

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3972103号  
(P3972103)

(45) 発行日 平成19年9月5日(2007.9.5)

(24) 登録日 平成19年6月22日(2007.6.22)

(51) Int. Cl. F I  
**C07J 71/00 (2006.01)** C O 7 J 71/00  
 A 6 1 K 31/58 (2006.01) A 6 1 K 31/58  
 A 6 1 P 33/02 (2006.01) A 6 1 P 33/02

請求項の数 12 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2003-337640 (P2003-337640)	(73) 特許権者	504147243
(22) 出願日	平成15年9月29日(2003.9.29)		国立大学法人 岡山大学
(65) 公開番号	特開2005-104868 (P2005-104868A)		岡山県岡山市津島中一丁目1番1号
(43) 公開日	平成17年4月21日(2005.4.21)	(74) 代理人	100072051
審査請求日	平成15年9月29日(2003.9.29)		弁理士 杉村 興作
		(72) 発明者	永松 朝文
			岡山県岡山市津島中一丁目3の1-301
		審査官	齋藤 恵
		(56) 参考文献	Chmiker Aeutung, 1973年, Vol.97, No.9, p.509-510 Chemische Berichte, 1974年, Vol. 107, p.2537-2543

最終頁に続く

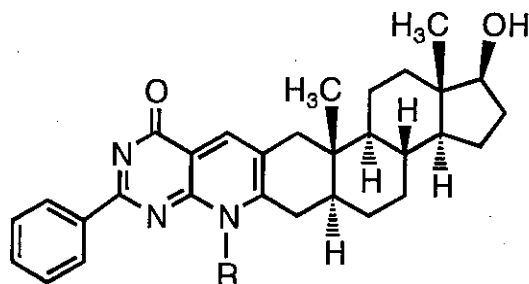
(54) 【発明の名称】ピリドピリミジン骨格とステロイド骨格を内蔵する融合化合物及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】



(式中、Rは炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基または置換もしくは非置換のフェニル基を示す。)で表される、5'-デアザ-17-ヒドロキシ-2'-フェニル-5-アンドロスト-2-エノ[2,3-g]プテリジン-4'(8'H)-オン類。

【請求項2】

前記置換フェニル基は、アルキル置換フェニル基、アルコキシ置換フェニル基、ハロゲン置換フェニル基、4 - アミノフェニル基、4 - ヒドロキシフェニル基、4 - ニトロフェニル基、3, 4 - メチレンジオキシフェニル基及び4 - カルボキシフェニル基からなる群より選択されることを特徴とする、請求項1記載の5' - デアザ - 17 - ヒドロキシ - 2' - フェニル - 5 - アンドロスト - 2 - エノ [ 2, 3 - g ] プテリジン - 4' ( 8' H ) - オン類。

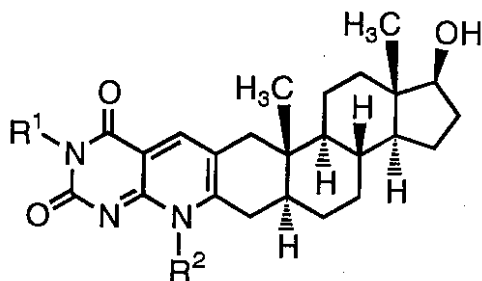
【請求項3】

前記アルキル置換フェニル基は、4 - メチルフェニル (トリル) で代表されるアルキル置換フェニル基であり、前記アルコキシ置換フェニル基は、4 - メトキシフェニルで代表される炭素数1 ~ 5のアルコキシを有するアルコキシ置換基であり、前記ハロゲン置換フェニル基は、2 - クロロフェニル、4 - ブロモフェニル及び4 - フルオロフェニルからなる群より選択されることを特徴とする、請求項2記載の5' - デアザ - 17 - ヒドロキシ - 2' - フェニル - 5 - アンドロスト - 2 - エノ [ 2, 3 - g ] プテリジン - 4' ( 8' H ) - オン類。

【請求項4】

式

【化2】



(式中、R<sup>1</sup> は水素または炭素数1 ~ 8の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基を示し、R<sup>2</sup> は炭素数1 ~ 8の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基または置換もしくは非置換のフェニル基を示す。) で表される、5' - デアザ - 17 - ヒドロキシ - 5 - アンドロスト - 2 - エノ [ 2, 3 - g ] プテリジン - 2', 4' ( 3' H, 8' H ) - ジオン類。

【請求項5】

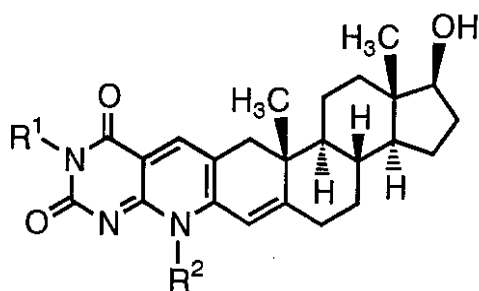
前記置換フェニル基は、アルキル置換フェニル基、アルコキシ置換フェニル基、ハロゲン置換フェニル基、4 - アミノフェニル基、4 - ヒドロキシフェニル基、4 - ニトロフェニル基、3, 4 - メチレンジオキシフェニル基及び4 - カルボキシフェニル基からなる群より選択されることを特徴とする、請求項4記載の5' - デアザ - 17 - ヒドロキシ - 5 - アンドロスト - 2 - エノ [ 2, 3 - g ] プテリジン - 2', 4' ( 3' H, 8' H ) - ジオン類。

【請求項6】

前記アルキル置換フェニル基は、4 - メチルフェニル (トリル) で代表されるアルキル置換フェニル基であり、前記アルコキシ置換フェニル基は、4 - メトキシフェニルで代表される炭素数1 ~ 5のアルコキシを有するアルコキシ置換基であり、前記ハロゲン置換フェニル基は、2 - クロロフェニル、4 - ブロモフェニル及び4 - フルオロフェニルからなる群より選択されることを特徴とする、請求項5記載の5' - デアザ - 17 - ヒドロキシ - 5 - アンドロスト - 2 - エノ [ 2, 3 - g ] プテリジン - 2', 4' ( 3' H, 8' H ) - ジオン類。

【請求項7】

式  
【化 3】



10

(式中、 $R^1$  は水素または炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基を示し、 $R^2$  は炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基または置換もしくは非置換のフェニル基を示す。) で表される、5'-デアザ-17-ヒドロキシアンドロスト-2,4-ジエノ[2,3-g]プテリジン-2',4'(3'H,8'H)-ジオン類。

【請求項 8】

前記置換フェニル基は、アルキル置換フェニル基、アルコキシ置換フェニル基、ハロゲン置換フェニル基、4-アミノフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基及び4-カルボキシフェニル基からなる群より選択されることを特徴とする、請求項 7 記載の 5'-デアザ-17-ヒドロキシアンドロスト-2,4-ジエノ[2,3-g]プテリジン-2',4'(3'H,8'H)-ジオン類。

20

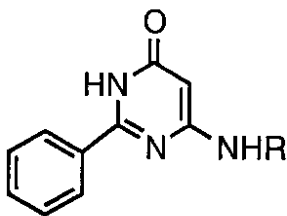
【請求項 9】

前記アルキル置換フェニル基は、4-メチルフェニル(トリル)で代表されるアルキル置換フェニル基であり、前記アルコキシ置換フェニル基は、4-メトキシフェニルで代表される炭素数 1 ~ 5 のアルコキシを有するアルコキシ置換基であり、前記ハロゲン置換フェニル基は、2-クロロフェニル、4-ブromoフェニル及び4-フルオロフェニルからなる群より選択されることを特徴とする、請求項 8 記載の 5'-デアザ-17-ヒドロキシアンドロスト-2,4-ジエノ[2,3-g]プテリジン-2',4'(3'H,8'H)-ジオン類。

30

【請求項 10】

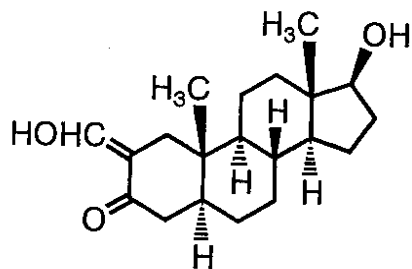
式  
【化 4】



40

(式中、 $R$  は炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基または置換もしくは非置換のフェニル基を示す。) で表される化合物と式

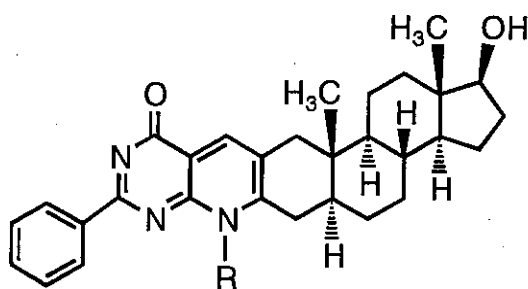
【化5】



10

で表される2-ヒドロキシメチレンアンドロスタノロンを反応させた後、縮合閉環することにより式

【化6】



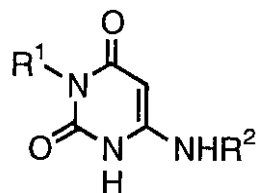
20

(式中、Rは炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基または置換もしくは非置換のフェニル基を示す。)で表される化合物を得ることを特徴とする、5'-デアザ-17'-ヒドロキシ-2'-フェニル-5'-アンドロスト-2'-エノ[2,3-g]プテリジン-4'-(8'-H)-オン類の製造方法。

【請求項11】

式

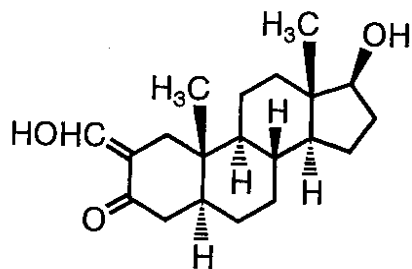
【化7】



40

(式中、R<sup>1</sup>は水素または炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基を示し、R<sup>2</sup>は炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基または置換もしくは非置換のフェニル基を示す。)で表される化合物と式

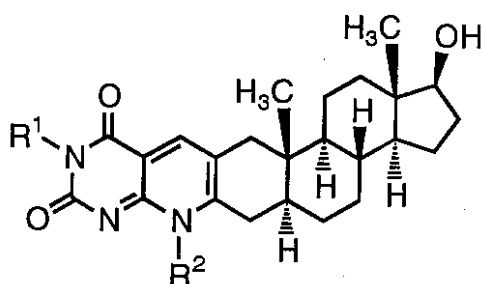
【化 8】



10

で表される2-ヒドロキシメチレンアンドロスタノロンを反応させた後、縮合閉環することにより式

【化 9】



20

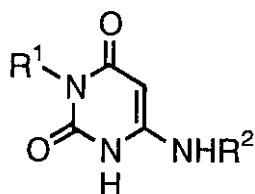
(式中、 $R^1$  は水素または炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基を示し、 $R^2$  は炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基または置換もしくは非置換のフェニル基を示す。) で表される化合物を得ることを特徴とする、5'-デアザ-17'-ヒドロキシ-5'-アンドロスト-2'-エノ[2,3-g]プテリジン-2',4'-(3'H,8'H)-ジオン類の製造方法。

30

【請求項 12】

式

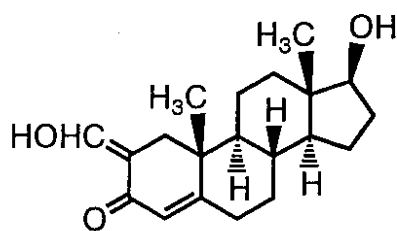
【化 10】



40

(式中、 $R^1$  は水素または炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基を示し、 $R^2$  は炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基または置換もしくは非置換のフェニル基を示す。) で表される化合物と式

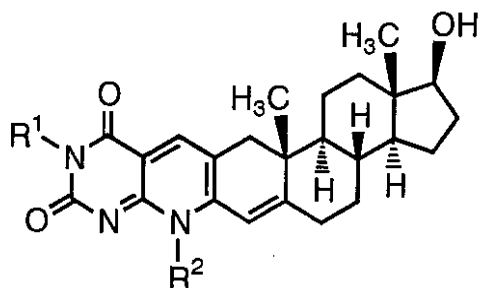
## 【化 1 1】



10

で表される2-ヒドロキシメチレンテストステロンを反応させた後、縮合閉環することにより式

## 【化 1 2】



20

(式中、 $R^1$  は水素または炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基を示し、 $R^2$  は炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基または置換もしくは非置換のフェニル基を示す。) で表される化合物を得ることを特徴とする、5'-デアザ-17-ヒドロキシアンドロスト-2,4-ジエノ[2,3-g]プテリジン-2',4'(3'H,8'H)-ジオン類の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

30

## 【0001】

本発明は、創薬の分野におけるリード化合物として、ピリドピリミジン類とステロイド類のような現存する2つの異なる生理・薬理活性化合物を構造的に内蔵する新規な融合化合物及びその製造方法に関する。すなわち、ピリドピリミジン骨格とステロイド骨格を内蔵した融合化合物である、5'-デアザ-17-ヒドロキシ-2'-フェニル-5-アンドロスト-2-エノ[2,3-g]プテリジン-4'(8'H)-オン類、5'-デアザ-17-ヒドロキシ-5-アンドロスト-2-エノ[2,3-g]プテリジン-2',4'(3'H,8'H)-ジオン類及び5'-デアザ-17-ヒドロキシアンドロスト-2,4-ジエノ[2,3-g]プテリジン-2',4'(3'H,8'H)-ジオン類並びにそれらの製造方法に関する。

40

## 【背景技術】

## 【0002】

新薬物活性分子設計として、ピリドピリミジン(デアザフラビン、デアザプテリジン又はデアザイソアロキサジン等)類とステロイド類のような現存する2つの異なる生理・薬理活性化合物を構造的に内蔵する融合化合物の合成はこれまで全く行われていないのが現状である。

## 【0003】

類似の骨格を有する化合物として、プテリジン骨格とステロイド骨格を内蔵する融合化合物が公知であるが、合成方法が煩雑で収率も低く(非特許文献1)、また、合成中間体として不安定なステロイドのモルフォリンやピペリジンのエナミン誘導体を用いるため(

50

非特許文献 2)、一般合成方法としては有用でない。

【0004】

【非特許文献 1】S. P. Raman, Z. F. Chmielewicz, T. J. Bardos, R. B. Gabbard, and A. Segaloff, J. Med. Chem., 7, 678 (1964)

【非特許文献 2】F. Yoneda, S. Fukazawa, and S. Nishigaki, Chem. Pharm. Bull., 20, 1428 (1972)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、ピリドピリミジン骨格とステロイド骨格を内蔵する融合化合物の新規で簡便な合成方法を見いだすとともに、該方法によって得られる薬理的な混成増強作用や全く新しい生理活性もしくは薬理活性が期待できる有用な化合物を提供することを目的とするものである。

10

【課題を解決するための手段】

【0006】

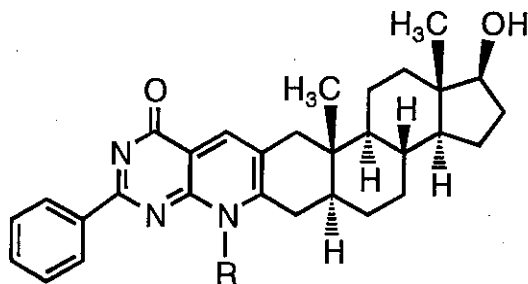
本発明者は、上述の目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、ピリドピリミジン骨格とステロイド骨格を内蔵する融合化合物の簡便な新規合成方法を確立するとともに、該方法で得られた化合物に強い抗コクシジウム活性などの生物活性を見だし、本発明を完成させた。

【0007】

20

すなわち、本発明は、式

【化 1】



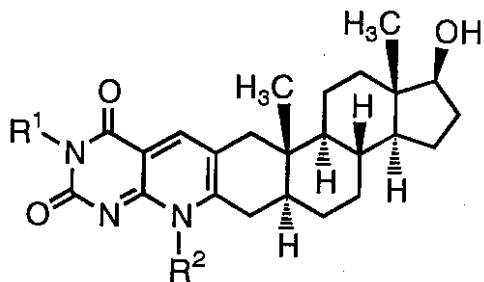
30

(式中、Rは炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状である低級アルキル基または置換もしくは非置換のフェニル基を示す。)で表される5'-デアザ-17-ヒドロキシ-2'-フェニル-5-アンドロスト-2-エノ[2,3-g]プテリジン-4'(8'H)-オン類に関するものである。

【0008】

また、本発明は、式

## 【化2】



10

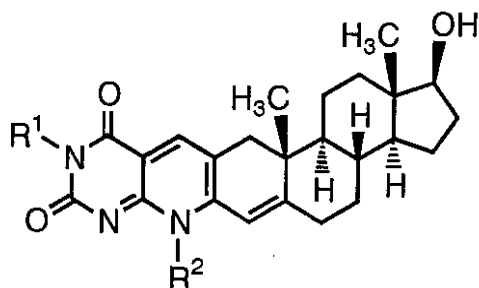
(式中、 $R^1$  は水素または炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基を示し、 $R^2$  は炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基または置換もしくは非置換のフェニル基を示す。) で表される、5'-デアザ-17-ヒドロキシ-5-アンドロスト-2-エノ[2,3-g]プテリジン-2',4'(3'H,8'H)-ジオン類に関するものである。

## 【0009】

さらに、本発明は、式

20

## 【化3】



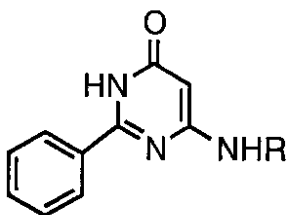
30

(式中、 $R^1$  は水素または炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基を示し、 $R^2$  は炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基または置換もしくは非置換のフェニル基を示す。) で表される、5'-デアザ-17-ヒドロキシアンドロスト-2,4-ジエノ[2,3-g]プテリジン-2',4'(3'H,8'H)-ジオン類に関するものである。

## 【0010】

また、本発明は、式

## 【化4】



40

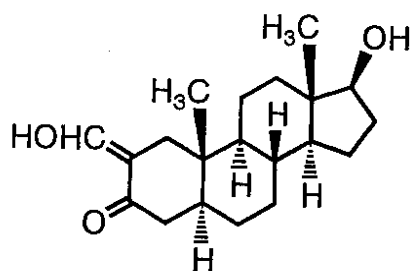
(式中、 $R$  は炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状である低級アルキル基または

50



置換もしくは非置換のフェニル基を示す。) で表される化合物と式

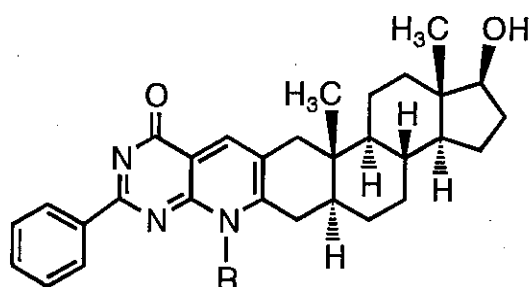
【化5】



10

で表される2-ヒドロキシメチレンアンドロスタノロンを反応させた後、縮合閉環することにより式

【化6】



20

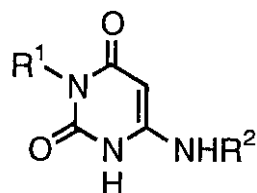
(式中、Rは炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状である低級アルキル基または置換もしくは非置換のフェニル基を示す。) で表される化合物を得ることを特徴とする、5'-デアザ-17β-ヒドロキシ-2'-フェニル-5α-アンドロスト-2-エノ[2,3-g]プテリジン-4'(8'H)-オン類の製造方法に関するものである。

30

【0011】

また、本発明は、式

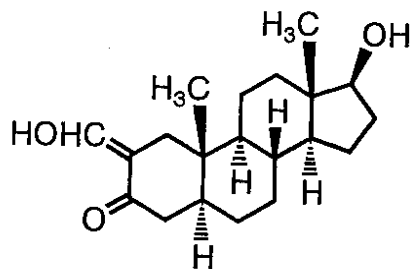
【化7】



40

(式中、R<sup>1</sup>は水素または炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基を示し、R<sup>2</sup>は炭素数1～8の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基または置換もしくは非置換のフェニル基を示す。) で表される化合物と式

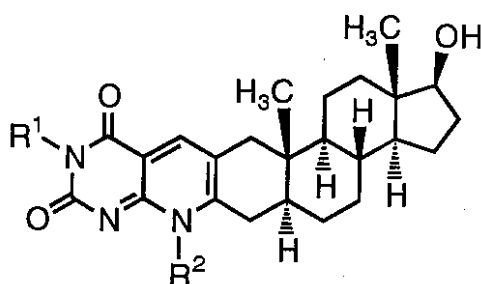
【化 8】



10

で表される 2-ヒドロキシメチレンアンドロスタノロンを反応させた後、縮合閉環することにより式

【化 9】



20

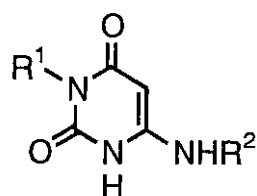
(式中、 $R^1$  は水素または炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基を示し、 $R^2$  は炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基または置換もしくは非置換のフェニル基を示す。) で表される化合物を得ることを特徴とする、5'-デアザ-17'-ヒドロキシ-5'-アンドロスト-2'-エノ[2,3-g]プテリジン-2',4'-(3'H,8'H)-ジオン類の製造方法に関するものである。

30

【0012】

さらにまた、本発明は、式

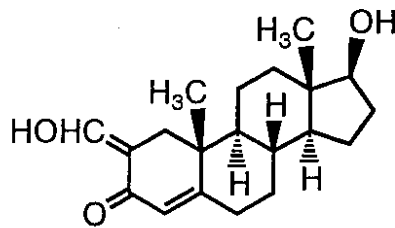
【化 10】



40

(式中、 $R^1$  は水素または炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基を示し、 $R^2$  は炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基または置換もしくは非置換のフェニル基を示す。) で表される化合物と式

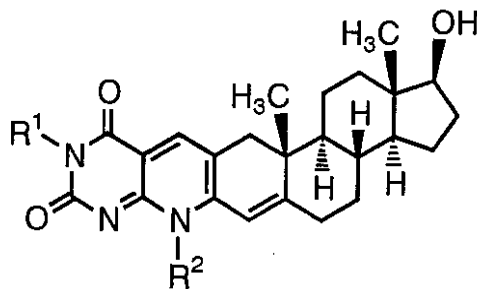
## 【化 1 1】



10

で表される 2 - ヒドロキシメチレンテストステロンを反応させた後、縮合閉環することにより式

## 【化 1 2】



20

(式中、 $R^1$  は水素または炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基を示し、 $R^2$  は炭素数 1 ~ 8 の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基または置換もしくは非置換のフェニル基を示す。) で表される化合物を得ることを特徴とする、5'-デアザ-17β-ヒドロキシアンドロスト-2,4-ジエノ[2,3-g]プテリジン-2',4'(3'H,8'H)-ジオン類の製造方法に関するものである。

## 【発明の効果】

## 【0013】

30

本発明の新規で簡便な合成方法により得られた融合化合物は、創薬の分野において有用で貴重なリード化合物となり、種々の薬理活性を持つ新薬として臨床薬開発に大きく期待できる。また、本発明の製造方法は、従来の多環性化合物のように段階的に全合成する製法とは異なり、2つの化合物を一挙に融合させる簡便な方法であり、目的化合物を収率よく合成でき、かつ広範囲な 6 - アミノウラシル類と 2 - ヒドロキシメチレンを有するアンドロスタノンやテストステロンなどのステロイド誘導体との融合化合物の合成に応用できるため、多様な生物活性や生理活性に期待が持てるこのような融合化合物類のドラッグデザインに利用することができる有用な方法である。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0014】

40

本発明の製造方法をフローチャートで示せば、図 1、図 2 及び図 3 の通りである。以下、図中の化学式の番号を参照して説明する。

## 【0015】

本発明の化合物は、図 1 ~ 3 において式 (3)、(5) および (7) で表されるものである。各図の式中、 $R$  および  $R^2$  は直鎖状、分岐鎖状もしくは環状である炭素数 1 ~ 8 程度のアルキル基または置換もしくは非置換のフェニル基を示し、 $R^1$  は水素または直鎖状、分岐鎖状もしくは環状である炭素数 1 ~ 8 程度のアルキル基を示す。ここで、直鎖状、分岐鎖状もしくは環状である炭素数 1 ~ 8 程度のアルキル基としては、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などを例示することができる。また、置換フェニル基としては、4 - メチルフェニル

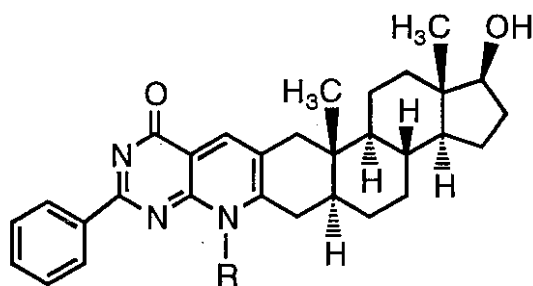
50

(トリル)で代表されるアルキル置換フェニル基、4-メトキシフェニルで代表される炭素数1~5程度のアルコキシを有するアルコキシ置換フェニル基、4-アミノフェニル基、2-クロロフェニル、4-プロモフェニル、4-フルオロフェニルなどのハロゲン置換フェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基などを例示することができる。また、前記式(3)、(5)および(7)で表される化合物は、発明者の知る限りにおいて従来全く報告されたことのない新規化合物である。このような本発明の化合物の具体例としては、例えば下記表1、表2および実施例に示すものなどが挙げられる。

【0016】

【表1】

10



20

(3)

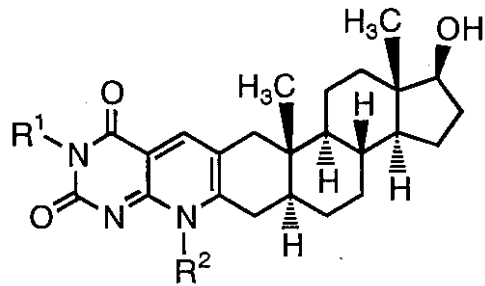
Compd. No.	R
3a	Me
3b	Et
3c	<i>n</i> -Pr
3d	<i>i</i> -Pr
3e	<i>n</i> -Bu
3f	Bn
3g	cyclohexyl
3h	Ph
3i	2,6-Me <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
3j	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
3k	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

30

40

【0017】

【表 2】



(5)

Compd. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
5a	H	Me
5b	H	Et
5c	H	<i>n</i> -Pr
5d	H	Bn
5e	H	Ph
5f	H	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
5g	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
5h	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
5i	Me	Me
5j	Me	Et
5k	Me	<i>n</i> -Pr
5l	Me	<i>i</i> -Pr
5m	Me	<i>n</i> -Bu
5n	Me	Bn
5o	Me	cyclopentyl
5p	Me	Ph
5q	Me	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
5r	Me	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
5s	Me	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
5t	Me	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

## 【0018】

図1は、式(3)で表される本発明の化合物の製造方法を示す。式(1)で表される原料化合物、6-モノ置換アミノ-2-フェニルピリミジン-4(3H)-オン類は公知の方法(J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2101 (1992))により調製することができる。このような化合物を具体的に例示すると、6-メチルアミノ-2-フェニルピリミジン-4(3H)-オン、6-イソプロピルアミノ-2-フェニルピリミジン-4(3H)-オン、6-シクロヘキシルアミノ-2-フェニルピリミジン-4(3H)-オン、6-アニ

10

20

30

40

50

リノ - 2 - フェニルピリミジン - 4 ( 3 H ) - オン、6 - ( 4 - クロロアニリノ ) - 2 - フェニルピリミジン - 4 ( 3 H ) - オンなどが挙げられる。

【 0 0 1 9 】

図 1 及び図 2 において、式 ( 2 ) で表される原料化合物、2 - ヒドロキシメチレンアンドロスタノロンの合成は公知の方法 ( J. Am. Chem. Soc., 81, 1960 (1959) ) により調製することができる。

【 0 0 2 0 】

本発明の化合物 ( 3 ) の製造方法は、上記の式 ( 1 ) と ( 2 ) で表される原料化合物を同当量ずつ混合し、それに p - トルエンスルホン酸を 0 . 1 当量加え、ジフェニルエ - テル中で加熱後、縮合閉環して式 ( 3 ) で表される化合物を得る反応である。この加熱反応は、アルゴン雰囲気下 2 0 0 ~ 2 2 0 で 2 0 ~ 3 0 分間加熱攪拌させることにより行うことができる。本発明の化合物の単離精製は、通常の有機化合物の単離精製手段を採用すればよく、例えば、再結晶、各種クロマトグラフィーなどを用いて行うことができる。

10

【 0 0 2 1 】

また、図 2 は、本発明の化合物 ( 5 ) の製造方法を示す。式 ( 4 ) で表される原料化合物、6 - モノ置換アミノウラシル類は公知の方法 ( Justus Liebigs Ann. Chem., 691, 142 (1966) ) により調製することができる。このような化合物を具体的に例示すると、6 - メチルアミノウラシル、6 - メチルアミノ - 3 - メチルウラシル、6 - n - ブチルアミノウラシル、6 - n - ブチルアミノ - 3 - メチルウラシル、6 - ベンジルアミノウラシル、6 - ベンジルアミノ - 3 - メチルウラシル、6 - ( 4 - フルオロアニリノ ) ウラシル、6 - ( 4 - フルオロアニリノ ) 3 - メチルウラシル、6 - ( 4 - メトキシアニリノ ) ウラシル、6 - ( 4 - メトキシアニリノ ) 3 - メチルウラシルなどが挙げられる。

20

【 0 0 2 2 】

本発明の化合物 ( 5 ) の製造方法は、上記の式 ( 4 ) と ( 2 ) で表される原料化合物を同当量ずつ混合し、それに p - トルエンスルホン酸を 0 . 1 当量加え、ジフェニルエ - テル中で加熱後、縮合閉環して式 ( 5 ) で表される化合物を得る反応である。この加熱反応は、アルゴン雰囲気下 2 2 0 で 1 5 分間加熱攪拌させることにより行うことができる。本発明の化合物の単離精製は、通常の有機化合物の単離精製手段を採用すればよく、例えば、再結晶、各種クロマトグラフィーなどを用いて行うことができる。

【 0 0 2 3 】

さらに、図 3 は、本発明の化合物 ( 7 ) の製造方法を示す。式 ( 6 ) で表される原料化合物、2 - ヒドロキシメチレンテストステロンの合成は公知の方法 ( J. Am. Chem. Soc., 76, 552 (1954) ) により調製することができる。

30

【 0 0 2 4 】

本発明の化合物 ( 7 ) の製造方法は、上記の式 ( 4 ) と ( 6 ) で表される原料化合物を同当量ずつ混合し、それに p - トルエンスルホン酸を 0 . 1 当量加え、ジフェニルエ - テル中で加熱後、縮合閉環して式 ( 7 ) で表される化合物を得る反応である。この加熱反応は、アルゴン雰囲気下 1 8 0 ~ 2 0 0 で 2 0 ~ 3 0 分間加熱攪拌させることにより行うことができる。本発明化合物の単離精製は、通常の有機化合物の単離精製手段を採用すればよく、例えば、再結晶、各種クロマトグラフィーなどを用いて行うことができる。

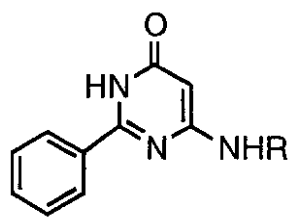
40

【 0 0 2 5 】

以下、本発明について実施例をあげてさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって何ら限定されるものではない。なお、実施例における化合物の番号は、上記の表 1、表 2、下記の表 3 および表 4 に対応する。

【 0 0 2 6 】

【表 3】



(1)

10

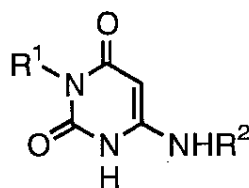
Compd. No.	R
1a	Me
1b	Et
1c	<i>n</i> -Pr
1d	<i>i</i> -Pr
1e	<i>n</i> -Bu
1f	Bn
1g	cyclohexyl
1h	Ph
1i	2,6-Me <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
1j	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
1k	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

20

30

【 0 0 2 7 】

【表4】



(4)

Compd. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Compd. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
4a	H	Me	4i	Me	Me
4b	H	Et	4j	Me	Et
4c	H	<i>n</i> -Pr	4k	Me	<i>n</i> -Pr
4d	H	Bn	4l	Me	<i>i</i> -Pr
4e	H	Ph	4m	Me	<i>n</i> -Bu
4f	H	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4n	Me	Bn
4g	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4o	Me	cyclopentyl
4h	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4p	Me	Ph
			4q	Me	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
			4r	Me	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
			4s	Me	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
			4t	Me	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

## 【実施例1】

## 【0028】

(8-置換誘導体(3a-k)の一般合成)

ジフェニルエテル(0.5ml)に、原料化合物(1a-k)(3mmol)と2-ヒドロキシメチレンアンドロスタノロン(2)(3mmol)を加え、更に、この混合物へ

-トルエンスルホン酸(0.3mmol)を加えた後、200~220℃でアルゴン雰囲気下20~30分間加熱撹拌した。反応終了後、この反応物をカラムクロマトグラフィ(Fuji Silysia 200~400 mesh; 溶出剤、酢酸エチル:エタノール=9:1)に付し精製した。溶出液を減圧下濃縮し、その残渣を酢酸エチル又はアセトンで再結晶化して淡黄色の粉末結晶の目的物(3a-k)を得た。得られた目的物のNMRデータを下記に示す。

## 【0029】

化合物3a: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.78 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 0.79 (3H, s, 19-CH<sub>3</sub>), 2.52-2.70 (1H, br dd, 4'-H), 2.57 (1H, d, J=16.2 Hz, 1'-H), 2.91 (1H, d, J=16.2 Hz, 1'-H), 2.97 (1H, dd, J=19.3, 5.1 Hz, 4'-H), 3.69 (1H, dd, J<sub>16, 17</sub>=8.4 Hz, J<sub>16, 17</sub>=7.8 Hz, 17'-H), 4.26 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 7.41-7.54 (3H, m, Ph-meta, para H), 8.56-8.65 (2H, m, Ph-ortho H), 8.69 (1H, s, 5'-H)。

## 【0030】

化合物3b: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.79 (6H, s, 18 and 19-CH<sub>3</sub>), 1.54 (3H, t, J=7.0 Hz, 8'-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.57 (1H, d, J=16.7 Hz, 1'-H), 2.63 (1H, dd, J=19.6, 1

10

20

30

40

50



1.2 Hz, 4 -H), 2.89 (1H, d, J=16.7 Hz, 1 -H), 3.00 (1H, dd, J=19.6, 5.2Hz, 4 -H), 3.70 (1H, dd,  $J_{16, 17} = 8.8$  Hz,  $J_{16, 17} = 8.0$  Hz, 17 -H), 4.62-4.79 (1 H, m, 8'-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.90-5.07 (1H, m, 8'-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 7.40-7.52 (3H, m, Ph-meta, para H), 8.53-8.65 (2H, m, Ph-ortho H), 8.62 (1H, s, 5'-H)。

## 【 0 0 3 1 】

化合物3c: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.79 (6H, s, 18 and 19-CH<sub>3</sub>), 1.15 (3H, t, J=7.3 Hz, 8'-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.57 (1H, d, J=16.2 Hz, 1 -H), 2.64 (1H, dd, J=18.8, 10.2 Hz, 4 -H), 2.91 (1H, d, J=16.2 Hz, 1 -H), 2.98 (1H, dd, J=18.8, 5.2 Hz, 4 -H), 3.69 (1H, dd,  $J_{16, 17} = 8.0$  Hz,  $J_{16, 17} = 7.8$  Hz, 17 -H), 4.45-4.68 (1H, m, 8'-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.77-4.98 (1H, m, 8'-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 7.40-7.53 (3H, m, Ph-meta, para H), 8.54-8.65 (2H, m, Ph-ortho H), 8.67 (1H, s, 5'-H)。

10

## 【 0 0 3 2 】

化合物3d: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.79 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 0.81 (3H, s, 19-CH<sub>3</sub>), 1.99 (3H, d, J<sub>Me, CH</sub>=6.8 Hz, 8'-(CH<sub>3</sub>)<sub>a</sub>), 2.03 (3H, d, J<sub>Me, CH</sub>=6.2 Hz, 8'-(CH<sub>3</sub>)<sub>b</sub>), 2.58 (1H, d, J=16.3 Hz, 1 -H), 2.66 (1H, dd, J=19.4, 10.8 Hz, 4 -H), 2.92 (1H, d, J=16.3 Hz, 1 -H), 2.99 (1H, dd, J=19.4, 5.2Hz, 4 -H), 3.70 (1H, dd,  $J_{16, 17} = 8.8$  Hz,  $J_{16, 17} = 7.8$ Hz, 17 -H), 5.16 (1H, sept, J=7.0 Hz, 8'-CH), 7.41-7.57 (3H, m, Ph-meta, para H), 8.55-8.66 (2H, m, Ph-ortho H), 8.72 (1H, s, 5'-H)。

## 【 0 0 3 3 】

20

化合物3e: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.79 (6H, s, 18 and 19-CH<sub>3</sub>), 1.06 (3H, t, J=7.2 Hz, 8'-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.58 (1H, d, J=16.0 Hz, 1 -H), 2.63 (1H, dd, J=20.0, 11.3 Hz, 4 -H), 2.91 (1H, d, J=16.0 Hz, 1 -H), 3.00 (1H, dd, J=20.0, 5.0 Hz, 4 -H), 3.69 (1H, dd,  $J_{16, 17} = 8.0$  Hz,  $J_{16, 17} = 7.2$  Hz, 17 -H), 4.47-4.70 (1H, m, 8'-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.80-5.03 (1H, m, 8'-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 7.40-7.55 (3H, m, Ph-meta, para H), 8.53-8.63 (2H, m, Ph-ortho H), 8.65 (1H, s, 5'-H)。

## 【 0 0 3 4 】

化合物3f: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.67 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 0.76 (3H, s, 19-CH<sub>3</sub>), 2.46 (1H, dd, J=19.3, 11.0 Hz, 4 -H), 2.55 (1H, d, J=16.3Hz, 1 -H), 2.91 (1H, d, J=16.3 Hz, 1 -H), 3.02 (1H, dd, J=19.3, 4.8 Hz, 4 -H), 3.72 (1H, dd,  $J_{16, 17} = 8.2$  Hz,  $J_{16, 17} = 8.0$  Hz, 17 -H), 5.98-6.25 (2H, br, 8'-CH<sub>2</sub>), 7.00-7.15 (2H, m, Bn-meta H), 7.22-7.52 (6H, m, Bn-ortho, para H and Ph-meta, para H), 8.42-8.52 (2H, m, Ph-ortho H), 8.65 (1H, s, 5'-H)。

30

## 【 0 0 3 5 】

化合物3g: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.79 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 0.81 (3H, s, 19-CH<sub>3</sub>), 1.30-2.15 (10H, m, Cyclohexyl-H), 2.58 (1H, d, J=16.8 Hz, 1 -H), 2.65 (1H, dd, J=18.3, 11.4 Hz, 4 -H), 2.92 (1H, d, J=16.8 Hz, 1 -H), 2.96 (1H, dd, J=18.3, 4.6 Hz, 4 -H), 3.69 (1H, dd,  $J_{16, 17} = 8.4$  Hz,  $J_{16, 17} = 8.0$  Hz, 17 -H), 4.57-4.68 (1H, m, 1"-H), 7.44-7.56 (3H, m, Ph-meta, para H), 8.55-8.67 (2H, m, Ph-ortho H), 8.72 (1H, s, 5'-H)。

40

## 【 0 0 3 6 】

化合物3h: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.77 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 0.81 (3H, s, 19-CH<sub>3</sub>), 2.45 (1H, dd, J=19.5, 5.3 Hz, 4 -H), 2.61 (1H, d, J=16.6 Hz, 1 -H), 2.98 (1H, d, J=16.6 Hz, 1 -H), 3.67 (1H, dd,  $J_{16, 17} = 8.6$  Hz,  $J_{16, 17} = 7.6$  Hz, 17 -H), 7.18-7.45 (5H, m, 8'-Ph-H), 7.63-7.74 (3H, m, 2'-Ph-meta, para H), 8.08-8.20 (2H, m, 2'-Ph-ortho H), 8.84 (1H, s, 5'-H)。

## 【 0 0 3 7 】

化合物3i: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.78 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 0.80 (3H, s, 19-CH<sub>3</sub>), 1.85 (3H, s, 8'-Ar-CH<sub>3</sub>), 1.93 (3H, s, 8'-Ar-CH<sub>3</sub>), 2.28 (1H, dd, J=19.9, 5.9 Hz, 4 -H), 2.64 (1H, d, J=16.2 Hz, 1 -H), 3.00 (1H, d, J=16.2 Hz, 1 -H), 3.68

50

(1H, dd,  $J_{16, 17} = 8.4$  Hz,  $J_{16, 17} = 8.2$  Hz, 17 -H), 7.22-7.52 (6H, m, 2'-Ph-meta, para H & 8'-Ar-meta, para H), 8.16-8.28 (2H, m, 2'-Ph-ortho H), 8.88 (1H, s, 5'-H)。

## 【 0 0 3 8 】

化合物3j:  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.77 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.81 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ), 2.42 (1H, dd,  $J=19.6, 5.8$  Hz, 4 -H), 2.60 (1H, d,  $J=16.2$  Hz, 1 -H), 2.92 (1H, d,  $J=16.2$  Hz, 1 -H), 3.68 (1H, dd,  $J_{16, 17} = 8.0$  Hz,  $J_{16, 17} = 7.8$  Hz, 17 -H), 3.97 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 7.09-7.48 (7H, m, 2'-Ph-meta, para H and 8'-Ar-ortho, meta H), 8.18-8.28 (2H, m, 2'-Ph-ortho H), 8.74 (1H, s, 5'-H)。

## 【 0 0 3 9 】

化合物3k:  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.77 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.82 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ), 2.37 (1H, dd,  $J=19.4, 5.8$  Hz, 4 -H), 2.55 (1H, d,  $J=17.3$  Hz, 1 -H), 2.92 (1H, d,  $J=17.3$  Hz, 1 -H), 3.68 (1H, dd,  $J_{16, 17} = 8.8$  Hz,  $J_{16, 17} = 7.8$  Hz, 17 -H), 7.21-7.69 (7H, m, 2'-Ph-meta, para H and 8'-Ar-ortho, meta H), 8.10-8.20 (2H, m, 2'-Ph-ortho H), 8.62 (1H, s, 5'-H)。

## 【 0 0 4 0 】

以下、上記の実施例で合成して得られた本発明化合物の収率及び理化学的性質を表5に示す。

## 【 0 0 4 1 】

## 【表5】

Compd. No.	R	Yield (%)	Mp ( $^{\circ}\text{C}$ )
3a	Me	76	235 (decomp.)
3b	Et	72	243 (decomp.)
3c	<i>n</i> -Pr	73	215 (decomp.)
3d	<i>i</i> -Pr	58	245 (decomp.)
3e	<i>n</i> -Bu	75	215 (decomp.)
3f	Bn	65	245 (decomp.)
3g	cyclohexyl	60	230 (decomp.)
3h	Ph	40	230 (decomp.)
3i	2,6- $\text{Me}_2\text{-C}_6\text{H}_3$	48	235 (decomp.)
3j	4- $\text{MeO-C}_6\text{H}_4$	45	240 (decomp.)
3k	4- $\text{Cl-C}_6\text{H}_4$	43	250 (decomp.)

## 【実施例2】

## 【 0 0 4 2 】

(8-置換誘導体(5a-t)の一般合成)

ジフェニルエテル(1ml)に、原料化合物(4a-t)(4mmol)と2-ヒドロキシメチレンアンドロスタノン(2)(4mmol)を加え、更に、この混合物へp-トルエンスルホン酸(0.4mmol)を加えた後、220でアルゴン雰囲気下15分間加熱撹拌した。反応終了後、この反応物をカラムクロマトグラフィ(Fuji Silysia 200~400 mesh; 溶出剤:酢酸エチル)に付し精製した。溶出液を減圧下濃縮し、その残渣を酢酸エチル、アセトニトリル又はアセトンで再結晶化して淡黄色の粉末結晶の目的物(

10

20

30

40

50

5 a t)を得た。得られた目的物のNMRデータを下記に示す。

【 0 0 4 3 】

化合物5a:  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.78 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.79 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ), 2.44 (1H, d,  $J=16.1$  Hz, 1 -H), 2.47 (1H, dd,  $J=17.7, 10.1$  Hz, 4 -H), 2.77 (1H, d,  $J=16.1$  Hz, 1 -H), 2.83 (1H, dd,  $J=17.7, 3.8$  Hz, 4 -H), 3.67 (1H, dd,  $J_{16, 17}=8.0$  Hz,  $J_{16, 17}=8.0$  Hz, 17 -H), 3.97 (3H, s, 8'- $\text{CH}_3$ ), 8.27 (1H, s, 5'-H), 8.29 (1H, s, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ , 3'-NH)。

【 0 0 4 4 】

化合物5b:  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.78 (6H, s, 18 and 19- $\text{CH}_3$ ), 1.44 (3H, t,  $J=6.9$  Hz, 8'- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.45 (1H, d,  $J=16.1$  Hz, 1 -H), 2.57 (1H, dd,  $J=18.1, 10.2$  Hz, 4 -H), 2.76 (1H, d,  $J=16.1$  Hz, 1 -H), 2.88 (1H, dd,  $J=18.1, 4.4$  Hz, 4 -H), 3.67 (1H, dd,  $J_{16, 17}=8.4$  Hz,  $J_{16, 17}=8.2$  Hz, 17 -H), 4.26-4.51 (1H, m, 8'- $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 4.67-4.92 (1H, m, 8'- $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 8.26 (1H, s, 5'-H), 8.37 (1H, s, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ , 3'-NH)。

【 0 0 4 5 】

化合物5c:  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.78 (6H, s, 18 and 19- $\text{CH}_3$ ), 1.06 (3H, t,  $J=7.4$  Hz, 8'- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.45 (1H, d,  $J=16.3$  Hz, 1 -H), 2.54 (1H, dd,  $J=18.1, 11.0$  Hz, 4 -H), 2.77 (1H, d,  $J=16.3$  Hz, 1 -H), 2.85 (1H, dd,  $J=18.1, 4.6$  Hz, 4 -H), 3.68 (1H, dd,  $J_{16, 17}=8.4$  Hz,  $J_{16, 17}=8.2$  Hz, 17 -H), 4.12-4.38 (1H, m, 8'- $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 4.54-4.76 (1H, m, 8'- $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 8.26 (1H, s, 5'-H), 8.34 (1H, s, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ , 3'-NH)。

【 0 0 4 6 】

化合物5d:  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.71 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.75 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ), 2.32-2.52 (1H, m, 4 -H), 2.44 (1H, d,  $J=16.0$  Hz, 1 -H), 2.68-2.88 (1H, m, 4 -H), 2.76 (1H, d,  $J=16.0$  Hz, 1 -H), 3.65 (1H, dd,  $J_{16, 17}=8.4$  Hz,  $J_{16, 17}=7.8$  Hz, 17 -H), 5.67 (1H, br d,  $J=14.9$  Hz, 8'- $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 6.13 (1H, br d,  $J=14.9$  Hz, 8'- $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 6.96-7.13 (2H, m, Bn-meta H), 7.22-7.37 (3H, m, Bn-ortho, para H), 8.34 (1H, s, 5'-H), 8.44 (1H, s, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ , 3'-NH)。

【 0 0 4 7 】

化合物5e:  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.76 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.78 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ), 2.22 (1H, dd,  $J=19.8, 5.4$  Hz, 4 -H), 2.47 (1H, d,  $J=16.5$  Hz, 1 -H), 2.81 (1H, d,  $J=16.5$  Hz, 1 -H), 3.65 (1H, dd,  $J_{16, 17}=8.6$  Hz,  $J_{16, 17}=7.8$  Hz, 17 -H), 7.03-7.24 (2H, m, Ph-meta H), 7.51-7.66 (3H, m, Ph-ortho, para H), 8.24 (1H, s, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ , 3'-NH), 8.38 (1H, s, 5'-H)。

【 0 0 4 8 】

化合物5f:  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.76 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.78 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ), 2.27 (1H, dd,  $J=18.8, 5.4$  Hz, 4 -H), 2.46 (1H, d,  $J=16.0$  Hz, 1 -H), 2.80 (1H, d,  $J=16.0$  Hz, 1 -H), 3.66 (1H, dd,  $J_{16, 17}=8.8$  Hz,  $J_{16, 17}=8.2$  Hz, 17 -H), 3.88 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.95-7.06 (2H, m, Ar-meta H), 7.06-7.15 (2H, m, Ar-ortho H), 8.25 (1H, s, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ , 3'-NH), 8.36 (1H, s, 5'-H)。

【 0 0 4 9 】

化合物5g:  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 0.64 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.74 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ), 2.13 (1H, dd,  $J=19.4, 5.8$  Hz, 4 -H), 2.37 (1H, d,  $J=15.9$  Hz, 1 -H), 2.86 (1H, d,  $J=15.9$  Hz, 1 -H), 3.37-3.52 (1H, m, 17 -H), 4.45 (1H, d,  $J=4.6$  Hz, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ , 17 -OH), 7.35-7.58 (4H, m, Ar-ortho, meta H), 8.30 (1H, s, 5'-H), 10.79 (1H, s, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ , 3'-NH)。

【 0 0 5 0 】

化合物5h:  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 0.64 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.74 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ), 2.14 (1H, dd,  $J=19.4, 5.4$  Hz, 4 -H), 2.38 (1H, d,  $J=16.3$  Hz, 1 -H), 2.87 (1H, d,  $J=16.3$  Hz, 1 -H), 3.36-3.52 (1H, m, 17 -H), 4.45 (1H, d,  $J=4.6$  Hz, ex 50

changeable with D<sub>2</sub>O, 17 -OH), 7.38-7.55 (2H, m, Ar-meta H), 7.68 (2H, d, J<sub>AB</sub>=9.0 Hz, Ar-ortho H), 8.31 (1H, s, 5'-H), 10.79 (1H, s, exchangeable with D<sub>2</sub>O, 3'-N H)。

**【 0 0 5 1 】**

化合物5i: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.78 (6H, s, 18 and 19-CH<sub>3</sub>), 1.65 (1H, s, exchangeable with D<sub>2</sub>O, 17 -OH), 2.45 (1H, d, J=15.7 Hz, 1 -H), 2.46 (1H, dd, J=18.5, 10.0 Hz, 4 -H), 2.78 (1H, d, J=15.7 Hz, 1 -H), 2.83 (1H, dd, J=18.5, 5.3 Hz, 4 -H), 3.45 (3H, s, 3'-CH<sub>3</sub>), 3.67 (1H, dd, J<sub>16, 17</sub>=8.4 Hz, J<sub>16, 17</sub>=8.2 Hz, 17 -H), 3.96 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 8.28 (1H, s, 5'-H)。

**【 0 0 5 2 】**

化合物5j: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.78 (6H, s, 18 and 19-CH<sub>3</sub>), 1.43 (3H, t, J=7.0 Hz, 8'-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.45 (1H, d, J=15.9 Hz, 1 -H), 2.54 (1H, dd, J=18.5, 10.6 Hz, 4 -H), 2.77 (1H, d, J=15.9 Hz, 1 -H), 2.87 (1H, dd, J=18.5, 4.9 Hz, 4 -H), 3.45 (3H, s, 3'-CH<sub>3</sub>), 3.68 (1H, dd, J<sub>16, 17</sub>=8.8 Hz, J<sub>16, 17</sub>=8.2 Hz, 17 -H), 4.26-4.52 (1H, m, 8'-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.68-4.93 (1H, m, 8'-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 8.26 (1H, s, 5'-H)。

10

**【 0 0 5 3 】**

化合物5k: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.78 (6H, s, 18 and 19-CH<sub>3</sub>), 1.05 (3H, t, J=7.4 Hz, 8'-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.45 (1H, d, J=16.6 Hz, 1 -H), 2.52 (1H, dd, J=18.1, 10.3 Hz, 4 -H), 2.77 (1H, d, J=16.6 Hz, 1 -H), 2.84 (1H, dd, J=18.1, 5.3 Hz, 4 -H), 3.44 (3H, s, 3'-CH<sub>3</sub>), 3.67 (1H, dd, J<sub>16, 17</sub>=8.4 Hz, J<sub>16, 17</sub>=7.8 Hz, 17 -H), 4.15-4.40 (1H, m, 8'-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.51-4.77 (1H, m, 8'-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 8.25 (1H, s, 5'-H)。

20

**【 0 0 5 4 】**

化合物5l: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.78 (6H, s, 18 and 19-CH<sub>3</sub>), 1.85 (6H, d, J=4.4 Hz, 8'-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.46 (1H, d, J=16.1 Hz, 1 -H), 2.52 (1H, dd, J=18.1, 10.9 Hz, 4 -H), 2.76 (1H, d, J=16.1 Hz, 1 -H), 2.83 (1H, dd, J=18.1, 5.7 Hz, 4 -H), 3.43 (3H, s, 3'-CH<sub>3</sub>), 3.67 (1H, dd, J<sub>16, 17</sub>=8.4 Hz, J<sub>16, 17</sub>=8.2 Hz, 17 -H), 4.81-5.01 (1H, m, 8'-CH), 8.23 (1H, s, 5'-H)。

**【 0 0 5 5 】**

化合物5m: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.78 (6H, s, 18 and 19-CH<sub>3</sub>), 0.98 (3H, t, J=7.2 Hz, 8'-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.45 (1H, d, J=16.6 Hz, 1 -H), 2.52 (1H, dd, J=18.4, 10.9 Hz, 4 -H), 2.77 (1H, d, J=16.6 Hz, 1 -H), 2.85 (1H, dd, J=18.4, 4.8 Hz, 4 -H), 3.45 (3H, s, 3'-CH<sub>3</sub>), 3.68 (1H, dd, J<sub>16, 17</sub>=8.8 Hz, J<sub>16, 17</sub>=7.6 Hz, 17 -H), 4.14-4.42 (1H, m, 8'-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.56-4.82 (1H, m, 8'-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 8.25 (1H, s, 5'-H)。

30

**【 0 0 5 6 】**

化合物5n: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.70 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 0.75 (3H, s, 19-CH<sub>3</sub>), 2.35-2.52 (1H, m, 4 -H), 2.36 (1H, d, J=16.0 Hz, 1 -H), 2.68-2.86 (1H, m, 4 -H), 2.77 (1H, d, J=16.0 Hz, 1 -H), 3.45 (3H, s, 3'-CH<sub>3</sub>), 3.65 (1H, dd, J<sub>16, 17</sub>=8.8 Hz, J<sub>16, 17</sub>=7.8 Hz, 17 -H), 5.66 (1H, br d, J=15.7 Hz, 8'-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 6.13 (1H, br d, J=15.7 Hz, 8'-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 7.00-7.09 (2H, m, Bn-meta H), 7.25-7.36 (3H, m, Bn-ortho, para H), 8.34 (1H, s, 5'-H)。

40

**【 0 0 5 7 】**

化合物5o: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.78 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 0.80 (3H, s, 19-CH<sub>3</sub>), 2.20-2.87 (9H, m, 4 -H and Cyclopentyl-H), 2.45 (1H, d, J=16.0 Hz, 1 -H), 2.76 (1H, d, J=16.0 Hz, 1 -H), 2.87 (1H, dd, J=19.0, 6.0 Hz, 4 -H), 3.42 (3H, s, 3'-CH<sub>3</sub>), 3.67 (1H, dd, J<sub>16, 17</sub>=8.4 Hz, J<sub>16, 17</sub>=7.2 Hz, 17 -H), 5.16-5.28 (1H, m, 1"-H), 8.22 (1H, s, 5'-H)。

**【 0 0 5 8 】**

50

化合物5p:  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.76 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.78 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ), 2.00 (1H, m, 4 -H), 2.19 (1H, dd,  $J=19.5, 5.7$  Hz, 4 -H), 2.47 (1H, d,  $J=16.2$  Hz, 1 -H), 2.81 (1H, d,  $J=16.2$  Hz, 1 -H), 3.39 (3H, s, 3'- $\text{CH}_3$ ), 3.65 (1H, d,  $J_{16, 17}=8.4$  Hz,  $J_{16, 17}=7.8$  Hz, 17 -H), 7.05-7.25 (2H, m, Ph-meta H), 7.50-7.66 (3H, m, Ph-ortho, para H), 8.38 (1H, s, 5'-H)。

## 【 0 0 5 9 】

化合物5q:  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.76 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.78 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ), 1.80 (1H, s, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ , 17 -OH), 2.24 (1H, dd,  $J=19.8, 5.6$  Hz, 4 -H), 2.44 (3H, s, 8'- $\text{CH}_3$ ), 2.47 (1H, d,  $J=16.1$  Hz, 1 -H), 2.82 (1H, d,  $J=16.1$  Hz, 1 -H), 3.39 (3H, s, 3'- $\text{CH}_3$ ), 3.65 (1H, dd,  $J_{16, 17}=8.4$  Hz,  $J_{16, 17}=7.8$  Hz, 17 -H), 6.93-7.12 (2H, m, Ar-meta H), 7.35 (2H, d,  $J_{AB}=8.4$  Hz, Ar-ortho H), 8.38 (1H, s, 5'-H)。

10

## 【 0 0 6 0 】

化合物5r:  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.76 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.78 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ), 1.94 (1H, s, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ , 17 -OH), 2.26 (1H, dd,  $J=19.5, 5.3$  Hz, 4 -H), 2.47 (1H, d,  $J=16.2$  Hz, 1 -H), 2.81 (1H, d,  $J=16.2$  Hz, 1 -H), 3.39 (3H, s, 3'- $\text{CH}_3$ ), 3.66 (1H, dd,  $J_{16, 17}=8.6$  Hz,  $J_{16, 17}=8.0$  Hz, 17 -H), 3.88 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.96-7.06 (2H, m, Ar-meta H), 7.06-7.16 (2H, m, Ar-ortho H), 8.37 (1H, s, 5'-H)。

## 【 0 0 6 1 】

20

化合物5s:  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.76 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.78 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ), 1.65 (1H, s, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ , 17 -OH), 2.20 (1H, dd,  $J=19.6, 5.4$  Hz, 4 -H), 2.47 (1H, d,  $J=16.4$  Hz, 1 -H), 2.82 (1H, d,  $J=16.4$  Hz, 1 -H), 3.39 (3H, s, 3'- $\text{CH}_3$ ), 3.66 (1H, dd,  $J_{16, 17}=8.8$  Hz,  $J_{16, 17}=8.4$  Hz, 17 -H), 7.00-7.17 (2H, m, Ar-meta H), 7.18-7.34 (2H, m, Ar-ortho H), 8.38 (1H, s, 5'-H)。

## 【 0 0 6 2 】

化合物5t:  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.76 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.78 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ), 1.71 (1H, s, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ , 17 -OH), 2.19 (1H, dd,  $J=19.5, 5.3$  Hz, 4 -H), 2.47 (1H, d,  $J=16.4$  Hz, 1 -H), 2.81 (1H, d,  $J=16.4$  Hz, 1 -H), 3.38 (3H, s, 3'- $\text{CH}_3$ ), 3.65 (1H, dd,  $J_{16, 17}=8.6$  Hz,  $J_{16, 17}=8.0$  Hz, 17 -H), 7.00-7.21 (2H, m, Ar-meta H), 7.54 (2H, d,  $J_{AB}=8.8$  Hz, Ar-ortho H), 8.37 (1H, s, 5'-H)。

30

## 【 0 0 6 3 】

以下、上記の実施例で合成して得られた本発明化合物の収率及び理化学的性質を表6に示す。

## 【 0 0 6 4 】

【表6】

Compd. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%)	Mp (°C)
5a	H	Me	60	255 (decomp.)
5b	H	Et	77	320 (decomp.)
5c	H	<i>n</i> -Pr	50	315 (decomp.)
5d	H	Bn	52	297 (decomp.)
5e	H	Ph	56	320 (decomp.)
5f	H	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	41	305 (decomp.)
5g	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	51	330 (decomp.)
5h	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	46	330 (decomp.)
5i	Me	Me	82	228 (decomp.)
5j	Me	Et	86	322 (decomp.)
5k	Me	<i>n</i> -Pr	75	315 (decomp.)
5l	Me	<i>i</i> -Pr	46	293 (decomp.)
5m	Me	<i>n</i> -Bu	83	311 (decomp.)
5n	Me	Bn	66	280 (decomp.)
5o	Me	cyclopentyl	43	281 (decomp.)
5p	Me	Ph	64	330 (decomp.)
5q	Me	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	314 (decomp.)
5r	Me	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	311 (decomp.)
5s	Me	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	63	315 (decomp.)
5t	Me	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	63	324 (decomp.)

## 【実施例3】

## 【0065】

(5'-デアザ-17'-ヒドロキシ-8'-メチルアンドロスト-2,4-ジエノ[2,3-g]プテリジン-2',4'(3'H,8'H)-ジオン(7a、R<sup>1</sup>=H、R<sup>2</sup>=Me)の合成)

ジフェニルエ-テル(0.3ml)に、6-メチルアミノウラシル(4a)(0.3g、2.13mmol)と2-ヒドロキシメチレンテストステロン(6)(0.67g、2.13mmol)を加え、更に、この混合物へp-トルエンスルホン酸(40.4mg、0.21mmol)を加えた後、180℃でアルゴン雰囲気下30分間加熱撹拌した。反応終了後、この反応物をカラムクロマトグラフィ-(Fuji Silysia 200~400 mesh; 溶出剤、酢酸エチル:エタノール=12:1)に付し精製した。溶出液を減圧下濃縮し、その残渣を酢酸エチルとエタノールの混合物で再結晶化して淡黄色の粉末結晶(7a)(0.33g、収率37%)、mp 255℃(分解)を得た。得られた目的物のNMRデータを下記に示す。

## 【0066】

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.81 (3H, s, 13-CH<sub>3</sub>), 1.01 (3H, s, 10-CH<sub>3</sub>), 2.49-2.61 (2H, br dd, 6-H), 2.66 (1H, d, J = 15.6 Hz, 1'-H), 2.91 (1H, d, J = 15.6 Hz, 1'-H), 3.70 (1H, dd, J<sub>16,17</sub> = 8.4 Hz, J<sub>16,17</sub> = 8.0 Hz, 17'-H), 4.06 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 6.43 (1H, s, 4-H), 8.20 (1H, s, exchangeable with D<sub>2</sub>O, 3'-NH), 8.26 (1H, s, 5'-H)。

## 【実施例4】

## 【0067】

(5'-デアザ-17-ヒドロキシ-3',8'-ジメチルアンドロスト-2,4-ジエノ[2,3-g]プテリジン-2',4'(3'H,8'H)-ジオン(7i、 $R^1 = R^2 = Me$ )の合成)

ジフェニルエテル(0.5ml)に、3-メチル-6-メチルアミノウラシル(4i)(0.3g、1.93mmol)と2-ヒドロキシメチレンテストステロン(6)(0.61g、1.93mmol)を加え、更に、この混合物へp-トルエンスルホン酸(36.8mg、0.19mmol)を加えた後、200でアルゴン雰囲気下15分間加熱攪拌した。反応終了後、この反応物をカラムクロマトグラフィ(Fuji Silysia 200~400 mesh; 溶出剤、酢酸エチル:エタノール=12:1)に付し精製した。溶出液を減圧下濃縮し、その残渣を酢酸エチルとエタノールの混合物で再結晶化して淡黄色の粉末結晶(7i)(0.36g、収率43%)、mp 230(分解)を得た。

10

## 【0068】

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ) d: 0.81 (3H, s, 13- $CH_3$ ), 1.00 (3H, s, 10- $CH_3$ ), 2.49-2.60 (2H, br dd, 6-H), 2.66 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz, 1-H), 2.92 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz, 1'-H), 3.45 (3H, s, 3'- $CH_3$ ), 3.69 (1H, dd,  $J_{16,17} = 8.4$  Hz,  $J_{16,17} = 8.2$  Hz, 17-H), 4.04 (3H, s, 8'- $CH_3$ ), 6.42 (1H, s, 4-H), 8.26 (1H, s, 5'-H)。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0069】

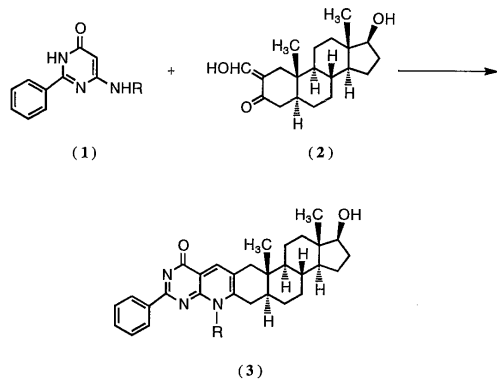
20

【図1】図1は、本発明の化合物(3)の製造方法を示す図である。

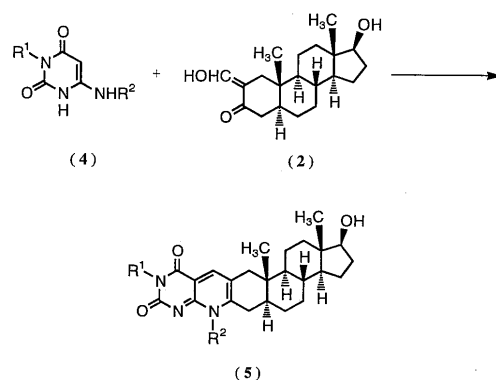
【図2】図2は、本発明の化合物(5)の製造方法を示す図である。

【図3】図3は、本発明の化合物(7)の製造方法を示す図である。

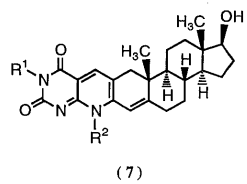
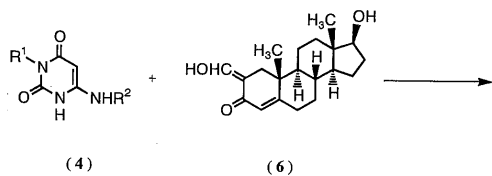
## 【図1】



## 【図2】



【 図 3 】





---

フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07 J 71 / 00

A 61 K 31 / 00 - 58