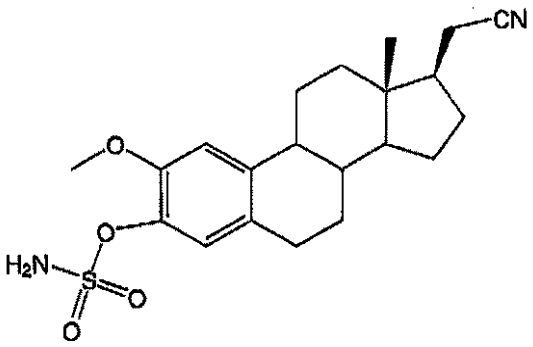
の化合物であって、該式において、
Ｒ１は、－ＯＨ、または以下の式：

【化２】



のスルファメート基から選択される基であって、式中、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルケニルおよびアリールまたはこれらの組合せから独立して選択されるか、あるいは一緒になってアルキレンを表し、該もしくは各アルキルまたはシクロアルキルまたはアルケニルまたはアリールは、必要に応じて、１つ以上のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；
Ｒ^{2}は、式－Ｌ－Ｒ^{3}または－Ｒ^{3}の基であって、ここで、ＬはＣ$_{1-10}$アルキレン基であり、Ｒ^{3}は、ニトリル基であり；そして
Ｒ^{4}は、アルキル基またはアルコキシ基であり；
ただし、該化合物は、１７α－シアノメチルエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－３，１７－ジオール－２－メチルエーテルではない、
化合物。
【請求項２】
Ｒ^{4}が、アルコキシ基である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｒ^{4}が、メトキシである、請求項２に記載の化合物。
【請求項４】
Ｒ^{4}が、アルキル基である、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
Ｒ^{4}が、エチルである、請求項４に記載の化合物。
【請求項６】
Ｒ^{1}が、－ＯＨである、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項７】
Ｒ^{1}が、スルファメート基である、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項８】
Ｒ^{5}およびＲ^{6}のうち少なくとも１つが、Ｈである、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項９】
Ｒ^{5}およびＲ^{6}の各々が、Ｈである、請求項８に記載の化合物。
【請求項１０】
Ｒ^{3}が、－ＣＨ$_{2}$Ｃ≡Ｎおよび＝ＣＨＣ≡Ｎから選択される基である、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１１】
Ｌが、Ｃ$_{1\sim5}$アルキレンである、請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１２】
Ｌが、Ｃ$_{1}$アルキレンまたはＣ$_{2}$アルキレンである、請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１３】
Ｒ^{2}が、式－Ｒ^{3}である、請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１４】
Ｒ^{2}基が、α配置にある、請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１５】
以下の式：

【化３】



の化合物である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１６】

組成物であって、

（ｉ）請求項１～１５のいずれか１項で規定される化合物；および

（ｉｉ）生物学的反応修飾物質

を含む、組成物。

【請求項１７】

前記生物学的反応修飾物質が、サイトカインである、請求項１６に記載の組成物。

【請求項１８】

前記サイトカインが、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）である、請求項１７に記載の組成物。

【請求項１９】

前記ＴＮＦが、ＴＮＦαである、請求項１８に記載の組成物。

【請求項２０】

薬学的組成物であって、

（ａ）（ｉ）請求項１～１５のいずれか１項で規定される化合物、または

（ｉｉ）請求項１６～１９のいずれか１項で規定される組成物、

および

（ｂ）薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤、賦形剤またはアジュバント

を含む、薬学的組成物。

【請求項２１】

医薬における使用のための、請求項１～１５のいずれか１項で規定される化合物を含む組成物。

【請求項２２】

腫瘍増殖を阻止および／または阻害するための医薬の製造における、請求項１～１５のいずれか１項で規定される化合物の使用。

【請求項２３】

ステロイドスルファターゼ（ＳＴＳ）活性の阻害；細胞周期の調節；アポトーシスの調節；細胞増殖の調節；腫瘍によるグルコース取込みの阻止および／または抑制；腫瘍血管新生の阻止および／または阻害；微小管の崩壊；ならびにアポトーシス誘導のうちの１つ以上のための医薬の製造における、請求項１～１５のいずれか１項で規定される化合物の使用。

【請求項２４】

ステロイドスルファターゼ（ＳＴＳ）活性を阻害するための医薬の製造における、請求項１～１５のいずれか１項で規定される化合物の使用。

【請求項２５】

細胞増殖を調節するための医薬の製造における、請求項１～１５のいずれか１項で規定される化合物の使用。

【請求項２６】

腫瘍増殖を阻止および／または阻害するための、請求項１６～１９のいずれか１項で規定される組成物。

【請求項２７】
ステロイドスルファターゼ（ＳＴＳ）活性の阻害；細胞周期の調節；アポトーシスの調節；細胞増殖の調節；腫瘍によるグルコース取込みの阻止および／または抑制；腫瘍血管新生の阻止および／または阻害；微小管の崩壊；ならびにアポトーシス誘導のうちの１つ以上のための、請求項１６～１９のいずれか１項で規定される組成物。
【請求項２８】
ステロイドスルファターゼ（ＳＴＳ）活性を阻害するための、請求項１６～１９のいずれか１項で規定される組成物。
【請求項２９】
細胞増殖を調節するための、請求項１６～１９のいずれか１項で規定される組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（発明の分野）
本発明は、化合物に関する。
【０００２】
特に、本発明は、化合物およびその化合物を含む薬学的組成物に関する。また、本発明は、治療適用における化合物または組成物の使用に関する。
【背景技術】
【０００３】
（発明の背景）
エストロゲン類は、乳房および子宮内膜などの内分泌依存組織における腫瘍増殖促進に関与している主要な分泌促進因子であるという証拠が示されている。血漿エストロゲン濃度は、乳癌を有する女性でも、乳癌を有さない女性でも同様であるが、乳房腫瘍のエストロン濃度とエストラジオール濃度は、正常の乳房組織または正常血液における濃度より著しく高い。エストロゲンのインサイチュ合成は、腫瘍における高濃度エストロゲン類に重要な寄与をしていると考えられ、したがってエストロゲン生合成のインヒビター、特に特異的インヒビターは、内分泌依存腫瘍の治療にとって価値を有している可能性がある。
【０００４】
この２０年間、アンドロゲンの前駆体であるアンドロステンジオンをエストロンへと変換するアロマターゼ経路のインヒビター開発に大きな関心が寄せられてきた。しかし、現在、エストロンスルファターゼ（Ｅ１－ＳＴＳ）経路、すなわち、硫酸エストロンからエストロンへ（Ｅ１ＳからＥ１）の加水分解およびアロマターゼ（すなわち、アンドロステンジオンからエストロンへの変換）が、乳房腫瘍におけるエストゲン類産生の原因となっている証拠がある。
【０００５】
図１および図２は、硫酸エストロン、エストラジオールおよびアンドロステンジオンからエストロンのインサイチュ合成に関与している酵素のいくつかを示している概略図である。
【０００６】
閉経後の女性におけるエストロゲンステロイド類の出所を概略的に示している図２において、「ＥＲ」はエストロゲンレセプターを示し、「ＤＨＡ－Ｓ」は、硫酸デヒドロエピアンドロステロンを示し、「アジオール」は、アンドロステンジオールを示し、「Ｅ１－ＳＴＳ」は、エストロンスルファターゼを示し、「アジオール－ＳＴＳ」は、アジオールスルファターゼを示し、「１７Ｂ－ＨＳＤ」は、エストラジオール１７Ｂ－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼを示す。
【０００７】
エストロゲン類の末梢合成に関与している主要な２つの酵素は、アロマターゼ酵素とエストロンスルファターゼ酵素であることが分かる。
【０００８】

手短に述べると、アロマターゼ酵素は、副腎皮質により大量に分泌されるアンドロステンジオンをエストロンへと変換する。最近の報告により、いくつかのフラボン類がアロマターゼ活性を阻害し得ることが示唆された。

【０００９】

しかし、このようにして形成されたエストロンの多くは、硫酸エストロン（Ｅ１Ｓ）へと変換され、血漿および組織中のＥＩＳは、エストロンスルファターゼの作用によるエストロン形成のための貯蔵所として作用していることが、現在相当多くの証拠により示されている。

【００１０】

この点で、エストロンスルファターゼ（Ｅ１－ＳＴＳ）経路、すなわち、硫酸エストロンからエストロンへ（Ｅ１ＳからＥ１）の加水分解が、乳房腫瘍におけるエストロゲンの主たる供給源であると現在考えられている。アミノグルテチミドや、４－ヒドロキシアンドロステンジオンなどのアロマターゼインヒビターによって治療された乳癌を有する閉経後女性において、血漿エストロゲン濃度の低下が少ないこと、また、これらのアロマターゼインヒビターで治療された患者における血漿Ｅ１Ｓ濃度は、比較的高いままであることから、前記理論が支持される。非共役エストロゲン類の血中半減期（２０分）に較べて、Ｅ１Ｓの血中半減期が長いこと（１０～１２時間）また、肝臓、正常乳房組織ならびに悪性腫瘍乳房組織において、ステロイドスルファターゼ活性が高レベルであることによっても、この理論は支持される。

【００１１】

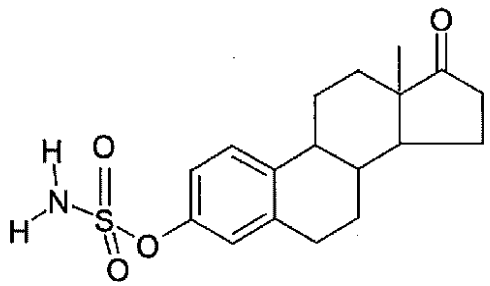
このように、悪性腫瘍の乳房組織および子宮内膜組織におけるスルファターゼ経路におけるエストロゲン形成は、これらの腫瘍に存在している高濃度エストロゲン類に対する主要な寄与をなしている。

【００１２】

ＰＣＴ／ＧＢ９２／０１５８７は、エストロン依存腫瘍、特に乳癌の治療における使用目的のステロイドスルファターゼインヒビターおよびそれらを含有する薬学的組成物を教示している。これらのステロイドスルファターゼインヒビターは、Ｎ，Ｎ－ジメチルエストロン－３－スルファメートおよび、好ましくはエストロン－３－スルファメート（他に、「ＥＭＡＴＥ」として知られている）などのスルファメートエステル類である。ＥＭＡＴＥは、以下の構造：

【００１３】

【化６】



を有する。

【００１４】

ＥＭＡＴＥは、０．１ｎＭで、無処置ＭＣＦ－７細胞におけるＥ１－ＳＴＳ活性の９９％超の阻害を示すため、強力なＥ１－ＳＴＳインヒビターであることが公知である。また、ＥＭＡＴＥは、時間および濃度依存的様式で、Ｅ１－ＳＴＳ酵素を阻害し、有効な部位特異的な失活剤として作用することを示している。ＥＭＡＴＥはもともと、Ｅ１－ＳＴＳ阻害のためにデザインされたが、アンドロステンジオールの生合成調節に中心的役割を有していると考えられている。酵素であるデヒドロエピアンドロステロンスルファターゼ（

ＤＨＡ－ＳＴＳ）もまた阻害する。また、アンドロステンジオールは、現在、乳房腫瘍増殖のプロモーターとして、より一層重要であり得ることを示唆する証拠がある。またはＥＭＡＴＥは、経口または皮下のいずれかで投与されると、ラットの肝臓Ｅ１－ＳＴＳ活性およびＤＨＡ－ＳＴＳ活性のほぼ完璧な阻害（各々９９％）としてのインビボ活性がある。さらに、ＥＭＡＴＥは、ラットにおいて、記憶増強効果を有することが示されている。マウスにおける試験により、ＤＨＡ－ＳＴＳ活性と、免疫応答の一部調節との間の関連が示唆されている。これは、ヒトにおいても生じ得ると考えられる。ＥＭＡＴＥにおけるスルファメート部分の架橋Ｏ－原子は、阻害活性にとって重要である。したがって、エストロン－３－Ｎ－スルファメートおよびエストロン－３－Ｓ－スルファメートにおけるように、３－Ｏ－原子が他のヘテロ原子によって置換された場合、これらの類縁体は、より弱い非時間依存的失活剤である。

【００１５】

エストロンに加え、閉経後女性により産生されるエストロゲン特性を有するその他の主要ステロイドは、アンドロステンジオールである（図２を参照）。

【００１６】

アンドロステンジオールは、アンドロゲンの１つであるが、エストロゲンレセプター（ＥＲ）に結合でき、ＥＲ陽性乳癌細胞の増殖およびラットにおける発癌物質誘導哺乳動物腫瘍の増殖を刺激し得る。閉経後女性において、産生されるアンドロステンジオールの９０％が、副腎皮質により大量に分泌されるアンドロゲンである硫酸デヒドロエピアンドロステロン由来であることは重要である。ＤＨＡ－Ｓは、Ｅ１Ｓの加水分解の原因である酵素、エストロンスルファターゼと同じか、または異なり得るＤＨＡスルファターゼにより、ＤＨＡへと変換される。

【００１７】

この１０～１５年間、強力なアロマターゼインヒビターを開発するためにかなり多くの研究が実施されてきており、そのうちのいくつかは、現在市販されている。しかし、アロマターゼインヒビター治療を受けた、乳癌を有する閉経後女性の最近の３つの報告では、血漿Ｅ１Ｓ濃度は、４００～１０００ｐｇ／ｍｌの間に留まっていた。

【００１８】

したがって、要約すると、エストロゲンのインサイチュ合成は、腫瘍における高濃度エストロゲン類に重要な寄与をなすと考えられ、したがって、エストロゲン生合成の特異的インヒビターは、内分泌依存腫瘍の治療にとって価値を有する可能性があると考えられる。

【００１９】

さらに、悪性腫瘍の乳房組織および子宮内膜組織における、スルファターゼ経路におけるエストロゲン形成が、高濃度エストロゲン類に主要な寄与をなしているとは言え、エストロゲンのインビボ合成に寄与している他の酵素経路も存在する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【００２０】

（本発明の概要）

Ｄ環上に亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択される基を担持するステロイド化合物が、有効なステロイドスルファターゼ（ＳＴＳ）インヒビター；細胞周期モジュレーター；アポトーシスモジュレーター；細胞増殖モジュレーター；グルコース取込み阻止剤および／または抑制剤；腫瘍血管新生阻止剤またはインヒビター；微小管崩壊剤；および／またはアポトーシス誘導剤として利用し得るという驚くべき発見に基づいている。

【００２１】

本発明の化合物は、他の置換基を含み得る。これらの他の置換基は、例えば、本発明の化合物の活性をさらに増加し得、および／または安定性（エクスビボおよび／またはイン

ビボ）を増加し得る。

【００２２】

（本発明の詳細な局面）

本発明の一局面により、ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ^{1}基を含む化合物であって、ステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ^{3}であるＲ^{2}基により置換されており、式中、Ｒ^{3}がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ^{3}は、亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択され、ステロイド環系のＡ環は２位または４位において、Ｒ^{4}がヒドロカルビル基であるＲ^{4}で置換されている化合物が提供される。

【００２３】

本発明の一局面により、ｉ）本明細書に定義された化合物；および（ｉｉ）生物学的応答改質剤を含む組成物が提供される。

【００２４】

本発明の一局面により、（ａ）（ｉ）本明細書に定義された化合物、または（ｉｉ）本明細書に定義された組成物および（ｂ）薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤、賦形剤またはアジュバントを含む薬学的組成物が提供される。

【００２５】

本発明の一局面により、医薬に使用目的の（ｉ）本明細書に定義された化合物、または（ｉｉ）本明細書に定義された組成物が提供される。

【００２６】

本発明の一局面により、腫瘍増殖を阻止および／または阻害目的の医薬製造において（ｉ）本明細書に定義された化合物、または（ｉｉ）本明細書に定義された組成物が提供される。

【００２７】

本発明の一局面により、ステロイドスルファターゼ（ＳＴＳ）活性；細胞周期；アポトーシス；細胞増殖；腫瘍によるグルコース取込み；腫瘍血管新生；微小管形成；およびアポトーシスのうちの１つ以上に関連する状態または疾患の治療における使用目的の医薬の製造において、（ｉ）本明細書に定義された化合物、または（ｉｉ）本明細書に定義された組成物の使用が提供される。

【００２８】

本発明の一局面により、有害なステロイドスルファターゼ（ＳＴＳ）活性；細胞周期；アポトーシス；細胞増殖；腫瘍によるグルコース取込み；腫瘍血管新生；微小管形成；およびアポトーシスのうちの１つ以上に関連する状態または疾患の治療における使用目的の医薬の製造において、（ｉ）本明細書に定義された化合物、または（ｉｉ）本明細書に定義された組成物の使用が提供される。

【００２９】

本発明の一局面により、ステロイドスルファターゼ（ＳＴＳ）活性の阻害；細胞周期の調節；アポトーシスの調節；細胞増殖の調節；腫瘍によるグルコース取込みの阻止および／または抑制；腫瘍血管新生の阻止および／または阻害；微小管の崩壊；およびアポトーシス誘導のうちの１つ以上のための医薬の製造において、（ｉ）本明細書に定義された化合物、または（ｉｉ）本明細書に定義された組成物の使用が提供される。

【００３０】

本発明の一局面により、ステロイドスルファターゼ（ＳＴＳ）活性を阻害する医薬の製造において、（ｉ）本明細書に定義された化合物、または（ｉｉ）本明細書に定義された組成物の使用が提供される。

【００３１】

本発明の一局面により、細胞増殖を調節するための医薬の製造において、（ｉ）本明細

書に定義された化合物、または（ｉｉ）本明細書に定義された組成物の使用が提供される。

【００３２】

本発明の一局面により、治療を必要とする被験体に、（ｉ）本明細書に定義された化合物、または（ｉｉ）本明細書に定義された組成物を含む治治療が提供される。

【００３３】

本発明の一局面により、ステロイドスルファターゼ（ＳＴＳ）活性の阻害；細胞周期の調節；アポトーシスの調節；細胞増殖の調節；腫瘍によるグルコース取込みの阻止および／または抑制；腫瘍血管新生の阻止および／または阻害；微小管の崩壊；およびアポトーシス誘導のために、治療を必要とする被験体に、（ｉ）本明細書に定義された化合物、または（ｉｉ）本明細書に定義された組成物を含む治治療が提供される。

【００３４】

本発明の一局面により、（ａ）本明細書に定義された１つ以上の候補化合物によるステロイドスルファターゼ（ＳＴＳ）活性の阻害；細胞周期の調節；アポトーシスの調節；細胞増殖の調節；腫瘍によるグルコース取込みの阻止および／または抑制；腫瘍血管新生の阻止および／または阻害；微小管の崩壊；およびアポトーシス誘導の１つ以上に関するアッセイを実施すること；（ｂ）前記候補化合物の１つ以上が、ステロイドスルファターゼ（ＳＴＳ）活性の阻害；細胞周期の調節；アポトーシスの調節；細胞増殖の調節；腫瘍によるグルコース取込みの阻止および／または抑制；腫瘍血管新生の阻止および／または阻害；微小管の崩壊；およびアポトーシス誘導のうち１つ以上の能力を有するかどうかを決定すること；（ｃ）ステロイドスルファターゼ（ＳＴＳ）活性の阻害；細胞周期の調節；アポトーシスの調節；細胞増殖の調節；腫瘍によるグルコース取込みの阻止および／または抑制；腫瘍血管新生の阻止および／または阻害；微小管の崩壊；およびアポトーシス誘導、を含む方法が提供される。

【００３５】

本発明の方法のいずれにおいても、１つ以上の追加のステップが存在し得る。例えば、前記方法は、確認された候補化合物を修飾する（化学的および／または酵素的方法により）ステップおよびその修飾化合物を、ステロイドスルファターゼ（ＳＴＳ）活性の阻害；細胞周期の調節；アポトーシスの調節；細胞増殖の調節；腫瘍によるグルコース取込みの阻止および／または抑制；腫瘍血管新生の阻止および／または阻害；微小管の崩壊；およびアポトーシス誘導のうちの１つ以上に関して試験する任意の追加ステップもまた含み得る。さらに例を挙げると、前記方法はまた、確認された候補化合物を構造決定（結晶学的方法を使用するなどして）するステップに次いで、さらに、その作用を増強させる目的などで、コンピュータモデリング試験の実施を含み得る。このように、本発明は、前記の確認された候補化合物に関するデータセット（結晶学的座標など）を有するコンピュータもまた包含する。また、本発明は、酵素結合および／または蛋白質結合の試験など確認された候補化合物の分析のために、コンピュータスクリーン上に提示される場合の、その確認された候補化合物も包含する。

【００３６】

本発明の一局面により、本発明の方法によって確認される化合物が提供される。

【００３７】

また、本発明は、本発明の新規化合物（本明細書に提示されたものなど）、ならびにそれらを作製する方法（本明細書に提示された方法など）、ならびにそれらの方法に使用するための新規中間体（本明細書に提示されたものなど）も包含する。

【００３８】

（広範な局面）

本発明の広範な一局面により、細胞周期；アポトーシス；細胞増殖；腫瘍によるグルコース取込み；腫瘍血管新生；微小管形成；およびアポトーシスのうちの１つ以上に関連する状態または疾患の治療における使用目的の医薬の製造においける化合物の使用が提供され、前記化合物は、ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基

、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ^{1}基を含んでなり、ステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ^{3}であるＲ^{2}基により置換されており、式中、Ｒ^{3}がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ^{3}は、亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択される。

【００３９】

本発明の広範な一局面により、ステロイドスルファターゼ（ＳＴＳ）活性；細胞周期；アポトーシス；細胞増殖；腫瘍によるグルコース取込み；腫瘍血管新生；微小管形成；およびアポトーシスのうちの１つ以上に関連する状態または疾患の治療における使用目的の医薬の製造において、組成物の使用が提供され、前記組成物は、

ｉ）ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ^{1}基を含む化合物であって、ステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ^{3}であるＲ^{2}基により置換されており、式中、Ｒ^{3}がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ^{3}は、亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択される化合物；および

ｉｉ）生物学的応答修飾剤、

を含む。

【００４０】

本発明の他の広範な局面により、有害なステロイドスルファターゼ（ＳＴＳ）活性；細胞周期；アポトーシス；細胞増殖；腫瘍によるグルコース取込み；腫瘍血管新生；微小管形成；およびアポトーシスのうちの１つ以上に関連する状態または疾患の治療における使用目的の医薬の製造において、化合物の使用が提供され、前記化合物は、本発明は、ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ^{1}基を含む化合物であって、ステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ^{3}であるＲ^{2}基により置換されており、式中、Ｒ^{3}がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ^{3}は、亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択される。

【００４１】

本発明の他の広範な局面により、有害なステロイドスルファターゼ（ＳＴＳ）活性；細胞周期；アポトーシス；細胞増殖；腫瘍によるグルコース取込み；腫瘍血管新生；微小管形成；およびアポトーシスのうちの１つ以上に関連する状態または疾患の治療における使用目的の医薬の製造において、組成物の使用が提供され、前記組成物は、

ｉ）ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ^{1}基を含む化合物であって、ステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ^{3}であるＲ^{2}基により置換されており、式中、Ｒ^{3}がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ^{3}は、亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択される化合物；および

ｉｉ）生物学的応答修飾剤、

を含む。

【００４２】

本発明のさらなる広範な一局面により、細胞周期の調節；アポトーシスの調節；細胞増殖の調節；腫瘍によるグルコース取込みの阻止および／または抑制；腫瘍血管新生の阻止および／または阻害；微小管の崩壊；およびアポトーシス誘導のうちの１つ以上のための

医薬の製造における化合物の使用が提供され、前記化合物は、ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ[1]基を含んでなり、ステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ[3]であるＲ[2]基により置換されており、式中、Ｒ[3]がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ[3]は、亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択される。

【００４３】

本発明のさらなる広範な一局面により、細胞周期の調節；アポトーシスの調節；細胞増殖の調節；腫瘍によるグルコース取込みの阻止および／または抑制；腫瘍血管新生の阻止および／または阻害；微小管の崩壊；およびアポトーシス誘導のうちの１つ以上のための医薬の製造における組成物の使用が提供され、前記組成物は、

ｉ）ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ[1]基を含む化合物であって、ステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ[3]であるＲ[2]基により置換されており、式中、Ｒ[3]がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ[3]は、亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択される化合物；および

ｉｉ）生物学的応答修飾剤、

を含む。

【００４４】

本発明の広範な一局面により、細胞増殖を調節するための医薬の製造における化合物の使用が提供され、前記化合物は、ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ[1]基を含んでなり、ステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ[3]であるＲ[2]基により置換されており、式中、Ｒ[3]がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ[3]は、亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択される。

【００４５】

本発明の広範な一局面により、細胞増殖を調節するための医薬の製造における組成物の使用が提供され、前記組成物は、

ｉ）ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ[1]基を含む化合物であって、ステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ[3]であるＲ[2]基により置換されており、式中、Ｒ[3]がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ[3]は、亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択される化合物；および

ｉｉ）生物学的応答修飾剤、

を含む。

【００４６】

本発明の広範な一局面により、細胞周期の調節；アポトーシスの調節；細胞増殖の調節；腫瘍によるグルコース取込みの阻止および／または抑制；腫瘍血管新生の阻止および／または阻害；微小管の崩壊；およびアポトーシス誘導のために、治療を必要とする被験体に、化合物を投与することを含む治治療が提供され、前記化合物は、ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ[1]基を含んでなり、ステ

ロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ^{3}であるＲ^{2}基により置換されており、式中、Ｒ^{3}がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ^{3}は、亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択される。

【００４７】

本発明の広範な一局面により、細胞周期の調節；アポトーシスの調節；細胞増殖の調節；腫瘍によるグルコース取込みの阻止および／または抑制；腫瘍血管新生の阻止および／または阻害；微小管の崩壊；およびアポトーシス誘導のために、治療を必要とする被験体に、組成物を投与することを含む治治療が提供され、前記組成物は、

ｉ）ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ^{1}基を含む化合物であって、ステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ^{3}であるＲ^{2}基により置換されており、式中、Ｒ^{3}がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ^{3}は、亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択される化合物；および

ｉｉ）生物学的応答改質剤、

を含む。

【００４８】

本発明の広範な一局面により、炭酸脱水酵素に関連する状態または疾患の治療に使用するための医薬の製造における化合物の使用が提供され、前記化合物は、ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ^{1}基を含んでなり、ステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ^{3}であるＲ^{2}基により置換されており、式中、Ｒ^{3}がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ^{3}は、亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択される。

【００４９】

本発明の広範な一局面により、炭酸脱水酵素に関連する状態または疾患の治療に使用するための医薬の製造における組成物の使用が提供され、前記組成物は、

ｉ）ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ^{1}基を含む化合物であって、ステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ^{3}であるＲ^{2}基により置換されており、式中、Ｒ^{3}がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ^{3}は、亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択される化合物；および

ｉｉ）生物学的応答修飾剤、

を含む。

【００５０】

本発明の他の広範な局面により、有害な炭酸脱水酵素活性に関連する状態または疾患の治療に使用するための医薬の製造における化合物の使用が提供され、前記化合物は、ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ^{1}基を含んでなり、ステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ^{3}であるＲ^{2}基により置換されており、式中、Ｒ^{3}がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ^{3}は、亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択される。

【００５１】

本発明の他の広範な局面により、有害な炭酸脱水酵素活性に関連する状態または疾患の治療に使用するための医薬の製造における組成物の使用が提供され、前記組成物は、
ｉ）ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ^{1}基を含む化合物であって、ステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ^{3}であるＲ^{2}基により置換されており、式中、Ｒ^{3}がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ^{3}は、亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択される化合物；および
ｉｉ）生物学的応答改質剤、
を含む。

【００５２】

本発明のさらなる広範な一局面により、炭酸脱水酵素活性を調節する医薬の製造における化合物の使用が提供され、前記化合物は、ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ^{1}基を含んでなり、ステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ^{3}であるＲ^{2}基により置換されており、式中、Ｒ^{3}がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ^{3}は、亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択される。

【００５３】

本発明のさらなる広範な一局面により、炭酸脱水酵素活性を調節する医薬の製造における組成物の使用が提供され、前記組成物は、
ｉ）ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ^{1}基を含む化合物であって、ステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ^{3}であるＲ^{2}基により置換されており、式中、Ｒ^{3}がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ^{3}は、亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択される化合物；および
ｉｉ）生物学的応答修飾剤、
を含む。

【００５４】

本発明の広範な一局面により、炭酸脱水酵素活性を調節するために、治療を必要とする被験体に、化合物を投与することを含む治治療が提供され、前記化合物は、ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ^{1}基を含んでなり、ステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ^{3}であるＲ^{2}基により置換されており、式中、Ｒ^{3}がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ^{3}は、亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択される。

【００５５】

本発明の広範な一局面により、炭酸脱水酵素活性を調節するために、治療を必要とする被験体に、組成物を投与することを含む治治療が提供され、前記組成物は、
ｉ）ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ^{1}基を含む化合物であって、ステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ^{3}であるＲ^{2}基により置換されており、式中、Ｒ^{3}がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ^{3}は、亜硝酸エステル基、ア

ルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択される化合物；および
ｉｉ）生物学的応答修飾剤、
を含む。
【００５６】
これらの広範な局面において、R^1、R^2、R^3およびＬは、本明細書に定義されたとおりのものであることが好ましい。
【００５７】
参照を容易にするため、本発明のこれらおよびさらなる局面は、次に適切な節の見出しの下で検討される。しかし、各節の下での教示は、必ずしも特定の各節に限定されない。
【００５８】
（いくつかの利点）
本発明の重要な利点の１つは、本発明の化合物が、ステロイドスルファターゼ（ＳＴＳ）活性を阻害できることである。
【００５９】
本発明の重要な利点の１つは、本発明の化合物が、細胞周期を調節できることである。
【００６０】
本発明の重要な利点の１つは、本発明の化合物が、アポトーシスを調節できることである。
【００６１】
本発明の重要な利点の１つは、本発明の化合物が、細胞増殖を調節できることである。
【００６２】
本発明の重要な利点の１つは、本発明の化合物が、腫瘍によるグルコース取込み阻止／または抑制できることである。
【００６３】
本発明の重要な利点の１つは、本発明の化合物が、腫瘍血管新生を阻止／または阻害できることである。
【００６４】
本発明の重要な利点の１つは、本発明の化合物が、微小管を崩壊できることである。
【００６５】
これに関して、微小管は、マイクロフィラメントおよび中間径フィラメントと共に、細胞の細胞骨格系の一部を形成している。微小管は、多くの細胞運動、例えば、繊毛および鞭毛のビーティングおよび細胞質内の膜小胞の輸送などの原因である。これら全ての運動は、微小管の重合化と脱重合または微小管運動蛋白質、ダイニンおよびキネシンの作用から生じる。減数分裂および有糸分裂時における染色体の整列および分離など、いくつかの他の細胞運動は、双方の機構から生じる。微小管は、細胞移動を指令もするが、いくつかの場合、微小管は、純粋に構造的機能を受け持つ。
【００６６】
微小管は、α－チューブリンモノマーとβ－チューブリンモノマーのヘテロダイマーであるサブユニットからなる。２種の微小管集団：安定な長寿命微小管と動的な短寿命微小管とがある。動的微小管は、微小管構造が、素早く集合し、離散する必要がある場合に見られる。例えば、有糸分裂時、分裂間期細胞の特徴である細胞基質微小管ネットワークが消失し、そこからのチューブリンが、染色体を娘細胞に等しく分配する紡錘体機構を形成するために用いられる。有糸分裂が完了すると、紡錘体は離散し、分裂間期微小管ネットワークが再形成される。
【００６７】
有糸分裂を阻害する薬物は、細胞内の微小管を操作するための有用な手段を提供する。３種の薬物：全て植物から精製されたコルヒチン、ビンブラスチンおよびタキソールは、それらがチューブリンまたは微小管とのみ結合するという部分的理由から、また、それらの細胞内濃度をコントロールできるという理由から、微小管機能の極めて強力な探索子で

あることが証明されている。

【００６８】

有糸分裂に及ぼす効果により、微小管インヒビターは、疾病を治療するために、また、紡錘体形成妨害が、癌細胞のような急速に分裂する細胞を優先的に阻害することから、最近では抗癌剤としても広範囲にわたって用いられてきている。有効性の高い抗卵巣癌剤の１つは、タキソールである。急速な細胞分裂を受ける卵巣癌細胞において、有糸分裂は、タキソール治療によって妨害される一方、損傷されていない微小管により実施される他の機能は影響を受けない。微小管の包括的なレビューは、「Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ」（編集者：Ｌｏｄｉｓｈら、１９９５年WH Ｆｒｅｅｍａｎ社、ニューヨーク所在、ｐ．１０５１－１１２２）において見ることができる。

【００６９】

本発明の重要な利点の１つは、本発明の化合物が、アポトーシスを誘導できることである。

【００７０】

アポトーシスは、ＭＴ標的薬物により誘導され、その過程は、アポトーシス調節因子であるｂｃｌ－２蛋白質（Ｈａｌｄｅｒ、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５７：ｐ．２２９，１９９７年）のリン酸化（および失活化）を含み得る。

【００７１】

本発明は、前記化合物が、癌の有効な治療を提供するという驚くべき発見に基づいている。

【００７２】

本発明の化合物の他の利点は、それらがインビボで効力があり得ることである。

【００７３】

本発明の化合物のいくつかは、非エストロゲン化合物であり得る。本明細書における用語の「非エストロゲン」とは、エストロゲン活性を示さないか、または実質的に示さないことを意味する。本明細書における用語の「非エストロゲン」とは、プロトコル４により決定されるような全身的エストロゲン活性を示さないか、または実質的に示さないことを意味する。

【００７４】

いくつかの適用に関して、前記化合物は、エストロゲン作用を有する。

【００７５】

他の利点は、前記化合物のいくつかが、ホルモン活性を示す化合物へと代謝されることができないことがあり得る。

【００７６】

いくつかの適用に関して、前記化合物は、可逆的作用を有することが好ましい。

【００７７】

いくつかの適用に関して、前記化合物は、不可逆的作用を有することが好ましい。

【００７８】

本発明の化合物のいくつかは、また、経口的に有効であり得る点で有利である。

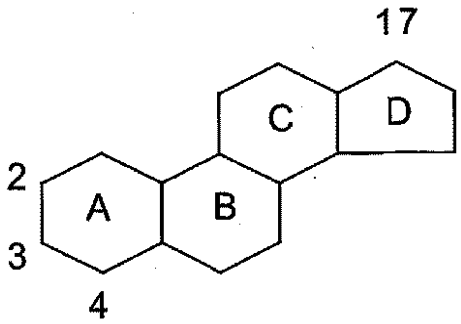
【００７９】

本発明の化合物のいくつかは、乳癌などの癌の予防および／または治療ならびに（またはその代わりに）、例えば、関節リウマチ、Ｉ型およびＩＩ型糖尿病、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、重症筋無力症、甲状腺炎、血管炎、潰瘍性大腸炎およびクローン病、皮膚障害、例えば、アクネ、乾癬、および接触皮膚炎などの自己免疫疾患；移植片対宿主病；湿疹；喘息および移植後臓器拒絶の１つ上に関連する状態などの炎症性状態の予防および／または治療など、非悪性状態の予防および／または治療に有用であり得る。本発明の化合物は、医薬品が、特に低年齢から投与される必要があり得る場合に有用である。

【００８０】

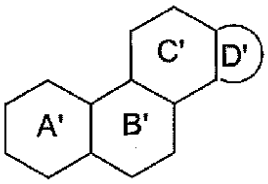
一実施形態において、本発明の化合物は、乳癌の治療に有用である。

【００８１】
このように、本発明の化合物のいくつかは、自己免疫疾患の治療など、内分泌依存性癌の治療以外の治療的利用法を有するとも考えられる。
【００８２】
参照を容易にするため、本発明のこれらおよびさらなる局面は、次に適切な節の見出しの下で検討される。しかし、各節の下での教示は、必ずしも特定の各節に限定されない。
【００８３】
（好ましい局面）
（化合物）
上記のとおり、本発明は、ステロイド環系、および－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意のＲ^{1}基を含む化合物であって、ステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－Ｒ^{3}であるＲ^{2}基により置換されており、式中、Ｒ^{3}がアルコールであるか、またはアルコールを含む場合にＬが存在するという条件で、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ^{3}は、亜硝酸エステル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択され、ステロイド環系のＡ環は２位または４位において、Ｒ^{4}がヒドロカルビル基であるＲ^{4}で置換されている化合物を提供する。
【００８４】
好ましい一局面において、前記化合物は、ステロイドスルファターゼ（ＳＴＳ）活性の阻害；細胞周期の調節；アポトーシスの調節；細胞増殖の調節；腫瘍によるグルコース取込みの阻止および／または抑制；腫瘍血管新生の阻止および／または阻害；微小管の崩壊；およびアポトーシス誘導のうちの１つ以上の能力を有する。
【００８５】
（ステロイド環系）
本発明の化合物は、ステロイド環構成要素、すなわち、シクロペンタノフェナントレン骨格、またはそのバイオアイソスターを有する。
【００８６】
当該分野で周知のとおり、伝統的なステロイド環構造は、一般式：
【００８７】
【化７】



を有し、上記式中、環は従来の様式で名付けられ、番号付けされている。
【００８８】
一局面において、ステロイド環構造は、Ｃ、Ｈ、Ｏ、Ｎ、Ｐ、ハロゲン（Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉなど）、ＳおよびＰのいずれか１つ以上を含有し得る。
【００８９】
ステロイド環構造の環式基の少なくとも１つは、ヘテロ環式基（ヘテロ環式）または非ヘテロ環式基であり得る。
【００９０】
ステロイド環構造の環式基の少なくとも１つは、飽和環構造または不飽和環構造（アリール基）であり得る。

【００９１】
ステロイド環構造の環式基の少なくとも１つは、アリール環であることが好ましい。
【００９２】
バイオアイソスターの一例は、Ａ環、Ｂ環、Ｃ環およびＤ環の任意の１つ以上が、ヘテロ環式環であり、および／またはＡ環、Ｂ環、Ｃ環およびＤ環の任意の１つ以上の環が、置換されておりおよび／またはＡ環、Ｂ環、Ｃ環およびＤ環が、修飾されている場合でも、このバイオアイソスターがステロイド性を有しているものである。
【００９３】
この点で、好ましい環構造の構造は：
【００９４】
【化８】



として示すことができ、Ａ’環、Ｂ’環、Ｃ’環およびＤ’環の各々は独立して、ヘテロ環式環または非ヘテロ環式環を示し、これらの環は独立して、置換または非置換、飽和または不飽和であり得る。
【００９５】
例えば、Ａ’環、Ｂ’環、Ｃ’環およびＤ’環の任意の１つ以上が独立して、アルキル基、アリル基、ヒドロキシル基、ハロ基、ヒドロカルビル基、オキシヒドロカルビル基などの好適な基により置換されていてもよい。
【００９６】
本明細書に用いられる用語の「ヒドロカルビル基」とは、少なくともＣおよびＨを含み、また、任意に１つ以上の他の好適な置換基を含み得る基を意味する。このような置換基の例としては、ハロ基、アルコキシ基、ニトロ基、炭化水素基、Ｎ－アシル基、環式基などを挙げることができる。置換基が環式基であるという可能性に加えて、置換基の組合せにより環式基を形成し得る。もし、ヒドロカルビル基が、１個超の炭素を含むならば、それらの炭素は、必ずしも互いに結合している必要はない。例えば、少なくとも炭素のうちの２個は、好適な元素または基を介して結合していてもよい。このように、ヒドロカルビル基は、ヘテロ原子を含有し得る。好適なヘテロ原子は、当業者に明らかであろうが、例えば、イオウ、窒素、酸素が挙げられる。
【００９７】
本発明の好ましい一実施形態において、ヒドロカルビル基は炭化水素基である。
【００９８】
本明細書の用語の「炭化水素」とは、線状、分枝状もしくは環状であり得るアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、またはアリール基のいずれかを意味する。用語の炭化水素基はまた、任意に置換されているそれらの基も含む。炭化水素が、置換基を有する分枝状構造である場合、その置換は炭化水素骨格上か、もしくは分枝上のいずれかであり得るか、あるいは置換が炭化水素骨格上にあり、かつ分枝上にあり得る。
【００９９】
本発明の好ましい一実施形態において、ヒドロカルビル基はオキシヒドロカルビル基である。
【０１００】
本明細書に用いられる用語の「オキシヒドロカルビル基」とは、少なくともＣ、ＨおよびＯを含み、また、任意に１つ以上の他の好適な置換基を含み得る基を意味する。このような置換基の例としては、ハロ基、アルコキシ基、ニトロ基、アルキル基、環式基などを

挙げることができる。置換基が環式基であるという可能性に加えて、置換基の組合せにより環式基を形成し得る。もし、オキシヒドロカルビル基が、１個超の炭素を含むならば、それらの炭素は、必ずしも互いに結合している必要はない。例えば、少なくとも炭素のうちの２個は、好適な元素または基を介して結合していてもよい。このように、オキシヒドロカルビル基は、ヘテロ原子を含有し得る。好適なヘテロ原子は、当業者に明らかであろうが、例えば、イオウおよび窒素が挙げられる。

【０１０１】

本発明の好ましい一実施形態において、オキシヒドロカルビル基はオキシ炭化水素基である。

【０１０２】

本明細書の用語の「オキシ炭化水素」とは、線状、分枝状もしくは環状であり得るアルコキシ基、オキシアルケニル基、オキシアルキニル基のいずれかを意味する。用語のオキシ炭化水素はまた、任意に置換されているそれらの基を含む。オキシ炭化水素が、置換基を有する分枝状構造である場合、その置換は炭化水素骨格上か、もしくは分枝上のいずれかであり得るか、あるいは置換が炭化水素骨格上にあり、かつ分枝上にあり得る。

【０１０３】

オキシカルビル基は、アルコキシ基であることが好ましい。オキシカルビル基は、式$C_{1\sim6}O$（$C_{1\sim3}O$など）のものであることが好ましい。

【０１０４】

Ｄ’の一例は、少なくとも１つの置換基を有する５員または６員の非ヘテロ環式環である。

【０１０５】

好ましい一実施形態において、Ｄ’環は、エチニル基により置換されている。

【０１０６】

Ａ’環、Ｂ’環、Ｃ’環およびＤ’環のいずれか１つが、ヘテロ環式環の場合、そのヘテロ環式環は、Ｃ原子および少なくとも１個のＮ原子および／または少なくとも１個のＯ原子の組合せを含むことが好ましい。他のヘテロ環式原子がその環に存在してもよい。

【０１０７】

本発明の化合物の好適な好ましいステロイド核のＡ’～Ｄ’環の例としては、エストロンおよびデヒドロエピアンドロステロンのＡ～Ｄ環が挙げられる。

【０１０８】

本発明の化合物の好ましいステロイド核のＡ’～Ｄ’環としては、以下のＡ～Ｄ環が挙げられる：

エストロン類および置換エストロン類、すなわち：

エストロン

２－ＯＨ－エストロン

２－アルコキシ－エストロン（$C_{1\sim6}$アルコキシ－エストロンなど、２－メトキシ－エストロン）

４－ＯＨ－エストロン

６α－ＯＨ－エストロン

７α－ＯＨ－エストロン

１６α－ＯＨ－エストロン

１６β－ＯＨ－エストロン

エストラジオール類および置換エストラジオール類、すなわち：

２－ＯＨ－１７β－エストラジオール

２－アルコキシ－１７β－エストラジオール（$C_{1\sim6}$アルコキシ－１７β－エストラジオールなど、２－メトキシ－１７β－エストラジオール）

４－ＯＨ－１７β－エストラジオール

６α－ＯＨ－１７β－エストラジオール

７α－ＯＨ－１７β－エストラジオール

２－ＯＨ－１７α－エストラジオール
２－アルコキシ－１７α－エストラジオール（Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルコキシ－１７α－エストラジオールなど、２－メトキシ－１７α－エストラジオール）
４－ＯＨ－１７α－エストラジオール
６α－ＯＨ－１７α－エストラジオール
７α－ＯＨ－１７α－エストラジオール
１６α－ＯＨ－１７α－エストラジオール
１６α－ＯＨ－１７β－エストラジオール
１６β－ＯＨ－１７α－エストラジオール
１６β－ＯＨ－１７β－エストラジオール
１７α－エストラジオール
１７β－エストラジオール
１７α－エチニル－１７β－エストラジオール
１７β－エチニル－１７α－エストラジオール
エストリオール類および置換エストリオール類、すなわち：
エストリオール
２－ＯＨ－エストリオール
２－アルコキシ－エストリオール（Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルコキシ－エストリオールなど、２－メトキシ－エストリオール）
４－ＯＨ－エストリオール
６α－エストリオール
７α－エストリオール
デヒドロエピアンドロステロン類および置換デヒドロエピアンドロステロン類、すなわち：
デヒドロエピアンドロステロン類
６α－ＯＨ－デヒドロエピアンドロステロン
７α－ＯＨ－デヒドロエピアンドロステロン
１６α－ＯＨ－デヒドロエピアンドロステロン
１６β－ＯＨ－デヒドロエピアンドロステロン
一般的な言い方では、Ａ’Ｂ’Ｃ’Ｄ’環系は、種々の非妨害的置換基を含有し得る。特に、Ａ’Ｂ’Ｃ’Ｄ’環系は、１つ以上のヒドロキシ、アルキル、特に低級（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、例えば、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、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチルおよび他のペンチル異性体、ｎ－ヘキシルおよび他のヘキシル異性体、アルコキシ、特に低級（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど、アルキニル、例えば、エチニル、またはハロゲン、例えばフッ素置換基を含有し得る。

【０１０９】

代替の一実施形態において、多環式化合物は、ステロイド核を含有しなくてもよいか、またはそれに基づかなくてもよい。この点で多環式化合物は、ジエチルスチルボエストロール、スチルボエストロール、クマリン類および他の環系などの非ステロイド環系を含有し得るか、またはそれに基づき得る。本発明の組成物中に、または組成物として用いられる他の好適な非ステロイド化合物は、米国特許第５５６７８３１号に見ることができる。

【０１１０】

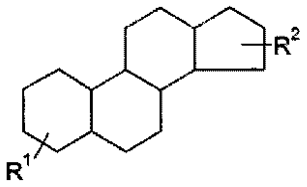
（Ｒ^{1}およびＲ^{2}）

好ましい一局面において、前記化合物は、式Ｉ：

【０１１１】

【化９】

式Ｉ

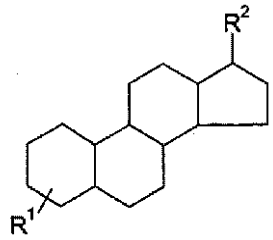


のものであり、
式中、Ｒ１は、－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意の基である。

【０１１２】
好ましい一局面において、前記化合物は、式ＩＩ：

【０１１３】
【化１０】

式II

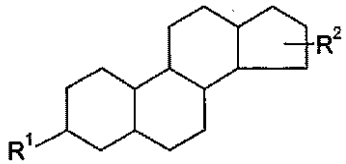


のものであり、
式中、Ｒ１は、－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意の基である。

【０１１４】
好ましい一局面において、前記化合物は、式ＩＩＩ：

【０１１５】
【化１１】

式III

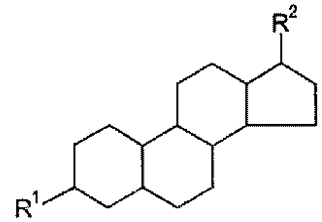


のものであり、
式中、Ｒ１は、－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意の基である。

【０１１６】
好ましい一局面において、前記化合物は、式ＩＶ：

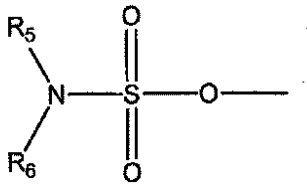
【０１１７】
【化１２】

式IV



のものであり、
式中、Ｒ１は、－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される任意の基である。

【０１１８】
式Ｉから式ＩＶにおけるステロイド環系のＡ環は、Ｒ^{4}基により、２位または４位で、さらに置換されることは容易に解されるであろう。
【０１１９】
（Ｒ^{1}）
Ｒ^{1}が存在しても、また存在しなくてもよい任意の基であることは、当業者に解されるであろう。好ましい一局面において、Ｒ^{1}は存在している。この局面において、Ｒ^{1}は、－ＯＨ，スルファメート基、ホスホネート基、チオホスホネート基、スルホネート基またはスルホンアミド基のいずれか１つから選択される基である。
【０１２０】
（スルファメート基）
一局面において、Ｒ^{1}は、任意のスルファメート基である。
【０１２１】
用語の「スルファメート」は、スルファミン酸のエステル、またはスルファミン酸のＮ置換誘導体またはその塩を含む。
【０１２２】
一局面において、Ｒ^{1}は、スルファメート基である。この局面において、本発明の化合物は、スルファメート化合物と称され得る。
【０１２３】
Ｒ^{1}のスルファメート基は、式：
【０１２４】
【化１３】



のスルファメート基であることが好ましく、
式中、Ｒ^{5}とＲ^{6}は独立して、Ｈまたはヒドロカルビル基から選択される。
【０１２５】
Ｒ^{5}とＲ^{6}は独立して、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アシルおよびアリールもしくはそれらの組合せから選択されるか、または一緒になってアルキレンを表すことが好ましく、前記または各々のアルキルまたはシクロアルキルまたはアルケニルまたはアリールは、１つ以上のヘテロ原子またはヘテロ基を任意に含有する。
【０１２６】
置換された場合、本発明のＮ置換化合物は、１つまたは２つのＮ－アルキル、Ｎ－アルケニル、Ｎ－シクロアルキル、Ｎ－アシルまたはＮ－アリール置換基を含むことができ、最高１０個の炭素原子を含むか、各々含むことが好ましい。Ｒ^{5}および／またはＲ^{6}がアルキルの場合、好ましく有用なものは、Ｒ^{5}およびＲ^{6}が独立して、１個から５個の炭素原子を含有する低級アルキル基、すなわち、メチル、エチル、プロピルなどから選択されるものである。Ｒ^{5}とＲ^{6}の双方がメチルであることが好ましい。Ｒ^{5}および／またはＲ^{6}がアリールである場合、代表的には有用なものは、フェニルおよびトリル（－ＰｈＣＨ$_{3}$；ｏ－、ｍ－、またはｐ－）である。Ｒ^{5}およびＲ^{6}がシクロアルキルを表す場合、代表的には有用なものは、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどである。Ｒ^{5}とＲ^{6}が一緒になった場合は、代表的には１個以上のヘテロ原子またはヘテロ基、例えば、－Ｏ－または－ＮＨによって、任意に割り込まれて５員、６員または７員のヘテロ環、例えば、モルホリノ、ピロリジノまたはピペリジノを提供する４個から６個の炭素原子鎖を提供するアルキレン基を表す。
【０１２７】

有用物の範囲内で、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アシルおよびアリールには、それらの中にある置換基として、問題の化合物のスルファターゼ阻害活性を妨害しない１つ以上の基を含有する置換された基が含まれる。非妨害的置換基としては、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、アルコキシ、アルキル、アルキルおよびアリールが挙げられる。ヒドロカルビル基の非限定的な一例はアシル基である。

【０１２８】

いくつかの実施形態において、スルファメート基は、ステロイド環系の中、または環系上の１個以上の原子と融合（または会合）することにより、環系を形成し得る。

【０１２９】

いくつかの実施形態において、１つ超のスルファメート基が存在し得る。例えば、２つのスルファメート基が存在し得る（すなわち、ビス－スルファメート化合物）。

【０１３０】

いくつかの好ましい実施形態において、R^5およびR^6のうちの少なくとも１つはHである。

【０１３１】

いくつかの好ましい実施形態において、R^5およびR^6の各々がHである。

【０１３２】

いくつかの好ましい実施形態において、R^1はスルファメート基であり、前記化合物は、エストロンスルファターゼ（Ｅ．Ｃ．３．１．６．２）のインヒビターとしての使用に好適である。

【０１３３】

いくつかの好ましい実施形態において、スルファメート化合物上のスルファメートがスルフェート基により置換されて、スルフェート化合物を形成したならば、このスルフェート化合物は、ステロイドスルファターゼ酵素（Ｅ．Ｃ．３．１．６．２）によって加水分解できることになる。

【０１３４】

スルファメート化合物上のスルファメートがスルフェート基により置換されて、スルフェート化合物を形成し、ｐＨ７．４および３７℃において、ステロイドスルファターゼ酵素（Ｅ．Ｃ．３．１．６．２）と共にインキュベートされたならば、それは、５０ｍＭ未満のK_m値を与えることになる。

【０１３５】

スルファメート化合物上のスルファメートがスルフェート基により置換されて、スルフェート化合物を形成し、ｐＨ７．４および３７℃において、ステロイドスルファターゼ酵素（Ｅ．Ｃ．３．１．６．２）と共にインキュベートされたならば、それは、５０μＭ未満のK_m値を与えることになる。

【０１３６】

（ホスホネート基）

本発明の化合物が、ホスホネート基を含むならば、本発明の化合物は、ホスホネート化合物と称される。

【０１３７】

代表的にはホスホネート基は、式：

（R^{18}）－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－

を有し、

式中、R^{18}は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アシルおよびアリールもしくはそれらの組合せであることが好ましく、前記または各々のアルキルまたはシクロアルキルまたはアルケニルまたはアリールは、１つ以上のヘテロ原子またはヘテロ基を任意に含有する。

R^{18}がアルキルの場合、R^{18}は、１個から６個の炭素原子を含有する低級アルキル基、すなわち、メチル、エチル、プロピルなどであり得る。例えば、R^{18}は、メチルであ

り得る。R^{18}がアリールである場合、代表的には有用なものは、フェニルおよびトリル（－$PhCH_3$；ｏ－、ｍ－、ｐ－）である。R^{18}がシクロアルキルを表す場合、代表的には有用なものは、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどである。R^{18}はさらに、１個以上のヘテロ原子またはヘテロ基によって任意に割り込まれて、例えば、５員ヘテロ環、例えば、モルホリノ、ピロリジノまたはピペリジノを提供する４個から６個の炭素原子鎖を提供するアルキレン基を含み得る。

【０１３８】

有用物の範囲内で、中にある置換基として、問題の化合物のスルファターゼ阻害活性を妨害しない１つ以上の基を含有するアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アシルおよびアリール置換基が含まれる。非妨害的置換基としては、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、アルコキシ、アルキル、アルキルおよびアリールが挙げられる。

【０１３９】

いくつかの実施形態において、ホスホネート基は、ステロイド環系の中、または環系上の１個以上の原子と融合（または会合）することにより、環系を形成し得る。

【０１４０】

いくつかの実施形態において、１つ超のホスホネート基が存在し得る。例えば、２つのスルファメート基が存在し得る（すなわち、ビス－ホスホネート化合物）。これらの化合物が、ステロイド核に基づいているならば、第２の（または、追加された少なくとも１つ）のホスホネート基は、ステロイド核の１７位に位置することが好ましい。これらの基は同じである必要はない。

【０１４１】

（チオホスホネート基）

本発明の化合物が、チオホスホネート基を含むならば、本発明の化合物は、ホスホネート化合物と称される。

【０１４２】

代表的にはチオホスホネート基は、式：

（R^{19}）－Ｐ（Ｓ）（ＯＨ）－Ｏ－

を有し、

式中、R^{19}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アシルおよびアリールもしくはそれらの組合せであることが好ましく、前記または各々のアルキルまたはシクロアルキルまたはアルケニルまたはアリールは、１つ以上のヘテロ原子またはヘテロ基を任意に含有する。

【０１４３】

R^{19}がアルキルの場合、R^{19}は、１個から６個の炭素原子を含有する低級アルキル基、すなわち、メチル、エチル、プロピルなどであり得る。例えば、R^{19}は、メチルであり得る。R^{19}がアリールである場合、代表的には有用なものは、フェニルおよびトリル（－$PhCH_3$；ｏ－、ｍ－、ｐ－）である。R^{19}がシクロアルキルを表す場合、代表的には有用なものは、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどである。R^{19}はさらに、１個以上のヘテロ原子またはヘテロ基によって任意に割り込まれて、例えば、５員ヘテロ環、例えば、モルホリノ、ピロリジノまたはピペリジノを提供する４個から６個の炭素原子鎖を提供するアルキレン基を含み得る。

【０１４４】

有用物の範囲内で、中にある置換基として、問題の化合物のスルファターゼ阻害活性を妨害しない１つ以上の基を含有するアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アシルおよびアリール置換基が含まれる。非妨害的置換基としては、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、アルコキシ、アルキル、アルキルおよびアリールが挙げられる。

【０１４５】

いくつかの実施形態において、チオホスホネート基は、ステロイド環系の中、または環系上の１個以上の原子と融合（または会合）することにより、環系を形成し得る。

【０１４６】

いくつかの実施形態において、１つ超のチオホスホネート基が存在し得る。例えば、２つのスルファメート基が存在し得る（すなわち、ビス－チオホスホネート化合物）。これらの化合物が、ステロイド核に基づいているならば、第２の（または、追加された少なくとも１つ）のチオホスホネート基は、ステロイド核の１７位に位置することが好ましい。これらの基は同じである必要はない。

【０１４７】

（スルホネート基）

本発明の化合物が、スルホネート基を含むならば、本発明の化合物は、ホスホネート化合物と称される。

【０１４８】

代表的にはスルホネート基は、式：

（R^{20}）－Ｓ（Ｏ）（Ｏ）－Ｏ－

を有し、

式中、R^{20}は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アシルおよびアリールもしくはそれらの組合せであることが好ましく、前記または各々のアルキルまたはシクロアルキルまたはアルケニルまたはアリールは、１つ以上のヘテロ原子またはヘテロ基を任意に含有する。

【０１４９】

R^{20}がアルキルの場合、R^{20}は、１個から６個の炭素原子を含有する低級アルキル基、すなわち、メチル、エチル、プロピルなどであり得る。例えば、R^{20}は、メチルであり得る。R^{20}がアリールである場合、代表的には有用なものは、フェニルおよびトリル（－ＰｈＣＨ$_3$；ｏ－、ｍ－、ｐ－）である。R^{20}がシクロアルキルを表す場合、代表的には有用なものは、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどである。R^{20}はさらに、１個以上のヘテロ原子またはヘテロ基によって任意に割り込まれて、例えば、５員ヘテロ環、例えば、モルホリノ、ピロリジノまたはピペリジノを提供する４個から６個の炭素原子鎖を提供するアルキレン基を含み得る。

【０１５０】

有用物の範囲内で、中にある置換基として、問題の化合物のスルファターゼ阻害活性を妨害しない１つ以上の基を含有するアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アシルおよびアリール置換基が含まれる。非妨害的置換基としては、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、アルコキシ、アルキル、アルキルおよびアリールが挙げられる。

【０１５１】

いくつかの実施形態において、スルホネート基は、ステロイド環系の中、または環系上の１個以上の原子と融合（または会合）することにより、環系を形成し得る。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、１つ超のスルホネート基が存在し得る。例えば、２つのスルファメート基が存在し得る（すなわち、ビス－スルホネート化合物）。これらの化合物が、ステロイド核に基づいているならば、第２の（または、追加された少なくとも１つ）のスルホネート基は、ステロイド核の１７位に位置することが好ましい。これらの基は同じである必要はない。

【０１５３】

（他の置換基）

本発明の化合物は、式Ｉ以外の置換基を有し得る。例えば、これらの他の置換基は、１つ以上のスルファメート基、１つ以上のホスホネート基、１つ以上のチオホスホネート基、１つ以上のスルホネート基、１つ以上のスルホンアミド基、１つ以上のハロ基、１つ以上のＯ基、１つ以上のヒドロキシ基、１つ以上のアミノ基、１つ以上のイオウ含有基、１つ以上のオキシヒドロカルビル基の１つ以上であり得る。

【０１５４】

（R^2）

本発明の化合物のステロイド環系のＤ環は、式－Ｌ－R^3であるR^2基により置換され

ており、式中、Ｌは、任意のリンカー基であり、Ｒ^{3}は、ニトリル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択される。

【０１５５】

いくつかの好ましい実施形態において、Ｒ^{2}は式－Ｒ^{3}であり、言い換えれば、Ｌ基は存在しない。

【０１５６】

いくつかの好ましい局面において、Ｒ^{2}基は、αコンホメーションにある。Ｒ^{2}基は、Ｄ環の１７位上のαコンホメーションにある。

【０１５７】

いくつかの実施形態において、Ｌは、ヒドロカルビル基である。いくつかの実施形態において、Ｌは、アルキレン基などの炭化水素基である。

【０１５８】

Ｌは、代表的には、Ｃ$_{1\sim10}$アルキレン、Ｃ$_{1\sim5}$アルキレン、Ｃ$_{1}$またはＣ$_{2}$アルキレンであり得る。

【０１５９】

（Ｒ^{3}）

上記で検討したように、Ｒ^{3}は、ニトリル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択されるか、またはそれらのうちの１つを含む基から選択される。いくつかの好ましい局面において、Ｒ^{3}は、ニトリル基、アルコール基、エステル基、エーテル基、アミン基およびアルケン基から選択される。Ｒ^{3}は、ニトリル基であるか、またはニトリル基を含むことが好ましい。Ｒ^{3}は、ニトリル基であることが好ましい。

【０１６０】

Ｒ^{3}は、環式基であっても、または非環式基であってもよい。

【０１６１】

Ｒ^{3}が、環式基の場合、ステロイドのＤ環と縮合しているか、またはステロイドのＤ環と縮合していない環を形成し得る。Ｒ^{3}が、ステロイドのＤ環と縮合している環式基を形成する場合、Ｒ^{3}は、好ましくはＤ環の隣接メンバーと一緒になっている環を形成し、より好ましくは、Ｒ^{3}は、Ｄ環の１６位および１７位と一緒になっている環を形成する。

【０１６２】

いくつかの好ましい局面において、Ｒ^{3}は、＝ＣＨ－、＝ＣＨ－ＣＨ$_{3}$、＝Ｃ（ＣＮ）$_{2}$、＝Ｃ（ＣＨ$_{3}$）（ＣＮ）、および－（Ｒ^{7}）$_{n}$（ＣＲ^{14}Ｒ^{15}）$_{p}$Ｒ^{8}の基から選択され、式中、ｎは、０または１であり、ｐは、整数であり、Ｒ^{7}は、＝ＣＨ－、－Ｏ－およびＮＲ^{13}から選択され；Ｒ^{8}は、－ＳＯ$_{2}$－Ｒ^{9}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{17}、－ＯＲ^{10}、（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$－Ｘ－Ｒ^{16}、－Ｃ≡Ｎ、－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}－Ｃ≡ＣＨおよび－ＣＨ＝ＣＨ$_{2}$から選択され；Ｒ^{9}は、Ｈおよびヒドロカルビルから選択され、Ｒ^{10}は、Ｈおよびヒドロカルビルから選択され；Ｒ^{11}およびＲ^{12}は、各々独立してＨおよびヒドロカルビルから選択され；Ｒ^{13}は、Ｈおよびヒドロカルビルから選択され、Ｒ^{14}およびＲ^{15}は、各々独立してＨおよびヒドロカルビルから選択され、ｑは、整数であり、Ｘは、ＯまたはＳであり、Ｒ^{16}は、Ｈおよびヒドロカルビルから選択され、そしてＲ^{17}は、Ｈおよびヒドロカルビルから選択される。

【０１６３】

いくつかの好ましい局面において、Ｒ^{3}は、式－（Ｒ^{7}）$_{n}$（ＣＲ^{14}Ｒ^{15}）$_{p}$Ｒ^{8}の基であり、式中、ｎは、０または１であり、ｐは、整数であり、Ｒ^{7}は、＝ＣＨ－、－Ｏ－およびＮＲ^{13}から選択され；Ｒ^{8}は、－ＳＯ$_{2}$－Ｒ^{9}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{17}、－ＯＲ^{10}、（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$－Ｘ－Ｒ^{16}、－Ｃ≡Ｎ、－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}－Ｃ≡ＣＨおよび－ＣＨ＝ＣＨ$_{2}$から選択され；Ｒ^{9}は、Ｈおよびヒドロカルビルから選択され、Ｒ^{10}は、Ｈおよびヒドロカルビルから選択され；Ｒ^{11}およびＲ^{12}は、各々独立してＨおよびヒドロカルビルから選択され；Ｒ^{13}は、Ｈおよびヒドロカルビルから選択され、Ｒ^{14}およ

びR^{15}は、各々独立してHおよびヒドロカルビルから選択され、qは、整数であり、Xは、OまたはSであり、R^{16}は、Hおよびヒドロカルビルから選択され、そしてR^{17}は、Hおよびヒドロカルビルから選択される。

【０１６４】

いくつかの好ましい局面において、R^{3}は、式（CR^{14}R^{15}）$_p$R^{8}の基であり、pは、整数であり；R^{8}は、－SO$_2$－R^{9}、－C（O）OR^{17}、－OR^{10}、（CH$_2$）$_q$－X－R^{16}、－C≡N、－NR^{11}R^{12}－C≡CHおよび－CH＝CH$_2$から選択され；R^{9}は、Hおよびヒドロカルビルから選択され、R^{10}は、Hおよびヒドロカルビルから選択され；R^{11}およびR^{12}は、各々独立してHおよびヒドロカルビルから選択され；R^{14}およびR^{15}は、各々独立してHおよびヒドロカルビルから選択され；qは、整数であり；Xは、OまたはSであり；R^{16}は、Hおよびヒドロカルビルから選択され、そしてR^{17}は、Hおよびヒドロカルビルから選択される。

【０１６５】

いくつかの好ましい局面において、R^{3}は、式－（CH$_2$）$_p$R^{8}の基であり、pは、整数であり；R^{8}は、－SO$_2$－R^{9}、－C（O）OR^{17}、－OR^{10}、（CH$_2$）$_q$－X－R^{16}、－C≡N、－NR^{11}R^{12}－C≡CHおよび－CH＝CH$_2$から選択され；R^{9}は、Hおよびヒドロカルビルから選択され、R^{10}は、Hおよびヒドロカルビルから選択され；R^{11}およびR^{12}は、各々独立してHおよびヒドロカルビルから選択され；qは、整数であり；Xは、OまたはSであり；R^{16}は、Hおよびヒドロカルビルから選択され、そしてR^{17}は、Hおよびヒドロカルビルから選択される。

【０１６６】

いくつかの好ましい局面において、R^{3}は、式－（R^{7}）$_n$R^{8}の基であり、式中、nは、０または１であり；R^{7}は、＝CH－、－O－およびNR^{13}から選択され；R^{8}は、－SO$_2$－R^{9}、－C（O）OR^{17}、－OR^{10}、（CH$_2$）$_q$－X－R^{16}、－C≡N、－NR^{11}R^{12}－C≡CHおよび－CH＝CH$_2$から選択され；R^{9}は、Hおよびヒドロカルビルから選択され、R^{10}は、Hおよびヒドロカルビルから選択され；R^{11}およびR^{12}は、各々独立してHおよびヒドロカルビルから選択され；R^{13}は、Hおよびヒドロカルビルから選択され、qは、整数であり、Xは、OまたはSであり、R^{16}は、Hおよびヒドロカルビルから選択され、そしてR^{17}は、Hおよびヒドロカルビルから選択される。

【０１６７】

pは、任意の整数であり得る。pは、０から２０であり得る。pは、０から１０であり得る。代表的にはpは、０から５であり得る。一局面において、pは、０、１または２である。

【０１６８】

qは、任意の整数であり得る。qは、０から２０であり得る。qは、０から１０であり得る。代表的にはqは、０から５であり得る。一局面において、qは、０、１または２である。

【０１６９】

R^{8}は、－SO$_2$－R^{9}、－C（O）OR^{17}、－OR^{10}、（CH$_2$）$_q$－X－R^{16}、－C≡N、－NR^{11}R^{12}－C≡CHおよび－CH＝CH$_2$から選択される。好ましい一局面において、R^{8}は、－SO$_2$－R^{9}である。好ましい一局面において、R^{8}は、R^{9}がヒドロカルビルである－SO$_2$－R^{9}である。この局面において、好ましくは、R^{3}が－SO$_2$－R^{9}であるように、R^{7}は、－O－であり、nは１であり、pは０である。

【０１７０】

R^{9}は、Hおよびヒドロカルビルから選択される。一局面において、R^{9}は、ヒドロカルビルである。本発明の好ましい一実施形態において、R^{9}は、H，C$_1$～C$_{20}$ヒドロカルビル、C$_1$～C$_{10}$ヒドロカルビル、C$_1$～C$_5$ヒドロカルビル、C$_1$～C$_3$ヒドロカルビル、炭化水素基、C$_1$～C$_{20}$炭化水素、C$_1$～C$_{10}$炭化水素、C$_1$～C$_5$炭化

水素、C_1～C_3炭化水素、アルキル基、C_1～C_{20}アルキル、C_1～C_{10}アルキル、C_1～C_5アルキル、およびC_1～C_3アルキルのうちの１つから選択される。

【０１７１】

一局面において、R^9は、Hおよび$C_{1\sim10}$アルキルから選択される。一局面において、R^9は、Hおよび$C_{1\sim5}$アルキルから選択される。一局面において、R^9は、$C_{1\sim5}$アルキルである。一局面において、R^9は、Hおよび$C_{1\sim3}$アルキルから選択される。一局面において、R^9は、$C_{1\sim3}$アルキルである。R^9は、－CH_2CH_3であることが好ましい。

【０１７２】

一局面において、R^9は、置換または非置換アミンである。置換されている場合、本発明のＮ置換化合物は、１つまたは２つのＮ－アルキル、Ｎ－アルケニル、Ｎ－シクロアルキル、Ｎ－アシルまたはＮ－アリール置換基を含有し得、好ましくは、または各々が最高１０個の炭素原子を含有する。好ましい一局面において、R^9は、非置換アミン、すなわち、R^9は、NH_2である。

【０１７３】

R^{10}は、Hおよびヒドロカルビルから選択される。本発明の好ましい一実施形態において、R^{10}は、H，C_1～C_{20}ヒドロカルビル、C_1～C_{10}ヒドロカルビル、C_1～C_5ヒドロカルビル、C_1～C_3ヒドロカルビル、炭化水素基、C_1～C_{20}炭化水素、C_1～C_{10}炭化水素、C_1～C_5炭化水素、C_1～C_3炭化水素、アルキル基、C_1～C_{20}アルキル、C_1～C_{10}アルキル、C_1～C_5アルキル、およびC_1～C_3アルキルのうちの１つから選択される。

【０１７４】

一局面において、R^{10}は、Hおよび$C_{1\sim10}$アルキルから選択される。一局面において、R^{10}は、Hおよび$C_{1\sim5}$アルキルから選択される。一局面において、R^{10}は、Hおよび$C_{1\sim3}$アルキルから選択される。一局面において、R^{10}は、$C_{1\sim3}$アルキルである。R^{10}は、－Hまたは－CH_3であることが好ましい。

【０１７５】

前述のように、$NR^{11}R^{12}$のR^{11}およびR^{12}は、各々独立して、Hおよびヒドロカルビルから選択される。R^{11}および／またはR^{12}がアルキルの場合、好ましく有用なものは、R^{11}およびR^{12}が独立して、１個から５個の炭素原子を含有する低級アルキル基、すなわち、メチル、エチル、プロピルなどから選択されるものである。R^{11}とR^{12}の双方がメチルであることが好ましい。R^{11}および／またはR^{12}がアリールである場合、代表的には有用なものは、フェニルおよびトリル（－$PhCH_3$；ｏ－、ｍ－、またはｐ－）である。R^{11}およびR^{12}がシクロアルキルを表す場合、代表的には有用なものは、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどである。R^{11}とR^{12}が一緒になった場合は、代表的には１個以上のヘテロ原子またはヘテロ基、例えば、－Ｏ－または－ＮＨによって、任意に割り込まれて５員、６員または７員のヘテロ環、例えば、モルホリノ、ピロリジノまたはピペリジノを提供する４個から６個の炭素原子鎖を提供するアルキレン基を表す。

【０１７６】

一局面において、R^{11}およびR^{12}は、各々独立してヒドロカルビルである。本発明の好ましい一実施形態において、R^{11}およびR^{12}は、各々独立してH，C_1～C_{20}ヒドロカルビル、C_1～C_{10}ヒドロカルビル、C_1～C_5ヒドロカルビル、C_1～C_3ヒドロカルビル、炭化水素基、C_1～C_{20}炭化水素、C_1～C_{10}炭化水素、C_1～C_5炭化水素、C_1～C_3炭化水素、アルキル基、C_1～C_{20}アルキル、C_1～C_{10}アルキル、C_1～C_5アルキル、およびC_1～C_3アルキルのうちの１つから選択される。

【０１７７】

一局面において、R^{11}およびR^{12}は、各々独立してHおよび$C_{1\sim10}$アルキルから選択される。一局面において、R^{11}およびR^{12}は、各々独立して$C_{1\sim10}$アルキルである。一局面において、R^{11}およびR^{12}は、各々独立してHおよび$C_{1\sim5}$アル

キルから選択される。一局面において、R^{11}およびR^{12}は、各々独立して$C_{1\sim5}$アルキルである。一局面において、R^{11}およびR^{12}は、各々独立してHおよび$C_{1\sim3}$アルキルから選択される。一局面において、R^{11}およびR^{12}は、各々独立して$C_{1\sim3}$アルキルである。R^{11}およびR^{12}は、独立して－Hおよび－CH_3から選択されることが好ましい。

【０１７８】

R^{13}は、Hおよびヒドロカルビルから選択される。本発明の好ましい一実施形態において、R^{13}は、H，C_1～C_{20}ヒドロカルビル、C_1～C_{10}ヒドロカルビル、C_1～C_5ヒドロカルビル、C_1～C_3ヒドロカルビル、炭化水素基、C_1～C_{20}炭化水素、C_1～C_{10}炭化水素、C_1～C_5炭化水素、C_1～C_3炭化水素、アルキル基、C_1～C_{20}アルキル、C_1～C_{10}アルキル、C_1～C_5アルキル、およびC_1～C_3アルキルのうちの１つから選択される。

【０１７９】

一局面において、R^{13}は、Hおよび$C_{1\sim10}$アルキルから選択される。一局面において、R^{13}は、Hおよび$C_{1\sim5}$アルキルから選択される。一局面において、R^{13}は、HおよびC_1～C_3アルキルから選択される。一局面において、R^{13}は、$C_{1\sim3}$アルキルである。R^{13}は、－Hであることが好ましい。

【０１８０】

R^{14}およびR^{15}は、各々独立してHおよびヒドロカルビルから選択される。一局面において、R^{14}およびR^{15}は、各々独立してヒドロカルビルである。本発明の好ましい一実施形態において、R^{14}およびR^{15}は、各々独立してH，C_1～C_{20}ヒドロカルビル、C_1～C_{10}ヒドロカルビル、C_1～C_5ヒドロカルビル、C_1～C_3ヒドロカルビル、炭化水素基、C_1～C_{20}炭化水素、C_1～C_{10}炭化水素、C_1～C_5炭化水素、C_1～C_3炭化水素、アルキル基、C_1～C_{20}アルキル、C_1～C_{10}アルキル、C_1～C_5アルキル、およびC_1～C_3アルキルのうちの１つから選択される。

【０１８１】

一局面において、R^{14}およびR^{15}は、各々独立してHおよび$C_{1\sim10}$アルキルから選択される。一局面において、R^{14}およびR^{15}は、各々独立して$C_{1\sim10}$アルキルである。一局面において、R^{14}およびR^{15}は、各々独立してHおよび$C_{1\sim5}$アルキルから選択される。一局面において、R^{14}およびR^{15}は、各々独立して$C_{1\sim5}$アルキルである。一局面において、R^{14}およびR^{15}は、各々独立してHおよび$C_{1\sim3}$アルキルから選択される。一局面において、R^{14}およびR^{15}は、各々独立して$C_{1\sim3}$アルキルである。R^{14}およびR^{15}は、独立して－Hおよび－CH_3から選択されることが好ましい。

【０１８２】

Ｘは、ＯまたはＳから選択される。一局面において、ＸはＳである。一局面において、ＸはＯである。

【０１８３】

R^{16}は、各々独立してHおよびヒドロカルビルから選択される。本発明の好ましい一実施形態において、R^{16}は、各々独立してH，C_1～C_{20}ヒドロカルビル、C_1～C_{10}ヒドロカルビル、C_1～C_5ヒドロカルビル、C_1～C_3ヒドロカルビル、炭化水素基、C_1～C_{20}炭化水素、C_1～C_{10}炭化水素、C_1～C_5炭化水素、C_1～C_3炭化水素、アルキル基、C_1～C_{20}アルキル、C_1～C_{10}アルキル、C_1～C_5アルキル、およびC_1～C_3アルキルのうちの１つから選択される。

【０１８４】

一局面において、R^{16}は、Hおよび$C_{1\sim10}$アルキルから選択される。一局面において、R^{16}は、Hおよび$C_{1\sim5}$アルキルから選択される。一局面において、R^{16}は、HおよびC_1～C_3アルキルから選択される。R^{16}は、$C_{1\sim3}$アルキルである。R^{16}は、－Hであることが好ましい。

【０１８５】

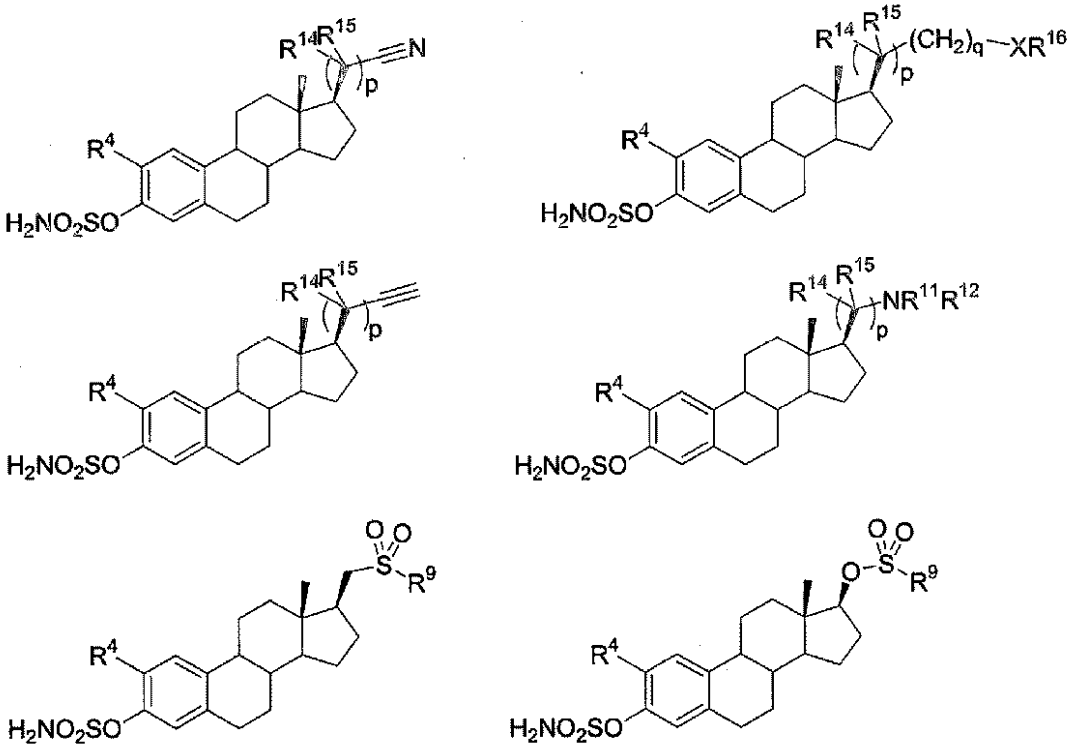
極めて好ましい一局面において、R^3は、＝ＣＨＣ（Ｏ）ＯＥｔ、－CH_2Ｃ（Ｏ）ＯＥｔ、＝ＣＨCH_2ＯＨ、－CH_2CH_2ＯＨ、－CH_2Ｃ≡Ｎ、＝ＣＨＣ≡Ｎ、－ＮＨＮCH_2CH_2（Ｍｅ）$_2$、－ＯCH_2CH_2－ＯＭｅから選択される基である。

【０１８６】

特に好ましいR^3は、以下のＤ環置換基：

【０１８７】

【化１４】



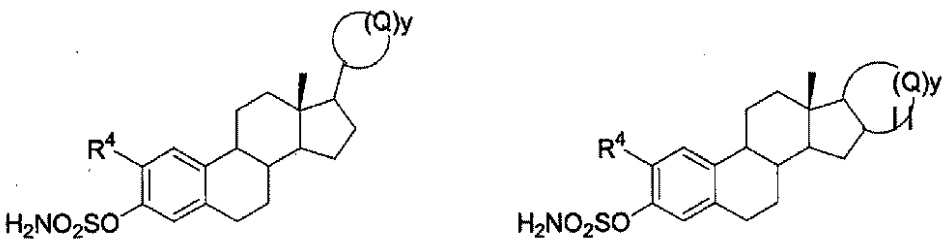
から選択される。

【０１８８】

一局面において、R^3は、Ｑが独立してＯ、Ｓ、ＮＨおよびCH_2から選択され、ｙが３から８の整数、好ましくは、５、６、７または８である以下に示されたＤ置換基から選択できる。

【０１８９】

【化１５】



（R^4）

先に述べたように、ステロイド環系のＡ環は、ヒドロカルビル基であるR^4基により置換されている。

【０１９０】
好ましい一局面において、R^4は、ヒドロカルビル基である。
【０１９１】
上記で検討されたように、R^4に関して本明細書に用いられる用語の「オキシヒドロカルビル基」とは、少なくともＣ、ＨおよびＯを含み、任意に１つ以上の他の好適な置換基を含み得る基を意味する。このような置換基の例としては、ハロ基、アルコキシ基、ニトロ基、アルキル基、環式基などを挙げることができる。置換基が環式基であるという可能性に加えて、置換基の組合せにより環式基を形成し得る。もし、オキシヒドロカルビル基が、１個超の炭素を含むならば、それらの炭素は、必ずしも互いに結合している必要はない。例えば、少なくとも炭素のうちの２個は、好適な元素または基を介して結合していてもよい。このように、オキシヒドロカルビル基は、ヘテロ原子を含有し得る。好適なヘテロ原子は、当業者に明らかであろうが、例えば、イオウおよび窒素が挙げられる。
【０１９２】
本発明の好ましい一実施形態において、R^4基は炭化水素基である。
【０１９３】
本明細書の用語の「オキシ炭化水素」またはR^4とは、線状、分枝状もしくは環状であり得るアルコキシ基、オキシアルケニル基、オキシアルキニル基のいずれか１つを意味する。用語のオキシ炭化水素基はまた、任意に置換されているそれらの基も含む。オキシ炭化水素が、置換基を有する分枝状構造である場合、その置換は炭化水素骨格上か、もしくは分枝上のいずれかであり得るか、あるいは置換が炭化水素骨格上にあり、かつ分枝上にあり得る。
【０１９４】
オキシヒドロカルビル基R^4は、アルコキシ基であることが好ましい。オキシヒドロカルビル基R^4は、式$C_{1\sim6}O$（$C_{1\sim3}O$など）であることが好ましい。オキシヒドロカルビル基R^4は、式$-O(CH_2)_{1\sim10}CH_3$、$-O(CH_2)_{1\sim5}CH_3$、$-O(CH_2)_{1\sim2}CH_3$であることが好ましい。極めて好ましい一局面において、R^4はメトキシである。
【０１９５】
オキシヒドロカルビル基R^4は、エーテル基であることが好ましい。オキシヒドロカルビル基R^4は、式$C_{1\sim6}OC_{1\sim6}$（$C_{1\sim3}OC_{1\sim3}$など）であることが好ましい。オキシヒドロカルビル基R^4は、式$-(CH_2)_{1\sim10}O(CH_2)_{1\sim10}CH_3$、式$-(CH_2)_{1\sim5}O(CH_2)_{1\sim5}CH_3$、式$-(CH_2)_{1\sim2}O(CH_2)_{1\sim2}CH_3$あることが好ましい。極めて好ましい一局面において、R^4は$-CH_2OCH_3$である。
【０１９６】
本発明の好ましい一実施形態において、R^4は炭化水素基である。R^4はアルキル基であることが好ましい。前記アルキル基は、$C_{1\sim6}$アルキル基（$C_{1\sim3}$アルキル基など）であることが好ましい。ヒドロカルビル基R^4は、式$-(CH_2)_{1\sim10}CH_3$、$-(CH_2)_{1\sim5}CH_3$、$-(CH_2)_{1\sim2}CH_3$であることが好ましい。極めて好ましい一局面において、R^4はエチルである。
【０１９７】
本発明の好ましい一実施形態において、R^4は、$C_1\sim C_{10}$ヒドロカルビル、$C_1\sim C_5$ヒドロカルビル、$C_1\sim C_3$ヒドロカルビル、炭化水素基、$C_1\sim C_{10}$炭化水素、$C_1\sim C_5$炭化水素、$C_1\sim C_3$炭化水素、アルキル基、$C_1\sim C_{10}$アルキル、$C_1\sim C_5$アルキル、および$C_1\sim C_3$アルキルのうちの１つから選択される。
【０１９８】
本発明の好ましい一実施形態において、R^4は、ヒドロカルビルスルファニル基である。
【０１９９】
用語の「ヒドロカルビルスルファニル」とは、少なくともヒドロカルビル基（本明細書

に定義された）およびイオウを含む基を意味する。そのイオウ基は、任意に酸化され得る。ヒドロカルビルスルファニルは、ヒドロカルビルが本明細書に記載されている式－Ｓ－ヒドロカルビルであることが好ましい。

【０２００】

Ｒ^{4}に関して本明細書に用いられる用語の「ヒドロカルビルスルファニル基」とは、少なくともＣ、ＨおよびＳを含み、任意に１つ以上の他の好適な置換基を含み得る基を意味する。このような置換基の例としては、ハロ基、アルコキシ基、ニトロ基、アルキル基、環式基などを挙げることができる。置換基が環式基であるという可能性に加えて、置換基の組合せにより環式基を形成し得る。もし、オキシヒドロカルビル基が、１個超の炭素を含むならば、それらの炭素は、必ずしも互いに結合している必要はない。例えば、少なくとも炭素のうちの２個は、好適な元素または基を介して結合していてもよい。このように、ヒドロカルビルスルファニル基は、ヘテロ原子を含有し得る。好適なヘテロ原子は、当業者に明らかであろうが、例えば、窒素が挙げられる。

【０２０１】

本発明の好ましい一実施形態において、Ｒ^{4}は、炭化水素スルファニル基である。Ｒ^{4}に関して、本明細書に用いられる用語の「炭化水素スルファニル基」とは、Ｃ、ＨおよびＳからなる基を意味する。炭化水素スルファニルは、炭化水素が本明細書に記載されている式－Ｓ－炭化水素であることが好ましい。

【０２０２】

炭化水素スルファニル基Ｒ^{4}は、式Ｃ$_{1\sim6}$Ｓ（Ｃ$_{1\sim3}$Ｓなど）であることが好ましい。オキシヒドロカルビル基Ｒ^{4}は、式－Ｓ（ＣＨ$_{2}$）$_{1\sim10}$ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（ＣＨ$_{2}$）$_{1\sim5}$ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（ＣＨ$_{2}$）$_{1\sim2}$ＣＨ$_{3}$であることが好ましい。極めて好ましい一局面において、Ｒ^{4}は－Ｓ－Ｍｅである。

【０２０３】

先に述べたように、Ｒ^{4}は、Ａ環の２位または４位にある。したがって前記化合物は、式

【０２０４】

【化１６】

を有し得る。

Ｒ^{4}は、Ａ環の２位にあることが好ましい。

【０２０５】

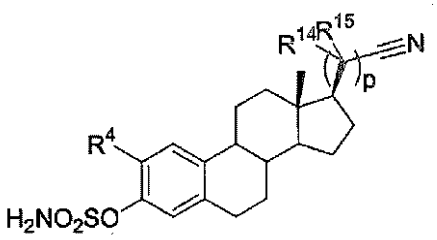
Ａ環が、Ｒ^{1}およびＲ^{4}により置換されているさらに好ましい一局面において、Ｒ^{4}はＲ^{1}に対してオルトである。

【０２０６】

好ましい一局面において、本発明の化合物は、式：

【０２０７】

【化１７】



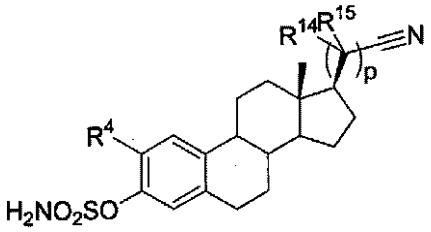
を有し、
式中、Ｒ４は、ヒドロカルビル基であり、Ｒ１４およびＲ１５は、各々独立してＨおよびヒドロカルビルから選択され、ｐは整数である。

【０２０８】

好ましい一局面において、本発明の化合物は、式：

【０２０９】

【化１８】



を有し、
式中、Ｒ４は、オキシ炭化水素基または炭化水素基であり、Ｒ１４およびＲ１５は、各々独立してＨおよびＣ１～１０アルキルから選択され、ｐは０から５の整数である。

【０２１０】

この局面において、Ｒ４は、Ｃ１～６Ｏ基などのアルコキシ基、またはＣ１～６アルキルなどのアルキル基である。Ｒ４は、メトキシまたはエチルであることが好ましい。

【０２１１】

この局面において、Ｒ１４およびＲ１５は、各々独立してＨおよびＣＨ３から選択されることが好ましく、Ｒ１４およびＲ１５双方ともＨであることが好ましい。

【０２１２】

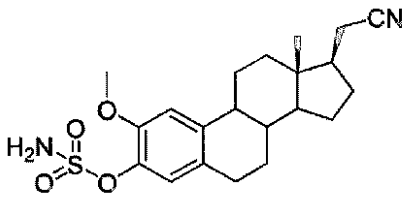
この局面において、ｐは、０、１または２であることが好ましい。ｐは、１であることがより好ましい。

【０２１３】

極めて好ましい一実施形態において、本発明の化合物は、式：

【０２１４】

【化１９】



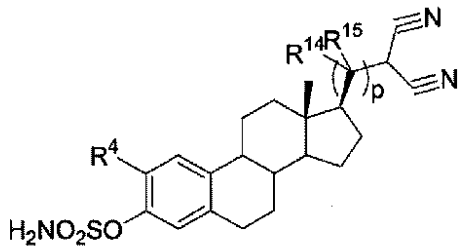
を有する。

【０２１５】

好ましい一実施形態において、本発明の化合物は、式：

【０２１６】

【化２０】



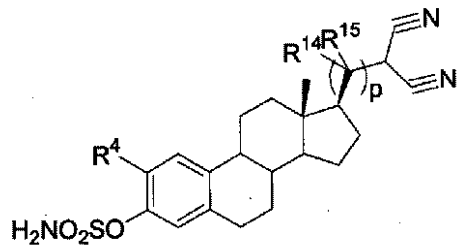
を有し、
式中、Ｒ４は、ヒドロカルビル基であり、Ｒ１４およびＲ１５は、各々独立してＨおよびヒドロカルビルから選択され、ｐは整数である。

【０２１７】

好ましい一実施形態において、本発明の化合物は、式：

【０２１８】

【化２１】



を有し、
式中、Ｒ４は、オキシ炭化水素基または炭化水素基であり、Ｒ１４およびＲ１５は、各々独立してＨおよびＣ１～１０アルキルから選択され、ｐは０から５の整数である。

【０２１９】

この局面において、Ｒ４は、Ｃ１～６Ｏ基などのアルコキシ基、またはＣ１～６アルキルなどのアルキル基である。Ｒ４は、メトキシまたはエチルであることが好ましい。

【０２２０】

この局面において、Ｒ１４およびＲ１５は、各々独立してＨおよびＣＨ３から選択されることが好ましく、Ｒ１４およびＲ１５双方ともＨであることが好ましい。

【０２２１】

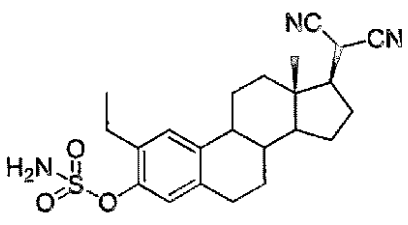
この局面において、ｐは、０、１または２であることが好ましい。ｐは、１であることがより好ましい。

【０２２２】

極めて好ましい一実施形態において、本発明の化合物は、式：

【０２２３】

【化２２】

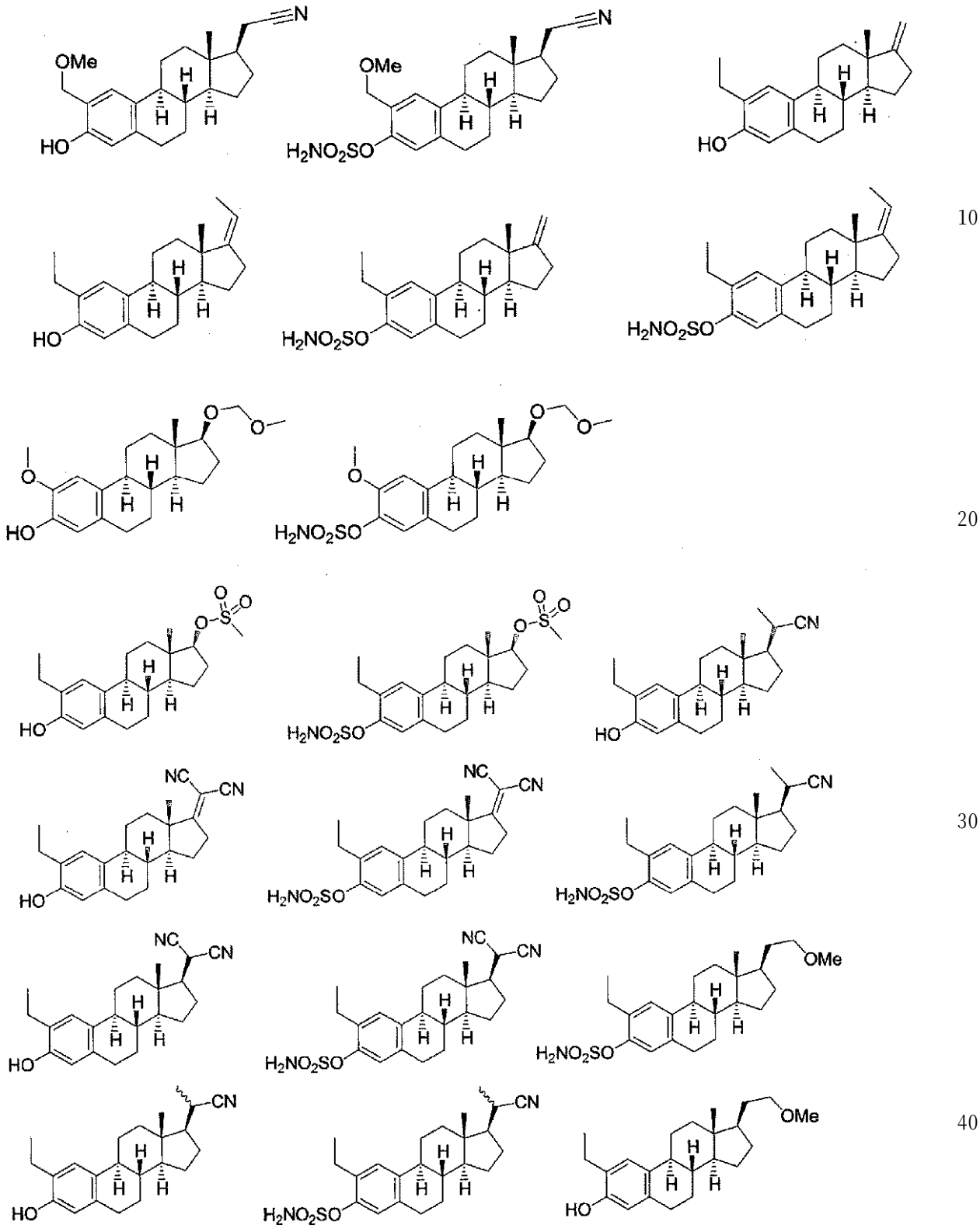


を有する。

【０２２４】

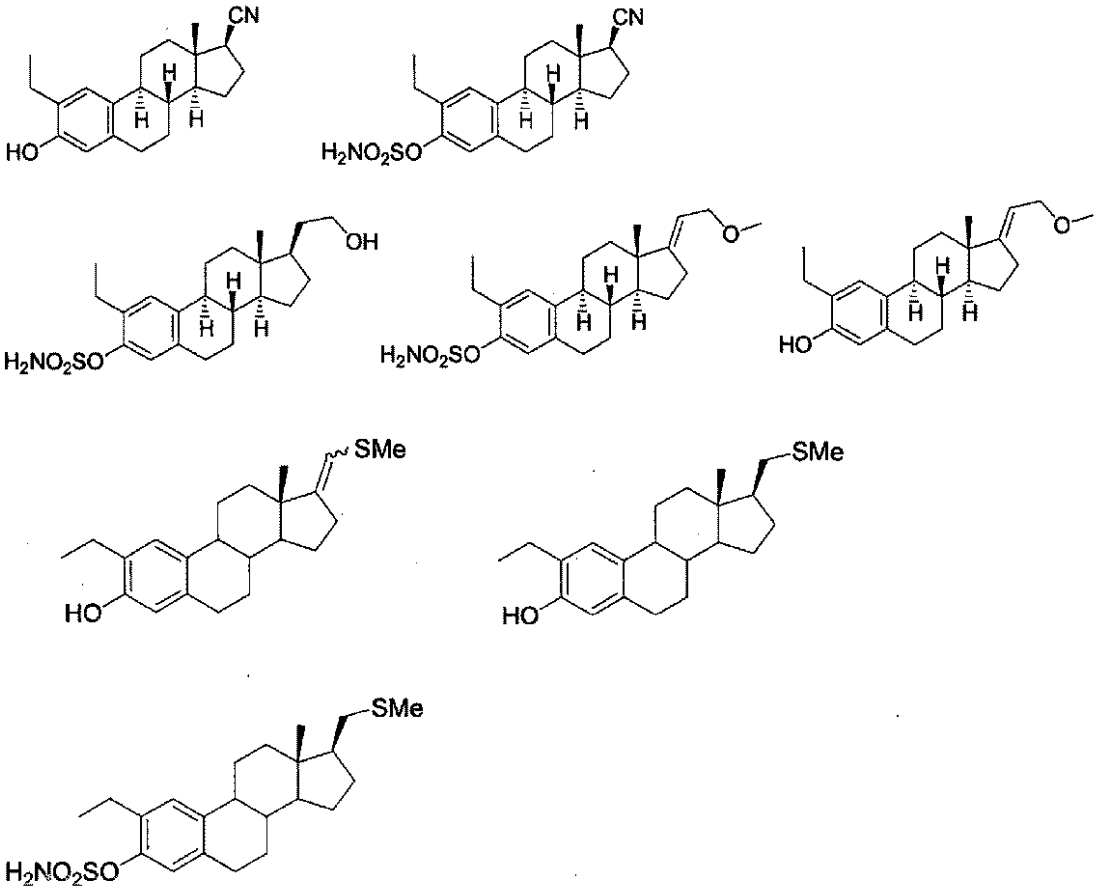
本発明の極めて好ましい化合物は、以下に示され、そして以下から選択され得る：

【０２２５】
【化２３】



【０２２６】

【化２４】



。

【０２２７】

（組成物）

上記のように、本発明の一局面により、（ａ）（ｉ）本明細書に定義された化合物、または（ｉｉ）本明細書に定義された組成物および（ｂ）薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤、賦形剤またはアジュバントを含む薬学的組成物が提供される。

【０２２８】

本発明により、本発明の組成物は、１種以上の生物学的応答修飾剤を含み得る。

【０２２９】

用語の生物学的応答修飾剤（「ＢＲＭ」）は、サイトカイン類、免疫モジュレーター、成長因子、造血調節因子、コロニー刺激因子、走化性、溶血性および血小板溶解性因子、細胞表面レセプター、リガンド類、白血球接着分子、モノクローナル抗体、予防的および治療的ワクチン、ホルモン類、細胞外基質成分、フィブロネクチンなどを含む。

【０２３０】

ＢＲＭ類は、疾患における免疫応答および炎症応答の調節においてある役割を演じている。ＢＲＭ類の例としては、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、インスリン様増殖因子（ＩＧＦ）、上皮成長因子（ＥＧＦ）、細胞分化成長因子（ＴＧＦ）、血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）、インターフェロン類（ＩＦＮ類）、インターロイキン類、組織プラスミノーゲン活性化因子、Ｐ－、Ｅ－またはＬ－セレクチン類、ＩＣＡＭ－１ＶＣＡＭ、セレクチン類、アドレッシン類などが挙げられる。

【０２３１】

生物学的応答修飾剤は、サイトカインであることが好ましい。

【０２３２】

サイトカインは、免疫細胞が互いに伝達し合うことを可能にさせる分子であり、可溶性蛋白質であることが多い。これらの分子は、標的細胞の表面に発現する特異的なレセプタ

ーを介して、それらの生物学的機能を行使する。レセプターの結合が、そのレセプターを担持する細胞挙動に大きく影響する生化学的シグナルのカスケード放出のきっかけとなる（Ｐｏｏｌｅ，Ｓ　１９９５年　ＴｉｂＴｅｃｈ　１３：ｐ．８１－８２）。多くのサイトカイン類およびそれらのレセプターが分子レベルで同定されており（ＰａｕｌおよびＳｅｄａｒ　１９９４年、Ｃｅｌｌ　７６：ｐ．２４１－２５１）、それら自体において治療に有用な好適分子ならびに治療標的としている。

【０２３３】

サイトカイン類についてのより詳細は、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　ａｎｄ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（Ｐｕｂ．ＶＣＨ、編集者Ｍｅｙｅｒｓ、１９９５年、ｐ．２０２、２０３、３９４、３９０、４７５、７９０）。

【０２３４】

サイトカインの例としては、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＩＬ－１１、ＩＬ－１２、ＩＬ－１９などのインターロイキン類（ＩＬ）；ＴＮＦ－αなどの腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）；インターフェロンアルファ、ベータおよびガンマ；ＴＧＦ－βが挙げられる。

【０２３５】

本発明に関しては、サイトカインは腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）であることが好ましい。

【０２３６】

サイトカインは、ＴＮＦ－αであることがより好ましい。

【０２３７】

ＴＮＦは、炎症性応答および免疫病理学的応答を媒介するマクロファージおよびリンパ球により産生されるサイトカインである。ＴＮＦは、限定はしないが、免疫調節疾患、感染、細胞増殖、血管新生（新生血管形成）、腫瘍転移、アポトーシス、敗血症および内毒血症などの疾患の進行に関与してきた。

【０２３８】

インビボＴＮＦの壊死作用は、主に毛細管損傷に関係する。ＴＮＦは、腫瘍組成のみならず、顆粒形成組織にも壊死を引き起す。それは、培養血管内皮細胞の増殖阻害および、それらに対する細胞毒における形態学的変化を生じさせる（Ｈａｒａｎｋａら、１９９８７年　Ｃｉｂａ　Ｆｏｕｎｄ　Ｓｙｍｐ　１３１：ｐ．１４０－１５３）。

【０２３９】

本発明の好ましい局面に関して、ＴＮＦは、それらの誘導体または混合物を含んでＴＮＦ－α、ＴＮＦ－βなどの任意のタイプのＴＮＦであり得る。

【０２４０】

ＴＮＦについての教示は、国際公開第９８／０８８７０号および国際公開第９８／１３３４８号など、当該分野において見ることができる。

【０２４１】

ＴＮＦは、化学的に調製できるか、または供給源から抽出できる。ＴＮＦは、組替えＤＮＡ法を用いて調製されることが好ましい。

【０２４２】

本発明のこの局面では、本発明の組成物は、前記化合物単独、またはＴＮＦ単独よりもインビボでより強力である。さらに、いくつかの局面において、化合物とＴＮＦとの組合せは、前記化合物単独の効力から予想されるよりも、より効力がある。すなわち、これは、両者の相乗的関係である。

【０２４３】

また、本発明は、本発明の組成物が、さらに生物学的応答修飾剤のインビボ誘導剤などの生物学的応答修飾剤の誘導剤を含むことを考慮している。

【０２４４】

本発明により、前記組成物の成分は、混合物において同時に、または連続的に加えることができる。さらに、本発明により成分の１つの発現を誘導または増大させることにより、組成物の少なくとも一部をインサイチュ（インビボなど）で形成することが可能であり

得る。例えば、ＴＮＦなどの生物学的応答修飾剤の発現を誘導または増大させることが可能であり得る。例えば、細菌のリポ多糖（ＬＰＳ）およびムラミルジペプチド（ＭＤＰ）を添加することにより、ＴＮＦの発現を誘導または増大させることが可能であり得る。この点に関して、細菌のＬＰＳとＭＤＰとの併用により、マウス脾臓細胞からのＴＮＦ産生をインビトロで、また、腫瘍の退縮をインビボで刺激することができる（Ｆｕｋｓら、Ｂｉｕｌｌ　Ｅｋｓｐ　Ｂｉｏｌ　Ｍｅｄ　１９８７年　１０４：ｐ．４９７－４９９）。

【０２４５】

治療方法において、被験体は、好ましくは哺乳動物であり、より好ましくはヒトである。いくつかの適用に関して、ヒトは女性であることが好ましい。

【０２４６】

本発明は、本発明の化合物を調製するために有用な新規中間体を含む。例えば、本発明は、前記化合物のための新規アルコール前駆体を含む。さらに例えば、本発明は、前記化合物のためのビス保護前駆体を含む。これらの前駆体の各々の例は、本明細書に提示されている。また、本発明は、本発明の化合物合成のためのそれらの前駆体の各々または双方を含む方法も包含する。

【０２４７】

（ステロイドスルファターゼ）

時にはステロイドスルファターゼまたはステリルスルファターゼ、または略して「ＳＴＳ」と称されるステロイドスルファターゼは、硫酸エストロン、硫酸デヒドロエピアンドロステロンおよび硫酸コレステロールなどのいくつかの硫酸化ステロイド類を加水分解する。ＳＴＳは、酵素番号ＥＣ３．１．６．２が割り当てられている。

【０２４８】

ＳＴＳはクローン化され、発現されている。例えば、Ｓｔｅｉｎら（Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６４：ｐ．１３８６５－１３８７２（１９８９））およびＹｅｎら（Ｃｅｌｌ　４９：ｐ．４４３－４５４（１９８７））を参照されたい。

【０２４９】

ＳＴＳは、多数の状態に関与している酵素である。

【０２５０】

例えば、ＳＴＳの相対的不足により、魚鱗癬が生じることを研究者は見出した。幾人かの研究者によると、ＳＴＳ不足は、日本でかなり広く認められている。また、同じ研究者により、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、またはアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患がステロイドスルファターゼ欠乏に関連している可能性が報告されている。

【０２５１】

ＳＴＳ活性の総体的不足によって状態を引き起すことに加えて、ＳＴＳ活性レベルの増加も状態を引き起し得る。例えば、上記に示したように、乳癌の増殖と転移におけるＳＴＳの役割を支持する強い証拠がある。

【０２５２】

また、ＳＴＳは、他の状態にも関与してきた。例えば、Ｌｅ　Ｒｏｙら（Ｂｅｈａｖ　Ｇｅｎｅｔ　１９９９年４月；２９（２）：ｐ．１３１－６）は、マウスにおけるステロイドスルファターゼ濃度と攻撃行動との間には、遺伝的関連があり得ると判定している。前記著者らは、ステロイド類の硫酸化が、変異により関与していることが示された遺伝子を含む複合的ネットワークのプライム・ムーバーであり得ると結論付けている。

【０２５３】

（ＳＴＳ阻害）

ＳＴＳ活性に関連したいくつかの状態は、非活性の硫酸化エストロンから、活性の非硫酸化エストロンへの変換によると考えられている。ＳＴＳ活性に関連した状態においては、ＳＴＳ活性を阻害することが望ましいと考えられる。

【０２５４】

本明細書において、用語の「阻害する」は、ＳＴＳの有害な作用を減少させる、および／または除去するおよび／または遮蔽するおよび／または予防することを含む。

【０２５５】
（ＳＴＳインヒビター）
本発明により、本発明の化合物は、ＳＴＳインヒビターとして作用する能力を有する。
【０２５６】
本発明の化合物に関して、本明細書において用いられる用語の「インヒビター」とは、ＳＴＳの有害な作用を減少させる、および／または除去するおよび／または遮蔽するおよび／または予防するなど、ＳＴＳ活性を阻害することのでき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得る。
【０２５７】
エストロンスルファターゼ活性を阻害する化合物の能力は、無処理のＪＥＧ３絨毛癌細胞または胎盤ミクロソームのいずれかを用いて評価できる。さらに、動物モデルを使用できる。好適なアッセイプロトコルについての詳細は、次節に示されている。ＳＴＳ活性、したがってＳＴＳ阻害を測定するために他のアッセイを使用し得ることに注意されたい。例えば、国際公開第９９／５０４５３号の教示を参照することもできる。
【０２５８】
一局面において、いくつかの適用に関し、前記化合物は、そのスルファメート基が硫酸基により置換されて硫酸塩誘導体を形成するならば、この硫酸塩誘導体は、ステロイドスルファターゼ（Ｅ．Ｃ．３．１．６．２）活性を有する酵素により、すなわち、ステロイドスルファターゼＥ．Ｃ．３．１．６．２と共に、ｐＨ７．４、３７℃でインキュベートすれば、加水分解され得るという特徴によってさらに特性化される。
【０２５９】
好ましい一実施形態において、前記化合物のスルファメート基が硫酸基により置換されて硫酸塩化合物を形成するならば、この硫酸塩化合物は、ステロイドスルファターゼＥ．Ｃ．３．１．６．２と共に、ｐＨ７．４、３７℃でインキュベートすれば、ステロイドスルファターゼ（Ｅ．Ｃ．３．１．６．２）活性を有する酵素により加水分解されて、２００ミリモル未満、好ましくは１５０ミリモル未満、好ましくは１００ミリモル未満、好ましくは７５ミリモル未満、好ましくは５０ミリモル未満のK_m値を生じることになる。
【０２６０】
好ましい一実施形態において、本発明の化合物は、ステロイドスルファターゼ（Ｅ．Ｃ．３．１．６．２）活性を有する酵素により加水分解され得ない。
【０２６１】
いくつかの適用に関して、本発明の化合物は、所望の標的（例えば、ＳＴＳおよび／またはアロマターゼ）に対して、好ましくは、少なくとも約１００倍の選択性、好ましくは、所望の標的に対して少なくとも約１５０倍の選択性、好ましくは、所望の標的に対して少なくとも約２００倍の選択性、好ましくは、所望の標的に対して少なくとも約２５０倍の選択性、好ましくは、所望の標的に対して少なくとも約３０００倍の選択性、好ましくは、所望の標的に対して少なくとも約３５０倍の選択性を有する。
【０２６２】
本発明の化合物は、ＳＴＳおよび／またはアロマターゼを阻害する能力に加えて、またはその代わりに、他の有益な性質を有し得ることに注意されたい。
【０２６３】
（癌細胞を用いたＳＴＳ活性決定のためのアッセイ（プロトコル１））
（ＪＥＧ３細胞におけるステロイドスルファターゼ活性の阻害）
無処理ＪＥＧ３絨毛癌細胞を用いて、インビトロでステロイドスルファターゼ活性を測定する。この細胞系は、ヒト乳癌細胞増殖の抑制を試験するために使用できる。これは、顕著なステロイドスルファターゼ活性を有し（Ｂｏｉｖｉｎら、Ｊ。Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、２０００年、４３：ｐ．４４６５－４４７８）、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）から入手可能である。
【０２６４】
２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、５％ウシ胎仔血清、２ｍＭグルタミン、非必須アミノ酸類およ

び０．０７５％炭酸水素ナトリウムを含有する最少必須培地（ＭＥＭ）（Ｆｌｏｗ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、スコットランド、アーバイン所在）中に細胞を維持する。上記培地を用い、凡そ１ｘ１０^{5}細胞／フラスコで３０個までの二重反復２５ｃｍ２組織培養フラスコに播種する。細胞は、８０％集密化まで増殖させ、また培地は3日おきに交換する。

【０２６５】

三重反復２５ｃｍ^{2}組織培養フラスコ中のＪＥＧ３細胞の無処理単層をアールの平衡塩溶液（ＩＣＮ ＦｌｏｗからのＥＢＳＳ、英国ハイ・ウィカム所在）により洗浄し、血清のないＭＥＭ（２．５ｍｌ）中、エストロン－３－スルファメート（５種の濃度；１ｎＭ、１０ｎＭ、１００ｎＭ、１０００ｎＭおよび１０μＭ）と共に、５ｐｍｏｌ（７ｘ１０^{5}ｄｐｍ）［６，７－３Ｈ］エストロン－３－スルフェート（比活性６０Ｃｉ／ｍｍｏｌ、Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｎｕｃｌｅａｒより、米国マサチューセッツ州ボストン所在）を用いて、３７℃で３～４時間インキュベートする。インキュベート後、各フラスコを冷却し、［１４Ｃ］エストロン（７ｘ１０３ｄｐｍ）（比活性９７Ｃｉ／ｍｍｏｌ、Ａｍｅｒｓｈａｍ、Ａｍｅｒｓｈａｍ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｒａｄｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｅｎｔｒｅより、英国）を含有する別の試験管へ、培地（１ｍｌ）をピペットで移す。前記混合物をトルエン（５ｍｌ）と共に、３０秒間、十分に振とうする。この処理により、水相から＞９０％の［１４Ｃ］エストロンおよび＜０．１％の［３Ｈ］エストロン－３－スルフェートが除去されることが実験で示されている。有機相の一部（２ｍｌ）を取り、蒸発させ、残渣の３Ｈ含量と１４Ｃ含量とを、シンチレーション分光分析により決定する。得られた３Ｈ数値（使用された培地と有機相の容量および加えられた［１４Ｃ］エストロンの回収量に関して補正された）および前記基質の比活性から、加水分解されたエストロン－３－スルフェートの質量を算出した。実験の各バッチは、スルファターゼ陽性ヒト胎盤（陽性コントロール）から調製されたミクロソームおよび細胞なしのフラスコ（基質の見かけの非酵素的加水分解を評価するため）のインキュベートを含む。前記細胞単層を、ザポニン（Ｚａｐｏｎｉｎ）で処理後、クールター計数器を用いて、フラスコ１個当たりの細胞核数を測定する。トリパンブルー除外法を用いて、細胞膜の状態および生存率を評価するため、各バッチにおいて１個のフラスコを使用する（Ｐｈｉｌｌｉｐｓ，Ｈ．Ｊ．（１９７３）Ｔｉｓｓｕｅ ｃｕｌｔｕｒｅ ａｎｄ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ、［編集者：Ｋｒｕｓｅ，Ｄ．Ｆ．＆Ｐａｔｔｅｒｓｏｎ，Ｍ．Ｋ．］；ｐ．４０６－４０８；Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、ニューヨーク所在）。

【０２６６】

ステロイドスルファターゼ活性の結果は、１０６個の細胞で算出されたインキュベート時（３～４時間）に形成された合計産物（エストロン＋エストラジオール）の平均±１Ｓ．Ｄとして統計的有意性を示す値に関してエストロン－３－スルファメートを含有しないインキュベートに対する減少パーセンテージ（阻害）として表される。結果の統計的有意性の検定には、独立スチューデントｔ－検定を用いた。

【０２６７】

（胎盤ミクロソームを用いたＳＴＳ活性決定のためのアッセイ（プロトコル２））

（胎盤ミクロソームにおけるステロイドスルファターゼ活性の阻害）

正常妊娠期のスルファターゼ陽性ヒト胎盤を、鋏で十分に切り刻み、冷リン酸緩衝液（ｐＨ７．４、５０ｍＭ）で１回洗浄してから、冷リン酸緩衝液（５ｍｌ／ｇ組織）に再懸濁させるＵｌｔｒａ－Ｔｕｒｒａｘホモジェナイザーにより、２分間の氷中冷却時により分離された１０秒バースト３回を用いて均質化を達成する。２０００ｇで３０分の遠心分離（４℃）により、核と細胞破片を除去し、上澄み液の複数部分（２ｍｌ）を２０℃で保存する。前記上澄み液の蛋白質濃度を、ブラッドフォードの方法（Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．、７２、ｐ．２４８－２５４（１９７６））により決定する。

【０２６８】

１００ｍｇ／ｍｌの蛋白質濃度、２０ｍＭ［６，７－３Ｈ］エストロン－３－スルフェート（比活性６０Ｃｉ／ｍｍｏｌ、Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｎｕｃｌｅａｒより、米国

マサチューセッツ州ボストン所在）の基質濃度、および３７℃で２０分のインキュベート時間を用いて、インキュベート（１ｍｌ）を実施する。必要ならば、６種の濃度の化合物を使用する：０．１ｎＭ、１．０ｎＭ、１０ｎＭ、１００ｎＭ、１０００ｎＭおよび１０μＭ。インキュベート後、各フラスコを冷却し、［１４Ｃ］エストロン（７ｘ１０３ｄｐｍ）（比活性９７Ｃｉ／ｍｍｏｌ、Ａｍｅｒｓｈａｍ、Ａｍｅｒｓｈａｍ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｒａｄｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｅｎｔｒｅより、英国）を含有する別の試験管へ、培地（１ｍｌ）をピペットで移す。前記混合物をトルエン（５ｍｌ）と共に、３０秒間、十分に振とうする。この処理により、水相から＞９０％の［１４Ｃ］エストロンおよび＜０．１％の［３Ｈ］エストロン－３－スルフェートが除去されることが実験で示されている。有機相の一部（２ｍｌ）を取り、蒸発させ、残渣の３Ｈ含量と１４Ｃ含量とを、シンチレーション分光分析により決定した。得られた３Ｈ数値（使用された培地と有機相の容量および加えられた［１４Ｃ］エストロンの回収量に関して補正された）および前記基質の比活性から、加水分解されたエストロン－３－スルフェートの質量を算出する。

【０２６９】

（ＳＴＳ活性決定のための動物アッセイモデル（プロトコル３））

（インビボスルファターゼ活性の阻害）

動物モデル、特に卵巣切除ラットを用いて本発明の化合物を試験できる。このモデルにおいて、エストロゲン性化合物は、子宮増殖を刺激する。

【０２７０】

ラットに前記化合物（０．１ｍｇ／ｋｇ／日を５日間）を経口投与し、ラットの他の群は、媒体のみ（プロピレングリコール）を投与する。試験の最後に肝臓組織サンプルを得て、先に記載したように基質として、３Ｈ硫酸エストロンを用いてエストロンスルファターゼ活性をアッセイした（国際公開第ＧＢ９５／０２６３８号を参照）。

【０２７１】

（エストロゲン活性決定のための動物アッセイモデル（プロトコル４））

動物モデル、特に卵巣切除ラットを用いて本発明の化合物を試験できる。このモデルにおいて、エストロゲン性化合物は、子宮増殖を刺激する。

【０２７２】

ラットに前記化合物（０．１ｍｇ／ｋｇ／日を５日間）を経口投与し、ラットの他の群は、媒体のみ（プロピレングリコール）を投与した。試験の最後に子宮を得、秤量し、その結果を子宮の重量／全体重ｘ１００として表した。

【０２７３】

子宮の増殖に有意な効果を有さない化合物は、エストロゲン性ではない。

【０２７４】

（ＳＴＳ活性決定のためのバイオテクノロジーアッセイ（プロトコル５））

エストロンスルファターゼ活性を阻害する化合物の能力は、ＳＴＳをコードするアミノ酸配列またはヌクレオチド配列またはそれらの活性断片、誘導体、相同体または変異体を用いて、例えば、ハイスループットスクリーンにおいて評価することもできる。

【０２７５】

種々の薬物スクリーニング法のいずれかにおいて、ＳＴＳを調節する能力のある医薬を同定するために、アミノ酸配列および／またはヌクレオチド配列などの任意の１つ以上の適切な標的を使用し得る。このような試験に用いられる標的は、溶液中遊離しているか、固体支持体に固定されるか、細胞表面に担持されるか、または細胞内に位置し得る。標的活性の消滅または標的と被験医薬との間の結合複合体の形成を測定できる。

【０２７６】

本発明のアッセイは、多数の医薬が試験されるスクリーンであり得る。一局面において、本発明のアッセイ法はハイスループットスクリーンである。

【０２７７】

薬物スクリーニングの技法は、１９８４年９月１３日に公開されたＧｅｙｓｅｎの欧州

特許出願公開第８４／０３５６４号に記載された方法に基づくことができる。要約すると、多数の種々の小型ペプチド被験化合物を、プラスチックピンまたはいくつかの他の表面などの個体基体上で合成する。ペプチド被験化合物を、好適な標的またはその断片と反応させて洗浄する。次いで結合した被験体物を、当業界で周知の方法を適切に適合させるなどして検出する。精製した標的を、薬物スクリーニング法に使用するため、直接プレートに被覆することもできる。あるいは、非中和化抗体を用いてペプチドを捕捉し、それを固体支持体上に固定することができる。

【０２７８】

また、本発明は、標的に特異的に結合する能力のある中和性抗体が標的への結合に関して、被験化合物と競合する競合的薬物スクリーニングアッセイの使用も考慮している。

【０２７９】

他のスクリーニング法は、支持体に対する好適な結合親和性を有する医薬のハイスループットスクリーニング（ＨＴＳ）を提供し、国際公開第８４／０３５６４号に詳述された方法に基づいている。

【０２８０】

本発明のアッセイ法は、被験化合物の小規模および大規模スクリーニングの双方、ならびに定量的アッセイに好適であると予想される。

【０２８１】

好ましい一局面において、本発明は、ＳＴＳを選択的に調節する医薬で、その化合物が式（Ｉ）を有するものを同定する方法に関する。

【０２８２】

（レポーター類）

本発明のアッセイ法（ならびにスクリーン）に多種多様のレポーター類が使用でき、好ましいレポーター類は、簡便に検出可能なシグナルを提供する（例えば、分光分析法）。例えば、レポーター遺伝子は、光吸収性を変化させる反応を触媒する酵素をコードできる。

【０２８３】

他のプロトコルとしては、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）および蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ）が挙げられる。さらには、２つの非妨害性エピトープに対して反応性のモノクローナル抗体を利用する２部位モノクローナルベースの免疫アッセイも使用できる。これらおよび他のアッセイは、他にも記載があるが、とりわけ、Ｈａｍｐｔｏｎ Ｒら（１９９０年、Ｓｅｒｏｌｏｇｉｃａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ、Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、ＡＰＳ Ｐｒｅｓｓ、ミネソタ州セントポール所在）に記載されている。

【０２８４】

レポーター分子の例としては、限定はしないが、（β－ガラクトシダーゼ、インベルターゼ、緑色蛍光蛋白質、ルシフェラーゼ、クロラムフェニコール、アセチルトランスフェラーゼ、（－グルクロニダーゼ、グルカナーゼ、およびグルコアミラーゼが挙げられる。あるいは、放射標識または蛍光タグ標識されたヌクレオチドを新生転写体に組込み、次にこれを、オリゴヌクレオチドプローブに結合させて検出することができる。

【０２８５】

さらに例えば、Ｐｈａｒｍａｃｉａ Ｂｉｏｔｅｃｈ（ニュージャージー州ピスカタウェイ所在）、Ｐｒｏｍｅｇａ（ウィスコンシン州マジソン所在）およびＵＳ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ社（オハイオ州クリーブランド所在）などの多くの会社が、アッセイ操作のための市販のキットおよびプロトコルを供給している。好適なレポーター分子または標識としては、放射性核種、酵素、蛍光、化学発光または発色剤ならびに被着体、補因子、インヒビター、磁気粒子などが挙げられる。このような標識を教示している特許としては、米国特許第３８１７８３７号；米国特許第３８５０７５２号；米国特許第３９３９３５０号；米国特許第３９９６３４５号；米国特許第４２７７４３７号；米国特許第４２７５１４９号および米国特許第４３６６２４１号が挙げられる。

【０２８６】
（宿主細胞）
本発明に関連した用語の「宿主細胞」は、本発明の医薬に対する標的を含んでなり得る任意の細胞を含む。
【０２８７】
したがって、本発明のさらなる実施形態は、本発明の標的であるか、またはそれを発現するポリヌクレオチドにより形質転換した、または形質移入された宿主細胞を提供する。前記ポリヌクレオチドは、標的となるか、または標的を発現するポリヌクレオチドの複製および発現のため、ベクター内に担持されることが好ましい。前記細胞は、前記ベクターに適合性であるように選択され、例えば、原核生物（例えば細菌）、真菌、酵母または植物の細胞であり得る。
【０２８８】
グラム陰性細菌の大腸菌は、異種遺伝子発現の宿主として広範に使用されている。しかし、大量の異種蛋白質は、細胞内に蓄積する傾向がある。引き続いて大量の大腸菌細胞内蛋白質から所望の蛋白質を精製することは特に困難であり得る。
【０２８９】
大腸菌とはコントロール的に、桿菌属の細菌は、培地内へ蛋白質を分泌する能力のため、異種宿主として極めて好適である。宿主として好適な他の細菌は、ストレプトミセス属およびシュードモナス属の細菌である。
【０２９０】
本発明のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの性質および／または発現した蛋白質のさらなる処理のための望ましさにより、酵母または他の真菌などの真核生物宿主が好ましいと考えられる。一般に、酵母細胞は、より操作し易いため、真菌細胞よりも好ましい。しかし、いくつかの蛋白質は、酵母細胞からの分泌が不良であるか、またはいくつかの場合、適切に処理されない（例えば、酵母における高グリコシル化）。これらの場合には、別の真菌宿主生物を選択する必要がある。
【０２９１】
本発明の範囲内の好適な発現宿主の例は、アスペルギルス属種（欧州特許出願公開第０１８４４３８号および欧州特許出願公開第０２８４６０３号に記載されているものなど）およびトリコデルマ属種などの真菌；バシラス属種（欧州特許出願公開第０１３４０４８号および欧州特許出願公開第０２５３４５５号に記載されているものなど）、ストレプトミセス属種およびシュードモナス属種などの細菌；クルイベロミセス（Ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ）属種（欧州特許出願公開第００９６４３０号および欧州特許出願公開第０３０１６７０号に記載されているものなど）およびサッカロミセス属種などの酵母である。例えば、典型的な発現宿主は、アスペルギルスニガー、アスペルギルスニガー・バル・ツビゲニス（ｔｕｂｉｇｅｎｉｓ）、アスペルギルスニガー・バル・アワモリ、アスペルギルスニガー・アキュリーチス（ａｃｕｌｅａｔｉｓ）、偽巣性コウジ菌、こうじ菌、トリコデルマ属リーセイ（ｒｅｅｓｅｉ）、枯草菌、リケニホルミス菌、バチルス属アミロリケファシエンス（ａｍｙｌｏｌｉｑｕｅｆａｃｉｅｎｓ）、クルイベロミセス・ラクチス（Ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ　ｌａｃｔｉｓ）および酵母から選択できる。
【０２９２】
酵母、真菌および植物宿主細胞などの好適な宿主細胞の使用により、本発明の組替え発現産物に最適な生物活性を付与するために必要とされ得る翻訳後修飾（例えば、ミリストイル化、グリコシル化、切断、ラピデーション（ｌａｐｉｄａｔｉｏｎ）およびチロシン、セリン、またはトレオニンリン酸化）が提供され得る。
【０２９３】
（生物）
本発明に関連した用語の「生物」は、本発明による標的および／またはそれから得られる産物を含んでなり得る任意の生物を含む。生物の例としては、真菌、酵母または植物を挙げることができる。

【０２９４】
本発明に関連した用語の「遺伝子組替え生物」は、本発明による標的および／またはそれから得られる産物を含む任意の生物を含む。
【０２９５】
（宿主細胞／宿主生物の形質転換）
先に示したように宿主生物は、原核生物または真核生物であり得る。好適原核生物宿主の例としては、大腸菌および枯草菌が挙げられる。原核生物宿主についての教示は、当業界で十分に文書化されており、例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋら（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、第２版、１９８９年、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ）およびＡｕｓｕｂｅｌら、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（１９９５）、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ社を参照されたい。
【０２９６】
原核生物宿主が用いられる場合、形質転換前に、そのヌクレオチド配列をイントロンの除去などにより好適に修飾する必要があり得る。
【０２９７】
他の実施形態において、遺伝子組換え生物は酵母であり得る。この点で酵母はまた、異種遺伝子発現のための媒体としても広範に使用されてきた。サッカロミセス酵母は、異種遺伝子発現のための利用を含めて工業的利用の長い歴史を有している。サッカロミセス酵母における異種遺伝子発現は、Ｇｏｏｄｅｙら（１９８７年、Ｙｅａｓｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｄ Ｒ Ｂｅｒｒｙら編集者、ｐ．４０１－４２９、Ａｌｌｅｎ ａｎｄ Ｕｎｗｉｎ、ロンドン所在）およびＫｉｎｇら（１９８９年、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ａｎｄ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｙｅａｓｔｓ、Ｅ Ｆ Ｗａｌｔｏｎおよび Ｇ Ｔ Ｙｒｒｏｎｔｏｎ編集者、ｐ．１０７－１３３、Ｂｌａｃｋｉｅ、グラスゴー所在）によるレビューがなされている。
【０２９８】
いくつかの理由でサッカロミセス酵母は異種遺伝子発現のために十分適合している。第一に、それは、ヒトに対して非病原性であり、一定のエンドトキシンを産生する能力がない。第二に、それは、種々の目的で数百年も商業的に利用された後で安全使用の長い歴史を有している。このことから、公共的に広く受容されることになった。第三に、幅広い商業的使用とこの生物に向けられた研究により、サッカロミセス酵母の遺伝学および生理学ならびに大規模発酵特性についての豊富な知識が得られている。
【０２９９】
サッカロミセス酵母における異種遺伝子発現の原理および遺伝子産物の分泌についてのレビューは、Ｅ Ｈｉｎｃｈｃｌｉｆｆｅ Ｅ Ｋｅｎｎｙ（１９９３年、「Ｙｅａｓｔ ａｓ ａ ｖｅｈｉｃｌｅ ｆｏｒ ｔｈｅ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｈｅｔｅｒｏｌｏｇｏｕｓ ｇｅｎｅｓ」、Ｙｅａｓｔｓ、５巻、Ａｎｔｈｏｎｙ Ｈ Ｒｏｓｅおよび Ｊ Ｓｔｕａｒｔ Ｈａｒｒｉｓｏｎ編集者、第２版、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ社）により出版されている。
【０３００】
それらの維持のために宿主ゲノムによる組換えが必要な組込みベクターおよび自律複製プラスミドベクターなどのいくつかのタイプの酵母ベクターが利用できる。
【０３０１】
遺伝子組換えサッカロミセスを調製するために、ヌクレオチド配列を酵母における発現のためにデザインされた構築体へ挿入することにより発現構築体を調製する。異種発現に使用される構築体のいくつかのタイプが開発されている。前記構築体は、ヌクレオチド配列に融合した酵母において活性なプロモーター、通常は、ＧＡＬ１プロモーターなど、酵母源のプロモーターが用いられる。通常は、ＳＵＣ２シグナルペプチドをコードする配列など、酵母源のシグナル配列が用いられる。酵母において活性なターミネーターが、発現系を終止させる。

【０３０２】
酵母の形質転換に関して、いくつかの形質転換プロトコルが開発されている。例えば、本発明による遺伝子組換えサッカロミセスは、Ｈｉｎｎｅｎら（１９７８年、Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ａｃａｄｍｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ｏｆ ｔｈｅ ＵＳＡ ７５、ｐ．１９２９）；Ｂｅｇｇｓ，Ｊ Ｄ（１９７８年、Ｎａｔｕｒｅ、ロンドン、２７５、ｐ．１０４）；およびＩｔｏ，Ｈら（１９８３年、Ｊ Ｂａｃｔｅｒｉｏｌｏｇｙ１５３、ｐ．１６３－１６８）の教示に従って調製できる。
【０３０３】
形質転換酵母細胞は、種々の選択的マーカーを用いて選択される。形質転換に用いられるマーカーの中でも、ＬＥＵ２、ＨＩＳ４およびＴＲＰ１などの多くの栄養要求性マーカー、ならびにアミノグリコシド抗生剤マーカー、例えば、Ｇ４１８などの主要な抗生剤マーカーがある。
【０３０４】
他の宿主生物は植物である。遺伝子修飾植物の構築における基本的原理は、挿入された遺伝子材料の安定な維持が得られるように、植物ゲノム内に、遺伝子情報を挿入することである。遺伝子情報挿入のためにはいくつかの技法が存在するが、２つの主要な原理は、遺伝子情報の直接的導入と、ベクター系の使用による遺伝子情報の導入である。一般的技法のレビューは、Ｐｏｔｒｙｋｕｓ（Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｐｌａｎｔ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｐｌａｎｔ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ［１９９１］４２：ｐ．２０５－２２５）およびＣｈｒｉｓｔｏｕ（Ａｇｒｏ－Ｆｏｏｄ－Ｉｎｄｕｓｔｒｙ Ｈｉ－Ｔｅｃｈ １９９４年3月／4月 ｐ．１７－２７）による論文に見ることができる。植物の形質転換についてのさらなる教示は、欧州特許出願公開第０４４９３７５号に見ることができる。
【０３０５】
このように、本発明はまた、標的となるかまたは標的を発現するヌクレオチド配列により、宿主細胞を形質転換する方法も提供する。ヌクレオチド配列により形質転換された宿主細胞は、コードされた蛋白質の発現に好適な条件下で培養し得る。組換え細胞によって産生された蛋白質は、細胞表面表面上に示すことができる。所望の場合、当業者に解されるように、特定の原核生物または真核生物の細胞膜を介してコード配列の分泌を指示するシグナル配列により、コード配列を含む発現ベクターがデザインできる。他の組換え構築体も、可溶性蛋白質の精製を促進するポリペプチドドメインをコードするヌクレオチド配列にコード配列を結合させることができる（Ｋｒｏｌｌ ＤＪら（１９９３）ＤＮＡ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ １２：ｐ．４４１－５３）。
【０３０６】
（変異体／相同体／誘導体）
本明細書に記載された特定のアミノ酸配列およびヌクレオチド配列に加えて、本発明はまた、それらの変異体、相同体および誘導体の使用も包含する。本明細書での用語、「相同性は」は、「同一性」に等しいと見なし得る。
【０３０７】
当該文脈において、相同性配列は、少なくとも７５％、８５％または９０％同一であり得る、好ましくは、少なくとも９５％または９８％同一であり得るアミノ酸配列を含むと見なされる。相同性は、類似性（すなわち、類似の化学的性質／機能を有するアミノ酸残基）によって考えることもできるが、本発明の文脈においては、相同性を配列同一性によって表すことが好ましい。
【０３０８】
相同性の比較は、肉視により、またはより通常的には、容易に利用できる配列比較プログラムの補助により行われる。これらの商品として入手できるコンピュータプログラムは、２つ以上の配列間の％相同性を算出することができる。
【０３０９】
％相同性は、連続した配列、すなわち、１つの配列が他の配列と一列に並んでおり、１つの配列の中の各アミノ酸を、他の配列の中の対応するアミノ酸と、１度に１残基ずつ、

直接比較できる配列において算出できる。これは、「ギャップのない」整列と呼ばれる。代表的には、そのようなギャップのない整列は、比較的少ない数の残基においてのみ行われる。

【０３１０】

これは極めて簡便で一貫性のある方法ではあるが、例えば、他の場合には、理想的対の配列であるが、１つの挿入または削除によりそれに続くアミノ酸残基が整列の外へ出されて、全体の整列を行う際に％相同性の大きな減少をもたらす可能性があることを考慮に入れることができない。その結果、多くの配列比較法は、全体の相同性スコアを過度に減点することなく、可能な挿入および削除を考慮に入れる最適な整列を生じるようにデザインされる。これは、配列の整列において「ギャップ」を挿入して、局所相同性を最大にするように試みることによって達成される。

【０３１１】

しかしながら、これらのより複雑な方法は、「ギャップペナルティ」を整列において生じる各ギャップに割り当てるため、同数の同一アミノ酸では、２つの比較された配列間のより高い関連性を反映しているできるだけ少ないギャップを有する配列の整列は、多くのギャップを有する配列の整列よりも高いスコアを得ることになる。ギャップの存在に対しては比較的高いコストを課し、ギャップにおいて引き続く各残基に対してはより小さなペナルティ課す「アフィンギャップコスト」が代表的には用いられる。これは、最も一般的に用いられるギャップ採点システムである。もちろん、ギャップペナルティを高くすることにより、より少ないギャップで最適化された整列が生じる。多くの整列プログラムは、ギャップペナルティを変更させている。しかしながら、配列比較のためにこのようなソフトウェアを使用する場合は、デフォルト値を用いることが好ましい。例えば、ＧＣＧ Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｂｅｓｔｆｉｔパッケージ（以下参照）を使用する場合、アミノ酸配列に対するデフォルトギャップペナルティは、ギャップ１個につき－１２であり、各伸長に対して－４である。

【０３１２】

したがって、最大の％相同性を算出するには、ギャップペナルティを考慮に入れた最適配列の制作が先ず必要である。このような整列を実施するための好適なコンピュータプログラムは、ＧＣＧ Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｂｅｓｔｆｉｔパッケージ（米国ウィスコンシン大学；Ｄｅｖｅｒｅｕｘら、１９８４年、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ｓｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １２：ｐ．３８７）である。配列比較を行うことのできる他のソフトウェアの例としては、限定はしないが、ＢＬＡＳＴパッケージ（Ａｕｓｕｂｅｌら、１９９９年 同箇所－１８章を参照）、ＦＡＳＴＡ（Ａｔｓｃｈｕｌら、１９９０年、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、ｐ．４０３－４１０）および比較ツールのＧＥＮＥＷＯＲＫＳスートが挙げられる。オフラインおよびオンライン探索の双方に関して、ＢＬＡＳＴとＦＡＳＴＡの双方が利用できる（Ａｕｓｕｂｅｌら、１９９９年 同箇所、ｐ．７－５８ｋａｒａ７－６０を参照）。しかしながら、ＧＣＧ Ｂｅｓｔｆｉｔプログラムを使用することが好ましい。

【０３１３】

さらなる有用な参考文献は、ＦＥＭＳ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ Ｌｅｔｔ １９９９年５月１５日；１７４（２）：ｐ．２４７－５０（および公表された正誤表がＦＥＭＳ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ Ｌｅｔｔ １９９９年８月１日；１７７（１）：ｐ．１８７－８に公表されている）に見られる。

【０３１４】

最終的な％相同性は、同一性の点から測定できるが、整列法それ自体は、代表的には全てか無かの対比較に基づいていない。その代わりに、化学的類似性または進化距離に基づいて、各々の対比較にスコアを割り当てる基準化類似性スコア行列が一般に用いられる。一般的に用いられるこのような行列の一例は、プログラムのＢＬＡＳＴスート用のデフォルト行列であるＢＬＯＳＵＭ６２である。ＧＣＧ Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎプログラムは、公開のデフォルト値、または供給される場合は、慣行記号比較表のいずれかを一般的に用いる（さらなる詳細に関しては使用説明書を参照）。ＧＣＧパッケージには、公開のデフォ

ルト値、または他のソフトウェアの場合は、ＢＬＯＳＵＭ６２などのデフォルト行列を使用することが好ましい。

【０３１５】

前記ソフトウェアが、最適整列を制作したならば、％相同性、好ましくは、％配列同一性を算出することが可能である。前記ソフトウェアは、代表的には配列比較の一部としてこれを行い、数値を出す。

【０３１６】

配列はまた、沈黙変化を生じ、機能的に等価な物質をもたらすアミノ酸残基の削除、挿入または置換を有し得る。その物質の二次的な結合活性が保持される限り、残基の極性、電荷、溶解度、疎水性、親水性および／または両親媒性における類似性に基づいて意図的なアミノ酸置換を行うことができる。例えば、負に荷電したアミノ酸としては、アスパラギン酸およびグルタミン酸が挙げられ；正に荷電したアミノ酸としては、リジンおよびアルギニンが挙げられ；非荷電の類似親水性値を有する極性頭部基を有するアミノ酸としては、ロイシン、イソロイシン、バリン、グリシン、アラニン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、フェニルアラニンおよびチロシンが挙げられる。

【０３１７】

保存的置換は、例えば、下表に従って行うことができる。第２列の同じブロック、好ましくは、第３列の同じ行におけるアミノ酸を互いに置換できる。

【０３１８】

【表１】

脂肪族	非極性	ＧＡＰ
		ＩＬＶ
	極性－非荷電性	ＣＳＴＭ
		ＮＱ
	極性－荷電性	ＤＥ
		ＫＲ
芳香族		ＨＦＷＹ

（発現ベクター）

標的として、または標的の発現のために使用されるヌクレオチド配列は、組換え複製可能なベクター内へ組み込むことができる。適合性の宿主細胞内および／またはそこからのヌクレオチド配列を複数および発現するために前記ベクターを使用できる。プロモーター／エンハンサーを含む制御配列および他の発現調節シグナルを用いて発現を制御できる。原核生物のプロモーターおよび真核生物細胞内で機能を果たせるプロモーターを使用できる。組織特異的または刺激特異的プロモーターを使用できる。上記の２種以上の異なるプロモーターからの配列要素を含むキメラプロモーターもまた使用できる。

【０３１９】

前記ヌクレオチドの発現により宿主組換え細胞によって産生された蛋白質は、前記配列および／または使用したベクターに依って分泌されることもあり、また細胞内に含有されることもある。コード配列は、特定の原核または真核細胞膜を介して配列をコードする物質の分泌を指示するシグナル配列によってデザインできる。

【０３２０】

（融合蛋白質）

標的アミノ酸配列は、例えば、抽出および精製を助けるため、融合蛋白質として産生できる。融合蛋白質の相手の例としては、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）、３ｘＨｉｓ、ＧＡＬ４（ＤＮＡ結合および／または転写活性化ドメイン）および□－

ガラクトシダーゼが挙げられる。また、融合蛋白質配列の除去を可能にするために、融合蛋白質の相手と被験体の蛋白質配列との間に蛋白分解開裂部位を含むことも便利であり得る。融合蛋白質は、標的の活性を妨げないことが好ましい。

【０３２１】

前記融合蛋白質は、本発明の物質に融合した抗原または抗原性決定因子を含み得る。この実施形態において、融合蛋白質は、免疫系の全身性刺激を提供する意味で、アジュバントとして作用し得る物質を含む非天然融合蛋白質であり得る。抗原または抗原性決定因子は、前記物質のアミノ末端またはカルボキシ末端のいずれかに結合し得る。

【０３２２】

本発明の他の実施形態において、アミノ酸配列は、異種の配列に結合して融合蛋白質をコードできる。例えば、物質活性に影響を及ぼす能力のある医薬のペプチドライブラリーをスクリーニングするために、商品として入手できる抗体により認識される異種エピトープを発現するキメラ物質をコードすることが有用であり得る。

【０３２３】

（治療）

本発明の化合物は、治療薬として、すなわち、治療適用において使用できる。

【０３２４】

用語の「治療」は、治癒効果、軽減効果、および予防効果を含む。

【０３２５】

治療は、ヒトまたは動物、好ましくは動物のメスに対するものであり得る。

【０３２６】

（薬学的組成物）

一局面において、本発明は、本発明による化合物および任意に薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤、または賦形剤（それらの組合せを含む）を含む薬学的組成物を提供する。

【０３２７】

前記薬学的組成物は、ヒトまたはヒトにおける動物利用および獣医学用医薬のためのものであり得、代表的には、薬学的に受容可能な希釈剤、キャリア、または賦形剤のいずれか１つ以上を含む。治療使用のための許容できるキャリアまたは希釈剤は、製薬業界において周知であり、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｍａｃｋ出版社（Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ編集者、１９８５年）に記載されている。製薬用キャリア、賦形剤または希釈剤の選択は、意図された投与経路および標準的な製薬実践に関して選択できる。前記薬学的組成物は、キャリア、賦形剤または希釈剤として、または、それらに加えて、任意の好適な結合剤（１種または複数種）、潤滑剤（１種または複数種）、懸濁剤（１種または複数種）、コーティング剤（１種または複数種）、可溶化剤（１種または複数種）、防腐剤、安定化剤を含むことができる。

【０３２８】

前記薬学的組成物に、防腐剤、安定化剤、色素、またさらに風味剤を提供することもできる。防腐剤の例としては、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、およびｐ－ヒドロキシ安息香酸のエステル類が挙げられる。抗酸化剤および懸濁剤もまた使用できる。

【０３２９】

種々の送達システムに依り、種々の組成物／製剤要件があり得る。例えば、本発明の薬学的組成物は、ミニポンプを用いて、または粘膜経路により、例えば、鼻腔スプレーまたは吸入用エアロゾル、または服用可能な液剤として、または前記組成物が送達のため、例えば、静脈内、筋肉内または皮下の経路により注射可能な形態により製剤化される非経口的に製剤化されて送達し得る。あるいは、前記製剤は、双方の経路によって送達されるようにデザインできる。

【０３３０】

医薬が胃腸粘膜を介して、経粘膜送達される場合は、胃腸管を介した移行時に安定のままであり得ることが必要である；例えば、蛋白分解に耐性であり、酸のｐＨに安定であり、胆汁の界面活性作用に耐性である必要がある。

【０３３１】
適切な場合、前記薬学的組成物は、吸入により、坐剤または膣坐剤の形態で、ローション、液剤、クリーム、軟膏または粉剤の形態で局所的に、スキンパッチの使用により、澱粉または乳糖などの賦形剤を含有する錠剤の形態で、またはカプセル剤または小卵形剤を単独で、または賦形剤と混合して、または風味剤または着色剤を含有するエリキシル剤、液剤または懸濁剤の形態で経口的に投与でき、もしくは、非経口的に、例えば、静脈内、筋肉内、または皮下に注射できる。非経口投与に関して、前記組成物は、他の物質、例えば、溶液を血液と等張にするための十分な塩または単糖を含有し得る滅菌水溶液の形態で、最も良好に使用できる。口腔または舌下投与には、前記組成物を従来の様式で製剤化できる錠剤または舐剤の形態で投与できる。

【０３３２】
（組み合わせ医薬）
本発明の化合物は、１種以上の他の製薬有効剤などの１種以上の他の有効剤と併用できる。

【０３３３】
例えば、本発明の化合物は、他のＳＴＳインヒビターおよび／またはアロマターゼインヒビター（例えば、４－ヒドロキシアンドロステンジオン）（４－ＯＨＡ）などの他のインヒビターおよび／または天然神経ステロイドである硫酸デヒドロエピアンドロステロン（ＤＨＥＡＳ）および硫酸プレグネノロンなどのステロイドおよび／または他の構造的に類似した有機化合物と併用できる。他のＳＴＳインヒビターの例は、上記の参考文献に見ることができる。例えば、本発明に使用されるＳＴＳインヒビターとしては、本明細書に提示された化合物５の類縁体である。２－エチル化合物および２－メトキシ１７－デオキシ化合物が挙げられる。

【０３３４】
それに加えて、またはその代わりに、本発明の化合物は生物学的応答修飾剤と併用できる。

【０３３５】
用語の生物学的応答修飾剤（「ＢＲＭ」）としては、サイトカイン類、免疫モジュレーター類、成長因子、造血因子、コロニー刺激因子、化学走化性因子、溶血性因子および血栓溶解因子、細胞表面レセプター、リガンド類、白血球接着分子、モノクローナル抗体類、予防および治療用ワクチン類、ホルモン類、細胞外マトリクス成分、フィブロネクチンなどが挙げられる。いくつかの適用に関して、生物学的応答修飾剤はサイトカインであることが好ましい。サイトカインの例としては、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＩＬ－１１、ＩＬ－１２、ＩＬ－１９などのインターロイキン類（ＩＬ）；ＴＮＦαなどの腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）；インターフェロンアルファ、ベータおよびガンマ；ＴＧＦ－βが挙げられる。いくつかの適用に関して、サイトカインは、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）であることが好ましい。いくつかの適用に関して、ＴＮＦは、その誘導体または混合物を含め、ＴＮＦ－α、ＴＮＦ－βなどの任意のタイプのＴＮＦであり得る。サイトカインは、ＴＮＦ－αであることがより好ましい。ＴＮＦについての教示は、国際公開第９８／０８８７０号および国際公開第９８／１３３４８号など、当該分野で見ることができる。

【０３３６】
（投与）
代表的には、医師は個々の被験体にとって最も好適となる実際の投与量を決定するが、投与量は、具体的な患者の年齢、体重および応答によって変わる。以下の投与量は、平均的な場合の例である。もちろん、より高いか、または低い投与量範囲が有益である個々の例があり得る。

【０３３７】
本発明の組成物は、直接注射により投与できる。前記組成物は、非経口、経粘膜、筋肉内、静脈内、皮下、眼内または経皮投与のために製剤化できる。必要性により、前記医薬

は、０．１ｍｇ／ｋｇから１０ｍｇ／ｋｇなど、０．０１ｍｇ／ｋｇ体重から３０ｍｇ／ｋｇ体重、より好ましくは、０．１ｍｇ／ｋｇ体重から１ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与できる。

【０３３８】

さらに例えば、本発明の医薬は、１日１回から４回、好ましくは１日１回または２回の治療により投与できる。具体的患者に対する具体的な用量レベルおよび投与回数は変化し得、使用された具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性、および作用の長さ、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与様式および投与時間、排泄速度、薬物併用、具体的状態の重症度および治療を受ける宿主などの種々の因子に依存する。

【０３３９】

上記に示した典型的な送達様式の他に、用語の「投与される」は、脂質媒介トランスフェクション、リポソーム、免疫リポソーム、リポフェクチン、カチオン性面両親媒性物質（ＣＦＡ類）およびそれらの組合せも含む。このような送達機構の経路としては、限定はしないが、経粘膜、経鼻、経口、非経口、経胃腸管、局所または舌下経路が挙げられる。

【０３４０】

用語の「投与される」は、限定はしないが、粘膜経路による送達、例えば、鼻腔スプレーまたは吸入用エアロゾルまたは経口摂取液剤として；例えば、送達が、静脈内、筋肉内または皮下経路などの注射形態による非経口経路による送達を含む。

【０３４１】

このように、医薬投与のため、本発明のＳＴＳインヒビターは、従来の医薬製剤化法および製薬上のキャリア、アジュバント、賦形剤、希釈剤などを利用した好適な任意の様式で、また、通常非経口投与のために製剤化できる。凡その効果的用量比は、問題の化合物個々の活性に依り、また、平均（７０ｋｇ）体重の患者に対して、１０ｍｇ／日から９００ｍｇ／日、またはさらに１００ｍｇ／日から８００ｍｇ／日など、１ｍｇ／日から１０００ｍｇ／日の範囲内であり得る。好ましい、また、より有効な化合物に関するより通例の用量比は、２００ｍｇ／日から８００ｍｇ／日、より好ましくは２００ｍｇ／日から５００ｍｇ／日、最も好ましくは２００ｍｇ／日から２５０ｍｇ／日の範囲となる。それらは、単回用量治療、分割用量治療および／または数日間続行する複数回用量治療において投与できる。経口投与には、それらは、単位用量当たり、１００ｍｇから５００ｍｇの化合物を含有する錠剤、カプセル剤、液剤または懸濁剤において製剤化できる。あるいは、また好ましくは、前記化合物は、好適な非経口投与可能なキャリアにおける非経口投与のために製剤化され、２００ｍｇから８００ｍｇ、好ましくは、２００ｍｇから５００ｍｇ、より好ましくは、２００ｍｇから２５０ｍｇの範囲で１日単回投与量比を提供する。しかし、このような１日の有効用量は、有効成分の固有の活性および患者の体重によって変わり、このような変更は、医師の技能と判断の範囲内にある。

【０３４２】

（細胞周期）

本発明の化合物は、細胞周期障害の治療において有用であり得る。

【０３４３】

（「Ｍ ｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ」第３版、Ｌｏｄｉｓｈら、ｐ．１７７－１８１において検討されているように異なった真核細胞は、全く異なった速度で成長し、例えば、酵母細胞は、１２０分ごとに分裂し、ウニや昆虫の胚細胞における受精卵の第一分裂にかかる時間は、大型の予め存在している細胞が再分割されるため、僅か１５３０分である。しかし、多くの成長中の植物細胞および動物細胞では、数が２倍になるのに１０～２０時間かかり、いくつかの複製では、はるかに低速である。成人における神経細胞および横紋筋細胞などの多くの細胞は全く分裂せず、また傷の治癒を助ける線維芽細胞などの他の細胞は、必要時に増殖し、その他の場合は、静止状態にある。

【０３４４】

さらに、分裂する各真核細胞は、同等の遺伝子物質を２つの娘細胞に供与する準備ができている必要がある。真核生物におけるＤＮＡ合成は、細胞周期の全てで生じるのではな

く、細胞分裂前のその一部に限定されている。

【０３４５】

真核生物のＤＮＡ合成と細胞分裂との間の関係は、成長と分裂能力を全て有している哺乳動物細胞の培養において徹底的に分析されている。細菌とはコントロール的に、真核生物細胞は、それらの時間の一部のみをＤＮＡ合成に使っており、ＤＮＡ合成は、細胞分裂（有糸分裂）の数時間前に完了していることが判明した。このように、ＤＮＡ合成後かつ細胞分裂前にある時間間隙が生じ、別の時間間隙が、分裂後かつ次回のＤＮＡ合成前に生じることが分かっている。この分析により、真核生物の細胞周期は、Ｍ（有糸分裂）期、$Ｇ_1$期（第１の間隙）、Ｓ期（ＤＮＡ合成）、$Ｇ_2$期（第２の間隙）からなり、Ｍへと戻るとの結論に至った。有糸分裂間の期（$Ｇ_1$、Ｓおよび$Ｇ_2$）はまとめて間期として公知である。

【０３４６】

組織における多くの非分裂細胞（例えば、全ての静止線維芽細胞）は、有糸分裂後かつＤＮＡ合成直前の周期に留まっており、このような「休止」細胞は、細胞周期から出て、$Ｇ_0$状態にあると言われている。

【０３４７】

細胞が、細胞周期の３つの間期段階の１つにある場合、蛍光活性化細胞選別器（ＦＡＣＳ）を用いて、それらの相対的ＤＮＡ含量を測定することにより、細胞を同定することが可能である。すなわち、$Ｇ_1$（ＤＮＡ合成前）にある細胞は、規定されたＤＮＡ量を有し；Ｓ（ＤＮＡ複製）において、それはｘＤＮＡと２ｘＤＮＡとの間を有し、$Ｇ_2$（またはＭ）においては、２ｘＤＮＡを有する。

【０３４８】

動物細胞における有糸分裂と減数分裂の段階は、以下のとおりである。

（ａ）間期。間期の$Ｇ_2$段階は、直ちに有糸分裂の開始へ進行する。Ｓ期の間、染色体ＤＮＡは複製されて蛋白質に結合するが、染色体はまだ明確な構造として見られない。核小体が、光学顕微鏡下で見える唯一の核下部構造である。ＤＮＡ複製前の二倍体細胞において、各タイプの２本の形態学的染色体があり、この細胞は、２ｎと言われる。ＤＮＡ複製後の$Ｇ_2$において、細胞は４ｎである。各染色体ＤＮＡの４つのコピーがある。姉妹染色体は、まだ互いに分離しておらず。これらは姉妹染色分体と呼ばれる。

（ｂ）前早期。中心小体が、各々新たに形成された娘中心小体と共に、細胞の反対極へと移動を始める；染色体は長いひもとして見ることができる。核膜は、小型の小胞へと脱凝集し始める。

（ｃ）前中期および前後期。染色体の凝集が完了する；肉眼で見える各染色体構造は、それらの動原体において共に保持された２本の染色体からなる。各染色分体は、新たに複製された２つの娘ＤＮＡ分子のうちの１つを含有する。微小管紡錘体は、極へより近く移動していく中心小体に隣接した領域から、放射状に広がり始める。いくつかの紡錘体組織は、極から極へと至る；多くは染色分体まで行き、動原体に付着する。

（ｄ）中期。染色体は、細胞の赤道方向へ移動し。そこで赤道平面に整列を始める。姉妹染色分体は、まだ分離していない。

（ｅ）後期。２つの姉妹染色分体は、独立した染色体へと分離する。各々が紡錘体線維により１つの極に結合していて、その極の方向へ移動する動原体を含有する。このように、各染色体の１つのコピーが、各娘細胞に供与される。同時に、極から極への紡錘体が伸長するにつれて、細胞は伸長する。分裂溝が形成され始める時、減数分裂が始まる。

（ｆ）終期。新たな膜が、娘核の周囲に形成される；染色体は巻き戻され、より不明確になり、核小体が再び見られるようになり、核膜が、各娘核の周囲に形成される。減数分裂はほぼ完了し、微小管および他の線維が脱重合すると紡錘体が消失する。有糸分裂の間、各々の極の「娘」中心小体は、完全長になるまで成長する。終期において、元の中心小体の各々の複製が完了し、次の間期の間に新たな娘中心小体が生成する。（ｇ）間期。減数分裂が完了すると、細胞は、細胞周期の$Ｇ_1$期に入り、再び分裂周期を進行する。

【０３４９】

細胞周期が、極めて重要な細胞過程であることが理解されよう。正常な細胞周期からの逸脱により、多数の医療的障害が生じ得る。細胞周期の亢進および／または無制限は癌を生じ得る。細胞周期の低下は、退行性の状態を生じ得る。本発明の化合物の使用により、このような障害および状態を治療する手段が提供できる。

【０３５０】

このように、本発明の化合物は、ホルモン依存性およびホルモン非依存性の癌を含む癌などの細胞周期障害の治療における使用に好適であり得る。

【０３５１】

また、本発明の化合物は、乳癌、卵巣癌、子宮体癌、肉腫、黒色腫、前立腺癌、膵臓癌などの癌および他の固形腫瘍の治療に好適であり得る。

【０３５２】

いくつかの適用において、細胞周期は、阻害および／または阻止および／または停止でき、好ましくは、細胞周期は、阻止および／または停止される。一局面において、細胞周期は、G_2／M期において、阻害および／または阻止および／または停止できる。一局面において、細胞周期は、非可逆的に、阻止および／または阻害および／または停止でき、好ましくは、細胞周期は、非可逆的に、阻止および／または停止される。

【０３５３】

用語の「非可逆的に、阻止および／または阻害および／または停止される」とは、本発明の化合物の適用後、その化合物を除去した時に、その化合物の効果、すなわち、細胞周期の阻止および／または阻害および／または停止を依然として認めることができることを意味する。より具体的に、用語の「非可逆的に、阻止および／または阻害および／または停止される」とは、本明細書に提供された細胞周期アッセイプロトコルに従ってアッセイした時に、被験体の化合物によって治療された細胞が、プロトコル１の第２段階後、コントロール細胞よりも少ない増殖を示すことを意味する。このプロトコルの詳細は、以下に示されている。

【０３５４】

したがって、本発明は、細胞周期を阻止および／または阻害および／または停止することにより、エストロゲンレセプター陽性（ＥＲ＋）およびＥＲ陰性（ＥＲ－）乳癌細胞のインビトロ増殖阻害を引き起し；および／または無処理動物（すなわち、卵巣切除されない）におけるニトロソメチル尿素（ＮＭＵ）に誘導された哺乳動物腫瘍の退縮を引き起し、および／または癌細胞における細胞周期を阻止および／または阻害および／または停止し、および／または細胞周期の阻止および／または阻害および／または停止によりインビボで作用し、および／または細胞周期アゴニストとして作用する化合物を提供する。

【０３５５】

（細胞周期アッセイ（プロトコル７））

（手順）

（第１段階）

ＭＣＦ－７乳癌細胞を、複数ウェル培養プレートに１０５細胞／ウェルの密度で播種する。細胞は以下のとおり処理された際、約３０％集密になるまで付着、増殖させた：

コントロール－無処理

被験体化合物（ＣＯＩ）２０μＭ

ＣＯＩを含有する増殖培地中、培地／ＣＯＩを３日おきに交換しながら、細胞を６日間増殖させた。この期間の最後にクールター細胞計数器を用いて細胞数をカウントした。

【０３５６】

（第２段階）

細胞をＣＯＩと共に、６日間処理した後、10^4細胞／ウェルの密度で、細胞を再播種する。それ以外の処理を加えない。増殖培地の存在下、細胞にさらに６日間増殖を続けさせる。この期間の最後に細胞数を再びカウントする。

【０３５７】

（癌）

本発明の化合物は、示されるように、細胞周期障害の治療に有用であり得る。具体的な細胞周期障害の１つは癌である。

【０３５８】

西欧の国々の多くにおいて、癌は、主要な死因の１つである。今までに開発された癌治療は、ホルモン依存的腫瘍の増殖を阻害するために、ホルモンの作用またはホルモンの合成阻止を含んでいた。しかしながら、ホルモン非依存的腫瘍の治療のため、現在、より攻撃的な化学治療が採用されている。

【０３５９】

したがって、化学治療に伴う副作用の一部または全てが無い、ホルモン依存的および／またはホルモン非依存的腫瘍の抗癌治療の医薬開発は、大きな治療上の進歩になると考えられる。

【０３６０】

エストロゲン類は、合成後、多数のヒドロキシル化反応および抱合反応を受けることが公知である。最近まで、そのような反応は、最終的にエストロゲン類を水溶性にし、身体からのそれらの排泄を高める代謝過程の一部であると考えられていた。現在では、いくつかのヒドロキシ代謝産物（例えば、２－ヒドロキシおよび１６アルファ－ヒドロキシ）および抱合体（例えば、硫酸エストロン、Ｅ１２）は、エストロゲン類が体内で有する複雑な作用のいくつかを決定する上で重要であることが明らかである。

【０３６１】

乳癌の危険性を変化させる条件に関連した２－および１６－ヒドロキシ化エストロゲン類の形成を、研究者は調べてきた。現在、２－ヒドロキシダーゼ活性を増大させる因子が、癌の危険性低下に関連しており、一方、１６アルファ－ヒドロキシル化は、乳癌の危険性を増大させ得るという証拠がある。２－メトキシエストラジオールは、抗有糸分裂性を有する内因性代謝産物であるという証拠が多く集まってきていることから、エストロゲン代謝産物の生物学的役割に対して、さらなる関心が刺激されている。２－ＭｅＯＥ２は、全身に広く分布している酵素であるカテコールエストロゲンメチルトランスフェラーゼにより、２－ヒドロキシエストラジオール（２－ＯＨＥ２）から形成される。

【０３６２】

Ｍｅｔｈ　Ａ肉腫、Ｂ１６黒色腫またはＭＤＡ－ＭＢ－４３５エストロゲンレセプター陰性（ＥＲ－）乳癌細胞の皮下注射から生じる腫瘍の増殖を、２－ＭｅＯＥ２が、インビボで阻害することが研究者により示された。それはまた、内皮細胞の増殖および転移ならびにインビトロ血管新生も阻害する。インビボ腫瘍増殖を阻害する２－ＭｅＯＥ２の能力は、腫瘍細胞増殖の直接的阻害よりむしろ、腫瘍に誘導された血管新生を阻害する能力による可能性が示唆された。

【０３６３】

２－ＭｅＯＥ２が、その強力な抗分裂活性作用および抗血管新生作用を行使する機構は、依然として解明中である。高濃度において、それは、微小管重合を阻害することができ、チューブリンへのコルヒチン結合の弱いインヒビターとして作用するという証拠がある。しかし、最近、有糸分裂を阻止する濃度において、細胞内のチューブリンフィラメントは、脱重合されておらず、タキソール処理後に見られる形態と同一の形態を有していることが判明した。したがって、タキソールのように、乳癌および卵巣乳癌治療に使用される薬物、２－ＭｅＯＥ２は、微小管動態を安定化させることにより作用することが可能である。

【０３６４】

癌の新規治療としての２－ＭｅＯＥ２の確認が重要な進歩を表している一方、経口投与されたエストロゲン類の生物学的利用能は不良である。さらにそれらは、先ず肝臓を通過する間に、広範囲にわたって代謝を受け得る。乳癌治療のためのステロイドスルファターゼインヒビターを開発するプログラムの一部として、エストロン－３－Ｏ－スルファメート（ＥＭＡＴＥ）は、強力に有効な部位特異的インヒビターとして確認された。意外なことに、ＥＭＡＴＥは、ラットにおいて経口子宮栄養活性と共に、エストラジオールより１

００倍高い強力なエストロゲン性を有していることが証明された。そのエストロゲン性の増強は、肝臓通過時の不活化から保護し、より長い時間それをゆっくり放出するための貯蔵所として働く赤血球（ｒｂｃｓ）による吸収から生じると考えられる。２－メトキシエストロン－３－スルファメートなどの多数のＡ環修飾類縁体が合成され、試験された。この化合物は、ステロイドスルファターゼインヒビターとして、ＥＭＡＴＥと等力であったが、エストロゲン性を欠いていた。

【０３６５】

本発明の化合物は、癌、特に乳癌の治療のための手段を提供すると、我々は考える。

【０３６６】

それに加えて、またはその代わりに、本発明の化合物は、白血病ならびに乳房、子宮内膜、前立腺、卵巣および膵臓の腫瘍などの固形腫瘍を含む癌の増殖の阻止において有用であり得る。

【０３６７】

（エストロゲンに関する治療）

本発明の化合物のいくつかは、特に女性における体内エストロゲン濃度の制御に有用であり得ると我々は考える。したがって、前記化合物のいくつかは、経口避妊の錠剤、丸剤、液剤または舐剤などの受胎制御の手段を提供するものとして有用であり得る。あるいは、前記化合物は、植込み錠の形態で、またはパッチとしての形態であり得る。

【０３６８】

したがって、本発明の化合物は、エストロゲンに関連したホルモン性状態の治療に有用であり得る。

【０３６９】

それに加えて、またはその代わりに、本発明の化合物は、エストロゲンに関連したホルモン性状態の他にホルモン性状態の治療に有用であり得る。故に、本発明の化合物は、ホルモン活性に影響を与える能力も有し得、また、免疫応答に影響を与える能力も有し得る。

【０３７０】

（神経変性疾患）

本発明の化合物のいくつかは、神経変性疾患および類似の状態の治療に有用であり得ると我々は考える。

【０３７１】

例えば、ＳＴＳインヒビターは、記憶喪失、頭部外傷、アルツハイマー病、てんかん性認知症、初老期認知症、外傷後認知症、老人性認知症、血管性認知症および脳卒中認知症などの疾病にかかっている患者またはそれ以外に記憶増強を求めている個人の記憶機能の増強に有用であり得ると考えられる。

【０３７２】

（ＴＨ１）

本発明の化合物のいくつかは、ＴＨ１関係に有用であり得ると我々は考える。

【０３７３】

例えば、マクロファージまたは他の抗原提示細胞内のＳＴＳインヒビターの存在は、感作Ｔ細胞のＴＨ１（高ＩＬ－２ＩＦＮｙ低ＩＬ－４）応答を始める能力の低下を導き得ると考えられる。したがって、糖質コルチコイドなどの他のステロイドの正常な調節作用が優位になると考えられる。

【０３７４】

（炎症性状態）

本発明の化合物のいくつかは、例えば、慢性関節リウマチ、Ｉ型およびＩＩ型糖尿病、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、重症筋無力症、甲状腺炎、血管炎、潰瘍性結腸炎およびクローン病、皮膚障害、例えば、乾癬、接触皮膚炎；移植片対宿主病；湿疹；喘息および移植後臓器拒絶、などの自己免疫のいずれか１つ以上に伴う状態など、炎症性状態の治療に有用であり得ると我々は考える。

【０３７５】
例えば、ＳＴＳインヒビターは、免疫および／または炎症性応答に及ぼすＤＨＥＡまたは関連ステロイド類の通常の生理学的作用を阻止し得ると考えられる。
【０３７６】
本発明の化合物は、内因性の糖質コルチコイド様作用を示す医薬の製造に有用であり得る。
【０３７７】
（他の化学治療）
また、本発明の化合物／組成物は、他の重要な医療上の影響を有し得ることも理解すべきである。
【０３７８】
例えば、本発明の化合物または組成物は、国際公開第９９／５２８９０号に挙げられた障害の治療に有用であり得る。
それに加えて、またはその代わりに、本発明の化合物または組成物は、国際公開第９８／０５６３５号に挙げられた障害の治療に有用であり得る。参照を容易にするため、そのリストの一部を提供する：癌、炎症または炎症性疾患、皮膚科疾患、発熱、心血管性作用、出血、凝血および急性期応答、悪液質、拒食症、急性感染、ＨＩＶ感染、ショック状態、移植片対宿主反応、自己免疫疾患、再灌流損傷、髄膜炎、偏頭痛およびアスピリン依存性抗凝血；腫瘍増殖、浸潤および拡散、血管新生、転移、悪性腫瘍、腹水症および悪性胸水；脳虚血、虚血性心臓疾患、骨関節炎、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、喘息、多発性硬化症、神経変性、アルツハイマー病、アテローム硬化症、脳卒中、血管炎、クローン病および潰瘍性結腸炎；歯周炎、歯肉炎；乾癬、アトピー性皮膚炎、慢性潰瘍、表皮水疱症；角膜潰瘍化、網膜症および手術創治癒；鼻炎、アレルギー性結膜炎、湿疹、アナフィラキシー；再狭窄、うっ血性心不全、子宮内膜症、アテローム硬化症または内膜硬化症。
【０３７９】
それに加えて、またはその代わりに、本発明の化合物または組成物は、国際公開第９８／０７８５９号に挙げられた障害の治療に有用であり得る。参照を容易にするため、そのリストの一部を提供する：サイトカインおよび細胞増殖／分化活性；免疫抑制活性または免疫促進活性（例えば、ヒト免疫不全ウィルスによる感染を含む免疫不全の治療）；リンパ球増殖の調節；癌および多くの自己免疫疾患の治療のためならびに移植拒絶を防ぐため、または腫瘍免疫誘導のため）；造血の調節、例えば、骨髄疾患またはリンパ系疾患の治療；骨、軟骨、腱、靭帯および神経組織の増殖促進、例えば、創傷治癒のため、火傷、潰瘍および歯周病ならびに神経変性の治療；卵胞刺激ホルモンの抑制または活性化（受胎調節）；走化性－ケモキネシス活性（例えば、特定の細胞タイプを外傷または感染の部位へ動員するため）；止血活性および血栓溶解活性（例えば、血友病および脳卒中の治療のため）；抗炎症作用（例えば、敗血症性ショックまたはクローン病の治療のため）；抗菌剤として；例えば、代謝または行動のモジュレーター；鎮痛剤として；特定の血管障害の治療；例えば、ヒトまたは獣医科医療における感染の治療において。
【０３８０】
それに加えて、またはその代わりに、本発明の組成物は、国際公開第９８／０９９８５号に挙げられた障害の治療に有用であり得る。参照を容易にするため、そのリストの一部を提供する：マクロファージ阻害活性および／またはＴ細胞阻害活性、それらによる抗炎症活性；抗免疫活性、すなわち細胞性および／または炎症に伴わない応答などの液性免疫応答に対する抑制作用；マクロファージおよびＴ細胞が細胞外基質成分およびフィブロネクチンに接着する能力ならびにＴ細胞においてアップレギュレートされたｆａｓレセプター発現の阻害；慢性関節リウマチなどの関節炎、過敏症、アレルギー反応、喘息、全身性エリテマトーデス、コラーゲン疾患および他の自己免疫疾患に伴う炎症、アテローム硬化症、動脈硬化、アテローム硬化性心疾患、再灌流損傷、心停止、心筋梗塞、血管炎症疾患、呼吸困難症候群または他の心肺疾患に伴う炎症、消化性潰瘍、潰瘍性大腸炎および胃腸管の他の疾患に伴う炎症、肝線維症、肝硬変または他の肝臓疾患、甲状腺炎または他の腺

疾患、糸球体腎炎または腎炎または他の腎臓および泌尿器疾患、耳炎または他の耳鼻咽喉疾患、皮膚炎または他の皮膚疾患、歯周病および他の歯科疾患、睾丸炎または睾丸副睾丸炎、不妊症、ｏｒｃｈｉｄａｌ外傷または他の免疫関連睾丸疾患、胎盤機能障害、胎盤不全症、習慣性流産、子癇前症および他の免疫および／または炎症関連の婦人科疾患、後部ブドウ膜炎、中間ブドウ膜炎、前部ブドウ膜炎、結膜炎、脈絡網膜炎、ブドウ膜網膜炎、視神経炎、眼内炎症、例えば網膜炎または類のう胞黄斑浮腫、交感性眼炎、強膜炎、網膜色素変性、変性ｆｏｎｄｕｓ疾患の免疫および炎症性成分、眼外傷の炎症性成分、感染による眼炎症、増殖性硝子体－網膜疾患、急性虚血性、視神経疾患、過剰瘢痕、例えば、緑内障ろ過手術後、眼移植に対する免疫および／または炎症反応および他の免疫および炎症関連眼疾患、免疫および／または炎症の抑制が有益である中枢神経系（ＣＮＳ）または任意の他の臓器双方における自己免疫疾患または状態または障害に伴う炎症、パーキンソン病、パーキンソン病治療による合併症および／または副作用、ＡＩＤＳ関連認知症、複合ＨＩＶ関連脳疾患、ドヴィック病、舞踏病、アルツハイマー病および他の変性疾患、ＣＮＳの状態または障害、脳卒中の炎症性成分、ポリオ後症候群、精神障害の免疫および炎症性成分、骨髄炎、脳炎、亜急性硬化性全脳炎、脳脊髄炎、急性神経疾患、亜急性神経疾患、慢性神経疾患、Ｇｕｉｌｌａｉｍ－Ｂａｒｒｅ症候群、シドナム舞踏病、重症筋無力症、偽脳腫瘍、ダウン症候群、ハンチントン病、筋萎縮性、側索硬化症、ＣＮＳ圧迫またはＣＮＳ外傷の炎症性成分またはＣＮＳの感染、筋萎縮および筋ジストロフィーの炎症性成分、中枢および末梢神経系の免疫および炎症関連疾患、外傷後炎症、敗血性ショック、感染性疾患、手術の炎症性合併症または炎症性副作用、骨髄移植または他の移植合併症および／または副作用、遺伝子治療の、例えば、ウィルスキャリアによる感染による炎症性および／または免疫合併症ならびに副作用またはＡＩＤＳに関連した炎症などの、望ましくない免疫反応および炎症の阻害、単球またはリンパ球の量を減少させることによる単球または白血球増殖疾患、例えば、白血病の治療または寛解のため、角膜、骨髄、臓器、水晶体、ペースメーカー、天然または人工皮膚組織などの、天然または人工の細胞、組織および臓器の移植の場合の移植片拒絶の阻止および／または治療のため。

【０３８１】

（化合物の調製）

本発明の化合物は、適切なアルコールを好適な塩化物と反応させることによって調製できる。例えば、本発明のスルファメート化合物は、適切なアルコールを好適な式$R^5R^6NSO_2Cl$の塩化スルファモイルと反応させることによって調製できる。

【０３８２】

前記反応を実施するための典型的な条件は、以下のとおりである。

【０３８３】

水素化ナトリウムおよび塩化スルファモイルを、無水ジメチルホルムアミド中、アルコールの攪拌溶液に０℃で加える。引き続いて、前記反応液を室温まで温め、その際、攪拌はさらに２４時間続ける。この反応混合物を炭酸水素ナトリウムの冷飽和溶液に注ぎ、生じた水相を、ジクロロメタンで抽出する。有機抽出液を合わせて、無水$MgSO_4$で乾燥する。ろ過後、溶媒を減圧蒸発させ、トルエンにより共蒸発させると、粗製残渣が得られ、これをさらにフラッシュクロマトグラフィにより精製する。

【０３８４】

アルコールは、塩化スルファモイルとの反応前に適宜、誘導体化することが好ましい。必要ならば、アルコールの官能基は、公知の様式で保護してもよく。その保護基（１つまたは複数）は、反応の最後に除去する。

【０３８５】

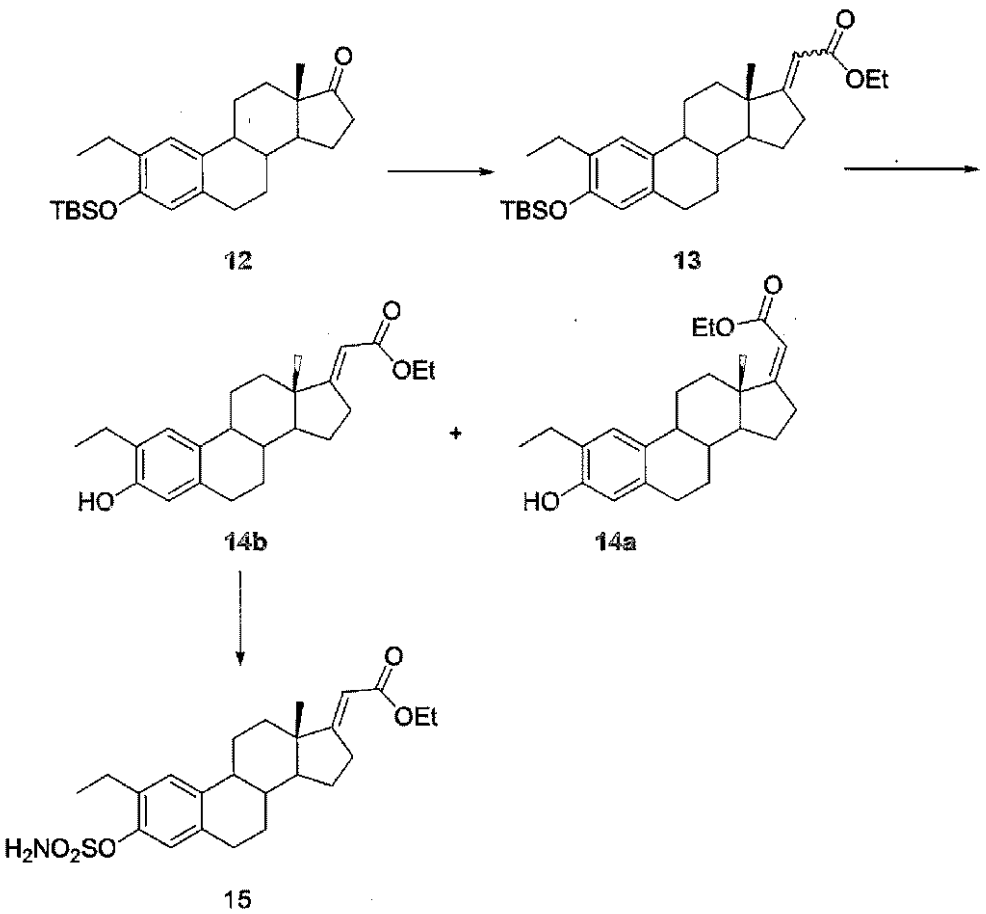
スルファメート化合物は、Ｐａｇｅら（１９９０年、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　４６：ｐ．２０５９－２０６８）の教示に従って調製することが好ましい。

【０３８６】

ホスホネート化合物は、Ｐａｇｅら（１９９０年、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　４６：ｐ．２０５９－２０６８）の教示と国際公開第ＧＢ９２／０１５８６号とを好適に組み合わ

せて調製できる。
【０３８７】
スルホネート化合物は、Ｐａｇｅら（１９９０年、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　４６：ｐ．２０５９－２０６８）の教示と国際公開第ＧＢ９２／０１５８６号とを改作して調製できる。
【０３８８】
チオスルホネート化合物は、Ｐａｇｅら（１９９０年、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ４６：ｐ．２０５９－２０６８）の教示と国際公開第ＧＢ９１／００２７０号とを改作して調製できる。
【０３８９】
好ましい調製物は、以下の本分にも示されている。
【実施例】
【０３９０】
ここで本発明は、以下の添付の図面を参照にしてのみの実施例によりさらに詳細に記載する。
【０３９１】
ここに本発明は、実施例によってのみ記載する。しかしながら、実施例はまた、本発明の好ましい化合物、ならびにそれらを作製する好ましい経路およびそれらの調製における有用な中間体を提供していることを解すべきである。
【０３９２】
（合成）
以下のスキームに従った。
【０３９３】
２－置換１７－アルケニルスルファメート類の合成
【０３９４】

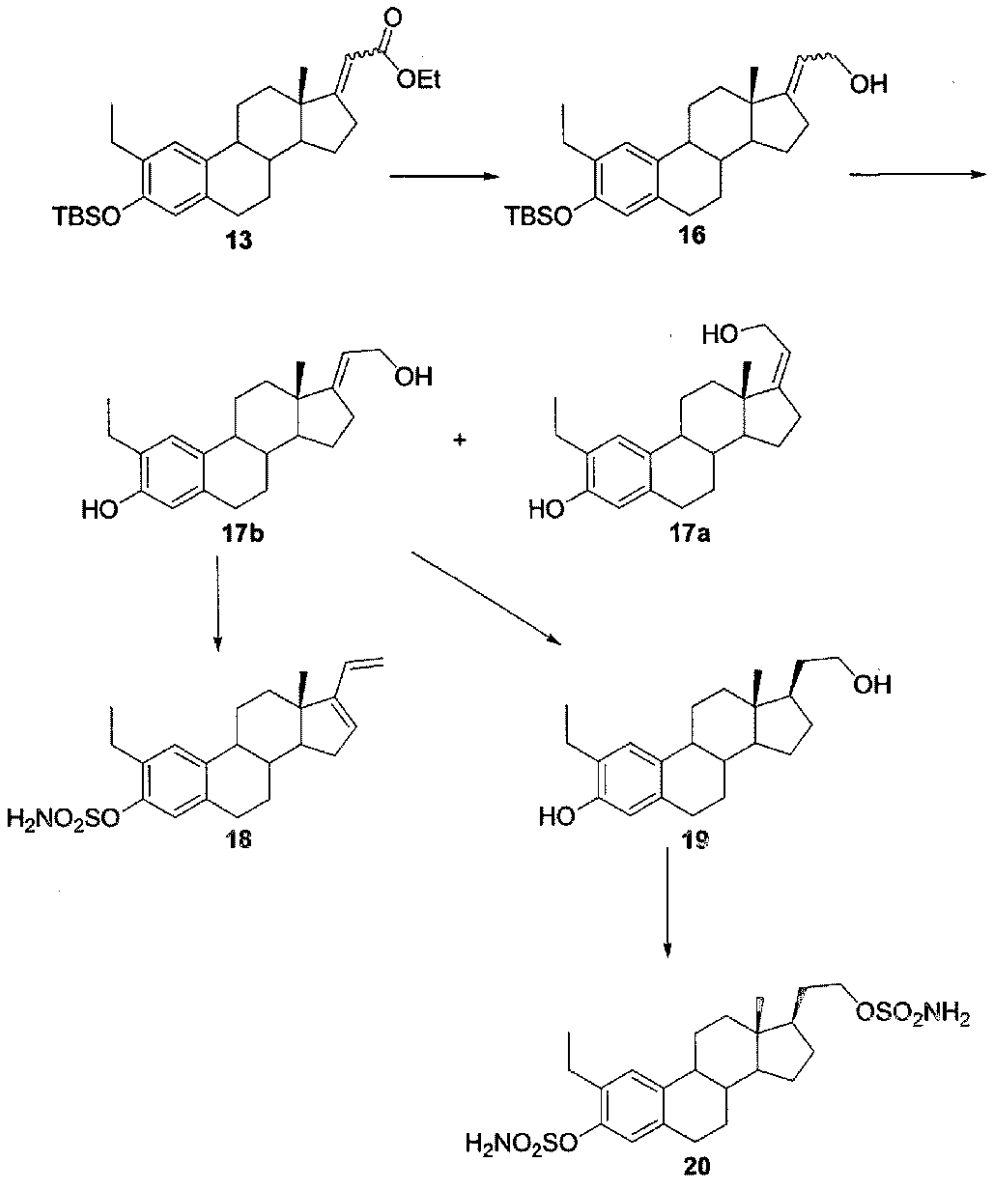
【化２５】



１７－アルケニルエステル官能基の変換

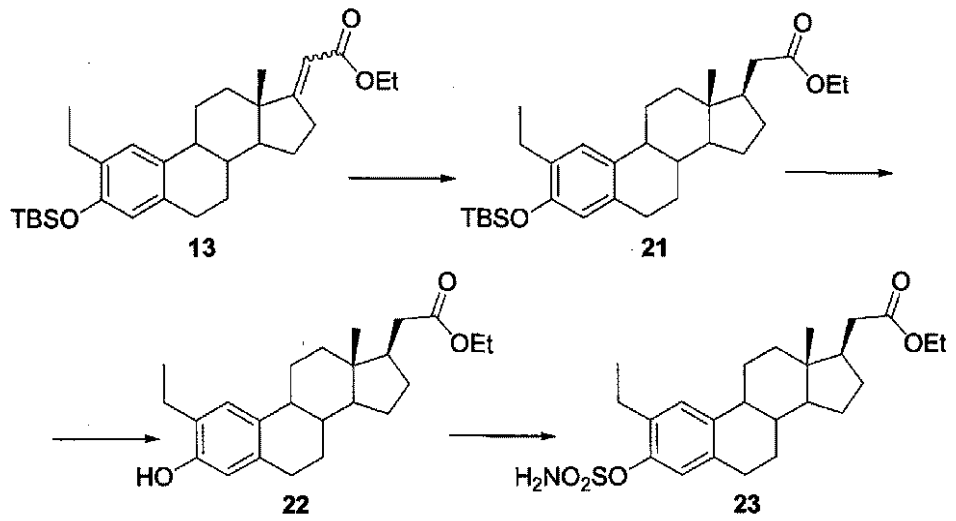
【０３９５】

【化２６】


O
OEt
TBSO
13
OH
TBSO
16
OH
HO
17b
+
HO
HO
17a
H2NO2SO
18
OH
HO
19
OSO2NH2
H2NO2SO
20

【０３９６】

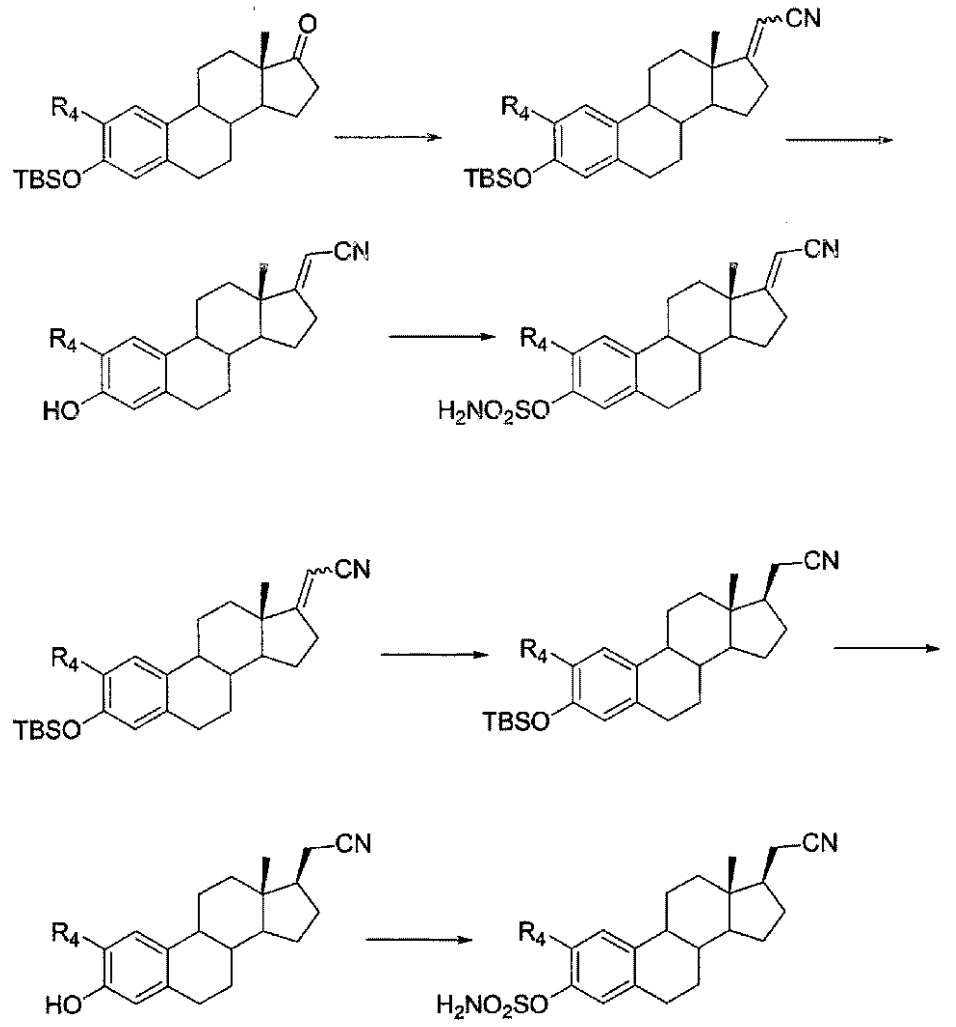
【化２７】



ニトリル官能化ＥＭＡＴＥＳの合成

【０３９７】

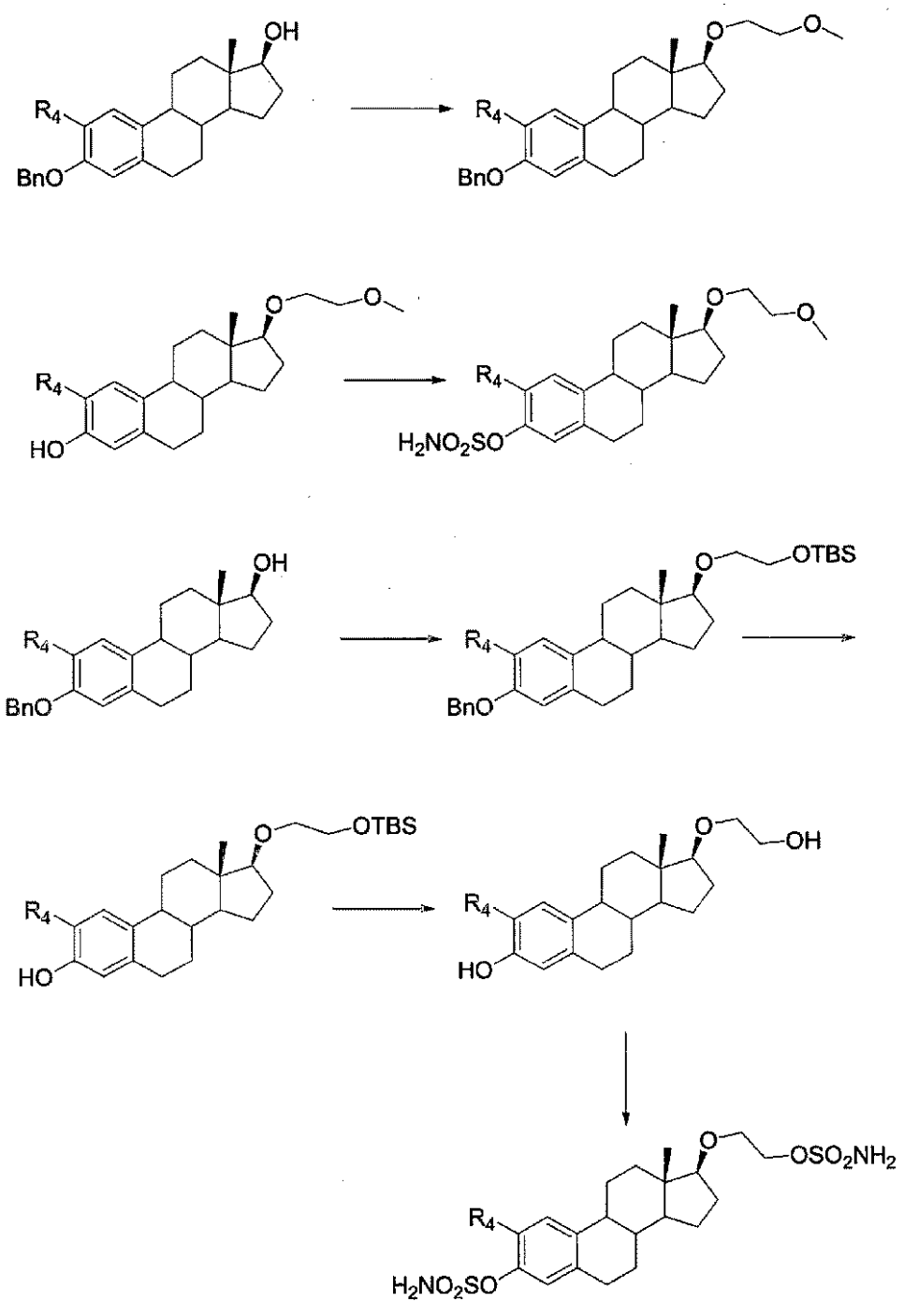
【化２８】



１７－アルキル－ＥＭＡＴＥ

【０３９８】

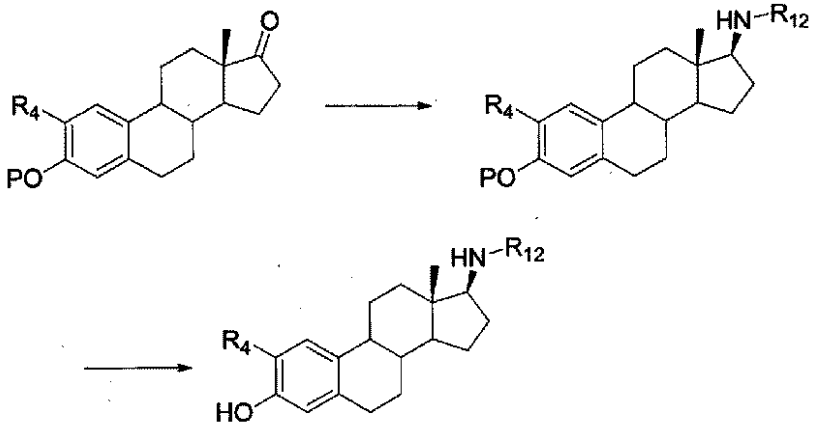
【化２９】



１７－アミノエストロゲン

【０３９９】

【化３０】



であって、式中Ｐは保護基である。

【０４００】

（手順Ａ）

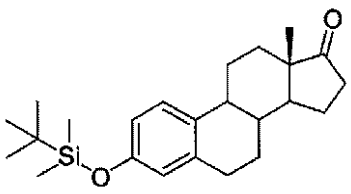
０．７４５Ｍトルエン溶液の塩化スルファモイル（６８０μｌ、０．５０７ｍｍｏｌ）を減圧濃縮（３０℃以下の水溶温度）し、ＤＭＡ（１．５ｍｌ）の添加前に氷浴で冷却した。次に適切なフェノール（０．２５３ｍｍｏｌ）を加え、この反応液を室温に一晩放置した。水を加え、混合物を酢酸エチル（３ｘ１０ｍｌ）で抽出した。有機フラクションを合わせて、水（５ｘ１０ｍｌ）とブライン（１０ｍｌ）とで洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、減圧濃縮した。

【０４０１】

エストロン３－Ｏ－ｔ－ブチルジメチルシリルエーテル　１

【０４０２】

【化３１】



（手順Ｂ）

エストロン（１０ｇ、３７ｍｍｏｌ）、イミダゾール（６．４ｇ、９４ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（６．７ｇ、４４．４ｍｍｏｌ）を、ジメチルホルムアミド（１３０ｍｌ）に溶解し、窒素下室温で一晩攪拌した。水を加え、混合物をジクロロメタン（３ｘ１００ｍｌ）で抽出した。有機フラクションを合わせて、水（２ｘ１００ｍｌ）とブライン（１０ｍｌ）とで洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、減圧濃縮した。

【０４０３】

エタノールからの再結晶により、保護エストロンを白色針状晶（１１．３４ｇ、２９．６ｍｍｏｌ、８０％）として得た。ｍ．ｐ．１７２～１７３℃（文献値ｍ．ｐ．１７０～１７２℃）。

【０４０４】

【化３２】

δ_H ($CDCl_3$) 0.19 [6 H, s, $Si(CH_3)_2$)], 0.91 (3 H, s CH_3), 0.98 [9 H, s, $C(CH_3)_3$], 1.36-1.68 (5 H, m, アルキル H), 1.90- 2.55 (7 H, m, アルキル H), 2.82-2.88 (2 H, m, アルキル H), 6.57 (1 H, d, *J* = 2.3, ArH-4), 6.62 (1 H, dd, *J* = 8.6, 2.3, ArH-2), 7.12 (1 H, d, *J* = 8.6, ArH-1).

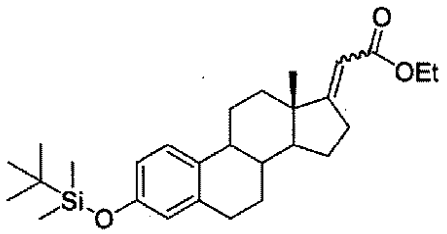
ｍ．ｐ．：Ｆｅｖｉｇら、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．５２：１９８７年、ｐ．２４７－２５１。

【０４０５】

［３－（ｔ－ブチル－ジメチル－シラニルオキシ）－１３－メチル－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イリデン］－酢酸エチルエステル　２

【０４０６】

【化３３】



（手順Ｃ）

乾燥ＴＨＦ（１５ｍｌ）中、水素化ナトリウム（５２０ｍｇ、１７．４ｍｍｏｌ）を、この固体の全てが溶解するまで窒素下、室温で攪拌した。トリエチルホスホノアセテート（３．２０ｇ、２．８４ｍｌ、７．１４ｍｍｏｌ）を加え、１０分間攪拌してから、ＴＢＳエストロン１（２ｇ、５．２ｍｍｏｌ）を添加した。生じた混合物を一晩加熱還流した。水を加え、混合物を酢酸エチル（３ｘ５０ｍｌ）で抽出した。有機フラクションを合わせて、水（２ｘ５０ｍｌ）とブライン（１０ｍｌ）とで洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、減圧濃縮した。

【０４０７】

フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2ヘキサン：酢酸エチル９：１）により、２種の異性体混合物を白色結晶性固体（１．７３ｇ、３．７７ｍｍｏｌ、７３％）として得た。この異性体比は、ＮＭＲから５：１であることを決定した。ｍ／ｚ（EI^+）４５４（M^+、５０％）、３９７（９０％）、８２．９（１００％）。ＨＲＭＳ（FAB^+）$C_{28}H_{42}O_3Si$に関する理論値４５４．２９０３、実測値４５４．２９１０。

【０４０８】

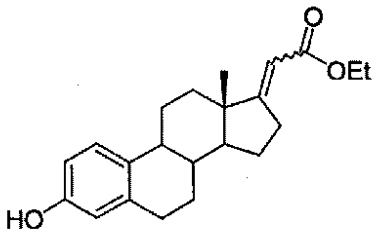
方法：Ｅｗｅｒｓら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ、５４：１９９８年、ｐ．４２７７－４２８２。

【０４０９】

（３－ヒドロキシ－１３－メチル－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イリデン）－酢酸エチルエステル　３

【０４１０】

【化３４】



（手順Ｄ
ＴＢＳエーテル２（１００ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ中１Ｍフッ化テトラ－ブチルアンモニウム（３００μｌ、０．３００ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（５ｍｌ）を、窒素下、室温で２時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチル（３ｘ５ｍｌ）で抽出した。有機フラクションを合わせて、水（２ｘ５ｍｌ）とブライン（５ｍｌ）とで洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、減圧濃縮した。

【０４１１】

フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2ヘキサン：酢酸エチル９：１）により、２種の異性体混合物を白色結晶性固体（７４ｍｇ、０．２１８ｍｍｏｌ、９９％）として得た。ｍ．ｐ．１１８～１２０℃。この異性体比は、ＮＭＲから５：１であることを決定した。

【０４１２】

【化３５】

δ_H ($CDCl_3$) 0.86 (3 H, s, CH_3), 1.30 (3 H, t, J = 7.0, CH_3), 1.41-2.91 (15 H, m, アルキル H), 4.17 (2 H, q, J = 7.0), 5.20 (1 H, s, OH), 5.59 (1 H, t, J = 2.3, オレフィン H), 6.58 (1 H, d, J = 2.7, ArH-4), 6.64 (1 H, dd, J = 8.2, 2.7, ArH-2), 7.15 (1 H, d, J = 8.2, ArH-1); m/z (FAB^+) 341.1 [$(MH)^+$, 100 %];

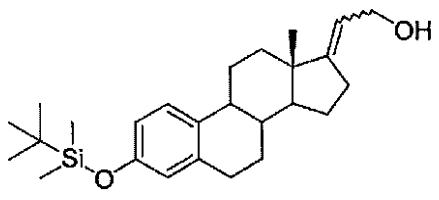
ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）$C_{22}H_{28}O_3$＋Ｈに関する理論値３４１．２１１６、実測値３４１．２１１１。

【０４１３】

２－［３－（ｔ－ブチル－ジメチル－シラニルオキシ）－１３－メチル－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イリデン］－エタノール　４

【０４１４】

【化３６】



（手順Ｅ）
ＴＢＳエーテル２（３００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍｌ）溶液に、トルエン中１．５Ｍ水素化ジイソブチルアンモニウム溶液（１ｍｌ、１．５ｍｍｏｌ）を、窒素下、－７８℃で加えた。この溶液を０℃に温め、１．５時間攪拌した。メタノールと水を０℃で加え、溶液を室温に温めて３０分間攪拌した。濁った溶液を酢酸エチル（３ｘ１

０ｍｌ）で抽出し、有機フラクションを合わせて、水（２ｘ１０ｍｌ）とブライン（１０ｍｌ）とで洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、減圧濃縮した。

【０４１５】

生じた白色固体（１７９ｍｇ、０．４３４ｍｍｏｌ、６６％）をさらに精製せずに用いた。ｍ．ｐ．１２８～１３０℃（文献値ｍ．ｐ．１２８～１３０℃）。

【０４１６】

【化３７】

δ_H ($CDCl_3$) 0.18 [6 H, s, $Si(CH_3)_2$)], 0.81 (3 H, s CH_3), 0.98 [9 H, s, $C(CH_3)_3$], 1.03-1.61 (7 H, m, アルキル H), 1.74-1.97 (3 H, m, アルキル H), 2.16-2.42 (3 H, m, アルキル H), 2.75-2.86 (2 H, m, アルキル H), 4.07-4.23 (2 H, m, CH_2OH), 5.26-5.31(1 H, m, オレフィン H), 6.55 (1 H, d, *J* = 2.3, ArH-4), 6.61 (1 H, dd, *J* = 8.6, 2.3, ArH-2), 7.13 (1 H, d, *J* = 8.6, ArH-1)。

この異性体比は、ＮＭＲから８：１であることを決定した。ｍ／ｚ（ＦＡＢ$^+$）４１２．１（M^+、７％）、７３．０（１００％）、１４７（３５％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）$C_{26}H_{40}O_2Si$に関する理論値４１２．２７９８、実測値４１２．２７７８。

方法：Ｔａｎａｂｅら、米国特許第６，２８１，２０５号Ｂ１、２００１年。抗エストロゲンステロイド類および関連薬学的組成物および使用方法。

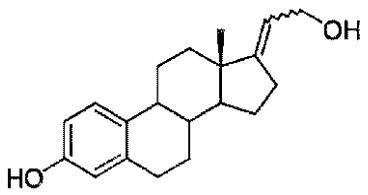
ｍ．ｐ．：Ｅｗｅｒｓら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ、５４：１９９８年、ｐ．４２７７－４２８２。

【０４１７】

１７－（２－ヒドロキシ－エチリデン）－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン］－３－オール　５

【０４１８】

【化３８】



本反応は、アリルアルコール４（１７９ｍｇ、４３４ｍｍｏｌ）に対し、手順Ｄに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2ヘキサン：酢酸エチル４：１）により、２種の異性体混合物を白色粉末（７４ｍｇ、０．２１８ｍｍｏｌ、９９％）として得た。ｍ．ｐ．２００～２０２℃。

【０４１９】

【化３９】

δ_H ($CDCl_3$) 0.81 (3 H, s, CH_3), 1.13-1.56 (7 H, m, アルキル H), 1.82-1.98 (3 H, m, アルキル H), 2.16-2.43 (3 H, m, アルキル H), 2.82-2.87 (2 H, m, アルキル H), 5.27-5.32 (2 H, m, CH_2OH), 4.53 (1 H, s, OH), 5.27-5.32 (1 H, m, オレフィン H), 6.56 (1 H, d, J = 2.3, ArH-4), 6.63 (1 H, dd, *J* = 8.6, 2.3, ArH-2), 7.17 (1 H, d, *J* = 8.6, ArH-1);

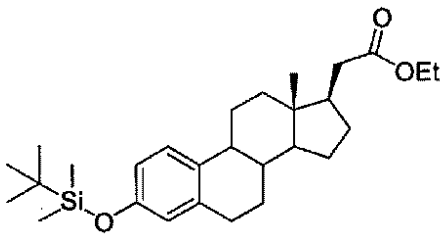
ｍ／ｚ（ＦＡＢ$^+$）２９８．１（M^+、７５％）、２８１．１（１００％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）$C_{20}H_{26}O_2$に関する理論値２９８．１９３３、実測値２９８．１９３５。

【０４２０】

［３－（ｔ－ブチル－ジメチル－シラニルオキシ）－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル］－酢酸エチルエステル　６

【０４２１】

【化４０】



（手順Ｆ）

エステル２（３００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）および５％パラジウム－炭酸カルシウム（１７ｍｇ）のエタノール（５ｍｌ）溶液を、水素雰囲気下で一晩攪拌した。反応混合物をセライトベッドを通してろ過し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。

【０４２２】

フラッシュカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$ヘキサン：酢酸エチル４：１）により、還元生成物を白色結晶性固体（２３３ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、７７％）として得た。ｍ．ｐ．６４～６６℃。

【０４２３】

【化４１】

δ_H ($CDCl_3$) 0.18 [6 H, s, $Si(CH_3)_2$)], 0.64 (3 H, s CH_3), 0.97 [9 H, s, $C(CH_3)_3$], 1.27 (3 H, t, J = 7.4, CH_3), 1.30-1.56 (5 H, m, アルキル H), 1.73-2.42 (9 H, m, アルキル H), 2.79-2.82 (2 H, m, アルキル H), 4.13 (2 H, q, J = 7.4, CH_2), 6.54 (1 H, d, J = 2.7, ArH-4), 6.60 (1 H, dd, J = 8.6, 2.7, ArH-2), 7.11 (1 H, d, J = 8.6, ArH-1);

ｍ／ｚ（ＦＡＢ$^+$）４５６．１（Ｍ$^+$、１００％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）$C_{28}H_{44}O_3Si$に関する理論値４５６．３０６０、実測値４５６．３０４１。

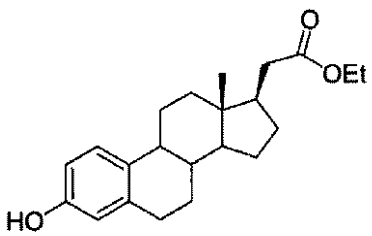
方法：Ｔａｎａｂｅら、米国特許第６，２８１，２０５号Ｂ１、２００１年。抗エストロゲンステロイド類および関連薬学的組成物および使用方法。

【０４２４】

（３－ヒドロキシ－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル）－酢酸エチルエステル　７

【０４２５】

【化４２】



本反応は、エステル６（１００ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ｄに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$ヘキサン：酢酸エチ

ル４：１）により、フェノール７を灰白色針状晶（５６ｍｇ、０．１６４ｍｍｏｌ、７８％）として得た。ｍ．ｐ．１２６～１２８℃。

【０４２６】

【化４３】

δ_H ($CDCl_3$) 0.63 (3 H, s CH_3), 1.27 (3 H, t, J = 7.0, CH_3), 1.30-2.43 (14 H, m, アルキル H), 2.78-2.84 (2 H, m, アルキル H), 4.13 (2 H, q, J = 7.0, CH_2), 4.60 (1 H, s, OH), 6.56 (1 H, d, J = 2.7, ArH-4), 6.62 (1 H, dd, J = 8.2, 2.7, ArH-2), 7.14 (1 H, d, J = 8.2, ArH-1).

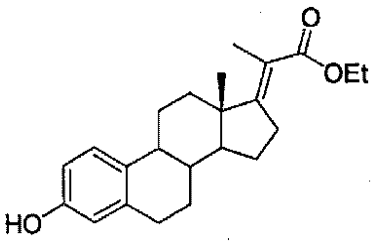
ｍ／ｚ（ＦＡＢ$^+$）３４２．１（Ｍ$^+$、１００％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）$C_{22}H_{30}O_3$に関する理論値３４２．２１９５、実測値３４２．２２０１。

【０４２７】

２－（３－ヒドロキシ－１３－メチル－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イリデン）－プロピオン酸エチルエステル　８

【０４２８】

【化４４】



本反応は、ＴＢＳエストロン１（１ｇ、２．６ｍｍｏｌ）および２－ホスホノプロピオン酸（１．７ｇ、１．５３ｍｌ、７．１４ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ｃに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2ヘキサン：酢酸エチル９：１）により、単一異性体の脱保護生成物８を白色粉末（１７０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１８％）として得た。ｍ．ｐ．１１３～１１５℃。

【０４２９】

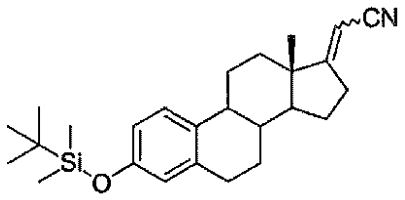
【化４５】

δ_H ($CDCl_3$) 0.91 (3 H, s CH_3), 1.40 (3 H, t, J = 6.6, CH_3), 1.43-1.68 (7 H, m, アルキル H), 1.91- 2.28 (6 H, m,アルキル H), 2.37-2.42 (2 H, m,アルキル H), 2.87-2.91 (2 H, m, CH_2), 4.00(2 H, q, J =7.0, CH_2),6.64 (1 H, d, J = 2.7, ArH-4), 6.71 (1 H, dd, J = 8.6, 2.7, ArH-2), 7.19 (1 H, d, J = 8.6, ArH-1)。

［３－（ｔ－ブチル－ジメチル－シラニルオキシ）－１３－メチル－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イリデン］－アセトニトリル　９

【０４３０】

【化４６】



本反応は、ＴＢＳエストロン１（５ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）およびジエチル（シアノメ

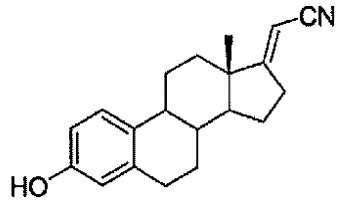
チル）ホスホネート（４．０２ｇ、４．４ｍｌ、２２．７ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ｃに記載されたとおり実施した。後処理後の粗製反応混合物のＴＬＣおよび^{1}Ｈ　ＮＭＲは、出発物質はもはや存在せず、生成物は、２種の異性体が９：１比の混合物であることを示した。この混合物をさらに精製せずに用いた。

【０４３１】

（３－ヒドロキシ－１３－メチル－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イリデン）－アセトニトリル　１０

【０４３２】

【化４７】



本反応は、シリルエーテル９（１００ｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ｄに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2ヘキサン：酢酸エチル４：１）により、単一異性体のフェノール１０を白色粉末（５３ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、７３％）として得た。ｍ．ｐ．２６４～２６６℃。

【０４３３】

【化４８】

δ_H (DMSO) 0.84 (3 H, s CH_3), 1.24-1.50 (8 H, m,アルキルH), 1.82-1.87 (2 H, m,アルキルH), 1.93-1.97 (1 H, m, アルキルH), 2.09-2.16 (1 H, m,アルキルH), 2.18-2.34 (1 H, m,アルキルH), 2.66- 2.77 (2 H, m, アルキルH), 5.37 (1 H, m, オレフィンH), 6.44 (1 H, d, *J* = 2.64, ArH-4), 6.51 (1 H, dd, *J* = 8.2, 2.6, ArH-2), 7.06 (1 H, d, *J* = 8.2, ArH-1), 9.02 (1 H, s, OH);

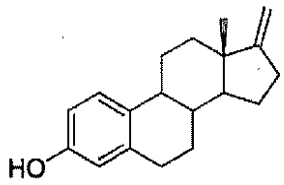
ｍ／ｚ（ＦＡＢ$^{+}$）２９３．１（Ｍ$^{+}$、１００％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^{+}$）$C_{20}H_{23}ON$に関する理論値２９３．１７８０、実測値２９３．１７８３。

【０４３４】

１３－メチル－１７－メチレン－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール　１１

【０４３５】

【化４９】



カリウムｔ－ブトキシド（２２０ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を、乾燥ＴＨＦ（５ｍｌ）に加え、１０分間攪拌し、その塩の溶解を完了した。臭化メチルトリメチルホスホニウム（７００ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を、この明黄色溶液にシリンジを経て滴下により加えた。室温で２時間攪拌後、反応液を一晩加熱攪拌した。反応を冷却し、水（１０ｍｌ）を加え、混合物を酢酸エチル（３ｘ１０ｍｌ）を用いて抽出した。有機フラクションを合わせて、水（２ｘ１０ｍｌ）とブライン（１０ｍｌ）とで洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、減圧濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2ヘキサン：酢酸エチル９：１）およびトルエン／ヘキサンからの再結晶により、アルケン１１を白色結晶性固体（

５３ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ、１１％）として得た。ｍ．ｐ．１３０～１３２℃（文献値ｍ．ｐ．１３４～１３７℃）。

【０４３６】

【化５０】

δ_H ($CDCl_3$) 0.82 (3 H, s CH_3), 1.20-1.62 (6 H, m, アルキル H), 1.78-1.85 (1 H, m, アルキル H), 1.90-1.99 (2 H, m, アルキル H), 2.16-2.38 (3 H, m, アルキルH), 2.50-2.59 (1 H, m, アルキルH), 2.78-2.92 (2 H, m, アルキルH), 4.50 (1 H, s, OH), 4.67 (2H, t, J = 2.0, オレフィン H), 6.57 (1 H, d, J = 2.7, ArH-4), 6.63 (1 H, dd, J = 8.6, 2.7, ArH-2), 7.17 (1 H, d, J = 8.6, ArH-1)。

方法：Ｗｉｌｌｉａｍｓ、アルケン類の調製、オックスフォード大学プレス、１９９６年、ｐ．３２。

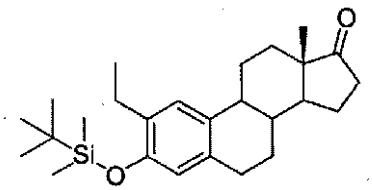
ｍ．ｐ．：Ｆｏｒｃｅｌｌｅｓｅら、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．４６：１９８１年、ｐ．３３２６－３３２８。

【０４３７】

３－（ｔ－ブチル－ジメチル－シラニルオキシ）－２－エチル－１３－メチル－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－オン　１２

【０４３８】

【化５１】



本反応は、２－エチルエストロン１（４ｇ、１３．４ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ｂに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2ヘキサン：酢酸エチル９：１）により、シリルエーテル１２を白色結晶性固体（５．０２ｇ、１２．２ｍｍｏｌ、９１％）として得た。

【０４３９】

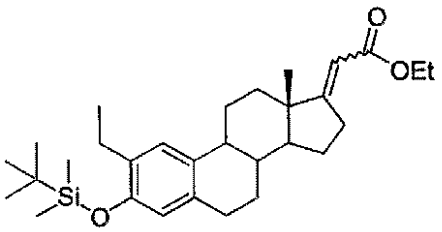
【化５２】

δ_H ($CDCl_3$) 0.24 [6H, s, $Si(CH_3)_2$)], 0.98 (3H, s, CH_3), 1.01 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 1.17 (3H, t, J = 7.8, CH_3), 1.40-1.66 (6H, m, アルキル H), 1.94-2.52 (7H, m, アルキル H), 2.57 (2H, q, J= 7.8, CH_2), 2.82-2.86 (2H, m, アルキルH), 6.50 (1H, s, ArH), 7.06 (1H, s, ArH)。

［３－（ｔ－ブチル－ジメチル－シラニルオキシ）－２－エチル－１３－メチル－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イリデン］－酢酸エチルエステル　１３

【０４４０】

【化５３】



本反応は、シリルエーテル１２（４１２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）およびトリエチルホスホノアセテート（２７１ｍｇ、２４０μｌ、１．２ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ｃに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2ヘキサン：酢酸エチル１９：１）により、２種の異性体１３を無色油（２９０ｍｇ、０．６０２ｍｍｏｌ、６０％）として得た。この異性体比は、^1H ＮＭＲから６：１であることを決定した。

【０４４１】

【化５４】

δ_H ($CDCl_3$) 0.22 [6 H, s, $Si(CH_3)_2$)], 0.97 (3 H, s CH_3), 1.00 [9 H, s, $C(CH_3)_3$], 1.17 (3 H, t, J = 7.8, CH_3), 1.29 (3 H, t, J = 7.0, CH_3), 1.59-2.44 (11 H, m, アルキルH), 2.56 (2 H, q, J = 7.8, CH_2), 2.76-2.92 (4 H, m, アルキル H), 4.15 (2 H, q, J = 7.0, CH_2), 5.62 (1 H, t, J = 2.0, オレフィン H), 6.48 (1 H, s, ArH), 7.06 (1 H, s, ArH);

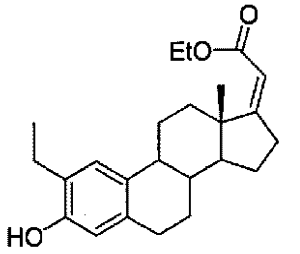
ｍ／ｚ（ＦＡＢ$^+$）４８２．１（Ｍ$^+$、９０％）、７３．０（１００％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）$C_{30}H_{46}O_3Si$に関する理論値４８２．３２１６、実測値？？。

【０４４２】

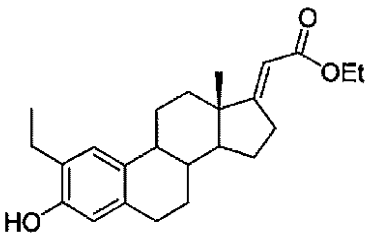
Ｚ－およびＥ－（２－エチル－３－ヒドロキシ－１３－メチル－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イリデン）－酢酸エチルエステル　１４ａおよび１４ｂ

【０４４３】

【化５５】



14a



14b

本反応は、エステル１３（２９０ｍｇ、０．６３９ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ｄに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2ヘキサン：酢酸エチル１９：１）により、Ｚ異性体１４ａを白色粉末（２８ｍｇ、０．０７５７ｍｍｏｌ、１２％）として得た。ｍ．ｐ．１５７～１５９℃。

【０４４４】

【化５６】

δ_H ($CDCl_3$) 1.04 (3 H, s CH_3), 1.22 (3 H, t, J = 7.4, CH_3), 1.29 (3 H, t, J = 7.0, CH_3),1.35-2.48 (13 H, m, H), 2.60 (2 H, q, J = 7.4, CH_2), 2.78-2.84 (2 H, m, アルキル H), 4.09-4.12 (2 H, m, CH_2), 4.46 (1 H, s, OH), 5.68 (1 H, t, J = 2.0, オレフィン H), 6.50 (1 H, s, ArH), 7.04 (1 H, s, ArH);

m／z（ＦＡＢ$^+$）３６８．１（M$^+$、１００％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）$C_{24}H_{32}O_3$に関する理論値３６８．２３５１、実測値３６８．２３６４。

【０４４５】

さらなる溶出により、Ｅ異性体１４ｂを淡黄色油（１８４ｍｇ、０．４９７ｍｍｏｌ、７８％）として得た。

【０４４６】

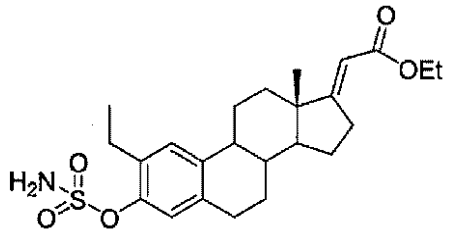
【化５７】

δ_H ($CDCl_3$) 0.86 (3 H, s CH_3), 1.23 (3 H, t, J = 7.4, CH_3), 1.29 (3 H, t, J = 7.0, CH_3), 1.33 -2.45 (11 H, m,アルキル H), 2.60 (2 H, q, J = 7.4, CH_2), 2.74-2.91 (4 H, m,アルキルH), 4.15 (2 H, q, J = 7.0, CH_2), 4.52 (1 H, s, OH), 5.59 (1 H, t, J = 2.3, オレフィン H), 6.51 (1 H, s, ArH), 7.06 (1 H, s, ArH)。

（２－エチル－１３－メチル－３－スルファモイルオキシ－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イリデン］－酢酸エチルエステル　１５

【０４４７】

【化５８】



本反応は、エステル１４ｂ（１３２ｍｇ、０．３５７ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ａに記載されたとおり実施した。分取ＨＰＬＣにより、スルファメート１５を白色固体（２８ｍｇ、０．０７５７ｍｍｏｌ、２１％）として得た。

【０４４８】

【化５９】

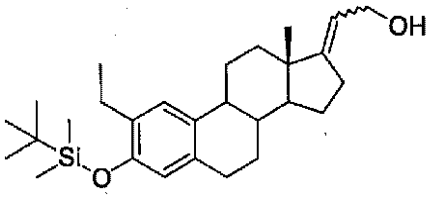
δ_H (d_6-アセトン) 0.91 (3 H, s CH_3), 1.18 (3 H, t, J = 7.7, CH_3), 1.23 (3 H, t, J = 7.2, CH_3), 1.28-1.65 (6 H, m, アルキル H), 1.86-2.08 (5 H, m, アルキル H), 2.24- 2.34 (1 H, m, アルキル H), 2.47-2.54 (1 H, m, アルキル H), (2 H, q, J = 7.7, CH_2), 2.81-2.89 (2 H, m, アルキル H), 4.10 (2 H, q, J = 7.2, CH_2), 5.56 (1 H, t, J = 2.5, オレフィン H), 7.09 (1 H, s, ArH), 7.26 (1 H, s, ArH).

。

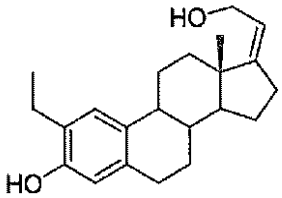
【０４４９】

２－［３－（ｔ－ブチル－ジメチル－シラニルオキシ）－２－エチル－１３－メチル－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドロ－シクロペンタ［ａ

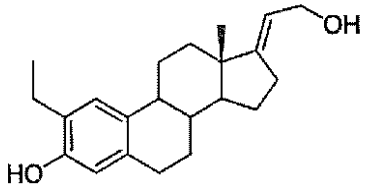
］フェナントレン－１７－イリデン］－エタノール　１６
【０４５０】
【化６０】



本反応は、エステル１４ｂ（４１２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ｅに記載されたとおり実施した。ＴＬＣおよび^{1}Ｈ　ＮＭＲの双方は、出発物質が存在していないことを示し、生成物ビニルアルコール１６は、さらに精製せずに用いた。
【０４５１】
Ｚ－およびＥ－２－エチル－１７－（２－ヒドロキシ－エチリデン）－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール　１７ａおよび１７ｂ
【０４５２】
【化６１】



17a



17b

本反応は、ビニルアルコール１６（５２０ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ｄに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2ヘキサン：酢酸エチル１９：１）により、Ｚ－フェノール１７ａを白色粉末（２７ｍｇ、０．０８３１ｍｍｏｌ、７％）として得た。ｍ．ｐ．２０５～２０７℃。
【０４５３】
【化６２】

δ_H ($CDCl_3$) 0.93 (3 H, s CH_3), 1.23 (3 H, t, J = 7.4, CH_3), 1.26-1.61 (5 H, m, アルキル H), 1.72-1.79 (2 H, m, アルキル H), 1.89-1.92 (1 H, m, アルキル H), 2.18-2.39 (4 H, m, アルキル H), 2.47- 2.53 (1 H, m, アルキル H), 2.60 (2 H, q, J = 7.4, CH_2), 2.74-2.87 (2 H, m, アルキル H), 4.21 (1 H, dd, J = 7.0, 12.1, CHOH), 4.35 (1 H, dd, J = 12.1, 7.0, CHOH), 4.62 (1 H, s, OH), 5.33- 5.37 (1 H, m, オレフィン H), 6.50 (1 H, s, ArH), 7.04 (1 H, s, ArH);

ｍ／ｚ（ＦＡＢ$^{+}$）３２６．１（Ｍ$^{+}$、１００％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^{+}$）$C_{22}H_{30}O_2$に関する理論値３２６．２２４６、実測値３２６．２２５９。
【０４５４】
さらなる溶出により、Ｅ－フェノール１７ｂを白色粉末（２４５ｍｇ、０．７５４ｍｍｏｌ、６４％）として得た。ｍ．ｐ．１６９～１７１℃。
【０４５５】

【化６３】

δ_H ($CDCl_3$) 0.79 (3 H, s CH_3), 1.21 (3 H, t, J = 7.4, CH_3), 1.27-1.61 (5 H, m, アルキル H), 1.74-1.97 (3 H, m, アルキル H), 2.20-2.48 (5 H, m, アルキル H), 2.59 (2 H, q, J = 7.4, CH_2), 2.77-2.83 (2 H, m, アルキル H), 4.11-4.60 (2 H, m, CH_2OH), 4.50 (1 H, s, OH), 5.26-5.37 (1 H, m, オレフィン H), 6.48 (1 H, s, ArH), 7.06 (1 H, s, ArH);

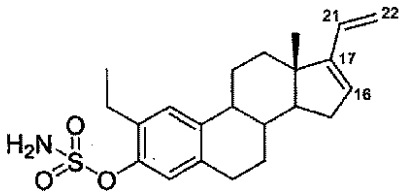
ｍ／ｚ（ＦＡＢ$^+$）３２６．１（Ｍ$^+$、５０％）、７３．０（１００％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）$C_{22}H_{30}O_2$に関する理論値３２６．２２４６、実測値３２６．２２５６。

【０４５６】

スルファミン酸２－エチル－１３－メチル－１７－ビニル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５－オクタヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イルエステル　１８

【０４５７】

【化６４】



本反応は、１７ｂ（６５ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ａに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2　$CHCl_3$）により、スルファメート１８を無色油（３６ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ、４７％）として得た。

【０４５８】

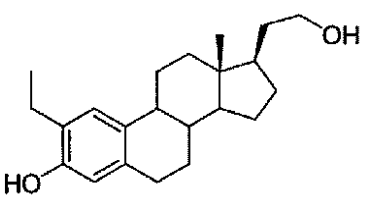
【化６５】

δ_H ($CDCl_3$) 0.91 (3 H, s CH_3), 1.21 (3 H, t, J = 7.4, CH_3), 1.27-1.55 (2 H, m, アルキル H), 1.61-1.73 (4 H, m, アルキル H), 1.85-2.07 (2 H, m, アルキル H), 2.18 -2.39 (4 H, m, アルキル H), 2.69 (2 H, q, J = 7.4, CH_2), 2.83-2.92 (2 H, m, アルキル H), 4.88-4.97 (1 H, m, オレフィン H-16), 4.99 (2 H, s NH_2), 5.35 (1 H, d, J = 18.0, オレフィン H-22), 5.73 (1 H, br s, オレフィン H-22), 6.32 (1 H, dd, J = 18.0, 11.4, オレフィン H-21), 7.10 (1 H, s, ArH), 7.18 (1 H, s, ArH)。

２－エチル－１７－（２－ヒドロキシ－エチル）－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール　１９

【０４５９】

【化６６】

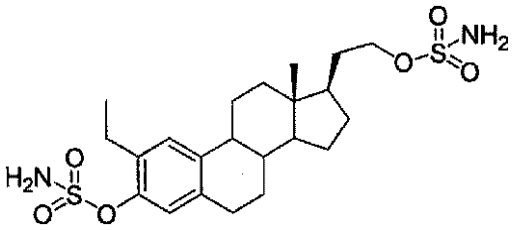


本反応は、ビニルアルコール１６（７６ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ｆに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2ヘキサン：酢酸エチル５：１）により、ジオール１９を白色粉末（５１ｍｇ、０．１５５ｍｍｏｌ、６７％）として得た。ｍ．ｐ．１６２～１６４℃。

【０４６０】
【化６７】

δ_H ($CDCl_3$) 0.63 (3 H, s CH_3), 1.22 (3 H, t, J = 7.4, CH_3), 1.24-1.50 (10 H, m, アルキル H), 1.72- 1.88 (4 H, m, アルキル H), 2.15- 2.32 (2 H, m, アルキル H), 2.59 (2 H, q, J = 7.4, CH_2), 2.76-2.81 (2 H, m, アルキル H), 3.61-3.75 (2 H, m, CH_2OH), 5.0 (1 H, s, OH), 6.49 (1 H, s, ArH), 7.05 (1 H, s, ArH); δ_C ($CDCl_3$) 12.6 (CH_3), 14.4 (CH_3), 23.0 (CH_2), 24.4 (CH_2), 26.5 (CH_2), 27.9 (CH_2), 28.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 33.7 (CH_2), 37.8 (CH_2), 38.9 (CH), 42.5 (C), 44.2 (CH), 47.2 (CH), 54.7 (CH), 62.7 (CH_2), 115.2 (CH), 126.3 (CH), 127.1 (C), 132.8 (C), 135.5 (C), 151.1 (C).

ｍ／ｚ（ＦＡＢ$^+$）３２８．１（Ｍ$^+$、１００％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）$C_{22}H_{32}O_2$に関する理論値３２８．２４０２、実測値３２８．２４０７。
【０４６１】
スルファミン酸２－エチル－１３－メチル－１７－（２－スルファモイルオキシ－エチル）－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５－オクタヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イルエステル　２０
【０４６２】
【化６８】

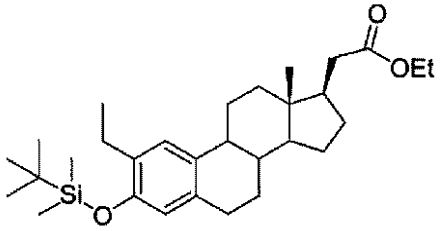


本反応は、ジオール１９（３５ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ａに記載されたとおり実施した。分取ＨＰＬＣにより、スルファメート２０を白色固体（２８ｍｇ、０．０５７６ｍｍｏｌ、５４％）として得た。
【０４６３】
【化６９】

δ_H (d_6- アセトン) 0.69 (3 H, s CH_3), 1.18 (3 H, t, J = 7.4, CH_3), 1.29- 1.62 (10 H, m, アルキル H), 1.76-1.42 (6 H, m, アルキル H), 1.70 (2 H, q, J = 7.4, CH_2), 2.80-2.84 (2 H, m, アルキル H), 4.16-4.18 (2 H, m, CH_2), 6.63 (2 H, s, NH_2), 7.09 (1 H, s, ArH), 7.13 (2 H, s, NH_2), 7.24 (1 H, s, ArH);

ｍ／ｚ（ＦＡＢ－）４８５．１［（Ｍ－Ｈ）$^+$、１００％］；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）$C_{22}H_{34}O_6N_2S_2$に関する理論値４８６．１８５８、実測値４８６．１８５４。
【０４６４】
［３－（ｔ－ブチル－ジメチル－シラニルオキシ）－２－エチル－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル］－酢酸エチルエステル　２１
【０４６５】

【化７０】



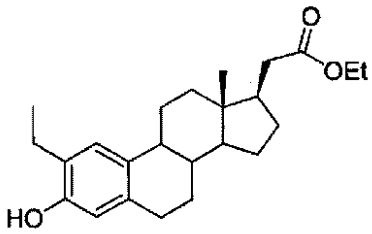
本反応は、エステル１３（１００ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ｆに記載されたとおり実施した。^{1}Ｈ　ＮＭＲは、出発物質が存在していないことを示し、生成物エステル２１は、さらに精製せずに用いた。

【０４６６】

（２－エチル－３－ヒドロキシ－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル）－酢酸エチルエステル　２２

【０４６７】

【化７１】



本反応は、エステル２１（６６ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ｄに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2ヘキサン：酢酸エチル１９：１）により、飽和エステル２２を無色油（３８ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ、７１％）として得た。

【０４６８】

【化７２】

δ_H ($CDCl_3$) 0.63 (3 H, s CH_3), 1.22 (3 H, t, J = 7.4, CH_3), 1.27 (3 H, t, J = 7.4, CH_3), 1.24-2.00 (11 H, m, アルキル H), 2.12-2.22 (3 H, m, アルキル H), 2.27-2.33 (1 H, m, アルキル H), 2.41 (1 H, dd, J = 14.5, 5.1, アルキル H), 2.59 (2 H, q, J = 7.4, CH_2), 2.73-2.81 (2 H, m, アルキル H), 4.13 (2 H, q, J = 7.4, CH_2), 4.62 (1 H, s, OH), 6.49 (1 H, s, ArH), 7.06 (1 H, s, ArH);

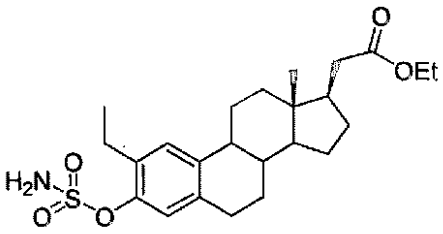
ｍ／ｚ（ＦＡＢ$^{+}$）３７０．２（Ｍ$^{+}$、１００％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^{+}$）$C_{24}H_{34}O_3$に関する理論値３７０．２５０８、実測値３７０．２５３７。

【０４６９】

（２－エチル－１３－メチル－３－スルファモイルオキシ－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル）－酢酸エチルエステル　２３

【０４７０】

【化７３】



本反応は、エステル２２（１００ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ａに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$ヘキサン：酢酸エチル９：１）により、スルファメート２３を白色粉末（８３ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ、６８％）として得た。ｍ．ｐ．１２０～１２２℃。

【０４７１】

【化７４】

δ_H ($CDCl_3$) 0.63 (3 H, s CH_3), 1.21 (3 H, t, J = 7.4, CH_3), 1.27 (3 H, t, J = 7.0, CH_3), 1.24-1.50 (7 H, m, アルキル H), 1.74-1.98 (5 H, m, アルキル H), 2.11-2.42 (4 H, m,アルキル H),2.68 (2 H, q, J =7.4, CH_2), 2.82-2.84 (2 H, m, アルキル H), 4.12 (2 H, q, J = 7.0, CH_2), 5.08 (2 H, s, NH_2), 7.05 (1 H, s, ArH), 7.16 (1 H, s, ArH). δ_C ($CDCl_3$) 12.5, 14.2, 14.6, 23.0, 24.2, 26.2, 27.5, 28.2, 29.2, 35.4, 37.3, 38.4, 42.3, 44.2, 46.9, 54.3, 60.2, 121.4, 126.9, 133.6, 136.0, 139.6, 146.1, 174.0;

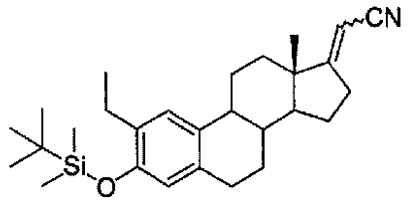
ｍ／ｚ（ＦＡＢ）４４９．１（M^+、１０％）、１３５（１００％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）$C_{24}H_{35}O_5NS$に関する理論値４４９．２２３６、実測値４４９．２２３７。

【０４７２】

［３－（ｔ－ブチル－ジメチル－シラニルオキシ）－２－エチル－１３－メチル－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イリデン］－アセトニトリル　２４

【０４７３】

【化７５】



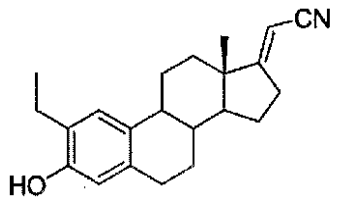
本反応は、シリルエーテル１２（１ｇ、２．６ｍｍｏｌ）およびジエチル（シアノメチル）ホスホネート（６９１ｍｇ、６３１μｌ、３．９ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ｃに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$ヘキサン：酢酸エチル２０：１）により、２種の異性体２４を無色油（６４１ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、５７％）として得た。ｍ／ｚ（ＦＡＢ）４３５．３（M^+、１００％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）$C_{28}H_{41}ONSi$に関する理論値４３５．２９５７、実測値４３５．２９６１。

【０４７４】

（２－エチル－３－ヒドロキシ－１３－メチル－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イリデン］－アセトニトリル　２５

【０４７５】

【化７６】



本反応は、シリルエーテル２４（５４０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ｄに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$ヘキサン：酢酸エチル４：１）により、フェノール２５を淡黄色油（２８４ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ、７１％）として得た。

【０４７６】

【化７７】

δ_H ($CDCl_3$) 0.88 (3 H, s CH_3), 1.22 (3 H, t, J = 7.4, CH_3), 1.25-1.62 (6 H, m, アルキル H), 1.90-1.97 (3 H, m, アルキル H), 2.18- 2.24 (1 H, m,アルキル H), 2.40-2.45 (1 H, m,アルキル H), 2.59 (2 H, q, J = 7.4, CH_2), 2.63-2.84 (4H, m, アルキル H), 4.53 (1 H, s, OH), 5.04 (1 H, t, J = 2.3, オレフィン H), 6.49 (1 H, s, ArH), 7.02 (1 H, s, ArH); δ_H ($CDCl_3$) 14.4 (CH_3), 18.0 (CH_3), 23.0 (CH_3), 23.5 (CH_2), 26.3 (CH_2), 27.4 (CH_2), 29.1 (CH_2), 30.3 (CH_2), 34.7 (CH_2), 38.5 (CH), 43.7 (CH), 46.4 (C), 52.8 (CH), 87.7 (CH), 115.2 (CH), 117.5 (C), 126.2 (CH), 127.4 (C), 131.7 (C), 135.2 (C), 151.4 (C), 181.1 (C);

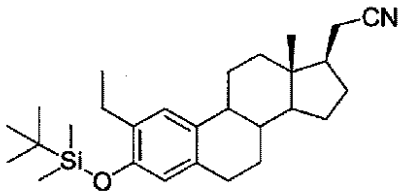
ｍ／ｚ（ＦＡＢ）３２１．３（M^+、１００％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）$C_{22}H_{27}ON$に関する理論値３２１．２０９３、実測値３２１．２０８８。

【０４７７】

［３－（ｔ－ブチル－ジメチル－シラニルオキシ）－２－エチル－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル］－アセトニトリル　２６

【０４７８】

【化７８】



本反応は、シリルエーテル２４（１００ｍｇ、０．２３０ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ｆに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$ヘキサン：酢酸エチル１９：１）により、飽和ニトリル２６を無色油（８１ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ、８１％）として得た。

【０４７９】

【化７９】

δ_H ($CDCl_3$) 0.22 [6 H, s, $Si(CH_3)_2$)], 0.67 (3 H, s CH_3), 1.00 [9 H, s, $C(CH_3)_3$], 1.16 (3 H, t, J = 7.4, CH_3), 1.26-1.53 (7 H, m,アルキルH), 1.78-2.17 (5 H, m, アルキル H), 2.20-2.29 (2 H, m,アルキル H), 2.31-2.40(2 H, m, CH_2CN), 2.56 (2 H, q, J = 7.4, CH_2), 2.74-2.81 (2 H, m, アルキル H), 6.47 (1 H, s, ArH), 7.04 (1 H, s, ArH);

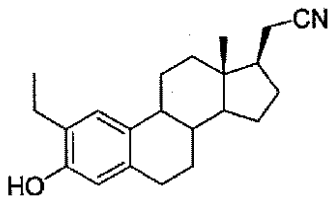
ｍ／ｚ（ＦＡＢ）４３７．４（M^+、１００％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）$C_{28}H_{43}OSiN$に関する理論値４３７．３１１４、実測値４３７．３１２１。

【０４８０】

（２－エチル－３－ヒドロキシ－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル］－アセトニトリル　２７

【０４８１】

【化８０】



本反応は、ニトリル２６（７３ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ｄに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2ヘキサン：酢酸エチル９：１）により、フェノール２７を白色固体（３８ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ、７０％）として得た。ｍ．ｐ．１９５～１９７℃。

【０４８２】

【化８１】

δ_H ($CDCl_3$) 0.67 (3 H, s CH_3), 1.22 (3 H, t, J = 7.4, CH_3), 1.27-1.53 (7 H, m, アルキル H), 1.74-1.89 (3 H, m,アルキルH), 1.99 (1 H, dt, J = 12.1, 3.1, アルキル H), 2.03-2.12 (1 H, m,アルキル H), 2.14-2.42 (4 H, m, アルキルH), 2.59 (2 H, q, J = 7.4, CH_2), 2.75-2.86 (2 H, m, アルキル H), 4.67 (1 H, s OH), 6.49 (1 H, s, ArH), 7.04 (1 H, s, ArH);

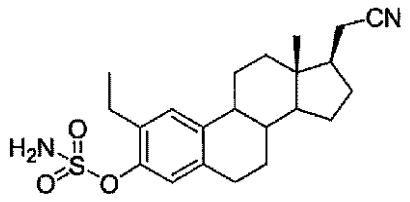
ｍ／ｚ（ＦＡＢ）３２３．２（M^+、１００％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）$C_{22}H_{29}ON$に関する理論値３２３．２２４９、実測値３２３．２２５２。

【０４８３】

スルファミン酸１７－シアノメチル－２－エチル－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イルエステル　２８（ＳＴＸ５６４）

【０４８４】

【化８２】



本反応は、フェノール２７（１８２ｍｇ、０．５９１ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ａに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（ＣＨＣｌ$_3$）により、スルファメート２８を白色針状晶（１２０ｍｇ、０．２９９ｍｍｏｌ、５１％）として得た。ｍ．ｐ．１７５～１７７℃。

【０４８５】

【化８３】

δ_H (d_6-アセトン) 0.73 (3 H, s CH_3), 1.17 (3 H, t, J = 7.4, CH_3), 1.26-1.56 (7 H, m, アルキル H), 1.77-2.13 (5 H, m, アルキル H), 2.26-2.58 (3 H, m, アルキル H), 2.69 (2 H, q, J = 7.4, CH_2), 2.80-2.83 (2 H, m, アルキル H), 7.08 (1 H, s, ArH), 7.12 (2 H, s, NH_2), 7.23 (1 H, s, ArH);

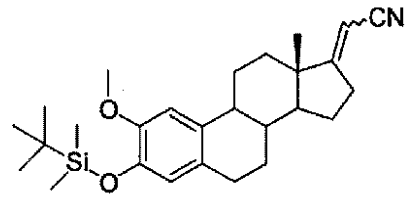
ｍ／ｚ（ＦＡＢ－）４０２．０（Ｍ$^+$、１００％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）Ｃ$_{22}$Ｈ$_{30}$Ｏ$_3$Ｎ$_2$Ｓに関する理論値４０２．１９７７、実測値４０２．１９７５。

【０４８６】

［３－（ｔ－ブチルージメチルーシラニルオキシ）－２－メトキシ－１３－メチル－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イリデンメチル］－メチレン－アミン　２９

【０４８７】

【化８４】



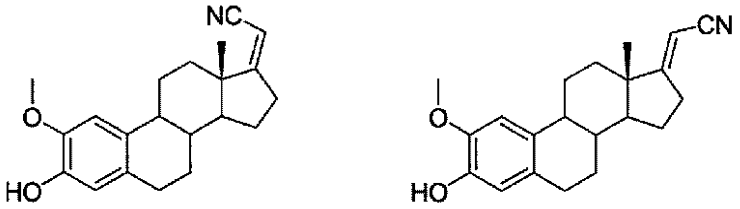
本反応は、２－メトキシ－３－ｔ－ブチルジメチルシリルオキシエストロン（１ｇ、２．４２ｍｍｏｌ）およびジエチル（シアノメチル）ホスホネート（７１２ｇ、６５０μｌ、４．０２ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ｃに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$ヘキサン：酢酸エチル１９：１）により、２種の異性体アルケン２９を無色油（４８１ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、２７％）として得た。２種の異性体比は、ＮＭＲから１：１であることが決定された。ｍ／ｚ（ＦＡＢ$^+$）４３８．１［（ＭＨ）$^+$、５０％］、３８０．１（１００％）、７３．０（８０％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）Ｃ$_{27}$Ｈ$_{39}$Ｏ$_2$ＮＳｉに関する理論値４３７．２７５０、実測値４３７．２７３１。

【０４８８】

Ｚ－およびＥ－（３－ヒドロキシ－２－メトキシ－１３－メチル－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドローシクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イリデン）－アセトニトリル　３０

【０４８９】

【化８５】



本反応は、シリルエーテル２９（４００ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ｄに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$ヘキサン：酢酸エチル９：１）により、２種の異性体の混合物を白色粉末（９１ｍｇ、０．２８１ｍｍｏｌ、３０％）として得た。

【０４９０】

さらなる溶出により、Ｅ異性体３０を白色固体（１１５ｍｇ、０．３５６ｍｍｏｌ、３７％）として得た。

【０４９１】

【化８６】

δ_H ($CDCl_3$) 0.89 (3 H, s CH_3), 1.25-1.64 (6 H, m, アルキル H), 1.90-1.99 (3 H, m, アルキル H), 2.22-2.27 (1 H, m, アルキル H), 2.35-2.40 (1 H, m, アルキル H), 2.60-2.69 (1 H, m, アルキル H), 2.74-2.82 (3 H, m アルキル H), 3.86 (3 H, s OCH_3), 5.05 (1 H, t, J = 2.7, オレフィン H), 5.43 (1 H, s, OH), 6.65 (1 H, s, ArH), 6.77 (1 H, s, ArH)

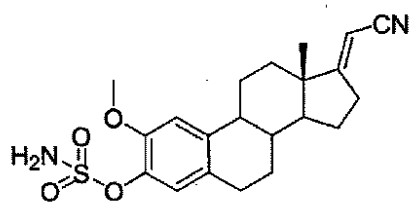
ｍ／ｚ（ＦＡＢ$^+$）３２３．１（Ｍ$^+$、１００％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）$C_{21}H_{25}O_2N$に関する理論値３２３．１８８５、実測値３２３．１８８５。

【０４９２】

スルファミン酸２－メトキシ－１３－メチル－１７－メチレンアミノメチレン－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５－オクタヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イルエステル　３１（ＳＴＸ６３９）

【０４９３】

【化８７】



本反応は、フェノール３０（４０ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ａに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$ヘキサン：酢酸エチル４：１）により、スルファメート３１を白色針状晶（３６ｍｇ、０．０８９６ｍｍｏｌ、７２％）として得た。ｍ．ｐ．２０２～２０４℃。

【０４９４】

【化８８】

δ_H (d_6- アセトン) 0.95 (3 H, s CH_3), 1.25-1.65 (7 H, m, アルキル H), 1.94-2.08 (2 H, m,アルキル H), 2.26- 2.35 (1 H, m,アルキル H), 2.46-2.66 (2 H, m,アルキルH), 2.74-2.84 (3 H, m, アルキルH), 3.84 (3 H, s OCH_3), 5.27 (1 H, t, J = 2.3,オレフィンH), 6.90 (2 H, s, NH_2), 7.02 (1 H, s, ArH), 7.04 (1 H,s, ArH);

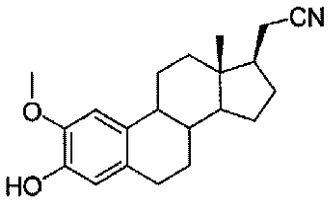
ｍ／ｚ（ＦＡＢ$^+$）４０２．０（Ｍ$^+$、１００％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）$C_{21}H_{26}O_4N_2S$に関する理論値４０２．１６１３、実測値４０２．１６１１。

【０４９５】

（３－ヒドロキシ－２－メトキシ－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル）－アセトニトリル　３２

【０４９６】

【化８９】



本反応は、アルケン３０（１００ｍｇ、０．３１０ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ｆに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2ヘキサン：酢酸エチル４：１）により、飽和ニトリル３２を白色固体（８１ｍｇ、０．２４９ｍｍｏｌ、８０％）として得た。ｍ．ｐ．１７２～１７４℃。

【０４９７】

【化９０】

δ_H (d_6-アセトン) 0.71 (3 H, s CH_3), 1.22-1.52 (7 H, m,アルキル H), 1.73-1.90 (3 H, m, H),1.98-2.08 (2 H, m,アルキルH),2.14-2.22 (1 H, m, アルキル H), 2.30-2.39 (2 H, m, アルキル H), 2.45-2.54 (1 H, m,アルキル H), 2.65-2.80 (2 H, m,アルキル H), 3.80 (3 H, s OCH_3), 6.52 (1 H, s, ArH), 6.84 (1 H, s, ArH), 8.00 (1 H, s, OH).

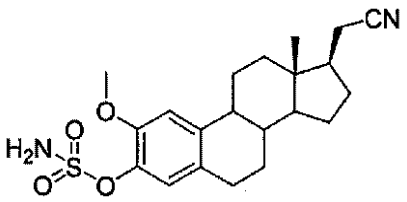
ｍ／ｚ（ＦＡＢ＋）３２５（１００％、Ｍ$^+$）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）実測値３２５．２０４１８、$C_{21}H_{27}NO_2$は、３２５．２０４１８を必要とする；理論値Ｃ，７７．５％；Ｈ，８．３６％；Ｎ，４．３０％；実測値Ｃ，７７．２％；Ｈ，８．４１％；Ｎ，４．０１％。

【０４９８】

スルファミン酸１７－シアノメチル－２－メトキシ－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イルエステル　３３（ＳＴＸ６４１）

【０４９９】

【化９１】



本反応は、ニトリル３２（６０ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）を用いて、手順Ａに記載されたとおり実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$ヘキサン：酢酸エチル４：１）およびアセトン／ヘキサンから再結晶により、スルファメート３３を白色結晶性固体（２０．３ｍｇ、０．０５４７ｍｍｏｌ、３０％）として得た。ｍ．ｐ．１８３～１８５℃。

【０５００】

【化９２】

δ_H ($CDCl_3$) 0.69 (3 H, s CH_3),1.20-1.55 (7 H, m, アルキル H), 1.70-1.94 (3 H, m, アルキル H), 1.98-2.50 (6 H, m, アルキル H), 2.74-2.84 (2 H, m, アルキル H), 3.87 (3 H, s OCH_3), 5.06 (2 H, s, NH_2), 6.92 (1 H, s, ArH), 7.04 (1 H, s, ArH); δ_C ($CDCl_3$) 12.2 (CH_3), 17.6 (CH_2), 23.9 (CH_2), 26.3 (CH_2), 27.4 (CH_2), 28.3 (CH_2), 28.6 (CH_2), 37.3 (CH_2), 38.3 (CH), 42.5 (C), 44.3 (CH), 46.7 (CH), 54.4 (CH), 56.4 (CH_3), 110.4 (CH), 119.5 (C), 124.2 (CH), 130.2 (C), 138.2 (C), 140.4 (C), 149.0 (C);

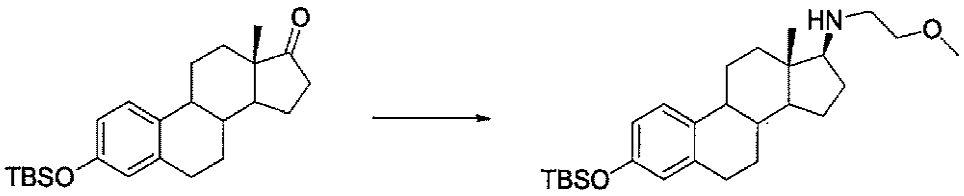
ｍ／ｚ（ＦＡＢ$^+$）４０４．１（Ｍ$^+$、１００％）；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ$^+$）$C_{21}H_{28}O_4N_2S$に関する理論値４０４．１７７０、実測値４０４．１７６７；$C_{21}H_{28}O_4N_2S$は、理論値Ｃ，６２．３５％；Ｈ，６．９８％；Ｎ，６．９３％を必要とし；実測値Ｃ，６２．５０％；Ｈ，６．９６％；Ｎ，６．８５％。

【０５０１】

３－Ｏ－（ｔ－ブチル－ジメチル－シリル）－１７－（２－ジメチルアミノ－エチルアミノ）－エストロン　３４

【０５０２】

【化９３】



３－ＯＴＢＳエストロン（２００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、２－メトキシエチルアミン（２２６μＬ、４当量）を加えてから１０分後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（４４９ｍｇ、４．５当量）および酢酸（１５０μＬ）を加えた。室温で４日間攪拌後、反応を水酸化ナトリウム（４ｍＬ、１Ｍ水）でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈した。標準的な水処理により、

【０５０３】

【化９４】

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, 基準 TMS = 0) 7.09 (1H, d, *J* 8.4, Ar*H*), 6.58 (1H, dd, *J* 8.4および2.5, Ar*H*), 6.52 (1H, d, *J* 2.5, ArH), 3.34-3.51 (2H, m, OCH_2), 3.34 (3H, s, OMe), 2.57-2.92 (5H, m, 6-C*H*$_2$,C*H*$_2$N および C*H*N), 1.20-2.30 (14H, m), 0.96 (9H, s, ^{t}Bu), 0.74 (3H, s, 18-C*H*$_3$) および 0.17 (6H, s, $SiMe_2$); δ_C 153.6, 137.8, 133.2, 126.1, 119.9, 117.1, 72.4, 69.3, 58.7, 52.4, 48.5, 44.0, 43.2, 38.7, 38.3, 29.7, 29.6, 27.5, 26.4, 25.7, 23.5, 1801, 11.8 および −4.4.

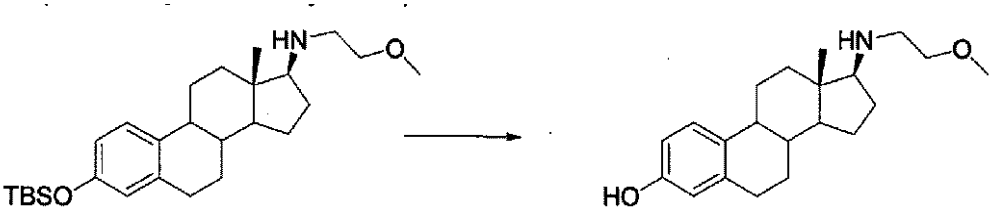
を示す所望のアミン３４を白色固体として得た。ＦＡＢ＋４４４．３。

【０５０４】

１７－（２－ジメチルアミノ－エチルアミノ）－エストロン３５

【０５０５】

【化９５】



ＴＢＳ保護エストラトリエン３４（１６０ｍｇ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液をＴＢＡＦ（０．４ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）で処理した。一晩攪拌後、標準的な水処理により、

【０５０６】

【化９６】

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, 基準 TMS = 0) 7.10 (1H, d, *J* 8.6, Ar*H*), 6.58 (1H, dd, *J* 8.6 and 2.7, Ar*H*), 6.52 (1H, d, *J* 2.7, ArH), 3.48-3.52 (2H, m, OCH_2), 3.34 (3H, s, OMe), 2.62-2.94 (5H, m, 6-C*H*$_2$, C*H*$_2$Nおよび C*H*N), 1.24-2.52 (15H, m) および 0.75 (3H, s, 18-C*H*$_3$)

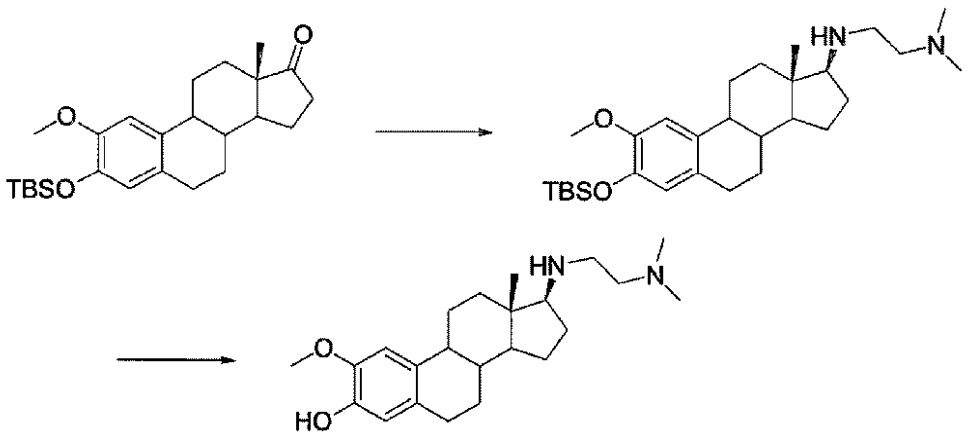
を示す所望の生成物３５を得た。

【０５０７】

１７－（２－ジメチルアミノ－エチルアミノ）－２－メトキシ－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール　３６

【０５０８】

【化９７】



２－ＭｅＯ－３－ＯＴＢＳエストロン（４１５ｍｇ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、Ｎ

，Ｎ－ジメチルエチレンジアミン（４３９μＬ、４ｍｍｏｌ）を加えてから１０分後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（９５４ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）および酢酸（３００μＬ）を加えた。室温で３日間攪拌後、反応を水酸化ナトリウム（４ｍＬ、１Ｍ水）でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈した。標準的な水処理により、

【０５０９】

【化９８】

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, 基準 . TMS = 0) 6.76 (1H, s, Ar*H*), 6.53 (1H, s, Ar*H*), 3.76 (3H, s, OMe), 2.65-2.82 (4H, m, 6-CH_2 および CH_2N),2.62 (1H, dd, *J* 8.6 and 8.6, C*H*N), 2.36-2.48 (2H, m, CH_2N), 1.20-2.30 (20H, 2.23 (6H, s, NMe_2)を含む m), 0.99 (9H, s, ^{t}Bu), 0.76 (3H, s, 18-CH_3) および 0.15 (6H, s, $SiMe_2$)

を示す所望のアミンを淡黄色油として得た。次にＴＢＳ保護アミノステロイドを、ＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、ＴＢＡＦ（１．５ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ）およびＫＦ（１０ｍｇ）で処理してから８時間攪拌した。次に酢酸エチル（５０ｍＬ）を加え、生じた溶液を重炭酸ナトリウム溶液（５０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）とブライン（２ｘ５０ｍＬ）とで洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、蒸発させた。生成した淡黄色油を、カラムクロマトグラフィ（$CHCl_3$／ＭｅＯＨ　９９：１から１：１）により精製して所望のアミン３６を透明な無色油として得、次いでエーテル／ヘキサンから粉砕して、

【０５１０】

【化９９】

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, 基準 TMS = 0) 6.77 (1H, s, Ar*H*), 6.61 (1H, s, Ar*H*), 3.85 (3H, s, OMe), 2.68-2.84 (4H, m, 6-CH_2 および CH_2N), 2.63 (1H, dd, *J* 8.6 および 8.6, C*H*N), 2.38-2.46 (2H, m, CH_2N), 1.20-2.30 (21H, 2.24 (6H, s, NMe_2) を含む m) および 0.76 (3H, s, 18-CH_3). δ_C 144.6, 143.4, 131.5, 129.3, 114.7, 108.1, 69.4, 59.3, 56.0, 52.4, 46.3, 45.5, 44.3, 43.2, 38.8, 38.3, 29.7, 29.1, 27.6, 26.9, 23.5 および 11.9.

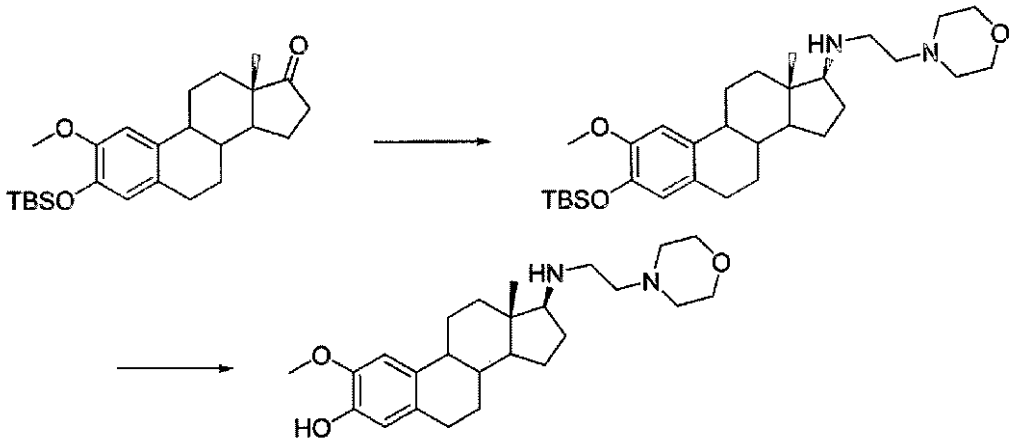
を示すｍ．ｐ．１０８℃の白色粉末を得た。

【０５１１】

２－メトキシ－１７－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール　３７

【０５１２】

【化１００】



２－ＭｅＯ－３－ＯＴＢＳエストロン（３１５ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１

０ｍＬ）溶液に、４－（２－アミノエチル）モルホリン（３９５μＬ、４当量）を加えてから１０分後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（７２３ｍｇ、４．５当量）および酢酸（２４０μＬ）を加えた。室温で３日間攪拌後、反応を水酸化ナトリウム（４ｍＬ、１Ｍ水）でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈した。標準的な水処理により、

【０５１３】

【化１０１】

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, 基準TMS = 0) 6.78 (1H, s, Ar*H*), 6.54 (1H, s, Ar*H*), 3.78 (3H, s, OMe), 3.66-3.76 (4H, m, 2 x OCH_2), 1.20-2.88 (25H, m) 0.99 (9H, s, ^{t}Bu), 0.76 (3H, s, 18-C*H*$_3$) および0.16 (6H, s, $SiMe_2$)

を示す所望のアミンを白色粉末として得た。次にＴＢＳ保護アミノステロイドを、ＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、ＴＢＡＦ（１．５ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ）およびＫＦ（１０ｍｇ）で処理してから８時間攪拌した。次いで酢酸エチル（５０ｍＬ）を加え、生じた溶液を重炭酸ナトリウム溶液（５０ｍＬ、飽和）、水（５０ｍＬ）とブライン（２ｘ５０ｍＬ）とで洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、蒸発させた。生成した淡黄色油を、カラムクロマトグラフィ（$CHCl_3$／ＭｅＯＨ　９９：１から１：１）により精製して所望のアミン３７を透明な無色油として得、次いでエーテル／ヘキサンから粉砕して、

【０５１４】

【化１０２】

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, 基準TMS = 0) 6.75 (1H, s, Ar*H*), 6.61 (1H, s, Ar*H*), 3.84 (3H, s, OMe), 3.67-3.71 (4H, m, 2 x OCH_2) 2.72-2.86 (4H, m, 6-C*H*$_2$および C*H*$_2$N), 2.65 (1H, dd, *J* 9.0および8.2, C*H*N), 2.52 (2H, dd, *J* 6.3および6.3, C*H*$_2$N) 2.46-2.50 (4H, m, 2 x C*H*$_2$N), 1.20-2.26 (15H, m) および 0.76 (3H, s, 18-C*H*$_3$). δ_C 144.5, 143.4, 131.3, 129.3 (全てC), 114.6, 108.0 (両方CH), 69.2 (CH), 67.0, 57.9 (両方CH_2), 56.0 (CH_3), 53.7 (CH_2), 52.3 (CH), 45.0 (CH_2), 44.3 (CH), 43.2 (C), 38.8 (CH), 38.2, 29.4, 29.1, 27.6, 26.9, 23.5 (全てCH_2) および 12.0 CH_3)

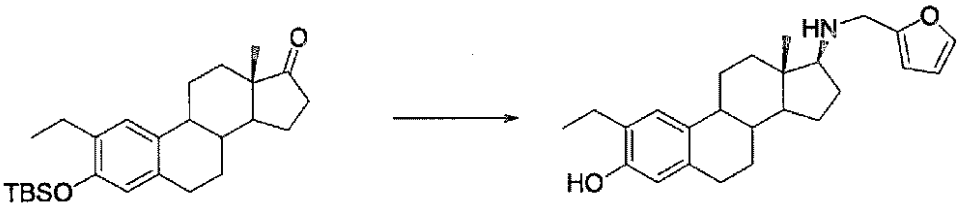
を示すｍ．ｐ．１４４～１４６℃の白色粉末を得た。

【０５１５】

２－エチル－１７－［（フラン－２－イルメチル）－アミノ］－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール　３８

【０５１６】

【化１０３】



２－Ｅｔ－３－Ｏ－ＴＢＳエストロン（４１４ｍｇ、１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、フルフリルアミン（３５４μＬ、４ｍｍｏｌ）を加えてから１０分後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（９５４ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）および酢酸（３００μＬ）を加えた。室温で３日間攪拌後、反応を水酸化ナトリウム（４ｍＬ、１Ｍ水）でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈した。標準的な水処理により、所望のアミンを淡黄色油として得た。保護ステロイドのＴＨＦ（２０ｍＬ）に、ＴＢＡＦ（１．５ｍＬ）およびフッ化カリウム（１０ｍｇ）を加えた。室温で１４時間攪拌後、エーテル（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を加えた。次に有機層を分離し、重炭酸ナトリウム溶液（２５ｍ

Ｌ）、水（２５ｍＬ）とブライン（２５ｍＬ）とで洗浄してから乾燥し、蒸発させると淡黄色油（２７０ｍｇ）を得た。次いで所望の生成物３８は、カラムクロマトグラフィ（クロロホルム中０～３％メタノール）により、

【０５１７】

【化１０４】

δ_H ($CDCl_3$, TMS = 0) 7.37 (1H, dd, *J* 1.8 & 0.8), 7.03 (1H, s, ArH), 6.49 (1H, s, ArH), 6.32 (1H, dd, *J* 3.2 & 1.8), 6.24 (1H, dd, *J* 3.2 & 0.8), 3.85-3.95 (2H, m, CH2N), 2.76-2.84 (2H, m, 6-CH_2), 2.67 (1H, dd, 8.8 & 8.5, C*H*N), 2.60 (2H, q, *J* 7.6, C*H*$_2$Me), 2.27-2.35 (1H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 1.26-2.07 (13H, m), 1.23 (3H, t, *J* 7.6, CH_2*Me*) および 0.81 (3H, s, 18-CH_3)

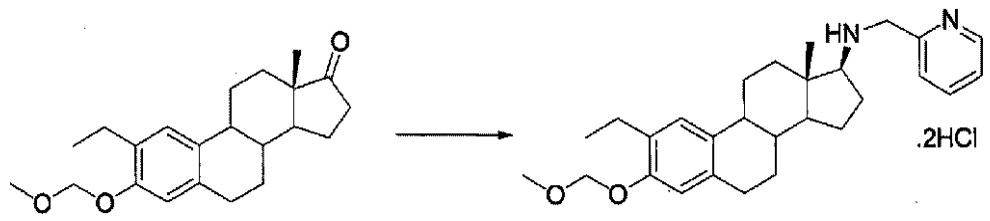
を示す透明な無色油として単離された。

【０５１８】

二塩酸（２－エチル－３－メトキシメトキシ－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル）－ピリジン－２－イルメチル－アミン　３９

【０５１９】

【化１０５】



２－Ｅｔ－３－Ｏ－ＭＯＭエストロン（３４２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）および２－（アミノメチル）ピリジン（５１５μｌ、５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を、１時間攪拌してから、酢酸（３００ｍｇ）および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（８４８ｍｇ、４ｍｍｏｌ）を加えた。３日間攪拌後、水酸化ナトリウム（５ｍＬの２Ｍ水）に次いで酢酸エチル（３０ｍＬ）を加えた。次に有機層を分離し、水とブラインとで洗浄、乾燥し、蒸発させた。生成した淡黄色油をＴＨＦに溶かしてから、エーテル性ＨＣＬ（１ｍＬの２Ｍ）で処理し、次いで溶媒を減圧留去してから、生じたガムをエーテルで粉砕して、

【０５２０】

【化１０６】

δ_H (CD_3OD, TMS=0) 8.86 (1H, app d, *J* 5.1), 8.38 (1H, app t, *J* 7.8), 8.06 (1H, app d, *J* 7.8), 7.87 (1H, dd, *J* 7.8 & 5.1), 7.02 (1H, s, ArCH), 6.73 (1H, s ArH), 5.14 (2H, s, OCH_2), 4.59 (2H, br, CH_2N), 3.43 (3H, s, OMe), 2.78-2.86 (2H, m, 6-CH_2), 2.59 (2H, q, *J* 7.4, C*H*$_2$Me), 1.30-2.41 (12H, m), 1.17 (3H, t, *J* 7.4, CH_2*Me*) および 1.01 (3H, s, 18-CH_3)

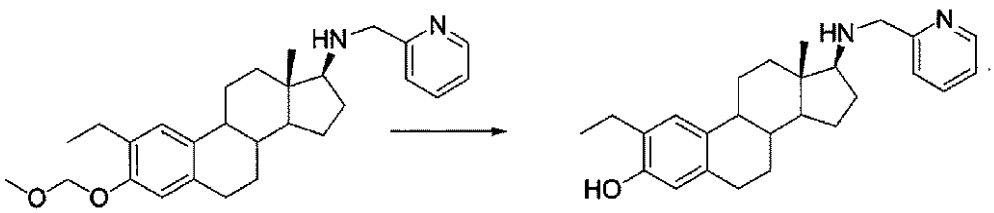
を示す生成物３９を、ビスＨＣｌ塩の灰白色粉末として得た。

【０５２１】

２－エチル－１３－メチル－１７－［（ピリジン－２－イルメチル）－アミノ］－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール　４０

【０５２２】

【化１０７】



メタノール性ＨＣｌを、０℃で塩化アセチル（９５７μＬ）とメタノール（２．５ｍＬ）との反応により調製してから、ＭＯＭ保護エストロンＭＰＬ０３１３９に加え、２分間の音波処理後、反応液を蒸発乾固した。塩酸塩が、メタノール－エーテルから沈殿したが、採取するのに余りにも吸湿性であったので、その代わりとして化合物をエタノールに溶解し、$NaHCO_3$（飽和）で塩基性にしてから酢酸エチルで抽出した。有機層を、水に次いでブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させて、

【０５２３】

【化１０８】

δ_H (CDCl3, TMS = 0) 8.54-8.57 (1H, m), 7.65 (1H, ddd, *J* 7.8 7.8 & 1.9), 7.39 (1H, app d, *J* 7.8), 7.16 (1H, m), 7.03 (1H, s, ArH), 6.45 (1H, s, ArH), 3.97 (2H, s, NCH2), 2.73-2.78 (2H, m, 6-CH_2), 2.67 (1H, dd, 9.0 & 8.6, C*H*N), 2.60 (2H, q, *J* 7.4 C*H*$_2$Me), 1.25-2.32 (13H, m), 1.22 (3H, t, *J* 7.4, CH_2Me) および 0.77 (3H, s, 18-CH_3).

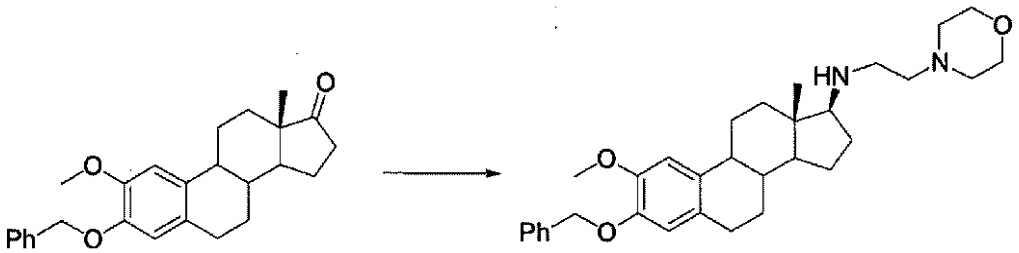
を示す生成物４０を無色油として得た。

【０５２４】

（３－ベンジルオキシ－２－メトキシ－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル）－（２－モルホリン－４－イル－エチル）－アミン　４１

【０５２５】

【化１０９】



２－ＭｅＯ－３－Ｏ－ベンジルエストロン（３９０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）および４－（２－エチルアミノ）モルホリン（６５１ｍｇ、５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液を、１時間攪拌してから、酢酸（３００ｍｇ）および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（９５４ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）を加えた。５日間攪拌後、水酸化ナトリウム（５ｍＬの２Ｍ水）に次いで酢酸エチル（３０ｍＬ）を加えた。次に有機層を分離し、水とブラインとで洗浄、乾燥し、蒸発させた。所望の生成物４１の黄色油は、

【０５２６】

【化１１０】

δ_H ($CDCl_3$, TMS=0) 7.25-7.46 (5H, m), 6.84 (1H, s, ArH), 6.62 (1H, s, ArH), 5.10 (2H, s, PhC*H*$_2$O), 3.86 (3H, s, OMe), 3.68-3.74 (4H, m, 2 x CH_2O), 1.20-2.80 (25H,m) および 0.75 (3H, s, 18-CH_3).

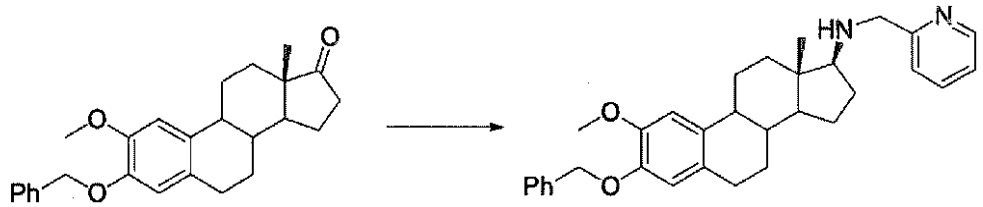
を示した。

【０５２７】

（３－ベンジルオキシ－２－メトキシ－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル）－ピリジン－２イルメチル－アミン　４２

【０５２８】

【化１１１】



２－ＭｅＯ－３－Ｏ－ベンジルエストロン（３９０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）および２－アミノメチル）ピリジン（５１５μ、５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液を、１時間攪拌してから、酢酸（３００ｍｇ）および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（９５４ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）を加えた。６日間攪拌後、水酸化ナトリウム（５ｍＬの２Ｍ水）に次いで酢酸エチル（３０ｍＬ）を加えた。次に有機層を分離し、水とブラインとで洗浄し、乾燥し、蒸発させた。所望の黄色アミン４２は、

【０５２９】

【化１１２】

δ_H ($CDCl_3$, TMS=0) 8.52 (1H, m), 7.62 (1H, ddd, *J* 7.8, 7.8 & 1.9) 7.24-7.46 (7H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 6.84 (1H, s, ArH), 6.61 (1H, s, ArH), 5.10 (2H, s, PhCH_2O), 3.96 (2H, s, CH_2Ar) 3.86 (3H, s, OMe), 2.63-2.82 (3H, m, 6-CH_2 および CHN) 1.20-2.32 (13H, m) および 0.75 (3H, s, 18-CH_3)

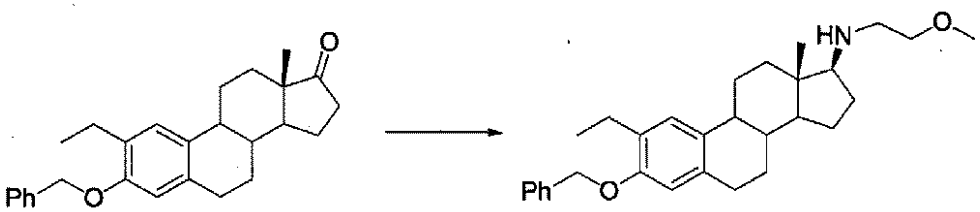
を示した。

【０５３０】

（３－ベンジルオキシ－２－エチル－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル）－（２－メトキシ－エチル）－アミン　４３

【０５３１】

【化１１３】



２－Ｅｔ－３－Ｏ－ベンジルエストロン（２２０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）および２－メトキシエチルアミン（１９７μ、２．２６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を、１時間攪拌してから、酢酸（１５０ｍｇ）および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（５４０ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ）を加えた。３日間攪拌後、水酸化ナトリウム（５ｍＬの２Ｍ水）に次いで酢酸エチル（３０ｍＬ）を加えた。次に有機層を分離し、水とブラインとで洗浄し、乾燥し、蒸発させた。所望の黄色アミン４３は、

【０５３２】

【化１１４】

δ_H ($CDCl_3$, TMS=0) 7.27-7.44 (5H, m), 7.08 (1H, s, ArH), 6.61 (1H, s, ArH), 5.02 (2H, s, PhC*H*$_2$O), 3.47-3.51 (2H, m, OC*H*$_2$), 2.74-2.92 (4H, m, 6-CH_2 & CH_2N), 2.58-2.70 (3H, m, CHN & ArC*H*$_2$Me), 1.24-2.34 (14H,m), 1.21 (3H, t, *J* 7.6, CH_2*Me*) および 0.75 (3H, s, 18-CH_3)

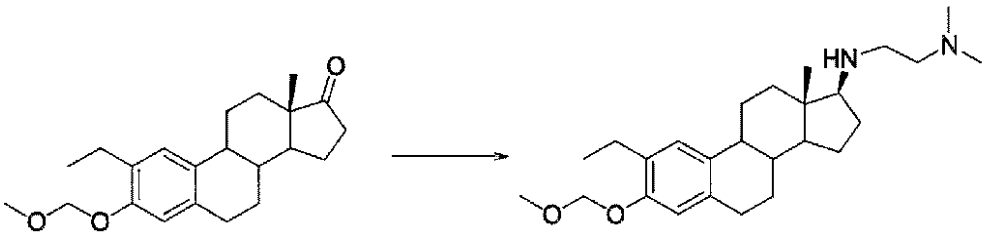
を示した。

【０５３３】

Ｎ’－（２－エチル－３－メトキシメトキシ－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－エタン－１，２－ジアミン　４４

【０５３４】

【化１１５】



２－Ｅｔ－３－Ｏ－ＭＯＭエストロン（３４２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルエチレンジアミン（５４９μ、５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を、１時間攪拌してから、酢酸（３００ｍｇ）および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（８４８ｍｇ、４ｍｍｏｌ）を加えた。３日間攪拌後、水酸化ナトリウム（５ｍＬの２Ｍ水）に次いで酢酸エチル（３０ｍＬ）を加えた。次に有機層を分離し、水とブラインとで洗浄し、乾燥し、蒸発させた。生じた黄色油を、カラムクロマトグラフィ（$CHCl_3$中１０％ＭｅＯＨ）により精製して、

【０５３５】

【化１１６】

δ_H ($CDCl_3$, TMS=0) 7.08 (1H, s, ArCH), 6.78 (1H, s ArH), 5.17 (2H, s, OCH_2), 3.48 (3H, s, OMe), 2.24-2.86 (9H, m, 6-CH_2, ArCH_2 および 2 x NCH_2および NCH),2.23 (6H, s, NMe_2), 1.20 (3H, t, *J* 7.6, CH_2*Me*) および 0.75 (3H, s, 18-CH_3).

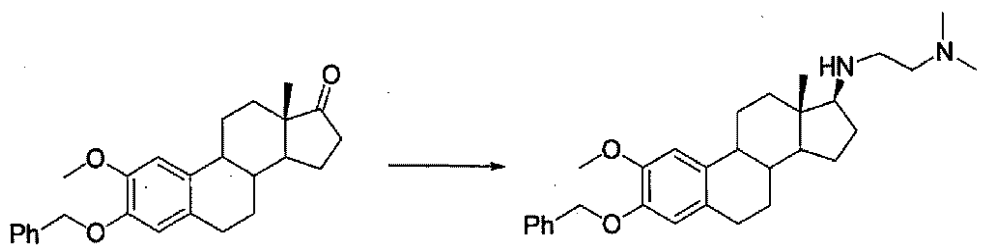
を示す所望の生成物４４を得た。

【０５３６】

Ｎ’－（３－ベンジルオキシ－２－メトキシ－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－エタン－１，２－ジアミン　４５

【０５３７】

【化１１７】



２－ＭｅＯ－３－Ｏ－ベンジルエストロン（３９０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－

ジメチルエチレンジアミン（４３９μ、４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を、１時間攪拌してから、酢酸（３００ｍｇ）および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（９５４ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）を加えた。３日間攪拌後、水酸化ナトリウム（５ｍＬの２Ｍ水）に次いで酢酸エチル（３０ｍＬ）を加えた。次に有機層を分離し、水とブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させた。黄色油の生成物４５は、

【０５３８】

【化１１８】

δ_H ($CDCl_3$, TMS=0) 7.28-7.46 (5H, m), 6.84 (1H, s, ArH), 6.61 (1H, s, ArH), 5.10 (2H, s, PhCH_2O), 3.86 (3H, s, OMe), 2.37-2.83 (7H, m, 6-CH_2, 2 x NCH_2 および NCH),2.22 (6H, s, NMe_2), 1.24-2.14 (14H,m) および 0.75 (3H, s,18-CH_3)

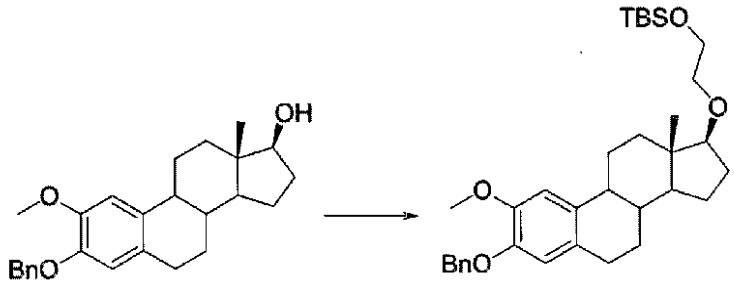
を示した。

【０５３９】

［２－（３－ベンジルオキシ－２－メトキシ－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イルオキシ）－エトキシ］－ｔ－ブチル－ジメチル－シラン　４６

【０５４０】

【化１１９】



３－Ｏ－Ｂｎ－ＭｅＯ－エストラジオール（３４０ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）のトルエン（８ｍＬ）溶液を、水素化ナトリウム（２当量）で処理してから、封管中１３０℃に０．２５時間加熱し、室温に冷却し、次いで臭化２－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル（４２９μＬ、２ｍｍｏｌ）で処理してから封管中１３０℃で１６時間加熱した。標準的な水処理後、粗製物を、カラムクロマトグラフィにより精製して、

【０５４１】

【化１２０】

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, 基準TMS = 0) 7.26-7.46 (5H, m, ArH), 6.85 (1H, s, ArH), 6.62 (1H, s, ArH), 5.11 (2H, s, OCH_2Ph), 3.87 (3H, s, OMe), 3.71-3.77 (2H, m, OCH2), 3.39-3.69 (3H, m, OCH_2 および HCO),2.72-2.82 (2H, m, 6-CH2), 1.10-2.40 (13H, m), 0.91 (9H, s, *t*Bu), 0.80 (3H, s, 18-CH_3)および 0.10 (6H, s, $SiMe_2$)

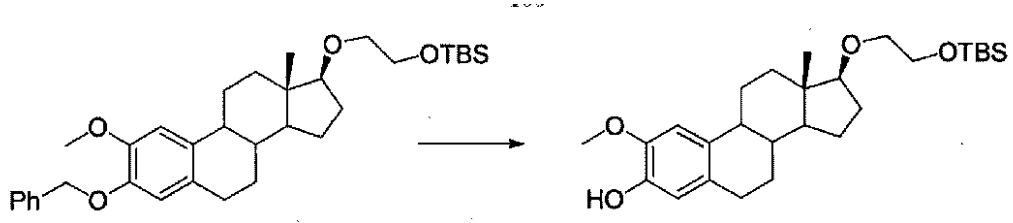
を示す所望のエーテル４６を白色固体（２０８ｍｇ）として得た。

【０５４２】

１７－［２－（ｔ－ブチル－ジメチル－シラニルオキシ）－エトキシ］－２－メトキシ－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール　４７

【０５４３】

【化１２１】



エーテル４６（２００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の攪拌，脱気ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を、１０％Ｐｄ／Ｃ（２０ｍｇ）で処理し、水素雰囲気下に一晩置いた。次に反応液をセライトを通してろ過し、蒸発させて所望のフェノール４７を透明な無色油として得た。

【０５４４】

【化１２２】

δ_H 6.80(1H, s, ArH), 6.65 (1H, s, ArH), 5.55 (1H, s, OH), 3.87 (3H, s, OMe), 3.52-3.82 (4H, m, 2 x OCH_2), 3.42-3.48 (1H, m, 17-CH), 2.72-2.84 (2H, m, 6-CH_2), 1.20-2.36 (13H, m), 0.94 (9H, s, ^{t}Bu), 0.89 (3H, s, 18-Me) および 0.12 (6H, s, $SiMe_2$).

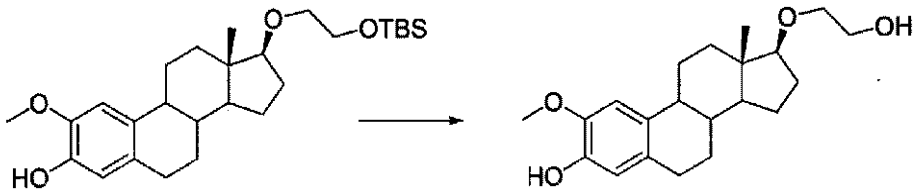
。

【０５４５】

１７－［２－（ヒドロキシ）－エトキシ］－２－メトキシ－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール　４８

【０５４６】

【化１２３】



ＴＢＳ保護アルコール４７（１１０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を、ＴＢＡＦ（２５０ｍＬ，０．２５ｍｍｏｌ）で処理した。一晩攪拌後、反応液を酢酸エチル（２５ｍＬ）で抽出し、有機層を水とブラインとで洗浄し、乾燥し、蒸発させた。生じた淡黄色油を、カラムクロマトグラフィ（クロロホルム中２％メタノール）により精製して、

【０５４７】

【化１２４】

δ_H 6.78 (1H, s, ArH), 6.64 (1H, s, ArH), 5.51 (1H, s, OH), 3.86 (3H, s, OMe), 3.40-3.68 (5H, m, 2 x OCH_2 および C*H*OR), 2.72-2.82 (2H, m, 6-CH_2), 1.20-2.30 (14H, m) および 0.81 (3H, s, 18-Me); δ_C 144.6, 143.5, 131.7, 129.5, 114.6, 109.1, 89.4, 70.9, 62.1, 56.1, 50.2, 44.2, 38.6, 38.0, 28.9, 28.1, 27.2, 26.6, 23.0 および 11.7.

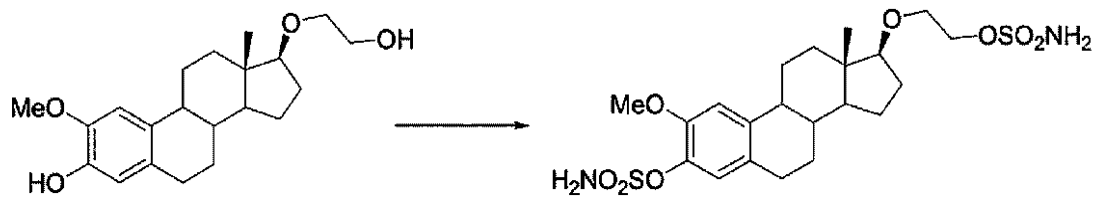
を示す所望のジオール４８を透明な無色油（６５ｍｇ）として得た。

【０５４８】

スルファミン酸２－メトキシ－１３－メチル－１７－（２－スルファモイル－エトキシ）－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イルエステル　４９

【０５４９】

【化１２５】



塩化スルファモイルのトルエン溶液（１ｍｌ、０．６９ｍｍｏｌ）を、蒸発乾固し、０℃に冷却してから、ジメチルアセトアミド（１ｍｌ、０．６９ｍｍｏｌ）に次いで、ジオール４８（４５ｍｇ）で処理した。室温で３時間攪拌後、反応液を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、次いで水（１０ｍｌ）で処理し、有機層を分離し、ブライン（５ｘ１０ｍＬ）で抽出し、乾燥し、蒸発させて、黄色油を得た。カラムクロマトグラフィ（クロロホルム中５～１０％メタノール勾配）を用いて、

【０５５０】

【化１２６】

δ_H ($CDCl_3$, TMS = 0) 7.03 (1H, s, ArH), 6.90 (1H, s, ArH), 5.02 (4H, br, 2 x NH_2), 4.37-4.42 (2H, m, CH_2OS), 3.87 (3H, s, OMe), 3.75-3.82 (2H, m, OCH_2), 3.48 (1H, dd, *J* 8.6 & 7.9, OCH), 2.74-2.85 (2H, m, 6-CH_2), 1.25-2.50 (H, m)および0.79 (3H, s, 18-CH_3); m/z 504.6

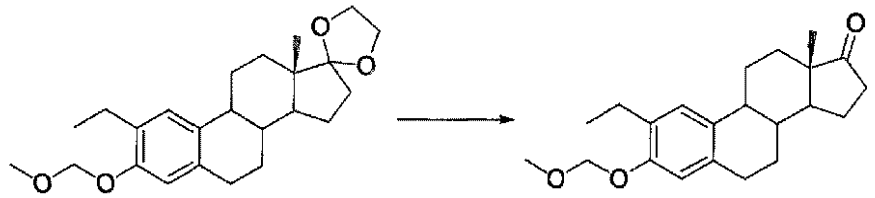
を示す所望のビス－スルファメート４９を透明な無色油（２１ｍｇ）として精製した。

【０５５１】

ｔ－ブチル－［２－メトキシ－１７－（２－メトキシ－エトキシ）－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イルオキシ］－ジメチル－シラン　５０

【０５５２】

【化１２７】



２－ＭｅＯ－３－Ｏ－ＴＢＳエストラジオール（３４０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）のトルエン（２０ｍＬ）溶液を、水素化ナトリウム（９８ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）で処理し、次いで１時間還流させてから臭化２－（メトキシ）エチル（１５３μＬ、１．６２ｍｍｏｌ）を添加した。反応液を１４時間還流し、さらに水素化ナトリウム（８０ｍｇ、２ｍｍｏｌ）および臭化２－（メトキシ）エチル（１４１μＬ、１．５ｍｍｏｌ）のアリコートで処理してから、さらに８時間還流し、その時間後、他のアリコートの塩基および臭化アルキルを加えた。さらに１４時間還流後、反応液を室温に冷却し、酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈してから、飽和塩化アンモニウム（２０ｍＬ）で処理した。有機層を分離し、水（２ｘ２０ｍＬ）とブラインとで洗浄し、乾燥し、蒸発させた。次いで所望のエーテル５０は、カラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル１１：１で溶出）により、

【０５５３】

【化１２８】

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, 基準TMS = 0) 7.09 (1H, s, ArH), 6.81 (1H, s, ArH), 5.18 (2H, s, OCH_2), 3.49 (3H, s, OMe), 2.84-2.92 (2H, m, 6-CH_2), 2.61 (2H, q, *J* 7.4, C*H*$_2$Me), 1.38-2.56 (13H, m), 1.19 (3H, t, *J* 7.4, CH_2*Me*)および0.91(3H, s, 18-CH_3); δ_C 220.1, 152.8, 134.8, 132.6, 130.6, 126.2, 114.0, 94.3, 56.0, 50.4, 48.1, 44.1, 38.4, 36.0, 31.7, 29.6, 26.7, 26.0, 23.6, 21.7, 14.9 および 14.0

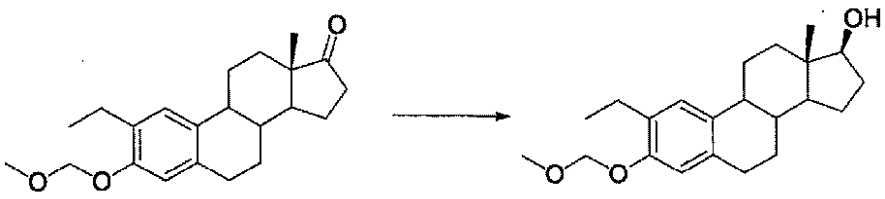
を示す白色針状晶ｍ．ｐ．９８～１００℃（２７６ｍｇ、％）として単離した。ｍ／ｚＦＡＢ＋４７３．２。

【０５５４】

２－メトキシ－１７－（２－メトキシ－エトキシ）－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール　５１

【０５５５】

【化１２９】



ＴＢＳ保護エーテル５０（２３２ｍｇ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を、ＴＢＡＦ（０．５ｍＬ，ＴＨＦ中１Ｍ溶液）で処理した。一晩攪拌後、標準的水処理を実施し、所望のフェノール５１を、カラムクロマトグラフィ（４：１ヘキサン／ＥＡ）により精製して、

【０５５６】

【化１３０】

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, 基準TMS = 0) 6.77 (1H, s, Ar*H*), 6.63 (1H, s, Ar*H*), 5.50 (1H, s, OH), 3.85 (3H, s, ArOMe), 3.41-3.72 (5H, m, 2 x OCH_2および C*H*OR), 3.40 (3H, s, OMe), 2.69-2.83 (6-CH_2), 1.16-2.26 (13H, m) および0.81(3H, s, 18-Me); δ_C 144.5, 143.4, 131.7, 129.5 (全てC), 114.6, 108.1, 89.6 (全てCH), 72.3, 69.5 (両方 CH_2), 59.1 (CH), 56.0 (CH_3), 50.3, 44.2 (両方 CH), 43.3 (C), 38.6 (CH), 38.1, 28.9, 28.1, 27.2, 26.7, 23.0 (全てCH_2)および 11.6 (CH_3)

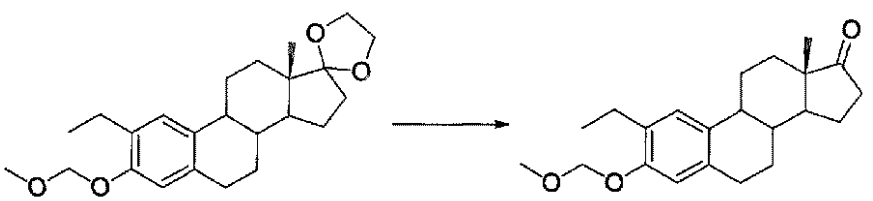
を示す白色固体を得た。

【０５５７】

２－エチル－３－メトキシメトキシ－１３－メチル－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－オン　５２

【０５５８】

【化１３１】



２－Ｅｔ－３－Ｏ－ＭＯＭ－１７－（エチレンジオキシケタール）エストロン（１５ｇ

）のアセトン（２００ｍＬ）および水（１０ｍＬ）溶液を、パラ－ピリジニウムトルエンスルホネート（３３３ｍｇ）で処理してから、１４時間還流させた。次に溶媒をロータリー蒸発により留去して、白色固体を得、次いでエタノール水から再結晶して、

【０５５９】

【化１３２】

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, 基準TMS = 0) 7.09 (1H, s, ArH), 6.81 (1H, s, ArH), 5.18 (2H, s, OCH_2), 3.49 (3H, s, OMe), 2.84-2.92 (2H, m, 6-CH_2), 2.61 (2H, q, *J* 7.4, CH_2Me), 1.38-2.56 (13H, m), 1.19 (3H, t, *J* 7.4, CH_2*Me*) および0.91(3H, s, 18-CH_3); δ_C 220.1, 152.8, 134.8, 132.6, 130.6, 126.2, 114.0, 94.3, 56.0, 50.4, 48.1, 44.1, 38.4, 36.0, 31.7, 29.6, 26.7, 26.0, 23.6, 21.7, 14.9 および 14.0.

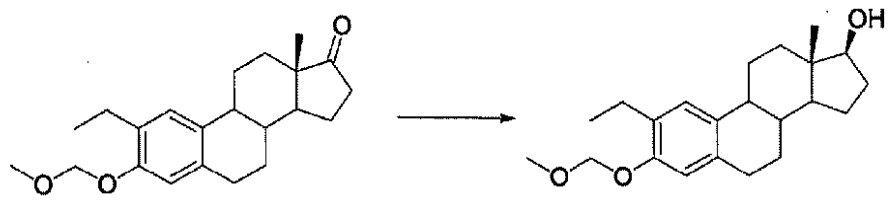
を示す所望の生成物５２を白色固体（５．６ｇ）として得た。

【０５６０】

２－エチル－３－メトキシメトキシ－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－オール　５３

【０５６１】

【化１３３】



２－Ｅｔ－３－Ｏ－ＭＯＭエストロン５２（７４３ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）の室温攪拌ＴＨＦ（１０ｍＬ）／メタノール（４０ｍＬ）溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（７６ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を加えた。１時間攪拌後、反応液は、塩化アンモニウム（２ｍＬの飽和溶液）の添加によりクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ）と水（２５ｍＬ）とで希釈し、有機層を分離し、水とブラインとで洗浄し、乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル勾配）により、

【０５６２】

【化１３４】

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, 基準TMS = 0) 7.09 (1H, s, ArH), 6.78 (1H, s, ArH), 5.17 (2H, s, OCH_2), 3.69-3.78 (1H, m, C*H*OH) 3.48 (3H, s, OMe), 2.78-2.86 (2H, m, 6-CH_2), 2.61 (2H, q, *J* 7.4, CH_2Me), 1.24-2.38 (13H, m), 1.19 (3H, t, *J* 7.4, CH_2*Me*) および 0.77 (3H, s, 18-CH_3)

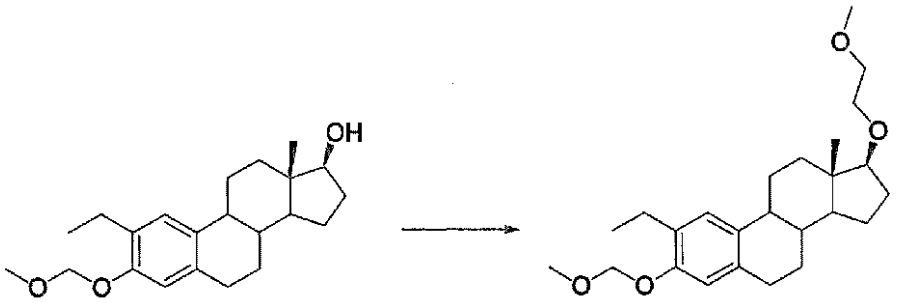
を示す所望のアルコール５３を透明な無色油（６５０ｍｇ）として得た。

【０５６３】

２－エチル－１７－（２－メトキシ－エトキシ）－３－メトキシメトキシ－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン　５４

【０５６４】

【化１３５】



２－Ｅｔ－３－Ｏ－ＭＯＭエストラジオール５３（１７０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍＬ）溶液を、水素化ナトリウム（８０ｍｇ、２ｍｍｏｌ）で処理し、次いで０．５時間還流させてから臭化２－（メトキシ）エチル（１４１μＬ、１．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応液を１４時間還流し、さらに水素化ナトリウム（８０ｍｇ、２ｍｍｏｌ）および臭化２－（メトキシ）エチル（１４１μＬ、１．５ｍｍｏｌ）のアリコートで処理してから、さらに８時間還流し、その時間後、他のアリコートの塩基および臭化アルキルを加えた。さらに１４時間還流後、出発物質の残渣は無かった。次いで反応液を室温に冷却し、酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈してから、飽和塩化アンモニウム（２０ｍＬ）で処理した。所望のエーテル５４は、カラムクロマトグラフィ（ヘキサン中０％から２０％酢酸エチル勾配）により透明な無色油（１２８ｍｇ、％）を単離し、

【０５６５】

【化１３６】

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, 基準TMS = 0) 7.08 (1H, s, ArH), 6.78 (1H, s, Ar,H), 5.17 (2H, s, OCH_2), 3.67-3.74 (1H, m), 3.52-3.56 (2H, m), 3.48 (3H, s, OMe), 3.43 (1H, dd, *J* 8.6 および 8.2, C*H*O), 3.40 (3H, s, OMe), 2.78-2.86 (2H, m, 6-CH_2), 2.63 (2H, q, *J* 7.4, C*H*$_2$Me), 2.37-2.44 (1H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.01-2.11 (2H, m), 1.83-1.90 (1H, m), 1.23-1.72 (8H, m), 1.19 (3H, t, *J* 7.4, CH_2*Me*) および 0.81 (3H, s,18-CH_3) δ_C 152.6, 135.0, 133.2, 130.3, 126.1, 114.0, 94.3, 89.6, 72.3, 69.6, 59.2, 56.0, 50.4, 44.1, 43.5, 38.7, 38.3, 29.7, 28.3, 27.4, 26.6, 23.6, 23.2, 15.0 および 11.7

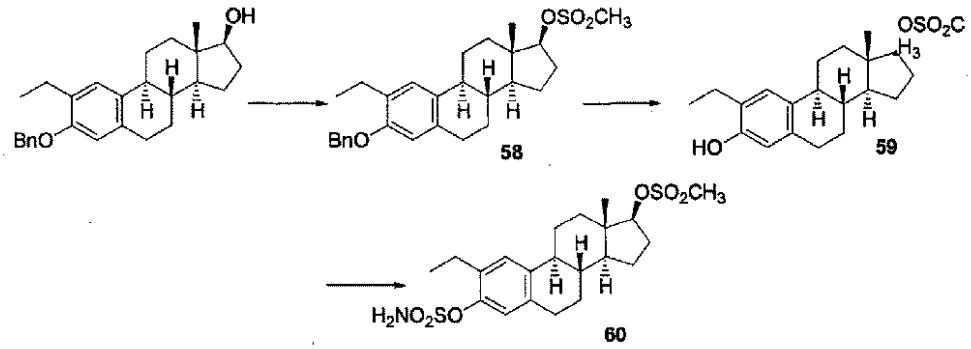
を示した。

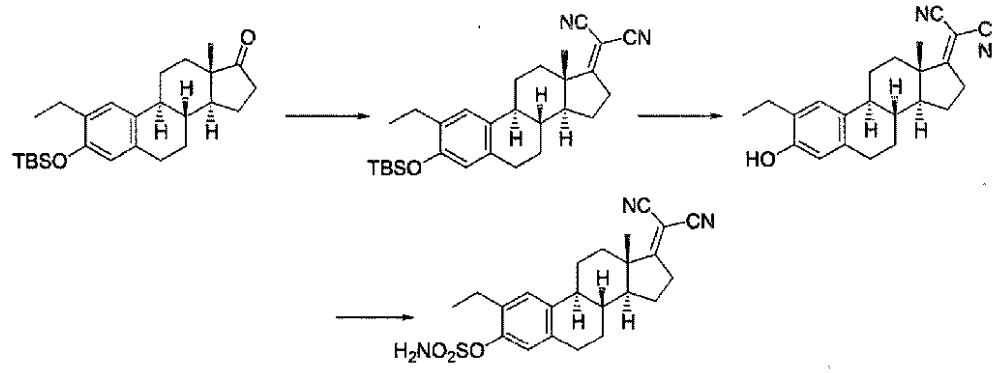
【０５６６】

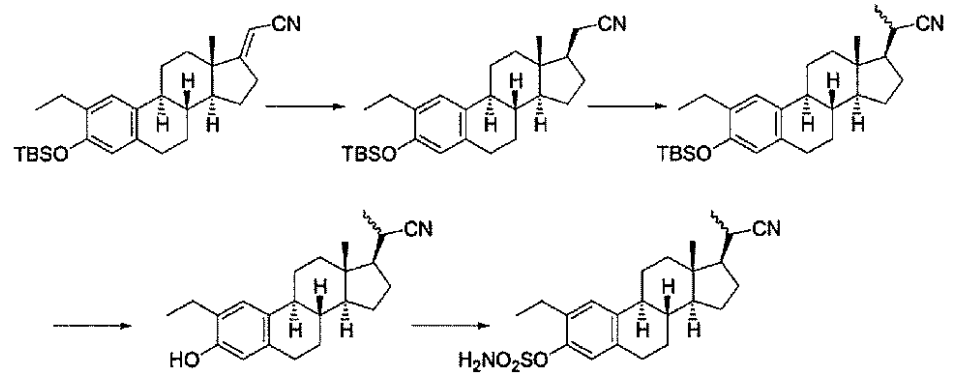
以下のスキームに従った。

【０５６７】

【化１３７】

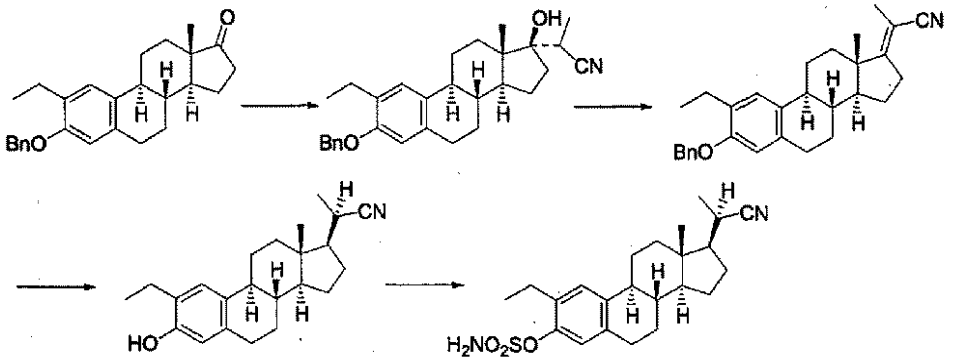






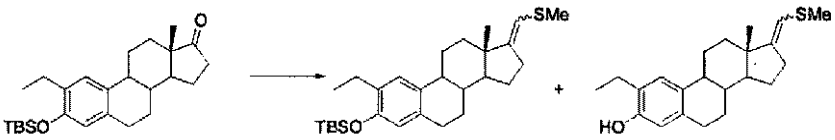
【０５６８】

【化１３８】



（Ｅ－およびＺ－）－２－エチル－３－Ｏ－ｔ－ブチルージメチルーシリル－１７－メチルスルファニルメチレンエストロン　Ａおよび（Ｅ－およびＺ－）－２－エチル－１７

－メチルスルファニルメチレンエストロン　Ｂ
【０５６９】
【化１３９】



水素化ナトリウム（１２０ｍｇ、３ｍｍｏｌ）を、３つのアリコートのヘキサン（各１ｍＬ）で洗浄し、窒素下で乾燥してから、ＴＨＦ（５ｍＬ）で処理した。次にジエチル（メチルチオメチル）ホスホノエート（５２６μＬ、３ｍｍｏｌ）を、この懸濁液に導入して激しくガス発生を生じさせて透明な無色溶液を形成した。次いでこの反応混合物を、２－Ｅｔ－３－ＯＴＢＳエストロン（４１２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液で処理してから、４８時間還流した。次に冷却反応液を、酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）に注ぎ、水層を分離した。次いで有機層を水（３ｘ３５ｍＬ）とブライン（５０ｍＬ）とで洗浄し、乾燥し、蒸発させた。生じた油を、カラムクロマトグラフィ（５％酢酸エチル／ヘキサン）により精製して第１のフラクションとして所望のＴＢＳ保護アルケンＡ生成物を異性体混合物の無色油（１９６ｍｇ、４３％）として得られ、第２のフラクションとして、脱シリル化アルケンＢであることが証明された無色油（１５０ｍｇ、４４％）として得られた。
Ｆ１
【０５７０】
【化１４０】

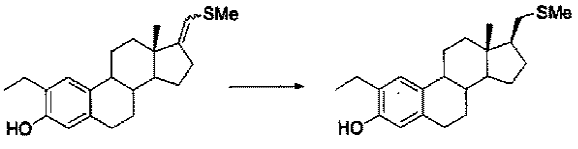
δ_H ($CDCl_3$) 7.05 (1H, s, ArH), 6.54, 6.47 (1H, s, ArH, 両方異性体), 5.48-5.55 (1H, m, :CHSMe, 両方異性体), 2.75 (2H, m, 6-CH_2), 2.56 (2H, q, *J* 7.4, CH_2Me), 2.26, 2.21 (3H, s, 両方異性体の SMe), 1.19 (3H, t, *J* 7.4, CH_2*Me*), 1.00 (9H, s, tBu), 0.92, 0.81 (3H, s, 18-CH_3), および0.21 (6H, s, $SiMe_2$).

ｍ／ｚ［ＦＡＢ＋］実測値４５６．２８８２２、$C_{28}H_{44}SOSi$は、４５６．２８８２１を要する。
Ｆ２
【０５７１】
【化１４１】

δ_H ($CDCl_3$) 7.04 (1H, s, ArH), 6.48(1H, s, ArH), 5.51 (t, 1.9, :CHSMe), 5.49 (t, 2.3, :CHSMe), 4.43-4.46 (1H, m, OH), 2.72-2.88 (2H, m, 6-CH_2), 2.59 (2H, q, *J* 7.4, CH_2Me), 2.27および2.22 (3H, 2 x s, 両方異性体の SMe), 1.22 (3H, t, *J* 7.4, CH_2*Me*), 0.93および0.81 (3H, s, 両方異性体の18-CH_3);

ｍ／ｚ［ＦＡＢ＋］実測値３４２．２０１７４、$C_{22}H_{30}SO$は、３４２．２０１７３を要する。
【０５７２】
２－エチル－１７－メチルスルファニルメチルエストロン　Ｃ
【０５７３】

【化１４２】



（Ｅ－およびＺ－）－２－エチル－１７－メチルスルファニルメチレンエストロンＢ（１５０ｍｇ）を、ＴＨＦ（１ｍＬ）とエタノール（１０ｍＬ）とに溶解してから、Ｐｄ／Ｃ（２５ｍｇ、５％）で処理し、脱気してから、水素雰囲気下で１６時間攪拌した。次に反応液を、セライトを通してろ過し、蒸発させた。所望の還元生成物Ｃは、カラムクロマトグラフィにより、

【０５７４】

【化１４３】

δ_H (CDCl3) 7.04 (1H, s, ArH), 6.48 (1H, s, ArH), 4.48 (1H, s, OH), 2.74-2.84 (2H, m, 6-CH_2), 2.58 (2H, q, *J* 7.4, CH_2Me), 2.11 (3H, s, SMe), 1.21 (3H, t, *J* 7.4, CH_2*Me*) および 0.65 (3H, s, 18-CH_3)

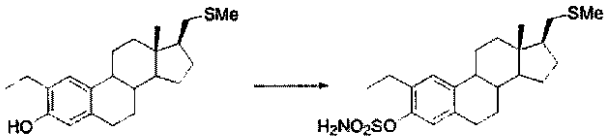
を示す無色油（８５ｍｇ）として単離した。

【０５７５】

２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７－メチルスルファニルメチルエストロンＥ

【０５７６】

【化１４４】



塩化スルファモイル（１．５ｍＬの０．５６Ｍ溶液）を蒸発乾固してから、０℃でＤＭＡ（１．５ｍＬ）に溶解してから、２－エチル－１３－メチル－１７－メチルスルファニルメチルエストロンＣ（８０ｍｇ）に加えた。この攪拌溶液を、１４時間かけて室温になるようにした。次に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、溶液を水（３ｘ１０ｍｌ）とブライン（１０ｍＬ）とで洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、蒸発乾固した。粗製物をカラムクロマトグラフィ（クロロホルム中０～７．５％酢酸エチル）により精製して、

【０５７７】

【化１４５】

δ_H (CDCl3) 7.18 (1H, s, ArH), 7.06 (1H, s, ArH), 4.90 (2H, br, NH_2), 2.78-2.88 (2H, m, 6-CH_2), 2.68 (2H, q, *J* 7.4, C*H*$_2$Me), 2.11 (3H, s, SMe), 1.21 (3H, t, *J* 7.4, CH_2*Me*) および 0.66 (3H, s, 18-CH_3)

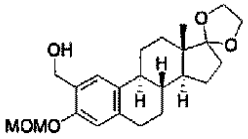
を示す所望のスルファメートを、白色泡状物Ｅ（６５ｍｇ）として得た。

【０５７８】

２－ヒドロキシメチル－３－Ｏ－メトキシメチル－１７－エチレンジオキシエストロン

【０５７９】

【化１４６】



２－ホルミル－３－Ｏ－メトキシメチル－１７－エチレンジオキシエストロン（２．００ｇ、５．１８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）およびメタノール（２０ｍＬ）溶液を、水素化ホウ素ナトリウム（１８９ｍｇ、５ｍｍｏｌ）で処理した。１０分後、出発物質は残ってなく、過剰の水素化ホウ素は、塩化アンモニウムの添加により分解された。反応液を酢酸エチル（５０ｍＬ）に抽出し、水（２ｘ２５ｍＬ）とブライン（２５ｍＬ）とで洗浄し、乾燥し、蒸発させて２－ヒドロキシメチル－３－Ｏ－メトキシメチル－１７－エチレンジオキシエストロンを白色泡状物（１．９８ｇ）として得た。

【０５８０】

【化１４７】

δ_H ($CDCl_3$) 7.23 (1H, s, ArH), 6.82 (1H, s, ArH), 5.20 (2H, s, OCH_2), 4.64-4.70 (2H, m, $ArCH_2O$), 3.88-4.00 (4H, m, OCH_2CH_2O), 3.49 (3H, s, OCH_3), 2.82-2.88 (2H, m, 6-CH_2), 1.30-2.40 (14H, m)および0.88 (3H, s, 18-CH_3); δ_C 152.9, 137.7, 133.9, 127.2, 126.2, 119.3, 114.5, 94.6, 65.2, 64.5, 61.9, 56.1, 49.3, 46.1, 43.6, 38.9, 34.2, 30.6, 29.7, 26.9, 26.0, 22.3 および 14.3; m/z [ES+] 411.2 (100 %, M^+ + Na)

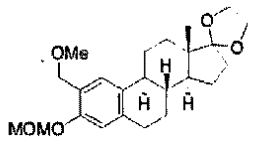
。

【０５８１】

２－メトキシメチル－３－Ｏ－メトキシメチル－１７－エチレンジオキシエストロン

【０５８２】

【化１４８】



２－ヒドロキシメチル－３－Ｏ－メトキシメチル－１７－エチレンジオキシエストロン（１．９８ｇ、５．１０ｍｍｏｌ）の室温攪拌ＴＨＦ（２５ｍｌ）溶液に、水素化ナトリウム（３０６ｍｇ）を加えてから０．５時間後、ヨウ化メチルを加えた。反応液を一晩攪拌してから標準的な水処理をした。クロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル）により、出発物質（６００ｍｇ）の回収と共に所望の生成物を無色油（１ｇ）として得た。生成物２－メトキシメチル－３－Ｏ－メトキシメチル－１７－エチレンジオキシエストロンは、

【０５８３】

【化１４９】

δ_H ($CDCl_3$) 7.26 (1H, s, ArH), 6.80 (1H, s, ArH), 5.16 (2H, s, OCH_2), 4.43-4.50 (2H, m, $ArCH_2O$), 3.86-3.98 (4H, m, OCH_2CH_2O), 3.46 (3H, s, OCH_3), 3.39 (3H, s, OMe), 2.80-2.86 (2H, m, 6-CH_2),1.26-2.40 (13H, m)および 0.86 (3H, s, 18-CH_3); δ_C 152.6, 137.4, 133.6, 126.4, 124.4, 119.3, 114.3, 94.4, 69.5, 65.2, 64.5, 58.1, 55.9, 49.3, 46.1, 43.6, 38.9, 34.2, 30.6, 29.6, 26.9, 26.1, 22.3 および 14.3

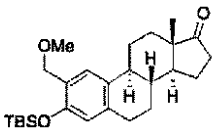
ｍ／ｚ［ＥＳ＋］４２５．３（１００％、M^+＋Ｎａ）を示した。ＨＲＭＳ［ＦＡＢ＋］４０２．２４０６３。

【０５８４】

２－メトキシメチル３－Ｏ－ＴＢＳエストロン

【０５８５】

【化１５０】



ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－メトキシメチル－３－Ｏ－メトキシメチル－１７－エチレンジオキシエストロン（１ｇ）を、メタノール性ＨＣｌ（１０ｍＬ、４Ｍ）で処理し、標準的な水処理後、生成物をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、イミダゾール（４２５ｍｇ）およびＴＢＳＣｌ（４５３ｍｇ）で処理した。１４時間後、反応液を酢酸エチル（２５ｍＬ）で抽出してから、水（５ｘ２０ｍＬ）とブライン（２０ｍＬ）とで洗浄し、乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィ（ヘキサン中０～１５％酢酸エチル）により、

【０５８６】

【化１５１】

δ_H ($CDCl_3$) 7.25 (1H, s, ArH), 6.51 (1H, s, ArH), 4.43 (1H, d, *J* 11.7, $ArCH_a$), 4.40 (1H, d, *J* 11.7, $ArCH_b$), 3.39 (3H, s, OCH_3), 2.82-2.88 (2H, m, 6-CH_2), 2.42-2.54 (2H, m), 1.92-2.29 (5H, m), 1.36-1.68 (6H, m), 1.01 (9H, s, *t*-Bu), 0.91 (3H, s, 18-CH_3)および0.22 (6H, s, $SiMe_2$); δ_C 221.1, 151.3, 136.7, 132.3, 126.4, 126.1, 118.6, 69.8, 58.2, 50.4, 48.0, 44.0, 38.3, 35.9, 31.5, 29.4, 26.6, 25.9, 25.7, 21.6, 18.2, 13.8および -4.3

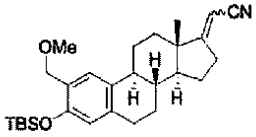
を示す所望の生成物を、白色固体（３６０ｍｇ）として得た。

【０５８７】

２－メトキシメチル－３－Ｏ－ＴＢＳ－１７－シアノメチレンエストロン

【０５８８】

【化１５２】



ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のジエチル（シアノメチル）ホスホネート（５０６μＬ、３ｍｍｏｌ）を、水素化ナトリウム（１２４ｍｇ）で処理し、次いでガス発生が止んだら、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２－メトキシメチル３－Ｏ－ＴＢＳエストロン（３２０ｍｇ）を加えた。生成物をクロマトグラフィ（７：１ヘキサン／酢酸エチル）により１：１異性体混合物（２４０ｍｇ）として精製した。この透明な無色油は、

【０５８９】

【化１５３】

δ_H ($CDCl_3$) 7.24 & 7.25 (1H, 2 x s, ArH), 6.51 & 6.50 (1H, 2 x s, ArH), 5.13 (dd, *J* 2.3および2.0 :CHCN) & 5.05 (dd, *J* 2.5および2.3) (1H, 2 x dd, :CHCN 両方異性体), 4.43 (1H, d, *J* 12.8 , OCH_a), 4.40 (1H, d, *J* 12.8 , OCH_b), 3.39 & 3.39 (3H, 2 x s, OCH_3), 0.99および0.88 (3H, 2 x s, 18-CH_3, 両方異性体)

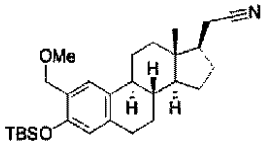
を示した。

【０５９０】

２－メトキシメチル－３－Ｏ－ＴＢＳ－１７－β－シアノメチルエストロン

【０５９１】

【化１５４】



ＴＨＦ（１ｍＬ）およびエタノール（５ｍＬ）中の２－メトキシメチル－３－Ｏ－ＴＢＳ－１７－シアノメチレンエストロン（２２０ｍｇ）を、Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ、５％）の存在下で１４時間かけて水素化した。次に反応液をセライトを通してろ過し、蒸発させて、

【０５９２】

【化１５５】

δ_H ($CDCl_3$) 7.23 (1H, s, ArH), 6.50 (1H, s, ArH), 4.42 (1H, d, *J* 11.8, $ArCH_a$), 4.41 (1H, d, *J* 11.8, $ArCH_b$), 3.39 (3H, s, OCH_3), 2.72-2.86 (2H, m, 6-CH_2), 1.15-2.46 (16H, m), 1.01 (9H, s, *t*-Bu), 0.67 (3H, s, 18-CH_3)および0.21 (6H, s, $SiMe_2$); δ_C 151.20, 136.9, 132.7, 126.4, 125.9, 119.8, 118.6, 69.8, 58.2, 54.4, 46.8, 44.0, 42.7, 38.8, 37.3, 28.6, 28.4, 27.8, 26.3, 25.7, 24.0, 18.2, 17.6, 12.3および -4.1

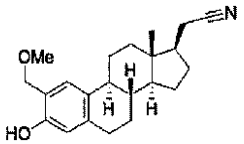
を示す所望の生成物、２－メトキシメチル－３－Ｏ－ＴＢＳ－１７－β－シアノメチルエストロンを透明な無色油（２００ｍｇ）として得た。

【０５９３】

２－メトキシメチル－１７－β－シアノメチルエストロン

【０５９４】

【化１５６】



ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２－メトキシメチル－３－Ｏ－ＴＢＳ－１７－β－シアノメチルエストロン（２００ｍｇ）を、ＴＢＡＦ（１ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ）で処理した。０．５時間後、反応液を後処理した。クロマトグラフィ（ヘキサン／エーテル）により、

【０５９５】

【化１５７】

δ_H ($CDCl_3$) 7.22 (1H, s, ArH), 6.91 (1H, s, ArH), 6.62 (1H, s, OH), 4.64 (1H, d, *J* 12.5, $ArCH_a$), 4.59 (1H, d, *J* 12.5, $ArCH_b$), 3.43 (3H, s, OCH_3), 2.78-2.86 (2H, m, 6-CH_2),1.24-2.42 (15H, m)および 0.67 (3H, s, 18-CH_3); δ_C 153.8, 138.0, 131.5, 125.0, 119.8, 119.4, 116.3, 74.1, 58.1, 54.3, 46.7, 43.6, 42.5, 38.7, 37.3, 29.3, 28.2, 27.6, 26.2, 25.6, 23.9, 17.6および12.2. m/z [APCI-] 338.3 (100%, M^+ - H)

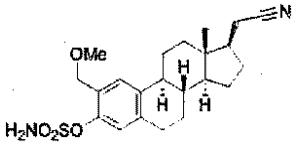
を示す所望の生成物、２－メトキシメチル－１７－β－シアノメチルエストロンを結晶性固体（１２０ｍｇ）として得た。ｍ／ｚ［ＡＰＣｌ－］３３８．３（１００％、M^+－Ｈ）。

【０５９６】

２－メトキシメチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７－β－シアノメチルエストロン

【０５９７】

【化１５８】



塩化スルファモイル（１．７ｍｍｏｌ）を、０℃に冷却し、ジメチルアセトアミド（１．５ｍＬ）に溶解してから５分後に、２－メトキシメチル－１７－β－シアノメチルエストロン（６０ｍｇ）で処理した。１５分後、外部冷却を取り外し、この反応液を、室温で３時間攪拌した。次に酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、ブライン（１５ｍＬ）に注ぎ、有機層を分離した。この有機層を水（３ｘ１５ｍＬ）とブライン（１５ｍＬ）とで洗浄し、乾燥し、蒸発させた。クロマトグラフィ（ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨ）により精製して、生成物、２－メトキシメチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７－β－シアノメチルエストロンを無色油（６５ｍｇ）として得た。クロロホルム／ヘキサンからの結晶化により、

【０５９８】

【化１５９】

δ_H ($CDCl_3$) 7.29 (1H, s, ArH), 7.17 (1H, s, ArH), 5.55 (2H, s, NH_2), 4.48 (2H, s, OCH_2), 3.44 (3H, s, OCH_3), 2.86-2.92 (2H, m, 6-CH_2), 1.26-2.42 (15H, m)および0.69 (3H, s, 18-CH_3); δ_C 147.3, 139.4, 139.3, 128.5, 126.8, 122.7, 119.6, 70.6, 58.3, 54.3, 46.6, 43.9, 42.6, 38.2, 37.3, 29.2, 28.2, 27.2, 26.1, 23.9, 17.6 および 12.2. m/z [APCI-] 417.3 (100%, M^+ - H)

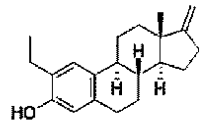
を示す白色結晶性固体を得た。ｍ／ｚ［ＡＰＣｌ－］４１７．３（１００％、M^+－Ｈ）。

【０５９９】

２－エチル－１７－メチレンエストロン

【０６００】

【化１６０】



ＤＭＳＯ（１５ｍＬ）中のヨウ化メチルトリフェニルホスホニウム（１０ｍｍｏｌ）を、水素化ナトリウム（４００ｍｇ）で処理した。０．５時間後、ＤＭＳＯ（１５ｍＬ）中の２－エチルエストロンを、生じた黄色イリドに加え、反応液を６０℃に１６時間保った。反応液を室温に冷却し、氷水（５０ｍＬ）に注ぎ、エーテル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出し、有機抽出液を合わせて、水（３ｘ５０ｍＬ）であり、乾燥して蒸発させた。クロマトグラフィ（ヘキサン中１０％エーテル）により、

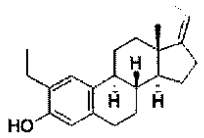
【０６０１】

【化１６１】

δ_H ($CDCl_3$) 7.05 (1H, s, ArH), 6.47 (1H, s, ArH), 4.65-4.68 (2H, m, :CH_2), 4.53 (1H, s, OH), 2.72-2.87 (2H, m, 6-CH_2), 2.59 (2H, q, *J* 7.4, C*H*$_2$Me), 1.25-2.56 (13H, m), 1.22 (3H, t, *J* 7.4, CH_2*Me*)および0.81 (3H, s, 18-CH_3); δ_C 161.6, 150.9, 135.4, 132.6, 127.0, 126.2, 115.1, 100.7, 53.5, 44.4, 44.1, 38.9, 35.8, 29.5, 29.4, 27.7, 26.8, 24.0, 23.1, 18.7 および 14.6

を示す所望の生成物、２－エチル－１７－メチレンエストロンを白色泡状物（３９０ｍｇ

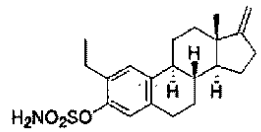
）として得た。ＨＲＭＳ［ＦＡＢ＋］２９６．２１４０２。
【０６０２】
２－エチル－１７－エチリデンエストロン
【０６０３】
【化１６２】



ＤＭＳＯ（１５ｍＬ）中のヨウ化エチルトリフェニルホスホニウム（１０ｍｍｏｌ）を、水素化ナトリウム（４００ｍｇ）で処理した。０．５時間後、ＤＭＳＯ（１５ｍＬ）中の２－エチルエストロンを、生じた黄色イリドに加え、反応液を６０℃に１６時間保った。反応液を室温に冷却し、氷水（５０ｍＬ）に注ぎ、エーテル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出し、有機抽出液を合わせて、水（３ｘ５０ｍＬ）であり、乾燥して蒸発させた。クロマトグラフィ（ヘキサン中１０％エーテル）により、
【０６０４】
【化１６３】

δ_H ($CDCl_3$) 7.03 (1H, s, ArH), 6.47 (1H, s, ArH), 5.14 (1H, qdd, *J* 7.0,2.0, 2.0, :C*H*Me), 4.45 (1H, s, OH), 2.72-2.88 (2H, m, 6-CH_2), 2.59 (2H, q, *J* 7.4, C*H*$_2$Me), 2.14-2.46 (5H, m), 1.87-1.95 (1H, m), 1.70-1.78 (1H, m), 1.69 (3H, ddd, *J* 7.0, 2.0, 2.0, *Me*HC:), 1.25-1.62 (6H, m), 1.22 (3H, t, *J* 7.4, CH_2*Me*)および0.91 (3H, s, 18-CH_3); δ_C 150.8, 150.1, 135.4, 132.7, 126.9, 126.1, 115.1, 113.3, 55.2, 44.6, 43.9, 38.5, 37.3, 31.5, 29.4, 27.7, 27.1, 24.3, 23.1, 17.1, 14.7および13.3

を示す所望の生成物、シス－２－エチル－１７－エチリデンエストロンを白色泡状物（４６０ｍｇ）として得た。ＨＲＭＳ［ＦＡＢ＋］３１０．２２９６７。
【０６０５】
２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル１７－メチレンエストロン
【０６０６】
【化１６４】



２－エチル－１７－メチレンエストロン（２３１ｍｇ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液に、２，６－ジ－ｔ－ブチル－４－メチルピリジン（３２０ｍｇ）および塩化スルファモイル（１．５６ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１４攪拌後、反応液を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、次いで水（３ｘ２０ｍＬ）とブライン（２０ｍＬ）とで洗浄し、乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィにより、
【０６０７】

【化１６５】

δ_H ($CDCl_3$) 7.19 (1H, s, ArH), 7.09 (1H, s, ArH), 5.06-5.14 (2H, br, NH_2), 4.56-4.60 (2H, m, :CH_2), 2.82-2.87 (2H, m, 6-CH_2), 2.69 (2H, q, *J* 7.4, C*H*$_2$Me), 1.32-2.60 (13H, m), 1.22 (3H, t, *J* 7.4, CH_2*Me*)および0.82 (3H, s, 18-CH_3); δ_C 161.3, 145.9, 139.5, 135.8, 126.8 (全てC), 126.8,121.3 (両方 CH), 100.9 (:CH_2), 53.5 (CH), 44.3 (C), 44.3, 38.4 (両方 CH), 35.7, 29.5, 29.3, 27.5, 26.5, 24.0, 23.1 (全て CH_2), 18.6および14.7 (両方 CH_3)

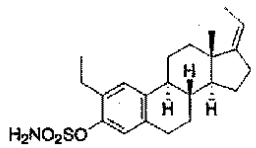
を示す放置すると固化する所望の生成物、２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル１７－メチレンエストロンを透明な無色油（２００ｍｇ）として得た。ＨＲＭＳ［ＦＡＢ＋］３７５．１８６８１。

【０６０８】

２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル１７－エチリデンエストロン

【０６０９】

【化１６６】



２－エチル－１７－エチリデンエストロン（３２９ｍｇ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液に、２，６－ジ－ｔ－ブチル－４－メチルピリジン（４３５ｍｇ）および塩化スルファモイル（２．１２ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１４攪拌後、反応液を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、次いで水（３ｘ２０ｍＬ）とブライン（２０ｍＬ）とで洗浄し、乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィにより、

【０６１０】

【化１６７】

δ_H ($CDCl_3$) 7.17 (1H, s, ArH), 7.04 (1H, s, ArH), 5.15 (1H, qdd, *J* 7.0,2.0, 2.0, :C*H*Me), 5.09 (2H, s, NH_2), 2.80-2.86 (2H, m, 6-CH_2), 2.69 (2H, q, *J* 7.4, C*H*$_2$Me), 2.18-2.46 (5H, m), 1.89-1.96 (1H, m), 1.70-1.78 (1H, m), 1.69 (3H, ddd, *J* 7.0, 2.0, 2.0, *Me*HC:), 1.23-1.63 (6H, m), 1.21 (3H, t, *J* 7.4, CH_2*Me*)および 0.90 (3H, s, 18-CH_3); δ_C 149.8, 145.9, 139.5,135.8, 133.4 (全てC), 126.8, 121.2, 113.4, 55.4 (全てCH), 44.5 (C), 44.1, 38.0 (両方 CH), 37.2, 31.5, 29.3, 27.4, 26.9, 24.2, 23.1 (全て CH_2), 17.0, 14.7 および 13.3

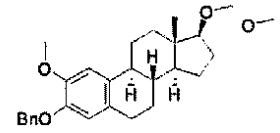
を示す放置すると固化する所望の生成物、２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル１７－エチリデンエストロンを透明な無色油（２００ｍｇ）として得た。ＨＲＭＳ［ＦＡＢ＋］３８９．２０２４６。

【０６１１】

２－メトキシ－３－ベンジルオキシ－１７－Ｏ－メトキシメチルエストラジオール

【０６１２】

【化１６８】



２－メトキシ－３－ベンジルオキシエストラジオール（８００ｍｇ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を、水素化ナトリウム（１２０ｍｇ）で処理してから、０．２５時間後、クロロ

メチルメチルエーテル（２６６μＬ）を加えた。この反応液を室温で１４時間攪拌してから標準的水処理を行った。クロマトグラフィ（６：１ヘキサン／酢酸エチル）により、

【０６１３】

【化１６９】

δ_H

(CDCl$_3$) 7.24-7.45 (5H, m), 6.85 (1H, s, ArH), 6.62 (1H, s, ArH), 5.10 (2H, s, OCH$_2$), 4.66 (2H, s, OCH$_2$), 3.86 (3H, s, OMe), 3.62 (1H, dd, *J* 8.4, 8.2, 17-αH), 3.37 (3H, s, OCH$_3$) 2.70-2.80 (2H, m, 6-CH$_2$), 1.20-2.32 (13H, m), および 0.82 (3H, s, 18-CH$_3$). m/z [FAB+] 436.1 (100 %, M$^+$ + H)

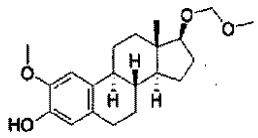
を示す所望の生成物を、放置すると固化する（ｍ．ｐ．８７～８８℃）透明な無色油として得た。ＨＲＭＳ［ＦＡＢ＋］４３６．２６１３６。

【０６１４】

２－メトキシ－１７－Ｏ－メトキシメチルエストラジオール

【０６１５】

【化１７０】



２－メトキシ－３－ベンジルオキシ－１７－Ｏ－メトキシメチルエストラジオール（５００ｍｇ）のＴＨＦ（２ｍＬ）およびエタノール（１０ｍＬ）溶液を、Ｐｄ／Ｃ（５０ｍｇ、５％）の存在下で１６時間水素化（１気圧）した。反応液を、セライトを通してろ過することにより後処理し、蒸発させて所望の生成物を白色固体（５００ｍｇ）として得た。エーテル／ヘキサンからの再結晶により白色結晶を得た。

【０６１６】

【化１７１】

δ_H (CDCl$_3$) 6.78 (1H, s, ArH), 6.63 (1H, s, ArH), 4.65 (2H, s, OCH$_2$), 3.86 (3H, s, OMe), 3.56-64 (1H, m, 17-αH), 3.37 (3H, s, OCH$_3$) 2.72-2.80 (2H, m, 6-CH$_2$), 1.15-2.30 (13H, m), および 0.82 (3H, s, 18-CH$_3$)

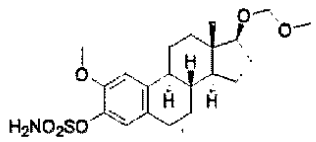
。

【０６１７】

２－メトキシ－３－Ｏ－スルファモイル－１７－Ｏ－メトキシメチルエストラジオール

【０６１８】

【化１７２】



塩化スルファモイル（１．７ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（２ｍＬ）０℃溶液を、２－メトキシ－１７－Ｏ－メトキシメチルエストラジオール（１７０ｍｇ）で処理した。３時間後、反応液を酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈することにより処理し、次いで水（４ｘ１５ｍＬ）とブライン（１５ｍＬ）とで洗浄し、乾燥し、蒸発させた。クロマトグラフィ（アセトン／クロロホルム勾配）により所望の生成物、２－メトキシ－３－Ｏ－スルファモイル－１７－Ｏ－メトキシメチルエストラジオールを白色固体（１６０ｍｇ）として得、次いでこれをエーテル／ヘキサンから結晶化させた。

【０６１９】

【化１７３】

δ_H ($CDCl_3$) 7.02 (1H, s, ArH), 6.91 (1H, s, ArH), 4.99 (2H, s, NH_2), 4.65 (1H, d, 9.0, CH_aH_bO), 4.64 (1H, d, 9.0, CH_aH_bO), 3.86 (3H, s, OMe), 3.60 (1H, dd, *J* 8.6, 8.2, 17-αH), 3.37 (3H, s, OCH_3) 2.76-2.82 (2H, m, 6-CH_2), 1.15-2.30 (13H, m),および0.82 (3H, s, 18-CH_3); δ_C 148.7, 140.4, 136.6, 130.1, 124.0, 110.4, 96.0, 86.5, 56.4, 55.2, 50.0, 44.5, 43.0, 38.2, 37.3, 28.7, 27.1, 26.5, 23.2および 11.9

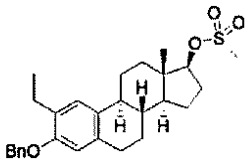
。

【０６２０】

２－エチル－３－ベンジルオキシ－１７－Ｏ－メシルエストラジオール　５８

【０６２１】

【化１７４】



窒素下、０℃に冷却した２－エチル－３－ベンジルエストラジオール（１ｍｍｏｌ）の５ｍｌピリジン溶液に、塩化メチルスルホニル（０．０９ｍｌ、１．２ｍｍｏｌ）を加えた。この溶液を０℃で２時間攪拌してから水（２０ｍＬ）を添加した。有機物を酢酸エチル（２ｘ６０ｍｌ）で抽出し、有機層を、水とブラインとで連続洗浄してから$MgSO_4$で乾燥した。溶媒を減圧除去し、カラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル５：１）後、２－エチル－３－ベンジルオキシ－１７－Ｏ－メシルエストラジオールを白色固体として得た。０．３６ｇ（７７％）、ｍｐ＝１３３℃

【０６２２】

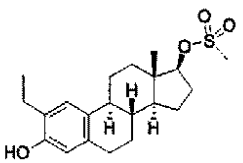
【化１７５】

0.36g (77%), mp= 133°C ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.87 (s, 3H, CH_3), 1.22 (t, J_{H-H}= 7.4Hz, 3H, CH_3), 1.25-1.60 (m, 6H), 1.70-1.95 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.15-2.45 (m, 3H), 2.68 (q, J_{H-H}= 7.4Hz, 2H, CH_2), 2.85 (m, 2H, H6), 3.02 (s, 3H, CH_3SO_2), 4.57 (m, 1H, H17), 5.05 (s, 2H, CH_2Ph), 6.64 (s, 1H, ArH, 7.10 (s, 1H, ArH), 7.36-7.44 (m, 5H, Ph). ^{13}C NMR (CDCl3): 11.7(CH_3), 14.6(CH_3), 23.0, 23.4, 26.0, 27.1, 27.9, 29.5 36.4, 38.2, 38.6, 43.3, 43.7, 49.0, 69.8 (CH_2Ph), 89.5(C17), 111.8, 126.2, 127,0, 127.6, 128.4 130.3, 131.7, 134.7, 137.6 および 154.5

２－エチル－１７－Ｏ－メシルエストラジオール　５９

【０６２３】

【化１７６】

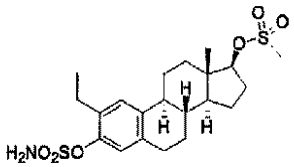


２－エチル－３－ベンジルオキシ－１７－Ｏ－メシルエストラジオール（０．５ｍｍｏｌ）の１０ｍＬＴＨＦおよび４０ｍＬエタノール溶液に、３０ｍｇの１０％Ｐｄ／Ｃを加えた。この混合物を、水素下、室温で１４時間攪拌した。懸濁液を、セライト上でろ過し、ＴＨＦで洗浄し、有機層を減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル１：０から２：１）後、２－エチル－１７－Ｏ－メシルエストラジオールを白色固体

として単離した。１４５ｍｇ（７７％）、ｍｐ＝１９５℃
【０６２４】
【化１７７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.86 (s, 3H, CH_3), 1.21 (t, J_{H-H}= 7.7Hz, 3H, CH_3), 1.25-1.60 (m, 6H), 1.71-1.91 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 2.13-2.38 (m, 3H), 2.58 (q, J_{H-H}= 7.7Hz, 2H, CH_2), 2.79 (m, 2H, H6), 3.01 (s, 3H, $C\underline{H}_3SO_2$), 4.53 (s, 1H, OH), 4.56 (dd, 1 J_{H-H}= 9.1および7.9Hz, 1H, H17), 6.49 (s, 1H, ArH, 7.03 (s, 1H, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 11.7(CH_3), 14.6(CH_3), 23.0, 23.4, 26.0, 27.1, 27.9, 29.5 36.4, 38.2, 38.6, 43.3, 43.7, 49.0, 89.5(C17), 115.2, 126.3, 127.3, 132.1, 135.2 および151.2

ＭＳ　ｍ／ｚ：３５０．１６（Ｍ$^+$）ＨＰＬＣ１００％。微量分析：Ｃ：６６．３０（予測値６６．６３）；Ｈ：７．８０（予測値７．９９）。
【０６２５】
２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７－Ｏ－メシルエストラジオール　６０
【０６２６】
【化１７８】

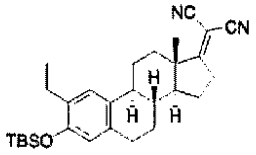


１ｍｌの塩化スルファモイル０．５５９Ｍトルエン溶液を、減圧濃縮し、塩化スルファモイルを１ｍｌ　ＤＭＡに溶解した。この溶液を０℃に冷却し、窒素下、２－エチル－１７－Ｏ－メシルエストラジオール（０．２ｍｍｏｌ）に加えた。溶液を室温で１５時間攪拌した。有機物を酢酸エチル（２ｘ５０ｍｌ）で抽出した。有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル５：２）後、２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７－Ｏ－メシルエストラジオールを白色固体として得た。６０ｍｇ（６６％）、ｍｐ＝１７９℃。
【０６２７】
【化１７９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.85 (s, 3H, CH_3), 1.20 (t, J_{H-H}= 7.4Hz, 3H, CH_3), 1.30-1.55 (m, 6H), 1.73-187 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.16-2.36 (m, 3H), 2.68 (q, J_{H-H}= 7.4Hz, 2H, CH_2), 2.82 (m, 2H, H6), 3.01 (s, 3H, $C\underline{H}_3SO_2$), 4.57 (dd, 1 J_{H-H}= 8.7および8.1Hz, 1H, H17), 5.08 (s, 2H, NH_2), 6.49 (s, 1H, ArH, 7.03 (s, 1H, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 14.1(CH_3), 17.0(CH_3), 25.4, 23.4, 28.2, 29.2, 30.3, 31.4 38.6, 40.5, 40.6, 45.6, 46.3, 51.4, 91.5(C17), 123.6, 129.2, 135.9, 137.9, 141.1 および 148.3

ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．３２（Ｍ$^+$）；ＨＰＬＣ１００％；微量分析：Ｃ：５３．４０（予測値５５．１２）；Ｈ：６．３８（予測値６．３４）；Ｎ：３．０９（予測値３．０６）。
【０６２８】
２－エチル－３－Ｏ－ＴＢＳ－１７－ジシアノメチレンエストロン
【０６２９】

【化１８０】



２－エチル－３－Ｏ－ＴＢＳエストロン（２ｍｍｏｌ）、マロノニトリル（６ｍｍｏｌ）およびβ－アラニンの溶液を、１５０ｍｌトルエンおよび３０ｍｌ酢酸中３日間還流した。さらに、２ｍｍｏｌアリコートのマロノニトリルを、２４時間後と４８時間後に加えた。この溶液を室温に冷却後、溶媒を蒸発させ、残渣の固体を５０ｍｌの水と共に攪拌し、酢酸エチル（２ｘ１００ｍｌ）で抽出した。有機層を、水とブラインとで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、溶媒を減圧留去した。カラムクロマトグラフィ後、２－エチル－３－Ｏ－ＴＢＳ－１７－ジシアノメチレンエストロンを白色粉末として得た。８４０ｍｇ（９１％）、ｍｐ＝１６８℃。

【０６３０】

【化１８１】

1H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.21 (s, 6H, CH_3Si). 1.00 (s, 9H, $(CH_3)_3Si$), 1.06 (s, 3H, CH_3), 1.15 (t, J=7.4Hz, 3H, CH_3), 1.40-1.80 (m, 6H), 1.85-2.05 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.45-3.05 (m, 7H), 6.4 (s, 1H, ArH), 7.02 (s, 1H, ArH).^{13}C NMR ($CDCl_3$): -4.2および-4.1 (CH_3Si), 14.6 (CH_3), 16.6, 18.2, 23.2, 23.6, 25.7 ($(\underline{C}H_3)_3CSi$), 26.3, 27.5, 29.1, 34.0, 34.7, 38.3, 43.4, 49.5, 54.2, 79.6 (C17), 111.1, 112.4, 118.3, 126.1, 131.2, 132.2, 134.3, 151.5および196.2

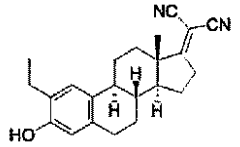
。

【０６３１】

２－エチル－１７－ジシアノメチレンエストロン

【０６３２】

【化１８２】



２－エチル－３－Ｏ－ＴＢＳ－１７－ジシアノメチレンエストロン（０．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍｌ）溶液を、０℃に冷却し、ＴＢＡＦ／ＴＨＦ１Ｍ（０．６ｍｍｏｌ、０．６ｍｌ）を滴下により加えた。この溶液を、０℃で２時間攪拌してから、室温に温めた。次に水（１０ｍｌ）と酢酸エチル（８０ｍｌ）を加え、有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧蒸発させた。残渣の固体を、カラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル５：１から２：１）により精製して、２－エチル－１７－ジシアノメチレンエストロンを白色固体として得た。１２５ｍｇ（７２％）、ｍｐ＝２７０℃；

【０６３３】

【化１８３】

1H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 1.06 (s, 3H, CH_3), 1.21 (t, J= 7.5Hz, 3H, CH_3), 1.39-1.79 (m, 6H), 1.89-2.05 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.45-2.52 (m, 1H), 2.61 (q, J= 7.5Hz, 2H, CH_2), 2.63-3.02 (m, 5H), 4.52 (s, 1H, OH), 6.50 (s, 1H, ArH), 7.02 (s, 1H, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 14.3, 16.6 (CH_3), 23.0, 23.2, 26.4, 27.4, 28.9, 33.9, 34.7, 38.3, 43.3, 49.4, 54.1, 79.6 (C17), 111.2, 112.5, 115.2, 126.2, 127.5, 131.3, 135.0, 151.4 および 196.1

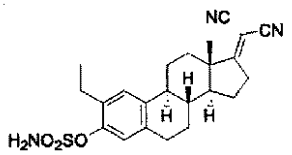
ＨＰＬＣ：１００％。

【０６３４】

２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７－ジシアノメチレンエストロン

【０６３５】

【化１８４】



０℃に冷却されたNH_2SO_2Cl（０．６ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（２ｍｌ）溶液を、窒素下、２－エチル－１７－ジシアノメチレンエストロン（０．２ｍｍｏｌ）に加え、この混合物を室温で１４時間攪拌した。次に水（１０ｍＬ）を加え、有機物を酢酸エチル（２ｘ５０ｍｌ）で抽出した。有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、$MgSO_4$で乾燥してから、溶媒を減圧留去した。残渣の固体をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル５／１から３／１）により精製して、２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７－ジシアノメチレンエストロンを白色固体６２ｍｇ（７３％）を得た、ｍｐ＝２２８℃；

【０６３６】

【化１８５】

1H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 1.06 (s, 3H, CH_3), 1.20 (t, J= 7.4Hz, 3H, CH_3), 1.44-1.75 (m, 6H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.44-2.55 (m, 1H), 2.69 (q, J= 7.4Hz, 2H, CH_2), 2.75-3.04 (m, 5H), 5.03 (s, 2H, NH_2), 7.09 (s, 1H, ArH), 7.16 (s, 1H, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 14.6, 16.6 (CH_3), 23.0, 23.2, 26.2, 27.2, 28.9, 33.8, 34.7, 37.8, 43.4, 49.3, 54.1, 79.7 (C17), 111.0, 112.3, 121.5, 126.9, 134.0, 135.4, 138.0, 146.4および195.8.

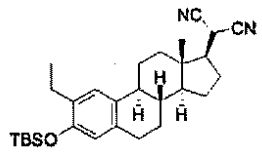
ＨＰＬＣ１００％；微量分析：Ｃ：６４．９０（予測値６４．９２）；Ｈ：６．４５（予測値６．４０）；Ｎ：９．６８（予測値９．８７）。

【０６３７】

２－エチル－３－Ｏ－ＴＢＳ－１７β－ジシアノメチル１７－デオキシエストロン

【０６３８】

【化１８６】



２－エチル－３－Ｏ－ＴＢＳ－１７－ジシアノメチレンエストロン（１ｍｍｏｌ）のメタノール（５０ｍｌ）溶液を、－１０℃に冷却し、$NaBH_4$（７６ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を少量ずつ加えた。この混合物を－１０℃で４時間攪拌した。水（５０ｍＬ）を加え、溶

液をNH_4Clで酸性にした。有機物を酢酸エチル（２ｘ６０ｍｌ）で抽出し、有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、$MgSO_4$で乾燥してから、溶媒を減圧蒸発させた。残渣の固体をカラムクロマトグラフィにより精製して、２－エチル－３－Ｏ－ＴＢＳ－１７β－ジシアノメチル１７－デオキシエストロン３８０ｍｇ（８３％）を得た、ｍｐ＝１６２℃；

【０６３９】

【化１８７】

1H NMR ($CDCl_3$,): 0.22 (s, 6H, CH_3Si). 0.80 (s, 3H, CH_3), 1.00 (s, 9H, $(CH_3)_3CSi$), 1.16 (t, J= 7.5Hz, 3H, CH_3), 1.33-1.66 (m, 6H), 1.85 (m, 2H), 2.10-2.40 (m, 6H), 2.55 (q, J= 7.5Hz, 2H, CH_2), 2.78 (m, 2H, H6), 3.56 (d, J= 9.9Hz, 1H, $CH(CN)_2$), 6.47 (s, 1H, ArH), 7.03 (s, 1H, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): -4.2および–4.1 (CH_3Si), 12.4 (CH_3), 14.7, 18.2, 23.4, 25.7 ($(\underline{C}H_3)_3CSi$), 26.2, 27.6, 27.7, 29.2, 37.5, 38.8, 43.2, 43.6, 50.3, 54.6, 112.7, 118.2, 126.1, 131.9, 132.1, 134.5,および151.3

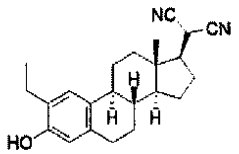
。

【０６４０】

２－エチル－１７β－ジシアノメチル１７－デオキシエストロン

【０６４１】

【化１８８】



２－エチル－３－Ｏ－ＴＢＳ－１７β－ジシアノメチル１７－デオキシエストロン（０．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍｌ）溶液を０℃に冷却し、ＴＢＡＦ／ＴＨＦ１Ｍ（０．６ｍｍｏｌ、０．６ｍｌ）を滴下により加えた。この溶液を、０℃で２時間攪拌してから、室温に温めた。次に水（１０ｍｌ）と酢酸エチル（８０ｍｌ）を加え、有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧蒸発させた。残渣の固体を、カラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル５：１から２：１）により精製して、２－エチル－１７β－ジシアノメチル１７－デオキシエストロンを白色固体として得た。１２４ｍｇ（７１％）、ｍｐ＝２４８℃；

【０６４２】

【化１８９】

1H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.80 (s, 3H, CH_3), 1.21 (t, J= 7.4Hz, 3H, CH_3), 1.30-1.61 (m, 7H), 1.85 (m, 2H), 2.10-2.41 (m, 5H), 2.59 (q, J= 7.4Hz, 2H, CH_2), 2.81 (m, 2H, H6), 3.56 (d, J= 9.9Hz, 1H, $CH(CN)_2$), 4.51 (br, 1H, OH), 6.49 (s, 1H, ArH), 7.02 (s, 1H, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 12.4 (CH_3), 14.4 (CH_3), 22.9, 23.4, 26.3, 27.6, 27.7, 29.0, 37.5, 38.8, 43.2, 43.6, 50.3, 54.5, 112.7, 115.2, 126.3, 127.3, 131.9, 135.2,および151.3.

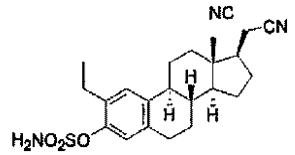
ＨＰＬＣ：１００％；微量分析：Ｃ：７８．９６（予測値７９．２７）；Ｈ：８．０３（予測値８．１０）；Ｎ：７．７９（予測値８．０４）。

【０６４３】

２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７β－ジシアノメチル１７－デオキシエストロン

【０６４４】

【化１９０】



０℃に冷却されたＮＨ$_2$ＳＯ$_2$Ｃｌ（０．６ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（２ｍｌ）溶液を、窒素下、２－エチル－１７β－ジシアノメチル１７－デオキシエストロン（０．２ｍｍｏｌ）に加え、この混合物を室温で１４時間攪拌した。水（１０ｍＬ）を加え、有機物を酢酸エチル（２ｘ５０ｍｌ）で抽出した。有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥してから、溶媒を減圧留去した。残渣の固体をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル５／１から３／１）により精製して、２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７β－ジシアノメチル１７－デオキシエストロン１７０ｍｇ（８０％）を白色粉末として得た、ｍｐ＝１６９℃；

【０６４５】

【化１９１】

1H NMR (CDCl3, 270MHz): 0.80 (s, 3H, CH_3), 1.21 (t, J= 7.4Hz, 3H, CH_3), 1.32-1.55 (m, 7H), 1.87 (m, 2H), 2.10-2.38 (m, 5H), 2.68 (q, J= 7.4Hz, 2H, CH_2), 2.83 (m, 2H, H6), 3.57 (d, J= 9.9Hz, 1H, $CH(CN)_2$), 4.91 (br, 2H, NH_2), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.16 (s, 1H, ArH). ^{13}C NMR (CDCl3, 270MHz): 12.4 (CH_3), 14.4 (CH_3), 22.9, 23.4, 26.3, 27.6, 27.7, 29.0, 37.5, 38.8, 43.2, 43.6, 50.3, 54.5, 112.7, 115.2, 126.3, 127.3, 131.9, 135.2, および 151.3

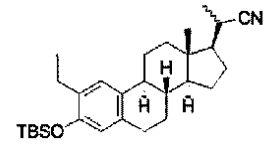
ＨＰＬＣ１００％；微量分析：Ｃ：６４．６４（予測値６４．６１）；Ｈ：７．８０（予測値６．８４）；Ｎ：９．６２（予測値９．８３）。

【０６４６】

２－エチル－３－Ｏ－ＴＢＳ－１７β－（１－シアノ）エチル１７－デオキシエストロン

【０６４７】

【化１９２】



２－エチル－３－Ｏ－ＴＢＳ－１７β－シアノメチル１７－デオキシエストロン（０．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍｌ）溶液を、窒素下、－７８℃で攪拌してから、１Ｍ　ＬＤＡ（１．２ｍｍｏｌ、１．２ｍｌ）を滴下様式で処理した。３０分後、ＣＨ３Ｉ（１．５ｍｍｏｌ、２１２ｍｇ）を加え、この混合物を－７８℃で４時間、次いで室温で１２時間攪拌した。酢酸エチル（１００ｍＬ）と水（３０ｍＬ）とを加え、有機層を、水とブラインとで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥してから、溶媒を減圧蒸発させた。生じた黄色油をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル２０：１）により精製して、２－エチル－３－Ｏ－ＴＢＳ－１７β－（１－シアノ）エチル１７－デオキシエストロン、無色油、１７６ｍｇ（７８％）をジアステレオ異性体の（１：１）混合物として得た。

【０６４８】

【化１９３】

^{1}H NMR (CDCl3, 270MHz): 0.23(s, 6H, CH_3Si), 0.76および0.78 (s, 3H, CH_3), 1.01 (s, 9H, $(CH_3)_3CSi$), 1.17 (t, J= 7.4Hz, 2H, CH_3), 1.25-1.96 (m, 13H), 2.05-2.50 (m, 3H), 2.57 (q t, J= 7.3Hz, 2H, CH_2), 2.66-2.88 (m, 4H, CH_2), 6.48および6.50 (m, 1H, ArH), 7.03-7.06 (m, 1H, ArH)

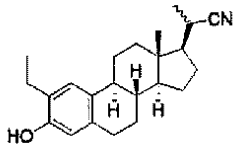
。

【０６４９】

２－エチル－１７－デオキシ１７β－（１－シアノ）エチルエストロン

【０６５０】

【化１９４】



２－エチル－３－Ｏ－ＴＢＳ－１７β－（１－シアノ）エチル１７－デオキシエストロン（１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍｌ）溶液を、０℃に冷却し、ＴＢＡＦ／ＴＨＦ１Ｍ（１．２ｍｍｏｌ、１．２ｍｌ）を滴下により加えた。この溶液を、０℃で２時間攪拌してから、室温に温めた。次に水（１０ｍｌ）と酢酸エチル（８０ｍｌ）を加え、有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧蒸発させた。残渣の黄色固体を、カラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル５：１から２：１）により精製し、次いでヘキサン／酢酸エチル６：１中で結晶化させて２２０ｍｇ（７１％）の２－エチル－１７－デオキシ１７β－（１－シアノ）エチルエストロンを白色粉末として得た。ｍｐ：２２６～２２８℃。

【０６５１】

【化１９５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.75 (s, 3H, CH_3), 1.20-1.65 (m, 9H), 1.85-1.92 (m, 5H), 2.10-2.58 (m, 4H), 2.5 (m, 2H, H6), 6.55-6.62 (m, 2H, ArH), 7.07 (m, 1H, ArH)

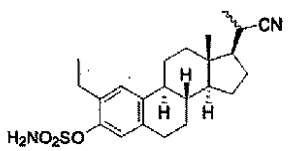
ＨＰＬＣ：１００％微量分析：Ｃ：８１．６０（予測値８１．５１）；Ｈ：８．７９（予測値８．７９）；Ｎ：４．４０（予測値４．５３）。

【０６５２】

２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７－デオキシ１７β－（１－シアノ）エチルエストロン

【０６５３】

【化１９６】



０℃に冷却されたNH_2SO_2Cl（０．６ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（２ｍｌ）溶液を、窒素下、２－エチル－１７－デオキシ１７β－（１－シアノ）エチルエストロン（０．２ｍｍｏｌ）に加え、この混合物を室温で１４時間攪拌した。１０ｍＬの水を加え、有機物を酢酸エチル（２ｘ５０ｍｌ）で抽出した。有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、$MgSO_4$で乾燥してから、溶媒を減圧留去した。残渣の固体をカラムクロマトグラフィ（ヘ

キサン／酢酸エチル５／１から２／１）により精製して、４２ｍｇ（５４％）の２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７－デオキシ１７β－（１－シアノ）エチルエストロンを得た、ｍｐ：１５７～１５９℃

【０６５４】

【化１９７】

^{1}H NMR (CDCl3, 270MHz): 0.79 (s, 3H, CH_3), 1.25-1.64 (m, 11H), 1.73-1.81 (m, 1H), 1.85-2.03 (m, 2H), 2.23-2.37 (m, 2H), 2.40-2.53 (m, 2H), 2.89 (m, 2H, H6), 7.03 (d, J=2.7Hz, 1H, ArH), 7.07 (dd, J= 9.0および2.7Hz, 1H, ArH), 7.31 (d, J= 9.0Hz, 1H, ArH).

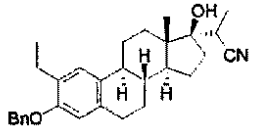
ＨＰＬＣ１００％；微量分析：Ｃ：６４．９０（予測値６４．９２）；Ｈ：７．５２（予測値７．２６）；Ｎ：７．２３（予測値７．２１）。

【０６５５】

２－エチル－３－Ｏ－ベンジル－１７α－（メチル）シアノメチルエストラジオール

【０６５６】

【化１９８】



プロピオニトリル（０．０５ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（５０ｍｌ）溶液を、窒素下、－７８℃で攪拌処理し、次いでＬＤＡ（０．０５ｍｏｌ）を滴下により加えた。この混合物を１時間攪拌してから、２０ｍｌＴＨＦ中の２－エチル－３－Ｏ－ベンジルエストロン（８ｍｍｏｌ）を添加した（３時間かけて滴下）。混合物をさらに３時間攪拌してから、NH_4Clの水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、溶媒を減圧蒸発させた。粗製油をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル１０／１から４／１）により精製して、２－エチル－３－Ｏ－ベンジル－１７α－（メチル）シアノメチルエストラジオール２．７０ｇ（７６％）を白色粉末として得た、ｍｐ＝７５～７７℃

【０６５７】

【化１９９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.97 (s, 3H, CH_3), 1.20 (t, J= 7.6Hz, 3H, CH_3), 1.25-1.90 (m, 12H), 1.97-2.07 (m, 2H) 2.15-2.23 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 1H), 2.66 (q, J= 7.6Hz, 2H, CH_2), 2.77-2.91 (m, 3H), 5.04 (s, 2H, $C\underline{H_2}Ph$),), 6.62 (s, 1H, ArH), 7.09 (s, 1H, ArH), 7.28-7.46 (m, 5H, Ph)

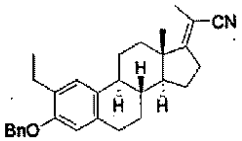
。

【０６５８】

２－エチル－３－Ｏ－ベンジル１７－（１－シアノ）エチリデンエストロン

【０６５９】

【化２００】



２－エチル－３－Ｏ－ベンジルエストラジオール－１７α－プロピオニトリル（０．０５ｍｏｌ）を、０℃に冷却したＴＥＡ（２ｍｌ）およびＤＣＭ（２５ｍｌ）溶液に加え、CH_3SO_2Cl（０．０５５ｍｏｌ、０．４４ｍｌ）の添加後、溶液を０℃で８時間攪

拌した。溶液を水でクエンチし、有機層をＤＣＭで抽出した。有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、溶媒を減圧留去した。粗製油をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル１０／１）により精製して、２－エチル－３－Ｏ－ベンジル１７－シアノエチリデンエストロンを得た。収率８５％、ｍｐ＝６３～６４℃

【０６６０】

【化２０１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.95 (s, 3H, CH_3), 1.21 (t, J= 7.3Hz, 3H, CH_3), 1.30-1.71 (m, 6H), 1.84 (s, 3H, CH_3), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.21-2.51 (m, 4H), 2.64 (q, J= 7.3Hz, 2H, CH_2), 2.75-2.90 (m, 3H), 5.04 (s, 2H, $C\underline{H}_2Ph$), 6.63 (s, 1H, ArH), 7.10 (s, 1H, ArH), 7.28-7.48 (m, 5H, Ph)

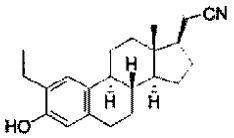
。

【０６６１】

２－エチル－１７－デオキシ１７β－（１－シアノ）エチルエストロン

【０６６２】

【化２０２】



２－エチル－３－Ｏ－ベンジル１７－（１－シアノ）エチリデンエストロン（１ｍｍｏｌ）の５ｍＬＴＨＦ／４５ｍＬメタノール溶液に、５０ｍｇの５％Ｐｄ／Ｃを加え、この混合物を、水素下、１６時間攪拌した。懸濁液を、セライト／砂上でろ過し、ＴＨＦで洗浄し、有機層を減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル１０：１から１：１）および再結晶（ヘキサン／酢酸エチル５：１）後、２－エチル－１７－デオキシ１７β－（１－シアノ）エチルエストロンを白色固体として単離した。白色粉末、２２５ｍｇ（６７％）、ｍｐ＝２３５～２３６℃；

【０６６３】

【化２０３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.76 (s, 3H, CH_3), 1.20 (t, J= 7.4Hz, 3H, CH_3), 1.24-1.69 (m, 13H), 1.71-2.00 (m, 2H), 2.10-2.48 (m, 2H), 2.57 (q, J= 7.3Hz, 2H, CH_2), 2.71 (m, 1H, $C\underline{H}(CH_3)CN$), 2.78 (m, 2H, H6), 4.47 (br, 1H, OH), 6.49 (s, 1H, ArH), 7.03 (s, 1H, ArH)

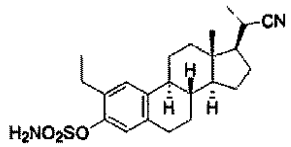
微量分析：Ｃ：８１．５０（予測値８１．８５）；Ｈ：９．１８（予測値９．２６）；Ｎ：３．９９（予測値４．１５）。

【０６６４】

２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７－デオキシ１７β－（１－シアノ）エチルエストロン

【０６６５】

【化２０４】



０℃に冷却されたNH_2SO_2Cl（１ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（２ｍｌ）溶液を、２１ａ

（０．３ｍｍｏｌ）に加え、この混合物を窒素下、室温で１４時間攪拌した。次いで水（１０ｍＬ）を加え、有機物を酢酸エチル（２ｘ５０ｍｌ）で抽出した。有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、$MgSO_4$で乾燥してから、溶媒を減圧留去した。残渣の固体をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル５／１から２／１）により精製し、次に再結晶（ヘキサン／酢酸エチル５／１）して２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７－デオキシ１７β－（１－シアノ）エチルエストロンを得た、８６ｍｇ（６９％）、ｍｐ＝１７１～１７２℃

【０６６６】

【化２０５】

^{1}H NMR (CDCl3, 270MHz): 0.76 (s, 3H, CH_3), 1.20 (t, J= 7.4Hz, 3H, CH_3), 1.22-1.64 (m, 11H), 1.75-2.35 (m, 6H), 2.66 (q, J= 7.3Hz, 2H, CH_2), 2.68 (m, 1H, C<u>H</u>(CH_3)CN), 2.84 (m, 2H, H6), 4.92 (br, 2H, NH_2), 7.07 (s, 1H, ArH), 7.16 (s, 1H, ArH). ^{13}C NMR (CDCl3, 270MHz): 12.4(CH_3), 14.6(CH_3), 18.6 (CH_3), 23.0, 23.8, 26.2, 26.8, 27.0, 27.4, 29.1, 38.2, 38.6, 42.9, 44.0, 53.3, 54.8, 121.4, 123.0 (CN), 126.9, 133.6, 135.9, 139.3, 146.2.

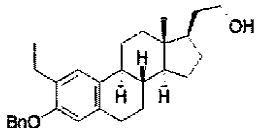
微量分析：Ｃ：６６．４０（予測値６６．３１）；Ｈ：７．７３（予測値７．７４）；Ｎ：６．５２（予測値６．７２）。

【０６６７】

２－エチル－３－Ｏ－ベンジル－１７β－（２－ヒドロキシエチル）１７－デオキシエストロン

【０６６８】

【化２０６】



窒素下、（３－ベンジルオキシ－２－エチル－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル］－酢酸エチルエステル（１．８４ｇ、４ｍｍｏｌ）の３０ｍｌ乾燥ＴＨＦ溶液を、０℃に冷却してから、$LiAlH_4$（０．３０ｇ、８ｍｍｏｌ）を少量ずつ加えた。０℃で３時間後、混合物をNH_4Cl水でクエンチし、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、溶媒を減圧蒸発させた。粗製油をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル１５／１から８／１）により精製し、１．４７ｇ（８８％）の２－エチル－３－Ｏ－ベンジル－１７β－（２－ヒドロキシエチル）１７－デオキシエストロンを白色粉末として得た、ｍｐ＝９８～９９℃

【０６６９】

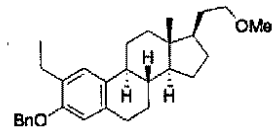
【化２０７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.63 (s, 3H, CH_3), 1.20 (t, J=7.4Hz, 3H, CH_3), 1.22-1.58 (m, 9H), 1.70-1.92 (m, 5H), 2.16-2.34 (m, 2H), 2.66 (q, J=7.4Hz, 2H, CH_2), 2.82 (m, 2H, H6), 3.68 (m, 2H, C<u>H</u>$_2$OH), 5.03 (s, 2H, CH_2Ph), 6.62 (s, 1H, ArH), 7.10 (s, 1H, ArH), 7.28-7.45 (m, 5H, Ph)

２－エチル－３－Ｏ－ベンジル－１７β－（２－メトキシエチル）１７－デオキシエストロン

【０６７０】

【化２０８】



２－エチル－３－Ｏ－ベンジル－１７β－（２－ヒドロキシエチル）１７－デオキシエストロン（１．２６ｇ、３ｍｍｏｌ）の３０ｍｌ乾燥ＴＨＦ溶液を、窒素下、０℃に冷却した。ＮａＨ（０．１６ｇ、鉱油中６０％分散液の４ｍｍｏｌ　ＮａＨ）を少量ずつ加え、この溶液を、３０分間攪拌してから、CH_3I（０．３７ｍｌ、６ｍｍｏｌ）を滴下により加えた。次いで溶液を室温に温めて１８時間攪拌した。水（２０ｍｌ）の添加後、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を、水とブラインとで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、溶媒を減圧蒸発させた。粗製油をクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル２０／１）により精製し、１．２５ｇ（９６％）の２－エチル－３－Ｏ－ベンジル－１７β－（２－メトキシエチル）１７－デオキシエストロンを白色粉末として得た、ｍｐ＝７０～７１℃

【０６７１】

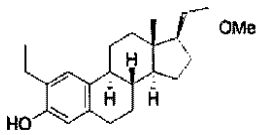
【化２０９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.66 (s, 3H, CH_3), 1.25 (t, J=7.4Hz, 3H, CH_3), 1.26-1.60 (m, 9H), 1.76-1.96 (m, 5H), 2.20-2.42 (m, 2H), 2.70 (q, J=7.4Hz, 2H, CH_2), 2.86 (m, 2H, H6), 3.38 (s, 3H, CH_3O), 3.44 (m, 2H, CH_2O), 5.07 (s, 2H, CH_2Ph), 6.66 (s, 1H, ArH), 7.15 (s, 1H, ArH), 7.31-7.50 (m, 5H, Ph)

２－エチル－１７β－（２－メトキシエチル）１７－デオキシエストロン

【０６７２】

【化２１０】



０．８７ｇ（２ｍｍｏｌ）の３５、２－エチル－３－Ｏ－ベンジル－１７β－（２－メトキシエチル）１７－デオキシエストロンを、ＴＨＦ（５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（５０ｍＬ）に溶解し、５０ｍｇの５％Ｐｄ／Ｃを加え、この混合物を、水素下、１６時間攪拌した。懸濁液を、セライト／砂上でろ過し、ＴＨＦで洗浄し、溶媒を減圧蒸発させた。粘稠性黄色油をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル１５／１から１０／１）により精製して、２－エチル－１７β－（２－メトキシエチル）１７－デオキシエストロン０．６６ｇ（９７％）を白色粉末として得た、ｍｐ＝５８～５９℃；

【０６７３】

【化２１１】

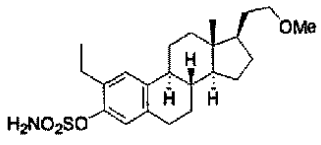
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.62 (s, 3H, CH_3), 1.19-1.56 (m, 12H), 1.72-1.91 (m, 5H), 2.13-2.34 (m, 2H), 2.60 (q, J=7.4Hz, 2H, CH_2), 2.77 (m, 2H, H6), 3.37 (s, 3H, CH_3O), 3.45 (m, 2H, CH_2O), 5.26 (s, 1H, OH), 6.48 (s, 1H, ArH), 7.06 (s, 1H, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 12.4 (CH_3), 12.5 (CH_3), 23.0, 24.4, 26.5, 27.9, 28.3, 29.3, 30.2, 37.7, 38.9, 42.4, 44.2, 47.3, 54.6, 58.4, 72.4, 115.1, 126.2, 127.2, 132.6, 135.4, および 151.3

ＨＰＬＣ：１００％；ＨＲＭＳ（ＦＡＢ＋）：実測値３４２．２５５４９３　理論値$C_{23}H_{34}O_2$　３４２．２５５８８１。

【０６７４】

２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７β－（２－メトキシエチル）１７－デオキシエストロン

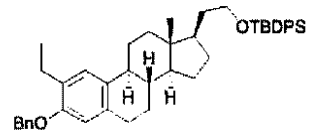
【０６７５】
【化２１２】



０℃に冷却されたＮＨ$_2$ＳＯ$_2$Ｃｌ（３ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（２ｍｌ）溶液を、２－エチル－１７β－（２－メトキシエチル）１７－デオキシエストロン（３４２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）に加え、この混合物を窒素下、室温で２４時間攪拌した。水（１０ｍＬ）の添加後、有機物を酢酸エチル（２ｘ５０ｍｌ）で抽出した。有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣の固体をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル１０／１から４／１）により精製し、次いで再結晶（ヘキサン／酢酸エチル５：１）することにより２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７β－（２－メトキシエチル）１７－デオキシエストロン０．３５ｇ（８４％）を白色粉末として得た、ｍｐ＝１６８～１６９℃；
【０６７６】
【化２１３】

^{1}H NMR (CDCl$_3$, 270MHz): 0.61 (s, 3H, CH$_3$), 1.20 (t, J=7.4Hz, 3H, CH$_3$), 1.22-1.54 (m, 9H), 1.70-1.95 (m, 5H), 2.15-2.33 (m, 2H), 2.68 (q, J=7.4Hz, 2H, CH$_2$), 2.82 (m, 2H, H6), 3.33 (s, 3H, CH$_3$O), 3.35 (m, 2H, CH$_2$O), 4.95 (s, 2H, NH$_2$), 7.06 (s, 1H, ArH), 7.18 (s, 1H, ArH). ^{13}C NMR (CDCl$_3$, 270MHz): 12.4 (CH$_3$), 14.6 (CH$_3$), 23.0, 24.4, 26.3, 27.7, 28.3, 29.3, 30.4, 37.6, 38.5, 42.4, 44.4, 47.4, 54.9, 58.7, 72.6, 121.4, 127.0, 133.5, 136.1, 139.9, および 146.1

ＨＰＬＣ：１００％；微量分析：Ｃ：６５．４０（予測値６５．５２）；Ｈ：８．２９（予測値８．３７）；Ｎ：３．１４（予測値３．３２）。
【０６７７】
２－エチル－３－Ｏ－ベンジル－１７β－（２－（ＯＴＢＤＰＳ）エチル）１７－デオキシエストロン
【０６７８】
【化２１４】



２－エチル－３－Ｏ－ベンジル－１７β－（２－ヒドロキシエチル）１７－デオキシエストロン（０．４１９ｇ、１ｍｍｏｌ）、イミダゾール（０．１３６ｇ、２ｍｍｏｌ）およびＴＰＤＰＳＣｌ（１．１ｍｍｏｌ）の１０ｍｌ乾燥ＤＭＦ溶液を、窒素下、室温で２４時間攪拌した。水（１０ｍＬ）の添加後、有機物を酢酸エチル（２ｘ５０ｍｌ）で抽出した。有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣の油をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル２５／１）により精製して［２－（３－ベンジルオキシ－２－エチル－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル）－エトキシ］－ｔ－ブチル－ジメチル－シランを白色粉末として得た、５９０ｍｇ（９０％）、ｍｐ＝４８～５０℃；
【０６７９】

【化２１５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.63 (s, 3H, CH_3), 1.12 (s, 9H, $(CH_3)_3C$) 1.15-1.60 (m, 11H), 1.71-2.01 (m, 5H) 2.20-2.44 (m, 2H), 2.69 (q, J=7.4Hz, 2H, CH_2), 2.88 (m, 2H, H6), 3.65-3.81 (m, 2H, CH_2O), 5.09 (s, 2H, CH_2Ph), 6.68 (s, 1H, ArH), 7.20 (s, 1H, ArH), 7.32-7.51 (m, 11H, Ph), 7.72-7.77 (m, 4H, Ph)

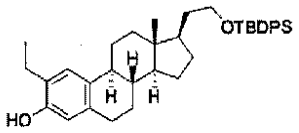
。

【０６８０】

２－エチル－１７β－（２－（ＯＴＢＤＰＳ）エチル）１７－デオキシエストロン

【０６８１】

【化２１６】



２－エチル－３－Ｏ－ベンジル－１７β－（２－（ＯＴＢＤＰＳ）エチル）１７－デオキシエストロン（１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）およびエタノール（２０ｍＬ）溶液に、５０ｍｇの５％Ｐｄ／Ｃを加え、この混合物を、水素下で攪拌した。反応液をＴＬＣによりモニターした。完了後、懸濁液を、セライト／砂上でろ過し、溶媒を減圧蒸発させた。残渣の油をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル２０／１から３：１）により精製して、１７－［２－（ｔ－ブチル－ジフェニル－シラニルオキシ）－エチル］－２－エチル－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オールを白色固体として得た、ｍｐ＝１３４～１３５℃、０．４９ｇ（８７％）；

【０６８２】

【化２１７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.59 (s, 3H, CH_3), 1.08 (s, 9H, $(CH_3)_3C$), 1.18-1.56 (m, 12H), 1.68-1.89 (m, 5H), 2.10-2.33 (m, 2H), 2.61 (q, J=7.4Hz, 2H, CH_2), 2.78 (m, 2H, H6), 3.61-3.78 (m, 2H, CH_2O), 4.71 (s, 1H, OH), 6.49 (s, 1H, ArH), 7.07 (s, 1H, ArH), 7.38 (m, 6H, Ph), 7.70 (m, 4H, Ph)

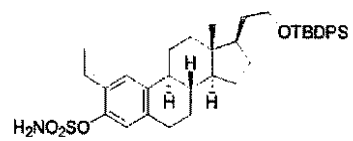
。

【０６８３】

２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７β－（２－（ＯＴＢＤＰＳ）エチル）１７－デオキシエストロン

【０６８４】

【化２１８】



０℃に冷却されたNH_2SO_2Cl（３ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（２ｍｌ）溶液を、３９ｃ（５６６ｍｇ、１ｍｍｏｌ）に加え、この混合物を窒素下、室温で２４時間攪拌した。水（１０ｍＬ）の添加後、有機物を酢酸エチル（２ｘ５０ｍｌ）で抽出した。有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣の固体をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル１５／１から８／１）により精製して２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７β－（２－（ＯＴＢＤＰＳ）エチル）１７－デオ

キシエストロンを白色固体として得た、４７０ｍｇ（７２％）、ｍｐ＝１８５～１８６℃；

【０６８５】

【化２１９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.57 (s, 3H, CH_3), 1.05 (s, 9H, $(CH_3)_3C$), 1.18-1.55 (m, 13H), 1.68-1.89 (m, 4H), 2.15-2.31 (m, 2H), 2.68 (q, J=7.4Hz, 2H, CH_2), 2.82 (m, 2H, H6), 3.57-3.75 (m, 2H, CH_2O), 4.91 (br, 2H, NH_2), 7.06 (s, 1H, ArH), 7.19 (s, 1H, ArH), 7.34-7.45 (m, 6H, Ph), 7.67 (m, 4H, Ph). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 12.9 (CH_3), 15.1 (CH_3), 20.0, 23.5, 24.9, 26.8, 27.3, 28.1, 28.8, 29.7, 33.9, 38.1, 38.8, 42.7, 44.8, 47.6, 55.0, 63.9, 121.5, 127.2, 127.7, 129.7, 133.7, 134.3, 135.7, 136.3, 140.1, および 146.2.

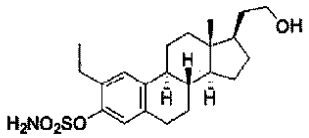
ＨＲＭＳ［ＦＡＢ＋］：実測値６４５．３２６２９４、理論値$C_{23}H_{34}O_2$　６４５．３３０８１０。

【０６８６】

２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７β－（２－ヒドロキシエチル）１７－デオキシエストロン

【０６８７】

【化２２０】



２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７β－（２－（ＯＴＢＤＰＳ）エチル）１７－デオキシエストロン（３２３ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の２０ｍｌ　ＴＨＦ溶液を、０℃に冷却してから、０．６ｍｌの１Ｍ　ＴＢＡＦ／ＴＨＦを滴下により加えた。この溶液を、０℃で６時間攪拌してから、水（１０ｍｌ）を加えて酢酸エチル（２ｘ５０ｍｌ）で抽出した。有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した。溶媒を減圧留去して残渣の固体を、カラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル１０／１から２／１）により精製し、次いでヘキサン／酢酸エチル４：１中で再結晶して２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７β－（２－ヒドロキシエチル）１７－デオキシエストロンを白色粉末として得た、１４５ｍｇ（７２％）、ｍｐ：１５７～１５８℃；

【０６８８】

【化２２１】

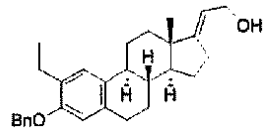
^{1}H NMR ($(CD_3)_2CO$) 0.62 (s, 3H, CH_3), 1.17-1.55 (m, 12H), 1.70-1.94 (m, 5H), 2.16-2.33 (m, 2H), 2.68 (q, J=7.4Hz, 2H, CH_2), 2.83 (m, 2H, H6), 3.60-3.76 (m, 2H, CH_2O), 4.87 (br, 2H, NH_2), 7.06 (s, 1H, ArH), 7.19 (s, 1H, ArH); ^{13}C NMR (CD_3COCD_3, 400MHz): 11.8 (CH_3), 13.9 (CH_3), 22.3, 23.7, 25.7, 27.1, 27.7, 28.5, 33.0, 37.1, 38.0, 41.7, 43.8, 46.7, 54.1, 61.2, 121.1, 126.0, 133.1, 134.9, 138.4および145.8

微量分析：Ｃ：６４．７８（予測値６４．８３）；Ｈ：８．１２（予測値８．１６）；Ｎ：３．４１（予測値３．４４）。

【０６８９】

２－（３－ベンジルオキシ－２－エチル－１３－メチル－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イリデン）－エタノール

【０６９０】
【化２２２】



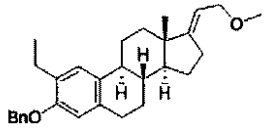
窒素下、（３－ベンジルオキシ－２－エチル－１３－メチル－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イリデン）－酢酸エチルエステル（０．９２ｇ、２ｍｍｏｌ）の２０ｍｌ乾燥ＴＨＦ溶液を、０℃に冷却してから、ＬｉＡｌＨ$_4$（０．１５ｇ、４ｍｍｏｌ）を少量ずつの様式で加えた。０℃で６時間後、混合物をＮＨ$_4$Ｃｌ水でクエンチし、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を、水とブラインとで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、溶媒を減圧蒸発させた。粗製油をクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル１５／１から６：１）により精製し、２－（３－ベンジルオキシ－２－エチル－１３－メチル－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イリデン）－エタノール、０．７５ｇ（８９％）を白色粉末として得た、ｍｐ＝６１～６２℃；

【０６９１】
【化２２３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.84 (s, 3H, CH_3), 1.20-1.66 (m, 9H), 1.82-2.02 (m, 3H), 2.21-2.51 (m, 3H), 2.71 (q, J=7.4Hz, 2H, CH_2), 2.87(m, 2H, H6), 4.16 (m, 2H, CH_2OH), 5.07 (s, 2H, CH_2Ph), 5.31 (m, 1H, C<u>H</u>CH_2OH), 6.66 (s, 1H, ArH), 7.15 (s, 1H, ArH), 7.30-7.48 (m, 5H, Ph)

３－ベンジルオキシ－２－エチル－１７－（２－メトキシ－エチリデン）－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン

【０６９２】
【化２２４】



窒素下、２－（３－ベンジルオキシ－２－エチル－１３－メチル－６，７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６－デカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イリデン）－エタノール（０．６２ｇ、１．５ｍｍｏｌ）の１０ｍｌ乾燥ＴＨＦ溶液を、０℃に冷却した。ＮａＨ（０．０８ｇ、鉱油中６０％分散液の２ｍｍｏｌ　ＮａＨ）を少量ずつ加え、この溶液を、３０分間攪拌してから、ＣＨ$_3$Ｉ（０．１９ｍｌ、３ｍｍｏｌ）を滴下により加えた。次いで溶液を室温に温めて１８時間攪拌した。水（２０ｍｌ）の添加後、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を、水とブラインとで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、溶媒を減圧蒸発させた。粗製油をクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル２０／１）により精製し、３－ベンジルオキシ－２－エチル－１７－（２－メトキシ－エチリデン）－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン、０．５９ｇ（９１％）を無色油として得た；

【０６９３】

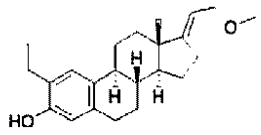
【化２２５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.84 (s, 3H, CH_3), 1.24 (t, J=7.4Hz, 3H, CH_3), 1.26-1.66 (m, 6H), 1.82-2.02 (m, 3H), 2.20-2.51 (m, 3H), 2.70 (q, J=7.4Hz, 2H, CH_2), 2.87(m, 2H, H6), 3.36 (s, 3H, CH_3O), 3.94 (m, 2H, CH_2OMe), 5.06 (s, 2H, CH_2Ph), 5.27 (m, 1H, C<u>H</u>CH_2OH), 6.66 (s, 1H, ArH), 7.15 (s, 1H, ArH), 7.31-7.48 (m, 5H, Ph)

２－エチル－１７－（２－メトキシ－エチリデン）－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール

【０６９４】

【化２２６】



３－ベンジルオキシ－２－エチル－１７－（２－メトキシ－エチリデン）－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン（０．４３ｇ、１ｍｍｏｌ）の５０ｍｌｔ－ブタノール溶液を還流し、Ｎａ（０．４６ｇ、２０ｍｍｏｌ）を、６時間かけて少量ずつ加えた。この混合物を１８時間還流し、室温に冷却し、２－プロパノールを加えて過剰のナトリウムを崩壊した。溶媒を蒸発させ、残渣の固体を水（２０ｍｌ）に注いだ。有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を、水とブラインとで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した。溶媒を減圧蒸発させた。粗製油をクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル１５／１から８：１）により精製して２－エチル－１７－（２－メトキシ－エチリデン）－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オールを、白色粉末として得た、２３０ｍｇ（６８％）、ｍｐ＝１３３～１３４℃；

【０６９５】

【化２２６Ａ】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.79 (s, 3H, CH_3), 1.22 (t, J=7.4Hz, 3H, CH_3), 1.28-1.60 (m, 6H), 1.75-1.96 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.39 (m, 3H), 2.59 (q, J=7.4Hz, 2H, CH_2), 2.79(m, 2H, H6), 3.35 (s, 3H, CH_3O), 3.94 (m, 2H, CH_2OMe), 5.11 (s, 1H, OH), 5.24 (m, 1H, C<u>H</u>CH_2OH), 6.48 (s, 1H, ArH), 7.05 (s, 1H, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 14.9 (CH_3), 19.2, 23.5, 24.4, 26.7, 27.1, 28.1, 29.7,36.4, 39.1, 44.4, 44.8, 53.5, 58.2, 70.2, 112.8, 115.7, 126.4, 127.5, 132.6, 135.5, 151.5, および 157.1

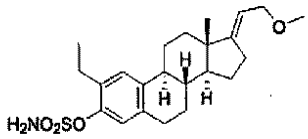
ＨＰＬＣ：１００％；ＨＲＭＳ［ＦＡＢ$^+$］：実測値３４０．２４０２３、理論値$C_{23}H_{32}O_2$　３４０．２４０２３。

【０６９６】

２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル１７－（２－メトキシ－エチリデン）エストロン

【０６９７】

【化２２７】



０℃に冷却されたＮＨ$_2$ＳＯ$_2$Ｃｌ（２ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（２ｍｌ）溶液を、２－エチル－１７－（２－メトキシ－エチリデン）－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－デカヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－オール（１７０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）に加え、この混合物を窒素下、室温で２４時間攪拌した。水（１０ｍＬ）の添加後、有機物を酢酸エチル（２ｘ５０ｍｌ）で抽出した。有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣の固体をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル１０／１から５／１）により精製して２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル１７－（２－メトキシ－エチリデン）エストロンを白色固体として得た、１４２ｍｇ（６８％）、

【０６９８】

【化２２８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.79 (s, 3H, CH_3), 1.20 (t, J=7.4Hz, 3H, CH_3), 1.22-1.67 (m, 6H), 1.78-1.98 (m, 3H), 2.17-2.47 (m, 4H), 2.68 (q, J=7.4Hz, 2H, CH_2), 2.85 (m, 2H, H6), 3.32 (s, 3H, CH_3O), 3.90 (m, 2H, CH_2OMe), 5.14 (s, 2H, NH_2), 5.22 (m, 1H, $CHCH_2OH$), 7.06 (s, 1H, ArH), 7.19 (s, 1H, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 14.6 (CH_3), 18.8, 23.1, 24.0, 26.4, 26.5, 27.4, 29.2, 35.8, 38.2, 44.3, 44.4, 53.2, 57.8, 69.8, 112.9, 121.4, 127.0, 133.7, 136.0, 139.6, 146.2 および 156.4。

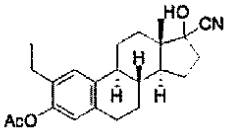
ＨＰＬＣ：９９．７％；ＨＲＭＳ［ＦＡＢ＋］：実測値４１９．２１３０３、理論値Ｃ$_{23}$Ｈ$_{33}$Ｏ$_4$ＮＳ　４１９．２１３０３。

【０６９９】

２－エチル－３－Ｏ－アセチル－１７－シアノ－１７－ヒドロキシ－エストロン

【０７００】

【化２２９】



酢酸２－エチルエストロン（５ｍｍｏｌ）およびＫＣＮ（３．２６ｇ、５０ｍｍｏｌ）の２０ｍｌメタノールおよび５ｍｌ酢酸溶液を、室温で３～５日間攪拌した。氷水を、この混合物に加え、生じた固体をろ過し、大量の水で洗浄した。白色固体を、酢酸エチル（１００ｍｌ）に溶解し、有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、溶媒を減圧蒸発させて２－エチル－３－Ｏ－アセチル－１７－シアノ－１７－ヒドロキシ－エストロンを１．６ｇ（８７％）の白色固体として得、これは、

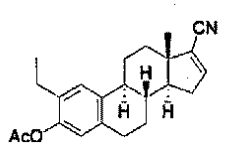
【０７０１】

【化２３０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.85 (s, 3H, CH3), 1.16 (t, J=7.4Hz, 3H, CH_3), 1.33-1.70 (m, 6H), 1.80-2.06 (m, 5H), 2.30 (s, 3H, CH_3CO), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.38-2.58(m, 3H), 2.70 (q, J=7.4Hz, 2H, CH_2), 2.82 (m, 2H, H6), 6.71 (s,1H, ArH), 7.15 (s, 1H, ArH)

を示した。

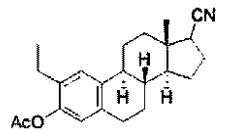
【０７０２】
酢酸１７－シアノ－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５－オクタヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イルエステル
【０７０３】
【化２３１】



２－エチル－３－Ｏ－アセチル－１７－シアノ－１７－ヒドロキシ－エストロン（４ｍｍｏｌ）を、１０ｍｌ乾燥ピリジンに溶解し、$SOCl_2$（１．４６ｍｌ、２０ｍｍｏｌ）を滴下により加えた。この溶液を、窒素下、１時間還流し、０℃に冷却し、５Ｍ　ＨＣｌ水でｐＨ１に加水分解した。有機物を、酢酸エチルで抽出し、有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した。溶媒を減圧蒸発させ、生じた暗色油を、カラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル８：１から６：１）により精製して酢酸１７－シアノ－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５－オクタヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イルエステルを白色粉末として得た、０．５０ｇ（３６％）、ｍｐ１７６～１７７℃；
【０７０４】
【化２３２】

^1H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.94 (s, 3H, CH_3), 1.16 (t, J=7.4Hz, 3H, CH_3), 1.36-1.52 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 4H), 1.84-1.94 (m, 1H), 2.05-2.26 (m, 3H), 2.30 (s, 3H, CH_3CO), 2.39-2.52 (m, 4H), 2.86 (m, 2H, H6), 6.65 (dd, J=3.5および2.0Hz, 1H, H16), 6.72 (s, 1H, ArH), 7.14 (s, 1H, ArH)

。
【０７０５】
２－エチル－３－Ｏ－アセチル－１７－シアノ－１７－デオキシエストロン
【０７０６】
【化２３３】



酢酸１７－シアノ－１３－メチル－７，８，９，１１，１２，１３，１４，１５－オクタヒドロ－６Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イルエステル（１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）およびメタノール（３０ｍＬ）溶液に、５％Ｐｄ／Ｃ（３０ｍｇ）を加え、この混合物を、水素下、室温で２４時間攪拌した。懸濁液を、セライト／砂上でろ過し、溶媒を減圧蒸発させた。残渣の固体をクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル８：１から６：１）により精製して、２－エチル－３－Ｏ－アセチル－１７－シアノ－１７－デオキシエストロンを白色粉末として得た、３３０ｍｇ（９４％）、ｍｐ＝１９５～１９６℃；
【０７０７】

【化２３４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.99 (s, 3H, CH_3), 1.21 (t, J=7.4Hz, 3H, CH_3), 1.22-1.32 (m, 1H), 1.37-1.53 (m, 4H), 1.56-1.67 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 2H), 1.99-2.08 (m, 1H), 2.12-2.17 (m, 1H), 2.19-2.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H, CH_3CO), 2.38-2.47 (m, 2H), 2.53 (q, J=7.4Hz, 2H, CH_2), 2.88 (m, 2H, H6), 6.76 (s, 1H, ArH), 7.19 (s, 1H, ArH)

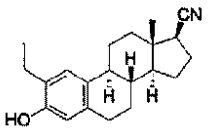
。

【０７０８】

２－エチル－１７－シアノ－１７－デオキシエストロン

【０７０９】

【化２３５】



２－エチル－３－Ｏ－アセチル－１７－シアノ－１７－デオキシエストロン（０．８ｍｍｏｌ）を、アセトン（１０ｍｌ）およびメタノール（１０ｍｌ）に溶解し、K_2CO_3（０．５５ｇ、４ｍｍｏｌ）をこの溶液に加えた。この混合物を、室温で２４時間攪拌した。この塩をろ取し、溶媒を蒸発させた。生じた固体を、NH_4Cl水で処理し（ｐＨ１に）、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した。溶媒を減圧蒸発させ、生じた固体を、クロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル８：１から６：１）により精製し、ヘキサン／酢酸エチル（４：１）中で再結晶して、２－エチル－１７－シアノ－１７－デオキシエストロンを白色粉末として得た、２１０ｍｇ（８５％）、ｍｐ＝２８４～２８５℃；

【０７１０】

【化２３６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.95 (s, 3H, CH_3), 1.21 (t, J=7.4Hz, 3H, CH_3), 1.30-1.60 (m, 6H), 1.79-1.91 (m, 2H), 1.94-2.07 (m, 2H), 2.09-2.24 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 2H), 2.58 (q, J=7.4Hz, 2H, CH_2), 2.78 (m, 2H, H6), 4.50 (s, 1H, OH), 6.49 (s, 1H, ArH), 7.03 (s, 1H, ArH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 14.4(CH_3), 14.5, 23.1, 24.3, 26.4, 26.7, 27.8, 29.1, 37.1, 39.2, 40.4, 43.7, 44.7, 53.5, 115.2, 121.3, 126.4, 127.4, 131.9, 135.2,および151.3;

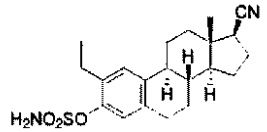
微量分析：Ｃ：８１．１５（予測値８１．５１）；Ｈ：８．７２（予測値８．７９）；Ｎ：４．３３（予測値４．５３）。

【０７１１】

２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７－シアノ－１７－デオキシエストロン

【０７１２】

【化２３７】



０℃に冷却されたNH_2SO_2Cl（０．８ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（２ｍｌ）溶液を、２－エチル－１７－シアノ－１７－デオキシエストロン（０．３ｍｍｏｌ）に加え、この混

合物を窒素下、室温で２４時間攪拌した。水（１０ｍＬ）の添加後、有機物を酢酸エチル（２ｘ５０ｍｌ）で抽出した。有機層を、水とブラインとで連続洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣の固体をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル５／１）により精製し、ヘキサン／酢酸エチル（５／１）中で再結晶して、２－エチル－３－Ｏ－スルファモイル－１７－シアノ－１７－デオキシエストロンを白色粉末として得た、１００ｍｇ（８６％）、ｍｐ＝１９３～１９４℃；

【０７１３】

【化２３８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 270MHz): 0.95 (s, 3H, CH_3), 1.20 (t, J=7.4Hz, 3H, CH_3), 1.28-1.62 (m, 6H), 1.86 (m, 2H), 1.96-2.28 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 2.68 (q, J=7.4Hz, 2H, CH_2), 2.83 (m, 2H, H6), 4.94 (s, 2H, NH_2), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.18 (s, 1H, ArH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 14.4(CH_3), 14.7, 23.1, 24.3, 26.1, 26.6, 27.5, 29.1, 37.0, 38.8, 40.3, 43.8, 44.6, 53.5, 121.2, 121.5, 127.0, 133.8, 135.7, 138.8 および 146.3

微量分析：Ｃ：６４．９５（予測値６４．９５）；Ｈ：７．２９（予測値７．２６）；Ｎ：７．１１（予測値７．２１）。

【０７１４】

（生物学的データ）

本明細書に言及された化合物は、上記の合成の節に用いられた化合物番号またはＳＴＸコードのいずれかによって確認できる。前記化合物番号は、対応するＳＴＸコードと共に以下にリストされている。

【０７１５】

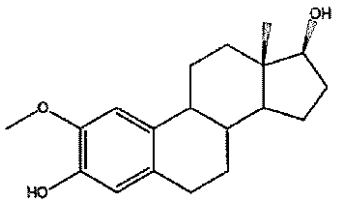
【表２】

化合物番号	STXコード
14a	441
14b	442
15	563
17a	590
17b	504
19	535
20	537
22	506
23	589
27	505
28	564
30	626
31	639
32	640
33	641
36	621
51	591
59	941
60	940

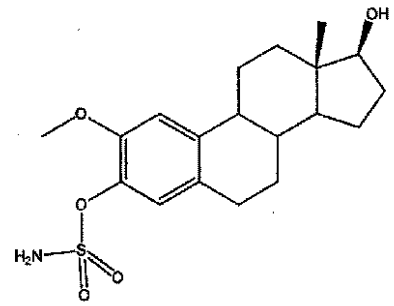
さらに、以下の化合物は：

【０７１６】

【化２３９】



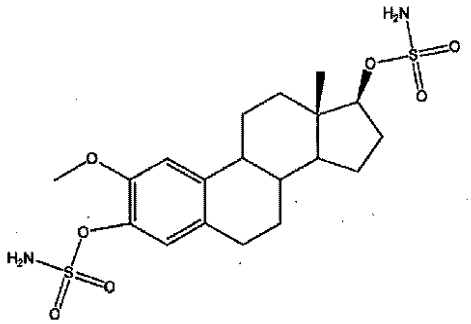
STX 66



STX 68

【０７１７】

【化２４０】



STX 140

と称される。

【０７１８】

（ステロイドスルファターゼの阻害）

【０７１９】

【表３】

化合物番号	胎盤ミクロソームのステロイドスルファターゼの阻害に関するIC$_{50}$値（nM）：
28	945
31	9000
33	109
60	>10,000

（細胞増殖）

細胞増殖に対する薬物の効果は、マイクロタイタープレート・アッセイ（細胞タイター９６増殖アッセイ、Ｐｒｏｍｅｇａ、英国ハンプシャー所在）を用いて測定された。

【０７２０】

【表４】

化合物番号	MCF-7細胞の増殖阻害に関するIC50値（μM）
14a	30.6
14b	31.1
15	1.85
17a	0.67
17b	0.77
19	2.52
20	5.64
22	26.4
23	4.19
27	3.24
28	0.06
30	3.22
31	0.03
32	0.30
33	0.15
36	3.25
51	6.02
59	5.58
60	0.09

化合物ＳＴＸ１４０は、以下のアッセイにおけるコントロールとして使用された。

【０７２１】

【表５】

化合物	IC_{50} (μM)		
	MCF-7 乳癌細胞	A2780 卵巣癌細胞	PC3 前立腺癌細胞
STX 140	0.25	0.28	0.27
STX 641	0.15	0.09	0.05

ヒト臍静脈細胞；９６ウェルプレートＭＴＳ増殖アッセイ、３つのウェルの平均阻害＋／－標準。

【０７２２】

【表６】

濃度	***STX 140***	化合物 ***33***	化合物 ***28***
0.05μM	7% +/- 4	53% +/- 13	0% +/- 6
0.10μM	18% +/- 1*	60% +/- 8	5% +/- 5
1.00μM	59% +/- 3	48% +/- 6	54% +/- 10
5.00μM	49% +/- 5	42% +/-3	49% +/- 7

*二重読取りのみ

ヒト皮膚線維芽細胞；９６ウェルプレートＭＴＳ増殖アッセイ、３つのウェルの平均阻害＋／－標準。

【０７２３】

【表７】

濃度	*STX 140*	化合物33	化合物28
0.05μM	0% +/- 6	2% +/- 2*	2% +/- 1
0.10μM	2% +/- 6	10% +/- 4	0% +/- 2
1.00μM	9% +/- 9	8% +/- 4	1% +/- 4
5.00μM	18% +/- 12	0% +/-7	6% +/- 5

*二重読取りのみ

Ａ２７８０卵巣癌細胞；３日間の試験、細胞数

【０７２４】

【表８】

処理	細胞数					
	0日目	s.d.	3日目	s.d.	6日目	s.d.
無処理	1326000	221873.8	7620500	149315.9	7709500	272843.8
STX 641, 0.5uM	1326000	221873.8	345084	44136.09	78734.83	12213.5

【０７２５】

【表９】

処理	細胞数					
	0日目	s.d.	3日目	s.d.	6日目	s.d.
STX 641®, 0.5uM	1326000	221873.8	345084	44136.09	88680	5448.237
STX 140, 0.5uM	1326000	221873.8	679663.3	25472.96	204255.5	24555.12
STX 140®, 0.5uM	1326000	221873.8	679663.3	25472.96	462869.8	21542.44

ＳＴＸ６４１（登録商標）およびＳＴＸ１４０（登録商標）は、ＳＴＸ６４１およびＳＴＸ１４０の薬物誘導効果の可逆性が、それぞれ試験されたことを意味する。これらの試験に関して、薬物は、３日目に除去され、細胞を、ＰＢＳにより洗浄してから、培養培地を加えた。これらの試験は、大部分の場合、薬物の効果が可逆的でなかったことを示した。

【０７２６】

これらのデータは、図８に示している。

【０７２７】

（ＰＣ３前立腺癌細胞；３日間の試験）

【０７２８】

【表１０】

処理	細胞数					
	0日目	s.d.	3日目	s.d.	6日目	s.d.
無処理	168552.3	24330.94	1402666.7	192756.5	3142111	422890.6
STX 641, 0.5uM	168552.3	24330.94	117351	9470.006	84191.33	15036.01
STX 641®, 0.5uM	168552.3	24330.94	117351	9470.006	95845.33	11029.65
STX 140, 0.5uM	168552.3	24330.94	125218.67	16505.52	100059	10827.65
STX 140®, 0.5uM	168552.3	24330.94	125218.67	16505.52	197780	3212.232

ＳＴＸ６４１（登録商標）およびＳＴＸ１４０（登録商標）は、ＳＴＸ６４１およびＳＴＸ１４０の薬物誘導効果の可逆性が、それぞれ試験されたことを意味する。これらの試験に関して、薬物は、３日目に除去され、細胞を、ＰＢＳにより洗浄してから、培養培地を加えた。これらの試験は、大部分の場合、薬物の効果が可逆的でなかったことを示した。

【０７２９】

これらのデータは、図９に示している。

【０７３０】

（Ａ２７８０卵巣癌細胞におけるクローン化可能性）

【０７３１】

【表１１】

処理		クローン化可能性％（無処理細胞と比較して）	s.d.
STX 140	0.25μM	64.42	1.71
STX 140	1μM	0.04	0.06
STX 641	0.25μM	0.24	0.33
STX 641	1μM	0.00	0.00

これらのデータは、図１０に示している。

【０７３２】

（タキソール誘導微小管重合化阻害）

チューブリンのタキソール誘導重合化を阻害する薬物の能力を、３５０ｎｍにおける濁度により測定した。最終濃度が１ｍｇ／ｍｌのチューブリン（Ｃｒｙｏｓｋｅｌｅｔｏｎ社、コロラド州デンバー所在）を、エストロン誘導体［２０μＭ］の有り無しと共にタキソールの存在下、Ｇ－ＰＥＭ緩衝液［８０ｍＭピペラジン－Ｎ，Ｎ’－ビス（２－エタンスルホン酸）セキナトリウム塩、１ｍＭ $MgCl_2$、１ｍＭ ＥＧＴＡおよび１ｍＭ ＧＴＰ（ｐＨ６．８）］中、３２℃でインキュベートした。

【０７３３】

図３は、ＳＴＸ６４１および関連化合物によるチューブリンのタキソール誘導重合化の阻害を示す。ＳＴＸ６４１は、抗微小管剤として、すなわち、微小管機能の崩壊作用をすると考えられている。これを示すために、チューブリンを、タキソール（チューブリン重合化を促進することが知られている化合物）存在下でインキュベートした。タキソールは

、３５０ｎｍで測定された濁度の増加を反映する有効なインビトロ微小管構築を誘導した。チューブリンとタキソールの反応混合物に対するＳＴＸ６４１、ＳＴＸ５０５、ＳＴＸ５６４またはＳＴＸ６４０の添加は、濁度増加が殆ど検出されず、チューブリン構築を阻止した。これらの結果は、ＳＴＸ６４１および関連化合物が、インビトロでのチューブリン重合化を阻害し、このような化合物が、インビボ（したがって腫瘍増殖）での微小管動態を崩壊し易いことを示している。

【０７３４】

（グルコース取込み阻害）

グルコースの細胞への取込み阻害を測定するために、細胞を１２ウェルのマルチウェルプレート入れ、集密になるまで増殖させた。細胞を、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）で洗浄し、可能性のあるインヒビター（０．１～１０μＭ）の不在下または存在下で１ウェル当たり１μＣｉ２－デオキシ－Ｄ－［１－^{3}Ｈ］グルコース（ＮＥＮ－Ｄｕｐｏｎｔ、英国）を含有するインキュベート用緩衝液中１５分間インキュベートした。取込みは、冷（４℃）ＰＢＳ中、細胞を洗浄することにより終了した。細胞を、０．０１Ｍ水酸化ナトリウム中のトリトン－Ｘに溶解し、液体シンチレーションカウントのために処理した（Ｓｉｎｇｈら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ａｎｄ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ、１６０：ｐ．６１－６６、２０００年）。

【０７３５】

【表１２】

化合物	グルコース取込みの阻害%	
	MCF-7 細胞	MDA MB 231 細胞
STX 66	37%	32%
STX 68	66%	70%
STX 140	68%	77%
STX 641	28%	60%

図４は、グルコース取込み阻害を示している。グルコース（エネルギー源として）取込みの増加は、多くの癌細胞の特徴的な形質である。グルコースは、多数のグルコーストランスポーターにより細胞に取り込まれるが、このようなトランスポーターの１つ（ＧＬＵＴ　１）は、悪性乳癌において過剰発現される。図４は、ＳＴＸ６４１（および関連化合物）が、ＭＣＦ－７（エストロゲンレセプター陽性、ＥＲ＋）およびＭＤＡ－ＭＢ－２３１（ＥＲ－）乳癌細胞によるグルコース取込みを阻害することを示している。インビボグルコース取込み阻害は、腫瘍増殖を阻害するはずであり、これは、ＳＴＸ６４１および関連化合物が、患者における腫瘍増殖を阻害するために作用する重要な機序であり得る。

【０７３６】

（小管形成に対する効果）

小管形成に対する薬物の効果（抗血管新生可能性のマーカーとして測定された）は、抗血管新生キット（ＴＣＳ－Ｃｅｌｌｗｏｒｋｓ社、英国ブックス所在）を用いて評価された。これに関して、ヒト臍静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）類を、皮膚由来のヒト二倍体線維芽細胞の基質内で２４ウェルプレートで培養した。この共培養細胞を、実験を通して加湿インキュベータ中５％CO_2下、３７℃でインキュベートした。１日目、培養培地を除いて調査中の薬物を含有する培地に置き換えた。４日目、７日目および９日目、培地を、調査中の薬物を含有する新鮮な培地に置き換えた。１１日目、細胞をＰＢＳで洗浄し、７０％エタノール（１ｍｌ）は、各ウェルに３０分間加えて細胞を固定化した。固定化後、細胞をブロッキング緩衝液（１ｍｌＰＢＳ＋１％ウシ血清アルブミン、Ｓｉｇｍａ、英国）で洗浄し、ｖｏｎ　Ｗｉｌｌｅｂｒａｎｄの因子またはＣＤ３１のいずれかで染色した。小管形成の程度を、手動的採点法またはコンピュータ分析法により定量化した。画像は、Ｋｏｄａｋ　ＤＣ１２０デジタルカメラを用いて捕捉した。さらに、薬物により誘導され

た小管形成における変化の詳細を、Ｐｈｏｔｏｓｈｏｐ処理画像として提供されるいくつかのスキャンによるプレートの高解像度スキャンニングによっても記録された。

【０７３７】

固形腫瘍の大部分は、それらの増殖を維持する必須栄養物を獲得できるように、血管ネットワークを発達させる（血管新生として公知の過程）場合、ほんの１～２ｍｍを超えたサイズで増殖できる。したがって、この血管新生過程をブロックする薬物は、固形腫瘍の広範囲な増殖を阻害すると考えられる。

【０７３８】

このアッセイにおいて、血管新生のインヒビターとして作用するＳＴＸ６４１（および関連化合物）の能力を、ＨＵＶＥＣ類と皮膚線維芽細胞との共培養を用いて調べた。この系において、内皮細胞は先ず、線維芽細胞基質内で小島を形成する。続いてそれらは増殖し、基質を介して移動する移動期に入り、糸様の管構造を形成する。これらが合体して網状小管のネットワークを形成する。小管形成に対するＳＴＸ６４１の効果を示す代表的な形態は、図５および図６に示される。図５において、ＨＵＶＥＣ類および皮膚線維芽細胞の無処理（コントロール）共培養に関して、拡張小管ネットワークの糸様性質を明確に見ることができる。コントロール的に、ＳＴＸ６４１（０．１μＭ）で処理された共培養細胞に関しては、小管は完全に崩壊されて、この薬物が抗血管新生特性を有することを示している。図６において、プレートは、高解像度スキャンニングにより記録され、また処理されて画素化画像を得た。再度、無処理（コントロール）共培養に関して、糸様小管を明確に見ることができるが、一方、０．０５μＭでのＳＴＸ６４１（およびＳＴＸ１４０）は、小管形成を完全に消滅させている。

【０７３９】

小管形成阻害の程度は、コンピュータ分析により定量化できる（図７）。示されるように、０．０５μＭおよび０．１μＭにおけるＳＴＸ６４１、ＳＴＸ５６４およびＳＴＸ６３９は小管形成を完全に阻害したため、これらの化合物の抗血管新生能力が確認された。

【０７４０】

（微小血管形成の阻害）

【０７４１】

【表１３】

試験化合物	濃度		視野領域	接合数	小管数	総小管長	平均小管長
コントロール			701290	29	150	20601.79	137.35
			695889	28	118	18467.03	156.5
			694610	20	138	21041.03	152.47
コントロール		2ng/ml VEGF	785729	120	312	37507.58	120.22
			762576	68	230	34816.21	151.37
			763322	93	246	35338.12	143.65
STX 140	40nM	2ng/ml VEGF	627527	8	37	3064.85	82.83
			619251	5	40	3851.64	96.29
			638786	14	45	3619.74	80.44
	20nM	2ng/ml VEGF	749415	25	115	13509.76	117.48
			687717	22	94	10489.22	111.59
			674918	26	92	8191.48	89.04
STX 641	20nM	2ng/ml VEGF	593238	1	5	248.31	49.66

【０７４２】

【表１４】

試験化合物	濃度		視野領域	接合数	小管数	総小管長	平均小管長
			605489	4	14	505.5	36.11
			582954	3	13	474.05	36.47
	40nM	2ng/ml VEGF	588528	3	6	99.77	16.63
			597370	4	7	244.17	34.88
			591356	3	5	83.7	16.74
STX 564	20nM	2ng/ml VEGF	661539	3	24	2152.74	89.7
			647067	2	14	1047.45	74.82
			686243	2	15	1182.8	78.85
	40nM	2ng/ml VEGF	625377	0	7	497.27	71.04
			620605	4	7	431.5	61.64
			628052	2	9	565.8	62.87

各々の場合、目盛り付けは、１．０画素であり、画像領域は３２１１２１６であった。ＶＥＧＦは、血管内皮増殖因子である。

【０７４３】

これらのデータは、図１１に示している。

【０７４４】

（細胞周期制止およびアポトーシス）

（ＭＣＦ－７乳癌細胞）

フローサイトメトリー細胞周期分析を、５００ｎＭの化合物によるＭＣＦ－７ｓの４０％集密集団に対して実施した。

【０７４５】

８時間目でＳＴＸ１４０、ＳＴＸ６４０およびＳＴＸ６４１は、コントロールと比較して有意にＧ２／Ｍ制止（１６％から２７％）を誘導した。

【０７４６】

２４時間のＳＴＸ６４１曝露後、コントロール（２８％）、ＳＴＸ１４０（２８％）およびＳＴＸ６４０（１８％）と比較して、細胞の６８％がＧ２／Ｍ制止を受けた。Ｇ２／Ｍ細胞集団におけるこの増加は、Ｇ１期およびＳ期の集団の減少（それぞれ３７％から１５％、および３０％から９％）を伴った。ＳＴＸ１４０処理細胞において、サブＧ１集団における通常のアポトーシスを示す有意な増加が見られた（コントロール細胞の２％と比較して３６％）。

【０７４７】

４８時間後、ＳＴＸ６４１処理細胞は、アポトーシスサブＧ１集団において有意な増加はないが、依然としてＧ２／Ｍ制止を受けていた。ＳＴＸ１４０で処理された細胞は、サブＧ１細胞集団の増加を示し続けた。

【０７４８】

（Ａ２７８０卵巣癌細胞）

図１２は、Ａ２７８０卵巣癌細胞に対する１μＭ濃度におけるＳＴＸ６４１の効果を示しており、２４時間後のＳＴＸ６４１により誘導されたＧ２／Ｍ制止を示している（左側グラフ）。右側グラフは、アネキシンＶ抗体で染色した細胞に関するＦＡＣｓ分析の結果を示している。コントロールでは、Ｍ２領域におけるピークの欠如により示される細胞表面発現はない。コントロール的に、ＳＴＸ６４１処理細胞は、Ｍ２領域における増加により示されるこのアポトーシスマーカーに関して染色の著しい増加を示し、この化合物がアポトーシスを誘導することを示している。

【０７４９】

（異種移植ヌードマウスモデル）

ＳＭＣＦ－７乳癌ヌードマウスモデル

成体メスＩＣＲＦヌード（ｎｕ／ｎｕ）マウスに、１０ｘ１０^{6}ＭＣＦ－７細胞／０．１ｍｌ　Ｍａｔｒｉｇｅｌを皮下注射し、腫瘍増殖を週１回モニターした。腫瘍が容積で１００～１５０ｍｍ^{3}に達したら、マウスを以下の群に分けた：
Ａ：　コントロール　　１週につき５回、３週間、０．１ｍｌの媒体の経口投与
Ｂ：　ＳＴＸ１４０　１週につき５回、３週間、２０ｍｇ／ｋｇの経口投与
Ｃ：　ＳＴＸ６４１　１週につき５回、３週間、２０ｍｇ／ｋｇの経口投与
腫瘍血管新生の視覚化および定量化を可能にするために殺処理２０分前、マウスに０．１ｍｌの２５ｍｇ／ｍｌ　ＦＩＴＣ－デキストラン溶液を静脈内注射した。

【０７５０】

この試験結果は、以下の図に示している。

【０７５１】

図１３は、ＩＣＲＦヌードマウスにおけるＭＣＦ－７乳癌細胞腫瘍の増殖に対するＳＴＸ１４０およびＳＴＸ６４１（２０ｍｇ／ｋｇ経口投与）の効果を示している。
３週間の投与期間に亘り、ＳＴＸ１４０は、５９％の腫瘍退縮、ＳＴＸ６４１は、２５％の腫瘍退縮をもたらした。

【０７５２】

図１４は、腫瘍血管系に対するＳＴＸ１４０およびＳＴＸ６４１（２０ｍｇ／ｋｇ経口投与）の効果を示す蛍光写真を示している。

【０７５３】

腫瘍のＦＩＴＣ画像は、十分に明確な構造の血管系を有するコントロールを示したが、一方、ＳＴＸ１４０およびＳＴＸ６４１処理動物において、腫瘍血管系は、崩壊され、不明確であった。

【０７５４】

図１５は、ＭＣＨ－７乳房腫瘍における腫瘍血管新生に対するＳＴＸ１４０およびＳＴＸ６４１（２０ｍｇ／ｋｇ）の効果を示している。

【０７５５】

腫瘍血管新生のＦＩＴＣ定量化により、ＳＴＸ１４０およびＳＴＸ６４１の双方が、それぞれ４０％および６０％の有意な腫瘍血管新生阻害を生じることが示された。

【０７５６】

図１６は、ヌードマウスにおける肝臓および腫瘍スルファターゼ活性に対するＳＴＸ１４０およびＳＴＸ６４１（２０ｍｇ／ｋｇ経口投与）の効果を示している。

【０７５７】

肝臓スルファターゼ活性は、ＳＴＸ１４０およびＳＴＸ６４１の双方によりほぼ完全に阻害された。

【０７５８】

図１７は、３週間処理されたヌードマウスの体重に対するＳＴＸ１４０およびＳＴＸ６４１（２０ｍｇ／ｋｇ経口投与）の効果を示している。
いずれの群においても投与期間に亘り、体重減少は見られなかった。

【０７５９】

（炭酸脱水酵素）

【０７６０】

【表１５】

化合物	CA2 IC_{50}s
アセタゾラミド	25nM
STX 140	400nM
STX 641	1uM
2-メトキシエストラジオール	検出可能な阻害はない

ＣＡ２阻害活性とＣＡ９阻害活性とは関連している（Ｖｕｌｌｏ　２００３年、ＢｉｏＯｒｇ／Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．）。

【０７６１】

上記明細書に述べられた全ての刊行物および特許は、参照として本明細書に組み込まれている。

【０７６２】

本発明の範囲と精神から逸脱しない本発明の種々の修飾および変更は、当業者にとって明らかとなろう。本発明は、特定の好ましい実施形態に関連して記載されたが、請求されている本発明は、このような特定の実施形態に過度に限定される必要がないことを解すべきである。実際、化学、生物学または関連分野の当業者にとって明らかである本発明を実施するために記載された様式の種々の修飾は、以下の請求項の範囲内に入ることが意図されている。

【図面の簡単な説明】

【０７６３】

【図１】図１は、スキームの概要を示す。

【図２】図２は、スキームの概要を示す。

【図３】図３は、グラフを示す。

【図４】図４は、グラフを示す。

【図５】図５は、プレートを示す。

【図６】図６は、プレートを示す。

【図７】図７は、グラフを示す。

【図８】図８は、グラフを示す。

【図９】図９は、グラフを示す。

【図１０】図１０は、プレートを示す。

【図１１】図１１は、グラフを示す。

【図１２】図１２は、グラフを示す。

【図１３】図１３は、グラフを示す。

【図１４】図１４は、蛍光写真を示す。

【図１５】図１５は、グラフを示す。

【図１６】図１６は、グラフを示す。

【図１７】図１７は、グラフを示す。

【図１】

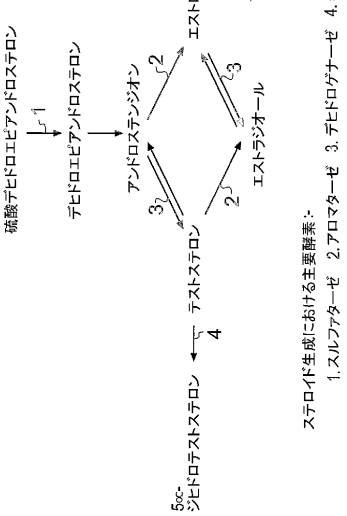


Fig. 1

【図２】

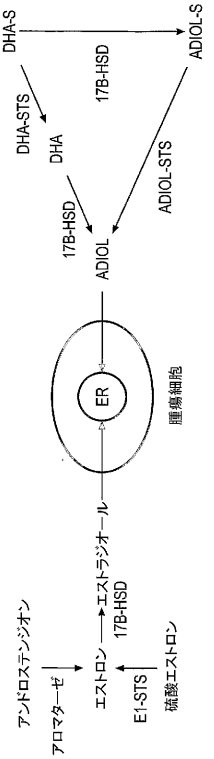


Fig. 2

【図３】

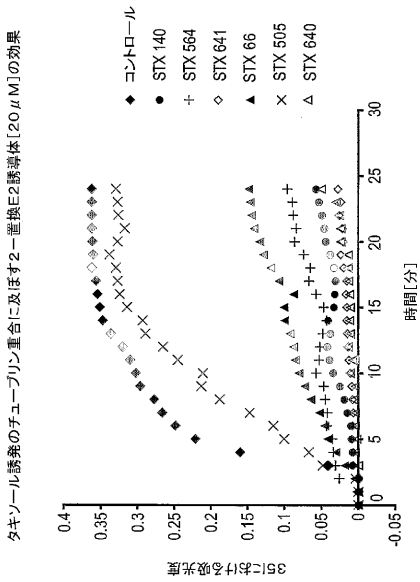


Fig. 3

【図４】

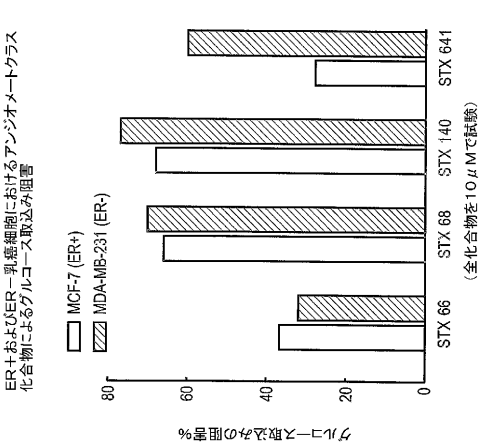


Fig. 4

【図５】

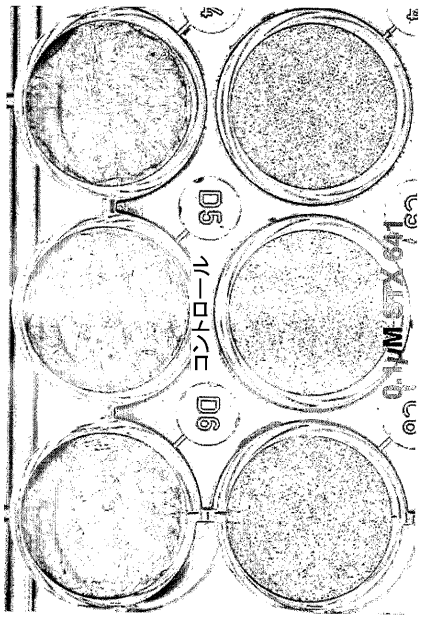


Fig. 5

【図６】

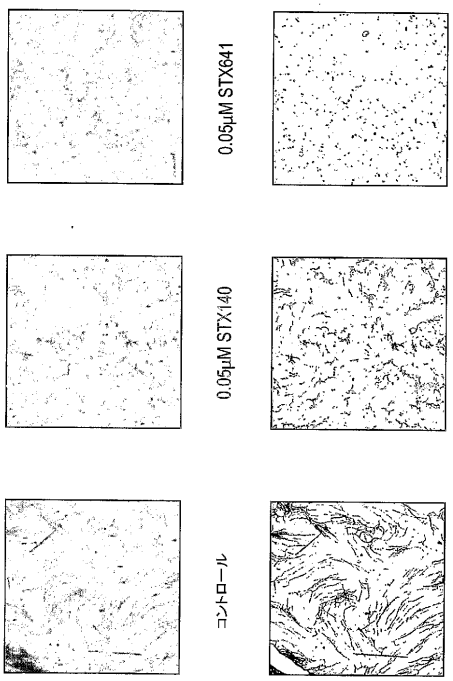


Fig. 6

【図７】

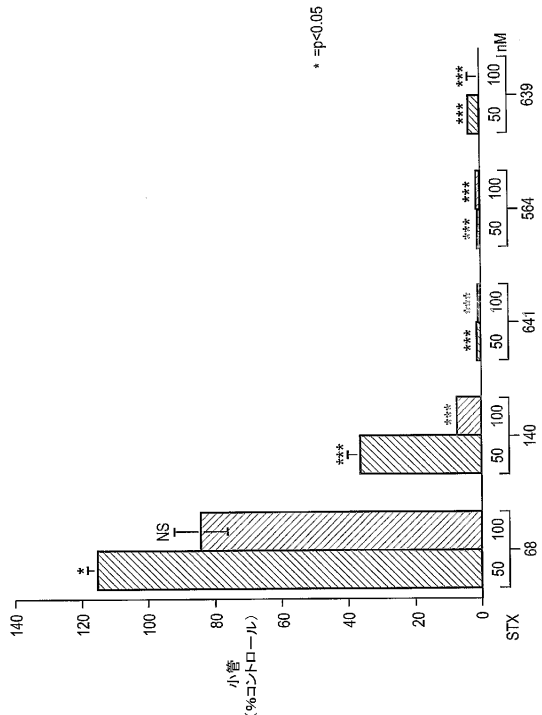


Fig. 7

【図８】

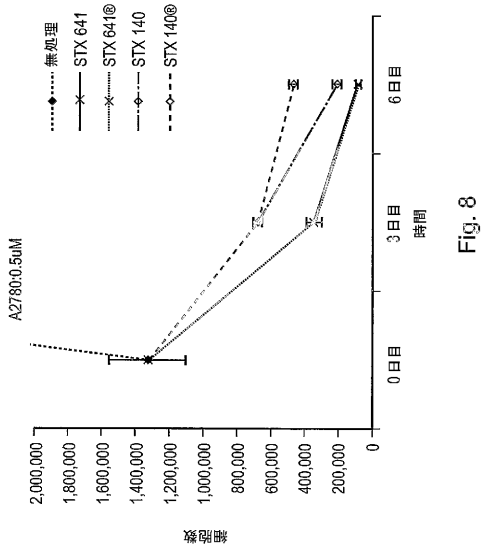


Fig. 8

【図９】

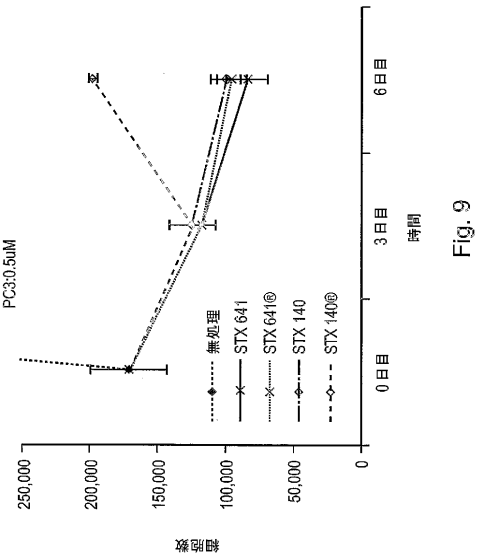


Fig. 9

【図１０】

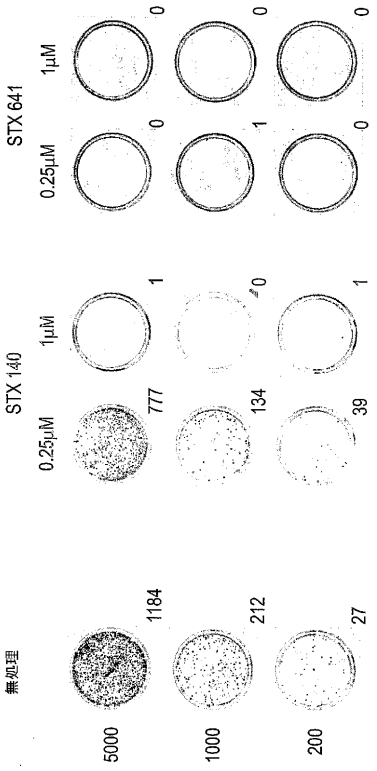


Fig. 10

【図１１】

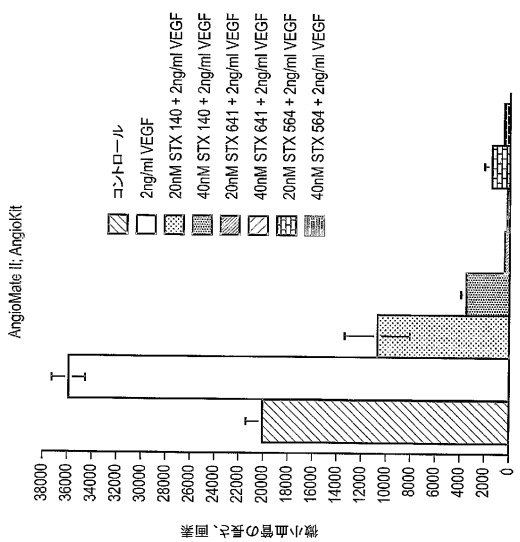


Fig. 11

【図１２】

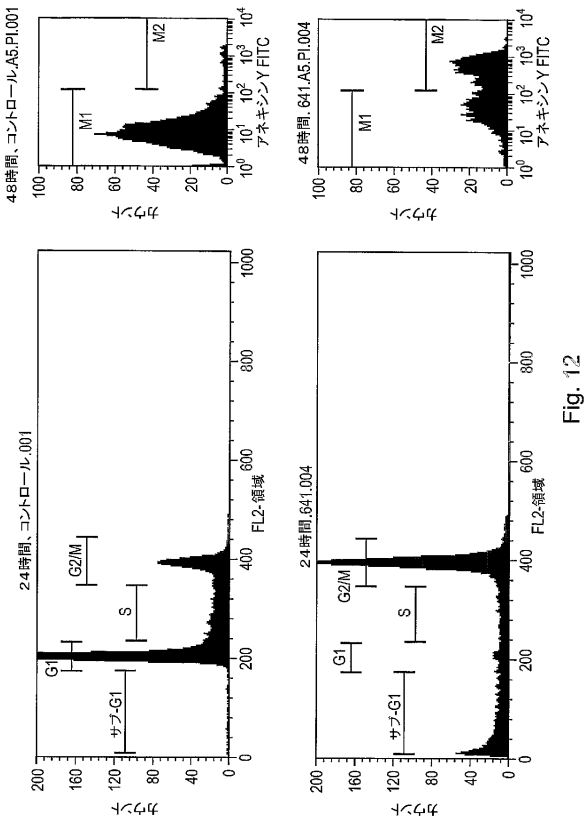


Fig. 12

【図１３】

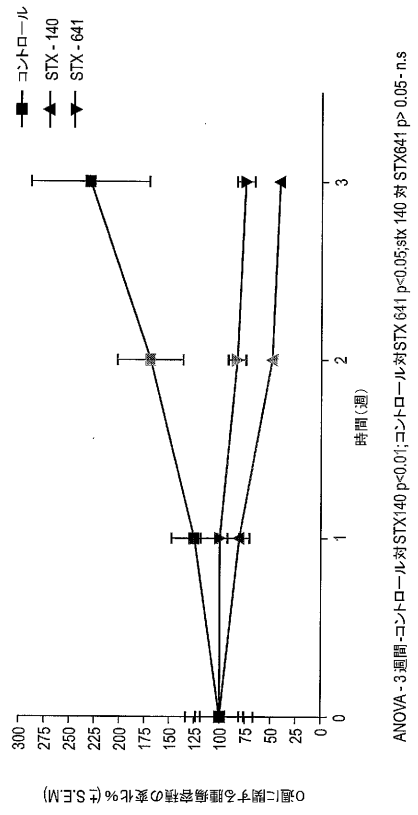


Fig. 13

【図１４】

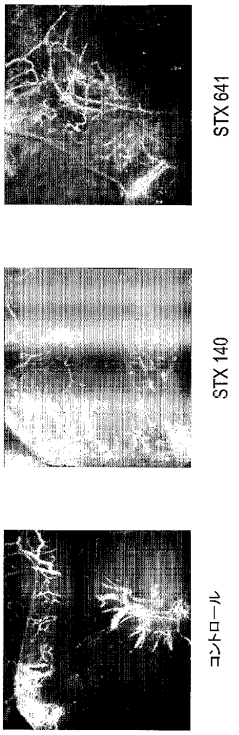


Fig. 14

【図１５】

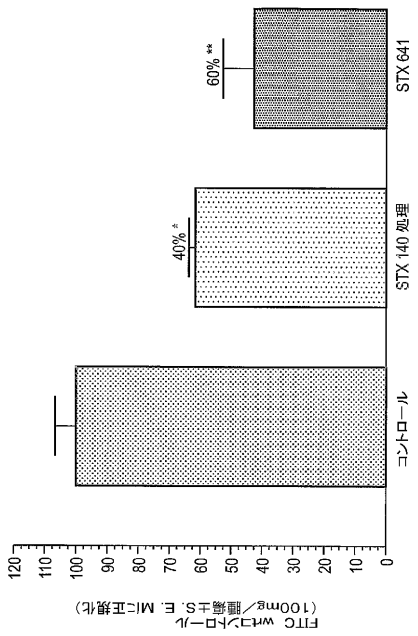


Fig. 15

【図１６】

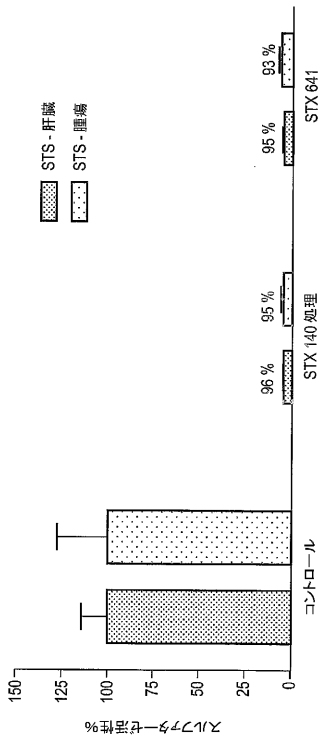


Fig. 16

【図１７】

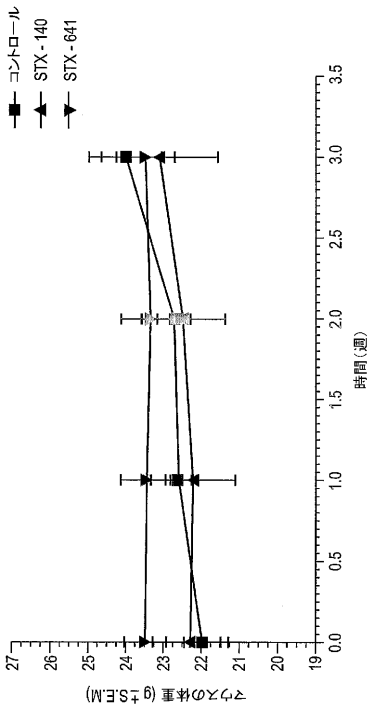

コントロール
STX-140
STX-641
マウスの体重 (g ±S.E.M)
時間（週）
27
26
25
24
23
22
21
20
19
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5

Fig. 17

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
A61P 17/00	***(2006.01)***	A61P	17/00
A61P 9/00	***(2006.01)***	A61P	9/00
A61P 31/18	***(2006.01)***	A61P	31/18
A61P 37/06	***(2006.01)***	A61P	37/06
A61P 25/06	***(2006.01)***	A61P	25/06
A61P 25/28	***(2006.01)***	A61P	25/28
C07J 1/00	*(2006.01)*	C07J	1/00
C07J 3/00	*(2006.01)*	C07J	3/00
C07J 7/00	*(2006.01)*	C07J	7/00
C07J 5/00	*(2006.01)*	C07J	5/00
C07J 31/00	*(2006.01)*	C07J	31/00
C07J 21/00	*(2006.01)*	C07J	21/00
C07J 43/00	*(2006.01)*	C07J	43/00
A61K 31/565	*(2006.01)*	A61K	31/565
A61K 31/566	*(2006.01)*	A61K	31/566
A61K 31/573	*(2006.01)*	A61K	31/573

(72)発明者 リーズ, マシュー
イギリス国 オーエックス４ ４ジーエー オックスフォード, ザ オックスフォード サイエンス パーク, ロバート ロビンソン アベニュー, マグダレン センター, ステリックス リミテッド
(72)発明者 ピュロヒット, アラン
イギリス国 オーエックス４ ４ジーエー オックスフォード, ザ オックスフォード サイエンス パーク, ロバート ロビンソン アベニュー, マグダレン センター, ステリックス リミテッド
(72)発明者 リード, マイケル ジョン
イギリス国 オーエックス４ ４ジーエー オックスフォード, ザ オックスフォード サイエンス パーク, ロバート ロビンソン アベニュー, マグダレン センター, ステリックス リミテッド
(72)発明者 ニューマン, サイモン ポール
イギリス国 オーエックス４ ４ジーエー オックスフォード, ザ オックスフォード サイエンス パーク, ロバート ロビンソン アベニュー, マグダレン センター, ステリックス リミテッド
(72)発明者 チャンダー, スリンダー クマール
イギリス国 オーエックス４ ４ジーエー オックスフォード, ザ オックスフォード サイエンス パーク, ロバート ロビンソン アベニュー, マグダレン センター, ステリックス リミテッド
(72)発明者 ジョーダン, ファブリス
イギリス国 オーエックス４ ４ジーエー オックスフォード, ザ オックスフォード サイエンス パーク, ロバート ロビンソン アベニュー, マグダレン センター, ステリックス リミテッド
(72)発明者 ポッター, バリー ビクター ロイド
イギリス国 オーエックス４ ４ジーエー オックスフォード, ザ オックスフォード サイエンス パーク, ロバート ロビンソン アベニュー, マグダレン センター, ステリックス リミテッド

審査官 齋藤 恵

(56)参考文献 国際公開第０１／０８５７５５（WO，Ａ１）
国際公開第２００２／０１６３９５（WO，Ａ１）
特表２００２－５１０２９５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第０２／０１６３９２（WO，Ａ１）
国際公開第００／０６６０９５（WO，Ａ１）
国際公開第００／４３４００８（WO，Ａ１）
国際公開第９９／０６４０１３（WO，Ａ１）
国際公開第９９／０３３８５８（WO，Ａ１）
国際公開第９９／０２７９３６（WO，Ａ１）
欧州特許出願公開第０１２８４２７２（ＥＰ，Ａ１）
MACCARTHY-MORROGH L, CANCER RESEARCH, 米国, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, ２０００年１０月 １日, V60 N19, P5441-5450
BOIVIN R P, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 米国, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, ２０００年, V43 N23, P4465-4478

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07J 41/00
C07J 1/00
C07J 3/00
C07J 5/00
C07J 7/00
C07J 21/00
C07J 31/00
C07J 43/00
A61K 31/00-573
CA/REGISTRY(STN)