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

特許第3987100号

(P3987100)

(45)発行日　平成19年10月3日(2007.10.3)　(24)登録日　平成19年7月20日(2007.7.20)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 209/44	(2006.01)	C07D 209/44	CSP
A61K 31/4035	(2006.01)	A61K 31/4035	
A61P 1/00	(2006.01)	A61P 1/00	
A61P 11/00	(2006.01)	A61P 11/00	
A61P 13/00	(2006.01)	A61P 13/00	

請求項の数 7　(全 41 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2006-551356 (P2006-551356)
(86)(22)出願日	平成17年1月26日 (2005.1.26)
(65)公表番号	特表2007-519728 (P2007-519728A)
(43)公表日	平成19年7月19日 (2007.7.19)
(86)国際出願番号	PCT/US2005/002149
(87)国際公開番号	WO2005/073191
(87)国際公開日	平成17年8月11日 (2005.8.11)
審査請求日	平成18年9月25日 (2006.9.25)
(31)優先権主張番号	60/539,913
(32)優先日	平成16年1月27日 (2004.1.27)
(33)優先権主張国	米国 (US)
(31)優先権主張番号	60/561,227
(32)優先日	平成16年4月9日 (2004.4.9)
(33)優先権主張国	米国 (US)

早期審査対象出願

(73)特許権者　390023526
メルク　エンド　カムパニー　インコーポレーテッド
MERCK & COMPANY INCOPORATED
アメリカ合衆国．ニュージャーシィ，ローウエイ，イースト　リンカーン　アヴェニュー　１２６
(74)代理人　100062007
弁理士　川口　義雄
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠
(74)代理人　100140523
弁理士　渡邊　千尋

最終頁に続く

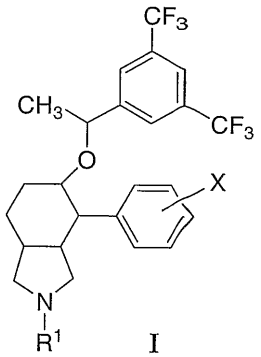
(54)【発明の名称】ヒドロイソインドリンタキキニン受容体アンタゴニスト

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式Ｉ：

【化１】



I

（式中、

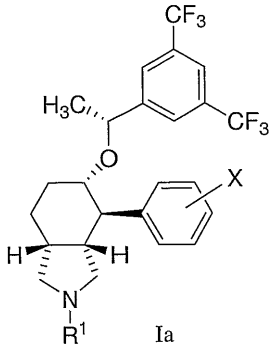
R^1 は、

（１）水素、

（２）C_{1-6} アルキル（非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシルもしくはフェニルで置換されている。）、

（３）シクロペンテノン（非置換であるか、又はヒドロキシルもしくはメチルで置換されている。）、
（４）－（ＣＯ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、
（５）－（ＣＯ）－ＮＨ$_2$、
（６）－（ＣＯ）－ＮＨＣ$_{1-6}$アルキル、及び
（７）－（ＣＯ）－Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）
からなる群から選択され；
Ｘは、独立に、
（１）水素、
（２）フッ素、及び
（３）メチル
からなる群から選択される。）の化合物、又は医薬適合性のその塩もしくは個々の鏡像異性体もしくはそのジアステレオマー。

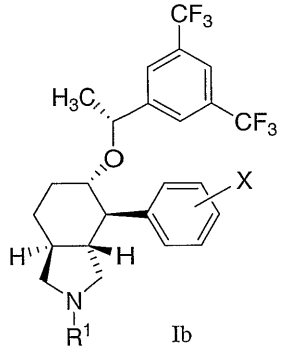
【請求項２】
式Ｉａ
【化２】



Ia

の請求項１に記載の化合物、又は医薬適合性のその塩もしくは個々の鏡像異性体もしくはそのジアステレオマー。

【請求項３】
式Ｉｂ
【化３】



Ib

の請求項１に記載の化合物、又は医薬適合性のその塩もしくは個々の鏡像異性体もしくはそのジアステレオマー。

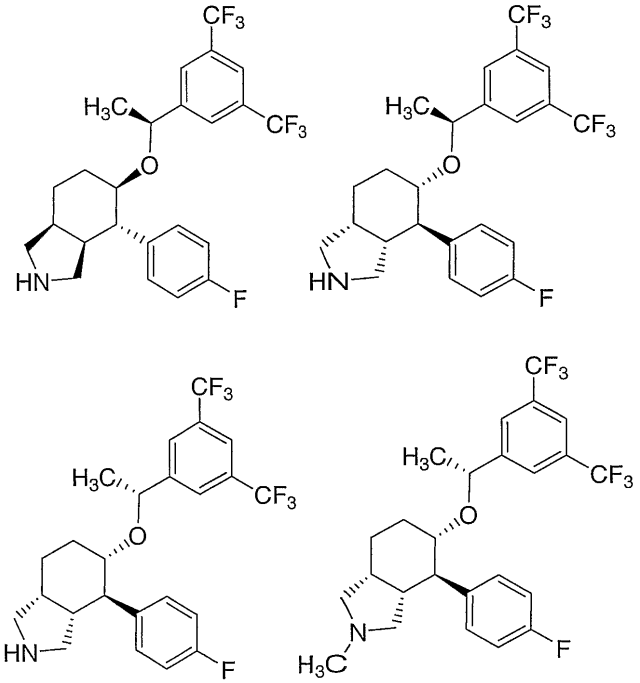
【請求項４】
Ｒ^{1}が、
（１）水素、
（２）メチル、
（３）２－フェニルエチル、
（４）２－ヒドロキシエチル、
（５）シクロペント－２－エン－１－オン、

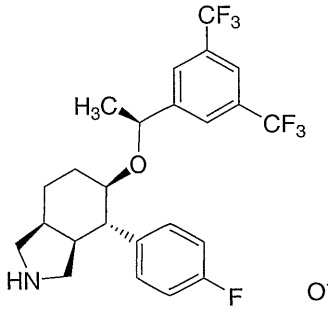
（６）５－ヒドロキシシクロペント－２－エン－１－オン、
（７）４－ヒドロキシシクロペント－２－エン－１－オン、
（８）２－メチルシクロペント－２－エン－１－オン、
（９）アセチル、
（１０）－（ＣＯ）－NH_2、
（１１）－（ＣＯ）ＮＨ（CH_3）及び
（１２）－（ＣＯ）－Ｎ（CH_3）（CH_3）
からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物。

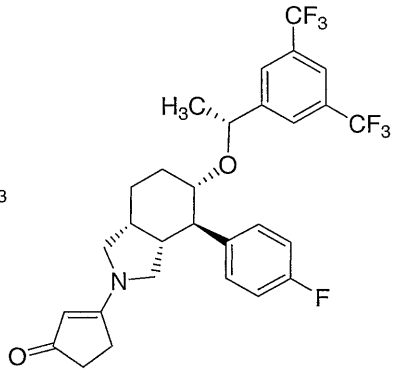
【請求項５】
Ｘが水素である、請求項１に記載の化合物。

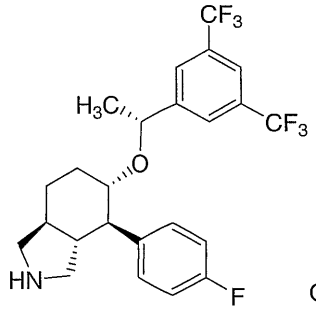
【請求項６】
Ｘがフッ素である、請求項１に記載の化合物。

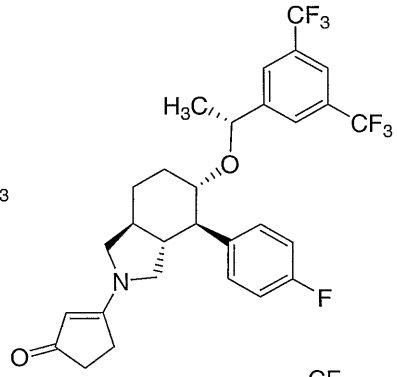
【請求項７】
【化４】

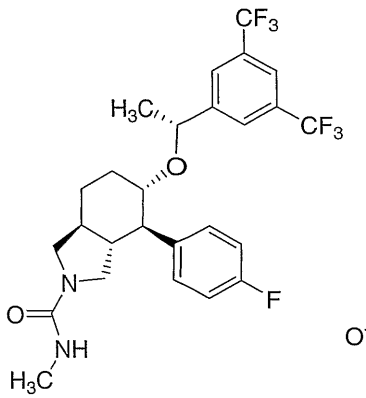


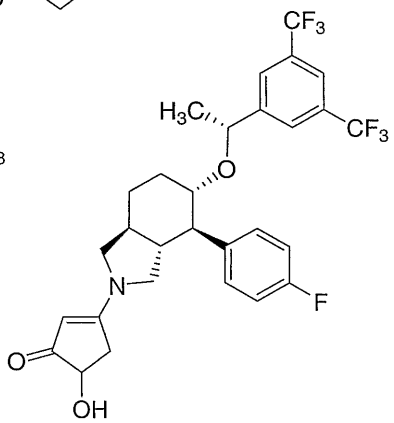


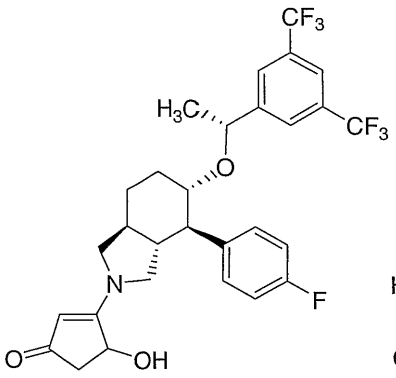


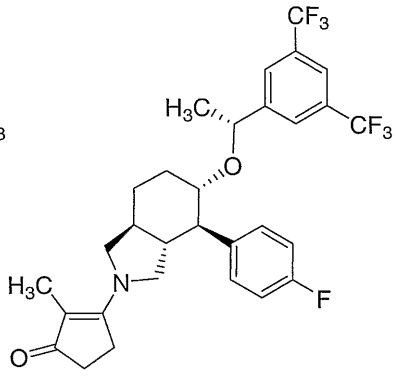


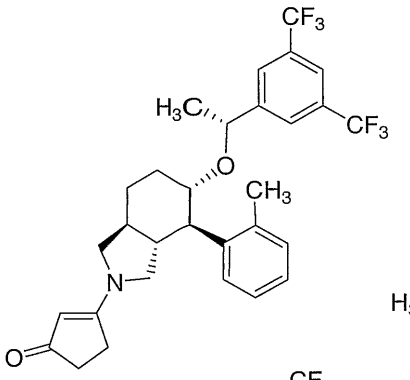


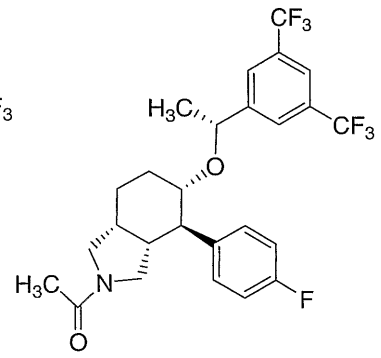


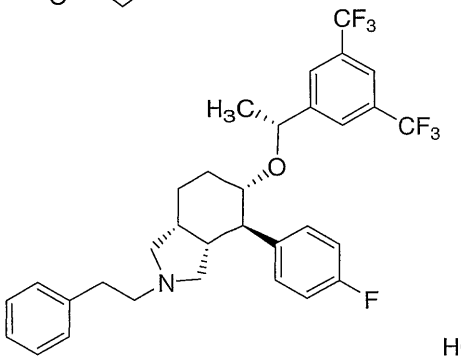


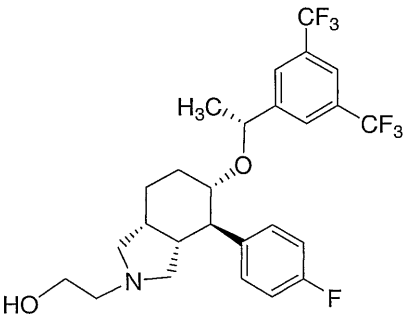


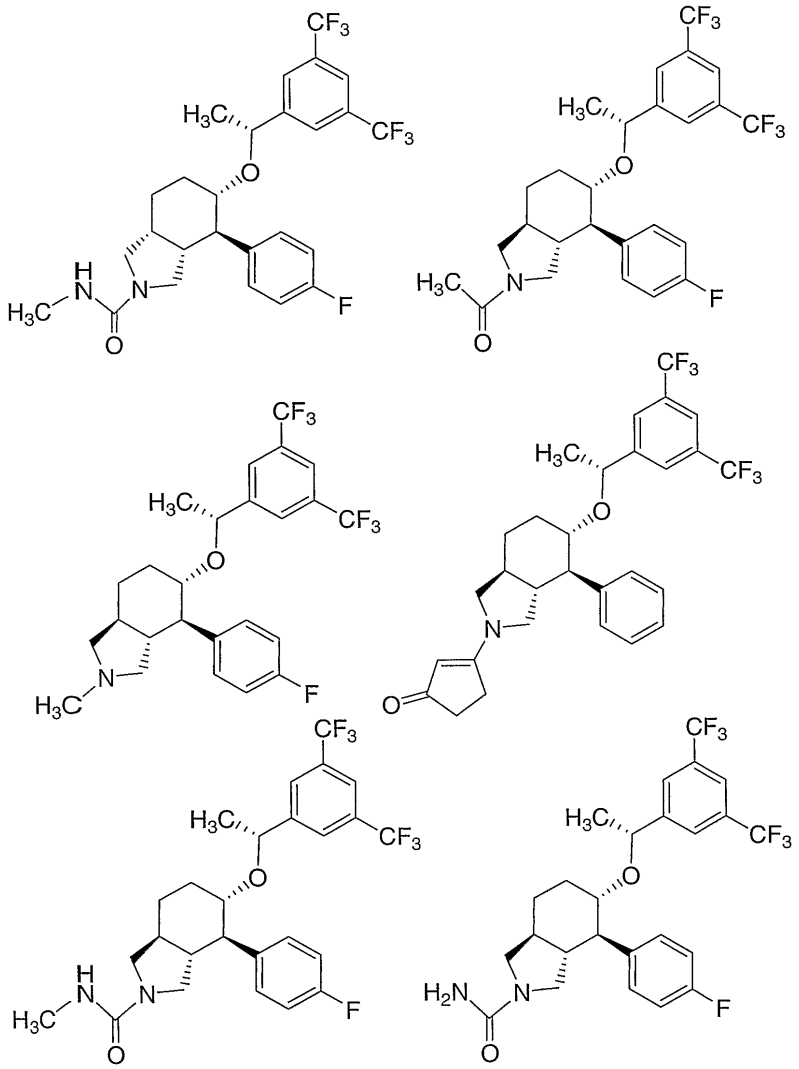












からなる群から選択される化合物又は医薬適合性のその塩。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

サブスタンスＰは、タキキニンファミリーのペプチドに属する天然ウンデカペプチドであり、タキキニンの名は、血管外平滑筋組織に対するその迅速な収縮作用によって名付けられたものである。タキキニン類は、保存されたカルボキシル末端配列によって区別される。サブスタンスＰに加えて、既知の哺乳動物タキキニンには、ニューロキニンＡ及びニューロキニンＢが含まれる。現在の命名法では、サブスタンスＰ、ニューロキニンＡ及びニューロキニンＢに対する受容体を、それぞれニューロキニン－１（ＮＫ－１）、ニューロキニン－２（ＮＫ－２）及びニューロキニン－３（ＮＫ－３）と称する。

【０００２】

タキキニンの、ならびにとりわけサブスタンスＰのアンタゴニストは、中枢神経系疾患、痛覚及び疼痛、胃腸疾患、膀胱機能疾患及び呼吸器疾患を含む、過剰なタキキニン、とりわけサブスタンスＰ活性の存在を特徴とする、臨床症状の治療に有用である。

【発明の開示】

【０００３】

発明の要旨

本発明は、ニューロキニン－１（ＮＫ－１）受容体アンタゴニスト及びタキキニンならびにとりわけサブスタンスＰの阻害剤として有用である、ある一定のヒドロイソインドリン化合物に関する。本発明はまた、活性成分としてこれらの化合物を含む医薬処方物及び

嘔吐、尿失禁、うつ及び不安を含む、ある一定の疾患の治療における本化合物及びこれらの処方物の使用にも関する。

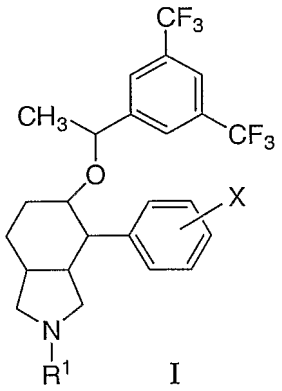
【０００４】

発明の詳細な説明

本発明は、式Ｉ：

【０００５】

【化５】



（式中、

R^1 は、

（１）水素、

（２）C_{1-6} アルキル（非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシルもしくはフェニルで置換されている。）、

（３）シクロペンテノン（非置換であるか、又はヒドロキシルもしくはメチルで置換されている。）、

（４）－（ＣＯ）－C_{1-6} アルキル、

（５）－（ＣＯ）－NH_2、

（６）－（ＣＯ）－NHC_{1-6} アルキル及び

（７）－（ＣＯ）－Ｎ（C_{1-6} アルキル）（C_{1-6} アルキル）

からなる群から選択され；

Ｘは、独立に、

（１）水素、

（２）フッ素及び

（３）メチル

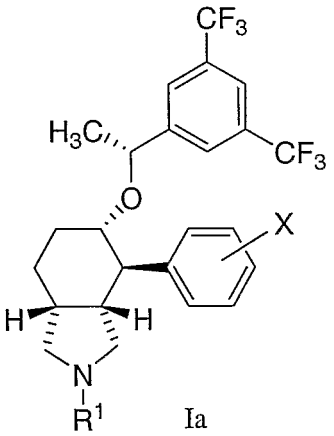
からなる群から選択される。）の化合物及び医薬適合性のその塩及び個々の鏡像異性体及びそのジアステレオマーに関する。

【０００６】

本発明の実施形態には、式Ｉａ：

【０００７】

【化６】



Ia

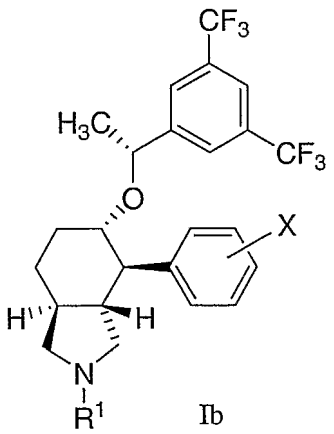
（式中、R^1及びＸは、本明細書中で定義するとおりである。）の化合物及び医薬適合性のその塩及び個々の鏡像異性体及びそのジアステレオマーが含まれる。

【０００８】

本発明の実施形態には、式Ｉｂ：

【０００９】

【化７】



Ib

（式中、R^1及びＸは、本明細書中で定義するとおりである。）の化合物及び医薬適合性のその塩及び個々の鏡像異性体及びそのジアステレオマーが含まれる。

【００１０】

本発明の実施形態には、R^1が、

（１）水素、

（２）C_{1-3}アルキル（非置換であるか、又はヒドロキシルもしくはフェニルで置換されている。）、

（３）シクロペント－２－エン－１－オン（非置換であるか、又はヒドロキシルもしくはメチルで置換されている。）、

（４）－（ＣＯ）－C_{1-3}アルキル、

（５）－（ＣＯ）－NH_2、

（６）－（ＣＯ）－NHC_{1-3}アルキル及び

（７）－（ＣＯ）－Ｎ（C_{1-3}アルキル）（C_{1-3}アルキル）

からなる群から選択される、化合物が含まれる。

【００１１】

この実施形態内で、本発明は、R^1が、

（１）水素、

（２）メチル、

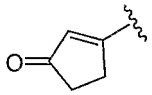
（３）２－フェニルエチル、
（４）２－ヒドロキシエチル、
（５）シクロペント－２－エン－１－オン、
（６）５－ヒドロキシシクロペント－２－エン－１－オン、
（７）４－ヒドロキシシクロペント－２－エン－１－オン、
（８）２－メチルシクロペント－２－エン－１－オン、
（９）アセチル、
（１０）アセトアミド、
（１１）メチル－アセトアミド及び
（１２）ジメチル－アセトアミドからなる群から選択される化合物が含まれる。

【００１２】
さらにこの実施形態内で、本発明は、R^1が水素である、化合物に関する。

【００１３】
またさらにこの実施形態内で、本発明は、R^1が、メチル、２－フェニルエチル又は２－ヒドロキシエチルである化合物に関する。

【００１４】
またさらにこの実施形態内で、本発明は、R^1が、

【００１５】
【化８】



（非置換であるか、又はヒドロキシルもしくはメチルで置換される。）である、化合物に関する。

【００１６】
またさらにこの実施形態内で、本発明は、R^1が、アセチル、アセトアミド、メチル－アセトアミド又はジメチル－アセトアミドである、化合物に関する。

【００１７】
本発明の実施形態は、Ｘが水素である化合物を含む。本発明の実施形態は、Ｘがフッ素である化合物を含む。本発明の実施形態は、Ｘがメチルである化合物を含む。

【００１８】
本発明の具体的な実施形態には、本明細書中の実施例の対象化合物及び医薬適合性のその塩及び個々の鏡像異性体及びそのジアステレオマーからなる群から選択される化合物が含まれる。

【００１９】
本発明の化合物は、１又は複数の不斉中心を含有し得、このため、ラセミ体及びラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー混合物並びに個別のジアステレオマーとして存在することができる。さらなる不斉中心が、その分子における様々な置換基の性質に依存して存在し得る。そのような各不斉中心は、独立に、２個の光学異性体を生じさせ、その可能な光学異性体及び混合物中のジアステレオマーの全て及び純粋な、もしくは部分的に精製された化合物が、本発明の範囲内に含まれるものとする。本発明は、これらの化合物のかかる異性体形態を全て包含するものとする。式Ｉには、好ましい立体化学を表さずに、化合物のクラスの構造が示されている。これらのジアステレオマーの独立した合成又はクロマトグラフィーによるこれらの分離は、本明細書に開示されている方法を適切に改変することによって、本分野で知られているとおりに行うことができる。それらの絶対的な立体化学は、必要であれば、絶対配置が知られた不斉中心を含有する試薬で誘導体化された結晶産物又は結晶中間体のＸ線結晶構造解析によって決定し得る。必要であれば、各鏡像異性体が単離されるように、前記化合物のラセミ混合物を分離することができる。分離は、鏡像異性体として純粋な化合物に化合物のラセミ混合物を結合させてジアステレ

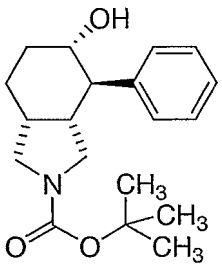
オマー混合物を形成させた後に、分別再結晶又はクロマトグラフィーなどの標準的な方法によって各ジアステレオマーを分離するような、本分野で周知の方法によって実施することができる。カップリング反応は、多くの場合、鏡像異性体として純粋な酸又は塩基を用いた塩の形成である。次いで、付加されたキラル残基を切断することによって、ジアステレオマー誘導体を純粋な鏡像異性体に変換させることができる。前記化合物のラセミ混合物は、本分野で周知の方法である、キラル固定相を用いたクロマトグラフィー法によって、直接分離することも可能である。あるいは、化合物のあらゆる鏡像異性体は、立体配置が知られた光学的に純粋な出発物質又は試薬を用いた立体選択的な合成により、本分野で周知の方法によって得ることもできる。

【００２０】

本明細書中で考察する化合物を命名する許容可能な方法がいくつかある。

【００２１】

【化９】



【００２２】

例えば、上記化合物は、「（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）ｔｅｒｔ－ブチル－５－ヒドロキシ－４－フェニルオクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート」又は「ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－ヒドロキシ－４－フェニルオクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート」のいずれかに命名することができる。コア構造は、一般に、オクタヒドロイソインドール、ヘキサヒドロイソインドリン、ペルヒドロイソインドリン、ヒドロイソインドリン又はヒドロイソインドール化合物と呼ばれ得る。

【００２３】

当業者により理解されるように、本明細書中で使用される場合、ハロ又はハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを含む物とする。同様に、C_{1-6}アルキルにおける場合のC_{1-6}は、線状又は分枝状配列において、１、２、３、４、５又は６炭素を有するような基を特定するものとして定義され、C_{1-8}アルキルは具体的に、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、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル及びヘキシルを含む。置換基により独立に置換されているものとして指定される基は、そのような置換基の複数で独立に置換され得る。

【００２４】

「医薬適合性の塩」という用語は、無機又は有機塩基及び無機又は有機酸を含む医薬適合性の非毒性塩基又は酸から調製された塩を表す。無機塩基由来の塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン塩（ｍａｎｇａｎｉｃ　ｓａｌｔｓ）、亜マンガン（ｍａｎｇａｍｏｕｓ）、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが含まれる。特に好ましいのは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム及びナトリウム塩である。固体形態の塩は、複数の結晶構造において存在し得、また、水和物の形態でも存在し得る。医薬適合性の非毒性有機塩基由来の塩には、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノ－エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイ

ン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの、一級、二級及び三級アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環状アミン並びに塩基性イオン交換樹脂の塩が含まれる。本発明の化合物が塩基性である場合、塩は、無機及び有機酸を含む医薬適合性の非毒性の酸から調製され得る。このような酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳スルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、ｐ－トルエンスルホン酸などが含まれる。特に好ましいものは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、フマル酸及び酒石酸である。本明細書中で使用される場合、本発明の化合物に対する言及は、医薬適合性の塩も含むものであることを理解されたい。

【００２５】

本発明の一例は、実施例及び本明細書で開示する化合物の使用である。本発明内の具体的な化合物は、次の実施例に記載の化合物及び医薬適合性のその塩及びその個々のジアステレオマーからなる群から選択さる化合物を含む。

【００２６】

本発明の化合物は、過剰のタキキニン、とりわけサブスタンスＰ活性の存在を特徴とする、広い範囲の臨床症状の予防及び治療に有用である。したがって、例えば、過剰のタキキニン活性、とりわけサブスタンスＰ活性は、中枢神経系の様々な疾患に関わる。このような疾患には、うつもしくはとりわけ抑うつ障害、例えば、一過性もしくは再発性大うつ病性障害及び気分変調性障害又は双極性障害、例えば、双極性Ｉ型障害、双極性ＩＩ型障害及び気分循環性障害などの気分障害；広場恐怖症を伴う又は伴わないパニック障害、パニック障害の経歴を伴わない広場恐怖症、特定恐怖症、例えば、特定動物恐怖症、社会恐怖症、強迫神経症、外傷後ストレス障害及び急性ストレス障害を含むストレス障害並びに全般性不安障害などの不安障害；精神分裂病及びその他の精神障害、例えば統合失調症様障害、統合失調症感情障害、妄想性障害、短期精神病性障害、二人組精神病及び妄想及び幻覚を伴う精神障害；アルツハイマー病、老人性認知症、アルツハイマー型認知症、血管性認知症及び、例えば、ＨＩＶ疾患、頭部外傷、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト－ヤコブ病に起因するか又は複数の病因に起因するその他の認知症などの、譫妄、認知症及び健忘性ならびにその他の認知もしくは神経変性障害；パーキンソン病及び薬剤誘発性運動障害などの他の錐体外路運動障害、例えば、神経遮断薬誘発性パーキンソニズム、神経遮断薬誘発性悪性症候群、神経遮断薬誘発性急性ジストニア、神経遮断薬誘発性急性静坐不能、神経遮断薬誘発性遅発性ジスキネジア及び薬剤誘発性体位性振戦；アルコール、アンフェタミン（又はアンフェタミン様物質）、カフェイン、大麻、コカイン、幻覚薬、吸入剤及びエアゾール噴射剤、ニコチン、オピオイド、フェニルグリシジン誘導体、鎮静薬、催眠薬並びに抗不安薬の使用から起こる、依存症及び乱用、中毒、禁断症状、中毒性譫妄、禁断性譫妄、持続性認知症、精神病性障害、気分障害、不安障害、性的機能不全並びに睡眠障害を含む、物質関連障害；てんかん；ダウン症候群；ＭＳ及びＡＬＳなどの脱髄疾患並びに末梢性ニューロパシーのようなその他の神経病理学的障害、例えば、糖尿病性及び化学療法誘発性神経障害、及びヘルペス後神経痛、三叉神経痛、分節性又は肋間神経痛及びその他の神経痛；及び脳梗塞、くも膜下出血又は脳浮腫といった急性又は慢性脳血管損傷に起因する脳血管障害が含まれる。

【００２７】

タキキニン活性、とりわけサブスタンスＰ活性はまた、痛覚及び疼痛にも関与する。したがって本発明の化合物は、急性外傷、変形性関節症、関節リウマチ、特に外傷後の筋骨格痛、脊椎痛、顔面筋疼痛症候群、頭痛、会陰切開痛及び熱傷などの軟組織及び末梢損傷；心臓痛、筋痛、眼痛、口腔顔面痛、例えば、歯痛、腹痛、婦人科系痛、例えば、月経困難症及び陣痛などの深部痛及び内臓痛；末梢神経障害、例えば、神経絞扼及び腕神経叢引き抜き損傷、切断、末梢神経障害、疼痛性チック、非定型顔面痛、神経根損傷並びにくも膜炎に関連する疼痛などの神経及び神経根損傷に関連する疼痛；しばしば癌性疼痛と称さ

れる癌関連疼痛；脊髄又は脳幹損傷に起因する疼痛などの中枢神経系痛；腰痛；坐骨神経痛；強直性脊椎炎、痛風；及び瘢痕痛を含めた、強い痛みを伴う疾患及び状態の予防又は治療に有用である。

【００２８】

タキキニンアンタゴニスト、とりわけサブスタンスＰアンタゴニストはまた、呼吸器疾患、特に、過剰の粘液分泌を伴うもの、例えば、慢性閉塞性気道疾患、気管支肺炎、慢性気管支炎、嚢胞性線維症及び喘息、成人型呼吸窮迫症候群及び気管支痙攣；炎症性疾患、例えば、炎症性腸疾患、乾癬、結合組織炎、変形性関節症、関節リウマチ、掻痒症及び日焼け；湿疹及び鼻炎などのアレルギー；うるしかぶれなどの過敏性障害；結膜炎、春季カタルなどの眼病；増殖性硝子体網膜症などの細胞増殖を伴う眼状態；接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹その他の湿疹様皮膚炎などの皮膚疾患の治療にも有用であり得る。タキキニンアンタゴニスト、とりわけサブスタンスＰアンタゴニストはまた、乳癌、神経節芽細胞腫、及び小細胞肺ガンなどの小細胞ガンを含む新生物の治療にも有用であり得る。

【００２９】

タキキニンアンタゴニスト、とりわけサブスタンスＰアンタゴニストはまた、胃炎、胃十二指腸潰瘍、胃ガン、胃リンパ腫、内臓のニューロン調節に関連する疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群並びに、化学療法、放射線、毒、ウイルスもしくは細菌感染、妊娠、前庭障害、例えば、動揺病、眩暈（ｖｅｒｔｉｇｏ）、眩暈（ｄｉｚｚｉｎｅｓｓ）及びメニエール病、手術、片頭痛、頭蓋内圧の変動、胃食道逆流疾患、胃酸過多、暴飲暴食、酸性胃（ａｃｉｄ　ｓｔｏｍａｃｈ）、胸やけ（ｗａｔｅｒｂｒａｓｈ）又は吐き戻し、胸やけ（ｈｅａｒｔｂｕｒｎ）、例えば、一過性胸やけ、夜間胸やけ又は食事誘発性胸やけ、及び消化不良によって誘発される嘔吐などの急性、後発性又は再発性嘔吐を含む嘔吐などの、胃腸（ＧＩ）管の炎症性障害及び疾患を含む、ＧＩ障害の治療にも有用であり得る。

【００３０】

タキキニンの、とりわけサブスタンスＰの、アンタゴニストはまた、ストレス関連身体障害；肩手症候群などの反射性交感神経性ジストロフィー；移植組織の拒絶などの有害な免疫反応及び全身性エリテマトーデスなどの免疫亢進又は抑制関連障害；サイトカイン化学療法に起因する血漿溢出、急迫性尿失禁、急迫性及び高頻度の症候を伴う過活動膀胱の予防又は治療を含む、膀胱炎、排尿筋反射亢進、頻尿及び尿失禁などの膀胱機能障害；強皮症及び好酸性肝蛭症などの線維化及びコラーゲン疾患；アンギナ、血管性頭痛、片頭痛及びレイノー病などの血管拡張性及び血管痙攣性疾患に起因する血流障害；及び前記諸状態のいずれかに起因又はそれらを伴う、疼痛又は痛覚、特に片頭痛における疼痛の伝達を含む、多様な他の状態の治療にも有用であり得る。

【００３１】

本発明の化合物はまた、上記状態の組み合わせの治療、特に術後痛及び術後悪心嘔吐との組み合わせの治療にも有効である。

【００３２】

本発明の化合物は、化学療法、放射線、毒素、妊娠、前庭異常症、運動、手術、片頭痛及び頭蓋内圧力変動により誘発される嘔吐のような、急性、遅発性又は期待的嘔吐を含む嘔吐の予防又は治療において特に有用である。例えば、本発明の化合物は、場合によっては、高用量シスプラチンを含む、中程度もしくは著しい催吐性の癌化学治療の初回及び反復コースに伴う、急性及び遅発性嘔気及び嘔吐を予防するためのその他の制吐剤と組み合わせて有用である。とりわけ、本発明の化合物は、癌化学療法で日常的に使用されるものを含む抗腫瘍（細胞毒性）薬により誘発される嘔吐、及びその他の医薬品、例えばロリプラムにより誘発される嘔吐の治療において有用である。こような化学療法剤の例には、アルキル化剤、例えば、エチレンイミン化合物、アルキルスルホナート、ならびにニトロソウレア、シスプラチン及びダカルバジンなどのアルキル化作用を有するその他の化合物；代謝拮抗物質、例えば、葉酸、プリン又はピリミジンアンタゴニスト；有糸分裂阻害剤、例えば、ビンカアルカロイド及びポドフィロトキシンの誘導体；並びに細胞毒性抗生物質

が含まれる。化学療法剤の具体例は、例えば、Ｄ．Ｊ．Ｓｔｅｗａｒｔ，Ｎａｕｓｅａ ａｎｄ Ｖｏｍｉｔｉｎｇ：Ｒｅｃｅｎｔ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ａｄｖａｎｃｅｓ，Ｊ．Ｋｕｃｈａｒｃｚｙｋら、ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ Ｉｎｃ．，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，Ｆｌｏｒｉｄａ，ＵＳＡ（１９９１）の１７７－２０３ページ、特に１８８ページに記載されている。一般に用いられている化学療法剤には、シスプラチン、ダカルバジン（ＤＴＩＣ）、ダクチノマイシン、メクロルエタミン、ストレプトゾシン、シクロホスファミド、カルムスチン（ＢＣＮＵ）、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ダウノルビシン、プロカルバジン、マイトマイシン、シタラビン、エトポサイド、メトトレキサート、５－フルオロウラシル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン及びクロラムブシルが含まれる［Ｒ．Ｊ．Ｇｒａｌｌａら、Ｃａｎｃｅｒ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ Ｒｅｐｏｒｔｓ（１９８４）６８（１），１６３－１７２］。本発明のさらなる局面は、哺乳動物における、時間生物学的（サーカディアンリズム相シフト）効果及びサーカディアンリズム障害を軽減するための、本発明の化合物の使用を含む。本発明はさらに、哺乳動物における光の相シフト効果を防ぐための、本発明の化合物の使用に関する。

【００３３】

本発明はさらに、哺乳動物において、睡眠の質を増進又は向上させるための、ならびに睡眠障害又は睡眠撹乱（ｓｌｅｅｐ ｄｉｓｔｕｒｂａｎｃｅｓ）を予防又は治療するための、本発明の化合物又は医薬適合性のその塩の使用に関する。とりわけ、本発明は、睡眠効率を高め、睡眠維持を補強することにより、睡眠の質を増進又は向上させるための方法を提供する。さらに、本発明は、本発明の化合物又は医薬適合性のその塩を投与することを含む、哺乳動物において睡眠障害及び睡眠撹乱（ｓｌｅｅｐ ｄｉｓｔｕｒｂａｎｃｅｓ）を予防又は治療するための方法を提供する。本発明は、精神障害（特に不安に関する。）の結果として精神心理学的原因から、薬物及びアルコール使用及び乱用（特に禁断段階）、小児期発症ＤＩＭＳ、夜間ミオクローヌス、線維筋痛、筋肉痛、睡眠時無呼吸及び脚不穏症及び老化において見られるような非特異的ＲＥＭ障害から生じうる、入眠及び睡眠維持の障害（不眠症）（「ＤＩＭＳ」）を含む、睡眠障害の治療に有用である。

【００３４】

本発明の特に好ましい実施形態は、嘔吐、尿失禁、うつ又は不安の治療を必要とする対象（ヒト又は動物）に本発明の化合物を投与することによる、嘔吐、尿失禁、うつ又は不安の治療である。

【００３５】

本発明は、本発明の化合物を医薬担体又は希釈剤と組み合わせることを含む、哺乳動物において、サブスタンスＰの効果に対してその受容体部位において拮抗するための、又はニューロキニン－１受容体の妨害のための、医薬品を製造するための方法に関する。本発明は、さらに、本発明の化合物を医薬担体又は希釈剤と組み合わせることを含む、哺乳動物において過剰のタキキニンに伴う精神障害を治療するための医薬品を製造するための方法に関する。

【００３６】

本発明はまた、過剰のタキキニン、特にサブスタンスＰに関連する精神障害の治療又は予防のための方法を提供するが、この方法は、本発明の化合物又は本発明の化合物を含有する組成物の、タキキニンを低下させる量を、それを必要とする患者に投与することを含む。本明細書中で使用される場合、「治療」又は「治療する」という用語は、言及した疾患状態に罹患している、又はその臨床指標を示すその対象（ヒト又は動物）において、言及した疾患状態の、症候もしくは根本にある原因のいずれかを、軽減、改善又は取り除くために、本発明の化合物を投与することを指す。「予防」又は「予防する」という用語は、言及した疾患症状に罹患しやすい、又は、遺伝的に罹患しやすい傾向にある対象（ヒト又は動物）において、その言及した疾患症状の発症のリスクもしくは可能性を軽減、改善又は取り除くために、本発明の化合物を投与することを指す。

【００３７】

本発明の化合物は、胃腸疾患、中枢神経系疾患、炎症性疾患、疼痛又は片頭痛及び喘息の治療を必要とする哺乳動物での、胃腸疾患、中枢神経系疾患、炎症性疾患、疼痛又は片頭痛及び喘息の治療において、タキキニン、とりわけサブスタンスＰに拮抗するために有用である。この活性は、次のアッセイにより示すことができる。

【００３８】

ＣＯＳにおける受容体発現：クローニングされたヒトニューロキニン－１受容体（ＮＫ１Ｒ）をＣＯＳにおいて一時的に発現させるために、ヒトＮＫ１Ｒに対するｃＤＮＡを、発現ベクター、ｐＣＤＭ９（ＳａｃＩＩ部位にアンピシリン耐性遺伝子（ＢＬＵＥＳＣＲＩＰＴ　ＳＫ＋からの、ヌクレオチド　１９７３から２９６４）を挿入することによるｐＣＤＭ８（ＩＮＶＩＴＲＯＧＥＮ）由来であった。）に、クローニングした。ＩＢＩ　ＧＥＮＥＺＡＰＰＥＲ（ＩＢＩ，Ｎｅｗ　Ｈａｅｖｅｎ，ＣＴ）を用いて、２６０Ｖ及び９５０μＦで、トランスフェクション緩衝液（１３５ｍＭ　ＮａＣｌ、１．２ｍＭ　$CaCl_2$、１．２ｍＭ　$MgCl_2$、２．４ｍＭ　K_2HPO_4、０．６Ｍ　KH_2PO_4、１０ｍＭ　グルコース、１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．４）８００μｌ中でエレクトロポレーションを行うことにより、１０，０００，０００個のＣＯＳ細胞への、プラスミドＤＮＡ　２０μｇのトランスフェクションを行った。１０％胎仔ウシ血清、２ｍＭ　グルタミン、１００Ｕ／ｍｌ　ペニシリン－ストレプトマイシン及び９０％　ＤＭＥＭ培地（ＧＩＢＣＯ，Ｇｒａｎｄ　Ｉｓｌａｎｄ，ＮＹ）中で、３７℃、５％　CO_2にて、アッセイ前に３日間、この細胞をインキュベーションした。

【００３９】

ＣＨＯにおける安定的発現：クローニングしたヒトＮＫ１Ｒを発現する安定的細胞株を確立するために、ｃＤＮＡを、ベクター、ｐＲｃＣＭＶ（ＩＮＶＩＴＲＯＧＥＮ）にサブクローニングした。ＩＢＩ　ＧＥＮＥＺＡＰＰＥＲ（ＩＢＩ）を用いて、３００Ｖ及び９５０μＦで、０．６２５ｍｇ／ｍｌ　ニシン精子ＤＮＡを補給したトランスフェクション緩衝液８００μｌ中でエレクトロポレーションを行うことにより、プラスミドＤＮＡ　２０μｇを、ＣＨＯ細胞にトランスフェクションした。トランスフェクションした細胞をＣＨＯ培地（１０％胎仔ウシ血清、１００Ｕ／ｍｌ　ペニシリン－ストレプトマイシン、２ｍＭ　グルタミン、１／５００　ヒポキサンチン－チミジン（ＡＴＣＣ）、９０％　ＩＭＤＭ培地（ＪＲＨ　ＢＩＯＳＣＩＥＮＣＥＳ，Ｌｅｎｅｘａ，ＫＳ）、０．７ｍｇ／ｍｌ　Ｇ４１８（ＧＩＢＣＯ））中で、３７℃、５％　CO_2にて、コロニーが見えてくるまでインキュベーションした。各コロニーを分離し、増殖させた。ヒトＮＫ１Ｒを大量に有する細胞クローンを、薬物スクリーニングなどの次の段階で使用するために選択した。

【００４０】

ＣＯＳ又はＣＨＯを用いたアッセイプロトコール：ＣＯＳ又はＣＨＯ細胞のいずれかで発現されるヒトＮＫ１Ｒの結合アッセイは、ヒトＮＫ１Ｒに対する結合に対して非標識サブスタンスＰ又は何らかの他のリガンドと競合する放射性標識リガンドとして、^{125}Ｉ－サブスタンスＰ（^{125}Ｉ－ＳＰ、ＤＵ　ＰＯＮＴ，Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡより。）を使用して行う。ＣＯＳ又はＣＨＯの単層細胞培養を非酵素溶液（ＳＰＥＣＩＡＬＴＹ　ＭＥＤＩＡ，Ｌａｖａｌｌｅｔｔｅ、ＮＪ）により分離し、細胞懸濁液　２００μｌが、特異的^{125}Ｉ－ＳＰ結合　約１０，０００ｃｐｍを生じるように（約５０，０００細胞から２００，０００細胞）、結合緩衝液（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ７．５，５ｍＭ　$MnCl_2$、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、０．０４ｍｇ／ｍｌ　バシトラシン、０．００４ｍｇ／ｍｌ　ロイペプチン、０．２ｍｇ／ｍｌ　ＢＳＡ、０．０１ｍＭ　ホスホラミドン）の適切な体積で再懸濁した。結合アッセイにおいて、細胞　２００μｌを、１．５から２．５ｎＭ　^{125}Ｉ－ＳＰ　２０μｌ及び非標識サブスタンスＰもしくは何らかの他の試験化合物　２０μｌを含有する試験管に添加した。その試験管を４℃又は室温で１時間、穏やかに振盪させながらインキュベーションした。０．１％　ポリエチレンイミンで予め湿らせたＧＦ／Ｃフィルター（ＢＲＡＮＤＥＬ，Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ、ＭＤ）により、その結合放射活性を非結合放射活性から分離した。そのフィルターを洗浄緩衝液（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ７．５、５ｍＭ　$MnCl_2$、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ）　３ｍＬで３回

洗浄し、その放射活性をガンマカウンターで測定した。ＮＫ１Ｒによるホスホリパーゼ Ｃの活性はまた、$ＩＰ_3$の分解産物であるイノシトール一リン酸の蓄積を測定することにより、ヒトＮＫ１Ｒを発現するＣＨＯ細胞においても測定し得る。１２ウェルプレートに、ウェルあたり２５０，０００細胞の割合で、ＣＨＯ細胞を播種する。ＣＨＯ培地中で４日間インキュベーションした後、一晩インキュベーションすることにより、^{3}Ｈ－ミオイノシトール　０．０２５μＣｉ／ｍｌを細胞にロードする。リン酸緩衝食塩水で洗浄することにより、細胞外放射活性を取り除く。試験化合物あり又はなしで、０．１ｍＭの最終濃度でＬｉＣｌをウェルに添加し、３７℃にて１５分間インキュベーションを続ける。ヒトＮＫ１Ｒを活性化するために、０．３ｎＭの最終濃度になるように、サブスタンスＰをそのウェルに添加する。３７℃において３０分間インキュベーションを行った後、培地を取り除き、０．１Ｎ　ＨＣｌを添加する。各ウェルに対して４℃にて超音波破砕処理を施し、$ＣＨＣｌ_3$／メタノール（１：１）で抽出する。水相を、１ｍＬ　Ｄｏｗｅｘ　ＡＧ　１Ｘ８　イオン交換カラムに載せる。そのカラムを０．１Ｎ　ギ酸で洗浄し、次いで、０．０２５Ｍ　ギ酸アンモニウム－０．１Ｎ　ギ酸で洗浄する。イノシトール一リン酸を０．２Ｍ　ギ酸アンモニウム－０．１Ｎ　ギ酸で溶出し、ベータカウンターで定量する。特に、本発明の化合物の固有のタキキニン受容体アンタゴニスト活性をこれらのアッセイにより示すことができる。次の実施例の化合物は、先述のアッセイにおいて０．０５ｎＭから１０μＭの範囲の活性を有する。本発明の化合物の活性はまた、Ｌｅｉらによる、Ｂｒｉｔｉｓｈ　Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，１０５，２６１－２６２（１９９２）で開示されるアッセイにより示し得る。

【００４１】

さらなる、又は代替的局面に従い、本発明は、その対象の身体においてタキキニン又はサブスタンスＰの量を低下させる必要のある対象に投与し得る組成物としての使用のための、本発明の化合物を提供する。

【００４２】

本明細書において使用される場合、「組成物」という用語は、一定の成分を規定の量又は割合で含む生成物の他、一定の成分を一定の量で組み合わせることによって、直接又は間接的に得られるあらゆる生成物を包含するものとする。医薬組成物に関連したこの用語には、１又は複数の活性成分及び任意の担体を構成する不活性成分、並びに、任意の成分の２以上の化合、錯化もしくは凝集から、又は１もしくは複数の成分の解離から、又は１もしくは複数の成分の他の種類の反応又は相互作用から、直接又は間接的に得られるあらゆる生成物を含む生成物が包含されるものとする。一般に、医薬組成物は、液体担体もしくは微粉化された固体担体又は両方に、前記活性成分を均一かつ緊密に混合させ、必要であればその後、所望の製剤になるように生成物を成形することによって調製される。前記医薬組成物において、活性な対象化合物は、疾病の過程又は症状に対して所望の効果をもたらすのに十分な量で含有される。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物と医薬適合性の担体とを混合することにより調製されるあらゆる組成物を包含する。医薬適合性とは、担体、希釈剤又は賦形剤が、製剤の他の成分に対して適合性があり、且つそれらの受容者に対して有害であってはならないことを意味する。

【００４３】

経口で使用するための医薬組成物は、医薬組成物の製造の分野において公知である任意の方法に従って調製することができ、このような組成物は、医薬の面で洗練されかつ口当たりがよい調製物を与えるために、甘味料、香味料、着色料及び防腐剤からなる群から選択される１又は複数の物質を含有することができる。錠剤は、錠剤の製造に適した医薬適合性の非毒性賦形剤と混合された活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性な希釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターチ又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアカシア、並びに潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであり得る。前記錠剤は素錠とすることができるか、又は胃腸管での崩壊及び吸収を遅延させることにより長時間にわたって持続的な作用を与

えるために、公知の技術によってコーティングを施すことができる。

【００４４】

経口用の組成物は、活性成分が、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンなどの不活性の固体希釈剤と混合されている硬ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が水もしくは、ピーナツ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油などの油性媒体と混合されている軟ゼラチンカプセルとして与えることもできる。水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合された活性物質を含有する。油性懸濁液は、活性成分を、適切な油中に懸濁させることによって調合することができる。水中油滴エマルジョンもまた使用し得る。水を加えることによって水性懸濁液を調製するのに適した分散性粉末及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤及び１又は複数の防腐剤と混合して、活性成分を与える。

【００４５】

本発明の医薬組成物は、滅菌注射用液体又は油性懸濁液の形態であり得る。本発明の化合物はまた、直腸投与のための坐薬の形態でも投与され得る。局所使用の場合、本発明の化合物を含有する、クリーム、軟膏、ゼリー、溶液又は懸濁液などを用い得る。本発明の化合物はまた、吸入による投与のためにも処方され得る。本発明の化合物はまた、本技術分野において公知の方法により、経皮パッチによっても投与され得る。

【００４６】

本発明の化合物を含有する組成物は、単位剤形で存在し得、製薬の技術分野において周知の方法のいずれかにより調製され得る。「単位剤形」という用語は、全活性成分及び不活性成分が適切な系の中で混合されており、患者又は患者に薬物を投与する人が、その中に全用量が含有されている１個の容器又はパッケージを開封して、２以上の容器又はパッケージからの何らかの成分を一緒に混合する必要がないような、１回投与分を意味するものとする。単位剤形の代表的な形態は、経口投与用の錠剤又はカプセル、注射のための単回投与バイアル又は直腸投与用の坐薬である。単位剤形のこの一覧は、何ら制限をすることを意図するものではなく、単に単位剤形の製薬技術分野における代表例を示すものである。本発明の化合物を含有する組成物はまた、キットとしても提供され得、それにより、２以上の成分（活性又は不活性成分であり得る。）、担体、希釈剤などが、患者又は患者に薬物を投与する人による実際の剤形の調製のための使用説明書とともに提供される。このようなキットは、その中に含有される、必要な材料及び成分全てとともに提供され得るか、又はそれらは、患者又は患者に薬物を投与する人が独立に入手しなければならない材料又は成分を使用もしくは調製するための使用説明書を含有し得る。

【００４７】

「医薬適合性」とは、担体、希釈剤又は賦形剤が、製剤の他の成分に対して適合性があり、且つそれらの受容者に対して有害でないことを意味する。

【００４８】

化合物の「投与」及び／又は「投与する」という用語は、治療を必要とする個体に、錠剤、カプセル、シロップ、懸濁液などの経口投与形態；ＩＶ、ＩＭ又はＩＰなどの注射可能な投与形態；クリーム、ゼリー、粉末又はパッチを含む経皮投与形態；口腔内投与形態；吸入粉末、スプレー、懸濁液など；及び直腸用坐薬を含むがこれらに限定されない、治療において有効な形態及び治療上の有効量で、その個体に導入可能な形態で、本発明化合物を与えることを意味すると理解されたい。「治療上有効量」という用語は、言及した疾患状態を治療又は予防するのに適切な組成物における、及び適切な剤形における、本発明の化合物の十分量を意味する。

【００４９】

本発明の化合物は、本発明のタキキニン及びサブスタンスＰ阻害剤に対する相補的効果を有する別の物質と組み合わせて投与され得る。したがって、嘔吐の予防又は治療において、本発明の化合物は、鎮吐薬、特に、オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、パレノセトロン及びザチセトロンなどの５－ＨＴ$_3$受容体アンタゴニスト、デキサメタゾンなどのコルチコステロイド又はバクロフェンなどのＧＡＢＡ$_B$受容体アゴニストと組み合わせて使用し得る。同様に、片頭痛の予防又は治療のために、エルゴタミン又は

５－ＨＴ$_1$アゴニスト、特にスマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルマトリプタン又はリザトリプタンなどの、その他の抗片頭痛薬と組み合わせて、本発明の化合物を使用し得る。

【００５０】

抑うつ又は不安の治療のために、本発明の化合物は、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（ＳＳＲＩ）、モノアミンオキシダーゼ阻害剤（ＭＡＯＩ）、モノアミンオキシダーゼの可逆性阻害剤（ＲＩＭＡ）、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤（ＳＮＲＩ）、α－アドレナリン受容体アンタゴニスト、非定型抗抑うつ剤、ベンゾジアゼピン、５－ＨＴ$_{1A}$アゴニストもしくはアンタゴニスト、特に５－ＨＴ$_{1A}$部分アゴニスト、副腎皮質刺激ホルモン放出因子（ＣＲＦ）アンタゴニストなどのその他の抗うつ又は抗不安薬及びそれらの医薬適合性の塩と併用することができることは明らかであろう。肥満、神経性多食症及び強迫性摂食障害などの摂食障害の治療もしくは予防のために、本発明の化合物を他の食欲抑制薬と併用し得る。疼痛もしくは痛覚又は炎症性疾患の治療もしくは予防のために、オピエートアゴニスト、リポキシゲナーゼ阻害剤（５－リポキシゲナーゼの阻害剤など）、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（シクロオキシゲナーゼ－２阻害剤など）、インターロイキン阻害剤（インターロイキン－１阻害剤など）、ＮＭＤＡアンタゴニス、酸化窒素の阻害剤もしくは酸化窒素の合成の阻害剤、非ステロイド抗炎症剤もしくはサイトカイン抑制抗炎症剤などの、抗炎症剤又は鎮痛剤と組み合わせて、本発明の化合物を使用し得ることは明らかであろう。

【００５１】

本明細書に記載の何らかの組み合わせを用いる場合、本発明の化合物と他の活性薬剤のいずれも、妥当な期間内に患者に投与されることは明らかであろう。それらの化合物は、同じ医薬適合性の担体中にあり得、従って同時に投与することができる。それらは、同時に摂取される、従来の経口剤形などの別々の医薬担体に入っていても良い。「組み合わせ」という用語は、それら化合物を別個の剤形として提供し、順次投与する場合も指す。従って、１例として挙げると、１つの活性成分を錠剤として投与し、次いで、妥当な時間内に、第２の活性成分を、錠剤又は速溶性経口剤形などの経口剤形として投与することができる。「速溶性経口剤形」とは、患者の舌の上に載せられた時に、約１０秒以内に溶解する経口投与製剤を意味する。「妥当な時間」とは、約１時間を超えない期間を意味する。すなわち、例えば最初の活性成分が錠剤として提供される場合、その１時間以内に、第２の活性成分を、同じ種類の剤形又はその薬剤を効果的に送達する別の剤形で投与しなければならない。

【００５２】

本発明の化合物は、至適な医薬的効力を提供する用量で、そのような治療を必要とする患者（動物及びヒト）に投与することができる。いずれかの特定の用途で使用するのに必要な用量は、選択される特定の化合物又は組成物だけでなく、投与経路、治療対象の状態の性質、患者の年齢及び状態、併用薬剤又は患者が従う特殊な食事、ならびに当業者にとって明らかな他の因子によっても、患者ごとに変動するものであることは明らかであり、適切な用量は最終的には担当医師の裁量により決定される。

【００５３】

過剰のタキキニンを伴う状態の治療において、本発明の化合物又は医薬適合性のその塩の好適な用量レベルは、１日約０．００１から５０ｍｇ／ｋｇ、特には約０．０１から約２５ｍｇ／ｋｇ、例えば１日約０．０５から約１０ｍｇ／ｋｇなどである。用量域は、通常、１日患者１人あたり約０．５から１０００ｍｇであり、単回投与又は複数回投与で投与し得る。好ましくは、用量域は、１日患者１人あたり約０．５ｍｇから５００ｍｇ；より好ましくは１日患者１人あたり約０．５ｍｇから２００ｍｇ；及びさらにより好ましくは１日患者１人あたり約５ｍｇから５０ｍｇである。投与のための本発明の化合物又は医薬適合性のその塩の具体的用量は、１ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、３０ｍｇ、１００ｍｇ及び５００ｍｇを含む。本発明の医薬組成物は、約０．５ｍｇから１０００ｍｇの活性成分；より好ましくは約０．５ｍｇから５００ｍｇの活性成分；又は約０．５ｍｇから２５０

ｍｇの活性成分；又は１ｍｇから１００ｍｇの活性成分を含有する処方物において与え得る。過剰なタキキニンの治療又は予防のための具体的な医薬組成物は、活性成分、約１ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、３０ｍｇ、１００ｍｇ及び５００ｍｇを含む。

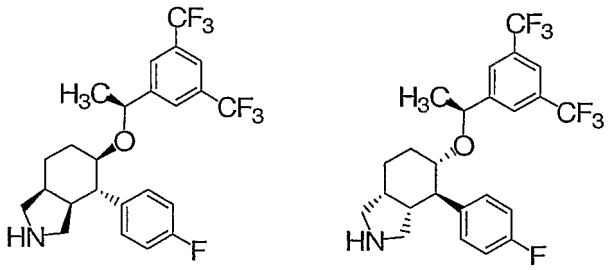
【００５４】

本発明の化合物を調製するためのいくつかの方法を次の実施例において説明する。出発物質及び必要な中間体は、いくつかの場合は、市販されているか、文献の手法に従い、又は本明細書中で説明するようにして、調製することができる。^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルは全て、４００又は５００ＭＨｚの磁界強度での装置で得た。

【実施例１】

【００５５】

【化１０】



【００５６】

（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－｛１（Ｓ）－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール及び（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－５－｛１（Ｓ）－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）－オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール

段階Ａ：２－（４－フルオロフェニル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド

窒素雰囲気下で、ドライ塩化メチレン中の（４－フルオロフェニル）酢酸　１６．７ｇ（１０８．４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｏ－ジメチル－ヒドロキシルアミン　１３．８ｇ（１４１．５ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン　２０ｍＬ、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）１４．２ｇ（１１９．３ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ　２７ｇ（１４０．６ｍｍｏｌ）を添加した。その反応混合物をＲＴで２時間撹拌し、次に、分液漏斗に移した。その混合物を２Ｎ　ＨＣｌ水、食塩水、ＮａＨＣＯ$_{3}$飽和水溶液及び食塩水で連続して洗浄した。有機層を乾燥剤で乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を蒸発させ、未精製の表題化合物２１ｇを得て、それをさらに精製せずに使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．２６（２Ｈ，ｍ），７．０２（２Ｈ，ｍ），３．７７（２Ｈ，ｓ），３．６５（３Ｈ，ｓ），３．２１（３Ｈ，ｓ）。

【００５７】

段階Ｂ：１－（４－フルオロフェニル）ブト－３－エン－２－オン

ＴＨＦ　１００ｍＬ中の臭化ビニルマグネシウム　２２０ｍＬ（１．０Ｍ、２２０ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下、０℃にて、ドライエーテル　～１５０ｍＬ中の２－（４－フルオロフェニル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（段階Ａ）２１ｇ（１０６．６ｍｍｏｌ）の溶液を滴下添加した。その反応混合物を０℃にて０．５時間撹拌し、次いで、氷／２Ｎ　ＨＣｌ水混合物にゆっくりと注いだ。得られた混合物をエーテル及び食塩水で希釈し、分液漏斗に移し、有機層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥剤で乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を蒸発させ、未精製の表題化合物　１４．２ｇを得て、さらに精製せずに使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．１９（２Ｈ，ｍ），７．０２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ）、６．４２（１Ｈ，ｄｄ，$Ｊ_{1}$＝１４．２Ｈｚ，$Ｊ_{2}$＝１１Ｈｚ）。６．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），５．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１ｚ），３．８７（２Ｈ，ｓ）。

【００５８】

段階Ｃ：１Ｅ及び１Ｚ　ｔｅｒｔ－ブチル｛［１－（４－フルオロベンジリデン）プロプ－２－エン－１－イル］オキシ｝ジメチルシラン

窒素雰囲気下、－７８℃にて、ＴＨＦ中のカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドの１．０Ｍ溶液　１０４ｍＬ（１０４．０ｍｍｏｌ、１．２当量）及びドライＴＨＦ　１００ｍＬの溶液に、ドライＴＨＦ　１００ｍＬ中の１－（４－フルオロフェニル）ブト－３－エン－２－オン（段階Ｂ）　１４．２ｇ（８６．６ｍｍｏｌ、１当量）及びｔｅｒｔ－ブチルクロロジメチルシラン　１３．０ｇ（８６．６ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。その反応混合物を－７８℃にて６時間撹拌し、ＲＴで６時間撹拌し、次いで、水　５０ｍｌを添加することにより反応停止させた。得られた混合物をＲＴに温め、ヘキサン　１５０ｍｌで希釈し、分液漏斗に移し、有機層を分離した。有機層を食塩水　５０ｍｌで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を蒸発させ、未精製の表題化合物　２０．５ｇを得て、さらに精製せずに使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．５２（２Ｈ，ｍ），６．９８（２Ｈ，ｍ），６．３３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝１３．２Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．５Ｈｚ），５．９７（１Ｈ，ｓ），５．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ），５．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ）。

【００５９】

段階Ｄ：（３ａＳ，４Ｒ，７ａＲ）－２－ベンジル－５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）－３ａ，４，７，７ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン及び（３ａＲ，４Ｓ，７ａＳ）－２－ベンジル－５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）－３ａ，４，７，７ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン

窒素雰囲気下での、ドライトルエン　１５０ｍＬ中の、１Ｅ及び１Ｚ　ｔｅｒｔ－ブチル｛［１－（４－フルオロベンジリデン）プロプ－２－エン－１－イル］オキシ｝ジメチルシラン（段階Ｃ）１５ｇ（５４．０ｍｍｏｌ、１当量）及びＮ－ベンジルマレイミド　１２．１ｇ（６４．６ｍｍｏｌ）の溶液を、還流温度で１６時間加熱し、次いでＲＴに冷却した。真空下で溶媒を蒸発させ、未反応Ｎ－ベンジルマレイミドを含有する未精製の表題化合物　３１ｇを得て、さらに精製せずに使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．３７－７．２６（３Ｈ，ｍ），７．２２（２Ｈ，ｍ），７．００（２Ｈ，ｍ），６．７８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．０７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），４．２２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６Ｈｚ），４．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６Ｈｚ），３．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ），３．５２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），３．１４（１Ｈ，ｍ），２．８７（１Ｈ，ｍ），２．６８（１Ｈ，ｍ），０．９２（１Ｈ，ｍ），０．７８（９Ｈ，ｓ），０．１１（３Ｈ，ｓ），－０．１（３Ｈ，ｓ）。

【００６０】

段階Ｅ：（３ａＳ，４Ｓ，７ａＳ）－２－ベンジル－５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）－２，３，３ａ，４，７，７ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－イソインドール及び（３ａＲ，４Ｒ，７ａＲ）－２－ベンジル－５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）－２，３，３ａ，４，７，７ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－イソインドール

丸底フラスコに、窒素雰囲気下、０℃にて、ドライエーテル中で水素化アルミニウムリチウム　７．３ｇ（１９２．０ｍｍｏｌ、過剰量）を添加した。得られた混合物に、窒素雰囲気下で、ドライ塩化メチレン　１００ｍＬ中の段階Ｄの未精製中間体　３１ｇの溶液を滴下添加した。得られた混合物をＲＴで１時間撹拌し、次いで、０℃にて、水　１２ｍＬ、次に５．０Ｎ　ＮａＯＨ水溶液　１０ｍＬを滴下添加することにより、慎重に反応停止させた。得られた懸濁液をＲＴで０．５時間撹拌し、固形物を濾過した。濾過液の溶媒を真空下で蒸発させ、未精製の表題化合物を得て、さらに精製せずに使用した。

【００６１】

段階Ｆ：（３ａＳ，４Ｓ，７ａＳ）－２－ベンジル－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－５Ｈ－イソインドール－５－オン及び（３ａＲ，４Ｒ，７ａＲ）－２－ベン

ジル－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－５Ｈ－イソインドール－５－オン
窒素雰囲気下、ＲＴにて、ドライアセトニトリル　６０ｍＬ中の段階Ｅの中間体の溶液に、アセトニトリル中のＨＦの２．５Ｍ溶液　１００ｍＬ（２５０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１６時間ＲＴで撹拌し、次いで、５．０Ｎ　ＮａＯＨ水溶液　１２０ｍＬを滴下添加することにより０℃にて反応停止させた。アセトニトリルを真空下で蒸発させ、得られた水性混合液をエーテル及び水で希釈した。得られた混合液を分液漏斗に移し、有機層を分離した。さらなるエーテルを添加して水層を抽出した。合わせた有機層を５０ｍｌ　食塩水で洗浄し、乾燥剤で乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１／１）で溶出して、ラセミの表題化合物　９．０ｇを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ：７．２７－７．２３（３Ｈ，ｍ），７．１２－７．０３（２Ｈ，ｍ），３．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ），３．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），３．６１（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ），２．９３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），２．６８－２．５２（３Ｈ，ｍ），２．４３－２．３３（２Ｈ，ｍ），２．２５（１Ｈ，ｍ），２．０５（２Ｈ，ｍ）。

【００６２】

段階Ｇ：（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－２－ベンジル－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－オール及び（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－２－ベンジル－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－オール
窒素雰囲気下、－７８℃で、ドライエーテル中の段階Ｆの中間体（９．０ｇ）の溶液に、－７８℃にて、エーテル中の水素化アルミニウムリチウム（３８．３ｍＬ）の１．０Ｍ溶液を添加した。得られた混合物を－７８℃にて０．５時間撹拌し、次いで、水、次に５．０Ｎ　ＮａＯＨ水溶液を滴下添加することにより慎重に反応停止させた。得られた懸濁液をＲＴで０．５時間撹拌し、固形物を濾過した。濾過液の溶媒を真空下で蒸発させ、主要な化合物として未精製の表題化合物を得て、さらに精製せずに使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ：７．３８－７．２０（７Ｈ，ｍ），７．０５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），３．７５（２Ｈ，ｓ），３．７５（１Ｈ，ｍ），２．８－２．６５（４Ｈ，ｍ），２．６０（１Ｈ，ｍ），２．５０（１Ｈ，ｍ），２．３８（１Ｈ，ｄ，８．１Ｈｚ），２．２１（１Ｈ，ｍ），１．９５（１Ｈ，ｍ），１．８１（２Ｈ，ｍ），１．７３－１．６２（２Ｈ，ｍ）。ＭＳ：$(MH)^{+}$２６１．９。

【００６３】

段階Ｈ：（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－オール及び（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－オール
段階Ｇの中間体に、ＲＴにて１６時間、エタノール中の１０％Ｐｄ－Ｃ　１０重量％上で、５０ＰＳＩ　水素で水素添加を行った。この触媒を濾過し、濾過液の溶媒を真空下で蒸発させ、未精製の表題化合物を得て、さらに精製せずに使用した。

【００６４】

段階Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－４－（４－フルオロフェニル）－５－ヒドロキシオクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－４－（４－フルオロフェニル）－５－ヒドロキシ－オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート
窒素雰囲気下、ＲＴにて、ドライ塩化メチレン中の段階Ｈの中間体　７．５ｇ（３１．９ｍｍｏｌ）の溶液に、ジｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート　９．０ｇ（４１．５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をＲＴで１６時間撹拌し、次いで、真空下で溶媒を蒸発させた。得られた混合物をメタノール中で溶解し、５．０Ｎ　ＮａＯＨ水溶液を添加した。得られた混合物を２時間撹拌し、メタノールを真空除去した。水性残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、分液漏斗に移し、有機層を分離した。ＥｔＯＡｃをさらに添加して水層を抽出した。合わせた有機層を５０ｍｌ　食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し

、真空下で溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１／４）で溶出して、ラセミの表題化合物　２．８ｇを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ　^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．２２（２Ｈ，ｍ），７．０７（２Ｈ，ｍ），３．７３（１Ｈ，ｍ），３．４８－３．３３（２Ｈ，ｍ），３．２１－３．１０（２Ｈ，ｍ），２．５１（１Ｈ，ｍ），２．１８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ），２．２５（１Ｈ，ｍ），１．９８（１Ｈ，ｍ），１．９７－１．８５（１Ｈ，ｍ），１．６３（１Ｈ，ｍ），１．５１－１．４０（１Ｈ，ｍ），１．４９，１．４３（９Ｈ，２個の単一線）。ｃｉｓ－アルコール（極性が低い。）の混合物も少量単離された：ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，４Ｒ，５Ｒ，７ａＲ）－４－（４－フルオロフェニル）－５－ヒドロキシオクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３ａＳ，４Ｓ，５Ｓ，７ａＳ）－４－（４－フルオロフェニル）－５－ヒドロキシオクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ：７．２５（２Ｈ，ｍ），７．０５（２Ｈ，ｍ），３．９５（１Ｈ，ｍ），３．５０－３．２０（３Ｈ，ｍ），３．０８，２．９５（１Ｈ，２個の二重線，Ｊ＝１４．３Ｈｚ），２．７７（１Ｈ，ｍ），２．６５－２．５５（２Ｈ，ｍ），２．１５（１Ｈ，ｍ），１．８２（２Ｈ，ｍ），１．５８（１Ｈ，ｍ），１．４５，１．４０（９Ｈ，２個の単一線）。

【００６５】

段階Ｊ：ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－５－｛［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンゾイル］オキシ｝４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－｛［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンゾイル］オキシ｝４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート

窒素雰囲気下、ＲＴにて、ドライ塩化メチレン中の段階Ｉの中間体　０．０９ｇ（０．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、３，５－ビス（トリフルオロメチル）－ベンゾイルクロリド　０．０８９ｇ（０．３２ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ　０．０７ｍＬ及びＤＭＡＰの触媒量を添加した。得られた混合物をＲＴで２時間撹拌し、次いで分液漏斗に移し、ＮａＨＣＯ$_3$飽和水溶液、ＫＨＳＯ$_4$水溶液及び食塩水で洗浄した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を蒸発させ、未精製の表題化合物　０．１５ｇを得て、さらに精製せずに使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ：８．６３（１Ｈ，ｓ），８．１９（２Ｈ，ｓ），７．２５（２Ｈ，ｍ），７．００（２Ｈ，ｍ），５．２２（１Ｈ，ｍ），３．５９－３．４３（２Ｈ，ｍ），３．３０－３．２０（２Ｈ，ｍ），２．８３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），２．６２（１Ｈ，ｍ），２．４３（１Ｈ，ｍ），２．２０（１Ｈ，ｍ），２．０２（１Ｈ，ｍ），１．９０－１．７０（２Ｈ，ｍ），１．５５，１．４７（９Ｈ，２個の単一線）。

【００６６】

段階Ｋ：ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＳ，４Ｓ，７ａＳ）－５－（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］ビニル｝オキシ）－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］ビニル｝オキシ）－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート

窒素雰囲気下、０℃にて、ドライＴＨＦ中の段階Ｊの中間体　０．１５ｇ（０．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、トルエン中のＴｅｂｂｅ試薬の０．５Ｍ溶液　２ｍＬを添加した。得られた混合物を０℃にて０．５時間撹拌し、水　０．５ｍＬ、次いで５．０Ｎ　ＮａＯＨ水溶液　０．５ｍＬを滴下添加することにより慎重に反応停止させた。得られた懸濁液を酢酸エチルで希釈し、ＲＴで０．５時間撹拌し、固形物を濾過した。得られた濾過液を５．０Ｎ　ＮａＯＨ水溶液　０．５ｍＬとともに１６時間撹拌し、濾過助剤のパッドを介して固形物を濾過した。溶媒を真空下で蒸発させ、未精製の表題化合物を得て、さらに精製

せずに使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ：７．７３（１Ｈ，ｓ），７．５５（２Ｈ，ｓ），７．３０－７．１８（２Ｈ，ｍ），７．０３（２Ｈ，ｍ），４．６７（１Ｈ，ｓ），４．３７（１Ｈ，ｓ），４．２５（１Ｈ，ｍ），３．５５－３．３０（３Ｈ，ｍ），３．２７－３．１５（２Ｈ，ｍ），２．８１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），２．６０（１Ｈ，ｍ），２．４０－３０（２Ｈ，ｍ），１．９８（１Ｈ，ｍ），１．８３（１Ｈ，ｍ），１．５５，１．４７（９Ｈ，２個の単一線）。

【００６７】

段階Ｌ：ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－５－｛１Ｒ－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－｛１Ｓ－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－５－｛１Ｓ－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレートｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－｛１Ｒ－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート

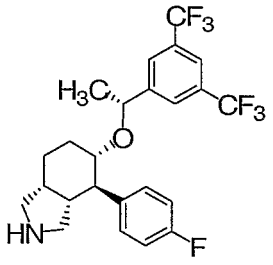
段階Ｇの中間体に、ＲＴにて１６時間、５０ＰＳＩ　水素で、エタノール中の１０％Ｐｄ－Ｃ　１０重量％上で、水素添加を行った。この触媒を濾過し、濾過液の溶媒を真空下で蒸発させ、未精製の表題化合物を得て、分取ＴＬＣで精製、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１／３）で溶出して、２つのジアステレオマーを得た。極性が低い（主要な）異性体、^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ：７．７３（１Ｈ，ｓ），７．５８（２Ｈ，ｓ），７．２５（２Ｈ，ｍ），７．１０（２Ｈ，ｍ），４．０５（１Ｈ，ｍ），３．２３－３．３０（３Ｈ，ｍ），３．２０－３．０７（２Ｈ，ｍ），２．５５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ），２．４５（１Ｈ，ｍ），２．３３（１Ｈ，ｍ），２．２０－１．５５（３Ｈ，ｍ），１．５０，１．４３（９Ｈ，２個の単一線），０．９５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．０－０．８２（１Ｈ，ｍ）。量が少ない異性体：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ：７．７０（１Ｈ，ｓ），７．２０（２Ｈ，ｓ），６．９５（２Ｈ，ｍ），６．８７（２Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｍ），３．４０（１Ｈ，ｍ），３．２７（１Ｈ，ｍ），３．１５－３．０５（２Ｈ，ｍ），２．４７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ），２．１５（２Ｈ，ｍ），１．９３（１Ｈ，ｍ），１．７５（１Ｈ，ｍ），１．６２（１Ｈ，ｍ），１．５０（１Ｈ，ｍ），１．５０，１．４５（９Ｈ，ｓ），１．３０（３Ｈ，２個の二重線，Ｊ＝６．０Ｈｚ）。

【００６８】

段階Ｍ：（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－｛１（Ｓ）－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）－オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール及び（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－５－｛１（Ｒ）－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール

中間体　段階Ｌの極性の低い主要なジアステレオマーをドライ塩化メチレンに溶解し、ＲＴで２時間、アニソール及びＴＦＡで処理した。その溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をＥｔＯＡｃに溶解した。その溶液をＮａＯＨ水溶液及び食塩水で洗浄し、乾燥剤で乾燥させ、濾過した。その溶媒を真空下で蒸発させ、未精製の表題化合物を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ：７．７７（１Ｈ，ｓ），７．６０（２Ｈ，ｓ），７．２８（２Ｈ，ｍ），７．１２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），４．０７（１Ｈ，ｍ），３．３５（１Ｈ，ｍ），３．２２－３．１０（２Ｈ，ｍ），３．００（１Ｈ，ｍ），２．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ），２．６５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ），２．５０（１Ｈ，ｍ），２．４０（１Ｈ，ｍ），１．８７－１．６８（２Ｈ，ｍ），１．５３（１Ｈ，ｍ），１．３０（１Ｈ，ｍ），０．９５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）。

【実施例２】
【００６９】
【化１１】



【００７０】
（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール
段階Ａ：（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－２－ベンジル－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－オール及び（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－２－ベンジル－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－オール
（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－２－ベンジル－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－オール及び（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－２－ベンジル－４－（４－フルオロフェニル）オクター ヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－オール（実施例１、段階Ｇの中間体）を、ＣＨＩＲＡＣＥＬ　ＡＤカラムを用いてキラルＨＰＬＣで分離し、ヘキサン／ＥｔＯＨ（９／１）で溶出して、最初に異性体（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－２－ベンジル－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－オールを溶出して、異性体（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－２－ベンジル－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－オールを２番目に溶出した。
【００７１】
段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－４－（４－フルオロフェニル）－５－ヒドロキシオクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート
ＥｔＯＨ　８０ｍＬ中の第二の溶出異性体（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－２－ベンジル－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－オール（段階Ａの中間体）　５．３６ｇ（１５．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ジｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート　４．３１ｇ（１９．７ｍｍｏｌ）及び１０％Ｐｄ－Ｃ　０．５ｇを添加した。得られた混合物に、５０ＰＳＩ　水素で、ＲＴにて１６時間、水素添加を行った。この触媒を濾過し、５．０Ｎ　ＮａＯＨ水溶液　５ｍＬを添加した。その溶媒を真空下で蒸発させた。水性残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、分液漏斗に移し、食塩水で洗浄し、乾燥剤で乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１／４）で溶出して、表題化合物を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．２２（２Ｈ，ｍ），７．０７（２Ｈ，ｍ），３．７３（１Ｈ，ｍ），３．４８－３．３３（２Ｈ，ｍ），３．２１－３．１０（２Ｈ，ｍ），２．５１（１Ｈ，ｍ），２．１８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ），２．２５（１Ｈ，ｍ），１．９８（１Ｈ，ｍ），１．９７－１．８５（１Ｈ，ｍ），１．６３（１Ｈ，ｍ），１．５１－１．４０（１Ｈ，ｍ），１．４９－１．４３（９Ｈ，２個の単一線）。
【００７２】
段階Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－｛［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンゾイル］オキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート
窒素雰囲気下、ＲＴにて、ドライ塩化メチレン中の段階Ｂの中間体　４．７５ｇ（１４

．０ｍｍｏｌ）の溶液に、３，５－ビス（トリフルオロメチル）－ベンゾイルクロリド４．７１ｇ（１７．０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ　２．４ｍＬ（１７．３ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰの触媒量を添加した。得られた混合物をＲＴで２時間撹拌し、次いで分液漏斗に移し、$NAHCO_3$飽和水溶液及び食塩水で洗浄した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を蒸発させ、未精製の表題化合物を得て、さらに精製せずに使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ：８．６３（１Ｈ，ｓ），８．１９（２Ｈ，ｓ），７．２５（２Ｈ，ｍ），７．００（２Ｈ，ｍ），５．２２（１Ｈ，ｍ），３．５９－３．３３（２Ｈ，ｍ），３．３０－３．２０（２Ｈ，ｍ），２．８３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），２．６２（１Ｈ，ｍ），２．４３（１Ｈ，ｍ），２．２０（１Ｈ，ｍ），２．０２（１Ｈ，ｍ），１．９０－１．７０（２Ｈ，ｍ），１．５５，１．４７（９Ｈ，２個の単一線）。

【００７３】

段階Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］ビニル｝オキシ）－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート

窒素雰囲気下、０℃にて、ドライＴＨＦ中の段階Ｃの未精製中間体　９．５ｇ（１４．０ｍｍｏｌ）の溶液に、トルエン中のＴｅｂｂｅ試薬の０．５Ｍ溶液　６６ｍＬ（３３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合液を０℃にて２時間撹拌し、次いで、水　７．５ｍＬ、次に５．０Ｎ　ＮａＯＨ水溶液　７．５ｍＬを滴下添加することにより、慎重に反応停止させた。得られた懸濁液をＲＴで０．５時間撹拌し、固形物を濾過した。得られた濾過液を５．０Ｎ　ＮａＯＨ水溶液　５ｍＬとともに１６時間撹拌し、濾過助剤を介して固形物を濾過した。その溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１／３）で溶出して、表題化合物を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ：７．７３（１Ｈ，ｓ），７．５５（２Ｈ，ｓ），７．３０－７．１８（２Ｈ，ｍ），７．０３（２Ｈ，ｍ），４．６７（１Ｈ，ｓ），４．３７（１Ｈ，ｓ），４．２５（１Ｈ，ｍ），３．５５－３．３０（３Ｈ，ｍ），３．２７－３．１５（２Ｈ，ｍ），２．８１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），２．６０（１Ｈ，ｍ），２．４０－３０（２Ｈ，ｍ），１．９８（１Ｈ，ｍ），１．８３（１Ｈ，ｍ），１．５５，１．４７（９Ｈ，２個の単一線）。

【００７４】

段階Ｅ：ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－｛（１Ｓ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート

エタノール中の段階Ｄの未精製中間体　１０．２ｇの溶液に、５０ＰＳＩ　水素で、１０％Ｐｄ－Ｃ　～１ｇ上で、ＲＴにて３時間水素添加を行った。この触媒を濾過し、濾過液の溶媒を真空下で蒸発させ、未精製の表題化合物を得て、カラムクロマトグラフィーで精製、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（２／３）で溶出して、主要な（Ｓ）ジアステレオマーとともに２つのジアステレオマー　８．９ｇ（１５．５ｍｏｌ）を得た。この混合物を、窒素雰囲気下にてドライＴＨＦ　～１５０ｍＬに溶解し、ＴＨＦ中のｔｅｒｔ－ブトキシドカリウムの１．０Ｍ　溶液　８０ｍＬ（８０ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を４０℃にて１時間加熱し、ＲＴに冷却し、水を添加することにより反応停止させた。その混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、分液漏斗に移し、食塩水で洗浄し、乾燥剤で乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１／３）で溶出して、より極性の低い、ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－｛（１Ｓ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクター－ヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレートと、より極性の高い、ｔｅｒｔ－ブチル（３ａ

Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレートを得た。より極性の低い異性体の^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．７３（１Ｈ，ｓ），７．５８（２Ｈ，ｓ），７．２５（２Ｈ，ｍ），７．１０（２Ｈ，ｍ），４．０５（１Ｈ，ｍ），３．２３－３．３０（３Ｈ，ｍ），３．２０－３．０７（２Ｈ，ｍ），２．５５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ），２．４５（１Ｈ，ｍ），２．３３（１Ｈ，ｍ），２．２０－１．５５（３Ｈ，ｍ），１．５０，１．４３（９Ｈ，２個の単一線），０．９５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．０－０．８２（１Ｈ，ｍ）。より極性の高い異性体の^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．７１（１Ｈ，ｓ），７．２０（２Ｈ，ｓ），６．９７（２Ｈ，ｍ），６．８５（２Ｈ，ｍ），４．４７（１Ｈ，ｍ），３．４３－３．０３（４Ｈ，ｍ），２．４７（２Ｈ，ｍ），２．１５（２Ｈ，ｍ），１．９２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），１．８０－１．５７（３Ｈ，ｍ），１．５０，１．４３（９Ｈ，２個の単一線），１．３０（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）。

【００７５】

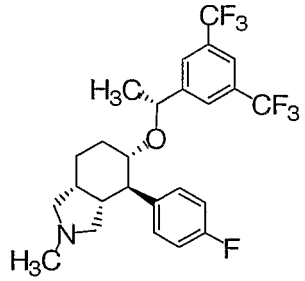
段階Ｆ：（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール塩酸塩

中間体　段階Ｅのより極性の高いジアステレオマー（１．５ｇ、２．６ｍｍｏｌ）を、ジオキサン中の４Ｎ　ＨＣｌ～２０ｍＬに溶解し、ＲＴで２時間撹拌した。その溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をＥｔＯＡに溶解した。その溶液をＮａＯＨ水溶液、次いで食塩水で洗浄し、乾燥剤で乾燥させ、濾過した。その溶媒を真空下で蒸発させ、未精製の表題化合物を得た。ジオキサン中のＨＣｌによる処理によりＨＣｌ塩が得られた。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．７５（１Ｈ，ｓ），７．３７（２Ｈ，ｓ），７．１３（２Ｈ，ｍ），６．８７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），４．６３（１Ｈ，ｑ，６．５Ｈｚ），３．４５（１Ｈ，ｔｄ，J_1＝４Ｈｚ，J_2＝１１．９Ｈｚ），３．１７（１Ｈ，ｍ），３．１０（１Ｈ，ｄｄ，J_1＝６．５Ｈｚ，J_2＝９．５Ｈｚ），２．９０（１Ｈ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），２．５７（２Ｈ，ｍ），２．４７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ），２．２５（１Ｈ，ｍ），１．９８（２Ｈ，ｍ），１．６８（１Ｈ，ｍ），１．１０（３Ｈ，ｄ，６．５Ｈｚ）。ＭＳ：（ＭＨ）$^{+}$４７５．９．

【実施例３】

【００７６】

【化１２】



【００７７】

（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）－２－メチル－オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール

段階Ａ：（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）－２－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール

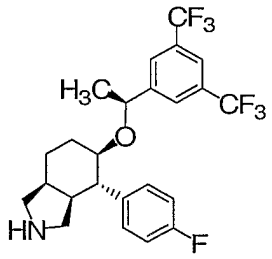
～２ｍｌ　メタノール中の（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－｛（１Ｒ）－１－［

３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール（実施例２）　３０ｍｇ（０．０６３ｍｍｏｌ）の溶液に、ホルムアルデヒド水溶液～２０ｍｇ（過剰）及び酢酸ナトリウム　４０ｍｇを添加した。得られた混合物をＲＴで１０分間撹拌し、次に$NaBH_4$　２０ｍｇを添加した。得られた混合物をＲＴで１時間撹拌し、次いで水を添加した。そのメタノールを真空下で蒸発させ、残渣をエーテル（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を乾燥剤で乾燥させ、濾過し、その溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を分取ＴＬＣで精製、ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９／１）で溶出して、表題化合物を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ：ｐｐｍ．７．６８（１Ｈ，ｓ），７．２３（２Ｈ，ｓ），７．０２（２Ｈ，ｍ），６．８７（２Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｍ），３．２７（１Ｈ，），２．７８－２．６５（２Ｈ，ｍ），２．５７（２Ｈ，ｍ），２．４５－２．３０（３Ｈ，ｍ），２．２３－２．１２（２Ｈ，ｍ），１．９８（１Ｈ，ｍ），１．８３－１．６８（２Ｈ，ｍ），１．３０（３Ｈ，６．２）ＭＳ：$(MH)^+$４８９．９．

【実施例４】

【００７８】

【化１３】



【００７９】

（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－５－｛（１Ｓ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）－オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール

段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－４－（４－フルオロフェニル）－５－ヒドロキシオクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート

表題化合物は、実施例２、段階Ｂに対する手順に従い、（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－２－ベンジル－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－オール（実施例２、段階Ａの、最初に溶出する異性体）から調製した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ：７．２２（２Ｈ，ｍ），７．０７（２Ｈ，ｍ），３．７３（１Ｈ，ｍ），３．４８－３．３３（２Ｈ，ｍ），３．２１－３．１０（２Ｈ，ｍ），２．５１（１Ｈ，ｍ），２．１８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ），２．２５（１Ｈ，ｍ），１．９８（１Ｈ，ｍ），１．９７－１．８５（１Ｈ，ｍ），１．６３（１Ｈ，ｍ），１．５１－１．４０（１Ｈ，ｍ），１．４９，１．４３（９Ｈ，２個の単一線）。

【００８０】

段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－５－｛［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンゾイル］オキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート

表題化合物は、実施例２、段階Ｃに対する手順に従い、段階Ａの中間体から調製した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ：８．６３（１Ｈ，ｓ），８．１９（２Ｈ，ｓ），７．２５（２Ｈ，ｍ），７．００（２Ｈ，ｍ），５．２２（１Ｈ，ｍ），３．５９－３．４３３（２Ｈ，ｍ）。３０－３．２０（２Ｈ，ｍ），２．８３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），２．６２（１Ｈ，ｍ），２．４３（１Ｈ，ｍ），２．２０（１Ｈ，ｍ），２．０２（１Ｈ，ｍ），１．９０－１．７０（２Ｈ，ｍ），１．５５，１．４７（９Ｈ，２個の単一線）。

【００８１】

段階Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－５－（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］ビニル｝オキシ）－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート

表題化合物は、実施例２、段階Ｄに対する手順に従い、段階Ｂの中間体から調製した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．７３（１Ｈ，ｓ），７．５５（２Ｈ，ｓ），７．３０－７．１８（２Ｈ，ｍ），７．０３（２Ｈ，ｍ），４．６７（１Ｈ，ｓ），４．３７（１Ｈ，ｓ），４．２５（１Ｈ，ｍ），３．５５－３．３０（３Ｈ，ｍ），３．２７－３．１５（２Ｈ，ｍ），２．８１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），２．６０（１Ｈ，ｍ），２．４０－２．３０（２Ｈ，ｍ），１．９８（１Ｈ，ｍ），１．８３（１Ｈ，ｍ），１．５５，１．４７（９Ｈ，２個の単一線）。

【００８２】

段階Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－５－｛（１Ｓ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート

表題化合物は、実施例２、段階Ｅに対する手順に従い、段階Ｃの中間体から調製した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：より極性の低い異性体、δ：７．７３（１Ｈ，ｓ），７．５８（２Ｈ，ｓ），７．２５（２Ｈ，ｍ），７．１０（２Ｈ，ｍ），４．０５（１Ｈ，ｍ），３．２３－３．３０（３Ｈ，ｍ），３．２０－３．０７（２Ｈ，ｍ），２．５５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ），２．４５（１Ｈ，ｍ），２．３３（１Ｈ，ｍ），２．２０－１．５５（３Ｈ，ｍ），１．５０，１．４３（９Ｈ，２個の単一線），０．９５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．０－０．８２（１Ｈ，ｍ）。より極性の高い異性体の^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：７．７１（１Ｈ，ｓ），７．２０（２Ｈ，ｓ），６．９７（２Ｈ，ｍ），６．８５（２Ｈ，ｍ），４．４７（１Ｈ，ｍ），３．４３－３．０３（４Ｈ，ｍ），２．４７（２Ｈ，ｍ），２．１５（２Ｈ，ｍ），１．９２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），１．８０－１．５７（３Ｈ，ｍ），１．５０，１．４３（９Ｈ，２個の単一線），１．３０（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）。

【００８３】

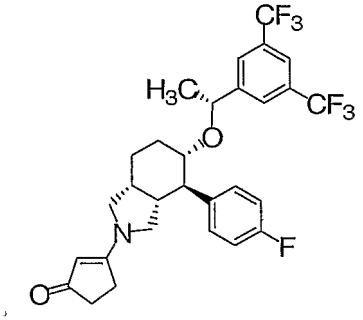
段階Ｅ：（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－５－｛（１Ｓ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール

表題化合物は、実施例２、段階Ｆに対する手順に従い、ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，７ａＳ）－５－｛（１Ｓ）－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキシレート（段階Ｄ）から調製した。より極性の高い異性体、^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．６８（１Ｈ，ｓ），７．２０（２Ｈ，ｓ），７．０５（２Ｈ，ｍ），６．８７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），４．２７（１Ｈ，ｍ），３．２８（１Ｈ，ｍ），３．２０－３．０５（２Ｈ，ｍ），２．８８（１Ｈ，ｍ），２．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ），２．５８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ），２．４０（１Ｈ，ｍ），２．２０（１Ｈ，ｍ），２．１０（１Ｈ，ｍ），１．９２（１Ｈ，ｍ），１．８３（１Ｈ，ｍ），１．６０（１Ｈ，ｍ），１．３０（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）。ＭＳ：（ＭＨ）$^{+}$４７５．９．

【実施例５】

【００８４】

【化１４】



【００８５】

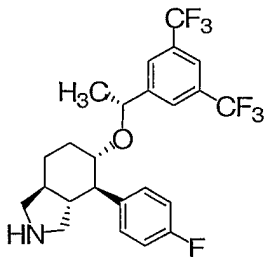
３－［（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）－オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル］シクロペント－２－エン－１－オン

ドライトルエン～２ｍＬ中の（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＲ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール（実施例２）　１２．３ｍｇ（０．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、シクロペンタン－１，３－ジオン　２．７ｍｇ（０．０２８ｍｍｏｌ）及びＰＴＳＡの触媒量（～０．５ｍｇ）を添加した。得られた混合物を還流温度で１６時間加熱した。溶媒を真空吸引除去し、残渣を分取ＴＬＣで精製、ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９５／５）で溶出して、表題化合物を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．７３（１Ｈ，ｓ），７．２０（２Ｈ，ｓ），７．０３－６．９０（２Ｈ，ｍ），４．９８，４．８０（１Ｈ，ｓ），４．５０（１Ｈ，ｍ），３．６２－３．１８（２Ｈ，ｍ），３．３０－３．１８（３Ｈ，ｍ），３．１５，２．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ），２．６８（２Ｈ，ｍ），２．５５－２．４０（４Ｈ，ｍ），２．１７（１Ｈ，ｍ），２．２０（１Ｈ，ｍ），２．００（１Ｈ，ｍ），１．８５（１Ｈ，ｍ），１．６２（１Ｈ，ｍ），１．３３（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ）。ＭＳ：（ＭＨ）$^{+}$５５６．０．

【実施例６】

【００８６】

【化１５】



【００８７】

（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＳ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）－オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール

段階Ａ：ジエチル４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）シクロヘキシ－４－エン－１，２－ジカルボキシレート

窒素雰囲気下で、キシレン　２００ｍＬ中の、１Ｅ及び１Ｚ－ｔｅｒｔ－ブチル｛［１－（４－フルオロベンジリデン）プロプ－２－エン－１－イル］オキシ｝ジメチルシラン（実施例１、段階Ｃ）３７ｇ（～８０ｇ純度、１３３．１ｍｍｏｌ、１当量）及びジエチル（２Ｅ）－ブト－２－エンジオエート　１７ｍＬ（１８ｇ、１０４．６ｍｍｏｌ）の溶液を１６０℃にて５時間加熱し、次いでＲＴに冷却した。その溶媒を真空下で蒸発させ、

油状物質を得て、さらに精製せずに使用した。

【００８８】

段階Ｂ：ラセミ体ジエチル（１Ｓ，２Ｓ，３Ｒ）－３－（４－フルオロフェニル）－４－オキソシクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレート及びジエチル（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－４－オキソシクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレート

窒素雰囲気下、ＲＴにて、プラスチック製反応フラスコ中のアセトニトリル　３０ｍＬ中の上記中間体の溶液に、アセトニトリル中のＨＦの２．５Ｍ　溶液２００ｍＬ（５００ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をＲＴで２４時間撹拌した。その反応混合物を、５．０Ｎ　ＮａＯＨ水溶液　１２５ｍＬと氷　１００ｇとの混合物に添加し、次いで、ＲＴで５分間撹拌した。得られた混合物を３００ｍＬ　エーテルで希釈した。得られた混合物を分液漏斗に移し、有機層を分離した。水層をＮａＣｌで飽和させ、次いでさらなるエーテルを添加して抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥剤で乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を蒸発させ、表題化合物　４０．８ｇを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．１０（２Ｈ，ｍ），７．０５（２Ｈ，ｍ），４．２３－４．１５（２Ｈ，ｍ），３．９０－３．８０（３Ｈ，ｍ），３．３２（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ$_{1}$＝１３．０Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝４．０Ｈｚ），３．２１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ），２．６８（２Ｈ，ｍ），２．５５（１Ｈ，ｍ），２．０７（１Ｈ，ｍ），１．３０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），０．８５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）。

【００８９】

段階Ｃ：ラセミ体ジエチル（１Ｓ，２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレート及びジエチル（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレート

窒素雰囲気下、－７８℃にて、エタノール　１５０ｍＬ中の段階Ｂの中間体　４０．２ｇ（１１９．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＢＨ$_{4}$粉末　４．１ｇ（１０８．５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を－７８℃にて０．５時間撹拌し、次いでＲＴにて２時間撹拌した。水　３０ｍＬを添加し、２Ｎ　ＨＣｌ水で慎重に酸性化することにより、その反応混合物を慎重に不活性化させた。その溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をエーテルに溶解し、分液漏斗に移し、ＮａＨＣＯ$_{3}$飽和水溶液及び食塩水で洗浄し、乾燥剤で乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を蒸発させ、未精製の表題化合物を得て、次の段階で精製した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．２５（２Ｈ，ｍ），７．０５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），４．２０－４．０５（２Ｈ，ｍ），３．８５－３．７２（３Ｈ，ｍ），２．８５（２Ｈ，ｍ），２．７０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），２．２５（２Ｈ，ｍ），１．７０（１Ｈ，ｍ）１．６０（１Ｈ，ｍ），１．２５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），０．８５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）。

【００９０】

段階Ｄ：ジエチル（１Ｓ，２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレート

ジエチル（１Ｓ，２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレート及びジエチル（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレートのラセミ混合物（段階Ｃ）　２１ｇを用いて出発し、ＣＨＩＲＡＣＥＬ　ＡＤカラムを用いて、分取キラルＨＰＬＣにより分離、ヘプタン／ｉ－ＰｒＯＨ（９／１）を用いて溶出して、所望する最初の溶出異性体　ジエチル（１Ｓ，２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレート　９．０９ｇを得た。

【００９１】

段階Ｅ：（１Ｓ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル－２，２，２－トリクロロエタンイミドエート

窒素雰囲気下で、ドライジエチルエーテル　２００ｍＬ中の（１Ｓ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エタノール　２５．８２ｇ（１００ｍｍｏｌ）の溶液を氷／水浴中で冷却した。そのままの（ニートの）ＤＢＵ　３ｍＬ（２０ｍｍｏｌ、０．２当量）をその反応フラスコに添加し、次いで、その混合物を０℃にて１０分間撹拌した。トリクロロアセトニトリル　１５ｍＬ（１５０ｍｍｏｌ、１．５当量）を１５分間にわたりゆっくりと滴下添加した。その反応物を、色が濃い黄色になる間、０℃にて２時間撹拌した。冷却槽を用いて、揮発物を真空除去し（＜３５℃）、淡褐色の流動性の液体を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（３”ｘ１０”パッド）で２回に分けて精製し、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（９／１）、次いでヘキサン／ＥｔＯＡｃ（４／１）で溶出してた。生成物分画を合わせ、溶媒を真空除去し、淡黄色油状物質として表題化合物　３７．５ｇを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：１．７４（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ），６．０７（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ），７．８２（１Ｈ，ｓ），７．８６（２Ｈ，ｓ），８．４０（１Ｈ，ｂｒ．ｓ）ｐｐｍ．

【００９２】

段階Ｆ：ジエチル（１Ｓ，２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－４－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）シクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレート

窒素雰囲気下、－５℃にて、シクロヘキサン／１，２－クロロエタン（３／１）　２５０ｍＬ中の、最初に溶出した異性体　ジエチル（１Ｓ，２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレート（段階Ｄ）　９．０９ｇ（２６．９ｍｍｏｌ）及び（１Ｓ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル－２，２，２－トリクロロエタンイミドエート（段階Ｅ）　２１．５ｇ（５３．５ｍｍｏｌ）の溶液に、エーテル中の５４％　ＨＢＦ$_{4}$　０．５１ｍＬ（３．５８ｍｍｏｌ）を添加した。その反応混合物を－５℃にて２時間撹拌し、次いでエーテルで希釈した。その混合物をＮａＨＣＯ$_{3}$飽和水溶液で洗浄した。有機層を乾燥剤で乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１／４）で溶出して、油状物質として表題化合物　９．２ｇを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：δ：７．７０（１Ｈ，ｓ），７．２０（２Ｈ，ｓ），７．００（２Ｈ，ｍ），６．８５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），４．４３（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），４．２０－４．１０（２Ｈ，ｍ），３．８０－３．７３（２Ｈ，ｍ），３．３６（１Ｈ，ｍ），２．９０－２．７６（２Ｈ，ｍ），２．４０（１Ｈ，ｍ），２．２８（１Ｈ，ｍ），１．６３－１．５５（２Ｈ，ｍ），１．３３（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），１．２５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），０．８２（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）。未反応の出発アルコールは、カラムをＥｔＯＡｃでフラッシュすることにより回収でき、上記反応で再使用できた。

【００９３】

段階Ｇ：［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－４－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）シクロヘキサン－１，２－ジイル］ジメタノール

窒素雰囲気下、ＲＴにて、ＴＨＦ　１００ｍＬ中のジエチル（１Ｓ，２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－４－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）シクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレート（段階Ｆ）　９．２ｇ（１５．９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＢＨ４粉末　２ｇ（１１２．４ｍｍｏｌ、過剰）を添加した。得られた混合物を６８℃にて２時間加熱し、次いでＲＴに冷却した。水　３０ｍＬを添加することにより、その反応混合物を慎重に反応停止させ、次いでＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥剤で乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を蒸発させ、油状物質として未精製の表題化合物　７．５ｇを得て、さらに精製せずに使用した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．７０（１Ｈ，ｓ），７．２０（２Ｈ，ｓ），７．００（２Ｈ，ｍ），６．８７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），４．２０（１Ｈ，ｑ．Ｊ＝６．０Ｈｚ），３．７８（１Ｈ，ｍ），３．６７（１Ｈ，ｍ），３．５２（１Ｈ

，ｍ），３．３０－３．２０（２Ｈ，ｍ），２．５８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ），２．３２（１Ｈ，ｍ），１．８７（１Ｈ，ｍ），１．６５（１Ｈ，ｍ），１．５８－１．３５（３Ｈ，ｍ），１．３０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）。

【００９４】

段階Ｈ：［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－４－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）シクロヘキサン－１，２－ジイル］ジ（メチレン）ジメタンスルホネート

氷／塩槽中で－５℃に冷却した塩化メチレン　５０ｍＬ中の［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－４－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）シクロヘキサン－１，２－ジイル］ジメタノール（段階Ｇ）１．８２ｇ（３．７ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化メタンスルホニル　１．０ｍＬ（３．５当量）；ＴＥＡ　２．１ｍＬ（４当量）及びＤＭＡＰ　４４ｍｇ（０．１当量）を添加した。その反応混合物を－５℃にて３０分間撹拌し、次いで、その温度で、$NaHCO_3$飽和水溶液　２０ｍＬを添加することにより反応停止させた。その混合物をＲＴに温めた。有機層を分離し、さらなる塩化メチレンで水層を抽出した。合わせた有機層を２Ｎ　ＨＣｌ水　２０ｍＬ、$NaHCO_3$飽和水溶液　３０ｍＬ、食塩水で洗浄し、$MgSO_4$乾燥剤で乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を蒸発させ、油状物質として表題化合物を得て、さらに精製せずに使用した。

【００９５】

段階Ｉ：（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＳ）－２－ベンジル－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール

圧力管に、エタノール　～２０ｍＬ及びベンジルアミン　１．２ｍＬ（～３当量）中の未精製［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－４－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）シクロヘキサン－１，２－ジイル］ジ（メチレン）ジメタンスルホネート（段階Ｈ）の溶液を入れた。その圧力管を密封し、油浴中で１５０℃にて３時間加熱した。その管をＲＴに冷却し、開封した。得られた混合物を丸底フラスコに移し、溶媒を真空除去した。残渣をＥｔＯＡｃ　１００ｍＬで希釈し、５Ｎ　ＮａＯＨ水溶液　２０ｍＬで洗浄し、$MgSO_4$乾燥剤で乾燥させ、濾過し、その溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製、ＥｔＯＡｃで溶出して、表題化合物　１．６ｇを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ：７．３５－７．２０（５Ｈ，ｍ），７．５０（２Ｈ，ｓ），６．９７（２Ｈ，ｍ），６．８５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），４．４２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），３．７５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ），３．５０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ），３．３０（１Ｈ，ｍ），２．９６（１Ｈ，ｍ），２．５２（３Ｈ，ｍ），２．１９（２Ｈ，ｍ），１．９８（１Ｈ，ｍ），１．９７（１Ｈ，ｍ），１．８６（２Ｈ，ｍ），１．５７（１Ｈ，ｍ），１．３３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），１．３０（１Ｈ，ｍ）。ＭＳ：$(MH)^+$５６６．０．

【００９６】

段階Ｊ：（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＳ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール

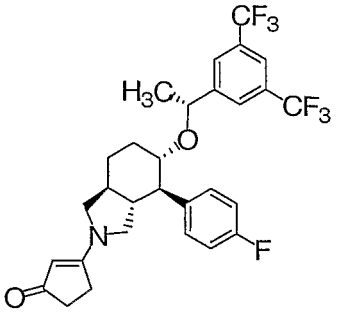
～５０ｍＬ　ＥｔＯＨ中の（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＳ）－２－ベンジル－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）－フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール（段階Ｈ）の溶液に、１０％　$Pd(OH)_2$－Ｃ　０．２ｇ（２０重量％）を添加した。その反応混合物に、５０ＰＳＩ、ＲＴにて１６時間、水素添加を行った。この触媒を濾過し、濾過液の溶媒を真空下で蒸発させ、表題化合物を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ：７．７０（１Ｈ，ｓ），７．２０（２Ｈ，ｓ），６．９５（２Ｈ，ｍ），６．８７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），４．４２（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ），３．５５（１Ｈ，ｍ），３．３０（１Ｈ

，ｍ），３．１０－２．９５（２Ｈ，ｍ），２．８３（１Ｈ，ｍ），２．７０（１Ｈ，ｍ），２．５２（１Ｈ，ｍ），２．４０（１Ｈ，ｍ），２．１０（１Ｈ，ｍ），１．９７（２Ｈ，ｍ），１．８０（１Ｈ，ｍ），１．３３（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ）。ＭＳ：（ＭＨ）$^{+}$４７６．１．

【実施例７】

【００９７】

【化１６】



【００９８】

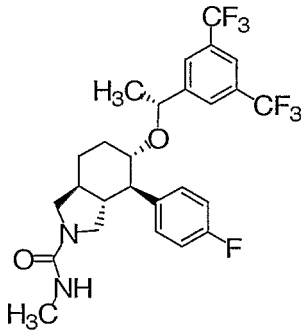
３－［（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＳ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）－オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル］シクロペント－２－エン－１－オン

ドライトルエン～２５ｍＬ中の（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＳ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール（実施例６）　０．７３ｇ（１．５ｍｍｏｌ）の溶液に、シクロペンタン－１，３－ジオン　０．１６６ｇ（１．７ｍｍｏｌ）及びＰＴＳＡ　０．０３ｇ（０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を還流温度で２時間加熱した。溶媒を真空除去し、残渣を分取ＴＬＣで精製、ＭｅＯＨ中のＣＨＣｌ$_3$／２Ｎ　ＮＨ$_3$（９／１）で溶出して、表題化合物　０．４９ｇを得た。この化合物をさらに、ＣＨＩＲＡＣＥＬ　ＡＤカラムでのキラルＨＰＬＣにより精製、ヘキサン／ＥｔＯＨ（９／１）で溶出することができた。ヘキサン／ＥｔＯＡｃ又はヘキサン／ＥｔＯＨから、この化合物を結晶化することができた（ｍｐ＝２１６．５から２１７．５℃）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ：７．７１（１Ｈ，ｓ），７．２３（２Ｈ，ｓ），７．００（２Ｈ，ｍ），６．９３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），４．８９，４．４８（１Ｈ，ｓ），４．４７（１Ｈ，ｍ），３．７１，３．４８（１Ｈ，ｍ），３．３５（１Ｈ，ｍ），３．２８－３．１７（１Ｈ，ｍ），２．９５（１Ｈ，ｍ），２．９５，２．８１（１Ｈ，ｍ），２．６８（２Ｈ，ｍ），２．４５（２Ｈ，ｍ），２．３７（２Ｈ，ｍ），２．１５（１Ｈ，ｍ），１．９３（２Ｈ，ｍ），１．６０（１Ｈ，ｍ），１．３８（１Ｈ，ｍ），１．３６（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）。ＭＳ：（ＭＨ）$^{+}$５５６．０．

【実施例８】

【００９９】

【化１７】



【０１００】

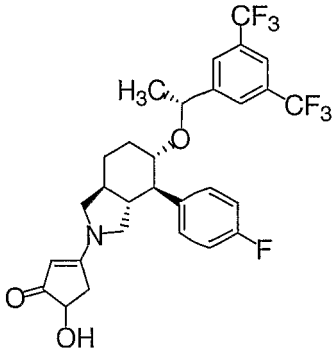
（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＳ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）－Ｎ－メチルオクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－カルボキサミド

ＲＴで、ドライ塩化メチレン～２ｍＬ中の（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＳ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール（実施例６）　～２０ｍｇ（０．０４２ｍｍｏｌ）の溶液に、メチルイソシアネートを数滴添加した。得られた混合物をＲＴで２時間撹拌した。２Ｎ　ＮａＯＨ水溶液　数滴をその反応混合物に添加した。有機層を分離し、乾燥剤で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空除去した。残渣を分取ＴＬＣで精製、ＥｔＯＡｃで溶出して、主要な生成物バンドを単離した。残渣をＥｔＯＡｃに溶解し、固形物を濾過した。濾過液の溶媒を真空除去し、表題化合物を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ：７．７１（１Ｈ，ｓ），７．２３（２Ｈ，ｓ），６．９８（２Ｈ，ｍ），６．８５（２Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｍ），４．００（１Ｈ，ｍ），３．６８（１Ｈ，ｍ），３．３６（１Ｈ，ｍ），３．０８（１Ｈ，ｍ），２．９３（１Ｈ，ｍ），２．７７（３Ｈ，ｓ），２．５５（１Ｈ，ｍ），２．４５（１Ｈ，ｍ），２．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ），２．００－１．７０（２Ｈ，ｍ），１．７０－１．５０（１Ｈ，ｍ），１．３０（１Ｈ，ｍ）。１．３０（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）。ＭＳ：$(MH)^+$ ５３３．５．

【実施例９】

【０１０１】

【化１８】



【０１０２】

３－［（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＳ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）－オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル］－５－ヒドロキシシクロペント－２－エン－１－オン

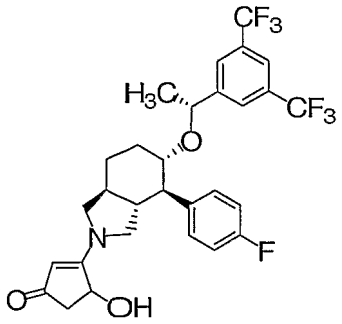
窒素雰囲気下、－７８℃にて、ドライＴＨＦ～２ｍＬ中の３－［（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＳ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エ

トキシ}－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル］シクロペント－２－エン－１－オン（実施例７）　２０ｍｇ（０．０７ｍｍｏｌ）及びＭｏＯＰＨ　１７０ｍｇ（０．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＨＭＤＳの２．０Ｍ溶液ｘ０．０７６ｍＬ（０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を－７８℃にて２時間撹拌し、次いで、NH_4Cl飽和水溶液を添加することにより、反応停止させた。その混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥剤で乾燥させ、濾過した。残渣を分取ＴＬＣで精製、ＭｅＯＨ中の$CHCl_3$／２Ｎ　NH_3（９／１）で溶出して、ジアステレオマーの混合物として表題化合物を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ：７．７１（１Ｈ，ｓ），７．２３（２Ｈ，ｓ），７．００（２Ｈ，ｍ），６．９３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），４．８５，４．７１（１Ｈ，ｓ），４．４７（１Ｈ，ｍ），４．２０（１Ｈ，ｍ），３．８０－３．６５（１Ｈ，ｍ），３．３７（１Ｈ，ｍ），３．２５－３．０８（１Ｈ，ｍ），３．１０－２．８０（３Ｈ，ｍ），２．５８（１Ｈ，ｍ），２．５０－２．３０（１Ｈ，ｍ），２．１５（１Ｈ，ｍ），１．９５（２Ｈ，ｍ），１．３５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）。ＭＳ：（ＭＨ）$^+$５７２．５．これらのジアステレオマーをＣＨＩＲＡＣＥＬ　ＡＳカラムでのＨＰＬＣにより分離し、ヘキサン／ＥｔＯＨ（８５／１５）で溶出して、個々のジアステレオマーを得た。

【実施例１０】

【０１０３】

【化１９】



【０１０４】

３－［（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＳ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）－オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル］－４－ヒドロキシシクロペント－２－エン－１－オン

段階Ａ：４－［（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＳ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル］シシクロペント－４－エン－１，３－ジオン

表題化合物は、実施例７の手順に従い、（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＳ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール（実施例６）及びシクロペンタン－１，２，４－トリオンから調製した。ＭＳ：（ＭＨ）$^+$５７０．０．

【０１０５】

段階Ｂ：３－［（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＳ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（４－フルオロフェニル）－オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル］－４－ヒドロキシシクロペント－２－エン－１－オン

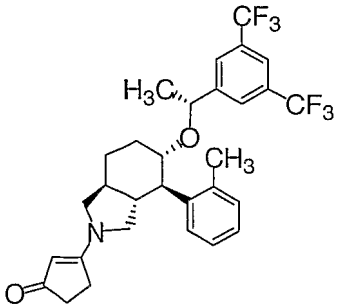
表題化合物は、実施例６、段階Ｃの手順に従い、段階Ａの中間体から、ジアステレオマーの混合物として調製した（メタノール中の$NaBH_4$）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：回転異性体：δ：７．７１（１Ｈ，ｓ），７．２３（２Ｈ，ｓ），７．００（２Ｈ，ｍ），６．９３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），４．８８－４．６５（２Ｈ，ｍ），４．４６（１Ｈ，ｍ），４．０７（０．５Ｈ，ｍ），３．８３（０．５Ｈ，ｍ），３．５５（１

Ｈ，ｍ），３．３５（１Ｈ，ｍ），３．２８（１Ｈ，ｍ），２．９７（２Ｈ，ｍ），２，９２（１Ｈ，ｍ），２．５８（１Ｈ，ｍ），２．４３（１Ｈ，ｍ），２．２５（１Ｈ，ｍ），２．１３（１Ｈ，ｍ），２．０５－１．８５（２Ｈ，ｍ），１．７０－１．５５（２Ｈ，ｍ），１．３０（３Ｈ，２ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）。ＭＳ：（ＭＨ）$^{+}$５７２．５．ＣＨＩＲＡＣＥＬ　ＯＤカラムにおけるＨＰＬＣによりこれらのジアステレオマーを分離し、ヘキサン／ＥｔＯＨ（８５／１５）で溶出して、個々のジアステレオマーを得た。

【実施例１１】

【０１０６】

【化２０】



【０１０７】

３－［（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＳ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（２－フルオロフェニル）－オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル］シクロペント－２－エン－１－オン

段階Ａ：２－（２－メチルフェニル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド

表題化合物は、実施例１、段階Ａの手順に従い、２－（メチルフェニル）酢酸から調製した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．２３（４Ｈ，ｍ），３．８３（２Ｈ，ｓ），３．６５（３Ｈ，ｓ），３．２８（３Ｈ，ｓ），２．３６（３Ｈ，ｓ）。

【０１０８】

段階Ｂ：１－（２－メチルフェニル）ブト－３－エン－２－オン

表題化合物は、実施例１の段階Ｂの手順に従い、段階Ａの中間体から調製した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．２４－７．１１（４Ｈ，ｍ），６．４２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝１４．２Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝１１Ｈｚ）。６．３４（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝１４．２Ｈｚ），５．８１（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝１１Ｈｚ），３．９０（２Ｈ，ｓ）２．２６（３Ｈ，ｓ）。

【０１０９】

段階Ｃ：１Ｅ及び１Ｚ　ｔｅｒｔ－ブチル｛［１－（２－メチルベンジリデン）プロプ－２－エン－１－イル］オキシ｝ジメチルシラン

表題化合物は、実施例１の段階Ｃの手順に従い、段階Ｂの中間体から調製した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．２２－７．０７（４Ｈ，ｍ），６．４０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝１３．２Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．５Ｈｚ），５．８５（１Ｈ，ｓ），５．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ），５．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），２．２８（３Ｈ，ｓ）。

【０１１０】

段階Ｄ：ジエチル－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（２－メチルフェニル）シクロヘキシ－４－エン－１，２－ジカルボキシレート

表題化合物は、実施例６、段階Ａの手順に従い、段階Ｃの中間体から調製し、さらに精製せずに使用した。

【０１１１】

段階Ｅ：ラセミ体　ジエチル（１Ｓ，２Ｓ，３Ｒ）－３－（２－メチルフェニル）－４－オキソシクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレート及びジエチル（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ）－３－（２－メチルフェニル）－４－オキソシクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレート

表題化合物は、実施例６、段階Ｂの手順に従い、段階Ｄの中間体から調製した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．２６－７．０９（４Ｈ，ｍ），４．２３－４．１２（２Ｈ，ｍ），３．９０－３．８０（３Ｈ，ｍ），３．３２（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ$_{1}$＝１３．０Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝４．０Ｈｚ），３．２８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１３Ｈｚ），２．６７（２Ｈ，ｍ），２．５０（１Ｈ，ｍ），２．２４（３Ｈ，ｓ），２．０９（１Ｈ，ｍ），１．２５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），０．８３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）。

【０１１２】

段階Ｆ：ラセミ体ジエチル（１Ｓ，２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（２－メチルフェニル）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレート及びジエチル（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（２－メチルフェニル）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレート

表題化合物は、実施例６、段階Ｃの手順に従い、段階Ｅの中間体から調製した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．２０－７．１０（４Ｈ，ｍ），４．１５－４．０７（２Ｈ，ｍ），３．８８－３．６６（３Ｈ，ｍ），３．０９（１Ｈ，ｔ），２．８３（２Ｈ，ｍ），２．３０（３Ｈ，ｓ），２．２４－２．１５（２Ｈ，ｍ），１．６８（１Ｈ，ｍ），１．５７（１Ｈ，ｍ），１．２５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），０．８３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）。

【０１１３】

段階Ｇ：ジエチル（１Ｓ，２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（２－メチルフェニル）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレート

実施例６、段階Ｄの手順に従い、ジエチル（１Ｓ，２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（２－メチルフェニル）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレート及びジエチル（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（２－メチルフェニル）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレート（段階Ｆ）のラセミ混合物を、ＣＨＩＲＡＣＥＬ　ＡＤカラムを用いて、分取キラルＨＰＬＣにより分離し、ヘプタン／ｉ－ＰｒＯＨ（９／１）で溶出して、所望する第一の溶出異性体、ジエチル（１Ｓ，２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（２－メチルフェニル）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレートを得た。

【０１１４】

段階Ｈ：ジエチル（１Ｓ，２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－４－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－３－（２－メチルフェニル）シクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレート

表題化合物は、実施例６、段階Ｆの手順に従い、最初に溶出した異性体、ジエチル（１Ｓ，２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（２－メチルフェニル）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１，２－ジカルボキシレート（段階Ｇ）及び（１Ｓ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）－フェニル］エチル－２，２，２－トリクロロエタンイミドエート（実施例６、段階Ｅ）から調製した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．６５（１Ｈ，ｓ），７．１５（２Ｈ，ｓ），７．０８－６．９２（４Ｈ，ｍ），４．２５（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），４．２０－４．１０（２Ｈ，ｍ），３．８５－３．６６（２Ｈ，ｍ），３．４２（１Ｈ，ｍ），３．２１（１Ｈ，ｔ），２．９０－２．７９（２Ｈ，ｍ），２．３５（１Ｈ，ｍ），２．２５（１Ｈ，ｍ），２．２２（３Ｈ，ｓ），１．６９－１．５６（２Ｈ，ｍ），１．３０（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），１，２３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），０．７７（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）。未反応出発アルコールは、ＥｔＯＡｃを用いてカラムをフラッシュすることにより回収でき、上述の反応において再使用できた。

【０１１５】

段階Ｉ：［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－４－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－３－（２－メチルフェニル）シクロヘキサン－１，２－ジイル］ジメタノール

表題化合物は、実施例６、段階Ｇの手順に従い、段階Ｈの中間体から調製した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．６４（１Ｈ，ｓ），７．１６（２Ｈ，ｓ），７．０４－

６．９１（４Ｈ，ｍ），４．２４（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），３．７４（１Ｈ，ｍ），３．６０（１Ｈ，ｍ），３．４８（１Ｈ，ｍ），３．３５－３．２０（２Ｈ，ｍ），２．９０－２．７０（２Ｈ，ｍ），２．２６（１Ｈ，ｍ），２．２１（３Ｈ，ｓ），１．８５（１Ｈ，ｍ），１．６２（１Ｈ，ｍ），１．５６－１．４２（３Ｈ，ｍ），１．２８（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）。

【０１１６】

段階Ｊ：［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－４－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－３－（２－メチルフェニル）シクロヘキサン－１，２－ジイル］ジ（メチレン）ジメタンスルホネート

表題化合物は、実施例６、段階Ｈの手順に従い、段階Ｉの中間体から調製し、さらに精製せずに使用した。

【０１１７】

段階Ｋ：（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＳ）－２－ベンジル－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（２－メチルフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール

表題化合物は、実施例６、段階Ｉの手順に従い、中間体段階Ｊ及びベンジルアミンから調製した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．６４（１Ｈ，ｓ），７．３２－７．２５（５Ｈ，ｍ），７．１８（２Ｈ，ｓ），７．０４－６．９７（４Ｈ，ｍ），４．２５（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），３．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ），３．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ），３．４０（１Ｈ，ｍ），２．９０（２Ｈ，ｍ），２．５４－２．３０（４Ｈ，ｍ），２．２２（３Ｈ，ｓ），２．０２－１．８５（３Ｈ，ｍ），１．６１（１Ｈ，ｍ），１．３３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），１．３０（１Ｈ，ｍ）。

【０１１８】

段階Ｌ：（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＳ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（２－メチルフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール

表題化合物は、実施例６、段階Ｊの手順に従い、中間体段階Ｋから調製した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ：７．６４（１Ｈ，ｓ），７．１８（２Ｈ，ｓ），７．０４－６．９７（４Ｈ，ｍ），４．２５（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ），３．４０（１Ｈ，ｍ），３．２５（１Ｈ，ｍ），２．９０－２．７５（２Ｈ，ｍ），２．６３（１Ｈ，ｔ），２．４４（１Ｈ，ｔ），２．３５（１Ｈ，ｍ），２．２２（３Ｈ，ｓ），２．０５（１Ｈ，ｍ），１．８６－１．７２（２Ｈ，ｍ），１．６１（１Ｈ，ｍ），１．３３－１．２０（５Ｈ，ｍ）。

【０１１９】

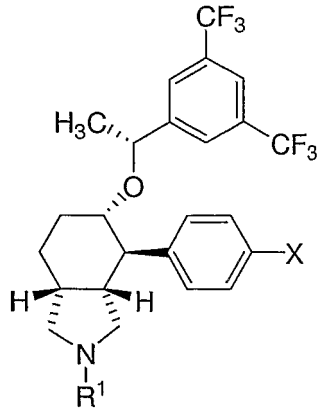
段階Ｍ：３－［（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＳ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（２－メチルフェニル）－オクタヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル］シクロペント－２－エン－１－オン

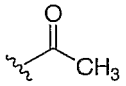
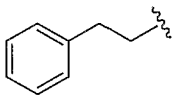
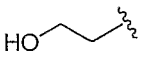
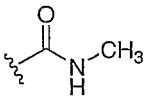
表題化合物は、実施例７の手順に従い、（３ａＲ，４Ｒ，５Ｓ，７ａＳ）－５－｛（１Ｒ）－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エトキシ｝－４－（２－メチルフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－イソインドール（段階Ｌ）及びシクロペンタン－１，３－ジオンから調製した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：回転異性体δ：７．６４（１Ｈ，ｓ），７．１８（２Ｈ，ｓ），７．０４－６．９７（４Ｈ，ｍ），４．７４，４．５３（１Ｈ，ｓ），４．４２（１Ｈ，ｍ），３．６８，３．４３（１Ｈ，ｍ），３．５０（１Ｈ，ｍ），３．０６（１Ｈ，ｍ），２．９３（２Ｈ，ｍ），２．８６，２．７６（１Ｈ，ｍ），２．５７（１Ｈ，ｍ），２．４０（２Ｈ，ｍ），２．２８（３Ｈ，ｓ），２．２０（１Ｈ，ｍ），２．１７（１Ｈ，ｍ），２．１０－１．９４（３Ｈ，ｍ），１．５８（１Ｈ，ｍ），１．４０（１Ｈ，ｍ），１．２８（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）。ＭＳ：（ＭＨ）$^{+}$５５２．４３．

上述のものと基本的に同等の手順を使用して、次の実施例の化合物を調製した。

【０１２０】

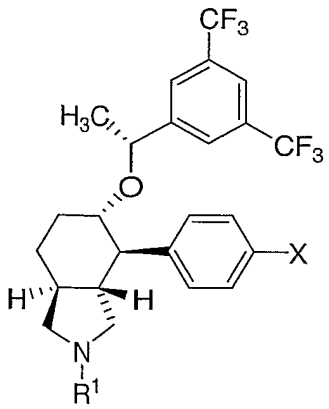
【表１】

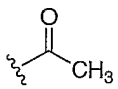
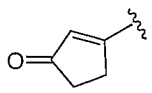
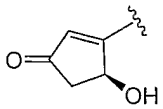
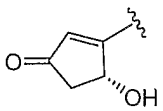
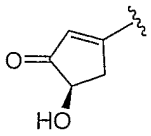


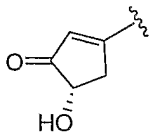
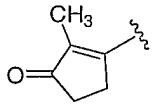
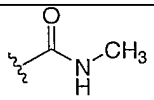
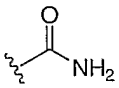
実施例番号	R^1	X	親イオン (MH^+) *m/z*
12		F	518.45
13		F	580.0
14		F	520.1
15		F	533.59

【０１２１】
上述のものと基本的に同等の手順を使用して、次の実施例の化合物を調製した。
【０１２２】

【表２】



実施例番号	R^1	X	親イオン (MH$^+$) *m/z*
16		F	518.28
17	Me	F	490.25
18		H	538.7
19		F	572.5
20		F	572.5
21		F	572.5

22		F	572.5
23		F	570.0
24		F	533.05
25		F	519.0

【０１２３】

ある一定の具体的な実施形態を参照して本発明を述べ、説明してきたが、本発明の範囲から逸脱することなく、手順及びプロトコールの、様々な改変、変化、変更、置換、削除又は追加をなし得ることを当業者は理解するであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
Ａ６１Ｐ 25/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ 25/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/02	１０１
Ａ６１Ｐ 25/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/04	
Ａ６１Ｐ 25/22	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/22	
Ａ６１Ｐ 25/24	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/24	
Ａ６１Ｐ 43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１

(74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
(74)代理人 100103920
弁理士 大崎 勝真
(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
(72)発明者 バンダ，ジエイム・リン
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 デビータ，ロバート・ジエイ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 ジヤン，ジンロン
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 ミルズ，サンダー・ジー
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６

審査官 佐久 敬

(56)参考文献 特表２００２－５３４９５５（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２００２／０１９３４０２（ＵＳ，Ａ１）
特表平０８－５０６８２３（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 209/44-209/96
A61K 31/33-33/44
A61P 1/00-43/00
BIOSIS(STN)
CAOLD(STN)
CAplus(STN)
EMBASE(STN)
MEDLINE(STN)
REGISTRY(STN)