



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

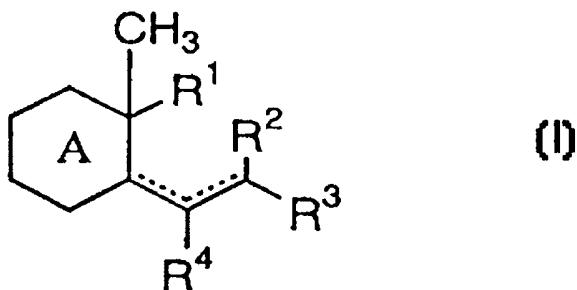
(51) 国際特許分類6 A61K 31/16, 31/165, 31/215, 31/045, 31/19, 31/135, 31/255, 31/335, C07C 13/18, 13/20, 13/48, 33/14, 35/18, 69/145, 69/63, 69/708, 211/40, 211/41, 233/06, 251/48, 311/07, 311/49, C07D 303/04, 317/72	A1	(11) 国際公開番号 <b>WO98/01121</b>  (43) 国際公開日 1998年1月15日(15.01.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01871		
(22) 国際出願日 1996年7月5日(05.07.96)		
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユー ラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 歐州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 金政利幸(KANEMASA, Toshiyuki)[JP/JP] 〒665 兵庫県宝塚市すみれが丘1-7-1-107 Hyogo, (JP) 香川清水(KAGAWA, Kiyomi)[JP/JP] 〒589 大阪府大阪狭山市西山台5-5-3-404 Osaka, (JP) 皆川和之(MINAGAWA, Kazuyuki)[JP/JP] 〒664 兵庫県伊丹市野間字イノソ545-17-B102 Hyogo, (JP) 荒木美貴(ARAKI, Yoshitaka)[JP/JP] 〒578 大阪府東大阪市加納7-23-5-809 Osaka, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書
(74) 代理人 弁理士 高山裕貢(TAKAYAMA, Hirotugu) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)		

(54) Title: P/Q TYPE CALCIUM CHANNEL ANTAGONIST

(54) 発明の名称 P/Q型カルシウムチャンネル拮抗剤

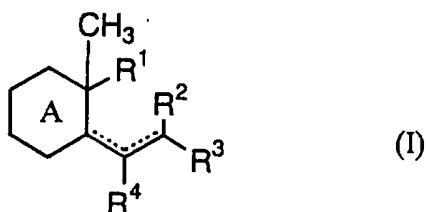
(57) Abstract

A P/Q type calcium channel antagonist comprising a compound represented by general formula (I) or a salt thereof as the active principle, a remedy for diseases caused by the excessive release of neurotransmitters in the nervous system, which comprises the compound (I) as the active principle; a method for treating such diseases by administering the compound (I); the use of the compound (I) in the preparation of drugs for the diseases; and novel compounds useful for the treatment of the diseases.



(57) 要約

式 (I) :



で示される化合物またはその塩を有効成分とすることを特徴とするP/Q型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供する。また、化合物(I)を有効成分とする神経系における神経伝達物質の過剰放出により引き起こされる疾病的治療剤、および化合物(I)を投与することを特徴とする該疾病的治療の方法を提供する。さらに、該疾病的ための医薬を製造するための化合物(I)の使用、および該疾病的治療に有用な新規化合物を提供する。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FJ	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シェラオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英國	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドバ共和国	TD	チャード
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルガリア	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴス	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	ML	ラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MN	マリ	TR	トルコ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MR	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MW	モーリタニア	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MX	マラウイ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	NE	メキシコ	US	米国
CG	コンゴ	IT	イタリア	NL	ニジエール	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	JP	日本	NO	オランダ	VN	ヴィエトナム
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NZ	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	PL	ジーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PT	ポーランド		
CU	キューバ	KR	大韓民国	RO	ポルトガル		
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	RU	ロシア連邦		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	SD	リヒテンシュタイン		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	SE	スー丹		
EE	エストニア	LK	スリランカ	SE	スウェーデン		

## 明細書

## P／Q型カルシウムチャンネル拮抗剤

## 技術分野

本発明はP型またはQ型カルシウムチャンネル拮抗剤およびP型またはQ型カルシウムチャンネル拮抗作用を有する新規化合物に関する。

## 背景技術

生体内の各部位においてカルシウム代謝を制御するカルシウムチャンネルについては、現在のところ薬理的手法、電気生理学的手法によって、L型、T型、N型、P型、Q型に分類されている。

このうち、N型、P型およびQ型カルシウムチャンネルは、神経系のみに存在し、神経伝達物質の放出に関与している事が知られている。この神経伝達物質は、通常の状態では神経終末のシナプス小胞に貯蔵されているが、情報伝達により神経の活動電位が神経終末に到達すると、カルシウムチャンネルが活性化され、神経終末にカルシウムイオンが流入し、これにより、シナプス小胞がシナプス前膜に融合し、神経伝達物質が放出される。放出された神経伝達物質はシナプス後膜の受容体に作用し、シナプス伝達に関与する。

現在、このような神経伝達を引き起こすカルシウムイオンはN型カルシウムチャンネル、およびP型もしくはQ型カルシウムチャンネル（以下、P／Q型カルシウムチャンネルとする）を通ると考えられている。前者は主に末梢神経に存在し、後者は中枢神経に多く存在していると言われている。

上述のメカニズムを勘案すると、神経系において神経伝達物質の過剰放出により引き起こされる疾患に対して、P／Q型カルシウムチャンネル拮抗剤は非常に有効であると推定される。

ペプチド性のP／Q型カルシウムチャンネル拮抗剤としては、クモ毒から抽出されたω-アガトキシンⅠVAが知られている（ネイチャー（Nature）、

第355巻、第827頁～第829頁、1992年)が、これは分子量の大きいポリペプチドであり、また、負の病態依存性を示し、正常時には活性があるものの、病態時には活性が弱くなる可能性等の問題を有している。

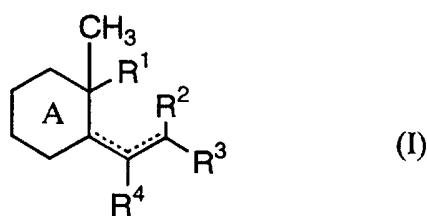
非ペプチド性の選択性的なP/Q型カルシウムチャンネル拮抗剤としては、ポリアミンであるFTX(国際特許出願公開WO 93 12777号)、植物アルカロイドであるダウリゾリン(daurisoline、ニューロレポート(Neuro report)、第1489頁～第1492頁、1992年)等がP型カルシウムチャンネル拮抗作用を有する旨報告されているのみであり、これらによるP型カルシウムチャンネル阻害のIC<sub>50</sub>は、FTXで数mM、ダウリゾリンで35μMであり、必ずしも医薬品として満足されるものではなかった。

本発明者らは、特願平7-26156号において、α-オイデスマールがP型カルシウムチャンネル拮抗作用を有する事を開示している。

このような現状のもとで、これまでのP/Q型カルシウムチャンネル拮抗剤を凌駕する優れた非ペプチド性P/Q型カルシウムチャンネル拮抗剤の開発が望まれていた。

### 発明の開示

本発明者らは、強力な非ペプチド性P/Q型カルシウムチャンネル拮抗剤を開発すべく、鋭意検討した結果、以下の式(I)で示される化合物が本目的を達成することを見出し、本発明を完成した。即ち、本発明は一つの態様として、式(I):



[式中、A環は置換基を有していてもよく、二重結合を有してもよい炭素6員環；R<sup>1</sup>は水素または低級アルキルであり、かつR<sup>2</sup>は水素であるか、またはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒になって-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を形成してもよい；R<sup>3</sup>は水素、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>OH、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>OSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>、

$-CR^5R^6OCOR^7$ 、 $-CR^5R^6NHR^8$ 、 $-CR^5=CH_2$ 、 $-COR^5$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHR^5$ 、 $-CHR^5R^6$ 、 $=CR^5R^6$ 、 $-CR^5=N OH$ または低級アルキルオキシラニル；

$R^4$ は水素または低級アルキル；

$R^5$ および $R^6$ は各々独立して水素または置換基を有していてもよい低級アルキル；

$R^7$ は置換基を有していてもよい低級アルキル；

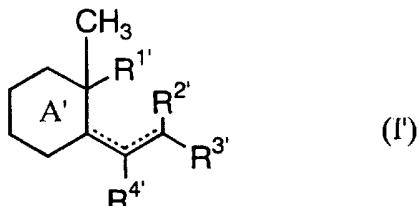
$R^8$ は水素または低級アシル；

破線はどちらか一方に二重結合が存在するかまたは両方に存在しないことを示す]

である化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とすることを特徴とするP/Q型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供するものである。

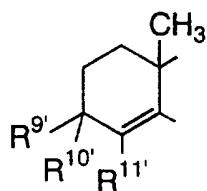
また、化合物(I)を投与することを特徴とする、中枢神経系における神經伝達物質の過剰放出により引き起こされる疾病的治療の方法を提供する。さらに別の態様として、中枢神経系における神經伝達物質の過剰放出により引き起こされる疾病的ための医薬を製造するための、化合物(I)の使用を提供する。さらに、

式(I')：



で示される化合物であって、

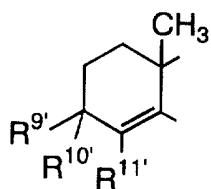
a) A'環が



であり、 $R^1'$ および $R^2'$ は一緒になって $-CH_2CH_2-$ を形成し、 $R^9'$ および $R^{10}'$ はいずれか一方が $-NHR^{18}'$ であり、かつ他方が水素であるか、または一緒になって $=NR^{21}'$ を形成し、 $R^3'$ 、 $R^4'$ 、 $R^{11}'$ 、 $R^{18}'$ および

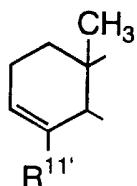
$R^{21}'$  は各々  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{18}$  および  $R^{21}$  と同義であるか、

b)  $A'$  環が



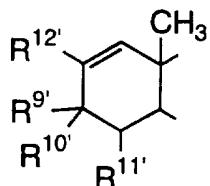
であり、 $R^2'$  は水素であり、 $R^3'$  は  $-\text{CR}^5'$ 、 $R^6'$ 、 $\text{OSO}_2\text{R}^7'$ 、 $-\text{CR}^5'$ 、 $=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^5'$  または  $-\text{COOH}$  であり、 $R^{1'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10'}$  および  $R^{11'}$  は各々  $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  と同義であるか、

c)  $A'$  環が



であり、 $R^2'$  は水素であり、 $R^3'$  は  $-\text{CR}^{5''}\text{R}^{6''}\text{OH}$  (ここで  $\text{R}^{5''}$  および  $\text{R}^{6''}$  は各々独立して置換基を有していてもよい低級アルキル)、 $-\text{CR}^{5''''}\text{R}^{6''''}\text{OSO}_2\text{R}^7''$  または  $-\text{CR}^{5''''}\text{R}^{6''''}\text{NHR}^8'$  (ここで  $\text{R}^{5''''}$  および  $\text{R}^{6''''}$  は各々独立して水素または置換基を有していてもよい低級アルキル； $\text{R}^{7''}$  は置換基を有していてもよい低級アルキル； $\text{R}^8'$  は低級アシル) であり、破線は二重結合が両方に存在しないことを表わし、 $R^{1'}$ 、 $R^{4'}$  および  $R^{11'}$  は各々  $R^1$ 、 $R^4$  および  $R^{11}$  と同義であるか、

d)  $A'$  環が

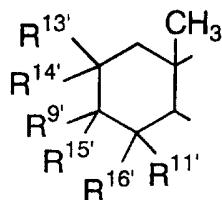


であり、 $R^9'$  および  $R^{10'}$  は各々独立して水素、 $-\text{OCH}_2\text{COR}^{17'}$  または  $-\text{NHCOR}^{19'}$ 、 $\text{COOR}^{20'}$  であり、

$R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{11'}$ 、 $R^{12'}$ 、 $R^{17'}$ 、 $R^{19'}$  および  $R^{20'}$  は各々  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{19}$  および  $R^{20}$  と同義であ

るか、または

e) A' 環が



であり、R<sup>3'</sup> は水素、-C R<sup>5'</sup>、R<sup>6'</sup> O C O R<sup>7'</sup>、-C R<sup>5'</sup> = C H<sub>2</sub> またはアルキルオキシラニルであり、

R<sup>9'</sup> および R<sup>15'</sup> は各々独立して水素、低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アシルオキシ、低級アルキルスルホニルオキシ、-O C H<sub>2</sub> C O R<sup>17'</sup>、O N H R<sup>18'</sup>、または-N H C O R<sup>19'</sup> C O O R<sup>20'</sup> であるか、または一緒になって=O、-O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O- または=N R<sup>21'</sup> を形成してもよく（ただし、一緒になって=Oを形成するとき、R<sup>3'</sup> は-C R<sup>5'</sup>、R<sup>6'</sup> O C O R<sup>7'</sup> である）、R<sup>11'</sup> および R<sup>16'</sup> は各々独立して水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであるか、一緒になって=C H<sub>2</sub> または=Oを形成してもよく、R<sup>15'</sup> および R<sup>16'</sup> は一緒になって-O-を形成してもよく、R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>13'</sup>、R<sup>14'</sup>、R<sup>17'</sup>、R<sup>18'</sup>、R<sup>19'</sup>、R<sup>20'</sup> および R<sup>21'</sup> は各々 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup> および R<sup>21</sup> と同義である化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの水和物を提供する。さらに、化合物(I')を有効成分とする医薬組成物をも提供するものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

本明細書中において、「二重結合を有してもよい炭素6員環」とは、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロヘキサジエン環およびベンゼン環等を包含する。

「置換基を有していてもよい炭素6員環」は、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルオキシ、低級アシルオキシ、低級アルキルスルホニルオキシ、-O C H<sub>2</sub> C O R<sup>17</sup> (R<sup>17</sup>はヒドロキシ、

低級アルキルオキシまたは $\text{NH}_2$ ）、 $-\text{NHR}^{18}$ （ $\text{R}^{18}$ は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アシルまたは低級アルキルスルホニル）、または $-\text{NHCOR}^{19}\text{COOR}^{20}$ （ $\text{R}^{19}$ は低級アルキレンまたは低級アルケニレン； $\text{R}^{20}$ は低級アルキル）、=O、=NR<sup>21</sup>（ $\text{R}^{21}$ はヒドロキシ、NHTs、低級アルキルスルホニルオキシ）および=CH<sub>2</sub>等の置換基を有していてもよく、環を形成している2個以上の炭素原子間に $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 等の結合を有していてもよい。

「低級アルキル」とは、直鎖状または分枝状の炭素数1～6のアルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ベオペンチル、ヘキシル等を挙げることができる。「置換基を有していてもよい低級アルキル」は、ヒドロキシ、ハロゲン等で置換されていてもよい。

「低級アシル」とは、炭素数1～6のアシルを意味し、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ビバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイルおよびクロトノイル等を包含する。

「低級アルキレン」としては、炭素数1～6のアルキレンを包含し、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、プロピレン、エチルエチレン等を挙げることができる。

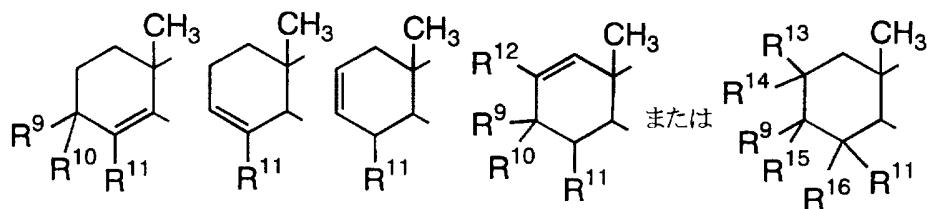
「低級アルケニレン」としては、炭素数2～6のアルケニレンを包含し、例えば、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、プロペジエニレンおよびブテジエニレン等を挙げることができる。

「本発明に係る化合物」という場合には化合物(I)の製薬上許容される塩も包含される。例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の鉱酸の塩；ギ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマール酸、マレイン酸、コハク酸等の有機酸の塩；アンモニウム、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム等の有機塩基の塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属の塩またはカルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属の塩等を挙げができる。

本発明に係る化合物はその水和物をも包含し、化合物（I）1分子に対して1以上の水分子と結合していてよい。

上記式（I）で示される化合物はすべてP/Q型カルシウムチャンネル拮抗作用を有しており、P/Q型カルシウムチャンネル拮抗剤または医薬組成物として有用であるが、好ましくは式（I）において、

[1] A環が



[式中、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>およびR<sup>15</sup>は各々独立して水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アシリルオキシ、低級アルキルスルホニルオキシ、-OCH<sub>2</sub>COR<sup>17</sup>（R<sup>17</sup>はヒドロキシ、低級アルキルオキシまたはNH<sub>2</sub>）、-NR<sup>18</sup>（R<sup>18</sup>は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アシリルまたは低級アルキルスルホニル）、または-NHCOR<sup>19</sup>COOR<sup>20</sup>（R<sup>19</sup>は低級アルキレンまたは低級アルケニレン；R<sup>20</sup>は低級アルキル）であり、

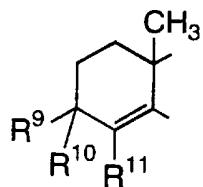
R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>およびR<sup>16</sup>は各々独立して水素または置換基を有してもよい低級アルキルである。

また、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>並びにR<sup>9</sup>およびR<sup>15</sup>は一緒になって=O、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-または=N R<sup>21</sup>（R<sup>21</sup>はヒドロキシ、NHTs、低級アルキルスルホニルオキシ）を形成してもよく、

R<sup>11</sup>およびR<sup>16</sup>は一緒になって=CH<sub>2</sub>、=Oまたは-CH<sub>2</sub>O-を形成してもよく、R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>は一緒になって-O-を形成してもよい。] である化合物、

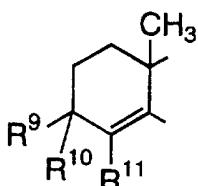
さらに好ましくは

a) A環が



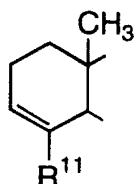
であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を形成し、R<sup>3</sup>が-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>OH、-CR<sup>5</sup>=CH<sub>2</sub>または-CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>であるか、

b) A環が



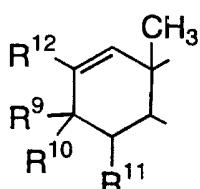
であり、R<sup>1</sup>が低級アルキルであり、R<sup>2</sup>が水素であり、R<sup>3</sup>が-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>OH、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>OSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NHR<sup>8</sup>、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NH<sub>2</sub>、-CR<sup>5</sup>=CH<sub>2</sub>または-COR<sup>5</sup>であるか、

c) A環が



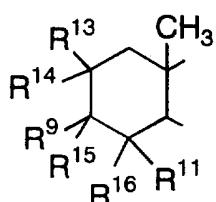
であり、R<sup>3</sup>が-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>OH、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>OSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NHR<sup>8</sup>または-COR<sup>5</sup>であるか、

d) A環が



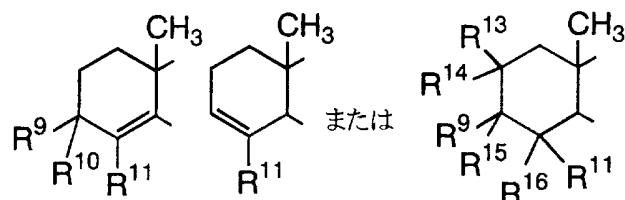
であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が水素であるか、または

e) A環が



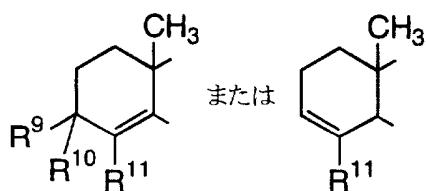
であり、 $R^3$ が水素、 $-CR^5R^6OH$ 、 $-CR^5R^6OCOR^7$ または $-CR^5=CH_2$ である化合物

[ 2 ] A 環が



である化合物、

さらに好ましくはA環が



である化合物

[ 3 ]  $R^1$ が低級アルキルであり、かつ $R^2$ が水素である化合物または $R^1$ および $R^2$ が一緒になって $-CH_2CH_2-$ を形成する化合物、

さらに好ましくは $R^1$ および $R^2$ が一緒になって $-CH_2CH_2-$ を形成する化合物

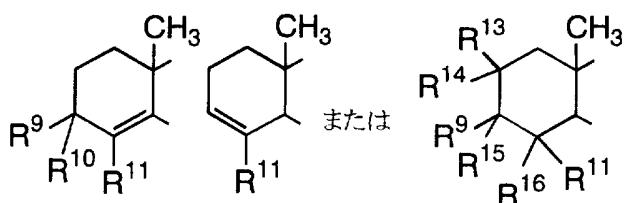
[ 4 ]  $R^3$ が水素、 $-CR^5R^6OH$ 、 $-CR^5R^6OSO_2R^7$ 、 $-CR^5R^6NH$   
 $R^8$ 、 $-CR^5=CH_2$ 、 $-COR^5$ 、 $-COOH$ 、 $-CHR^5R^6$ 、 $=CR^5R^6$ または $-CR^5=N OH$ である化合物、

さらに好ましくは $R^3$ が $-CR^5R^6OH$ 、 $-CR^5R^6NHR^8$ または $-CR^5=CH_2$ である化合物、

もっとも好ましくは $R^3$ が $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ または $-CH(CH_3)NH_2$ である化合物

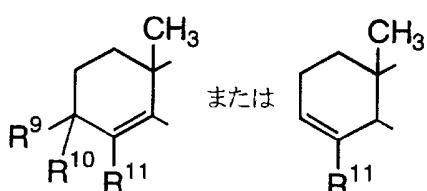
[ 5 ]  $R^4$ が水素である化合物

[ 6 ] A 環が



であり、R<sup>1</sup>が低級アルキルであり、かつR<sup>2</sup>が水素であるかまたはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を形成し、R<sup>3</sup>が水素、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>OH、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>OSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NHR<sup>8</sup>、-CR<sup>5</sup>=CH<sub>2</sub>、-COR<sup>5</sup>、-COOH、-CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、=CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>または-CR<sup>5</sup>=NOHである化合物

[7] A環が



であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を形成し、R<sup>3</sup>が-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>OH、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NHR<sup>8</sup>または-CR<sup>5</sup>=CH<sub>2</sub>であり、R<sup>4</sup>が水素である化合物

がP/Q型カルシウムチャンネル拮抗剤として好ましい。

本発明に係る化合物(I)の好ましい態様の具体例は以下の通りである。

(4aS, 7R, 8aR)-3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-7-イソプロペニル-1, 4a-ジメチル-ナフタレン(化合物1a)

(4aS, 7R, 8aR)-3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-7-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1, 4a-ジメチル-ナフタレン(化合物1b)

(4aS, 7S, 8aR)-3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-7-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1, 4a-ジメチル-ナフタレン(化合物1c)

(4aS, 7S, 8aS)-3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-7-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1, 4a-ジメチル-ナフタ

レン (化合物 1 d)

(4 a S, 7 R, 8 a S) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - オクタヒドロ - 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1, 4 a - ジメチル - ナフタレン (化合物 1 e)

(4 a R, 7 R, 8 a R) - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - デカヒドロ - 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 4 a - メチル - 1 - メチレン - ナフタレン (化合物 2 a)

(4 a R, 7 S, 8 a R) - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - デカヒドロ - 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 4 a - メチル - 1 - メチレン - ナフタレン (化合物 2 b)

(4 a R, 7 R, 8 a R) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - オクタヒドロ - 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 4 a - メチル - 1 (2 H) - ナフタレノン (化合物 2 c)

(4 a R, 7 R) - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロ - 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1, 4 a - ジメチル - ナフタレン (化合物 3 a)

(4 a S, 7 R) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1, 4 a - ジメチル - 2 (3 H) - ナフタレノン (化合物 3 b)

(4 a S, 7 R) - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロ - 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1, 4 a - ジメチル - 2 - (2 - p - トリルヒドラゾノ) - ナフタレン (化合物 3 c)

(2 R, 4 a S, 7 R) - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロ - 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1, 4 a - ジメチル - 2 - ナフタレノール (化合物 3 d)

(2 S, 4 a S, 7 R) - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロ - 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1, 4 a - ジメチル - 2 - ナフタレノール (化合物 3 e)

(4 a S, 7 S) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 7 - イソプロピル - 1, 4 a - ジメチル - 2 (3 H) - ナフタレノン (化合物 4 a)

(4 a S, 7 R) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 7 - イソプロピル - 1, 4 a - ジメチル - 2 (3 H) - ナフタレノン (化合物 4 b)

(4 a S, 7 S) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 7 - イソプロペニル - 1, 4 a - ジメチル - 2 (3 H) - ナフタレノン (化合物 4 c)

(4 a S, 7 R) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 7 - イソプロペニル - 1, 4 a - ジメチル - 2 (3 H) - ナフタレノン (化合物 4 e)

(2 S, 4 a S, 7 S) - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロ - 7 - イソプロペニル - 1, 4 a - ジメチル - 2 - ナフタレノール (化合物 5 a)

(2 R, 4 a S, 7 S) - 2 - アミノ - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロ - 7 - イソプロペニル - 1, 4 a - ジメチル - ナフタレン (化合物 5 b)

(2 R, 4 a S, 7 S) - 2 - アミノ - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロ - 7 - イソプロペニル - 1, 4 a - ジメチル - ナフタレン · 塩酸塩 (化合物 5 c)

(2 R, 4 a S, 7 S) - 2 - アセチルアミノ - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロ - 7 - イソプロペニル - 1, 4 a - ジメチル - ナフタレン (化合物 5 d)

(2 R, 4 a S, 7 S) - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロ - 7 - イソプロペニル - 2 - メタンスルホニルアミノ - 1, 4 a - ジメチル - ナフタレン (化合物 5 e)

(2 R, 4 a S, 7 S) - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロ - 7 - イソプロペニル - 1, 4 a - ジメチル - 2 - ナフタレノール (化合物 5 f)

(4 a S, 7 S) - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロ - 2 - ヒドロキシイミノ - 7 - イソプロペニル - 1, 4 a - ジメチル - ナフタレン (化合物 5 g)

(4 a S, 7 S) - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロ - 7 - イ

ソプロペニル-1, 4 a-ジメチル-2-(2-p-トシリヒドラゾノ)-ナフタレン(化合物5 h)

(2 S, 4 a S, 7 S)-2-アミノ-2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロ-7-イソプロペニル-1, 4 a-ジメチル-ナフタレン(化合物5 i)

(2 S, 4 a S, 7 S)-2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロ-7-イソプロペニル-2-メタンスルホニルアミノ-1, 4 a-ジメチル-ナフタレン(化合物5 j)

(1 S, 4 a S, 7 S, 8 a S)-3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-オクタヒドロ-7-イソプロペニル-1, 4 a-ジメチル-2(1 H)-ナフタレノン(化合物6 a)

(1 S, 2 S, 4 a S, 7 S, 8 a S)-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-デカヒドロ-7-イソプロペニル-1, 4 a-ジメチル-2-ナフタレノール(化合物6 b)

(1 S, 4 a S, 7 R, 8 a S)-3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-オクタヒドロ-7-イソプロペニル-1, 4 a-ジメチル-2(1 H)-ナフタレノン(化合物6 c)

(1 S, 2 S, 4 a S, 7 R, 8 a S)-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-デカヒドロ-7-イソプロペニル-1, 4 a-ジメチル-2-ナフタレノール(化合物6 d)

(1 S, 4 a S, 7 S, 8 a S)-7-[ (1-トリクロロアセチルオキシ-1-メチル)エチル]-3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-オクタヒドロ-1, 4 a-ジメチル-2(1 H)-ナフタレノン(化合物6 e)

(4 a S, 7 R)-2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロ-7-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1, 4 a-ジメチル-ナフタレン(化合物7 a)

(4 a R, 7 R)-4, 4 a, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-7-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1, 4 a-ジメチル-2(3 H)-ナフタレノン

(化合物 7 b)

(2 R, 4 a S, 7 R) - 及び (2 S, 4 a S, 7 R) - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロ - 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1, 4 a - ジメチル - 2 - ナフタレノール (化合物 7 c)

(4 a S) - 4, 4 a, 5, 6 - テトラヒドロ - 7 - イソプロピル - 1, 4 a - ジメチル - 2 (3 H) - ナフタレノン (化合物 8 a)

(4 a S) - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2 - ヒドロキシイミノ - 7 - イソプロピル - 1, 4 a - ジメチル - ナフタレン (化合物 8 b)

(4 a S) - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 7 - イソプロピル - 2 - (メタンスルホニルオキシ) イミノ - 1, 4 a - ジメチル - ナフタレン (化合物 8 c)

(4 a S) - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 7 - イソプロピル - 1, 4 a - ジメチル - 2 - (2 - p - トシリヒドラゾノ) - ナフタレン (化合物 8 d)

(4 a S, 7 S) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 7 - イソプロピル - 1, 1, 4 a - トリメチル - 2 (1 H) - ナフタレノン (化合物 9 a)

(4 a S, 7 S) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 7 - イソプロペニル - 1, 1, 4 a - トリメチル - 2 (1 H) - ナフタレノン (化合物 9 b)

(4 a S) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 7 - イソプロピリデン - 1, 1, 4 a - トリメチル - 2 (1 H) - ナフタレノン (化合物 9 c)

(2 S, 4 a S, 7 S) - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7 - オクタヒドロ - 7 - イソプロペニル - 1, 1, 4 a - トリメチル - 2 - ナフタレノール (化合物 9 d)

(2 S, 4 a S) - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7 - オクタヒドロ - 7 - イソプロピリデン - 1, 1, 4 a - トリメチル - 2 - ナフタレノール (化合物 9 e)

(2 R, 4 a S, 7 R, 8 a R) - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - デカヒドロ - 7 - イソプロペニル - 4 a - メチル - 1 - メチレン - 2 - ナフタレノール (化合物 10 a)

(2 R, 4 a S, 7 R, 8 a R) - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8

a - デカヒドロ - 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 4 a - メチル -  
1 - メチレン - 2 - ナフタレノール (化合物 10 b)  
(4 a R, 7 R) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 7 - (1 - ヒド  
ロキシ - 1 - メチルエチル) - 1, 4 a - ジメチル - ナフタレン (化合物 11 a)  
(1 R, 4 a R, 7 R, 8 a R) - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8  
a - デカヒドロ - 7 - イソプロペニル - 4 a - メチル - 1, 1 - エポキシメタノ  
- ナフタレン (化合物 12 a)  
(1 R, 4 a R, 7 R, 8 a R) - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8  
a - デカヒドロ - 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 4 a - メチル -  
エポキシメタノ - ナフタレン (化合物 12 b)  
(1 R, 4 a R, 7 R, 8 a R) - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8  
a - デカヒドロ - 7 - イソプロペニル - 1, 4 a - ジメチル - 1 - ナフタレノ  
ル (化合物 13 a)  
(1 S, 4 a R, 7 R, 8 a R) - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8  
a - デカヒドロ - 7 - イソプロペニル - 1, 4 a - ジメチル - 1 - ナフタレノ  
ル (化合物 13 b)  
(1 R, 4 a R, 7 R, 8 a S) - 1, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - オク  
タヒドロ - 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1, 4 a - ジメチル -  
ナフタレン (化合物 14 a)  
(4 a R, 7 R) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 7 - (1 - ヒド  
ロキシ - 1 - メチルエチル) - 1, 4 a - ジメチル - ナフタレン (化合物 14 b)  
(4 a R, 7 R, 8 a R) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - オクタヒド  
ロ - 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 4 a - メチル - 1 - ナフタレ  
ンメタノール (化合物 15 a)  
(4 a S, 7 S) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 7 - イソプロペ  
ニル - 4 a - メチル - 2 (3 H) - ナフタレノン (化合物 16 a)  
(4 a S, 7 R) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 7 - イソプロペ  
ニル - 4 a - メチル - 2 (3 H) - ナフタレノン (化合物 16 b)

(1 S, 2 R, 4 a S, 7 R, 8 a R) - 1, 2 - エポキシ - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - デカヒドロ - 7 - イソプロペニル - 1, 4 a - ジメチル - ナフタレン (化合物 18)

(4 a R, 7 R, 8 a S) - 7 - [ (1, 2 - エポキシ - 1 - メチル) エチル] - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - デカヒドロ - 4 a - メチル - 1 - メチレン - ナフタレン (化合物 19)

(1 S, 4 a S, 7 R) - 2, 2 - エチレンジオキシ - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7 - オクタヒドロ - 7 - イソプロペニル - 1, 4 a - ジメチル - ナフタレン (化合物 20)

(E) - 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 3 - ブテン - 2 - オン (化合物 21 a)

(E) - 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 3 - ブテン - 2 - オール (化合物 21 b)

(E) - 2 - メチル - 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 3 - ブテン - 2 - オール (化合物 21 c)

(E) - 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 3 - ブテン - 2 - アミン (化合物 21 d)

(E) - 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 3 - ブテン - 2 - オン (化合物 22 a)

(E) - 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 3 - ブテン - 2 - オール (化合物 22 b)

(E) - 2 - メチル - 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 3 - ブテン - 2 - オール (化合物 22 c)

(E) - 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 3 - ブテン - 2 - アミン (化合物 22 d)

(E) - 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 3 - ブテン - 2 - アミン・塩酸塩 (化合物 22 e)

(E) - 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル) -

3 - ブテン - 2 - オン - (E) - オキシム (化合物 2 2 f)  
 (E) - 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル) -  
 3 - ブテン - 2 - オン - (Z) - オキシム (化合物 2 2 g)  
 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 2 - ブタ  
 ノン (化合物 2 3 a)  
 2 - メチル - 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - イル)  
 - 2 - ブタノール (化合物 2 3 b)  
 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 2 - ブタ  
 ノール (化合物 2 3 c)  
 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 2 - ブチ  
 ル メタンスルホナート (化合物 2 3 d)  
 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 2 - ブタ  
 ナミン (化合物 2 3 e)  
 N - [4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 2 -  
 ブチルアセタミド (化合物 2 3 f)  
 (E, E) N - [4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - イ  
 ル) - 2 - ブチル] - 2, 4 - ヘキサジエンアミド (化合物 2 3 g)  
 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 2 - ブタ  
 ノン (化合物 2 4 a)  
 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 2 - ブタ  
 ノール (化合物 2 4 b)  
 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 2 - ブチ  
 ル メタンスルホナート (化合物 2 4 c)  
 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 2 - ブタ  
 ナミン (化合物 2 4 d)  
 4 - (2, 6, 6, - トリメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 2 - ブタ  
 ノンオキシム (化合物 2 4 e)  
 2, 4, 4, - トリメチル - 3 - (3 - メチル - 3 - ブテニル) - 2 - シクロヘ

キセニル アセテート (化合物 25 a)

2, 4, 4, -トリメチル-3-(3-メチル-3-ブテニル)-2-シクロヘキセノール (化合物 25 b)

2, 4, 4, -トリメチル-3-(3-メチル-3-ブテニル)-2-シクロヘキセン-1-アミン (化合物 25 c)

(E)-3-(2, 6, 6, -トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-プロペン酸 (化合物 26 a)

3-(2, 6, 6, -トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-プロピオニ酸 (化合物 26 b)

(E)-N-(2-メチルプロピル)-3-(2, 6, 6, -トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-プロパンアミド (化合物 26 c)

4-(2, 6, 6, -トリメチルシクロヘキシル)-2-ブタノン (化合物 27)

(5R)-1-ヒドロキシイミノ-5-イソプロペニル-2-メチル-2-シクロヘキセン (化合物 28 a)

(5R)-1-ヒドロキシイミノ-5-イソプロピル-2-メチル-2-シクロヘキセン (化合物 28 b)

(1S, 5R)-1-エトキシカルボニルメチルオキシ-5-イソプロペニル-2-メチル-2-シクロヘキセン (化合物 29 a)

(1S, 5R)-1-カルボキシメチルオキシ-5-イソプロペニル-2-メチル-2-シクロヘキセン (化合物 29 b)

(1S, 5R)-1-カルバモイルメチルオキシ-5-イソプロペニル-2-メチル-2-シクロヘキセン (化合物 29 c)

(1R, 5R)-1-アミノ-5-イソプロペニル-2-メチル-2-シクロヘキセン・塩酸塩 (化合物 29 d)

(1R, 5R)-1-(3-エトキシカルボニル-1-オキソ-2-プロペニル)アミノ-5-イソプロペニル-2-メチル-2-シクロヘキセン (化合物 29 e)

(5R)-5-イソプロピル-2, 2-ジメチル-1-シクロヘキサン (化合物 30 a)

(5 R) - 5 - イソプロペニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 - シクロヘキサノン (化合物 30 b)

(5 R) - 1 - ヒドロキシイミノ - 5 - イソプロペニル - 2 , 2 - ジメチルシクロヘキサン (化合物 30 c)

(5 R) - 1 - ヒドロキシイミノ - 5 - イソプロピル - 2 , 2 - ジメチルシクロヘキサン (化合物 30 d)

(1 R, 5 R) - 5 - イソプロペニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 - シクロヘキサノール (化合物 31 a)

(1 R, 5 R) - 1 - アミノ - 5 - イソプロペニル - 2 , 2 - ジメチルシクロヘキサン (化合物 31 b)

(1 R, 5 R) - 1 - アセチルアミノ - 5 - イソプロペニル - 2 , 2 - ジメチルシクロヘキサン (化合物 31 c)

(1 R, 5 R) - 1 - ヒドロキシアミノ - 5 - イソプロペニル - 2 , 2 - ジメチルシクロヘキサン (化合物 31 d)

(1 R, 5 R) - 5 - イソプロペニル - 1 - メタンスルホニルオキシ - 2 , 2 - ジメチルシクロヘキサン (化合物 31 e)

(1 S, 5 R) - 5 - イソプロペニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 - シクロヘキサノール (化合物 32 a)

(1 S, 5 R) - 1 - アミノ - 5 - イソプロペニル - 2 , 2 - ジメチルシクロヘキサン (化合物 32 b)

(1 S, 5 R) - 1 - アセチルアミノ - 5 - イソプロペニル - 2 , 2 - ジメチルシクロヘキサン (化合物 32 c)

(1 S, 5 R) - 1 - ヒドロキシアミノ - 5 - イソプロペニル - 2 , 2 - ジメチルシクロヘキサン (化合物 32 d)

上記具体例中、化合物 1 b, 1 d, 4 a, 5 b, 5 c, 5 d, 5 e, 5 f, 6 e, 10 a, 20, 21 a, 22 e, 23 a, 23 b, 23 c, 23 d, 23 e, 23 f, 23 g, 24 a, 24 b, 24 c, 24 d, 25 a, 26 c, 30 c お

および 31e が好ましく、さらに化合物 1b、5b および 24d が好ましい。

本発明に係る化合物（I）は、公知化合物および新規化合物を包含しているが、以下に公知化合物が記載されている文献または市販品については販売会社名を示す。

化合物 1a :

日本農芸化学会誌、1982、56、641

化合物 1b :

ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 1967, 32, 2335

化合物 1c、化合物 1d、化合物 1e、化合物 2b :

ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 1985, 50, 1359

化合物 2a、化合物 3a :

ヘルベチカ・キミカ・アクタ (Helv. Chim. Acta) 1987, 70, 2187)

化合物 2c :

ジャーナル・オブ・ナチュラル・プロダクト (J. Nat. Prod.) 1994, 57, 1189

化合物 3b :

インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Indian J. Chem.) 1971, 9, 95

化合物 3d、化合物 3e、化合物 14a :

ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー (J. Chem. Soc.) 1963, 2773

化合物 4a :

ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 1976, 41, 3705

化合物 4b、化合物 6c :

ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー (J. Chem. Soc.) 19

56, 2670

化合物 4 c :

ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 1

983, 48, 3349

化合物 4 e :

テトラヘドロン (Tetrahedron) 1992, 48, 3121

化合物 5 a、化合物 5 f :

ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 1967, 89, 5665

化合物 6 a、化合物 6 b、化合物 6 d (:

ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 1  
986, 51, 4573

化合物 7 a :

フィトケミストリー (Phytochem.) 1989, 28, 1909

化合物 7 b、化合物 14 b :

カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Canad. J. Chem.)  
1972, 50, 340

化合物 7 c :

ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 1  
968, 33, 435

化合物 8 a :

ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 1  
954, 3492

化合物 9 a :

テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Letters) 197  
3, 44, 4333

化合物 9 b、化合物 16 a :

テトラヘドロン (Tetrahedron) 1989, 45, 1447

化合物 9 c、化合物 9 d、化合物 9 e :

テトラヘドロン (Tetrahedron) 1992, 48, 5497

化合物 10 a :

ハンドブック・オブ・ナチュラリー・オカーリング・コンパウンズ (Handbook of Naturally Occurring Compounds) Vol. III, アカデミックプレス ニューヨーク アンド ロンドン (Academic Press New York and London) 1972

化合物 10 b :

フィトケミストリー (Phytochem.) 1996, 41, 243

化合物 11 a :

カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Canad. J. Chem.) 1968, 46, 2817

化合物 12 a :

テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters.) 1968, 3223

化合物 12 b :

テトラヘドロン (Tetrahedron) 1995, 51, 243

化合物 13 a :

ケミストリー・アンド・インダストリー (Chem. Ind.) 1963, 38

化合物 13 b :

ケミストリー・アンド・インダストリー (Chem. Ind.) 1964, 19, 4

化合物 15 a :

フィトケミストリー (Phytochem.) 1988, 27, 3831

化合物 16 b :

テトラヘドロン (Tetrahedron) 1994, 50, 10073

化合物 21 a :

アルドリッヂ・ケミカル・カンパニー製

化合物 21 b :

ヘルベチカ・キミカ・アクタ (Helv. Chim. Acta) 1973, 56,  
641

化合物 21 c、化合物 22 c :

ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 1  
977, 42, 682

化合物 21 d :

ジャーナル・オブ・エクスペリメンタル・ボタニイ (J. Expt. Bot.) 1  
979, 30 (119) 1201

化合物 22 a :

アルドリッヂ・ケミカル・カンパニー製

化合物 22 b、化合物 22 d、化合物 22 e、化合物 22 f、化合物 22 g、化  
合物 24 d :

ヘルベチカ・キミカ・アクタ (Helv. Chim. Acta) 1973, 56,  
1662

化合物 23 a、化合物 24 a :

テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters) 197  
2, 5035

化合物 23 c、化合物 24 b :

テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters) 196  
9, 1995

化合物 23 e :

米国特許第 3, 046, 280 号

化合物 24 e :

ジャーナル・オブ・エッセンシャル・オイル・リサーチ (J. Essential  
Oil. Res.) 1991, 3, 129

化合物 27 :

ヘルベチカ・キミカ・アクタ (Helv. Chem. Acta) 1993, 76, 2027

化合物 28a :

スペクトロスコピー・レターズ (Spectrosc. Letters) 1991, 24, 277

化合物 28b :

インディアン・パーフューム (Indian. Perfume.) 1981, 25, 13

化合物 29d :

テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters) 1986, 27, 227

化合物 30a :

ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 1992, 57, 7143

化合物 30b :

ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 1980, 102, 4784

化合物 31a、化合物 32a :

ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 1981, 103, 295

上記公知化合物群は、構造は既知であるが、P/Q型カルシウムチャンネル拮抗作用を有する事は全く知られていなかった。

本発明に係る化合物 (I) のうち、新規化合物群は上述の一般式 (I') で表わすことができる。新規化合物群 (I') は、上記の通り a) ~ e) のタイプに分類されるが、各々の好ましい形態としては、

a) R<sup>3'</sup> が -CR<sup>5</sup>=CH<sub>2</sub> または -CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> であり、R<sup>9'</sup> および R<sup>10'</sup> はいずれか一方が NH<sub>2</sub>、NHCOCH<sub>3</sub> または NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> であり、かつ他方が

水素であるか、または一緒になって=N O H、=N N H T s、=N O S O<sub>2</sub>R<sup>7</sup>を形成する化合物、

さらに好ましくはR<sup>3</sup>’が-C R<sup>5</sup>=C H<sub>2</sub>であり、R<sup>4</sup>’が水素であり、R<sup>9</sup>’およびR<sup>10</sup>’はいずれか一方が-N H<sub>2</sub>、-N H C O C H<sub>3</sub>または-N H S O<sub>2</sub>C H<sub>3</sub>であり、かつ他方が水素である化合物

b) R<sup>9</sup>’およびR<sup>10</sup>’は水素、ヒドロキシまたは低級アシリルオキである化合物、さらに好ましくはR<sup>3</sup>’が-C H(C H<sub>3</sub>)O S O<sub>2</sub>C H<sub>3</sub>、-C(C H<sub>3</sub>)=C H<sub>2</sub>、-C O N H-i-B uまたは-C O O Hである化合物

c) R<sup>3</sup>’が-C(C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O H、-C H(C H<sub>3</sub>)O S O<sub>2</sub>C H<sub>3</sub>、-C H(C H<sub>3</sub>)N H R<sup>8</sup>’（ここでR<sup>8</sup>’は低級アシリル）である化合物

d) R<sup>2</sup>’およびR<sup>3</sup>’は水素であり、R<sup>4</sup>’は低級アルキルであり、R<sup>9</sup>’およびR<sup>10</sup>’は一方が水素であり、他方が-O C H<sub>2</sub>C O R<sup>17</sup>’または-N H C O R<sup>19</sup>’C O O R<sup>20</sup>’である化合物

e) R<sup>3</sup>’が水素、-C R<sup>5</sup>’R<sup>6</sup>’O C O R<sup>7</sup>’または-C R<sup>5</sup>’=C H<sub>2</sub>であり、R<sup>9</sup>’およびR<sup>15</sup>’は一方が水素であり、他方が低級アルキルスルホニルオキシまたはN H R<sup>18</sup>’であるか、または一緒になって=O、-O C H<sub>2</sub>C H<sub>2</sub>O-または=N O Hを形成し、R<sup>11</sup>’およびR<sup>16</sup>’は各々独立して水素または置換基を有していてもよい低級アルキルである化合物、

さらに好ましくはR<sup>3</sup>’が水素、-C(C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O C O C C l<sub>3</sub>または-C(C H<sub>3</sub>)=C H<sub>2</sub>であり、R<sup>9</sup>’およびR<sup>15</sup>’は一方が水素であり、他方が低級アルキルスルホニルオキシであるか、または一緒になって=O、-O C H<sub>2</sub>C H<sub>2</sub>O-または=N O Hを形成する化合物

である。特にa)、b)およびc)タイプの化合物群が好ましい。

化合物(I')の好ましい態様の具体例は、上記化合物(I)の好ましい態様の具体例中の化合物3 c、5 b、5 c、5 d、5 e、5 g、5 h、5 i、5 j、6 e、8 b、8 c、8 d、18、19、20、23 b、23 d、23 f、23 g、24 c、25 a、25 b、25 c、26 a、26 b、26 c、29 a、29 b、29 c、29 e、30 c、30 d、31 b、31 c、31 d、31 e、32 b、

32c および 32d である。さらに好ましくは 5b、5c、5d、5e、6e、20、23b、23d、23f、23g、24c、25a、26c、30c および 31e であり、もっとも好ましくは 5b である。

これらの新規化合物群 (I') は強い P/Q 型カルシウムチャンネル拮抗作用を有しており、P/Q 型カルシウムチャンネル拮抗剤または医薬組成物として利用が可能である。

新規化合物群 (I') は、例えば以下の方法を用い、常法により公知化合物から合成することができる。

- 1) 目的にあったカルボニル化合物（例えば化合物 3b、4c、8a、30b）とトシリヒドラジン、ヒドロキシアミン等の置換アミノ化合物を混合し、メタノール、エタノール等のアルコール中で加熱してヒドラゾン、オキシム、イミノ化合物を得る方法（化合物 3c、5g、5h、8b、8d、30c 等）、
- 2) 目的に合ったヒドロキシを有する化合物（化合物 5a、23c、25b 等）を光延反応条件下、ジフェニルホスホリルアジド、アジ化水素酸等のアジド化剤を反応させるか、23d 等のスルホニル化合物とアジ化ナトリウム等のアジド化剤を反応させ、まずアジド化合物とし、水素化アルミニウムリチウム、塩化スズ、マグネシウム／エタノール、トリフェニルホスフィン等の還元剤を用いて還元し、アミノ化合物を得る方法（化合物 5b、23e、25c 等）、
- 3) 目的にあったヒドロキシを有する化合物（化合物 8b、23c、24b、31a 等）およびアミノ化合物（化合物 5b、5i 等）を常法に従ってスルホニル化する方法（化合物 5e、5j、8c、23d、24c、31e 等）
- 4) 目的にあったアミノ化合物（化合物 5b、23e、29d、31b、32b）を低級カルボン酸の酸無水物もしくは塩化物、活性エステル等のアシル化剤と反応させるか、または 26a、29b 等のカルボン酸を有する化合物にアンモニア、アミン等を反応させアミド化合物を得る方法（化合物 5d、23f、23g、29e、31c、32c、26c、29c 等）、
- 5) オキシム化合物（化合物 5g、30c 等）をナトリウム／エタノール、水素化リチウムアルミニウム、水素化シアノホウ素ナトリウム／三塩化チタン、ボラ

ン／トリフルオロ酢酸等の適当な還元剤を用いて還元し、ヒドロキシアミノ化合物およびアミノ化合物を得る方法（化合物 5 i、31 b、31 d、32 b、32 d 等）、

6) カルボニル化合物（化合物 4 e、8 a 等）をバーチ（B i r c h）還元するかまたは水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元し、ヒドロキシ化合物（化合物 6 d、8 c 等）を得る方法、

7) 二重結合を有する化合物（化合物 6 a 等）にトリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸等の有機酸を付加反応させてアシリオキシ化合物とする方法（化合物 6 e 等）、

8) エポキシを有する化合物に塩酸、硫酸、スルホン酸類のプロトン酸、三フッ化ホウ素、四塩化チタン等のルイス酸、トリフェニルホスフィン-ヨウ素錯体等を反応させ、対応するヒドロキシ化合物とする方法（化合物 11 b、15 b 等）、

9) 二重結合を有する化合物（化合物 1 a、30 c 等）を通常用いられる方法でエポキシ化または接触還元する方法（化合物 18、19、30 d 等）、

10) カルボニル化合物（化合物 4 c、23 a、40 等）を通常用いられる方法でケタール化、メチル化またはオレフィン化する方法（化合物 20、23 b、25 a 等）、

11) エステル化合物（化合物 25 a、29 a 等）を常法に従って加水分解し、カルボン酸とする方法（化合物 25 b、29 b 等）、

12) カルボニル化合物（化合物 22 a、24 a 等）に次亜塩素酸ナトリウム等の酸化剤を反応させ、カルボン酸を得る方法（化合物 26 a、26 b 等）、

13) ヒドロキシを有する化合物（化合物 41 等）に臭化または塩化酢酸エチル等のアルキル化剤を反応させ、エーテル化合物を得る方法（化合物 29 a 等）。

本発明の P / Q 型カルシウムチャンネル拮抗剤は、神経伝達物質の過剰放出により引き起こされる疾病に適用することができる。その放出が P / Q 型カルシウムチャンネルと関連している神経伝達物質としては、グルタミン酸、アスパラギン酸等が挙げられ、例えば、グルタミン酸アンタゴニストが適用され得る疾患等

に対して用いることができる。

具体的な適用疾患としては、例えば、脳卒中等の虚血性神経細胞障害、痙攣、てんかん、頭部外傷（TBI）、ハンチントン病筋萎縮性側索硬化症（ALS）、アルツハイマー病による痴呆、エイズによる痴呆および偏頭痛等を挙げる事ができる。さらに、P/Q型カルシウムチャンネル拮抗剤である、ω-アガトキシンIVAの脳室内投与、脊髄内投与により鎮痛効果が見られるため、本発明のP/Q型カルシウムチャンネル拮抗剤も同様に鎮痛剤として適用することができる。

本発明のP/Q型カルシウムチャンネル拮抗剤を医薬として投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも安全に投与することができる。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、バッカル剤または舌下剤等の通常用いられる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、例えば筋肉内投与等の注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等、通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができるが、特に経口投与または鼻粘膜投与が好ましい。

本発明の医薬組成物は、有効成分の有効量に最終投与剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤および希釈剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合して調製することができる。注射剤の場合には適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とすればよい。

具体的には、賦形剤としては乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウムまたは結晶セルロース等、結合剤としてはメチルセルロース、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、ゼラチンまたはポリビニルピロリドン等、崩壊剤としてはカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末またはラウリル硫酸ナトリウム等、滑沢剤としてはタルク、ステアリン酸マグネシウムまたはマクロゴール等が挙げられる。坐剤の基剤としてはカカオ脂、マクロゴール、またはメチルセルロース等を用いることができる。さらに、液剤または乳濁性、懸濁性の注射剤として調製する場合には通常使用されている溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、保存剤、等張剤等を適宜添加してもよく、経口投与の場合に

は嬌味剤、芳香剤等を加えてもよい。

投与量は、患者の年齢、体重、投与経路、病気の種類や程度等を考慮した上で設定することが望ましいが、P/Q型カルシウムチャンネル拮抗剤としてヒトへ経口的に投与する場合、成人に対して通常  $1 \mu\text{g} \sim 200 \text{mg/kg/day}$  を1回～数回に分けて投与すればよく、また、非経口的に投与する場合には、投与経路により大きく異なるが、通常、 $0.1 \mu\text{g} \sim 20 \text{mg/kg/day}$  を1回～数回に分けて投与すればよい。

### 実施例

以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例 1 化合物 3c の合成

化合物 3b ( $4.1 \text{mg}$ 、 $0.173 \text{mmol}$ ) のエタノール ( $0.5 \text{ml}$ ) 溶液に、窒素雰囲気下室温でトリルヒドラジン ( $3.9 \text{mg}$ 、 $0.208 \text{mmol}$ ) を加え、2時間加熱還流した。濃縮後、酢酸エチルに溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。それぞれの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、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、さらにジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶を行い化合物 3c ( $3.3 \text{mg}$ 、 $47\%$ )を得た。

<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 1.00 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.79 (3H, s), 1.0-2.2 (m, 10H), 2.42 (3H, s), 2.83 (1H, d, J=14.1 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.38 (1H, brs), 7.88 (2H, d, J=8.1 Hz) ppm.

## 実施例2 化合物5bの合成

化合物5a (1.23 g, 5.6 mmol) の乾燥トルエン (8 ml) 溶液に氷冷下トリフェニルホスフィン (1.76 g, 6.7 mmol)、アゾジカルボン酸ジエチル (1 ml, 6.7 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (1.45 ml, 6.7 mmol) を順次加え、氷冷下30分、室温にて20分間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル125 g; ヘキサン:酢酸エチル=100:1) により分離精製し、アジ化化合物 (546 mg, 40%)を得た。

上記化合物 (500 mg, 2.0 mmol) をTHF (4 ml) と水 (0.4 ml) の混合溶媒に溶かしトリフェニルホスフィン (644 mg, 2.45 mmol) を加え、60°Cで4時間攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルを加え、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル5 g; クロロホルム:メタノール=5:2) により分離精製し、化合物5b (400 mg, 91%)を得た。

L S I - M S (m/z) : 220 [M+H]

元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N · 1/5 H<sub>2</sub>Oとして)

計算値: C, 80.80%; H, 11.40%; N, 6.28%

実測値: C, 81.08%; H, 11.40%; N, 6.37%

<sup>1</sup>H NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.05 (3H, s), 1.70 (3H, s), 1.77 (3H, br s), 2.15 (1H, m), 2.41 (1H, br s), 2.68 (1H, dt, J=2.4, 15.0), 3.04 (1H, br s), 4.74 (1H, s), 4.78 (1H, s) ppm.

<sup>13</sup>C NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 18.0, 23.2, 23.8, 23.9, 28.7, 34.1, 34.9, 36.6, 41.0, 51.5, 110.7, 127.3, 135.9, 148.0 ppm.

IR: νmax (CHCl<sub>3</sub>) 2926, 1639, 1576, 1451, 1371, 1239, 1136, 1091, 890 cm<sup>-1</sup>.

実施例 3 化合物 5 c の合成

化合物 5 b (380 mg, 1.7 mmol) のクロロホルム (6 ml) 溶液に、4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (0.5 ml, 2 mmol) を加え、析出した結晶を濾取し、化合物 5 c (350 mg, 79%) を得た。

元素分析 ( $C_{15}H_{26}NCl \cdot 1/10H_2O$  として)

計算値 : C, 69.93%; H, 10.25%; N, 5.44%; Cl, 13.76%

実測値 : C, 69.87%; H, 10.22%; N, 5.68%; Cl, 13.68%

IR :  $\nu_{max}$  (KBr) 3434, 2930, 1646, 1601, 1512, 1455, 1373, 980, 893  $\text{cm}^{-1}$ .

実施例 4 化合物 5 d の合成

化合物 5 b (2.2 mg, 0.01 mmol) に窒素雰囲気下室温でピリジン (0.1 ml) と無水酢酸 (4.7  $\mu$ l, 0.05 mmol) 加え 50 分攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して化合物 5 d (2.5 mg, 96%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 1.07 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.2-1.4 (4H, m), 1.6-2.0 (4H, m), 2.1-2.2 (1H, m), 2.44 (1H, br s), 2.72 (1H, dd, J=2.1, 15.0 Hz), 4.2-4.3 (1H, m), 4.68 (1H, s), 4.81 (1H, s), 5.3-5.4 (1H, m) ppm.

実施例 5 化合物 5 e の合成

化合物 5 b (1.0 mg, 0.045 mmol) のクロロホルム (1 mL) 溶液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (0.8 mL)、塩化メタンスルホニル (0.8  $\mu$ L, 0.10 mmol) を加え室温で 10 時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 5 g; ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) により分離精製し、化合物 5 e (1.1 mg, 82%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 1.06 (3H, s), 1.70 (3H, s), 1.78 (3H, brs), 2.15 (1H, m), 2.43 (1H, brs), 2.71 (1H, dt, J=2.4, 14.7), 3.01 (3H, s), 3.69 (1H, m), 4.23 (1H, d, J=8.1), 4.62 (1H, s), 4.78 (1H, s) ppm.

#### 実施例 6 化合物 5 g の合成

化合物 4 c (5.1 mg, 0.234 mmol) のエタノール (0.5 mL) 溶液に、窒素雰囲気下室温で塩酸ヒドロキシアミン (4.9 mg, 0.70 mmol) とピリジン (75.5  $\mu$ L, 0.933 mmol) を加え、3 時間攪拌した。さらに塩酸ヒドロキシアミン (4.9 mg, 0.70 mmol) とピリジン (75.5  $\mu$ L, 0.933 mmol) を加え 4 時間攪拌した。濃縮後、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 N 塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 5 g (4.7 mg, 86%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 1.09 (3H, s), 1.70 (3H, s), 1.86 (3H, s), 1.2-1.9 (6H, m), 2.2-2.4 (2H, m), 2.49 (1H, brs), 2.88 (1H, d, J=16.0 Hz), 3.

0.3 (1 H, d t, J=3.6, 18.0 Hz), 4.67 (1 H, s), 4.78 (1 H, s), 9.45 (1 H, b r s) ppm.

### 実施例 7 化合物 5 h の合成

化合物 4 c (109 mg, 0.5 mmol) を実施例 1 と同様に反応を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 5 h (137 mg, 71%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.02 (3 H, s), 1.69 (3 H, s), 1.82 (3 H, s), 2.43 (3 H, s), 1.2-2.4 (10 H, m), 2.84 (1 H, d, J=15.8 Hz), 4.61 (1 H, s), 4.76 (1 H, s), 7.18 (1 H, s), 7.31 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.89 (2 H, d, J=7.6 Hz) ppm.

### 実施例 8 化合物 5 i の合成

化合物 5 g (44 mg, 0.188 mmol) のメタノール (1.5 ml) 溶液に、窒素雰囲気下室温で水素化シアノホウ素ナトリウム (37 mg, 0.566 mmol)、酢酸アンモニウム (160 mg, 2.07 mmol) を加え、三塩化チタン水溶液 (0.32 ml) を滴下した。室温で 40 分間攪拌した後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中にあけた。酢酸エチルで 2 回抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 5 i (25 mg, 61%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.13 (3 H, s), 1.71 (3 H, s), 1.75 (3 H, s), 1.1-2.0 (8 H, m), 2.1-2.2 (1 H, m), 2.41 (1 H, b r s), 2.68 (1 H, d, J=15.0 Hz), 3.32 (1 H, b r s), 4.71 (1 H, s), 4.77 (1 H, s) ppm.

実施例 9 化合物 5 j の合成

化合物 5 i (1.4 mg, 0.064 mmol) のクロロホルム (1 ml) 溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、次いで窒素雰囲気下 0 ℃で塩化メタンスルホニル (1.0 μl, 0.127 mmol) を加え、0 ℃で 30 分、室温で 40 分間攪拌した。さらに塩化メタンスルホニル (1.0 ml, 0.127 mmol) を追加し、室温で 4 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあけ、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して化合物 5 j (3.4 mg, 18%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.10 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.71 (3H, s), 1.75 (3H, s), 1.0-2.0 (8H, m), 2.1-2.3 (1H, m), 2.43 (1H, brs), 2.68 (1H, dt, J=2.1, 15.0 Hz), 2.01 (3H, s), 3.8-3.9 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.70 (1H, m), 4.77 (1H, m) ppm.

実施例 10 化合物 6 d の合成

窒素雰囲気下 -78 ℃で液体アンモニア (2.0 ml) にリチウム (2.6, 0 mg, 3.75 mmol) を加え、溶解させた。次いで化合物 4 e (2.32 mg) と t-ブチルアルコール (6.4, 6 mg, 0.87 mmol) の THF 溶液 (2 ml) を加え、3 時間還流後、THF (1.0 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温して液体アンモニアを留去し、さらに 10 分間加熱還流した。氷冷後、クロロリン酸ジエチル (0.69 ml, 4.8 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。さらにクロロリン酸ジエチル (0.31 ml, 2.2 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (2.0 ml) に

注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 6 d (19 mg, 8 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.86 (3H, s), 0.96 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.95 – 1.74 (12H, m), 1.73 (3H, s), 1.77 – 1.93 (1H, m), 3.12 (1H, ddd, J = 5.1, 9.8, 11.0 Hz), 4.67 – 4.70 (2H, m) ppm.

### 実施例 1.1 化合物 6 e の合成

化合物 6 a (42 mg, 0.191 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (0.2 ml) 溶液に、窒素雰囲気下室温にてトリクロロ酢酸 (94 mg, 0.572 mmol) を加え、室温で 1.5 時間、50 °C で 1.5 時間攪拌し、さらに室温で 16 時間放置した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 6 e (25 mg, 34 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.99 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.09 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.7 – 1.9 (10H, m), 2.1 – 2.3 (1H, m), 2.36 (1H, ddd, J = 2.4, 5.4, 14.4 Hz), 2.53 (1H, dt, J = 6.9, 14.4 Hz) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 11.29, 16.19, 21.60, 22.68, 23.29, 25.95, 33.35, 38.04, 40.32, 41.05, 45.47, 46.74, 50.67, 91.00, 91.38, 160.07, 212.64 ppm.

実施例 1 2 化合物 8 b の合成

化合物 8 a (109 mg, 0.5 mmol) を実施例 6 と同様に反応を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 8 b (83 mg, 71%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.96 (3H, s), 1.09 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.91 (3H, s), 1.3-1.7 (4H, m), 2.0-2.5 (4H, m), 3.05 (1H, ddd, J=1.8, 7.5, 18.0 Hz), 6.30 (1H, s), 9.29 (1H, brs) ppm.

実施例 1 3 化合物 8 c の合成

化合物 8 b (37 mg, 0.158 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液に、窒素雰囲気下 -78°C でトリエチルアミン (33.1 μl, 0.238 mmol) と塩化メタンスルホニル (14.7 μl, 0.190 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応液を 1 N - 塩酸水溶液にあけ酢酸エチルで抽出した。抽出液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、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 8 c (52 mg, 100%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.97 (3H, s), 1.10 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.3-1.7 (4H, m), 1.93 (3H, s), 2.0-2.7 (4H, m), 3.04 (1H, ddd, J=2.0, 7.8, 18.4 Hz), 3.18 (3H, s), 6.30 (3H, s) ppm.

実施例 1 4 化合物 8 d の合成

化合物 8 a (109 mg, 0.5 mmol) を実施例 1 と同様に反応を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 8 d (140 mg, 70%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.87 (3H, s), 1.06 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.06 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.3-1.6 (4H, m), 1.86 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.0-2.6 (5H, m), 6.24 (1H, s), 7.30 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.90 (2H, d, J = 7.8 Hz) ppm.

#### 実施例 15 化合物 8 e の合成

化合物 8 a (109mg, 0.5mmol) のエタノール (1ml) 溶液に、窒素雰囲気下 -78°C にて 1.5M 水素化ジイソブチルアルミニウム－トルエン溶液、(0.367ml, 0.55mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応液を 1N 塩酸水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液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、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 8 e (33mg, 30%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.00 (3H, s), 1.05 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.06 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.3-1.5 (4H, m), 1.79 (3H, s), 1.6-1.8 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.1-2.4 (2H, m), 4.11 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.08 (3H, s) ppm.

#### 実施例 16 化合物 10 b および化合物 11 b の合成

##### 工程 - 1 化合物 1 b と 2 a の合成

セリネン 1 a 混合物 ( $\alpha : \beta =$  約 1 : 9) (500mg, 2.4mmol) にトリクロロ酢酸 (400mg, 2.4mmol) を加え室温で 4 時間攪拌した。反応液をヘキサンと水で分配し、ヘキサン移行部を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣を

メタノール（5 ml）に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液（4 ml）を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、ヘキサンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をカラムクロマトグラフィー（メルク社、ローバーカラム、サイズA；ヘキサン：酢酸エチル=100:1）により精製し、化合物1bと2aの混合物（約1:2）（280 mg, 65%）を得た。

### 工程-2 シリルエーテル混合物42の合成

上記混合物（184 mg, 0.83 mmol）の乾燥ジメチルホルムアミド（1 ml）溶液に氷冷下イミダゾール（113 mg, 1.65 mmol），次いでトリエチルクロロシラン（166 μl, 0.99 mmol）を加え、1時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をカラムクロマトグラフィー（メルク社、ローバーカラム、サイズA；ヘキサン：酢酸エチル=20:1）により分離精製し、化合物1bと2aのヒドロキシトリエチルシリルである、シリルエーテル混合物42（228 mg, 82%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) : 0.68 (s), 0.76 (s), 1.01 (s), 4.43 (s), 4.70 (s), 5.31 (s) ppm.

### 工程-3 (1S, 2R, 4aS, 7R, 8aR)-1, 2-エポキシ-7-(1-トリエチルシリルオキシ-1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-デカヒドロ-1, 4a-ジメチル-ナフタレン(化合物36)および(1R, 4aR, 7R, 8aR)-7-(1-トリエチルシリルオキシ-1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-デカヒドロ-4a-メチル-エポキシメタノ-ナフタレン(化合物37)の合成

シリルエーテル混合物42（12.1 g, 36 mmol）の乾燥ジクロロメタン（300 ml）溶液に炭酸水素ナトリウム（3 g）とm-クロロ過安息香酸（8

0 %) (4. 6 g, 21. 4 mmol) を加え -10 °Cで2時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 110 g; ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 1) により分離精製し、非極性フラクションより原料 42 (4. 6 g, 38 %) を回収し、極性フラクションより化合物 37 (1. 58 g, 12 %) を、さらに最も極性の強いフラクションより化合物 36 (3. 26 g, 26 %) を得た。

#### 化合物 37

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) : 0. 55 (6H, q, J=7. 5 Hz), 0. 83 (3H, s), 0. 99 (9H, t, J=7. 5 Hz), 1. 13 (3H, s), 1. 16 (3H, s), 2. 51 (1H, d, J=4. 5 Hz), 2. 70 (1H, dd, J=4. 5, 1. 8 Hz) ppm.

IR: νmax (CHCl<sub>3</sub>) : 2942, 2866, 1457, 1379, 1231, 1147, 1033 cm<sup>-1</sup>.

#### 化合物 36

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) : 0. 58 (6H, q, J=7. 5 Hz), 0. 76 (3H, s), 0. 96 (9H, t, J=7. 5 Hz), 1. 18 (3H, s), 1. 20 (3H, s), 1. 23 (3H, s), 2. 93 (1H, brs) ppm.

IR: νmax (CHCl<sub>3</sub>) : 1453, 1381, 1232, 1146, 1037, 937 cm<sup>-1</sup>.

#### 工程 - 4 化合物 10b および 11b の合成

ヨウ素 (14 mg, 0. 113 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 溶液にトリフェニルホスフィン (36 mg, 0. 136 mmol) を加え、室温で5分間攪拌した。次いで反応液に化合物 36 (40 mg, 0. 113 mmol) を加

え室温で20分間攪拌した後、反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をカラムクロマトグラフィー（メルク社、ローバーカラム、サイズA；ヘキサン：酢酸エチル=9:1~2:1）により分離精製し、非極性フラクションより化合物10b（3mg, 12%）を、極性フラクションより化合物11b（20mg, 74%）を得た。

#### 化合物10b

融点：138~140°C

E I - M S (m/z) : 238 [M]+

元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>・1/5H<sub>2</sub>Oとして)

計算値：C, 74.46% ; H, 11.00%

実測値：C, 74.57% ; H, 10.87%

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.69 (3H, s), 1.21 (6H, s), 2.27 (1H, d, 10.8), 1.43 (1H, dd, J=2.4, 2.7), 4.61 (1H, s), 4.96 (1H, s) ppm.

IR: νmax (CDCl<sub>3</sub>) 3606, 2938, 2868, 1645, 1467, 1452, 1381, 1239, 1147, 907

#### 化合物11b

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.97 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.80 (3H, brs), 5.54 (1H, brs), 5.63 (1H, brs) ppm.

#### 実施例17 化合物15aおよび化合物15bの合成

実施例16で得た化合物37 (100mg, 0.284mmol) の乾燥THF (2ml) 溶液に、2M三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体-ジクロロメタン溶液 (280μl, 0.56mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫

酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をカラムクロマトグラフィー（メルク社、ローバーカラム、サイズA；ヘキサン：酢酸エチル=1：1）により分離精製し、非極性フラクションより化合物15a（4mg, 6%）を、極性フラクションより化合物15b（4mg, 6%）を得た。

### 化合物15b

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.06 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.21 (3H, s), 2.12 (2H, m), 2.75 (1H, m), 3.41 (1H, br s), 4.04 (1H, d, J=11.4), 4.14 (1H, d, J=11.4) ppm.

IR: νmax (CHCl<sub>3</sub>) 2937, 2849, 1642, 1456, 1378, 890 cm<sup>-1</sup>.

### 実施例18 化合物18および化合物19の合成

セリネン1a混合物（α：β=約1：9）（204mg, 1mmol）の乾燥ジクロロメタン（2ml）溶液に炭酸水素ナトリウム（50mg）と80%メタクロロ過安息香酸（208mg, 1mmol）を加え、氷冷下1.5時間攪拌した。反応液を冰水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をカラムクロマトグラフィー（メルク社、ローバーカラム、サイズA；ヘキサン：酢酸エチル=20：1）により分離精製し、非極性フラクションより化合物18（60mg, 27%）を得た。

EI-MS (m/z) : 220 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.80 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.75 (3H, s), 2.93 (1H, br s), 4.72 (2H, br s) ppm.

極性フラクションより化合物 12a (62 mg, 28%) を、さらに最も極性の強いフラクションより化合物 19 (19 mg, 8%)を得た。

E I - M S (m/z) : 220 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.72 (3H, s), 1.31 (3H, s), 2.30 (1H, d, J=13.2), 2.64 (1H, m), 2.56 (1H, m), 4.72 (1H, m), 4.44 (1H, brs) ppm.

IR: νmax (CHCl<sub>3</sub>) 2932, 2845, 1644, 1441, 1378, 889 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 19 化合物 20 の合成

トリメチルシリルトリフレート (6 μl, 0.03 mmol) の塩化メチレン (6 ml) 溶液に、窒素雰囲気下 -78°C で 1, 2-ビストリメチルシリロキシエタン (0.883 ml, 3.6 mmol) と化合物 4c (655 mg, 3 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液を加え、1.5 時間攪拌した。さらにトリメチルシリルトリフレート (23 μl, 0.12 mmol) を追加し、-78°C で 2 時間攪拌した後、0°C で 1.5 時間、室温で 7 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 20 (113 mg, 14%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.99 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.10 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.3-1.6 (5H, m), 1.6-1.8 (3H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 3.8-4.0 (4H, m), 4.70 (1H, s), 4.82 (1H, s), 5.26 (1H, brs) ppm.

#### 実施例 20 化合物 23b の合成

化合物 23a (200 mg, 1.03 mmol) の乾燥エーテル (2 ml) 溶液に、-78 °C 冷却下 3 M 臭化メチルマグネシウムジエチルエーテル溶液 (380 μl, 1.13 mmol) を加え、-78 °C で 4 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、エーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 35 g; ヘキサン: 酢酸エチル = 7 : 1) により分離精製し、化合物 23b (150 mg, 69%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.87 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.21 (6H, s), 1.68 (3H, brs), 1.96 (2H, m), 5.30 (1H, brs) ppm.

IR: νmax (CHCl<sub>3</sub>) 3605, 2965, 2868, 1468, 1455, 1384, 1370, 906, 818 cm<sup>-1</sup>.

### 実施例 21 化合物 23d の合成

化合物 23c (196 mg, 1.0 mmol) の乾燥ジクロロメタン (2 ml) 溶液に、トリエチルアミン (208 μl, 1.5 mmol), 塩化メタンスルホニル (100 μl, 1.3 mmol) を加え、氷冷下 30 分、室温で 30 分間攪拌した。反応液を冰水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 35 g; ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) により分離精製し、化合物 23d (273 mg, 100%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.87 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.42 (3H, d, J=6.6), 1.67 (3H, brs), 2.99 (3H, s), 4.76 (1H, m), 5.33 (1H, brs) ppm.

IR: νmax (CHCl<sub>3</sub>) 2956, 2868, 1450, 1415, 13

84, 1355, 970, 916, 820 cm<sup>-1</sup>.

### 実施例 22 化合物 23 f の合成

化合物 23 e (20 mg, 0.10 mmol) の乾燥ジクロロメタン (2 ml) 溶液に、トリエチルアミン (11 mg, 0.11 mmol), 塩化アセチル (8 mg, 0.10 mmol) を加え、氷冷下 1 時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 15 g; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) により分離精製し、化合物 23 f (21 mg, 87%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.86 (3H, s), 0.90 (3H, s), 1.12 (3H, d, J=6.9), 1.66 (3H, br s), 1.96 (3H, s), 3.92 (1H, m), 5.30 (1H, br s), 5.25 (1H, br s) ppm.

IR: ν<sub>max</sub> (CHCl<sub>3</sub>) 3436, 2960, 2864, 1660, 1512, 1449, 1369, 961, 906 cm<sup>-1</sup>.

### 実施例 23 化合物 23 g の合成

ソルビン酸 (25 mg, 0.225 mmol) の乾燥ジクロロメタン (3 ml) 溶液に、1, 1' -カルボニルジイミダゾール (40 mg, 0.246 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。次に、化合物 23 e (40 mg, 0.20 mmol) の乾燥ジクロロメタン (1 ml) 溶液を滴下し、40°Cで 3 時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 35 g; ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) により分離精製し、化合物 23 g (10 mg, 17%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.85 (3H, s), 0.90 (3H, s), 1.15 (3H, d, J=6.3), 1.65 (3H, brs), 1.83 (3H, d, J=6.0), 1.94 (2H, brs), 4.01 (1H, m), 5.29 (1H, brs), 5.22 (1H, brs), 5.70 (1H, d, J=15.0), 6.00–6.20 (2H, m), 7.17 (1H, dd, J=9.9, 15.0) ppm.

#### 実施例 24 化合物 24c の合成

化合物 24b (338 mg, 1.72 mmol) を実施例 21 と同様にスルホニル化を行い化合物 24c (437 mg, 93%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.98 (6H, s), 1.45 (3H, d, J=6.2), 1.59 (3H, s), 1.90 (2H, t, J=6.2), 3.01 (3H, s), 4.80 (1H, dq, J=6.2, 12.4) ppm.  
IR : νmax (CHCl<sub>3</sub>) 2933, 2866, 1473, 1456, 1414, 1383, 1357, 1173, 970, 916 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 25 化合物 25a の合成

工程 - 1 (E)-4-(3-アセトキシ-2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-3-ブテン-2-オン(化合物 38)および(E)-4-(3-ヒドロキシ-2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-3-ブテン-2-オン(化合物 39)の合成

化合物 22a (5 g, 26 mmol) のクロロホルム (20 ml) 溶液に、N-ブロモコハク酸イミド (6.5 g, 36 mmol) を加え 40 分間加熱還流した。冷却後、石油エーテルを加え析出したコハク酸イミドを濾去した。溶媒を減圧留去した後、ジオキサン (15 ml) に溶解し、酢酸ナトリウム-酢酸水溶液 (酢酸ナトリウム, 2.5 g, 31 mmol, 酢酸, 8 ml, 水, 8 ml) を加え、

室温で6時間攪拌した。反応液を冰水にあけ、エーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル150g；ヘキサン：酢酸エチル＝4:1～1:1）により分離精製し、非極性フラクションより化合物38（90mg, 14%）を、極性フラクションより化合物39（2.48g, 46%）を得た。

### 化合物38

<sup>1</sup>H-NMR: δ(CDCl<sub>3</sub>) : 1.05(3H, s), 1.09(3H, s), 1.70(3H, s), 2.09(3H, s), 2.31(3H, s), 5.24(1H, t, J=4.8), 6.13(1H, d, J=16.5), 7.18(1H, d, J=16.5) ppm.

### 化合物39

<sup>1</sup>H-NMR: δ(CDCl<sub>3</sub>) : 1.04(3H, s), 1.07(3H, s), 1.85(3H, s), 2.31(3H, s), 4.01(1H, brs), 6.12(1H, d, J=16.2), 7.19(1H, d, J=16.2) ppm.  
IR: νmax(CHCl<sub>3</sub>) : 3604, 2963, 2866, 1669, 1608, 1449, 1362, 1255, 1175, 1022, 996, 978 cm<sup>-1</sup>

### 工程-2 4-(3-アセトキシ-2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2-ブタノン（化合物40）の合成

化合物38（840mg, 3.28mmol）のベンゼン（20ml）溶液に、クロロトリス（トリフェニルホスфин）ロジウム（I）（150mg, 0.164mmol）とトリエチルシラン（1.0ml, 6.56mmol）を加え、60℃で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム（シリカゲル35g；ヘキサン：酢酸エチル=9:1）を用いて触媒を濾去し粗生成物（1.0g）を得た。

上記化合物（1.0 g）をアセトン（10 ml）とメタノール（10 ml）の混合溶媒に溶解し、炭酸カリウム水溶液（炭酸カリウム1.0 g, 7.2 mmolと水10 mlから調製）を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル50 g；ヘキサン：酢酸エチル=7：1）により分離精製し、化合物40（400 mg, 48%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) : 0.98 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.58 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.30 (2H, m), 2.54 (2H, m), 5.13 (1H, t, J=4.8) ppm.

IR: νmax (CHCl<sub>3</sub>): 2960, 2868, 1714, 1473, 1437, 1371, 1251, 1161, 1015, 961, 866 cm<sup>-1</sup>.

### 工程-3 化合物25aの合成

ヨウ化メチルトリフェニルホスホニウム（1.2 g, 3 mmol）の乾燥THF（10 ml）懸濁液に、氷冷下カリウム-t-ブトキシド（252 mg, 2.25 mmol）を加え、20分間攪拌した。反応液を-60℃に冷却し、化合物40（380 mg, 1.5 mmol）の乾燥THF（2 ml）溶液を加え-60℃～-20℃で3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。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル50 g；ヘキサン：酢酸エチル=15：1）により分離精製し、化合物25a（322 mg, 86%）を得た。

<sup>1</sup>H NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.99 (3H, s), 1.07 (3H, s), 1.62 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.30 (2H, m).

H, m), 2.03-0.20 (2H, m), 4.72 (2H, s), 5.14 (1H, t, J=4.5) ppm.

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (CHCl<sub>3</sub>) 2940, 2862, 1718, 1646, 1472, 1450, 1372, 1253, 960, 890 cm<sup>-1</sup>.

### 実施例 26 化合物 25 b の合成

化合物 25 a (285 mg, 1.14 mmol) の乾燥 THF (8 ml) 溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (43 mg, 1.14 mmol) を加え、同温度にて 1.5 時間攪拌した。反応液が白濁するまで飽和食塩水を加え、沈殿物を濾去した。濾液を減圧濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 35 g; ヘキサン:酢酸エチル = 7 : 1) により分離精製し、化合物 25 b (247 mg, quant.) を得た。

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 0.98 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.77 (3H, s), 3.90 (1H, m), 4.71 (2H, brs) ppm.

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (CHCl<sub>3</sub>) 3605, 2967, 2864, 1647, 1471, 1450, 1375, 1362, 993, 890 cm<sup>-1</sup>.

### 実施例 27 化合物 25 c の合成

化合物 25 b (228 mg, 1.1 mmol) を実施例 2 と同様に反応を行い、化合物 25 c (131 mg, 57%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 0.99 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.73 (3H, s), 1.76 (3H, s), 3.09 (1H, t, J=4.8), 4.71 (2H, s) ppm.

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (CHCl<sub>3</sub>) 2936, 1646, 1576, 1512, 1471, 1452, 1374, 1361, 989, 889 cm<sup>-1</sup>.

実施例 28 化合物 26 a の合成

化合物 22 a (2 g, 10.4 mmol) をジオキサン (80 ml) と水 (20 ml) の混合溶媒に溶かし、氷冷下、次亜臭素酸ナトリウム水溶液 (3 N 水酸化ナトリウム, 40 ml と臭素, 5 g, 31 mmol から調製) を加え同温度にて 4 時間攪拌した。さらに 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (16 ml) を加え 20 分間加熱還流した。反応液を 1 N 塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗生成物を得た。このものをヘキサン-酢酸エチルより結晶化を行い、無色針状晶の化合物 26 a (1.7 g, 84%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.08 (6H, s), 1.79 (3H, s), 2.08 (2H, t, J=6.6), 5.85 (1H, d, J=16.5), 7.56 (1H, d, J=16.5) ppm.

IR : νmax (CHCl<sub>3</sub>) 2935, 2826, 1685, 1633, 1607, 1457, 1386, 1375, 1281, 983 cm<sup>-1</sup>.

実施例 29 化合物 26 b の合成

化合物 24 a (200 mg, 1.03 mmol) を実施例 28 と同様に反応を行い、化合物 26 b (52 mg, 26%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.00 (6H, s), 1.61 (3H, s), 1.91 (2H, t, J=6.3), 2.32-2.44 (4H, m) ppm.  
IR : νmax (CHCl<sub>3</sub>) 2931, 2831, 1706, 1473, 1410, 1382 cm<sup>-1</sup>.

実施例 30 化合物 26 c の合成

化合物 26 a (220 mg, 1.13 mmol) の乾燥 THF (8 ml) 溶液に、

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 (240 mg, 1.24 mmol), および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (153 mg, 1.13 mmol) を加え、氷冷下で30分間攪拌した。次いで、イソブチルアミン (120  $\mu$ l, 1.34 mmol) を加えさらに室温で3時間攪拌した。反応液を冰水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 35 g; ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) により分離精製し、結晶性の生成物を得た。このものをヘキサンより再結晶を行い、化合物 26c (170 mg, 60%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 0.95 (6H, d, J=6.6), 1.05 (6H, s), 1.74 (3H, s), 2.03 (2H, t, J=6.0), 3.19 (2H, t-like), 5.73 (1H, d, J=15.9), 7.31 (1H, d, J=15.9), 5.47 (1H, brs) ppm.  
IR:  $\nu_{\text{max}}$  (CHCl<sub>3</sub>) 3449, 2962, 2869, 1662, 1623, 1515, 1467, 1387, 973, 855 cm<sup>-1</sup>.

### 実施例 31 化合物 29a の合成

化合物 41 (1.0 g, 6.57 mmol) のTHF (1 ml) 溶液に、窒素雰囲気下0℃で水素化ナトリウム (289 mg, 7.23 mmol) を加えた。室温まで昇温し30分間攪拌した。氷冷化にプロモ酢酸エチル (0.802 ml, 7.23 mmol) を加え、同温度にて40分間、室温で30分間攪拌した。再度氷冷し、水素化ナトリウム (145 mg, 3.61 mmol) とプロモ酢酸エチル (0.40 ml, 3.61 mmol) を加えた。3時間攪拌後、1N 塩酸水溶液にあけ酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 29a (744 mg, 48%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.29 (3H, t, J=7.0Hz), 1.4-1.7 (2H, m), 1.72 (3H, s), 1.78 (3H, s), 1.8-2.1 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.23 (2H, q, J=7.0Hz), 4.72 (1H, s), 4.73 (1H, s), 5.56 (1H, brs) ppm.

### 実施例32 化合物29bの合成

化合物29a (620mg、2.60mmol) のエタノール (6ml) 溶液に、窒素雰囲気下0°Cで2NNaOH水溶液 (2.6ml、5.2mmol) を滴下し、40分間攪拌した。濃縮後、残渣に氷と1N塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物29b (136mg、25%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.52 (1H, ddd, J=10.3, 12.3, 12.3Hz), 1.73 (3H, s), 1.74 (3H, s), 1.9-2.3 (4H, m), 4.13 (1H, d, J=16.5Hz), 4.17 (1H, d, J=16.5Hz), 4.1-4.2 (1H, m), 4.73 (1H, s), 4.75 (1H, s), 5.61 (1H, m) ppm.

### 実施例33 化合物29cの合成

化合物29a (119mg、0.5mmol) のエタノール (2ml) 溶液に、室温化に28%アンモニア水 (2ml) を加え、7時間攪拌した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し化合物29c (58mg、55%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.4-1.6 (1H, m), 1.73 (6H,

s), 1.8-2.3 (4 H, m), 3.95 (1 H, d, J=15.6 Hz), 4.05 (1 H, d, J=15.6 Hz), 4.07 (1 H, br s), 4.73 (1 H, s), 4.75 (1 H, s), 5.60 (1 H, br s), 5.75 (1 H, br s), 6.58 (1 H, br s) ppm.

#### 実施例 34 化合物 29e の合成

化合物 29d (30 mg, 0.2 mmol) のピリジン (1 ml) 溶液に、窒素雰囲気下室温で塩化フマル酸エチル (53.3 μl, 0.4 mmol) を加え、30 分間攪拌した。さらに塩化フマル酸エチル (27 μl, 0.2 mmol) を追加し、1 時間攪拌した。反応液を氷と 1 N 塩酸水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 29e (32 mg, 58%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.31 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.70 (3 H, s), 1.72 (3 H, s), 1.6-1.7 (1 H, m), 1.8-2.0 (2 H, m), 2.0-2.2 (2 H, m), 4.24 (2 H, q, J=7.2 Hz), 4.51 (1 H, br s), 4.71 (1 H, d, J=0.6 Hz), 4.75 (1 H, t, J=1.5 Hz), 5.65 (1 H, br s), 6.11 (1 H, d, J=8.4 Hz), 6.84 (1 H, d, J=15.6 Hz), 6.97 (1 H, d, J=15.6 Hz) ppm.

#### 実施例 35 化合物 30c の合成

化合物 30b (1.18 g, 7.0 mmol) を実施例 6 と同様に反応を行い、化合物 30c (1.21 g, 95%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.14 (3 H, s), 1.16 (3 H, s), 1.4-1.8 (4 H, m), 1.76 (3 H, s), 1.89 (1 H, dd, J

$\delta$  = 12.3, 13.8 Hz), 2.0 - 2.1 (1 H, m), 3.30 (1 H, ddd,  $J$  = 1.5, 3.9, 14.1 Hz), 4.77 (2 H, s), 8.70 (1 H, brs) ppm.

#### 実施例 3 6 化合物 3 0 d の合成

化合物 3 0 c (40 mg, 0.24 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液に、10% パラジウム炭素 (10 mg) を加え、反応容器内を水素で置換し 3 時間接触還元した。不溶物を濾別した後、濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 3 0 d (24 mg, 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 0.91 (3 H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 0.94 (3 H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 1.11 (3 H, s), 1.15 (3 H, s), 1.2 - 1.7 (7 H, m), 3.2 - 3.3 (1 H, m), 9.37 (1 H, brs) ppm.

#### 実施例 3 7 化合物 3 1 b および化合物 3 2 b の合成

化合物 3 0 c (49 mg, 0.2 mmol) のメタノール (2 ml) 溶液に、窒素雰囲気下室温で水素化シアノホウ素ナトリウム (40 mg, 0.6 mmol)、酢酸アンモニウム (170 mg, 2.2 mmol) を加え、三塩化チタン水溶液 (0.34 ml) を滴下した。室温で 45 分間攪拌した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 3 1 b と 3 2 b の 7:3 の混合物 (13 mg, 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 0.87 (3 H, s), 1.01 (3 H, s), 1.72 (3 H, s),  
for  $\beta$ -isomer: 2.60 (1 H, dd,  $J$  = 3.8, 11.6 Hz)

p p m.

for  $\alpha$ -isomer: 2.86 (1 H, t, J=3.6 Hz) p p m.

### 実施例 3 8 化合物 3 1 c および化合物 3 2 c の合成

上記 3 1 b と 3 2 b の混合物 (10 mg, 0.06 mmol) を実施例 4 と同様に反応を行い、化合物 3 1 c と 3 2 c の 6 : 1 の混合物 (10 mg, 80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD) 0.88 (3 H, s), 0.89 (3 H, s), 1.72 (3 H, s), 1.95 (3 H, s),

for  $\beta$ -isomer: 3.71 (1 H, ddd, J=4.0, 9.6, 12.3 Hz) p p m.

for  $\alpha$ -isomer: 3.8-3.9 (1 H, m) p p m.

### 実施例 3 9 化合物 3 1 d および化合物 3 2 d の合成

トリフルオロ酢酸 (1.0 ml, 13 mmol) の THF (2 ml) 溶液に、窒素雰囲気下 0 °C で 1.0 M ボラン-THF 溶液 (3.0 ml, 3.0 mmol) を加え、5 分間攪拌した。つぎに化合物 3 0 c (181 mg, 1.0 mmol) を加え 45 分間攪拌した。反応液に水 (1 ml) を加え、約半分量まで濃縮した。氷冷した後、2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 10 とし、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 3 1 d (72 mg, 40%) および化合物 3 2 d (36 mg, 20%)を得た。

#### 化合物 3 1 d

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 0.82 (3 H, s), 1.03 (3 H, s), 1.1-1.6 (6 H, m), 1.73 (3 H, s), 1.9-2.0 (1 H, m), 2.15 (1 H, ddt, J=2.0, 3.6, 12.8 Hz), 2.68

(1 H, d d, J = 3. 9, 11. 4 Hz), 4.70 (2 H, s) ppm.

#### 化合物 32d

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (3 H, s), 1.01 (3 H, s), 1.2-1.7 (6 H, m), 1.74 (3 H, s), 1.97 (1 H, dd t, J = 1.6, 3.9, 14.0), 2.1-2.3 (1 H, m), 2.81 (1 H, t, J = 3.6 Hz), 4.74 (2 H, s) ppm.

#### 実施例 40 化合物 31e の合成

化合物 31a (46 mg, 0.273 mmol) を実施例 21 と同様に反応を行い、化合物 31e (57 mg, 85%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.96 (3 H, s), 1.06 (3 H, s), 1.2-1.8 (5 H, m), 1.73 (3 H, s), 2.0-2.1 (1 H, m), 3.02 (3 H, s), 4.45 (1 H, dd, J = 4.2, 11.7 Hz), 4.72 (1 H, s), 4.73 (1 H, s) ppm.

#### 実施例 41 化合物 1b の合成

##### 工程 - 1 化合物 2c の合成

化合物 2a (600 mg, 2.7 mmol) の乾燥酢酸エチル (20 ml) 溶液に、-78℃冷却下オゾンガスを 20 分間通気し、ついで窒素ガスを 10 分間通気した後、反応液にトリエチルアミン (750 μl, 5.4 mmol) 加え、室温に戻し 2 時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 50 g；ヘキサン：酢酸エチル = 1:1）により分離精製し、化合物 2c (495 mg, 61%) を得た。

融点：120-121℃

[α]<sub>D</sub> = 5.5 ± 0.9° (c = 0.5, クロロホルム)

E I - M S (m/z) : 224 [M]<sup>+</sup>

C D :  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 289.5 nm ( $\Delta \epsilon = -1.40$ )

元素分析 (C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>S iとして)

計算値: C, 74.95%; H, 10.78%

実測値: C, 74.67%; H, 10.70%

### 工程-2 (4aR, 7R, 8aR)-7-(1-トリエチルシリルオキシ-1

### -メチルエチル)3,4,4a,5,6,7,8,8a-オクタヒドロ-4a-

### メチル-1(2H)-ナフタレノン(化合物33)の合成

化合物2c (394 μg, 1.76 mmol) の乾燥ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に氷冷下イミダゾール (240 mg, 3.52 mmol), 次いでトリエチルクロロシラン (384 ml, 2.29 mmol) を加え、3時間30分間攪拌した。反応液を冰水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル35 g; ヘキサン: 酢酸エチル = 12:1) により分離精製し、化合物33 (574 mg, 96%)を得た。

L S I - M S (m/z) : 339 [M+H]

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) : 0.56 (6H, q, J=8.0 Hz), 0.75 (3H, s), 0.94 (9H, t, J=7.5 Hz), 1.17 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.94 (2H, m) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) : 6.8, 7.2, 16.9, 21.5, 21.8, 22.7, 27.1, 28.1, 39.4, 40.5, 41.0, 41.4, 49.6, 57.6, 75.1, 213.1 ppm.

I R: ν<sub>max</sub> (CHCl<sub>3</sub>) : 2946, 2868, 1700, 1600, 1459, 1382, 1155, 1038, 1015 cm<sup>-1</sup>

C D:  $\lambda_{\text{max}}$  (MeOH) 288 nm ( $\Delta \epsilon = -1.36$ )

元素分析 (C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>S iとして)

計算値：C, 70. 94% ; H, 11. 31%

実測値：C, 70. 64% ; H, 11. 32%

工程 - 3 (4 a R, 7 R, 8 a R) - 1 - トリフロロメタンスルホニルオキシ  
- 7 - (1 - トリアセチルシリルオキシ - 1 - メチルエチル) 3, 4, 4 a, 5,  
6, 7, 8, 8 a - オクタヒドロ - 4 a - メチル - ナフタレン (化合物 3 4) の  
合成

化合物 3 3 (500 mg, 1.48 mmol) の乾燥 THF (10 ml) 溶液に、  
-78°C 冷却下、2 M リチウムジイソプロピルアミド - THF 溶液 (890 μl,  
1.77 mmol) を加え、20 分間攪拌した。次いで、2-[N, N-ビス (ト  
リフロロメチルスルホニル) アミノ] - 5 - クロロピリジン (697 mg, 1.7  
7 mmol) の THF (1 ml) 溶液を滴下し、-40°C で 30 分間攪拌した。  
反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無  
水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィー (シリカゲル 53 g; ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 1) により分離  
精製し、化合物 3 4 (540 mg, 78%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) : 0.58 (6H, q, J=7.5 Hz), 0.  
83 (3H, s), 0.95 (9H, t, J=7.5 Hz), 1.19 (3H, s),  
1.20 (3H, s), 2.23 (2H, m), 5.66 (1H, s) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR: δ (CDCl<sub>3</sub>) : 6.9, 7.2, 15.3, 21.6, 21.  
8, 22.3, 27.8, 28.0, 34.3, 36.2, 39.2, 46.1,  
49.9, 74.9, 116.9, 151.1, 112.3, 116.5, 12  
0.7, 125.0 ppm.

IR: ν max (CHCl<sub>3</sub>) : 2954, 2875, 1675, 1455, 1  
413, 1382, 1244, 1141, 1038, 949, 878 cm<sup>-1</sup>

工程 - 4 (4 a R, 7 R, 8 a R) - 7 - (1 - トリアセチルシリルオキシ - 1

-メチルエチル) 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-1, 4

a-ジメチル-ナフタレン(化合物35)の合成

化合物34(540mg, 1.14mmol)の乾燥THF(8ml)溶液に、ヘキサメチルホスホルアミド(905mg, 5.05mmol), 1.1Mメチルヨウ化亜鉛-THF溶液(2.29ml, 2.52mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を60℃に加温し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(26mg, 0.0229mmol)を加えさらに10分間攪拌した。反応液を氷水にあけ、エーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル53g; ヘキサン:酢酸エチル=200:1)により分離精製し、化合物35(363mg, 95%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: δ(CDCl<sub>3</sub>): 0.57(6H, q, J=7.8Hz), 0.76(3H, s), 0.95(9H, t, J=7.8Hz), 1.17(3H, s), 1.20(3H, s), 1.61(3H, brs), 5.31(1H, brs) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR: δ(CDCl<sub>3</sub>): 6.9, 7.2, 15.6, 21.2, 22.5, 23.1, 24.3, 27.3, 28.3, 32.3, 38.0, 40.4, 46.7, 51.0, 75.5, 120.8, 135.6 ppm.

IR: νmax(CHCl<sub>3</sub>): 2911, 2875, 1455, 1379, 1364, 1146, 1040, 1016, 937 cm<sup>-1</sup>.

工程-5 化合物1bの合成

化合物35(412mg, 1.22mmol)の乾燥THF(4ml)溶液に、1Mフッ化テトラブチルアンモニウム-THF溶液(1.83ml, 1.83mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル35g; ヘキ

サン：酢酸エチル = 7 : 1) により分離精製し、さらにペンタンより結晶化を行い、無色針状晶の化合物 1 b (262 mg, 97%) を得た。

融点：87 - 89 °C

$[\alpha]_D = -8.0 \pm 0.5^\circ$  ( $c = 1.0$ , クロロホルム)

E I - M S ( $m/z$ ) : 222 [M]<sup>+</sup>

元素分析 ( $C_{15}H_{26}O$  として)

計算値：C, 81.02%; H, 11.78%

実測値：C, 80.95%; H, 11.86%

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 0.77 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.61 (3H, br s), 5.32 (1H, br s) ppm.

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 15.6, 21.2, 22.4, 23.0, 24.3, 26.8, 27.6, 32.2, 37.8, 40.1, 46.6, 50.0, 73.0, 121.0, 135.2 ppm.

IR:  $\nu_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>) 3596, 2908, 2840, 1636, 1452, 1375, 1155, 909 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 4 2 化合物 23 e の合成

化合物 23 d (270 mg, 0.98 mmol) の乾燥ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液にアジ化ナトリウム (83 mg, 1.28 mmol) を加え、70 °C で 1.5 時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 35 g; ヘキサン:酢酸エチル = 40:1) により分離精製し、アジド化合物 (196 mg, 90%) を得た。

このもの (150 mg, 0.68 mmol) を実施例 2 と同様にトリフェニルホスフィンを用いて還元し、化合物 23 e (121 mg, 91%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.87 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.09 (3H, d, J=6.3), 1.68 (3H, br s), 2.85 (1H, m), 5.29 (1H, br s) ppm.

### 試験例 1 シナプトソームにおけるカルシウムイオン流入抑制作用

以下、全ての実験において、化合物（I）はDMSOに溶解し（4.5 mM）、適宜希釈して用いた。DMSOは全ての実験で影響無いことを確認した。

#### 1) シナプトソームの調製

Sprague-Dawley系雄性ラット（21-28日令）の大脳からシナプトソームを調製した。大脳を調製溶液（320 mM シュクロース、1.5 mM HEPES、5 mM EDTA、pH 7.4）でホモゲナイズし、3,000 Xg で10分間遠心した。その上清を 12,500 Xg で20分間遠心し、その沈殿を新しい調製溶液に懸濁した。それを 3%、10%、15%、23% の不連続パーコール勾配に重層後、32,500 Xg で5分間遠心し、23% パーコール上に濃縮された分画をシナプトソーム分画とした。この分画を基礎溶液（14.5 mM NaCl、3.1 mM KCl、1.2 mM MgCl<sub>2</sub>、0.4 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、0.5 mM CaCl<sub>2</sub>、10 mM グルコース、10 mM Tris、pH 7.4）で洗浄後、1 mg/ml に懸濁し、実験に用いた。これらの操作は4°Cで行った。

#### 2) 脱分極刺激によるカルシウムイオン流入測定

シナプトソームに化合物（I）を加え、30°Cで1分間インキュベートした。12.5 μl のシナプトソームに 50 μl の <sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup> (0.25 μCi) を含む基礎溶液または脱分極溶液（最終カリウム濃度 30 mM）を加え、10秒後にグルコースを含まない基礎溶液を加え、<sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup>流入を止めた。これを 0.45 mM のセルロースニトレート膜で濾過し、2回洗浄後フィルター上に残った <sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup> 量をカウントした。脱分極溶液と基礎溶液による <sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup> 流入量の差を脱分極刺

激による $^{45}\text{Ca}^{2+}$ 流入量とした。

$\text{Ca}^{2+}$ イオン流入抑制活性は、P型カルシウムチャンネル阻害剤である $1\ \mu\text{M}$ の $\omega$ -アガトキシン IV ( $\omega$ -Aga IV) による抑制を100%として、化合物(I)の抑制率をパーセント表示した。さらに、その抑制率の用量反応曲線から $50\%$ 抑制濃度( $\text{IC}_{50}$ )を求めた。

#### 特異性試験のためのカリウムチャネル電流測定

化合物(I)の作用が膜への非特異的な作用である可能性を除外するために、カリウムチャネル電流を測定した。

カリウムチャネル電流は下垂体細胞由来GH3細胞からホールセルパッチクランプ法によりホールセルカリウム電流として記録した。細胞外液は $150\text{ mM NaCl}$ 、 $5\text{ mM KCl}$ 、 $1\text{ mM MgCl}_2$ 、 $2\text{ mM CaCl}_2$ 、 $10\text{ mM}$ グルコース、 $10\text{ mM HEPES}$ 、pH 7.4の組成の溶液を、またピペット内液は $70\text{ mM KCl}$ 、 $70\text{ mM Kasparspartate}$ 、 $5\text{ mM MgCl}_2$ 、 $10\text{ mM HEPES}$ 、pH 7.4の組成の溶液を用いた。カリウムチャネル電流(A current + Delayed rectifier)は細胞を $-90\text{ mV}$ に電位固定し、 $80\text{ msec}$ 、 $+10\text{ mV}$ までの脱分極刺激を与え測定した。脱分極刺激による外向電流が安定した後に、細胞外液を $45\text{ mM}$ の化合物(I)を含む細胞外液に置換することにより化合物(I)を加えた。化合物(I)の特異性は処置前の電流値を100%としてパーセント表示し、70%以上で特異性ありと判断した。

以上の試験結果を表1に示す。

表1

化合物	$\text{Ca}^{2+}$ influx % of $\omega$ -Aga IV				$\text{K}^+$ 電流阻害 % of control
	$45\ \mu\text{M}$	$4.5\ \mu\text{M}$	$0.45\ \mu\text{M}$	$\text{IC}_{50}\ (\mu\text{M})$	
1 b	$109 \pm 4.7$	$61 \pm 7.3$	$26 \pm 8.3$	2.0	75
1 d	103.0	44.0	41.0	3.0	98
4 a	101.0	56.0	33.0	2.2	—

5 b	89.2±9.4	52±7.3	43.5±7.4	2.1	—
5 c	123.0	44.0	3.0	4.2	71
5 d	111.0	56.0	2.0	3.4	—
5 e	110.0	76.0	45.0	1.0	—
5 f	96.5	40.0	24.0	5.0	—
6 e	109.0	36.0	3.0	5.8	—
10 a	94.0	69.0	12.0	2.3	85
20	86.0	48.0	44.0	3.0	72
21 a	60.0	52.0	43.0	3.6	—
22 e	100.0	43.0	26.0	4.6	—
23 a	80.0	53.0	37.0	2.8	88
23 b	93.0	39.0	21.0	5.6	88
23 c	104.0	45.0	34.0	3.3	—
23 d	79.0	66.0	19.0	2.5	—
23 e	72.0	58.0	10.0	4.1	—
23 f	113.0	56.0	5.0	3.6	—
23 g	78.0	39.0	15.0	1.9	75
24 a	71.0	49.0	39.0	3.9	73
24 b	93.0	39.0	18.0	5.8	—
24 c	110.0	48.0	1.0	4.3	100
24 d	107.0	58.0	16.0	2.8	91
25 a	94.0	43.0	22.5	4.7	86
26 c	110.0	60.0	22.0	2.3	—
30 c	82.0	41.0	28.0	5.7	100
31 e	102.0	42.0	27.0	4.2	80

表1より、本発明に係る化合物(I)が強いP/Q型カルシウムチャンネル拮抗

抗作用を有する事が明らかである。

#### 製剤例 1

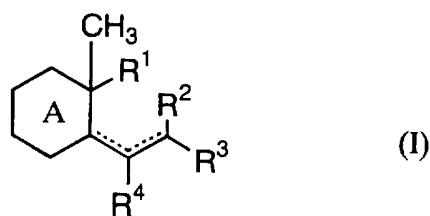
化合物 (I)	5.0 m g
乳糖	4.6 m g
トウモロコシデンプン	2.0 m g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5 m g
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1 m g</u>
計	13.0 m g

#### 発明の効果

本発明に係る化合物 (I) は P/Q 型カルシウムチャンネル拮抗剤として有用であり、神経伝達物質の過剰放出により引き起こされる疾病の治療に用いることができる。

## 請求の範囲

1. 式 (I) :



[式中、A環は置換基を有していてもよい、二重結合を有してもよい炭素6員環；  
 R<sup>1</sup>は水素または低級アルキルであり、かつR<sup>2</sup>は水素であるか、またはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒になって-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を形成してもよい；  
 R<sup>3</sup>は水素、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>OH、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>OSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>、  
 -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>OOCOR<sup>7</sup>、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NHR<sup>8</sup>、-CR<sup>5</sup>=CH<sub>2</sub>、-COR<sup>5</sup>、-  
 COOH、-CONHR<sup>5</sup>、-CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、=CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CR<sup>5</sup>=NOHまたは  
 低級アルキルオキシラニル；  
 R<sup>4</sup>は水素または低級アルキル；

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は各々独立して水素または置換基を有していてもよい低級アルキル；

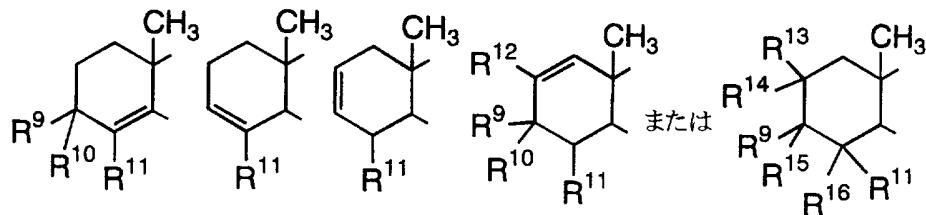
R<sup>7</sup>は置換基を有していてもよい低級アルキル；

R<sup>8</sup>は水素または低級アシリル；

破線はどちらか一方に二重結合が存在するかまたは両方に存在しないことを示す]

である化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とすることを特徴とするP/Q型カルシウムチャンネル拮抗剤。

2. A環が



[式中、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>およびR<sup>15</sup>は各々独立して水素、ヒドロキシ、低級アルキル、

低級アルキルオキシ、低級アシリルオキシ、低級アルキルスルホニルオキシ、 $-OCH_2COR^{17}$  ( $R^{17}$ はヒドロキシ、低級アルキルオキシまたは $-NH_2$ )、 $-NHR^{18}$  ( $R^{18}$ は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アシリルまたは低級アルキルスルホニル)、または $-NHCOR^{19}COOR^{20}$  ( $R^{19}$ は低級アルケンまたは低級アルケニレン;  $R^{20}$ は低級アルキル)であり、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ および $R^{16}$ は各々独立して水素または置換基を有していてもよい低級アルキルである。

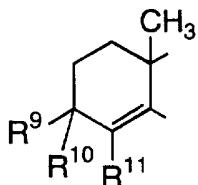
また、 $R^9$ および $R^{10}$ 並びに $R^9$ および $R^{15}$ は一緒になって $=O$ 、 $-OCH_2C$   
 $H_2O-$ または $=NR^{21}$  ( $R^{21}$ はヒドロキシ、 $NHTs$ 、低級アルキルスルホニルオキシ)を形成してもよく、

$R^{11}$ および $R^{16}$ は一緒になって $=CH_2$ 、 $=O$ または $-CH_2O-$ を形成してもよく、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は一緒になって $-O-$ を形成してもよい。]

である請求の範囲第1項記載のP/Q型カルシウムチャンネル拮抗剤。

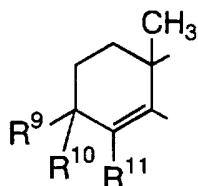
3. 式(I)の化合物が、

a) A環が



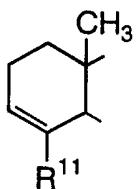
であり、 $R^1$ および $R^2$ が一緒になって $-CH_2CH_2-$ を形成し、 $R^3$ が $-CR^5R^6OH$ 、 $-CR^5=CH_2$ または $-CHR^5R^6$ であるか、

b) A環が



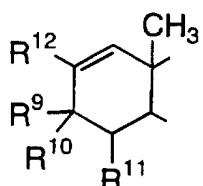
であり、 $R^1$ が低級アルキルであり、 $R^2$ が水素であり、 $R^3$ が $-CR^5R^6OH$ 、 $-CR^5R^6OSO_2R^7$ 、 $-CR^5R^6NHR^8$ 、 $-CR^5=CH_2$ または $-COR^5$ であるか、

c) A環が



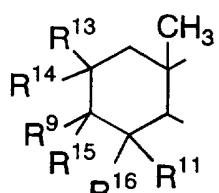
であり、R<sup>3</sup>が-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>OH、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>OSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NHR<sup>8</sup>または-COR<sup>5</sup>であるか、

d) A環が



であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が水素であるか、

e) A環が



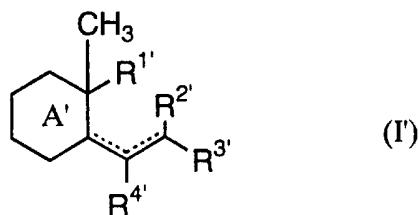
であり、R<sup>3</sup>が水素、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>OH、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>OCOR<sup>7</sup>または-CR<sup>5</sup>=CH<sub>2</sub>である、請求の範囲第1項記載のP/Q型カルシウムチャネル拮抗剤。

4. P/Q型カルシウムチャネル拮抗剤が、抗虚血性神経細胞障害剤、抗てんかん剤、抗痙攣剤、偏頭痛剤または鎮痛剤である、請求の範囲第1項、第2項または第3項記載のP/Q型カルシウムチャネル拮抗剤。

5. 化合物(I)を投与することを特徴とする、中枢神経系における神経伝達物質の過剰放出により引き起こされる疾病的治療の方法。

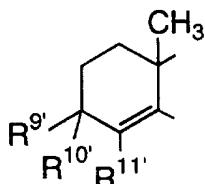
6. 中枢神経系における神経伝達物質の過剰放出により引き起こされる疾病的ための医薬を製造するための、化合物(I)の使用。

7. 式(I')：



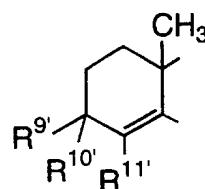
で示される化合物であって、

a) A' 環が



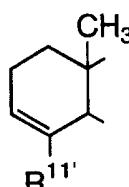
であり、R<sup>1'</sup> および R<sup>2'</sup> は一緒になって -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- を形成し、R<sup>9'</sup> および R<sup>10'</sup> はいずれか一方が -NHR<sup>18'</sup> であり、かつ他方が水素であるか、または一緒になって =NR<sup>21'</sup> を形成し、R<sup>3'</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>11'</sup>、R<sup>18'</sup> および R<sup>21'</sup> は各々 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>18</sup> および R<sup>21</sup> と同義であるか、

b) A' 環が



であり、R<sup>2'</sup> は水素であり、R<sup>3'</sup> は -CR<sup>5'</sup>R<sup>6'</sup>OSO<sub>2</sub>R<sup>7'</sup>、-CR<sup>5'</sup>=CH<sub>2</sub>、-CONHR<sup>5'</sup> または -COOH であり、R<sup>1'</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>9'</sup>、R<sup>10'</sup> および R<sup>11'</sup> は各々 R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> と同義であるか、

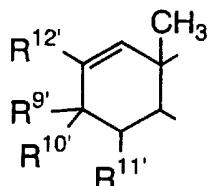
c) A' 環が



であり、R<sup>2'</sup> は水素であり、R<sup>3'</sup> は -CR<sup>5''</sup>R<sup>6''</sup>OH (ここで R<sup>5''</sup> および R<sup>6''</sup> は各々独立して置換基を有していてもよい低級アルキル)、-CR<sup>5'''</sup>R<sup>6'''</sup>OSO<sub>2</sub>R<sup>7''</sup> または -CR<sup>5'''</sup>R<sup>6'''</sup>NHR<sup>8'</sup> (ここで R<sup>5'''</sup> および R<sup>6'''</sup> は各々独立して水素または置換基を有していてもよい低級アルキル；R<sup>7''</sup> は置換基を有してい

てもよい低級アルキル；R<sup>8'</sup>は低級アシル）であり、破線は二重結合が両方に存在しないことを表わし、R<sup>1'</sup>、R<sup>4'</sup>およびR<sup>11'</sup>は各々R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>11</sup>と同義であるか、

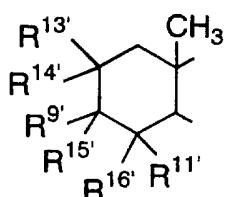
d) A' 環が



であり、R<sup>9'</sup>およびR<sup>10'</sup>は各々独立して水素、-OCH<sub>2</sub>COR<sup>17</sup>、または-NHCOR<sup>19</sup>、COOR<sup>20</sup>であり、

R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>3'</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>11'</sup>、R<sup>12'</sup>、R<sup>17'</sup>、R<sup>19'</sup>およびR<sup>20</sup>、は各々R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>19</sup>およびR<sup>20</sup>と同義であるか、または

e) A' 環が



であり、R<sup>3'</sup>は水素、-CR<sup>5'</sup>、R<sup>6'</sup>、OCOR<sup>7'</sup>、-CR<sup>5'</sup>=CH<sub>2</sub>または低級アルキルオキシラニルであり、

R<sup>9'</sup>およびR<sup>15'</sup>は各々独立して水素、低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アシルオキシ、低級アルキルスルホニルオキシ、-OCH<sub>2</sub>COR<sup>17</sup>、-NHR<sup>18</sup>、または-NHCOR<sup>19</sup>、COOR<sup>20</sup>であるか、または一緒になって=O、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-または=NR<sup>21</sup>を形成してもよく（ただし、一緒になって=Oを形成するとき、R<sup>3'</sup>は-CR<sup>5'</sup>、R<sup>6'</sup>、OCOR<sup>7'</sup>である）、R<sup>11'</sup>およびR<sup>16'</sup>は各々独立して水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであるか、一緒になって=CH<sub>2</sub>または=Oを形成してもよく、

R<sup>15'</sup>およびR<sup>16'</sup>は一緒になって-O-を形成してもよく、

R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>13'</sup>、R<sup>14'</sup>、R<sup>17'</sup>、R<sup>18'</sup>、R<sup>19'</sup>、R<sup>20</sup>、およびR<sup>21</sup>は各々R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、

$R^{1\ 3}$ 、 $R^{1\ 4}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{1\ 8}$ 、 $R^{1\ 9}$ 、 $R^{2\ 0}$ および $R^{2\ 1}$ と同義である  
化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

8. 請求の範囲第7項記載の化合物を有効成分とする医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01871

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER** Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/16, A61K31/165, A61K31/215, A61K31/045, A61K31/19, A61K31/135, A61K31/255, A61K31/335, C07C13/18, C07C13/20, C07C13/48, C07C33/14, C07C35/18, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/16, A61K31/165, A61K31/215, A61K31/045, A61K31/19, A61K31/135, A61K31/255, A61K31/335, C07C13/18, C07C13/20, C07C13/48,

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)

CAS ONLINE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Tetrahedron Letters, No. 16, (1969), Edwards Piers, et al. "α-CUBEBENE AND β-CUBEBENE. SYNTHETIC PROOF OF GROSS STRUCTURE", p. 1251-1253, particularly refer to compound X	7 1-4, 6, 8
X A	Tetrahedron, Vol. 42, No. 16, (1986), J. de Pascual Teresa, et al. "REACTIVITY OF METHYL LABDANOLATE WITH LEAD TETRAACETATE", p. 4563-4577, particularly refer to compounds 12c and 12d	7 1-4, 6, 8
X A	JP, 53-68754, A (Naarden International N.V.), June 19, 1978 (19. 06. 78), Page 4, example 1 & US, 4246292, A & DE, 2752787, A	7 1-4, 6, 8
X A	HELVETICA CHIMICA ACTA, Vol. 57, No. 4, (1974), Markus Peter Zink, et al. "Oxydation ausgewahlter δ, ε- und ζ, ξ-un gesattigter Alkohole mit Blei(IV)-acetat", p. 1116-1131, particularly refer to compound 32	7 1-4, 6, 8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

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	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
September 30, 1996 (30. 09. 96)	October 8, 1996 (08. 10. 96)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Faxsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP96/01871

**A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07C69/145, C07C69/63, C07C69/708, C07C211/40, C07C211/41,  
C07C233/06, C07C251/48, C07C311/07, C07C311/49, C07D303/04,  
C07D317/72

**B. (Continuation) FIELDS SEARCHED**

C07C33/14, C07C35/18, C07C69/145, C07C69/63, C07C69/708,  
C07C211/40, C07C211/41, C07C233/06, C07C251/48, C07C311/07,  
C07C311/49, C07D303/04, C07D317/72

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01871

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Liebigs Annalen der Chemie, (1988), Peter Weyerstahl, et al. "Synthese und olfaktorische Eigenschaften von Theaspiran-Analoga", p. 507-523, particularly refer to compounds 61 and 62	7 1-4, 6, 8
X A	Tetrahedron Letters, Vol. 23, No. 30, (1982), C. Gallina, "REGIO AND STEREO-SPECIFIC SYNTHESIS OF CIS AND TRANS 3-METHYL-6-METHYLETHYLCYCLOHEXENES AND 3-METHYL-4-METHYLETHYLCYCLOHEXENES. REACTIONS OF ALLYLIC ACETATES AND CARBAMATES WITH Li <sub>2</sub> Cu <sub>3</sub> Mes <sub>5</sub> AND LiCuMe <sub>2</sub> " p. 3093-3096, particularly refer to compounds 3 and 4	7 1-4, 6, 8
X A	Journal of the Organic Chemistry, Vol. 37, No. 11, (1972), Clayton H. Heathcock, et al. "Synthesis of Hydroazulenes by Solvolytic Rearrangement of 9-Methyl-1-decalyl Tosylates" p. 1796-1807, particularly refer to compound 14	7 1-4, 6, 8
X A	Tetrahedron Letters, No. 12, (1977), Anthony Kreft, "A STEREOSPECIFIC APPROACH TO CIS-P-MENTH-2-ENE" p. 1035-1036, particularly refer to compounds 8 and 10	7 1-4, 6, 8
X A	Journal of the Organic Chemistry, Vol. 31, No. 12, (1966), D.C. Humber and A.R. Pinder "Synthetic Experiments in the Eudalene Group of Bicyclic Sesquiterpenes. II" p. 4188-4192, particularly refer to compound I	7 1-4, 6, 8

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1°. A61K31/16, A61K31/165, A61K31/215, A61K31/045, A61K31/19, A61K31/135, A61K31/255, A61K31/335, C07C13/18, C07C13/20, C07C13/48, C07C33/14, C07C35/18, C07C69/145, C07C69/63, C07C69/708, C07C211/40, C07C211/41, C07C233/06, C07C251/48, C07C311/07, C07C311/49, C07D303/04, C07D317/72

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1°. A61K31/16, A61K31/165, A61K31/215, A61K31/045, A61K31/19, A61K31/135, A61K31/255, A61K31/335, C07C13/18, C07C13/20, C07C13/48, C07C33/14, C07C35/18, C07C69/145, C07C69/63, C07C69/708, C07C211/40, C07C211/41, C07C233/06, C07C251/48, C07C311/07, C07C311/49, C07D303/04, C07D317/72

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

国際調査で使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)

CAS ONLINE

## C. 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 A	Tetrahedron Letters, 第16号, (1969), Edwards Piers, et al 「 $\alpha$ -CUBEBENE AND $\beta$ -CUBEBENE. SYNTHETIC PROOF OF GROSS STRUCTURE.」, p. 1251-1253 特に化合物X参照	7 1~4, 6, 8
X A	Tetrahedron, 第42巻, 第16号, (1986), J. de Pascual Teresa, et al 「REACTIVITY OF METHYL LABDANOLATE WITH LEAD TETRAACETATE」, p. 4563-4577 特に化合物12c及び12d参照	7 1~4, 6, 8
X A	J P, 5 3 - 6 8 7 5 4, A (ナルテン・インタ-ナショナル・エヌ・ペー) 19. 6月. 1978 (19.06.78), 第4頁実施例1 & U S, 4 2 4 6 2 9 2, A & DE, 2 7 5 2 7 8 7, A	7 1~4, 6, 8

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 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ー

「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」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義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、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の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

30. 09. 96

国際調査報告の発送日

08.10.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

滝口 尚良

4H 9546

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C(続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
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	
X A	HELVETICA CHIMICA ACTA. 第57巻, 第4号, (1974), Markus Peter Zink, et al 「Oxydation ausgewählter $\delta$ , $\epsilon$ - und $\epsilon$ , $\zeta$ -ungesättigter Alkohole mit Blei(IV)-acetat」, p.1116-1131 特に、化合物3 2 参照	7 1~4、6、8
X A	Liebigs Annalen der Chemie, (1988), Peter Weyerstahl, et al 「Synthese und olfaktorische Eigenschaften von Theaspiran-Analoga」, p.507-523 特に、化合物6 1 及び 6 2 参照	7 1~4、6、8
X A	Tetrahedron Letters, 第23巻, 第30号, (1982), C. Gallina, 「REGIO AND STEREO-SPECIFIC SYNTHESIS OF CIS AND TRANS 3-METHYL-6-METHYLETHYLCYCLOHEXENES AND 3-METHYL-4-METHYLETHYLCYCLOHEXENES. REACTIONS OF ALLYLIC ACETATES AND CARBAMATES WITH Li,Cu,Me, AND LiCuMe」 p.3093-3096 特に、化合物3 及び 4 参照	7 1~4、6、8
X A	Journal of the Organic Chemistry, 第37巻, 第11号, (1972), Clayton H. Heathcock, et al 「Synthesis of Hydroazulenes by Solvolytic Rearrangement of 9-Methyl-1-decalyl Tosylates」 p.1796-1807 特に、化合物1 4 参照	7 1~4、6、8
X A	Tetrahedron Letters, 第12号, (1977), Anthony Kreft. 「A STEREOSPECIFIC APPROACH TO CIS-P-MENTH-2-ENE」 p.1035-1036 特に、化合物8 及び 1 0 参照	7 1~4、6、8
X A	Journal of the Organic Chemistry, 第31巻, 第12号, (1966), D.C. HUMBER AND A.R. PINDER 「Synthetic Experiments in the Eudalene Group of Bicyclic Sesquiterpenes. II」 p.4188-4192 特に、化合物I 参照	7 1~4、6、8