

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6735837号
(P6735837)

(45) 発行日 令和2年8月5日 (2020. 8. 5)

(24) 登録日 令和2年7月16日 (2020. 7. 16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 J 63/00 (2006. 01)

C O 7 J 63/00 C S P

A 6 1 P 31/18 (2006. 01)

A 6 1 P 31/18

A 6 1 K 31/541 (2006. 01)

A 6 1 K 31/541

A 6 1 K 31/44 (2006. 01)

A 6 1 K 31/44

C O 7 K 19/00 (2006. 01)

C O 7 K 19/00

請求項の数 7 (全 260 頁)

(21) 出願番号 特願2018-540806 (P2018-540806)
 (86) (22) 出願日 平成29年2月2日 (2017. 2. 2)
 (65) 公表番号 特表2019-504104 (P2019-504104A)
 (43) 公表日 平成31年2月14日 (2019. 2. 14)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2017/050568
 (87) 国際公開番号 W02017/134596
 (87) 国際公開日 平成29年8月10日 (2017. 8. 10)
 審査請求日 令和1年11月20日 (2019. 11. 20)
 (31) 優先権主張番号 62/291, 298
 (32) 優先日 平成28年2月4日 (2016. 2. 4)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 517065013
 ヴィーブ ヘルスケア ユーケー (ナンバ
 ー5) リミテッド
 イギリス国 ティーダブリュ8 9ジーエ
 ス ミドルセックス, プレントフォード,
 グレート ウェスト ロード 980
 (74) 代理人 110002572
 特許業務法人平木国際特許事務所
 (72) 発明者 チェン, ジー
 アメリカ合衆国 06492 コネチカッ
 ト州, ウォーリングフォード, リサーチ
 パークウェイ 5

最終頁に続く

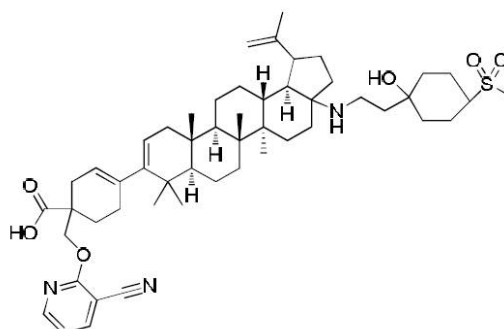
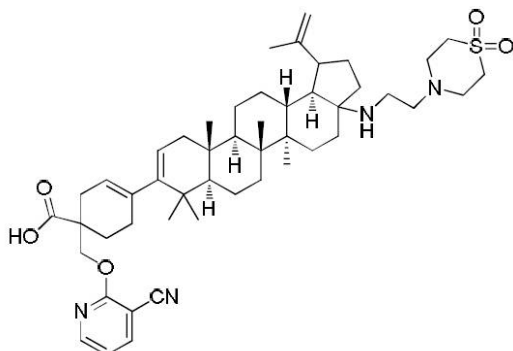
(54) 【発明の名称】 H1V-1 阻害剤としてのC-3およびC-17修飾トリテルペノイド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下:

【化1】

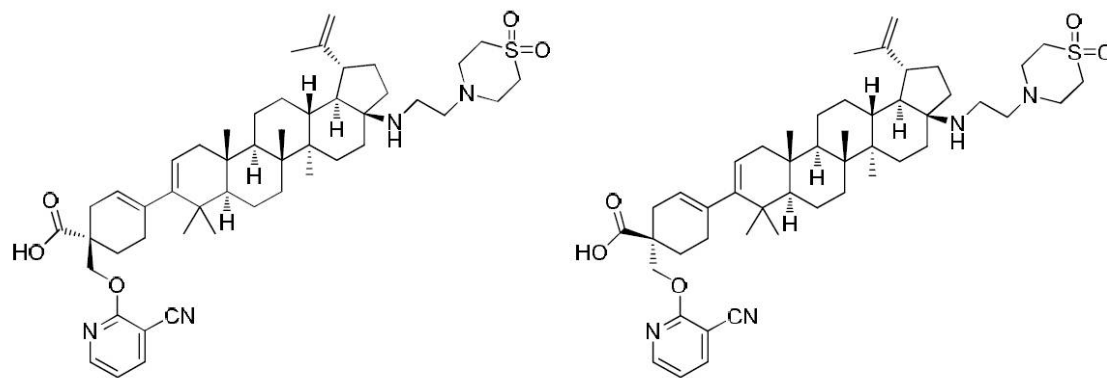


及び薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される、化合物又は塩。

【請求項2】

以下:

【化 2】



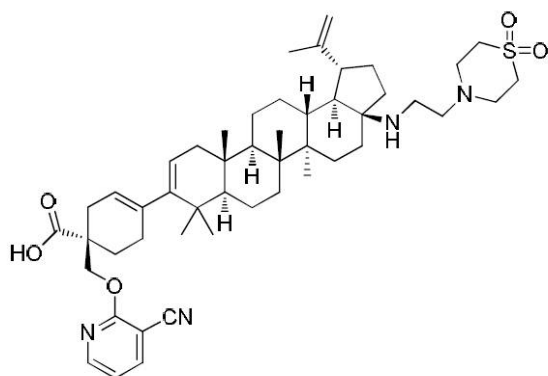
10

及び薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項 3】

以下：

【化 3】



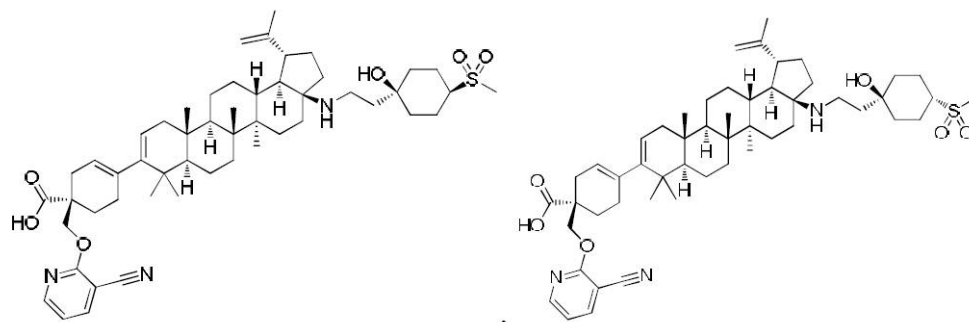
20

及び薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項 4】

以下：

【化 4】



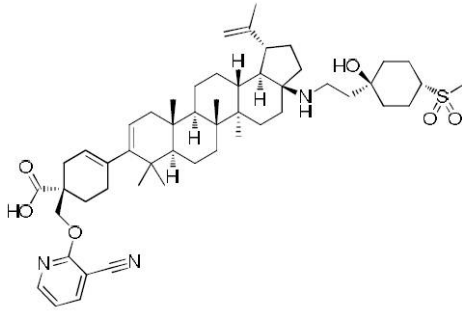
40

及び薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項 5】

以下：

【化 5】



10

及び薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項 6】

請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又は塩を含む医薬組成物。

【請求項 7】

請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又は塩を含む、HIVウイルスに感染した哺乳動物を治療するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、HIVに対して有用な新規化合物、より詳細には、HIV成熟阻害剤として有用であるベツリン酸から誘導される化合物及び他の化合物、それを含有する医薬組成物、並びにこれらの調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

HIV-1(ヒト免疫不全ウイルス1型)感染は、大きな医療問題であり続けており、2010年の末には世界中で推定4千5百万から5千万人が感染している。HIV及びAIDS(後天性免疫不全症候群)の症例数は、急速に上昇してきた。2005年には、およそ5千万件の新たな感染が報告されており、3百10万人がAIDSによって死亡した。HIV治療に現在利用可能な薬物には、ヌクレオシド逆転写酵素(RT)阻害剤又は承認された単一丸剤の組合せ:ジドブジン(又はAZT若しくはRETROVIR(登録商標))、ジダノシン(又はVIDEX(登録商標))、スタブジン(又はZERIT(登録商標))、ラミブジン(又は3TC若しくはEPIVIR(登録商標))、ザルシタビン(又はDDC若しくはHIVID(登録商標))、アバカビルコハク酸塩(又はZIAGEN(登録商標))、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(又はVIREAD(登録商標))、エムトリシタビン(又はFTC-EMTRIVA(登録商標))、COMBIVIR(登録商標)(-3TC+AZTを含有)、TRIZIVIR(登録商標)(アバカビル、ラミブジン及びジドブジンを含有)、EPZICOM(登録商標)(アバカビル及びラミブジンを含有)、TRUVADA(登録商標)(VIREAD(登録商標)及びEMTRIVA(登録商標)を含有);非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤:ネビラピン(又はVIRAMUNE(登録商標))、デラビルジン(又はRESCRIPTOR(登録商標))及びエファビレンツ(又はSUSTIVA(登録商標))、ATRIPLA(登録商標)(TRUVADA(登録商標)+SUSTIVA(登録商標))及びエトラビリン、並びにペプチド模倣プロテアーゼ阻害剤又は承認された製剤:サキナビル、インジナビル、リトナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル、ロピナビル、KALETRA(登録商標)(ロピナビル及びリトナビル)、ダルナビル、アタザナビル(REYATAZ(登録商標))及びチプラナビル(APTIVUS(登録商標))、及びコピシスタット、及びラルテグラビル(ISENTERESS(登録商標))などのインテグラーゼ阻害剤、及びエンフビルチド(T-20)(FUZEON(登録商標))及びマラピロク(SELZENTRY(登録商標))などの侵入阻害剤が含まれる。

30

40

【0003】

これらの薬物は、それぞれ、単独で使用された場合にウイルス複製を一時的にしか抑制することができない。しかし、組み合わせで使用されると、これらの薬物はウイルス血症及び疾患進行に対して顕著な効果を有する。事実、AIDS患者の死亡率における有意な低減

50

が、併用療法の適用の広がり、の結果として近年考証されている。しかし、これらの印象的な結果にもかかわらず、30～50%の患者では、最終的に組合せ薬物療法が失敗することがある。不十分な薬物効力、服薬非遵守、限定された組織浸透及びある特定の細胞型内における薬物特異的な制限(例えば、大部分のヌクレオシド類縁体は、休止細胞においてリン酸化され得ない)が、感受性のあるウイルスに対する不完全な抑制の原因であり得る。さらに、突然変異体の頻繁な組み込みと組み合わせられた、HIV-1の高い複製率及び急速な代謝回転は、最適以下の薬物濃度が存在すると、薬物耐性変異体の出現及び治療の失敗をもたらす。したがって、特有の抵抗パターン及び好ましい薬物動態、並びに安全なプロファイルを示す新規な抗HIV剤が、より多くの治療選択肢を提供するために必要である。改善されたHIV融合阻害剤及びHIV侵入補助受容体アンタゴニストは、多数の研究者たちによりさらに研究されている新たなクラスの抗HIV剤の2つの例である。

10

【0004】

HIV結合阻害剤は、HIV表面糖タンパク質gp120に結合し、表面タンパク質gp120と宿主細胞受容体CD4との相互作用を妨げる抗ウイルス化合物のさらなるサブクラスである。したがって、これらは、HIVがヒトCD4 T細胞に結合するのを防止し、HIV生活環の第1のステージにおけるHIV複製を遮断する。HIV結合阻害剤の特性は、抗ウイルス剤として最大限の有用性及び有効性を有する化合物を得ようとする努力によって改善されてきた。特に、米国特許第7,354,924号及びUS 7,745,625は、HIV結合阻害剤を説明している。

【0005】

HIVを治療する別の新しいクラスの化合物は、HIV成熟阻害剤と呼ばれる。成熟は、HIVの複製又はHIVの生活環における10以上もあるステップの最後のものであり、HIVは、最終的にカプシド(CA)タンパク質の遊離をもたらす、gagタンパク質におけるいくつかのHIVプロテアーゼ媒介切断事象の結果として、感染性になる。成熟阻害剤は、HIVカプシドが正確に組み立てられ、成熟すること、保護外皮(protective outer coat)を形成すること又はヒト細胞に出現することを防止する。代わりに非感染性ウイルスが産生され、後に続くHIV感染のサイクルを防止する。

20

【0006】

ベツリン酸のある特定の誘導体は、HIV成熟阻害剤として強力な抗HIV活性を呈することが示されている。例えば、US 7,365,221は、モノアシル化ベツリン及びジヒドロベツリン誘導体、並びにこれらの抗HIV剤としての使用を開示する。'221参考文献において考察されているように、3',3'-ジメチルグルタリル及び3',3'-ジメチルスクシニル基などの、ある特定の置換アシル基によるベツリン酸(1)のエステル化は、増強された活性を有する誘導体を産生した(Kashiwada, Y.ら、J. Med. Chem. 39:1016～1017 (1996))。強力な抗HIV剤であるアシル化ベツリン酸及びジヒドロベツリン酸誘導体も、US 5,679,828に記載されている。コハク酸によるベツリンの第3の炭素におけるヒドロキシルのエステル化も、HIV-1活性を阻害することができる化合物を産生した(Pokrovskii, A. G.ら、「Synthesis of derivatives of plant triterpenes and study of their antiviral and immunostimulating activity」、Khimiya y Interesakh Ustoichivogo Razvitiya、9巻、3号、485～491頁(2001))(英語の要約)。

30

【0007】

ベツリン酸から誘導される化合物によるHIV感染の治療するための使用についての他の参考文献には、US 2005/0239748及びUS 2008/0207573、並びにWO2006/053255、WO2009/100532及びWO2011/007230が含まれる。

40

【0008】

開発中の1つのHIV成熟化合物は、Bevirimat又はPA-457と特定されており、化学式のC₃₆H₅₆O₆及びIUPAC名称の3-(3-カルボキシ-3-メチル-ブタノイルオキシ)ルパ-20(29)-エン-28-酸を有する。

【0009】

Bristol-Myers Squibbによる表題「MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS」USSN 13/151,706、2011年6月2日出願(現在、US 8,754,068)及

50

び「C-28 AMIDES OF MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS」USSN 13/151,722、2011年6月2日出願(現在、US 8,802,661)の出願も、本明細書に参照される。表題「C-28 AMINES OF C-3 MODIFIED BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS」USSN 13/359,680、2012年1月27日出願(現在、US 8,748,415)の出願も、参照される。加えて、表題「C-17 AND C-3 MODIFIED TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY」USSN 13/359,727、2012年1月27日出願(現在、US 8,846,647)の出願も、参照される。さらに、表題「C-3 CYCLOALKENYL TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY」USSN 13/760,726、2013年2月6日出願(現在、U.S. 8,906,889)、並びに表題「TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY」USSN 14/682,179、2015年4月9日出願の出願も参照される。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】US 7,354,924

【特許文献2】US 7,745,625

【特許文献3】US 7,365,221

【特許文献4】US 5,679,828

【特許文献5】US 2005/0239748

【特許文献6】US 2008/0207573

【特許文献7】WO2006/053255

20

【特許文献8】WO2009/100532

【特許文献9】WO2011/007230

【特許文献10】US 8,754,068

【特許文献11】US 8,802,661

【特許文献12】US 8,748,415

【特許文献13】US 8,846,647

【特許文献14】US 8,906,889

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】Kashiwada, Y.ら、J. Med. Chem. 39:1016~1017 (1996)

30

【非特許文献2】Pokrovskii, A. G.ら、「Synthesis of derivatives of plant triterpenes and study of their antiviral and immunostimulating activity」、Khimiya y Interesakh Ustoichivogo Razvitiya、9巻、3号、485~491頁(2001)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

当技術分野で現在必要とされているものは、HIV成熟阻害剤として有用な新たな化合物、並びにこれらの化合物を含有する新たな医薬組成物である。特に、新しく出現した遺伝子型のHIV突然変異体に対して有効な新たな化合物が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

40

【0013】

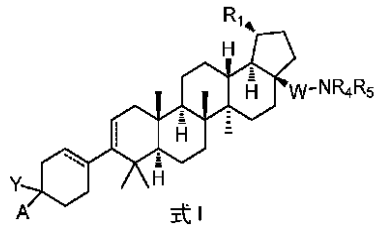
本発明は、薬学的に許容されるその塩を含む下記式Iの化合物、それらの医薬製剤、及びHIVなどのウイルスに罹患している又は罹患しやすい患者におけるそれらの使用を提供する。式Iの化合物は、特にHIVの阻害剤として有効な抗ウイルス剤である。これらは、HIV及びAIDSの治療に有用である。

【0014】

本発明の1つの実施形態は、薬学的に許容されるその塩を含む、式Iの化合物を対象とする：

【0015】

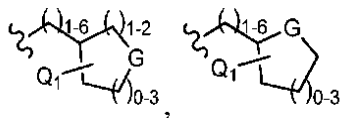
【化 1】



[式中、 R_1 は、イソプロペニル又はイソプロピルであり、
 A は、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- OR_0 であり、
 ここで R_0 はヘテロアリール- Q_0 であり、
 Q_0 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-Ph$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-ハロ$ 、 $-CF_3$ の群から
 選択され、
 Y は、 $-COOR_2$ 、 $-C(O)NR_2SO_2R_3$ 、 $-C(O)NHSO_2NR_2R_2$ 、 $-SO_2NR_2C(O)R_2$ 、 $-テトラゾール$ 、及び
 $-CONHOH$ の群から選択され、
 R_2 は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-アルキル置換C_1 \sim 6$ アルキル又は $-アリール置換C_1 \sim 6$ アルキ
 ルであり、
 W は、不在であるか、又は $-CH_2-$ 若しくは $-CO-$ であり、
 R_3 は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル又は $-アルキル置換C_1 \sim 6$ アルキルであり、
 R_4 は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ 置換- $C_1 \sim 6$ ア
 ルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- Q_1 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- Q_1 、アリール、ヘテ
 ロアリール、置換ヘテロアリール、 $-COR_6$ 、 $-SO_2R_7$ 、 $-SO_2NR_2R_2$ 、及び

【 0 0 1 6 】

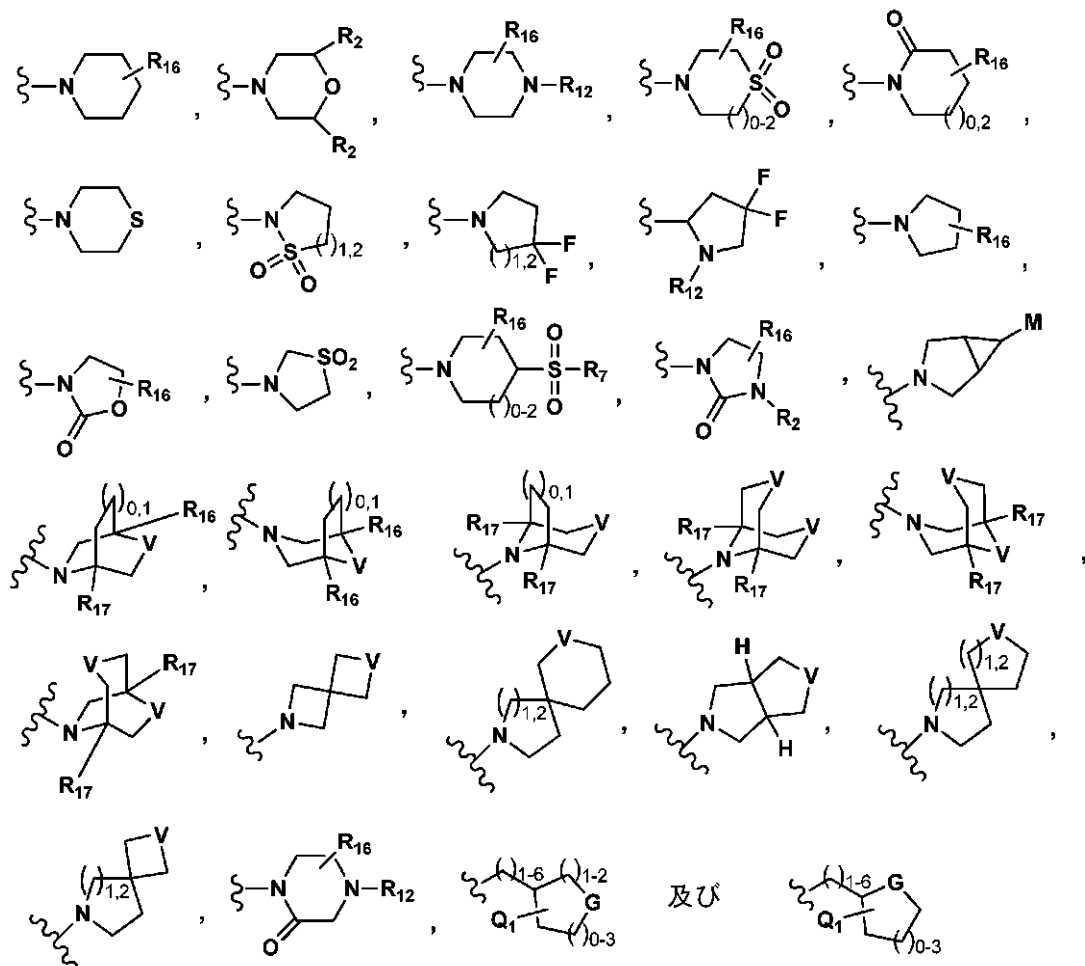
【化 2】



の群から選択され、
 ここで G は、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 及び $-NR_{12}-$ の群から選択され、
 ここで Q_1 は、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ フルオロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロア
 リール、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OR_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-CONR_8R_9$ 及び $-SO_2R_7$ の群から選択され
 、
 R_5 は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル置換アルキル、 $-C_1$
 ~ 6 アルキル- NR_8R_9 、 $-COR_3$ 、 $-SO_2R_7$ 及び $-SO_2NR_2R_2$ の群から選択され、
 但し、 R_4 又は R_5 は、 W が $-CO-$ である場合、 $-COR_6$ ではないことが条件であり、
 さらに、 R_4 又は R_5 の一方のみが、 $-COR_6$ 、 $-COCOR_6$ 、 $-SO_2R_7$ 及び $-SO_2NR_2R_2$ の群から選択され
 ることが条件であり、
 R_6 は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル置換アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C_3$
 ~ 6 置換シクロアルキル- Q_2 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- Q_2 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル置換アルキル- Q_2 、 $-C_3$
 ~ 6 シクロアルキル- Q_2 、アリール- Q_2 、 $-NR_{13}R_{14}$ 、及び $-OR_{15}$ の群から選択され、
 ここで Q_2 はアリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 $-OR_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 SO
 $_2R_7$ 、 $-CONHSO_2R_3$ 、及び $-CONHSO_2NR_2R_2$ の群から選択され、
 R_7 は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ 置換アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-CF_3$ 、アリー
 ル、及びヘテロアリールの群から選択され、
 R_8 及び R_9 は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ 置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、置
 換アリール、置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- Q_2 、及び $-COOR_3$ の群から独立して選
 択され、
 又は R_8 及び R_9 は、隣接する N と一緒にあって

【 0 0 1 7 】

【化3】



の群から選択される環を形成し、

M は、 $-R_{15}$ 、 $-SO_2R_2$ 、 $-SO_2NR_2R_2$ 、 $-OH$ 及び $-NR_2R_{12}$ の群から選択され、

V は、 $-CR_{10}R_{11}-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 及び $-NR_{12}-$ の群から選択され、

但し、 R_8 又は R_9 の一方のみが $-COOR_3$ であり得ることが条件であり、

R_{10} 及び R_{11} は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ 置換アルキル及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルの群から独立して選択され、

R_{12} は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-アルキル置換C_1 \sim 6$ アルキル、 $-CONR_2R_2$ 、 $-SO_2R_3$ 、及び $-SO_2NR_2R_2$ の群から選択され、

R_{13} 及び R_{14} は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ 置換アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- Q_3 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- Q_3 、及び $C_1 \sim 6$ 置換アルキル- Q_3 の群から独立して選択され、

Q_3 は、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 $-NR_2R_{12}$ 、 $-CONR_2R_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-OR_2$ 、及び $-SO_2R_3$ の群から選択され、

R_{15} は、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ 置換アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- Q_3 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- Q_3 及び $-C_1 \sim 6$ 置換アルキル- Q_3 の群から選択され、

R_{16} は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_2R_2$ 、及び $-COOR_2$ の群から選択され、

但し、 V が $-NR_{12}-$ である場合、 R_{16} が $-NR_2R_2$ でないことが条件であり、

R_{17} は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-COOR_3$ 、及びアリのールの群から選択される】。

【0018】

さらなる実施形態では、ウイルスに感染した哺乳動物を治療する方法であって、とりわけ前記ウイルスがHIVであり、式Iの化合物の群から選択される化合物の抗ウイルス有効量及び1つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤を、前記哺乳動物に投与する

10

20

30

40

50

ことを含む方法が提供される。任意選択で、式Iの化合物を、(a)AIDS抗ウイルス剤、(b)抗感染剤、(c)免疫調節剤及び(d)他のHIV侵入阻害剤からなる群から選択される別のAIDS治療剤の抗ウイルス有効量と組み合わせる投与することができる。

【0019】

本発明の別の実施形態は、1つ以上の式Iの化合物と、1つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤及び/又は希釈剤とを、任意選択で、(a)AIDS抗ウイルス剤、(b)抗感染剤、(c)免疫調節剤及び(d)他のHIV侵入阻害剤からなる群から選択される別のAIDS治療剤と組み合わせる含む、医薬組成物である。

【0020】

本発明の別の実施形態では、本明細書の式Iの化合物を作製する1つ以上の方法が提供される。

10

【0021】

本明細書の式Iの化合物を作製するのに有用な中間化合物も、本明細書において提供される。

【0022】

本発明は、これら、並びに以降に記載される他の重要な目的を対象とする。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本明細書で使用する場合、単数形の「a」、「an」及び「the」は、文脈から特に明示されない限り、複数の参照を含む。

20

【0024】

本発明の化合物が、不斉中心を有し、したがってジアステレオマーの混合物として生じることもあるので、本開示は、式Iの化合物の個別のジアステレオ異性体の形態を、その混合物に加えて含む。

【0025】

定義

出願の他の部分に特定の記載されない限り、1つ以上の以下の用語を本明細書において使用しても良く、以下の意味を有する。

【0026】

「H」は、重水素などのその同位体を含む水素を指す。

30

【0027】

用語「C₁₋₆アルキル」は、本明細書及び特許請求の範囲(特に明記しない限り)で使用する場合、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、アミル、ヘキシルなどの直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。

【0028】

「C₁₋₄フルオロアルキル」は、少なくとも1個のH原子がF原子で置換されており、各H原子が、F原子により独立して置換され得る、F置換C₁₋₄アルキルを指す。

【0029】

「ハロゲン」又は「ハロ」は、塩素、臭素、ヨウ素又はフッ素を指す。

【0030】

40

「アリール」又は「Ar」基は、完全に共轭されたパイ電子系を有する、全て炭素の単環式又は縮合環の多環式(すなわち、隣接する炭素原子対を共有する環)基を指す。アリール基の例は、限定されることなく、フェニル、ナフタレニル及びアントラセニルである。アリール基は、置換されていても、非置換であっても良い。置換されている場合、置換基(複数可)は、好ましくは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素脂環式(heteroalicyclic)、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリシクロオキシ(heteroalicycloxy)、チオヒドロキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロアリシクロオキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、カルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、C-アミド、N-アミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロメチル、

50

ウレイド、アミノ及び-NR^xR^yから選択される1つ以上であり、ここでR^x及びR^yは、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、カルボニル、C-カルボキシ、スルホニル、トリハロメチル及び組み合わせた5員又は6員複素脂環式環からなる群から独立して選択される。

【0031】

「ヘテロアリール」基は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1個以上の原子を環(複数可)に有し、加えて完全に共轭されたパイ電子系を有する、単環式又は縮合環(すなわち、隣接する原子対を共有する環)基を指す。特に示されない限り、ヘテロアリール基は、ヘテロアリール基内の炭素又は窒素原子のいずれかに結合しても良い。ヘテロアリールという用語は、親ヘテロアリールのN-オキシドを、そのようなN-オキシドが当技術分野において知られているように化学的に実現可能である場合に包含することが意図されることに、留意すべきである。ヘテロアリール基の例は、限定されることなく、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、プリニル、カルバゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ジアジニル、ピラジン、トリアジニル、テトラジニル及びテトラゾリルである。置換されている場合、置換された基(複数可)は、好ましくは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリシクロオキシ、チオアルコキシ、チオヒドロキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロアリシクロオキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、カルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、C-アミド、N-アミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロメチル、ウレイド、アミノ及び-NR^xR^yから選択される1つ以上であり、ここでR^x及びR^yは、上記に定義されたとおりである。

【0032】

「複素脂環式」基は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1個以上の原子を環(複数可)に有する、単環式又は縮合環基を指す。環は、結合の安定した配置を提供するものから選択され、存在しない系を包含することを意図しない。また環は、1つ以上の二重結合を有していても良い。しかし環は、完全に共轭されたパイ電子系を有さない。複素脂環式基の例は、限定されることなく、アゼチジニル、ピペリジル、ピペラジニル、イミダゾリニル、チアゾリジニル、3-ピロリジン-1-イル、モルホリニル、チオモルホリニル及びそのSオキシド、並びにテトラヒドロピラニルである。置換されている場合、置換された基(複数可)は、好ましくは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリシクロオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロアリシクロオキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、カルボニル、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、C-チオアミド、N-アミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロメタンスルホンアミド、トリハロメタンスルホニル、シリル、グアニル、グアニジノ、ウレイド、ホスホニル、アミノ及び-NR^xR^yから選択される1つ以上であり、ここでR^x及びR^yは、上記に定義されたとおりである。

【0033】

「アルキル」基は、直鎖及び分岐鎖基を含む飽和脂肪族炭化水素を指す。好ましくは、アルキル基は、1~20個の炭素原子を有する(数値範囲、例えば「1~20」が本明細書において記述される場合は常に、基が、この場合にはアルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、20個まで、及び20個を含む炭素原子を含有しても良いことを意味する)。より好ましくは、1~10個の炭素原子を有する中程度の大きさのアルキルである。最も好ましくは、1~4個の炭素原子を有する低級アルキルである。アルキル基は、置換されていても、非置換であっても良い。置換されている場合、置換基(複数可)は、好

10

20

30

40

50

ましくは、トリハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリシクロオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロアリシクロオキシ、シアノ、ハロ、ニトロ、カルボニル、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、C-チオアミド、N-アミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロメタンスルホンアミド、トリハロメタンスルホニル及び組み合わせた5員又は6員複素脂環式環から独立して選択される1つ以上である。

【0034】

「シクロアルキル」基は、1つ以上の環が、完全にコンジュゲートされたパイ電子系を有さない、全て炭素の単環式又は縮合環(すなわち、隣接する炭素原子対を共有する環)基を指す。シクロアルキル基の例は、限定されることなく、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘプタン、シクロヘプテン及びアダマンタンである。シクロアルキル基は、置換されていても、非置換であっても良い。置換されている場合、置換基(複数可)は、好ましくは、アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリシクロオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロアリシクロオキシ、シアノ、ハロ、ニトロ、カルボニル、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、C-チオアミド、N-アミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロメタンスルホンアミド、トリハロメタンスルホニル、シリル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、ホスホニル、アミノ及び-NR^xR^yから独立して選択される1つ以上であり、ここでR^x及びR^yは、上記に定義されたとおりである。

【0035】

「アルケニル」基は、少なくとも2個の炭素原子及び少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、本明細書に定義されているアルキル基を指す。

【0036】

「アルキニル」基は、少なくとも2個の炭素原子及び少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する、本明細書に定義されているアルキル基を指す。

【0037】

「ヒドロキシ」基は、-OH基を指す。

【0038】

「アルコキシ」基は、本明細書に定義されている-O-アルキル及び-O-シクロアルキル基の両方を指す。

【0039】

「アリールオキシ」基は、本明細書に定義されている-O-アリール及び-O-ヘテロアリール基の両方を指す。

【0040】

「ヘテロアリールオキシ」基は、本明細書に定義されているヘテロアリールを有するヘテロアリール-O-基を指す。

【0041】

「ヘテロアリシクロオキシ」基は、本明細書に定義されている複素脂環式を有する複素脂環式-O-基を指す。

【0042】

「チオヒドロキシ」基は、-SH基を指す。

【0043】

「チオアルコキシ」基は、本明細書に定義されているS-アルキル及び-S-シクロアルキル基の両方を指す。

【0044】

「チオアリールオキシ」基は、本明細書に定義されている-S-アリール及び-S-ヘテロアリール基の両方を指す。

【0045】

「チオヘテロアリールオキシ」基は、本明細書に定義されているヘテロアリールを有するヘテロアリール-S-基を指す。

【0046】

「チオヘテロアリシクロオキシ」基は、本明細書に定義されている複素脂環式がを有する複素脂環式-S-基を指す。

【0047】

「カルボニル」基は、 $-C(=O)-R''$ 基を指し、ここで R'' は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール(環炭素を介して結合)及び複素脂環式(環炭素を介して結合)からなる群から選択され、それぞれ本明細書に定義されている。

10

【0048】

「アルデヒド」基は、 R'' が水素であるカルボニル基を指す。

【0049】

「チオカルボニル」基は、 $-C(=S)-R''$ 基を指し、 R'' は本明細書に定義されているとおりである。

【0050】

「ケト」基は、 $C=O$ のいずれか一方又は両側の炭素が、アルキル、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリール若しくは複素脂環式基の炭素であり得る $-CC(=O)C-$ 基を指す。

20

【0051】

「トリハロメタンカルボニル」基は、 $Z_3CC(=O)-$ 基を指し、前記 Z はハロゲンである。

【0052】

「C-カルボキシ」基は、 $-C(=O)O-R''$ 基を指し、 R'' は本明細書に定義されているとおりである。

【0053】

「O-カルボキシ」基は、 $R''C(-O)O-$ 基を指し、 R'' は本明細書に定義されているとおりである。

【0054】

「カルボン酸」基は、 R'' が水素であるC-カルボキシ基を指す。

30

【0055】

「トリハロメチル」基は、 Z が本明細書に定義されているハロゲンである $-CZ_3$ 基を指す。

【0056】

「トリハロメタンスルホニル」基は、 Z が上記に定義されたとおりである $Z_3CS(=O)_2-$ 基を指す。

【0057】

「トリハロメタンスルホンアミド」基は、 Z が上記に定義されたとおりであり、 R^x がH又は $(C_1 - 6)$ アルキルである、 $Z_3CS(=O)_2NR^x-$ 基を指す。

40

【0058】

「スルフィニル」基は、 $-S(=O)-R''$ 基を指し、 R'' は $(C_1 - 6)$ アルキルである。

【0059】

「スルホニル」基は、 $-S(=O)_2-R''$ 基を指し、 R'' は $(C_1 - 6)$ アルキルである。

【0060】

「S-スルホンアミド」基は、 $-S(=O)_2NR^xR^y$ を指し、 R^x 及び R^y は、独立してH又は $(C_1 - 6)$ アルキルである。

【0061】

「N-スルホンアミド」基は、 $R''S(=O)_2NR_x-$ 基を指し、 R_x はH又は $(C_1 - 6)$ アルキルである。

50

【 0 0 6 2 】

「O-カルバミル」基は、 $-OC(=O)NR^X R^Y$ 基を指し、 R^X 及び R^Y は、独立してH又は $(C_1 \sim 6)$ アルキルである。

【 0 0 6 3 】

「N-カルバミル」基は、 $R^X OC(=O)NR^Y$ 基を指し、 R^X 及び R^Y は、独立してH又は $(C_1 \sim 6)$ アルキルである。

【 0 0 6 4 】

「O-チオカルバミル」基は、 $-OC(=S)NR^X R^Y$ 基を指し、 R^X 及び R^Y は、独立してH又は $(C_1 \sim 6)$ アルキルである。

【 0 0 6 5 】

「N-チオカルバミル」基は、 $R^X OC(=S)NR^Y$ -基を指し、 R^X 及び R^Y は、独立してH又は $(C_1 \sim 6)$ アルキルである。

【 0 0 6 6 】

「アミノ」基は、 $-NH_2$ 基を指す。

【 0 0 6 7 】

「C-アミド」基は、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 基を指し、 R^X 及び R^Y は、独立してH又は $(C_1 \sim 6)$ アルキルである。

【 0 0 6 8 】

「C-チオアミド」基は、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 基を指し、 R^X 及び R^Y は、独立してH又は $(C_1 \sim 6)$ アルキルである。

【 0 0 6 9 】

「N-アミド」基は、 $R^X C(=O)NR^Y$ -基を指し、 R^X 及び R^Y は、独立してH又は $(C_1 \sim 6)$ アルキルである。

【 0 0 7 0 】

「ウレイド」基は、 $-NR^X C(=O)NR^Y R^{Y2}$ 基を指し、 R^X 、 R^Y 及び R^{Y2} は、独立してH又は $(C_1 \sim 6)$ アルキルである。

【 0 0 7 1 】

「グアニジノ」基は、 $-R^X NC(=N)NR^Y R^{Y2}$ 基を指し、 R^X 、 R^Y 及び R^{Y2} は、独立してH又は $(C_1 \sim 6)$ アルキルである。

【 0 0 7 2 】

「アミジノド」基は、 $R^X R^Y NC(=N)$ -基を指し、 R^X 及び R^Y は、独立してH又は $(C_1 \sim 6)$ アルキルである。

【 0 0 7 3 】

「シアノ」基は、 $-CN$ 基を指す。

【 0 0 7 4 】

「シリル」基は、 $-Si(R'')_3$ を指し、 R'' は $(C_1 \sim 6)$ アルキル又はフェニルである。

【 0 0 7 5 】

「ホスホニル」基は、 $P(=O)(OR^X)_2$ を指し、 R^X は $(C_1 \sim 6)$ アルキルである。

【 0 0 7 6 】

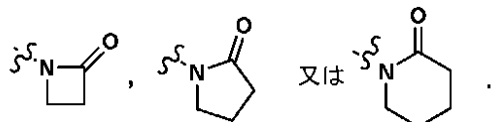
「ヒドラジノ」基は、 $-NR^X NR^Y R^{Y2}$ 基を指し、 R^X 、 R^Y 及び R^{Y2} は、独立してH又は $(C_1 \sim 6)$ アルキルである。

【 0 0 7 7 】

「4員、5員又は6員環の環状N-ラクタム」基は、

【 0 0 7 8 】

【 化 4 】



を指す。

10

20

30

40

50

【0079】

「スピロ」基は、環が1個の原子だけで接続している二環式有機基である。環は、性質が異なり得る又は同一であり得る。接続原子は、また、スピロ原子と呼ばれ、ほとんどの場合には第四級炭素(「スピロ炭素」)と呼ばれる。

【0080】

「オキソスピロ」又は「オキサスピロ」基は、二環式環構造内に含有された酸素を有するスピロ基である。「ジオキソスピロ」又は「ジオキサスピロ」基は、二環式環構造内に2個の酸素を有する。

【0081】

任意の2つの隣接するR基を組み合わせ、それらのR基を最初から有する環に縮合されている、追加のアリール、シクロアリール、ヘテロアリール又は複素環式環を形成しても良い。

【0082】

ヘテロアリール系における窒素原子は、「ヘテロアリール環二重結合に参加できる」ことが、当技術分野において知られており、このことは、5員環ヘテロアリール基を含む2つの互変異性構造に二重結合を形成することを指す。これは、窒素が置換され得るかを決定付け、当技術分野の化学者には良く知られている。本開示の開示及び特許請求の範囲は、化学結合の既知の一般原則に基づいている。特許請求の範囲は、文献に基づいて不安定であること又は存在できないことが知られている構造を包含しない。

【0083】

本明細書に開示されている化合物の薬学的に許容される塩及びプロドラッグは、本発明の範囲内である。用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書及び特許請求の範囲で使用する場合、非毒性塩基付加塩を含むことが意図される。適切な塩には、限定されることなく、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、酢酸、酒石酸、乳酸、スルフィン酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ソルビン酸、アコニット酸、サリチル酸、フタル酸他などの有機及び無機酸から誘導されるものが含まれる。用語「薬学的に許容される塩」には、本明細書で使用する場合、アンモニウムなどの対イオンを有するカルボン酸塩、アルカリ金属塩、特にナトリウム又はカリウム、アルカリ土類金属塩、特にカルシウム又はマグネシウムなどの酸性基の塩、及び低級アルキルアミン(メチルアミン、エチルアミン、シクロヘキシルアミンなど)又は置換低級アルキルアミン(例えば、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン若しくはトリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタンなどのヒドロキシル置換アルキルアミン)などの適切な有機塩基との、又はピペリジン若しくはモルホリンなどの塩基との塩が含まれることも意図される。

【0084】

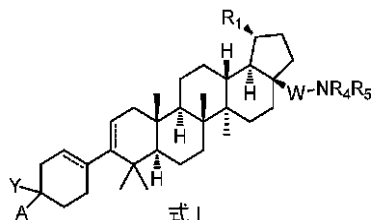
上記に記述したように、本発明の化合物には、「プロドラッグ」も含まれる。用語「プロドラッグ」は、本明細書で使用する場合、用語「プロドラッグエステル」及び用語「プロドラッグエーテル」の両方を包含する。

【0085】

上記に記載されたように、本発明は、式Iの化合物から選択される、薬学的に許容されるその塩を含む化合物を対象とし、

【0086】

【化5】



式中、 R_1 は、イソプロペニル又はイソプロピルであり、

Aは、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- OR_0 であり、

ここで R_0 はヘテロアリール- Q_0 であり、

Q_0 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-Ph$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-ハロ$ 、 $-CF_3$ の群から選択され、

Y は、 $-COOR_2$ 、 $-C(O)NR_2SO_2R_3$ 、 $-C(O)NHSO_2NR_2R_2$ 、 $-SO_2NR_2C(O)R_2$ 、 $-テトラゾール$ 、及び $-CONHOH$ の群から選択され、

R_2 は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-アルキル置換C_1 \sim 6$ アルキル又は $-アリール置換C_1 \sim 6$ アルキルであり、

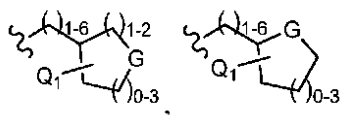
W は、不在であるか、又は $-CH_2-$ 若しくは $-CO-$ であり、

R_3 は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル又は $-アルキル置換C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R_4 は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ 置換- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- Q_1 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- Q_1 、アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 $-COR_6$ 、 $-SO_2R_7$ 、 $-SO_2NR_2R_2$ 、及び

【0087】

【化6】



の群から選択され、

ここで G は、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 及び $-NR_{12}-$ の群から選択され、

Q_1 は $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ フルオロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OR_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-CONR_8R_9$ 及び $-SO_2R_7$ の群から選択され、

R_5 は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル置換アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- NR_8R_9 、 $-COR_3$ 、 $-SO_2R_7$ 及び $-SO_2NR_2R_2$ の群から選択され、

但し、 R_4 又は R_5 は、 W が $-CO-$ である場合、 $-COR_6$ ではないことが条件であり、

さらに、 R_4 又は R_5 の一方のみが、 $-COR_6$ 、 $-COCOR_6$ 、 $-SO_2R_7$ 及び $-SO_2NR_2R_2$ の群から選択されることが条件であり、

R_6 は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル置換アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル- Q_2 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- Q_2 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル置換アルキル- Q_2 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル- Q_2 、アリール- Q_2 、 $-NR_{13}R_{14}$ 、及び $-OR_{15}$ の群から選択され、

ここで Q_2 はアリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 $-OR_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 SO_2R_7 、 $-CONHSO_2R_3$ 、及び $-CONHSO_2NR_2R_2$ の群から選択され、

R_7 は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ 置換アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-CF_3$ 、アリール、及びヘテロアリールの群から選択され、

R_8 及び R_9 は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ 置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- Q_2 、及び $-COOR_3$ の群から独立して選択され、

又は R_8 及び R_9 は、隣接するNと一緒にあって

【0088】

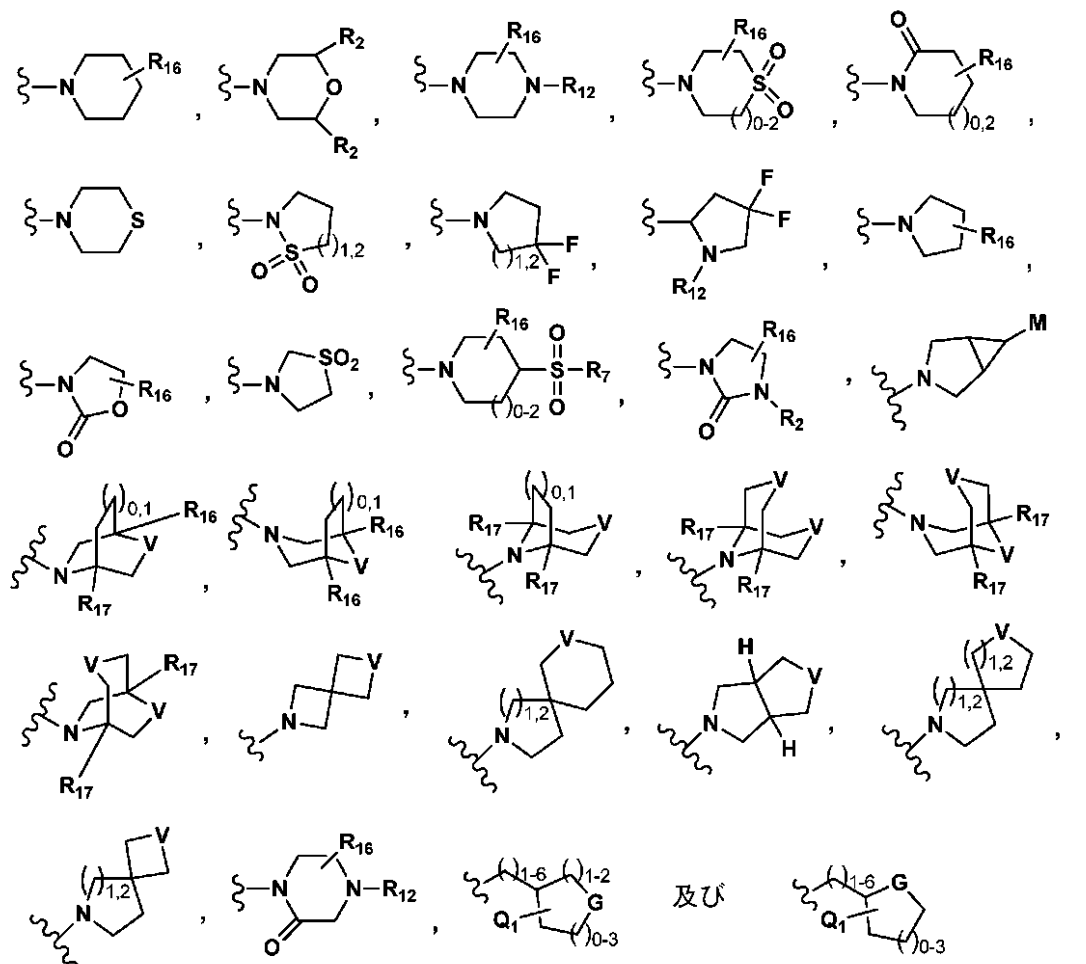
10

20

30

40

【化 7】



の群から選択される環を形成し、

Mは、 $-R_{15}$ 、 $-\text{SO}_2R_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2R_2$ 、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NR}_2R_{12}$ の群から選択され、

Vは、 $-\text{CR}_{10}\text{R}_{11}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 及び $-\text{NR}_{12}-$ の群から選択され、

但し、 R_8 又は R_9 の一方のみが $-COOR_3$ であり得ることが条件であり、

R₁₀及びR₁₁は、-H、-C₁~₆アルキル、-C₁~₆置換アルキル及び-C₃~₆シクロアルキルの群から独立して選択され、

R₁₂は、-H、-C₁ ~ ₆アルキル、-アルキル置換C₁ ~ ₆アルキル、-CONR₂R₂、-SO₂R₃、及び-SO₂NR₂R₂の群から選択され、

R₁₃及びR₁₄は、-H、-C₁～₆アルキル、-C₃～₆シクロアルキル、-C₁～₆置換アルキル、-C₁～₆アルキル-Q₃、-C₁～₆アルキル-C₃～₆シクロアルキル-Q₃、及びC₁～₆置換アルキル-Q₃の群から独立して選択され、

Q₃は、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、-NR₂R₁₂、-CONR₂R₂、-COOR₂、-OR₂、及び-SO₂R₂の群から選択され、

R₁₅は、-C₁～₆アルキル、-C₃～₆シクロアルキル、-C₁～₆置換アルキル、-C₁～₆アルキル-Q₃、-C₁～₆アルキル-C₃～₆シクロアルキル-Q₃及び-C₁～₆置換アルキル-Q₃の群から選択され、

R_{16} は、 $-H$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NR_2R_2$ 、及び $-COOR_2$ の群から選択され、

但し、Vが-NR₁₂-である場合、R₁₆が-NR₂R₂ではないことが条件であり、

R_{1,7} は、-H、-C₁ ~ ₆ アルキル、-COOR₃、及びアリーの群から選択される。

【 0 0 8 9 】

本発明の好ましい実施形態では、 R_1 はイソプロペニルである。

【 0 0 9 0 】

また、Yが-COOR₂であることも好ましい。より好ましくは、この実施形態におけるR₂は-

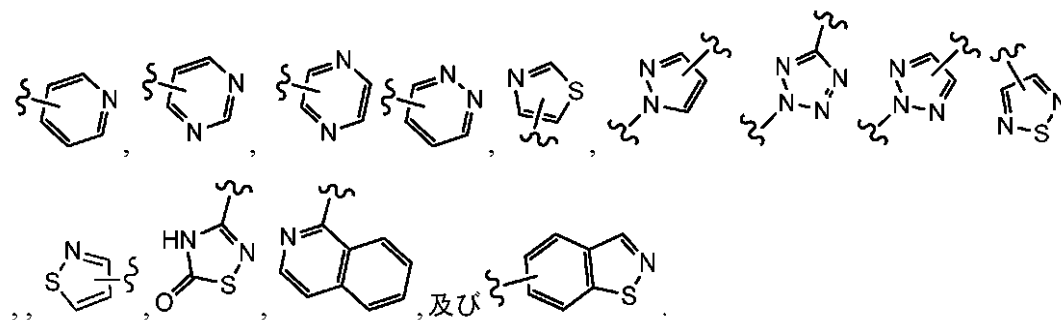
Hである。

【0091】

本発明の別の好ましい実施形態では、 R_0 基の「ヘテロアリール」部分は、好ましくは、

【0092】

【化8】



10

の群から選択される。

【0093】

また、置換基Aの-O部分と R_0 基の間に介在するアルキル基又はその他の置換基がないことも好ましい。

【0094】

さらに、 R_4 は- C_{1-6} アルキル- Q_1 であることが好ましい。

20

【0095】

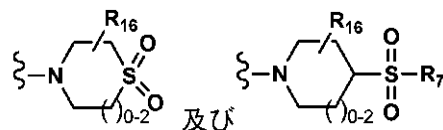
また、 Q_1 が-NR₈R₉である実施形態も好ましい。

【0096】

加えて、 R_8 及び R_9 が隣接する-Nと一緒に環を形成する場合、好ましい環は

【0097】

【化9】



30

の群から選択される。

【0098】

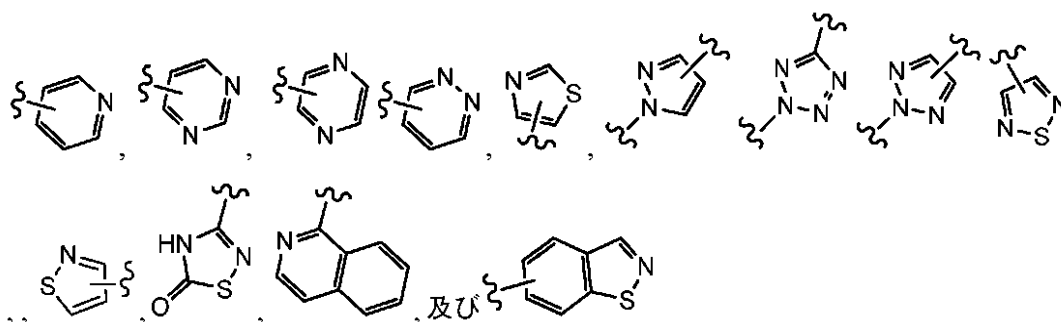
一部の実施形態では、 Q_0 が-CNであることも好ましい。

【0099】

別の好ましい実施形態では、 R_1 はイソプロペニルであり、 R_0 基の「ヘテロアリール」部分は

【0100】

【化10】



40

の群から選択される。

【0101】

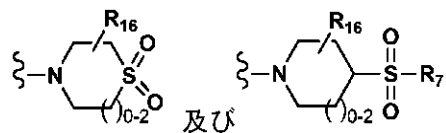
Yは-COOHであり、 R_4 は- C_{1-6} アルキル- Q_1 であり、 Q_1 は-NR₈R₉であり、 R_8 及び R_9 は、隣

50

接する-Nと一緒にって

【 0 1 0 2 】

【 化 1 1 】



の群から選択される環を形成する。

【 0 1 0 3 】

この実施形態では、 R_7 及び R_{16} が各々-H又は $-C_1 \sim 6$ アルキルであることも好ましい。

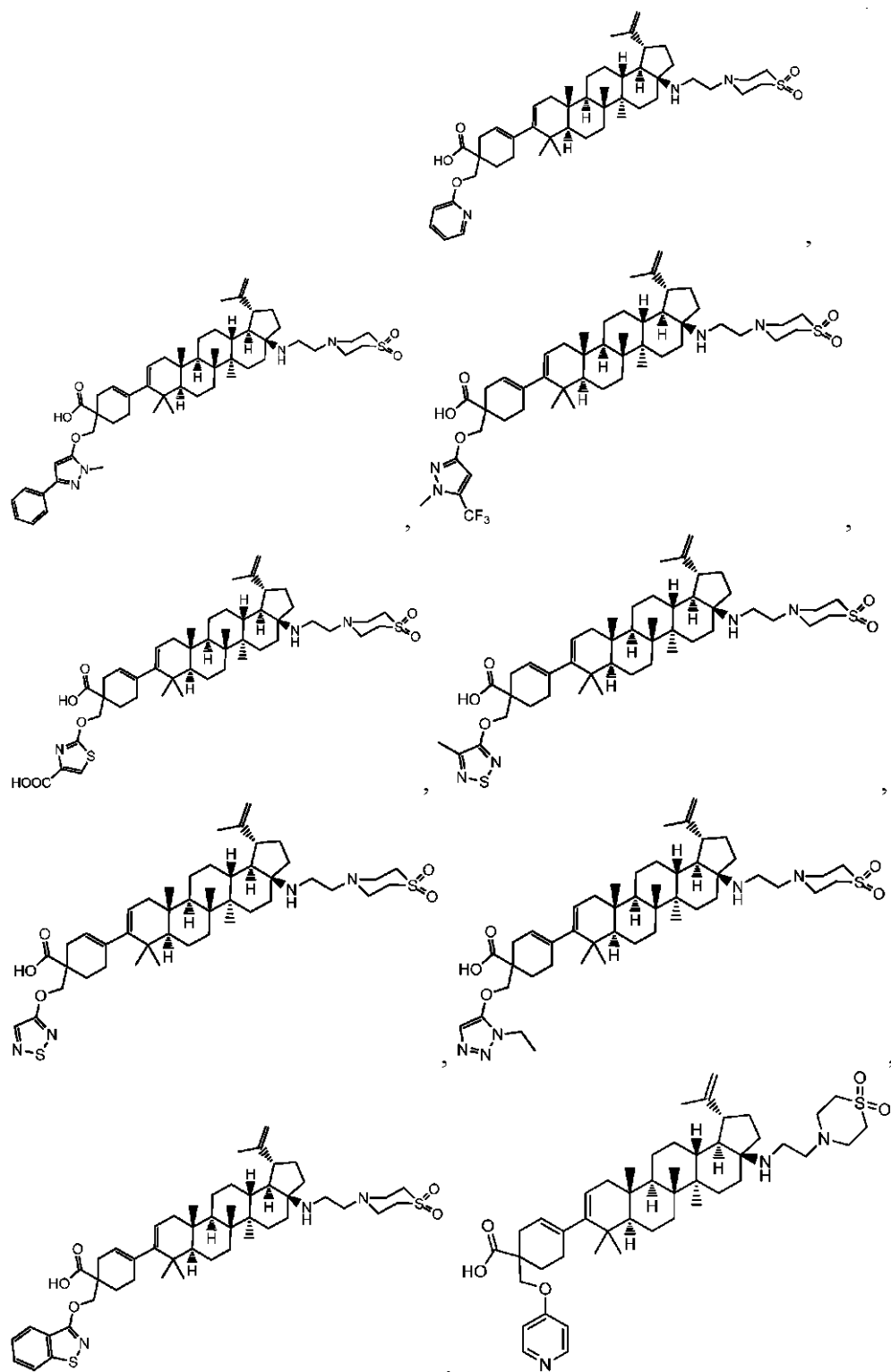
10

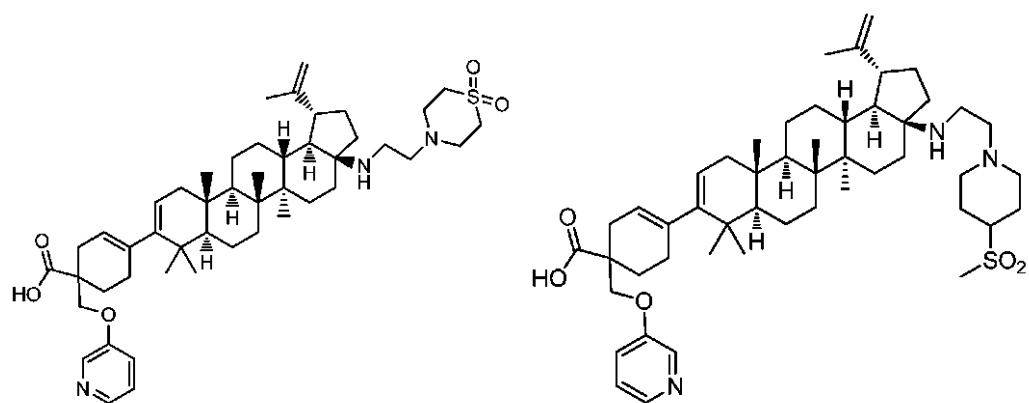
【 0 1 0 4 】

本発明の一部として、薬学的に許容されるその塩を含む好ましい化合物は、以下が含まれる：

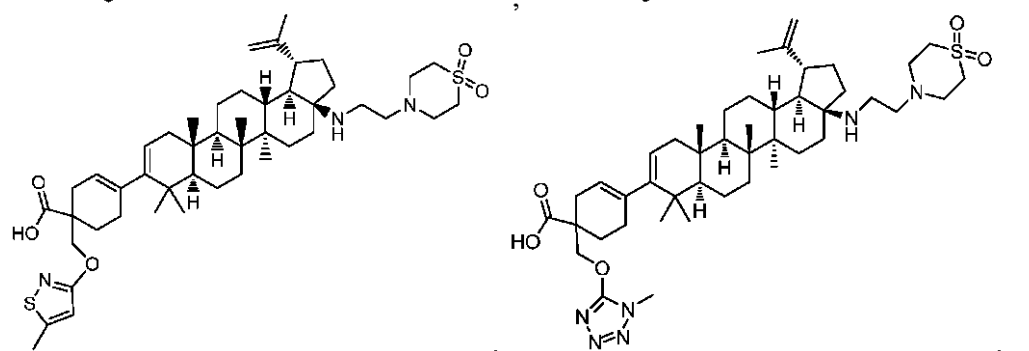
【 0 1 0 5 】

【化 1 2】

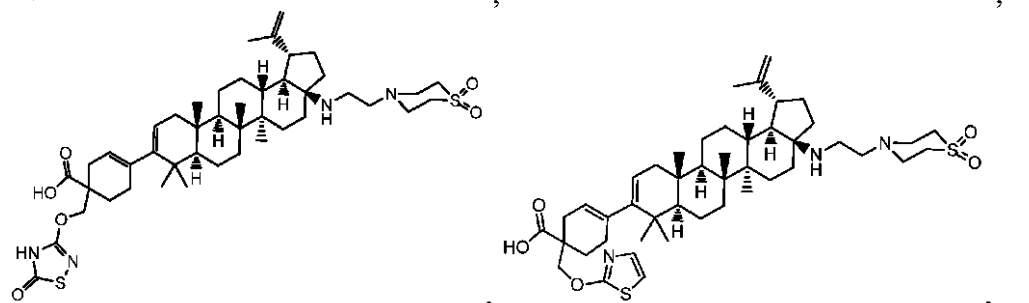




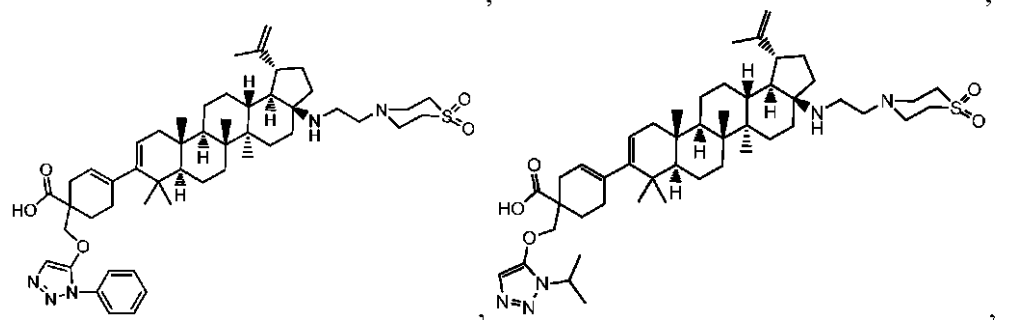
10

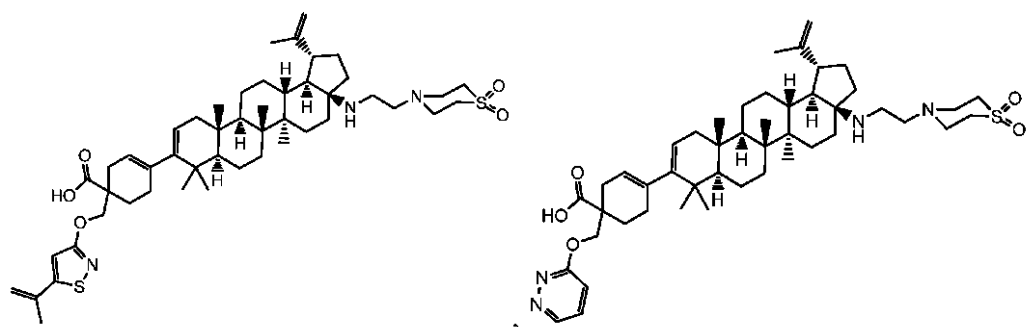


20

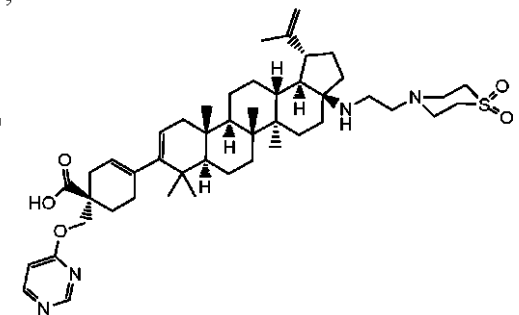
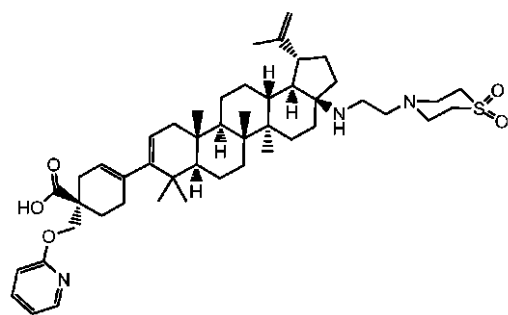


30

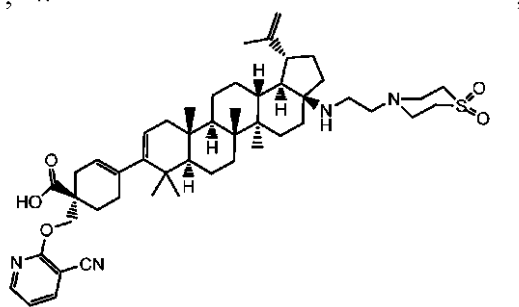
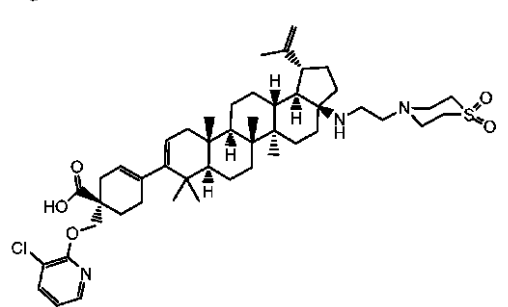




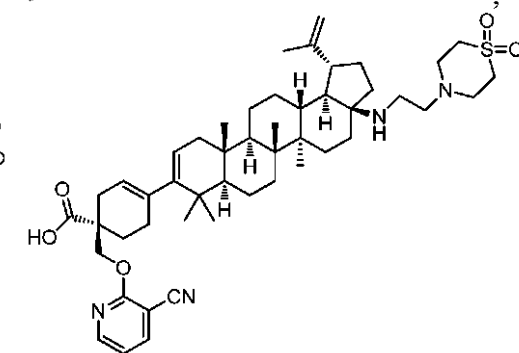
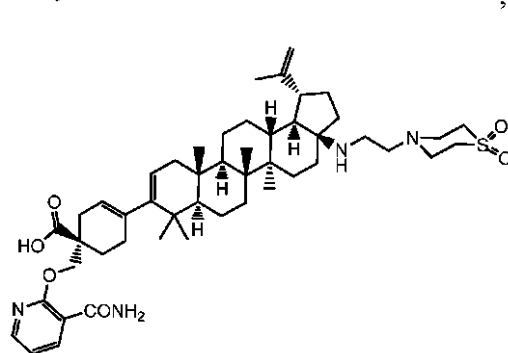
10



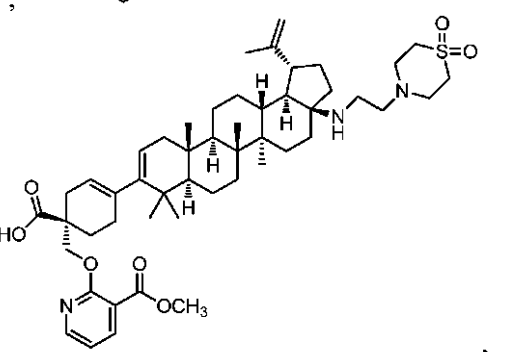
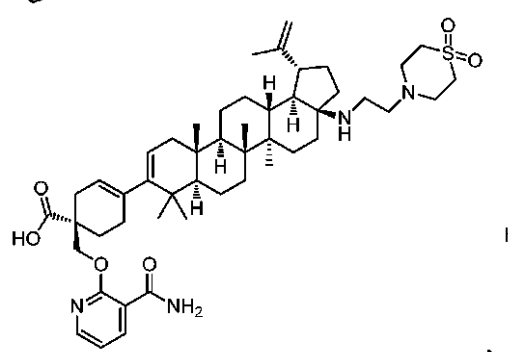
20

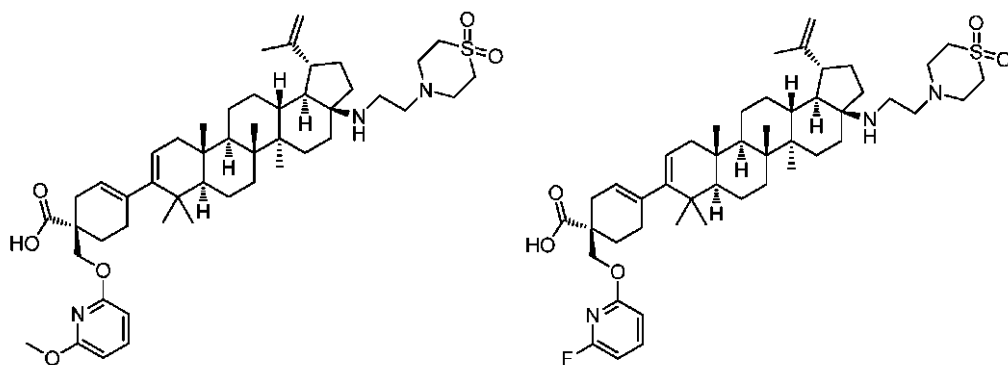


30

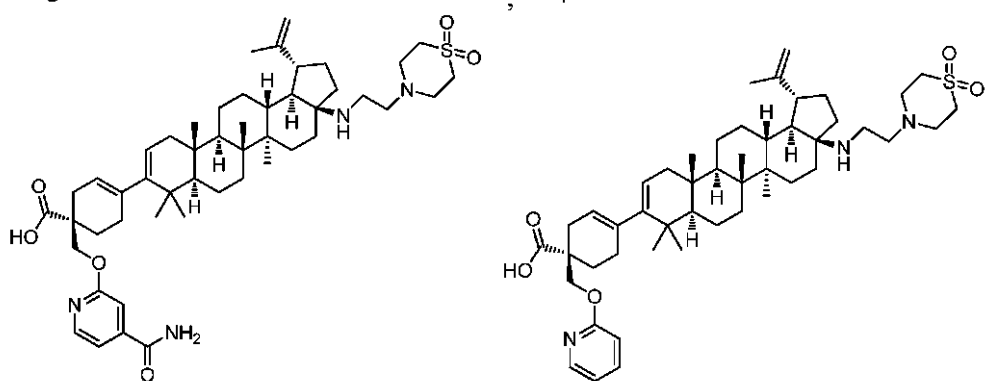


40

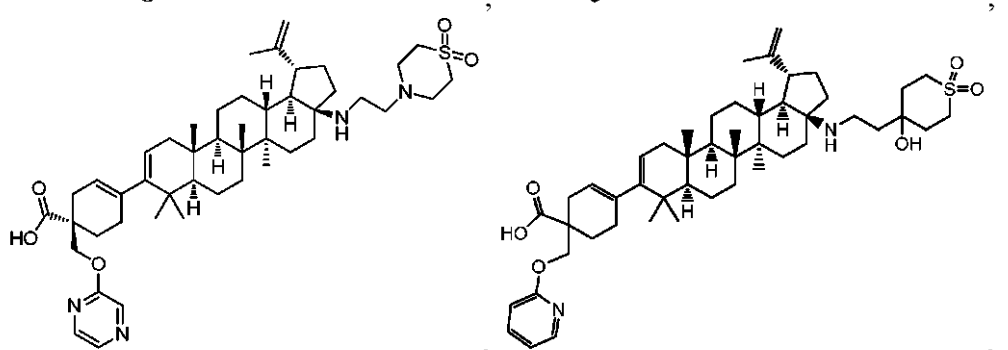




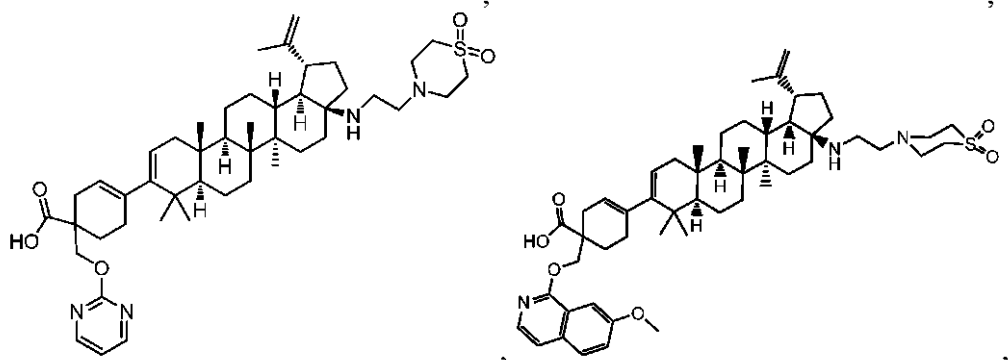
10

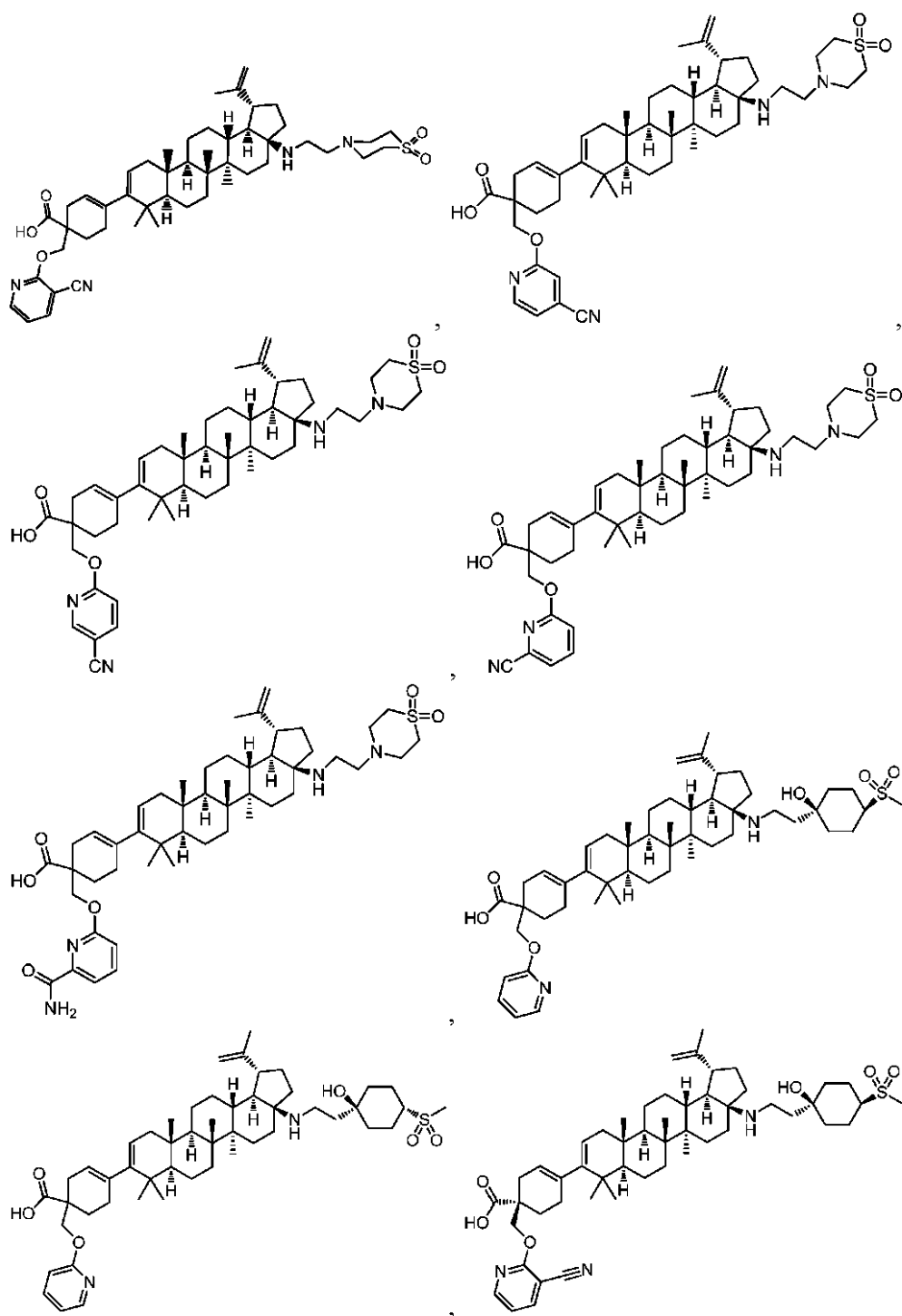


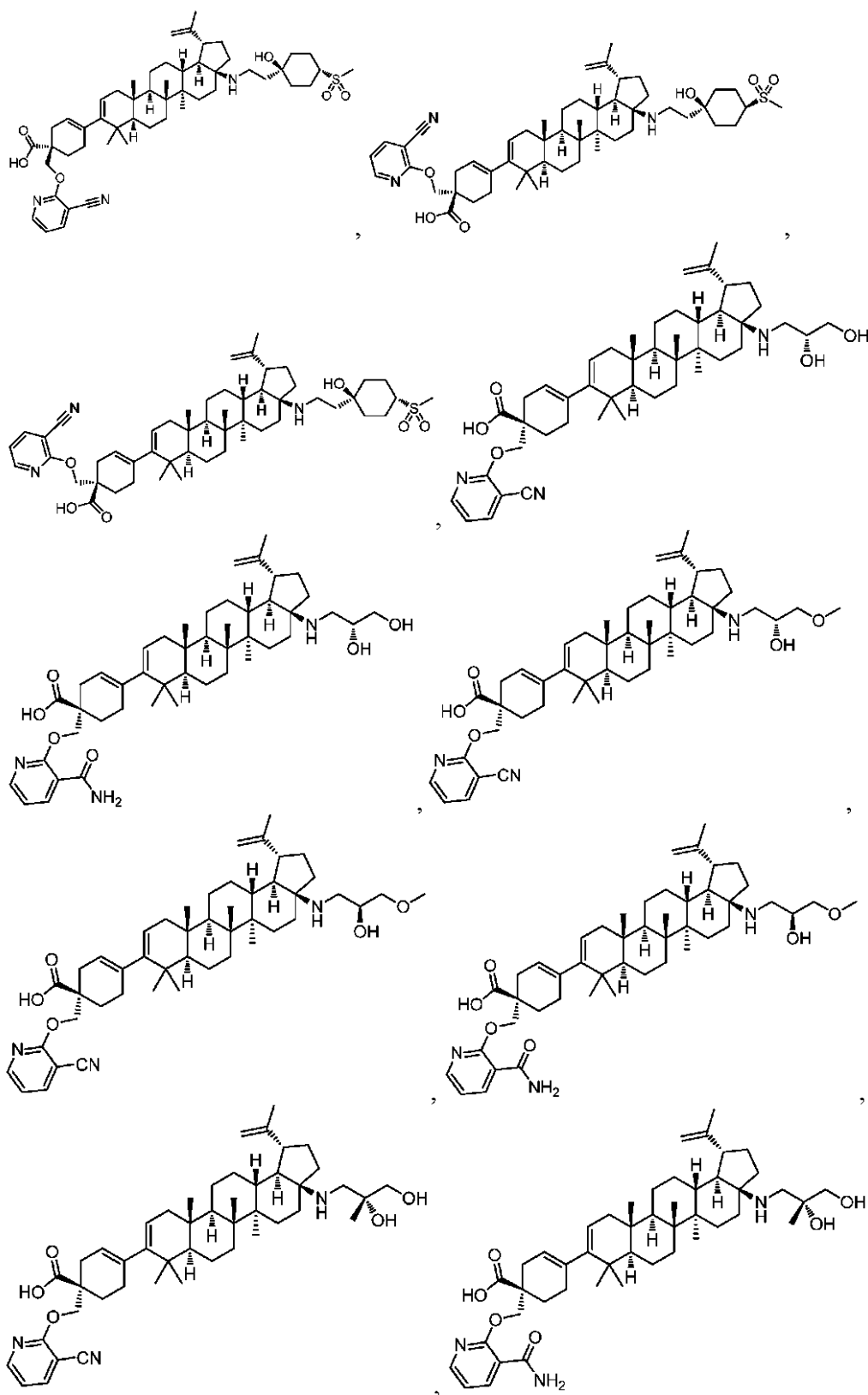
20

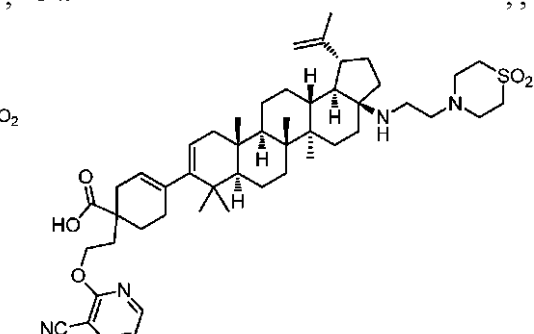
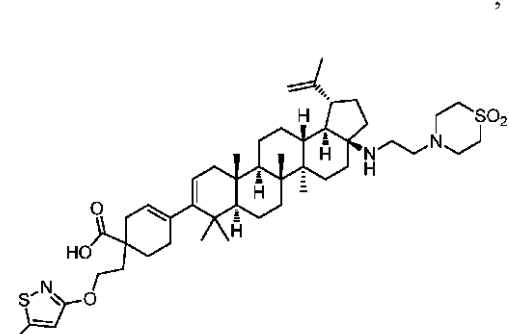
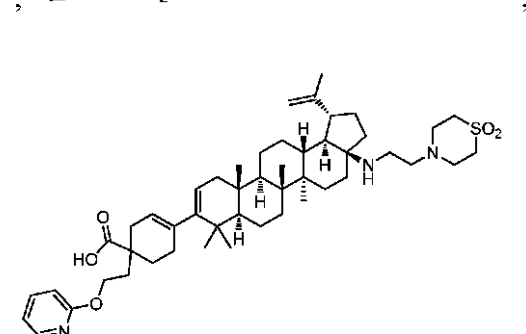
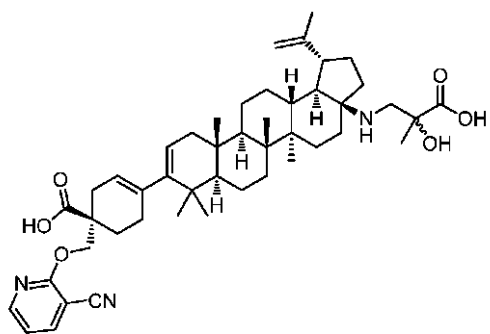
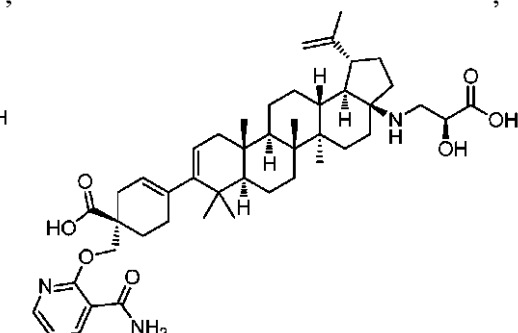
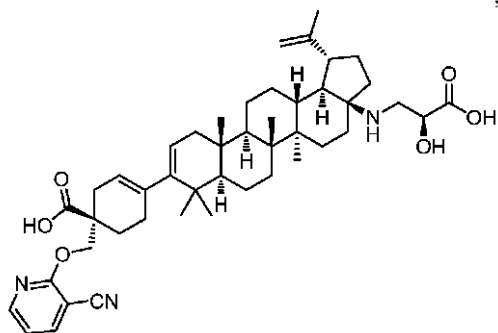
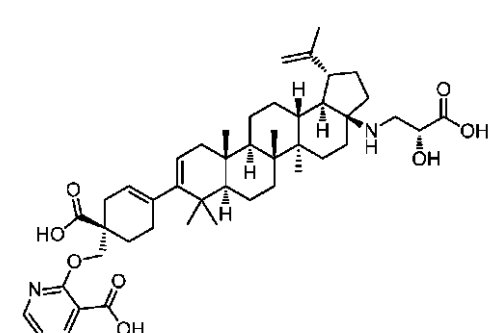
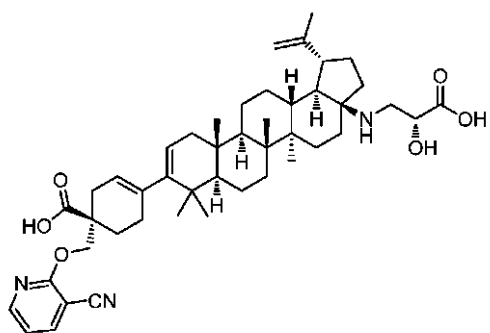


30





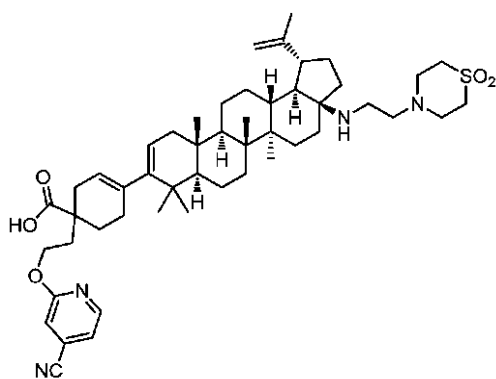
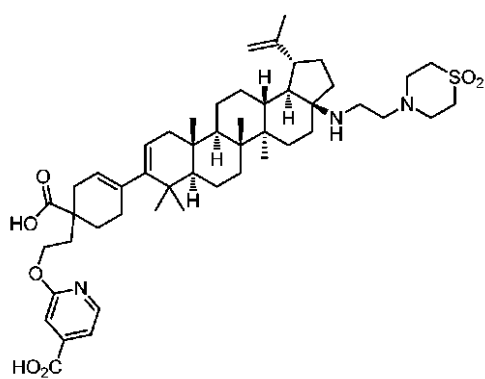




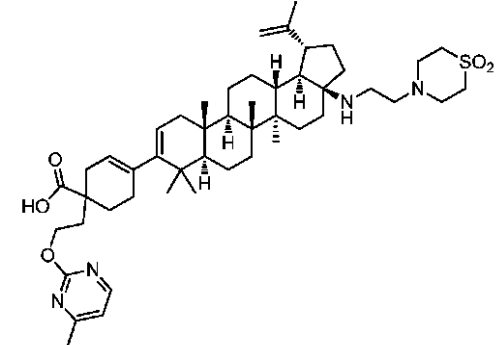
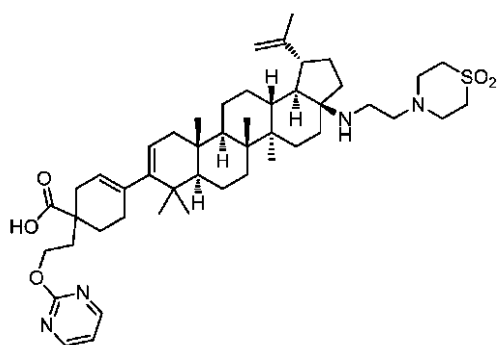
10

20

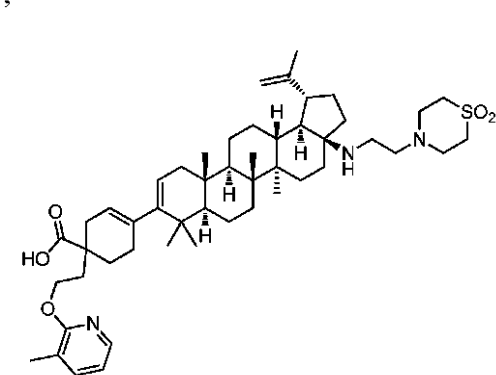
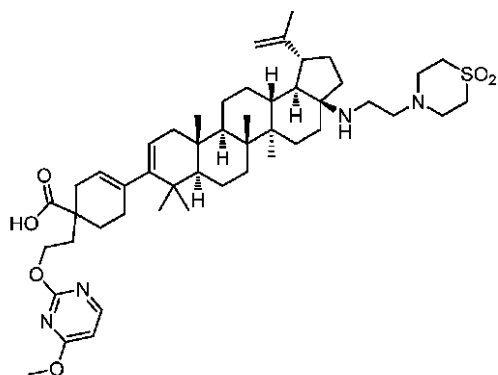
30



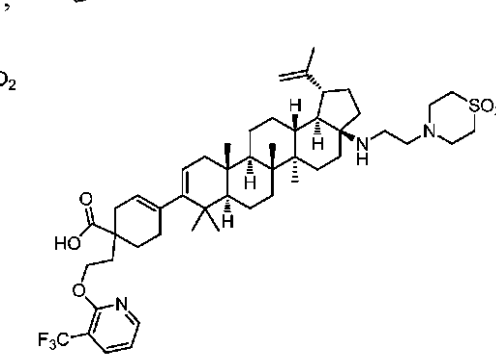
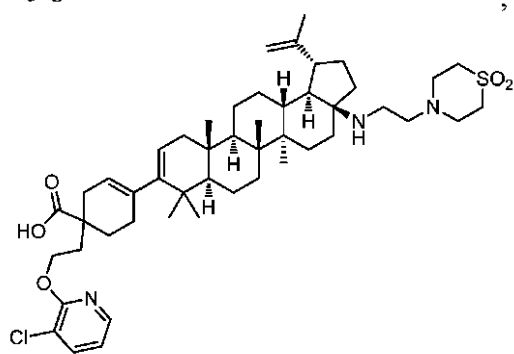
10

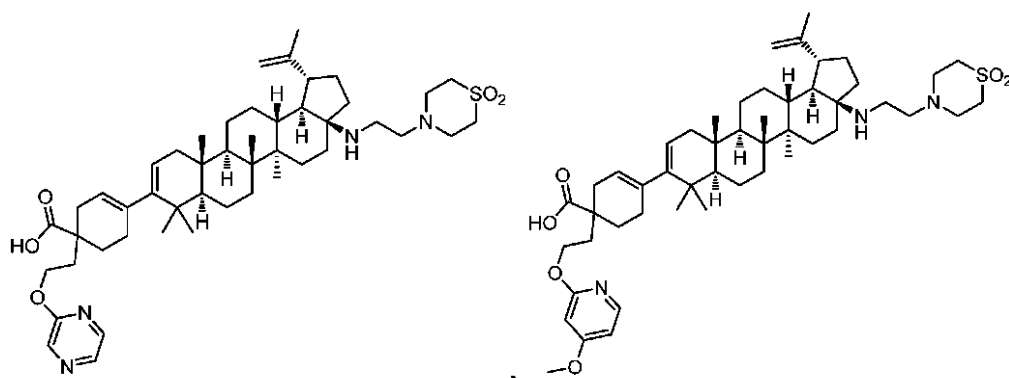


20

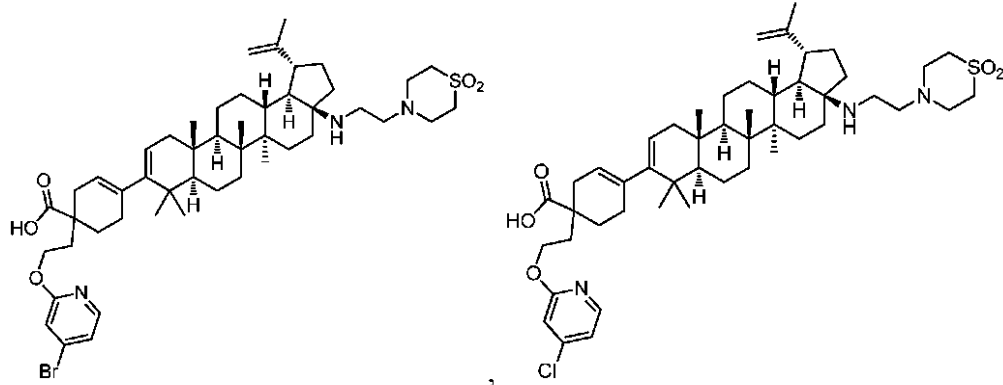


30



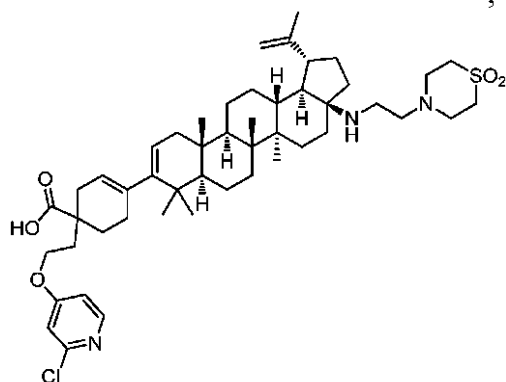


10



20

及び



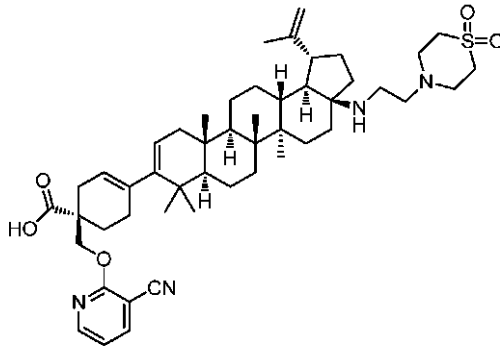
30

【 0 1 0 6 】

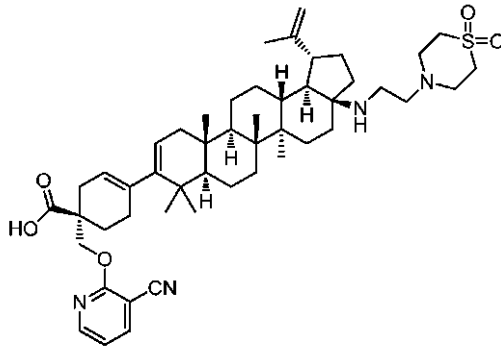
別の実施形態では、薬学的に許容されるその塩を含む好ましい化合物は、以下のものとなる：

【 0 1 0 7 】

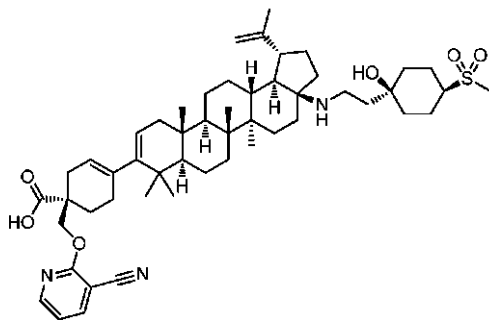
【化 1 3】



10

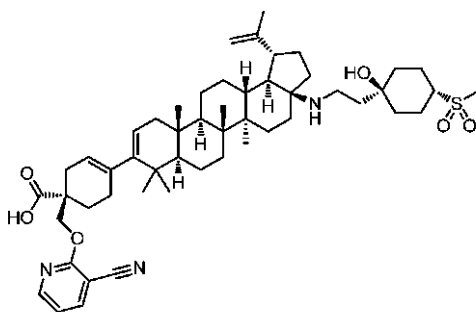


20



30

, 及び



40

【0108】

上記の化合物は、ジアステレオ異性体の混合物及び2つの個別のジアステレオマーを表す。ある特定の実施形態では、特定のジアステレオマーの一方が特に好ましいことがある。

【0109】

本発明の化合物は、上記に記載された様々な実施形態の全てによると、経口、非経口(皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内の注射若しくは注入の技術を含む)、吸入噴霧又は直腸内により及び他の手段により、当業者に利用可能な非毒性の薬学的に許容される担体、賦形剤及び希釈剤を含有する投与単位製剤で投与され得る。1つ以上の補助剤も含まれ得

50

る。

【0110】

したがって、本発明によると、HIV感染及びAIDSなどのウイルス感染を治療するための治療方法及び医薬組成物がさらに提供される。治療は、抗ウイルス有効量の1つ以上の式Iの化合物を1つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と一緒に含有する医薬組成物を、そのような治療を必要とする患者に投与することを伴う。本明細書で使用する場合、用語「抗ウイルス有効量」は、意味のある患者利益を示すのに、すなわち、HIV感染の阻害により特徴付けられる急性の状態を阻害する、寛解させる(ameliorating)又は治療するのに十分である、組成物及び方法におけるそれぞれの有効成分の総量を意味する。単独で投与される個別の活性成分に適用されるとき、この用語は、その成分のみを指す。組合せに適用されるとき、この用語は、組合せにより、順次に又は同時に投与されるかにかかわらず、治療効果をもたらす活性成分の組み合わせた量を指す。用語「治療する、治療すること、治療」は、本明細書及び特許請求の範囲で使用する場合、HIV感染に関連する疾患及び状態を予防する、阻害する、寛解させる及び/又は治療することを意味する。

10

【0111】

本発明の医薬組成物は、経口投与用懸濁剤又は錠剤、並びに鼻腔噴霧剤、滅菌注射用合剤、例えば、滅菌注射用水性又は油性の懸濁剤又は坐剤の形態であり得る。薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤を、医薬組成物に利用しても良く、これらは医薬調剤の技術分野において利用されるものである。

【0112】

20

懸濁剤として経口投与されるとき、これらの組成物は、医薬製剤の技術分野において典型的に知られている技術に従って調製され、嵩を付与するために微結晶セルロース、懸濁化剤としてアルギン酸又はアルギン酸ナトリウム、粘度増強剤としてメチルセルロース、及び当技術分野に既知の甘味料/香味剤を含有しても良い。即時放出錠剤として、これらの組成物は、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウム及びラクトース、並びに/又は当技術分野に既知の他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤及び滑沢剤を含有しても良い。

【0113】

注射用液剤又は懸濁剤は、マンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンゲル液若しくは等張塩化ナトリウム溶液などの適切な非毒性の非経口的に許容される希釈剤若しくは溶媒、又は合成モノ-若しくはジグリセリドを含む滅菌され無刺激の固定油及びオレイン酸を含む脂肪酸などの適切な分散若しくは湿潤及び懸濁剤を使用して、公知技術に従って製剤化することができる。

30

【0114】

本明細書に記載されている化合物は、約1~100mg/kg体重の投与範囲で、通常は数日間、数週間、数か月間、さらには数年間などの長期間にわたって分割用量でヒトに経口投与することができる。1つの好ましい投与範囲は、経口分割用量の約1~10mg/kg体重である。別の好ましい投与範囲は、分割用量の約1~20mg/kg体重である。しかし、任意の特定の患者への投与量の特定の用量レベル及び頻度は変わり得ること、並びに用いられる特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性及び作用時間、年齢、体重、身体全体の健康、性別、食事、投与様式及び時間、排出速度、薬物の組合せ、特定の状態の重篤度、及び宿主が受けている療法を含む様々な要因によって左右されることが理解されるであろう。

40

【0115】

AIDSの治療に有用な1つ以上の他の作用物質と一緒にした、本明細書に記載されている式Iの化合物の組合せも、本明細書において考慮される。例えば、本開示の化合物は、曝露前及び/又は曝露後の期間にかかわらず、有効量のAIDS抗ウイルス薬、免疫調節剤、抗感染薬又はワクチンと組み合わせ有効に投与することができ、例えば以下の非限定的な表におけるものである。

【0116】

【表 1】

抗ウイルス薬

薬物の名称	製造会社	適応症	
097	Hoechst/Bayer	HIV感染, AIDS, ARC (非ヌクレオシド逆転写酵素(RT) 阻害剤)	10
アンブレナビル 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	HIV感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
アバカビル(1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	HIV感染, AIDS, ARC (RT阻害剤)	20
アセマンナン	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC	
アシクロビル	Burroughs Wellcome	HIV感染, AIDS, ARC	
AD-439	Tanox Biosystems	HIV感染, AIDS, ARC	30
AD-519	Tanox Biosystems	HIV感染, AIDS, ARC	
アデホビルジピボキシル AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	HIV感染 ARC, PGL HIV陽性, AIDS	
アルファインターフェロン	Glaxo Wellcome	カポジ肉腫, レトロビル(Retrovir)を伴うHIV	40
アンサマイシン LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont	ARC	

	(Stamford, CT)		
pH不安定性の異常なアル ファインターフェロンを中和 する抗体	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS, ARC	
AR177	Aronex Pharm	HIV感染, AIDS, ARC	10
ベータ-フルオロ-ddA	Nat'l Cancer Institute	AIDS-関連疾患	
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	HIV感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1感染	20
シドフォビル	Gilead Science	CMV網膜炎, ヘルペス, パピローマウイルス	
カードラン硫酸	AJI Pharma USA	HIV感染	
サイトメガロウイルス 免疫グロブリン	MedImmune	CMV網膜炎	30
サイトベン	Syntex	失明の恐れ(Sight threatening)	
ガンシクロビル		CMV 末梢CMV 網膜炎	
ダルナビル	Tibotec- J & J	HIV感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	40
デラビルジン(Delaviridine)	Pharmacia-Upjohn	HIV感染, AIDS, ARC (RT阻害剤)	
デキストラン硫酸	Ueno Fine Chem.	AIDS, ARC, HIV	

	Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	陽性 無症候性	
ddC ジデオキシシチジン	Hoffman-La Roche	HIV感染, AIDS, ARC	
ddl ジデオキシイノシン	Bristol-Myers Squibb	HIV感染, AIDS, ARC; AZT/d4Tとの併用	10
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	HIV感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
Efavirenz (DMP 266, SUSTIVA(登録商標)) (-)-6-クロロ-4-(S)-シクロプロピルエチニル-4(S)-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-オン, STOCRINE	Bristol Myers Squibb	HIV感染, AIDS, ARC (非ヌクレオシドRT阻害剤)	20
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV感染	30
エトラビリン	Tibotec/ J & J	HIV感染, AIDS, ARC (非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤)	
ファムシクロビル	Smith Kline	帯状疱疹, 単純ヘルペス	
GS 840	Gilead	HIV感染, AIDS, ARC (逆転写酵素阻害剤)	40
HBV097	Hoechst Marion	HIV感染,	

	Roussel	AIDS, ARC (非ヌクレオシド逆転写酵素 阻害剤)	
ヒペリシン	VIMRx Pharm.	HIV感染, AIDS, ARC	
組換えヒトインターフェロン ベータ	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS, カポジ肉腫, ARC	10
インターフェロンアルファ- n3	Interferon Sciences	ARC, AIDS	
インジナビル	Merck	HIV感染, AIDS, ARC, 無症候性 HIV陽性, AZT/ddI/ddCとの併用もあ る	20
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV網膜炎	
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV関連疾患	
ラミブジン, 3TC	Glaxo Wellcome	HIV感染, AIDS, ARC (逆転写酵素 阻害剤); AZTとの併用もある	30
ロブカビル	Bristol-Myers Squibb	CMV感染	
ネルフィナビル	Agouron Pharmaceuticals	HIV感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	40
ネビラピン	Boehringer Ingelheim	HIV感染, AIDS, ARC (RT阻害剤)	
ノバプレン(Novapren)	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV 阻害剤	

ペプチドTオクタペプチド配 列	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS	
ホスホノギ酸三ナトリウム(Trisodium Phosphonofo- mate)	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV網膜炎, HIV 感染, 他のCMV感染	
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	10
プロブコール	Vyrex	HIV感染, AIDS	
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV感染, AIDS, ARC	
リトナビル	Abbott	HIV感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	20
サキナビル	Hoffmann- LaRoche	HIV感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
スタブジン; d4T ジデヒドロデオキシチミジン	Bristol-Myers Squibb	HIV感染, AIDS, ARC	30
チプラナビル	Boehringer Ingelheim	HIV感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
バラシクロビル	Glaxo Wellcome	性器HSV & CMV 感染	
ビラゾール リバビリン	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	無症候性 HIV 陽性, LAS, ARC	40
VX-478	Vertex	HIV感染, AIDS, ARC	

ザルシタビン	Hoffmann-LaRoche	HIV感染, AIDS, ARC, with AZT	
ジドブジン; AZT	Glaxo Wellcome	HIV感染, AIDS, ARC, カポジ肉腫, 他の療法との併用	
テノホビルジソプロキシルフ マル酸塩(VIREAD(登録商 標))	Gilead	HIV感染, AIDS, (逆転写酵素阻害剤 阻害剤)	10
EMTRIVA(登録商標) (エムトリシタビン) (FTC)	Gilead	HIV感染, AIDS, (逆転写酵素阻害剤 阻害剤)	20
COMBIVIR(登録商標)	GSK	HIV感染, AIDS, (逆転写酵素阻害剤 阻害剤)	
アバカビルコハク酸塩 (又はZIAGEN(登録商標))	GSK	HIV感染, AIDS, (逆転写酵素阻害剤 阻害剤)	30
REYATAZ(登録商標) (又はアタザナビル)	Bristol-Myers Squibb	HIV感染 AIDs, protease 阻害剤	
FUZEON(登録商標) (エンフビルチド又はT-20)	Roche / Trimeris	HIV感染 AIDs, ウイルス融合 阻害剤	40
LEXIVA(登録商標) (又はホスアンプルナビルカ ルシウム)	GSK/Vertex	HIV感染 AIDs, ウイルスプロテアーゼ 阻害剤	

Selzentry マラビロク; (UK 427857)	Pfizer	HIV感染 AIDs, (CCR5 アンタゴニスト, 開発中)	
Trizivir(登録商標)	GSK	HIV感染 AIDs, (3つの薬物の組合せ)	10
Sch-417690 (ヴィクリヴィ ロック)	Schering-Plough	HIV感染 AIDs, (CCR5アンタゴニスト, 開発中)	
TAK-652	Takeda	HIV感染 AIDs, (CCR5アンタゴニスト, 開発中)	
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	HIV感染 AIDs, (CCR5アンタゴニスト, 開発中)	20
インテグラーゼ阻害剤 MK-0518 ラルテグラビル	Merck	HIV感染 AIDs	
TRUVADA(登録商標)	Gilead	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(VIREAD(登録商標))及びEMTRIVA(登録商標)(エムトリシタビン)の組合せ	30
インテグラーゼ阻害剤 GS917/JTK-303 エルビテグラビル	Gilead/Japan Tobacco	HIV感染 AIDs 開発中	
3種の薬物の組合せ ATRIPLA(登録商標)	Gilead/Bristol-Myers Squibb	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(VIREAD(登録商標)), EMTRIVA(登 録商標)(エムトリシタビン)、及びSUST IVA(登録商標)(エファビレンツ)の組合 せ	40
FESTINAVIR(登録商標)	Oncolys BioPharma BMS	HIV感染	

4'-エチニル-d4T		AIDs 開発中	
CMX-157 ヌクレオチドデノホビルの脂 質コンジュゲート	Chimerix	HIV感染 AIDs	
GSK1349572 インテグラーゼ阻害剤 ドルテグラビル	GSK	HIV感染 AIDs	10
S/GSK1265744 インテグラーゼ阻害剤	GSK	HIV感染 AIDs	
免疫調節剤			
薬物の名称	製造会社	適応症	20
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS	
プロピリミン	Pharmacia Upjohn	進行性AIDS	
アセマンナン	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS, ARC	
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	AIDS, カポジ肉腫	30
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	CD4+細胞とのHIV融合を遮断する	
ガンマインターフェロン	Genentech	ARC, TNF(腫瘍壊死因子)との併用	
顆粒球マクロファージコロニ ー刺激因子	Genetics Institute Sandoz	AIDS	40
顆粒球マクロファージコロニ ー刺激因子	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS	
顆粒球マクロファージコロニ ー刺激因子	Schering-Plough	AIDS, AZTとの組合せ	

HIVコア粒子免疫賦活剤	Rorer	血清陽性HIV	
IL-2	Cetus	AIDS, AZTとの併用	
インターロイキン-2			
IL-2	Hoffman-LaRoche	AIDS, ARC, HIV, AZTとの併用	
インターロイキン-2	Immunex		
IL-2	Chiron	AIDS, CD4細胞計数の増大	10
インターロイキン-2			
アルデスロイキン(aldesluki n)			
免疫グロブリン静脈内(ヒト)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	小児AIDS, AZTとの併用	
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, カポジ肉腫, ARC, PGL	20
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, カポジ肉腫, ARC, PGL	
イムチオール(Imuthiol)ジ エチルジチオカルバメート	Merieux Institute	AIDS, ARC	
アルファ-2	Schering Plough	カポジ肉腫	
インターフェロン		w/AZT, AIDS	30
メチオニン-エンケファリン	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS, ARC	
MTP-PE	Ciba-Geigy Corp.	カポジ肉腫	
ムラミルトリペプチド			
顆粒球コロニー刺激因子	Amgen	AIDS, AZTとの併用	40
レムン(Remune)	Immune Response Corp.	免疫治療薬	
rCD4	Genentech	AIDS, ARC	
組換え可溶性ヒトCD4			

rCD4-IgG ハイブリッド		AIDS, ARC	
組換え可溶性ヒトCD4	Biogen	AIDS, ARC	
インターフェロン Alfa 2a	Hoffman-La Roche	カポジ肉腫 AIDS, ARC, AZTとの併用	10
SK&F106528 可溶性T4	Smith Kline	HIV感染	
チモペンチン	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	HIV感染	
Tumor Necrosis Factor; TNF	Genentech	ARC, ガンマインターフェロンとの併用	20
抗感染薬			
薬物の名称	製造会社	適応症	
プリマキンを伴うクリンダマイシン	Pharmacia Upjohn	PCP	
フルコナゾール	Pfizer	クリプトコッカス髄膜炎(Cryptococcal meningitis), カンジダ症	30
トローチ ナイスタチントローチ	Squibb Corp.	口腔カンジダ症の予防	
Ornidyl エフロルニチン	Merrell Dow	PCP	40
イセチオン酸ペンタミジン(I M & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP治療	
トリメトプリム		抗菌薬	

トリメトプリム/サルファ		抗菌薬	
ピリトレキシム	Burroughs Wellcome	PCP治療	
吸入用イセチオン酸ペンタミジン	Fisons Corporation	PCP予防	
スピラマイシン	Rhone-Poulenc diarrhea	Cryptosporidial	10
イトラコナゾール (Intraconazole)-R51211	Janssen-Pharm.	ヒストプラズマ症; クリプトコッカス髄膜炎	
トリメレキサート	Warner-Lambert	PCP	
ダウノルビシン	NeXstar, Sequus	カポジ肉腫	20
組換えヒトエリスロポエチン	Ortho Pharm. Corp.	AZT療法に伴う重篤な貧血	
組換えヒト成長ホルモン	Serono	AIDS関連消耗症、悪液質	
酢酸メゲストロール	Bristol-Myers Squibb	AIDSと関連する食欲不振の治療	
テストステロン	Alza, Smith Kline	AIDS関連消耗症	30
完全経腸栄養法	Norwich Eaton Pharmaceuticals	AIDSに関連する下痢及び吸収不良	

【 0 1 1 7 】

加えて、本明細書の開示に記載されている化合物を、HIV侵入阻害剤と組み合わせて使用しても良い。そのようなHIV侵入阻害剤の例は、DRUGS OF THE FUTURE 1999、24(12)、1355～1362頁、CELL、9巻、243～246頁、1999年10月29日及びDRUG DISCOVERY TODAY、5巻、5号、2000年5月、183～194頁、並びにInhibitors of the entry of HIV into host cells. Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F., Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003)、6(4)、451～461頁において考察されている。具体的には、化合物を、結合阻害剤、融合阻害剤、及びCCR5又はCXCR4補助受容体のいずれかに向けられているケモカイン受容体アンタゴニストと組み合わせて利用することができる。HIV結合阻害剤は、米国特許第7,354,924号及び米国特許第7,745,625号にも記載されている。

【 0 1 1 8 】

本出願の化合物と、AIDS抗ウイルス薬、免疫調節剤、抗感染薬、HIV侵入阻害剤又はワクチンとの組合せの範囲は、上記の表に提示されたものに限定されず、原則としてAIDSの治療に有用な任意の医薬組成物との任意の組合せが含まれることが理解される。

【 0 1 1 9 】

好ましい組合せは、本開示の化合物と、HIVプロテアーゼの阻害剤及び/又はHIV逆転写

40

50

酵素の非ヌクレオシド阻害剤による同時又は交互の治療である。組合せにおける任意選択の第4の構成成分は、AZT、3TC、ddC又はddIなどのHIV逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤である。HIVプロテアーゼの好ましい阻害剤は、REYATAZ(登録商標)(活性成分アタザナビル(Atazanavir))である。典型的には、300～600mgの用量が1日1回投与される。これは、低用量のリトナビル(Ritonavir)(50～500mg)と共投与される。HIVプロテアーゼの別の好ましい阻害剤は、KALETRA(登録商標)である。HIVプロテアーゼの別の有用な阻害剤はインジナビル(indinavir)であり、これは、N-(2(R)-ヒドロキシ-1-(S)-インダニル)-2(R)-フェニルメチル-4-(S)-ヒドロキシ-5-(1-(4-(3-ピリジル-メチル)-2(S)-N'-(t-ブチルカルボキサミド)-ピペラジニル))-ペンタンアミドエタノレートの硫酸塩であり、米国特許第5,413,999号に従って合成される。インジナビルは、一般に、800mgの用量で1日に3回投与される。他の好ましいプロテアーゼ阻害剤は、ネルフィナビル(nelfinavir)及びリトナビルである。HIVプロテアーゼの別の好ましい阻害剤はサキナビル(saquinavir)であり、これは、600又は1200mgの用量で1日に3回投与される。HIV逆転写酵素の好ましい非ヌクレオシド阻害剤には、エファビレンツ(efavirenz)が含まれる。これらの組合せは、HIV感染の蔓延及び程度を制限する予想外の効果を有し得る。好ましい組合せには、以下の(1)インジナビルと、エファビレンツ、任意選択でAZT及び/又は3TC及び/又はddI及び/又はddC、(2)インジナビルと、AZT及び/又はddI及び/又はddC及び/又は3TCのいずれか、特にインジナビルと、AZT及び3TC、(3)スタブジン(stavudine)と、3TC及び/又はジドブジン(zidovudine)、(4)テノホビルジソプロキシル(tenofovir disoproxil)フマル酸塩とエムトリシタビン(emtricitabine)が含まれる。

【0120】

そのような組合せでは、本発明の化合物(複数可)及び他の活性剤を別々に又は併せて投与しても良い。加えて、1つの要素の投与は、他の作用物質の投与の前、同時又は後であっても良い。

【0121】

一般化学(合成方法)

本発明は、式Iの化合物、それらの医薬製剤及びHIV感染に罹患している又は罹患しやすい患者におけるそれらの使用を含む。式Iの化合物には、薬学的に許容されるその塩も含まれる。式Iの化合物及びそれらの合成に有用な中間体を構築する手順は、略語の後に記載されている。

【0122】

略語

1つ以上の以下の略語は、大部分が当業者に周知の慣用の略語であり、開示及び実施例の記載全体にわたって使用され得る。

RT=室温

BHT=2,6-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシトルエン

CSA=ショウノウスルホン酸

LAD=リチウムジイソプロピルアミド

KHMDS=カリウムビス(トリメチルシリル)アミド

SFC=超臨界流体クロマトグラフィー

Quant=定量的

TBDMS=tert-ブチルジメチルシラン

PTFE=ポリテトラフルオロエチレン

NMO=4-メチルモルホリン-N-オキシド

THF=テトラヒドロフラン

TLC=薄層クロマトグラフィー

DCM=ジクロロメタン

DCE=ジクロロエタン

TFA=トリフルオロ酢酸

LCMS=液体クロマトグラフィー質量分析

Prep=分取	
HPLC=高速液体クロマトグラフィー	
DAST=(ジエチルアミノ)硫酸トリフルオリド	
TEA=トリエチルアミン	
DIPEA=N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
HATU=[O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート]	
DCC=N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド	
DMAP=ジメチルアミノピリジン	
TMS=トリメチルシリル	10
MMR=核磁気共鳴	
DPPA=ジフェニルホスホリルアジド	
AIBN=アゾビスイソブチロニトリル	
TBAF=フッ化テトラブチルアンモニウム	
DMF=ジメチルホルムアミド	
TBTU=O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート	
Min=分	
h=時間	
sat.=飽和	20
TEA=トリエチルアミン	
EtOAc=酢酸エチル	
TFA=トリフルオロ酢酸	
PCC=クロロクロム酸ピリジニウム	
TLC=薄層クロマトグラフィー	
Tf ₂ NPh=(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド	
ジオキサン=1,4-ジオキサン	
PG=保護基	
atm=雰囲気	
mol=モル	30
mmol=ミリモル	
mg=ミリグラム	
μg=マイクログラム	
μl=マイクロリットル	
μm=マイクロメートル	
mm=ミリメートル	
Rpm=毎分回転数	
SM=出発材料	
TLC=薄層クロマトグラフィー	
AP=面積割合(%)	40
Equiv.=当量	
DMP=Dess-Martinペルヨージナン	
TMSCl=塩化トリメチルシリル	
TBSCl=塩化tert-ブチルジメチルシリル	
TBSOTf=トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル	
PhMe=トルエン	
PhNTf ₂ =N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)	
S-Phos=2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル	
TFDO=メチル(トリフルオロメチル)ジオキシラン	
TEMPO=2,2,6,6-テトラメチルピペリジニルオキシ	50

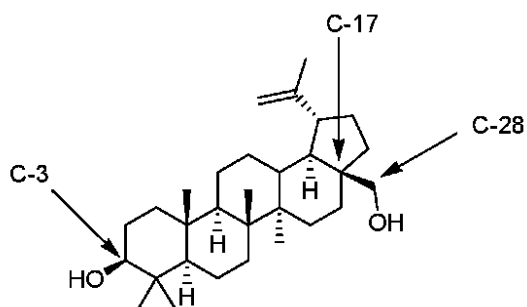
DI=脱イオン水

【0123】

用語「C-3」及び「C-28」は、IUPAC規則に従って番号付けされたトリテルペンコアの一定の位置(実例のトリテルペン、即ちベツリンに関して以下に示す位置)を指す。

【0124】

【化14】



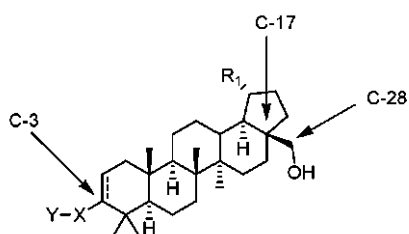
10

【0125】

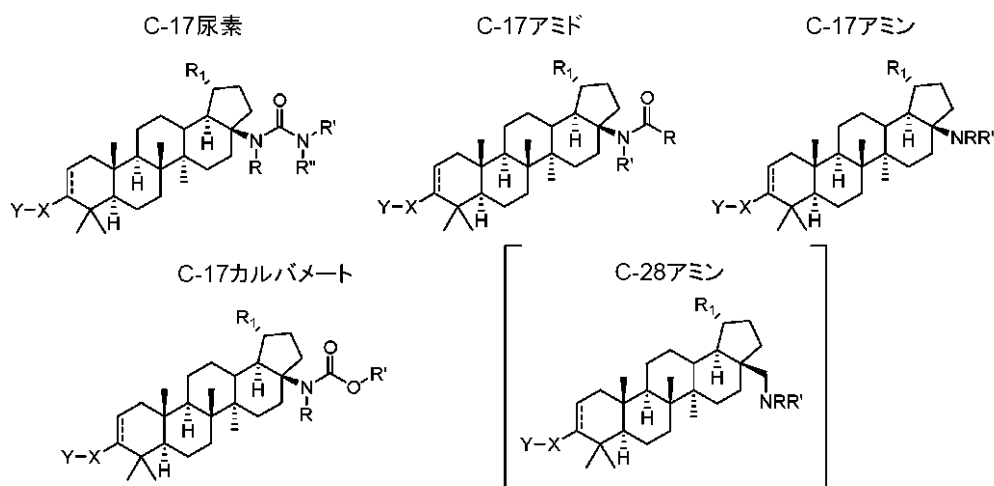
同じ番号付けは、方法のスキーム及び一般的な記載において一連の化合物に言及する際に維持される。

【0126】

【化15】



20



30

40

【実施例】

【0127】

[実施例]

以下の実施例は、上記に一般的に記載された式Iの化合物の典型的な合成を説明する。これらの実施例は、説明のためだけのものであり、決して開示を制限することを意図しない。試薬及び出発材料は、当業者により容易に入手可能である。

【0128】

化学

50

選択された実施例の典型的な手順及び特徴付け:

特に記述されない限り、溶媒及び試薬は商業的供給源から得たものを直接使用し、反応は、窒素雰囲気下で実施した。フラッシュクロマトグラフィーは、シリカゲル60(粒径0.040~0.063、EM Science supply)によって実施した。¹H NMRスペクトルは、500MHzでBruker DRX-500fにより(又は記述されているように300MHzでBruker AV 400MHz、Bruker DPX-300B若しくはVarian Gemini 300により)記録した。化学シフトは、スケールにおいて TMS=0に対してppmで報告した。以下の内部基準を以下の溶媒中の残留プロトンのために使用した。CDCl₃(¹H 7.26)、CD₃OD(¹H 3.30)、酢酸-d₄(酢酸d₄)(¹H 11.6、2.07)、DMSOミックス又はDMSO-D₆-CDCl₃(¹H 2.50及び8.25)(比75%:25%)及びDMSO-D₆(¹H 2.50)。標準的な頭字語を用いて、多重度パターンを記載した。s(一重項)、br.s(広帯一重項)、d(二重項)、t(三重項)、q(四重項)、m(多重項)、b(広帯)、app(見掛け)。カップリング定数(J)はヘルツによる。全ての液体クロマトグラフ(LC)データは、SPD-10AV UV-Vis検出器を使用してShimadzu LC-10AS液体クロマトグラフにより記録し、質量分析(MS)データは、エレクトロスプレーモードでLCのMicromass Platformを使用して決定した。

10

【 0 1 2 9 】

LCMS方法

LCMS方法1

開始%B=0

最終%B=100

濃度勾配時間=2分

20

流速=1mL/分

波長=220nm

溶媒A=10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA

溶媒B=90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA

カラム=Phenomenex C18 2.0 × 30mm 3 μm

【 0 1 3 0 】

LCMS方法2

開始%B=20

最終%B=100

濃度勾配時間=3分

30

流速=0.6mL/分

波長=220nm

溶媒A=10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA

溶媒B=90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA

カラム=Xbridge Phenyl 2.1 × 50mm 2.5 μm

【 0 1 3 1 】

LCMS方法3

開始%B=20

最終%B=100

濃度勾配時間=2分

40

流速=0.6mL/分

波長=220nm

溶媒A=10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA

溶媒B=90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA

カラム=Xbridge Phenyl 2.1 × 50mm 2.5 μm

【 0 1 3 2 】

LCMS方法4

開始%B=0

最終%B=100

濃度勾配時間=4分

50

流速=0.8mL/分

波長=220nm

溶媒A=10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA

溶媒B=90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA

カラ ム=Phenomenex C18 2.0 × 50mm 3 μm

【 0 1 3 3 】

LCMS方法5

開始%B=20

最終%B=100

濃度勾配時間=3分

10

流速=0.8mL/分

波長=220nm

溶媒A=10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA

溶媒B=90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA

カラ ム=Phenomenex C18 2.0 × 50mm 3 μm

【 0 1 3 4 】

LCMS方法6

開始%B=20

最終%B=100

濃度勾配時間=2分

20

流速=0.8mL/分

波長=220nm

溶媒A=10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA

溶媒B=90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA

カラ ム=Phenomenex C18 2.0 × 50mm 3 μm

【 0 1 3 5 】

LCMS方法7

開始%B=20

最終%B=100

濃度勾配時間=2分

30

流速=0.5mL/分

波長=220nm

溶媒A=10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA

溶媒B=90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA

カラ ム=Xbridge Phenyl 2.1 × 50 mm 2.5 μm

【 0 1 3 6 】

LCMS方法8

開始%B=20

最終%B=100

濃度勾配時間=2分

40

流速=0.8mL/分

波長=220nm

溶媒A=10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA

溶媒B=90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA

カラ ム=Xbridge Phenyl 2.1 × 50 mm 2.5 μm

【 0 1 3 7 】

LCMS方法9

開始%B=0

最終%B=100

濃度勾配時間=2分

50

流速=1.0mL/分

波長=220nm

溶媒A=5%MeCN-95%H₂O-10mM酢酸アンモニウム

溶媒B=95%MeCN-5%H₂O-10mM酢酸アンモニウム

カラム=PHENOMENEX-LUNA C18 2.0×30mm 3μm

【0138】

LCMS方法10

開始%B=0

最終%B=100

濃度勾配時間=4分

10

流速=0.6mL/分

波長=220nm

溶媒A=10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA

溶媒B=90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA

カラム=Xbridge Phenyl 2.1×50mm 2.5μm

【0139】

LCMS方法11

開始%B=0

最終%B=100

濃度勾配時間=4分

20

流速=0.8mL/分

波長=220nm

溶媒A=10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA

溶媒B=90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA

カラム=Phenomenex C18 2.0×50mm 3μm

【0140】

LCMS方法12

開始%B=40

最終%B=60

濃度勾配時間=4分

30

流速=0.8mL/分

波長=254nm

溶媒A=10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA

溶媒B=90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA

カラム=Xbridge Phenyl 2.1×50mm 2.5μm

【0141】

LCMS方法13

開始%B=35

最終%B=100

濃度勾配時間=4分

40

流速=0.8mL/分

波長=220nm

溶媒A=10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA

溶媒B=90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA

カラム=Phenomenex C18 2.0×50mm 3μm

【0142】

LCMS方法14

条件:4分かけて0%B 100%B濃度勾配、100%Bで1分間保持

溶媒A:90%水、10%メタノール、0.1%TFA

溶媒B:10%水、90%メタノール、0.1%TFA

50

カラム:Phenomenex Luna C18、3mm、2.0×50mm

流速:1mL/分

検出器波長:220nm

【0143】

LCMS方法15

条件:2分かけて0%B 100%B濃度勾配、100%Bで1分間保持

溶媒A:90%水、10%メタノール、0.1%TFA

溶媒B:10%水、90%メタノール、0.1%TFA

カラム:Phenomenex Luna C18、2.0×50mm、3μm

流速:1mL/分

検出器波長:220nm

【0144】

LCMS方法16

開始%B=2、最終%B=1.5分かけて98濃度勾配、98%Bで0.5分間保持

流速=0.8mL/分

検出器波長=220nm

溶媒A=100%水、0.05%TFA

溶媒B=100%アセトニトリル、0.05%TFA

カラム=Waters Aquity UPLC BEH C18 2.1×50mm 1.7μm

オープン温度=40

【0145】

LCMS方法17

開始%B=2、最終%B=3分かけて98濃度勾配、98%Bで1分間保持

流速=0.8mL/分

検出器波長=220nm

溶媒A=100%水、0.05%TFA

溶媒B=100%アセトニトリル、0.05%TFA

カラム=Waters Aquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm

オープン温度=40

【0146】

LCMS方法18

開始%B=0、最終%B=4分かけて100濃度勾配、100%Bで1分間保持

流速=0.8mL/分

検出器波長=220nm

溶媒A=95%水、5%アセトニトリル、10mM酢酸アンモニウム

溶媒B=5%水、95%アセトニトリル、10mM酢酸アンモニウム

カラム=Phenomenex Luna C18、50×2mm、3μm

オープン温度=40

【0147】

LCMS方法19

開始%B=2、最終%B=4分かけて98濃度勾配、98%Bで1分間保持

流速=0.8mL/分

検出器波長=220nm

溶媒A=100%水、0.05%TFA

溶媒B=100%アセトニトリル、0.05%TFA

カラム=Waters Aquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm

オープン温度=40

【0148】

LCMS方法20

開始%B=2、最終%B=2分かけて98濃度勾配、98%Bで1分間保持

流速=0.8mL/分

検出器波長=220nm

溶媒A=100%水、0.05%TFA

溶媒B=100%アセトニトリル、0.05%TFA

カラム=Waters Aquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm

オープン温度=40

【0149】

LCMS方法21

開始%B=0、最終%B=2分かけて100%濃度勾配、100%Bで3分間保持

流速=0.8mL/分

10

検出器波長=220nm

溶媒A=95%水、5%アセトニトリル、10mM酢酸アンモニウム

溶媒B=5%水、95%アセトニトリル、10mM酢酸アンモニウム

カラム=Phenomenex Luna C18、50×2mm、3μm

オープン温度=40

【0150】

分取HPLC方法

分取HPLC方法1

条件:20分かけて30%B 100%B濃度勾配、100%Bで4分間保持

溶媒A:5%アセトニトリル、95%水、0.1%TFA

20

溶媒B:95%アセトニトリル、5%水、0.1%TFA

カラム:Waters Xbridge 30×100mm、5μm

流速:40mL/分

検出器波長:220nm

【0151】

分取HPLC方法2

条件:25分かけて10%B 100%B濃度勾配

溶媒A:5%アセトニトリル、95%水、0.1%TFA

溶媒B:95%アセトニトリル、5%水、0.1%TFA

カラム:Waters Sunfire 30×150mm、5μm

30

流速:40mL/分

検出器波長:220nm

【0152】

分取HPLC方法3

条件:20分かけて10%B 100%B濃度勾配、100%Bで5分間保持

溶媒A:5%アセトニトリル、95%水、0.1%TFA

溶媒B:95%アセトニトリル、5%水、0.1%TFA

カラム:Waters Sunfire 30×150mm、5μm

流速:40mL/分

検出器波長:220nm

40

【0153】

分取HPLC方法4

条件:20分かけて30%B 100%B濃度勾配、100%Bで5分間保持

溶媒A:5%アセトニトリル、95%水、0.1%TFA

溶媒B:95%アセトニトリル、5%水、0.1%TFA

カラム:Waters Sunfire 30×150mm、5μm

流速:40mL/分

検出器波長:220nm

【0154】

分取HPLC方法5

50

開始%B=20、最終%B=10分かけて100濃度勾配、100%Bで4分間保持
流速=50ml / 分
波長=220

溶媒対=水-アセトニトリル-TFA

溶媒A=90%水-10%アセトニトリル-0.1%TFA

溶媒B=10%水-90%アセトニトリル-0.1%TFA

カラム=Waters Sunfire C18、5 μ m、30 \times 150mm

【 0 1 5 5 】

分取HPLC方法6

条件:20分かけて0%B 100%B濃度勾配

10

溶媒A:10%アセトニトリル、90%水、0.1%TFA

溶媒B:90%アセトニトリル、10%水、0.1%TFA

カラム:Waters Sunfire C18、30 \times 150mm、5 μ m

流速:50mL / 分

検出器波長:220nm

【 0 1 5 6 】

分取HPLC方法7

条件:20分かけて30%B 100%B濃度勾配

溶媒A:10%アセトニトリル、90%水、0.1%TFA

溶媒B:90%アセトニトリル、10%水、0.1%TFA

20

カラム:Waters Sunfire C18、30 \times 150mm、5 μ m

流速:50mL / 分

検出器波長:220nm

【 0 1 5 7 】

分取HPLC方法8

条件:15分かけて20%B 100%B濃度勾配

溶媒A:10%アセトニトリル、90%水、0.1%TFA

溶媒B:90%アセトニトリル、10%水、0.1%TFA

カラム:Waters Sunfire C18、30 \times 150mm、5 μ m

流速:50mL / 分

30

検出器波長:220nm

【 0 1 5 8 】

分取MPLC方法

分取MPLC方法1

条件:30%Bで1カラム容量、30%Bから80%Bの勾配で7カラム容量、80%Bから100%Bの勾配で0.5カラム容量、100%Bで2カラム容量

溶媒A=5%アセトニトリル、95%水、0.1%TFA

溶媒B=95%アセトニトリル、5%水、0.1%TFA

カラム=Redi Sep Gold(150g)

流速=60mL / 分

40

検出器波長=220nm

【 0 1 5 9 】

分取MPLC方法2

条件:30%Bで1カラム容量、30%Bから80%Bの勾配で10カラム容量、100%Bで2カラム容量

溶媒A=5%アセトニトリル、95%水、0.1%TFA

溶媒B=95%アセトニトリル、5%水、0.1%TFA

カラム=Redi Sep Gold(150g)

流速=60mL / 分

検出器波長=220nm

【 0 1 6 0 】

50

分析的HPLC方法

分析的HPLC方法1

条件:15分かけて10%B 100%B濃度勾配、100%Bで10分間保持

溶媒A:10%メタノール、90%水、0.1%TFA

溶媒B:90%メタノール、10%水、0.1%TFA

カラム:Waters Sunfire C18、4.6×150mm、3.5mm

流速:1mL/分

検出器波長:220nm

【0161】

分析的HPLC方法2

10

条件:15分かけて10%B 100%B濃度勾配、100%Bで10分間保持

溶媒A:10%メタノール、90%水、0.1%TFA

溶媒B:90%メタノール、10%水、0.1%TFA

カラム:Waters Xbridge Phenyl、4.6×150mm、3.5mm

流速:1mL/分

検出器波長:220nm

【0162】

分析的HPLC方法3

条件:15分かけて10%B 100%B濃度勾配、100%Bで10分間保持

溶媒A:5%アセトニトリル、95%水、0.1%TFA

20

溶媒B:95%アセトニトリル、5%水、0.1%TFA

カラム:Waters Sunfire C18、3.0×150mm、3.5um

流速:0.5mL/分

検出器波長:220nm

【0163】

分析的HPLC方法4

条件:15分かけて10%B 100%B濃度勾配、100%Bで10分間保持

溶媒A:5%アセトニトリル、95%水、0.1%TFA

溶媒B:95%アセトニトリル、5%水、0.1%TFA

カラム:Waters Xbridge Phenyl、3.0×150mm、3.5um

30

流速:0.5mL/分

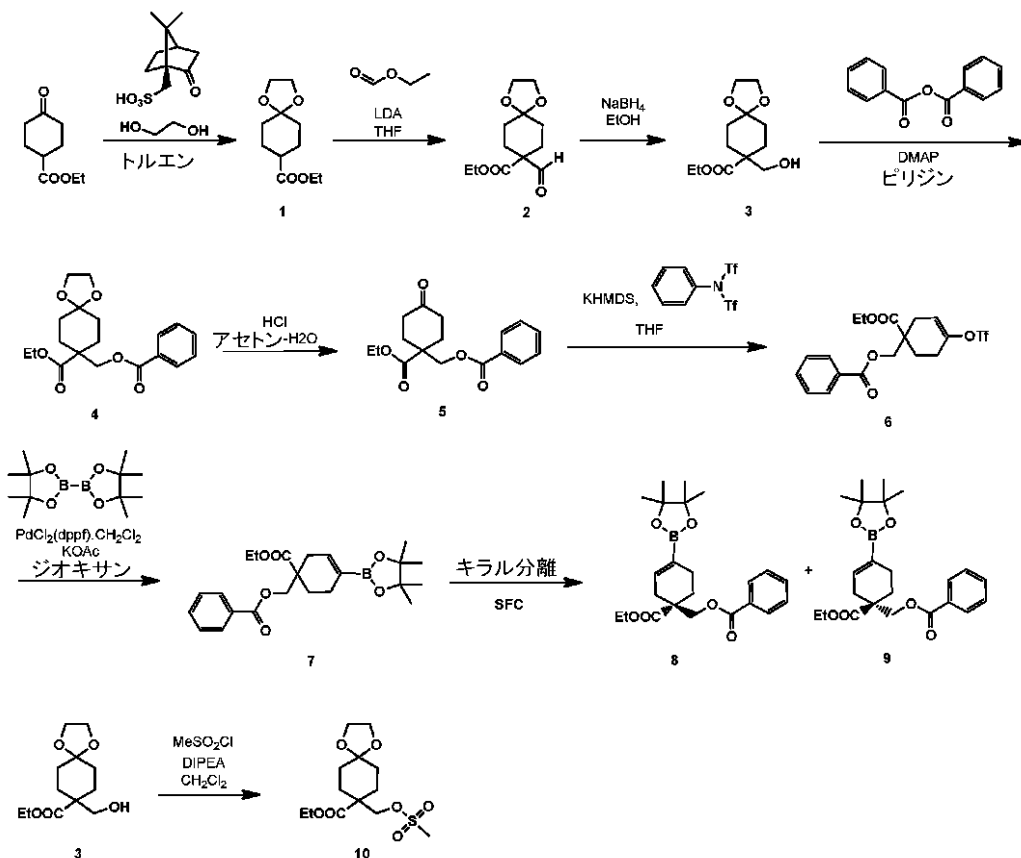
検出器波長:220nm

【0164】

中間体の調製

【0165】

【化 1 6】

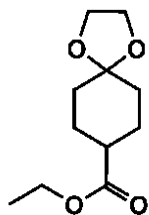


【 0 1 6 6】

中間体1. エチル1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

【 0 1 6 7】

【化 1 7】



【 0 1 6 8】

エチル4-オキソシクロヘキサンカルボキシレート(12.7g、75mmol)、エチレングリコール(21ml、373mmol)、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸(0.175g、0.75mmol)及び無水トルエン(300mL)の混合物をディーン-スターク水トラップと共に8時間還流した。混合物を100mLの飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、激しく撹拌した。分離した有機相を水(100mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を0~15%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望の生成物を油として得た(15.9g、99%)。 ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 4.13 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.95 (s, 4H), 2.34 (tt, $J=10.4, 4.0$ Hz, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 4H), 1.61 - 1.51 (m, 2H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【 0 1 6 9】

中間体2. エチル8-ホルミル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

【 0 1 7 0】

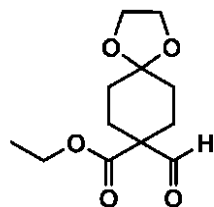
10

20

30

40

【化 1 8】



【 0 1 7 1】

エチル1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(21g、98mmol)のTHF(150mL)中溶液に-78℃で2MのLDA(64mL、127mmol)を滴下して加えた。得られた溶液を-78℃で1時間、次いで氷浴中で1.5時間撹拌した。反応混合物を冷やして-78℃に戻し、モレキュラーシーブを加えた。乾燥したギ酸エチル(12mL、147mmol)を1時間かけてゆっくり滴下して加えた。反応混合物を-78℃で1時間撹拌した。冷浴を除去し、0.5NのHCl中NH₄Clの飽和溶液(250mL)を滴下して反応をクエンチした。混合物をEtOAc(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層を0.5NのHCl中NH₄Clの飽和溶液(200mL)、ブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を0～20%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望の生成物を油として得た(9.3g、39%)。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 9.54 (s, 1H), 4.21 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 4H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 4H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H).

10

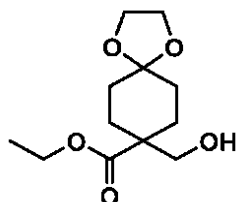
【 0 1 7 2】

中間体3.エチル8-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

20

【 0 1 7 3】

【化 1 9】



30

【 0 1 7 4】

エチル8-ホルミル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(1.0g、4.13mmol)のEtOH(10mL)中溶液に0℃でNaBH₄(0.187g、4.95mmol)を加えた。混合物を0℃で1時間撹拌した。反応を飽和NH₄Cl(10mL)でクエンチした後、溶解するまでH₂Oで希釈した。混合物をEtOAc(3×50mL)で抽出し、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を0～25%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望の生成物を油として得た(0.86g、85%)。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 4.21 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 4H), 3.65 (d, J=6.5 Hz, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 1.68 (dd, J=6.8, 5.5 Hz, 4H), 1.63 - 1.57 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.0 Hz, 3H).

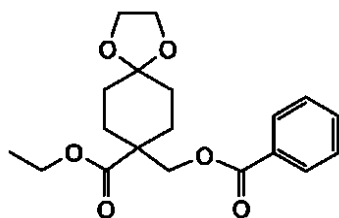
40

【 0 1 7 5】

中間体4.エチル8-((ベンゾイルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

【 0 1 7 6】

【化 2 0】



【 0 1 7 7】

エチル8-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(3.0g、12.3mmol)のピリジン(60mL)中溶液にDMAP(0.3g、2.5mmol)を加えた。混合物を50℃に加熱し、安息香酸無水物(3.1g、13.5mmol)を加えた。反応混合物を50℃で3時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をEtOAc(50mL)に溶解し、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を0～20%のヘキサン/EtOAcで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望の生成物を油として得た(4.3g、100%)。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.01 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.20 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 4H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 6H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H).

10

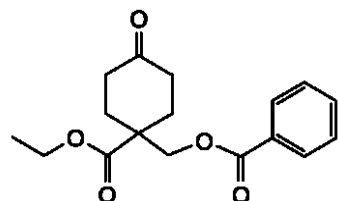
【 0 1 7 8】

中間体5. (1-(エトキシカルボニル)-4-オキソシクロヘキシル)メチルベンゾエートの調製

【 0 1 7 9】

20

【化 2 1】



【 0 1 8 0】

アセトン(120mL)及び0.5NのHCl(24.8mL、12.4mmol)中のエチル8-((ベンゾイルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(4.3g、12.4mmol)の溶液を50℃で一晩撹拌した。反応混合物を飽和水性Na₂CO₃で中和し、真空中で部分的に濃縮してアセトン除去した。残渣をH₂O(50mL)で希釈し、EtOAc(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を0～30%のヘキサン/EtOAcで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望の生成物を油として得た(3.8g、100%)。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.01 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.28 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.61 - 2.48 (m, 4H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H).

30

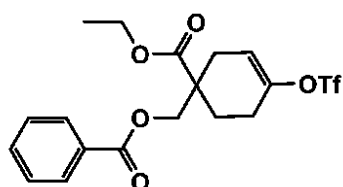
【 0 1 8 1】

中間体6. (1-(エトキシカルボニル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエートの調製

40

【 0 1 8 2】

【化 2 2】



【 0 1 8 3】

50

(1-(エトキシカルボニル)-4-オキシシクロヘキシル)メチルベンゾエート(3.8g、12.4mmol)及び1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド(4.95g、13.8mmol)のTHF(120mL)中溶液を-78 に冷却した。この溶液にKHMD S(THF中1M)(16.4mL、16.4mmol)を加えた。得られた溶液を-78 で2時間撹拌した。反応を飽和水性NH₄Cl(50mL)でクエンチし、EtOAc(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を0~20%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望の生成物(3.8g、69%)を油として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.00 (dd, J=8.4, 1.1 Hz, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 5.80 (td, J=3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 4.21 (qd, J=7.1, 2.1 Hz, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.59 - 2.27 (m, 4H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H).

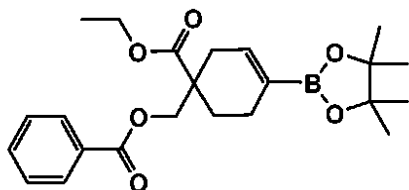
10

【0184】

中間体7.(1-(エトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート

【0185】

【化23】



20

【0186】

1,4-ジオキサン(80mL)中の(1-(エトキシカルボニル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート(3.8g、8.7mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.4g、9.5mmol)、酢酸カリウム(2.6g、26.0mmol)及びPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂アダクト(0.2g、0.260mmol)の混合物を-78 に冷却した。フラスコを排気し、窒素でパージするサイクルを三回行った。混合物を70 で3時間撹拌した。混合物を水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を0~20%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望の生成物(5.8g、67%)を油として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.00 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 6.54 (dt, J=3.6, 1.9 Hz, 1H), 4.44 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J=10.8 Hz, 2H), 4.17 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.27 (s, 12H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H).

30

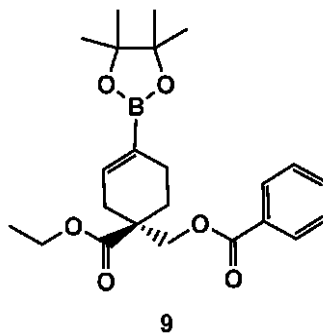
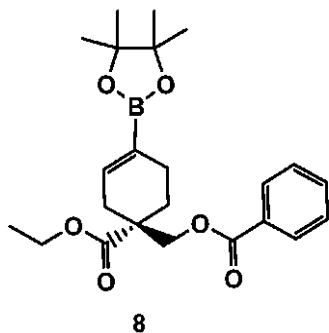
【0187】

中間体8及び9.(S)-(1-(エトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート及び(R)-(1-(エトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエートのキラル分離

40

【0188】

【化 2 4】



10

【 0 1 8 9 】

ラセミ混合物を超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)によって分離して、(S)-(1-(エトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート及び(R)-(1-(エトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエートを得た。

SFC実験の詳細

カラム: ChiralCel OJ-H、30 × 250mm、5 μm

移動相: 5%MeOH/95%CO₂

圧力: 100バール

温度: 40

流速: 70mL/分

UV: 225nm

注入: 0.50mL (~ 100mg/mL、IPA:ACN:MeOH、2:2:1中)

フラクション収集: Slope & Level (6mL/分のMeOHで構成):

ピーク1 ウインドウ: 3.00' - 4.50'

ピーク2 ウインドウ: 3.80' - 7.00'

20

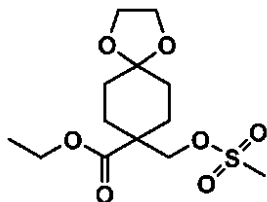
【 0 1 9 0 】

中間体10. エチル8-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

30

【 0 1 9 1 】

【化 2 5】



【 0 1 9 2 】

DCM(2mL)中の真空乾燥したエチル8-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(280mg、1.146mmol)にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.299mL、1.719mmol)を窒素下で加えた。澄んだ溶液を氷浴中で冷たくなるまで冷やした。これに、ニートのメタンスルホニルクロリド(0.106mL、1.375mmol)を滴下して加え、得られた溶液を氷浴中で攪拌し、一晩放置して室温にした。粗製の反応混合物を50%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望の生成物を得た(304mg、82%)。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 4.26 - 4.17 (m, 4H), 3.97 - 3.93 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 6H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

40

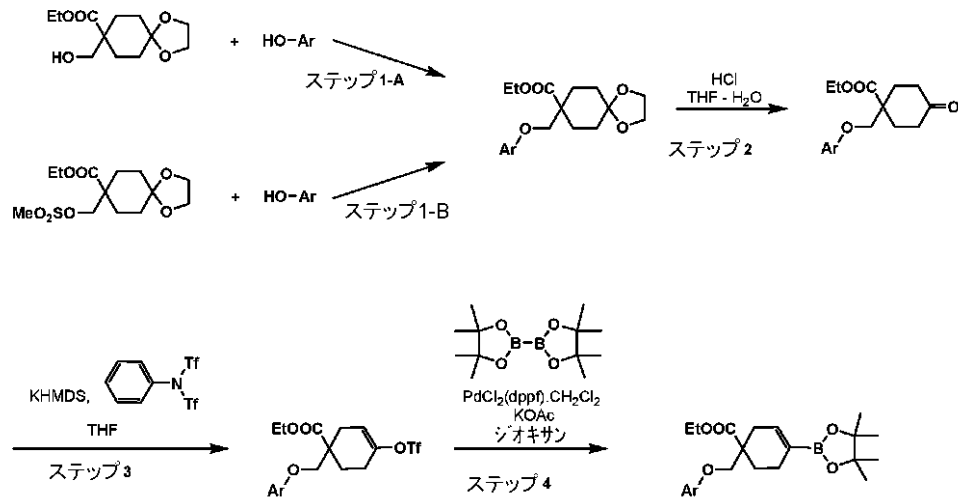
【 0 1 9 3 】

一般手順A:C-3 -置換シクロヘキセンカルボン酸誘導体の調製

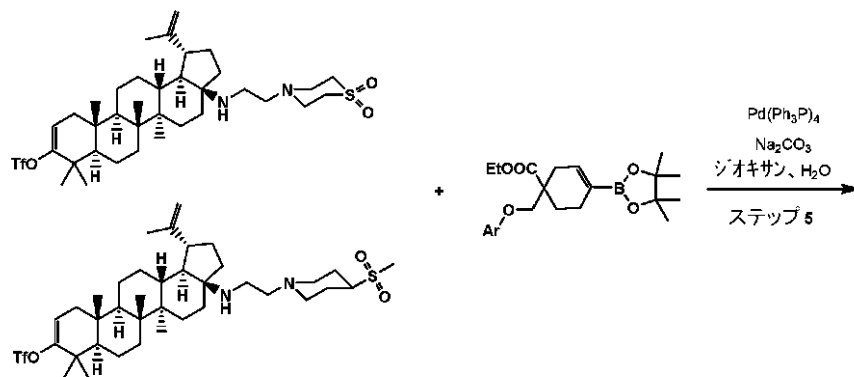
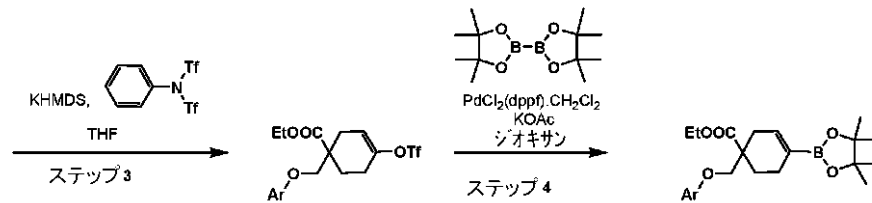
【 0 1 9 4 】

50

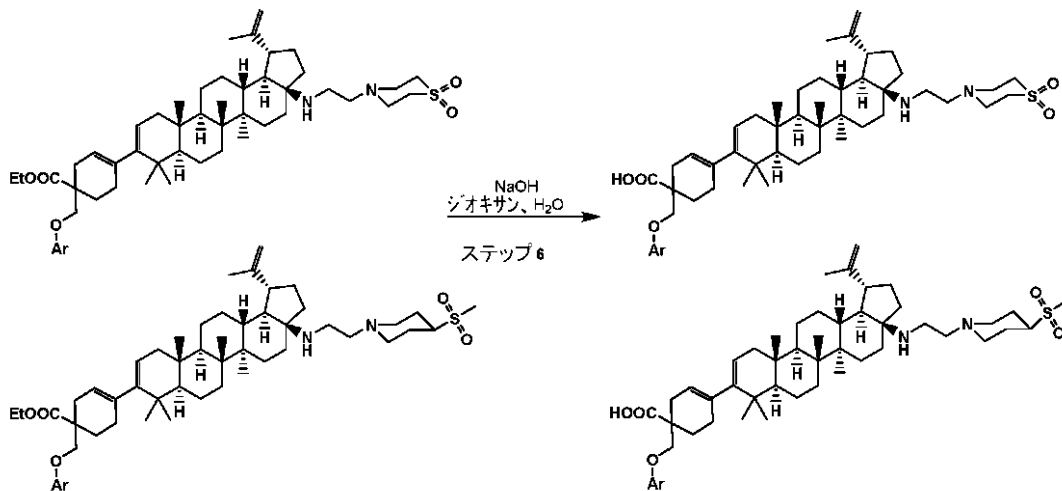
【化26】



10



20



30

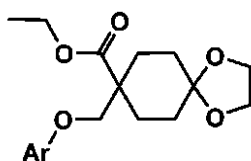
【0195】

ステップ1: エーテルの調製

40

【0196】

【化27】



【0197】

ステップ1-A: エチル8-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(中間体3)(1eq)、反応物質Ar-OH(1eq)及びトリフェニルホスフィン(1.2eq)のT

50

HF中溶液に、ジイソプロピルジアゼン-1,2-ジカルボキシレート(1.2eq)を窒素下で滴下して加えた。得られた溶液を室温で1時間、次いで50℃で3日撹拌した。反応混合物を飽和NH₄Clで希釈し、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望の生成物を得た。

【0198】

ステップ1-B: エチル8-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(1eq)、炭酸セシウム(2.15eq)及びAr-OH(3.5eq)のアセトニトリル中の混合物を85℃で48時間にわたって撹拌した。無機塩をろ過により除去し、ろ液を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を真空中で濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望の生成物を得た。

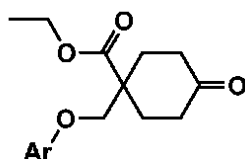
10

【0199】

ステップ2: ケトンの調製

【0200】

【化28】



20

【0201】

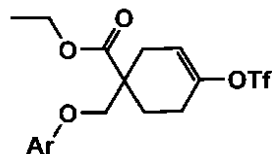
ステップ1からの生成物(1eq)及び0.5N HCl(1eq)のアセトン中溶液を50℃で1-2日撹拌した。反応混合物を飽和水性Na₂CO₃で中和し、真空中で部分的に濃縮してアセトンを除去した。残渣をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望のケトンを得た。

【0202】

ステップ3: トリフレートの調製

【0203】

【化29】



30

【0204】

ステップ2からのケトン(1eq)及び1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)-メタンスルホンアミド(1.1eq)のTHF中溶液に-78℃でKHMDs(THF中1M)(1.3eq)を加えた。得られた黄色～橙色の溶液を-78℃で2時間撹拌した。反応を飽和水性NH₄Clでクエンチした。混合物をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望のトリフレートを得た。

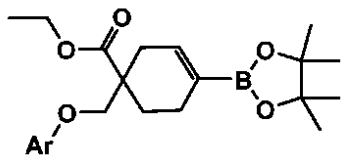
40

【0205】

ステップ4: ボロネートの調製

【0206】

【化 3 0】



【 0 2 0 7】

圧力容器で、ステップ3からのトリフレート(1eq)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.1eq)、KOAc(2.5eq)及びPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂アダクト(0.03eq)の1,4-ジオキサン中の混合物を窒素でフラッシュし、密封し、70℃で2時間加熱した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望のボロネートを得た。

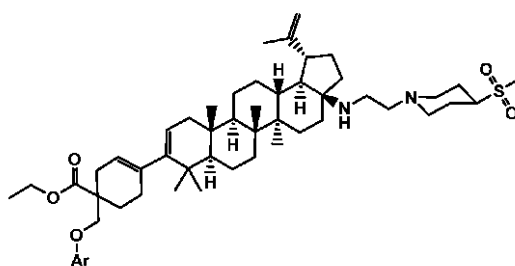
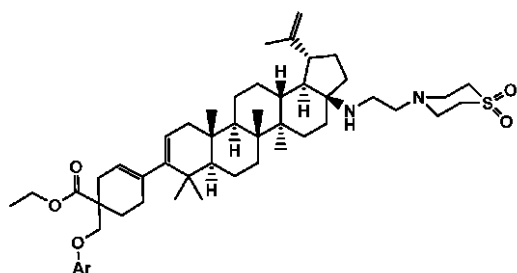
10

【 0 2 0 8】

ステップ5: C-3 -置換シクロヘキセンカルボン酸エステルの調製

【 0 2 0 9】

【化 3 1】



20

【 0 2 1 0】

ジオキサン及びH₂O(4:1)中のC3-トリフレート(1eq)、ステップ4からのボロネート(1eq)、Na₂CO₃・H₂O(3eq)及びPd(Ph₃P)₄(0.06eq)の混合物を、窒素でフラッシュし、密封し、70℃で2時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をEtOAc及びH₂Oに分配した。分離した水性層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望のC-3 -置換シクロヘキセンカルボン酸エステルを得た。

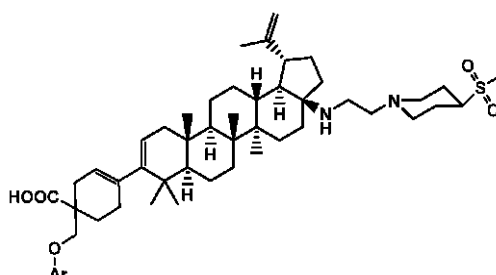
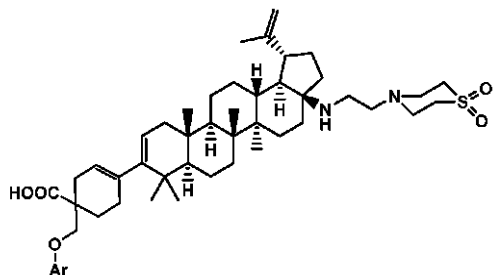
30

【 0 2 1 1】

ステップ6: カルボン酸の調製

【 0 2 1 2】

【化 3 2】



40

【 0 2 1 3】

ステップ5からのエステルの1,4-ジオキサン、MeOH及び1N NaOH(2:1:1)中の溶液を60~70℃で1~2時間撹拌した。反応混合物を逆相分取HPLCで精製して最終生成物を得た。

【 0 2 1 4】

[実施例1]

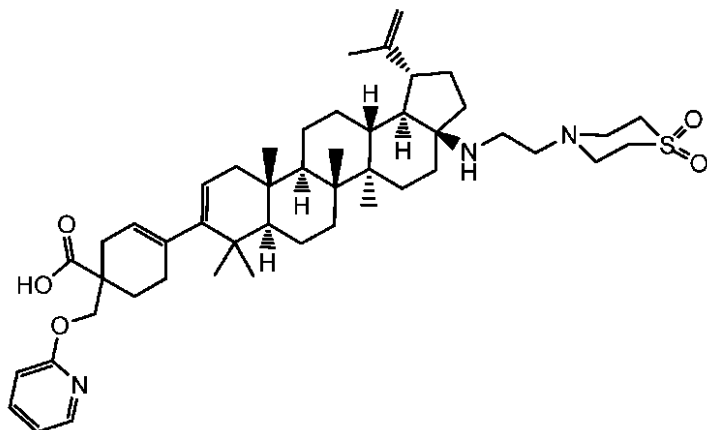
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ

50

)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 2 1 5 】

【 化 3 3 】



10

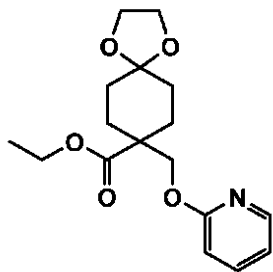
【 0 2 1 6 】

ステップ1. エチル8-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

20

【 0 2 1 7 】

【 化 3 4 】



30

【 0 2 1 8 】

一般手順Aのステップ1-Aに記載した手順に従って、ピリジン-2-オールを反応物質として用いて、標題化合物を油として83%の収率で調製した。¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 8.14 (ddd, J=5.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 6.87 (ddd, J=7.1, 5.1, 0.9 Hz, 1H), 6.73 (dt, J=8.4, 0.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 4H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 6H), 1.23 (t, J=7.1 Hz, 3H). LC/MS m/z 322.10 (M+H)⁺, 1.93分 (LCMS方法1).

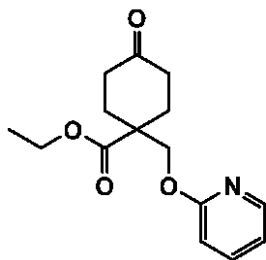
【 0 2 1 9 】

ステップ2. エチル4-オキソ-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-1-カルボキシレートの調製

40

【 0 2 2 0 】

【化 3 5】



【 0 2 2 1】

10

一般手順Aのステップ2に記載した手順に従って、エチル8-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートと反応物質として用いて、標題化合物を99%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.14 (ddd, J=5.1, 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 6.90 (ddd, J=7.1, 5.1, 0.9 Hz, 1H), 6.74 (dt, J=8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.24 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.59 - 2.48 (m, 4H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 278.05 (M+H)⁺, 1.74分 (LCMS方法1).

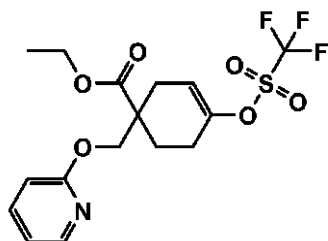
【 0 2 2 2】

ステップ3. エチル1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

20

【 0 2 2 3】

【化 3 6】



【 0 2 2 4】

30

一般手順Aのステップ3に記載した手順に従って、エチル4-オキソ-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を110%の収率(PhNHTfを含有する)で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.14 (ddd, J=5.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 6.90 (ddd, J=7.1, 5.1, 0.9 Hz, 1H), 6.73 (dt, J=8.3, 0.8 Hz, 1H), 5.80 - 5.76 (m, 1H), 4.45 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.39 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.18 (qd, J=7.1, 1.3 Hz, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.56 - 2.25 (m, 4H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, クロロホルム-d) -73.87 (s, 3F). /LC/MS m/z 410.00 (M+H)⁺, 2.24分 (LCMS方法1).

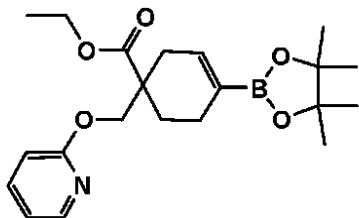
【 0 2 2 5】

40

ステップ4. エチル1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【 0 2 2 6】

【化 3 7】



【 0 2 2 7】

一般手順Aのステップ4に記載した手順に従って、エチル1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を75%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.13 (ddd, J=5.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 6.86 (ddd, J=7.0, 5.1, 0.9 Hz, 1H), 6.71 (dt, J=8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.57 - 6.53 (m, 1H), 4.42 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.14 (qd, J=6.7, 1.4 Hz, 2H), 2.73 (dq, J=18.8, 2.8 Hz, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.26 (s, 6H), 1.19 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC/MS m/z 388.20 (M+H)⁺, 2.22分 (LCMS方法1).

10

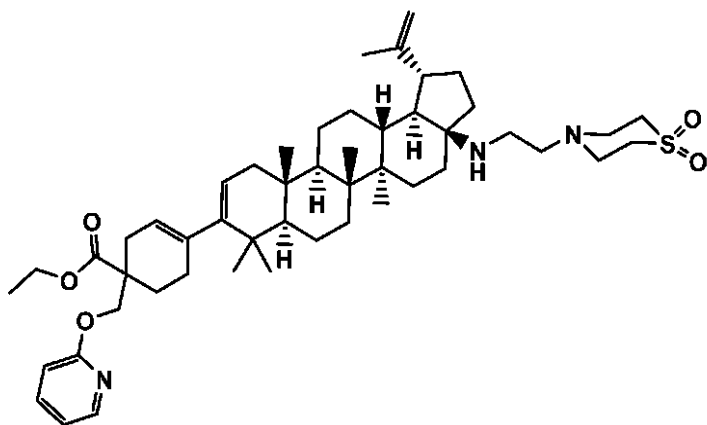
【 0 2 2 8】

ステップ5. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

20

【 0 2 2 9】

【化 3 8】



30

【 0 2 3 0】

一般手順Aのステップ5に記載した手順に従って、エチル1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を71%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.13 (dd, J=5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J=8.6, 7.0, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=7.0, 5.3, 0.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.35 (br. s, 1H), 5.18 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 2H), 4.14 ((qd, J=6.7, 1.4 Hz, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 8H), 2.73 - 2.39 (m, 6H), 2.23 - 0.84 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 - 0.90 (m, 9H), 0.89 (s, 3H). LC/MS m/z 830.00 (M+H)⁺, 3.74分 (LCMS方法2).

40

【 0 2 3 1】

50

ステップ6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペ
 ンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-
 カルボン酸を、一般手順Aのステップ6に記載した手順に従って、エチル4-((1R,3aS,5aR,5
 bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-
 5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11
 ,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペ
 ンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((
 ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート
 を反応物質と
 して用いて、32%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.
 14 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 6.73 (d, J=8.3 H
 z, 1H), 5.35 (br. s, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.50
 - 4.38 (m, 2H), 3.14 - 2.99 (m, 8H), 2.86 - 2.57 (m, 6H), 2.29 - 0.89 (m, 27H),
 1.68 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). LC
 /MS m/z 802.50 (M+H)⁺, 3.56分 (LCMS方法2).

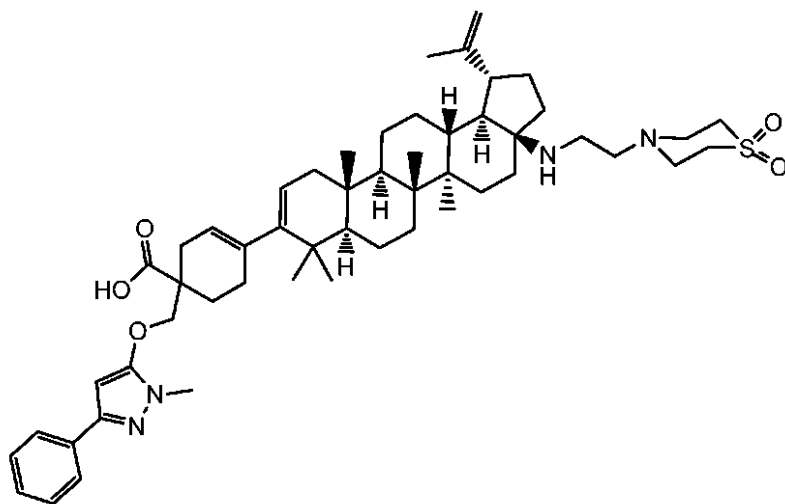
【0232】

[実施例2]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)
)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5
 a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペ
 ンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)メチル)シクロヘ
 キサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【0233】

【化39】



【0234】

ステップ1. エチル8-(((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-1
 ,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

【0235】

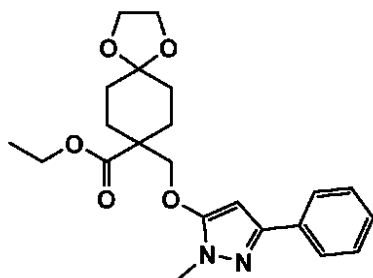
10

20

30

40

【化 4 0】



【 0 2 3 6】

10

一般手順Aのステップ1-Aに記載した手順に従って、1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-オールを反応物質として用いて、標題化合物を99%の収率で油として調製した。¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.39 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.21 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.01 - 3.94 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 6H), 1.31 - 1.26 (m, 3H). LC/MS m/z 401.10 (M+H)⁺, 2.17分 (LCMS方法1).

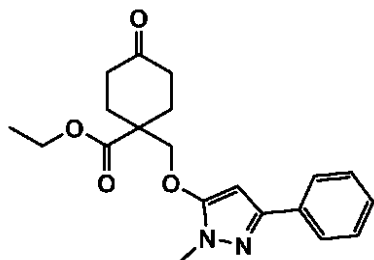
【 0 2 3 7】

ステップ2. エチル1-(((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-オキソシクロヘキサン-1-カルボキシレートの調製

【 0 2 3 8】

20

【化 4 1】



【 0 2 3 9】

30

一般手順Aのステップ2に記載した手順に従って、エチル8-(((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を81%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.28 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.63 - 2.51 (m, 4H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 357.15 (M+H)⁺, 1.99分 (LCMS方法1).

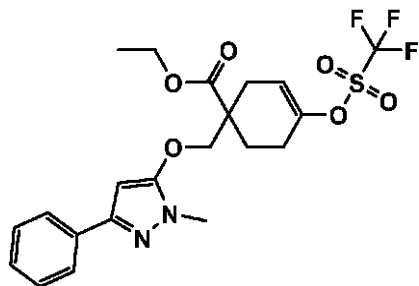
【 0 2 4 0】

ステップ3. エチル1-(((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

40

【 0 2 4 1】

【化 4 2】



【 0 2 4 2】

10

一般手順Aのステップ3に記載した手順に従って、エチル1-(((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-オキソシクロヘキサン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を68%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.83 - 5.79 (m, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.59 - 2.25 (m, 4H), 2.00 (ddd, J=13.7, 7.8, 6.4 Hz, 1H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, クロロホルム-d) -73.83 (s, 3F). LC/MS m/z 489.20 (M+H)⁺, 2.30分 (LCMS方法1).

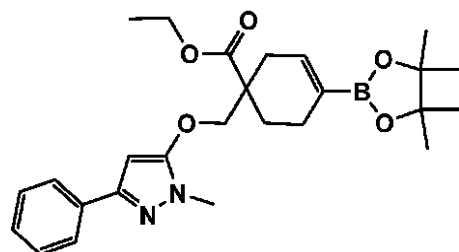
【 0 2 4 3】

ステップ4. エチル 1-(((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

20

【 0 2 4 4】

【化 4 3】



30

【 0 2 4 5】

一般手順Aのステップ4に記載した手順に従って、エチル1-(((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を68%の収率でワックスとして調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, J=7.5 Hz, 1H), 6.57 - 6.53 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.32 - 2.12 (m, 3H), 2.03 - 1.86 (m, 2H), 1.27 (s, 12H), 1.23 (t, J=7.0 Hz 3H). LC/MS m/z 467.30 (M+H)⁺, 3.58分 (LCMS方法2).

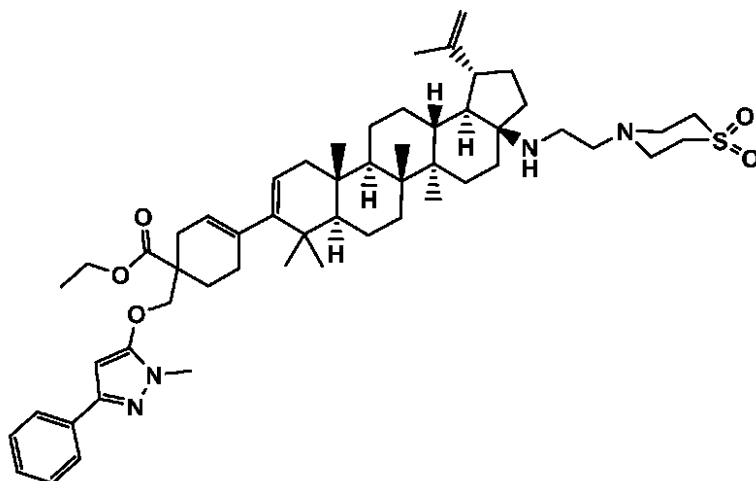
40

【 0 2 4 6】

ステップ5. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【 0 2 4 7】

【化 4 4】



10

【 0 2 4 8 】

一般手順Aのステップ5に記載した手順に従って、エチル1-(((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を59%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.10 - 2.98 (m, 8H), 2.74 - 2.43 (m, 6H), 2.32 - 1.02 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 9H), 0.86 (s, 3H). LC/MS m/z 909.60 (M+H)⁺, 3.89分 (LCMS方法2).

20

【 0 2 4 9 】

ステップ6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Aのステップ6に記載した手順に従って、エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、81%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.22 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.20 - 3.04 (m, 8H), 2.92 - 2.61 (m, 6H), 2.24 - 1.10 (m, 27H), 1.73 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). LC/MS m/z 881.55 (M+H)⁺, 3.77分 (LCMS方法2).

30

40

【 0 2 5 0 】

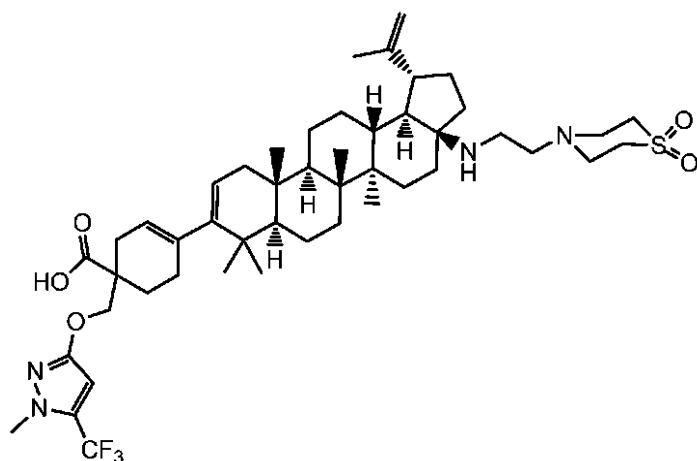
[実施例3]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 2 5 1 】

50

【化 4 5】



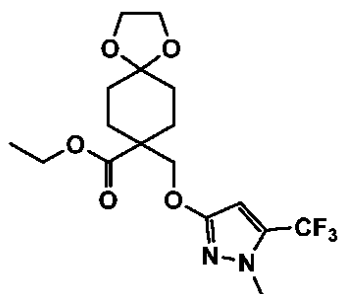
10

【 0 2 5 2】

ステップ1. エチル8-(((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

【 0 2 5 3】

【化 4 6】



20

【 0 2 5 4】

一般手順Aのステップ1-Aに記載した手順に従って、1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-オールを反応物質として用いて、標題化合物を86%の収率で油として調製した。¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 5.99 (s, 1H), 4.20 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.96 (t, J=3.0 Hz, 4H), 3.82 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 6H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H). LC/MS m/z 393.05 (M+H)⁺, 2.18分 (LCMS方法1).

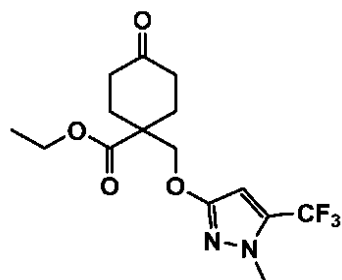
30

【 0 2 5 5】

ステップ2. エチル1-(((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-オキソシクロヘキサン-1-カルボキシレートの調製

【 0 2 5 6】

【化 4 7】



40

【 0 2 5 7】

一般手順Aのステップ2に記載した手順に従って、エチル8-(((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カ

50

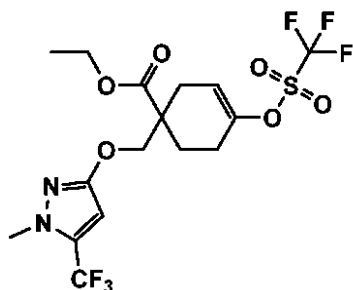
ルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を98%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 5.99 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.82 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.59 - 2.34 (m, 6H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.28 (t, J=6.8 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, クロロホルム-d) -60.88 (s, 3F). LC/MS m/z 349.15 (M+H)⁺, 2.08分 (LCMS方法1).

【0258】

ステップ3. エチル1-(((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0259】

【化48】



【0260】

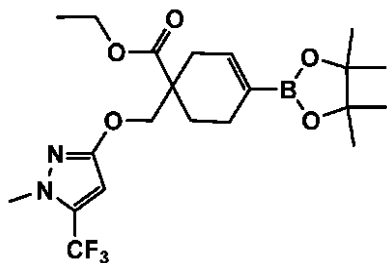
一般手順Aのステップ3に記載した手順に従って、エチル1-(((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-オキソシクロヘキサン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を70%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 5.99 (s, 1H), 5.79 - 5.76 (m, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 4H), 3.81 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.55 - 2.19 (m, 4H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, クロロホルム-d) -60.89 (s, 3F), -73.88 (s, 3F). LC/MS m/z 481.10 (M+H)⁺, 2.32分 (LCMS方法1).

【0261】

ステップ4. エチル1-(((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0262】

【化49】



【0263】

一般手順Aのステップ4に記載した手順に従って、エチル1-(((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を79%の収率でワックスとして調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.55 - 6.51 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.25 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 3H), 3.81 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.69 (dq, J=19.1, 2.8 Hz, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 3H), 2.00 - 1.81 (m, 2H), 1.26 (s, 12H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, クロロホルム-d)

10

20

30

40

50

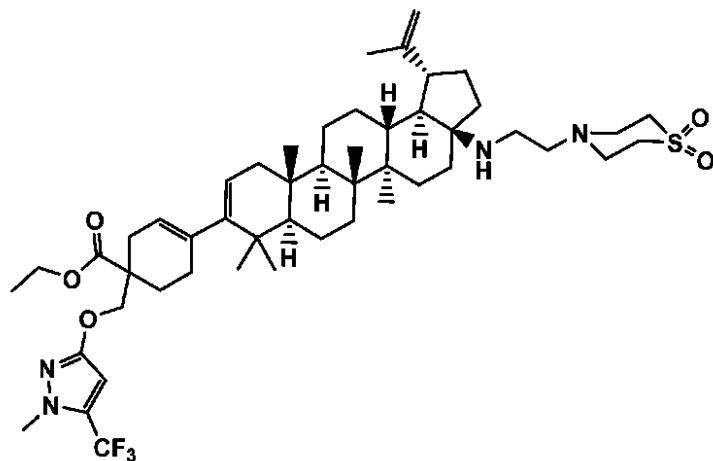
-60.84 (s, 3F). LC/MS m/z 481.13 (M+Na)⁺, 2.41分 (LCMS方法1).

【0264】

ステップ5. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0265】

【化50】



【0266】

一般手順Aのステップ5に記載した手順に従って、エチル1-(((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を88%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 5.98 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.29 - 4.09 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.12 - 3.00 (m, 8H), 2.79 - 2.46 (m, 6H), 2.24 - 0.88 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.96 - 0.89 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, クロロホルム-d) -60.83 (s, 3F). LC/MS m/z 901.50 (M+H)⁺, 3.89分 (LCMS方法2).

【0267】

ステップ6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Aのステップ6に記載した手順に従って、エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、56%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.00 (s, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.14 - 2.99 (m, 8H), 2.76 - 2.54 (m, 6H), 2.23 - 1.04 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.97 - 0.92 (m, 6H), 0.86 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, クロロホルム-d) -60.81 (s, 3F). LC/MS m/z 873.45 (M+H)⁺, 3.73分 (LCMS方法2).

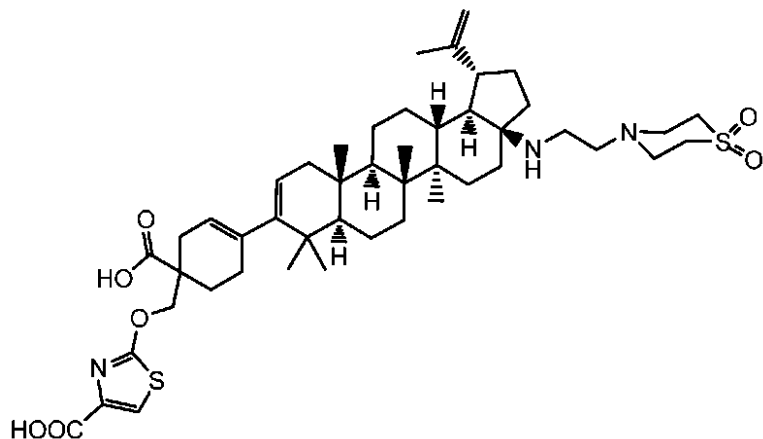
【0268】

[実施例4]

2-((1-カルボキシ-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メトキシ)チアゾール-4-カルボン酸の調製

【0269】

【化51】



10

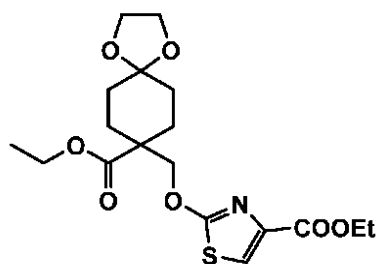
20

【0270】

ステップ1. エチル2-((8-(エトキシカルボニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカn-8-イル)メトキシ)チアゾール-4-カルボキシレートの調製

【0271】

【化52】



30

【0272】

一般手順Aのステップ1-Aに記載した手順に従って、エチル2-ヒドロキシチアゾール-4-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を、さらに精製することなく油として調製した。LC/MS m/z 400.30($M+H$)⁺、2.18分(LCMS方法1)。

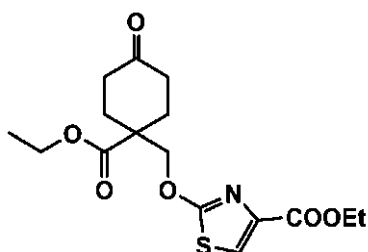
【0273】

ステップ2. エチル2-((1-(エトキシカルボニル)-4-オキソシクロヘキシル)メトキシ)チアゾール-4-カルボキシレートの調製

40

【0274】

【化53】



50

【 0 2 7 5 】

一般手順Aのステップ2に記載した手順に従って、粗製のエチル2-((8-(エトキシカルボニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカn-8-イル)メトキシ)チアゾール-4-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を26%の収率(2つのステップにわたって計算した収率)で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.61 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.38 (q, J=7.3 Hz, 2H), 4.26 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 4H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H).

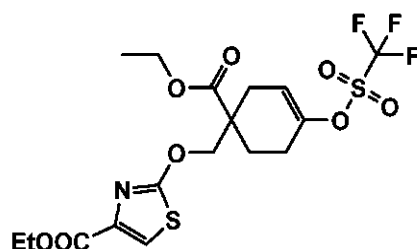
【 0 2 7 6 】

ステップ3. エチル2-((1-(エトキシカルボニル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メトキシ)チアゾール-4-カルボキシレートの調製

10

【 0 2 7 7 】

【 化 5 4 】



20

【 0 2 7 8 】

一般手順Aのステップ3に記載した手順に従って、エチル2-((1-(エトキシカルボニル)-4-オキソシクロヘキシル)メトキシ)チアゾール-4-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を40%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.60 (s, 1H), 5.80 - 5.76 (m, 1H), 4.66 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.38 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.19 (qd, J=7.1, 0.8 Hz, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.56 - 2.23 (m, 4H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.24 (t, J=7.0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, クロロホルム-d) -73.84 (s, 3F). LC/MS m/z 488.15 (M+H)⁺, 2.41分 (LCMS方法1).

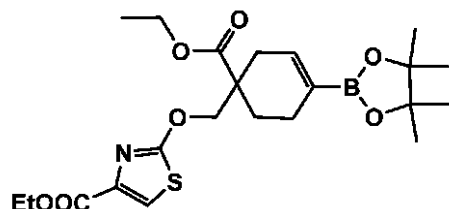
30

【 0 2 7 9 】

ステップ4. エチル2-((1-(エトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メトキシ)チアゾール-4-カルボキシレートの調製

【 0 2 8 0 】

【 化 5 5 】



40

【 0 2 8 1 】

一般手順Aのステップ4に記載した手順に従って、エチル2-((1-(エトキシカルボニル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メトキシ)チアゾール-4-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を57%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.58 (s, 1H), 6.54 - 6.49 (m, 1H), 4.64 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.37 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.16 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.68 (dq, J=19.1, 3.0 Hz, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 3H), 2.00 - 1.81 (m, 2H), 1.38 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.26 (s, 12H), 1.21 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC/

50

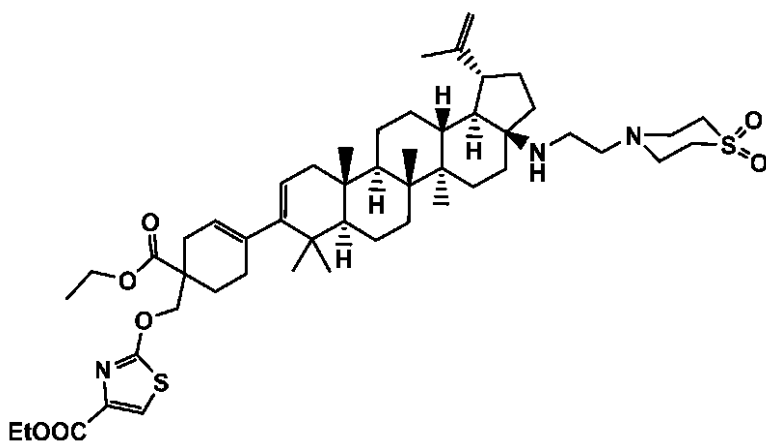
MS m/z 466.30 (M+H)⁺, 2.42分 (LCMS方法1).

【0282】

ステップ5. エチル2-((4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メトキシ)チアゾール-4-カルボキシレートの調製

【0283】

【化56】



【0284】

一般手順Aのステップ5に記載した手順に従って、エチル2-((1-(エトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メトキシ)チアゾール-4-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を79%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.58 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.37 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 3.12 - 2.96 (m, 8H), 2.74 - 2.41 (m, 6H), 2.21 - 0.86 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.96 - 0.90 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). LC/MS m/z 908.60 (M+H)⁺, 3.05分 (LCMS方法3).

【0285】

ステップ6. 2-((1-カルボキシ-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メトキシ)チアゾール-4-カルボン酸を、一般手順Aのステップ6に記載した手順に従って、エチル2-((4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メトキシ)チアゾール-4-カルボキシレートを反応物質として用いて、85%の収率で固体として調製した。¹H NMR (500MHz, メタノール-d₄) 7.49 (s, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=4.7 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 2H), 3.27 - 3.06 (m, 11H), 2.99 - 2.96 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.35 - 1.04 (m, 27H), 1.73 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00 - 0.96 (m, 6H), 0.92 (s, 3H). LC/MS m/z 852.50 (M+H)⁺, 2.86分 (LCMS方法3).

【0286】

【実施例5】

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ

10

20

30

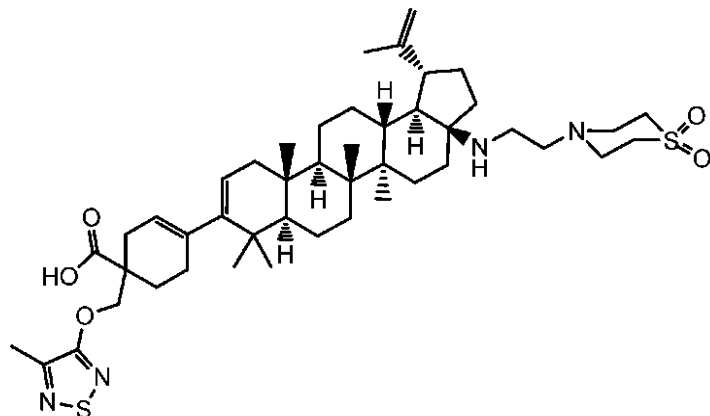
40

50

)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((4-メチル-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【0287】

【化57】



10

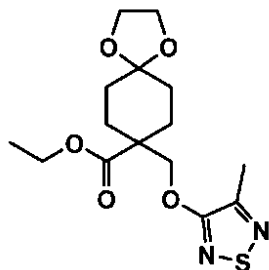
【0288】

ステップ1. エチル8-(((4-メチル-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

20

【0289】

【化58】



30

【0290】

一般手順Aのステップ1-Aに記載した手順に従って、4-メチル-1,2,5-チアジアゾール-3-オールを反応物質として用いて、標題化合物を64%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 4.43 (s, 2H), 4.18 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 6H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 343.20 (M+H)⁺, 2.17分 (LCMS方法1).

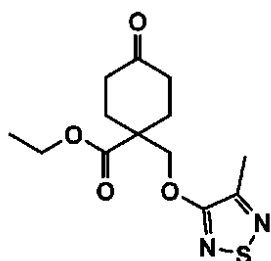
【0291】

ステップ2. エチル1-(((4-メチル-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-オキソシクロヘキサン-1-カルボキシレートの調製

40

【0292】

【化59】



50

【 0 2 9 3 】

一般手順Aのステップ2に記載した手順に従って、エチル8-(((4-メチル-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を81%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 4.51 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.61 - 2.38 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 299.20 (M+H)⁺, 1.94分 (LCMS方法1).

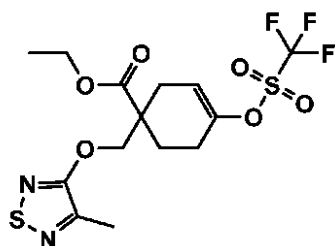
【 0 2 9 4 】

ステップ3. エチル1-(((4-メチル-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

10

【 0 2 9 5 】

【 化 6 0 】



20

【 0 2 9 6 】

一般手順Aのステップ3に記載した手順に従って、エチル1-(((4-メチル-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-オキシシクロヘキサン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を60%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 5.82 - 5.78 (m, 1H), 4.52 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.59 - 2.27 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.24 (t, J=7.0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, クロロホルム-d) -73.83 (s, 3F). LC/MS m/z 431.15 (M+H)⁺, 2.41分 (LCMS方法1).

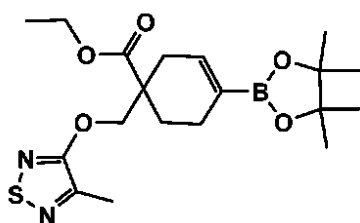
【 0 2 9 7 】

ステップ4. エチル1-(((4-メチル-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

30

【 0 2 9 8 】

【 化 6 1 】



40

【 0 2 9 9 】

一般手順Aのステップ4に記載した手順に従って、エチル1-(((4-メチル-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を74%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.56 - 6.52 (m, 1H), 4.51 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.16 (qd, J=7.1, 1.1 Hz, 2H), 2.71 (dq, J=19.1, 3.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 3H), 2.04 - 1.85 (m, 2H), 1.26 (s, 12H), 1.21 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC/MS m/z 409.25 (M+H)⁺, 2.45分 (LCMS方法1).

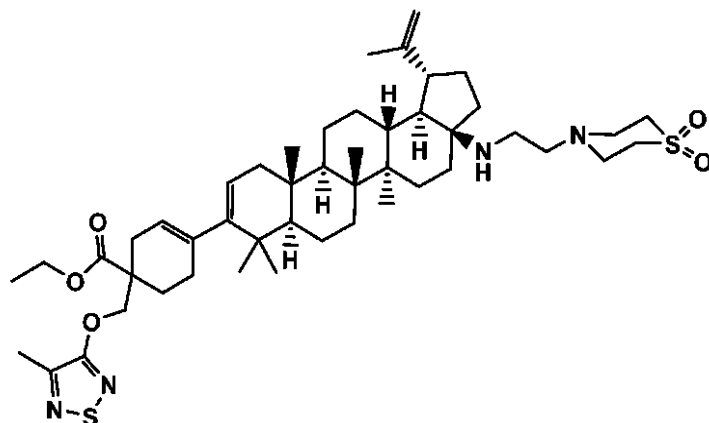
50

【 0 3 0 0 】

ステップ5. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((4-メチル-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【 0 3 0 1 】

【 化 6 2 】



10

20

【 0 3 0 2 】

一般手順Aのステップ5に記載した手順に従って、エチル1-(((4-メチル-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を73%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 5.36 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 3.17 - 3.00 (m, 8H), 2.98 - 2.59 (m, 6H), 2.23 - 0.82 (m, 27H), 2.35 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). LC/MS m/z 851.55 (M+H)⁺, 3.07分 (LCMS方法3).

【 0 3 0 3 】

ステップ6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((4-メチル-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Aのステップ6に記載した手順に従って、エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((4-メチル-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、53%の収率で固体として調製した。

¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 5.36 (br. s., 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.59 - 4.45 (m, 2H), 3.24 - 2.98 (m, 9H), 2.89 - 2.51 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.22 - 0.97 (m, 27H), 1.15 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.97 - 0.89 (m, 6H), 0.86 (s, 3H). LC/MS m/z 823.55 (M+H)⁺, 2.85分 (LCMS方法3).

【 0 3 0 4 】

[実施例6]

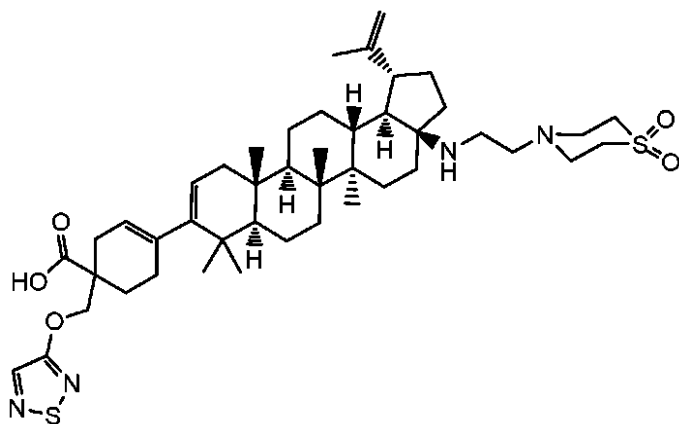
1-(((1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペ

50

ンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【0305】

【化63】



10

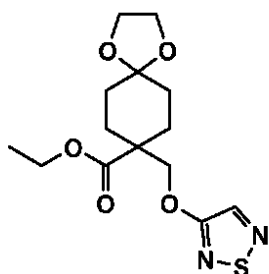
【0306】

ステップ1. エチル8-(((1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

20

【0307】

【化64】



30

【0308】

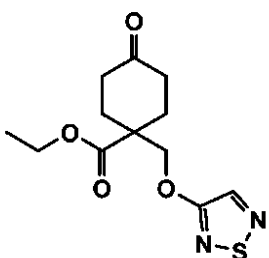
一般手順Aのステップ1-Aに記載した手順に従って、1,2,5-チアジアゾール-3-オールを反応物質として用いて、標題化合物を92%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.97 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.18 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 4H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 6H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 329.20 (M+H)⁺, 2.07分 (LCMS方法1).

【0309】

ステップ2. エチル1-(((1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-オキソシクロヘキサン-1-カルボキシレートの調製

【0310】

【化65】



【0311】

40

50

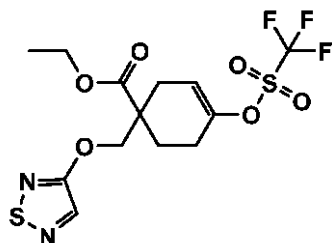
一般手順Aのステップ2に記載した手順に従って、エチル8-(((1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を80%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.99 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 4H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC/MS m/z 285.15 (M+H)⁺, 1.85分 (LCMS方法1).

【0312】

ステップ3. エチル1-(((1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0313】

【化66】



【0314】

一般手順Aのステップ3に記載した手順に従って、エチル1-(((1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-オキシシクロヘキサン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を34%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d)

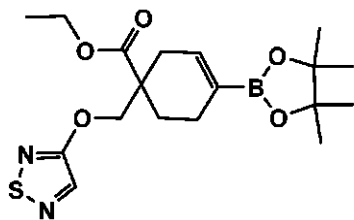
7.99 (s, 1H), 5.81 - 5.78 (m, 1H), 4.55 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.20 (qd, J=7.1, 0.8 Hz, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.57 - 2.25 (m, 4H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, クロロホルム-d) -73.83 (s, 3F). LC/MS m/z 417.10 (M+H)⁺, 2.37分 (LCMS方法1).

【0315】

ステップ4. エチル1-(((1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0316】

【化67】



【0317】

一般手順Aのステップ4に記載した手順に従って、エチル1-(((1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を69%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.96 (s, 1H), 6.56 - 6.52 (m, 1H), 4.54 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.16 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.71 (dq, J=18.9, 3.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.26 (s, 12H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 395.30 (M+H)⁺, 2.40分 (LCMS方法1).

【0318】

ステップ5. エチル1-(((1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ

10

20

30

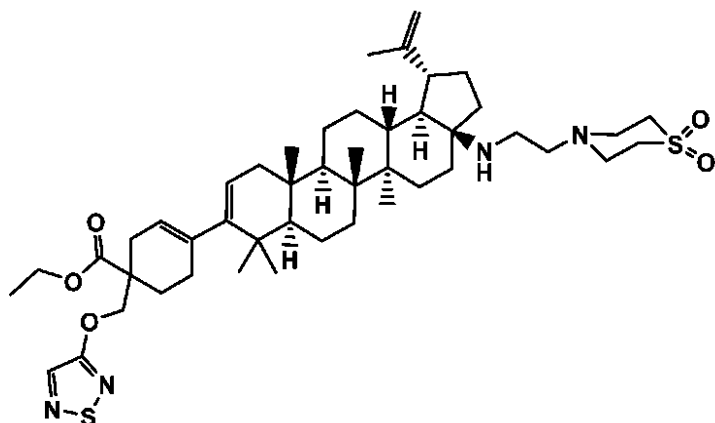
40

50

-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0319】

【化68】



10

【0320】

一般手順Aのステップ5に記載した手順に従って、エチル1-(((1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を76%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.97 (s, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 4.16 (q, J=7.5 Hz, 2H), 3.13 - 2.98 (m, 8H), 2.76 - 2.43 (m, 6H), 2.22 - 0.82 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.2 Hz 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 - 0.91 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). LC/MS m/z 837.55 (M+H)⁺, 3.08分 (LCMS方法3).

20

【0321】

ステップ6. 1-(((1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Aのステップ6に手順に従って、エチル1-(((1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、56%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.98 (s, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.19 (br. s., 1H), 4.76 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 2H), 3.23 - 3.00 (m, 8H), 2.90 - 2.53 (m, 6H), 2.28 - 0.89 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 6H), 0.86 (s, 3H). LC/MS m/z 809.50 (M+H)⁺, 2.90分 (LCMS方法3).

30

40

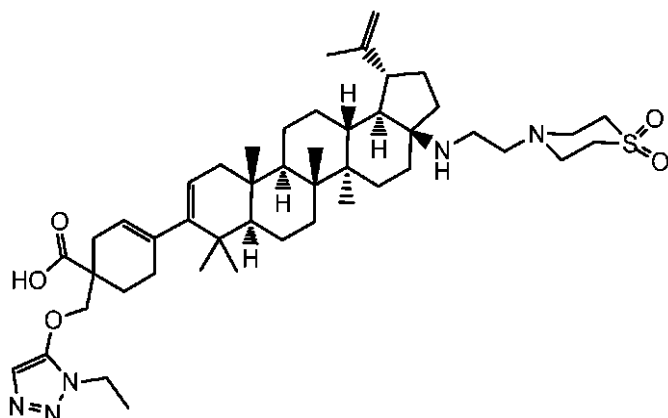
【0322】

[実施例7]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【0323】

【化 6 9】



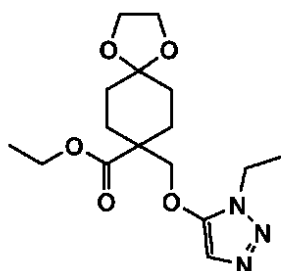
10

【 0 3 2 4】

ステップ1. エチル8-(((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

【 0 3 2 5】

【化 7 0】



20

【 0 3 2 6】

一般手順Aのステップ1-Bに記載した手順に従って、1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-オールを反応物質として用いて、標題化合物を56%の収率で油として調製した。¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 7.07 (s, 1H), 4.19 (q, J=7.1 Hz, 3H), 4.17 (q, J=7.3 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 4H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 6H), 1.44 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 340.25 (M+Na)⁺, 1.91分 (LCMS方法1).

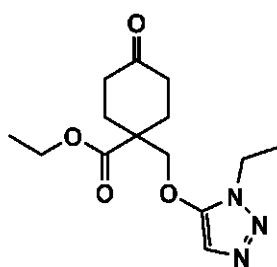
30

【 0 3 2 7】

ステップ2. エチル1-(((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-オキソシクロヘキサン-1-カルボキシレートの調製

【 0 3 2 8】

【化 7 1】



40

【 0 3 2 9】

一般手順Aのステップ2に記載した手順に従って、エチル8-(((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を86%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz,

50

クロロホルム-d) 7.09 (s, 1H), 4.26 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.18 (q, J=7.5 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.61 - 2.50 (m, 4H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.45 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 296.25 (M+H)⁺, 1.62分 (LCMS方法1).

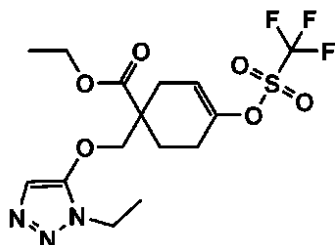
【0330】

ステップ3. エチル1-(((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0331】

【化72】

10



【0332】

一般手順Aのステップ3に記載した手順に従って、エチル1-(((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-オキシシクロヘキサン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を35%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.09 (s, 1H), 5.82 - 5.78 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 6H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.60 - 2.24 (m, 4H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.44 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, クロロホルム-d) -73.82 (s, 3F). LC/MS m/z 428.20 (M+H)⁺, 2.15分 (LCMS方法1).

20

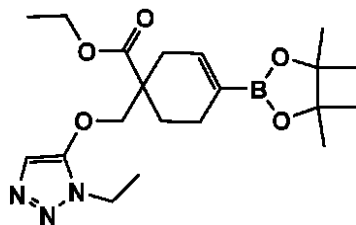
【0333】

ステップ4. エチル1-(((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

30

【0334】

【化73】



【0335】

一般手順Aのステップ4に記載した手順に従って、エチル1-(((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を57%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.07 (s, 1H), 6.55 - 6.50 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 6H), 2.69 (dq, J=19.0, 2.9 Hz, 1H), 2.31 - 2.09 (m, 3H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.43 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.27 (s, 12H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 406.20 (M+H)⁺, 2.22分 (LCMS方法1).

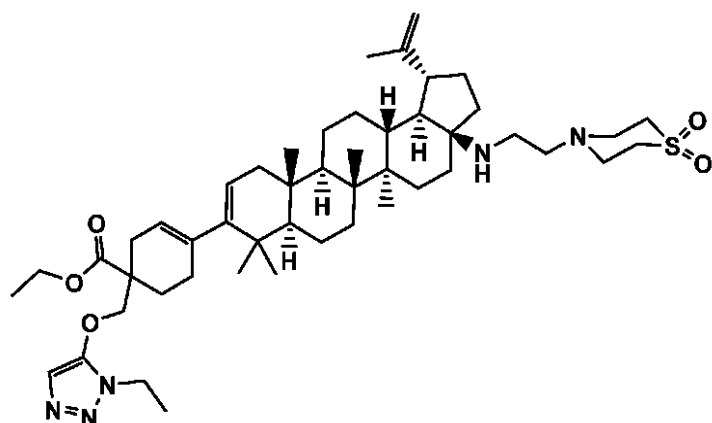
40

【0336】

ステップ5. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-

50

【化 7 4】



10

20

30

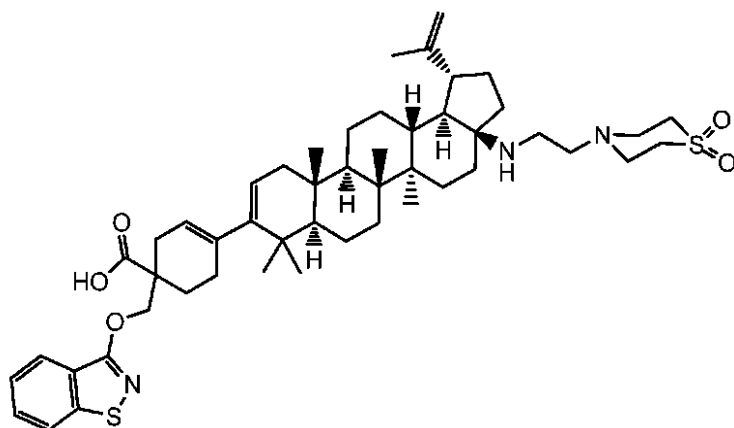
40

、13a、13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン- 50

1-カルボン酸の調製

【 0 3 4 1 】

【 化 7 5 】



10

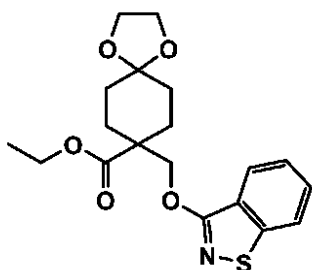
【 0 3 4 2 】

ステップ1. エチル 8-((ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

【 0 3 4 3 】

【 化 7 6 】

20



【 0 3 4 4 】

一般手順Aのステップ1-Bで記載した手順に従って、ベンゾ[d]イソチアゾール-3(2H)-オンを反応物質として用いて、標題化合物を26%の収率で油として調製した。¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 7.88 (dd, J=8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J=8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.39 (td, J=7.5, 0.8 Hz, 1H), 4.63 - 4.59 (m, 2H), 4.20 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.97 (t, J=2.6 Hz, 4H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 6H), 1.23 (t, J=7.1 Hz, 3H). LC/MS m/z 378.25 (M+H)⁺, 4.17分 (LCMS方法4)

30

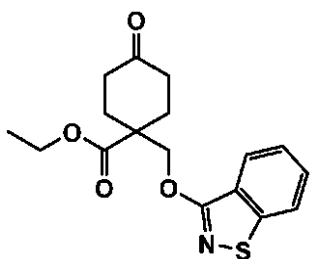
【 0 3 4 5 】

ステップ2. エチル1-((ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イルオキシ)メチル)-4-オキシシクロヘキサン-1-カルボキシレートの調製

【 0 3 4 6 】

【 化 7 7 】

40



【 0 3 4 7 】

50

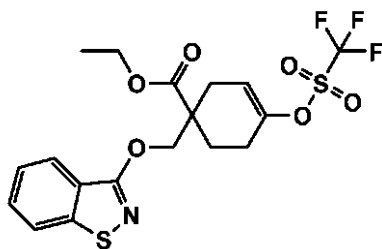
一般手順Aのステップ2に記載した手順に従って、エチル8-((ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートとして用いて、標題化合物を88%の収率でワックスとして調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.87 (dt, J=8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.79 (dt, J=8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J=8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J=8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.66 - 2.51 (m, 4H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 334.20 (M+H)⁺, 2.31分 (LCMS方法1).

【0348】

ステップ3. エチル1-((ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イルオキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0349】

【化78】



【0350】

一般手順Aのステップ3に記載した手順に従って、エチル1-((ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イルオキシ)メチル)-4-オキシシクロヘキサン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を64%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d)

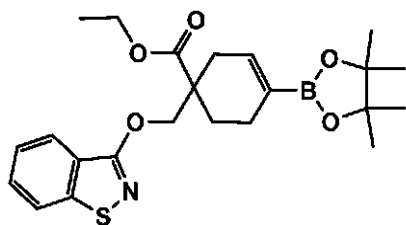
7.86 (dt, J=8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.79 (dt, J=8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J=8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 5.83 - 5.79 (m, 1H), 4.68 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.20 (qd, J=7.2, 2.1 Hz, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.59 - 2.32 (m, 4H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, クロロホルム-d) -73.83 (s, 3F). LC/MS m/z 466.15 (M+H)⁺, 2.51分 (LCMS方法1).

【0351】

ステップ4. エチル1-((ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イルオキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0352】

【化79】



【0353】

一般手順Aのステップ4に記載した手順に従って、エチル1-((ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イルオキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を61%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.85 (dt, J=7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dt, J=8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 6.58 - 6.54 (m, 1H), 4.66 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.16 (qd, J

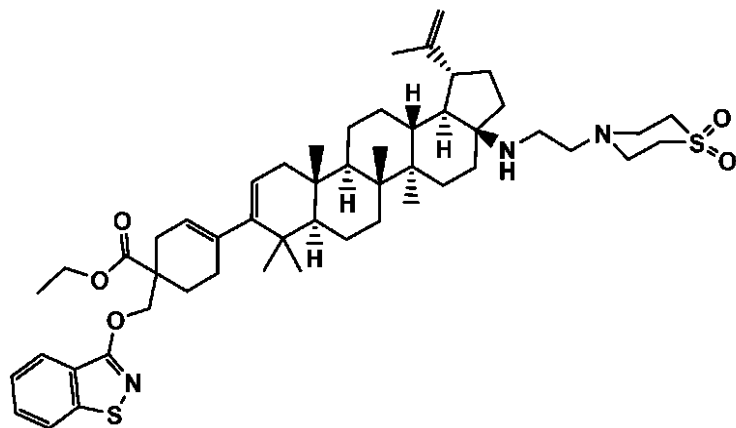
=7.1, 1.0 Hz, 2H), 2.76 (dq, J=18.9, 2.7 Hz, 1H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.07 - 1.89 (m, 2H), 1.28 - 1.25 (m, 12H), 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 444.25 (M+H)⁺, 2.58分 (LCMS方法1).

【 0 3 5 4 】

ステップ5. エチル1-((ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イルオキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【 0 3 5 5 】

【 化 8 0 】



【 0 3 5 6 】

一般手順Aのステップ5に記載した手順に従って、エチル1-((ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イルオキシ)メチル)-4-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を47%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.87 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (td, J=7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 2H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.17 - 3.03 (m, 8H), 2.79 - 2.36 (m, 6H), 2.28 - 0.83 (27H), 1.70 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.99 - 0.95 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). LC/MS m/z 886.55 (M+H)⁺, 3.07分 (LCMS方法3).

【 0 3 5 7 】

ステップ6. 1-((ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イルオキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Aのステップ6に記載した手順に従って、エチル1-((ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イルオキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、21%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.20 (br. s., 1H), 4.78 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 2H), 3.34 - 2.52 (m, 14H), 2.33 - 1.00 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 - 0.91 (m, 6H), 0.87 (s, 3H). LC/MS m/z 858.50 (M+H)⁺, 2.88分 (LCMS方法3).

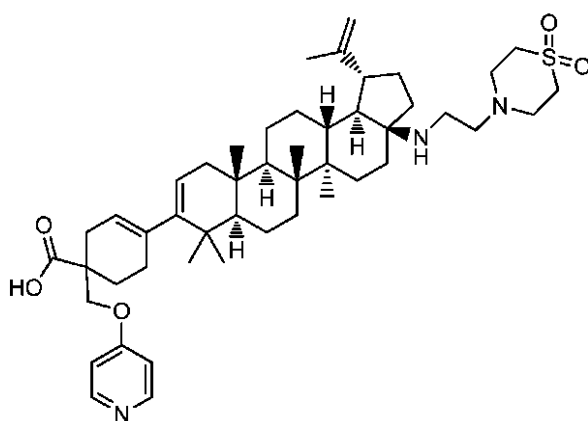
【 0 3 5 8 】

[実施例9]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-4-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 3 5 9 】

【化 8 1】



10

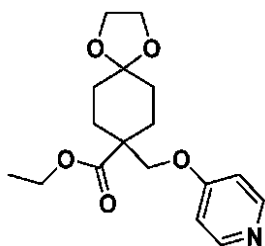
20

【 0 3 6 0 】

ステップ1. エチル8-((ピリジン-4-イルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

【 0 3 6 1 】

【化 8 2】



30

【 0 3 6 2 】

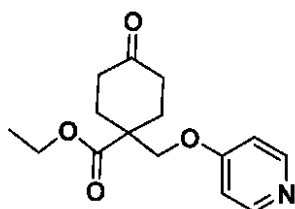
一般手順Aのステップ1-Aに記載した手順に従って、4-ヒドロキシピリジンを反応物質として用いて、標題化合物を77%の収率で調製した。¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 8.46 - 8.41 (m, 2H), 6.81 - 6.77 (m, 2H), 4.20 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 4H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 6H), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3H). LC/MS: m/e 322.05 (M+H)⁺, 2.26分 (LCMS方法11).

【 0 3 6 3 】

ステップ2. エチル4-オキソ-1-((ピリジン-4-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-1-カルボキシレートの調製

【 0 3 6 4 】

【化 8 3】



50

【 0 3 6 5 】

一般手順Aのステップ2に記載した手順に従って、エチル8-((ピリジン-4-イルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を64%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.27 - 8.23 (m, 2H), 6.67 - 6.62 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.92 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 4H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.07 (t, J=7.3 Hz, 3H). LC/MS: m/e 278.05 (M+H)⁺, 0.81分 (LCMS方法8).

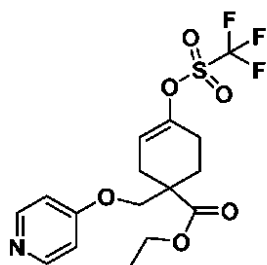
【 0 3 6 6 】

ステップ3. エチル1-((ピリジン-4-イルオキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

10

【 0 3 6 7 】

【 化 8 4 】



20

【 0 3 6 8 】

一般手順Aのステップ3に記載した手順に従って、エチル4-オキソ-1-((ピリジン-4-イルオキシ)メチル)シクロヘキサカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を66%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.47 - 8.44 (m, 2H), 6.83 - 6.79 (m, 2H), 5.82 (t, J=4.1 Hz, 1H), 4.21 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 1H), 2.45 - 2.25 (m, 4H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 410.00 (M+H)⁺, 1.92分 (LCMS方法8).

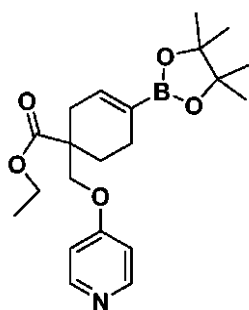
【 0 3 6 9 】

ステップ4. エチル1-((ピリジン-4-イルオキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

30

【 0 3 7 0 】

【 化 8 5 】



40

【 0 3 7 1 】

一般手順Aのステップ4に記載した手順に従って、エチル1-((ピリジン-4-イルオキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を59%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.33 - 8.30 (m, 2H), 6.73 - 6.69 (m, 2H), 6.46 (br. s., 1H), 4.10 - 4.04 (m, 2H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 2.63 (dd, J=19.2, 2.9 Hz, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 2H), 1.17 (s, 12H), 1.11 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 388.10 (M+H)⁺, 1.90分 (LCMS方法8).

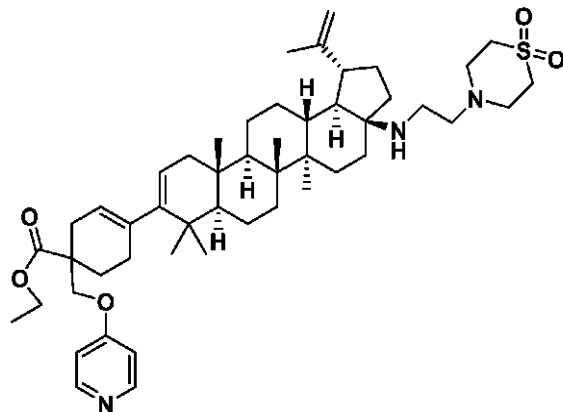
50

【 0 3 7 2 】

ステップ5. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-4-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【 0 3 7 3 】

【 化 8 6 】



10

20

【 0 3 7 4 】

一般手順Aのステップ5に記載した手順に従って、エチル1-((ピリジン-4-イルオキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を34%の収率で調製した。LC/MS: m/e 831.45 (M+H)⁺, 2.54分 (LCMS方法3). ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.42 (d, J=6.0 Hz, 2H), 6.80 (d, J=6.3 Hz, 2H), 5.36 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 4H), 3.12 - 2.97 (m, 8H), 2.74 - 2.51 (m, 4H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.31 - 2.12 (m, 4H), 2.11 - 1.98 (m, 3H), 1.98 - 1.80 (m, 5H), 1.80 - 1.62 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.62 - 1.37 (m, 10H), 1.37 - 1.17 (m, 4H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.16 - 0.99 (m, 3H), 0.99 - 0.93 (m, 6H), 0.93 - 0.87 (m, 3H), 0.87 - 0.81 (m, 3H).

30

【 0 3 7 5 】

ステップ6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-4-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Aのステップ6に記載した手順に従って、エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-4-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、47%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 8.33 (d, J=6.3 Hz, 2H), 6.98 (d, J=5.5 Hz, 2H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.28 - 4.12 (m, 2H), 3.24 - 3.00 (m, 8H), 2.94 - 2.72 (m, 5H), 2.66 (d, J=18.1 Hz, 1H), 2.37 - 1.97 (m, 8H), 1.97 - 1.78 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.78 - 1.69 (m, 3H), 1.66 - 1.21 (m, 14H), 1.16 (s, 3H), 1.20 - 1.08 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). LC/MS: m/e 802.45 (M+H)⁺, 2.50分 (LCMS方法3).

40

【 0 3 7 6 】

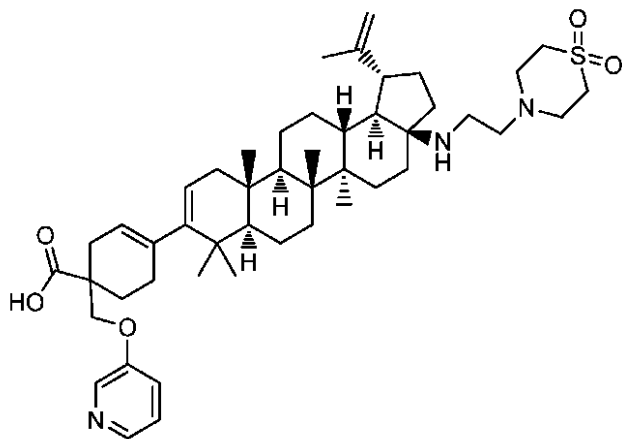
[実施例10]

50

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸の調製

【0377】

【化87】



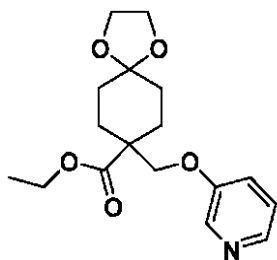
10

【0378】

ステップ1. エチル8-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

【0379】

【化88】



30

【0380】

一般手順Aのステップ1-Aに記載した手順に従って、3-ヒドロキシピリジンを反応物質として用いて、標題化合物を84%の収率で調製した。¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d)
8.30 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.24 (dd, J=4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 4.21 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 4H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 6H), 1.32 - 1.22 (m, 3H). LC/MS: m/e 322.10 (M+H)⁺, 2.534分 (LCMS方法 11).

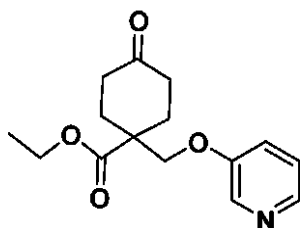
【0381】

ステップ2. エチル4-オキソ-1-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-1-カルボキシレートの調製

【0382】

40

【化 8 9】



【 0 3 8 3】

一般手順Aのステップ2に記載した手順に従って、エチル8-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートと反応物質として用いて、標題化合物を47.8%の収率で調製した。LCMS: m/e 279.00 ($M+H$)⁺, 2.079分(LCMS方法8). ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.22 (dd, $J=2.6, 0.9$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J=4.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 4.18 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.07 - 4.04 (m, 2H), 2.55 - 2.41 (m, 4H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

10

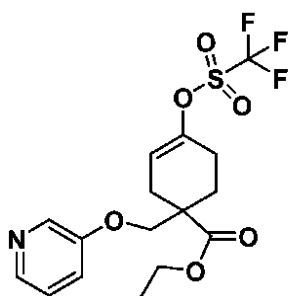
【 0 3 8 4】

ステップ3. エチル1-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【 0 3 8 5】

20

【化 9 0】



【 0 3 8 6】

30

一般手順Aのステップ3に記載した手順に従って、エチル4-オキソ-1-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を51.9%の収率で調製した。LCMS: m/e 410.00 ($M+H$)⁺, 1.983分(LCMS方法8). ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.52 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.21 - 1.15 (m, 3H).

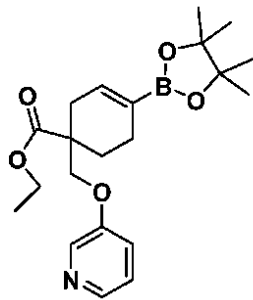
【 0 3 8 7】

ステップ4. エチル1-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

40

【 0 3 8 8】

【化 9 1】



10

【 0 3 8 9 】

一般手順Aのステップ4に記載した手順に従って、エチル1-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を88%の収率で調製した。LCMS: m/e 388.10 (M+H)⁺, 1.986分 (LCMS方法8). ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.20 (dd, J=2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=4.0, 2.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 6.52 - 6.45 (m, 1H), 4.16 - 3.95 (m, 4H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.26 - 2.03 (m, 3H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.20 - 1.18 (m, 12H), 1.14 (t, J=7.2 Hz, 3H).

【 0 3 9 0 】

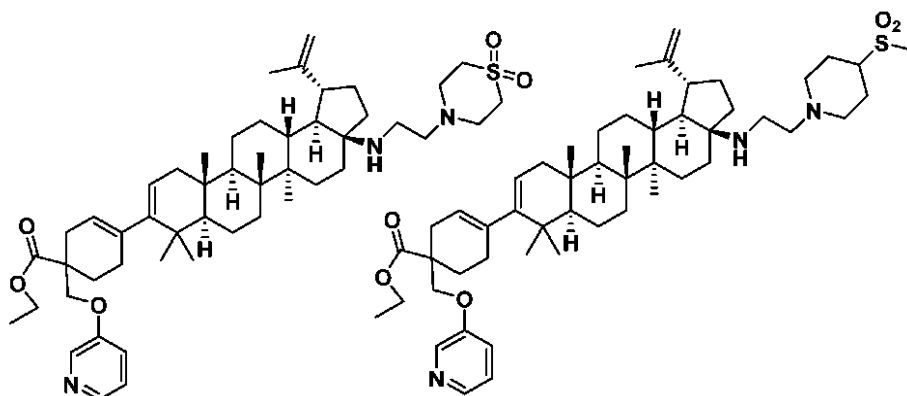
ステップ5. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート及びエチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-((2-(4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

20

【 0 3 9 1 】

【化 9 2】

30



40

【 0 3 9 2 】

一般手順Aのステップ5に記載した手順に従って、エチル1-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、それぞれ26.4%及び28.4の収率で標題化合物を調製した。

エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキ

50

シレートについてはLCMS: m/e 830.50 ($M+H$)⁺, 2.363分(LCMS方法8). ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.28 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J=4.0$, 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 5.35 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 4H), 3.14 - 2.96 (m, 8H), 2.91 - 2.48 (m, 6H), 1.68 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 2.29 - 1.00 (m, 30H), 0.97 - 0.89 (m, 9H), 0.86 - 0.81 (m, 3H).

エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-((2-(4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートについてはLCMS: m/e 858.55 ($M+H$)⁺, 2.454分(LCMS方法8). ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.28 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J=4.0$, 1.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 5.35 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 4H), 3.11 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.2.74 - 2.38 (m, 7H), 1.68 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 2.27 - 0.78 (m, 47H).

【0393】

ステップ6.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸を、一般手順Aのステップ6に記載した手順に従って、エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、68.1%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.32 (s, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.23 (br. s., 2H), 5.37 (br. s., 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 2H), 3.16 - 2.99 (m, 8H), 2.89 - 2.57 (m, 6H), 2.33 - 1.79 (m, 9H), 1.68 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93-0.92 (m, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.75 - 0.81 (m, 18H). LC/MS: m/e 802.45 ($M+H$)⁺, 2.346分 (LCMS方法8).

【0394】

[実施例11]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-((2-(4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸の調製

【0395】

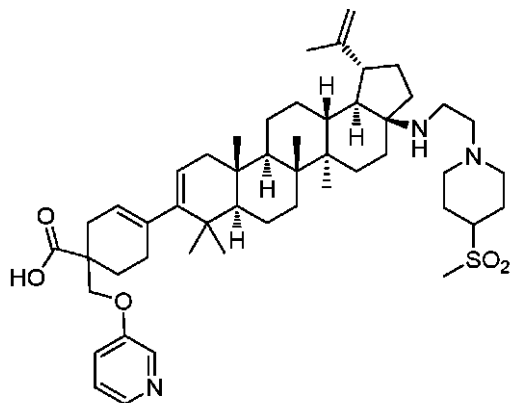
10

20

30

40

【化 9 3】



10

【 0 3 9 6】

一般手順Aのステップ6に記載した手順に従って、エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-3a-((2-(4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を4.02%の収率で調製した。LCMS: m/e 830.50 (M+H)⁺, 2.367分 (LCMS 方法8). ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.31 (s, 1H), 8.20 (t, J=2.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.3 Hz, 2H), 5.37 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.76 - 4.67 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.16 (br. s., 2H), 3.13 (t, J=10.2 Hz, 2H), 2.92 - 2.59 (m, 9H), 2.48 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.31 - 1.78 (m, 15H), 1.68 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93-0.92 (m, 3H), 0.85 (s, 3H), 1.71 - 0.77 (m, 18H).

20

【 0 3 9 7】

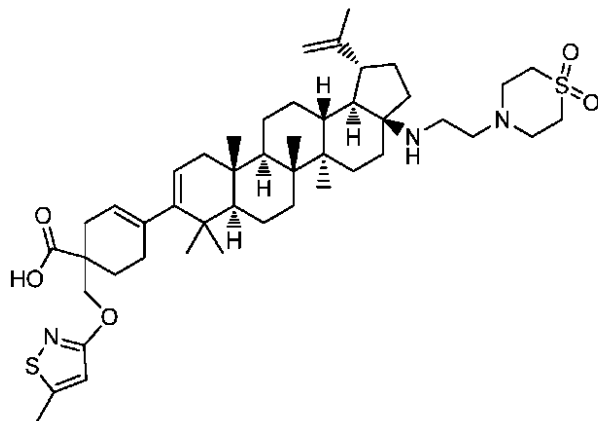
[実施例12]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((5-メチルイソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

30

【 0 3 9 8】

【化 9 4】



40

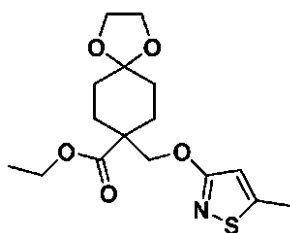
【 0 3 9 9】

ステップ1. エチル8-((イソチアゾール-3-イルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

50

【 0 4 0 0 】

【 化 9 5 】



【 0 4 0 1 】

10

一般手順Aのステップ1-Aに記載した手順に従って、5-メチルイソチアゾール-3-オールを反応物質として用いて、標題化合物を69%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.32 (d, J=1.0 Hz, 1H), 4.37 (br. s, 2H), 4.17 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 4H), 2.47 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 6H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 342.10 (M+H)⁺, 3.67分 (LCMS方法11).

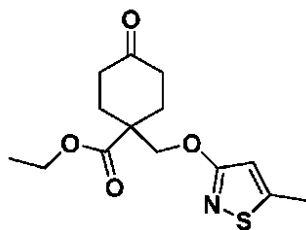
【 0 4 0 2 】

ステップ2. エチル1-(((5-メチルイソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-オキシシクロヘキサン-1-カルボキシレート

【 0 4 0 3 】

【 化 9 6 】

20



【 0 4 0 4 】

一般手順Aのステップ2に記載した手順に従って、エチル8-(((5-メチルイソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を87%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.34 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.59 - 2.45 (m, 4H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3H). LC/MS: m/e 298.05 (M+H)⁺, 2.20分 (LCMS方法8).

30

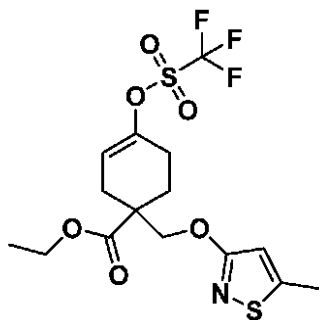
【 0 4 0 5 】

ステップ3. エチル1-(((5-メチルイソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート

【 0 4 0 6 】

【 化 9 7 】

40



【 0 4 0 7 】

一般手順Aのステップ3に記載した手順に従って、エチル1-(((5-メチルイソチアゾール-

50

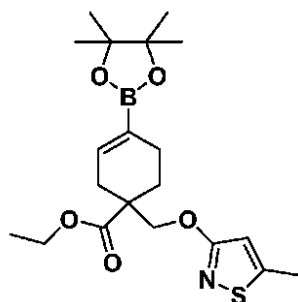
3-イル)オキシ)メチル)-4-オキソシクロヘキサンカルボキシレート)を反応物質として用いて、標題化合物を87%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.31 (s, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 4.43 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.37 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.17 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.79 (dd, J=17.8, 2.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.43 - 2.17 (m, 4H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.3 Hz, 3H). LC/MS: m/e 430.2 (M+H)⁺, 2.20 分.

【0408】

ステップ4. エチル1-(((5-メチルイソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0409】

【化98】



【0410】

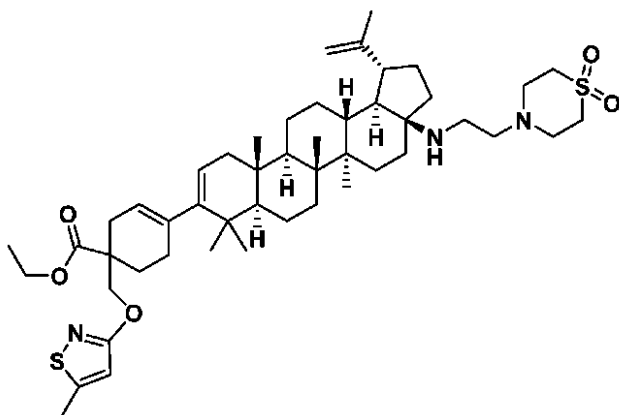
一般手順Aのステップ4に記載した手順に従って、エチル1-(((5-メチルイソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を32%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.51 - 6.45 (m, 1H), 6.26 (d, J=1.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 4.11 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.42 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.22 (d, J=2.0 Hz, 12H), 1.16 (t, J=7.2 Hz, 3H).

【0411】

ステップ5. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((5-メチルイソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0412】

【化99】



【0413】

一般手順Aのステップ5に記載した手順に従って、エチル1-(((5-メチルイソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を43%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.30 (d, J=1.0 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.58 (d, J=1.5 Hz, 2H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 3.13 - 2.96 (m, 8H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.50 - 2.41 (m, 1H), 2.46 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 8H), 2.10 - 1.97 (m, 3H), 1.96 - 1.65 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.64 - 1.37 (m, 7H), 1.37 - 1.23 (m, 6H), 1.20 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.16 - 0.98 (m, 5H), 0.98 - 0.81 (m, 9H). LC/MS: m/e 850.55 (M+H)⁺, 2.99分 (LCMS方法3).

10

【0414】

ステップ6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((5-メチルイソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Aのステップ6に記載した手順に従って、エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((5-メチルイソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、36%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.36 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.30 - 5.10 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.51 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, J=10.0, 3.5 Hz, 1H), 3.39 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.28 - 2.87 (m, 11H), 2.86 - 2.57 (m, 2H), 2.49 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.31 - 1.83 (m, 12H), 1.83 - 1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.67 - 1.23 (m, 13H), 1.16 (s, 3H), 1.13 - 1.02 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (m, 3H), 0.93 (m, 3H), 0.88 (s, 3H). LC/MS: m/e 822.60 (M+H)⁺, 2.83分 (LCMS方法3).

20

【0415】

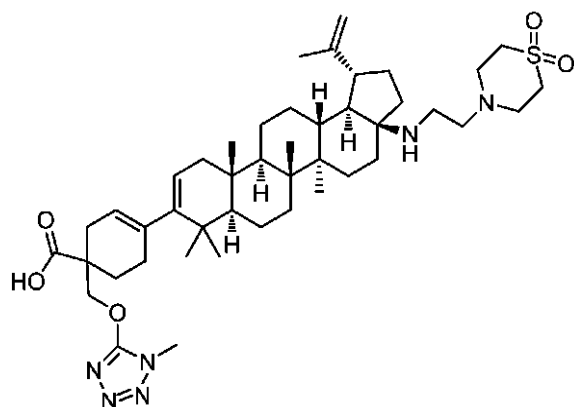
[実施例13]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

30

【0416】

【化100】



40

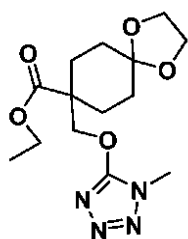
【0417】

ステップ1. エチル8-(((1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

50

【 0 4 1 8 】

【 化 1 0 1 】



【 0 4 1 9 】

10

一般手順Aのステップ1-Aに記載した手順に従って、1-メチル-1H-テトラゾール-5-オールを反応物質として用いて、標題化合物を82%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 4.57 (s, 2H), 4.18 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.97 - 3.92 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 6H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 327.20 (M+H)⁺, 2.15分 (LCMS方法3).

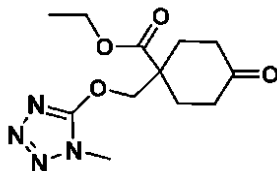
【 0 4 2 0 】

ステップ2. エチル1-(((1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-オキソシクロヘキサン-1-カルボキシレート調製の調製

【 0 4 2 1 】

【 化 1 0 2 】

20



【 0 4 2 2 】

一般手順Aのステップ2に記載した手順に従って、エチル8-(((1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を91%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 4.67 (s, 2H), 4.27 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.61 - 2.36 (m, 6H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.3 Hz, 3H). LC/MS: m/e 283.15 (M+H)⁺, 3.01分 (LCMS方法10).

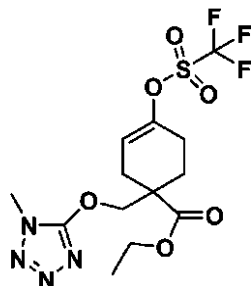
30

【 0 4 2 3 】

ステップ3. エチル1-(((1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【 0 4 2 4 】

【 化 1 0 3 】



40

【 0 4 2 5 】

一般手順Aのステップ3に記載した手順に従って、エチル1-(((1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-オキソシクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を29%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 5.80 - 5.72 (m, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.89 -

50

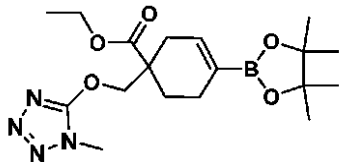
2.81 (m, 1H), 2.50 - 2.23 (m, 4H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H).
LC/MS: m/e 415.25 (M+H)⁺, 2.51分 (LCMS方法3).

【0426】

ステップ4. エチル1-(((1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0427】

【化104】



10

【0428】

一般手順Aのステップ4に記載した手順に従って、エチル1-(((1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を90%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.54 - 6.40 (m, 1H), 4.64 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.34 - 2.11 (m, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.23 (s, 12H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 393.35 (M+H)⁺, 4.06分 (LCMS方法10).

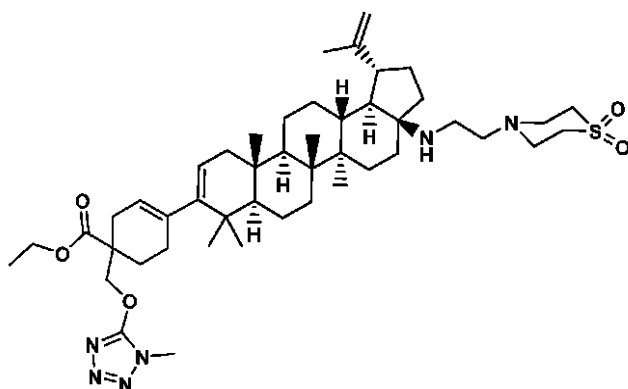
20

【0429】

ステップ5. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0430】

【化105】



30

【0431】

一般手順Aのステップ5に記載した手順に従って、エチル1-(((1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を56%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J=1.3 Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.12 - 2.97 (m, 8H), 2.76 - 2.40 (m, 6H), 2.26 - 0.87 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 - 0.87 (m, 6H), 0.84 (s, 3H). LC/MS: m/e 835.60 (M+H)⁺, 2.82分 (LCMS方法3).

【0432】

40

50

ステップ6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Aのステップ6に記載した手順に従って、エチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートとを反応物質として用いて、74%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.79 - 4.61 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.26 - 2.98 (m, 10H), 2.82 (d, J=9.3 Hz, 4H), 2.76 - 2.55 (m, 1H), 2.33 - 2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.11 - 1.82 (m, 8H), 1.70 (s, 3H), 1.65 - 1.37 (m, 10H), 1.36 - 1.22 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.11 - 1.01 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 1.5H), 0.97 (s, 1.5H), 0.94 (s, 1.5H), 0.93 (s, 1.5H), 0.87 (s, 3H). LC/MS: m/e 807.60 (M+H)⁺, 2.90分 (LCMS方法3).

10

【0433】

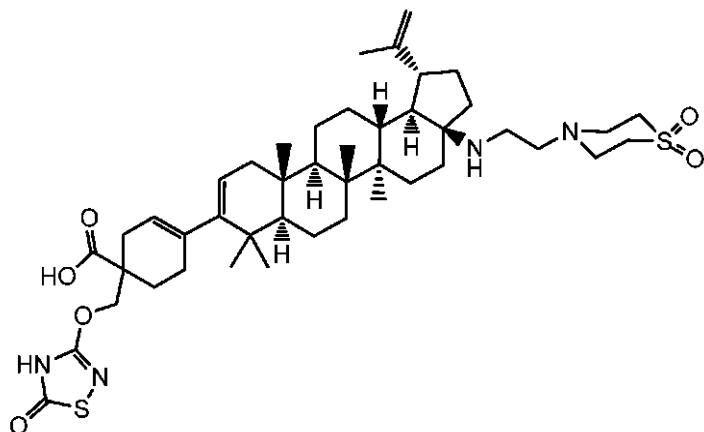
[実施例14]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

20

【0434】

【化106】



30

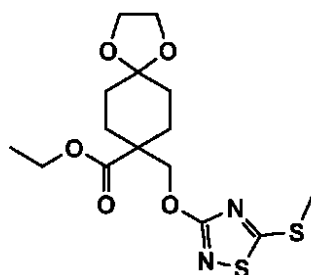
【0435】

ステップ1. エチル8-(((5-(メチルチオ)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

40

【0436】

【化107】



50

【 0 4 3 7 】

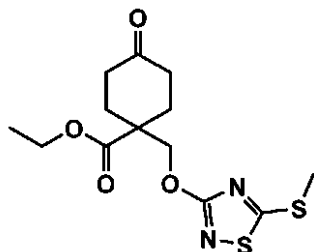
一般手順Aのステップ1-Aに記載した手順に従って、5-(メチルチオ)-1,2,4-チアジアゾール-3-オールを反応物質として用いて、標題化合物を90%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 4.45 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 6H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 375.10 (M+H)⁺, 2.50分 (LCMS方法3).

【 0 4 3 8 】

ステップ2. エチル1-(((5-(メチルチオ)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-オキソシクロヘキサンカルボキシレート

【 0 4 3 9 】

【 化 1 0 8 】



【 0 4 4 0 】

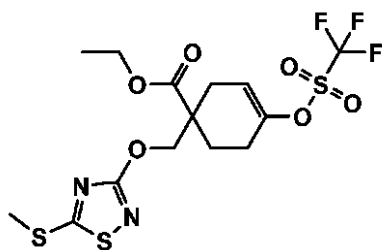
一般手順Aのステップ2に記載した手順に従って、エチル8-(((5-(メチルチオ)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を100%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 4.53 (s, 2H), 4.25 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.58 - 2.48 (m, 4H), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 331.05 (M+H)⁺, 2.32分 (LCMS方法3).

【 0 4 4 1 】

ステップ3. エチル1-(((5-(メチルチオ)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【 0 4 4 2 】

【 化 1 0 9 】



【 0 4 4 3 】

一般手順Aのステップ3に記載した手順に従って、エチル1-(((5-(メチルチオ)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-オキソシクロヘキサンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を55%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 5.74 (td, J=3.1, 1.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.51 - 2.19 (m, 4H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H).

【 0 4 4 4 】

ステップ4. エチル1-(((5-(メチルチオ)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

【 0 4 4 5 】

10

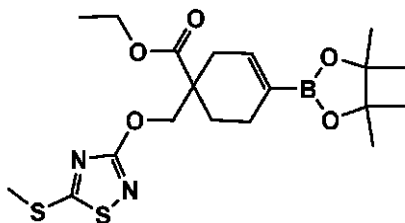
20

30

40

50

【化 1 1 0】



【 0 4 4 6】

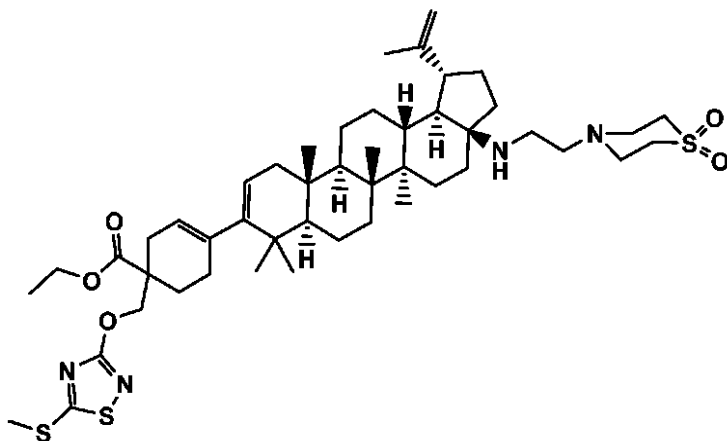
一般手順Aのステップ4に記載した手順に従って7時間、エチル1-(((5-(メチルチオ)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を39%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.50 (dt, J=3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.49 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.11 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.23 (s, 12H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 441.25 (M+H)⁺, 2.92分 (LCMS方法3).

【 0 4 4 7】

ステップ5. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((5-(メチルチオ)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

【 0 4 4 8】

【化 1 1 1】



【 0 4 4 9】

一般手順Aのステップ5に記載した手順に従って90 で4時間、エチル1-(((5-(メチルチオ)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を調製した。LC/MS: m/e 883.55 (M+H)⁺, 3.11分 (LCMS方法3).

【 0 4 5 0】

ステップ6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Aのステップ6に記載した手順に従って、エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-

イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((5-(メチルチオ)-1,2,4-チアゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、10%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 4.80 (s, 1H), 4.76 - 4.69 (m, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 2H), 3.35 - 3.01 (m, 10H), 3.01 - 2.78 (m, 4H), 2.67 - 2.51 (m, 4H), 2.51 - 2.36 (m, 5H), 2.36 - 2.14 (m, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.34 (m, 11H), 1.27 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.13 - 1.03 (m, 4H), 0.94 (s, 3H). LC/MS: m/e 825.50 (M+H)⁺, 2.78分 (LCMS方法3).

【0451】

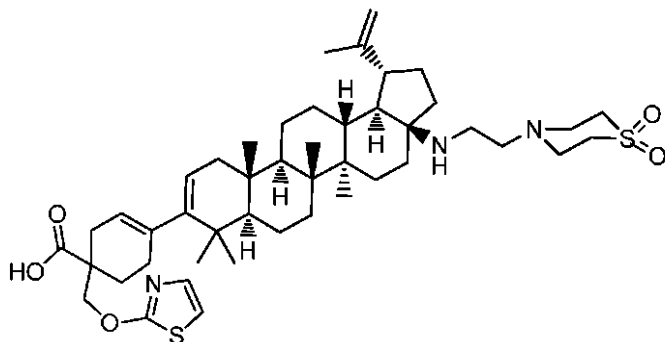
10

[実施例15]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((チアゾール-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【0452】

【化112】



20

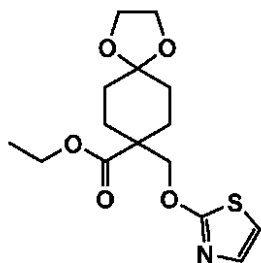
【0453】

ステップ1:エチル8-((チアゾール-2-イルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

30

【0454】

【化113】



40

【0455】

一般手順Aのステップ1-Aに記載した手順に従って、チアゾール-2-オールを反応物質として用いて、標題化合物を35%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.39 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.03 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.09 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 4H), 3.76 (s, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.68 - 1.46 (m, 6H), 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 328.10 (M+H)⁺, 2.09分 (LCMS方法3).

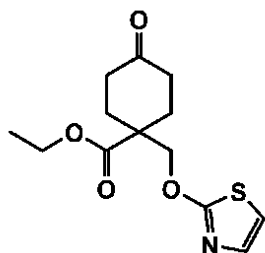
【0456】

ステップ2.エチル4-オキソ-1-((チアゾール-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-1-カルボキシレートの調製

50

【 0 4 5 7 】

【 化 1 1 4 】



10

【 0 4 5 8 】

一般手順Aのステップ2に記載した手順に従って、エチル8-((チアゾール-2-イルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートと反応物質として用いて、標題化合物を80%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.47 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.13 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.28 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.55 - 2.35 (m, 6H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.34 (t, J=7.2 Hz, 3H). MS m/z 284.20 (M+H)⁺, 1.72分 (LCMS方法3).

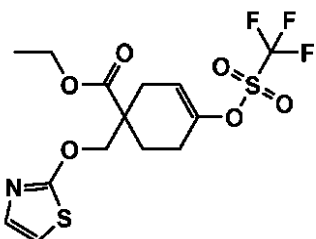
【 0 4 5 9 】

ステップ3.エチル1-((チアゾール-2-イルオキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

20

【 0 4 6 0 】

【 化 1 1 5 】



【 0 4 6 1 】

30

一般手順Aのステップ3に記載した手順に従って、エチル4-オキソ-1-((チアゾール-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレートと反応物質として用いて、標題化合物を22%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.43 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.11 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.73 (td, J=3.4, 1.5 Hz, 1H), 4.16 (qd, J=7.2, 2.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H). MS m/z 416.20 (M+H)⁺, 2.75分 (LCMS方法3).

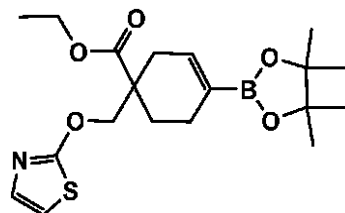
【 0 4 6 2 】

ステップ4.エチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((チアゾール-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

40

【 0 4 6 3 】

【 化 1 1 6 】



【 0 4 6 4 】

一般手順Aのステップ4に記載した手順に従って、エチル1-((チアゾール-2-イルオキシ)

50

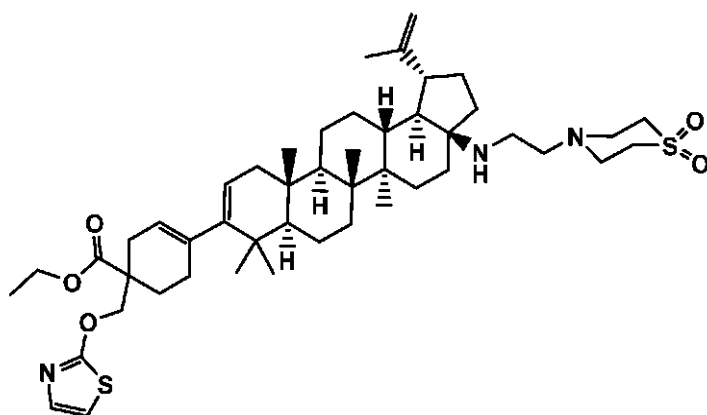
メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を71%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.49 - 6.46 (m, 1H), 6.45 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.06 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.12 (qd, J=7.2, 2.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.31 - 1.99 (m, 4H), 1.60 (ddd, J=13.0, 9.0, 5.6 Hz, 1H), 1.23 (s, 12H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H). MS m/z 394.30 (M+H)⁺, 2.65分 (LCMS方法3).

【 0 4 6 5 】

ステップ5. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((チアゾール-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

【 0 4 6 6 】

【 化 1 1 7 】



【 0 4 6 7 】

一般手順Aのステップ5に記載した手順に従って、(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル トリフルオロメタンスルホネート及びエチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((チアゾール-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を30%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.06 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.30 (br. s., 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.70 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.11 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 8H), 2.74 - 2.42 (m, 6H), 2.22 - 0.85 (m, 27H), 1.67 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 6H), 0.83 (s, 3H). MS m/z 836.65 (M+H)⁺, 2.98分 (LCMS方法3).

【 0 4 6 8 】

ステップ6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((チアゾール-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Aのステップ6に記載した手順に従って、エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((チアゾール-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、68%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.70 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.08 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.42 - 5.28 (m, 1H), 5.20 (dd, J=16.

2, 4.9 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.19 - 4.01 (m, 1H), 4.02 - 3.85 (m, 1H), 3.29 (d, J=15.8 Hz, 1H), 3.24 - 2.95 (m, 7H), 2.85 (d, J=10.8 Hz, 2H), 2.61 (d, J=16.6 Hz, 1H), 2.43 (d, J=15.1 Hz, 1H), 2.31 - 2.12 (m, 8H), 2.12 - 1.85 (m, 6H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.21 (m, 12H), 1.17 (s, 3H), 1.13 - 1.01 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). LC/MS: m/e 808.55 (M+H)⁺, 1.832分 (LCMS方法3).

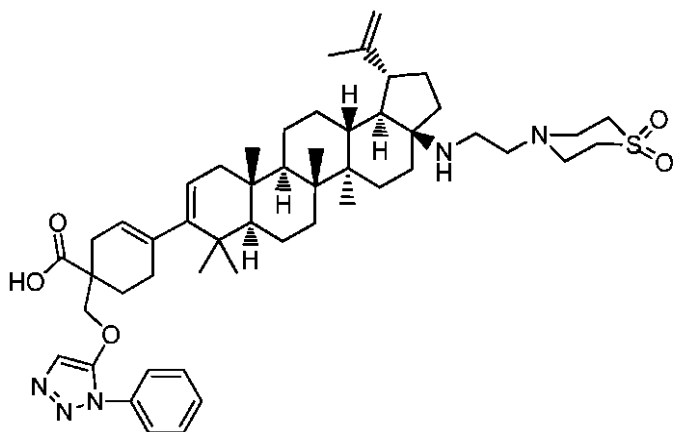
【 0 4 6 9 】

[実施例16]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 4 7 0 】

【 化 1 1 8 】

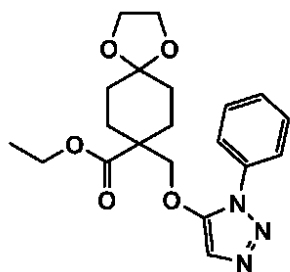


【 0 4 7 1 】

ステップ1. エチル8-(((1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

【 0 4 7 2 】

【 化 1 1 9 】



【 0 4 7 3 】

一般手順Aのステップ1-Aに記載した手順に従って、1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-オールを反応物質として用いて、標題化合物を調製した。この物質は精製することなく次のステップへ進んだ。LC/MS: m/e 388.20 (M+H)⁺, 2.32分 (LCMS方法3)。

【 0 4 7 4 】

ステップ2. エチル4-オキソ-1-(((1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサカルボキシレートの調製

【 0 4 7 5 】

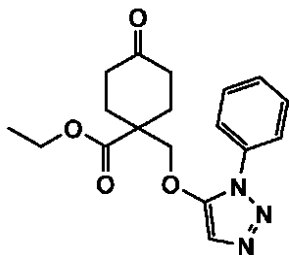
10

20

30

40

【化 1 2 0】



【 0 4 7 6】

一般手順Aのステップ2に記載した手順に従って、エチル8-(((1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を9%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.15 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.53 - 2.42 (m, 4H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.15 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 388.20 (M+H)⁺, 2.32分 (LCMS方法3).

10

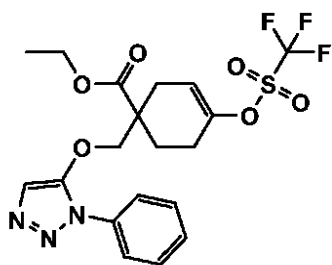
【 0 4 7 7】

ステップ3.エチル1-(((1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

【 0 4 7 8】

【化 1 2 1】

20



【 0 4 7 9】

一般手順Aのステップ3に記載した手順に従って、エチル4-オキソ-1-(((1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を144%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d)

7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.80 - 5.75 (m, 1H), 4.29 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.56 - 2.44 (m, 1H), 2.42 - 2.22 (m, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 476.25 (M+H)⁺, 2.65分 (LCMS方法3).

30

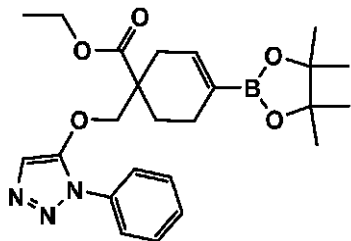
【 0 4 8 0】

ステップ4.エチル1-(((1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

【 0 4 8 1】

40

【化 1 2 2】



【 0 4 8 2】

一般手順Aのステップ4に記載した手順に従って、エチル1-(((1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を91%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.49 (dt, J=3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.19 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.08 (qd, J=7.1, 1.0 Hz, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.28 - 2.05 (m, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.23 (s, 12H), 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 454.35 (M+H)⁺, 2.63分 (LCMS方法3).

10

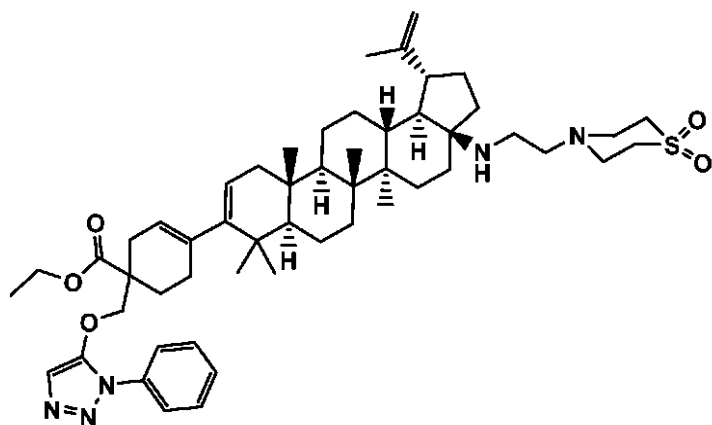
【 0 4 8 3】

ステップ4. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

20

【 0 4 8 4】

【化 1 2 3】



30

【 0 4 8 5】

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Aのステップ5に記載した手順に従って、エチル1-(((1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、58%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.32 (br. s., 1H), 5.15 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.68 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 4.09 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.09 - 2.96 (m, 8H), 2.71 - 2.38 (m, 6H)

40

50

, 2.25 - 0.86 (m, 27H), 1.66 (s, 3H), 1.14 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 - 0.87 (m, 6H), 0.83 (s, 3H).

【 0 4 8 6 】

ステップ6. 一般手順Aのステップ5に記載した手順に従って、エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を20%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.18 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.38 - 4.23 (m, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 8H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.78 - 2.54 (m, 4H), 2.31 - 2.10 (m, 4H), 2.04 - 1.80 (m, 6H), 1.73 (d, J=11.3 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.54 (d, J=17.8 Hz, 3H), 1.49 - 1.35 (m, 6H), 1.35 - 1.15 (m, 5H), 1.11 (s, 3H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.97 - 0.94 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.93 - 0.92 (m, 3H), 0.85 (s, 3H). LC/MS: m/e 868.65 (M+H)⁺, 2.83分 (LCMS方法3).

10

【 0 4 8 7 】

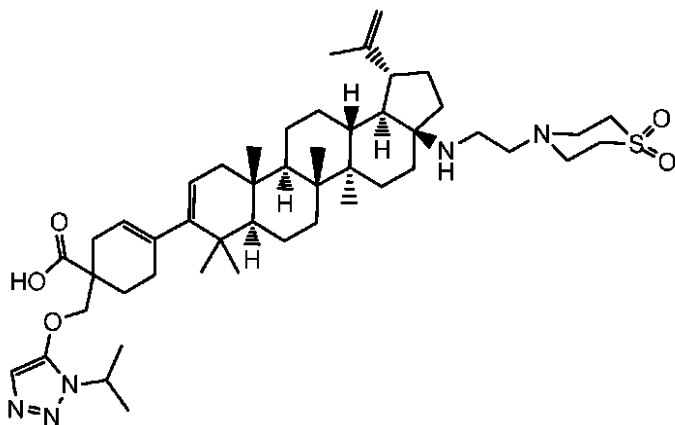
[実施例17]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

20

【 0 4 8 8 】

【 化 1 2 4 】



30

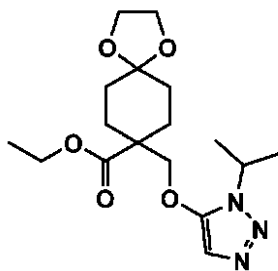
【 0 4 8 9 】

ステップ1. エチル8-(((1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

40

【 0 4 9 0 】

【化 1 2 5】



【 0 4 9 1 】

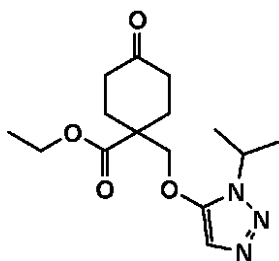
一般手順Aのステップ1-Bに記載した手順に従って105 で、1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-オールを反応物質として用いて、標題化合物を43%の収率で半固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.06 (s, 1H), 4.59 (spt, J=6.8 Hz, 1H), 4.18 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 4H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 6H), 1.51 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS : m/e 354.30 (M+H)⁺, 3.33分 (LCMS方法11).

【 0 4 9 2 】

ステップ2. エチル1-(((1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-オキソシクロヘキサン-1-カルボキシレートの調製

【 0 4 9 3 】

【化 1 2 6】



【 0 4 9 4 】

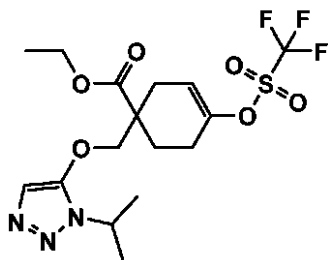
一般手順Aのステップ2に記載した手順に従って、エチル8-(((1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(1)を反応物質として用いて、標題化合物を91%の収率で油として調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.02 (s, 1H), 4.50 (spt, J=6.8 Hz, 1H), 4.17 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.52 - 2.40 (m, 4H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.43 (d, J=7.0 Hz, 6H), 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 354.30 (M+H)⁺, 1.96分 (LCMS方法3).

【 0 4 9 5 】

ステップ3. エチル1-(((1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

【 0 4 9 6 】

【化 1 2 7】



【 0 4 9 7】

10

一般手順Aのステップ3に記載した手順に従って、エチル1-(((1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-オキシシクロヘキサンカルボキシレートとして用いて、標題化合物を97%の収率で油として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.04 (s, 1H), 5.79 - 5.73 (m, 1H), 4.53 (spt, J=6.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 4H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.55 - 2.21 (m, 4H), 1.92 (ddd, J=13.7, 7.9, 6.3 Hz, 1H), 1.47 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, クロロホルム-d) -73.94 (s, 3F). LC/MS: m/e 442.20 (M+H)⁺, 2.64分 (LCMS方法3).

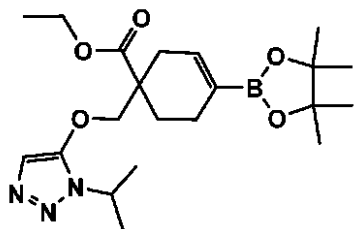
【 0 4 9 8】

ステップ4.エチル1-(((1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

20

【 0 4 9 9】

【化 1 2 8】



30

【 0 5 0 0】

一般手順Aのステップ4に記載した手順に従って、エチル1-(((1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を100%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.02 (s, 1H), 6.48 (dt, J=3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.53 (spt, J=6.8 Hz, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 4H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.28 - 2.05 (m, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.46 (dd, J=6.8, 2.3 Hz, 6H), 1.22 (s, 12H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 420.30 (M+H)⁺, 2.65分 (LCMS方法3).

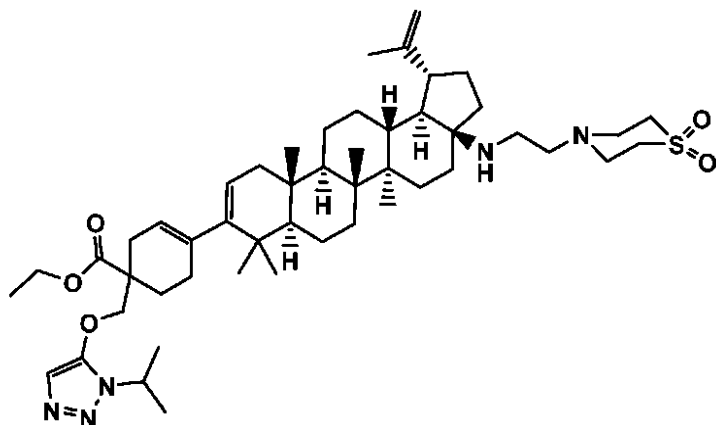
【 0 5 0 1】

40

ステップ5.エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

【 0 5 0 2】

【化 1 2 9】



10

【 0 5 0 3】

一般手順Aのステップ5に記載した手順に従って、エチル1-(((1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートとして用いて、標題化合物を100%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.05 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.16 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.56 (spt, J=6.7 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 4H), 3.11 - 2.93 (m, 8H), 2.71 - 2.36 (m, 6H), 2.30 - 0.86 (m, 27H), 1.66 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.3 Hz, 6H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 - 0.87 (m, 6H), 0.83 (s, 3H). LC/MS: m/e 862.73 (M+H)⁺, 2.35分 (LCMS方法1).

20

【 0 5 0 4】

ステップ6.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Aのステップ6に記載した手順に従って、エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートとして用いて、45%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.12 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.67 - 4.52 (h, J=6.8 Hz, 1H), 4.32 - 4.10 (m, 2H), 3.20 - 2.89 (m, 8H), 2.87 - 2.68 (m, 3H), 2.68 - 2.53 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 1.85 (m, 11H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.71 - 1.65 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.51 (d, J=6.5 Hz, 6H), 1.64 - 1.36 (m, 9H), 1.36 - 1.19 (m, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.07 (br. s., 2H), 1.01 (s, 3H), 0.97 - 0.96 (m, 4H), 0.94 - 0.89 (m, 3H), 0.87 (s, 3H). LC/MS: m/e 834.69 (M+H)⁺, 2.32分 (LCMS方法1).

30

40

【 0 5 0 5】

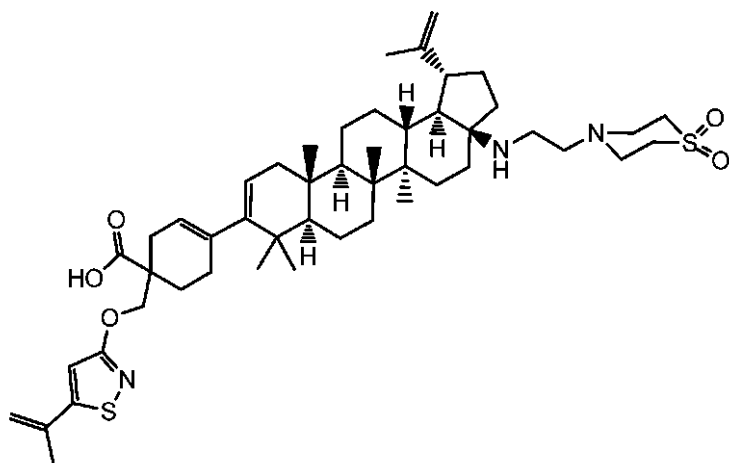
[実施例18]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((5-(プロパ-1-エン-2-イル)イソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 5 0 6】

50

【化 1 3 0】



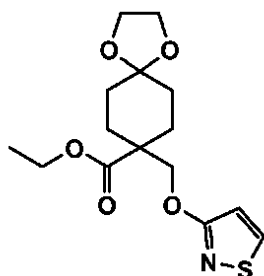
10

【 0 5 0 7】

ステップ1. エチル8-((イソチアゾール-3-イルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

【 0 5 0 8】

【化 1 3 1】



20

【 0 5 0 9】

一般手順Aのステップ1-Aに記載した手順に従って、イソチアゾール-3(2H)-オンを反応物質として用いて、標題化合物を36%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.42 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 4H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 6H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 328.20 (M+H)⁺, 3.59分 (LCMS方法12).

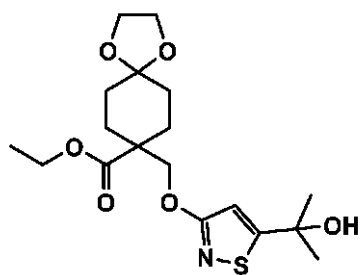
30

【 0 5 1 0】

ステップ2. エチル8-(((5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

【 0 5 1 1】

【化 1 3 2】



40

【 0 5 1 2】

エチル8-((イソチアゾール-3-イルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(100mg、0.305mmol)のTHF(2mL)中溶液に、窒素下-78℃で、LDA(0.305mL、0.611mmol)の2M溶液を加えた。-78℃で20分撹拌した後ニートのプロパン-2-オン(0.045

50

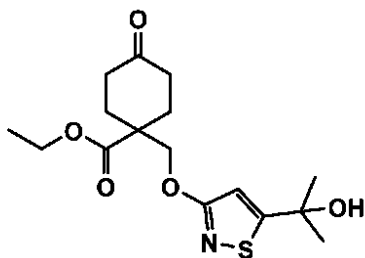
mL、0.611mmol)を加えた。さらに30分-78 で撹拌を続けた。0.5MのHCl中の半飽和(half-saturated)塩化アンモニウムで反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出し、真空中で濃縮した。粗製の混合物を0~45%EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望の生成物を油として得た(83mg、70%)。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.35 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 4H), 2.84 (s, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 6H), 1.58 (s, 6H), 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 386.20 (M+H)⁺, 2.75分 (LCMS方法13)。

【0513】

ステップ3.エチル1-(((5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-オキソシクロヘキサンカルボキシレートの調製

【0514】

【化133】



【0515】

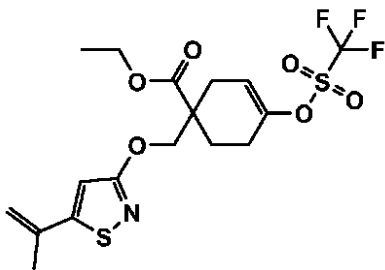
一般手順Aのステップ2に記載した手順に従って、エチル8-(((5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を100%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.36 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.20 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.52 - 2.41 (m, 4H), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.23 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC/MS: m/e 342.15 (M+H)⁺, 2.03分 (LCMS方法3)。

【0516】

ステップ4.エチル1-(((5-(プロパ-1-エン-2-イル)イソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0517】

【化134】



【0518】

一般手順Aのステップ3に記載した手順に従って、エチル1-(((5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-オキソシクロヘキサンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を22%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.50 (s, 1H), 5.76 (td, J=3.3, 1.8 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.47 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.19 (qd, J=7.1, 0.8 Hz, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.53 - 2.22 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 456.10 (M+H)⁺, 2.76分 (LCMS方法3)。

【0519】

10

20

30

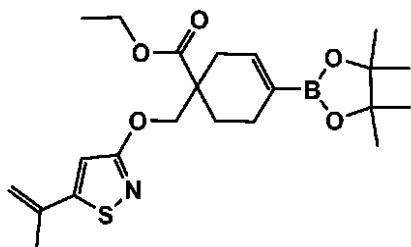
40

50

ステップ5. エチル1-(((5-(プロパ-1-エン-2-イル)イソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0520】

【化135】



10

【0521】

一般手順Aのステップ4に記載した手順に従って、エチル1-(((5-(プロパ-1-エン-2-イル)イソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を78%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.55 - 6.50 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.46 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.01 - 1.80 (m, 2H), 1.26 (s, 12H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 434.20 (M+H)⁺, 2.79分 (LCMS方法3).

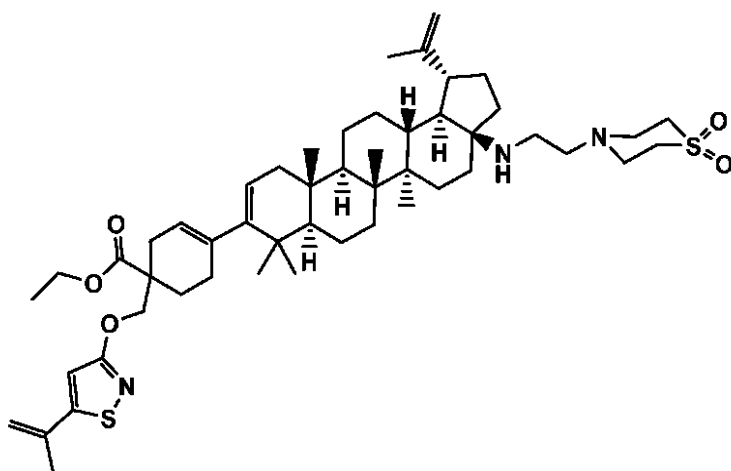
20

【0522】

ステップ6. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((5-(プロパ-1-エン-2-イル)イソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

【0523】

【化136】



30

【0524】

一般手順Aのステップ5に記載した手順に従って、エチル1-(((5-(プロパ-1-エン-2-イル)イソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を42%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.51 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (br. s., 1H), 5.17 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.41 - 2.92 (m, 11H), 2.78 - 2.54 (m, 3H), 2.22 - 0.89 (m, 27H), 2.09 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.2 Hz

40

50

, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 - 0.91 (m, 6H), 0.87 (s, 3H). LC/MS: m/e 876.60 (M+H)⁺, 3.01分 (LCMS方法3).

【 0 5 2 5 】

ステップ7.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((5-(プロパ-1-エン-2-イル)イソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Aのステップ6に記載した手順に従って、エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((5-(プロパ-1-エン-2-イル)イソチアゾール-3-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、56%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.55 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 3.40 (d, J=11.8 Hz, 1H), 3.29 - 2.91 (m, 10H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.34 - 2.09 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 4H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.67 - 1.37 (m, 12H), 1.37 - 1.23 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.13 - 1.03 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 - 0.97 (m, 3H), 0.95 - 0.93 (m, 3H), 0.89 (s, 3H). LC/MS: m/e 848.50 (M+H)⁺, 3.05分 (LCMS方法3).

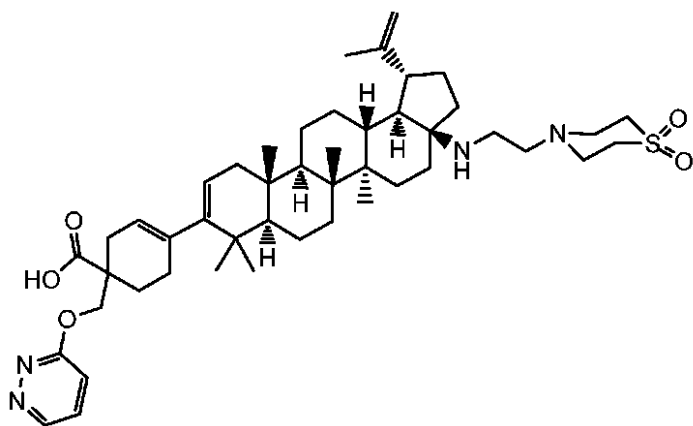
【 0 5 2 6 】

[実施例19]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリダジン-3-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 5 2 7 】

【 化 1 3 7 】

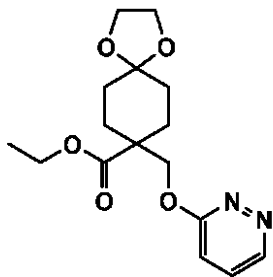


【 0 5 2 8 】

ステップ1.エチル8-((ピリダジン-3-イルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

【 0 5 2 9 】

【化 1 3 8】



【 0 5 3 0】

10

エチル8-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(300mg、1.23mmol)のDMF(6mL)中溶液に0 でカリウムtert-ブトキシド(1.84mL、1.84mmol)を、続いて3-クロロピリダジン(211mg、1.84mmol)を加えた。得られた懸濁液を0 で撹拌した後一晩室温に暖めた。反応混合物を酢酸エチル(10mL)で希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮して粗生成物を得た。LC/MS: m/e 323.20 (M+H)⁺、2.09分(LCMS方法7)。

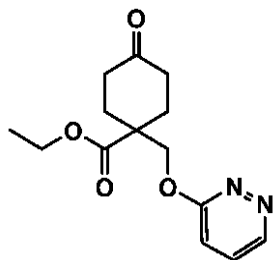
【 0 5 3 1】

ステップ2.エチル4-オキソ-1-((ピリダジン-3-イルオキシ)メチル)シクロヘキサンカルボキシレートの調製

【 0 5 3 2】

20

【化 1 3 9】



【 0 5 3 3】

30

一般手順Aのステップ2に記載した手順に従って、エチル8-((ピリダジン-3-イルオキシ)メチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を70%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.82 (dd, J=4.5, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=9.0, 4.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.9, 1.4 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.21 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.57 - 2.28 (m, 6H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 279.15 (M+H)⁺, 1.71分 (LCMS方法7)。

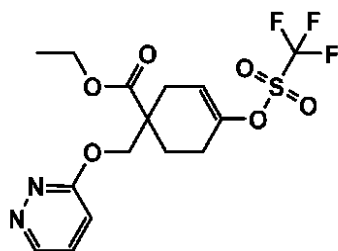
【 0 5 3 4】

ステップ3.エチル1-((ピリダジン-3-イルオキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

【 0 5 3 5】

40

【化 1 4 0】



【 0 5 3 6】

50

一般手順Aのステップ3に記載した手順に従って、エチル4-オキソ-1-((ピリダジン-3-イルオキシ)メチル)シクロヘキサカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を39%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.82 (dd, J=4.5, 1.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=9.0, 4.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=9.0, 1.3 Hz, 1H), 5.75 (td, J=3.1, 1.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.59 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.53 - 2.23 (m, 4H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 411.15 (M+H)⁺, 2.66分 (LCMS方法7).

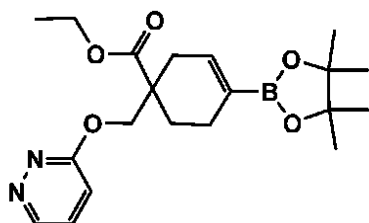
【0537】

ステップ4. エチル1-((ピリダジン-3-イルオキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

10

【0538】

【化141】



【0539】

20

一般手順Aのステップ4に記載した手順に従って、エチル1-((ピリダジン-3-イルオキシ)メチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を43%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.78 (dd, J=4.5, 1.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.9, 4.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=8.9, 1.4 Hz, 1H), 6.49 (dt, J=3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.07 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.27 - 2.08 (m, 3H), 1.98 - 1.80 (m, 2H), 1.21 (s, 12H), 1.21 (t, J=7.3 Hz, 3H). LC/MS: m/e 389.25 (M+H)⁺, 2.74分 (LCMS方法7).

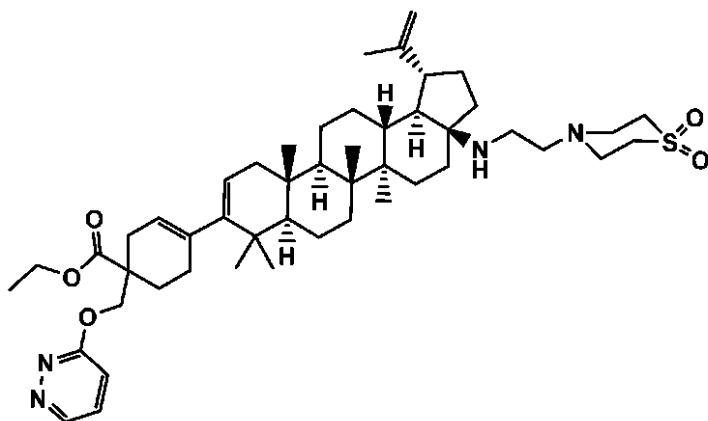
【0540】

ステップ5. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリダジン-3-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

30

【0541】

【化142】



40

【0542】

一般手順Aのステップ5に記載した手順に従って、エチル1-((ピリダジン-3-イルオキシ)

50

メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を調製した。この粗製の物質は精製することなく直接次のステップに使用した。

【0543】

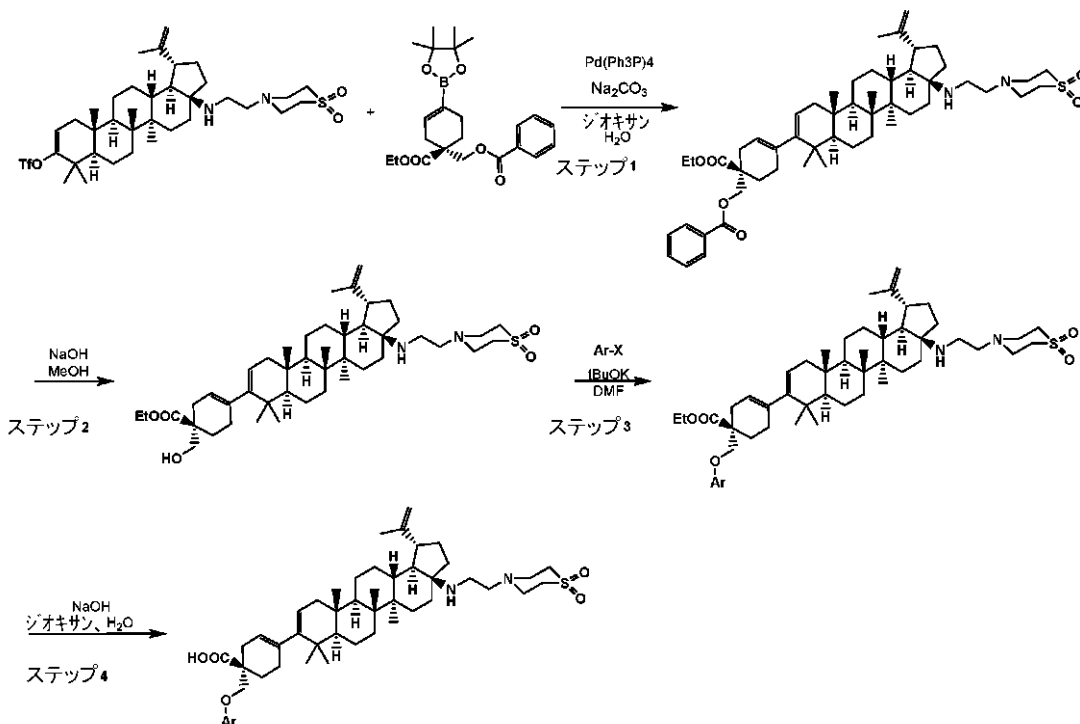
ステップ6.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリダジン-3-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Aのステップ6に記載した手順に従って、エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリダジン-3-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートとして用いて、22%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 9.09 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=9.0, 4.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 2H), 3.39 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.25 - 3.02 (m, 9H), 3.02 - 2.86 (m, 2H), 2.86 - 2.62 (m, 2H), 2.32 - 2.06 (m, 5H), 2.06 - 1.84 (m, 6H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.66 - 1.35 (m, 10H), 1.35 - 1.20 (m, 4H), 1.17 (s, 3H), 1.14 - 1.04 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.97 - 0.95 (m, 3H), 0.92 - 0.91 (m, 3H), 0.87 (s, 3H). LC/MS: m/e 803.48 (M+H)⁺, 2.27分 (LCMS方法1).

【0544】

一般手順B:(R)-置換シクロヘキセンカルボン酸誘導体の調製

【0545】

【化143】



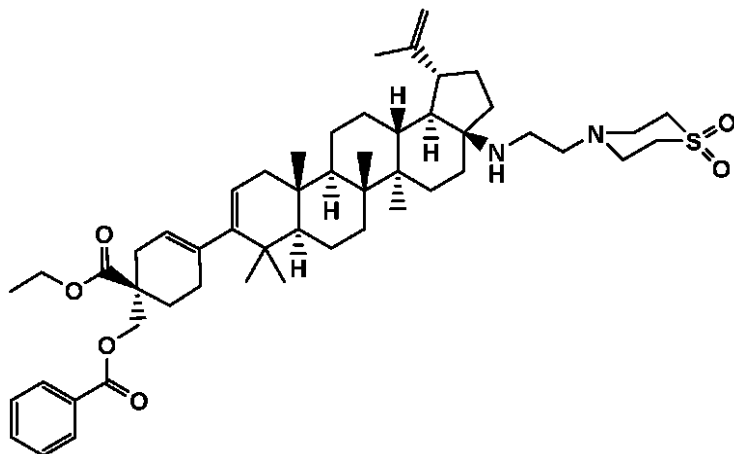
【0546】

ステップ1. ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メ

チルベンゾエートの調製

【 0 5 4 7 】

【 化 1 4 4 】



10

【 0 5 4 8 】

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イルトリフルオロメタンスルホネート(1eq)、(R)-(1-(エトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート(1.2eq)、 Na_2CO_3 (3eq)及び $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.06eq)の、1,4-ジオキサン及び H_2O (4:1)中の混合物を窒素でフラッシュし、密封し、70 で2時間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を0~35%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望の生成物(68%の収率)を固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.01 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 5.36 (br. s., 1H), 5.20 (dd, $J=6.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 2H), 4.18 (qd, $J=7.2, 1.4$ Hz, 2H), 3.13 - 2.98 (m, 8H), 2.73 - 2.43 (m, 6H), 2.27 - 0.89 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.25 - 1.20 (m, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (br. s., 3H), 0.96 (br. s., 3H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). LC/MS m/z 857.65 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 2.43分 (LCMS方法1).

20

30

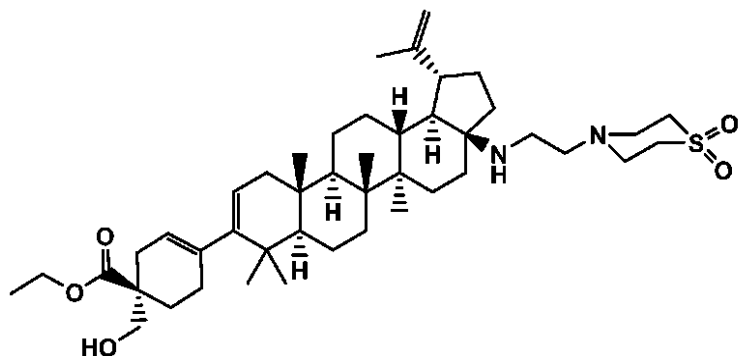
【 0 5 4 9 】

ステップ2. エチル(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【 0 5 5 0 】

40

【化 1 4 5】



10

【 0 5 5 1】

((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート(1eq)及び1NのNaOH(1eq)の、MeOH及びTHF中の懸濁液を室温で2日撹拌した。混合物を1NのHClで中和し、真空中で溶媒を除去した。残渣をCH₂Cl₂中に入れ、H₂Oで、続いてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルで精製して所望の生成物を(85%の収率)固体として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 5.32 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.19 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.69 (br. s., 2H), 3.12 - 2.98 (m, 8H), 2.72 - 2.43 (m, 6H), 2.28 - 0.89 (m, 27H), 1.70 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). LC/MS m/z 753.65 (M+H)⁺, 3.79分 (LCMS方法2).

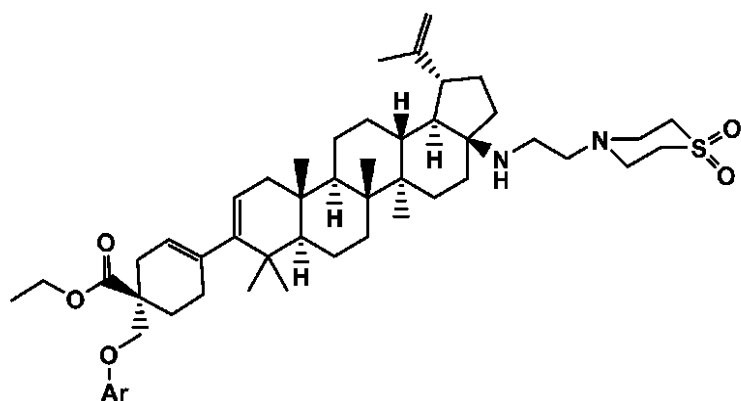
20

【 0 5 5 2】

ステップ3.(R) -メチルエーテルの調製

【 0 5 5 3】

【化 1 4 6】



30

【 0 5 5 4】

エチル(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(1eq)及びAr-X(2eq)のDMF中溶液に、KOtBu(2eq)を0 で加えた。得られた混合物を室温に暖め、一晩撹拌した。反応混合物をEtAcで希釈し、水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮して粗生成物を得、これはさらに精製することなく次のステップに用いた。

40

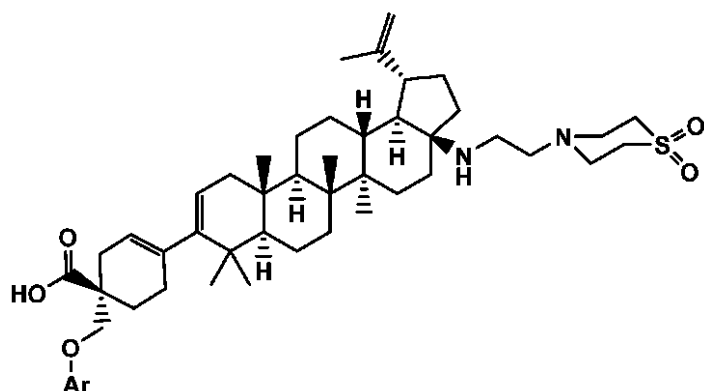
【 0 5 5 5】

ステップ4:(R) -置換シクロヘキセンカルボン酸の調製

50

【 0 5 5 6 】

【 化 1 4 7 】



10

【 0 5 5 7 】

ステップ3の(R) -メチルエーテルの、1,4-ジオキサン、MeOH及び1NのNaOH(2:1:1)中の溶液を50 で撹拌した。反応混合物を逆相分取HPLCで精製して最終生成物を得た。

【 0 5 5 8 】

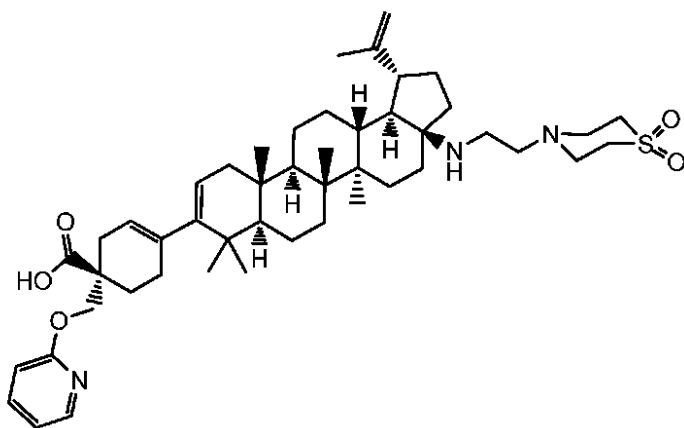
[実施例20]

(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

20

【 0 5 5 9 】

【 化 1 4 8 】



30

【 0 5 6 0 】

ステップ1-2: 一般手順B

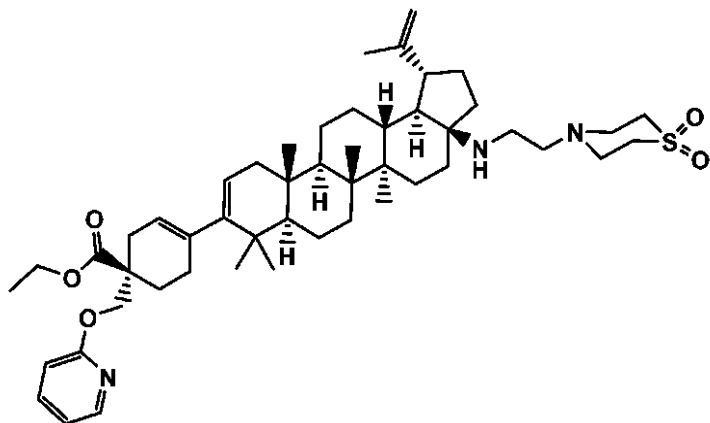
【 0 5 6 1 】

ステップ3. エチル(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

40

【 0 5 6 2 】

【化 1 4 9】



10

【 0 5 6 3】

一般手順Bのステップ3に記載した手順に従って、2-クロロピリジンを用いて、標題化合物を固体として調製した。LC/MS m/z 830.55 ($M+H$)⁺、3.56分(LCMS方法5)。

【 0 5 6 4】

ステップ4. (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Bのステップ4に記載した手順に従って6時間、エチル(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを用いて、41%の収率(2つのステップ)で固体として調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 8.21 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J=8.6, 7.0, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J=7.1, 5.3, 0.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.37 (br. s, 1H), 5.20 (dd, J=6.1, 1.7 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.49 (d, J=9.9 Hz, 1H), 4.45 (d, J=9.9 Hz, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 3.25 - 3.00 (m, 9H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.79 (dt, J=10.9, 5.6 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.28 - 1.86 (m, 11H), 1.76 - 1.07 (m, 16H), 1.70 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). LC/MS m/z 802.45 ($M+H$)⁺、3.34分(LCMS方法5)。

20

30

【 0 5 6 5】

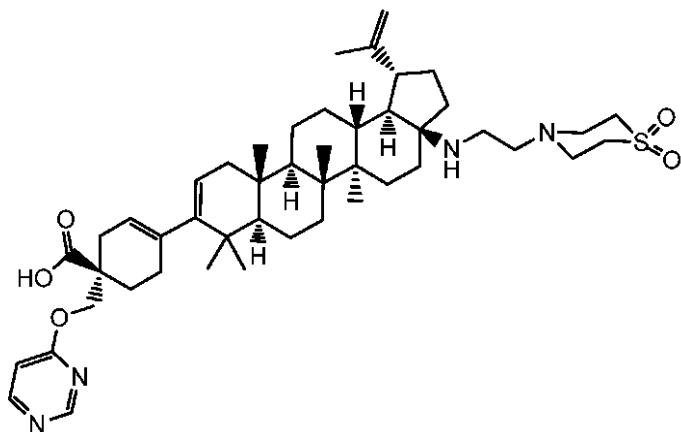
[実施例21]

(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリミジン-4-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

40

【 0 5 6 6】

【化 1 5 0】



10

【 0 5 6 7】

ステップ1-2: 一般手順B

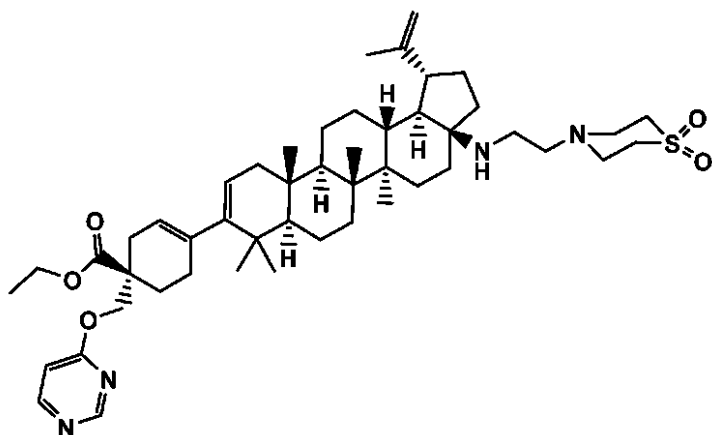
【 0 5 6 8】

ステップ3. エチル(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリミジン-4-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

20

【 0 5 6 9】

【化 1 5 1】



30

【 0 5 7 0】

一般手順Bのステップ3に記載した手順に従って、4-クロロピリミジンを反応物質として用いて、標題化合物を固体として調製した。LC/MS m/z 831.55 ($M+H$)⁺, 3.45分(LCMS方法5)。

【 0 5 7 1】

40

ステップ4. (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリミジン-4-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Bのステップ4に記載した手順に従って4時間、エチル(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリミジン-4-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、31%の収率(2つのステップ)で固体として調製した。¹H NMR (

50

500MHz, クロロホルム-d) 8.95 (s, 1H), 8.57 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=6.3, 0.9 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 3.23 - 3.01 (m, 9H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.80 (dt, J=10.6, 5.6 Hz, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.30 - 1.87 (m, 11H), 1.76 - 1.01 (m, 16H), 1.70 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). LC/MS m/z 725.50 (M+H)⁺, 3.23分 (LCMS方法5).

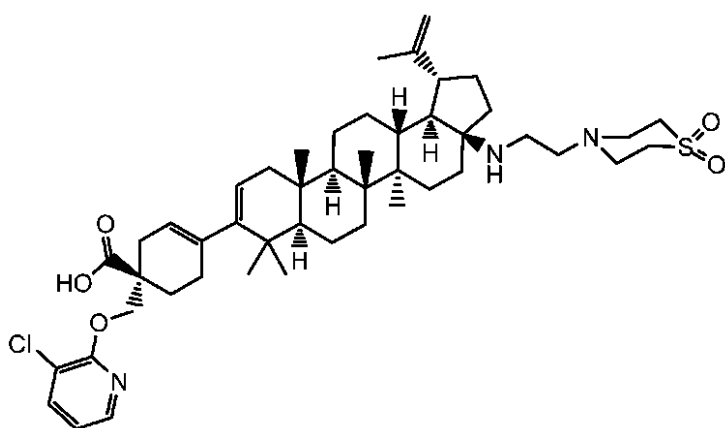
【 0 5 7 2 】

[実施例22]

(R)-1-(((3-クロロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 5 7 3 】

【 化 1 5 2 】



【 0 5 7 4 】

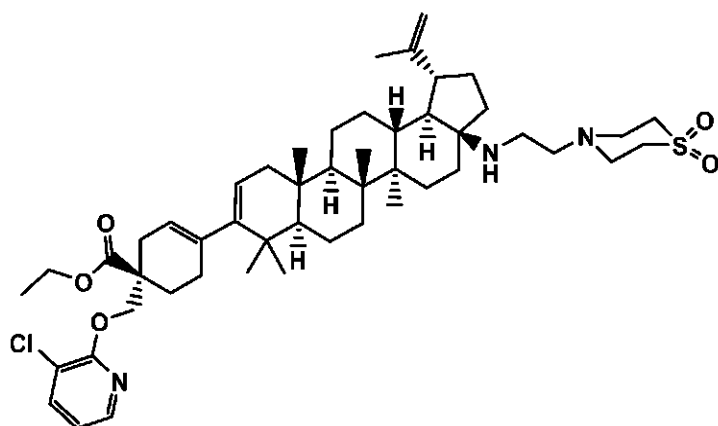
ステップ1-2: 一般手順B

【 0 5 7 5 】

ステップ3. エチル(R)-1-(((3-クロロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【 0 5 7 6 】

【 化 1 5 3 】



【 0 5 7 7 】

一般手順Bのステップ3に記載した手順に従って、2,3-ジクロロピリジンを経験物質として用いて、標題化合物を固体として調製した。LC/MS m/z 864.45 ($M+H$)⁺、3.83分(LCMS方法5)。

【0578】

ステップ4. (R)-1-(((3-クロロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Bのステップ4に記載した手順に従って6時間、エチル(R)-1-(((3-クロロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを経験物質として用いて、69%の収率(2つのステップ)で固体として調製した。¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 8.04 (dd, $J=4.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=7.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J=7.6, 5.0$ Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.54 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.25 - 3.01 (m, 9H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 2.75 (td, $J=10.9, 5.7$ Hz, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.30 - 1.85 (m, 11H), 1.76 - 1.07 (m, 16H), 1.69 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). LC/MS m/z 836.45 ($M+H$)⁺、3.48分 (LCMS方法5).

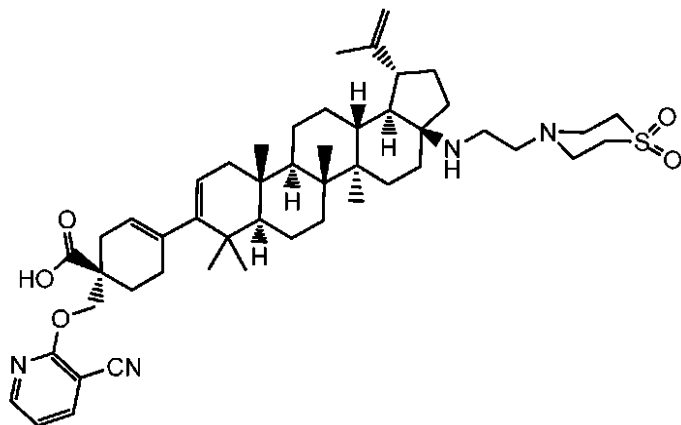
【0579】

[実施例23]

(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【0580】

【化154】



【0581】

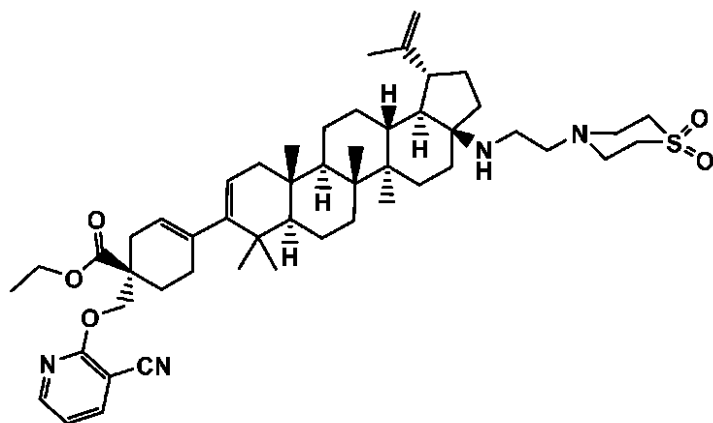
ステップ1-2: 一般手順B

【0582】

ステップ3. エチル(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【 0 5 8 3 】

【 化 1 5 5 】



10

【 0 5 8 4 】

一般手順Bのステップ3に記載した手順に従って、2-フルオロニコチノニトリルを反応物質として用いて、標題化合物を97%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.33 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.57 - 4.53 (m, 2H), 4.18 (qd, J=7.2, 2.6 Hz, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 8H), 2.76 - 2.41 (m, 6H), 2.28 - 0.90 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). LC/MS m/z 855.60 (M+H)⁺, 4.03分 (LCMS方法2).

20

【 0 5 8 5 】

ステップ4. (R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Bのステップ3に記載した手順に従って室温で2日、エチル(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートとして用いて、67%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 8.37 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.22 (dd, J=6.0, 1.5 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.76 (t, J=1.5 Hz, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 2H), 3.27 - 3.07 (m, 11 H), 2.91 (ddd, J=14.4, 10.0, 4.6 Hz, 1H), 2.79 - 2.61 (m, 2H), 2.32 - 1.09 (m, 27H), 1.77 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). LC/MS m/z 827.60 (M+H)⁺, 3.70分 (LCMS方法2).

30

40

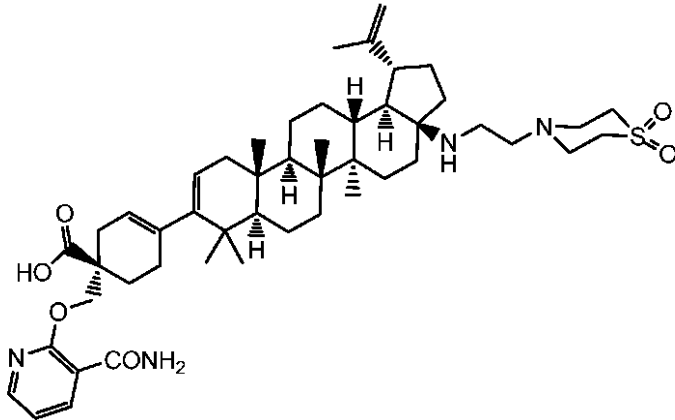
【 0 5 8 6 】

【実施例24】

(R)-1-(((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 5 8 7 】

【化 1 5 6】



10

【 0 5 8 8】

標題化合物はエチル(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製のステップ4中に形成された副生物であった。この物質は14%の収率で固体として単離した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 8 20
 .40 (dd, J=7.8, 2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=7.7, 4.9 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.64 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.28 - 3.03 (m, 11H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.84 - 2.68 (m, 2H), 2.37 - 1.06 (m, 27H), 1.75 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). LC/MS m/z 845.60 (M +H)⁺, 3.66分 (LCMS方法2).

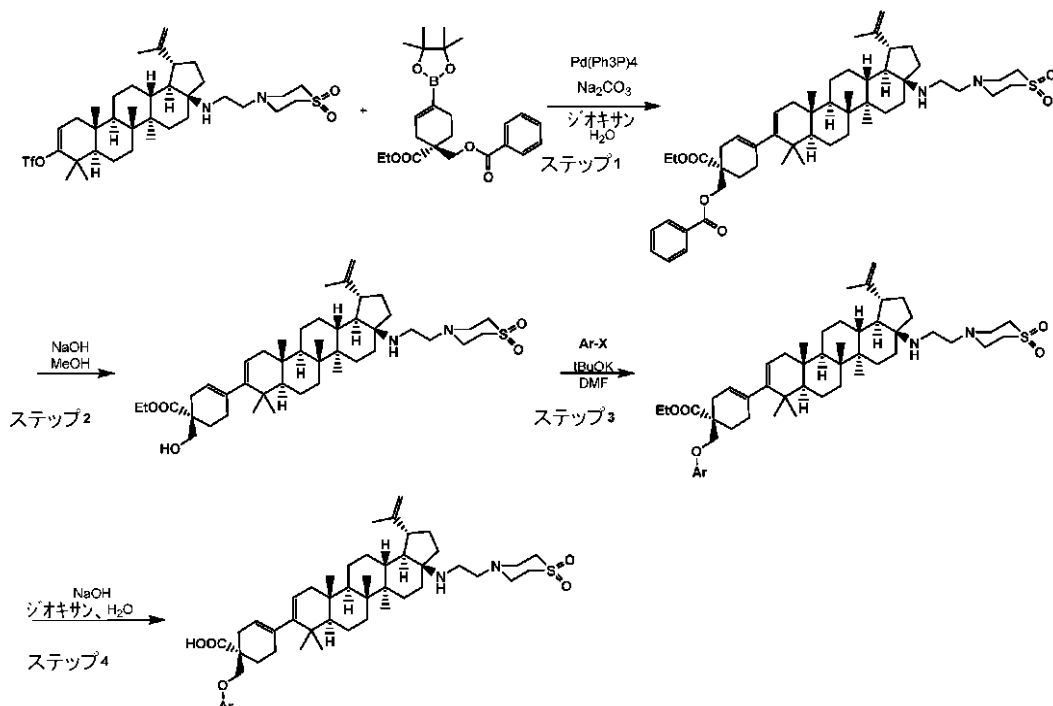
【 0 5 8 9】

一般手順C: (S) -置換シクロヘキセンカルボン酸誘導体の調製

【 0 5 9 0】

【化 1 5 7】

30



40

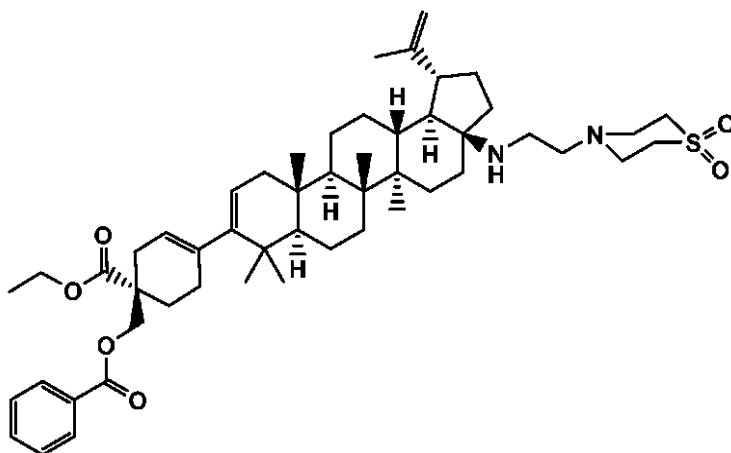
【 0 5 9 1】

50

ステップ1. ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエートの調製

【0592】

【化158】



【0593】

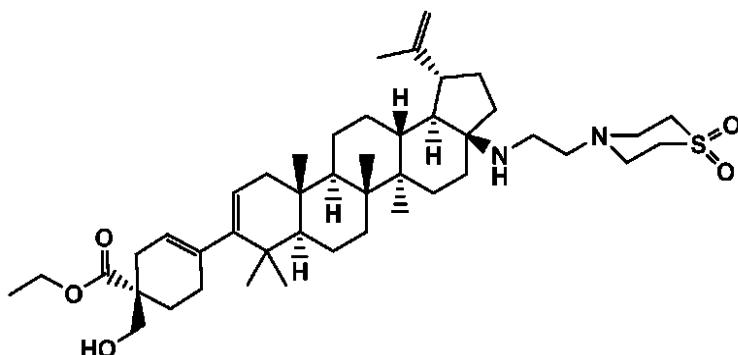
一般手順Bのステップ1に記載した手順に従って、(R)-(1-(エトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエートの代わりに(S)-(1-(エトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエートを反応物質として用いて、標題化合物を86%の収率で固体として調製した。LC/MS m/z 857.50 ($M+H$)⁺, 3.055分 (LCMS方法3). ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.07 - 7.90 (m, 2H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 5.37 (br. s., 1H), 5.21 (dd, $J=6.0$, 1.8 Hz, 1H), 4.72 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 8H), 2.78 - 2.53 (m, 5H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 2.22 - 0.80 (m, 29H).

【0594】

ステップ2. エチル(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート

【0595】

【化159】



【0596】

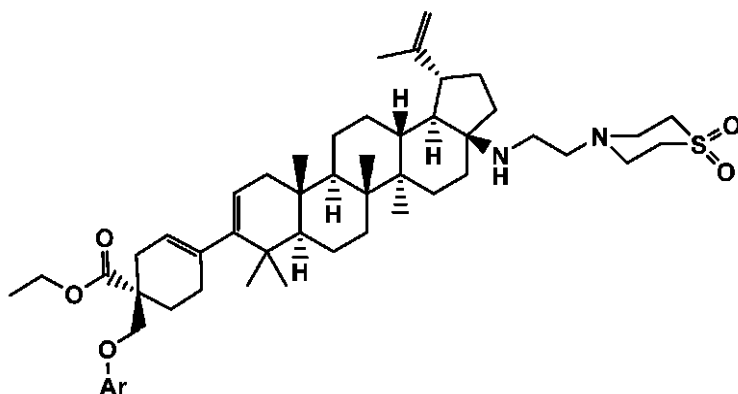
一般手順Bのステップ2に記載した手順に従って、((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエートの代わりに((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエートを反応物質として用いて、標題化合物を94%の収率で固体として調製した。LC/MS m/z 753.55 ($M+H$)⁺, 2.75 4分 (LCMS方法3). ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 5.30 (s, 1H), 5.16 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.28 - 2.65 (m, 13H), 2.54 (d, J=16.1 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 2.23 - 0.78 (m, 30H).

【0597】

ステップ3. エチル(S)-1-((アリアルオキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート

【0598】

【化160】



【0599】

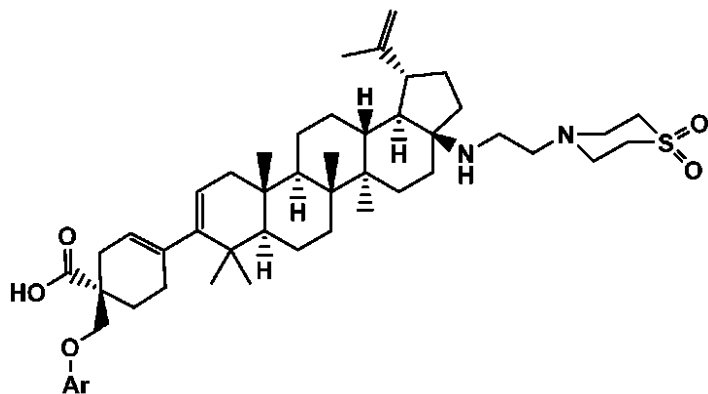
エチル(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(1eq)のDMF中溶液に、-78℃でKOtBu(2eq)を加えた。得られた混合物を20分撹拌した後Ar-X(2eq)を加えた。次いで反応を室温に暖め、一晚撹拌した。反応混合物をEtAcで希釈し、水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮して粗生成物を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用したか、又は酢酸エチル/ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

【0600】

ステップ4. (S)-1-((アリアルオキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【0601】

【化 1 6 1】



10

【 0 6 0 2】

ステップ3のエチル(S)-1-((アリールオキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート、1,4-ジオキサン、MeOH及び1NのNaOH(2:1:1)中の溶液を50℃で2-18時間撹拌した。その後反応混合物を逆相分取HPLCで精製して最終生成物を得た。

【 0 6 0 3】

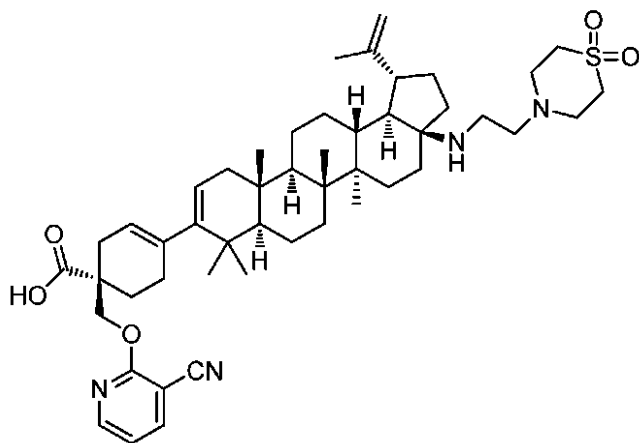
20

[実施例25]

(S)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 6 0 4】

【化 1 6 2】



30

40

【 0 6 0 5】

ステップ1-2: 一般手順Cのステップ1-2

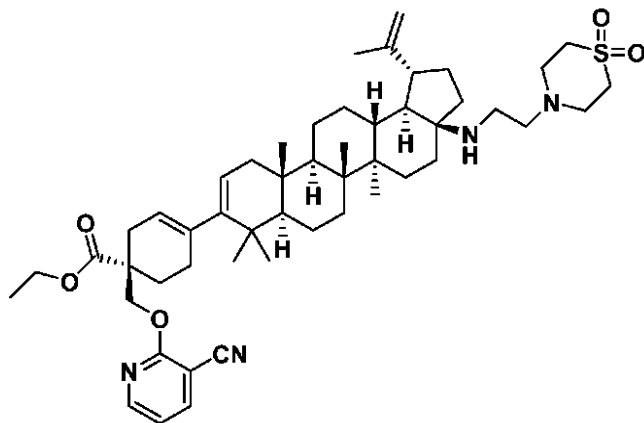
【 0 6 0 6】

ステップ3. エチル(S)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【 0 6 0 7】

50

【化 1 6 3】



10

【 0 6 0 8】

一般手順Cのステップ3に記載した手順に従って、2-クロロニコチノニトリルを反応物質として用いて、標題化合物を固体として調製。LC/MS m/z 855.50 ($M+H$)⁺、3.004分(LCMS方法3)。

【 0 6 0 9】

ステップ4. (S)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Cのステップ4に記載した手順に従って7時間、エチル(S)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートとして用いて、29%の収率で(2つのステップにわたって)固体として調製した。LC/MS: m/e 827.50 ($M+H$)⁺、3.393分(LCMS方法7)。¹H NMR (400MHz, メタノール- d_4) 8.40 (dd, $J=5.1, 1.9$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=7.5, 5.0$ Hz, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.25 - 5.21 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.62 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 8H), 3.16 - 3.12 (m, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.80 (td, $J=11.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 2.01 (m, 8H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.72 - 1.44 (m, 10H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.27 - 1.09 (m, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

20

30

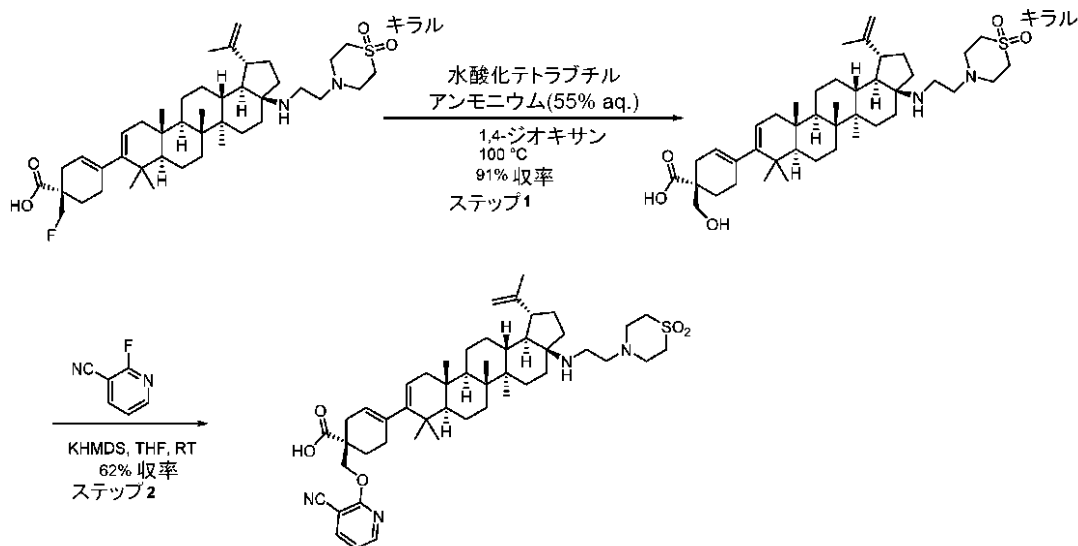
【 0 6 1 0】

或いは、実施例28は次の手順を使用して調製することができる。

【 0 6 1 1】

40

【化 1 6 4】



【 0 6 1 2】

ステップ1: (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸HClの調製。

国際公開第2015157483号に記載されているようにして調製した(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(フルオロメチル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸(4.08g、5.61mmol)の1,4-ジオキサン(50.0mL)中の懸濁液を含有するフラスコに、水酸化テトラブチルアンモニウム(水中55%)(26.5g、56.1mmol)を加えた。フラスコを還流冷却器に取り付け、油浴中で100 に加熱した。8.5日加熱した後、LC/MSは反応が完了していることを示した。混合物をrtに冷却し、目盛り添加漏斗に移した。添加漏斗中に放置したところ、2つの明瞭な層が形成された。生成物を含有する底層を漏斗の目盛に基づいて折半した。物質の半分を1NのHClを加えることによって酸性にした。生成した固体をろ過によって集め、水で洗浄した。その後固体をエーテルと共にすりつぶし、ろ過により集めた。次に固体をエーテルで洗浄し、ろ紙上で乾燥させた。標題生成物を白色の固体(1.95g、2.56mmol、45.6%収率、混合物の半分として計算すると91%)として単離した。LCMS: m/e 725.4 (M+H)⁺、1.15分(方法16)。

【 0 6 1 3】

ステップ2. (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸HCl(1.95g、2.56mmol)のTHF(30mL)中懸濁液にKHMDS(THF中0.91M)(9.0mL、8.19mmol)を加えた。混合物を5分撹拌した後、2-フルオロニコチノニトリル(1.0g、8.19mmol)を加えた。2.5時間後アリコートを取り出した。LC/MSは反応が完了していることを示した。反応混合物を1NのHCl(30mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(3×75mL)で抽出した。有機層を飽和NaCl水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤をろ過により除去した。乾燥剤は十分にもろ過されなかったため、室温で放置するうちに固体が沈殿するようであり、したがって固体のフィルターケーキを酢酸エチルと共に、次いでジクロロメタンと共に撹拌した後再度ろ過した。合わせたろ液を減圧下で濃縮した。残渣をエーテルと共にすりつぶし、生成した固体をろ過により集め、エーテルで洗浄した。残渣をメタノールに溶解し、275g Isco

10

20

30

40

50

Redisep gold C18カラム及び20%B-80%Aから100%Bの勾配を用いる逆相クロマトグラフィーによって精製した。ここで、Aは90%水、10%アセトニトリルで、0.1%のTFAバッファーを含み、Bは10%水、90%アセトニトリルで、0.1%のTFAバッファーを含んでいた。生成物を含有するフラクションを合わせ、減圧下で濃縮して、(S)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(1.50g、1.59mmol、62%)を白色の固体として得た。LCMS: m/e 827.4 (M+H)⁺、1.32分(方法16)。

【0614】

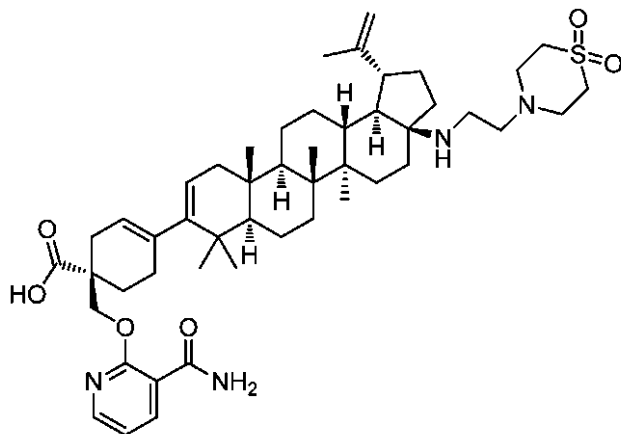
10

[実施例26]

(S)-1-(((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【0615】

【化165】



20

30

【0616】

一般手順Cのステップ4に記載した手順に従って7時間、エチル(S)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートと反応物質として用いて、標題化合物を副生物として7%の収率で(2つのステップにわたって)固体として調製した。LC/MS: m/e 845.55 (M+H-H₂O)⁺、3.349分(LCMS方法7)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.42 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.40 (br. s., 1H), 5.24 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.86 (br. s., 1H), 4.76 (s, 1H), 4.66 - 4.62 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.57 - 4.53 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 7H), 3.12 (d, J=17.3 Hz, 3H), 2.96 - 2.92 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 5H), 2.12 - 2.00 (m, 3H), 1.92 - 1.67 (m, 6H), 1.78 (s, 3H), 1.67 - 1.41 (m, 10H), 1.26 - 1.06 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

40

【0617】

[実施例27]

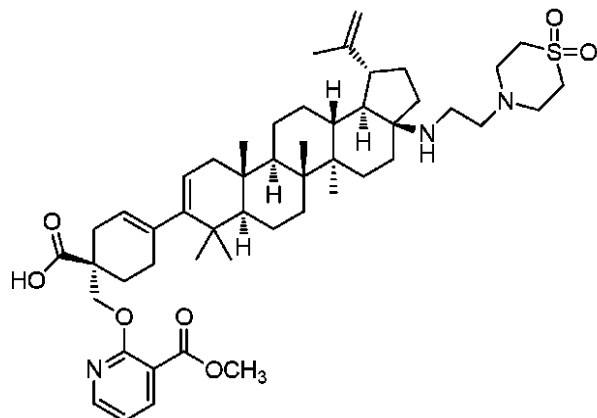
(R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ク

50

リセン-9-イル)-1-((3-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 6 1 8 】

【 化 1 6 6 】



10

【 0 6 1 9 】

一般手順Bのステップ4に記載した手順に従って15時間、エチル(R)-1-((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を副生物として0.6%の収率で(2つのステップにわたって)固体として調製した。LC/MS: m/e 860.65 (M+H)⁺, 2.93分 (LCMS方法7). ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 8.30 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.25 - 5.21 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.30 - 3.17 (m, 8H), 3.16 - 3.07 (m, 3H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.81 (td, J=11.0, 5.4 Hz, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.36 - 2.00 (m, 9H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.75 - 1.34 (m, 12H), 1.26 - 1.09 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

20

30

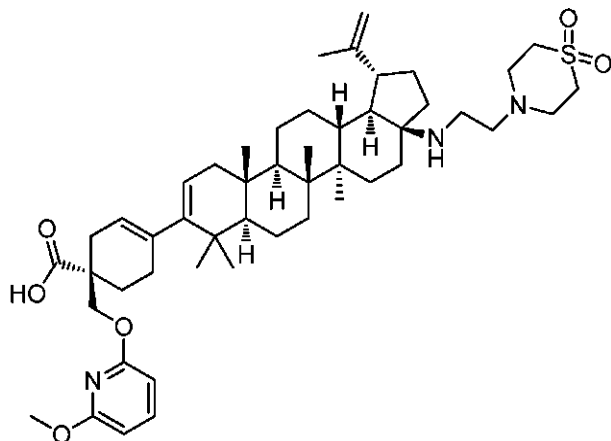
【 0 6 2 0 】

[実施例28]

(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 6 2 1 】

【化 1 6 7】



10

【 0 6 2 2】

ステップ1-2: 一般手順Cのステップ1-2

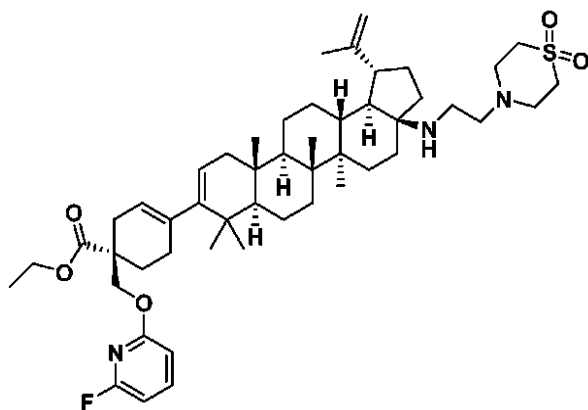
【 0 6 2 3】

ステップ3. エチル(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

20

【 0 6 2 4】

【化 1 6 8】



30

【 0 6 2 5】

一般手順Cのステップ3に記載した手順に従って、2,6-ジフルオロピリジンを反応物質として用いて、標題化合物を固体として調製した。LC/MS m/z 848.50 ($M+H$)⁺、3.031分(LCM S方法3)。

40

【 0 6 2 6】

ステップ4. (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Cのステップ4に記載した手順に従って15時間、エチル(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-

50

エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、3.7%の収率で(2つのステップにわたって)固体として調製した。LC/MS: m/e 832.50 ($M+H$)⁺, 3.267分 (LCMS方法7)。¹H NMR (500MHz, メタノール- d_4) 7.54 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.29 - 5.15 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.485 - 4.345 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.30 - 3.17 (m, 8H), 3.17 - 3.07 (m, 3H), 2.94 (ddd, $J=14.5, 10.2, 4.7$ Hz, 1H), 2.78 (td, $J=11.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.30 (d, $J=18.2$ Hz, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.96 - 1.66 (m, 8H), 1.78 (s, 3H), 1.66 - 1.43 (m, 10H), 1.43 - 1.29 (m, 2H), 1.29 - 1.09 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

10

【 0 6 2 7 】

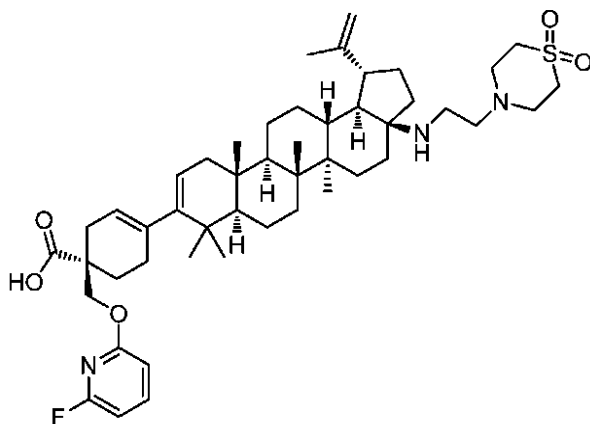
[実施例29]

(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 6 2 8 】

【 化 1 6 9 】

20



30

【 0 6 2 9 】

一般手順Cのステップ4に記載した手順に従って7時間、エチル(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を69.8%の収率(2つのステップ)で固体として調製した。LC/MS: m/e 820.45 ($M+H$)⁺, 3.136分 (LCMS方法7)。¹H NMR (500MHz, アセトン- d_6) 7.85 (q, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=8.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J=7.8, 2.3$ Hz, 1H), 5.42 - 5.35 (m, 1H), 5.23 (dd, $J=6.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.43 - 3.24 (m, 8H), 3.23 - 3.12 (m, 5H), 3.12 - 3.05 (m, 3H), 3.02 (td, $J=10.8, 5.7$ Hz, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.38 - 2.16 (m, 4H), 2.17 - 2.01 (m, 3H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.84 - 1.68 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.64 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 1.61 - 1.42 (m, 8H), 1.40 - 1.22 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.23 - 1.11 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

40

【 0 6 3 0 】

[実施例30]

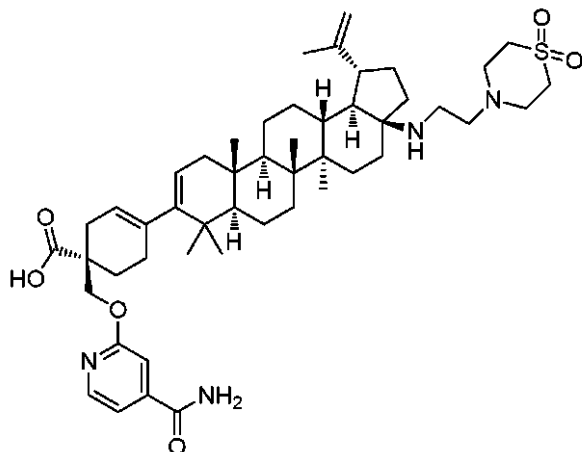
(S)-1-(((4-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11a

50

S, 11bR, 13aR, 13bR) -3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 6 3 1 】

【 化 1 7 0 】



10

【 0 6 3 2 】

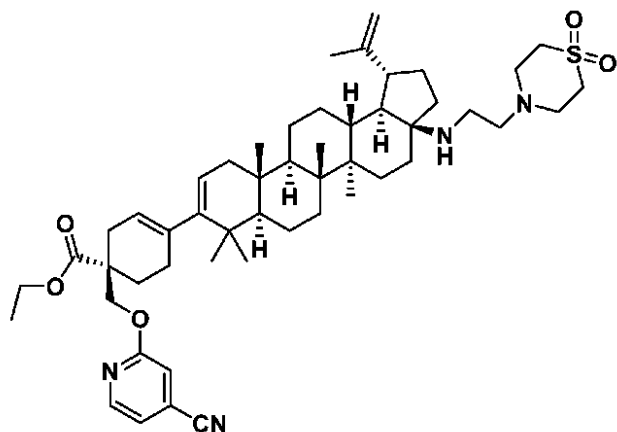
ステップ1-2: 一般手順Cのステップ1-2

【 0 6 3 3 】

ステップ3. エチル(S)-1-(((4-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【 0 6 3 4 】

【 化 1 7 1 】



30

【 0 6 3 5 】

一般手順Cのステップ3に記載した手順に従って、2-フルオロイソニコチンニトリルを反応物質として用いて、標題化合物を固体として調製した。LC/MS m/z 855.50 (M+H)⁺、3.048分(LCMS方法3)。

【 0 6 3 6 】

ステップ4. (S)-1-(((4-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロ

50

ヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Cのステップ4に記載した手順に従って7時間、エチル(S)-1-(((4-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、30.5%の収率で(2つのステップにわたって)固体として調製した。LC/MS: m/e 845.55 (M+H)⁺, 3.048分 (LCMS方法7)。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.02 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.16 (br. s., 1H), 5.00 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.58 (br. s., 1H), 4.48 (br. s., 1H), 4.35 - 4.18 (m, 2H), 3.25 - 2.65 (m, 18H), 2.47 (d, J=17.1 Hz, 1H), 2.14 - 1.64 (m, 10H), 1.52 - 1.48 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 - 1.03 (m, 10H), 0.98 (s, 3H), 0.88 - 0.84 (m, 2H), 0.86 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

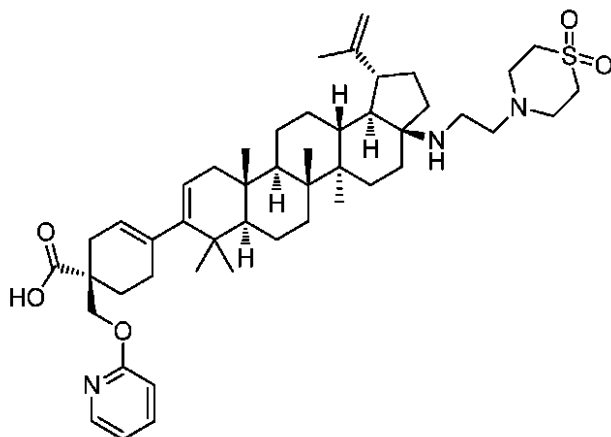
【0637】

[実施例31]

(S)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【0638】

【化172】



【0639】

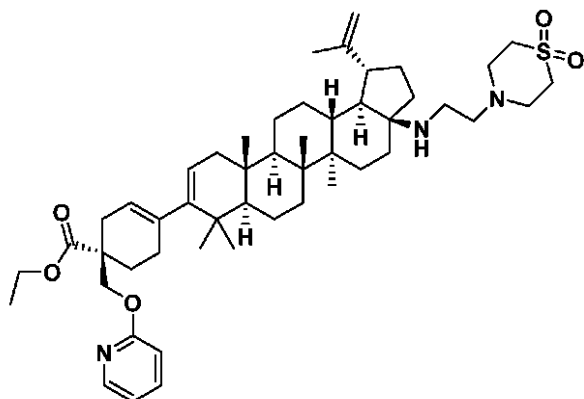
ステップ1-2: 一般手順Cのステップ1-2

【0640】

ステップ3. エチル(S)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0641】

【化 1 7 3】



10

【 0 6 4 2】

一般手順Cのステップ3に記載した手順に従って、2-ブロモピリジンを用いて、標題化合物を固体として調製した。LC/MS m/z $M+1=830.55$ 。2.822分(LCMS方法3)。

【 0 6 4 3】

ステップ4. (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Cのステップ4に記載した手順に従って7時間、エチル(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを用いて、22.9%の収率で(2つのステップにわたって)固体として調製した。LC/MS: m/e 802.45 ($M+H$)⁺, 2.824分(LCMS方法3)。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d)

20

8.21 (dd, $J=5.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J=8.6, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.97 (td, $J=6.2, 0.9$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.51 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.25 - 3.10 (m, 7H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 2.82 (dt, $J=10.9, 5.6$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.35 - 2.13 (m, 4H), 2.13 - 1.88 (m, 7H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.66 - 1.26 (m, 13H), 1.18 (s, 3H), 1.13 - 1.03 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

30

【 0 6 4 4】

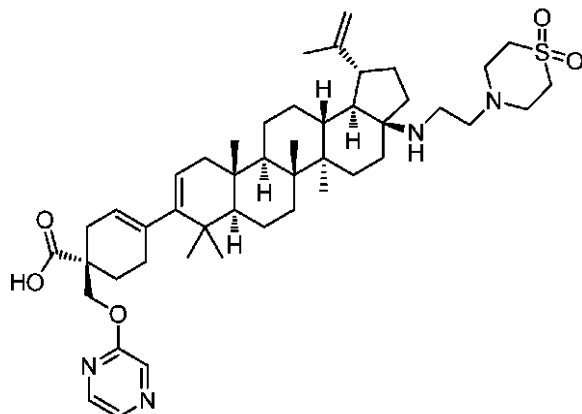
[実施例32]

(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピラジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

40

【 0 6 4 5】

【化 1 7 4】



10

【 0 6 4 6】

ステップ1-2: 一般手順Cのステップ1-2

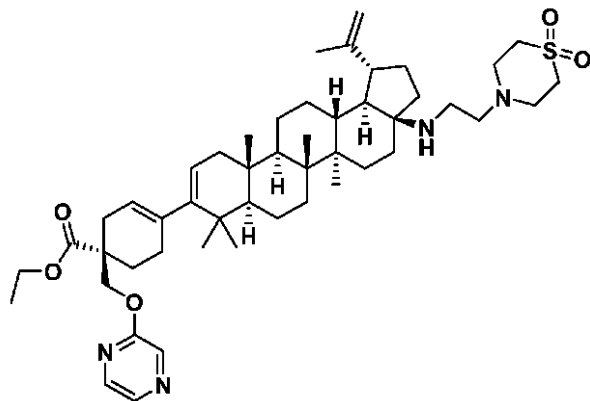
【 0 6 4 7】

ステップ3. エチル(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピラジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

20

【 0 6 4 8】

【化 1 7 5】



30

【 0 6 4 9】

一般手順Cのステップ3に記載した手順に従って、2-フルオロピラジンを反応物質として用いて、標題化合物を固体として調製した。LC/MS m/z $M+1=831.55$. 2.922分(LCMS方法3)。

【 0 6 5 0】

ステップ4. (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピラジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Cのステップ4に記載した手順に従って9時間、エチル(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピラジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、77.0%の収率で(2つのステップにわたって)固体として調製した。LC/MS: m/e 803.42 ($M+H$)⁺, 2.38分(LCMS方法1). ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d)

40

50

8.27 (br. s., 2H), 8.17 (br. s., 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.22 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.62 - 4.48 (dd, J=10.5, 17.3 Hz, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 3.30 - 2.89 (m, 11H), 2.84 - 2.64 (m, 2H), 2.38 - 1.83 (m, 11H), 1.83 - 1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.68 - 1.37 (m, 10H), 1.38 - 1.22 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.13 - 1.03 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

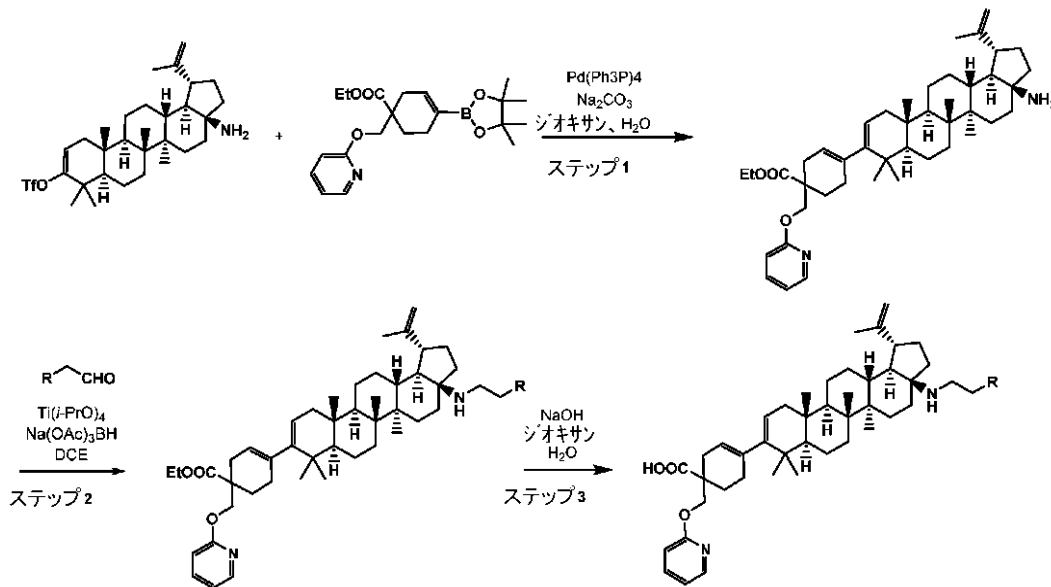
【 0 6 5 1 】

一般手順D: -ピリジン-2-イルオキシシクロヘキセンカルボン酸誘導体の調製

【 0 6 5 2 】

【 化 1 7 6 】

10



20

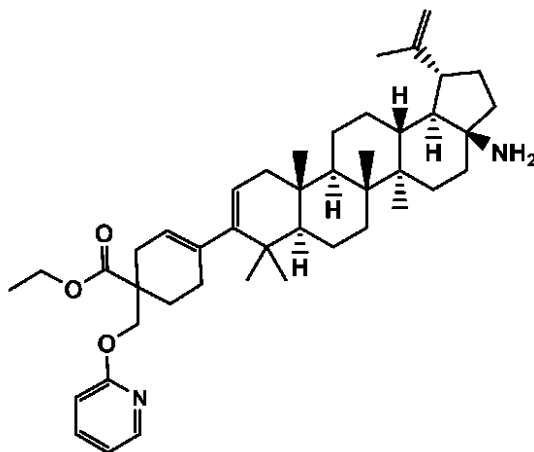
【 0 6 5 3 】

ステップ1. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

30

【 0 6 5 4 】

【 化 1 7 7 】



40

【 0 6 5 5 】

1,4-ジオキサン及びH₂O(4:1)中の(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イルトリ

50

フルオロメタンスルホネート(1eq)、エチル1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(1eq)、 Na_2CO_3 (3eq)及び $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.06eq)の混合物を、窒素でフラッシュし、密封し、70℃に2時間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を0~55%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望の生成物(57%の収率)を固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.13 (dd, $J=5.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 6.86 (ddd, $J=7.2, 5.1, 0.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J=2.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.54 (td, $J=10.9, 5.3$ Hz, 1H), 2.29 - 0.84 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 6H), 0.86 (s, 3H). LC/MS m/z 669.60 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 2.82分 (LC MS方法3).

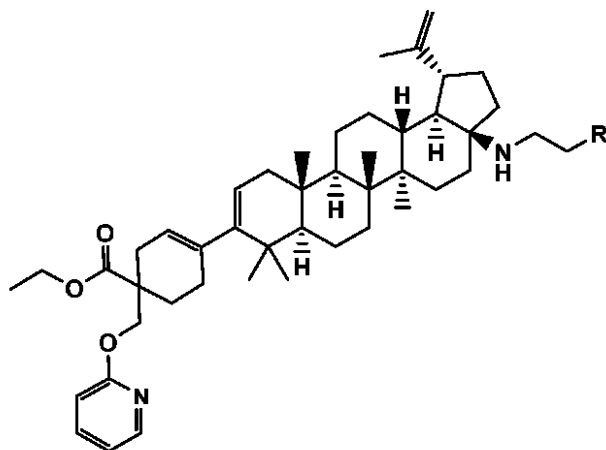
10

【 0 6 5 6 】

ステップ2:C-17アミン誘導体の調製

【 0 6 5 7 】

【 化 1 7 8 】



20

30

【 0 6 5 8 】

エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(1eq)及びアルデヒド(2eq)のDCE中溶液に、チタン(IV)イソプロポキシド(2eq)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(2eq)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応を飽和水性 Na_2CO_3 でクエンチした。得られたスラリーをジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望の生成物を得た。

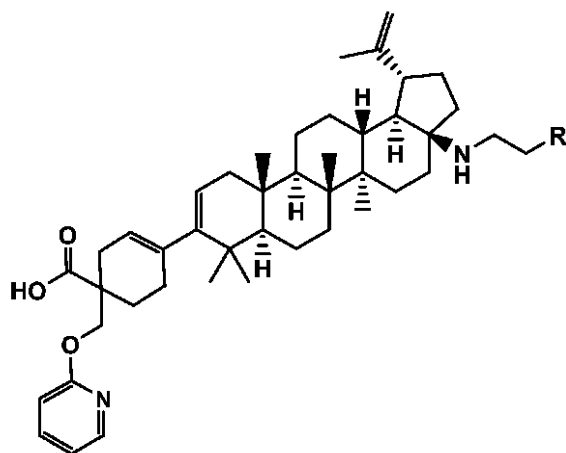
40

【 0 6 5 9 】

ステップ3:カルボン酸の調製

【 0 6 6 0 】

【化 1 7 9】



10

【 0 6 6 1】

ステップ2のエステルの1,4-ジオキサン、MeOH及び1NのNaOH(2:1:1)中の溶液を60～70で撹拌した。反応混合物を逆相分取HPLCで精製して最終生成物を得た。

【 0 6 6 2】

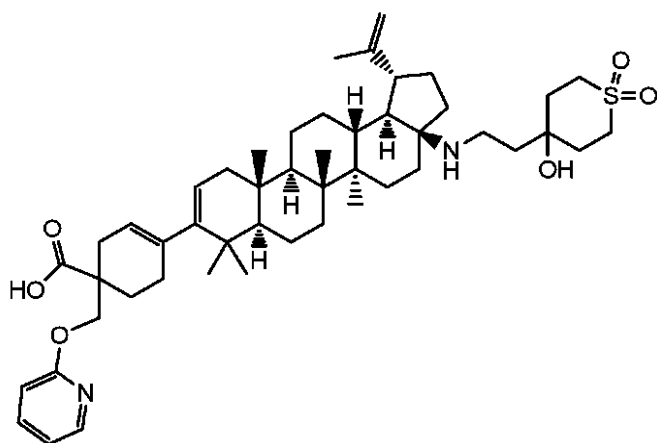
[実施例33]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

20

【 0 6 6 3】

【化 1 8 0】



30

【 0 6 6 4】

ステップ1:一般手順Dのステップ1

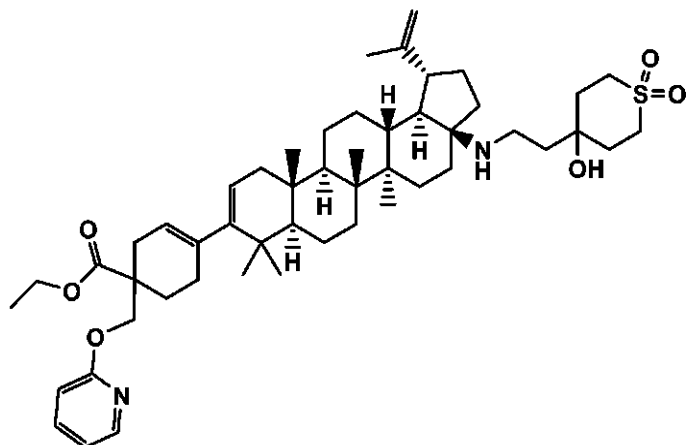
40

【 0 6 6 5】

ステップ2. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【 0 6 6 6】

【化 1 8 1】



10

【 0 6 6 7】

一般手順Dのステップ2に記載した手順に従って、2-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アセトアルデヒドを反応物質として用いて、標題化合物を78%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.12 (dd, J=5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 6.85 (ddd, J=7.0, 5.1, 0.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 4H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 2.91 - 2.61 (m, 5H), 2.50 (td, J=10.7, 5.5 Hz, 1H), 2.24 - 0.88 (31H), 1.68 (s, 3H), 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 - 0.90 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). LC/MS m/z 845.60 (M+H)⁺, 3.59分 (LCMS方法4).

20

【 0 6 6 8】

ステップ3.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Dのステップ3に記載した手順に従って60 で12時間、エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートとして用いて、76%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.29 (br. s., 1H), 7.96 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 7.04 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 2H), 3.58 - 3.35 (m, 2H), 3.21 (br. s., 2H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.76 - 2.62 (m, 2H), 2.58 - 2.44 (m, 1H), 2.34 - 1.04 (m, 32H), 1.68 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.95 - 0.91 (m, 6H), 0.87 (s, 3H). LC/MS m/z 817.55 (M+H)⁺, 5.51分 (LCMS方法4).

30

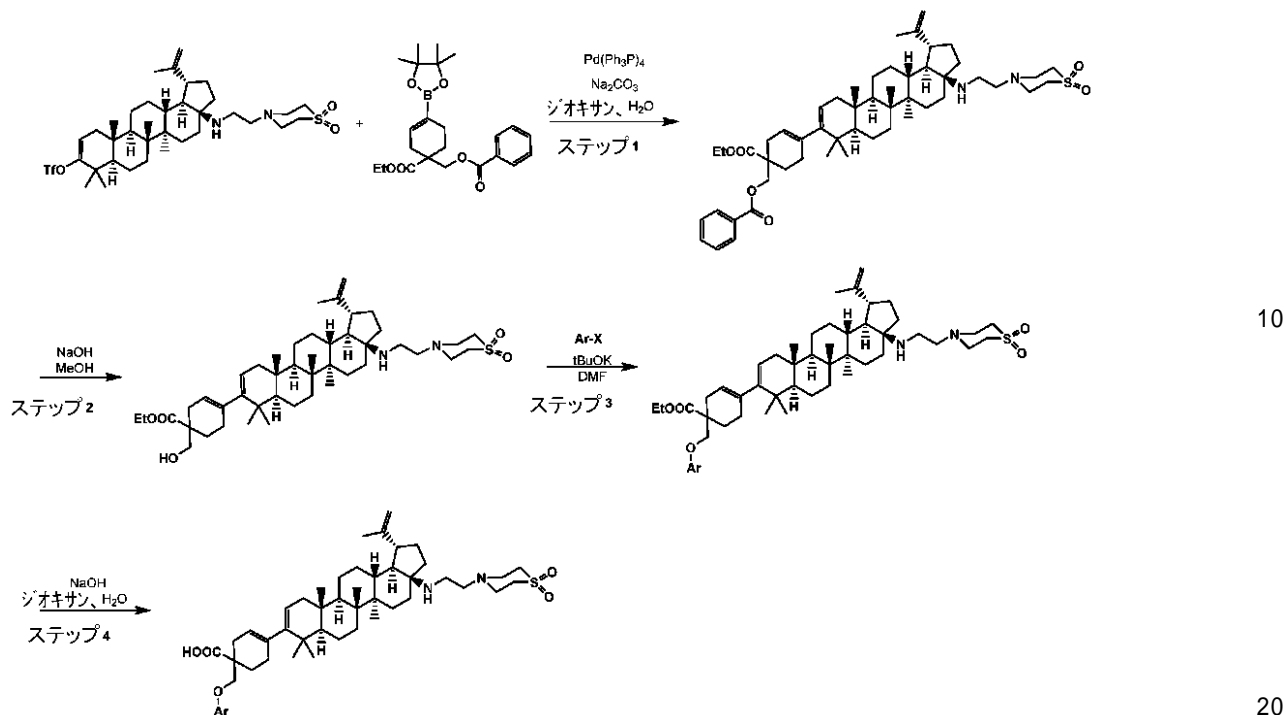
40

【 0 6 6 9】

一般手順E. -メチルアルコールのアルキル化による -置換シクロヘキセンカルボン酸誘導体の調製

【 0 6 7 0】

【化 1 8 2】

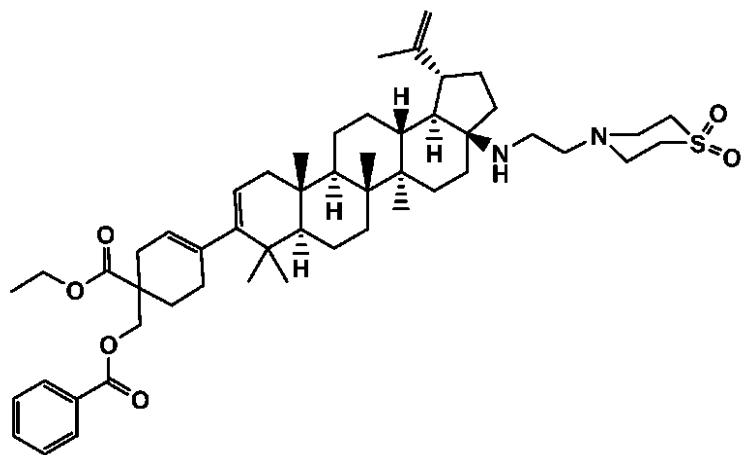


【 0 6 7 1】

ステップ1. (4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエートの調製

【 0 6 7 2】

【化 1 8 3】



【 0 6 7 3】

1,4-ジオキサソ及びH₂O(4:1)中の(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イルトリフルオロメタンスルホネート(1eq)、(1-(エトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート(1.05eq)、Na₂CO₃・H₂O(3eq)及びPd(PPh₃)₄(0.06eq)の混合物を窒素でフラッシュし、密封し、70℃に2時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をEtOAc及びH₂Oに分配した。分離した水性層をEtOAcで抽出した。合

わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を0～60%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望の生成物を固体として得た(67%の収率)。 ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.01 (dd, $J=8.2, 1.1$ Hz, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 5.36 (br. s., 1H), 5.20 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.12 - 2.98 (m, 8H), 2.73 - 2.53 (m, 5H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.31 - 0.81 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.98 - 0.92 (m, 6H), 0.86 (s, 3H). LC/MS: m/e 857.50 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 2.91分 (LCMS方法3).

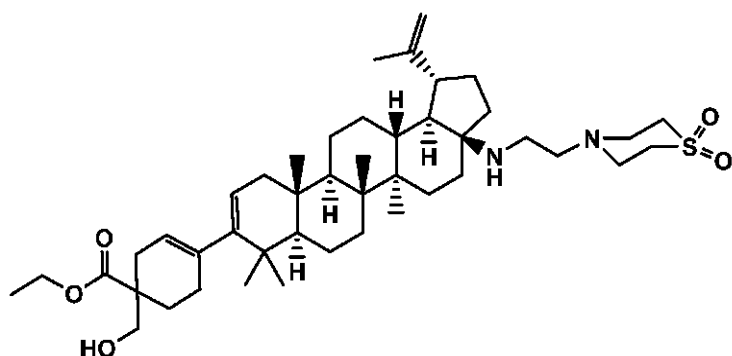
【0674】

10

ステップ2: エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0675】

【化184】



20

【0676】

MeOH及びTHF中の4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート(1eq)及び1NのNaOH(1eq)の懸濁液を室温で1日攪拌した。混合物を飽和クエン酸水で中和し、溶媒を真空中で除去した。残渣をEtOAc中に入れ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮して、さらに精製することなく所望の生成物を(99%の収率)固体として得た。LC/MS m/z 753.70 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 2.85分 (LCMS方法3)。

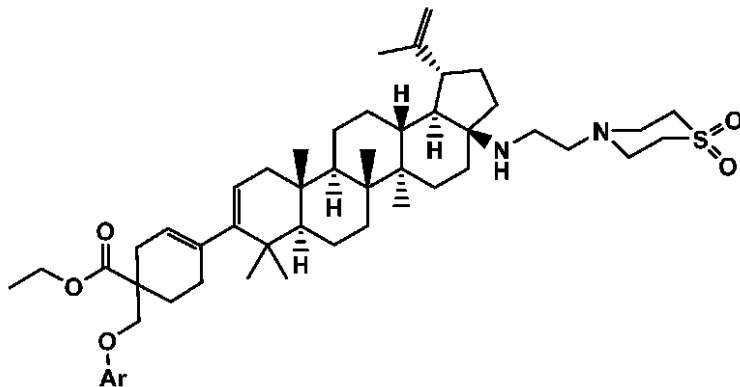
30

【0677】

ステップ3. -置換シクロヘキセンカルボン酸エステルの調製

【0678】

【化 1 8 5】



10

【 0 6 7 9】

エチル-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (1eq) 及び Ar-X (2eq) の DMF 中溶液に KOtBu (2eq) を加えた。得られた混合物を室温に暖め、一晚撹拌した。反応混合物を EtA0c で希釈し、水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空中で濃縮して粗生成物を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

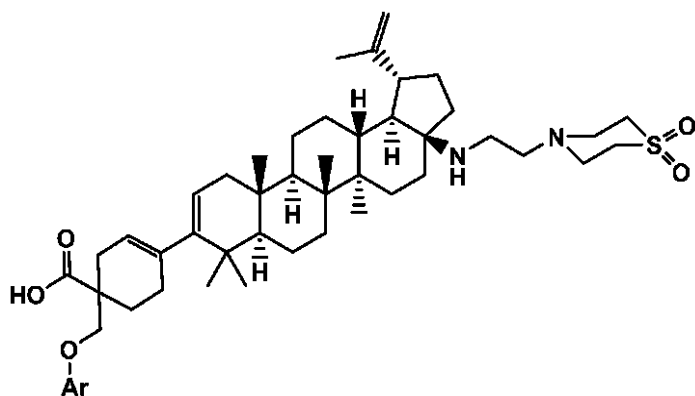
20

【 0 6 8 0】

ステップ4. -置換シクロヘキセンカルボン酸の調製

【 0 6 8 1】

【化 1 8 6】



30

【 0 6 8 2】

ステップ4の -メチルエーテルの1,4-ジオキサン、MeOH 及び 1N の NaOH (2:1:1) 中の溶液を 50 で撹拌した。反応混合物を逆相分取 HPLC で精製して最終生成物を得た。

【 0 6 8 3】

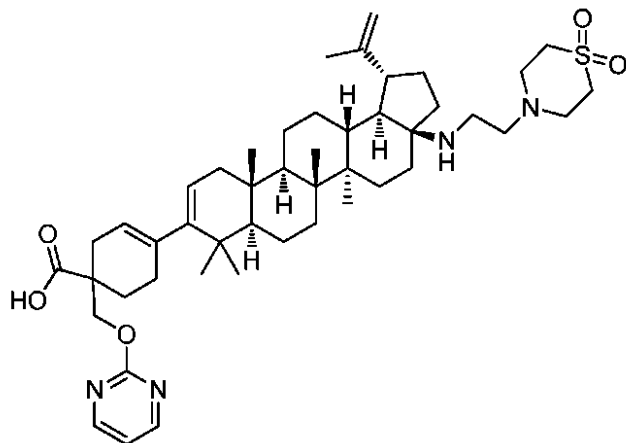
[実施例34]

40

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリミジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 6 8 4】

【化 1 8 7】



10

【 0 6 8 5 】

ステップ1-2: 一般手順E

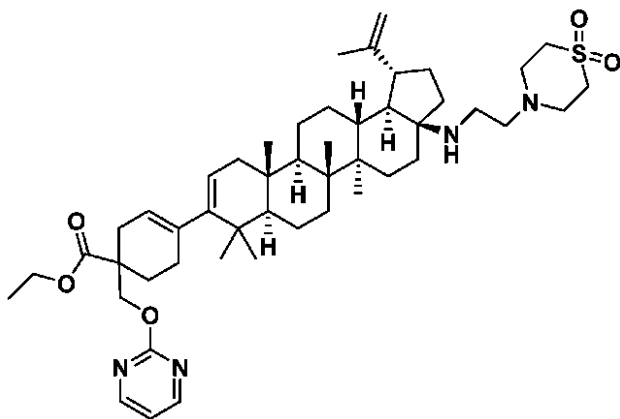
【 0 6 8 6 】

ステップ3. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリミジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

20

【 0 6 8 7 】

【化 1 8 8】



30

【 0 6 8 8 】

一般手順Eのステップ3に記載した手順に従って、2-ブロモピリミジンを反応物質として用いて、標題化合物を粗生成物として調製した。LC/MS m/z 831.60 (M+H)⁺、2.76分(LCMS方法3)。

【 0 6 8 9 】

ステップ4. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリミジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Eのステップ4に記載した手順に従って、エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリミジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、11%の収率で固体として調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.62

40

50

(d, J=4.8 Hz, 2H), 7.10 (t, J=4.9 Hz, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 3.39 (br. d, J=13.1 Hz, 1H), 3.27 - 3.03 (m, 9H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.33 - 2.06 (m, 4H), 2.06 - 2.02 (m, 6H), 2.02 - 1.85 (m, 4H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.67 - 1.37 (m, 10H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.12 - 1.03 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.98 - 0.97 (m, 3H), 0.95 - 0.94 (m, 3H), 0.89 (s, 3H). LC/MS : m/e 803.50 (M+H)⁺, 2.80分 (LCMS方法3).

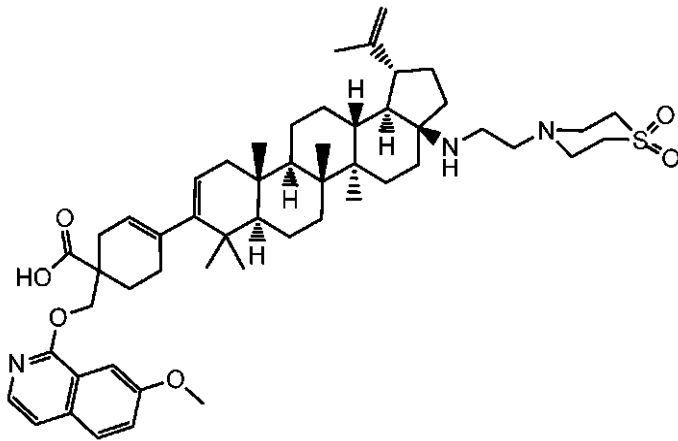
【 0 6 9 0 】

[実施例35]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((7-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 6 9 1 】

【化 1 8 9 】



【 0 6 9 2 】

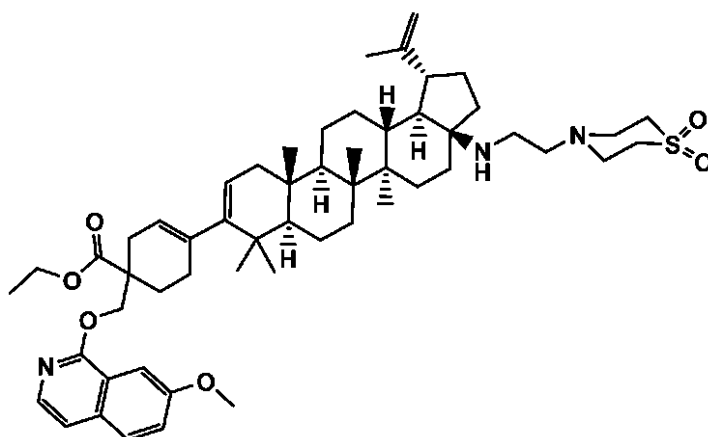
ステップ1-2: 一般手順E

【 0 6 9 3 】

ステップ3. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((7-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート調製の調製

【 0 6 9 4 】

【化 1 9 0 】



【 0 6 9 5 】

一般手順Eのステップ3に記載した手順に従って、1-クロロ-7-メトキシイソキノリンを反応物質として用いて、標題化合物を粗生成物として調製した。LC/MS: m/e 910.65 (M+H)⁺、2.98分(LCMS方法3)。

【 0 6 9 6 】

ステップ4: 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((7-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Eのステップ4に記載した手順に従って、エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((7-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、39%の収率で固体として調製した。LC/MS: m/e 882.60 (M+H)⁺、2.83分(LCMS方法3)。

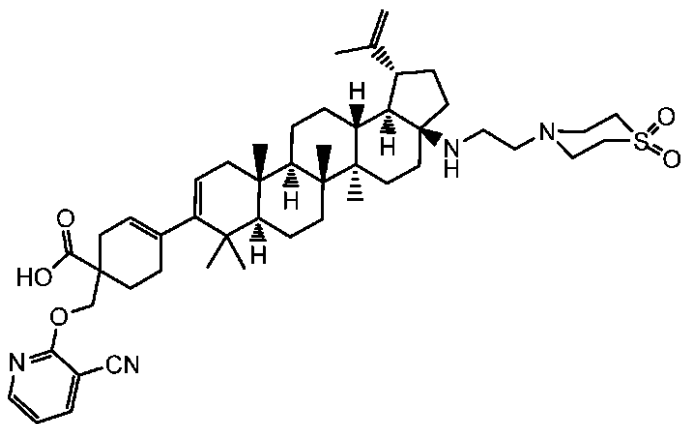
【 0 6 9 7 】

[実施例36]

1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 6 9 8 】

【 化 1 9 1 】



【 0 6 9 9 】

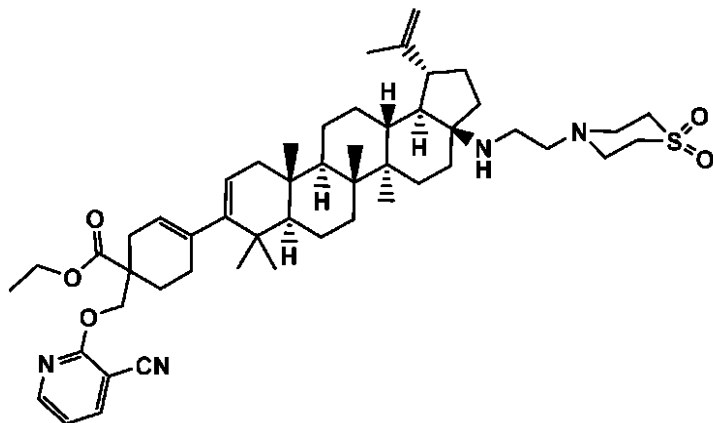
ステップ1-2: 一般手順E

【 0 7 0 0 】

ステップ3. エチル1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

【 0 7 0 1 】

【化 1 9 2】



10

【 0 7 0 2】

一般手順Eのステップ3に記載した手順に従って、2-クロロニコチノニトリルを反応物質として用いて、標題化合物を41%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d)

8.31 (dd, J=5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=7.4, 5.1 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.17 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 4.53 (s, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.10 - 2.97 (m, 8H), 2.74 - 2.40 (m, 6H), 2.28 - 0.82 (m, 27H), 1.67 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 - 0.88 (m, 6H), 0.84 (s, 3H). LC/MS: m/e 855.60 (M +H)⁺, 3.08分 (LCMS方法7).

20

【 0 7 0 3】

ステップ4.1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順Eのステップ3に記載した手順に従って室温で、エチル1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートを反応物質として用いて、33%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 8.41 - 8.38 (m, 1H), 8.08 (dd, J=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.7, 5.1 Hz, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.23 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.63 (dd, J=3.8, 10.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 8H), 3.17 - 3.07 (m, 3H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.80 (td, J=11.0, 5.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 7H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.63 - 1.41 (m, 9H), 1.41 - 1.29 (m, 1H), 1.24 - 1.18 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.18 - 1.10 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.025 - 1.015 (m, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). LC/MS: m/e 827.65 (M+H)⁺, 3.12分 (LCMS方法7).

30

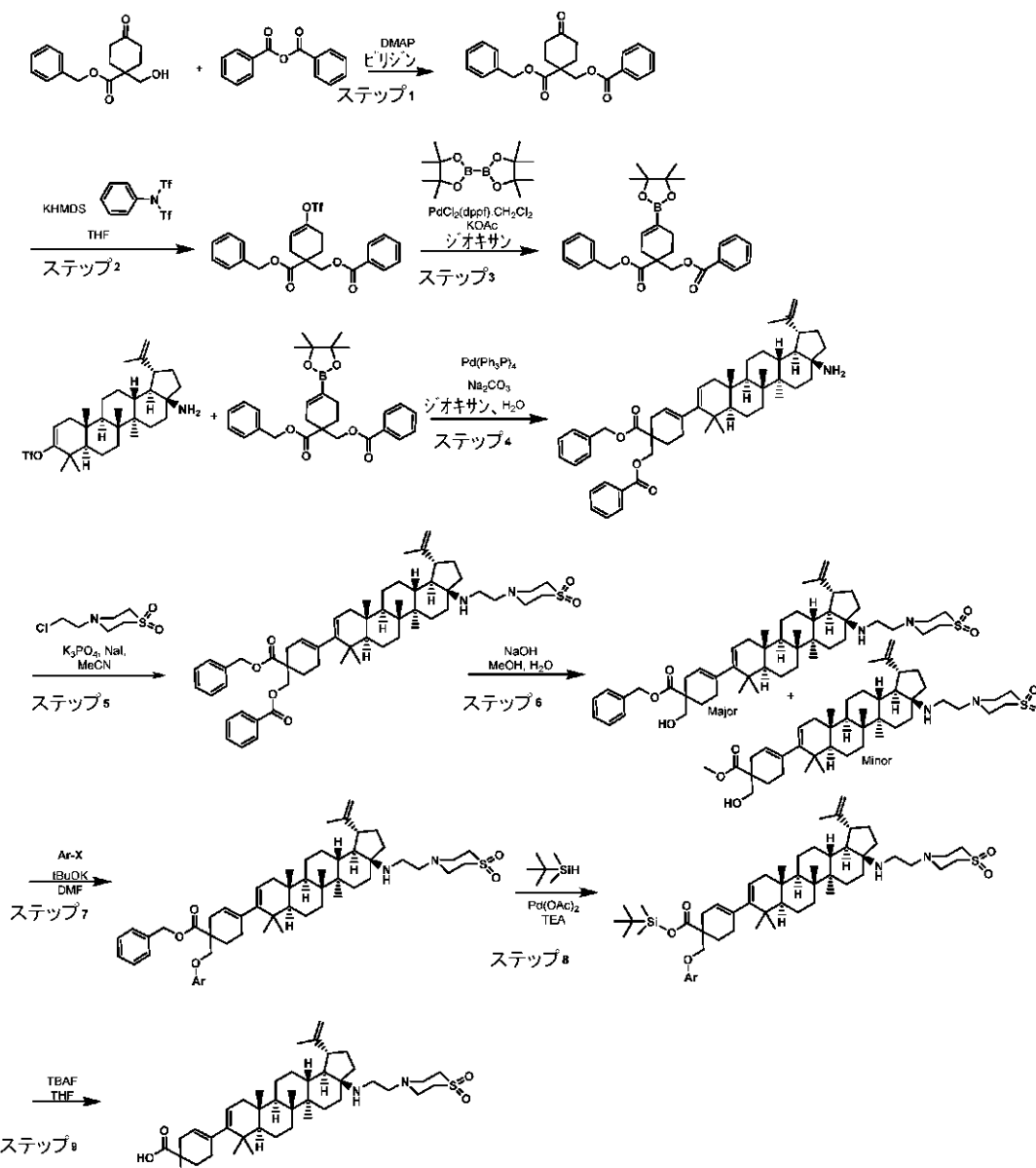
40

【 0 7 0 4】

一般手順F.シリルカルボキシレートを介した -置換シクロヘキセンカルボン酸誘導体の調製

【 0 7 0 5】

【化 1 9 3】



10

20

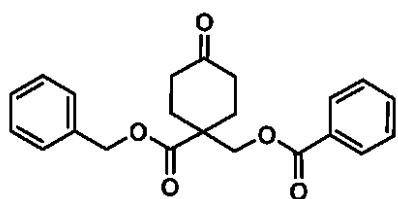
30

【 0 7 0 6】

ステップ1. (1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-オキソシクロヘキシル)メチルベンゾエートの調製

【 0 7 0 7】

【化 1 9 4】



40

【 0 7 0 8】

ベンジル1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソシクロヘキサノールカルボキシレート(4.3g、16.4 mmol)のピリジン(20mL)中溶液に安息香酸無水物(4.45g、19.7mmol)を、続いてDMAP(2.00g、16.4mmol)を加えた。得られた溶液を55℃で2時間撹拌した。反応混合物を50mLの酢酸エチルで希釈し、0.5NのHClでpH=4まで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を0~50%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製し

50

て所望の生成物を油として得た(3.3g、49%)。

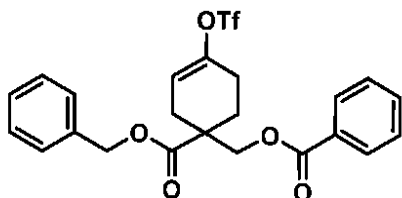
^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.92 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.65 - 7.54 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 5H), 5.25 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.63 - 2.35 (m, 6H), 1.86 (td, $J=12.4, 5.0$ Hz, 2H)。

【0709】

ステップ2.(1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエートの調製

【0710】

【化195】



10

【0711】

(1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-オキソシクロヘキシル)メチルベンゾエート(4.2g、11.5mmol)及び1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)-メタンスルホンアミド(4.5g、12.6mmol)のTHF(50mL)中溶液に-78 でKHMDs(THF中1M)(14.9mL、14.9mmol)を加えた。得られた黄色の溶液を-78 で2時間撹拌した。反応を飽和 NH_4Cl 水でクエンチした。混合物をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を0~15%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望のトリフェート油として得た(3.6g、63%)。 ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.92 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 5H), 5.80 (br. s., 1H), 5.26 - 5.14 (m, 2H), 4.50 - 4.41 (m, 2H), 2.90 (dd, $J=17.9, 2.4$ Hz, 1H), 2.57 - 2.28 (m, 4H), 2.02 - 1.91 (m, 1H)。

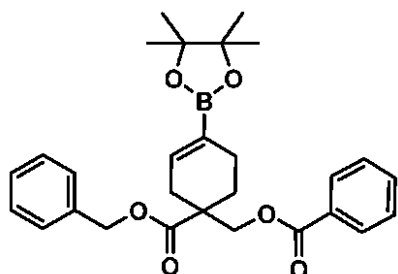
20

【0712】

ステップ3.(1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエートの調製

【0713】

【化196】



30

【0714】

1,4-ジオキササン(30mL)中の(1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート(3.32g、6.66mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.71g、6.73mmol)、KOAc(1.64g、16.7mmol)及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ アダクト(0.16g、0.2mmol)の混合物を窒素でフラッシュし、密封し、70 で20時間加熱した。混合物を水(150mL)で希釈し、EtOAc(3×125mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を0~20%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望のボロネート油として得た(2.2g、69%)。 ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.90 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 5H), 6.54 (br. s., 1H), 5.16 (s, 2H), 4.48 - 4.36 (m, 2H), 2.75 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 3H), 2

40

50

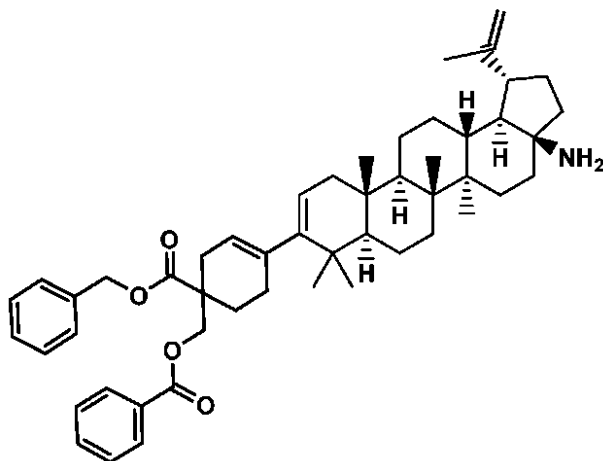
.07 - 2.00 (m, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.27 (s, 12H). LC/MS: m/e 499.20 (M+Na)⁺, 3.10分 (LCMS方法7).

【 0 7 1 5 】

ステップ4. (4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-1-(ブタ-2,3-ジエン-2-イル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ベンジルオキシ)カルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエートの調製

【 0 7 1 6 】

【 化 1 9 7 】



【 0 7 1 7 】

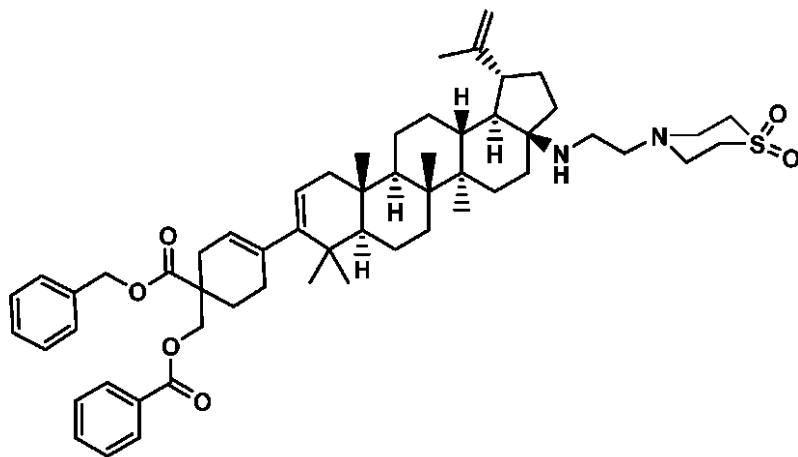
1,4-ジオキサン(100mL)及びH₂O(25mL)中の(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イルトリフルオロメタンスルホネート(2.4g、4.3mmol)、(1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート(2.05g、4.3mmol)、Na₂CO₃・H₂O(1.60g、12.9mmol)及びPd(Ph₃P)₄(0.3g、0.26mmol)の混合物を窒素でフラッシュし、密封し、70℃で2時間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を0~55%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望のC-3-置換シクロヘキセンカルボン酸エステル(1.8g、55%)を得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.91 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 3H), 5.34 (br. s., 1H), 5.21 - 5.11 (m, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.60 (br. s., 1H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 2.71 (d, J=17.3 Hz, 1H), 2.54 (td, J=10.9, 5.1 Hz, 1H), 2.25 - 0.92 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.13 - 0.85 (m, 15H). LC/MS: m/e 758.70 (M+H)⁺, 3.24分 (LCMS方法7).

【 0 7 1 8 】

ステップ5. (1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエートの調製

【 0 7 1 9 】

【化 1 9 8】



10

【 0 7 2 0 】

アセトニトリル(20mL)中の(4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ベンジルオキシ)カルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート(1.6g、2.11mmol)、4-(2-クロロエチル)チオモルホリン1,1-ジオキシドヒドロクロリド(1.5g、6.33mmol)、ヨウ化ナトリウム(0.35g、2.32mmol)及び K_3PO_4 (2.24g、10.55mmol)の懸濁液を N_2 でフラッシュし、密封し、100℃で15時間加熱した。反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、水(100mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を25~60%のEtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムで精製して所望の生成物を得た(1.3g、67%収率)。 1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.92 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.31 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=4.4$ Hz, 3H), 5.35 (br. s., 1H), 5.22 - 5.12 (m, 3H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (br. s., 1H), 4.45 (q, $J=10.7$ Hz, 2H), 3.15 - 2.99 (m, 8H), 2.78 - 2.42 (m, 6H), 2.23 - 0.81 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.07 - 0.79 (m, 15H). LC/MS: m/e 919.60 ($M+H$) $^+$, 3.27分 (LCMS方法7).

20

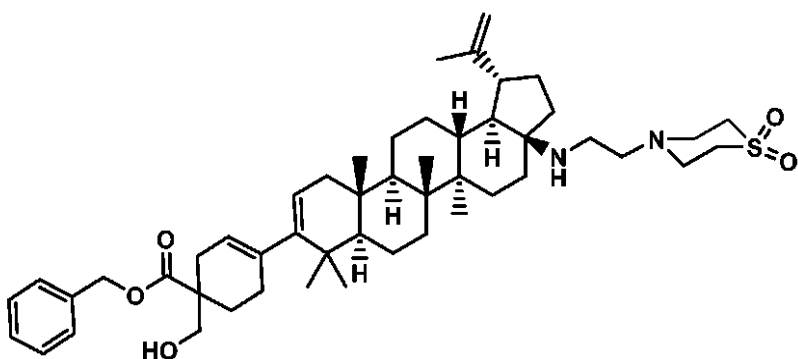
【 0 7 2 1 】

ステップ6. ベンジル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

30

【 0 7 2 2 】

【化 1 9 9】



40

【 0 7 2 3 】

(1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(

50

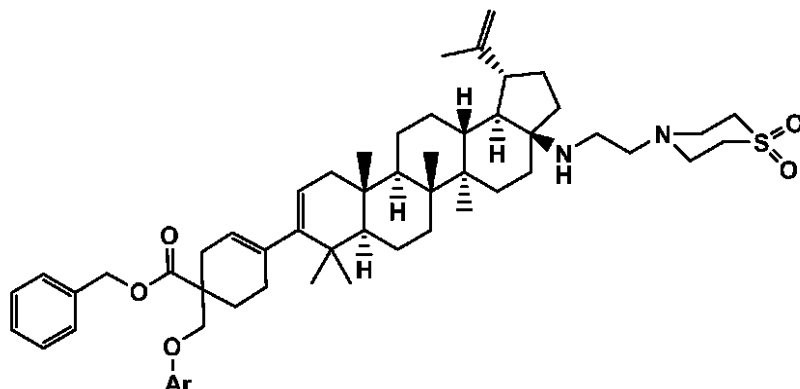
プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート(1.0g、1.09mmol)のMeOH(15mL)中溶液に1NのNaOH(1.09mL、1.09mmol)を加えた。混合物を室温で12時間攪拌し、飽和クエン酸水で中和し、真空中で溶媒を除去した。残渣をEtOAcに溶解し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮してさらに精製することなく所望の生成物を得た(56%の収率、痕跡量のメチルエステル副生物あり)。LC/MS: m/e 815 (M+H)⁺、4.803分(LCMS方法7)。メチルエステルはLC/MS: m/e 739.55 (M+H)⁺、4.615分(LCMS方法7)。

【0724】

ステップ7. ベンジル1-((アリアルオキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0725】

【化200】



【0726】

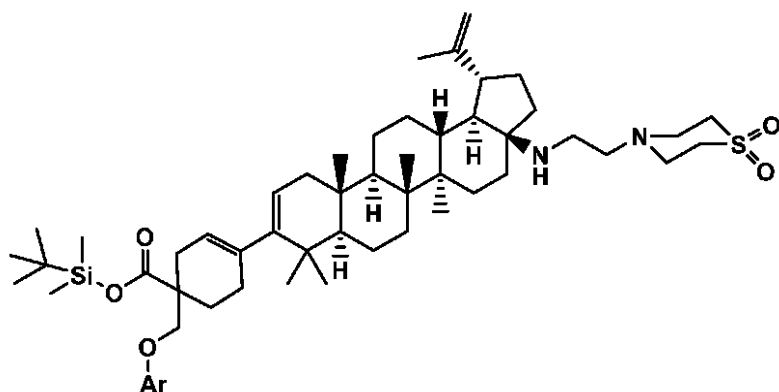
ベンジル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート(1eq)のDMF中溶液に-78℃でKOtBu(2eq)を加えた。得られた混合物を20分攪拌した後Ar-X(2eq)を加えた。その後反応を室温に暖め、一晚攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮して粗生成物を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用したか、又は酢酸エチル/ヘキサンを溶離液として用いてシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

【0727】

ステップ8. tert-ブチルジメチルシリル1-((アリアルオキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0728】

【化 2 0 1】



10

【 0 7 2 9】

一般手順F、ステップ7の粗生成物(1eq)のDCE(3mL)中溶液にTEA(1.6eq)、t-ブチルジメチルシラン(2.0eq)、及び酢酸パラジウム(0.25eq)を加えた。混合物をN₂で5分フラッシュした後60℃で2-6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、セライト及びシリカゲルのパッドに通してろ過し、ヘキサン中50%EtOAcで、次いでジクロロメタンで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、得られた粗生成物を追加の精製をすることなく次のステップに使用した。

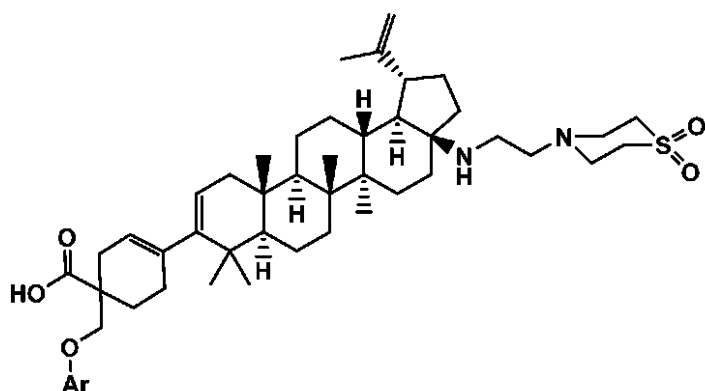
【 0 7 3 0】

20

ステップ9.1-((アリールオキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 7 3 1】

【化 2 0 2】



30

【 0 7 3 2】

一般手順F、ステップ8の粗生成物(1eq)のTHF(3mL)中溶液にTBAF(1.6eq)のTHF中溶液を加えた。得られた混合物を2時間撹拌した。溶液を逆相分取HPLCで精製した。所望の生成物を含むフラクションを集め、乾燥して、所望の1-((アリールオキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を得た。

40

【 0 7 3 3】

[実施例37]

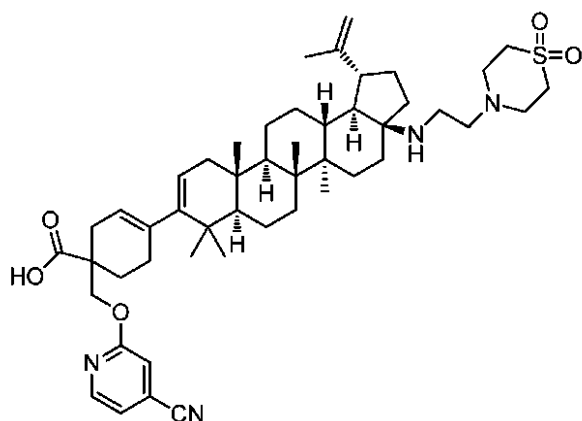
1-((4-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタ

50

メチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 7 3 4 】

【 化 2 0 3 】



10

【 0 7 3 5 】

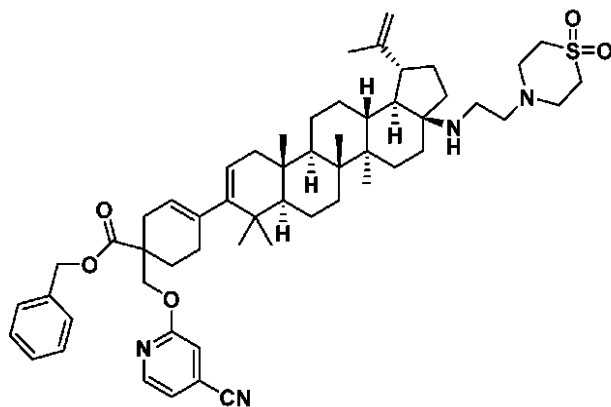
ステップ1-6: 一般手順Fのステップ1-6

【 0 7 3 6 】

ステップ7. ベンジル1-(((4-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【 0 7 3 7 】

【 化 2 0 4 】



30

【 0 7 3 8 】

一般手順F、ステップ7に記載した手順に従って、2-フルオロイソニコチノニトリルを反応物質として用いて、標題化合物を22%の収率で固体として調製した。LC/MS m/z $M+1=917.65$ 、4.765分(LCMS方法7)。

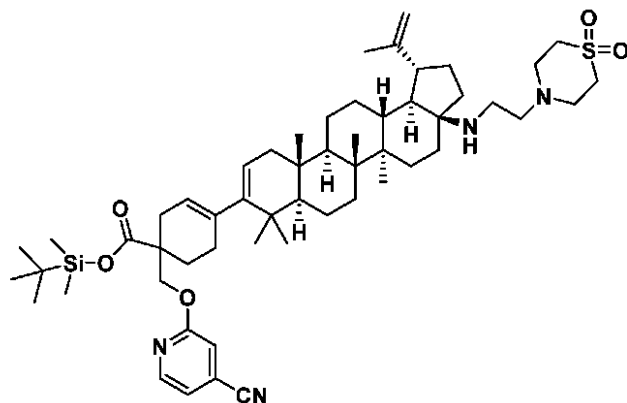
【 0 7 3 9 】

ステップ8. tert-ブチルジメチルシリル1-(((4-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【 0 7 4 0 】

50

【化 2 0 5】



10

【 0 7 4 1】

一般手順F、ステップ8に記載した手順に従って、ベンジル1-(((4-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートとして用いて、標題化合物を固体として調製した。LC/MS m/z M+1=941.75、3.467分(LCMS方法7)。

20

【 0 7 4 2】

ステップ9.1-(((4-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順F、ステップ9に記載した手順に従って、tert-ブチルジメチルシリル1-(((4-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートとして用いて、10.7%の収率で固体として調製した。LC/MS: m/e 827.60 (M+H)⁺, 3.00分 (LCMS方法7). ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d)

30

8.31 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.36 (br. s, 1H), 5.21 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.52 (dd, J=4.3, 10.3 Hz, 1H), 4.45 (dd, J=1.8, 10.3 Hz, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 8H), 3.14 - 3.06 (m, 4H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.76 (td, J=11.1, 5.4 Hz, 1H), 2.45 - 2.58 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (d, J=8.5 Hz, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 8H), 1.92 - 1.73 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.73 - 1.41 (m, 11H), 1.40 - 1.28 (m, 2H), 1.27 - 1.08 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.00 - 0.99 (m, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

【 0 7 4 3】

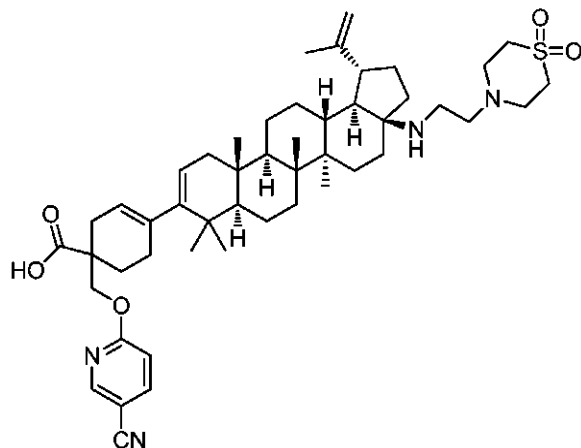
40

[実施例38]

1-(((5-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 7 4 4】

【化 2 0 6】



10

【 0 7 4 5】

ステップ1-6: 一般手順Fのステップ1-6

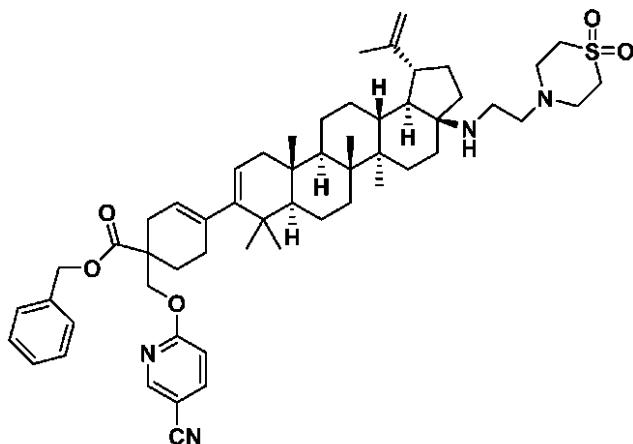
【 0 7 4 6】

ステップ7. ベンジル1-(((5-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

20

【 0 7 4 7】

【化 2 0 7】



30

【 0 7 4 8】

一般手順F、ステップ7に記載した手順に従って、6-フルオロニコチノニトリルを反応物質として用いて、標題化合物を35.5%の収率で固体として調製した。LC/MS m/z M+1=917.65、3.136分(LCMS方法7)。

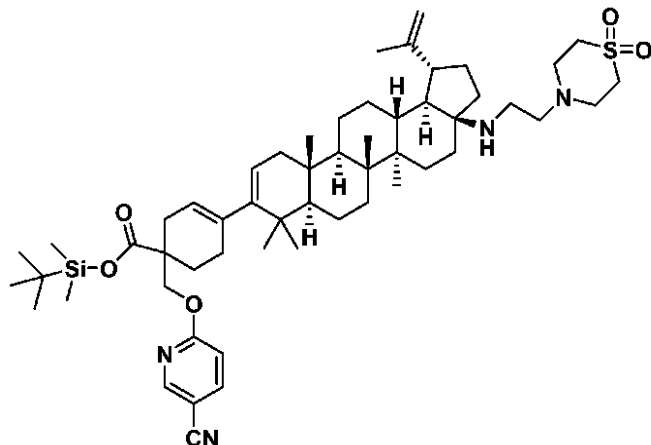
40

【 0 7 4 9】

ステップ8: tert-ブチルジメチルシリル1-(((5-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【 0 7 5 0】

【化 2 0 8】



10

【 0 7 5 1】

一般手順F、ステップ8に記載した手順に従って、ベンジル1-(((5-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートとして用いて、標題化合物を固体として調製した。LC/MS m/z M+1=941.70、3.311分(LCMS方法7)。

20

【 0 7 5 2】

ステップ9.1-(((5-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順F、ステップ9に記載した手順に従って、tert-ブチルジメチルシリル1-(((5-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートとして用いて、10.5%の収率で固体として調製した。LC/MS: m/e 827.55 (M+H)⁺, 3.049分 (LCMS方法7). ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄)

30

8.52 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.56 (dd, J=2.8, 10.5 Hz, 1H), 4.49 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 8H), 3.14 - 3.06 (m, 3H), 2.93 (dt, J=14.2, 5.2 Hz, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 1.97 (m, 10H), 1.92 - 1.72 (m, 5H), 1.77 (s, 3H), 1.72 - 1.39 (m, 11H), 1.39 - 1.20 (m, 1H), 1.20 - 1.07 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 - 0.98 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

40

【 0 7 5 3】

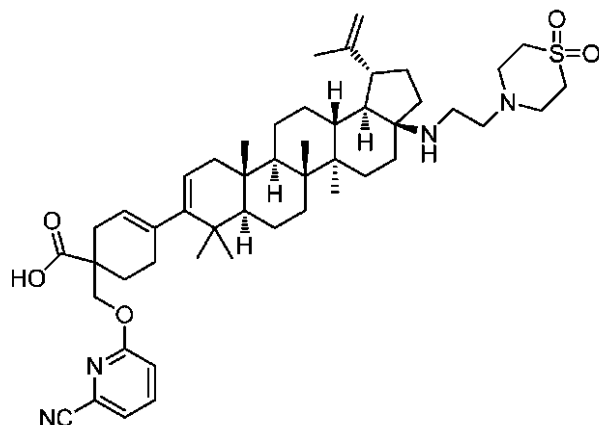
[実施例39]

1-(((6-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 7 5 4】

50

【化 2 0 9】



10

【 0 7 5 5】

ステップ1-6: 一般手順Fのステップ1-6

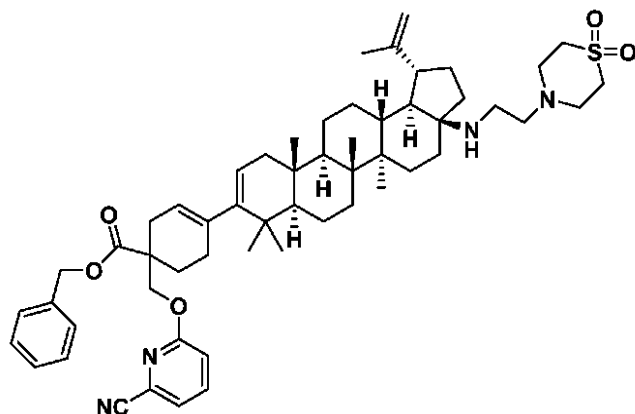
【 0 7 5 6】

ステップ7. ベンジル1-(((6-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

20

【 0 7 5 7】

【化 2 1 0】



30

【 0 7 5 8】

一般手順F、ステップ7に記載した手順に従って、6-クロロピコリノニトリルを反応物質として用いて、標題化合物を固体として調製した。LC/MS m/z $M+1=917.65$ 、3.083分(LCMS方法7)。

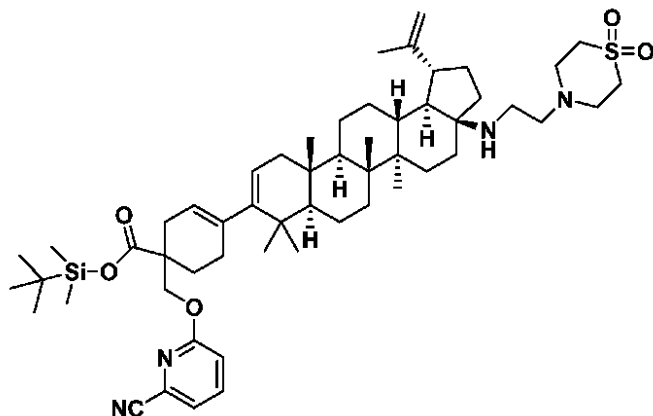
【 0 7 5 9】

ステップ8. tert-ブチルジメチルシリル1-(((6-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

40

【 0 7 6 0】

【化 2 1 1】



10

【 0 7 6 1】

一般手順F、ステップ8に記載した手順に従って、ベンジル1-(((6-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、標題化合物を固体として調製した。LC/MS m/z M+1=941.70、3.516分(LCMS方法7)。

20

【 0 7 6 2】

ステップ9.1-(((6-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順F、ステップ9に記載した手順に従って、tert-ブチルジメチルシリル1-(((6-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、17.6%の収率で固体として調製した。LC/MS: m/e 827.55 (M+H)⁺, 3.003分(LCMS方法7)。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄)

30

7.84 (dd, J=8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.24 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 8H), 3.09 - 3.17 (m, 3H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.78 (td, J=10.9, 5.5 Hz, 1H), 2.65 (br. d, J=15.8 Hz, 1H), 2.37 - 2.00 (m, 9H), 1.94 - 1.74 (m, 5H), 1.79 (s, 3H), 1.74 - 1.44 (m, 11H), 1.44 - 1.29 (m, 2H), 1.26 - 1.10 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03 - 1.02 (m, 3H), 1.00 - 0.99 (m, 3H), 0.95 (s, 3H)。

40

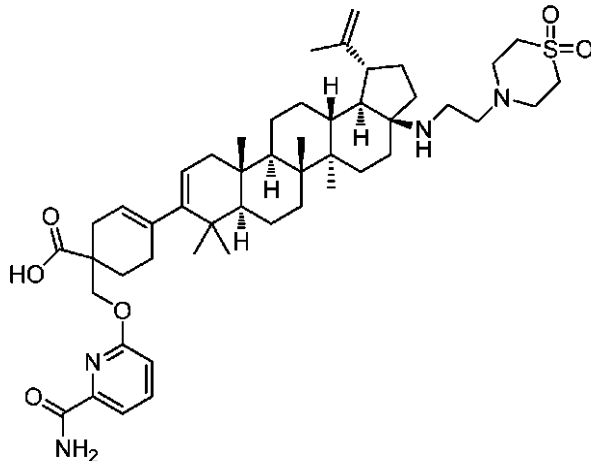
【 0 7 6 3】

[実施例40]

1-(((6-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 7 6 4】

【化 2 1 2】



10

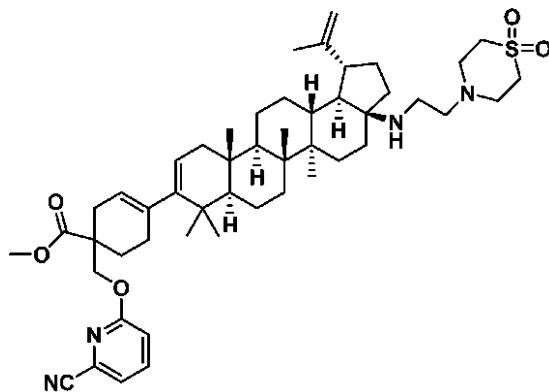
【 0 7 6 5】

ステップ1. メチル1-(((6-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

20

【 0 7 6 6】

【化 2 1 3】



30

【 0 7 6 7】

一般手順F、ステップ7に記載した手順に従って、6-クロロピコリノニトリル及びメチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートをベンジル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの代わりに反応物質として用いて、標題化合物を固体として調製した。LC/MS m/z M+1=841.60、3.164分(LCMS方法7)。

40

【 0 7 6 8】

ステップ2.1-(((6-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a

50

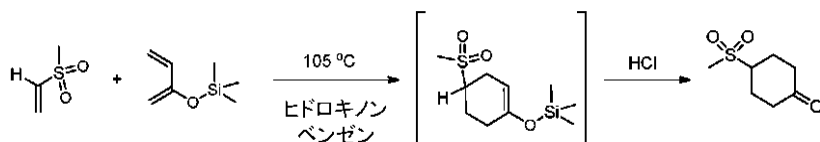
, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸を、一般手順E、ステップ4に記載した手順に従って、メチル1-((6-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートを反応物質として用いて、収率19.9%で固体として調製した。LC/MS: m/e 845.60 (M+H)⁺, 2.931分 (LCMS方法7). ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 7.84 (dd, J=8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=7.3, 0.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.23 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.61 - 4.56 (m, 1H), 4.55 - 4.50 (m, 1H), 3.25 (d, J=8.8 Hz, 5H), 3.20 (br. s., 2H), 3.17 - 3.09 (m, 3H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.77 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.68 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.41 - 1.99 (m, 9H), 1.94 - 1.68 (m, 6H), 1.79 (s, 3H), 1.68 - 1.44 (m, 9H), 1.43 - 1.30 (m, 3H), 1.29 - 1.11 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

【0769】

4-(メチルスルホニル)シクロヘキサノンの調製

【0770】

【化214】



【0771】

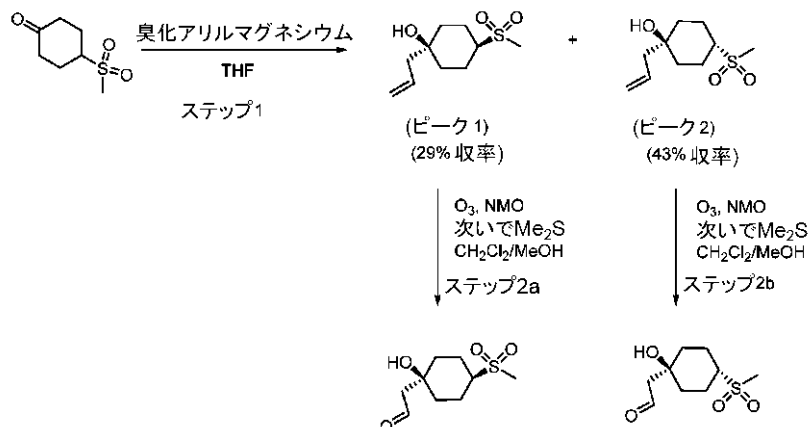
(メチルスルホニル)エテン(10.0g、94mmol)のベンゼン(50mL)中溶液に(ブタ-1,3-ジエン-2-イルオキシ)トリメチルシラン(14.07g、99mmol)及びヒドロキノン(20mg、0.182mmol)を加えた。-78 で数回混合物のガスを抜いた後加熱した。中味を密封し、105 で48時間加熱した。反応をCDCl₃中のNMRで分析したところ約10%のビニルスルホン残基を示した。追加の(ブタ-1,3-ジエン-2-イルオキシ)トリメチルシラン(4mL)を加え、さらに48時間加熱を再開した。72時間の時点で再度NMR分析したところ、ビニルスルホンの量がさらに低減していた(~3%)。NMR管からのサンプルを反応混合物と合わせ、真空中室温(~19)で蒸発させて濃いゴムにした。混合物をアセトン(250mL)で再度希釈して澄んだ溶液を形成させた。混合物を氷浴中で冷たくなるまで冷やした。4mLの0.25NのHCl(同じ氷浴で予め冷やした)を加えたところ曇った混合物が生成し、これは0 で15分攪拌後澄んだ後、さらに10分の内に曇った状態に戻り、残りの攪拌期間の間濁ったままであった。50 μLのアリコートを取り、フラッシュ乾燥してフィルムにし、CDCl₃中のNMRで分析した。NMRは、所望の生成物に対して約7%のビニルスルホンを示した。約1時間の総反応時間後アセトン溶液をシリカゲルタイプ-Hの短い床に通してろ過した後、さらなるアセトンで洗浄した。ろ液を回転蒸発器上で19 の浴温度で濃縮した。粗生成物を精製のために各々7.75gmの2つの部分に分けた。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中30%酢酸エチル 100%酢酸エチル;2つの330gのカラム)で精製して4-(メチルスルホニル)シクロヘキサノン(16.7g、100%収率)を白色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 3.29 (tt, J=11.0, 3.9 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.58 - 2.37 (m, 4H), 2.15 (qd, J=11.9, 4.5 Hz, 2H).

【0772】

2-(cis-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)アセトアルデヒド及び2-(trans-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)アセトアルデヒドの調製

【0773】

【化 2 1 5】



10

【 0 7 7 4】

ステップ1. (cis)-1-アリル-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサノール及び(trans)-1-アリル-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサノールの調製

【 0 7 7 5】

【化 2 1 6】



20

【 0 7 7 6】

4-(メチルスルホニル)シクロヘキサノン(1.03g、5.84mmol)のTHF(40mL)中溶液に0 でカニユレを介して臭化アリルマグネシウム(7.60mL、7.60mmol)を加えた。反応混合物を0 で30分間撹拌した。飽和NH₄Cl溶液(25mL)の添加により反応をクエンチした。混合物を分液漏斗に移し、水性層を酢酸エチル(5×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。生成物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより(70%酢酸エチル+1%メタノール/30%ヘキサン 100%酢酸エチル+1%メタノール;40gカラム)精製して、(cis)-1-アリル-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサノール(374mg、1.713mmol、29%収率)を白色の固体として、そして(trans)-1-アリル-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサノール(551mg、2.52mmol、43%収率)を無色の油として得た。

30

【 0 7 7 7】

(cis)-1-アリル-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサノール

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 5.96 - 5.79 (m, 1H), 5.26 - 5.21 (m, 1H), 5.18 (ddt, J=17.1, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80 (tt, J=12.5, 3.6 Hz, 1H), 2.25 (d, J=7.5 Hz, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.97 (qd, J=13.0, 3.8 Hz, 2H), 1.88 - 1.81 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) 132.50, 120.02, 69.06, 62.26, 47.86, 36.85, 35.67, 21.13.

40

(cis)-1-アリル-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサノールの構造はX線結晶構造解析で確認した。

【 0 7 7 8】

(trans)-1-アリル-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサノール

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 5.88 (ddt, J=17.2, 10.1, 7.4 Hz, 1H), 5.28 - 5.16 (m, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.35 (d, J=7.5 Hz, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.57 - 1.46 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 132.62, 120.19, 69.20, 62.41, 48.00, 36.98, 35.83, 21.29.

【 0 7 7 9】

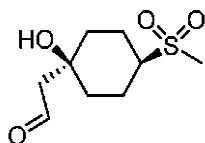
ステップ2a.2-((cis)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)アセトアルデ

50

ヒドの調製

【 0 7 8 0 】

【 化 2 1 7 】



【 0 7 8 1 】

(trans)-1-アリル-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサノール(3.4g、15.57mmol)を500mLの丸底フラスコ中でCH₂Cl₂(160mL)及びMeOH(32.0mL)に溶解した。N-メチルモルホリン-N-オキシド(NMO)(2.189g、18.69mmol)を加え、混合物を-78℃に冷却した[Schwartz, C., Raible, J., Mott, K., Dussault, P. H. Org. Lett. 2006, 8, 3199 - 3201]。オゾン

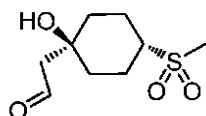
を、溶液がオゾンで飽和され(青色になった)、その数分後まで(合計時間25分)、反応混合物に泡立てて通した。その後、青色が消失するまで窒素を泡立てて反応混合物に通した。次いで硫化ジメチル(11.52mL、156mmol)を加え、反応混合物を0℃で16時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。生成物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーで精製して(50%酢酸エチル+1%メタノール/50%ヘキサン 95%酢酸エチル+1%メタノール/5%ヘキサン、330gカラム)、2-((1s,4s)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)アセトアルデヒド(3.31g、15.03mmol、96%収率)で白色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 9.87 (t, J=1.1 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.67 (d, J=1.3 Hz, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 6H), 1.50 - 1.38 (m, 2H); ¹³C NMR (101MHz, クロロホルム-d) 202.5, 68.9, 61.9, 54.9, 36.8, 35.9, 20.8.

【 0 7 8 2 】

ステップ2b.2-((trans)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)アセトアルデヒドの調製

【 0 7 8 3 】

【 化 2 1 8 】



【 0 7 8 4 】

(1r,4r)-1-アリル-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサノール(2g、9.16mmol)を500mLの丸底フラスコ中でCH₂Cl₂(80mL)及びMeOH(16.00mL)に溶解した。N-メチルモルホリン-N-オキシド(NMO)(1.288g、10.99mmol)を加え、混合物を-78℃に冷却した[Schwartz, C., Raible, J., Mott, K., Dussault, P. H. Org. Lett. 2006, 8, 3199 - 3201]。溶液がオゾンで飽和され(青色になった)、その数分後まで(合計時間25分)、オゾン(過剰)を泡立てて反応混合物に通した。次いで青色が消失するまで窒素を泡立てて反応混合物に通した。その後硫化ジメチル(6.78mL、92mmol)を加え、反応混合物を0℃で16時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して(70%酢酸エチル+5%メタノール/30%ヘキサン 100%酢酸エチル+5%メタノール、220gカラム)、2-((1r,4r)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)アセトアルデヒド(1.58g、7.17mmol、78%収率)を白色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 9.82 (t, J=1.8 Hz, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.67 (d, J=1.8 Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.74 (dtd, J=14.0, 10.6, 3.5 Hz, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H); ¹³C NMR (101MHz, クロロホルム-d) 202.4, 70.0, 59.3, 50.3, 38.2, 34.9, 21.1.

【 0 7 8 5 】

[実施例A1]

10

20

30

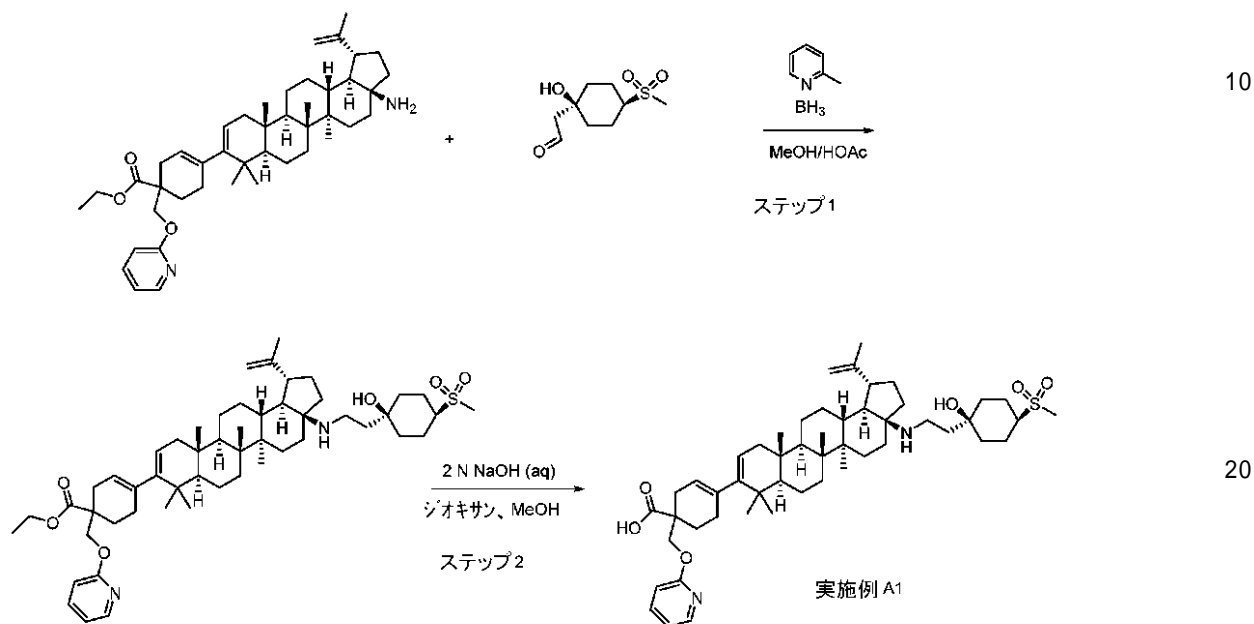
40

50

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸の調製

【0786】

【化219】

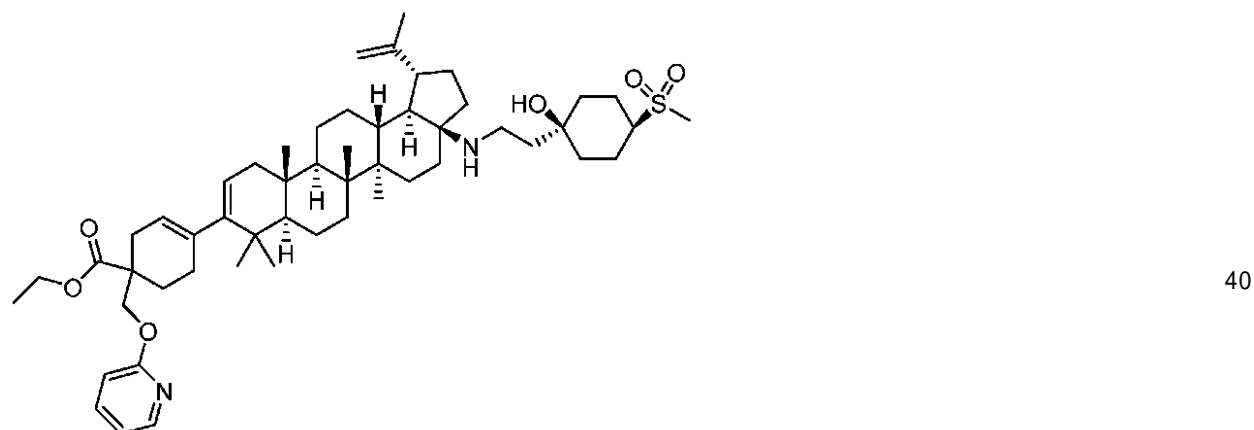


【0787】

ステップ1. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

【0788】

【化220】



【0789】

MeOH(1mL) 及び酢酸(0.2mL) 中のエチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(65mg、0.097mmol)、2-((1s,4s)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)アセト

50

アルデヒド(47.1mg、0.214mmol)、及びボラン-2-ピコリンコンプレックス(22.86mg、0.214mmol)の混合物を室温で16時間撹拌した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(10mL)及び飽和炭酸ナトリウム水溶液(2mL)を含有する分液漏斗に移した。水性層をジクロロメタン(4×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して(10%の9:1アセトン:メタノール/90%ヘキサン 65%の9:1アセトン:メタノール/35%ヘキサン、24gカラム、 ϕ =220nm)、エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(69mg、81%収率)を無色の固体として得た。¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 8.15 (dd, J=5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J=8.5, 6.9, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (td, J=6.1, 0.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.75 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.84 - 2.67 (m, 4H), 2.55 (td, J=10.8, 5.5 Hz, 1H), 2.22 - 0.88 (m, 43H), 1.70 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); LC/MS m/e 873.7 [(M+H)⁺, C₅₃H₈₁N₂O₆Sの計算値873.6], t_R = 4.67分 (LCMS方法14).

【0790】

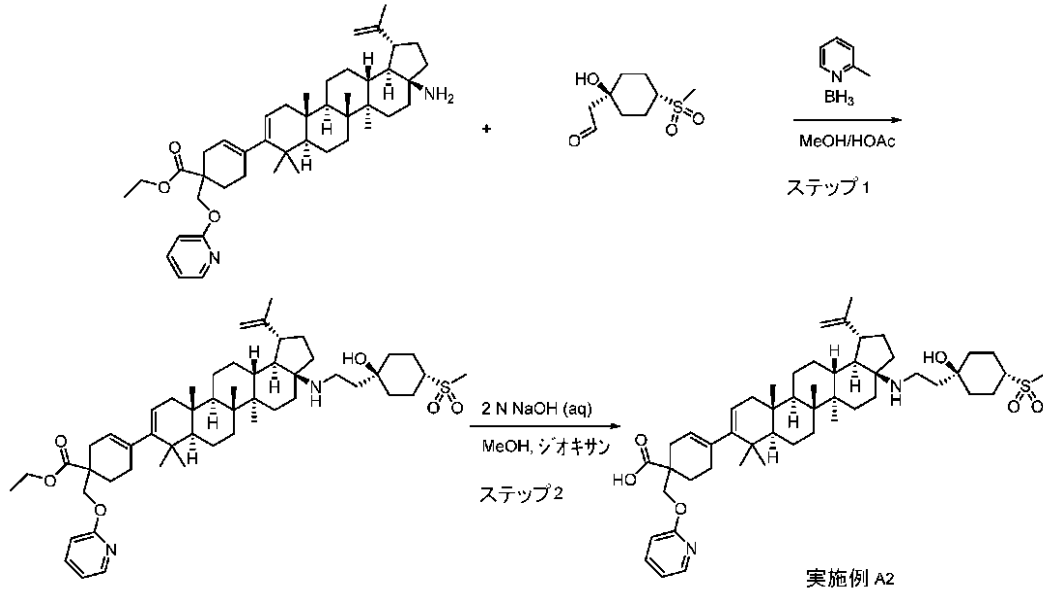
ステップ2. ジオキサン(1mL)及びMeOH(0.5mL)中のエチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(65mg、0.074mmol)の溶液を水酸化ナトリウム(0.372mL、0.744mmol、2Maq)で処理した。反応混合物を50℃で3時間、次いで60℃で6時間加熱した。混合物を室温に冷却し、2NのHCl(200μL)の添加により部分的に中和した。混合物をシリンジフィルターに通してろ過し、逆相HPLC(分取HPLC方法1)で精製した。生成物(61.7mg)は不純物(約6%)を含有していた。生成物を逆相HPLC(分取HPLC方法2)で再度精製した。有機溶媒を回転蒸発器上で蒸発させ、水性混合物を凍結乾燥して、4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(48.4mg、67%収率)を白色の非晶質固体として得た。¹H NMR (500MHz, 酢酸-d₄) 8.29 (dd, J=5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.41 (br. s., 1H), 5.26 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.72 (d, J=16.0 Hz, 1H), 2.32 - 1.32 (m, 35H), 1.75 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (d, J=7.5 Hz, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (d, J=3.7 Hz, 3H), 0.99 (d, J=3.7 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H); LC/MS m/e 845.6 [(M+H)⁺, C₅₁H₇₇N₂O₆Sの計算値845.6], t_R = 4.36分 (LCMS方法14); HPLC (分析HPLC方法1): t_R = 18.86分; HPLC (分析HPLC方法2): t_R = 20.24分.

【0791】

実施例A2.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸の調製

【0792】

【化 2 2 1】



10

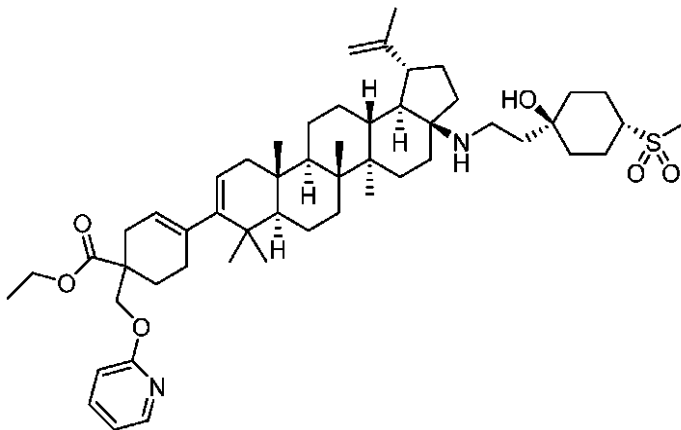
【 0 7 9 3 】

ステップ1. エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

20

【 0 7 9 4 】

【化 2 2 2】



30

【 0 7 9 5 】

MeOH(1mL) 及び酢酸(0.2mL) 中のエチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(65mg、0.097mmol)、2-((1r,4r)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)アセトアルデヒド(47.1mg、0.214mmol)、及びボラン-2-ピコリンコンプレックス(22.86mg、0.214mmol)の混合物を室温で16時間撹拌した。反応は完了しなかった。次いで、追加の2-((1r,4r)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)アセトアルデヒド(21mg、0.097mmol、1eq)を加え、1時間後ボラン-2-ピコリンコンプレックス(10mg、0.097mmol、1eq)を反応混合物に加え、混合物を室温で3時間撹拌した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(10mL)及び飽和炭酸ナトリウム水溶液(2mL)を含有する分液漏斗に移した。水性層をジクロロメタン(4×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、MgS

40

50

O₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して(10%の9:1アセトン:メタノール/90%ヘキサン 65%の9:1アセトン:メタノール/35%ヘキサン、24gカラム、 λ =220nm)、エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(42.4mg、50%収率)を無色の泡として得た。¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 8.14 (dd, J=5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 6.87 (ddd, J=7.0, 5.1, 0.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.20 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.72 (d, J=1.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.83 - 2.76 (m, J=12.1 Hz, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.21 - 0.88 (m, 43H), 1.69 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); LC/MS m/e 873.7 [(M+H)⁺, C₅₃H₈₁N₂O₆Sの計算値873.6], t_R = 4.62分 (LCMS方法14).

【0796】

ステップ2. ジオキサン(1mL)及びMeOH(0.5mL)中のエチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(42mg、0.048mmol)の溶液を水酸化ナトリウム(0.361mL、0.721mmol、2M_{aq})で処理した。反応混合物を60℃で24時間加熱した。追加の水酸化ナトリウム(0.120mL、0.240mmol、5eq、2M_{aq})を加え、反応混合物を70℃で8時間加熱した。反応が完了した。混合物を室温に冷却し、2NのHCl(400μL)の添加により部分的に中和した。混合物をシリンジフィルターに通してろ過し、逆相HPLC(分取HPLC方法3)により精製した。有機溶媒を回転蒸発器上で蒸発させ、水性混合物を凍結乾燥して、4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(31.3mg、67%収率)を白色の非晶質固体として得た。¹H NMR (500MHz, 酢酸-d₄) 8.30 - 8.25 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.95 (dd, J=8.5, 0.6 Hz, 1H), 5.41 (br. s., 1H), 5.26 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.71 (d, J=16.3 Hz, 1H), 2.32 - 1.32 (m, 35H), 1.75 (s, 3H), 1.16 - 1.12 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (d, J=3.7 Hz, 3H), 0.99 (d, J=3.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H); LC/MS m/e 845.6 [(M+H)⁺, C₅₁H₇₇N₂O₆Sの計算値845.6], t_R = 4.33分 (LCMS方法14); HPLC (分析HPLC方法1): t_R = 18.86分; HPLC (分析HPLC方法2): t_R = 20.48分.

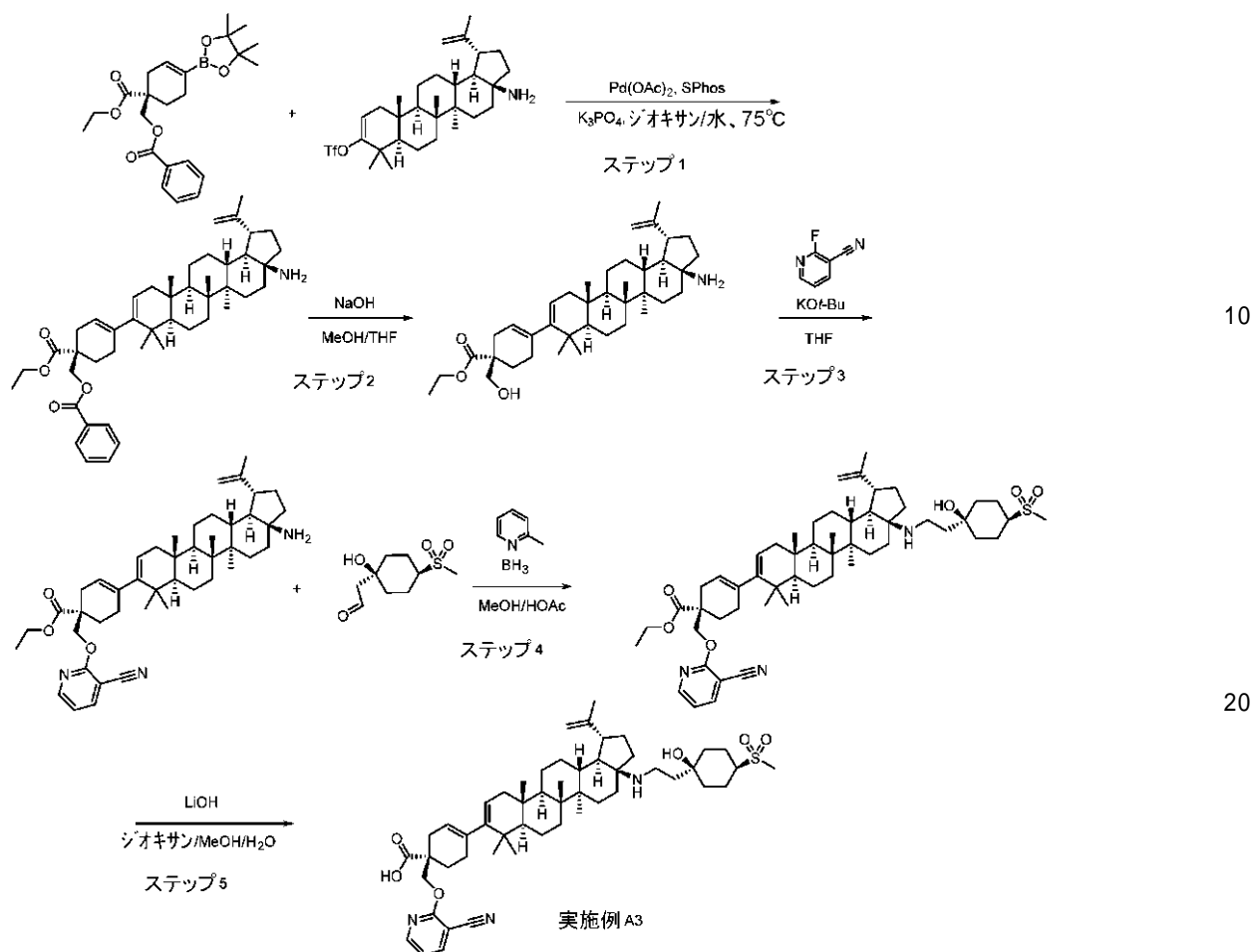
【0797】

[実施例A3]

(S)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸の調製

【0798】

【化 2 2 3】

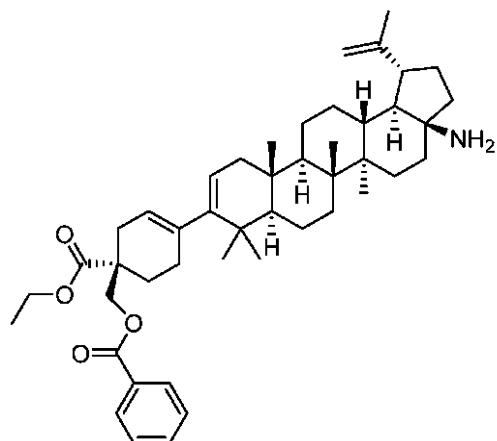


【 0 7 9 9】

ステップ1. ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエートの調製

【 0 8 0 0】

【化 2 2 4】



【 0 8 0 1】

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イルトリフルオロメタンスルホネート(1.0

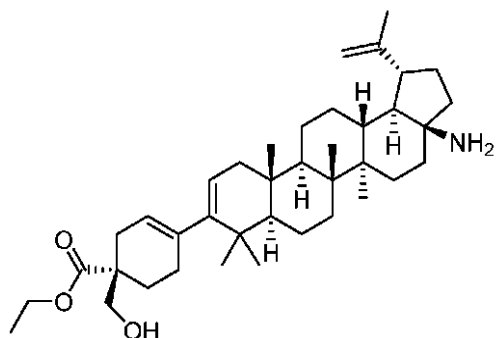
0g、1.79mmol)を含有するフラスコに、(R)-(1-(エトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート(1.337g、3.23mmol)、三塩基性リン酸カリウム(1.52g、7.17mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(S-Phos)(0.055g、0.134mmol)及び酢酸パラジウム(II)(0.020g、0.090mmol)を加えた。混合物を1,4-ジオキサン(25mL)及び水(6.25mL)で希釈した後、N₂でフラッシュし、75℃で16時間加熱した。混合物を室温に冷却した。混合物を水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(3×75mL)で抽出した。有機層をブライン(150mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して(50%酢酸エチル+4%MeOH及び0.8%水酸化アンモニウム/50%ヘキサン → 70%酢酸エチル+4%MeOH及び0.8%水酸化アンモニウム/30%ヘキサン、120gカラム)、((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート(1.15g、92%収率)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 5.38 (br. s., 1H), 5.22 (dd, J=6.3, 1.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=2.3, 1.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 2H), 4.20 (qd, J=7.2, 2.1 Hz, 2H), 2.70 (d, J=18.3 Hz, 1H), 2.56 (td, J=10.9, 5.3 Hz, 1H), 2.35 - 1.95 (m, 6H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.13 (m, 20H), 1.71 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); LC/MS m/e 696.7 [(M+H)⁺, C₄₆H₆₅NO₄の計算値696.5], t_R = 2.60分 (LCMS方法15).

【0802】

ステップ2. (S)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート の調製

【0803】

【化225】



【0804】

THF(10mL)及びMeOH(1mL)中の((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート(1.07g、1.537mmol)の溶液に水酸化ナトリウム(1.691mL、1.691mmol)を加えた。反応混合物をr.t.で14時間撹拌した。固体をろ過して除去した。混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(10mL)/水(10mL)を含有する分液漏斗に移した。水性層を酢酸エチル中5%メタノールで抽出した(5×25mL)。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄した。ブライン洗液を酢酸エチル中5%メタノールで再度抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、(S)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-

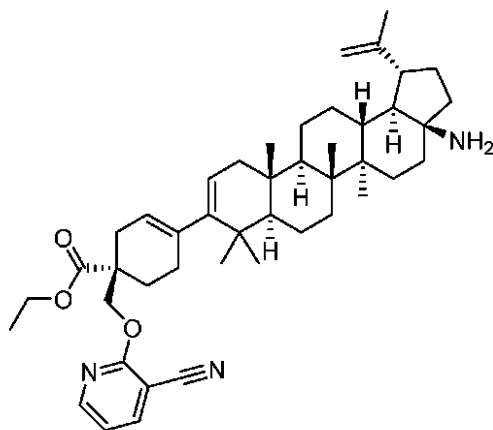
1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(0.535g、59%収率)を白色の固体として得た。この粗生成物を直接次のステップに使用した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 5.34 (t, J=3.8 Hz, 1H), 5.20 (dd, J=6.1, 1.9 Hz, 1H), 4.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J=1.3 Hz, 1H), 4.21 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 4H), 1.83 - 1.12 (m, 21H), 1.72 (s, 3H), 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 614.6 [(M+H)⁺, C₃₉H₆₁NO₃Naの計算値614.5], t_R = 4.28分 (LCMS方法14)。

【0805】

ステップ3. (S)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

【0806】

【化226】



【0807】

THF(7mL)及びDMF(1mL)中の(S)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(495mg、0.836mmol)及び2-フルオロニコチノニトリル(204mg、1.673mmol)の溶液に0 でカリウムtert-ブトキシド(1.004mL、1.004mmol)を加えた。冷却浴を除き、反応混合物を20 で1.5時間撹拌した。混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(15mL)を含有する分液漏斗に移した。水性層を酢酸エチル(4×25mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して(50%の酢酸エチル中5%メタノール溶液/50%ヘキサン 100%の酢酸エチル中5%メタノール溶液、40 gカラム)、(S)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(344mg、59%収率)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.34 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (dd, J=6.1, 1.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=2.1, 1.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.56 (td, J=10.9, 5.1 Hz, 1H), 2.35 - 1.89 (m, 6H), 1.79 - 1.11 (m, 21H), 1.71 (s, 3H), 1.27 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 694.7 [(M+H)⁺, C₄₅H₆₄N₃O₃の計算値694.5],

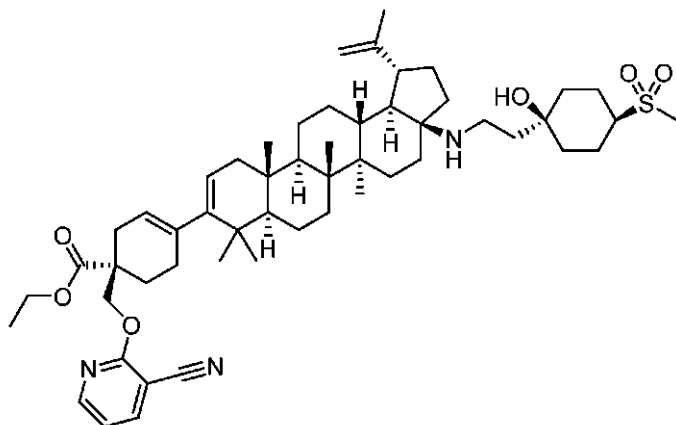
$t_R = 4.52$ 分 (LCMS方法14).

【 0 8 0 8 】

ステップ4. (S)-エチル1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

【 0 8 0 9 】

【 化 2 2 7 】



【 0 8 1 0 】

(S)-エチル 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(150mg、0.216mmol)及び2-((1s,4s)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)アセトアルデヒド(76mg、0.346mmol)をMeOH(1.6mL)及び酢酸(0.32mL)に溶解した。ボラン-2-ピコリンコンプレックス(37.0mg、0.346mmol)を加え、混合物を室温で14時間攪拌した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(3mL)及び炭酸ナトリウム溶液(2mL)を含有する分液漏斗に移した。水性層を酢酸エチル(5×10mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(5mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して(30%酢酸エチル+5%メタノール/70%ヘキサン 100%酢酸エチル+5%メタノール、24gカラム、25分濃度勾配)、(S)-エチル1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(134.6mg、69%収率)を白色の泡として得た。¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 8.34 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=7.6, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (dd, J=6.2, 1.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.83 - 2.67 (m, 4H), 2.55 (td, J=10.9, 5.6 Hz, 1H), 2.31 - 0.88 (m, 37H), 1.70 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 898.7 [(M+H)⁺, C₅₄H₈₀N₃O₆Sの計算値898.6], $t_R = 4.44$ 分 (LCMS方法14).

【 0 8 1 1 】

ステップ5. ジオキサン(4mL)及びMeOH(2mL)中の(S)-エチル1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタ

メチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(123mg、0.137mmol)の溶液に水酸化リチウム(2mL、2.00mmol、1Maq)を加えた。混合物を60℃で12.5時間加熱した。少量のみの出発材料がLC/MS(LCMS方法16)で検出された。反応は、この時点で、ニトリル基の対応するアミドへの競合する加水分解のために停止した。混合物を室温に冷却し、6NのHCl(250μL)の添加により部分的に中和した。その後混合物をシリンジフィルターに通してろ過し、逆相HPLC(5つ注入)(分取HPLC方法4)で精製した。有機溶媒を回転蒸発器上で蒸発させ、水性混合物を凍結乾燥して、(S)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(51.6mg、38%収率)を白色の非晶質固体として得た。¹H NMR (500MHz, 酢酸-d₄) 8.42 (dd, J=5.1, 1.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.6, 5.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.27 (d, J=4.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 2H), 3.47 - 3.33 (m, 2H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.74 (d, J=15.6 Hz, 1H), 2.38 - 1.13 (m, 37H), 1.75 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870.6 [(M+H)⁺, C₅₂H₇₆N₃O₆Sの計算値870.5], t_R = 1.31分 (LCMS方法16); HPLC (分析HPLC方法3): t_R = 12.19分; HPLC (分析HPLC方法4): t_R = 11.64分。

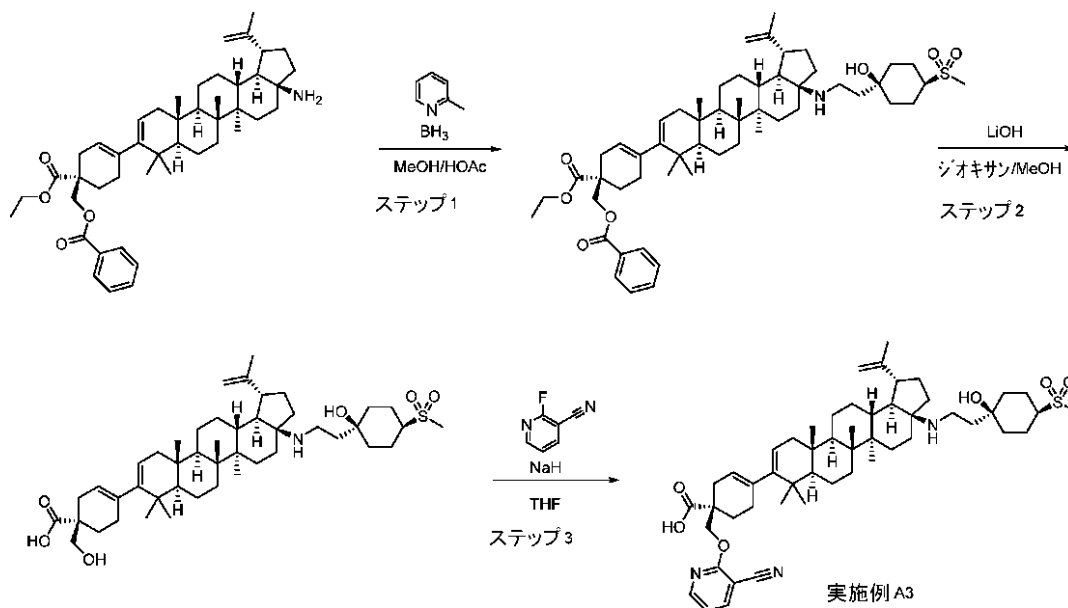
【0812】

実施例A3の調製の別の経路

(S)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸の調製

【0813】

【化228】



【0814】

ステップ1. ((S)-1-(エトキシカルボニル)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸の調製

10

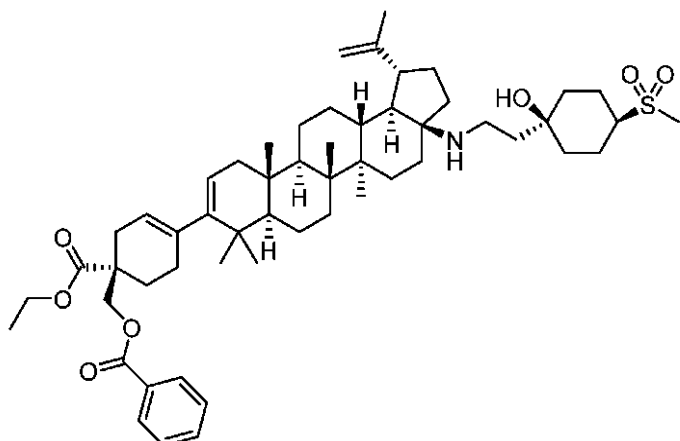
20

30

40

50

【化 2 2 9】



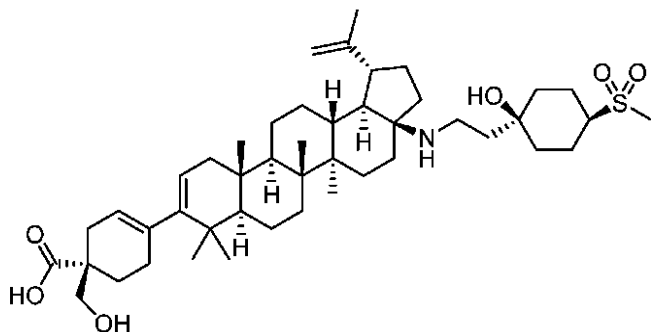
10

30

40

【 0 8 1 8 】

【化 2 3 0】



10

【 0 8 1 9】

圧力容器内で1,4-ジオキサン(160mL)及びメタノール(80mL)中の((S)-1-(エトキシカルボニル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート(8.00g、8.89mmol)の溶液に水酸化リチウム(89mL、89mmol)を加えた。容器を密封し、混合物を65 (内部温度)で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、4NのHCl(15.5mL、7eq)の添加により部分的に中和した。その後混合物を濃縮した。粗生成物をジオキサン(40mL)/メタノール(20mL)/水(5mL)に入れ、TFAの添加により酸性にした(酸性になるまで滴下)。懸濁液が溶液になった。溶液は幾らかの懸濁した固形物を含有していた。砂の短い栓を貫通させた後シリンジフィルターを通してろ過した。次いで、生成物をバイオタージ上でC18 Redi Sep Goldカラム(150g)の逆相MPLCにより精製した(分取MPLC方法1、6つの注入)。有機溶媒を回転蒸発器上で蒸発させ、水性混合物を凍結乾燥して(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(6.57g、84%収率)を白色の非晶質固体として得た。その後生成物を、ドライライトを含む真空デシケーター中で真空下さらに乾燥した。¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 8.54 (br. s., 1H), 8.02 (br. s., 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.23 - 5.16 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.22 (d, J=3.1 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.83 - 2.68 (m, 2H), 2.59 (d, J=15.3 Hz, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.26 - 1.06 (m, 36H), 1.71 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 768.4 [(M+H)⁺, C₄₆H₇₄NO₆Sの計算値768.5], t_R = 3.85分。(LCMS方法14)。

20

30

【 0 8 2 0】

ステップ3. (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(5.92g、6.71mmol)のTHF(80mL)中溶液に0 で水素化ナトリウム(2.147g、53.7mmol)を加えた。冷却浴を除去し、反応混合物を室温で15分間撹拌した。混合物を0 に冷却し、THF(10mL)中の2-フルオロニコチノニトリル(3.28g、26.8mmol)をカニユレを介して加えた。反応混合物を0 で1.5時間撹拌した。反応を酢酸(3.84mL、67.1mmol、10eq)の添加によりクエンチした。溶液を直接カラムに注入し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製した(CH₂Cl₂中5%メタノールで高R_f物質を溶出した後CH₂Cl₂中12%メタノールで生成物を溶出した。6.70gの生成物が得られた。次いで生成物をバイオタージ上C18 Redi Sep Goldカラム(150g)の逆相MPLCでさらに精製した(分取MPLC方法2、5つの注入)。有機溶媒を回転蒸発器上で蒸発させ、水性混合物を凍結乾燥して、(

40

50

S)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(5.06g、5.14mmol)を白色の非晶質固体として得た。

【0821】

次いで、生成物(TFA塩)をMeCN/H₂O(60/40)に溶解し、AG 1-x2イオン交換樹脂塩化物形態(Bio-Rad 100-200メッシュcat # 140-1241、90%アセトニトリル/10%水で予め洗浄した)にゆっくり通した。140グラムの樹脂を用いた。生成物を含有するフラクションを合わせ、有機溶媒を回転蒸発器上で除去し、水を凍結し、凍結乾燥機に入れて(S)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸HCl(4.26g、66%収率)を白色の非晶質固体として得た。¹H NMR (500MHz, 酢酸-d₄) 8.42 (dd, J=5.1, 1.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.6, 5.1 Hz, 1H), 5.43 (br. s., 1H), 5.27 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 3.13 (td, J=10.8, 5.1 Hz, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.74 (d, J=15.1 Hz, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.38 - 1.13 (m, 36H), 1.76 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870.3 [(M+H)⁺, C₅₂H₇₆N₃O₆Sの計算値870.5], t_R = 4.56分 (LCMS方法14); HPLC (HPLC方法3): t_R = 13.13分; HPLC (HPLC方法4): t_R = 12.46分。

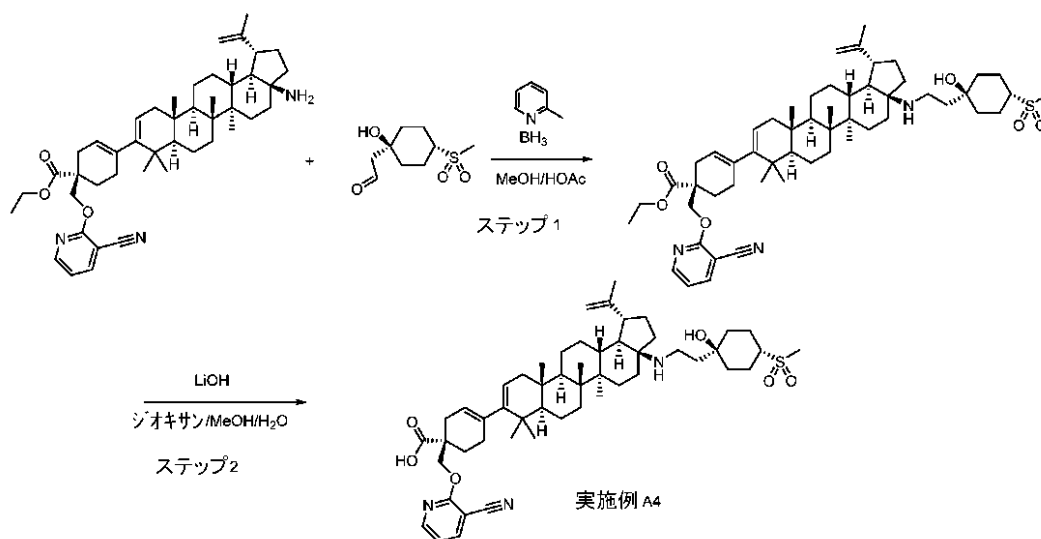
【0822】

[実施例A4]

(S)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸の調製

【0823】

【化231】



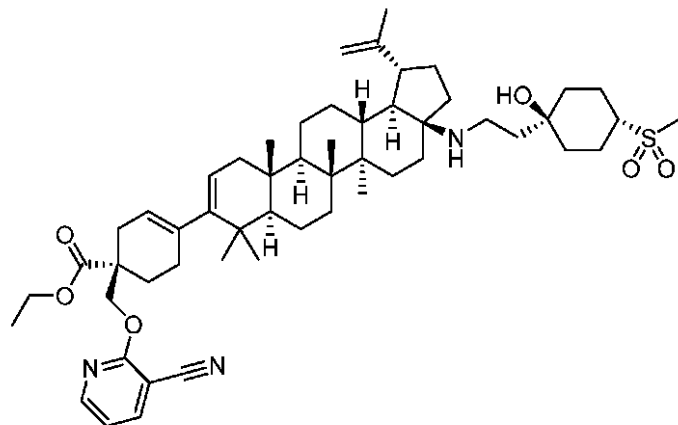
【0824】

ステップ1.(S)-エチル1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5

bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) -3a-((2-((1r, 4S)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

【 0 8 2 5 】

【 化 2 3 2 】



10

【 0 8 2 6 】

(S)-エチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-アミノ-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(150mg、0.216mmol)及び2-((1r, 4r)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)アセトアルデヒド(76 mg、0.346mmol)をMeOH(1.6mL)及び酢酸(0.32mL)に溶解した。ボラン-2-ピコリンコンプレックス(37.0mg、0.346mmol)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(20mL)を含有する分液漏斗に移した。水性層を酢酸エチル(5×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して(30%酢酸エチル+5%メタノール/70%ヘキサン 100%酢酸エチル+5%メタノール、24gカラム)、(S)-エチル1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-((1r, 4S)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(131mg、68%収率)を白色の泡として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.33 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=7.4, 5.1 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.72 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.83 - 2.61 (m, 3H), 2.55 (td, J=10.8, 5.5 Hz, 1H), 2.31 - 1.02 (m, 37H), 1.69 (s, 3H), 1.27 (q, J=7.2 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); LC/MS m/e 898.7 [(M+H)⁺, C₅₄H₇₉N₃O₆Sの計算値898.6], t_R = 4.44分 (LCMS方法14)。

20

30

40

【 0 8 2 7 】

ステップ2. ジオキサン(4mL)及びMeOH(2mL)中の(S)-エチル1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-((1r, 4S)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(131mg、0.146mmol)の溶液に水酸化リチウム(2mL、2.00mmol、1Mq)を加えた。混合物を60℃で10.5時間加熱した。少量の出発材料のみがLC/MS(LCMS方法16)で検出さ

50

れた。反応はこの時点で停止した。混合物を室温に冷却し、6NのHCl(250 μ L)の添加により部分的に中和した。次いで混合物をシリンジフィルターに通してろ過し、逆相HPLC(5つの注入)(分取HPLC方法4)で精製した。有機溶媒を回転蒸発器上で蒸発させ、水性混合物を凍結乾燥して、(S)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペント[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(69mg、48%収率)を白色の非晶質固体として得た。¹H NMR (400MHz, 酢酸-d₄) 8.43 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.5, 5.3 Hz, 1H), 5.44 (br. s., 1H), 5.27 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 2H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.91 - 2.81 (m, J=9.0 Hz, 1H), 2.74 (d, J=17.6 Hz, 1H), 2.40 - 1.33 (m, 37H), 1.76 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870.7 [(M+H)⁺, C₅₂H₇₅N₃O₆Sの計算値870.5], t_R = 2.37分 (LCMS方法15); HPLC (分析HPLC方法3): t_R = 16.00分; HPLC (分析HPLC方法4): t_R = 13.90分.

【 0 8 2 8 】

[実施例A5]

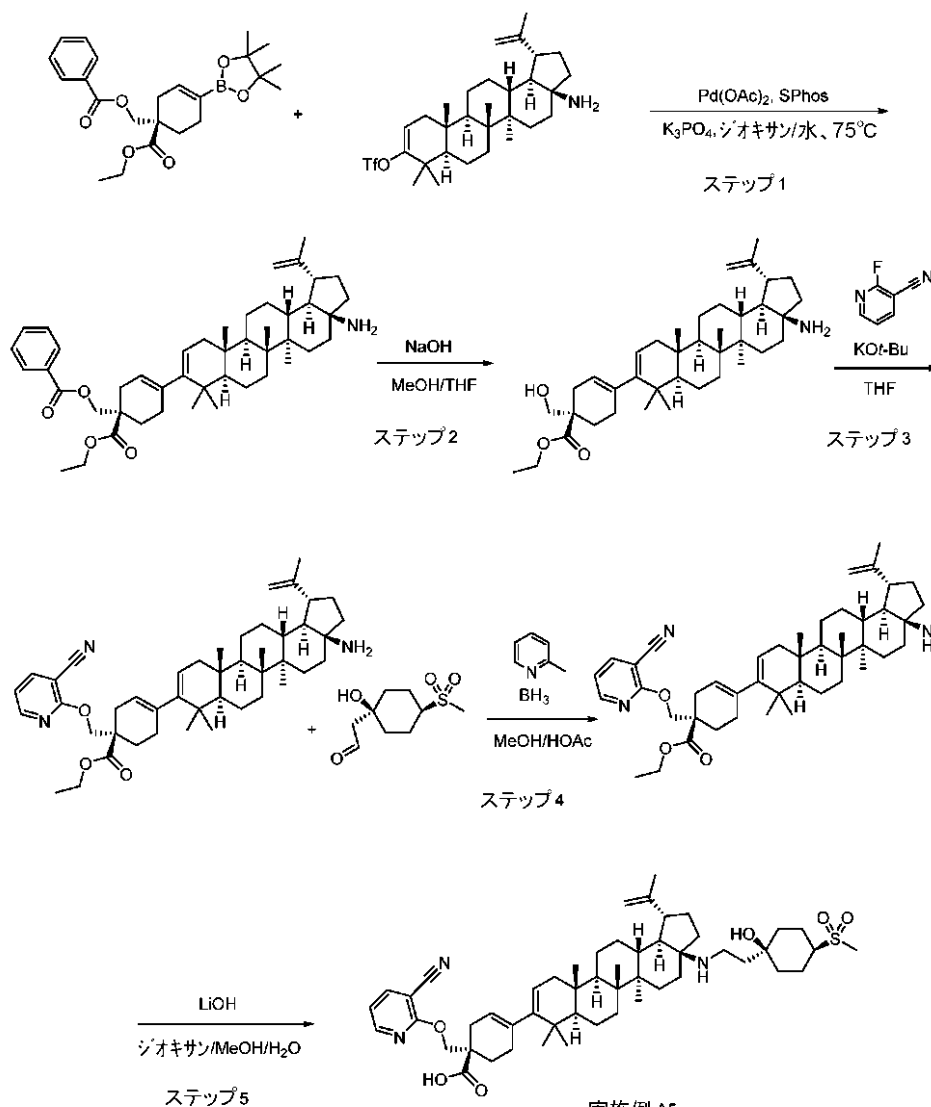
(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペント[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸の調製

【 0 8 2 9 】

10

20

【化 2 3 3】



10

20

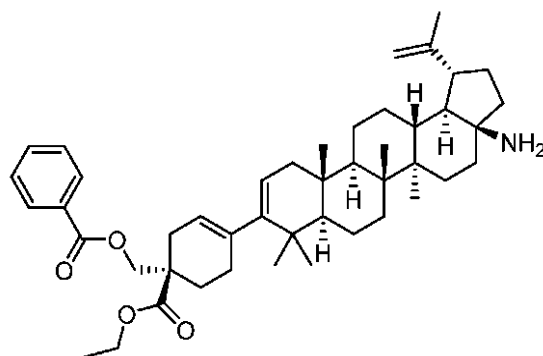
30

【 0 8 3 0】

ステップ 1. ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエートの調製

【 0 8 3 1】

【化 2 3 4】



40

【 0 8 3 2】

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-

50

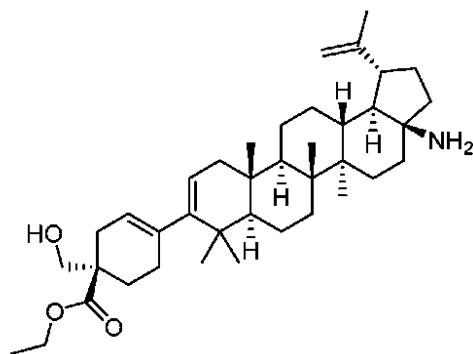
1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イルトリフルオロメタンスルホネート(2.2g、3.94mmol)を含有するフラスコに、(S)-(1-(エトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート(2.94g、7.10mmol)、三塩基性リン酸カリウム(3.35g、15.78mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(S-Phos)(0.121g、0.296mmol)及び酢酸パラジウム(II)(0.044g、0.197mmol)を加えた。混合物を1,4-ジオキサン(60mL)及び水(15mL)で希釈し、N₂でフラッシュし、75℃で16時間加熱した。混合物を室温に冷却した。混合物を水(150mL)で希釈し、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。有機層をブライン(200mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して(50%酢酸エチル+4%MeOH及び0.8%水酸化アンモニウム/50%ヘキサン→70%酢酸エチル+4%MeOH及び0.8%水酸化アンモニウム/30%ヘキサン、220gカラム)、(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート(2.47g、90%収率)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.45 (t, J=7.7 Hz, 2H), 5.38 (br. s., 1H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.46 (q, J=10.8 Hz, 2H), 4.19 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.56 (td, J=10.9, 5.1 Hz, 1H), 2.29 - 1.96 (m, 6H), 1.87 (dt, J=12.9, 6.2 Hz, 1H), 1.78 - 1.11 (m, 20H), 1.71 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (br. s., 3H), 0.97 (br. s., 3H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); LC/MS m/e 696.7 [(M+H)⁺, C₄₆H₆₅NO₄の計算値696.5], t_R= 2.55分 (LCMS方法15).

【0833】

ステップ2. (R)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート の調製

【0834】

【化235】



【0835】

THF(10 mL)及びMeOH(1mL)中の(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート(1.20g、1.724mmol)の溶液に水酸化ナトリウム(1.897mL、1.897mmol)を加えた。反応混合物をr.t.で14時間撹拌した。固体をろ過により除去した。混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(10mL)/水(10mL)を含有する分液漏斗に移した。水性層を酢酸エチル中5%メタノール(5×25mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄した。ブライン洗液を酢酸エチル中5%メタノールで再度抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、(R)-エチ

ル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(450mg、44%収率)を白色の固体として得た。この粗生成物は直接次のステップに用いた。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 5.34 (br. s., 1H), 5.20 (dd, J=6.0, 1.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.20 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 4H), 1.82 - 1.12 (m, 21H), 1.71 (s, 3H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 614.6 [(M+H)⁺, C₃₉H₆₁NO₃Naの計算値614.5], t_R = 4.27分 (LCMS方法14).

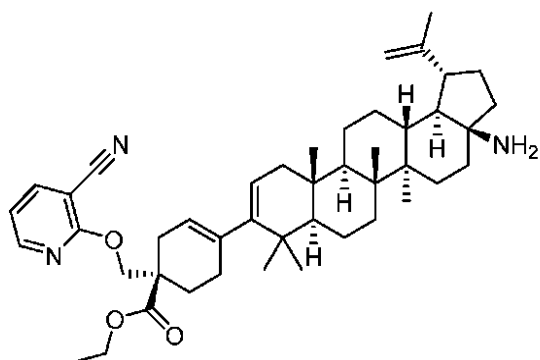
10

【0836】

ステップ3. (R)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

【0837】

【化236】



20

【0838】

THF(7mL)及びDMF(1mL)中の(R)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(412mg、0.696mmol)及び2-フルオロニコチノニトリル(170mg、1.392mmol)の溶液に0 でカリウムtert-ブトキシド(0.835mL、0.835mmol)を加えた。冷却浴を除去し、反応混合物を20 で1.5時間撹拌した。混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(15mL)を含有する分液漏斗に移した。水性層を酢酸エチル(4×25mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して(50%の酢酸エチル中5%メタノール溶液/50%ヘキサン 100%の酢酸エチル中5%メタノール溶液、40gカラム)、(R)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(365mg、0.526mmol、76%収率)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.34 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (dd, J=6.3, 1.8 Hz, 1H), 4.74 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=2.1, 1.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 2H), 4.19 (qd, J=7.1, 2.5 Hz, 2H), 2.73 (d, J=17.1 Hz, 1H), 2.56 (td, J=10.9, 5.4 Hz, 1H), 1.78 - 1.13 (m, 21H), 2.27 - 1.87 (m, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.26 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 694.7 [(M+H)⁺, C₄₅H₆₄N₃O₃の計算値694.5], t_R = 4.51分 (LCMS方法14).

30

40

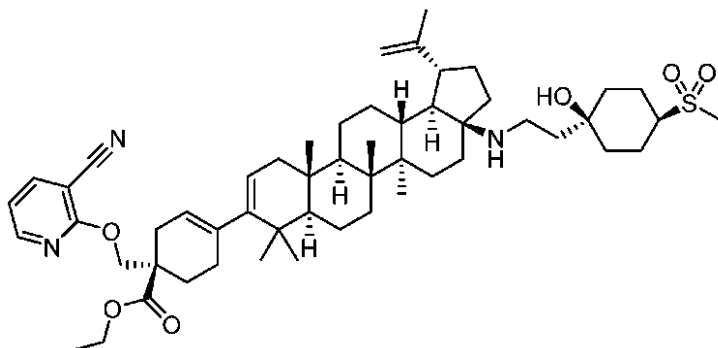
50

【 0 8 3 9 】

ステップ4. (R)-エチル1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペント[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

【 0 8 4 0 】

【 化 2 3 7 】



10

【 0 8 4 1 】

(R)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペント[a]クリセン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(150mg、0.216mmol)及び2-((1s,4s)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)アセトアルデヒド(76mg、0.346mmol)をMeOH(1.4mL)及び酢酸(0.28mL)に溶解した。ボラン-2-ピコリンコンプレックス(37.0mg、0.346mmol)を加え、混合物を室温で14時間攪拌した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(3mL)及び炭酸ナトリウム溶液(2mL)を含有する分液漏斗に移した。水性層を酢酸エチル(5×10mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(5mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して(30%酢酸エチル+5%メタノール/70%ヘキサン 100%酢酸エチル+5%メタノール、24gカラム、25分濃度勾配)、(R)-エチル1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペント[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(130mg、67%収率)を白色の泡として得た。¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 8.34 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.23 - 5.19 (m, 1H), 4.75 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 2H), 4.19 (dtt, J=10.8, 7.2, 3.8 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.83 - 2.70 (m, 4H), 2.55 (td, J=10.9, 5.6 Hz, 1H), 2.28 - 0.89 (m, 37H), 1.70 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 898.7 [(M+H)⁺, C₅₄H₈₀N₃O₆Sの計算値898.6], t_R = 4.43分 (LCMS方法14)。

20

30

40

【 0 8 4 2 】

ステップ5. ジオキサン(4 mL)及びMeOH(2mL)中の(R)-エチル1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペント[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(124mg、0.138mmol)の溶液に水酸化リチウム(2mL、2.00mmol、1Maq)を加

50

えた。混合物を60℃で10時間加熱した。ニトリルの加水分解によるアミド副生物の形成と共に幾らかの出発材料がLC/MS(LCMS方法16)により検出された。反応はこの時点で停止した。混合物を室温に冷却し、6NのHCl(250 μ L)の添加により部分的に中和した。その後混合物をシリンジフィルターに通してろ過し、逆相HPLC(5つの注入)(分取HPLC方法4)で精製した。有機溶媒を回転蒸発器上で蒸発させ、水性混合物を凍結乾燥して、(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(48.1mg、34%収率)を白色の非晶質固体として得た。¹H NMR (500MHz, 酢酸-d₄) 8.42 (dd, J=5.1, 1.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.5, 5.2 Hz, 1H), 5.43 (br. s., 1H), 5.27 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.74 (d, J=16.5 Hz, 1H), 2.34 - 1.13 (m, 37H), 1.75 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870.7 [(M+H)⁺, C₅₂H₇₆N₃O₆Sの計算値870.5], t_R = 1.24分 (LCMS方法16); HPLC (分析HPLC方法3): t_R = 12.24分; HPLC (分析HPLC方法4): t_R = 11.77分。

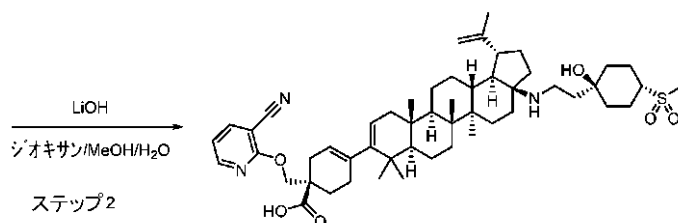
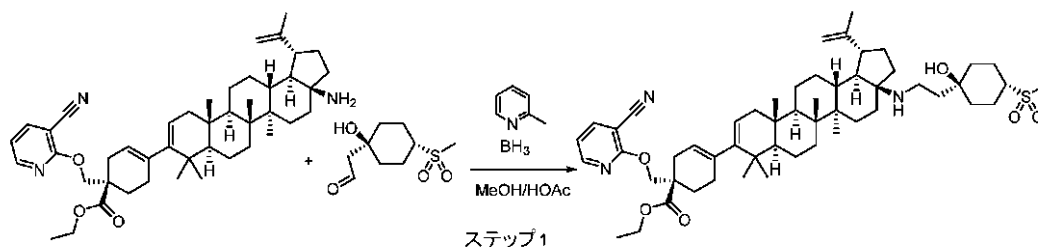
【0843】

[実施例A6]

(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸の調製

【0844】

【化238】



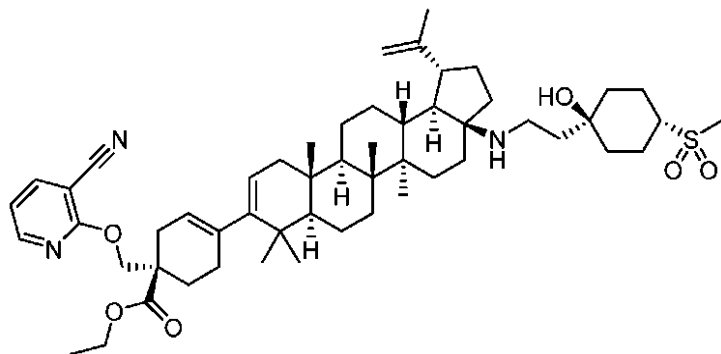
実施例A6

【0845】

ステップ1. (R)-エチル1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート

【0846】

【化 2 3 9】



10

【 0 8 4 7】

(R)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(150mg、0.216mmol)及び2-((1r,4r)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)アセトアルデヒド(76mg、0.346mmol)をMeOH(1.6mL)及び酢酸(0.32mL)に溶解した。ボラン-2-ピコリンコンプレックス(37.0mg、0.346mmol)を加え、混合物を室温で14時間攪拌した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(20mL)を含有する分液漏斗に移した。水性層を酢酸エチル(5×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して(30%酢酸エチル+5%メタノール/70%ヘキサン 100%酢酸エチル+5%メタノール、24gカラム)、(R)-エチル1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(131mg、68%収率)を白色の泡として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.33 (dd, J=5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=7.4, 5.1 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.22 - 5.17 (m, 1H), 4.71 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 3H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.82 - 2.61 (m, 3H), 2.54 (td, J=10.8, 5.5 Hz, 1H), 2.23 - 1.02 (m, 37H), 1.68 (s, 3H), 1.26 (q, J=7.3 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H); LC/MS m/e 898.7 [(M+H)⁺, C₅₄H₇₉N₃O₆Sの計算値898.6], t_R = 4.43分 (LCMS方法14)。

20

30

【 0 8 4 8】

ステップ2. ジオキサン(4mL)及びMeOH(2mL)中の(R)-エチル1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(107mg、0.119mmol)の溶液に水酸化リチウム(2mL、2.00mmol、1M_{aq})を加えた。混合物を60℃で10.5時間加熱した。少量だけの出発材料がLC/MS(LCMS方法16)により検出された。反応はこの時点で停止した。混合物を室温に冷却し、6NのHCl(250μL)の添加により部分的に中和した。その後混合物をシリンジフィルターに通してろ過し、逆相HPLC(5つの注入)(分取HPLC方法4)で精製した。有機溶媒を回転蒸発器上で蒸発させ、水性混合物を凍結乾燥して、(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シク

40

50

ロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(58mg、49%収率)を白色の非晶質固体として得た。¹H NMR (400MHz, 酢酸-d₄) 8.43 (dd, J=5.1, 1.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.44 (br. s., 1H), 5.27 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 2H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.75 (d, J=15.3 Hz, 1H), 2.32 - 1.33 (m, 37H), 1.76 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870.6 [(M+H)⁺, C₅₂H₇₅N₃O₆Sの計算値870.5], t_R = 2.30分 (LCMS方法15); HPLC (分析HPLC方法3): t_R = 14.96分; HPLC (分析HPLC方法4): t_R = 14.64分.

【 0 8 4 9 】

10

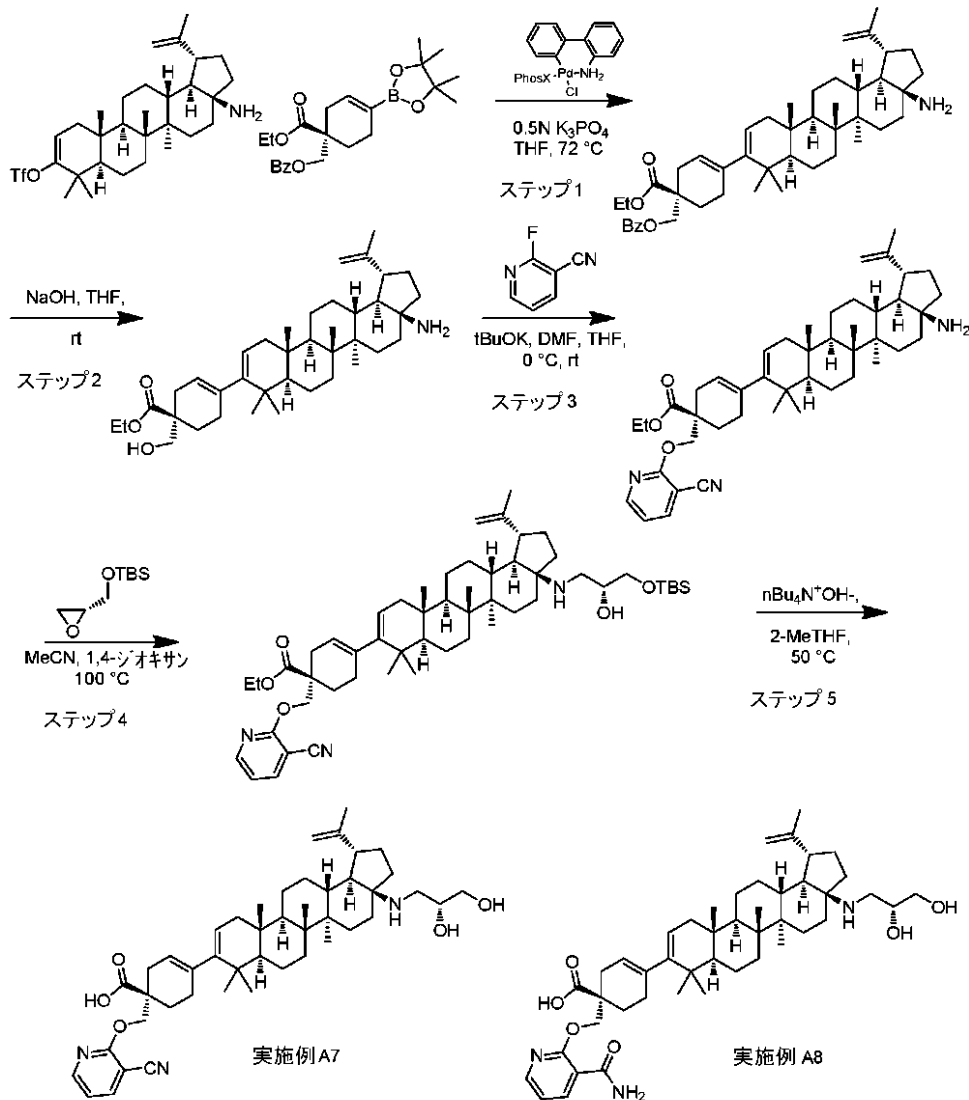
[実施例A7及び実施例A8]

(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(実施例A7)及び(R)-1-(((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸(実施例A8)の調製

20

【 0 8 5 0 】

【化 2 4 0】



10

20

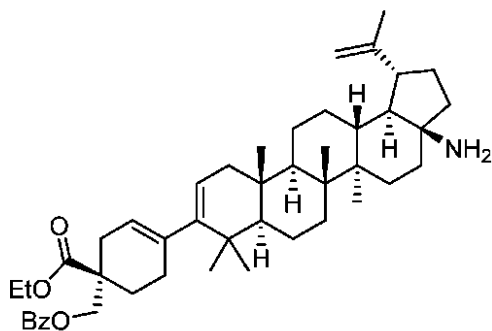
30

【 0 8 5 1】

ステップ1. ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエートの調製

【 0 8 5 2】

【化 2 4 1】



40

【 0 8 5 3】

150mLの中圧フラスコ内で、(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a

50

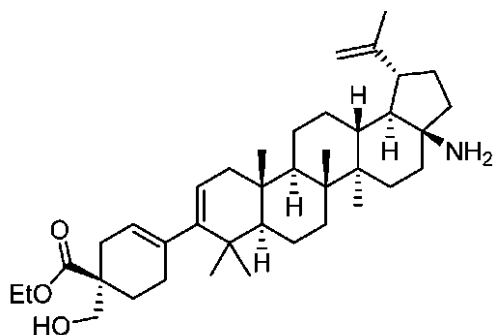
,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イルトリフルオロメタンスルホネート(1.5g、2.69mmol)、(R)-(1-(エトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート(1.259g、3.04mmol)及びBuchwaldプレ触媒(0.127g、0.161mmol)をTHF(25mL)中で合わせた。反応混合物に0.5Mの K_3PO_4 水溶液(13.45mL、6.72mmol)を加えた。得られた褐色の溶液を N_2 (g)でスパージし、72 で一晩撹拌した。16時間後、反応を室温に放冷し、EtOAc(50mL)で希釈し、1.5Mの K_3PO_4 (50mL)で洗浄した。水性層を2×50mLのEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、灰色の泡に濃縮した。粗製の物質をDCMに溶解し、シリカゲルカラム(SiO_2 、80g Iscoカートリッジ、0%Bから50%Bで4カラム容量にわたって溶出し、全ての生成物が溶出するまで50%Bに保持する、溶媒A=DCM、溶媒B=90:10 DCM:MeOH)に投入し、真空中で乾燥して((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート(1.8g、2.59mmol、96%収率)を褐色の固体として得た。LCMS: m/z 696.6 ($M+H^+$)、保持時間1.589分(LCMS方法16)。 1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.06 - 7.96 (m, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 5.36 (br. s., 1H), 5.20 (dd, $J=6.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.44 (q, $J=10.8$ Hz, 2H), 4.18 (qd, $J=7.1, 1.0$ Hz, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 2.55 (td, $J=10.9, 5.3$ Hz, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 3H), 2.08 (td, $J=12.7, 5.7$ Hz, 2H), 2.00 (dd, $J=17.0, 6.5$ Hz, 1H), 1.85 (dt, $J=13.1, 6.4$ Hz, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.67 - 1.56 (m, 6H), 1.55 - 1.49 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 6H), 1.37 - 1.26 (m, 3H), 1.24 - 1.19 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (br. s., 3H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

【0854】

ステップ2. (R)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(調製

【0855】

【化242】



【0856】

THF(10mL)及びMeOH(1mL)中の((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチルベンゾエート(0.692g、0.994mmol)の溶液に水酸化ナトリウム(0.994mL、0.994mmol)を加え、得られた混合物を室温で撹拌した。3時間後、反応を濃縮乾固し、この物質をDCM:MeOHに溶解し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し(SiO_2 、40g Iscoカートリッジ、95:5 DCM:MeOHで溶出す

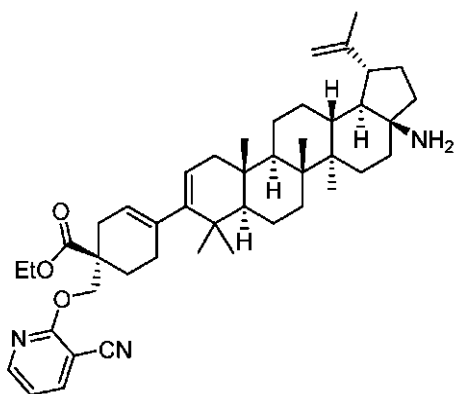
る)、真空中で乾燥して(R)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(427mg、0.721mmol、72.6%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS: m/z 592.5 (M+H⁺)、保持時間1.705分(LCMS方法16)。¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:メタノール-d₄) 5.30 (br. s., 1H), 5.14 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 4.60 (br. s., 1H), 4.22 - 4.00 (m, 2H), 3.74 - 3.53 (m, 2H), 2.60 - 2.42 (m, 2H), 2.13 (br. s., 2H), 2.06 - 1.87 (m, 4H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.67 (br. s., 5H), 1.63 - 1.51 (m, 6H), 1.43 (br. s., 7H), 1.32 (br. s., 1H), 1.24 (t, J=7.0 Hz, 4H), 1.06 (br. s., 4H), 0.97 (br. s., 3H), 0.92 (br. s., 3H), 0.90 (br. s., 3H), 0.85 (br. s., 3H).

【0857】

ステップ3.(R)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートの調製

【0858】

【化243】



【0859】

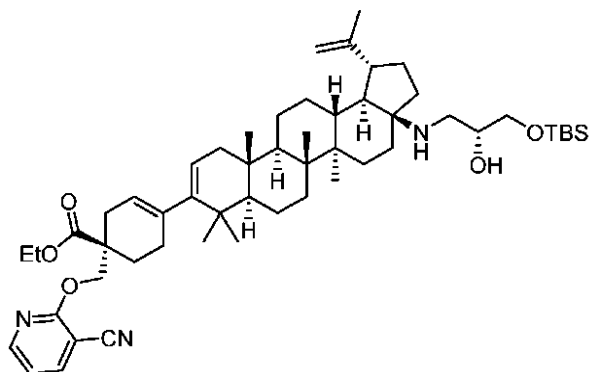
(R)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(420mg、0.710mmol)及び3-シアノ-2-フルオロピリジン(130mg、1.064mmol)を、0 に冷やしたDMF(3mL)及びTHF(3mL)中で合わせた。黄色のスラリーをカリウムtert-ブトキシド(0.781mL、0.781mmol)のTHF中溶液で処理した。反応はほぼ全体が均質になった。冷浴を除去し、反応を室温で撹拌した。3.5時間後、少量の出発材料がまだ残っていた。そこで反応にさらに3-シアノ-2-フルオロピリジン(43.3mg、0.355mmol)及びカリウムtert-ブトキシド(0.142mL、0.142mmol)を加え、室温でさらに1時間撹拌した。反応をEtOAcで希釈し、0.5NのHCl 25mLで洗浄した。水性層を2×50mLのEtOAcで抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、褐色のペーストに濃縮した。粗製の物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し(SiO₂、40g Iscoカートリッジ、95:5 DCM:MeOHで溶出する)、真空中で乾燥して、(R)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(426mg、0.614mmol、87%収率)を淡褐色の固体として得た。LCMS: m/z 694.9 (M+H⁺)、保持時間1.517分(LCMS方法16)。

【0860】

ステップ4. (R)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートTFAの調製

【0861】

【化244】



10

【0862】

アセトニトリル(0.5mL)及び1,4-ジオキサン(0.5mL)中の(R)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(48.5mg、0.070mmol)の溶液にtert-ブチルジメチルシリル(R)-(-)-グリシジルエーテル(0.094mL、0.489mmol)を加え、混合物を100 で一晩撹拌した。19時間後、反応を室温に放冷し、分取HPLC方法8を用いて逆相分取HPLCで精製し、真空下で乾燥して、(R)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートTFA(22.8mg、0.023mmol、32.7%収率、回収された出発材料を基準にして53.5%収率)及び回収出発材料(21.9mg)を、いずれも澄んだガラス質固体として得た。LCMS: m/z 882.4 (M+H⁺)、保持時間1.849分(LCMS方法16)。

20

30

【0863】

ステップ5. 2-Me-THF(1mL)及びH₂O(0.3mL)中の(R)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートTFA(22.8mg、0.023mmol)の溶液に水酸化テトラブチルアンモニウム(0.105mL、0.160mmol)の溶液を加え、混合物を室温で4時間撹拌したがLC/MSは反応が起こっていないことを示した。次に反応を50 で撹拌した。14時間後、LC/MSはおよそ60%の出発材料が残っていることを示した。そこで混合物を50 でさらに一晩撹拌した。40時間後、分取HPLC方法8を用いて逆相分取HPLCで反応混合物を精製し、生成物フラクションを真空中で乾燥して2つの生成物を、いずれもガラス質の固体として得た。

40

【0864】

実施例A8は、2つの単離された生成物のうち分取HPLCカラムから溶出した最初のものであった。(R)-1-(((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11

50

a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(4.0mg、4.36 μmol 、19.04%収率)。LCMS: m/z 758.7 ($M+H^+$)、保持時間1.219分 (LCMS方法16)。 ^1H NMR (400MHz, 1:1 CDCl_3 :メタノール- d_4) 8.47 - 8.36 (m, 1H), 8.25 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=7.6$, 4.9 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.19 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.06 - 3.90 (m, 1H), 3.66 (d, $J=4.2$ Hz, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.80 - 2.61 (m, 2H), 2.48 - 1.90 (m, 10H), 1.84 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.71 (s, 4H), 1.69 - 1.21 (m, 15H), 1.15 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

10

【0865】

実施例A7は、2つの単離された生成物のうち分取HPLCカラムから溶出した2番目のものであった。(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(6.5mg、7.46 μmol 、32.6%収率)。LCMS: m/z 740.6 ($M+H^+$)、保持時間1.289分 (LCMS方法16)。 ^1H NMR (400MHz, 1:1 CDCl_3 :メタノール- d_4) 8.33 (dd, $J=5.0$, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=7.6$, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=7.6$, 5.1 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.99 (dd, $J=8.6$, 3.9 Hz, 1H), 3.66 (d, $J=4.2$ Hz, 2H), 3.18 (dd, $J=12.1$, 3.5 Hz, 1H), 2.98 (dd, $J=11.9$, 8.9 Hz, 1H), 2.78 - 2.56 (m, 2H), 2.35 - 2.08 (m, 4H), 2.08 - 1.87 (m, 6H), 1.75 (br. s., 1H), 1.72 (s, 3H), 1.70 - 1.53 (m, 6H), 1.51 - 1.22 (m, 8H), 1.21 - 1.12 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

20

【0866】

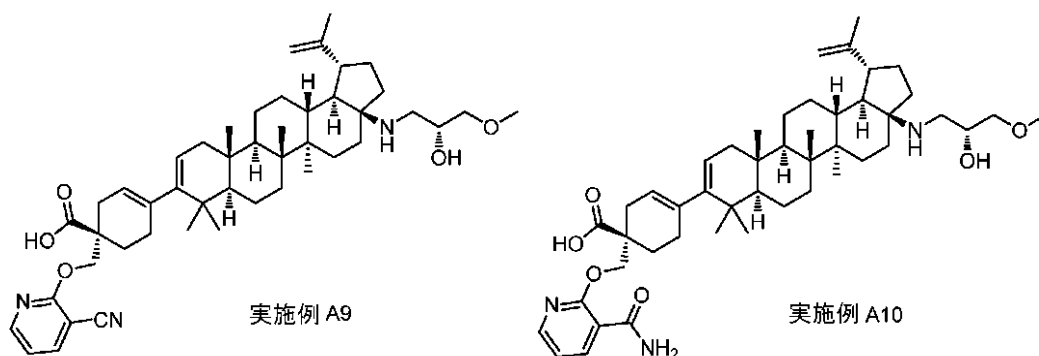
[実施例A9及び実施例A10]

(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸(実施例A9)及び(R)-1-(((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸(実施例A10)の調製

30

【0867】

【化245】



40

【0868】

ステップ4でtert-ブチルジメチルシリル(R)-(-)-グリシジルエーテルの代わりに(R)-(-)

50

)-メチルグリシジルエーテルを用いた以外は、(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA及び(R)-1-(((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸の調製で記載したのと同じ手順に従って、標題化合物を(R)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートからそれぞれ7.1%及び16.1%の収率で調製した。

【0869】

実施例A10は、2つの単離された生成物のうち分取HPLCカラムから溶出した最初のものであった。(R)-1-(((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸(5.6mg、7.25 μ mol、16.13%収率)。LCMS: m/e 772.6 ($M+H^+$)、1.284分(LCMS方法16)。

【0870】

実施例A9は、2つの単離された生成物のうち分取HPLCカラムから溶出した2番目のものであった。(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(2.9mg、3.17 μ mol、7.06%収率)。LCMS: m/z 754.6 ($M+H^+$)、保持時間1.345分(LCMS方法16)。 1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:メタノール- d_4) 8.33 (dd, $J=5.0$, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=7.5$, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=7.5$, 5.0 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.07 (dd, $J=9.9$, 4.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.15 (dd, $J=11.9$, 3.3 Hz, 1H), 2.93 (t, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 2H), 2.31 - 2.08 (m, 4H), 2.07 - 1.89 (m, 6H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.67 (br. s., 1H), 1.65 - 1.57 (m, 3H), 1.56 - 1.39 (m, 6H), 1.37 - 1.22 (m, 4H), 1.21 - 1.13 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

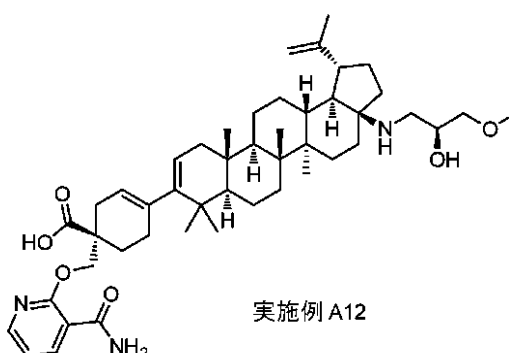
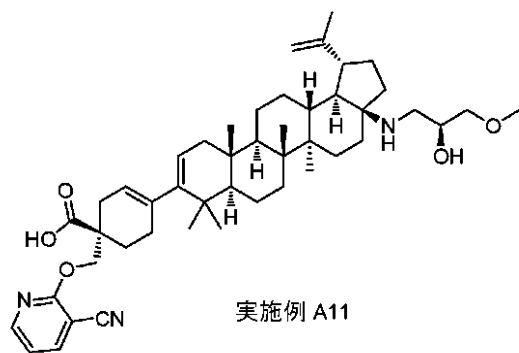
【0871】

[実施例A11及び実施例A12]

(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(実施例A11)及び(R)-1-(((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(実施例A12)の調製

【0872】

【化 2 4 6】



10

【 0 8 7 3】

ステップ4でtert-ブチルジメチルシリル(R)-(-)-グリシジルエーテルの代わりに(S)-(+)-メチルグリシジルエーテルを用いた以外は、(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA及び(R)-1-(((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸の調製で記載したのと同じ手順に従って、標題化合物を(R)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートから、それぞれ26.9%及び6.1%の収率で調製した。

20

【 0 8 7 4】

実施例A12は、2つの単離された生成物のうち分取HPLCカラムから溶出した最初のものであった。(R)-1-(((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(2.2mg、2.359 μ mol、6.11%収率)。LCMS: m/z 772.6 (M+H⁺)、保持時間1.279分 (LCMS方法16)。¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:メタノール-d₄) 8.41 (d, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=4.8, 2.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.11 (t, J=4.0 Hz, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.72 (d, J=15.9 Hz, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.26 (br. s., 1H), 2.22 - 2.08 (m, 4H), 2.07 - 1.95 (m, 4H), 1.88 - 1.74 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.41 (m, 8H), 1.41 - 1.22 (m, 4H), 1.16 (br. s., 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。

30

40

【 0 8 7 5】

実施例A11は、2つの単離された生成物のうち分取HPLCカラムから溶出した2番目のものであった。(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-

50

エンカルボン酸TFA(9.5mg、10.40 μ mol、26.9%収率)。LCMS: m/z 754.6 ($M+H^+$)、保持時間1.347分 (LCMS方法16)。 1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:メタノール- d_4) 8.33 (dd, $J=5.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=7.6, 4.9$ Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.11 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.70 - 3.54 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.64 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.20 (d, $J=16.6$ Hz, 3H), 2.11 - 1.89 (m, 7H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.70 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.22 (m, 12H), 1.20 - 1.11 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101MHz, 1:1 $CDCl_3$:メタノール- d_4) 178.3, 164.5, 152.27 - 152.01, 148.9, 147.7, 144.1, 139.7, 122.7, 121.9, 117.7, 112.5, 97.5, 78.5, 76.6, 72.6, 71.5, 65.1, 60.2, 53.8, 50.0, 46.8, 46.6, 45.3, 42.8, 41.4, 38.6, 38.3, 36.9, 34.2, 32.6, 31.1, 30.2, 30.1, 28.1, 27.4, 26.8, 25.9, 22.0, 21.7, 20.3, 19.2, 17.0, 16.0, 15.0。

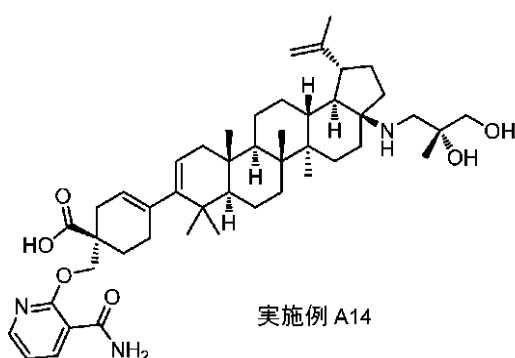
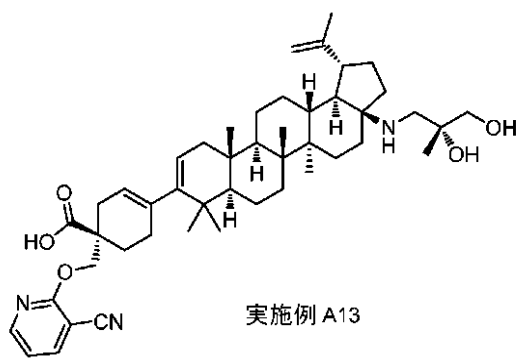
【0876】

[実施例A13及び実施例A14]

(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(実施例A13)及び(R)-1-(((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(実施例A14)の調製

【0877】

【化247】



【0878】

ステップ4でtert-ブチルジメチルシリル(R)-(-)-グリシジルエーテルの代わりに(2R)-(-)-2-メチルグリシジル4-ニトロ(notro)ベンゾエートを使用した以外は、(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA及び(R)-1-(((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸の調製に記載したのと同じ手順に従って、(R)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセ

ン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートから標題化合物をそれぞれ26.0%及び13.6%の収率で調製した。

【0879】

実施例A14は、2つの単離された生成物のうち分取HPLCカラムから溶出した最初のものであった。(R)-1-(((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(4.8mg、5.91 μ mol、13.57%収率)。LCMS: m/z 772.6 ($M+H^+$), 保持時間1.242分 (LCMS方法16)。 1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:メタノール- d_4) 8.41 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.97 (d, J=12.2 Hz, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.71 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 4H), 1.52 - 1.33 (m, 6H), 1.30 (br. s., 2H), 1.23 (s, 3H), 1.20 - 1.09 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

10

【0880】

実施例A13は、2つの単離された生成物のうち分取HPLCカラムから溶出した2番目のものであった。(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(8.7mg、0.011mmol、26.0%収率)。LCMS: m/z 754.6 ($M+H^+$), 保持時間1.309分 (LCMS方法16)。 1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:メタノール- d_4) 8.33 (dd, J=5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=7.6, 5.1 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.97 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 2H), 2.30 - 2.15 (m, 3H), 2.12 - 1.99 (m, 5H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.71 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 5H), 1.52 - 1.33 (m, 7H), 1.31 - 1.25 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.19 - 1.09 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101MHz, 1:1 $CDCl_3$:メタノール- d_4) 178.3, 164.5, 152.2, 148.9, 147.8, 144.1, 139.7, 122.7, 121.9, 117.7, 112.4, 97.5, 78.6, 72.2, 71.6, 71.5, 69.6, 53.8, 50.0, 46.3, 45.3, 42.9, 42.6, 41.4, 38.6, 38.3, 36.9, 34.2, 32.1, 31.1, 30.2, 30.08 - 30.04, 28.5, 28.1, 27.7, 26.9, 26.0, 23.5, 22.0, 21.7, 20.3, 19.4, 17.0, 16.0, 15.0.

20

30

【0881】

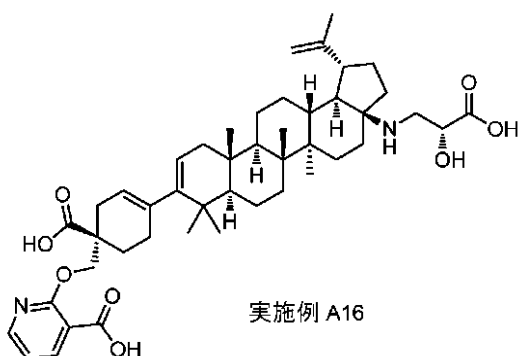
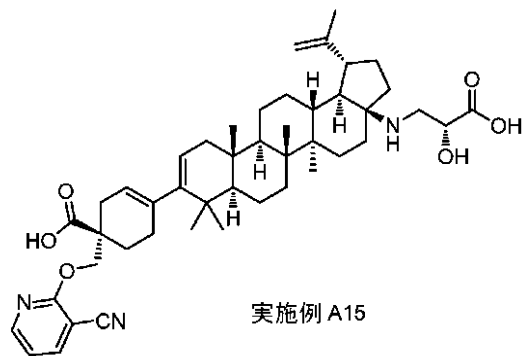
[実施例A15及び実施例A16]

(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-カルボキシ-2-ヒドロキシエチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(実施例A15)及び2-(((R)-1-カルボキシ-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-カルボキシ-2-ヒドロキシエチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メトキシ)ニコチン酸TFA(実施例A16)の調製

40

【0882】

【化 2 4 8】



10

【 0 8 8 3】

ステップ4でtert-ブチルジメチルシリル(R)-(-)-グリシジルエーテルの代わりに(R)-メチルグリシデートを使用した以外は、(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA及び(R)-1-(((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸の調製に記載したのと同じ手順に従って、(R)-エチル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートから標題化合物をそれぞれ19.5%及び17.9%の収率で調製した。

20

【 0 8 8 4】

実施例A16は、2つの単離された生成物のうち分取HPLCカラムから溶出した最初のものであった。2-(((R)-1-カルボキシ-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((R)-2-カルボキシ-2-ヒドロキシエチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)メトキシ)ニコチン酸(6.0mg、7.37 μ mol、17.94%収率)。LCMS: m/z 773.5 ($M+H^+$)、保持時間1.224分 (LCMS方法16)。¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:メタノール-d₄) 8.41 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.44 (dd, J=10.0, 4.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.06 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.77 - 2.62 (m, 2H), 2.26 (br. s., 1H), 2.22 - 2.05 (m, 5H), 2.04 - 1.94 (m, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 4H), 1.57 - 1.40 (m, 5H), 1.39 - 1.22 (m, 4H), 1.22 - 1.12 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。

30

40

【 0 8 8 5】

実施例A15は、2つの単離された生成物のうち分取HPLCカラムから溶出した2番目のものであった。(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((R)-2-カルボキシ-2-ヒドロキシエチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸(6.3mg、8.02 μ mol、19.52%収率)。LCMS: m/z 754.6 ($M+H^+$)、保持時間1.289分 (LCMS方法16)。¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:メタノール-d₄) 8.33 (dd, J=5.0

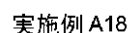
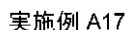
50

【 0 8 8 6 】

(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-カルボキシ-2-ヒドロキシエチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA(実施例A17)及び(R)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((S)-4-(((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-イル)アミノ)-2-ヒドロキシプロパン酸TFA(実施例A18)の調製

【 0 8 8 7 】

【化 2 4 9】



【 0 8 8 8 】

ステップ4でtert-ブチルジメチルシリル(R)-(-)-グリシジルエーテルの代わりに(S)-メチルグリシデートを使用した以外は、(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA及び(R)-1-(((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸の調製に記載したのと同じ手順に従って、(R)-エチル4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-アミノ-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートから標題化合物をそれぞれ19.5%及び16.0%の収率で調製した。

【 0 8 8 9 】

実施例A18は、2つの単離された生成物のうち分取HPLCカラムから溶出した最初のものであった。(R)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((S)-4-(((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7

a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-3a-イル)
(アミノ)-2-ヒドロキシプロパン酸TFA(5.7mg、6.11 μ mol、15.98%収率)。LCMS: m/z 772.
7 ($M+H^+$), 保持時間1.222分 (LCMS方法16)。 1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:メタノール- d_4)
) 8.41 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=7.6
, 4.9 Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s,
1H), 4.41 (t, J=6.6 Hz, 1H), 3.20 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.71 (d, J=13.4 Hz, 2H), 2
.36 - 2.23 (m, 1H), 2.16 (d, J=14.9 Hz, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m
, 4H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (br. s., 2H)
, 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 4H), 1.39 - 1.22 (m,
4H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (d, J=9.5 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s,
3H), 0.87 (s, 3H).

10

【0890】

実施例A17は、2つの単離された生成物のうち分取HPLCカラムから溶出した2番目のもの
であった。(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-カルボキシ-
2-ヒドロキシエチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2
,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペン
タ[a]クリセン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-
エンカルボン酸TFA(6.8mg、7.44 μ mol、19.46%収率)。LCMS: m/z 754.6($M+H^+$), 保持時間
1.284分 (LCMS方法16)。 1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:メタノール- d_4) 8.33 (dd, J=5
.0, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=7.6, 5.1 Hz, 1H), 5.3
4 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.
41 (br. s., 1H), 3.20 (d, J=5.1 Hz, 2H), 2.70 (br. s., 1H), 2.64 (d, J=18.8 Hz,
1H), 2.20 (d, J=16.1 Hz, 3H), 2.12 - 1.89 (m, 7H), 1.75 (br. s., 2H), 1.72 (s, 3
H), 1.70 - 1.51 (m, 6H), 1.51 - 1.39 (m, 4H), 1.38 - 1.22 (m, 4H), 1.12 (s, 3H),
1.08 (d, J=9.0 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

20

【0891】

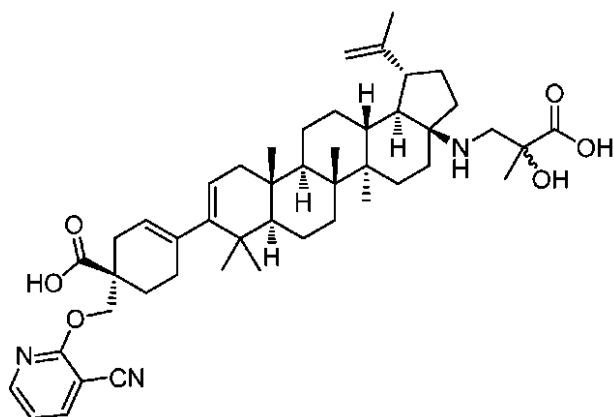
[実施例A19]

(1R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-カルボキシ-2-ヒドロキシ
プロピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,
5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリ
セン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカル
ボン酸の調製

30

【0892】

【化250】



40

【0893】

ステップ4でtert-ブチルジメチルシリル(R)-(-)-グリシジルエーテルの代わりにメチル
2-メチルグリシデートを使用した以外は、(R)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メ
チル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-ジヒドロキシプロ
ピル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5

50

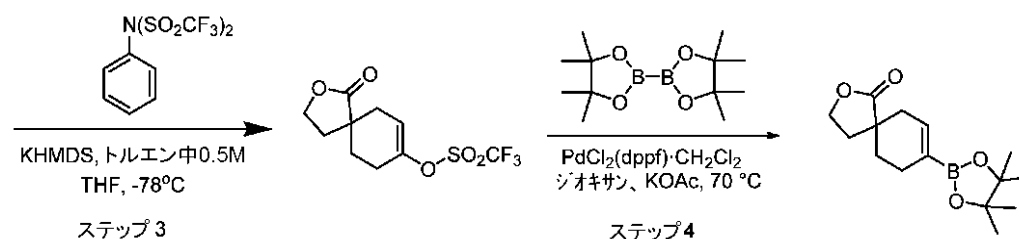
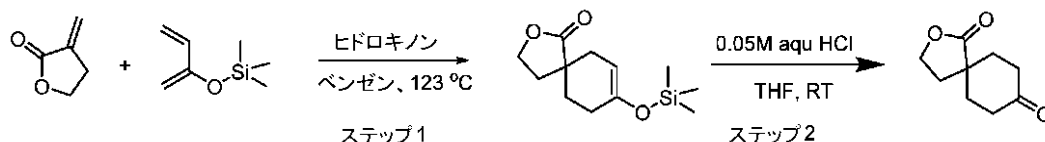
b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸TFA及び(R)-1-(((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(((R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸の調製に記載したのと同じ手順に従って、標題化合物を(R)-エチル4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-アミノ-5a, 5b, 8, 8, 11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)メチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートから 19.4%の収率で調製した。LCMS: m/z 768.5 (M+H⁺), 保持時間1.295分 (LCMS方法16). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:メタノール-d₄) 8.33 (dd, J=5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 4.71 (br. s., 1H), 3.08 - 2.89 (m, 1H), 2.80 - 2.57 (m, 2H), 2.33 - 2.09 (m, 4H), 2.08 - 1.87 (m, 6H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.70 - 1.57 (m, 4H), 1.56 - 1.41 (m, 8H), 1.40 - 1.22 (m, 4H), 1.12 (s, 1H), 1.09 (br. s., 1.5H), 1.07 (br. s., 1.5H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (br. s., 3H).

【 0 8 9 4 】

8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-オキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-1-オンの調製

【 0 8 9 5 】

【 化 2 5 1 】

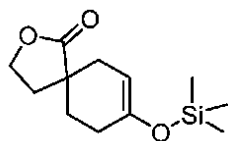


【 0 8 9 6 】

ステップ1: 8-((トリメチルシリル)オキシ)-2-オキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-1-オンの調製

【 0 8 9 7 】

【 化 2 5 2 】



【 0 8 9 8 】

350mLのネジ式ストッパー付きChemglass圧力容器に、3-メチレンジヒドロフラン-2(3H)-オン(4.31g、43.9mmol)及び(ブタ-1,3-ジエン-2-イルオキシ)トリメチルシラン(7.50g、52.7mmol)及びベンゼン(100mL)を加えた。ヒドロキノン(0.726g、6.59mmol)を加えた後、

溶液を窒素でフラッシュし、密封し、123 に20時間加熱した。次いでさらに2.4当量の(ブタ-1,3-ジエン-2-イルオキシ)トリメチルシラン(15.0g、105.4mmol)を容器に加え、混合物をさらに60時間123 に加熱した。混合物を真空中で濃縮しておよそ19gの黄色の油を得た。粗製混合物を、ヘキサンで予め平衡化したIsco 330gシリカカートリッジ上に最小のDCM及びヘキサンにより投入した。溶離は2カラム容量にわたり勾配100%ヘキサンから11:1ヘキサン:EtOAc、次いで3カラム容量にわたり11:1 hex:EtOAcに保持、次いで2カラム容量にわたり勾配5:1 hex:EtAcに、次いで6カラム容量にわたって5:1 hex:EtOAcに保持した。所望の物質を含有する合わせたフラクションの濃縮によって生成物を白色の固体7.50gとして得た(71.0%収率)。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 4.85 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.23 (m, 2H), 2.47 (dd, J=16.6, 2.2 Hz, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 4H), 2.06 (d, J=3.4 Hz, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 0.22 (s, 9H).

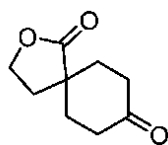
10

【0899】

ステップ2. 2-オキサスピロ[4.5]デカン-1,8-ジオンの調製

【0900】

【化253】



【0901】

20

8-((トリメチルシリル)オキシ)-2-オキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-1-オン(7.50g、31.2mmol)をTHF(100mL)及び0.05M水性塩酸(3.12mL、0.156mmol)と合わせた。混合物を室温で18時間撹拌した。その後反応混合物を真空中で残渣に濃縮した。残渣をEtOAc(200mL)に入れ、飽和NaHCO₃(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。粗製の混合物をヘキサンで予め平衡化したIsco 330gシリカカートリッジ上に最小のDCMにより投入した。溶離は10カラム容量にわたって100%ヘキサンから1:1ヘキサン:EtOAcへの勾配、6カラム容量にわたって1:1ヘキサン:EtOAcを保持した。2つの物質の一部分離を行った。類似のフラクションを合わせて静置し、混合したフラクションを同様な方法で再度クロマトグラフィーにかけた。所望の物質は反応からの主生成物であり、2つの物質のうちシリカカラムから溶出した2番目のものであった。所望の物質を白色の固体4.14g(79.0%収率)として回収した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 4.40 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.87 - 2.70 (m, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 2.24 (ddd, J=13.6, 8.3, 5.5 Hz, 2H), 1.96 (dt, J=13.6, 6.5 Hz, 2H).

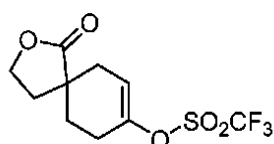
30

【0902】

ステップ3. 1-オキシ-2-オキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イルトリフルオロメタンスルホネートの調製

【0903】

【化254】



40

【0904】

マグネチックスターラー及びゴム隔膜を備えた250mLの丸底フラスコで、2-オキサスピロ[4.5]デカン-1,8-ジオン(4.13g、24.6mmol)及びN,N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アニリン(10.1g、28.2mmol)を無水テトラヒドロフラン(100mL)中で合わせた。溶液を乾燥氷/アセトン浴で-78 に冷却した。冷たい溶液に、トルエン中0.5Mのカリウムヘキサメチルジシラジド (56.5mL、28.2mmol)を15分にわたって滴下して加えた。混合物を-78 で合計4時間の間撹拌し、そこで100mLの飽和水性塩化アンモニウムでゆっくり処理した

50

。混合物を室温で15分間攪拌し、真空中で濃縮して大部分のTHFを除去した後、残渣に酢酸エチル(300mL)を加えた。得られた混合物を振盪し、相を分離した。有機相を水(2×100 mL)で、そしてブライン(50mL)で洗浄した。有機物を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して粗製の黄色の油を得た。粗製の残渣を油としてヘキサンで予め平衡化したIsco 220gシリカカートリッジ上に投入し、フラスコを最小のDCMで濯ぎ、これもカラムに加えた。溶離は3カラム容量にわたって100%ヘキサンから3:1ヘキサン:EtOAcへの勾配、次いで3カラム容量の間3:1 hex:EtOAcに、次いで3カラム容量の間2:1 hex:EtOAcに保持した。類似の生成物フラクションを合わせ、真空中で濃縮して所望の物質をやや黄色の油として得た。6.44g(87.0%収率)。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 5.86 - 5.76 (m, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 2H), 2.63 (dd, J=17.7, 2.8 Hz, 1H), 2.59 - 2.38 (m, 2H), 2.30 - 2.16 (m, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.86 (dt, J=13.7, 2.9 Hz, 1H).

10

【0905】

ステップ4. 還流冷却器を備えた250mLの丸底フラスコ内で、乾燥1,4-ジオキサン(100mL)中で1-オキソ-2-オキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イルトリフルオロメタンスルホネート(6.43g、21.4mmol)、酢酸カリウム(5.25g、53.5mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(5.71g、22.5mmol)及びPdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂(0.529g、0.642mmol)を合わせた。混合物を窒素でフラッシュし、70℃に5時間加熱した。反応混合物を真空中でおよそ25mLの全容量に濃縮し、酢酸エチル(300mL)及び水(150mL)で希釈した。混合物を振盪し、相を分離した。有機相を再び水(100mL)で、次いでブライン(100mL)で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で深い赤色の残渣に濃縮した。粗製混合物を最小のDCMに溶解し、ヘキサンで予め平衡化したIsco 220gシリカカートリッジ上に投入した。溶離勾配は10カラム容量にわたって100%ヘキサンからヘキサン中20%酢酸エチルに、次いで6カラム容量の間ヘキサン中20%酢酸エチルを保持し、その後2カラム容量にわたってヘキサン中15%酢酸エチルまでの勾配で、次いで6カラム容量の間ヘキサン中25%酢酸エチルを保持した。生成物フラクションを合わせ、真空中で濃縮して所望の物質を白色の泡状の固体=4.94g(83.0%収率)として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 6.60 - 6.49 (m, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 2H), 2.50 (d, J=17.6 Hz, 1H), 2.40 (dd, J=18.1, 3.9 Hz, 1H), 2.21 - 2.01 (m, 4H), 1.85 (td, J=12.3, 5.5 Hz, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.29 (s, 12H).

20

【0906】

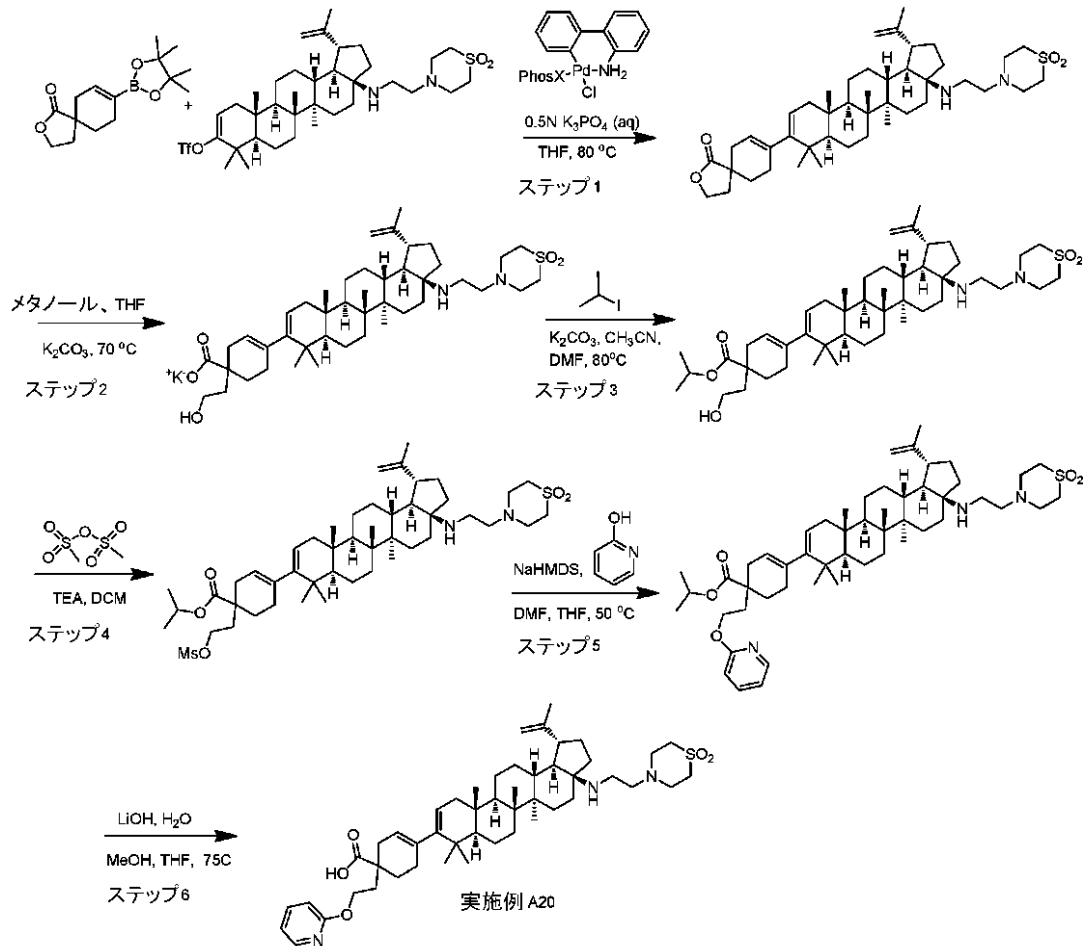
30

[実施例A20]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【0907】

【化 2 5 5】

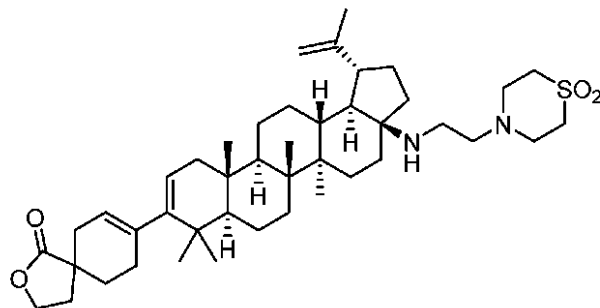


【 0 9 0 8】

ステップ1. 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2-オキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-1-オンの調製

【 0 9 0 9】

【化 2 5 6】



【 0 9 1 0】

150mLの磁気攪拌棒付きChemglass圧力容器で、(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イルトリフルオロメタンスルホネート(2.00g、2.78mmol)を8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-オキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-1-オン(0.851g、3.06mmol)及びBuchwaldプレ触媒13(0.131g

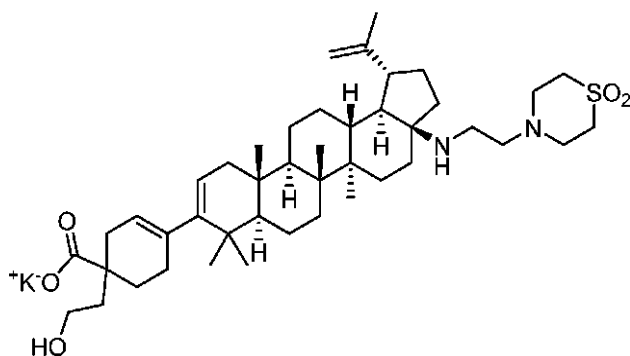
、0.167mmol)と合わせた。容器をゴム隔膜で密封した。針を隔膜中に挿入し、容器を繰返し排気し、次いで室温の真空オープンで四回15分の期間にわたって窒素でパージした。窒素でパージした反応フラスコに無水のTHF(40mL)を加え、新たに調製した窒素でスパージした水性の0.5Mの K_3PO_4 (13.9mL、6.95mmol)を加えた。容器を密封し、得られた黄色の溶液を80℃で20.5時間撹拌した。混合物は30分の加熱後非常に深い緑色に暗くなり、20.5時間の加熱後ほぼ無色の二相混合物が存在していた。混合物をEtOAc(150mL)で希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム(50mL×2)で、次いでブライン(50mL)で洗浄した。合わせた水性層を2×100mLのクロロホルムで抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、やや黄色の泡状の固体に濃縮した。粗製の黄色の物質を最小のDCMに入れてヘキサンで予め平衡化したIsco 80gシリカカートリッジ上に投入した。溶離勾配は2カラム容量にわたって100%ヘキサンから1:1ヘキサン:EtOAcに、1:1ヘキサン:EtOAcを3カラム容量の間保持し、次いで8カラム容量にわたって1:1ヘキサン:EtOAcから1:4 hex:EtOAcの勾配、次いで1:4ヘキサン:EtOAcを10カラム容量の間保持した。生成物フラクションを合わせ、真空中で濃縮してオフホワイト色のガラス状の固体を得た。1.63g(81.0%収率)。LCMS $m/z = 721.6$ ($M+H^+$)、保持時間2.404分(LCMS方法17)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ と CD_3OD の1:1混合物, CD_3OD ロック) 5.41 - 5.30 (m, 1H), 5.22 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.70 (br. s., 1H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 3.19 - 2.97 (m, 8H), 2.78 - 2.53 (m, 4H), 2.52 - 2.32 (m, 2H), 2.29 - 2.10 (m, 4H), 2.04 - 1.75 (m, 6H), 1.69 (s, 4H), 1.66 - 1.54 (m, 4H), 1.53 (br. s., 1H), 1.45 (br. s., 4H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.32 - 1.13 (m, 5H), 1.10 (s, 6H), 1.04 (br. s., 1H), 0.99 (br. s., 5H), 0.95 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H).

【0911】

ステップ2. カリウム4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート調製の調製

【0912】

【化257】



【0913】

還流冷却器を備えた250mLの丸底フラスコで、MeOH(20mL)及びTHF(20mL)の混合物中で8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2-オキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-1-オン(1.61g、2.23mmol)を炭酸カリウム(1.54g、11.2mmol)と合わせた。結果物を油浴中で2.5時間70℃に加熱した。溶媒を真空中で除去して固体の褐色残渣とし、これをさらに操作することなく次のステップに使用した。LCMS $m/z = 739.5$ ($M+H^+$)、保持時間 1.852分(LCMS方法18)。

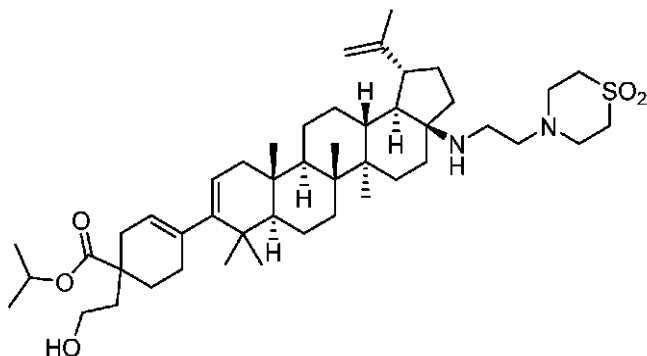
【0914】

ステップ3. イソプロピル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-

ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0915】

【化258】



10

【0916】

還流冷却器を備えた250mLの丸底フラスコで、カリウム4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,1bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(1.73g、2.23mmol)を含有するステップ2の粗製の反応混合物を、アセトニトリル(20mL)及びDMF(20mL)の混合物中で炭酸カリウム(1.543g、11.17mmol)と合わせた。この混合物に2-ヨードプロパン(4.46mL、44.7mmol)を加えた。得られた懸濁液を80℃で2.5時間撹拌した。混合物を真空中で残渣に濃縮した。酢酸エチル(120mL)及び水(100mL)を加え、混合物を振盪し、相を分離した。有機相をさらに二回水(2×50mL)で、次いでブライン(20mL)で洗浄した。やや黄色の有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で残渣に濃縮した。この物質をDCMに入れて、DCMで予め平衡化したIsco 120gシリカゲルカートリッジ上に投入した。溶離勾配は6カラム容量にわたって100%DCMから19:1 DCM:MeOHとし、8カラム容量の間19:1 DCM:MeOHを保持した。合わせた生成物フラクションを真空中でベージュ色の泡に濃縮した。1.55g(2ステップで89%の収率)。LCMS m/z = 781.5 (M+H⁺)、保持時間2.873分(LCMS方法19)。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.04 (dt, J=12.4, 6.1 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.73 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.16 - 2.97 (m, 7H), 2.75 - 2.54 (m, 4H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 2.13 (dd, J=12.1, 6.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 4H), 1.89 - 1.75 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 5H), 1.49 - 1.39 (m, 4H), 1.39 - 1.29 (m, 3H), 1.29 - 1.22 (m, 7H), 1.22 - 1.11 (m, 2H), 1.08 (s, 6H), 1.01 - 0.95 (m, 6H), 0.94 - 0.90 (m, 3H), 0.88 (s, 3H)。

20

30

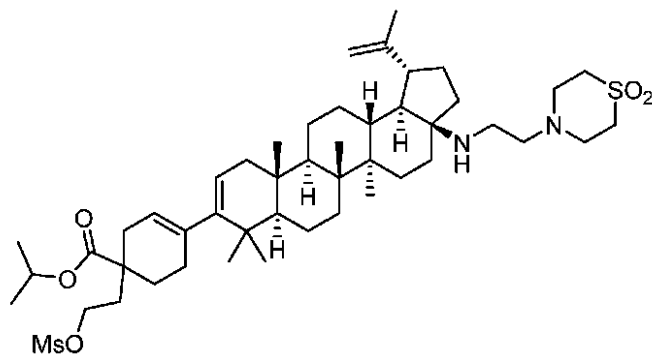
40

【0917】

ステップ4. イソプロピル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-((メチルスルホニル)オキシ)エチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【0918】

【化 2 5 9】



10

【 0 9 1 9】

イソプロピル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(0.800g、1.02mmol)をトリエチルアミン(5mL)及びDCM(5mL)の混合物に溶解した。澄んだ混合物を氷浴で冷やし、これにメタンスルホン酸無水物(0.446g、2.56mmol)のDCM(3mL)中溶液をゆっくり加えた。無色の溶液は反応中にやや黄色の色から深い橙色になり、最終的に褐色になった。褐色の混合物を0 で4時間撹拌した後暖めることなく真空中で残渣に濃縮した。粗製の残渣をEtOAc(100mL)で希釈し、5%水性NaHCO₃(2×20mL)、水(20mL)及びブライン(20mL)で洗浄した。有機物を無水の硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して赤みを帯びた/褐色の泡とした。粗製の物質を最小のDCMに入れ、ヘキサンで予め平衡化した80g Iscoシリカカートリッジ上に投入した。溶離勾配は3カラム容量にわたって100%ヘキサンから3:2 ヘキサン:アセトンであり、10カラム容量の間3:2 ヘキサン:アセトンを保持した。所望の生成物フラクションを合わせ、真空中で濃縮して黄色の泡を得た。667mg(76.0%収率)。LCMS m/z = 859.6 (M+H⁺)、保持時間3.160分(LCMS方法19)。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=5.4 Hz, 1H), 5.04 (dt, J=12.2, 6.3 Hz, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.63 (br. s., 1H), 4.29 (t, J=7.0 Hz, 1H), 3.72 (t, J=6.5 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.08 (br. s., 6H), 3.01 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.77 - 2.54 (m, 4H), 2.49 (br. s., 1H), 2.30 - 2.09 (m, 3H), 2.09 - 1.95 (m, 4H), 1.95 - 1.76 (m, 4H), 1.72 (br. s., 3H), 1.66 (dd, J=14.3, 7.2 Hz, 3H), 1.61 - 1.50 (m, 5H), 1.50 - 1.38 (m, 5H), 1.33 (t, J=13.1 Hz, 3H), 1.29 - 1.21 (m, 7H), 1.18 - 1.03 (m, 6H), 1.00 (br. s., 3H), 0.97 (d, J=7.3 Hz, 3H), 0.93 (d, J=5.4 Hz, 3H), 0.88 (s, 3H).

20

30

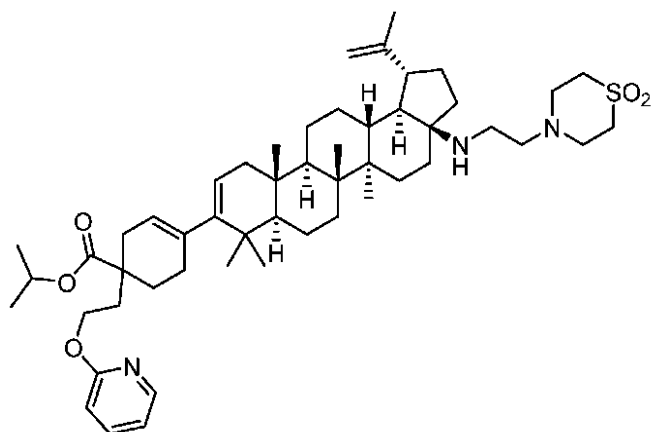
【 0 9 2 0】

ステップ5. イソプロピル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

40

【 0 9 2 1】

【化 2 6 0】



10

【 0 9 2 2】

1ドラムのPTFEネジ口付きバイアルで、無水DMF(0.5mL)中でピリジン-2-オール(0.0190g、0.204mmol)及びイソプロピル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-((メチルスルホニル)オキシ)エチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(0.0250g、0.0290mmol)を合わせた。この混合物にTHF中1.0MのNaHMDS(0.175mL、0.175mmol)を撹拌しながら加えた。得られたやや黄色の混合物を50℃に加熱し、3d撹拌した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法6)で精製した。こうして所望の物質(0.00940g、29.7%収率)を白色の固体TFA塩として単離した。LCMS m/z = 858.6 (M+H⁺)、保持時間1.627分(LCMS方法16)。

20

【 0 9 2 3】

ステップ6. 1ドラムのPTFEネジ口付きバイアルで、THF(0.3mL)及びMeOH(0.3mL)の混合物中でイソプロピル4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレートTFA塩(0.00940g、8.65 μmol)を1.0Mの水溶性水酸化リチウム(0.087mL、0.087mmol)と合わせた。得られた混合物を75℃で48時間撹拌した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法6)で精製した。所望の物質を含有するフラクションを真空中で濃縮して標題化合物を白色のガラス状固体として得た(0.0035g、33%収率)。LCMS m/z = 816.5 (M+H⁺)、保持時間2.182分(LCMS方法17)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1混合物, CD₃ODロック) 8.07 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 6.90 (t, J=6.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.34 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.24 (br. s., 3H), 3.21 - 3.13 (m, 3H), 3.12 - 2.96 (m, 4H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.60 (d, J=15.4 Hz, 1H), 2.26 - 1.96 (m, 10H), 1.87 - 1.70 (m, 6H), 1.69 - 1.59 (m, 3H), 1.57 (br. s., 2H), 1.53 - 1.43 (m, 5H), 1.40 (br. s., 1H), 1.39 - 1.22 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (br. s., 1H), 1.08 (s, 3H), 1.04 - 0.99 (m, 1H), 0.97 (br. s., 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

30

40

【 0 9 2 4】

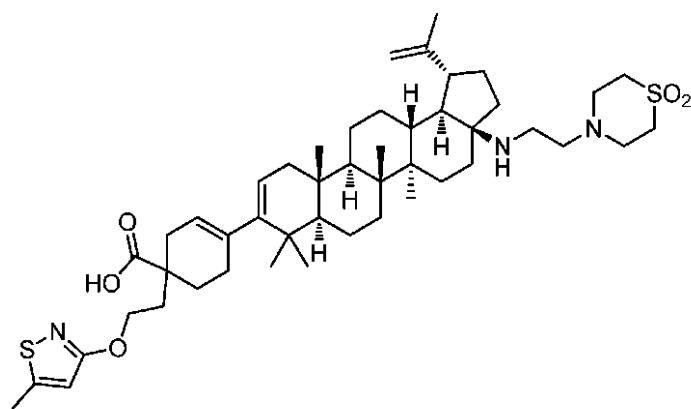
[実施例A21]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-((5-メチルイソチアゾール-3-イル)オキシ)エチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

50

【 0 9 2 5 】

【 化 2 6 1 】



10

【 0 9 2 6 】

ステップ5でピリジン-2-オールに代わりの5-メチルイソチアゾール-3-オール(0.023g、0.204mmol)を使用した以外は、4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製に使用したのと同じ手順によって標題化合物を得た。こうして標題化合物を白色のガラス状固体として得た(0.0027g、ステップ5及び6で合わせた収率8.3%)。LCMS m/z = 836.5 ($M+H^+$)、保持時間2.394分(LCMS方法17)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ と CD_3OD の1:1混合物, CD_3OD ロック) 5.32 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.36 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.27 - 3.12 (m, 8H), 3.12 - 2.94 (m, 5H), 2.78 (td, $J=10.8, 4.4$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 2.25 - 1.95 (m, 11H), 1.92 - 1.70 (m, 8H), 1.70 - 1.59 (m, 3H), 1.59 - 1.39 (m, 9H), 1.39 - 1.24 (m, 3H), 1.22 (s, 1H), 1.18 - 1.04 (m, 7H), 0.97 (d, $J=2.7$ Hz, 3H), 0.92 (br. s., 3H), 0.90 (s, 3H).

20

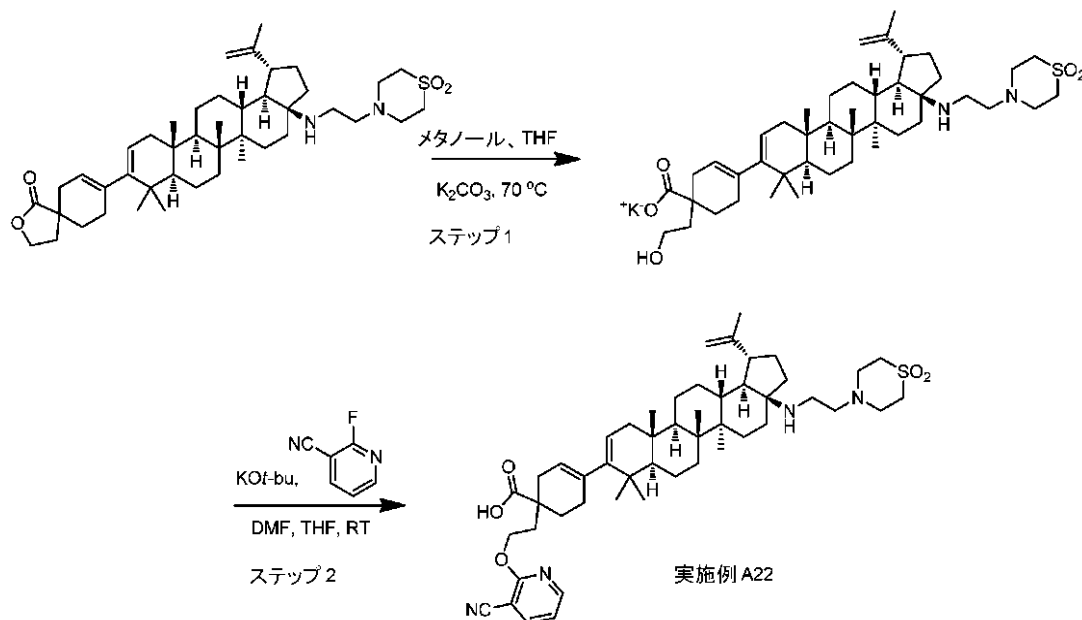
【 0 9 2 7 】

実施例A22.1-(2-((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)エチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

30

【 0 9 2 8 】

【化 2 6 2】



10

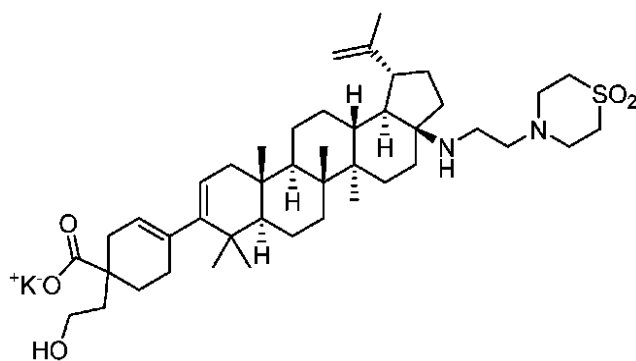
【 0 9 2 9】

ステップ1. カリウム4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

20

【 0 9 3 0】

【化 2 6 3】



30

【 0 9 3 1】

還流冷却器を備えた50mLの丸底フラスコで、MeOH(10mL)及びTHF(15mL)の混合物中で8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2-オキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-1-オン(0.700g、0.971mmol)を炭酸カリウム(1.34g、9.71mmol)と合わせた。結果物を85 °Cの油浴で24時間加熱還流した。混合物を室温に放冷した後DCMを加え、結果物をろ過して白色の固体を取り出した。溶媒を真空中で除去し、残渣を真空オーブンで50 °Cで一晩乾燥して所望の物質を白色の粉末として得た(0.940g、125%収率)。質量回収(mass recovery)により、物質はおよそ80%純粋であり、残りは過剰カリウム塩であることが示された。この物質はさらに精製することなく直接次のステップに用いた。LCMS m/z = 739.5 (M+H⁺)、保持時間1.852分(LCMS方法17)。

40

【 0 9 3 2】

ステップ2. およそ80重量%のカリウム4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-

50

((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(0.025g、0.026mmol)を含有するステップ1の粗製の粉末生成物に2-フルオロニコチノニトリル(0.016g、0.129mmol)、無水DMF(0.4mL)及び無水THF(0.3mL)を加えてやや濁った黄色の混合物を得た。この混合物に、THF中1.0Mのカリウムtert-ブトキシド(0.103mL、0.103mmol)を加えた。混合物を室温で2時間撹拌した後、追加の6-フルオロピコリノニトリル(0.032g、0.258mmol)及びTHF中1.0Mのカリウムtert-ブトキシド(0.206mL、0.206mmol)及びさらにDMF(0.2mL)を加え、混合物をさらに1時間撹拌した。粗製の混合物を逆相分取HPLC(分取HPLC方法7)で精製した。こうして標題化合物をやや黄色の粉末のTFA塩として得た(0.0086g、25%収率)。LCMS m/z = 841.6 ($M+H^+$), 保持時間2.289分(LCMS方法17)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ と CD_3OD の1:1混合物, CD_3OD ロック) 8.34 (dd, $J=4.2$, 1.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=8.1$, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=7.1$, 5.1 Hz, 1H), 5.40 - 5.28 (m, 1H), 5.17 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.80 (br. s., 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.28 - 3.12 (m, 7H), 3.09 (br. s., 2H), 3.01 (br. s., 2H), 2.82 (br. s., 1H), 2.61 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 2.25 - 1.96 (m, 10H), 1.86 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 5H), 1.67 - 1.53 (m, 5H), 1.53 - 1.38 (m, 6H), 1.38 - 1.24 (m, 3H), 1.19 - 1.03 (m, 8H), 1.03 - 0.82 (m, 9H).

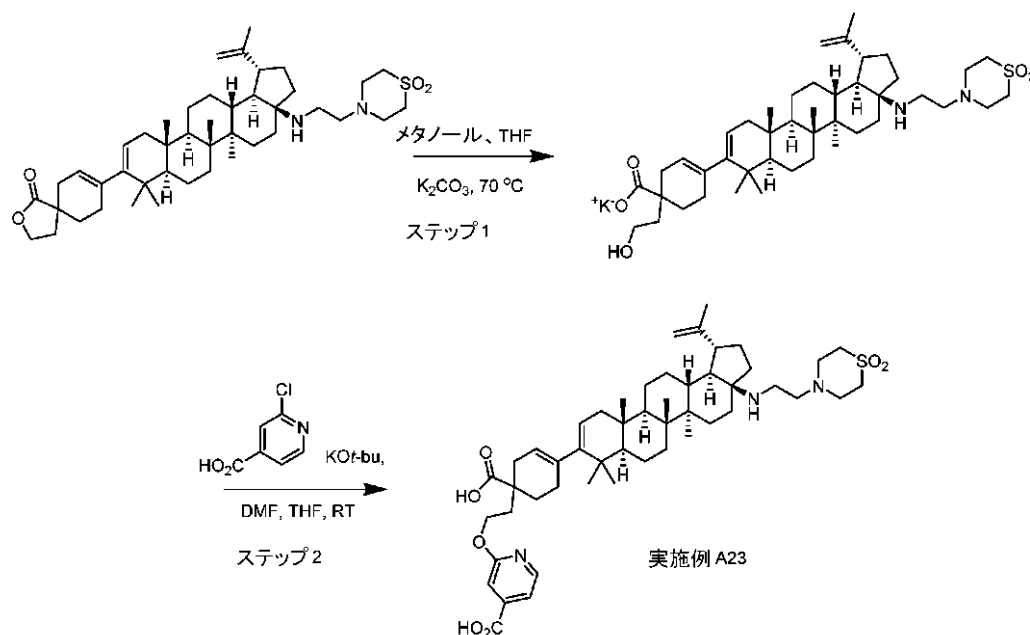
【0933】

[実施例A23]

2-(2-(1-カルボキシ-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)エトキシ)イソニコチン酸の調製

【0934】

【化264】

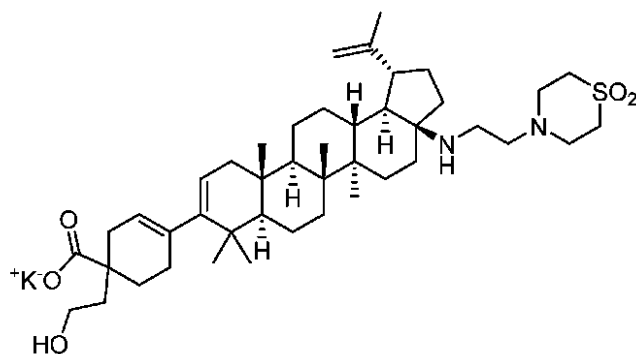


【0935】

ステップ1. カリウム4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの調製

【 0 9 3 6 】

【 化 2 6 5 】



10

【 0 9 3 7 】

還流冷却器を備えた50mLの丸底フラスコで、MeOH(10mL)及びTHF(15mL)の混合物中で8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-2-オキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-1-オン(0.700g、0.971mmol)を炭酸カリウム(1.34g、9.71mmol)と合わせた。結果物を85℃の油浴で24時間加熱還流した。混合物を室温に放冷した後、DCMを加え、結果物をろ過して白色の固体を取り出した。溶媒を真空中で除去し、残渣を真空オーブン中50℃で一晩乾燥して所望の物質を白色の粉末として得た(0.940g、125%収率)。この物質0.9155gを10mLの9:1 DCM:MeOHに攪拌しながら溶解し、この懸濁液(塩は溶解しなかった)を60mLガラスフリット吸引漏斗中の短い40mLシリカゲル栓上に投入した。物質を400mLの9:1 DCM:MeOHで溶出した。不純な生成物に伴うかなりの橙色がシリカ上に残った。真空中で濃縮してピンク色がかった/白色の固体を得、これを45℃の真空オーブン中に数時間入れた。こうして所望の物質を白色の粉末として得た(0.5082g、69.4%収率)。LCMS m/z = 739.6 ($M+H^+$)、保持時間1.978分(LCMS方法21)。

20

【 0 9 3 8 】

ステップ2. 精製したステップ1の生成物カリウム4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(0.025g、0.032mmol)に、2-クロロロイソニコチン酸(0.025g、0.161mmol)を、続いて無水のDMF(0.35mL)を加えた。この混合物に、THF中1.0Mのカリウムtert-ブトキシド(0.322mL、0.322mmol)を加えた。混合物は、塩基の添加の際に懸濁した固体でやや黄色に濁った。混合物を室温で70時間攪拌した。反応混合物を3滴の酢酸の添加によってクエンチした。次いで0.5mLのMeOHを加え、混合物をろ過した。粗製の混合物を逆相分取HPLCにより単一の注入で精製した(分取HPLC方法8)。こうして標題化合物を白色の固体のTFA塩として得た(0.0069g、18%収率)。LCMS m/z = 860.6 ($M+H^+$)、保持時間1.559分(LCMS方法20)。

30

40

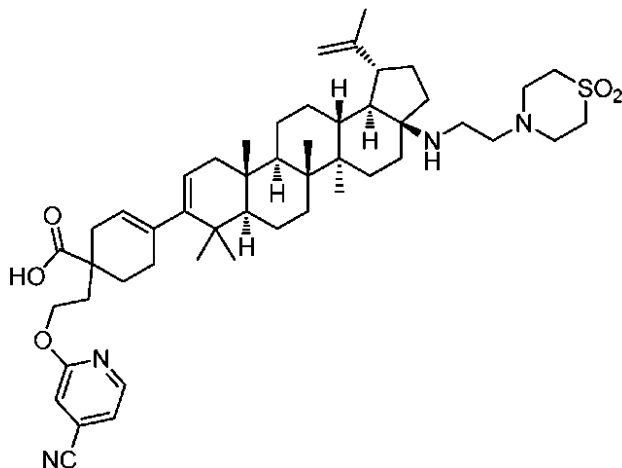
【 0 9 3 9 】

[実施例A24]

1-(2-((4-シアノピリジン-2-イル)オキシ)エチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 9 4 0 】

【化 2 6 6】



10

【 0 9 4 1】

2-クロロイソニコチン酸の代わりにこの場合は2-フルオロイソニコチノニトリル(0.020 g、0.161mmol)を使用し、またTHF中1.0Mのカリウムtert-ブトキシドをこの場合は少なく使用した(0.129mL、0.129mmol)以外は、2-(2-(1-カルボキシ-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)エトキシ)イソニコチン酸の調製に記載した手順に従って標題化合物を調製した。標題化合物はやや黄色の固体(0.0133g、36.0%収率)のTFA塩として単離された。LCMS $m/z = 841.6$ ($M+H^+$)、保持時間1.689分(LCMS方法20)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ と CD_3OD の1:1混合物, CD_3OD ロック) 8.28 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=5.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 2H), 3.28 - 3.04 (m, 9H), 3.04 - 2.96 (m, 2H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.59 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 2.24 - 1.95 (m, 11H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.73 (s, 4H), 1.68 - 1.42 (m, 10H), 1.42 - 1.29 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (br. s., 2H), 1.08 (s, 4H), 0.96 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J=2.9$ Hz, 3H), 0.90 (s, 3H).

20

30

【 0 9 4 2】

[実施例A25]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-(ピリミジン-2-イルオキシ)エチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 9 4 3】

40

CC(C)[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)C)C)C[C@H]5[C@@H](C2)CC[C@H]6[C@@H](C=C5)C(=O)OCCOC7=CN=CC=C7

10

2-クロロイソニコチン酸の代わりにこの場合は2-ブロモピリミジン(0.026g、0.161mmol)を使用し、またTHF中1.0Mのカリウムtert-ブトキsidをこの場合は少なく使用した(0.129mL、0.129mmol)以外は、2-(2-(1-カルボキシ-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)エトキシ)イソニコチン酸の調製に記載した手順に従って標題化合物を調製した。標題化合物は白色の固体(0.0056g、14.2%収率)のTFA塩として単離された。LCMS m/z = 817.6 (M+H⁺), 保持時間1.547分 (LCMS方法20). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1混合物, CD₃ODロック) 8.50 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.02 (t, J=4.8 Hz, 1H), 5.35 (dd, J=14.7, 2.9 Hz, 1H), 5.25 - 5.14 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 3.27 - 2.98 (m, 10H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.25 - 1.96 (m, 10H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.69 - 1.53 (m, 5H), 1.53 - 1.25 (m, 8H), 1.15 (d, J=2.9 Hz, 3H), 1.11 (br. s., 2H), 1.08 (s, 3H), 1.03 - 0.84 (m, 9H).

20

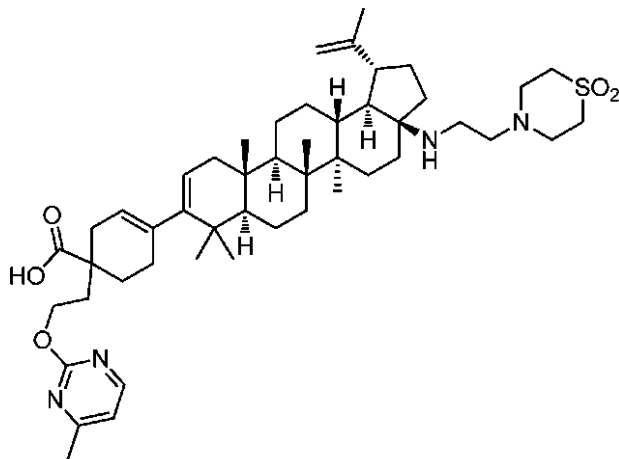
[实施例A26]

30

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)エチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 9 4 6 】

【化 2 6 8】



10

【0947】

2-クロロイソニコチン酸の代わりにこの場合は2-クロロ-4-メチルピリミジン(0.021g、0.161mmol)を使用し、またTHF中1.0Mのカリウムtert-ブトキシドをこの場合は少なく使用した(0.129mL、0.129mmol)以外は、2-(2-(1-カルボキシ-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)エトキシ)イソニコチン酸の調製に記載した手順に従って標題化合物を調製した。標題化合物は白色の固体(0.0056g、14.2%収率)のTFA塩として単離された。LCMS m/z = 831.7 (M+H⁺), 保持時間1.550分 (LCMS方法20). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1混合物, CD₃ODロック) 8.21 (d, J=6.1 Hz, 1H), 6.52 (d, J=5.9 Hz, 1H), 5.40 - 5.34 (m, 1H), 5.23 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 3.30 - 3.05 (m, 10H), 3.01 (d, J=3.4 Hz, 2H), 2.81 (td, J=11.2, 4.9 Hz, 1H), 2.49 - 2.33 (m, 2H), 2.27 - 1.98 (m, 10H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.69 - 1.40 (m, 12H), 1.38 - 1.34 (m, 1H), 1.21 - 1.03 (m, 9H), 1.02 - 0.86 (m, 8H).

20

30

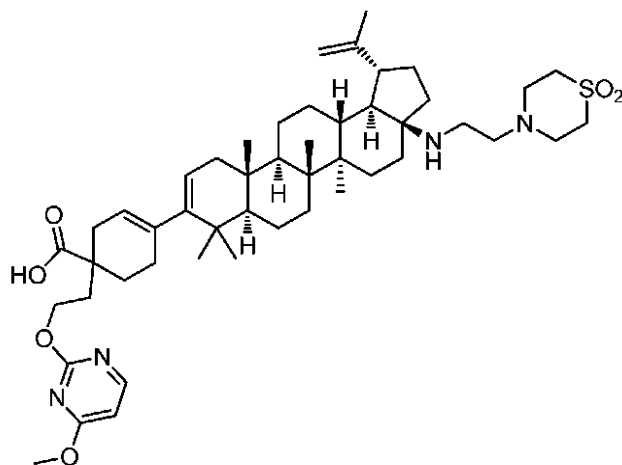
【0948】

[実施例A27]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-((4-メトキシピリミジン-2-イル)オキシ)エチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【0949】

【化 2 6 9】



10

【 0 9 5 0】

2-クロロイソニコチン酸の代わりにこの場合は2-クロロ-4-メトキシピリミジン(0.023g、0.161mmol)を使用し、またTHF中1.0Mのカリウムtert-ブトキシドをこの場合は少なく使用した(0.129mL、0.129mmol)以外は、2-(2-(1-カルボキシ-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)エトキシ)イソニコチン酸の調製に記載した手順に従って標題化合物を調製した。標題化合物は白色の固体の(0.0116g、28.8%収率)TFA塩として単離された。LCMS m/z = 847.7 (M+H⁺), 保持時間1.525分 (LCMS方法20). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1混合物, CD₃ODロック) 7.28 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.62 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.40 - 5.33 (m, 1H), 5.23 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 3.27 - 2.97 (m, 12H), 2.81 (td, J=11.2, 4.9 Hz, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 1.98 (m, 10H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.70 - 1.40 (m, 12H), 1.38 - 1.34 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.15 - 1.09 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.00 (d, J=3.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J=7.6 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H).

20

30

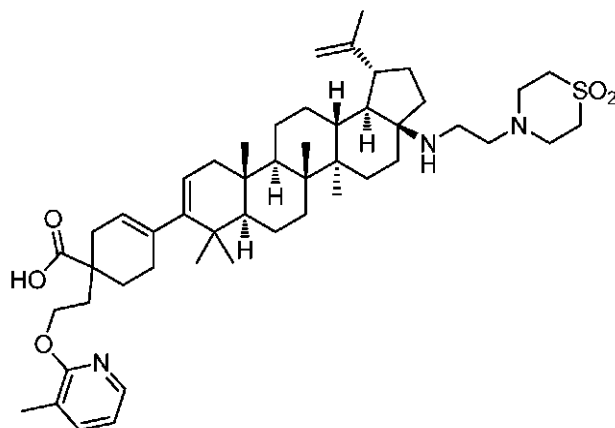
【 0 9 5 1】

[実施例A28]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-((3-メチルピリジン-2-イル)オキシ)エチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 9 5 2】

【化 2 7 0】



10

【 0 9 5 3】

2-クロロイソニコチン酸の代わりにこの場合は2-フルオロ-3-メチルピリジン(0.018g、0.161mmol)を使用し、またTHF中1.0Mのカリウムtert-ブトキシドをこの場合は少なく使用した(0.129mL、0.129mmol)以外は、2-(2-(1-カルボキシ-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)エトキシ)イソニコチン酸の調製に記載した手順に従って標題化合物を調製した。標題化合物は白色の固体(0.0262g、74.7%収率)のTFA塩として単離された。LCMS m/z = 830.7 (M+H⁺), 保持時間1.707分 (LCMS方法20). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1混合物, CD₃ODロック) 7.89 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 0.35H), 7.44 (dd, J=7.1, 1.0 Hz, 0.35H), 7.42 - 7.37 (m, 0.65H), 7.22 (dd, J=6.5, 1.3 Hz, 0.65H), 6.81 (dd, J=7.0, 5.3 Hz, 0.35H), 6.29 (t, J=6.7 Hz, 0.65H), 5.39 - 5.30 (m, 1H), 5.23 (d, J=4.9 Hz, 0.65H), 5.18 (d, J=4.6 Hz, 0.35H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 3.27 - 2.98 (m, 12H), 2.81 (td, J=11.1, 4.6 Hz, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.30 - 2.07 (m, 10H), 2.07 - 1.94 (m, 4H), 1.92 - 1.73 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.69 - 1.40 (m, 12H), 1.38 - 1.34 (m, 1H), 1.20 - 1.05 (m, 9H), 1.02 - 0.86 (m, 9H).

20

30

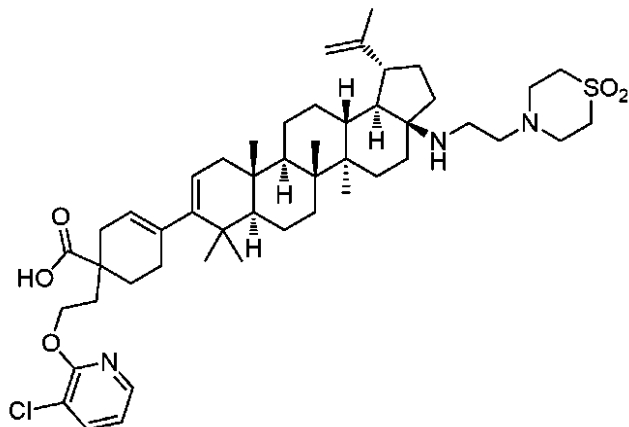
【 0 9 5 4】

[実施例A29]

1-(2-((3-クロロピリジン-2-イル)オキシ)エチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 9 5 5】

【化 2 7 1】



10

【 0 9 5 6 】

2-クロロイソニコチン酸の代わりにこの場合は3-クロロ-2-フルオロピリジン(0.021g、0.161mmol)を使用し、またTHF中1.0Mのカリウムtert-ブトキシドをこの場合は少なく使用した(0.129mL、0.129mmol)以外は、2-(2-(1-カルボキシ-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)エトキシ)イソニコチン酸の調製に記載した手順に従って標題化合物を調製した。標題化合物は白色の固体(0.0156g、42.7%収率)のTFA塩として単離された。LCMS m/z = 850.6 (M+H⁺), 保持時間1.770分 (LCMS方法20). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1混合物, CD₃ODロック) 7.99 (dd, J=4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.45 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.27 - 2.98 (m, 12H), 2.80 (td, J=11.1, 4.8 Hz, 1H), 2.60 (d, J=15.7 Hz, 1H), 2.25 - 1.95 (m, 10H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.68 - 1.42 (m, 10H), 1.40 (br. s., 1H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (d, J=5.4 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.99 - 0.84 (m, 9H).

20

30

【 0 9 5 7 】

[実施例A30]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 9 5 8 】

CC(C)[C@H]1CC[C@H]2[C@@H]3CC[C@H]4[C@H]1CC[C@@H]5[C@]4(CC[C@@H]3[C@]2(CC[C@@H]5C)C(=C)C6=CC(=CC=C6C(=O)OCCOC7=CC=CC=C7C(F)(F)F)C8=CC=CC=C8)C(=O)O

10

2-クロロイソニコチン酸の代わりにこの場合は2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン(0.029g、0.161mmol)を使用し、またTHF中1.0Mのカリウムtert-ブトキシドをこの場合は少なく使用した(0.129mL、0.129mmol)以外は、2-(2-(1-カルボキシ-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)エトキシ)イソニコチン酸の調製に記載した手順に従って標題化合物を調製した。標題化合物は白色の固体(0.0020g、4.9%収率)のTFA塩として単離された。LCMS m/z = 884.6 ($M+H^+$)、保持時間1.810分(LCMS方法20)。

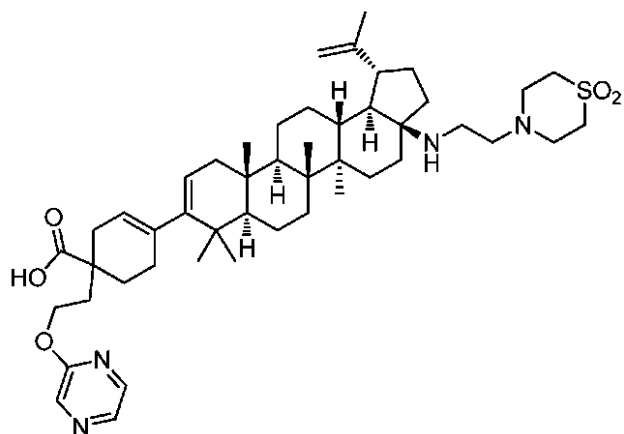
20

[实施例A31]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-(ピラジン-2-イルオキシ)エチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

30

【化 2 7 3】



40

2-クロロイソニコチン酸の代わりにこの場合は2-クロロピラジン(0.018g、0.161mmol)を使用し、またTHF中1.0Mのカリウムtert-ブトキシドをこの場合は少なく使用した(0.129mL、0.129mmol)以外は、2-(2-(1-カルボキシ-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b

50

-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)エトキシ)イソニコチン酸の調製に記載した手順に従って標題化合物を調製した。標題化合物は白色の固体(0.0102g、28.2%収率)のTFA塩として単離された。LCMS m/z = 817.6 ($M+H^+$), 保持時間1.592分 (LCMS方法20). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ と CD_3OD の1:1混合物, CD_3OD ロック) 8.16 - 8.08 (m, 2H), 8.05 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.44 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.27 - 3.13 (m, 7H), 3.13 - 3.05 (m, 3H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.60 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 2.25 - 1.96 (m, 10H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.73 (s, 4H), 1.65 - 1.42 (m, 10H), 1.40 (br. s., 1H), 1.38 - 1.24 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (br. s., 2H), 1.08 (s, 3H), 1.01 - 0.86 (m, 9H).

10

【0963】

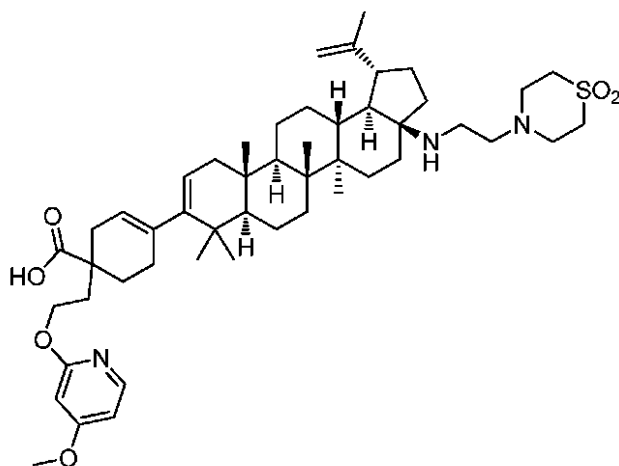
[実施例A32]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)-1-(2-((4-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)エチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【0964】

【化274】

20



30

【0965】

2-クロロイソニコチン酸の代わりにこの場合は2-ブロモ-4-メトキシピリジン(0.030g、0.161mmol)を使用し、またTHF中1.0Mのカリウムtert-ブトキシドをこの場合は少なく使用した(0.129mL、0.129mmol)以外は、2-(2-(1-カルボキシ-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)エトキシ)イソニコチン酸の調製に記載した手順に従って標題化合物を調製した。標題化合物はこの反応から単離された2つの化合物のうちの1つであった。物質は白色の固体(0.0068g、18.3%収率)のTFA塩として得られた。LCMS m/z = 846.7 ($M+H^+$), 保持時間1.335分 (LCMS方法20). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ と CD_3OD の1:1混合物, CD_3OD ロック) 7.97 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=6.6, 2.2$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.42 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.27 - 3.04 (m, 10H), 3.01 (d, $J=3.4$ Hz, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 3H), 2.15 - 1.96 (m, 8H), 1.85 (td, $J=12.2, 3.3$ Hz, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.66 - 1.38 (m, 10H), 1.38 - 1.28 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (br. s., 2H), 1.07 (s, 3H), 1.01 - 0.85 (m, 9H).

40

50

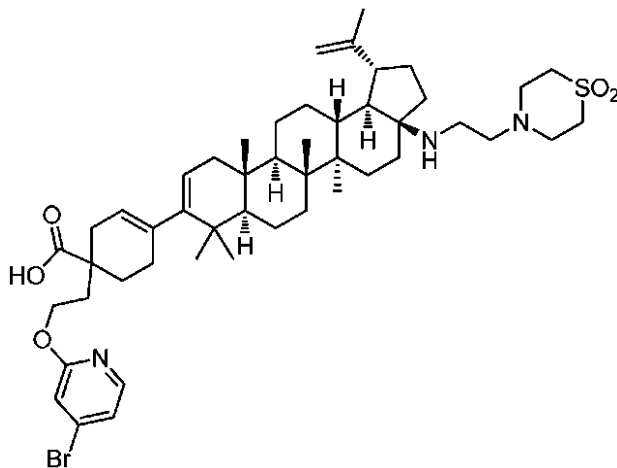
【 0 9 6 6 】

[実施例A33]

1-(2-((4-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)エチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 9 6 7 】

【化 2 7 5 】



10

20

【 0 9 6 8 】

2-クロロイソニコチン酸の代わりにこの場合は2-ブロモ-4-メトキシピリジン(0.030g、0.161mmol)を使用し、またTHF中1.0Mのカリウムtert-ブトキシドをこの場合は少なく使用した(0.129mL、0.129mmol)以外は、2-(2-(1-カルボキシ-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)エトキシ)イソニコチン酸の調製に記載した手順に従って標題化合物を調製した。標題化合物はこの反応から単離された2つの化合物のうちの1つであった。物質は白色の固体(0.0045g、12.2%収率)のTFA塩として得られた。LCMS $m/z = 894.5$ ($M+H^+$)、保持時間1.672分(LCMS方法20)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ と CD_3OD の1:1混合物, CD_3OD ロック) 8.09 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J=5.9, 2.2$ Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.21 - 5.15 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.16 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.27 - 2.98 (m, 12H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.60 (dd, $J=18.7, 2.8$ Hz, 1H), 2.24 - 1.96 (m, 11H), 1.87 - 1.74 (m, 3H), 1.73 (s, 4H), 1.68 - 1.55 (m, 4H), 1.55 - 1.38 (m, 7H), 1.38 - 1.25 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.14 - 1.10 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.01 - 0.96 (m, 3H), 0.96 - 0.91 (m, 3H), 0.90 (s, 3H).

30

【 0 9 6 9 】

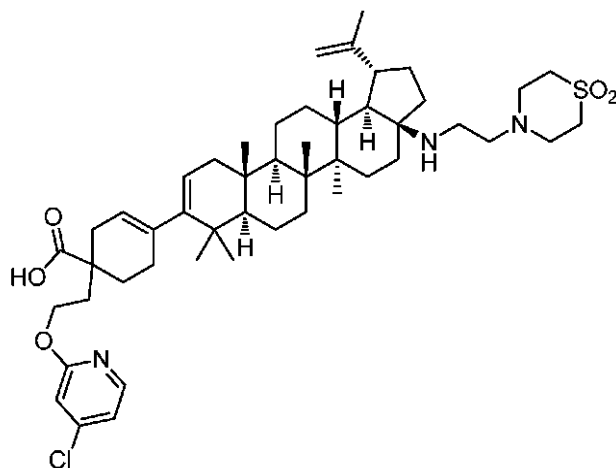
[実施例A34]

1-(2-((4-クロロピリジン-2-イル)オキシ)エチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 9 7 0 】

40

【化 2 7 6】



10

【 0 9 7 1】

2-クロロイソニコチン酸の代わりにこの場合は2,4-ジクロロピリジン(0.024g、0.161mmol)を使用し、またTHF中1.0Mのカリウムtert-ブトキシドをこの場合は少なく使用した(0.129mL、0.129mmol)以外は、2-(2-(1-カルボキシ-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)エトキシ)イソニコチン酸の調製に記載した手順に従って標題化合物を調製した。標題化合物はこの反応から単離された2つの化合物のうちの1つであった。物質はやや黄色の固体(0.0143g、38.7%収率)のTFA塩として得られた。LCMS $m/z = 850.6$ ($M+H^+$)、保持時間1.637分(LCMS方法20)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ と CD_3OD の1:1混合物, CD_3OD ロック) 8.11 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J=5.9, 2.2$ Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.17 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.27 - 2.98 (m, 12H), 2.80 (td, $J=11.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J=16.6$ Hz, 1H), 2.26 - 1.97 (m, 11H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.72 (s, 4H), 1.67 - 1.38 (m, 11H), 1.38 - 1.27 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.99 - 0.86 (m, 9H).

20

30

【 0 9 7 2】

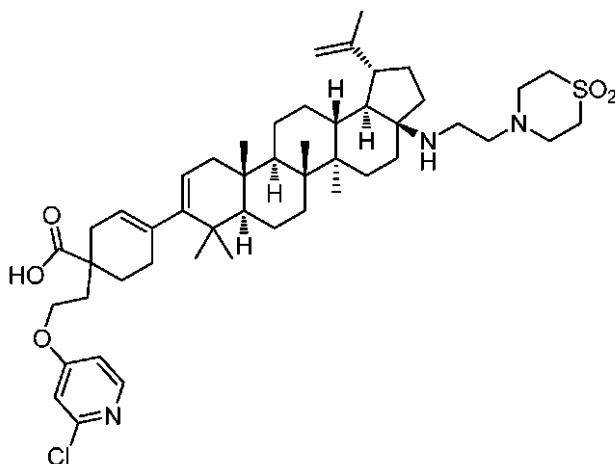
[実施例A35]

1-(2-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)エチル)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸の調製

【 0 9 7 3】

40

【化 2 7 7】



10

【 0 9 7 4】

2-クロロイソニコチン酸の代わりにこの場合は2,4-ジクロロピリジン(0.024g、0.161mmol)を使用し、またTHF中1.0Mのカリウムtert-ブトキシドをこの場合は少なく使用した(0.129mL、0.129mmol)以外は、2-(2-(1-カルボキシ-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アミノ)-5a,5b,8,8,11a-ペンタメチル-1-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-オクタデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]クリセン-9-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)エトキシ)イソニコチン酸の調製に記載した手順に従って標題化合物を調製した。標題化合物はこの反応から単離された2つの化合物のうちの1つであった。物質はやや黄色の固体(0.0168g、41.2%収率)のTFA塩として得られた。LCMS $m/z = 850.6$ ($M+H^+$)、保持時間1.809分(LCMS方法20)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ と CD_3OD の1:1混合物, CD_3OD ロック) 8.00 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=5.6$, 1.7 Hz, 1H), 6.76 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.32 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 2H), 3.28 - 2.98 (m, 12H), 2.80 (td, $J=11.0$, 4.6 Hz, 1H), 2.58 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 2.26 - 1.96 (m, 11H), 1.89 - 1.73 (m, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.67 - 1.38 (m, 11H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.18 - 1.04 (m, 8H), 1.01 - 0.86 (m, 9H).

20

30

【 0 9 7 5】

HIV細胞培養アッセイ

細胞 MT-2細胞及び293T細胞はNIH AIDS Research and Reference Reagent Programから入手した。細胞株を、10%加熱不活性化ウシ胎児血清(FBS)、100単位/mLのペニシリンG及び100 μ g/mLのストレプトマイシンを補充したRPMI 1640(MT-2)又はDMEM(293T、HeLa)培地で週二回継代培養した。DMEM培地はさらに10mM HEPESバッファー、pH 7.55、2mM L-グルタミン及び0.25 μ g/mLのアムホテリシンBを補充した。

【 0 9 7 6】

ウイルス NLRepRlucウイルスはウイルスのnef遺伝子の代わりにウミシイタケ(Renilla)ルシフェラーゼマーカ含有する。プロウイルスプラスミドpNLRepRlucは、NIH AIDS Research and Reference Reagent Programから得られたプロウイルスNL₄₋₃クローン(Bサブタイプ)から出発してBristol-Myers Squibbで構築された。親の組換え野生型(WT)ウイルス(NLRepRlucP373S)はNLRepRlucから誘導され、Gag(SP1スパーサー内)にセリンの代わりにP373の追加の置換を含有し、これはサブタイプBにおける最も普通の373変異である。他の組換えウイルス(A364V、V370A/ T371及び「T332S トリプル」(T332S/V362I + HIV-1 プロテアーゼ R41G))は、Gag及びプロテアーゼにアミノ酸置換を導入するためにプラスミドpNLRepRlucP373Sの部位特異的突然変異誘発によって生じさせられた。次いで組換えウイルスDNAを用いて293T細胞のトランスフェクションによってウイルスストックを生じさせた(Lipofectamine PLUSキット、Invitrogen)。ウイルスストックの力価はルシフェラーゼアッセイ(Dual-Luciferase(登録商標) Reporter Assay System、Promega、Milwauk

40

50

ee、WI、USA)の終点を用いて決定した。

【0977】

多サイクル薬剤感受性アッセイ MT-2細胞のペレットにNLRepRIucP373S Gag部位特異的ウイルスを感染させた。ここで、レポーター株の初回接種材料は等価な終点ルシフェラーゼ活性シグナルを用いて規格化した。そのような細胞-ウイルス混合物を培地に再懸濁させ、37 °C/CO₂で1-時間インキュベートし、化合物を含有する96-ウェルプレートに10,000細胞/ウェルの最終細胞密度で加えた。試験化合物を100%DMSOに3-倍連続希釈し、1%の最終DMSO濃度でアッセイした。37 °C/CO₂で4-5日インキュベーションした後、ウミシイタケルシフェラーゼ活性によってウイルス収量を決定した(Dual-Luciferase(登録商標) Reporter Assay System、Promega)。終点発光はWallac Trilux(PerkinElmer)で検出した。

10

【0978】

50%阻害濃度 (EC₅₀)は、指数形式のメジアン効果式(median effect equation)Percent Inhibition = 1/[1+ (EC₅₀/薬剤濃度)^m]を用いて計算した。ここでmは濃度応答曲線の傾きを反映するパラメーターである。バックグラウンドは最大濃度のコントロールのプロテアーゼ阻害剤NFV(3 μM)での阻害の際に観察される残留シグナルとした。

【0979】

90%阻害濃度(EC₉₀)は指数形式のメジアン効果式 $EC_F = [(F/(100-F))^{1/H} \cdot EC_{50}]$ を用いて計算した。ここでHは濃度応答曲線の傾きを反映するパラメーターである。バックグラウンドは最大濃度のコントロールのプロテアーゼ阻害剤NFV(3 μM)での阻害の際に観察される残留シグナルとした。

20

【0980】

HIV細胞培養アッセイ

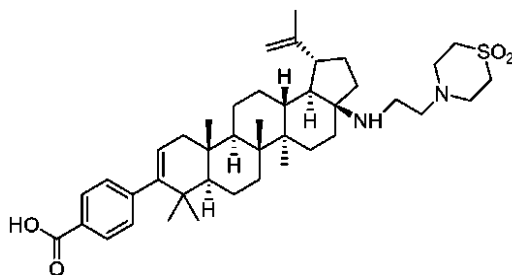
ウミシイタケルシフェラーゼ遺伝子を発現するHIV-1 NL₄₋₃を部位特異的突然変異誘発によりgag V370A/ T371ウイルスに転換した。A364Vは部位特異的突然変異体である。

【0981】

T332s/V362I/Pr R41G (NL4.3、B Clade)ウイルスは次のようにして得られた。HIV成熟阻害剤(MI)化合物

【0982】

【化278】



30

によるHIV-1株NL4-4ウイルスの耐性の選択はこのウイルスに対するEC₅₀(2nM)で開始し、各継代で適用される成熟阻害剤化合物濃度を2倍に増大した。継代8でウイルスを採取し、配列決定した。選択されたウイルス集団はGagアミノ酸置換T332S及びV362I並びにプロテアーゼにR41G置換を含有していた。これらの置換はその後、サブタイプBにおける位置373の最も普通の多形置換であるP373S、及びnef遺伝子座に挿入されたウミシイタケルシフェラーゼ遺伝子を含有するように修飾されたHIV-1クローンNL4-3の誘導体であるNLRepRIucP373に導入された。

40

【0983】

wt遺伝子型のバックグラウンドにおける選択された置換の出現については以下に述べる。

【0984】

wtウイルスから出発して、HIVプロテアーゼR41G置換が、上記MI化合物に対する耐性の3つのインビトロ選択の1つでGag V362I及びGag T332Sと共に検出された。R41Gは一次のPI

50

耐性置換ⁱではなく、LANLデータベース(2010)には存在しない。研究対象のPI^{i i}に対する耐性のインビトロ選択に関するR41Gの報告は1つだけである。しかし、その場合、R41Gはそれ自体PI耐性をもたらさなかった。類似の変異R41Kは一般的なサブタイプB多形体であり(LANLデータベースの27%)、R41Kが研究対象のプロテアーゼ阻害剤^{i i i}に対するプロテアーゼ耐性の出現に関わっている可能性がある。R41はHIV-1プロテアーゼ基質結合部位に近いループに位置しており、この変異は基質上のプロテアーゼ活性部位ポケットの閉塞を促進するようにアロステリックに作用することにより触媒作用を可能にするかもしれない。R41Gはループ運動の動力学及びループの最終的な位置決めを変更させるかもしれない、これにより活性部位が一次MI化合物(上記)に選択された変化(V362I/T332S)をよりよく認識することができよう。V362I/T332S/Pr R41G置換の分析、並びにそのMI化合物感受性及びウイルスの増殖に対する影響を以下の表1に記載する。

【 0 9 8 5 】

【表 2】

表 1: 部位特異的突然変異体の抗ウイルス感受性

群	遺伝子型	ウイルス力価, TCID ₅₀ (x10 ⁵ /mL)			倍 wt	
		CPE	Rluc	RT	MI 化合物	BVM (Bevirimat)
重要な置換						
T332S 及び Pr R41G の V362I に対する交差効果						
6	V362I	2.6	1.6	2.6	2.2	0.6
	T332S	2.6	6.6	0.4	1.9	23
	HIV プロテアーゼ R41G	2.6	2.6	1.0	1.5	1.9
	T332S/V362I/	4.1	6.6	4.1	5.7	3.1
	T332S/prR41G	0.6	1.0	0.4	6.1	4.2
	V362I/prR41G	0.6	1.6	0.6	9.3	3.9
	T332S/V362I/Pr41G	0.3	1.6	0.1	217	10

【 0 9 8 6 】

T332S及びHIVプロテアーゼR41Gの組合せを、V362Iと共に及びなしに含有するウイルスを構築した。単一の変化のみのウイルスはMI化合物に対する感受性が~2倍低いだけだが、これらの3つの置換の二重の組合せは感受性が5.7~9.3倍低い。三重の変化を有するウイルスはMI化合物に対する感受性がずっと低く、プロテアーゼのR41G変化がGag変化と「クロストーク」を起こしてMI化合物に対する感受性をさらに低減することを示唆しており、これは予期されなかった知見である。このように、T332S/V362I部位特異的突然変異体(SDM)ウイルスは5.7倍のみの変化を示すが、R41Gプロテアーゼの変化の追加はFCを217に実質的に増大する。

【 0 9 8 7 】

ⁱ Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Gunthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, Richman DD. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2009. Top HIV Med. 2009 Dec; 17(5):138-45.

ⁱⁱ Dierynck, I, Van Markck, H, Van Ginderen, M, Jonckers, TH, Nalam, MN, Schiffer, CA, Raoof, A, Kraus, G, Picchio, G. TMC310911, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, shows in vitro an improved resistance profile and higher genetic barrier to resistance compared

ⁱⁱⁱ Stray KM, Callebaut C, Glass B, Tsai L, Xu L, Muller B, Krausslich HG, Cihlar T. Mutations in multiple domains of Gag drive the emergence of in vitro resistance to the phosphonate-containing HIV-1 protease inhibitor GS-8374. J Virol. 2013 87:454-63

【 0 9 8 8 】

3つの組換えウイルス全てを上記のようにNL₄₋₃ウイルスに対するHIV細胞培養アッセイに使用した。化合物に対するEC₅₀ WT、EC₅₀ V370A/ T371、EC₅₀ A364V及びEC₅₀ T332s/V362I/Pr R41Gのデータを表2に示す。

【 0 9 8 9 】

【表 3】

EC₅₀に対する生物学的データキー

EC ₅₀ >0.05μMの化合物	EC ₅₀ <0.05μMの化合物
群“B”	群“A”

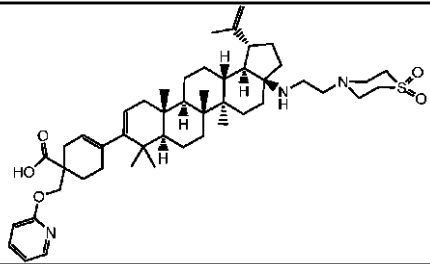
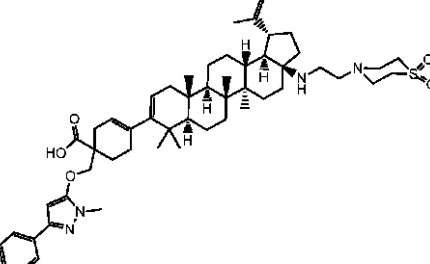
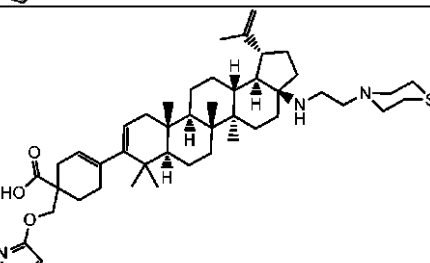
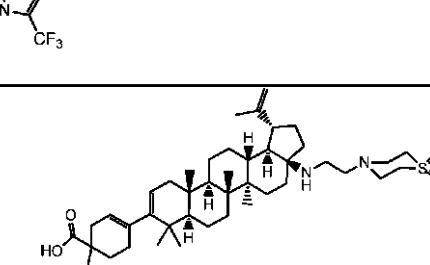
【 0 9 9 0 】

10

20

【表 4】

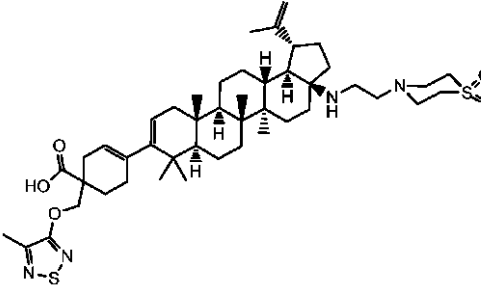
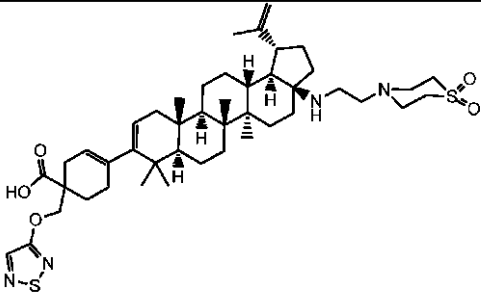
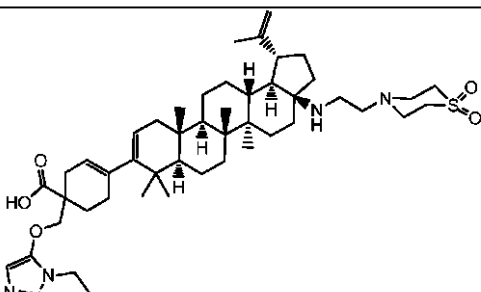
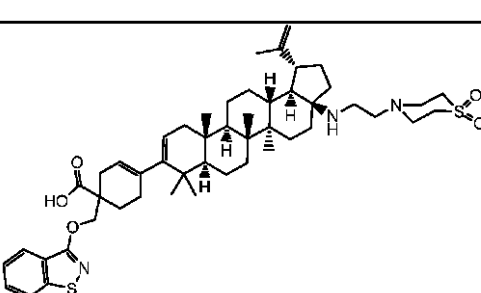
表2

Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
1		0.003	0.017	0.011	0.014
2		3.000	-	1.941	3.000
3		0.009	-	2.218	2.167
4		B	B	B	B

10

20

30

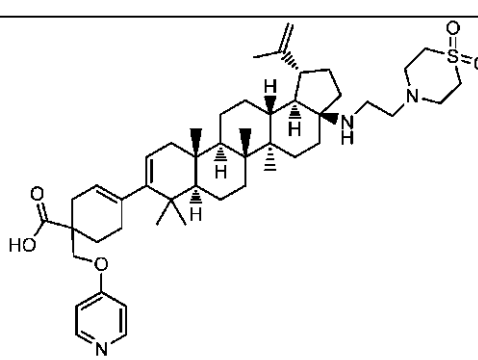
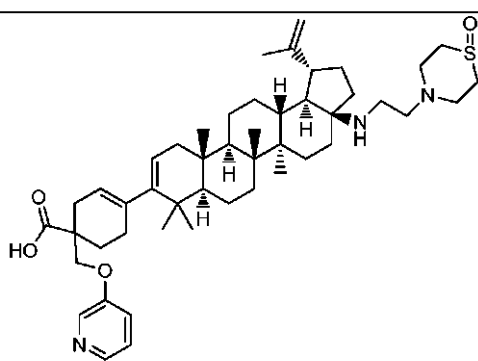
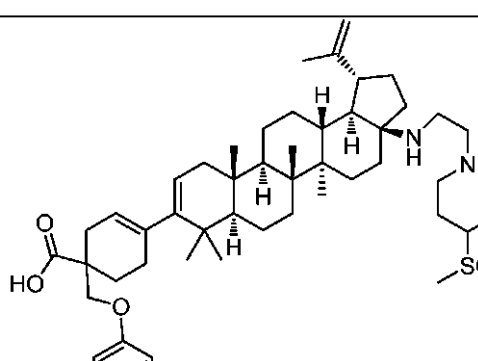
Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
5		0.003	0.015	0.015	0.015
6		A	A	B	A
7		0.002	0.192	0.095	0.192
8		A	A	A	A

10

20

30

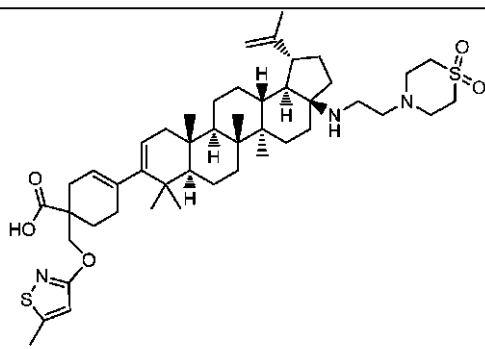
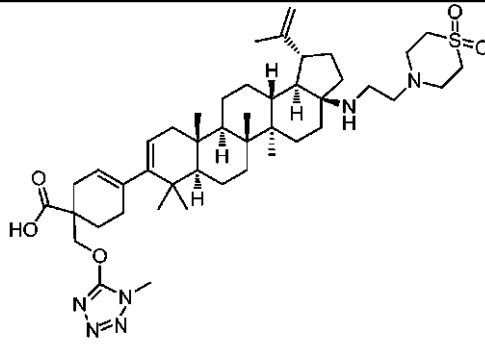
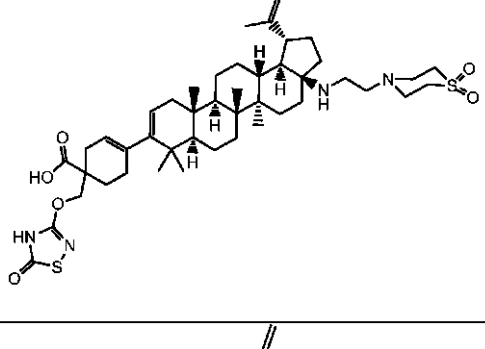
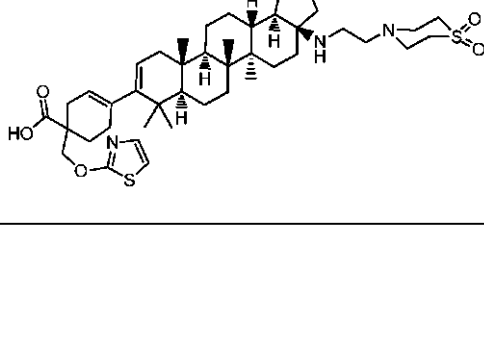
40

Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
9		0.002	-	0.035	0.014
10		0.002	-	0.027	0.006
11		0.002	-	0.018	0.008

10

20

30

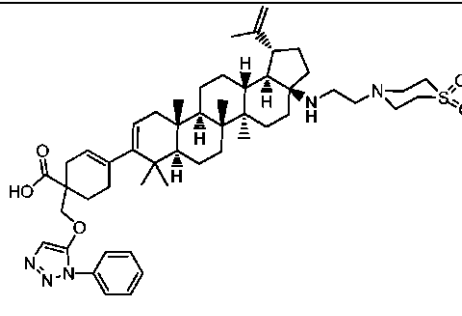
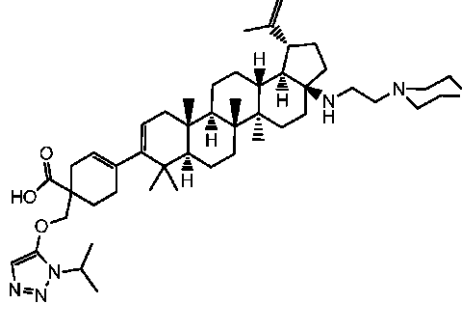
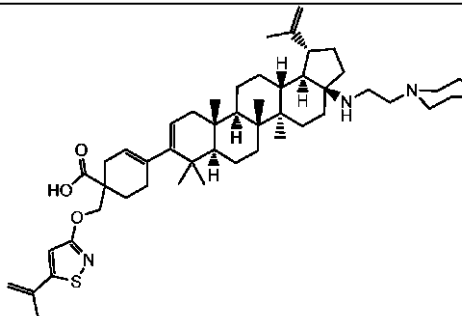
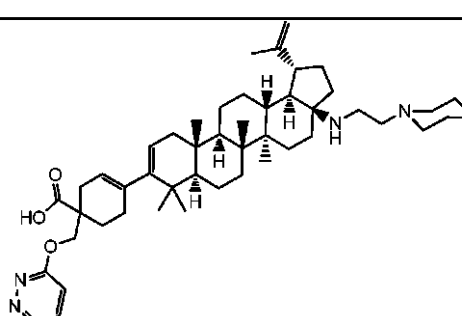
Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μ M)	V370A/ Δ T371 EC ₅₀ (μ M)	A364V EC ₅₀ (μ M)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μ M)
12		A	A	A	A
13		0.002	0.007	0.024	0.007
14		0.027	B	B	B
15		0.004	0.390	2.376	0.390

10

20

30

40

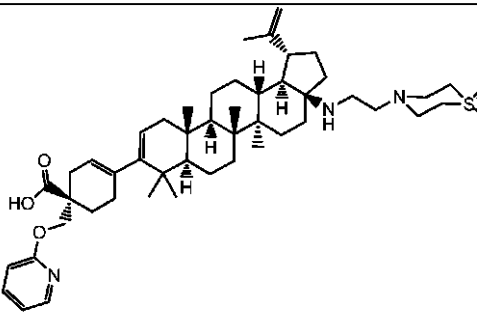
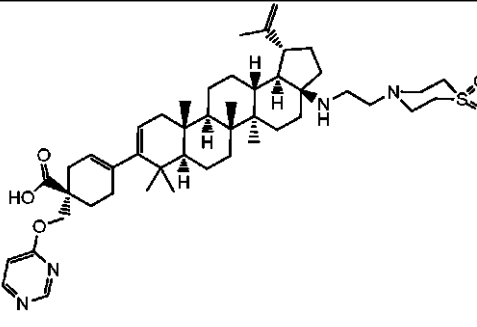
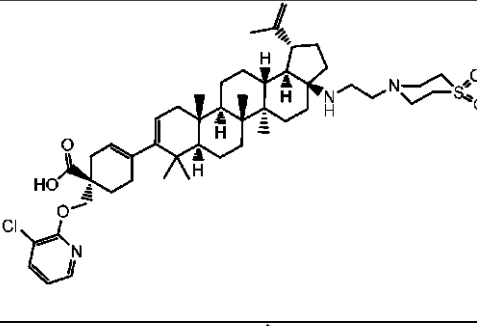
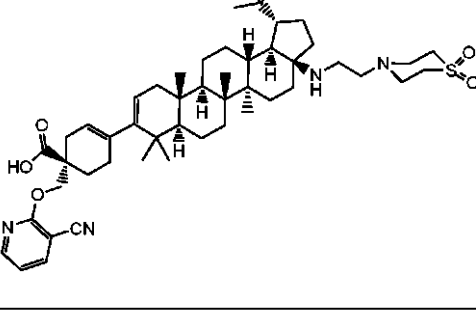
Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
16		0.005	0.030	0.032	0.030
17		0.003	0.015	B	0.015
18		0.002	A	0.011	0.014
19		0.003	0.047	0.036	0.047

10

20

30

40

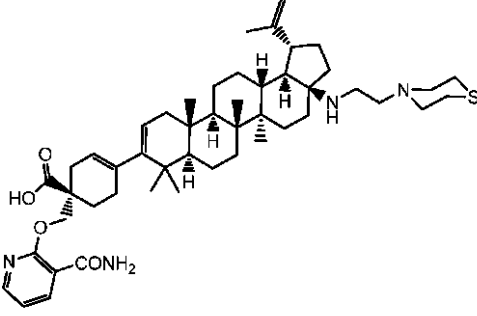
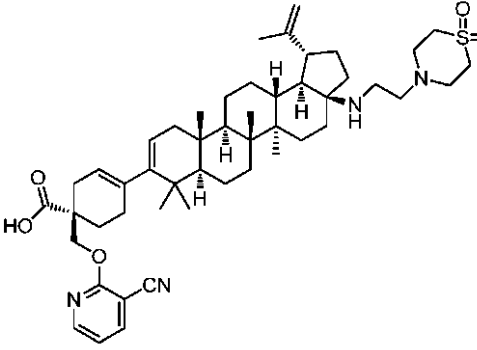
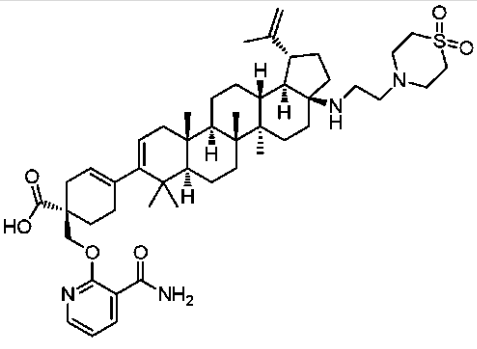
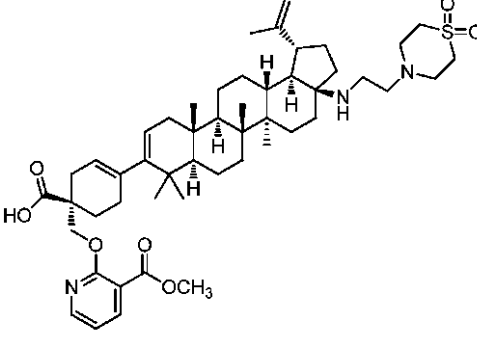
Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
20		A	A	A	A
21		A	B	A	B
22		0.005	0.015	0.008	0.015
23		0.002	A	B	0.006

10

20

30

40

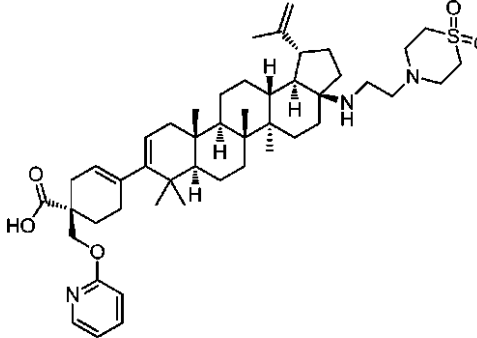
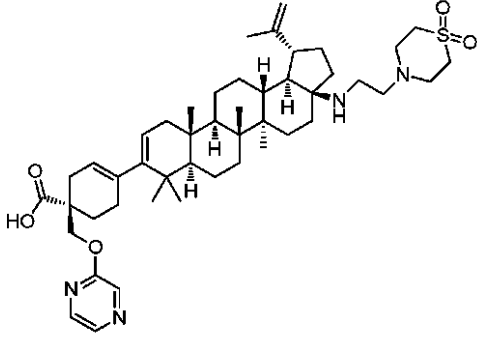
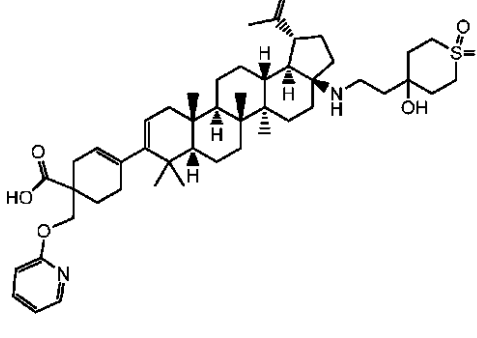
Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
24		0.002	0.012	0.008	0.012
25		0.002	0.010	0.018	0.010
26		0.005	0.041	0.028	0.041
27		A	A	A	A

10

20

30

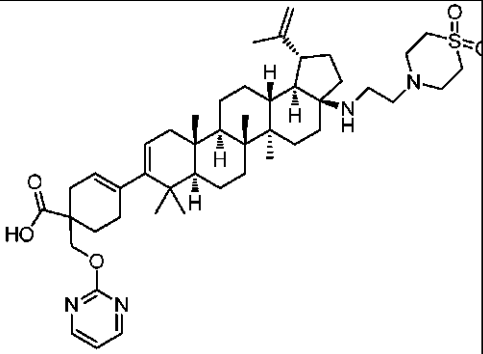
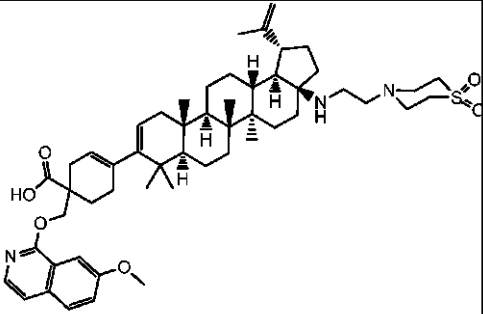
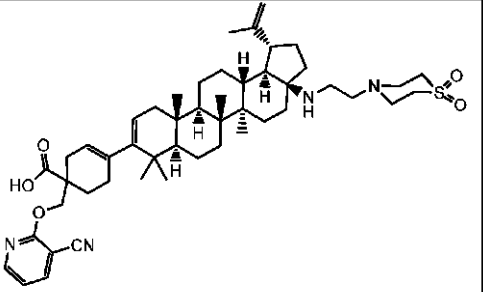
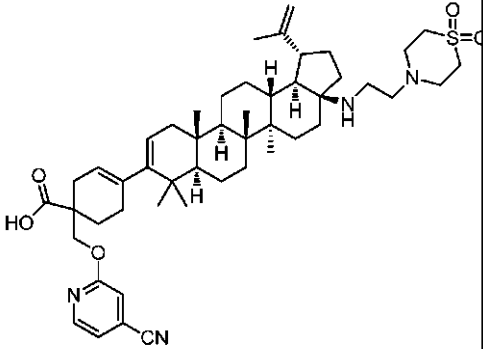
40

Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
31		0.002	0.009	0.006	0.009
32		A	A	A	A
33		0.005	A	0.016	A

10

20

30

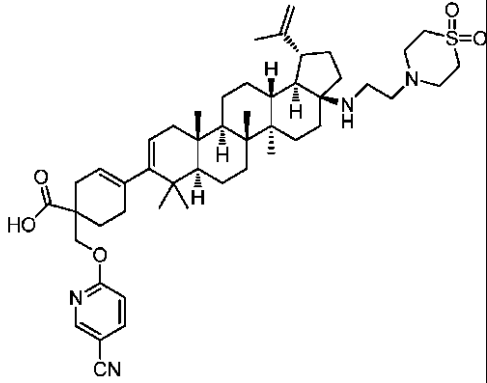
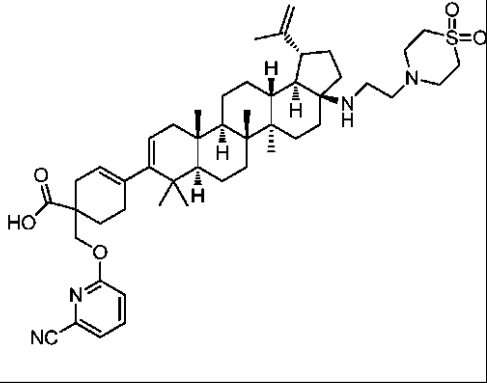
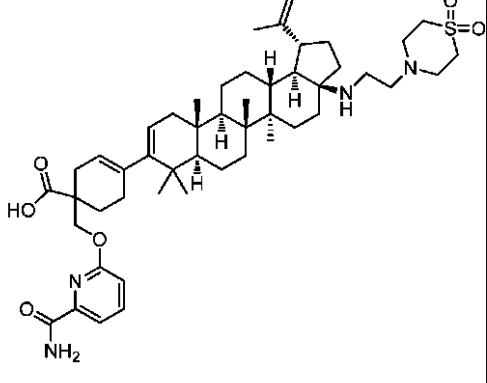
Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
34		0.002	0.013	A	0.013
35		0.007	B	0.024	B
36		0.003	0.011	0.005	0.011
37		A	B	B	B

10

20

30

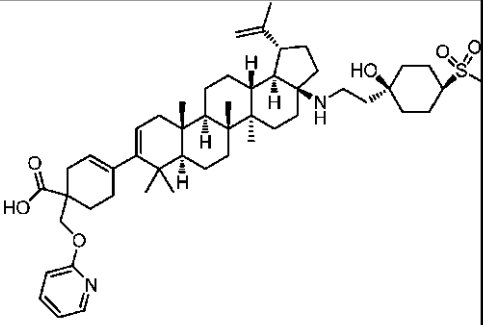
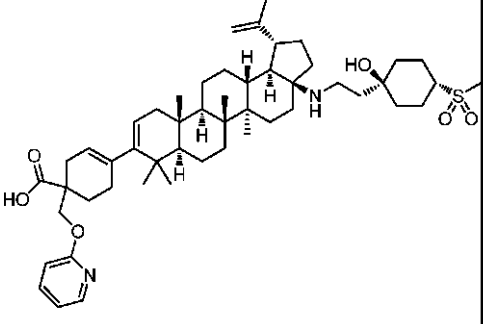
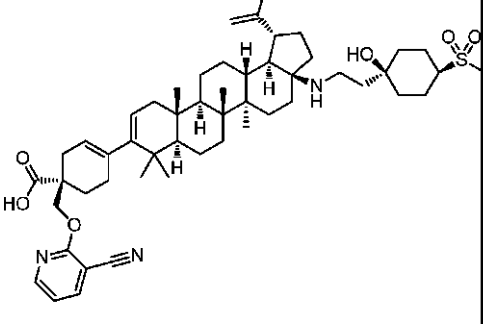
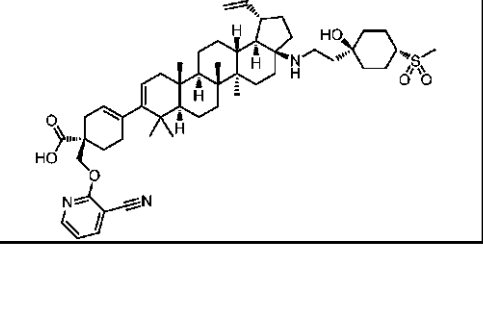
40

Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
38		0.002	0.232	0.029	0.232
39		0.014	B	A	B
40		0.004	0.233	0.271	0.233

10

20

30

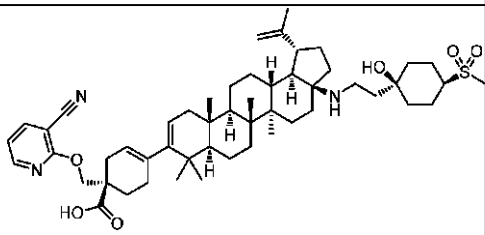
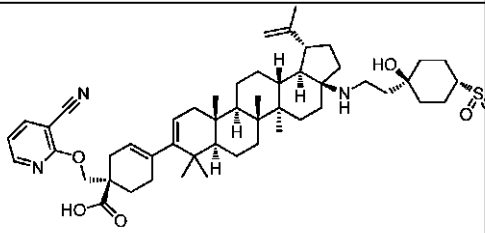
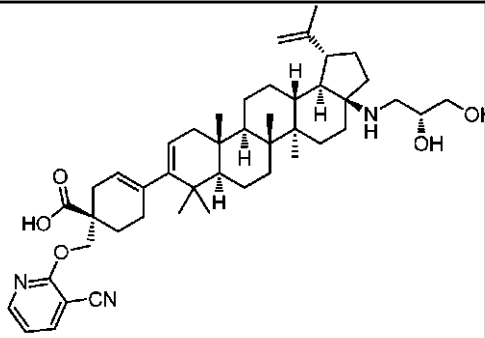
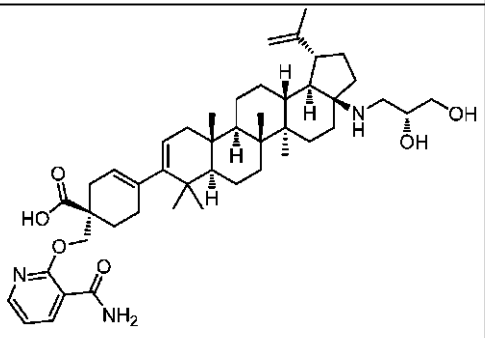
Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
A1		0.005	0.026	0.009	0.026
A2		0.001	0.008	0.014	0.008
A3		0.004	0.005	0.011	0.005
A4		0.004	0.006	0.026	0.006

10

20

30

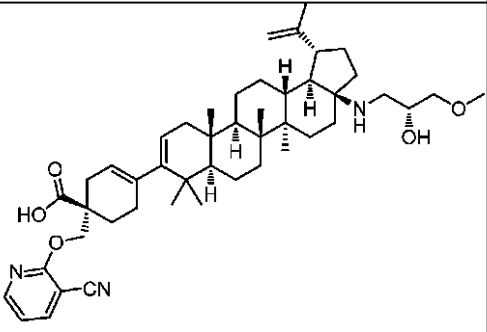
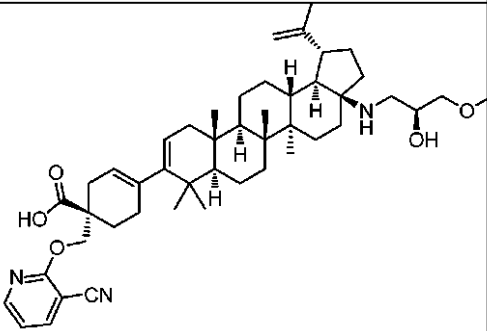
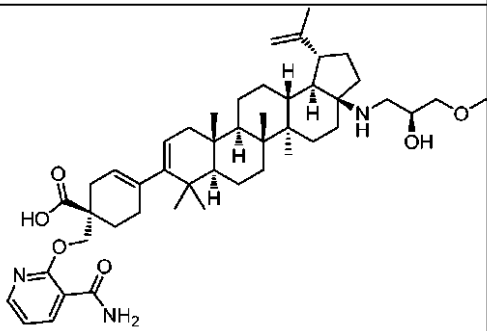
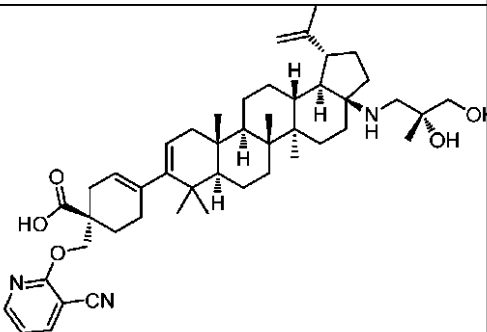
40

Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μ M)	V370A/ Δ T371 EC ₅₀ (μ M)	A364V EC ₅₀ (μ M)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μ M)
A5		0.002	0.003	0.006	0.003
A6		0.002	0.008	0.005	0.008
A7		0.003	0.005	0.477	0.005
A8		0.004	0.023	0.176	0.023

10

20

30

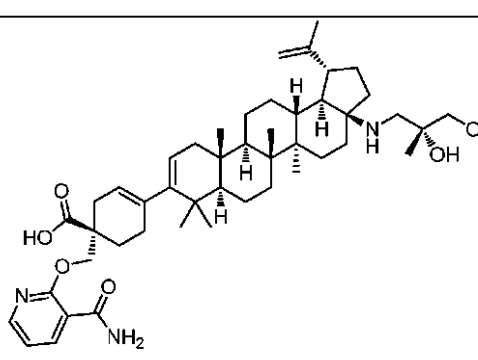
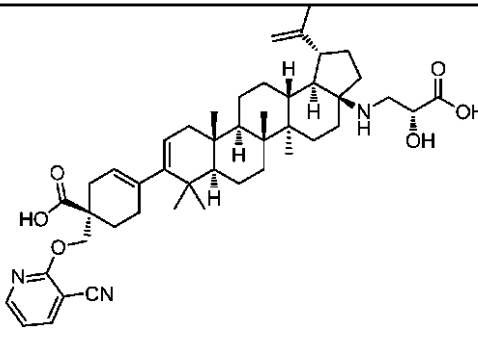
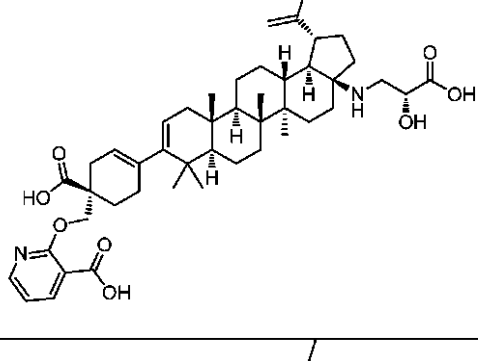
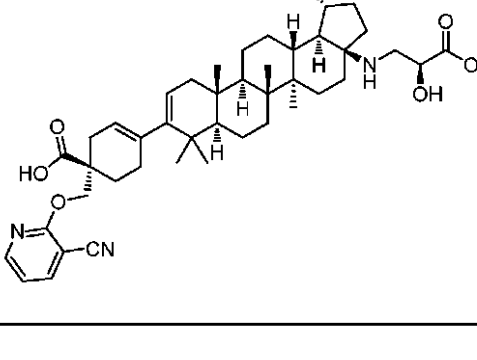
Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
A9		0.003	0.012	0.300	0.012
A11		0.011	0.017	0.281	0.017
A12		0.002	0.059	0.069	0.059
A13		0.002	0.027	0.831	0.027

10

20

30

40

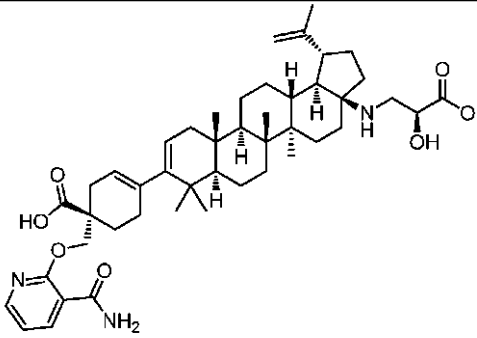
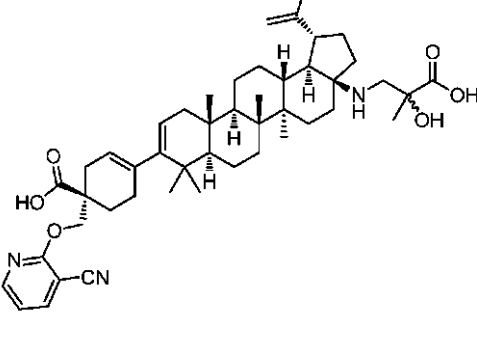
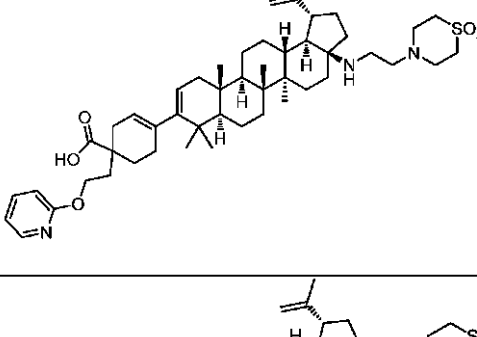
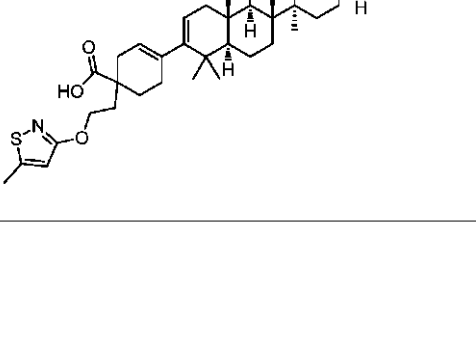
Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μ M)	V370A/ Δ T371 EC ₅₀ (μ M)	A364V EC ₅₀ (μ M)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μ M)
A14		0.005	0.110	0.114	0.110
A15		0.003	0.010	0.794	0.010
A16		0.010	0.068	0.139	0.068
A17		0.003	0.015	3.000	0.015

10

20

30

40

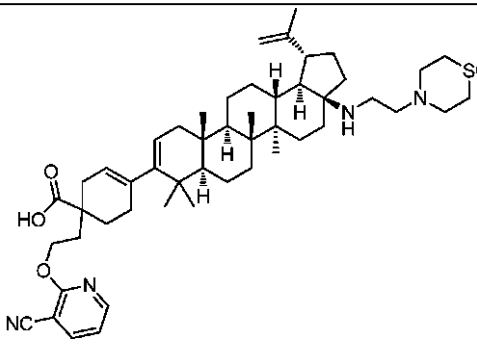
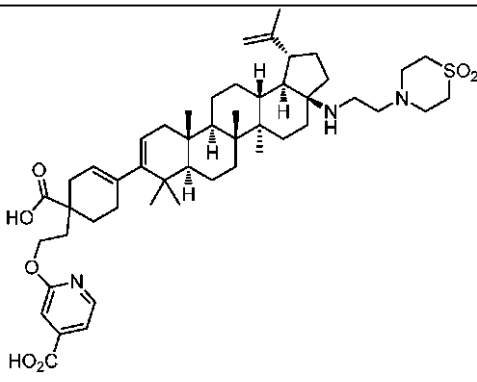
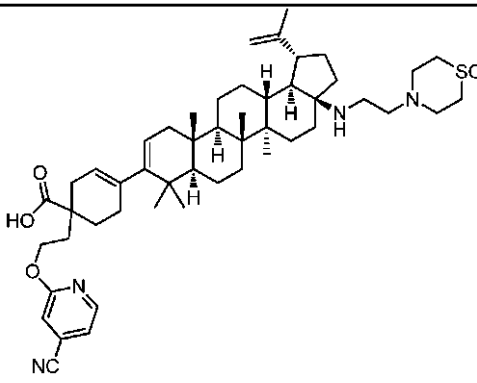
Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
A18		0.008	0.027	0.192	0.027
A19		0.003	0.020	B	0.020
A20		A	A	A	A
A21		0.003	0.018	0.017	0.018

10

20

30

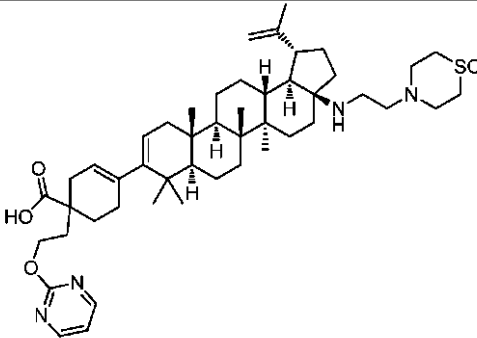
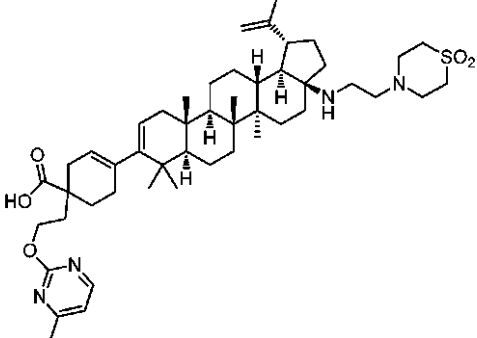
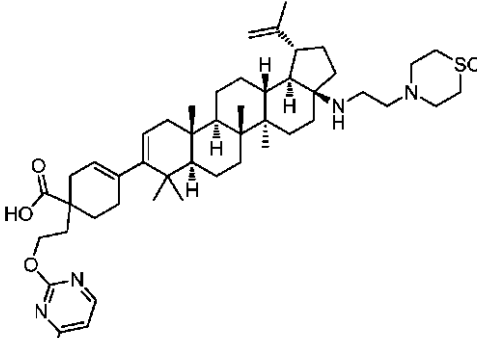
40

Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
A22		0.004	0.013	0.027	0.013
A23		0.007	B	0.333	0.193
A24		0.001	3.000	0.007	3.000

10

20

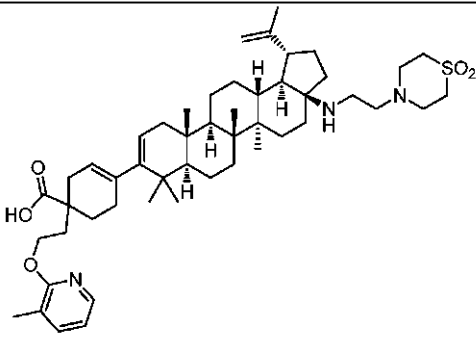
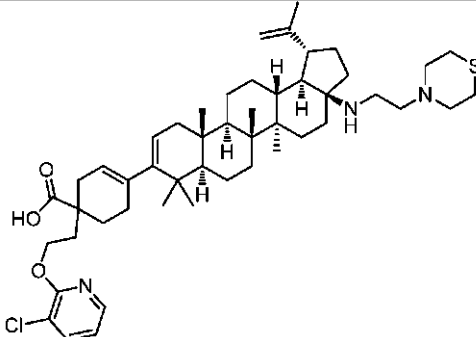
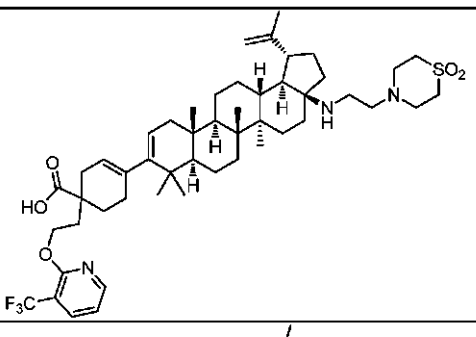
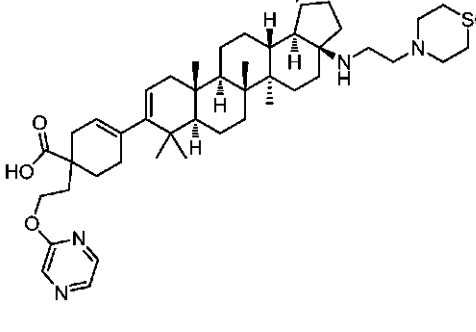
30

Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μ M)	V370A/ Δ T371 EC ₅₀ (μ M)	A364V EC ₅₀ (μ M)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μ M)
A25		A	A	A	A
A26		0.005	B	B	B
A27		0.022	B	B	3.000

10

20

30

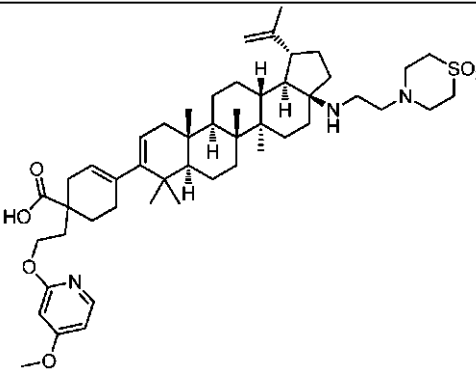
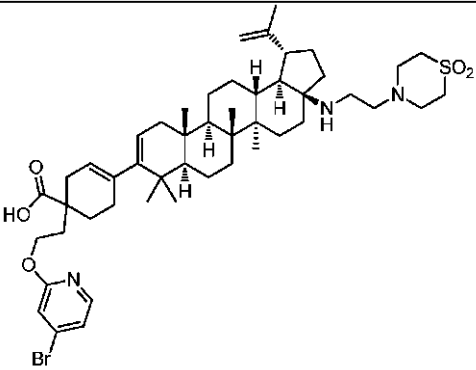
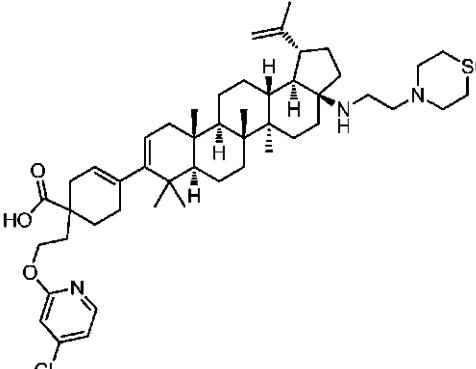
Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μ M)	V370A/ Δ T371 EC ₅₀ (μ M)	A364V EC ₅₀ (μ M)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μ M)
A28		A	0.068	B	0.068
A29		0.005	0.003	0.004	0.003
A30		0.013	0.223	3.000	0.223
A31		0.003	B	3.000	B

10

20

30

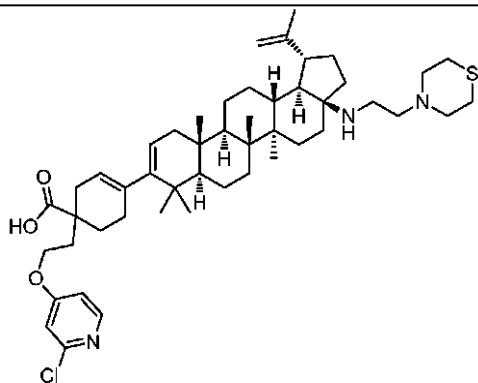
40

Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
A32		0.006	B	B	0.419
A33		0.006	B	1.787	0.419
A34		0.002	B	0.064	0.096

10

20

30

Ex #	構造	WT EC ₅₀ (μ M)	V370A/ Δ T371 EC ₅₀ (μ M)	A364V EC ₅₀ (μ M)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μ M)
A35		A	3.000	0.233	B

10

【 0 9 9 1 】

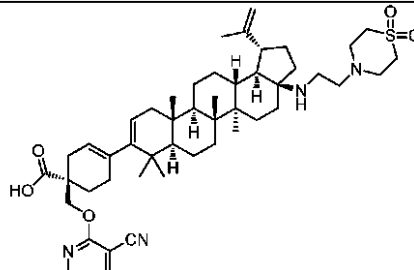
下記表3で、本発明の2つの実施形態に対応する2つの化合物(実施例25及びA3)を試験し、その範囲外の2つの他の(比較)化合物と比較した。各化合物のEC₅₀(WT)又はEC₉₀値を評価した(T332S/V362I/pr R41G三重突然変異体(triple mutant)を含む下記に示した株参照)。

20

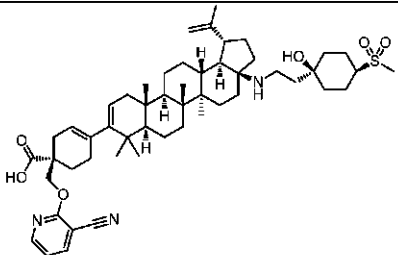
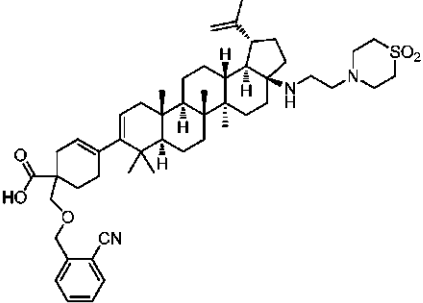
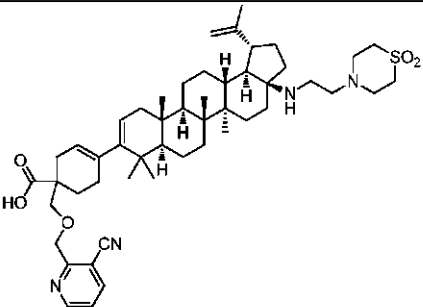
【 0 9 9 2 】

【表 5】

表3

Ex		WT EC ₅₀ (μ M)	delV370/ T371A EC ₉₀ (μ M)	A364V EC ₉₀ (μ M)	T332S/ V362I/ prR41G EC ₉₀ (μ M)
25		0.002	0.002	0.041	0.021

30

Ex		WT EC ₅₀ (uM)	delV370/ T371A EC ₉₀ (uM)	A364V EC ₉₀ (uM)	T332S/ V362I/ prR41G EC ₉₀ (uM)
A3		0.004	0.015	0.166	0.017
比較		0.003	2.418	0.228	2.418
比較		0.002	1.464	0.340	1.464

【 0 9 9 3 】

表3から推論することができるように、本発明に従って確認された2つの化合物は、上記に示した特定の突然変異体株に対して試験したとき比較化合物と比べてより良好なEC₉₀値を有していた。

【 0 9 9 4 】

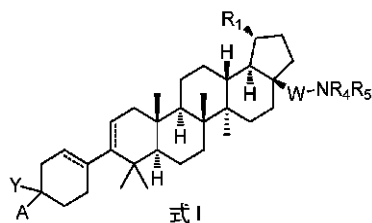
前述の記載は単なる説明であり、本発明の範囲又は基本原理を制限するものとして決して理解されるべきではない。事実、本明細書に示され記載されているものに加えて、本発明の様々な変更が、以下の例及び前述の記載から当業者には明白である。そのような変更も、添付の特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。

本発明の実施形態として例えば以下を挙げることができる。

[実施形態 1]

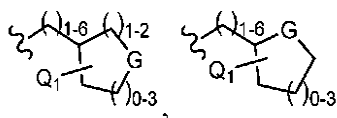
薬学的に許容されるその塩を含む、式Iの化合物

【 化 2 7 9 】



[式中、R₁は、イソプロペニル又はイソプロピルであり、

Aは、 $-C_{1-6}$ アルキル- OR_0 であり、
 ここで R_0 はヘテロアリール- Q_0 であり、
 Q_0 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-Ph$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-ハロ$ 、 $-CF_3$ の群から選択され、
 Y は、 $-COOR_2$ 、 $-C(O)NR_2SO_2R_3$ 、 $-C(O)NHSO_2NR_2R_2$ 、 $-SO_2NR_2C(O)R_2$ 、 $-テトラゾール$ 、及び $-CONHOH$ の群から選択され、
 ここで、 $n=1\sim6$ であり、
 R_2 は、 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-アルキル置換C_{1-6}$ アルキル又は $-アリール置換C_{1-6}$ アルキルであり、
 W は、不在であるか、又は $-CH_2-$ 若しくは $-CO-$ であり、
 R_3 は、 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-アルキル置換C_{1-6}$ アルキルであり、
 R_4 は、 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ 置換- C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- Q_1 、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル- Q_1 、アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 $-COR_6$ 、 $-SO_2R_7$ 、 $-SO_2NR_2R_2$ 、及び
 【化 280】



の群から選択され、
 ここで G は、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 及び $-NR_{12}-$ の群から選択され、
 ここで Q_1 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ フルオロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OR_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-CONR_8R_9$ 及び $-SO_2R_7$ の群から選択され、
 R_5 は、 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル置換アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- NR_8R_9 、 $-COR_3$ 、 $-SO_2R_7$ 及び $-SO_2NR_2R_2$ の群から選択され、
 但し、 R_4 又は R_5 は、 W が $-CO-$ である場合、 $-COR_6$ ではないことが条件であり、
 さらに、 R_4 又は R_5 の一方のみが、 $-COR_6$ 、 $-COCOR_6$ 、 $-SO_2R_7$ 及び $-SO_2NR_2R_2$ の群から選択されることが条件であり、
 R_6 は $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル置換アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{3-6}$ 置換シクロアルキル- Q_2 、 $-C_{1-6}$ アルキル- Q_2 、 $-C_{1-6}$ アルキル置換アルキル- Q_2 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル- Q_2 、アリール- Q_2 、 $-NR_{13}R_{14}$ 、及び $-OR_{15}$ の群から選択され、
 ここで Q_2 はアリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 $-OR_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 SO_2R_7 、 $-CONHSO_2R_3$ 、及び $-CONHSO_2NR_2R_2$ の群から選択され、
 R_7 は $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ 置換アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-CF_3$ 、アリール、及びヘテロアリーの群から選択され、
 R_8 及び R_9 は、 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ 置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- Q_2 、及び $-COOR_3$ の群から独立して選択され、
 又は R_8 及び R_9 は、隣接する N と一緒にあって

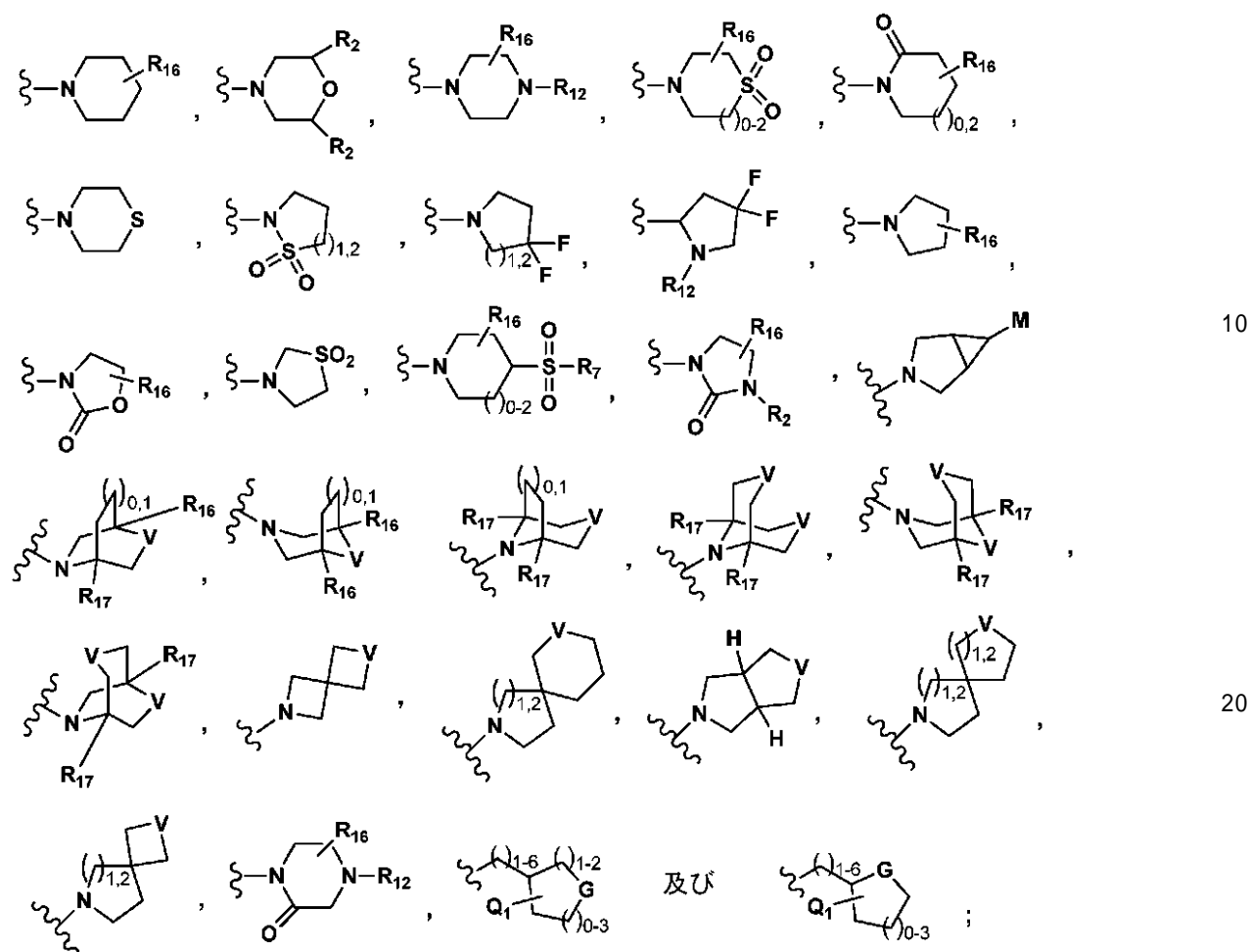
10

20

30

40

【化 2 8 1】



の群から選択される環を形成し、

Mは、 $-R_{15}$ 、 $-\text{SO}_2R_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2R_2$ 、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NR}_2R_{12}$ の群から選択され、

Vは、 $-\text{CR}_{10}R_{11}$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{O}$ 及び $-\text{NR}_{12}$ の群から選択され、

但し、 R_8 又は R_9 の一方のみが $-\text{COOR}_3$ であり得ることが条件であり、

R_{10} 及び R_{11} は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ 置換アルキル及び $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルの群から独立して選択され、

R_{12} は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{アルキル置換C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CONR}_2R_2$ 、 $-\text{SO}_2R_3$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NR}_2R_2$ の群から選択され、

R_{13} 及び R_{14} は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ 置換アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- Q_3 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル- Q_3 、及び C_{1-6} 置換アルキル- Q_3 の群から独立して選択され、

Q_3 は、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 $-\text{NR}_2R_{12}$ 、 $-\text{CONR}_2R_2$ 、 $-\text{COOR}_2$ 、 $-\text{OR}_2$ 、及び $-\text{SO}_2R_3$ の群から選択され、

R_{15} は、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ 置換アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- Q_3 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル- Q_3 及び $-\text{C}_{1-6}$ 置換アルキル- Q_3 の群から選択され、

R_{16} は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NR}_2R_2$ 、及び $-\text{COOR}_2$ の群から選択され、

但し、Vが $-\text{NR}_{12}$ である場合、 R_{16} は $-\text{NR}_2R_2$ でないことが条件であり、

R_{17} は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{COOR}_3$ 、及びアリのールの群から選択される】。

[実施形態 2]

R_0 基のヘテロアリール部分が

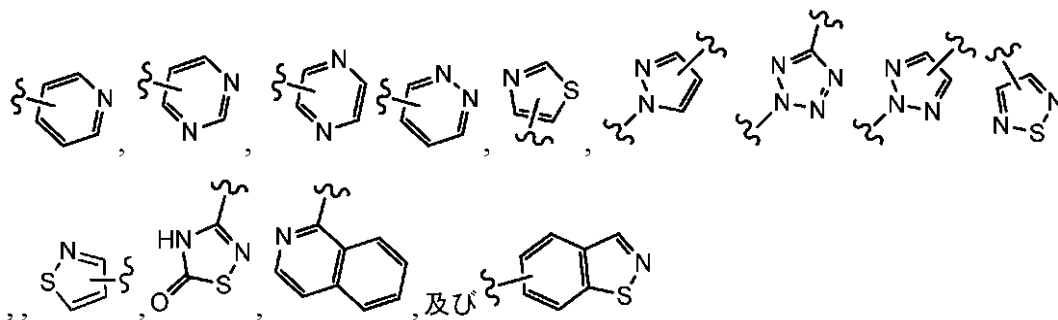
10

20

30

40

【化 2 8 2】



の群から選択される、実施形態1に記載の化合物。

[実施形態 3]

R_1 がイソプロペニルである、実施形態2に記載の化合物。

[実施形態 4]

Y が $-\text{COOR}_2$ である、実施形態3に記載の化合物。

[実施形態 5]

R_2 が $-\text{H}$ である、実施形態4に記載の化合物。

[実施形態 6]

R_4 が $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- Q_1 である、実施形態1に記載の化合物。

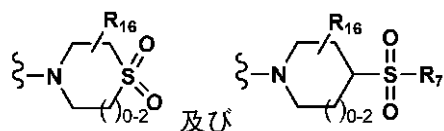
[実施形態 7]

Q_1 が $-\text{NR}_8\text{R}_9$ である、実施形態6に記載の化合物。

[実施形態 8]

R_8 及び R_9 が隣接する $-\text{N}$ と一緒になって環を形成する場合、環が

【化 2 8 3】



の群から選択される、実施形態7に記載の化合物。

[実施形態 9]

R_7 及び R_{16} が各々 $-\text{H}$ 及び $-\text{C}_{1-6}$ アルキルの群から選択される、実施形態8に記載の化合物

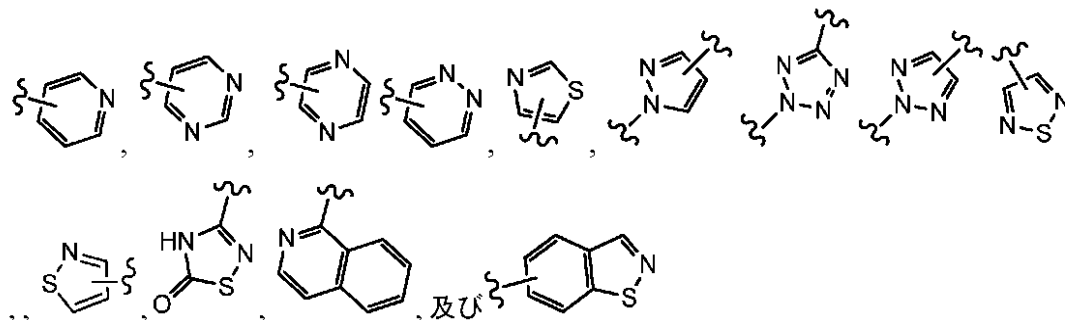
[実施形態 10]

Q_0 が $-\text{CN}$ である、実施形態1に記載の化合物。

[実施形態 11]

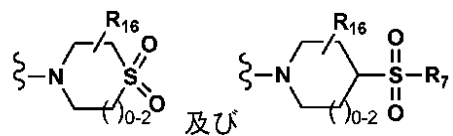
R_1 がイソプロペニルであり、 R_0 基の「ヘテロアリール」部分が

【化 2 8 4】



の群から選択され、 Y が $-\text{COOH}$ であり、 R_4 が $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- Q_1 であり、 Q_1 が $-\text{NR}_8\text{R}_9$ であり、 R_8 及び R_9 が隣接する $-\text{N}$ と一緒になって

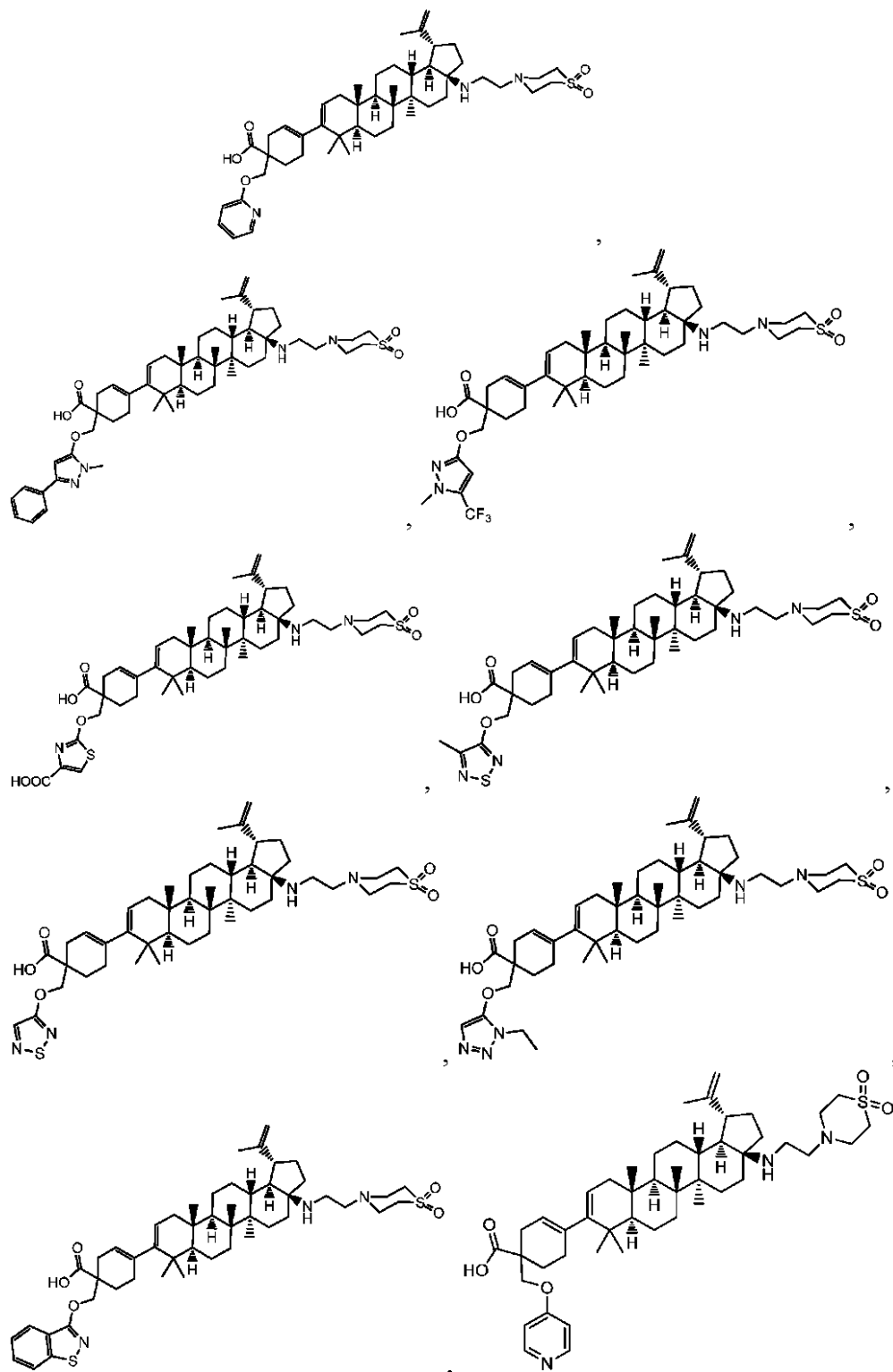
【化 2 8 5】



の群から選択される環を形成する、実施形態1に記載の化合物。

[実施形態 1 2]

【化 2 8 6】

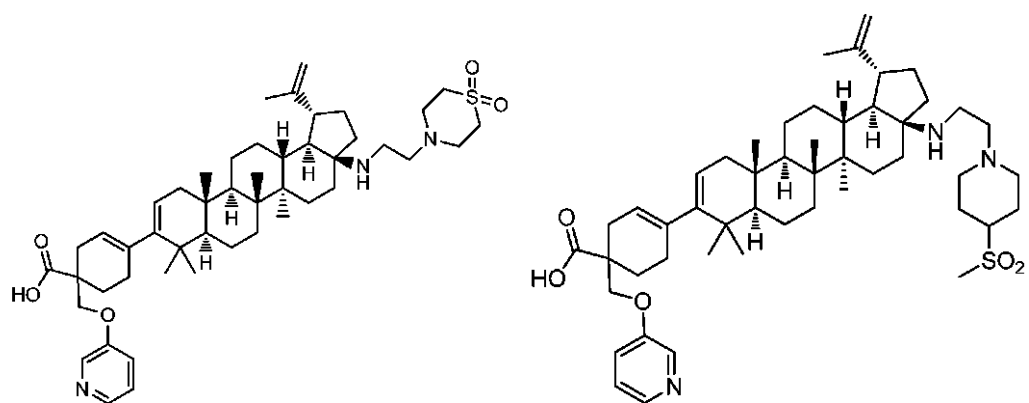


10

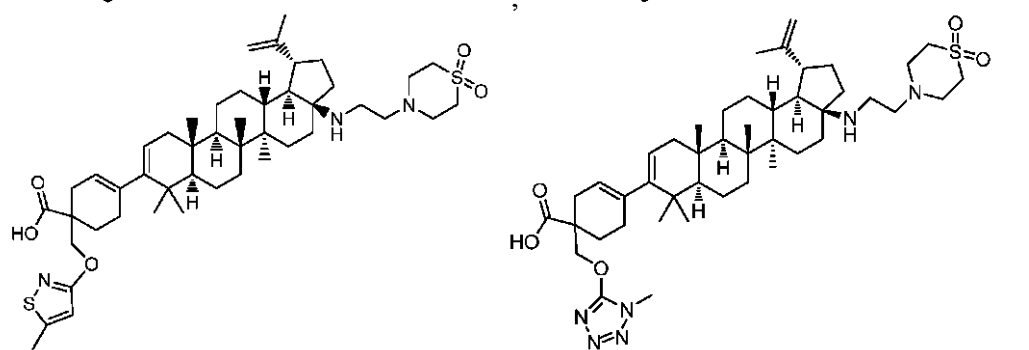
20

30

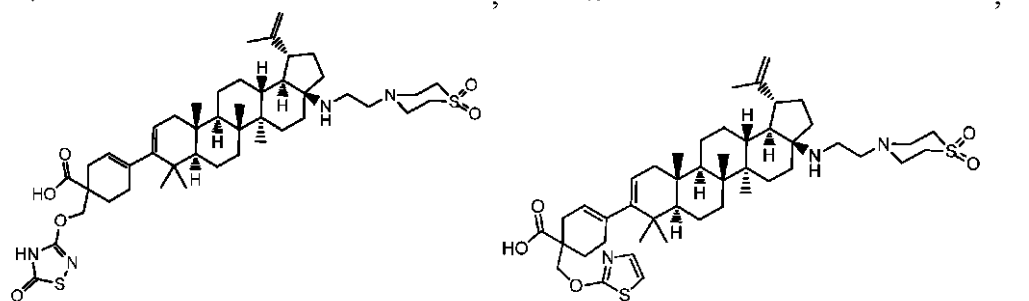
40



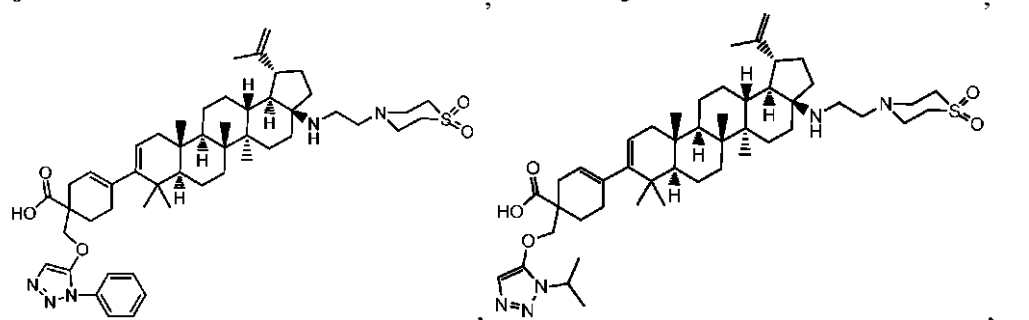
10

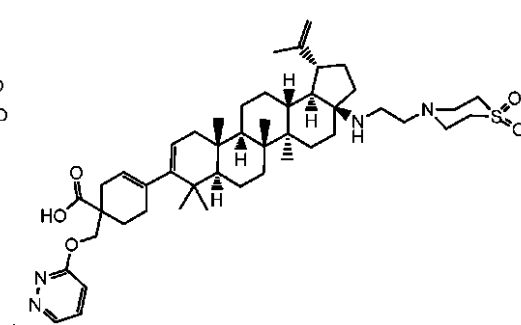
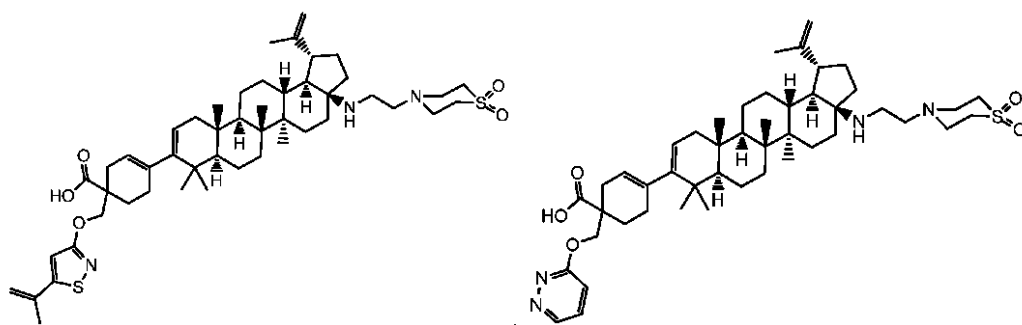


20

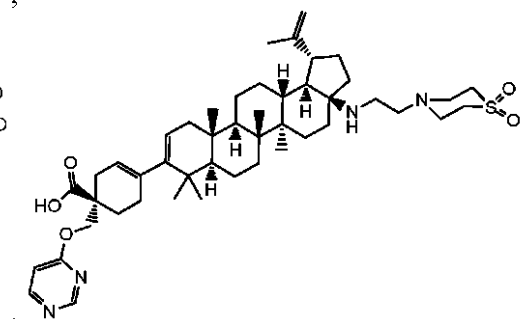
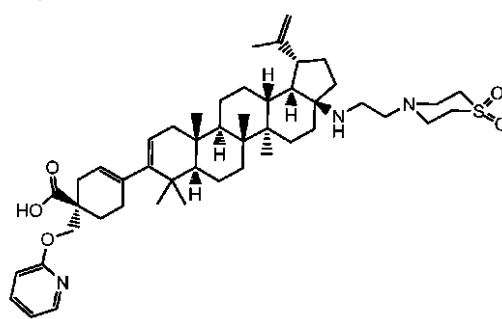


30

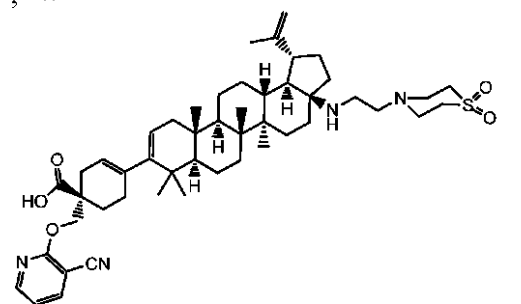
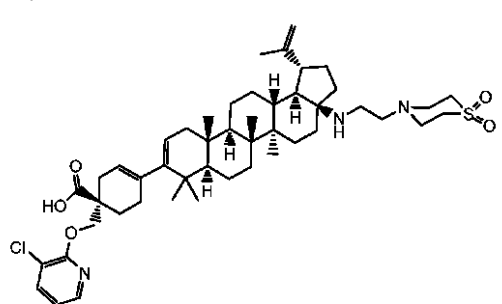




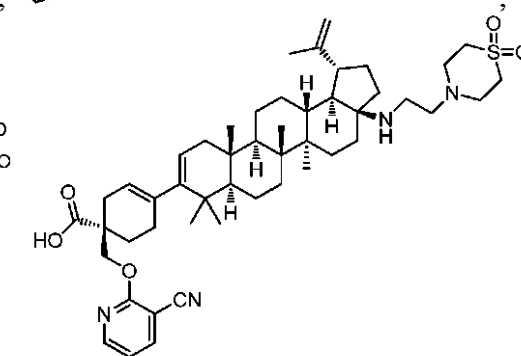
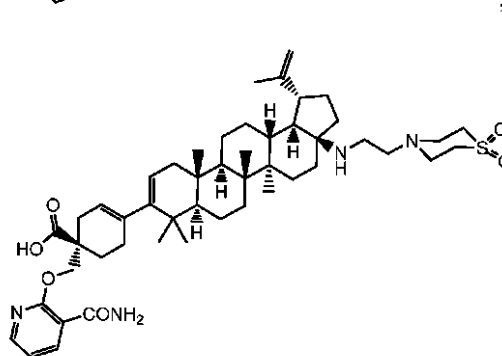
10



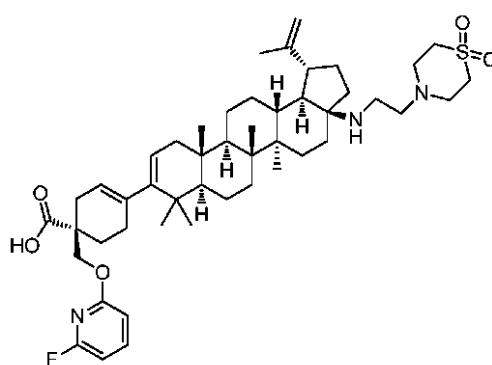
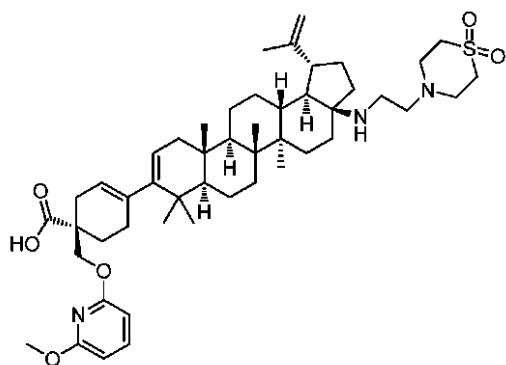
20



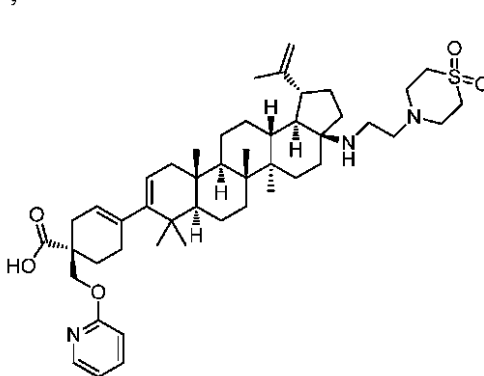
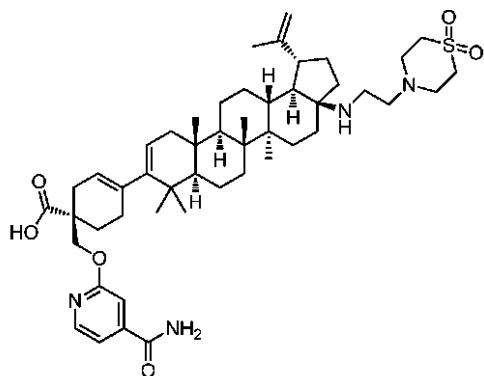
30



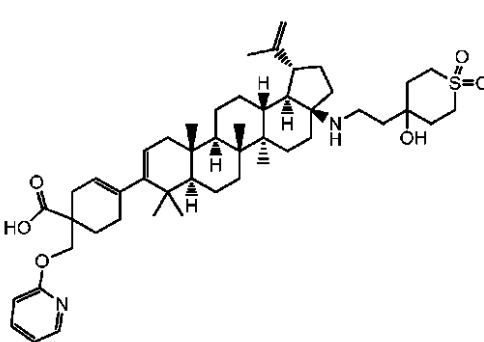
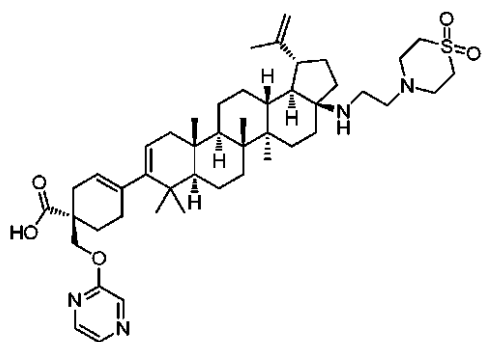
40



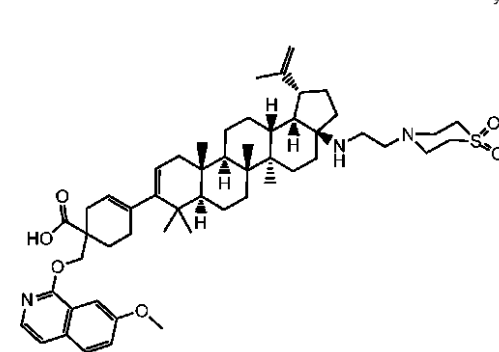
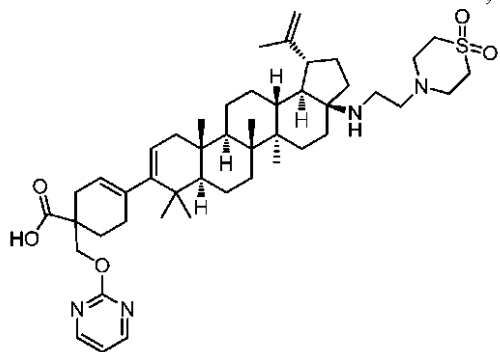
10

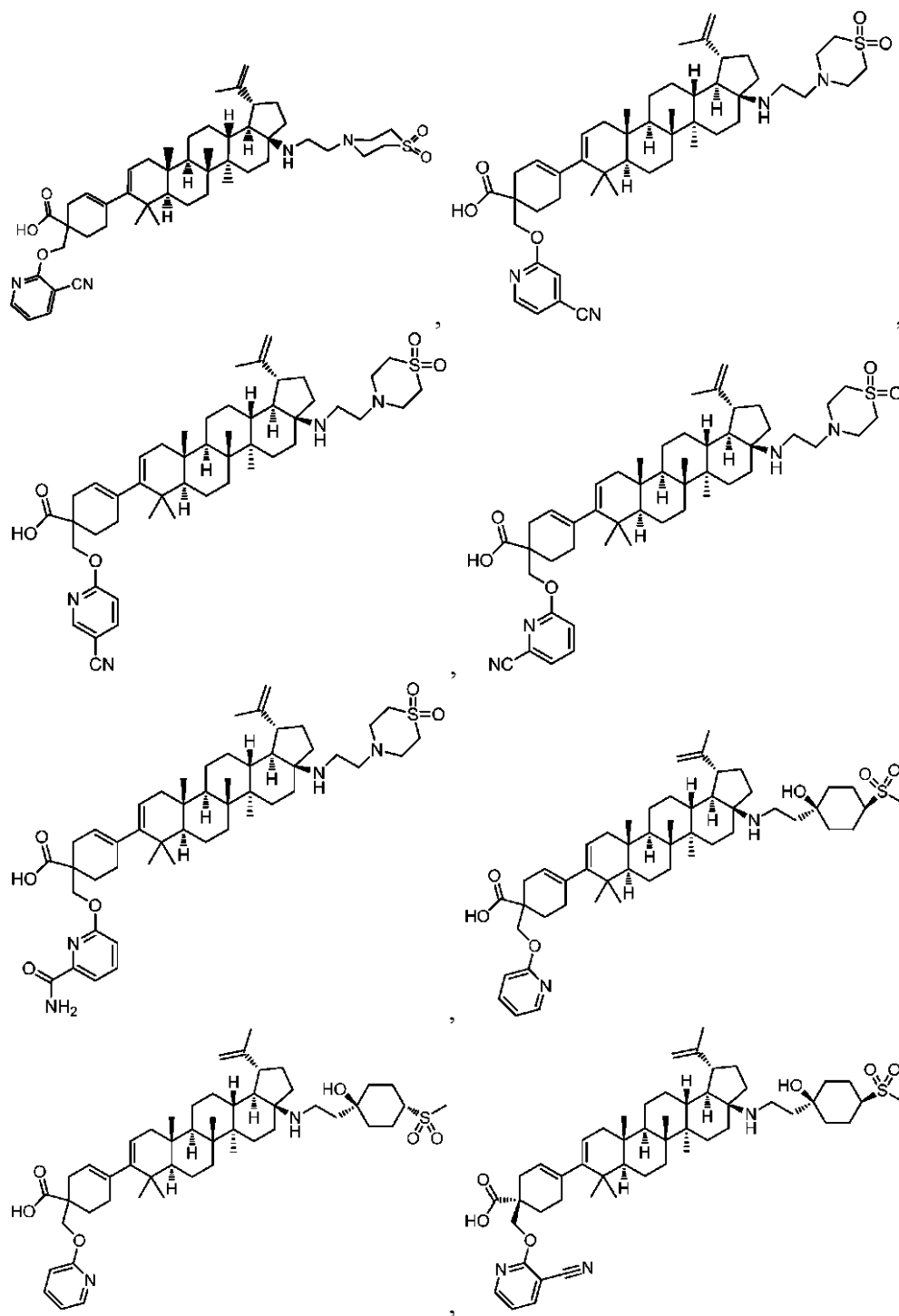


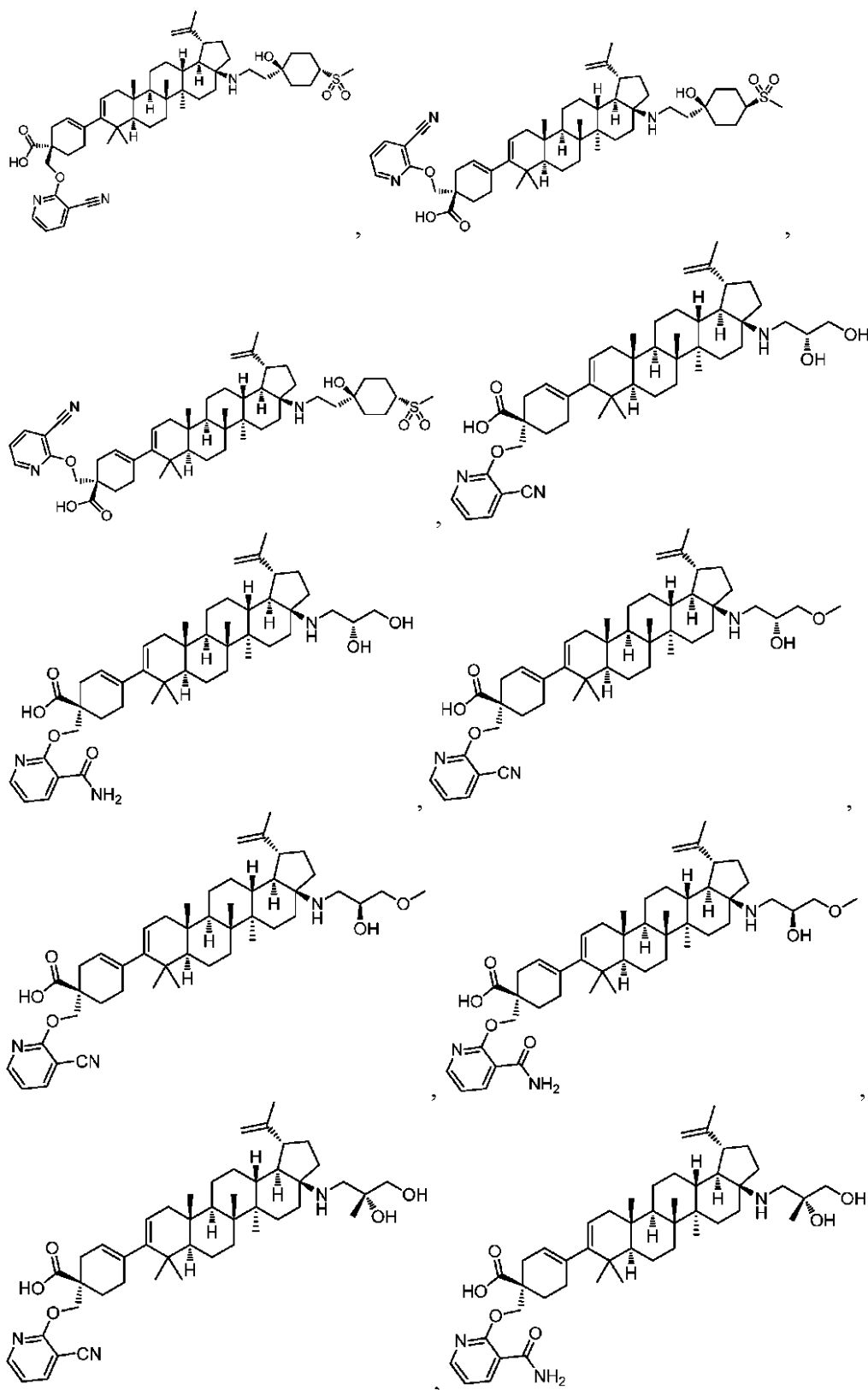
20

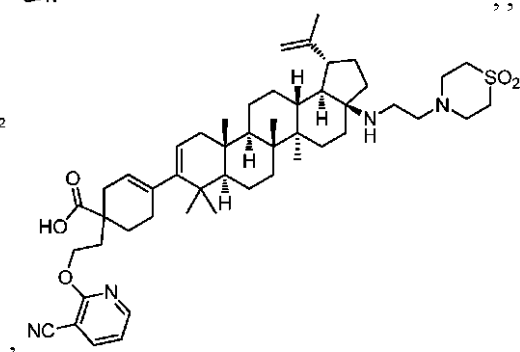
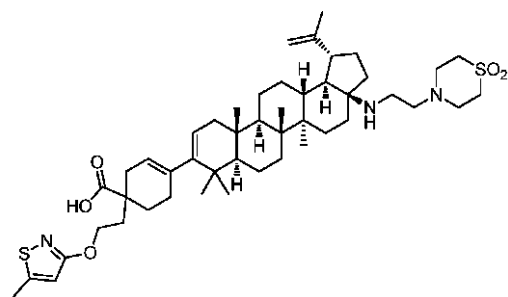
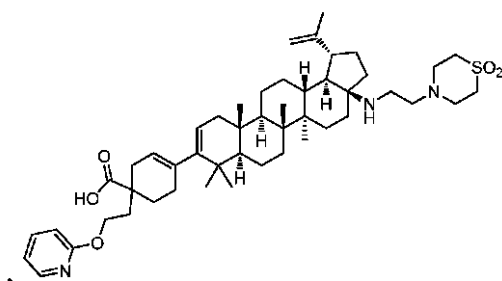
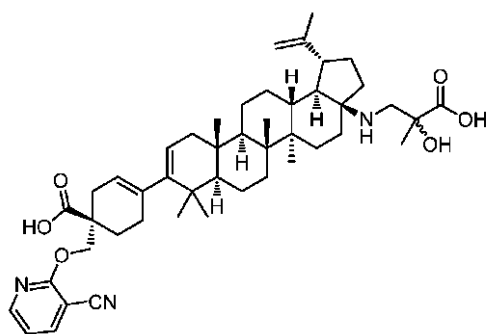
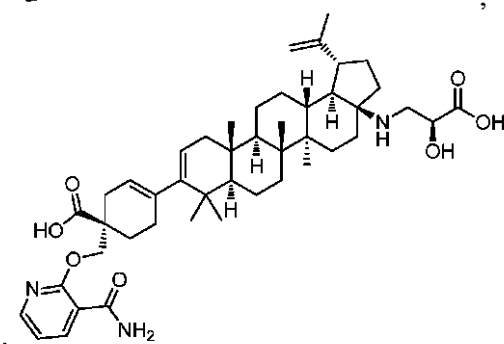
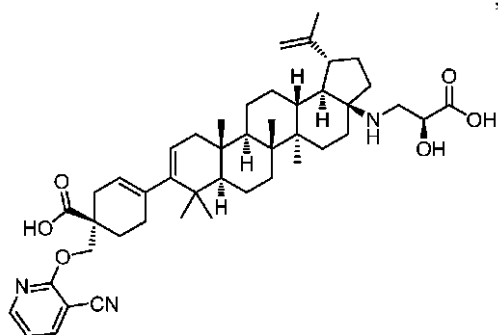
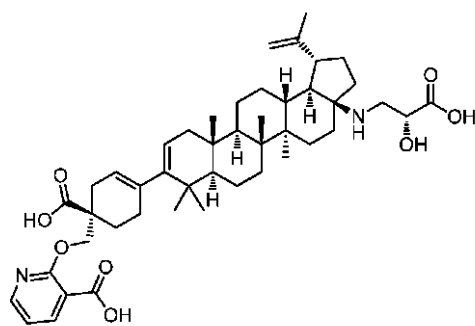
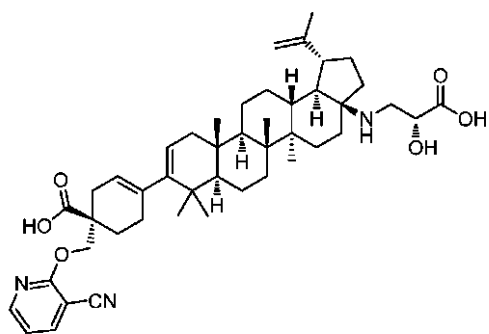


30





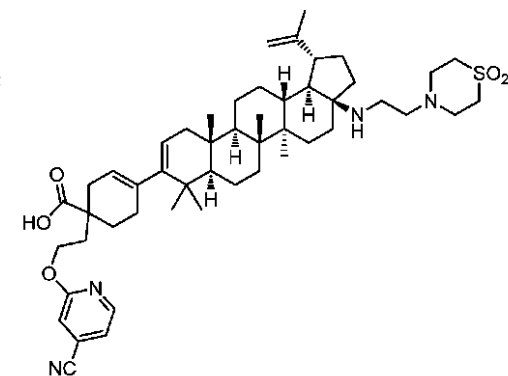
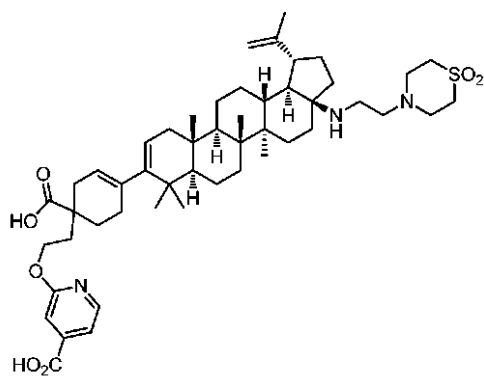




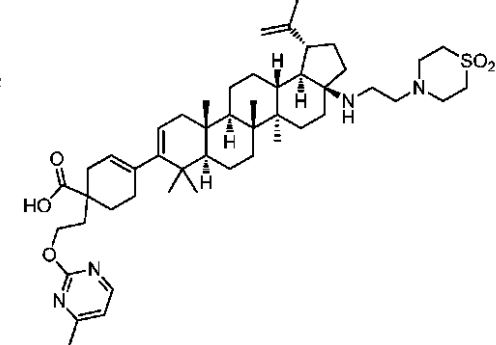
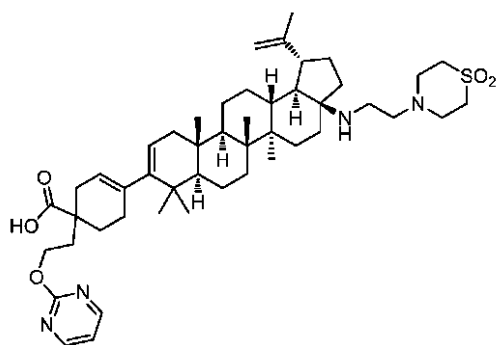
10

20

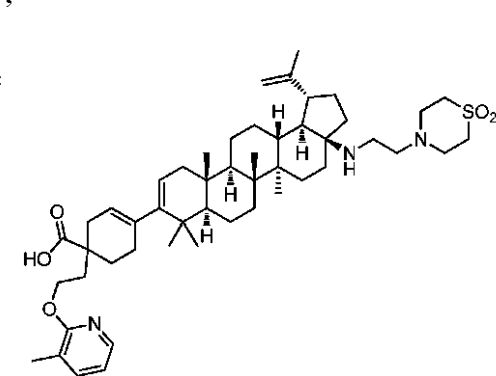
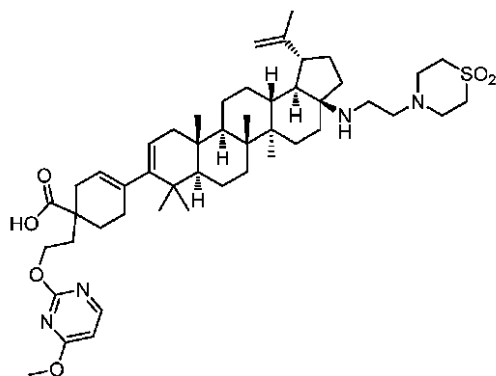
30



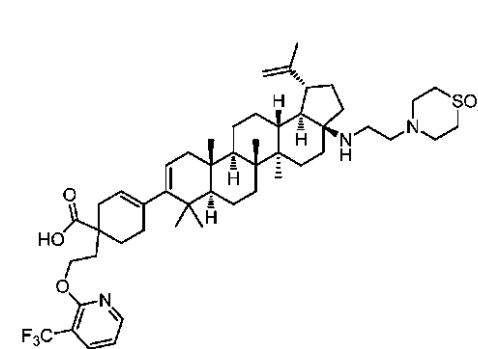
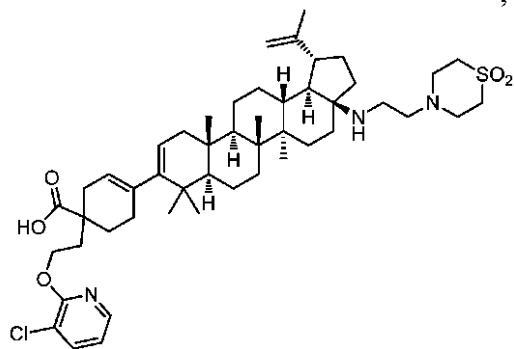
10



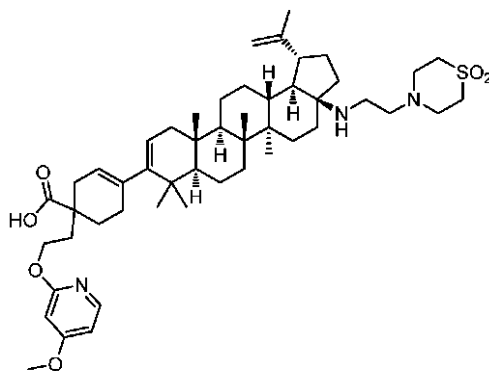
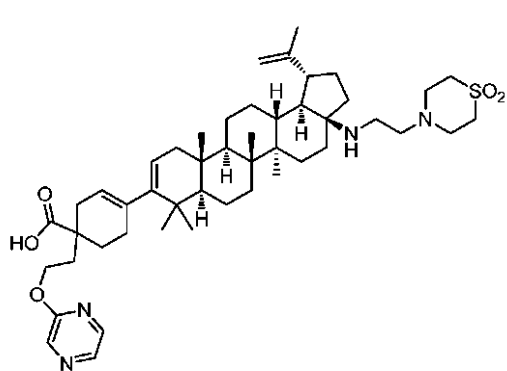
20



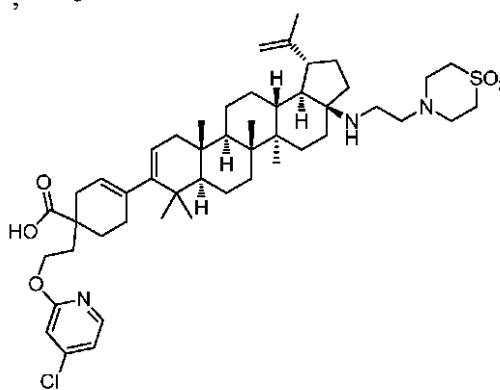
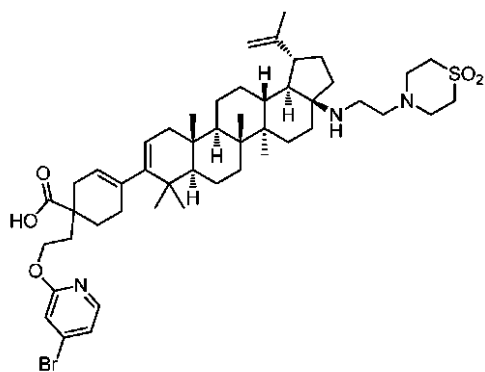
30



40

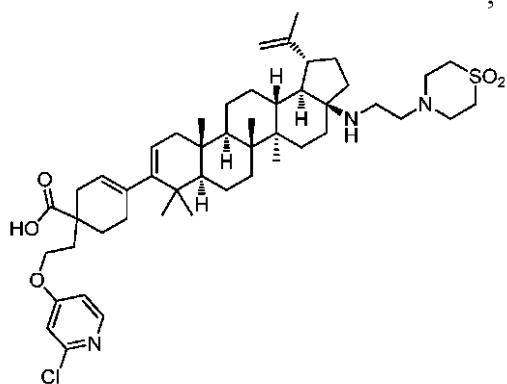


10



20

及び

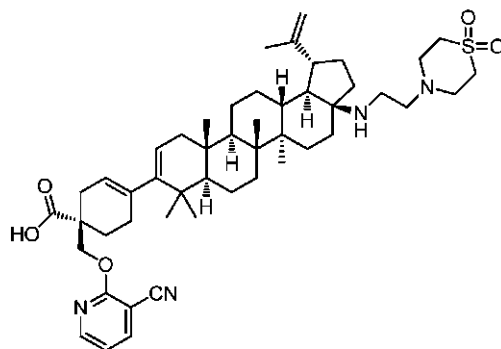


30

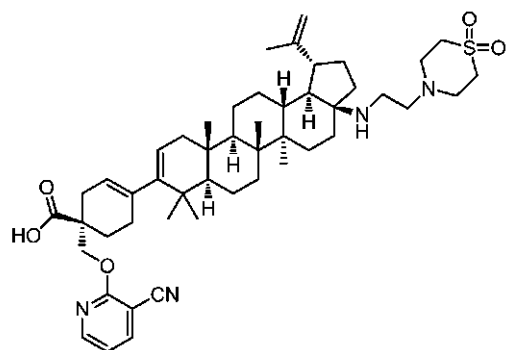
の群から選択される、薬学的に許容されるその塩を含む化合物。

[実施形態 13]

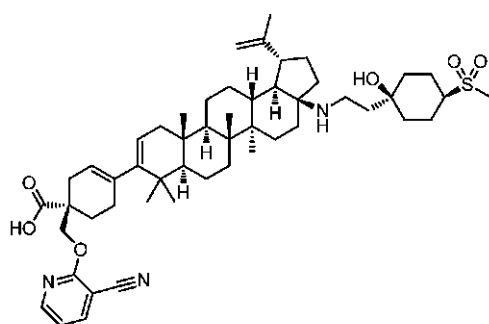
【化 2 8 7】



10

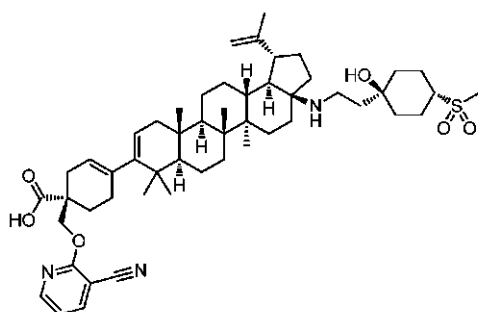


20



, 及び

30



40

の群から選択される、薬学的に許容されるその塩を含む化合物。

[実施形態 1 4]

HIVを寛解させる量の1つ以上の実施形態1に記載の化合物を、1つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、及び/又は希釈剤と一緒に含む組成物。

[実施形態 1 5]

HIVを寛解させる量の1つ以上の実施形態11に記載の化合物を、1つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、及び/又は希釈剤と一緒に含む組成物。

[実施形態 1 6]

HIVを寛解させる量の1つ以上の実施形態12に記載の化合物を、1つ以上の薬学的に許容

50

される担体、賦形剤、及び/又は希釈剤と一緒に含む組成物。

[実施形態 17]

HIVを寛解させる量の1つ以上の実施形態13に記載の化合物を、1つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、及び/又は希釈剤と一緒に含む組成物。

[実施形態 18]

HIVウイルスに感染した哺乳動物を治療する方法であって、HIVを寛解させる量の実施形態1に記載の化合物を1つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、及び/又は希釈剤と一緒に前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

[実施形態 19]

HIVウイルスに感染した哺乳動物を治療する方法であって、HIVを寛解させる量の実施形態12に記載の化合物を1つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、及び/又は希釈剤と一緒に前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

[実施形態 20]

HIVウイルスに感染した哺乳動物を治療する方法であって、HIVを寛解させる量の実施形態13に記載の化合物を1つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、及び/又は希釈剤と一緒に前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

[実施形態 21]

T332S/V362I/pr R41Gとして同定される三重突然変異タンパク質。

フロントページの続き

- (72)発明者 チェン, ヤン
アメリカ合衆国 06492 コネチカット州, ウォーリングフォード, リサーチ パークウェイ
5
- (72)発明者 ディッカー, イラ ビー.
アメリカ合衆国 06492 コネチカット州, ウォーリングフォード, リサーチ パークウェイ
5
- (72)発明者 ハーツ, リチャード エー
アメリカ合衆国 06492 コネチカット州, ウォーリングフォード, リサーチ パークウェイ
5
- (72)発明者 ミーンウェル, ニコラス エー
アメリカ合衆国 06492 コネチカット州, ウォーリングフォード, リサーチ パークウェイ
5
- (72)発明者 ノウィッカ - サンズ, ピータ
アメリカ合衆国 06492 コネチカット州, ウォーリングフォード, リサーチ パークウェイ
5
- (72)発明者 レゲイロ - レン, アリシア
アメリカ合衆国 06492 コネチカット州, ウォーリングフォード, リサーチ パークウェイ
5
- (72)発明者 シット, シン - ユエン
アメリカ合衆国 06492 コネチカット州, ウォーリングフォード, リサーチ パークウェイ
5
- (72)発明者 シン, ニー
アメリカ合衆国 06492 コネチカット州, ウォーリングフォード, リサーチ パークウェイ
5
- (72)発明者 スウィドルスキ, ジェイコブ
アメリカ合衆国 06492 コネチカット州, ウォーリングフォード, リサーチ パークウェイ
5
- (72)発明者 ヴェナブルズ, ブライアン リー
アメリカ合衆国 06492 コネチカット州, ウォーリングフォード, リサーチ パークウェイ
5

審査官 池上 佳菜子

- (56)参考文献 特表2017-510659(JP, A)
特表2016-507558(JP, A)
特表2015-501846(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07J 63/00
A61K 31/44
A61K 31/541
A61P 31/18
CAplus/REGISTRY(STN)