

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

WO2001/081364

発行日 平成16年1月8日(2004.1.8)

(43) 国際公開日 平成13年11月1日(2001.11.1)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

A 6 1 K 31/58  
A 6 1 K 31/56  
A 6 1 K 31/695  
A 6 1 P 5/24  
A 6 1 P 5/28

A 6 1 K 31/58  
A 6 1 K 31/56  
A 6 1 K 31/695  
A 6 1 P 5/24  
A 6 1 P 5/28

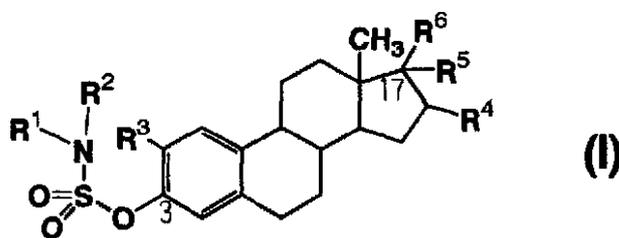
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 85 頁) 最終頁に続く

出願番号	特願2001-578452 (P2001-578452)	(71) 出願人	000001029
(21) 国際出願番号	PCT/JP2001/003505		協和醗酵工業株式会社
(22) 国際出願日	平成13年4月24日 (2001. 4. 24)		東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号
(31) 優先権主張番号	特願2000-121960 (P2000-121960)	(72) 発明者	井野 洋二
(32) 優先日	平成12年4月24日 (2000. 4. 24)		静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	網城 宣善
(81) 指定国	AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW	(72) 発明者	静岡 県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内
		(72) 発明者	宮田 真由美
			東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和醗酵工業株式会社 本社内
		(72) 発明者	我妻 勉
			東京都町田市旭町 3 丁目 6 番 6 号 協和醗酵工業株式会社 東京研究所内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体

(57) 【要約】

式 ( I )

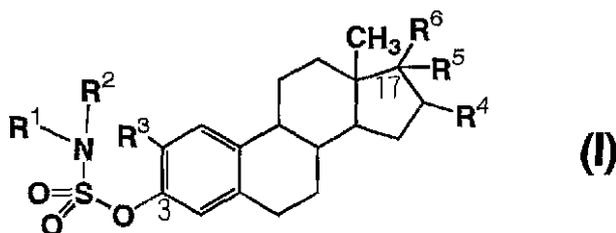


〔式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は同一または異なって、水素または低級アルキル等を表し、R<sup>3</sup> は水素等を表し、R<sup>4</sup> は水素等を表し、R<sup>5</sup> は水素等を表し、R<sup>6</sup> はシアノ、アミノ、COR<sup>5</sup><sub>3</sub> (式中、R<sup>5</sup><sub>3</sub> は置換低級アルキル等を表す)、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基等を表す〕で表されるエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするステロイドスルファターゼ阻害剤を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I)



(I)

<式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は同一または異なって、水素または低級アルキルを表すか、 $R^1$  及び  $R^2$  が隣接するNと一体となって含窒素複素環基を形成するか、または  $R^1$  及び  $R^2$  が隣接する  $N-SO_2O-C=C-R^3$  - と一体となってオキサチアジンジオキシド環もしくはジヒドロオキサチアジンジオキシド環を形成し、  
 $R^3$  は水素を表すか、 $R^1$  及び  $R^2$  と一体となってオキサチアジンジオキシド環またはジヒドロオキサチアジンジオキシド環を形成し、  
 $R^4$  は水素を表すか、 $R^5$  と一体となって結合を形成し、  
 $R^5$  は水素を表すか、 $R^4$  と一体となって結合を形成するか、または  $R^6$  と一体となって  $=CR^7R^8$  [式中、 $R^7$  は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 $R^8$  は  $COR^9$  [式中、 $R^9$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または  $OR^{10}$  (式中、 $R^{10}$  は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表す]、 $X^1NR^{11}R^{12}$  {式中、 $R^{11}$  及び  $R^{12}$  は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $OR^{13}$  (式中、 $R^{13}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)または  $NR^{14}R^{15}$  [式中、 $R^{14}$  及び  $R^{15}$  は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $COR^{16}$  (式中、 $R^{16}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)または  $SO_2R^{17}$  (式中、 $R^{17}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表す]を表し、 $X^1$  は  $C=O$  または  $C=S$  を表す}、 $CSR^{18}$  (式中、 $R^{18}$  は置換もしくは非置換の複素環基を表す)、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $CR^{19}R^{20}$  ( $OH$ ) (式中、 $R^{19}$  及び  $R^{20}$  は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)または  $CHR^{21}R^{22}$  {式中、 $R^{21}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $R^{22}$  は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または  $NR^{23}R^{24}$  [式中、 $R^{23}$  及び  $R^{24}$  は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $X^2R^{25}$  (式中、 $R^{25}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $X^2$  は  $C=O$  または  $C=S$  を表す)、 $CO_2R^{26}$  (式中、 $R^{26}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、 $X^3NR^{27}R^{28}$  (式中、 $R^{27}$  及び  $R^{28}$  は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の

10

20

30

40

50

低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $X^3$  は  $C=O$  または  $C=S$  を表す) または  $SO_2R^{29}$  (式中、 $R^{29}$  はアミノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す] を表す] を形成し、 $R^6$  は、

1) シアノ、

2) アミノ、

3)  $CHR^{30}R^{31}$  [式中、 $R^{30}$  は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 $R^{31}$  は  $COR^{32}$  [式中、 $R^{32}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または  $OR^{33}$  (式中、 $R^{33}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す]、 $X^4NR^{34}R^{35}$  {式中、 $R^{34}$  及び  $R^{35}$  は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $OR^{36}$  (式中、 $R^{36}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または  $NR^{37}R^{38}$  [式中、 $R^{37}$  及び  $R^{38}$  は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $COR^{39}$  (式中、 $R^{39}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または  $SO_2R^{40}$  (式中、 $R^{40}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す] を表し、 $X^4$  は  $C=O$  または  $C=S$  を表す}、 $CSR^{41}$  (式中、 $R^{41}$  は置換もしくは非置換の複素環基を表す)、 $CR^{42}R^{43}$  ( $OH$ ) (式中、 $R^{42}$  及び  $R^{43}$  はそれぞれ前記の  $R^{19}$  及び  $R^{20}$  と同義である) または  $CHR^{44}R^{45}$  (式中、 $R^{44}$  及び  $R^{45}$  はそれぞれ前記の  $R^{21}$  及び  $R^{22}$  と同義である) を表す]、

4)  $COR^{53}$  [式中、 $R^{53}$  は置換低級アルキル、置換低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $OR^{54}$  (式中、 $R^{54}$  は置換低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または  $NR^{55}R^{56}$  {式中、 $R^{55}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または  $OR^{57}$  (式中、 $R^{57}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表し、 $R^{56}$  は置換低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $OR^{58}$  (式中、 $R^{58}$  は置換低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または  $NR^{59}R^{60}$  [式中、 $R^{59}$  及び  $R^{60}$  は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $COR^{61}$  (式中、 $R^{61}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または  $SO_2R^{62}$  (式中、 $R^{62}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す] を表す} を表す]、

5)  $CSR^{63}$  {式中、 $R^{63}$  は置換もしくは非置換の複素環基または  $NR^{64}R^{65}$  (式中、 $R^{64}$  及び  $R^{65}$  はそれぞれ前記の  $R^{34}$  及び  $R^{35}$  と同義である) を表す}、

10

20

30

40

50

6) 置換もしくは非置換のアリール、  
 7) 置換もしくは非置換の複素環基、  
 8)  $CR^{71}R^{72}(OH)$  (式中、 $R^{71}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $R^{72}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、

9)  $CHR^{73}R^{74}$  (式中、 $R^{73}$  及び  $R^{74}$  はそれぞれ前記の  $R^{21}$  及び  $R^{22}$  と同義である)、

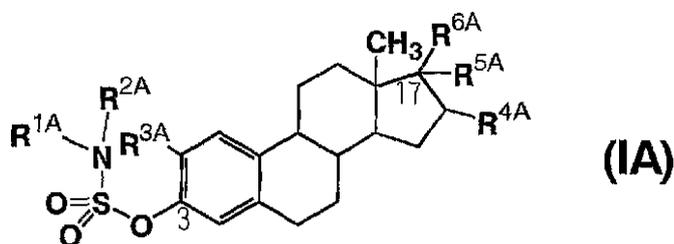
10)  $NR^{82}R^{83}$  [式中、 $R^{82}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $R^{83}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $COR^{84}$  (式中、 $R^{84}$  は置換低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、 $CSR^{85}$  (式中、 $R^{85}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、 $CO_2R^{86}$  (式中、 $R^{86}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、 $X^9NR^{87}R^{88}$  (式中、 $R^{87}$  及び  $R^{88}$  は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $X^9$  は  $C=O$  または  $C=S$  を表す) または  $SO_2R^{89}$  (式中、 $R^{89}$  はアミノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す] または

11)  $NR^{90}COR^{91}$  (式中、 $R^{90}$  は置換低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $R^{91}$  は水素または低級アルキルを表す) を表すか、

12)  $R^5$  と一体となって  $=CR^7R^8$  (式中、 $R^7$  及び  $R^8$  は前記と同義である) を形成する > で表されるエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするステロイドスルファターゼ阻害剤。

【請求項 2】

式 (IA)



式中、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$  及び  $R^{3A}$  はそれぞれ前記の  $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  と同義であり、  
 (1)  $R^{4A}$  が水素を表す場合、 $R^{5A}$  は水素を表すか、 $R^{6A}$  と一体となって  $=CR^7$   
 $A^1R^{8A1}$  [式中、 $R^{7A1}$  は前記の  $R^7$  と同義であり、 $R^{8A1}$  は  $COR^{9A1}$  (式中、 $R^{9A1}$  は前記の  $R^9$  と同義である)、 $X^{1A1}NR^{11A1}R^{12A1}$  (式中、 $R^{11A1}$ 、 $R^{12A1}$  及び  $X^{1A1}$  はそれぞれ前記の  $R^{11}$ 、 $R^{12}$  及び  $X^1$  と同義である)、 $CSR^{18A1}$  (式中、 $R^{18A1}$  は前記の  $R^{18}$  と同義である)、 $CR^{19A1}R^{20A1}(OH)$  (式中、 $R^{19A1}$  及び  $R^{20A1}$  はそれぞれ前記の  $R^{19}$  及び  $R^{20}$  と同義である) または  $CHR^{21A1}R^{22A1}$  (式中、 $R^{21A1}$  及び  $R^{22A1}$  はそれぞれ前記の  $R^{21}$  及び  $R^{22}$  と同義である) を形成し、 $R^{6A}$  はシアノ、ア

10

20

30

40

50

ミノ、CHR<sup>3 0 A 1</sup> R<sup>3 1 A 1</sup> [式中、R<sup>3 0 A 1</sup> は前記のR<sup>3 0</sup> と同義であり、R<sup>3 1 A 1</sup> はCOR<sup>3 2 A 1</sup> (式中、R<sup>3 2 A 1</sup> は前記のR<sup>3 2</sup> と同義である)、X<sup>4 A 1</sup> N R<sup>3 4 A 1</sup> R<sup>3 5 A 1</sup> (式中、R<sup>3 4 A 1</sup>、R<sup>3 5 A 1</sup> 及びX<sup>4 A 1</sup> はそれぞれ前記のR<sup>3 4</sup>、R<sup>3 5</sup> 及びX<sup>4</sup> と同義である)、CSR<sup>4 1 A 1</sup> (式中、R<sup>4 1 A 1</sup> は前記のR<sup>4</sup> と同義である) またはCHR<sup>4 4 A 1</sup> R<sup>4 5 A 1</sup> {式中、R<sup>4 4 A 1</sup> は前記のR<sup>4 4</sup> と同義であり、R<sup>4 5 A 1</sup> はNR<sup>4 6 A 1</sup> R<sup>4 7 A 1</sup> [式中、R<sup>4 6 A 1</sup> は前記のR<sup>2 3</sup> と同義であり、R<sup>4 7 A 1</sup> はCSR<sup>4 8 A 1</sup> (式中、R<sup>4 8 A 1</sup> は前記のR<sup>2 5</sup> と同義である)、CO<sub>2</sub>R<sup>4 9 A 1</sup> (式中、R<sup>4 9 A 1</sup> は前記のR<sup>2 6</sup> と同義である)、X<sup>6 A 1</sup> N R<sup>5 0 A 1</sup> R<sup>5 1 A 1</sup> (式中、R<sup>5 0 A 1</sup>、R<sup>5 1 A 1</sup> 及びX<sup>6 A 1</sup> はそれぞれ前記のR<sup>2 7</sup>、R<sup>2 8</sup> 及びX<sup>3</sup> と同義である) またはSO<sub>2</sub>R<sup>5 2 A 1</sup> (式中、R<sup>5 2 A 1</sup> は前記のR<sup>2 9</sup> と同義である)を表す]を表す]を表す]、COR<sup>5 3 A 1</sup> (式中、R<sup>5 3 A 1</sup> は前記のR<sup>5 3</sup> と同義である)、CSR<sup>6 3 A 1</sup> (式中、R<sup>6 3 A 1</sup> は前記のR<sup>6 3</sup> と同義である)、CR<sup>7 1 A 1</sup> R<sup>7 2 A 1</sup> (OH) (式中、R<sup>7 1 A 1</sup> 及びR<sup>7 2 A 1</sup> はそれぞれ前記のR<sup>7 1</sup> 及びR<sup>7 2</sup> と同義である)、CHR<sup>7 3 A 1</sup> NR<sup>7 5 A 1</sup> R<sup>7 6 A 1</sup> (式中、R<sup>7 3 A 1</sup>、R<sup>7 5 A 1</sup> 及びR<sup>7 6 A 1</sup> はそれぞれ前記のR<sup>2 1</sup>、R<sup>2 3</sup> 及びR<sup>2 4</sup> と同義である)、NR<sup>8 2 A 1</sup> R<sup>8 3 A 1</sup> (式中、R<sup>8 2 A 1</sup> 及びR<sup>8 3 A 1</sup> はそれぞれ前記のR<sup>8 2</sup> 及びR<sup>8 3</sup> と同義である) またはNR<sup>9 0 A 1</sup> COR<sup>9 1 A 1</sup> (式中、R<sup>9 0 A 1</sup> 及びR<sup>9 1 A 1</sup> はそれぞれ前記のR<sup>9 0</sup> 及びR<sup>9 1</sup> と同義である)を表すか、R<sup>5 A</sup> と一体となって=CR<sup>7 A 1</sup> R<sup>8 A 1</sup> (式中、R<sup>7 A 1</sup> 及びR<sup>8 A 1</sup> は前記と同義である)を形成し;

10

20

(2) R<sup>4 A</sup> 及びR<sup>5 A</sup> が一体となって結合を形成する場合、R<sup>6 A</sup> はシアノ、CHR<sup>3 0 A 2</sup> R<sup>3 1 A 2</sup> (式中、R<sup>3 0 A 2</sup> 及びR<sup>3 1 A 2</sup> はそれぞれ前記のR<sup>3 0</sup> 及びR<sup>3 1</sup> と同義である)、COR<sup>5 3 A 2</sup> (式中、R<sup>5 3 A 2</sup> は前記のR<sup>5 3</sup> と同義である)、CSR<sup>6 3 A 2</sup> (式中、R<sup>6 3 A 2</sup> は前記のR<sup>6 3</sup> と同義である)、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、CR<sup>7 1 A 2</sup> R<sup>7 2 A 2</sup> (OH) (式中、R<sup>7 1 A 2</sup> 及びR<sup>7 2 A 2</sup> はそれぞれ前記のR<sup>7 1</sup> 及びR<sup>7 2</sup> と同義である)、CHR<sup>7 3 A 2</sup> R<sup>7 4 A 2</sup> (式中、R<sup>7 3 A 2</sup> 及びR<sup>7 4 A 2</sup> はそれぞれ前記のR<sup>7 3</sup> 及びR<sup>7 4</sup> と同義である)、NR<sup>8 2 A 2</sup> R<sup>8 3 A 2</sup> (式中、R<sup>8 2 A 2</sup> 及びR<sup>8 3 A 2</sup> はそれぞれ前記のR<sup>8 2</sup> 及びR<sup>8 3</sup> と同義である) またはNR<sup>9 0 A 2</sup> COR<sup>9 1 A 2</sup> (式中、R<sup>9 0 A 2</sup> 及びR<sup>9 1 A 2</sup> はそれぞれ前記のR<sup>9 0</sup> 及びR<sup>9 1</sup> と同義である)を表す で表されるエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

30

40

50

## 【請求項3】

R<sup>4 A</sup> が水素であり、R<sup>5 A</sup> 及びR<sup>6 A</sup> が一体となって=CR<sup>7 A 1</sup> R<sup>8 A 1</sup> (式中、R<sup>7 A 1</sup> 及びR<sup>8 A 1</sup> はそれぞれ前記と同義である)である請求の範囲第2項に記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

## 【請求項4】

R<sup>8 A 1</sup> がCOR<sup>9 A 3</sup> (式中、R<sup>9 A 3</sup> は置換もしくは非置換の複素環基である)、X<sup>1 A 1</sup> NR<sup>1 1 A 1</sup> R<sup>1 2 A 1</sup> (式中、R<sup>1 1 A 1</sup>、R<sup>1 2 A 1</sup> 及びX<sup>1 A 1</sup> はそれぞれ前記と同義である) またはCSR<sup>1 8 A 1</sup> (式中、R<sup>1 8 A 1</sup> は前記と同義である)である請求の範囲第3項に記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

## 【請求項5】

R<sup>4 A</sup> 及びR<sup>5 A</sup> が水素である請求の範囲第2項に記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

## 【請求項6】

R<sup>6 A</sup> がCHR<sup>3 0 A 1</sup> R<sup>3 1 A 3</sup> [式中、R<sup>3 0 A 1</sup> は前記と同義であり、R<sup>3 1 A 3</sup> はX<sup>4 A 1</sup> NR<sup>3 4 A 1</sup> R<sup>3 5 A 1</sup> (式中、R<sup>3 4 A 1</sup>、R<sup>3 5 A 1</sup> 及びX<sup>4 A 1</sup> はそれぞれ前記と同義である) またはCSR<sup>4 1 A 1</sup> (式中、R<sup>4 1 A 1</sup> は前記と同義である)を表す]、COR<sup>5 3 A 1</sup> (式中、R<sup>5 3 A 1</sup> は前記と同義である)、CSR<sup>6 3 A 1</sup> (式中、R<sup>6 3 A 1</sup> は前記と同義である)、NR<sup>8 2 A 1</sup> R<sup>8 3 A 1</sup> (式中、R<sup>8 2 A 1</sup> 及

び  $R^{83A1}$  はそれぞれ前記と同義である) または  $NR^{90A1}COR^{91A1}$  (式中、 $R^{90A1}$  及び  $R^{91A1}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲第5項に記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項7】

$R^{4A}$  及び  $R^{5A}$  が一体となって結合を形成し、 $R^{6A}$  がシアノ、 $CHR^{30A2}R^{31A2}$  (式中、 $R^{30A2}$  及び  $R^{31A2}$  は前記と同義である)、 $COR^{53A2}$  (式中、 $R^{53A2}$  は前記と同義である)、 $CSR^{63A2}$  (式中、 $R^{63A2}$  は前記と同義である)、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $CR^{71A2}R^{72A2}$  (OH) (式中、 $R^{71A2}$  及び  $R^{72A2}$  は前記と同義である)、 $CHR^{73A2}R^{74A2}$  (式中、 $R^{73A2}$  及び  $R^{74A2}$  は前記と同義である)、 $NR^{82A2}R^{83A2}$  (式中、 $R^{82A2}$  及び  $R^{83A2}$  は前記と同義である) または  $NR^{90A2}COR^{91A2}$  (式中、 $R^{90A2}$  及び  $R^{91A2}$  は前記と同義である) である請求の範囲第2項に記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

10

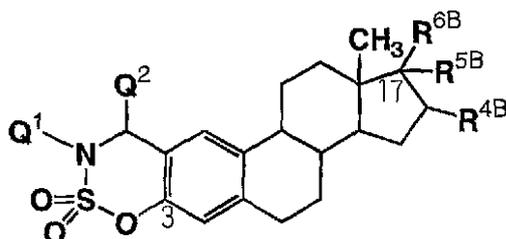
【請求項8】

$R^{6A}$  が  $COR^{53A3}$  [式中、 $R^{53A3}$  は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $OR^{54A1}$  (式中、 $R^{54A1}$  は前記の  $R^{54}$  と同義である) または  $NR^{55A1}R^{56A1}$  (式中、 $R^{55A1}$  及び  $R^{56A1}$  はそれぞれ前記の  $R^{55}$  及び  $R^{56}$  と同義である) を表す]、 $CSR^{63A2}$  (式中、 $R^{63A2}$  は前記と同義である)、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または  $CR^{71A2}R^{72A2}$  (OH) (式中、 $R^{71A2}$  及び  $R^{72A2}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲第7項に記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

20

【請求項9】

式 (IB)



(IB)

30

(式中、 $Q^1$  及び  $Q^2$  はそれぞれ水素を表すか、 $Q^1$  及び  $Q^2$  が一体となって結合を形成し、 $R^{4B}$ 、 $R^{5B}$  及び  $R^{6B}$  はそれぞれ前記の  $R^{4A}$ 、 $R^{5A}$  及び  $R^{6A}$  と同義である) で表される請求の範囲第2項に記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項10】

$R^{3A}$  が水素である請求の範囲第2項~8項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項11】

$R^{1A}$ 、 $R^{2A}$  及び  $R^{3A}$  が水素である請求の範囲第2項~8項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

40

【請求項12】

請求の範囲第1項に記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有するステロイドスルファターゼが関与する疾患に対する治療剤または予防剤。

【請求項13】

請求の範囲第2項~11項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有するステロイドスルファターゼ阻害剤。

50

## 【請求項 14】

請求の範囲第2項～11項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有する乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌または前立腺癌に対する治療剤または予防剤。

## 【請求項 15】

請求の範囲第2項～11項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有する抗腫瘍剤。

## 【請求項 16】

請求の範囲第2項～11項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有するステロイドスルファターゼが関与する疾患に対する治療剤または予防剤。

10

## 【請求項 17】

請求の範囲第2項～11項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有するステロイドホルモン依存性疾病に対する治療剤または予防剤。

## 【請求項 18】

抗エストロゲン作用も有する請求の範囲第2項～11項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有するステロイドホルモン依存性疾病に対する治療剤または予防剤。

## 【請求項 19】

生体内においてスルファマートの加水分解によって抗エストロゲン作用を有するフェノール誘導体を生成する請求の範囲第2項～11項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有するステロイドホルモン依存性疾病に対する治療剤または予防剤。

20

## 【請求項 20】

請求の範囲第2項～11項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有する医薬。

## 【請求項 21】

請求の範囲第2項～11項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む悪性腫瘍の治療方法。

30

## 【請求項 22】

請求の範囲第2項～11項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌または前立腺癌の治療方法。

## 【請求項 23】

請求の範囲第1項に記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含むアンドロゲン依存性疾病の治療方法。

## 【請求項 24】

請求の範囲第2項～11項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含むステロイドホルモン依存性疾病の治療方法。

40

## 【請求項 25】

抗腫瘍剤の製造のための請求の範囲第2項～11項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

## 【請求項 26】

乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌または前立腺癌治療剤の製造のための請求の範囲第2項～11項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

50

## 【請求項 27】

アンドロゲン依存性疾病治療剤の製造のための請求の範囲第1項に記載のエストラ - 1 , 3 , 5 ( 1 0 ) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

## 【請求項 28】

ステロイドホルモン依存性疾病治療剤の製造のための請求の範囲第2項～11項のいずれかに記載のエストラ - 1 , 3 , 5 ( 1 0 ) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

## 【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、エストラ - 1 , 3 , 5 ( 1 0 ) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするステロイドスルファターゼ阻害剤に関する。また本発明は、ステロイドスルファターゼ阻害作用を有し、ステロイドホルモン依存性の疾病の治療または予防に有用なエストラ - 1 , 3 , 5 ( 1 0 ) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩に関する。

背景技術

閉経後の女性において、乳癌でのエストロゲンのレベルは血漿中のそれよりも少なくとも10倍以上高く、その乳癌での高いエストロゲンレベルはステロイドスルファターゼ(エストロンスルファターゼ)によってエストロンスルフェートがエストロンへ加水分解されることに起因しているものと考えられている。従って、ステロイドスルファターゼ阻害剤はエストロン依存性乳癌の治療において有効な治療薬であり、さらに他のエストロン類が関与すると考えられる疾病、例えば子宮内膜癌、卵巣癌、子宮内膜症および子宮腺筋症等の予防または治療にも有効と考えられる。また、ステロイドスルファターゼはアンドロゲンの生合成過程にも関与していることから、アンドロゲン類が関与すると考えられる疾病、例えば前立腺癌等の予防または治療にも有効と考えられる。

エストロン - 3 - スルファマート ( E M A T E ) がステロイドスルファターゼの代表的な阻害剤として報告されている [ International Journal of Cancer )、63巻、106ページ ( 1995年 )、米国特許 5,616,574号 ]。しかし、その後 E M A T E はエストロゲン様作用を示すことが明らかにされ、エストロン依存性の疾病の治療に対して有用ではないことが示されている [ Cancer Research )、56巻、4950ページ ( 1996年 ) ]。ステロイドスルファターゼ阻害剤として、エストロゲン様作用をもたない化合物が求められている。

その他のステロイドタイプのステロイドスルファターゼ阻害剤としては、エストロン - 3 - メチルチオホスホネート、エストロン - 3 - メチルホスホネート、エストロン - 3 - フェニルホスホチオエート、エストロン - 3 - フェニルホスホネート [ Cancer Research )、53巻、298ページ ( 1993年 )、バイオオーガニック&メディシナル・ケミストリー・レターズ ( Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters )、3巻、313ページ ( 1993年 )、米国特許 5,604,215号 ]、エストロン - 3 - スルファマート誘導体 [ Journal of Medicinal Chemistry )、37巻、219ページ ( 1994年 ) ]、3 - デスオキシエストロン - 3 - スルホネート誘導体 [ ステロイズ ( Steroids )、58巻、106ページ ( 1993年 )、ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー ( The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology )、50巻、261ページ ( 1994年 ) ]、3 - デスオキシエストロン - 3 - メチルスルホネート誘導体 [ ステロイズ ( Steroids )、60巻、299ページ ( 1995年 ) ]、エストロン - 3 - アミノ誘導体 [ ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー ( The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology )、59

10

20

30

40

50

巻、83ページ(1996年)、米国特許5,571,933号、同5,866,603号]、ビタミンD<sub>3</sub>誘導体[ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー(The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、48巻、563ページ(1994年)]、デヒドロエピアンドロステロン誘導体[ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー(The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、45巻、383ページ(1993年)、バイオケミストリー(Biochemistry)、36巻、2586ページ(1997年)]、エストロン-3-スルファマートのA環修飾体[ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー(The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、64巻、269ページ(1998年)、W098/24802、W098/32763]、17-アルキルエストラジオール誘導体[バイオオーガニック&メディシナル・ケミストリー・レターズ(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、8巻、1891ページ(1998年)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)、42巻、2280ページ(1999年)]、3-置換-D-ホモ-1,3,5,(10)-エストラトリエン誘導体(W098/11124、W099/27935)、エストロンのD環修飾体(W098/42729、W099/27936)、エストロンのBCD環修飾体[カナディアン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー・アンド・ファーマコロジー(Canadian Journal of Physiology and Pharmacology)、76巻、99ページ(1998年)]、17-(N-アルキルカルバモイル)-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-スルファマート及び17-(N-アルカノイルアミノ)-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-スルファマート[ステロイズ(Steroids)、63巻、425ページ(1998年)、W099/03876]が知られている。また、最近になって、種々のエストロンの17位修飾体がステロイドスルファターゼの阻害作用を有することが報告された(W099/33858)。

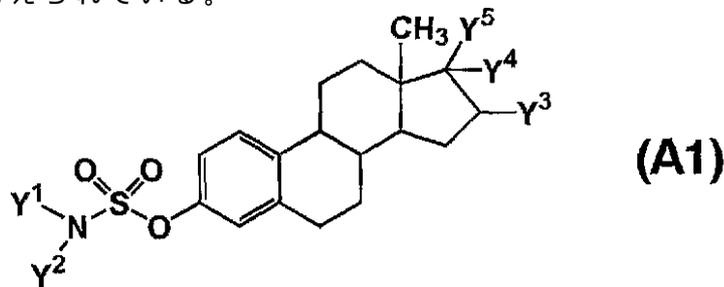
また、非ステロイド型のステロイドスルファターゼ阻害剤としては、テトラヒドロナフトール誘導体[ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)、37巻、219ページ(1994年)]、4-メチルクマリン-7-スルファマート[キャンサー・リサーチ(Cancer Research)、56巻、4950ページ(1996年)、W097/30041]、チラミン誘導体及びフェノール誘導体[キャンサー・リサーチ(Cancer Research)、57巻、702ページ(1997年)、バイオケミストリー(Biochemistry)、36巻、2586ページ(1997年)、ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー(The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、68巻、31ページ(1999年)、米国特許5,567,831号]、フラボノイド[ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー(The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、63巻、9ページ(1997年)、W097/32872]、4-ヒドロキシタモキシフェン誘導体[ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー(The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、45巻、383ページ(1993年)、バイオオーガニック&メディシナル・ケミストリー・レターズ(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、9巻、141ページ(1999年)]、イソフラボン誘導体[ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイ

オケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー (The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)、69巻、227ページ(1999年)及びクロマン誘導体(WO99/52890)等が知られている。

また、ステロイドスルファマト及びチラミン誘導体は記憶能力の向上作用を有することが知られている(米国特許5,556,847号、同5,763,492号)。

WO99/03876に開示されている17-アミド誘導体(化合物A1)は、炭素数4以上のアルキルカルバモイル誘導体及び炭素数5以上のアルカノイルアミノ誘導体に限定されており、これらに含まれる長鎖アルキル基がステロイドスルファターゼの阻害作用に重要であると考えられている。

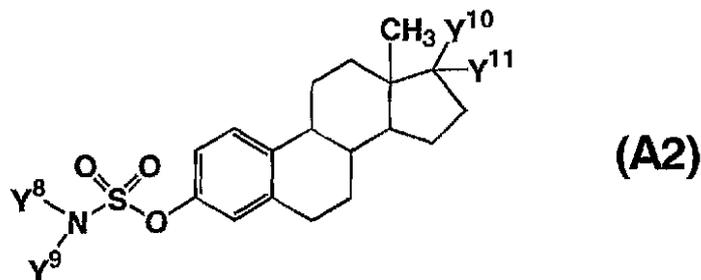
10



{式中、 $Y^1$  及び  $Y^2$  は水素または低級アルキルを表し、 $Y^3$  は水素を表わすか、 $Y^4$  と一体となって結合を形成し、 $Y^4$  は水素を表わすか、 $Y^3$  と一体となって結合を形成し、 $Y^5$  は  $CONHY^6$  (式中、 $Y^6$  は炭素数4~14の直鎖状アルキルを表す) または  $NHC OY^7$  (式中、 $Y^7$  は炭素数4~14の直鎖状アルキルを表す) を表す}

20

また、20-エステル誘導体として、化合物A2がWO99/33858に開示されている。

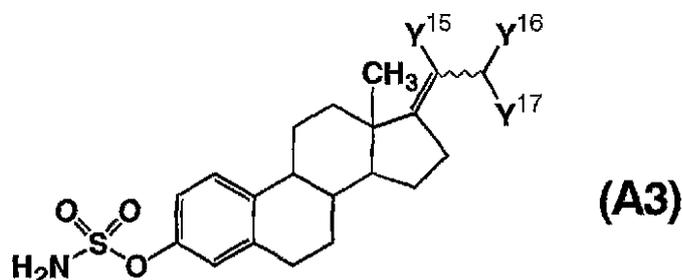


30

{式中、 $Y^8$  及び  $Y^9$  は水素または低級アルキルを表すか、 $Y^8$  及び  $Y^9$  が隣接するNと一体となって含窒素複素環基を形成し、 $Y^{10}$  は水素を表すか、 $Y^{11}$  と一体となって  $=CY^{12}Y^{13}$  [式中、 $Y^{12}$  及び  $Y^{13}$  は同一または異なって水素、低級アルキル、 $CO_2Y^{14}$  (式中、 $Y^{14}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表す) 等を表す] を形成し、 $Y^{11}$  は低級アルケニル、低級アルカノイル等を表すか、 $Y^{10}$  と一体となって  $=CY^{12}Y^{13}$  (式中、 $Y^{12}$  及び  $Y^{13}$  はそれぞれ前記と同義である) を形成する}

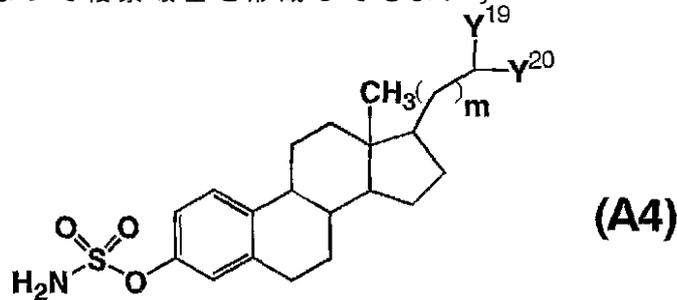
また、抗エストロゲン剤として、化合物A3及び化合物A4がWO99/33859で開示されたが、これらの化合物がステロイドスルファターゼ阻害作用を示すことは知られていない。

40



50

{ 式中、 $Y^{15}$  は水素またはアルキルを表し、 $Y^{16}$  は少なくとも一つの酸素原子 (-O-)、硫黄原子 (-S-) または窒素原子 [-NY<sup>18</sup>- (式中、 $Y^{18}$  は水素またはアルキルを表す)] を含むヒドロカルビル基を表し、 $Y^{17}$  は水素または少なくとも一つの酸素原子 (-O-)、硫黄原子 (-S-) または窒素原子 [-NY<sup>18</sup>- (式中、 $Y^{18}$  は前記と同義である)] を含むヒドロカルビル基を表し、 $Y^{16}$  及び  $Y^{17}$  は隣接する炭素原子と一体となって複素環基を形成してもよい }



{ 式中、(1)  $m$  が 0 ~ 6 の整数を表す場合、 $Y^{19}$  は前記の  $Y^{16}$  と同義であり、 $Y^{20}$  は水素またはアルキルを表し；(2)  $m$  が 0 である場合、 $Y^{19}$  及び  $Y^{20}$  は隣接する炭素原子と一体となって置換もしくは非置換の 5 員環または 6 員環を形成してもよい }

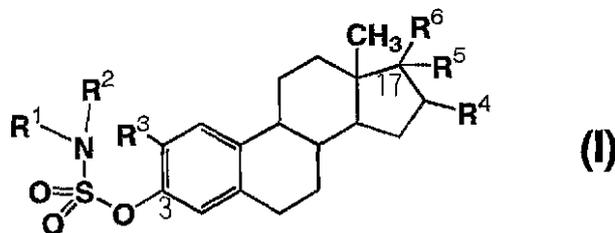
一方、W099/33858 で報告されているように、ステロイドスルファターゼの阻害作用だけでなく、抗エストロゲン作用 (エストロゲンの作用の阻害またはエストロゲン合成の阻害作用) を併せもつ化合物は、ステロイドホルモン依存性疾病の治療または予防により有用であると考えられ、また、生体内においてスルファマートの加水分解によって生成するフェノール誘導体 (脱スルファモイル体) が抗エストロゲン作用を有することも有用と考えられる。

#### 発明の開示

本発明の目的は、エストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするステロイドスルファターゼ阻害剤を提供することにある。また本発明の目的は、ステロイドスルファターゼ阻害作用を有し、ステロイドホルモン依存性の疾病の治療または予防に有用なエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を提供することにある。

本発明は、以下の (1) ~ (28) に関する。

(1) 式 (I)



< 式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は同一または異なって、水素または低級アルキルを表すか、 $R^1$  及び  $R^2$  が隣接する N と一体となって含窒素複素環基を形成するか、または  $R^1$  及び  $R^2$  が隣接する N-SO<sub>2</sub>O-C=C-R<sup>3</sup>- と一体となってオキサチアジンジオキシド環もしくはジヒドロオキサチアジンジオキシド環を形成し、 $R^3$  は水素を表すか、 $R^1$  及び  $R^2$  と一体となってオキサチアジンジオキシド環またはジヒドロオキサチアジンジオキシド環を形成し、

$R^4$  は水素を表すか、 $R^5$  と一体となって結合を形成し、

$R^5$  は水素を表すか、 $R^4$  と一体となって結合を形成するか、または  $R^6$  と一体となって =CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> [式中、 $R^7$  は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 $R^8$  は COR<sup>9</sup> [式中、 $R^9$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または OR<sup>10</sup> (式中、 $R^{10}$  は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)] を表す]、X<sup>1</sup>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> { 式中、 $R^{11}$  及び  $R^{12}$  は同一

10

20

30

40

50

または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $OR^{13}$  (式中、 $R^{13}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または  $NR^{14}R^{15}$  (式中、 $R^{14}$  及び  $R^{15}$  は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $COR^{16}$  (式中、 $R^{16}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または  $SO_2R^{17}$  (式中、 $R^{17}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す}、 $X^1$  は  $C=O$  または  $C=S$  を表す}、 $CSR^{18}$  (式中、 $R^{18}$  は置換もしくは非置換の複素環基を表す)、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $CR^{19}R^{20}(OH)$  (式中、 $R^{19}$  及び  $R^{20}$  は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または  $CHR^{21}R^{22}$  (式中、 $R^{21}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $R^{22}$  は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または  $NR^{23}R^{24}$  (式中、 $R^{23}$  及び  $R^{24}$  は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $X^2R^{25}$  (式中、 $R^{25}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $X^2$  は  $C=O$  または  $C=S$  を表す)、 $CO_2R^{26}$  (式中、 $R^{26}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、 $X^3NR^{27}R^{28}$  (式中、 $R^{27}$  及び  $R^{28}$  は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $X^3$  は  $C=O$  または  $C=S$  を表す) または  $SO_2R^{29}$  (式中、 $R^{29}$  はアミノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す} を表す} を形成し、

$R^6$  は、

1) シアノ、

2) アミノ、

3)  $CHR^{30}R^{31}$  [ 式中、 $R^{30}$  は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 $R^{31}$  は  $COR^{32}$  (式中、 $R^{32}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または  $OR^{33}$  (式中、 $R^{33}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す)、 $X^4NR^{34}R^{35}$  (式中、 $R^{34}$  及び  $R^{35}$  は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $OR^{36}$  (式中、 $R^{36}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または  $NR^{37}R^{38}$  (式中、 $R^{37}$  及び  $R^{38}$  は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $COR^{39}$  (式中、 $R^{39}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シ

クロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または  $SO_2 R^{40}$  (式中、 $R^{40}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す) を表し、 $X^4$  は  $C=O$  または  $C=S$  を表す)、 $CSR^4$ <sup>1</sup> (式中、 $R^4$ <sup>1</sup> は置換もしくは非置換の複素環基を表す)、 $CR^4$ <sup>2</sup>  $R^4$ <sup>3</sup> (OH) (式中、 $R^4$ <sup>2</sup> 及び  $R^4$ <sup>3</sup> はそれぞれ前記の  $R^1$ <sup>9</sup> 及び  $R^2$ <sup>0</sup> と同義である) または  $CHR^4$ <sup>4</sup>  $R^4$ <sup>5</sup> (式中、 $R^4$ <sup>4</sup> 及び  $R^4$ <sup>5</sup> はそれぞれ前記の  $R^2$ <sup>1</sup> 及び  $R^2$ <sup>2</sup> と同義である) を表す]、

4)  $COR^5$ <sup>3</sup> [式中、 $R^5$ <sup>3</sup> は置換低級アルキル、置換低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $OR^5$ <sup>4</sup> (式中、 $R^5$ <sup>4</sup> は置換低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または  $NR^5$ <sup>5</sup>  $R^5$ <sup>6</sup> {式中、 $R^5$ <sup>5</sup> は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または  $OR^5$ <sup>7</sup> (式中、 $R^5$ <sup>7</sup> は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表し、 $R^5$ <sup>6</sup> は置換低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $OR^5$ <sup>8</sup> (式中、 $R^5$ <sup>8</sup> は置換低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または  $NR^5$ <sup>9</sup>  $R^6$ <sup>0</sup> [式中、 $R^5$ <sup>9</sup> 及び  $R^6$ <sup>0</sup> は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $COR^6$ <sup>1</sup> (式中、 $R^6$ <sup>1</sup> は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または  $SO_2 R^6$ <sup>2</sup> (式中、 $R^6$ <sup>2</sup> は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す] を表す]、

5)  $CSR^6$ <sup>3</sup> {式中、 $R^6$ <sup>3</sup> は置換もしくは非置換の複素環基または  $NR^6$ <sup>4</sup>  $R^6$ <sup>5</sup> (式中、 $R^6$ <sup>4</sup> 及び  $R^6$ <sup>5</sup> はそれぞれ前記の  $R^3$ <sup>4</sup> 及び  $R^3$ <sup>5</sup> と同義である) を表す}、

6) 置換もしくは非置換のアリール、

7) 置換もしくは非置換の複素環基、

8)  $CR^7$ <sup>1</sup>  $R^7$ <sup>2</sup> (OH) (式中、 $R^7$ <sup>1</sup> は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $R^7$ <sup>2</sup> は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、

9)  $CHR^7$ <sup>3</sup>  $R^7$ <sup>4</sup> (式中、 $R^7$ <sup>3</sup> 及び  $R^7$ <sup>4</sup> はそれぞれ前記の  $R^2$ <sup>1</sup> 及び  $R^2$ <sup>2</sup> と同義である)、

10)  $NR^8$ <sup>2</sup>  $R^8$ <sup>3</sup> [式中、 $R^8$ <sup>2</sup> は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $R^8$ <sup>3</sup> は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $COR^8$ <sup>4</sup> (式中、 $R^8$ <sup>4</sup> は置換低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、 $CSR^8$ <sup>5</sup> (式中、 $R^8$ <sup>5</sup> は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、 $CO_2 R^8$ <sup>6</sup> (式中、 $R^8$ <sup>6</sup> は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、 $X^9 NR^8$ <sup>7</sup>  $R^8$ <sup>8</sup> (式中、 $R^8$ <sup>7</sup> 及び  $R^8$ <sup>8</sup> は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低

10

20

30

40

50

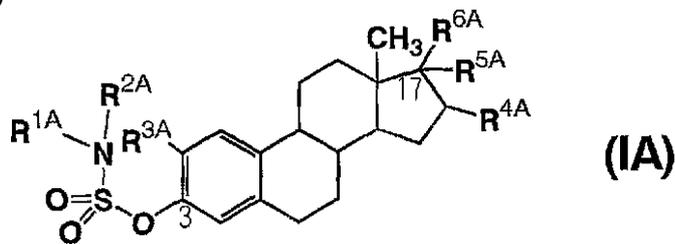
級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $X^9$  は  $C=O$  または  $C=S$  を表す) または  $SO_2R^{8,9}$  (式中、 $R^{8,9}$  はアミノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す) または

11)  $NR^{9,0}COR^{9,1}$  (式中、 $R^{9,0}$  は置換低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $R^{9,1}$  は水素または低級アルキルを表す) を表すか、

12)  $R^5$  と一体となって  $=CR^7R^8$  (式中、 $R^7$  及び  $R^8$  は前記と同義である) を形成する > で表される エストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするステロイドスルファターゼ阻害剤。

10

(2) 式 (IA)



式中、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$  及び  $R^{3A}$  はそれぞれ前記の  $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  と同義であり、

20

(1)  $R^{4A}$  が水素を表す場合、 $R^{5A}$  は水素を表すか、 $R^{6A}$  と一体となって  $=CR^7$

$R^{8A}$  [式中、 $R^{7A}$  は前記の  $R^7$  と同義であり、 $R^{8A}$  は  $COR^{9A}$  (式

中、 $R^{9A}$  は前記の  $R^9$  と同義である)、 $X^{1A}$   $NR^{11A}$   $R^{12A}$  (式中、 $R^{11A}$ 、 $R^{12A}$  及び  $X^{1A}$  はそれぞれ前記の  $R^{11}$ 、 $R^{12}$  及び  $X^1$  と同義である)

、 $CSR^{18A}$  (式中、 $R^{18A}$  は前記の  $R^{18}$  と同義である)、 $CR^{19A}$

$R^{20A}$  (OH) (式中、 $R^{19A}$  及び  $R^{20A}$  はそれぞれ前記の  $R^{19}$  及び  $R^{20}$

と同義である) または  $CHR^{21A}$   $R^{22A}$  (式中、 $R^{21A}$  及び  $R^{22A}$  は

それぞれ前記の  $R^{21}$  及び  $R^{22}$  と同義である) を表す] を形成し、 $R^{6A}$  はシアノ、ア

ミノ、 $CHR^{30A}$   $R^{31A}$  [式中、 $R^{30A}$  は前記の  $R^{30}$  と同義であり、 $R^{31A}$

30

は  $COR^{32A}$  (式中、 $R^{32A}$  は前記の  $R^{32}$  と同義である)、 $X^{4A}$   $N$

$R^{34A}$   $R^{35A}$  (式中、 $R^{34A}$ 、 $R^{35A}$  及び  $X^{4A}$  はそれぞれ前記の  $R^{11}$ 、 $R^{12}$  及び  $X^4$  と同義である)、 $CSR^{41A}$  (式中、 $R^{41A}$  は前記の  $R^4$

と同義である) または  $CHR^{44A}$   $R^{45A}$  { 式中、 $R^{44A}$  は前記の  $R^{44}$  と

同義であり、 $R^{45A}$  は  $NR^{46A}$   $R^{47A}$  [ 式中、 $R^{46A}$  は前記の  $R^{23}$  と

同義であり、 $R^{47A}$  は  $CSR^{48A}$  (式中、 $R^{48A}$  は前記の  $R^{25}$  と同義である)、 $CO_2R^{49A}$  (式中、 $R^{49A}$  は前記の  $R^{26}$  と同義である)、 $X^{6A}$   $N$

$R^{50A}$   $R^{51A}$  (式中、 $R^{50A}$   $R^{51A}$  及び  $X^{6A}$  はそれぞれ前記の  $R^2$

$R^{28}$  及び  $X^3$  と同義である) または  $SO_2R^{52A}$  (式中、 $R^{52A}$  は前記の

$R^{29}$  と同義である) を表す] を表す] を表す]、 $COR^{53A}$  (式中、 $R^{53A}$  は

前記の  $R^{53}$  と同義である)、 $CSR^{63A}$  (式中、 $R^{63A}$  は前記の  $R^{63}$  と同義

40

である)、 $CR^{71A}$   $R^{72A}$  (OH) (式中、 $R^{71A}$  及び  $R^{72A}$  はそれぞれ

前記の  $R^{71}$  及び  $R^{72}$  と同義である)、 $CHR^{73A}$   $NR^{75A}$   $R^{76A}$  (式

中、 $R^{73A}$ 、 $R^{75A}$  及び  $R^{76A}$  はそれぞれ前記の  $R^{21}$ 、 $R^{23}$  及び  $R^{24}$

と同義である)、 $NR^{82A}$   $R^{83A}$  (式中、 $R^{82A}$  及び  $R^{83A}$  はそれぞれ

前記の  $R^{82}$  及び  $R^{83}$  と同義である) または  $NR^{90A}$   $COR^{91A}$  (式中、 $R^{90A}$  及び  $R^{91A}$  はそれぞれ前記の  $R^{90}$  及び  $R^{91}$  と同義である) を表すか、 $R^5$

と一体となって  $=CR^{7A}$   $R^{8A}$  (式中、 $R^{7A}$  及び  $R^{8A}$  は前記と同義である) を形成し;

(2)  $R^{4A}$  及び  $R^{5A}$  が一体となって結合を形成する場合、 $R^{6A}$  はシアノ、 $CHR^{30A}$   $R^{31A}$  (式中、 $R^{30A}$  及び  $R^{31A}$  はそれぞれ前記の  $R^{30}$  及び  $R^{31}$

50

と同義である)、 $COR^{53A2}$  (式中、 $R^{53A2}$  は前記の  $R^{53}$  と同義である)、 $CSR^{63A2}$  (式中、 $R^{63A2}$  は前記の  $R^{63}$  と同義である)、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $CR^{71A2}$   $R^{72A2}$  (OH) (式中、 $R^{71A2}$  及び  $R^{72A2}$  はそれぞれ前記の  $R^{71}$  及び  $R^{72}$  と同義である)、 $CHR^{73A2}$   $R^{74A2}$  (式中、 $R^{73A2}$  及び  $R^{74A2}$  はそれぞれ前記の  $R^{73}$  及び  $R^{74}$  と同義である)、 $NR^{82A2}$   $R^{83A2}$  (式中、 $R^{82A2}$  及び  $R^{83A2}$  はそれぞれ前記の  $R^{82}$  及び  $R^{83}$  と同義である) または  $NR^{90A2}$   $COR^{91A2}$  (式中、 $R^{90A2}$  及び  $R^{91A2}$  はそれぞれ前記の  $R^{90}$  及び  $R^{91}$  と同義である) を表す で表されるエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(3)  $R^{4A}$  が水素であり、 $R^{5A}$  及び  $R^{6A}$  が一体となって  $=CR^{7A1}$   $R^{8A1}$  (式中、 $R^{7A1}$  及び  $R^{8A1}$  はそれぞれ前記と同義である) である第 (2) 項記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。 10

(4)  $R^{8A1}$  が  $COR^{9A3}$  (式中、 $R^{9A3}$  は置換もしくは非置換の複素環基である)、 $X^{1A1}$   $NR^{11A1}$   $R^{12A1}$  (式中、 $R^{11A1}$ 、 $R^{12A1}$  及び  $X^{1A1}$  はそれぞれ前記と同義である) または  $CSR^{18A1}$  (式中、 $R^{18A1}$  は前記と同義である) である第 (3) 項記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

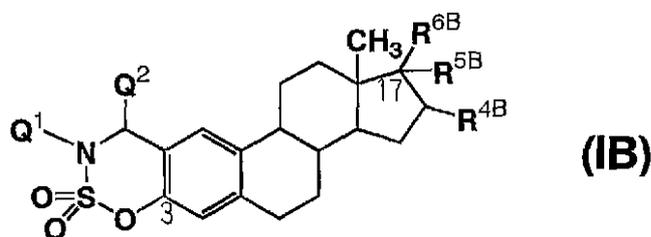
(5)  $R^{4A}$  及び  $R^{5A}$  が水素である第 (2) 項記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(6)  $R^{6A}$  が  $CHR^{30A1}$   $R^{31A3}$  (式中、 $R^{30A1}$  は前記と同義であり、 $R^{31A3}$  は  $X^{4A1}$   $NR^{34A1}$   $R^{35A1}$  (式中、 $R^{34A1}$ 、 $R^{35A1}$  及び  $X^{4A1}$  はそれぞれ前記と同義である) または  $CSR^{41A1}$  (式中、 $R^{41A1}$  は前記と同義である) を表す)、 $COR^{53A1}$  (式中、 $R^{53A1}$  は前記と同義である)、 $CSR^{63A1}$  (式中、 $R^{63A1}$  は前記と同義である)、 $NR^{82A1}$   $R^{83A1}$  (式中、 $R^{82A1}$  及び  $R^{83A1}$  はそれぞれ前記と同義である) または  $NR^{90A1}$   $COR^{91A1}$  (式中、 $R^{90A1}$  及び  $R^{91A1}$  はそれぞれ前記と同義である) である第 (5) 項記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。 20

(7)  $R^{4A}$  及び  $R^{5A}$  が一体となって結合を形成し、 $R^{6A}$  がシアノ、 $CHR^{30A2}$   $R^{31A2}$  (式中、 $R^{30A2}$  及び  $R^{31A2}$  は前記と同義である)、 $COR^{53A2}$  (式中、 $R^{53A2}$  は前記と同義である)、 $CSR^{63A2}$  (式中、 $R^{63A2}$  は前記と同義である)、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $CR^{71A2}$   $R^{72A2}$  (OH) (式中、 $R^{71A2}$  及び  $R^{72A2}$  は前記と同義である)、 $CHR^{73A2}$   $R^{74A2}$  (式中、 $R^{73A2}$  及び  $R^{74A2}$  は前記と同義である)、 $NR^{82A2}$   $R^{83A2}$  (式中、 $R^{82A2}$  及び  $R^{83A2}$  は前記と同義である) または  $NR^{90A2}$   $COR^{91A2}$  (式中、 $R^{90A2}$  及び  $R^{91A2}$  は前記と同義である) である第 (2) 項記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。 30

(8)  $R^{6A}$  が  $COR^{53A3}$  (式中、 $R^{53A3}$  は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $OR^{54A1}$  (式中、 $R^{54A1}$  は前記の  $R^{54}$  と同義である) または  $NR^{55A1}$   $R^{56A1}$  (式中、 $R^{55A1}$  及び  $R^{56A1}$  はそれぞれ前記の  $R^{55}$  及び  $R^{56}$  と同義である) を表す)、 $CSR^{63A2}$  (式中、 $R^{63A2}$  は前記と同義である)、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または  $CR^{71A2}$   $R^{72A2}$  (OH) (式中、 $R^{71A2}$  及び  $R^{72A2}$  はそれぞれ前記と同義である) である第 (7) 項記載のエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。 40

(9) 式 (IB)



(式中、 $Q^1$  及び  $Q^2$  はそれぞれ水素を表すか、 $Q^1$  及び  $Q^2$  が一体となって結合を形成し、 $R^{4B}$ 、 $R^{5B}$  及び  $R^{6B}$  はそれぞれ前記の  $R^{4A}$ 、 $R^{5A}$  及び  $R^{6A}$  と同義である) で表される第(2)項記載のエストラ - 1, 3, 5(10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

10

(10)  $R^{3A}$  が水素である第(2) ~ (8)項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5(10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(11)  $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$  及び  $R^{3A}$  が水素である第(2) ~ (8)項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5(10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(12) 第(1)項に記載のエストラ - 1, 3, 5(10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有するステロイドスルファターゼが関与する疾患に対する治療剤または予防剤。

(13) 第(2) ~ (11)項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5(10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有するステロイドスルファターゼ阻害剤。

20

(14) 第(2) ~ (11)項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5(10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有する乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌または前立腺癌に対する治療剤または予防剤。

(15) 第(2) ~ (11)項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5(10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有する抗腫瘍剤。

(16) 第(2)項 ~ (11)項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5(10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有するステロイドスルファターゼが関与する疾患に対する治療剤または予防剤。

(17) 第(2) ~ (11)項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5(10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有するステロイドホルモン依存性疾患に対する治療剤または予防剤。

30

(18) 抗エストロゲン作用も有する第(2) ~ (11)項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5(10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有するステロイドホルモン依存性疾患に対する治療剤または予防剤。

(19) 生体内においてスルファマートの加水分解によって抗エストロゲン作用を有するフェノール誘導体を生成する第(2) ~ (11)項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5(10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有するステロイドホルモン依存性疾患に対する治療剤または予防剤。

(20) 第(2) ~ (11)項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5(10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有する医薬。

40

(21) 第(2) ~ (11)項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5(10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む悪性腫瘍の治療方法。

(22) 第(2) ~ (11)項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5(10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌または前立腺癌の治療方法。

(23) 第(1)項に記載のエストラ - 1, 3, 5(10) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含むアンドロゲン依存性疾患の治療方法。

(24) 第(2) ~ (11)項のいずれかに記載のエストラ - 1, 3, 5(10) - トリ

50

エン誘導体またはその薬理的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含むステロイドホルモン依存性疾病の治療方法。

(25) 抗腫瘍剤の製造のための第(2)～(11)項のいずれかに記載のエストラ-1, 3, 5(10)-トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(26) 乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌または前立腺癌治療剤の製造のための第(2)～(11)項のいずれかに記載のエストラ-1, 3, 5(10)-トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(27) アンドロゲン依存性疾病治療剤の製造のための第(1)項に記載のエストラ-1, 3, 5(10)-トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(28) ステロイドホルモン依存性疾病治療剤の製造のための第(2)～(11)項のいずれかに記載のエストラ-1, 3, 5(10)-トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

10

以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

低級アルキルとしては、直鎖または分岐状の炭素数1～8の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ペプチル、オクチル及びイソオクチル等が包含される。

低級シクロアルキルとしては、炭素数3～8の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロオクチル等が包含される。

20

アリールとしては、炭素数6～14の、例えばフェニル、ナフチル及びアントラニル等が包含される。

複素環基には脂環式複素環基及び芳香族複素環基等が含まれる。

脂環式複素環基としては、例えばテトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、パーヒドロアゼピニル、パーヒドロアゾシニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ジオキサラニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、インドリニル、イソインドリニル、2-ピロリニル、2-ピロリドニル、3-ピロリドニル、2-ピペリドニル、3-ピペリドニル、4-ピペリドニル、パーヒドロ-2-アゼピノニル、パーヒドロ-3-アゼピノニル、パーヒドロ-4-アゼピノニル、2-チアゾリドニル、4-チアゾリドニル、2-オキサゾリドニル、4-オキサゾリドニル、スクシンイミド、フタルイミド、グルタルイミド、マレイミド、ヒダントイニル、チアゾリジンジオニル及びオキサゾリジンジオニル等が包含される。

30

芳香族複素環基としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、フラザニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、フタラジニル、プリニル、インドリル、イソインドリル、2-ピリドニル、4-ピリドニル及びウラシリル等が包含される。

40

隣接するNと一体となって形成される含窒素複素環基(該隣接するNと一体となって形成される含窒素複素環基には、さらにO、Sまたは他のNが含まれてもよい)としては、例えばピロリジニル、ピペリジノ、パーヒドロアゼピニル、パーヒドロアゾシニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、2-ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、インドリニル、イソインドリニル、インドリル及びイソインドリル等が包含される。

モノ低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノにおける低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義である。

置換低級アルキルにおける置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、ヒドロキシ、低級シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルカジエニル、低級アルカトリエニ

50

ル、低級アルキニル、低級アルコキシ、トリ低級アルキルシリルオキシ、低級アルコキシ  
 低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、アジド、シアノ、ハロゲン原子、低級アルカ  
 ノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $\text{CONR}^{1\text{C}}$   
 $\text{R}^{2\text{C}}$  { 式中、 $\text{R}^{1\text{C}}$  及び  $\text{R}^{2\text{C}}$  は同一または異なって、水素、低級アルキル、低級シク  
 ロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $\text{OR}^{3\text{C}}$   
 ( 式中、 $\text{R}^{3\text{C}}$  は水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリ  
 ール、または置換もしくは非置換の複素環基を表す ) または  $\text{NR}^{4\text{C}}\text{R}^{5\text{C}}$  [ 式中、 $\text{R}^{4\text{C}}$   
 $\text{C}$  及び  $\text{R}^{5\text{C}}$  は同一または異なって、水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換も  
 しくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $\text{COR}^{6\text{C}}$  ( 式中、 $\text{R}^{6\text{C}}$  は  
 水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換も  
 しくは非置換の複素環基を表す ) または  $\text{SO}_2\text{R}^{7\text{C}}$  ( 式中、 $\text{R}^{7\text{C}}$  は低級アルキル、低  
 級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基  
 を表す ) を表す } を表す }、 $\text{CO}_2\text{R}^{8\text{C}}$  ( 式中、 $\text{R}^{8\text{C}}$  は水素、低級アルキル、低級シ  
 クロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表  
 す )、 $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$  ( 式中、 $n$  は 1 ~ 10 の整数を表す )、 $\text{NR}^{9\text{C}}\text{R}^{10\text{C}}$   
 $\text{R}^{11\text{C}}$  { 式中、 $\text{R}^{9\text{C}}$  及び  $\text{R}^{10\text{C}}$  は同一または異なって、水素、低級アルキル、低級シ  
 クロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $\text{X}^{1\text{C}}$   
 $\text{R}^{11\text{C}}$  [ 式中、 $\text{R}^{11\text{C}}$  は水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非  
 置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または  $\text{NR}^{12\text{C}}\text{R}^{13\text{C}}$  ( 式中、 $\text{R}^{12\text{C}}$   
 $\text{C}$  及び  $\text{R}^{13\text{C}}$  は同一または異なって、水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、置  
 換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す ) を表し、 $\text{X}^{1\text{C}}$   
 $\text{C}$  は  $\text{C}=\text{O}$  または  $\text{C}=\text{S}$  を表す } または  $\text{SO}_2\text{R}^{14\text{C}}$  ( 式中、 $\text{R}^{14\text{C}}$  は低級アルキル  
 、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素  
 環基を表す ) を表す } または  $\text{SO}_2\text{R}^{15\text{C}}\text{R}^{16\text{C}}\text{R}^{17\text{C}}$  ( 式中、 $\text{R}^{15\text{C}}$  は低級アルキルまたは  $\text{NR}^{16\text{C}}$   
 $\text{R}^{17\text{C}}$  ( 式中、 $\text{R}^{16\text{C}}$  及び  $\text{R}^{17\text{C}}$  は同一または異なって、水素または低級アル  
 キルを表す ) を表す } 等が包含される。

置換低級シクロアルキル、置換アリール及び置換複素環基における置換基としては、同一  
 または異なって置換数 1 ~ 3 の、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アル  
 カジエニル、低級アルカトリエニル、低級アルキニル、低級シクロアルキル、低級アルコ  
 キシ、トリ低級アルキルシリルオキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、低級アルカノイ  
 ルオキシ、アジド、ニトロ、シアノ、ハロゲン原子、低級アルカノイル、アリール、複素  
 環基、 $\text{CONR}^{18\text{C}}\text{R}^{19\text{C}}$  { 式中、 $\text{R}^{18\text{C}}$  及び  $\text{R}^{19\text{C}}$  は同一または異なって、水  
 素、低級アルキル、低級シクロアルキル、アリール、複素環基、 $\text{OR}^{20\text{C}}$  ( 式中、 $\text{R}^{20\text{C}}$   
 $\text{C}$  は水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、アリールまたは複素環基を表す ) また  
 は  $\text{NR}^{21\text{C}}\text{R}^{22\text{C}}$  [ 式中、 $\text{R}^{21\text{C}}$  及び  $\text{R}^{22\text{C}}$  は同一または異なって、水素、低級  
 アルキル、低級シクロアルキル、アリール、複素環基、 $\text{COR}^{23\text{C}}$  ( 式中、 $\text{R}^{23\text{C}}$  は  
 水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、アリールまたは複素環基を表す ) または  $\text{SO}_2\text{R}^{24\text{C}}$   
 ( 式中、 $\text{R}^{24\text{C}}$  は低級アルキル、低級シクロアルキル、アリールまたは複素  
 環基を表す ) を表す } を表す }、 $\text{CO}_2\text{R}^{25\text{C}}$  ( 式中、 $\text{R}^{25\text{C}}$  は水素、低級アルキル  
 、低級シクロアルキル、アリールまたは複素環基を表す )、 $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{n_a}\text{OC}$   
 $\text{H}_3$  ( 式中、 $n_a$  は 1 ~ 10 の整数を表す )、 $\text{NR}^{26\text{C}}\text{R}^{27\text{C}}$  { 式中、 $\text{R}^{26\text{C}}$  及び  
 $\text{R}^{27\text{C}}$  は同一または異なって、水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、アリール、  
 複素環基、 $\text{X}^{2\text{C}}\text{R}^{28\text{C}}$  [ 式中、 $\text{R}^{28\text{C}}$  は水素、低級アルキル、低級シクロアルキル  
 、アリール、複素環基または  $\text{NR}^{29\text{C}}\text{R}^{30\text{C}}$  ( 式中、 $\text{R}^{29\text{C}}$  及び  $\text{R}^{30\text{C}}$  は同一ま  
 たは異なって、水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、アリールまたは複素環基を表  
 す ) を表し、 $\text{X}^{2\text{C}}$  は前記の  $\text{X}^{1\text{C}}$  と同義である } または  $\text{SO}_2\text{R}^{31\text{C}}$  ( 式中、 $\text{R}^{31\text{C}}$   
 $\text{C}$  は低級アルキル、低級シクロアルキル、アリールまたは複素環基を表す ) を表す } また  
 は  $\text{SO}_2\text{R}^{32\text{C}}$  ( 式中、 $\text{R}^{32\text{C}}$  は前記の  $\text{R}^{15\text{C}}$  と同義である ) 等が包含される。

置換低級アルキル、置換低級シクロアルキル、置換アリール及び置換複素環基における置  
 換基の定義において、低級アルキル、低級シクロアルキル、アリール及び複素環基はそれ

ぞれ前記と同義である。低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ及びトリ低級アルキルシリルオキシにおける低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義である。

低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシにおける低級アルカノイル部分としては、炭素数 1 ~ 8 の直鎖または分岐状の、例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、イソプロパノイル、ブタノイル及びカプロイル等が包含される。

低級アルケニルとしては、炭素数 2 ~ 8 の、例えばビニル、アリル、1 - プロペニル、2 - ブテニル、1 - ペンテニル、2 - ヘキセニル等が包含され、低級アルカジエニルとしては、炭素数 4 ~ 8 の、例えば 1, 3 - ペンタジエニル、1, 3 - ヘキサジエニル、2, 4 - ヘキサジエニル等が包含され、低級アルカトリエニルとしては、炭素数 6 ~ 8 の、例えば 1, 3, 5 - ヘキサトリエニル等が包含される。低級アルキニルとしては、炭素数 2 ~ 8 の、例えばエチニル、1 - プロピニル、1 - ヘキシニル、1 - オクチニル等が包含される。

10

ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の各原子が包含される。

化合物 ( I )、化合物 ( I A ) および化合物 ( I B ) の薬理的に許容される塩としては、酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩及びアミノ酸付加塩等が挙げられる。酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩及びリン酸塩等の無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、しゅう酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩及び乳酸塩等の有機酸塩が挙げられ、金属塩としてはリチウム塩、ナトリウム塩及びカリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩及びカルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩及び亜鉛塩等が挙げられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム及びテトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、有機アミン付加塩としてはモルホリン及びピペリジン等の付加塩が挙げられ、アミノ酸付加塩としてはグリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸及びリジン等の付加塩が挙げられる。

20

本発明で開示されるステロイドスルファターゼ阻害剤において、有効成分であるエストラ - 1, 3, 5 ( 10 ) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩は通常エストロンまたは種々のエストラ - 1, 3, 5 ( 10 ) - トリエン誘導体を出発化合物として製造される。有効成分であるエストラ - 1, 3, 5 ( 10 ) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩の中には種々の立体異性体、幾何異性体、位置異性体、互変異性体等が存在し得るものがある。本発明で用いられるエストラ - 1, 3, 5 ( 10 ) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩はこれらの可能な全ての異性体及びそれらの混合物を包含し、混合物の場合その混合比は任意の比率でよい。

30

次に、化合物 ( I ) の製造法について説明する。

化合物 ( I ) の製造工程は主として、以下に示す各反応工程よりなり、目的物にあわせて各反応工程を組み合わせて該目的物を製造することができる。

なお、下記に示した製造法において、定義した基が実施方法の条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入及び脱離方法〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス ( Protective Groups in Organic Synthesis )、グリーン ( T . W . Greene ) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド ( John Wiley & Sons Inc. ) ( 1981 年 ) 参照〕等を用いることにより、目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて反応工程の順序を変えてもよい。また、目的化合物を得る過程で用いられるステロイドの 3 位のフェノール性水酸基の保護基は、下記に示した製造法に記載されたものに限定されるのではなく、有機合成化学で常用される保護基 (例えば、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、アリル、テトラヒドロピラニル、フェナシル、p - メトキシベンジル、tert - ブチルジメチルシリル、ピバロイル、メトキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、ベンジル、ベンゾイル、p - トルエンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル等が挙げられる) を用いることができ、その脱離方法としても有機合成化学で常用される方法が用いられる〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス ( Protect

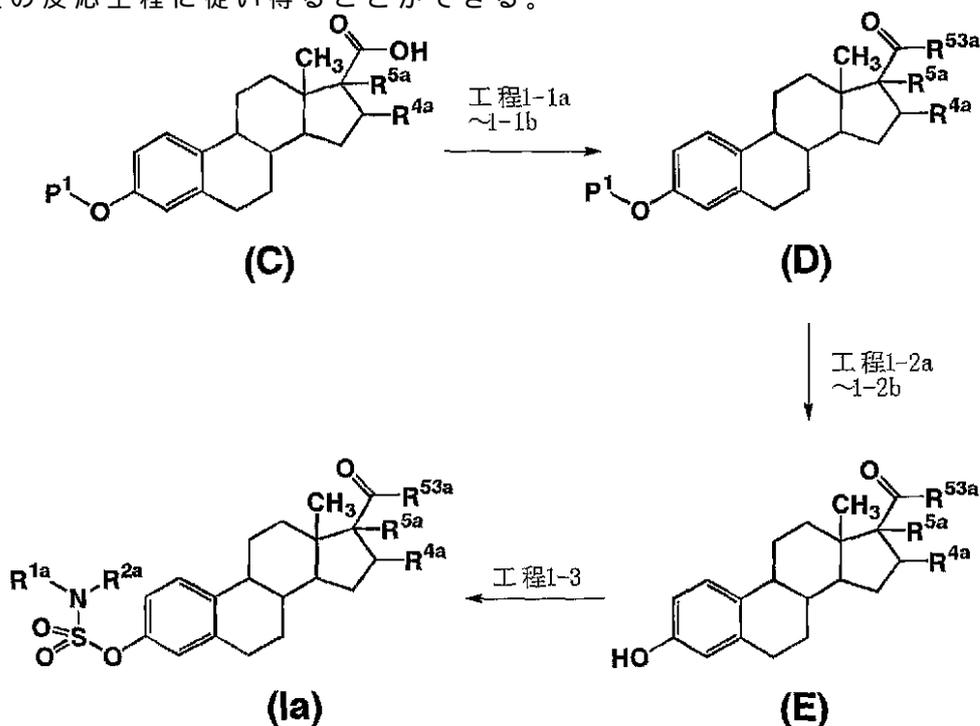
40

50

ive Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1981年)参照]。

#### 製造法 1

化合物(Ia)は、エストロンより公知の方法〔テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)、26巻、1109ページ(1985年)、テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)、33巻、3939ページ(1992年)、ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(The Journal of Organic Chemistry)、59巻、6683ページ(1994年)、ヘルベティカ・キミカ・アクタ(Helvetica Chimica Acta)、81巻、2264ページ(1998年)等〕に準じて得られる化合物(C)より、次の反応工程に従い得ることができる。



〔式中、 $R^{1a}$  及び  $R^{2a}$  は同一または異なって水素または低級アルキルを表すか、 $R^{1a}$  及び  $R^{2a}$  が隣接するNと一体となって含窒素複素環基を形成し、 $R^{4a}$  は水素を表すか、 $R^{5a}$  と一体となって結合を形成し、 $R^{5a}$  は水素を表すか、 $R^{4a}$  と一体となって結合を形成し、 $R^{53a}$  は  $OR^{54}$  (式中、 $R^{54}$  は前記と同義である)、隣接するカルボニル基とNで結合する置換もしくは非置換の複素環基または  $NR^{55}R^{56}$  (式中、 $R^{55}$  及び  $R^{56}$  はそれぞれ前記と同義である)を表し、 $P^1$  はメチルまたはアセチルを表す〕

#### 工程 1 - 1 a

化合物(D)は、化合物(C)を縮合剤の存在下、 $HOR^{54}$  (式中、 $R^{54}$  は前記と同義である)で表される化合物(II)、相当する置換もしくは非置換の複素環または  $HN R^{56} R^{56}$  (式中、 $R^{55}$  及び  $R^{56}$  はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物(III)もしくはその酸付加塩と反応させることにより得ることができる。

溶媒としてはテトラヒドロフラン(THF)、トルエン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド(DMF)等が、単独もしくは混合して用いられる。

縮合剤としては、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール等が用いられ、さらに、N-ヒドロキシコハク酸イミド、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物等の添加剤を化合物(C)に対して0.1~10当

量加え、反応を促進することもできる。

化合物(III)の酸付加塩を用いた場合、0.1当量以上、好ましくは1~20当量の塩基、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン等のアミンの存在下反応を行うこともでき、好適にはトリエチルアミンが用いられる。化合物(II)、相当する置換もしくは非置換の複素環または化合物(III)もしくはその酸付加塩、及び縮合剤は、化合物(C)に対して、それぞれ0.1当量以上、好ましくは1~10当量用いられる。反応は、通常-20~80、好ましくは0~60で行われ、5分~48時間で終了する。

#### 工程1-1b

化合物(D)は、化合物(C)をハロゲン化剤と反応させて得られる酸ハロゲン化物を、塩基の存在下または非存在下、化合物(II)、相当する置換もしくは非置換の複素環または化合物(III)もしくはその酸付加塩と反応させることによっても得ることができる。

化合物(C)のハロゲン化に用いられるハロゲン化剤としては、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化オキザリル、三塩化リン、五塩化リン等が用いられる。化合物(C)とハロゲン化剤との反応における溶媒としては、THF、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等が、単独もしくは混合して用いられる。ハロゲン化剤は、化合物(C)に対して0.1当量以上、好ましくは1~20当量用いられ、ハロゲン化剤が液体の場合は溶媒を兼ねて用いることもできる。化合物(C)とハロゲン化剤との反応は、通常-20~120、好ましくは0~100で行われ、5分~48時間で終了する。

化合物(C)の酸ハロゲン化物と化合物(II)、相当する置換もしくは非置換の複素環または化合物(III)もしくはその酸付加塩との反応における溶媒としては、THF、アセトン、トルエン、ジクロロメタン、水、メタノール、DMF等が、単独もしくは混合して用いられる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン、DMAPE等が、0.1当量以上、好ましくは1~20当量用いられ、塩基が液体の場合は溶媒を兼ねて用いることもできる。化合物(II)、相当する置換もしくは非置換の複素環または化合物(III)もしくはその酸付加塩は、化合物(C)に対してそれぞれ0.1当量以上、好ましくは1~50当量用いられる。反応は、通常-20~180、好ましくは-20~100で行われ、30分~48時間で終了する。

また、3位の保護基(P<sup>1</sup>)がアセチル基である化合物(C)を、上記のアミド化反応またはエステル化反応に付すことにより、アセチル基を除去でき、1段階で化合物(E)に変換することもできる。

#### 工程1-2a

P<sup>1</sup>がメチルである化合物(D)を脱保護剤で処理することにより化合物(E)を得ることができる。

溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、DMF等が、単独もしくは混合して用いられ、また脱保護剤が溶液の場合は溶媒を用いなくてもよい。

脱保護剤としては、三臭化ホウ素、ヨードトリメチルシラン、ナトリウムエタンチオレート、臭化水素酸/酢酸等が用いられる。

脱保護剤は、化合物(D)に対して0.1当量以上、好ましくは1~20当量用いられる。反応は、通常-78~180、好ましくは-20~120で行われ、10分~48時間で終了する。

#### 工程1-2b

P<sup>1</sup>がアセチルである化合物(D)を酸または塩基で処理することによっても化合物(E)を得ることができる。

溶媒としては、THF、メタノール、エタノール、水、アセトン、DMF、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等が、単独もしくは混合して用いられる。

酸としては、塩酸、臭化水素酸等が用いられ、塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリ

ウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムエトキシド、アンモニア水、ジエチルアミン、ピロリジン、*n*-プロピルアミン等が用いられる。酸または塩基は、化合物(D)に対して0.1当量以上、好ましくは1~20当量用いられ、また溶媒を兼ねて用いることもできる。反応は、通常-20~180、好ましくは0~120で行われ、5分~48時間で終了する。

さらに、工程1-1aまたは工程1-1bと工程1-2aまたは工程1-2bの順番を入れ替えることによって、化合物(C)から化合物(E)を得ることができる。すなわち、工程1-2aまたは工程1-2bに準じた方法によって化合物(C)の3位を脱保護した後、工程1-1aまたは工程1-1bに準じた方法によって17位のカルボキシル基をエステル化またはアミド化することによっても化合物(E)を得ることができる。

10

#### 工程1-3

化合物(Ia)は、化合物(E)を塩基の存在下または非存在下、 $R^{1a}R^{2a}NSO_2Cl$ (式中、 $R^{1a}$ 及び $R^{2a}$ はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物(IV)と反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、THF、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド(DMAC)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1-メチル-2-ピペリドン等が、単独もしくは混合して用いられる。塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化リチウム、カリウムtert-ブトキシド、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン、ピリジン、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン、2,6-ルチジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたは4-(ジメチルアミノ)ピリジン等が用いられ、好ましくは水素化ナトリウムまたは2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンが用いられる。塩基が液体の場合は溶媒を兼ねて用いることもできる。

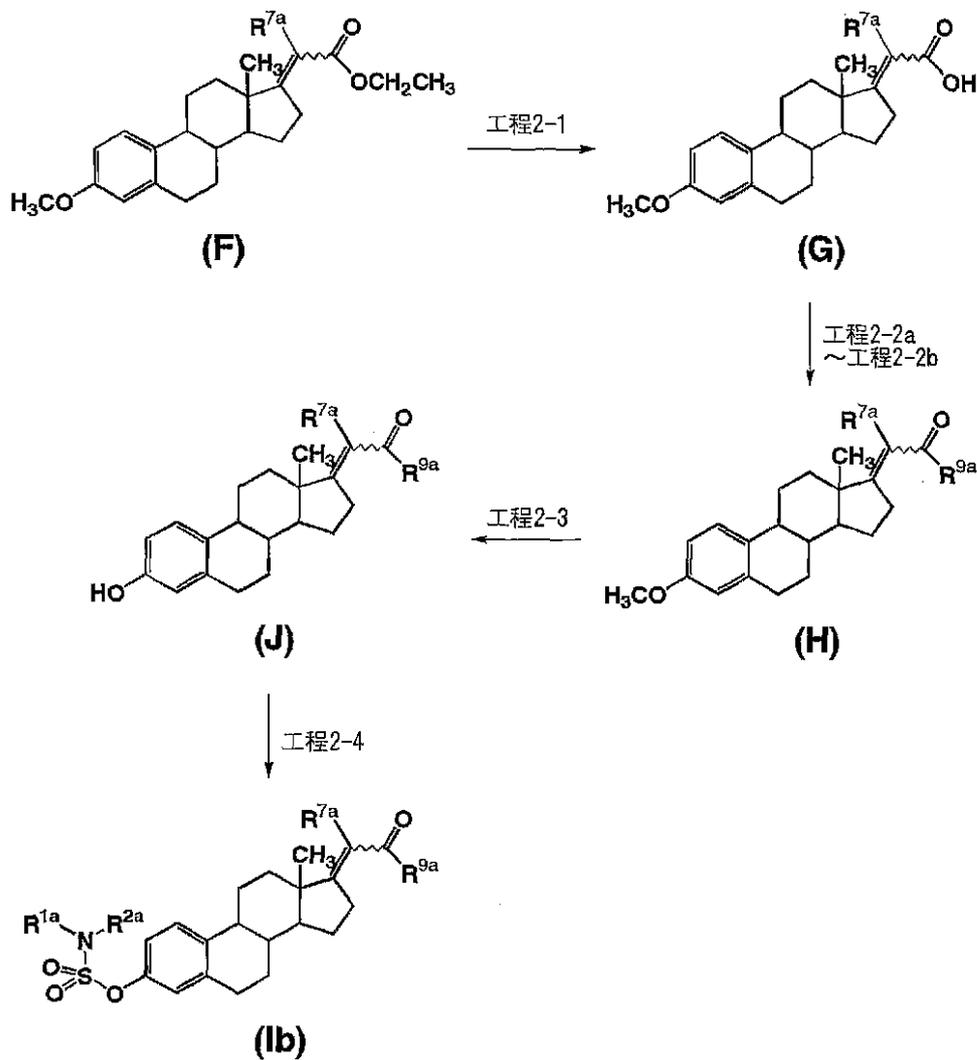
20

塩基及び化合物(IV)は、化合物(E)に対してそれぞれ0.1当量以上、好ましくは1~20当量用いられる。反応は、通常-78~120、好ましくは-20~60で行われ、5分~72時間で終了する。

#### 製造法2

化合物(Ib)は、エストロンより公知の方法〔ケミシェ・ベリヒテ(Chemische Berichte)、111巻、3094ページ(1978年)、WO99/33858等〕に準じて得られる化合物(F)より、次の反応工程に従い得ることができる。

30



10

20

〔式中、 $\text{R}^{1a}$  及び  $\text{R}^{2a}$  はそれぞれ前記と同義であり、 $\text{R}^{7a}$  は前記の  $\text{R}^7$  と同義であり、 $\text{R}^{9a}$  は  $\text{OR}^{10}$  (式中、 $\text{R}^{10}$  は前記と同義である)、隣接するカルボニル基と N で結合する置換もしくは非置換の複素環基または  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  (式中、 $\text{R}^{11}$  及び  $\text{R}^{12}$  はそれぞれ前記と同義である) を表す〕 30

#### 工程 2 - 1

化合物 (G) は、化合物 (F) を酸または塩基で処理することによって得ることができる。

溶媒としては、THF、メタノール、エタノール、水、アセトン、DMF、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等が、単独もしくは混合して用いられる。

酸としては、塩酸、臭化水素酸等が用いられ、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムエトキシド等が用いられる。

酸または塩基は、化合物 (F) に対して 0.1 当量以上、好ましくは 1 ~ 50 当量用いられ、また液体の場合は溶媒を兼ねて用いることもできる。反応は、通常 - 20 ~ 180、好ましくは 0 ~ 120 で行われ、5 分 ~ 48 時間で終了する。 40

#### 工程 2 - 2 a

化合物 (H) は、製造法 1 の工程 1 - 1 a に準じた方法によって、化合物 (G) を縮合剤の存在下、 $\text{HOR}^{10}$  (式中、 $\text{R}^{10}$  は前記と同義である) で表される化合物 (V)、相当する置換もしくは非置換の複素環または  $\text{HNR}^{11}\text{R}^{12}$  (式中、 $\text{R}^{11}$  及び  $\text{R}^{12}$  はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物 (VI) もしくはその酸付加塩と反応させることにより得ることができる。

#### 工程 2 - 2 b

化合物 (H) は、製造法 1 の工程 1 - 1 b に準じた方法によって、化合物 (G) をハロゲ 50

ン化剤と反応させることによって得られる酸ハロゲン化物を塩基の存在下または非存在下、化合物(V)、相当する置換もしくは非置換の複素環または化合物(VI)もしくはその酸付加塩と反応させることによって得ることができる。

工程2-3

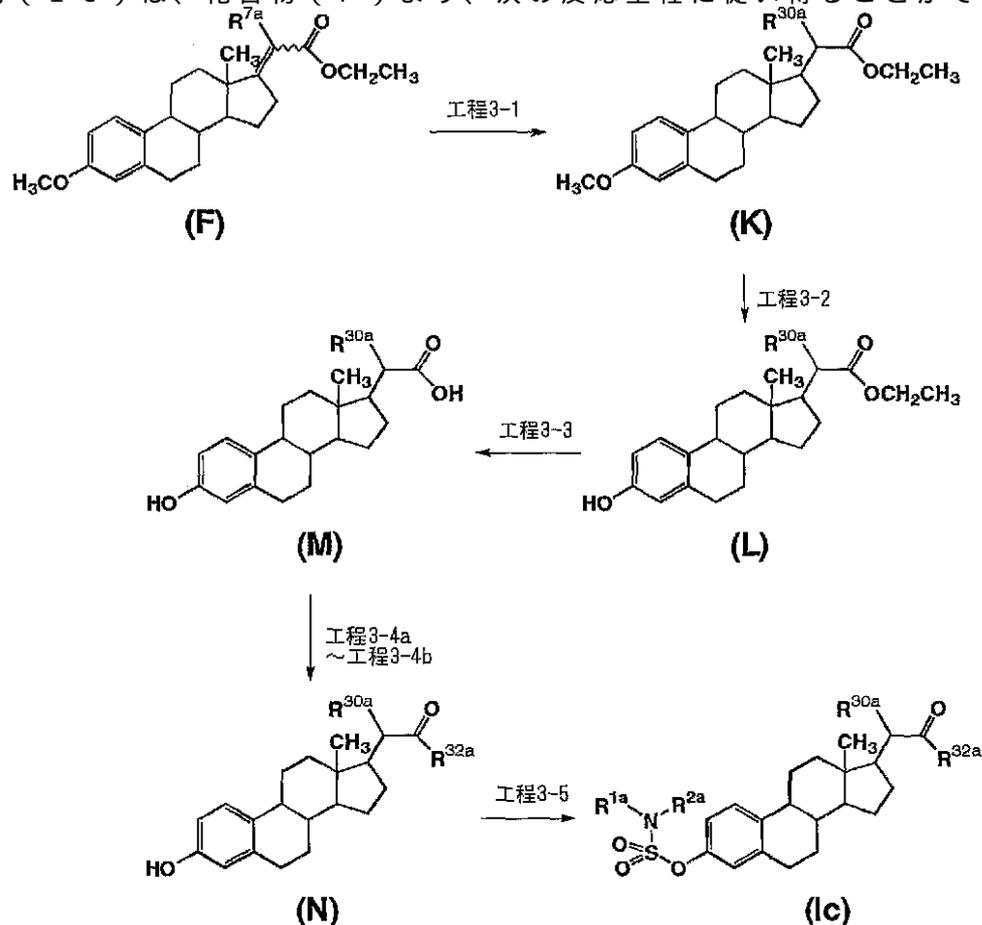
化合物(J)は、製造法1の工程1-2aに準じた方法によって、化合物(H)を脱保護剤で処理することにより得ることができる。

工程2-4

化合物(Ib)は、製造法1の工程1-3に準じた方法によって、化合物(J)を塩基の存在下または非存在下、化合物(IV)と反応させることにより得ることができる。

製造法3

化合物(Ic)は、化合物(F)より、次の反応工程に従い得ることができる。



[式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>及びR<sup>7a</sup>はそれぞれ前記と同義であり、R<sup>30a</sup>は前記のR<sup>30</sup>と同義であり、R<sup>32a</sup>はOR<sup>33a</sup>(式中、R<sup>33a</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、隣接するカルボニル基とNで結合する置換もしくは非置換の複素環基またはNR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>(式中、R<sup>34</sup>及びR<sup>35</sup>はそれぞれ前記と同義である)を表す]

工程3-1

化合物(K)は、化合物(F)の接触還元を行うことによって得ることができる。

溶媒としては、酢酸エチル、メタノール、エタノール、水、DMF、酢酸等が、単独もしくは混合して用いられる。

還元触媒としては、10%パラジウム-炭素、二酸化白金、ラネーニッケル等が用いられ、反応は常圧から数気圧の水素気圧下または0.1当量以上、好ましくは1~20当量のギ酸アンモニウム、ヒドラジン等の水素源の存在下行われる。

還元触媒は、化合物(F)に対して0.5~200%用いられる。反応は、通常-20~180、好ましくは0~80で行われ、10分~48時間で終了する。

10

20

30

40

50

## 工程 3 - 2

化合物 (L) は、製造法 1 の工程 1 - 2 a に準じた方法によって、化合物 (K) を脱保護剤で処理することにより得ることができ得ることができる。

## 工程 3 - 3

化合物 (M) は、製造法 2 の工程 2 - 1 に準じた方法によって、化合物 (L) を酸または塩基で処理することにより得ることができ得ることができる。

## 工程 3 - 4 a

化合物 (N) は、製造法 1 の工程 1 - 1 a に準じた方法によって、化合物 (M) を縮合剤の存在下、 $\text{HOR}^{33a}$  (式中、 $\text{R}^{33a}$  は前記と同義である) で表される化合物 (V I I)、相当する置換もしくは非置換の複素環または  $\text{HNR}^{34}\text{R}^{35}$  (式中、 $\text{R}^{34}$  及び  $\text{R}^{35}$  はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物 (V I I I) もしくはその酸付加塩と反応させることにより得ることができ得ることができる。

10

## 工程 3 - 4 b

化合物 (N) は、製造法 1 の工程 1 - 1 b に準じた方法によって、化合物 (M) をハロゲン化剤と反応させることにより得られる酸ハロゲン化物を塩基の存在下または非存在下、化合物 (V I I)、相当する置換もしくは非置換の複素環または化合物 (V I I I) もしくはその酸付加塩と反応させることにより得ることができ得ることができる。

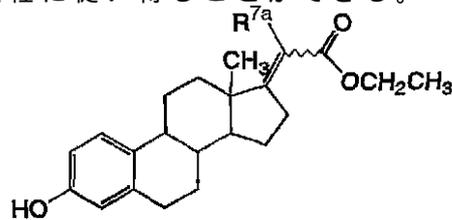
## 工程 3 - 5

化合物 (I c) は、製造法 1 の工程 1 - 3 に準じた方法によって、化合物 (N) を塩基の存在下または非存在下、化合物 (I V) と反応させることにより得ることができ得ることができる。

20

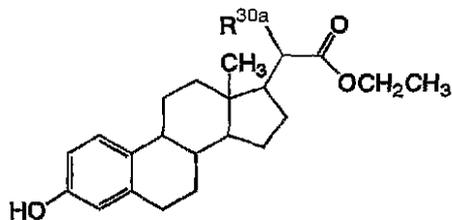
## 製造法 4

化合物 (I d) は、公知の方法 (W O 9 9 / 3 3 8 5 8 等) に準じた方法もしくは化合物 (F) の 3 位の脱メチル化によって得られる化合物 (O) または化合物 (L) より、次の反応工程に従い得ることができ得ることができる。



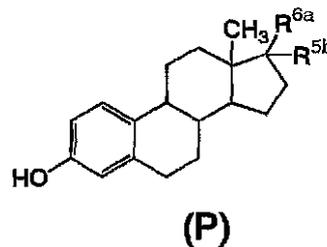
(O)

または



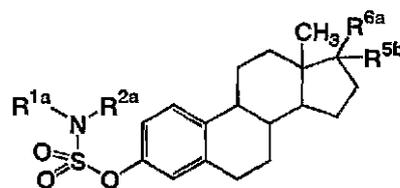
(L)

工程4-1



(P)

工程4-2



(Id)

30

40

[ 式中、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{2a}$ 、 $\text{R}^{7a}$  及び  $\text{R}^{30a}$  はそれぞれ前記と同義であり、 $\text{R}^{5b}$  は水素を表すか、 $\text{R}^{6a}$  と一体となって  $=\text{CR}^{7a}\text{R}^{8a}$  (式中、 $\text{R}^{7a}$  は前記と同義であり、 $\text{R}^{8a}$  は  $\text{CHO}$  または  $\text{CH}_2\text{OH}$  を表す) を形成し、 $\text{R}^{6a}$  は  $\text{CHR}^{30a}\text{R}^{31a}$  (

50

式中、 $R^{30a}$  は前記と同義であり、 $R^{31a}$  は  $CHO$  または  $CH_2OH$  を表す) を表すか、 $R^{5b}$  と一体となって  $=CR^{7a}R^{8a}$  (式中、 $R^{7a}$  及び  $R^{8a}$  はそれぞれ前記と同義である) を形成する]

#### 工程 4 - 1

化合物 (P) は、化合物 (O) または化合物 (L) を金属水素化物と反応させることによって得ることができる。

溶媒としては、THF、エーテル、トルエン等が、単独もしくは混合して用いられる。金属水素化物としては、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化トリエトキシアルミニウムナトリウム、水素化トリエトキシアルミニウムリチウム、水素化ジエトキシアルミニウムナトリウム等が用いられる。

10

金属水素化物は、化合物 (O) または化合物 (L) に対して 0.1 当量以上、好ましくは 0.3 ~ 5 当量用いられ、反応は、通常 -78 ~ 100、好ましくは -78 ~ 40 で行われ、5分 ~ 72 時間で終了する。

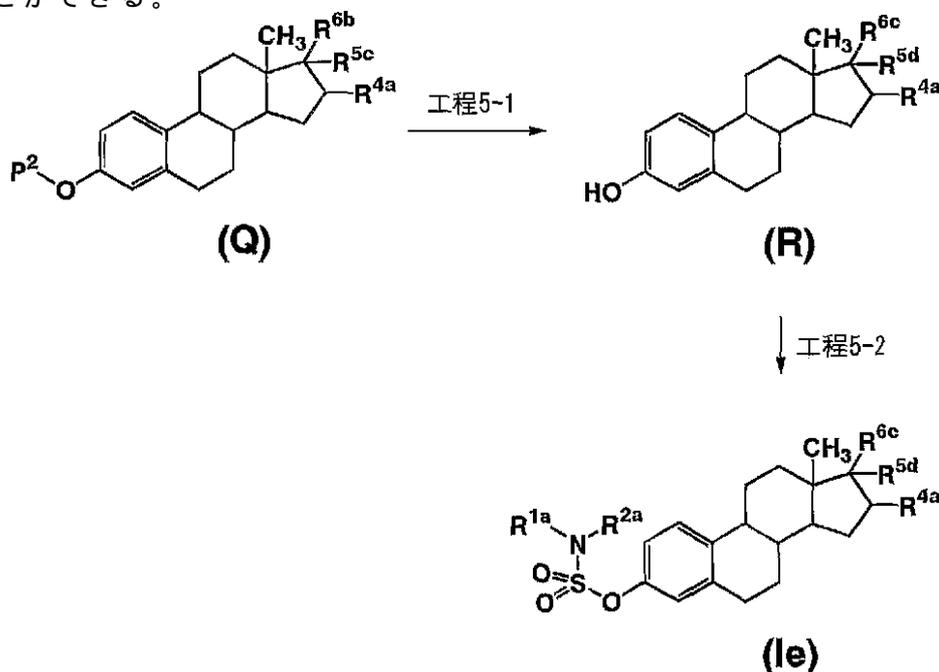
#### 工程 4 - 2

化合物 (Id) は、製造法 1 の工程 1 - 3 に準じた方法によって、化合物 (P) を塩基の存在下または非存在下、化合物 (IV) と反応させることにより得ることができる。

#### 製造法 5

化合物 (Ie) は、化合物 (C)、化合物 (L) または化合物 (O) より製造法 1 ~ 製造法 4 に準じた方法を用いることによって得られる化合物 (Q) から、次の反応工程に従い得ることができる。

20



30

{ 式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$  及び  $R^{4a}$  はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{5c}$  は水素を表すか、 $R^{4a}$  と一体となって結合を形成するか、または  $R^{6b}$  と一体となって  $=CR^{7a}COR^{9b}$  (式中、 $R^{7a}$  は前記と同義であり、 $R^{9b}$  は水素、ヒドロキシまたはエトキシを表す) を形成し、 $R^{6b}$  は  $CHR^{30a}COR^{32b}$  (式中、 $R^{30a}$  は前記と同義であり、 $R^{32b}$  は前記の  $R^{9b}$  と同義である) または  $COR^{53b}$  (式中、 $R^{53b}$  は前記の  $R^{9b}$  と同義である) を表すか、 $R^{5c}$  と一体となって  $=CR^{7a}COR^{9b}$  (式中、 $R^{7a}$  及び  $R^{9b}$  は前記と同義である) を形成し、 $R^{5d}$  は水素を表すか、 $R^{4a}$  と一体となって結合を形成するか、または  $R^{6c}$  と一体となって  $=CR^{7a}R^{8b}$  (式中、 $R^{7a}$  は前記と同義であり、 $R^{8b}$  は  $COR^{9c}$  (式中、 $R^{9c}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または  $CR^{19a}R^{20a}$  ( $OH$ ) (式中、

40

50

$R^{19a}$  及び  $R^{20a}$  はそれぞれ前記の  $R^{19}$  及び  $R^{20}$  と同義である) を表す) を形成し、 $R^{6c}$  は  $CHR^{30a}R^{31b}$  [ 式中、 $R^{30a}$  は前記と同義であり、 $R^{31b}$  は  $COR^{32c}$  ( 式中、 $R^{32c}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または  $CR^{42a}R^{43a}(OH)$  ( 式中、 $R^{42a}$  及び  $R^{43a}$  はそれぞれ前記の  $R^{42}$  及び  $R^{43}$  と同義である) を表す)、 $COR^{53c}$  ( 式中、 $R^{53c}$  は置換低級アルキル、置換低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または  $CR^{71a}R^{72a}(OH)$  ( 式中、 $R^{71a}$  及び  $R^{72a}$  はそれぞれ前記の  $R^{71}$  及び  $R^{72}$  と同義である) を表すか、 $R^{5d}$  と一体となって  $=CR^{7a}R^{8b}$  ( 式中、 $R^{7a}$  及び  $R^{8b}$  はそれぞれ前記と同義である) を形成し、 $P^2$  は水素またはアセチルを表す} 10

#### 工程 5 - 1

化合物 ( R ) は、化合物 ( Q ) を目的とする官能基を有する有機グリニア試薬または有機リチウム試薬等の有機金属試薬と反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、THF、エーテル、トルエン、ジクロロメタン等が、単独もしくは混合して用いられる。

有機金属試薬は、化合物 ( Q ) に対して 0.1 当量以上、好ましくは 1 ~ 10 当量用いられる。反応は、通常 - 78 ~ 120、好ましくは - 78 ~ 60 で行われ、10分 ~ 72 時間で終了する。

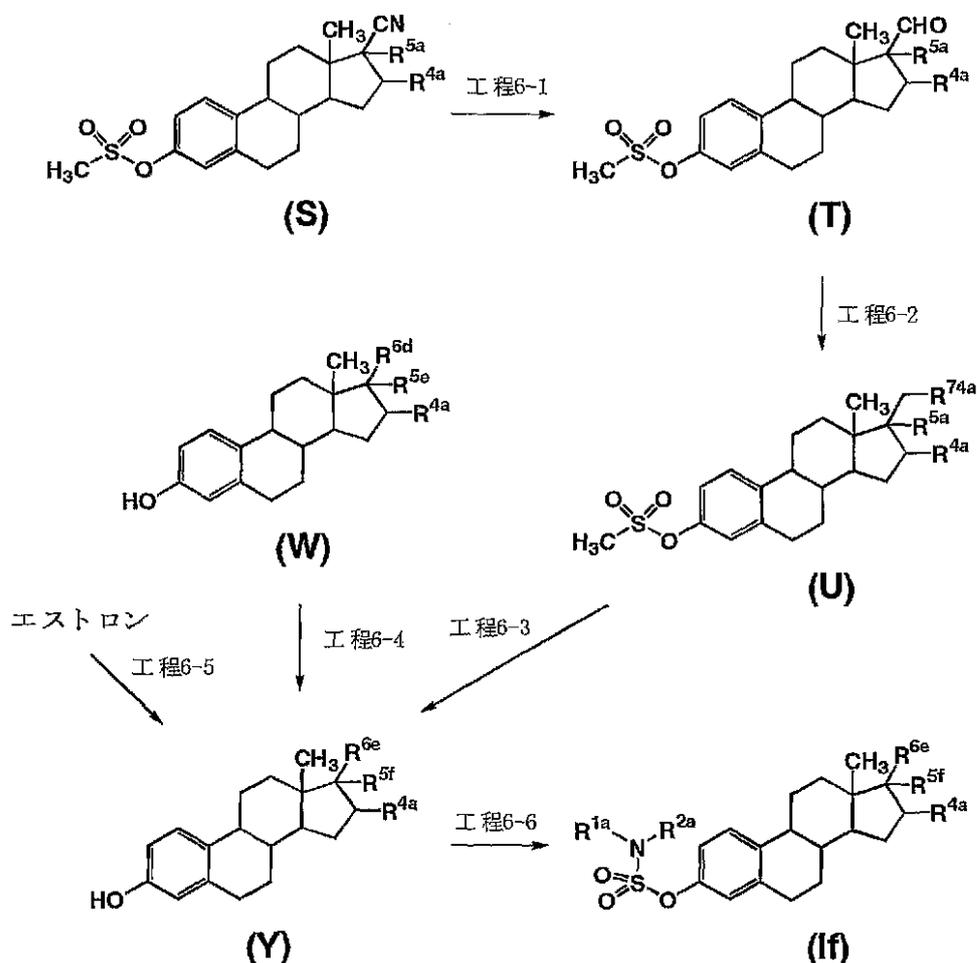
また、 $P^2$  がアセチルである化合物 ( Q ) を用いた場合、本反応条件下、脱アセチル化されないこともあるが、その場合は製造法 1 の工程 1 - 2 b に準じた方法を用いることにより、化合物 ( R ) に変換することができる。 20

#### 工程 5 - 2

化合物 ( I e ) は、製造法 1 の工程 1 - 3 に準じた方法によって、化合物 ( R ) を塩基の存在下または非存在下、化合物 ( I V ) と反応させることにより得ることができる。

#### 製造法 6

化合物 ( I f ) は、公知の方法 [ ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー ( The Journal of Organic Chemistry )、59 巻、6683 ページ ( 1994 年 ) 等 ] に準じて得られる化合物 ( S )、化合物 ( W ) またはエストラロンより、次の反応工程に従い得ることができる。なお化合物 ( W ) は、化合物 ( P ) または化合物 ( R ) を得る方法に準じて製造することができる。 30



10

20

30

40

50

{ 式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{4a}$  及び  $R^{5a}$  はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{5e}$  は水素を表すか、 $R^{4a}$  と一体となって結合を形成するか、または  $R^{6d}$  と一体となって  $=CR^{7a}COR^{9d}$  (式中、 $R^{7a}$  は前記と同義であり、 $R^{9d}$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を形成し、 $R^{6d}$  は  $CHR^{30a}COR^{32d}$  (式中、 $R^{30a}$  は前記と同義であり、 $R^{32d}$  は前記の  $R^{9d}$  と同義である) または  $COR^{53d}$  (式中、 $R^{53d}$  は置換低級アルキル、置換低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表すか、 $R^{5e}$  と一体となって  $=CR^{7a}COR^{9d}$  (式中、 $R^{7a}$  及び  $R^{9d}$  はそれぞれ前記と同義である) を形成し、 $R^{5f}$  は水素を表すか、 $R^{4a}$  と一体となって結合を形成するか、または  $R^{6e}$  と一体となって  $=CR^{7a}CHR^{21a}R^{22a}$  (式中、 $R^{7a}$  は前記と同義であり、 $R^{21a}$  は前記の  $R^{9d}$  と同義であり、 $R^{22a}$  は  $NR^{23a}R^{24a}$  (式中、 $R^{23a}$  及び  $R^{24a}$  は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、 $R^{23a}$  及び  $R^{24a}$  が隣接する N と一体となって含窒素複素環基を形成する) を表す) を形成し、 $R^{6e}$  は  $CHR^{30a}CHR^{44a}R^{45a}$  (式中、 $R^{30a}$  は前記と同義であり、 $R^{44a}$  は前記の  $R^{9d}$  と同義であり、 $R^{45a}$  は前記の  $R^{22a}$  と同義である)、 $CHR^{73a}R^{74b}$  (式中、 $R^{73a}$  は水素、置換低級アルキル、置換低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $R^{74b}$  は前記の  $R^{22a}$  と同義である) または  $NR^{82a}R^{83a}$  (式中、 $R^{82a}$  及び  $R^{83a}$  は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、 $R^{82a}$  及び  $R^{83a}$  が隣接する N と一体となって含窒素複素環基を形成する) を表すか、 $R^{5f}$  と一体となって  $=CR^{7a}CHR^{21a}R^{22a}$  (式中、 $R^{7a}$ 、 $R^{21a}$  及び  $R^{22a}$  はそれぞれ前記

と同義である)を形成し、 $R^{74a}$ は前記の $R^{22a}$ と同義である}

#### 工程 6 - 1

化合物(T)は、製造法4の工程4-1に準じた方法によって、化合物(S)を金属水素化物と反応させることにより得ることができる。

#### 工程 6 - 2

化合物(U)は、溶媒中で化合物(T)を還元剤の存在下、 $HNR^{23a}R^{24a}$ (式中、 $R^{23a}$ 及び $R^{24a}$ はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物(IX)と反応させることによって得ることができる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、THF、エーテル、トルエン、水等が、単独もしくは混合して用いられる。

還元剤としては、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジボラン等が用いられる。また、化合物(T)に対して0.1当量以上、好ましくは0.1~20当量の酢酸、塩酸等の酸の存在下反応を行うこともできる。

還元剤及び化合物(IX)は、化合物(T)に対してそれぞれ0.1当量以上、好ましくは1~20当量用いられ、反応は、通常-78~120、好ましくは0~60で行われ、5分~72時間で終了する。

#### 工程 6 - 3

$R^{5f}$ が $R^{5a}$ と同義であり、 $R^{6e}$ が $CH_2R^{74a}$ (式中、 $R^{74a}$ は前記と同義である)である化合物(Y)は、化合物(U)を塩基で処理することによって得ることができる。溶媒としては、THF、メタノール、エタノール、水、アセトン、DMF、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等が、単独もしくは混合して用いられる。

塩基としては、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムエトキシド等が用いられる。塩基は、化合物(U)に対して0.1当量以上、好ましくは1~50当量用いられ、反応は、通常-20~180、好ましくは0~120で行われ、5分~48時間で終了する。

#### 工程 6 - 4

$R^{6e}$ が $CHR^{30a}CHR^{44a}R^{45a}$ (式中、 $R^{30a}$ 、 $R^{44a}$ 及び $R^{45a}$ はそれぞれ前記と同義である)または $CHR^{73a}R^{74b}$ (式中、 $R^{73a}$ 及び $R^{74b}$ はそれぞれ前記と同義である)を表すか、 $R^{5f}$ と一体となって $=CR^{7a}CHR^{21a}R^{22a}$ (式中、 $R^{7a}$ 、 $R^{21a}$ 及び $R^{22a}$ はそれぞれ前記と同義である)を形成する化合物(Y)は、製造法6の工程6-2に準じた方法によって、化合物(W)を還元剤の存在下、化合物(IX)と反応させることによって得ることができる。

#### 工程 6 - 5

$R^{4a}$ 及び $R^{5f}$ が水素であり、 $R^{6e}$ が $NR^{82a}R^{83a}$ (式中、 $R^{82a}$ 及び $R^{83a}$ はそれぞれ前記と同義である)である化合物(Y)は、製造法6の工程6-2に準じた方法によって、エストロンを還元剤の存在下、 $HNR^{82a}R^{83a}$ (式中、 $R^{82a}$ 及び $R^{83a}$ はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物(X)と反応させることによって得ることができる。

#### 工程 6 - 6

化合物(I f)は、製造法1の工程1-3に準じた方法によって、化合物(Y)を塩基の存在下または非存在下、化合物(IV)と反応させることにより得ることができる。

#### 製造法 7

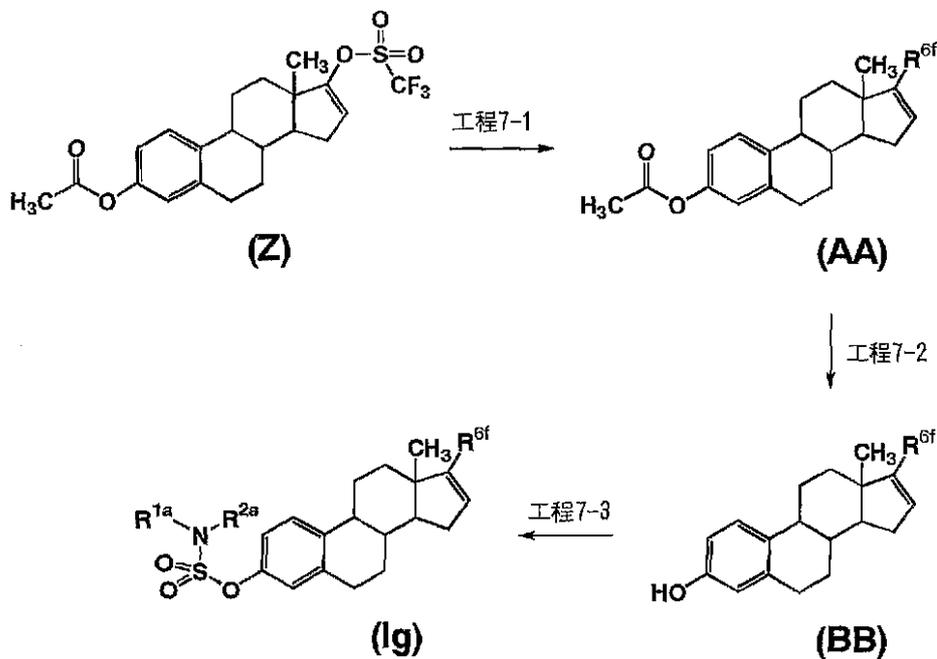
化合物(I g)は、エストロン3-アセテートより公知の方法〔テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)、26巻、1109ページ(1985年)、テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)、33巻、3939ページ(1992年)等〕に準じて得られる化合物(Z)より、次の反応工程に従い得ることができる。

10

20

30

40



10

(式中、 $R^{1a}$  及び  $R^{2a}$  はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{6f}$  は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)

#### 工程 7 - 1

化合物 (AA) は、化合物 (Z) をパラジウム触媒の存在下、目的とする官能基を有するホウ素化合物またはスズ化合物と反応させることによって得ることができる。

溶媒としては、1, 4 - ジオキサン、THF、DMF、エーテル、ジメチルスルホキシド (DMSO)、トルエン、水、メタノール、ジメトキシエタン等が、単独もしくは混合して用いられる。

パラジウム触媒としては、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]、ジクロロビス[1, 1 - ビス(ジフェニルホスファニル)フェロセン]パラジウム (II) [PdCl<sub>2</sub>(dppf)]、パラジウムアセテート (II) [Pd(OAc)<sub>2</sub>] 等が用いられる。また、0.1 当量以上、好ましくは 0.5 ~ 5 当量の塩基の存在下反応を行うこともでき、塩基としては水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化バリウム、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン等が用いられる。

パラジウム触媒は、化合物 (Z) に対して 0.001 当量以上、好ましくは 0.005 ~ 1 当量用いられ、ホウ素化合物またはスズ化合物は、化合物 (Z) に対して 0.1 当量以上、好ましくは 1 ~ 5 当量用いられる。反応は、通常 - 78 ~ 180、好ましくは 0 ~ 120 で行われ、10 分 ~ 72 時間で終了する。

また、上記のカップリング反応により、化合物 (Z) を、1 段階で化合物 (BB) に変換することもできる。

#### 工程 7 - 2

化合物 (BB) は、製造法 1 の工程 1 - 2 b に準じた方法によって、化合物 (AA) を酸または塩基で処理することにより得ることができる。

#### 工程 7 - 3

化合物 (Ig) は、製造法 1 の工程 1 - 3 に準じた方法によって、化合物 (BB) を塩基の存在下または非存在下、化合物 (IV) と反応させることにより得ることができる。

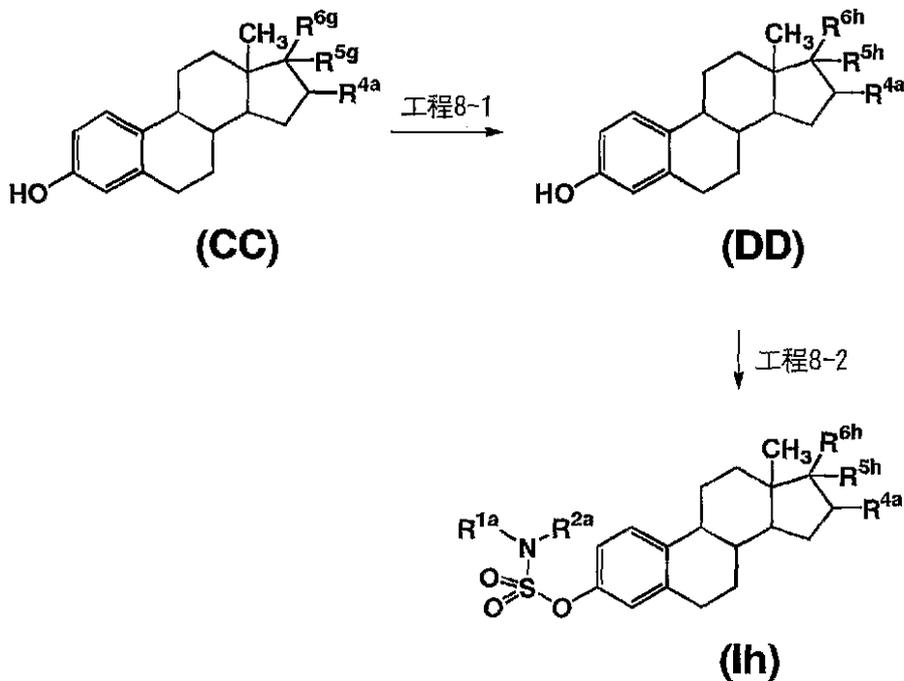
#### 製造法 8

化合物 (Ih) は、製造法 1 の工程 1 - 1 a または工程 1 - 1 b に準じた方法によって、化合物 (C)、化合物 (M) または化合物 (G) の 3 位脱保護体をアミド化することによって得られる化合物 (CC) より、次の反応工程に従い得ることができる。

20

30

40



10

[ 式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$  及び  $R^{4a}$  はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{5g}$  は水素を表すか、 $R^{4a}$  と一体となって結合を形成するか、 $R^{6g}$  と一体となって  $=CR^{7a}CONH_2$  (式中、 $R^{7a}$  は前記と同義である) を形成し、 $R^{6g}$  は  $CONH_2$  または  $CHR^{30a}CONH_2$  (式中、 $R^{30a}$  は前記と同義である) を表すか、 $R^{5g}$  と一体となって  $=CR^{7a}CONH_2$  (式中、 $R^{7a}$  は前記と同義である) を形成し、 $R^{5h}$  は水素を表すか、 $R^{4a}$  と一体となって結合を形成するか、 $R^{6h}$  と一体となって  $=CR^{7a}R^{8c}$  (式中、 $R^{7a}$  は前記と同義であり、 $R^{8c}$  は置換もしくは非置換の 2 - オキサゾリルを表す) を形成し、 $R^{6h}$  は置換もしくは非置換の 2 - オキサゾリルまたは  $CHR^{30a}R^{31c}$  (式中、 $R^{30a}$  は前記と同義であり、 $R^{31c}$  は置換もしくは非置換の 2 - オキサゾリルを表す) を表すか、 $R^{5h}$  と一体となって  $=CR^{7a}R^{8c}$  (式中、 $R^{7a}$  及び  $R^{8c}$  はそれぞれ前記と同義である) を形成する ]

20

#### 工程 8 - 1

化合物 (DD) は、化合物 (CC) を、目的とする官能基を有する - ハロケトンまたは - ハロアルデヒド (該ハロゲンはヨウ素原子、臭素原子または塩素原子である) と反応させることによって得ることができる。

30

溶媒としては、THF、メタノール、エタノール、水、アセトン、DMF、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、DMSO 等が、単独もしくは混合して用いられる。

- ハロケトンまたは - ハロアルデヒドは、化合物 (CC) に対して 0.1 当量以上、好ましくは 1 ~ 20 当量用いられ、反応は、通常 - 20 ~ 180、好ましくは 40 ~ 120 で行われ、5 分 ~ 48 時間で終了する。

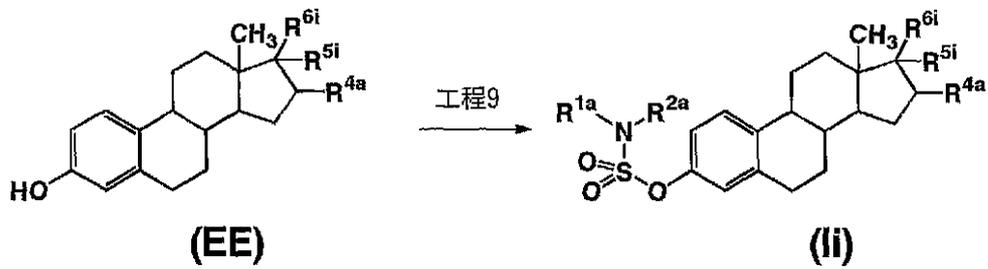
#### 工程 8 - 2

化合物 (Ih) は、製造法 1 の工程 1 - 3 に準じた方法によって、化合物 (DD) を塩基の存在下または非存在下、化合物 (IV) と反応させることにより得ることができる。

40

#### 製造法 9

化合物 (Ii) は、化合物 (EE) をスルファモイル化することによって得ることができる。



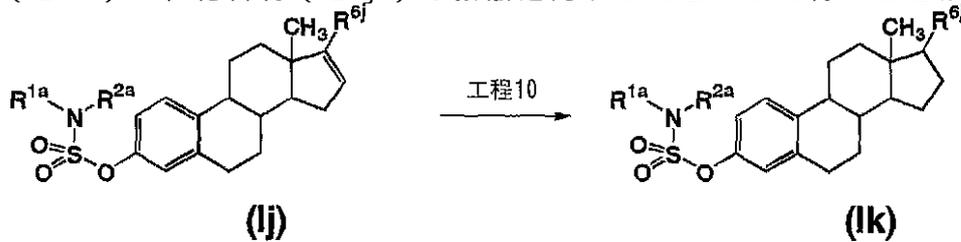
(式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$  及び  $R^{4a}$  はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{5i}$  及び  $R^{6i}$  はそれぞれ前記の  $R^5$  及び  $R^6$  と同義である)

工程 9

化合物 (II) は、製造法 1 の工程 1 - 3 に準じた方法によって、化合物 (EE) を塩基の存在下または非存在下、化合物 (IV) と反応させることにより得ることができる。

製造法 10

化合物 (Ik) は、化合物 (Ij) を接触還元することによって得ることができる。

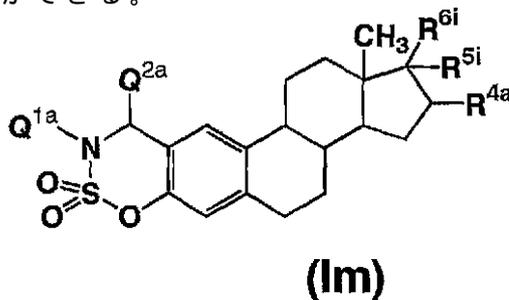


[ 式中、 $R^{1a}$  及び  $R^{2a}$  はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{6j}$  はシアノ、 $CHR^{30a}$ 、 $R^{31d}$  ( 式中、 $R^{30a}$  は前記と同義であり、 $R^{31d}$  は前記の  $R^{31}$  と同義である )、 $COR^{53e}$  ( 式中、 $R^{53e}$  は前記の  $R^{53}$  と同義である )、 $CSR^{63a}$  ( 式中、 $R^{63a}$  は前記の  $R^{63}$  と同義である )、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $CR^{71a}R^{72a}$  ( OH ) ( 式中、 $R^{71a}$  及び  $R^{72a}$  はそれぞれ前記と同義である ) または  $CHR^{73a}R^{74c}$  ( 式中、 $R^{73a}$  は前記と同義であり、 $R^{74c}$  は前記の  $R^{74}$  と同義である ) を表す ]

工程 10

化合物 (Ik) は、製造法 3 の工程 3 - 1 に準じた方法によって、化合物 (Ij) を接触還元することにより得ることができる。

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  が一体となって形成されるオキサチアジンジオキシド環またはジヒドロオキサチアジンジオキシド環を有する化合物 (Im) のオキサチアジンジオキシド環またはジヒドロオキサチアジンジオキシド環の構築は、公知の方法 ( WO 98 / 32763 等 ) に準じて行うことができる。



( 式中、 $R^{4a}$ 、 $R^{5i}$  及び  $R^{6i}$  はそれぞれ前記と同義であり、 $Q^{1a}$  及び  $Q^{2a}$  はそれぞれ前記の  $Q^1$  及び  $Q^2$  と同義である )

化合物 (I) の製造において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  の官能基の変換は、上記工程以外にも公知の方法 [ 例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ ( Comprehensive Organic Transformations )、R・C・ラロック ( Larock ) 著、( 1989 年 ) ] によっても行うことができる。

10

20

30

40

50

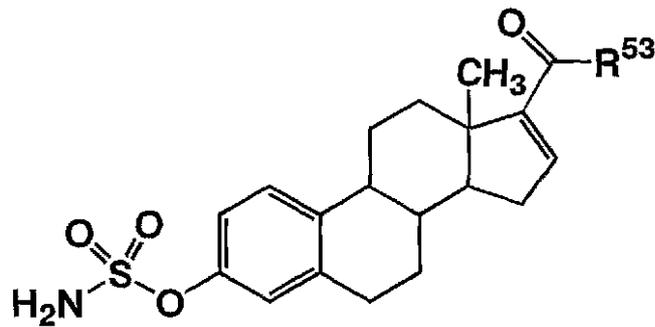
上記製造法における中間体及び目的の化合物の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせる行うことができる。また、中間体においては、精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物(I)の塩を取得したい場合には、化合物(I)の塩が得られるときはそのまま精製すればよく、また遊離の形で得られるときは適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加え塩を形成させればよい。

また、本発明のステロイドスルファターゼ阻害剤の有効成分である化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に用いられる。

化合物(I)の具体例を第1表～第5表に示す。

第1表(1) 化合物(I)の具体例



化合物番号	R <sup>53</sup>	化合物番号	R <sup>53</sup>
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

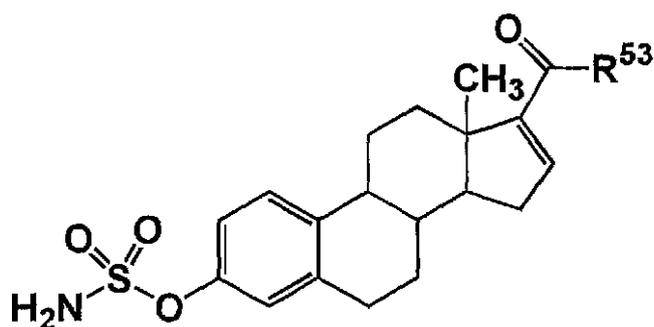
10

20

30

40

## 第1表(2) 化合物(I)の具体例



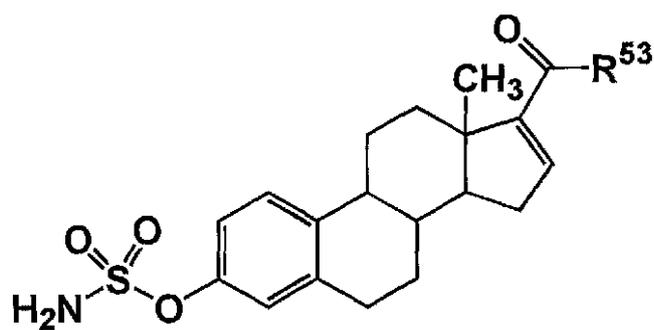
10

化合物番号	$R^{53}$	化合物番号	$R^{53}$
15		23	
16		24	
17		25	
18		26	
19		27	
20		28	
21		29	
22		30	

20

30

## 第1表(3) 化合物(I)の具体例



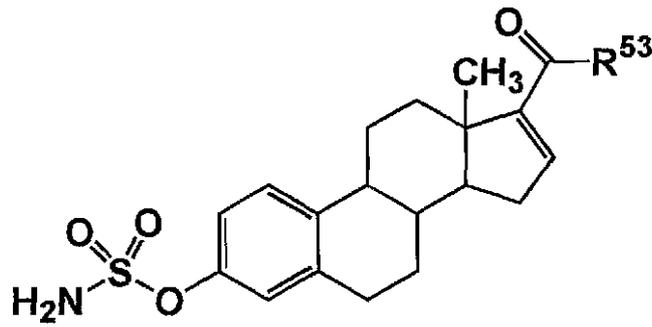
10

化合物番号	R <sup>53</sup>	化合物番号	R <sup>53</sup>
31		38	
32		39	
33		40	
34		41	
35		42	
36		43	
37		44	

20

30

## 第1表(4) 化合物(I)の具体例



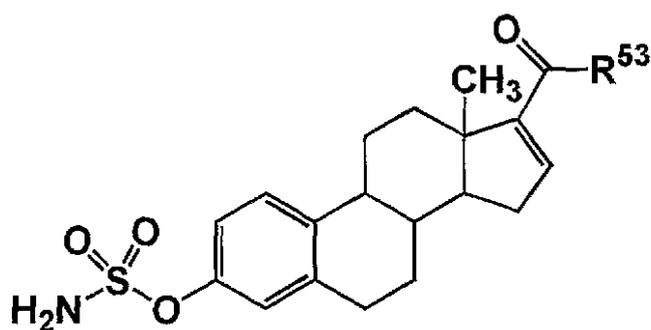
10

化合物番号	R <sup>53</sup>	化合物番号	R <sup>53</sup>
45		52	
46		53	
47		54	
48		55	
49		56	
50		57	
51		58	

20

30

## 第1表(5) 化合物(I)の具体例



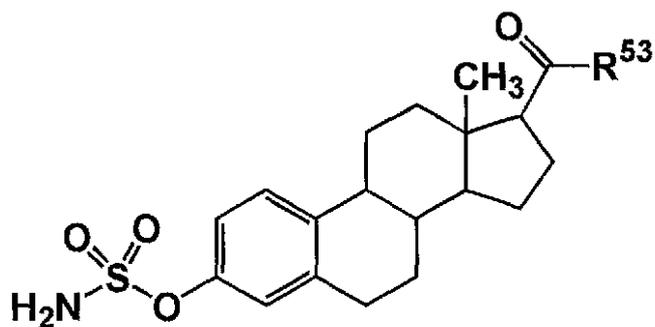
10

化合物番号	$\text{R}^{53}$	化合物番号	$\text{R}^{53}$
59		67	
60		68	
61		69	
62		70	
63		71	
64		72	
65			
66			

20

30

## 第2表 化合物 (I) の具体例

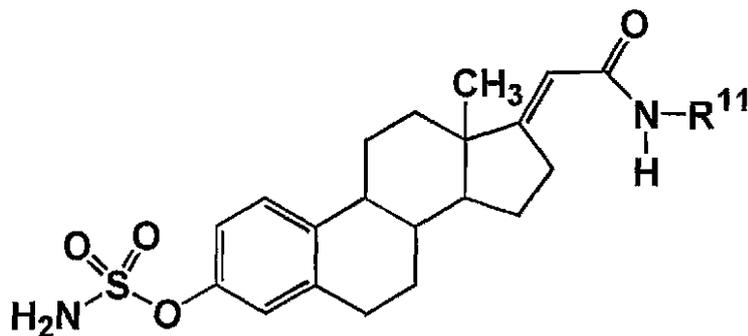


10

化合物番号	R <sup>53</sup>	化合物番号	R <sup>53</sup>
73		77	
74		78	
75		79	
76		80	

20

## 第3表 化合物 (I) の具体例

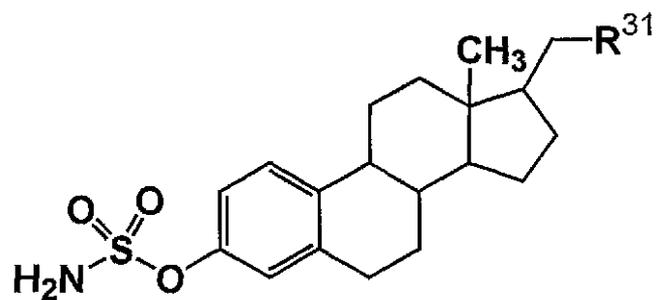


30

化合物番号	R <sup>11</sup>
81	

40

## 第4表 化合物(I)の具体例

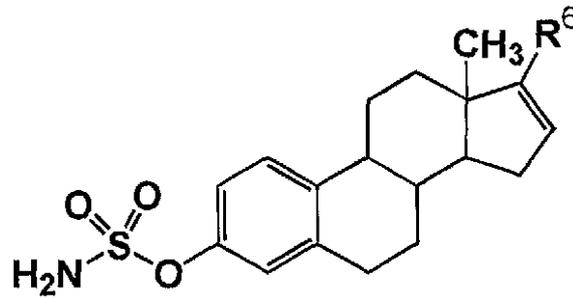


10

化合物番号	$\text{R}^{31}$	化合物番号	$\text{R}^{31}$
82	$\text{CO}_2\text{H}$	86	
83	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	87	
84		88	
85			

20

## 第5表 化合物 (I) の具体例



化合物番号	R <sup>6</sup>	化合物番号	R <sup>6</sup>
89		93	
90		94	
91		95	
92			

次に、代表的な化合物 (I) の薬理活性について試験例で説明する。

試験例 1 エストロンスルファターゼ (ステロイドスルファターゼ) 阻害試験 (A法)

[6, 7-<sup>3</sup>H]エストロンスルフェート (estrone sulfate、最終濃度、6.67 μmol/L; 0.025 μCi/tube)、組み換えヒトエストロンスルファターゼ (recombinant human estrone sulfatase、33 ng/tube) 及び各試験濃度のエストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン誘導体 (該エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン誘導体は、0.003 mLのDMSOに溶解した) を、0.25 mol/Lのシュクロース (sucrose) 及び0.04 mol/Lのニコチンアミド (nicotinamide) を含むリン酸緩衝液 (pH 7.5) (最終体積、0.15 mL) に添加し、37 °Cで30分間酵素反応を行った。組み換えヒトエストロンスルファターゼはヒトエストロンスルファターゼ遺伝子をCHO (Chinese Hamster Ovary) 細胞に移入し、発現させたものを部分精製して用いた。酵素反応終了後、トルエン (0.5 mL) を加え攪拌し、9000回転で5

10

20

30

40

50

分間遠心分離を行った。トルエン抽出層を分離し、液体シンチレーションカウンターを用い、生成した $[^3\text{H}]$ -エストロンの放射活性を測定した。測定はデュプリケート (duplicate) で一度で行い、アッセイ内変動は10%以下であった。試験化合物の非存在下における酵素反応も同時に行った。試験化合物の各濃度におけるエストロンスルファターゼ阻害活性を以下の式により算出した。

A : 試験化合物の存在下における $[^3\text{H}]$ -エストロンの生成量

B : 試験化合物の非存在下における $[^3\text{H}]$ -エストロンの生成量

C : 組み換えヒトエストロンスルファターゼ及び試験化合物の非存在下における $[^3\text{H}]$ -エストロンの生成量

$$\text{エストロンスルファターゼ阻害活性 (\%)} = 100 - \{100X [(A-C) / (B-C)]\}$$

10

エストラ-1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体のエストロンスルファターゼ阻害活性は、試験化合物を添加しない場合と比較してエストロンスルファターゼ活性が半分になるような誘導体の濃度 (IC<sub>50</sub>) で表すことができる。

試験例 2 エストロンスルファターゼ (ステロイドスルファターゼ) 阻害試験 (B法)

4 - メチルアンベリフェリルスルフェート (4 - methylumbelliferyl sulfate、最終濃度、0.3 mmol/L)、組み換えヒトエストロンスルファターゼ (recombinant human estrone sulfatase、7.8 ng/well) 及び各試験濃度のエストラ-1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体 (該エストラ-1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体は、0.001 mL の DMSO に溶解した) を、0.28 mol/L のシュクロース (sucrose) 及び 0.04 mol/L のニコチンアミド (nicotinamide) を含むリン酸緩衝液 (pH 7.5) (最終体積、0.1 mL) に添加し、37 °C で1時間酵素反応を行った。組み換えヒトエストロンスルファターゼはヒトエストロンスルファターゼ遺伝子を CHO (Chinese Hamster Ovary) 細胞に移入し、発現させたものを部分精製して用いた。酵素反応終了後、2 mol/L グリシン - 水酸化ナトリウム水溶液 (pH 10.3) (0.13 mL) を加え攪拌し、蛍光プレートリーダー (Cyto Fluor II) を用い、生成した 4 - メチルアンベリフェロン (4 - methylumbelliferone) の蛍光強度を測定した。測定はデュプリケート (duplicate) で一度

20

30

A : 試験化合物の存在下における 4 - メチルアンベリフェロンの生成量

B : 試験化合物の非存在下における 4 - メチルアンベリフェロンの生成量

$$\text{エストロンスルファターゼ阻害活性 (\%)} = 100 - [100X (A/B)]$$

エストラ-1, 3, 5 (10) - トリエン誘導体のエストロンスルファターゼ阻害活性は、試験化合物を添加しない場合と比較してエストロンスルファターゼ活性が半分になるような誘導体の濃度 (IC<sub>50</sub>) で表すことができる。

40

試験例 1 (A法) 及び試験例 2 (B法) で得られた結果を第6表に示す。

第6表 ステロイドスルファターゼ阻害活性

化合物番号	IC <sub>50</sub> (nmol/L)	試験法	
1	4.4	A	
5	3.7	B	
7	1.0	A	
9	3.6	A	
10	5.6	A	10
14	10.0	A	
18	2.8	A	
22	9.8	A	
23	26.0	B	
29	4.5	A	
33	5.1	A	
34	10.0	A	
37	6.0	B	20
39	3.7	B	
40	9.4	A	
47	5.0	B	
49	24.2	B	
55	4.5	B	
58	11.0	B	
62	8.9	B	
69	6.0	B	30
71	17.0	B	
73	6.0	A	
76	15.5	A	
81	6.2	A	
83	12.0	B	
85	10.3	B	
88	11.0	B	
90	12.0	B	40
91	13.0	B	
92	21.0	B	

第6表によれば、化合物(I)は、ステロイドスルファターゼ阻害作用を示し、ステロイドホルモン依存性疾病の治療剤または予防薬として有用である。

化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として経口的または非経口的に投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、注射剤等が挙げられる。

上記剤形の製剤化には、通常知られた方法が適用され、例えば得られる製剤は各種の賦形剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤、懸濁化剤、等張化剤、乳化剤または吸収促進剤等を含有し

ていてもよい。

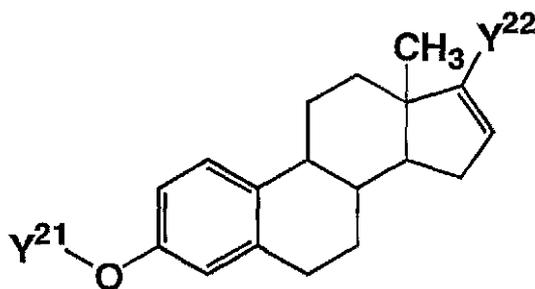
医薬組成物に使用される担体としては、例えば水、注射用蒸留水、生理食塩水、グルコース、フラクトース、白糖、マンニット、ラクトース、澱粉、コーン・スターチ、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステルまたはグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられ、これらは製剤の種類に応じて適宜選択される。

上記目的のために用いる化合物 ( I ) の投与量及び投与回数は、目的とする治療効果または予防効果、投与方法、治療期間、年齢、体重等により異なるが、経口投与もしくは非経口的投与 ( 例えば、注射等 ) により、通常成人 1 日当り  $0.01 \sim 20 \text{ mg / kg}$ 、1 日 1 回もしくは数回である。

10

実施例で用いられる化合物 B 1 ~ 化合物 B 2 3 の構造を第 7 表、第 8 表、第 9 表及び第 10 表に示す。

## 第7表



10

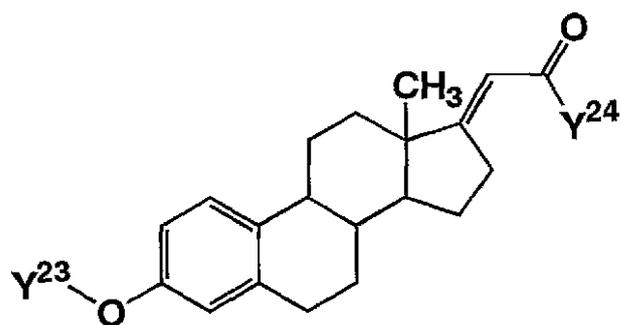
化合物番号	Y <sup>21</sup>	Y <sup>22</sup>
B 1	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
B 2	COCH <sub>3</sub>	OSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
B 3	COCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
B 4	CH <sub>3</sub>	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> H
B 5	H	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> H
B 6	COCH <sub>3</sub>	
B 7	COCH <sub>3</sub>	
B 8	CH <sub>3</sub>	
B 9	CH <sub>3</sub>	
B 10	COCH <sub>3</sub>	
B 11	COCH <sub>3</sub>	

20

30

40

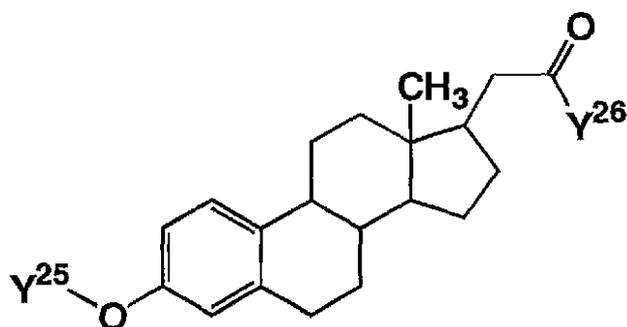
第8表



10

化合物番号	Y <sup>23</sup>	Y <sup>24</sup>
B 1 2	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
B 1 3	CH <sub>3</sub>	OH
B 1 4	CH <sub>3</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

第9表

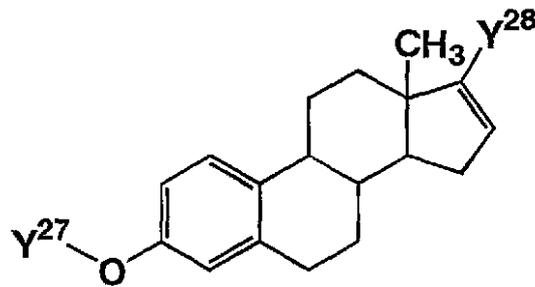


20

化合物番号	Y <sup>25</sup>	Y <sup>26</sup>
B 1 5	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
B 1 6	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
B 1 7	H	OH

30

## 第10表



化合物番号	Y <sup>27</sup>	Y <sup>28</sup>
B18	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CN
B19	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CHO
B20	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
B21	COCH <sub>3</sub>	
B22	H	CONH <sub>2</sub>
B23	COCH <sub>3</sub>	

10

20

30

## 発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例を記す。実施例中で用いられている<sup>1</sup>H-NMRは270MHzで測定されたものであり、各シグナルの値の後の括弧内に、観測された多重度、結合定数(単位、Hz)、プロトン数を順に示す。

## 実施例1(化合物1)

## 工程1-1

テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)、26巻、1109ページ(1985年)に記載の方法に従って得られる3-メトキシエストラ-1,3,5(10),16-テトラエン17-カルボン酸(化合物B1,400mg,1.28mmol)をジクロロメタン(8mL)に懸濁し、氷冷下、塩化オキザリル(0.437mL,5.12mmol)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた化合物B1の酸塩化物をジクロロメタン(8mL)に溶解し、ピロリジン(0.428mL,5.15mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に1mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られたアミド体をジクロロメタン(10mL)に溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素(2.6mL,2.6mmol,1.0mol/Lのジクロロメタン溶液)を加え、同温度で2時間攪拌した後、室温に昇温し、さらに1時間攪拌し

40

50

た。反応液にメタノール(10 mL)を加え、室温で12時間攪拌した後、水を加え、クロロホルム及びメタノールの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、化合物1の脱スルファモイル体(728 mg)を粗精製物として得た。

E S I - M S  $m/z$ : 352 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - N M R (D M S O - d<sub>6</sub>) (ppm): 0.97 (s, 3H), 1.20 - 1.60 (m, 6H), 1.66 - 2.36 (m, 9H), 2.68 - 2.80 (m, 2H), 3.20 - 3.50 (m, 4H), 6.01 - 6.07 (m, 1H), 6.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 2.6, 8.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H).

10

#### 工程1-2

工程1-1で得られた化合物1の脱スルファモイル体(582 mg)をジクロロメタン(8 mL)に溶解し、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン(430 mg, 2.09 mmol)及び塩化スルファモイル(518 mg, 4.48 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50:1)で精製し、次いでエタノール及びn-キサンの混合溶媒から再結晶し、化合物1(188 mg, 3段階で収率43%)を得た。

E S I - M S  $m/z$ : 431 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - N M R (D M S O - d<sub>6</sub>) (ppm): 0.98 (s, 3H), 1.30 - 1.65 (m, 6H), 1.65 - 2.12 (m, 8H), 2.20 - 2.40 (m, 2H), 2.80 - 2.90 (m, 3H), 3.20 - 3.52 (m, 2H), 6.06 (dd, J = 1.3, 3.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (br s, 2H).

20

#### 実施例2(化合物2)

実施例1の工程1-1に準じて、化合物B1の酸塩化物をピペリジンと反応させた後、三臭化ホウ素(1.0 mol/Lのジクロロメタン溶液)で3位を脱保護し、化合物2の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例1の工程1-2に準じて、化合物2の脱スルファモイル体を2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物2を得た。

30

E S I - M S  $m/z$ : 445 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - N M R (D M S O - d<sub>6</sub>) (ppm): 0.98 (s, 3H), 1.36 - 1.70 (m, 11H), 1.74 - 2.14 (m, 3H), 2.20 - 2.38 (m, 3H), 2.80 - 2.92 (m, 2H), 3.40 - 3.52 (m, 4H), 5.72 - 5.78 (m, 1H), 6.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (br s, 2H).

#### 実施例3(化合物3)

実施例1の工程1-1に準じて、化合物B1の酸塩化物をモルホリンと反応させた後、三臭化ホウ素(1.0 mol/Lのジクロロメタン溶液)で3位を脱保護し、化合物3の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例1の工程1-2に準じて、化合物3の脱スルファモイル体を2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物3を得た。

40

E S I - M S  $m/z$ : 447 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - N M R (D M S O - d<sub>6</sub>) (ppm): 0.98 (s, 3H), 1.30 - 1.70 (m, 5H), 1.72 - 2.16 (m, 3H), 2.20 - 2.40 (m, 3H), 2.80 - 2.90 (m, 2H), 3.42 - 3.60 (m, 8H), 5.78 - 5.83 (m, 1H), 6.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H).

#### 実施例4(化合物4)

50

## 工程 4 - 1

エストロン アセテート (23.0 g, 73.7 mmol) をジクロロメタン (70 mL) に溶解し、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン (16.6 g, 81.0 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (12.7 mL, 77.4 mmol) を加え、室温で11時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、化合物 B 2 (28.2 g, 収率 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 1.00 (s, 3H), 1.36 - 1.70 (m, 5H), 1.75 - 1.98 (m, 3H), 2.05 - 2.20 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.26 - 2.42 (m, 2H), 2.84 - 2.96 (m, 2H), 5.62 (dd, J = 1.3, 3.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.3, 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H) .

## 工程 4 - 2

化合物 B 2 (23.0 g, 73.7 mmol) を DMF (100 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (989 mg, 3.77 mmol)、トリエチルアミン (35.0 mL, 252 mmol)、ギ酸 (7.13 mL, 189 mmol) 及び酢酸パラジウム (II) (423 mg, 1.89 mmol) を加え、一酸化炭素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液に1 mol/L 塩酸及び水を加え、生じた沈殿をろ過し、得られた沈殿をクロロホルムに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルム及びヘキサンの混合溶媒から再結晶し、化合物 B 3 (15.3 g, 収率 72%) を得た。

ESI-MS m/z : 341 [M+H]<sup>+</sup> ;  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 0.96 (s, 3H), 1.35 - 1.80 (m, 5H), 1.86 - 2.22 (m, 2H), 2.24 - 2.50 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.80 - 2.98 (m, 2H), 6.80 (br s, 1H), 6.84 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (br s, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H) .

## 工程 4 - 3

化合物 B 3 (250 mg, 0.734 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、氷冷下、塩化オキザリル (0.263 mL, 3.01 mmol) を加え、同温度で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた化合物 B 3 の酸塩化物をジクロロメタン (5.0 mL) に溶解し、氷冷下、1-メチルピペラジン (0.245 mL, 2.21 mmol) を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液に1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られたアミド体をメタノール (3.0 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (0.300 mL, 28% メタノール溶液) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアセトニトリルから再結晶し、化合物 4 の脱スルファモイル体 (159 mg, 収率 57%) を得た。

ESI-MS m/z : 381 [M+H]<sup>+</sup> ;  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.98 (s, 3H), 1.32 - 1.68 (m, 5H), 1.82 (m, 2H), 2.02 - 2.39 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.61 - 2.87 (m, 6H), 3.64 (m, 4H), 5.85 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H) .

## 工程 4 - 4

実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 4 の脱スルファモイル体を塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 4 を得た。

ESI-MS m/z : 460 [M+H]<sup>+</sup> ;  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) : 0.98 (s, 3H), 1.32 - 1.68 (m, 5H), 1.82 (m, 2H), 2.02 - 2.39 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.61 - 2.87 (m, 6H), 3.64 (m, 4H), 5.85 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H) .

m) : 0.99 (s, 3H), 1.32 - 1.68 (m, 5H), 1.80 - 2.00 (m, 2H), 2.04 - 2.38 (m, 11H), 2.86 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 5.78 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (br, 2H).

#### 実施例 5 (化合物 5)

##### 工程 5 - 1

実施例 4 の工程 4 - 3 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物を 1 - (2 - ピリジル) ピペラジンと反応させた後、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液) で 3 位を脱保護し、化合物 5 の脱スルファモイル体を得た。

##### 工程 5 - 2

化合物 5 の脱スルファモイル体 (163 mg, 0.378 mmol) を無水 DMF (2.0 mL) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (45 mg, 1.1 mmol, 60% 油性) を加え、同温度で 30 分間攪拌した。反応液に塩化スルファモイル (175 mg, 1.51 mmol) を加え、さらに室温で 4 時間攪拌した後、水を加え、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で中和した。生じた沈殿をろ過し、水で洗浄した後、メタノールに溶解し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 15 : 1) で精製し、化合物 5 (42 mg, 収率 22%) を得た。

ESI - MS m/z : 523 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 1.02 (s, 3H), 1.36 - 1.74 (m, 5H), 1.89 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.23 - 2.42 (m, 3H), 2.88 (m, 2H), 3.47 - 3.60 (m, 4H), 3.61 - 3.72 (m, 4H), 5.91 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 5.0, 6.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.93 (br, 2H), 8.13 (m, 1H).

#### 実施例 6 (化合物 6)

##### 工程 6 - 1

実施例 4 の工程 4 - 3 で得られる化合物 B 3 の酸塩化物をジクロロメタン (5.0 mL) に溶解し、氷冷下、1 - (2 - ピリミジニル) ピペラジン 2 塩酸塩 (524 mg, 2.21 mmol) 及びトリエチルアミン (0.616 mL, 4.42 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られたアミド体をメタノール (5.0 mL) に溶解し、室温でナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液) (0.500 mL) を加え、30 分間攪拌した。実施例 4 の工程 4 - 3 に準じて、後処理し、化合物 6 の脱スルファモイル体 (349 mg, 定量的) を得た。

##### 工程 6 - 2

実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 6 の脱スルファモイル体を塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 6 を得た。

ESI - MS m/z : 524 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 1.01 (s, 3H), 1.40 - 1.75 (m, 5H), 1.88 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.27 - 2.40 (m, 3H), 2.86 (m, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 6.67 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (br, 2H), 8.38 (d, J = 5.0 Hz, 2H).

#### 実施例 7 (化合物 7)

実施例 1 の工程 1 - 1 に準じて、化合物 B 1 の酸塩化物をシクロペンチルアミンと反応させた後、三臭化ホウ素 (1.0 mol/L のジクロロメタン溶液) で 3 位を脱保護し、化合物 7 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 7

10

20

30

40

50

の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物7を得た。

F A B - M S m / z : 4 4 5 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 1 ( s , 3 H ) , 1 . 3 0 - 1 . 7 2 ( m , 1 1 H ) , 1 . 7 2 - 1 . 9 4 ( m , 3 H ) , 2 . 0 4 ( m , 1 H ) , 2 . 1 5 - 2 . 4 2 ( m , 4 H ) , 2 . 8 5 ( m , 2 H ) , 4 . 0 6 ( m , 1 H ) , 6 . 3 6 ( s , 1 H ) , 6 . 9 7 ( s , 1 H ) , 7 . 0 1 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 7 . 3 3 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 7 . 6 0 ( d , J = 7 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 8 8 ( s , 2 H ) .

実施例8 (化合物8)

実施例1の工程1-1に準じて、化合物B1の酸塩化物をシクロプロピルアミンと反応させた後、三臭化ホウ素(1.0 mol/Lのジクロロメタン溶液)で3位を脱保護し、化合物8の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例5の工程5-2に準じて、化合物8の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物8を得た。

F A B - M S m / z : 4 1 7 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 4 5 ( m , 2 H ) , 0 . 6 1 ( m , 2 H ) , 0 . 9 1 ( s , 3 H ) , 1 . 3 0 - 1 . 6 1 ( m , 5 H ) , 1 . 8 8 ( m , 1 H ) , 2 . 0 4 ( m , 1 H ) , 2 . 1 5 - 2 . 4 2 ( m , 4 H ) , 2 . 6 7 ( m , 1 H ) , 2 . 8 5 ( m , 2 H ) , 6 . 3 4 ( s , 1 H ) , 6 . 9 7 ( d , J = 2 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 0 1 ( d d , J = 2 . 5 , 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 3 3 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 7 8 ( d , J = 4 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 8 8 ( s , 2 H ) .

実施例9 (化合物9)

実施例1の工程1-1に準じて、化合物B1の酸塩化物をシクロプロパンメチルアミンと反応させた後、三臭化ホウ素(1.0 mol/Lのジクロロメタン溶液)で3位を脱保護し、化合物9の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例5の工程5-2に準じて、化合物9の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物9を得た。

F A B - M S m / z : 4 3 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 1 6 ( m , 2 H ) , 0 . 3 8 ( m , 2 H ) , 0 . 9 2 ( s , 3 H ) , 0 . 9 3 ( s , 1 H ) , 1 . 3 2 - 1 . 6 3 ( m , 5 H ) , 1 . 8 8 ( m , 1 H ) , 2 . 0 5 ( m , 1 H ) , 2 . 1 8 - 2 . 4 0 ( m , 4 H ) , 2 . 8 6 ( m , 2 H ) , 2 . 9 9 ( t , J = 6 . 2 H z , 2 H ) , 6 . 3 8 ( s , 1 H ) , 6 . 9 7 ( d , J = 2 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 0 2 ( d d , J = 2 . 3 , 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 3 3 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 8 1 ( d , J = 5 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 8 8 ( s , 2 H ) .

実施例10 (化合物10)

実施例1の工程1-1に準じて、化合物B1の酸塩化物をアリルアミンと反応させた後、三臭化ホウ素(1.0 mol/Lのジクロロメタン溶液)で3位を脱保護し、化合物10の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例5の工程5-2に準じて、化合物10の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物10を得た。

F A B - M S m / z : 4 1 7 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 2 ( s , 3 H ) , 1 . 3 1 - 1 . 6 4 ( m , 5 H ) , 1 . 8 8 ( m , 1 H ) , 2 . 0 6 ( m , 1 H ) , 2 . 1 7 - 2 . 4 3 ( m , 4 H ) , 2 . 8 6 ( m , 2 H ) , 3 . 7 3 ( m , 2 H ) , 5 . 0 0 - 5 . 1 6 ( m , 2 H ) , 5 . 8 2 ( m , 1 H ) , 6 . 4 3 ( s , 1 H ) , 6 . 9 7 ( d , J = 2 . 7 H z , 1 H ) , 7 . 0 1 ( d d , J = 2 . 7 , 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 3 3 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 8 8 ( s , 2 H ) , 7 . 9 4 ( t , J = 5 . 8 H z , 1 H ) .

実施例11 (化合物11)

実施例1の工程1-1に準じて、化合物B1の酸塩化物をプロパルギルアミンと反応させた後、三臭化ホウ素(1.0 mol/Lのジクロロメタン溶液)で3位を脱保護し、化合

物 1 1 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 1 1 の脱スルファモイル体を 2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 1 1 を得た。

F A B - M S m / z : 4 1 5 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 1 ( s , 3 H ) , 1 . 3 2 - 1 . 6 3 ( m , 5 H ) , 1 . 8 8 ( m , 1 H ) , 2 . 0 6 ( m , 1 H ) , 2 . 1 8 - 2 . 4 3 ( m , 5 H ) , 2 . 8 6 ( m , 2 H ) , 3 . 8 9 ( d d , J = 2 . 5 , 5 . 8 H z , 2 H ) , 6 . 4 5 ( s , 1 H ) , 6 . 9 7 ( d , J = 2 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 0 2 ( d d , J = 2 . 6 , 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 3 3 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 8 8 ( s , 2 H ) , 8 . 2 1 ( t , J = 5 . 6 H z , 1 H ) .

10

実施例 1 2 ( 化合物 1 2 )

実施例 6 の工程 6 - 1 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物 ( 該化合物 B 3 の酸塩化物は実施例 4 の工程 4 - 3 で得られる ) をトリエチルアミンの存在下、アミノアセトニトリル硫酸塩と反応させた後、ナトリウムメトキシド ( 2 8 % メタノール溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 1 2 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 1 2 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 1 2 を得た。

E S I - M S m / z : 4 1 6 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( C D <sub>3</sub> O D ) ( p p m ) : 0 . 9 2 ( s , 3 H ) , 1 . 3 3 - 1 . 6 0 ( m , 5 H ) , 1 . 8 7 ( m , 1 H ) , 2 . 0 6 ( m , 1 H ) , 2 . 2 4 - 2 . 3 4 ( m , 4 H ) , 2 . 8 1 ( m , 2 H ) , 4 . 0 6 ( s , 2 H ) , 6 . 4 0 ( d d , J = 2 . 6 , 8 . 3 H z , 1 H ) , 6 . 9 2 ( s , 1 H ) , 6 . 9 6 ( d d , J = 2 . 6 , 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 2 2 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) .

20

実施例 1 3 ( 化合物 1 3 )

実施例 1 の工程 1 - 1 に準じて、化合物 B 1 の酸塩化物を N , N - ジメチルエチレンジアミンと反応させた後、三臭化ホウ素 ( 1 . 0 m o l / L のジクロロメタン溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 1 3 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 1 3 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 1 3 を得た。

F A B - M S m / z : 4 4 8 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( C D <sub>3</sub> O D ) ( p p m ) : 0 . 9 1 ( s , 3 H ) , 1 . 3 7 - 1 . 5 6 ( m , 5 H ) , 1 . 8 9 ( m , 1 H ) , 2 . 0 4 ( m , 1 H ) , 2 . 1 6 ( s , 6 H ) , 2 . 1 7 - 2 . 3 8 ( m , 6 H ) , 2 . 8 5 ( m , 2 H ) , 3 . 1 9 ( q , J = 6 . 6 H z , 2 H ) , 6 . 3 6 ( s , 1 H ) , 6 . 9 7 ( d , J = 2 . 4 H z , 1 H ) , 7 . 0 2 ( d d , J = 2 . 3 , 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 3 3 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 6 4 ( t , J = 6 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 8 9 ( b r , 2 H ) . 実施例 1 4 ( 化合物 1 4 )

30

工程 1 4 - 1

実施例 1 の工程 1 - 1 に準じて、化合物 B 1 ( 2 0 6 m g , 0 . 6 6 0 m m o l ) の酸塩化物を 6 - アミノカプロン酸 ( 0 . 0 7 7 m L , 0 . 8 8 m m o l ) と反応させ、化合物 B 4 ( 1 5 9 m g , 収率 5 2 % ) を得た。次いで、得られた化合物 B 4 ( 1 5 9 m g ) をジクロロメタン ( 5 m L ) に溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素 ( 2 . 0 m L , 2 . 0 m m o l , 1 . 0 m o l / L のジクロロメタン溶液 ) を加え、同温度で 2 時間攪拌した。さらに室温で 1 時間攪拌した後、反応液にメタノール ( 1 0 m L ) を加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム / メタノール = 1 0 0 : 1 2 0 : 1 4 : 1 ) で精製し、化合物 1 4 の脱スルファモイル体 ( 1 5 9 m g , 収率 5 7 % ) を得た。

40

工程 1 4 - 2

実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 1 4 の脱スルファモイル体を 2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、

50

化合物 14 を得た。

E S I - M S  $m/z$  : 505 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 90 ( s , 3 H ) , 1 . 16 - 1 . 60 ( m , 12 H ) , 1 . 80 - 2 . 10 ( m , 2 H ) , 2 . 28 ( t , J = 7 . 6 H z , 2 H ) , 2 . 12 - 2 . 40 ( m , 3 H ) , 2 . 80 - 2 . 90 ( m , 2 H ) , 3 . 06 ( d t , J = 5 . 6 , 6 . 3 H z , 2 H ) , 3 . 57 ( s , 3 H ) , 6 . 30 - 6 . 36 ( m , 1 H ) , 6 . 96 ( d , J = 2 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 00 ( d d , J = 2 . 6 , 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 32 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 72 ( b r t , J = 5 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 84 ( b r s , 2 H ) . 実施例 15 ( 化合物 15 )

工程 15 - 1

化合物 B4 ( 564 mg , 1 . 33 mmol ) をジクロロメタン ( 15 mL ) に溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素 ( 2 . 9 mL , 2 . 9 mmol , 1 . 0 mol / L のジクロロメタン溶液 ) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム及びメタノールの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム / メタノール = 15 : 1 ) で精製し、化合物 B5 ( 325 mg , 収率 59% ) を得た。

工程 15 - 2

化合物 B5 ( 160 mg , 0 . 389 mmol )、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 ( H O B t ) ( 56 mg , 0 . 39 mmol ) 及びジメチルアミン塩酸塩 ( 48 mg , 0 . 58 mmol ) を DMF ( 5 . 0 mL ) に溶解し、氷冷下、1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド ( 0 . 091 mL , 0 . 58 mmol ) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液に 1 mol / L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム / メタノール = 20 : 1 ) で精製し、化合物 15 の脱スルファモイル体 ( 167 mg , 収率 98% ) を得た。

工程 15 - 3

実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 15 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 15 を得た。

E S I - M S  $m/z$  : 518 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) ( p p m ) : 0 . 98 ( s , 3 H ) , 1 . 37 - 1 . 42 ( m , 3 H ) , 1 . 52 - 1 . 69 ( m , 8 H ) , 1 . 90 ( m , 1 H ) , 2 . 08 ( m , 1 H ) , 2 . 28 - 2 . 36 ( m , 6 H ) , 2 . 89 - 3 . 00 ( m , 8 H ) , 3 . 32 ( m , 2 H ) , 5 . 60 ( b r , 1 H ) , 5 . 81 ( b r , 1 H ) , 5 . 98 ( b r , 1 H ) , 6 . 33 ( s , 1 H ) , 7 . 05 ( s , 1 H ) , 7 . 10 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 28 ( m , 2 H ) .

実施例 16 ( 化合物 16 )

実施例 15 の工程 15 - 2 に準じて、化合物 B5 を H O B t 及び 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミドの存在下、メチルアミン塩酸塩と反応させ、化合物 16 の脱スルファモイル体を得た。次いで実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 16 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 16 を得た。

E S I - M S  $m/z$  : 504 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 91 ( s , 3 H ) , 1 . 23 ( m , 2 H ) , 1 . 42 - 1 . 51 ( m , 9 H ) , 1 . 91 ( m , 1 H ) , 2 . 01 - 2 . 06 ( m , 3 H ) , 2 . 29 - 2 . 38 ( m , 4 H ) , 2 . 55 ( d , J = 4 . 3 H z , 3 H ) , 2 . 86 ( m , 2 H ) , 3 . 07 ( m , 2 H ) , 6 . 34 ( s , 1 H ) , 6 . 97 ( s , 1 H ) , 7 . 01 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 33 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 60 - 7 . 81 ( b r , 2 H ) , 7 . 88 ( s , 2 H ) .

実施例 17 ( 化合物 17 )

10

20

30

40

50

実施例 1 の工程 1 - 1 に準じて、化合物 B 1 の酸塩化物を N - アセチルエチレンジアミンと反応させた後、三臭化ホウ素 ( 1 . 0 m o l / L のジクロロメタン溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 1 7 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 1 7 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 1 7 を得た。

F A B - M S m / z : 4 6 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 2 ( s , 3 H ) , 1 . 4 1 - 1 . 5 7 ( m , 5 H ) , 1 . 8 0 ( s , 3 H ) , 1 . 8 9 ( m , 1 H ) , 2 . 0 6 ( m , 1 H ) , 2 . 2 4 - 2 . 3 6 ( m , 4 H ) , 2 . 8 7 ( m , 2 H ) , 3 . 0 8 - 3 . 1 7 ( m , 4 H ) , 6 . 3 8 ( s , 1 H ) , 6 . 9 7 ( d , J = 2 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 0 2 ( d d , J = 2 . 6 , 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 3 3 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 7 9 ( b r , 1 H ) , 7 . 8 8 ( b r , 2 H ) .

10

実施例 1 8 ( 化合物 1 8 )

工程 1 8 - 1

化合物 B 3 ( 3 0 0 m g , 0 . 8 8 1 m m o l ) を T H F ( 4 . 5 m L ) に溶解し、1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( E D C I ) ( 3 3 8 m g , 1 . 7 6 m m o l ) 、 H O B t ( 1 2 m g , 0 . 0 8 8 m m o l ) 及び 2 - メトキシエチルアミン ( 0 . 1 5 3 m L , 1 . 7 6 m m o l ) を加え、氷冷下、4 . 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー ( クロロホルム / メタノール = 3 0 : 1 ) で精製し、化合物 B 6 ( 2 7 5 m g , 収率 7 9 % ) を得た。

20

工程 1 8 - 2

化合物 B 6 ( 2 7 5 m g , 0 . 6 9 2 m m o l ) をメタノール ( 1 1 m L ) に溶解し、炭酸カリウム ( 2 8 7 m g , 2 . 0 8 m m o l ) を加え、室温で 0 . 8 時間攪拌した。反応液に水、次いで 0 . 5 m o l / L 塩酸 ( 6 m L ) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、化合物 1 8 の脱スルファモイル体 ( 2 6 6 m g , 定量的 ) を得た。

工程 1 8 - 3

実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 1 8 の脱スルファモイル体を 2 , 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 1 8 を得た。

30

F A B - M S m / z : 4 3 5 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 1 ( s , 3 H ) , 1 . 4 4 - 1 . 5 6 ( m , 5 H ) , 1 . 9 5 ( m , 1 H ) , 2 . 0 7 ( m , 1 H ) , 2 . 3 0 ( m , 4 H ) , 2 . 8 6 ( m , 2 H ) , 3 . 2 4 ( s , 3 H ) , 3 . 3 6 ( m , 4 H ) , 6 . 3 9 ( b r s , 1 H ) , 6 . 9 7 ( d , J = 2 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 0 2 ( d d , J = 2 . 6 , 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 3 3 ( d , J = 9 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 7 8 ( t , J = 5 . 6 H z , H ) , 7 . 8 9 ( b r s , 2 H ) .

実施例 1 9 ( 化合物 1 9 )

40

実施例 1 8 の工程 1 8 - 1 に準じて、化合物 B 3 を E D C I 及び H O B t の存在下、参考例 1 で得られる 2 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) エチルアミンと反応させた後、実施例 1 8 の工程 1 8 - 2 に準じて、炭酸カリウムで 3 位を脱保護し、化合物 1 9 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 1 9 の脱スルファモイル体を 2 , 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 1 9 を得た。

F A B - M S m / z : 5 3 5 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) : 0 . 0 8 ( s , 6 H ) , 0 . 9 1 ( s , 9 H ) , 1 . 0 1 ( s , 3 H ) , 1 . 4 6 - 1 . 6 9 ( m , 5 H ) , 1 . 9 4 ( m , 1 H ) , 2 . 1 1 ( m , 1 H ) , 2 . 3 3 ( m , 4 H ) , 2 . 9 1 ( m , 2 H ) , 3 . 4 4 ( m , 2 H ) , 3 . 7 1 ( m , 2 H ) , 5 . 1 4

50

(br s, 1H), 6.12 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.37 (m, 1H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

#### 実施例 20 (化合物 20)

化合物 19 (251 mg, 0.469 mmol) を THF (3.8 mL) に溶解し、氷冷下、酢酸 (1.9 mL) 及び水 (1.9 mL) を加え、同温度で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 12 : 1) で精製し、化合物 20 (149 mg, 収率 75%) を得た。

10

FAB-MS m/z : 421 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) : 0.91 (s, 3H), 1.40 - 1.56 (m, 5H), 1.88 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.30 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 4.65 (br, 1H), 6.40 (br s, 1H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (br, 2H).

#### 実施例 21 (化合物 21)

実施例 18 の工程 18 - 1 に準じて、化合物 B3 を EDCI 及び HOBt の存在下、参考例 2 で得られる 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - ブチルアミンと反応させた後、実施例 18 の工程 18 - 2 に準じて、炭酸カリウムで 3 位を脱保護し、化合物 21 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 21 の脱スルファモイル体を 2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 21 を得た。

20

FAB-MS m/z : 563 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 0.05 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.98 (s, 3H), 1.42 - 1.60 (m, 9H), 1.92 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.29 (s, 4H), 2.89 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 5.52 (br, 2H), 5.94 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

30

#### 実施例 22 (化合物 22)

実施例 20 に準じて、化合物 21 を、酢酸及び水で処理し、化合物 22 を得た。

FAB-MS m/z : 449 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) : 0.91 (s, 3H), 1.44 - 1.56 (m, 9H), 1.88 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.24 - 2.32 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 6.35 (br s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (br, 2H).

40

#### 実施例 23 (化合物 23)

実施例 4 の工程 4 - 3 に準じて、化合物 B3 の酸塩化物を 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールでアミド化した後、実施例 18 の工程 18 - 2 に準じて、炭酸カリウムで 3 位を脱保護し、化合物 23 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 23 の脱スルファモイル体を 2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 23 を得た。

FAB-MS m/z : 449 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) : 0.92 (s, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.29 - 1.51 (m, 5H), 1.86 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.20 - 2.28 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 4.98 (t, J = 5.6 Hz, 1H),

50

6.32 (br s, 1H), 6.84 (br s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 7.01 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H).

#### 実施例 24 (化合物 24)

##### 工程 24 - 1

実施例 4 の工程 4 - 3 で得られる化合物 B 3 の酸塩化物 (1.56 mmol) を THF (40 mL) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (0.870 mL, 6.25 mmol) 及びメタノール (10 mL) に溶解したグリシンメチルエステル塩酸塩 (800 mg, 6.37 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。実施例 4 の工程 4 - 3 に準じて後処理し、化合物 B 7 (690 mg, 定量的) を得た。

10

##### 工程 24 - 2

化合物 B 7 (690 mg, 1.68 mmol) を THF (30 mL) に溶解し、氷冷下、臭化メチルマグネシウム (10 mL, 9.5 mmol, 0.95 mol/L の THF 溶液) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、有機層を 1 mol/L 塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール (20 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.0 g, 7.2 mmol) を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。実施例 18 の工程 18 - 2 に準じて後処理し、化合物 24 の脱スルファモイル体 (305 mg, 収率 49%) を得た。

##### 工程 24 - 3

実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 24 の脱スルファモイル体を 2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 24 を得た。

20

FAB-MS m/z: 449 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 0.93 (s, 3H), 1.06 (s, 6H), 1.41 - 1.54 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.29 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 3.09 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.52 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 7.01 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H).

#### 実施例 25 (化合物 25)

30

##### 工程 25 - 1

化合物 B 1 の酸塩化物 (該化合物 B 1 の酸塩化物は実施例 1 の工程 1 - 1 で得られる) を THF (5 mL) に溶解し、氷冷下、水 (2 mL) に溶解したグリシン (157 mg, 2.09 mmol) を加え、同温度で 45 分間、次いで室温で 30 分間攪拌した。実施例 4 の工程 4 - 3 に準じて後処理し、化合物 B 8 (234 mg, 収率 89%) を得た。

##### 工程 25 - 2

化合物 B 8 (207 mg, 0.560 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素 (1.7 mL, 1.7 mmol, 1.0 mol/L のジクロロメタン溶液) を加え、同温度で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルム及びメタノールの混合溶媒で抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、化合物 25 の脱スルファモイル体 (142 mg, 収率 72%) を得た。

40

##### 工程 25 - 3

実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 25 の脱スルファモイル体を 2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 25 を得た。

FAB-MS m/z: 435 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) (ppm): 1.01 (s, 3H), 1.19 - 1.66 (m, 5H), 1.92 - 2.33 (m, 6H), 2.91 (m, 2H), 4.02 (br s, 2H), 6.50 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H)

50

), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

#### 実施例 26 (化合物 26)

##### 工程 26 - 1

化合物 25 の脱スルファモイル体 (230 mg, 0.648 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、塩化オキザリル (0.300 mL, 3.44 mmol) を加え、室温で 45 分間攪拌した。反応液を濃縮した後、得られた酸塩化物をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、氷冷下、メタノール (20 mL)、トリエチルアミン (1.0 mL, 7.2 mmol) 及び 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (250 mg, 2.05 mmol) を溶解したジクロロメタン溶液 (30 mL) に加えた。同温度で 15 分間攪拌した後、さらに室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を 1 mol/L 塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、化合物 26 の脱スルファモイル体 (240 mg, 定量的) を得た。

10

##### 工程 26 - 2

実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 26 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 26 を得た。

FAB-MS m/z: 449 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 0.91 (s, 3H), 1.42 - 1.56 (m, 5H), 1.89 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.27 - 2.33 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.85 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.48 (br s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 7.01 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 8.19 (t, J = 5.9 Hz, 1H).

20

#### 実施例 27 (化合物 27)

実施例 25 の工程 25 - 1 に準じて、化合物 B1 の酸塩化物を L - アラニンと反応させた後、実施例 25 の工程 25 - 2 に準じて、三臭化ホウ素 (1.0 mol/L のジクロロメタン溶液) で 3 位を脱保護し、化合物 27 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 27 の脱スルファモイル体を 2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 27 を得た。

FAB-MS m/z: 449 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) (ppm): 1.00 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.44 - 2.67 (m, 11H), 2.90 (m, 6H), 4.50 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 7.04 (br s, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

30

#### 実施例 28 (化合物 28)

実施例 25 の工程 25 - 1 に準じて、化合物 B1 の酸塩化物を L - バリンと反応させた後、実施例 25 の工程 25 - 2 に準じて、三臭化ホウ素 (1.0 mol/L のジクロロメタン溶液) で 3 位を脱保護し、化合物 28 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 28 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 28 を得た。

40

FAB-MS m/z: 477 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) (ppm): 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.44 - 1.78 (m, 6H), 2.10 - 2.43 (m, 6H), 2.92 (m, 2H), 4.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.51 (br s, 1H), 7.02 (br s, 1H), 7.05 (dd, J = 2.6, 8.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

#### 実施例 29 (化合物 29)

実施例 24 の工程 24 - 1 に準じて、化合物 B1 の酸塩化物をトリエチルアミンの存在下、L - バリンメチルエステル塩酸塩と反応させた後、実施例 25 の工程 25 - 2 に準じて、三臭化ホウ素 (1.0 mol/L のジクロロメタン溶液) で 3 位を脱保護し、化合物 2

50

9の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例1の工程1-2に準じて、化合物29の脱スルファモイル体を2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物29を得た。

F A B - M S m / z : 491 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m )  
 : 0.93 ( d , J = 6.9 H z , 3 H ) , 0.97 ( d , J = 6.9 H z , 3 H ) , 1.  
 03 ( s , 3 H ) , 1.43 - 1.68 ( m , 7 H ) , 1.94 ( m , 1 H ) , 2.0  
 7 - 2.32 ( m , 4 H ) , 2.91 ( m , 2 H ) , 3.76 ( s , 3 H ) , 4.65 ( d d , J = 4.6 , 8.9 H z , 1 H ) , 5.01 ( s , 2 H ) , 6.19 ( d , J = 8.9 H z , 1 H ) , 6.46 ( b r s , 1 H ) , 7.05 ( b r s , 1 H ) , 7.08 ( b r d , J = 8.6 H z , 1 H ) , 7.30 ( d , J = 8.6 H z , 1 H ) .

10

実施例30(化合物30)

実施例25の工程25-1に準じて、化合物B3の酸塩化物(該化合物B3の酸塩化物は実施例4の工程4-3で得られる)を2-アミノイソ酪酸と反応させた後、実施例18の工程18-2に準じて、炭酸カリウムで3位を脱保護し、化合物30の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例1の工程1-2に準じて、化合物30の脱スルファモイル体を2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物30を得た。

F A B - M S m / z : 463 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( C D <sub>3</sub> O D ) ( p p m )  
 : 1.00 ( s , 3 H ) , 1.52 ( s , 6 H ) , 1.42 - 1.70 ( m , 5 H ) , 1.  
 90 - 2.37 ( m , 6 H ) , 2.91 ( m , 2 H ) , 6.41 ( b r s , 1 H ) ,  
 7.01 ( b r s , 1 H ) , 7.04 ( b r d , J = 8.2 H z , 1 H ) , 7.31  
 ( d , J = 8.2 H z , 1 H ) .

20

実施例31(化合物31)

実施例25の工程25-1に準じて、化合物B1の酸塩化物をL-フェニルグリシンと反応させた後、実施例25の工程25-2に準じて、三臭化ホウ素(1.0 mol/Lのジクロロメタン溶液)で3位を脱保護し、化合物31の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例5の工程5-2に準じて、化合物31の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物31を得た。

F A B - M S m / z : 511 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( C D <sub>3</sub> O D ) ( p p m )  
 : 1.04 ( s , 3 H ) , 1.47 - 1.72 ( m , 5 H ) , 1.95 - 2.40 ( m ,  
 6 H ) , 2.92 ( m , 2 H ) , 5.50 ( m , 1 H ) , 6.56 ( s , 1 H ) , 7.0  
 2 ( b r s , 1 H ) , 7.04 ( d , J = 8.5 H z , 1 H ) , 7.45 ( m , 6 H )

30

実施例32(化合物32)

実施例25の工程25-1に準じて、化合物B3の酸塩化物(該化合物B3の酸塩化物は実施例4の工程4-3で得られる)をL-プロリンと反応させた後、実施例18の工程18-2に準じて、炭酸カリウムで3位を脱保護し、化合物32の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例1の工程1-2に準じて、化合物32の脱スルファモイル体を2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物32を得た。

F A B - M S m / z : 475 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( C D <sub>3</sub> O D ) ( p p m )  
 : 1.24 ( s , 3 H ) , 1.49 - 1.68 ( m , 9 H ) , 2.01 - 2.37 ( m ,  
 6 H ) , 2.92 ( m , 2 H ) , 3.68 - 3.82 ( m , 2 H ) , 4.43 ( d , J =  
 8.6 H z , 1 H ) , 6.20 ( b r s , 1 H ) , 7.02 ( b r s , 1 H ) , 7.  
 64 ( d d , J = 2.6 , 8.6 H z , 1 H ) , 7.31 ( d , J = 8.6 H z , 1 H )

40

実施例33(化合物33)

実施例24の工程24-1に準じて、化合物B3の酸塩化物(該化合物B3の酸塩化物は実施例4の工程4-3で得られる)をトリエチルアミンの存在下、L-プロリンメチルエステル塩酸塩と反応させた後、実施例18の工程18-2に準じて、炭酸カリウムで3位

50

を脱保護し、化合物 33 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 33 の脱スルファモイル体を 2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 33 を得た。

F A B - M S m / z : 489 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) : 1.07 ( s , 3 H ) , 1.46 - 1.51 ( m , 6 H ) , 1.94 - 2.41 ( m , 9 H ) , 2.92 ( m , 2 H ) , 3.65 - 3.74 ( m , 2 H ) , 3.75 ( s , 3 H ) , 4.54 ( m , 1 H ) , 5.09 ( s , 2 H ) , 6.15 ( b r s , 1 H ) , 7.05 ( b r s , 1 H ) , 7.08 ( b r d , J = 8.6 H z , 1 H ) , 7.29 ( d , J = 8.6 H z , 1 H ) .

実施例 34 ( 化合物 34 )

実施例 1 の工程 1 - 1 に準じて、化合物 B 1 の酸塩化物をアニリンと反応させた後、三臭化ホウ素 ( 1.0 mol / L のジクロロメタン溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 34 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 34 の脱スルファモイル体を 2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 34 を得た。

E S I - M S m / z : 453 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0.99 ( s , 3 H ) , 1.40 - 1.64 ( m , 5 H ) , 1.80 - 2.46 ( m , 6 H ) , 2.82 - 2.92 ( m , 2 H ) , 6.60 - 6.68 ( m , 1 H ) , 6.92 - 7.06 ( m , 3 H ) , 7.22 - 7.38 ( m , 3 H ) , 7.62 - 7.70 ( m , 2 H ) , 7.87 ( b r s , 2 H ) , 9.69 ( s , 1 H ) .

実施例 35 ( 化合物 35 )

実施例 4 の工程 4 - 3 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物を 3 - アミノ安息香酸と反応させた後、ナトリウムメトキシド ( 28 % メタノール溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 35 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 35 の脱スルファモイル体を 2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 35 を得た。

E S I - M S m / z : 497 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) ( p p m ) : 1.01 ( s , 3 H ) , 1.42 - 1.67 ( m , 5 H ) , 1.92 ( m , 1 H ) , 2.16 ( m , 1 H ) , 2.28 - 2.44 ( m , 4 H ) , 2.89 ( m , 2 H ) , 6.72 ( s , 1 H ) , 6.99 ( s , 1 H ) , 7.03 ( m , 1 H ) , 7.32 - 7.41 ( m , 2 H ) , 7.62 ( d , J = 7.6 H z , 1 H ) , 7.82 - 7.94 ( m , 3 H ) , 8.27 ( b r , 1 H ) , 8.34 ( s , 1 H ) , 9.84 ( s , 1 H ) .

実施例 36 ( 化合物 36 )

実施例 1 の工程 1 - 1 に準じて、化合物 B 1 の酸塩化物をベンジルアミンと反応させた後、三臭化ホウ素 ( 1.0 mol / L のジクロロメタン溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 36 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 36 の脱スルファモイル体を 2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 36 を得た。

F A B - M S m / z : 467 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0.94 ( s , 3 H ) , 1.32 - 1.67 ( m , 5 H ) , 1.88 ( m , 1 H ) , 2.08 ( m , 1 H ) , 2.20 - 2.42 ( m , 4 H ) , 2.86 ( m , 2 H ) , 4.32 ( m , 2 H ) , 6.46 ( s , 1 H ) , 6.97 ( d , J = 2.3 H z , 1 H ) , 7.02 ( d d , J = 2.3 , 8.6 H z , 1 H ) , 7.19 - 7.42 ( m , 6 H ) , 7.88 ( s , 2 H ) , 8.34 ( t , J = 6.1 H z , 1 H ) .

実施例 37 ( 化合物 37 )

実施例 4 の工程 4 - 3 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物を 4 - ( アミノメチル ) 安息香酸と反応させた後、ナトリウムメトキシド ( 28 % メタノール溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 37 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 37 の脱スルファモイル体を 2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 37 を得た。

10

20

30

40

50

E S I - M S  $m/z$  : 511 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 4 ( s , 3 H ) , 1 . 4 3 - 1 . 6 2 ( m , 5 H ) , 1 . 9 1 ( m , 1 H ) , 2 . 0 8 ( m , 1 H ) , 2 . 2 9 - 2 . 4 0 ( m , 4 H ) , 2 . 8 7 ( m , 2 H ) , 4 . 3 9 ( d , J = 6 . 3 H z , 2 H ) , 6 . 4 9 ( s , 1 H ) , 6 . 9 7 ( d , J = 2 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 0 2 ( d d , J = 2 . 6 , 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 3 1 - 7 . 3 7 ( m , 3 H ) , 7 . 8 2 - 7 . 9 1 ( m , 4 H ) , 8 . 4 0 ( b r , 1 H ) .

実施例 38 ( 化合物 38 )

工程 38 - 1

化合物 B 1 の酸塩化物 ( 該化合物 B 1 の酸塩化物は実施例 1 の工程 1 - 1 で得られる ) を溶解したジクロロメタン溶液 ( 5 . 0 m L ) を、氷冷下、2 - アミノピリジン ( 266 m g , 2 . 8 3 m m o l ) を溶解したピリジン溶液 ( 5 m L ) に加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に 1 m o l / L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を 1 m o l / L 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ( クロロホルム ) で精製し、化合物 B 9 ( 305 m g , 収率 87% ) を得た。

10

工程 38 - 2

実施例 1 の工程 1 - 1 に準じて、化合物 B 9 を三臭化ホウ素 ( 1 . 0 m o l / L のジクロロメタン溶液 ) で処理し、化合物 38 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 38 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 38 を得た。

20

F A B - M S  $m/z$  : 454 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 8 ( s , 3 H ) , 1 . 3 6 - 1 . 7 0 ( m , 5 H ) , 1 . 9 1 ( m , 1 H ) , 2 . 1 3 ( m , 1 H ) , 2 . 2 2 - 2 . 4 3 ( m , 4 H ) , 2 . 8 7 ( m , 2 H ) , 6 . 8 9 ( s , 1 H ) , 6 . 9 8 ( s , 1 H ) , 7 . 0 2 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 1 0 ( d d , J = 5 . 0 , 7 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 3 4 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 7 7 ( t , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 8 9 ( s , 2 H ) , 8 . 0 9 ( d d , J = 1 . 0 , 8 . 6 H z , 1 H ) , 8 . 3 3 ( m , 1 H ) , 1 0 . 1 0 ( s , 1 H ) .

実施例 39 ( 化合物 39 )

実施例 38 の工程 38 - 1 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物 ( 該化合物 B 3 の酸塩化物は実施例 4 の工程 4 - 3 で得られる ) を 5 - アミノ - 2 - メトキシピリジンと反応させた後、実施例 4 の工程 4 - 3 に準じて、ナトリウムメトキシド ( 28% メタノール溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 39 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 39 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 39 を得た。

30

E S I - M S  $m/z$  : 484 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 1 . 0 0 ( s , 3 H ) , 1 . 4 1 - 1 . 6 2 ( m , 5 H ) , 1 . 9 1 ( m , 1 H ) , 2 . 1 7 ( m , 1 H ) , 2 . 2 4 - 2 . 4 2 ( m , 4 H ) , 2 . 8 9 ( m , 2 H ) , 3 . 8 3 ( s , 3 H ) , 6 . 6 7 ( s , 1 H ) , 6 . 8 0 ( d , J = 8 . 9 H z , 1 H ) , 7 . 0 0 ( s , 1 H ) , 7 . 0 3 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 3 5 ( d , J = 7 . 9 H z , 1 H ) , 7 . 8 8 ( b r , 2 H ) , 7 . 9 6 ( d d , J = 2 . 6 , 8 . 9 H z , 1 H ) , 8 . 4 3 ( d , J = 2 . 6 H z , 1 H ) , 9 . 7 6 ( s , 1 H ) .

40

実施例 40 ( 化合物 40 )

実施例 38 の工程 38 - 1 に準じて、化合物 B 1 の酸塩化物を 2 - アミノピラジンと反応させた後、実施例 1 の工程 1 - 1 に準じて、三臭化ホウ素 ( 1 . 0 m o l / L のジクロロメタン溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 40 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 40 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 40 を得た。

F A B - M S  $m/z$  : 455 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 9 ( s , 3 H ) , 1 . 3 7 - 1 . 7 0 ( m , 5 H ) , 1 . 9 2 ( m , 1 H ) , 2 . 0 8 - 2 . 4 3 ( m , 5 H ) , 2 . 8 8 ( m , 2 H ) , 7 . 0 0 ( m , 2 H ) , 7

50

. 0 2 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 3 5 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 8 8 ( s , 2 H ) , 8 . 3 5 ( d , J = 2 . 3 H z , 1 H ) , 8 . 4 2 ( t , J = 1 . 7 H z , 1 H ) , 9 . 3 2 ( s , 1 H ) , 1 0 . 5 2 ( s , 1 H ) .

#### 実施例 4 1 ( 化合物 4 1 )

実施例 3 8 の工程 3 8 - 1 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物 ( 該化合物 B 3 の酸塩化物は実施例 4 の工程 4 - 3 で得られる ) を 2 - アミノピリジンと反応させた後、実施例 1 8 の工程 1 8 - 2 に準じて、炭酸カリウムで 3 位を脱保護し、化合物 4 1 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 4 1 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 4 1 を得た。

F A B - M S m / z : 4 5 5 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 6 ( s , 3 H ) , 1 . 3 4 - 1 . 7 0 ( m , 5 H ) , 1 . 9 1 ( m , 1 H ) , 2 . 1 3 ( m , 1 H ) , 2 . 2 5 - 2 . 4 8 ( m , 4 H ) , 2 . 8 8 ( m , 2 H ) , 6 . 8 5 ( s , 1 H ) , 6 . 9 8 ( s , 1 H ) , 7 . 0 2 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 1 9 ( t , J = 4 . 9 H z , 1 H ) , 7 . 3 4 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 8 9 ( s , 2 H ) , 8 . 6 6 ( d , J = 4 . 9 H z , 2 H ) , 1 0 . 3 4 ( s , 1 H ) .

#### 実施例 4 2 ( 化合物 4 2 )

実施例 1 の工程 1 - 1 に準じて、化合物 B 1 の酸塩化物を、2 - ( アミノメチル ) ピリジンと反応させた後、三臭化ホウ素 ( 1 . 0 m o l / L のジクロロメタン溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 4 2 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 4 2 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 4 2 を得た。

E S I - M S m / z : 4 6 8 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 5 ( s , 3 H ) , 1 . 3 8 - 1 . 6 1 ( m , 5 H ) , 1 . 9 0 ( m , 1 H ) , 2 . 1 0 ( m , 1 H ) , 2 . 2 1 - 2 . 4 0 ( m , 4 H ) , 3 . 3 3 ( m , 2 H ) , 4 . 4 2 ( d , J = 5 . 6 H z , 2 H ) , 6 . 5 2 ( s , 1 H ) , 6 . 9 8 ( s , 1 H ) , 7 . 0 2 ( d , J = 8 . 9 H z , 1 H ) , 7 . 2 4 ( d , J = 7 . 9 H z , 2 H ) , 7 . 3 3 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 7 6 ( t , J = 7 . 9 H z , 1 H ) , 7 . 8 8 ( b r , 2 H ) , 8 . 3 9 ( b r , 1 H ) , 8 . 4 9 ( d , J = 3 . 3 H z , 1 H ) .

#### 実施例 4 3 ( 化合物 4 3 )

実施例 1 の工程 1 - 1 に準じて、化合物 B 1 の酸塩化物を、3 - ( アミノメチル ) ピリジンと反応させた後、三臭化ホウ素 ( 1 . 0 m o l / L のジクロロメタン溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 4 3 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 4 3 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 4 3 を得た。

E S I - M S m / z : 4 6 8 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 3 ( s , 3 H ) , 1 . 3 8 - 1 . 6 2 ( m , 5 H ) , 1 . 9 0 ( m , 1 H ) , 2 . 1 2 ( m , 1 H ) , 2 . 2 2 - 2 . 4 0 ( m , 4 H ) , 2 . 8 6 ( m , 2 H ) , 4 . 3 4 ( d , J = 5 . 9 H z , 2 H ) , 6 . 4 6 ( s , 1 H ) , 6 . 9 7 ( s , 1 H ) , 7 . 0 2 ( d , J = 8 . 9 H z , 1 H ) , 7 . 3 2 ( d , J = 8 . 6 H z , 2 H ) , 7 . 6 5 ( d , J = 7 . 9 H z , 1 H ) , 7 . 8 6 ( b r , 2 H ) , 8 . 3 9 - 8 . 4 8 ( m , 3 H ) , 8 . 9 9 ( b r , 1 H ) .

#### 実施例 4 4 ( 化合物 4 4 )

実施例 4 の工程 4 - 3 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物を 4 - ( アミノメチル ) ピリジンと反応させた後、ナトリウムメトキシド ( 2 8 % メタノール溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 4 4 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 4 4 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 4 4 を得た。

E S I - M S m / z : 4 6 8 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 4 ( s , 3 H ) , 1 . 3 7 - 1 . 6 0 ( m , 5 H ) , 1 . 9 0 ( m , 1 H )

10

20

30

40

50

, 2.11 (m, 1H), 2.20 - 2.37 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.90 (br, 2H), 8.45 (br, 1H), 8.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H).

#### 実施例 45 (化合物 45)

実施例 4 の工程 4 - 3 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物を 2 - (アミノメチル) - 5 - メチルピリジンと反応させた後、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液) で 3 位を脱保護し、化合物 45 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 45 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 45 を得た。

E S I - M S m/z : 482 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - N M R (D M S O - d<sub>6</sub>) (ppm) : 0.94 (s, 3H), 1.37 - 1.62 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.21 - 2.39 (m, 7H), 2.86 (m, 2H), 4.45 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 4.9, 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (br, 1H), 8.06 (br, 1H), 8.36 (d, J = 3.3 Hz, 1H).

#### 実施例 46 (化合物 46)

実施例 4 の工程 4 - 3 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物を 2 - (アミノメチル) - 4 - メチルピリジンと反応させた後、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液) で 3 位を脱保護し、化合物 46 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 46 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 46 を得た。

E S I - M S m/z : 482 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - N M R (D M S O - d<sub>6</sub>) (ppm) : 0.94 (s, 3H), 1.27 - 1.62 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.25 - 2.41 (m, 7H), 2.86 (m, 2H), 4.38 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.97 - 7.09 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (br, 2H), 8.32 - 8.36 (m, 2H).

#### 実施例 47 (化合物 47)

実施例 4 の工程 4 - 3 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物を 2 - (アミノメチル) - 4 - メトキシピリジンと反応させた後、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液) で 3 位を脱保護し、化合物 47 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 47 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 47 を得た。

E S I - M S m/z : 498 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - N M R (D M S O - d<sub>6</sub>) (ppm) : 0.94 (s, 3H), 1.42 - 1.68 (m, 5H), 2.01 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.27 - 2.42 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.36 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (br, 2H), 8.33 (m, 1H).

#### 実施例 48 (化合物 48)

実施例 4 の工程 4 - 3 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物を 2 - (アミノメチル) ピラジンと反応させた後、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液) で 3 位を脱保護し、化合物 48 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 48 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 48 を得た。

E S I - M S  $m/z$  : 469 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 3 ( s , 3 H ) , 1 . 3 2 - 1 . 6 7 ( m , 5 H ) , 1 . 9 0 ( m , 1 H ) , 2 . 0 8 ( m , 1 H ) , 2 . 2 2 - 2 . 4 2 ( m , 4 H ) , 2 . 8 7 ( m , 2 H ) , 4 . 4 6 ( d , J = 5 . 3 H z , 2 H ) , 6 . 5 2 ( s , 1 H ) , 6 . 9 8 ( s , 1 H ) , 7 . 0 2 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 3 4 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 8 3 ( b r , 2 H ) , 8 . 4 4 - 8 . 6 0 ( m , 4 H ) .

#### 実施例 49 (化合物 49)

実施例 1 の工程 1 - 1 に準じて、化合物 B 1 の酸塩化物を、2 - (アミノメチル) - 5 - メチルピラジンと反応させた後、三臭化ホウ素 ( 1 . 0 m o l / L のジクロロメタン溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 49 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 49 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 49 を得た。

E S I - M S  $m/z$  : 483 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 3 ( s , 3 H ) , 1 . 3 5 - 1 . 6 3 ( m , 5 H ) , 1 . 9 0 ( m , 1 H ) , 2 . 1 0 ( m , 1 H ) , 2 . 2 2 - 2 . 4 0 ( m , 4 H ) , 2 . 4 7 ( s , 3 H ) , 2 . 8 5 ( m , 2 H ) , 4 . 4 1 ( d , J = 6 . 3 H z , 2 H ) , 6 . 5 0 ( s , 1 H ) , 6 . 9 7 ( s , 1 H ) , 7 . 0 1 ( d , J = 8 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 3 2 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 8 7 ( b r , 2 H ) , 8 . 3 9 ( b r , 1 H ) , 8 . 4 5 ( m , 2 H ) .

#### 実施例 50 (化合物 50)

実施例 1 の工程 1 - 1 に準じて、化合物 B 1 の酸塩化物を 2 - ( 2 - アミノエチル ) ピリジンと反応させた後、三臭化ホウ素 ( 1 . 0 m o l / L のジクロロメタン溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 50 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 50 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 50 を得た。

E S I - M S  $m/z$  : 482 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 1 ( s , 3 H ) , 1 . 4 2 - 1 . 6 0 ( m , 5 H ) , 1 . 8 7 ( m , 1 H ) , 2 . 0 8 ( m , 1 H ) , 2 . 1 9 - 2 . 3 9 ( m , 4 H ) , 2 . 8 4 - 2 . 9 6 ( m , 4 H ) , 3 . 4 0 ( m , 2 H ) , 6 . 3 3 ( s , 1 H ) , 6 . 9 7 ( s , 1 H ) , 7 . 0 1 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 1 9 - 7 . 2 6 ( m , 2 H ) , 7 . 3 3 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 7 0 ( d t , J = 1 . 3 , 7 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 8 1 - 7 . 9 0 ( m , 3 H ) , 8 . 4 9 ( d , J = 4 . 9 H z , 1 H ) .

#### 実施例 51 (化合物 51)

実施例 1 の工程 1 - 1 に準じて、化合物 B 1 の酸塩化物を 3 - ( 2 - アミノエチル ) ピリジンと反応させた後、三臭化ホウ素 ( 1 . 0 m o l / L のジクロロメタン溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 51 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 51 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 51 を得た。

E S I - M S  $m/z$  : 482 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 0 ( s , 3 H ) , 1 . 3 9 - 1 . 5 7 ( m , 5 H ) , 1 . 8 8 ( m , 1 H ) , 2 . 0 5 ( m , 1 H ) , 2 . 2 2 - 2 . 3 8 ( m , 4 H ) , 2 . 7 8 ( m , 2 H ) , 2 . 8 5 ( m , 2 H ) , 3 . 4 0 ( m , 2 H ) , 6 . 3 2 ( s , 1 H ) , 6 . 9 7 ( s , 1 H ) , 7 . 0 2 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 3 1 ( m , 2 H ) , 7 . 6 2 ( d , J = 7 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 8 8 ( b r , 3 H ) , 8 . 4 2 ( s , 2 H ) .

#### 実施例 52 (化合物 52)

実施例 1 の工程 1 - 1 に準じて、化合物 B 1 の酸塩化物を 4 - ( 2 - アミノエチル ) ピリジンと反応させた後、三臭化ホウ素 ( 1 . 0 m o l / L のジクロロメタン溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 52 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 52 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 52 を得た。

E S I - M S  $m/z$  : 482 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 0 ( s , 3 H ) , 1 . 3 5 - 1 . 5 8 ( m , 5 H ) , 1 . 8 8 ( m , 1 H ) , 2 . 0 5 ( m , 1 H ) , 2 . 2 0 - 2 . 3 5 ( m , 4 H ) , 2 . 7 6 - 2 . 8 7 ( m , 4 H ) , 3 . 4 0 ( m , 2 H ) , 6 . 3 2 ( s , 1 H ) , 6 . 9 7 ( d , J = 2 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 0 2 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 2 3 ( d , J = 5 . 9 H z , 2 H ) , 7 . 3 3 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 8 9 ( b r , 3 H ) , 8 . 4 6 ( d , J = 5 . 9 H z , 2 H ) .

実施例 5 3 ( 化合物 5 3 )

実施例 4 の工程 4 - 3 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物を 2 - ( 3 - アミノプロピル ) ピリジンと反応させた後、ナトリウムメトキシド ( 28 % メタノール溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 5 3 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 5 3 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 5 3 を得た。

10

E S I - M S  $m/z$  : 496 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 2 ( s , 3 H ) , 1 . 3 6 - 1 . 5 8 ( m , 5 H ) , 1 . 7 4 - 1 . 9 2 ( m , 3 H ) , 2 . 0 5 ( m , 1 H ) , 2 . 2 3 - 2 . 3 8 ( m , 4 H ) , 2 . 7 2 ( m , 2 H ) , 2 . 8 5 ( m , 2 H ) , 3 . 1 2 ( m , 2 H ) , 6 . 3 6 ( s , 1 H ) , 6 . 9 7 ( d , J = 2 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 0 1 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 1 8 ( m , 1 H ) , 7 . 2 6 ( d , J = 7 . 9 H z , 1 H ) , 7 . 3 3 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 6 8 ( m , 1 H ) , 7 . 8 0 ( b r , 1 H ) , 7 . 8 7 ( b r , 2 H ) , 8 . 4 7 ( d , J = 5 . 0 H z , 1 H ) .

20

実施例 5 4 ( 化合物 5 4 )

実施例 6 の工程 6 - 1 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物をトリエチルアミンの存在下、3 - ( 3 - アミノプロピル ) ピリジン塩酸塩と反応させた後、ナトリウムメトキシド ( 28 % メタノール溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 5 4 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 5 4 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 5 4 を得た。

E S I - M S  $m/z$  : 496 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 2 ( s , 3 H ) , 1 . 3 7 - 1 . 5 8 ( m , 5 H ) , 1 . 7 5 ( m , 2 H ) , 1 . 8 7 ( m , 1 H ) , 2 . 0 7 ( m , 1 H ) , 2 . 2 3 - 2 . 3 7 ( m , 4 H ) , 2 . 6 0 ( m , 2 H ) , 2 . 8 6 ( m , 2 H ) , 3 . 1 2 ( m , 2 H ) , 6 . 3 6 ( s , 1 H ) , 6 . 9 7 ( d , J = 2 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 0 2 ( d d , J = 2 . 6 , 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 2 8 - 7 . 3 4 ( m , 2 H ) , 7 . 6 4 ( m , 1 H ) , 7 . 8 0 ( b r , 1 H ) , 7 . 8 8 ( b r , 2 H ) , 8 . 4 0 ( d d , J = 1 . 6 , 4 . 6 H z , 1 H ) , 8 . 4 4 ( d , J = 1 . 0 H z , 1 H ) .

30

実施例 5 5 ( 化合物 5 5 )

実施例 4 の工程 4 - 3 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物を 4 - ( 3 - アミノプロピル ) ピリジンと反応させた後、ナトリウムメトキシド ( 28 % メタノール溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 5 5 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 5 5 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 5 5 を得た。

40

E S I - M S  $m/z$  : 496 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 2 ( s , 3 H ) , 1 . 4 0 - 1 . 6 0 ( m , 5 H ) , 1 . 7 6 ( m , 2 H ) , 1 . 8 9 ( m , 1 H ) , 2 . 0 6 ( m , 1 H ) , 2 . 2 3 - 2 . 3 7 ( m , 4 H ) , 2 . 6 0 ( m , 2 H ) , 2 . 8 5 ( m , 2 H ) , 3 . 1 2 ( m , 2 H ) , 6 . 3 5 ( s , 1 H ) , 6 . 9 7 ( d , J = 2 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 0 2 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 2 4 ( d , J = 5 . 9 H z , 2 H ) , 7 . 3 3 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 8 0 ( b r , 1 H ) , 7 . 8 8 ( b r , 2 H ) , 8 . 4 5 ( d , J = 5 . 9 H z , 2 H ) .

実施例 5 6 ( 化合物 5 6 )

50

実施例 4 の工程 4 - 3 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物を 2 - ( 3 - アミノプロピル ) ピラジンと反応させた後、ナトリウムメトキシド ( 28% メタノール溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 5 6 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 5 6 の脱スルファモイル体を塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 5 6 を得た。

E S I - M S  $m/z$  : 497 [ M + H ]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 2 ( s , 3 H ) , 1 . 3 1 - 1 . 6 8 ( m , 5 H ) , 1 . 8 1 - 1 . 9 9 ( m , 3 H ) , 2 . 0 6 ( m , 1 H ) , 2 . 1 8 - 2 . 4 6 ( m , 4 H ) , 2 . 7 5 - 2 . 9 5 ( m , 4 H ) , 3 . 2 6 ( m , 2 H ) , 6 . 3 6 ( s , 1 H ) , 6 . 9 8 ( s , 1 H ) , 7 . 0 2 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 3 3 ( d , J = 8 . 9 H z , 1 H ) , 7 . 8 1 - 7 . 9 4 ( b r , 3 H ) , 8 . 4 6 ( d , J = 2 . 3 H z , 1 H ) , 8 . 4 8 ( m , 2 H ) .

10

実施例 5 7 ( 化合物 5 7 )

実施例 3 8 の工程 3 8 - 1 に準じて、化合物 B 1 の酸塩化物を 2 - アミノチアゾールと反応させた後、実施例 1 の工程 1 - 1 に準じて、三臭化ホウ素 ( 1 . 0 m o l / L のジクロロメタン溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 5 7 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 5 7 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 5 7 を得た。

F A B - M S  $m/z$  : 460 [ M + H ]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 7 ( s , 3 H ) , 1 . 3 2 - 1 . 7 2 ( m , 5 H ) , 1 . 9 2 ( m , 1 H ) , 2 . 1 7 ( m , 1 H ) , 2 . 2 4 - 2 . 4 7 ( m , 4 H ) , 2 . 8 8 ( m , 2 H ) , 7 . 0 0 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 0 2 ( s , 1 H ) , 7 . 0 4 ( s , 1 H ) , 7 . 2 0 ( d , J = 3 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 3 4 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 4 9 ( d , J = 3 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 9 0 ( b r s , 2 H ) , 1 2 . 0 6 ( b r , 1 H ) .

20

実施例 5 8 ( 化合物 5 8 )

実施例 3 8 の工程 3 8 - 1 に準じて、化合物 B 1 の酸塩化物を 3 - アミノイソキサゾールと反応させた後、実施例 1 の工程 1 - 1 に準じて、三臭化ホウ素 ( 1 . 0 m o l / L のジクロロメタン溶液 ) で 3 位を脱保護し、化合物 5 8 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 5 8 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 5 8 を得た。

30

F A B - M S  $m/z$  : 444 [ M + H ]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 6 ( s , 3 H ) , 1 . 3 3 - 1 . 6 9 ( m , 5 H ) , 1 . 9 0 ( m , 1 H ) , 2 . 1 5 ( m , 1 H ) , 2 . 2 3 - 2 . 4 7 ( m , 4 H ) , 2 . 8 7 ( m , 2 H ) , 6 . 9 0 ( s , 1 H ) , 6 . 9 6 ( d , J = 1 . 7 H z , 1 H ) , 6 . 9 8 ( d , J = 2 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 0 2 ( d d , J = 2 . 3 , 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 3 4 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 8 9 ( s , 2 H ) , 8 . 7 8 ( d , J = 1 . 7 H z , 1 H ) , 1 0 . 8 5 ( s , 1 H ) .

実施例 5 9 ( 化合物 5 9 )

実施例 3 8 の工程 3 8 - 1 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物 ( 該化合物 B 3 の酸塩化物は実施例 4 の工程 4 - 3 で得られる ) を 3 - アミノ - 5 - メチルイソキサゾールと反応させた後、実施例 1 8 の工程 1 8 - 2 に準じて、炭酸カリウムで 3 位を脱保護し、化合物 5 9 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 5 9 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 5 9 を得た。

40

E S I - M S  $m/z$  : 458 [ M + H ]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 9 4 ( s , 3 H ) , 1 . 3 2 - 1 . 7 0 ( m , 5 H ) , 1 . 9 0 ( m , 1 H ) , 2 . 1 4 ( m , 1 H ) , 2 . 3 7 ( s , 3 H ) , 2 . 2 2 - 2 . 4 7 ( m , 4 H ) , 2 . 8 7 ( m , 2 H ) , 6 . 6 6 ( s , 1 H ) , 6 . 8 7 ( s , 1 H ) , 6 . 9 8 ( s , 1 H ) , 7 . 0 1 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 3 3 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H )

50

, 7.89 (s, 2H), 10.70 (s, 1H).

#### 実施例 60 (化合物 60)

実施例 38 の工程 38 - 1 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物 (該化合物 B 3 の酸塩化物は実施例 4 の工程 4 - 3 で得られる) を 5 - アミノ - 3, 4 - ジメチルイソキサゾールと反応させた後、実施例 18 の工程 18 - 2 に準じて、炭酸カリウムで 3 位を脱保護し、化合物 60 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 60 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 60 を得た。

ESI - MS  $m/z$ : 472 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm): 0.94 (s, 3H), 1.33 - 1.70 (m, 5H), 1.78 (s, 3H) 10  
, 1.90 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.08 - 2.47 (m, 5H), 2.80 - 2.94 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 10.29 (s, 1H).

#### 実施例 61 (化合物 61)

実施例 38 の工程 38 - 1 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物 (該化合物 B 3 の酸塩化物は実施例 4 の工程 4 - 3 で得られる) を 2 - アミノ - 1, 3, 4 - チアジアゾールと反応させた後、実施例 18 の工程 18 - 2 に準じて、炭酸カリウムで 3 位を脱保護し、化合物 61 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 61 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 61 を得た。

FAB - MS  $m/z$ : 461 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm): 0.96 (s, 3H), 1.34 - 1.72 (m, 5H), 1.92 (m, 1H) 20  
, 2.10 - 2.50 (m, 5H), 2.88 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 12.50 (br, 1H).

#### 実施例 62 (化合物 62)

実施例 38 の工程 38 - 1 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物 (該化合物 B 3 の酸塩化物は実施例 4 の工程 4 - 3 で得られる) を 5 - アミノ - 1 - エチルピラゾールと反応させた後、実施例 18 の工程 18 - 2 に準じて、炭酸カリウムで 3 位を脱保護し、化合物 62 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 62 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 62 を得た。

ESI - MS  $m/z$ : 471 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm): 0.96 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.37 - 1.73 (m, 5H), 1.92 (m, 1H), 2.08 - 2.47 (m, 5H), 2.30 - 2.98 (m, 2H), 3.95 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H) 40  
, 6.71 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 9.65 (s, 1H).

#### 実施例 63 (化合物 63)

実施例 38 の工程 38 - 1 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物 (該化合物 B 3 の酸塩化物は実施例 4 の工程 4 - 3 で得られる) を 5 - アミノテトラゾール 1 水和物と反応させた後、実施例 18 の工程 18 - 2 に準じて、炭酸カリウムで 3 位を脱保護し、化合物 63 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 63 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 63 を得た。

ESI - MS  $m/z$ : 445 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm): 0.98 (s, 3H), 1.23 - 1.73 (m, 5H), 1.90 (m, 1H) 50

, 2.10 - 2.50 (m, 5H), 2.87 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 11.88 (s, 1H).

#### 実施例 64 (化合物 64)

##### 工程 64 - 1

3 - (アミノメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール塩酸塩 (336 mg, 0.247 mmol) 及びトリエチルアミン (0.138 mL, 0.824 mmol) をピリジン (1.4 mL) に溶解し、化合物 B3 (70 mg, 0.21 mmol) の酸塩化物 (実施例 4 の工程 4 - 3 により調製した) を溶解したジクロロメタン溶液 (1.4 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗淨した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 40 : 1) で精製し、化合物 B10 (49 mg, 収率 56%) を得た。

##### 工程 64 - 2

化合物 B10 (10 mg, 0.023 mmol) を THF (0.38 mL) に溶解し、プロピルアミン (9 mg, 0.1 mmol) を加え、室温で 75 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン = 9 : 1) で精製し、化合物 64 の脱スルファモイル体 (9 mg, 定量的) を得た。

##### 工程 64 - 3

実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 64 の脱スルファモイル体を 2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 64 を得た。

ESI - MS m/z : 459 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 0.91 (s, 3H), 1.42 - 1.57 (m, 5H), 1.89 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.30 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 4.47 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.49 (br s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (br s, 2H), 8.44 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H).

#### 実施例 65 (化合物 65)

実施例 18 の工程 18 - 1 に準じて、化合物 B3 を EDCI 及び HOBt の存在下、2 - (アミノエチル) - 1 - メチルピロールと反応させた後、実施例 18 の工程 18 - 2 に準じて、炭酸カリウムで 3 位を脱保護し、化合物 65 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 65 の脱スルファモイル体を 2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 65 を得た。

FAB - MS m/z : 484 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 0.92 (s, 3H), 1.40 - 1.57 (m, 5H), 1.88 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.31 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 5.91 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.88 (br s, 1H), 7.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

#### 実施例 66 (化合物 66)

実施例 18 の工程 18 - 1 に準じて、化合物 B3 を EDCI 及び HOBt の存在下、1 - (3 - アミノプロピル) イミダゾールと反応させた後、実施例 18 の工程 18 - 2 に準じて、炭酸カリウムで 3 位を脱保護し、化合物 66 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 66 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 66 を得た。

FAB - MS m/z : 485 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm)

m) : 0.92 (s, 3H), 1.41 - 1.54 (m, 5H), 1.86 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.31 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 3.07 (m, H), 3.96 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 8.31 (s, 1H).

#### 実施例 67 (化合物 67)

実施例 4 の工程 4 - 3 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物を 1 - (3 - アミノプロピル) - 2 - ピロリジノンと反応させた後、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液) で 3 位を脱保護し、化合物 67 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 67 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 67 を得た。

ESI - MS m/z : 502 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 0.92 (s, 3H), 1.45 - 1.63 (m, 7H), 1.89 - 2.10 (m, 4H), 2.19 - 2.37 (m, 6H), 2.86 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 6.37 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.6, 8.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (br, 1H), 7.88 (br, 2H).

#### 実施例 68 (化合物 68)

実施例 6 の工程 6 - 1 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物をトリエチルアミンの存在下、O - (2 - ピリジルメチル) ヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させた後、実施例 4 の工程 4 - 3 に準じて、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液) で 3 位を脱保護し、化合物 68 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 68 の脱スルファモイル体を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 68 を得た。

ESI - MS m/z : 484 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 0.92 (s, 3H), 1.32 - 1.58 (m, 5H), 1.89 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.15 - 2.42 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.94 (m, 4H), 8.54 (d, J = 4.6 Hz, 1H).

#### 実施例 69 (化合物 69)

実施例 4 の工程 4 - 3 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物を 2 - ピリジルヒドラジンと反応させた後、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液) で 3 位を脱保護し、化合物 69 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 69 の脱スルファモイル体を 2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 69 を得た。

ESI - MS m/z : 469 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 0.94 (s, 3H), 1.40 - 1.67 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.23 - 2.37 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 6.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.88 (br, 2H), 8.05 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.73 (s, 1H).

#### 実施例 70 (化合物 70)

##### 工程 70 - 1

実施例 64 の工程 64 - 1 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物 (実施例 4 の工程 4 - 3 により調製した) をトリエチルアミンの存在下、2 - (メチルスルホニル) エタノールと反応

10

20

30

40

50

させ、化合物 B 1 1 を得た。

#### 工程 7 0 - 2

水素化ナトリウム ( 6 m g , 0 . 1 m m o l , 6 0 % 油性 ) を無水 T H F ( 0 . 4 m L ) に懸濁し、氷冷下、2 - ( メチルスルホニル ) エタノール ( 2 3 m g , 0 . 1 8 m m o l ) を加え、同温度で 1 . 5 時間攪拌した。反応液に T H F ( 0 . 4 m L ) に溶解した化合物 B 1 1 ( 2 1 m g , 0 . 0 4 6 m m o l ) を加え、同温度で 4 0 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー ( クロロホルム / メタノール = 2 0 : 1 ) で精製し、化合物 7 0 の脱スルファモイル体 ( 6 m g , 収率 3 1 % ) を得た。

10

#### 工程 7 0 - 3

実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 7 0 の脱スルファモイル体を 2 , 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 7 0 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( D M S O -  $d_6$  ) ( p p m ) : 0 . 8 9 ( s , 3 H ) , 1 . 4 1 - 1 . 6 5 ( m , 5 H ) , 1 . 8 8 ( m , 1 H ) , 2 . 1 3 ( m , 1 H ) , 2 . 2 9 - 2 . 4 0 ( m , 4 H ) , 2 . 8 5 ( m , 2 H ) , 3 . 0 3 ( s , 3 H ) , 3 . 5 5 ( t , J = 5 . 8 \text{ Hz } , 2 H ) , 4 . 4 4 ( t , J = 5 . 8 \text{ Hz } , 2 H ) , 6 . 8 3 ( b r s , 1 H ) , 6 . 9 7 ( b r s , 1 H ) , 7 . 0 1 ( d , J = 8 . 6 \text{ Hz } , 1 H ) , 7 . 3 3 ( d , J = 8 . 6 \text{ Hz } , 1 H ) , 7 . 8 8 ( b r s , 2 H ) .

20

#### 実施例 7 1 ( 化合物 7 1 )

実施例 6 4 の工程 6 4 - 1 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物をトリエチルアミンの存在下、ジエチレングリコールモノメチルエーテルと反応させた後、実施例 7 0 の工程 7 0 - 2 に準じて、ジエチレングリコールモノメチルエーテル及び水素化ナトリウムで 3 位を脱保護し、化合物 7 1 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 7 1 の脱スルファモイル体を 2 , 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 7 1 を得た。

E S I - M S m / z : 4 8 0 [ M + H ]  $^+$  ;  $^1\text{H-NMR}$  ( D M S O -  $d_6$  ) ( p p m ) : 0 . 8 9 ( s , 3 H ) , 1 . 3 8 - 1 . 7 0 ( m , 5 H ) , 1 . 8 9 ( m , 1 H ) , 2 . 1 2 ( m , 1 H ) , 2 . 3 4 ( m , 4 H ) , 2 . 8 7 ( m , 2 H ) , 3 . 2 4 ( s , 3 H ) , 3 . 4 5 ( m , 2 H ) , 3 . 5 4 ( m , 2 H ) , 3 . 6 4 ( t , J = 4 . 8 \text{ Hz } , 2 H ) , 4 . 1 9 ( t , J = 4 . 6 \text{ Hz } , 2 H ) , 6 . 7 8 ( b r s , 1 H ) , 6 . 9 8 ( d , J = 2 . 6 \text{ Hz } , 1 H ) , 7 . 0 2 ( d d , J = 2 . 5 , 8 . 4 \text{ Hz } , 1 H ) , 7 . 3 4 ( d , J = 8 . 6 \text{ Hz } , 1 H ) , 7 . 8 9 ( b r s , 2 H ) .

30

#### 実施例 7 2 ( 化合物 7 2 )

実施例 6 4 の工程 6 4 - 1 に準じて、化合物 B 3 の酸塩化物をトリエチルアミンの存在下、テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オールと反応させた後、実施例 7 0 の工程 7 0 - 2 に準じて、テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オール及び水素化ナトリウムで 3 位を脱保護し、化合物 7 2 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 7 2 の脱スルファモイル体を 2 , 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 7 2 を得た。

40

E S I - M S m / z : 4 6 2 [ M + H ]  $^+$  ;  $^1\text{H-NMR}$  ( D M S O -  $d_6$  ) ( p p m ) : 0 . 9 1 ( s , 3 H ) , 1 . 3 8 - 1 . 7 1 ( m , 7 H ) , 1 . 8 9 ( m , 3 H ) , 2 . 1 2 ( m , 1 H ) , 2 . 3 4 ( m , 4 H ) , 2 . 8 7 ( m , 2 H ) , 3 . 5 1 ( m , 2 H ) , 3 . 7 9 ( m , 2 H ) , 4 . 9 6 ( m , 1 H ) , 6 . 8 1 ( b r s , 1 H ) , 6 . 9 8 ( b r s , 1 H ) , 7 . 0 2 ( b r d , J = 8 . 6 \text{ Hz } , 1 H ) , 7 . 3 4 ( d , J = 8 . 9 \text{ Hz } , 1 H ) , 7 . 8 9 ( b r s , 2 H ) .

#### 実施例 7 3 ( 化合物 7 3 )

化合物 1 ( 4 2 5 m g , 0 . 9 8 7 m m o l ) をエタノール ( 2 0 m L ) に溶解し、1 0 % パラジウム - 炭素 ( 2 8 m g , 5 0 % 含水 ) を加え、水素雰囲気下、室温で 1 4 時間攪

50

拌した。反応液をセライト上でろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をエタノール（50 mL）でトリチュレーションし、化合物73（177 mg，収率41%）を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 433  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 0.67 (s, 3H), 1.20 - 1.92 (m, 14H), 2.00 - 2.36 (m, 3H), 2.66 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 2.76 - 2.90 (m, 2H), 3.20 - 3.60 (m, 4H), 6.95 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H).

実施例74（化合物74）

実施例73に準じて、化合物13の接触還元により、化合物74を得た。

10

FAB-MS  $m/z$ : 450  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 0.59 (s, 3H), 1.24 - 1.48 (m, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.03 - 2.38 (m, 11H), 2.83 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 6.96 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.38 (br, 1H), 7.88 (br, 2H).

実施例75（化合物75）

実施例73に準じて、化合物17の接触還元により、化合物75を得た。

20

FAB-MS  $m/z$ : 464  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 0.59 (s, 3H), 1.29 - 1.49 (m, 6H), 1.71 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.02 - 3.11 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 6.96 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.53 (br, 1H), 7.88 (br, 3H).

実施例76（化合物76）

実施例73に準じて、化合物18の接触還元により、化合物76を得た。

30

FAB-MS  $m/z$ : 437  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 0.59 (s, 3H), 1.30 (m, 5H), 1.42 - 1.89 (m, 4H), 2.27 (m, 4H), 2.83 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.35 (m, 4H), 6.96 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.87 (br, 2H).

実施例77（化合物77）

実施例73に準じて、化合物22の接触還元により、化合物77を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 451  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 0.59 (s, 3H), 1.24 - 1.54 (m, 9H), 1.67 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.05 - 2.34 (m, 4H), 2.82 (br, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 4.40 (br, 1H), 6.96 (br s, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.48 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.84 (br, 2H).

40

実施例78（化合物78）

実施例73に準じて、化合物29の接触還元により、化合物78を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 493  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (CDCl $_3$ ) (ppm): 0.70 (s, 3H), 0.92 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.26 - 1.54 (m, 6H), 1.82 - 1.94 (m, 3H), 2.09 - 2.30 (m, 6H), 2.88 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.62 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 5.82 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.04 (br s, 1H), 7.07 (br d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H).

50

## 実施例 79 (化合物 79)

実施例 73 に準じて、化合物 33 の接触還元により、化合物 79 を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 491  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 0.78 (s, 3H), 1.39 - 1.58 (m, 9H), 1.81 - 1.96 (m, 4H), 2.10 - 2.28 (m, 4H), 2.66 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 2.87 (m, 2H), 3.65 - 3.71 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.51 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 7.04 (br s, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H).

## 実施例 80 (化合物 80)

実施例 73 に準じて、化合物 38 の接触還元により、化合物 80 を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 456  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 0.67 (s, 3H), 1.26 - 1.50 (m, 5H), 1.65 - 1.93 (m, 5H), 2.07 - 2.42 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 6.96 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 2.3, 8.6$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 4.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J = 7.5, 8.6$  Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 8.10 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.30 (dd,  $J = 0.7, 4.5$  Hz, 1H), 10.08 (s, 1H).

## 実施例 81 (化合物 81)

## 工程 81 - 1

ケミシェ・ベリヒテ (Chemische Berichte)、111 巻、3094 ページ (1978 年) に記載の方法に従って得られるエチル [17 (20) E] - 3 - メトキシ - 19 - ノルプレグナ - 1, 3, 5 (10), 17 (20) - テトラエン - 21 - オエート (化合物 B12, 382 mg, 1.08 mmol) をエタノール (10 mL) に溶解し、1.0 mol/L 水酸化リチウム水溶液 (10 mL) を加え、1 時間加熱還流した。反応液に塩酸を加え、生じた沈殿をろ取し、化合物 B13 (306 mg, 収率 93%) を得た。

## 工程 81 - 2

化合物 B13 (302 mg, 0.926 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、塩化オキザリル (0.316 mL, 3.70 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた化合物 B13 の酸塩化物をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、プロピルアミン (0.310 mL, 3.77 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 50 : 1) で精製し、化合物 B14 (368 mg, 収率 100%) を得た。

## 工程 81 - 3

実施例 1 の工程 1 - 1 に準じて、化合物 B14 を三臭化ホウ素 (1.0 mol/L のジクロロメタン溶液) で処理した後、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 81 を得た。

E SI-MS  $m/z$ : 433  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 0.79 (s, 3H), 0.83 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.45 - 1.80 (m, 7H), 1.70 - 2.00 (m, 3H), 2.16 - 2.56 (m, 3H), 2.70 - 2.90 (m, 4H), 3.00 (dt,  $J = 5.6, 6.9$  Hz, 2H), 5.56 (br s, 1H), 6.96 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 2.3, 8.6$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.72 (br t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.84 (br s, 2H).

## 実施例 82 (化合物 82)

## 工程 82 - 1

実施例 73 に準じて、化合物 B12 の接触還元により、化合物 B15 を得た後、実施例 1 の工程 1 - 1 に準じて、三臭化ホウ素 (1.0 mol/L のジクロロメタン溶液) で 3 位

10

20

30

40

50

を脱保護し、化合物 B 1 6 ( 2 7 0 m g , 収率 8 3 % ) を得た。

#### 工程 8 2 - 2

化合物 B 1 6 ( 9 1 m g , 0 . 2 7 m m o l ) をエタノール ( 5 m L ) に溶解し、1 m o l / L 水酸化カリウム水溶液 ( 5 m L ) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に氷冷下、1 m o l / L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー ( クロロホルム / メタノール = 4 0 : 1 ) で精製し、化合物 B 1 7 ( 5 8 m g , 収率 6 9 % ) を得た。

#### 工程 8 2 - 3

実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 B 1 7 を 2 , 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 8 2 を得た。 10

F A B - M S m / z : 3 9 4 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( C D <sub>3</sub> O D ) ( p p m ) : 0 . 6 8 ( s , 3 H ) , 1 . 2 4 - 1 . 5 1 ( m , 6 H ) , 1 . 8 7 - 2 . 0 9 ( m , 7 H ) , 2 . 1 2 ( d d , J = 9 . 6 , 1 4 . 5 H z , 1 H ) , 2 . 2 9 ( m , 1 H ) , 2 . 4 0 ( d d , J = 4 . 9 , 1 4 . 5 H z , 1 H ) , 2 . 8 7 ( m , 2 H ) , 7 . 0 0 ( b r s , 1 H ) , 7 . 0 3 ( b r d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 3 1 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) .

#### 実施例 8 3 ( 化合物 8 3 )

実施例 5 の工程 5 - 2 に準じて、化合物 B 1 6 を水素化ナトリウムの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 8 3 を得た。 20

F A B - M S m / z : 4 2 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( C D <sub>3</sub> O D ) ( p p m ) : 0 . 6 5 ( s , 3 H ) , 1 . 2 5 ( t , J = 7 . 3 H z , 3 H ) , 1 . 2 8 - 1 . 4 8 ( m , 6 H ) , 1 . 8 0 - 2 . 0 1 ( m , 7 H ) , 2 . 1 4 ( d d , J = 9 . 2 , 1 4 . 5 H z , 1 H ) , 2 . 2 6 ( m , 1 H ) , 2 . 3 9 ( d d , J = 5 . 0 , 1 4 . 5 H z , 1 H ) , 2 . 8 5 ( m , 2 H ) , 4 . 1 1 ( q , J = 7 . 3 H z , 2 H ) , 7 . 0 1 ( d , J = 2 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 0 3 ( d d , J = 2 . 3 , 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 2 9 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) .

#### 実施例 8 4 ( 化合物 8 4 )

##### 工程 8 4 - 1

化合物 B 1 7 ( 1 7 4 m g , 0 . 5 5 5 m m o l ) 、エチルアミン塩酸塩 ( 1 9 4 m g , 2 . 3 8 m m o l ) 、N - ヒドロキシスクシンイミド ( 1 4 9 m g , 1 . 2 9 m m o l ) 及びトリエチルアミン ( 0 . 5 0 0 m L , 3 . 5 9 m m o l ) をジクロロメタン ( 5 m L ) に溶解し、E D C I ( 2 5 0 m g , 1 . 3 0 m m o l ) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、1 m o l / L 塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー ( クロロホルム / メタノール = 2 0 : 1 ) で精製し、化合物 8 4 の脱スルファモイル体 ( 3 6 m g , 収率 1 9 % ) を得た。 30

##### 工程 8 4 - 2

実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 8 4 の脱スルファモイル体を 2 , 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 8 4 を得た。 40

F A B - M S m / z : 4 2 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) : 0 . 6 3 ( s , 3 H ) , 1 . 1 5 ( t , J = 6 . 9 H z , 3 H ) , 1 . 2 1 - 1 . 4 9 ( m , 6 H ) , 1 . 8 1 - 2 . 0 4 ( m , 7 H ) , 2 . 2 0 - 2 . 2 6 ( m , 3 H ) , 2 . 8 6 ( m , 2 H ) , 3 . 2 8 ( m , 2 H ) , 5 . 8 3 ( b r s , 2 H ) , 7 . 0 3 ( b r s , 1 H ) , 7 . 0 6 ( b r d , J = 8 . 9 H z , 1 H ) , 7 . 2 9 ( d , J = 8 . 9 H z , 1 H ) .

#### 実施例 8 5 ( 化合物 8 5 )

実施例 8 4 の工程 8 4 - 1 に準じて、化合物 B 1 7 を N - ヒドロキシスクシンイミド、トリエチルアミン及び E D C I の存在下、プロピルアミンと反応させ、化合物 8 5 の脱スル 50

ファモイル体を得た。次いで、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 8 5 の脱スルファモイル体を 2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 8 5 を得た。

F A B - M S m / z : 4 3 5 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m )  
: 0 . 6 4 ( s , 3 H ) , 0 . 9 3 ( t , J = 7 . 3 H z , 3 H ) , 1 . 0 2 - 1 . 4 0  
( m , 6 H ) , 1 . 5 3 ( m , 2 H ) , 1 . 6 0 - 1 . 9 6 ( m , 7 H ) , 2 . 0 1 - 2  
. 3 2 ( m , 3 H ) , 2 . 8 7 ( m , 2 H ) , 3 . 1 7 ( m , 2 H ) , 6 . 8 0 . ( b r  
s , 2 H ) , 7 . 0 3 ( b r s , 1 H ) , 7 . 0 6 ( b r d , J = 8 . 6 H z , 1  
H ) , 7 . 2 9 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) .

実施例 8 6 ( 化合物 8 6 )

10

実施例 8 4 の工程 8 4 - 1 に準じて、化合物 B 1 7 を N - ヒドロキシスクシンイミド、トリエチルアミン及び E D C I の存在下、ジメチルアミンと反応させ、化合物 8 6 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 8 6 の脱スルファモイル体を 2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 8 6 を得た。

F A B - M S m / z : 4 2 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m )  
: 0 . 6 6 ( s , 3 H ) , 1 . 2 5 - 1 . 5 9 ( m , 7 H ) , 1 . 8 1 - 2 . 0 4 ( m ,  
6 H ) , 2 . 1 4 ( m , 1 H ) , 2 . 2 8 ( m , 1 H ) , 2 . 4 4 ( d d , J = 3 . 6 ,  
1 4 . 8 H z , 1 H ) , 2 . 8 7 ( m , 2 H ) , 2 . 9 5 ( s , 3 H ) , 3 . 0 3 ( s ,  
3 H ) , 4 . 9 9 ( s , 2 H ) , 7 . 0 3 ( b r s , 1 H ) , 7 . 0 7 ( b r d , J =  
8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 3 0 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) .

20

実施例 8 7 ( 化合物 8 7 )

実施例 8 4 の工程 8 4 - 1 に準じて、化合物 B 1 7 を N - ヒドロキシスクシンイミド、トリエチルアミン及び E D C I の存在下、ピロリジンと反応させ、化合物 8 7 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 8 7 の脱スルファモイル体を 2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 8 7 を得た。

F A B - M S m / z : 4 4 7 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m )  
: 0 . 6 5 ( s , 3 H ) , 1 . 2 1 - 1 . 5 0 ( m , 6 H ) , 1 . 8 0 - 2 . 2 9 ( m ,  
1 3 H ) , 2 . 3 8 ( d d , J = 3 . 6 , 1 4 . 5 H z , 1 H ) , 2 . 8 6 ( m , 2 H )  
, 3 . 4 6 ( m , 4 H ) , 5 . 1 6 ( s , 2 H ) , 7 . 0 4 ( b r d , J = 2 . 3 H z  
, 1 H ) , 7 . 0 7 ( d d , J = 2 . 3 , 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 2 9 ( d , J = 8 .  
6 H z , 1 H ) .

30

実施例 8 8 ( 化合物 8 8 )

実施例 8 4 の工程 8 4 - 1 に準じて、化合物 B 1 7 を N - ヒドロキシスクシンイミド、トリエチルアミン及び E D C I の存在下 ( モルホリンと反応させ、化合物 8 8 の脱スルファモイル体を得た。次いで、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 8 8 の脱スルファモイル体を 2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 8 8 を得た。

F A B - M S m / z : 4 6 3 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m )  
: 0 . 6 7 ( s , 3 H ) , 1 . 2 1 - 1 . 5 2 ( m , 6 H ) , 1 . 8 3 - 2 . 3 1 ( m ,  
9 H ) , 2 . 4 4 ( d d , J = 4 . 0 , 1 4 . 8 H z , 1 H ) , 2 . 8 7 ( m , 2 H ) ,  
3 . 4 9 ( m , 2 H ) , 3 . 6 4 ( m , 2 H ) , 3 . 6 8 ( m , 4 H ) , 5 . 0 3 ( s ,  
2 H ) , 7 . 0 3 ( b r s , 1 H ) , 7 . 0 7 ( b r d , J = 8 . 2 H z , 1 H ) ,  
7 . 3 0 ( d , J = 8 . 2 H z , 1 H ) .

40

実施例 8 9 ( 化合物 8 9 )

工程 8 9 - 1

ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー ( The Journal of Organic Chemistry )、59 巻、6683 ページ ( 1994 年 ) に記載の方法に従って得られる 17 - シアノ - 3 - ヒドロキシエストラ - 1 , 3 , 5 ( 10 ) ,

50

16-テトラエン3-メタンスルホネート(化合物B18, 200 mg, 0.559 mmol)をTHF(6 mL)に溶解し、水素化ジイソブチルアルミニウム(0.9 mL, 0.8 mmol, 0.9 mol/Lの*n*-ヘキサン溶液)を加え、氷冷下、1.8時間攪拌した。反応液に5%硫酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/アセトン=60:1)で精製し、化合物B19(96 mg)を得た。

E S I - M S  $m/z$ : 361 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) (ppm): 0.94 (s, 3H), 1.39-2.54 (m, 8H), 2.92 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 6.84 (m, 1H), 7.03 (dd, J=2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.3 Hz, 1H), 9.75 (s, 1H).

#### 工程89-2

化合物B19(96 mg)をメタノール(4 mL)に溶解し、酢酸(0.1 mL)、モルホリン(0.146 mL, 1.68 mmol)及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(355 mg, 1.68 mmol)を加え、室温で12.7時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/アセトン=20:1)で精製し、化合物B20(41 mg, 収率17%)を得た。

E S I - M S  $m/z$ : 432 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) (ppm): 0.84 (s, 3H), 1.40-1.68 (m, 5H), 1.96 (m, 2H), 2.15-2.38 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.88 (m, 2H), 2.94 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.01 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.71 (m, 4H), 5.53 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=2.6, 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.6 Hz, 1H).

#### 工程89-3

化合物B20(40 mg, 0.093 mmol)をメタノール(2.4 mL)に溶解し、6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.3 mL)を加え、60°Cで2.8時間攪拌した。反応液に水および0.5 mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=15:1)で精製し、化合物89の脱スルファモイル体(27 mg, 収率84%)を得た。

#### 工程89-4

実施例1の工程1-2に準じて、化合物89の脱スルファモイル体を2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物89を得た。

E S I - M S  $m/z$ : 433 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 0.81 (s, 3H), 1.39-1.56 (m, 5H), 1.88 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.34 (m, 6H), 2.86 (m, 2H), 2.88 (t, J=13.5 Hz, 1H), 2.97 (t, J=13.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.56 (m, 4H), 5.51 (br s, 1H), 6.97 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=2.5, 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.88 (br s, 2H).

#### 実施例90(化合物90)

##### 工程90-1

化合物B2(150 mg, 0.337 mmol)をTHF(6 mL)に溶解し、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(24 mg, 0.034 mmol)、ジエチル(3-ピリジル)ボラン(74 mg, 0.5 mmol)及び1 mol/L炭酸ナトリウム水溶液(2 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、80°Cで1.8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 100 : 1）で精製し、化合物 B 2 1（95 mg，収率 75%）を得た。ESI-MS  $m/z$  : 374 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 1.03 (s, 3H), 1.40 - 1.86 (m, 5H), 1.97 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.41 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 6.02 (br s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 2.6, 8.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 5.0, 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 1.7, 2.0, 7.9 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 1.5, 4.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H) .

10

#### 工程 90 - 2

実施例 18 の工程 18 - 2 に準じて、化合物 B 2 1 を炭酸カリウムで処理した後、実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 90 を得た。

ESI-MS  $m/z$  : 411 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) : 1.02 (s, 3H), 1.45 - 1.77 (m, 5H), 1.93 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.36 (m, 3H), 2.88 (m, 2H), 6.16 (br s, 1H), 6.99 (br s, 1H), 7.03 (dd, J = 2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.80 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (br s, 2H), 8.45 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H) .

20

#### 実施例 91 (化合物 91)

##### 工程 91 - 1

化合物 B 3 (406 mg, 1.19 mmol) をエーテル (6 mL) に溶解し、-78 でメチルリチウム (7.0 mL, 7.2 mmol, 1.03 mol/L のエーテル溶液) を加え、氷冷下、1.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製した後、エタノール及び水の混合溶媒で再結晶し、化合物 91 の脱スルファモイル体 (23 mg, 収率 6%) を得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 0.99 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.46 - 1.72 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.85 - 2.00 (m, 2H), 2.09 - 2.40 (m, 4H), 2.75 - 2.96 (m, 2H), 4.90 (br, 1H), 5.65 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H) .

##### 工程 91 - 2

実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 91 の脱スルファモイル体を 2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンの存在下、塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 91 を得た。

40

ESI-MS  $m/z$  : 374 [M - OH]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 0.99 (s, 3H), 1.429 (s, 3H), 1.432 (s, 3H), 1.15 - 2.08 (m, 7H), 2.10 - 2.43 (m, 4H), 2.91 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H) .

#### 実施例 92 (化合物 92)

##### 工程 92 - 1

実施例 4 の工程 4 - 3 で得られる化合物 B 3 (503 mg, 1.48 mmol) の酸塩化物を THF (10 mL) に溶解し、28% アンモニア水 (3.0 mL) を加え、室温で 23.5 時間攪拌した。反応液にメタノール及び 1 mol/L 塩酸を加え、生じた沈殿をろ

50

取した後、減圧下乾燥し、化合物 B 2 2 を得た。

E S I - M S  $m/z$  : 298 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 89 ( s , 3 H ) , 1 . 22 - 1 . 61 ( m , 5 H ) , 1 . 83 ( m , 1 H ) , 2 . 02 ( m , 1 H ) , 2 . 08 - 2 . 39 ( m , 4 H ) , 2 . 63 - 2 . 87 ( m , 2 H ) , 6 . 44 ( s , 2 H ) , 6 . 51 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 6 . 73 ( s , 1 H ) , 7 . 03 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 23 ( s , 1 H ) , 9 . 00 ( m , 1 H ) .

工程 9 2 - 2

化合物 B 2 2 ( 134 mg , 0 . 451 mmol ) を D M F ( 3 mL ) に溶解し、クロロアセトン ( 0 . 430 mL , 5 . 40 mmol ) を加え、100 で 7 . 5 時間攪拌した。反応液にさらにクロロアセトン ( 0 . 430 mL , 5 . 40 mmol ) を加え、同温度で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー ( クロロホルム / メタノール 40 : 1 ) で精製し、化合物 9 2 の脱スルファモイル体 ( 96 mg , 収率 63% ) を得た。 10

E S I - M S  $m/z$  : 336 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 94 ( s , 3 H ) , 1 . 30 - 1 . 77 ( m , 5 H ) , 1 . 87 ( m , 1 H ) , 2 . 10 ( s , 3 H ) , 2 . 06 - 2 . 27 ( m , 2 H ) , 2 . 27 - 2 . 43 ( m , 2 H ) , 2 . 48 - 2 . 59 ( m , 1 H ) , 2 . 68 - 2 . 84 ( m , 2 H ) , 6 . 46 ( s , 1 H ) , 6 . 49 ( s , 1 H ) , 6 . 52 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 05 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 72 ( s , 1 H ) , 9 . 02 ( s , 1 H ) . 20

工程 9 2 - 3

実施例 1 の工程 1 - 2 に準じて、化合物 9 2 の脱スルファモイル体を塩化スルファモイルでスルファモイル化し、化合物 9 2 を得た。

A P C I - M S  $m/z$  : 415 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) ( p p m ) : 0 . 95 ( s , 3 H ) , 1 . 35 - 1 . 79 ( m , 5 H ) , 1 . 92 ( m , 1 H ) , 2 . 10 ( s , 3 H ) , 2 . 16 ( m , 1 H ) , 2 . 25 - 2 . 47 ( m , 3 H ) , 2 . 54 ( m , 1 H ) , 2 . 88 ( m , 2 H ) , 6 . 50 ( s , 1 H ) , 6 . 99 ( s , 1 H ) , 7 . 03 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 35 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 73 ( s , 1 H ) , 7 . 89 ( s , 2 H ) .

実施例 9 3 ( 化合物 9 3 )

工程 9 3 - 1

実施例 4 の工程 4 - 3 で得られる化合物 B 3 の酸塩化物 ( 403 mg , 1 . 12 mmol ) を T H F ( 12 mL ) に溶解し、参考例 5 で得られるイソプロピル - ( 2 - メトキシメトキシ - 1 - メチルエチル ) アミン ( 722 mg , 1 . 12 mmol ) 、 トリエチルアミン ( 0 . 187 mL , 1 . 34 mmol ) 及び D M A P ( 164 mg , 1 . 34 mmol ) を加え、室温で 9 . 5 時間攪拌した後、60 で 14 . 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー ( クロロホルム / メタノール = 40 : 1 ) で精製し、化合物 B 2 3 ( 332 mg , 収率 61% ) を得た。 40

A P C I - M S  $m/z$  : 484 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) ( p p m ) : 1 . 08 ( s , 3 H ) , 1 . 20 - 1 . 26 ( b r , 6 H ) , 1 . 46 ( b r , 3 H ) , 1 . 64 ( b r , 5 H ) , 1 . 93 ( b r , 3 H ) , 2 . 15 ( b r , 1 H ) , 2 . 28 ( s , 3 H ) , 2 . 33 ( b r , 3 H ) , 2 . 91 ( b r , 2 H ) , 3 . 36 ( d , J = 2 . 5 H z , 3 H ) , 3 . 78 - 4 . 13 ( b r , 2 H ) , 4 . 33 ( b r , 1 H ) , 4 . 62 ( d , J = 3 . 3 H z , 2 H ) , 4 . 74 ( m , 1 H ) , 5 . 71 ( s , 1 H ) , 6 . 80 ( s , 1 H ) , 6 . 83 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 7 . 25 ( d , J = 2 . 8 H z , 1 H ) .

工程 9 3 - 2

実施例 1 8 の工程 1 8 - 2 に準じて、化合物 B 2 3 を炭酸カリウムで処理して得られる化 50

合物 93 の脱スルファモイル体 (255 mg, 0.577 mmol) を DMAC (5.1 mL) に溶解し、塩化スルファモイル (133 mg, 1.15 mmol) を加え、室温で 1.3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 18 : 1) で精製し、化合物 93 (287 mg, 収率 96%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 521 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 0.98 (s, 3H), 1.12 (br, 6H), 1.32 (br, 3H), 1.50 (br, 5H), 1.84 (br, 2H), 2.06 (br, 1H), 2.33 (br, 3H), 2.85 (br, 2H), 3.26 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.41 (br, 1H), 3.77 (br, 1H), 4.25 (br, 1H), 4.56 (brs, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H).

実施例 94 (化合物 94)

化合物 93 (146 mg, 0.280 mmol) をジクロロメタン (4.4 mL) に溶解し、チオフェノール (0.144 mL, 1.40 mmol) 及び三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (0.11 mL, 0.84 mmol) を加え、室温で 1.3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 15 : 1) で精製し、化合物 94 (198 mg, 収率 88%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 475 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 0.98 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.03 - 1.40 (br, 9H), 1.50 (m, 5H), 1.85 (br, 2H), 2.06 (br, 1H), 2.32 (br, 3H), 2.87 (br, 2H), 3.22 - 3.64 (br, 2H), 4.23 (br, 1H), 4.75 (m, 1H), 5.70 (brs, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H).

実施例 95 (化合物 95)

化合物 94 (60 mg, 0.13 mmol) を溶解したアセトン溶液 (1 mL) を氷冷下、ジョーンズ (Jones) 試薬 (酸化クロム (VI) - 硫酸 - アセトン) (0.133 mL) を溶解したアセトン溶液 (0.5 mL) に加え、同温度で 2 時間攪拌した。さらに、ジョーンズ試薬 (0.266 mL) を 2 回に分けて加え、24 時間攪拌した。次いで、イソプロピルアルコール (0.3 mL) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 12 : 1) で精製し、化合物 95 (21 mg, 収率 33%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 489 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 0.86 (s, 3H), 1.14 - 1.53 (m, 14H), 1.87 - 2.23 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.27 - 2.38 (m, 3H), 2.87 (br, 2H), 3.93 (m, 1H), 4.35 (br, 1H), 5.73 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.89 (brs, 2H), 11.96 (br, 1H).

以下に、実施例で用いられる化合物の合成法を記載する。

参考例 1: 2 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチルアミン

エタノールアミン (2.00 g, 32.7 mmol) を DMF (15 mL) に溶解し、イミダゾール (1.11 g, 16.4 mmol) 及び tert-ブチルジメチルシリルクロリド (2.46 g, 16.4 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に水、

次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 10 : 1）で精製し、2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ)エチルアミン (1.59 g, 収率 56%) を得た。

FAB - MS m/z : 176 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 2.78 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 5.3 Hz, 2H) .

参考例 2 : 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - ブチルアミン参考例 1 に準じて、4 - アミノ - 1 - ブタノールをイミダゾールの存在下、tert - ブチルジメチルシリルクロリドと反応させ、4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - ブチルアミンを得た。 10

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 0.09 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.58 (m, 4H), 3.32 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 5.8 Hz, 1H) .

参考例 3 : 2 - (3 - アミノプロピル)ピラジン

工程 3 - 1

ヨウ化銅 (146 mg, 0.768 mmol) をトリエチルアミン (2.5 mL) に溶解し、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (180 mg, 0.256 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液にヨウ化ピラジン (1.05 g, 5.12 mmol) 及び N - プロパルギルフタルイミド (948 mg, 5.12 mmol) を溶解した THF 溶液 (5 mL)、次いでトリエチルアミン (5 mL) を加え、加熱還流下、1.5 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 2 : 1）で精製し、N - [3 - (2 - ピラジニル) - 2 - プロピニル]フタルイミド (780 mg, 収率 58%) を得た。 20

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 4.75 (s, 2H), 7.75 - 7.78 (m, 2H), 7.88 - 7.93 (m, 2H), 8.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 1.7, 2.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 1.0 Hz, 1H) . 30

工程 3 - 2

N - [3 - (2 - ピラジニル) - 2 - プロピニル]フタルイミド (780 mg, 2.96 mmol) を DMF (30 mL) に溶解し、10% パラジウム - 炭素 (500 mg, 50% 含水) を加え、水素雰囲気下、室温で 5.5 時間攪拌した。反応液をセライト上でろ過した後、ろ液を濃縮し、N - [3 - (2 - ピラジニル)プロピル]フタルイミド (521 mg, 収率 66%) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 2.19 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.70 - 7.73 (m, 2H), 7.82 - 7.85 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.46 (m, 2H) . 40

工程 3 - 3

N - [3 - (2 - ピラジニル)プロピル]フタルイミド (521 mg, 1.95 mmol) をクロロホルム (15 mL) に溶解し、無水ヒドラジン (1.5 mL) を加え、室温で 20 時間攪拌した。生じた沈殿をろ別した後、ろ液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、2 - (3 - アミノプロピル)ピラジン (240 mg, 収率 90%) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 1.43 (br, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.48 (m, 2H) . 50

## 参考例 4 : 3 - (アミノメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール塩酸塩

## 工程 4 - 1

フタルイミド (892 mg, 6.01 mmol) を DMF (10 mL) に溶解し、3 - (クロロメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (713 mg, 6.01 mmol)、炭酸セシウム (2.95 g, 9.02 mmol) 及びヨウ化テトラブチルアンモニウム (3.35 g, 8.02 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、生じた沈殿をろ取した後、減圧下乾燥し、N - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルメチル) フタルイミド (1.15 g, 収率 83%) を得た。

ESI - MS m/z : 176 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 5.09 (s, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 8.68 (s, 1H).

## 工程 4 - 2

N - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルメチル) フタルイミド (1.10 g, 4.78 mmol) をクロロホルム (30 mL) に溶解し、ヒドラジン・1水和物 (0.812 mL, 16.7 mmol) を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。生じた沈殿をろ別し、ろ液を濃縮した後、得られた残渣に酢酸エチル (10 mL) を加え、不溶物をろ別した。得られたろ液に 4 mol/L 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (2.65 mL) を加えた。生じた沈殿をろ取した後、減圧下乾燥し、3 - (アミノメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール塩酸塩 (624 mg, 収率 96%) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 4.33 (s, 2H), 8.77 (br s, 3H), 9.77 (s, 1H).

## 参考例 5 : イソプロピル - (2 - メトキシメトキシ - 1 - メチルエチル) アミン工程 5 - 1

メチル 2 - プロモプロピオナート (10.0 g, 59.9 mmol) をアセトニトリル (200 mL) に溶解し、イソプロピルアミン (15.3 mL, 180 mmol)、炭酸カリウム (24.8 g, 180 mmol) 及びベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (1.36 g, 5.99 mmol) を加え、70 °C で 17 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、メチル 2 - (イソプロピルアミノ) プロピオナート (6.70 g, 収率 77%) を得た。

APCI - MS m/z : 146 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 1.02 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.74 (m, 1H), 3.45 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H).

## 工程 5 - 2

水素化リチウムアルミニウム (911 mg, 24.0 mmol) をエーテル (26 mL) に懸濁し、氷冷下、メチル 2 - (イソプロピルアミノ) プロピオナート (2.32 g, 16.0 mmol) を溶解したエーテル溶液 (20 mL) を滴下した。反応液を徐々に室温まで昇温しながら 2 時間攪拌した後、硫酸ナトリウム・10水和物 (8.76 g, 27.2 mmol) を徐々に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、2 - イソプロピルアミノ - 1 - プロパノール (1.56 g, 収率 83%) を得た。

APCI - MS m/z : 118 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.51 (m, 1H).

## 工程 5 - 3

2 - イソプロピルアミノ - 1 - プロパノール (1.23 g, 10.5 mmol) を溶解した THF 溶液 (15 mL) を氷冷下、THF (9 mL) に懸濁した水素化ナトリウム (504 mg, 0.29 mmol, 60% 油性) に滴下し、同温度で 15 分間攪拌した。次い

10

20

30

40

50

で、クロロメチルメチルエーテル ( 1 . 2 0 m L , 1 5 . 8 m m o l ) を加え、室温で 4 5 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、イソプロピル - ( 2 - メトキシメトキシ - 1 - メチルエチル ) アミン ( 0 . 9 1 g , 収率 5 4 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) ( ppm ) : 1 . 0 5 ( d ,  $J = 6 . 1 \text{ Hz}$  , 3 H ) , 1 . 0 6 ( d ,  $J = 5 . 3 \text{ Hz}$  , 3 H ) , 1 . 0 8 ( d ,  $J = 5 . 3 \text{ Hz}$  , 3 H ) , 2 . 9 4 ( m , 2 H ) , 3 . 3 6 ( s , 3 H ) , 3 . 3 8 ( m , 1 H ) , 3 . 4 7 ( m , 1 H ) , 4 . 6 3 ( s , 2 H ) .

#### 製剤例 1 (錠剤)

常法により、次の組成からなる錠剤を作成する。

化合物 1	5 mg
乳糖	6 0 mg
馬鈴薯澱粉	3 0 mg
ポリビニルアルコール	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
タール色素	微量

#### 製剤例 2 (顆粒剤)

常法により、次の組成からなる顆粒剤を作成する。

化合物 7	5 mg
乳糖	2 8 0 mg

#### 産業上の利用可能性

本発明により、エストラ - 1 , 3 , 5 ( 1 0 ) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするステロイドスルファターゼ阻害剤が提供される。また本発明により、ステロイドスルファターゼ阻害作用を有し、ステロイドホルモン依存性の疾病の治療または予防に有用なエストラ - 1 , 3 , 5 ( 1 0 ) - トリエン誘導体またはその薬理的に許容される塩が提供される。

10

20

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP01/03505
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int. Cl. <sup>7</sup> C07J41/00, C07J43/00, A61K31/56, A61K31/58, A61P43/00, A61P5/24, A61P5/32, A61P35/00, A61P13/08, A61P15/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl. <sup>7</sup> C07J41/00, C07J43/00, A61K31/56, A61K31/58, A61P43/00, A61P5/24, A61P5/32, A61P35/00, A61P13/08, A61P15/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
BX	WO, 00/43408, A2 (DUQUESNE UNIVERSITY OF THE HOLY GHOST), 27 July, 2000 (27.07.00), Full text (Family: none)	1, 2, 5-8, 10-20, 25-28
X	WO, 98/32763, A1 (SRI INTERNATIONAL), 30 July, 1998 (30.07.98), Full text	1-20, 25-28
Y	& US, 5763432, A	3-4, 9
X	WO, 99/03876, A1 (DUQUESNE UNIVERSITY OF THE HOLY GHOST), 28 January, 1999 (28.01.99), Full text	1-2, 5-8, 10-20, 25-28
Y	& EP, 1009755, A1 & US, 5880115, A & AU, 9885687, A	3-4, 9
X	WO, 99/33858, A2 (SRI INTERNATIONAL), 08 July, 1999 (08.07.99), Full text	1-8, 10-20, 25-28
Y	& EP, 1042354, A2 & US, 5046186, A & AU, 9919416, A	9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance; "E" earlier document but published on or after the international filing date; "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified); "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means; "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed; "T" later document published after the international filing date or priority date and not to conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention; "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone; "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art; "Z" document member of the same patent family.		
Date of the actual completion of the international search 08 June, 2001 (08.06.01)		Date of mailing of the international search report 19 June, 2001 (19.06.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03505

<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 21-24 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Claims 21 to 24 involve methods for treatment of the human body by therapy.
2. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO1/03505
<b>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</b> Int. Cl <sup>7</sup> C07J41/00, C07J43/00, A61K31/58, A61K31/58, A61P43/00, A61P5/24, A61P5/32, A61P35/00, A61P13/08, A61P15/00		
<b>B. 調査を行った分野</b> 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07J41/00, C07J43/00, A61K31/58, A61K31/58, A61P43/00, A61P5/24, A61P5/32, A61P35/00, A61P13/08, A61P15/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STR), REGISTRY (STR)		
<b>C. 関連すると認められる文献</b>		
引用文献の カテゴリ	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	WO, 00/43408, A2 (DUQUESNE UNIVERSITY OF THE HOLY GHOST), 27. 7月. 2000 (27. 07. 00), 全文 (ファミリーなし)	1, 2, 5-8, 10-20, 25-28
X Y	WO, 98/32763, A1 (SRI INTERNATIONAL), 30. 7月, 1998 (30. 07. 98), 全文 & US, 5763432, A	1-20, 25-28 3-4, 9
X Y	WO, 99/03876, A1 (DUQUESNE UNIVERSITY OF THE HOLY GHOST), 28. 1月, 1999 (28. 01. 99), 全文 & EP, 1009755, A1 & US, 5880115, A & AU, 9885687, A	1-2, 5-8, 10-20, 25-28 3-4, 9
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリ 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に基礎を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に及ぶ文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の基礎となる出願		
の日後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	08. 06. 01	国際調査報告の発送日 19.06.01
国際調査機関の名称及びて先 日本特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区森が丘三丁目4番3号	特許庁審判官 (権限のある職員) 福井 晋	4C 9160 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO1/03505
C (標き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 99/33858, A2 (SRI INTERNATIONAL), 8. 7月. 1999 (08. 07. 99), 全文 & EP, 1042354, A2 & US, 6046186, A & AU, 9919416, A	1-8, 10-20, 25-28
Y		9

国際調査報告	国際出願番号 PCT/JPO1/03505
<p><b>第I欄 請求の範囲の一部の審査ができないときの意見（第1ページの2の続き）</b>            法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。</p>	
<p>1. <input checked="" type="checkbox"/> 請求の範囲 21-24 は、この国際調査機関が審査することを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 21-24 は人の身体の治療による処置方法を包含するものである。</p>	
<p>2. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、</p>	
<p>3. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。</p>	
<p><b>第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）</b>            次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。</p>	
<p>1. <input type="checkbox"/> 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期限内に納付したので、この国際調査報告は、すべての審査可能な請求の範囲について作成した。</p>	
<p>2. <input type="checkbox"/> 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての審査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。</p>	
<p>3. <input type="checkbox"/> 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期限内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。</p>	
<p>4. <input type="checkbox"/> 出願人が必要な追加調査手数料を期限内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。</p>	
<p>追加調査手数料の異議の申立てに関する注意</p> <p><input type="checkbox"/> 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。</p> <p><input type="checkbox"/> 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。</p>	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	
A 6 1 P 5/32	A 6 1 P 5/32	
A 6 1 P 13/08	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/08	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 J 41/00	C 0 7 J 41/00	
C 0 7 J 43/00	C 0 7 J 43/00	

- (72)発明者 林 こずえ  
静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内
- (72)発明者 高橋 健  
静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内
- (72)発明者 秋永 士朗  
東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和醗酵工業株式会社 本社内
- (72)発明者 村形 力  
静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

(注) この公表は、国際事務局 (W I P O) により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願 (日本語実用新案登録出願) の国際公開の効果は、特許法第 1 8 4 条の 1 0 第 1 項 (実用新案法第 4 8 条の 1 3 第 2 項) により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。