

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4807884号
(P4807884)

(45) 発行日 平成23年11月2日 (2011. 11. 2)

(24) 登録日 平成23年8月26日 (2011. 8. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 333/78 (2006. 01)

C O 7 D 333/78 C S P

C O 7 D 409/12 (2006. 01)

C O 7 D 409/12

A 6 1 K 31/381 (2006. 01)

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 31/4436 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4436

A 6 1 P 1/04 (2006. 01)

A 6 1 P 1/04

請求項の数 21 (全 91 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-522982 (P2007-522982)
 (86) (22) 出願日 平成17年7月20日 (2005. 7. 20)
 (65) 公表番号 特表2008-508210 (P2008-508210A)
 (43) 公表日 平成20年3月21日 (2008. 3. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/007892
 (87) 国際公開番号 W02006/010544
 (87) 国際公開日 平成18年2月2日 (2006. 2. 2)
 審査請求日 平成20年7月3日 (2008. 7. 3)
 (31) 優先権主張番号 PCT/EP2004/008501
 (32) 優先日 平成16年7月29日 (2004. 7. 29)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 500226786
 アクテリオン ファーマシューティカルズ
 リミテッド
 Actelion Pharmaceuticals Ltd
 スイス連邦共和国 シーエッチー 4 1 2 3
 アルシュビル ゲベルビーストラッセ
 1 6
 Gewerbestrass 16, CH
 -4123 Allschwil, Swi
 tzerland
 (74) 代理人 100090398
 弁理士 大淵 美千栄
 (74) 代理人 100090387
 弁理士 布施 行夫

最終頁に続く

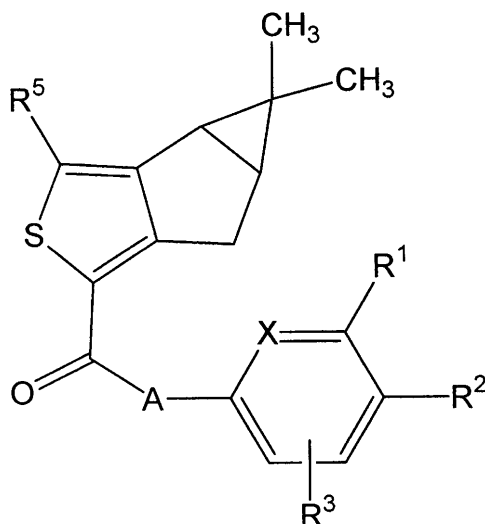
(54) 【発明の名称】 新規チオフェン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) のチオフェンからなる群から選ばれる化合物、

【化 1】



10

式 (I)

[式中、

A は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、または $-\text{CH}_2\text{NH}-$ を表し；

20

R^1 は、水素またはアルキルを表す；X が $\text{C}-\text{R}^4$ を表す場合、 R^1 は、さらに、ハロゲンを表す；A が $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{NH}-$ を表す場合、 R^1 は、さらに、アルコキシを表す；

R^2 は、水素、アルコキシ、フルオロアルコキシ、ヒドロキシアアルコキシ、ヒドロキシアアルキル、ジ-（ヒドロキシアアルキル）-アルキル、ジ-（ヒドロキシアアルキル）-アルコキシ、1-グリセリル、2-グリセリル、ピリジン-3-イルメトキシ、またはピリジン-4-イルメトキシを表し；

R^3 は、水素、アルキル、モノ-またはジ-アルキルアミノ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシを表し；X が $\text{C}-\text{R}^4$ を表す場合、 R^3 は、さらに、ハロゲンを表し；A が $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{NH}-$ を表す場合、 R^3 は、さらに、アルコキシを表す；

30

X は、N または $\text{C}-\text{R}^4$ を表し；

R^4 は、水素、アルキル、アルコキシ、またはハロゲンを表し；

R^5 は、メチルまたはエチルを表す]；

あるいは、これらの化合物の光学的に純粋なエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマーの混合物、ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはそれらの塩。

【請求項 2】

A が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、または $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ を表し；

R^1 が、水素またはアルキルを表し、X が $\text{C}-\text{R}^4$ を表す場合、 R^1 は、さらにハロゲン

40

を表し； R^3 は、水素、アルキル、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシを表し；X が $\text{C}-\text{R}^4$ を表す場合は、 R^3 は、さらに、ハロゲンを表し；

R^5 は、メチルを表す、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

A が $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表す請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

A が $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ を表す請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 5】

50

Aが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表す請求項1または2記載の化合物。

【請求項6】

Aが $-\text{CH}_2\text{NH}-$ を表す請求項1または2記載の化合物。

【請求項7】

XがNを表す請求項1～6のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項8】

Xが $\text{C}-\text{R}^4$ を表す請求項1～6のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項9】

Xが $\text{C}-\text{R}^4$ を表し、 R^4 がメトキシ基を表し、 R^1 が水素を表す、請求項1～6のいずれか一つに記載の化合物。

10

【請求項10】

Xが $\text{C}-\text{R}^4$ を表し、 R^4 がメトキシ基を表し、 R^1 および R^3 が、両方とも、水素を表す請求項1～6のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項11】

R^2 が、ヒドロキシーアルコキシ、ヒドロキシーアルキル、ジ-（ヒドロキシーアルキル）-アルコキシ、ジ-（ヒドロキシーアルキル）-アルキル、1-グリセリル、または2-グリセリルを表す請求項1～10のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項12】

R^2 が（S）-1-グリセリル基を表す請求項11記載の化合物。

【請求項13】

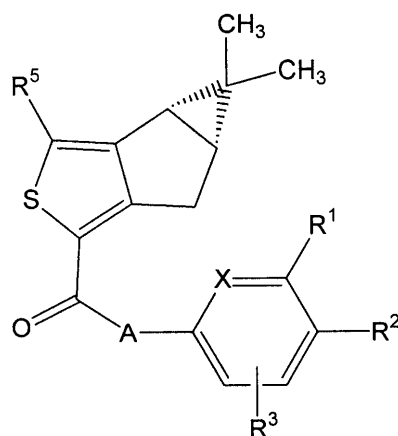
20

Xが $\text{C}-\text{R}^4$ を表し、 R^4 が水素を表し、 R^1 および R^3 が両方ともメチル基を表し、 R^2 がヒドロキシーアルコキシ、ヒドロキシーアルキル、ジ-（ヒドロキシーアルキル）-アルコキシ、ジ-（ヒドロキシーアルキル）-アルキル、1-グリセリル、または2-グリセリルを表す請求項1～6のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項14】

請求項1～13のいずれか一つに記載の式（I I）の化合物

【化2】



30

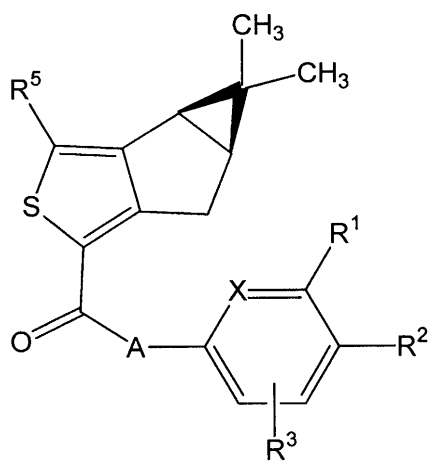
式（II）

40

【請求項15】

請求項1～13のいずれか一つに記載の式（I I I）の化合物。

【化 3】



式(III)

10

【請求項 16】

下記の群から選ばれる請求項 1 記載の化合物：

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 2-メトキシ-ベンジルアミド、

20

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 2, 4-ジメトキシ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-エトキシ-2-メトキシ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 2-メチル-ベンジルアミド

30

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-((R)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミド、

40

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-((R)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-メチル-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-((R)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-メチル-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-

50

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2 - トリメチル - 1, 1 a, 5, 5 a - テトラヒドロ - 3 - チア - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 4 - ((R / S) - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ) - 2 - クロロ - ベンジルアミド、

50

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-((R/S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-メチル-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-クロロ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-クロロ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-(2-フルオロ-エトキシ)-3, 5-ジメチル-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-(2-フルオロ-エトキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 2-クロロ-4-(2-フルオロ-エトキシ)-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-(2-フルオロ-エトキシ)-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-(3-フルオロ-プロポキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 2-メトキシ-4-プロポキシ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 2-メトキシ-4-イソプロポキシ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-イソブトキシ-2-メトキシ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-(6-ヒドロキシ-ヘキシルオキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-2-

10

20

30

40

50

ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 2-メトキシ-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 2-メトキシ-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R) - 1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-カルボン酸 (ピリジン-2-イルメチル)-アミド、

10

3-(2-メトキシ-フェニル)-1-((1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-メトキシ-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2-メトキシ-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

20

3-[4-((R)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

30

3-[4-(2-(R/S)-ヒドロキシ-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-(2-(2-フルオロエトキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル)-1-((1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、および

3-[4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン。

40

【請求項 17】

下記群から選ばれる請求項 1 記載の化合物：

3-[4-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-エチル-5-メチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

50

3-[4-(R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ]-3-エチル-5-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-(S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ]-3,5-ジエチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

10

3-[3-クロロ-4-(S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ]-5-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[3-クロロ-4-(R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ]-5-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

20

3-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-5-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[3-クロロ-4-(S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[2-クロロ-4-(S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

30

3-[2-クロロ-4-(R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[2-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

40

3-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-(S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ]-3-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-(S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ]-2,3,5-トリメチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

50

3-[3, 5-ジクロロ-4-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1a S, 5a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[3, 5-ジクロロ-4-((R)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1a S, 5a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[3, 5-ジクロロ-4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1a S, 5a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

10

3-[3-クロロ-4-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-5-メトキシ-フェニル]-1-((1a S, 5a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[3-クロロ-4-((R)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-5-メトキシ-フェニル]-1-((1a S, 5a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-メトキシ-フェニル]-1-((1a S, 5a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

20

3-[4-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル]-1-((1a S, 5a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-((R)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル]-1-((1a S, 5a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

30

3-[3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-メトキシ-フェニル]-1-((1a S, 5a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-フェニル]-1-((1a S, 5a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-1-((1a R, 5a S)-2-エチル-1, 1-ジメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

40

3-[4-((R)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-1-((1a R, 5a S)-2-エチル-1, 1-ジメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

1-((1a R, 5a S)-2-エチル-1, 1-ジメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-プロパン-1-オン、

1-((1a R, 5a S)-2-エチル-1, 1-ジメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-プロパン-1-オン、

50

2- (2-メトキシフェニルアミノ) -1- ((1 a S, 5 a R) -1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル) -エタノン、

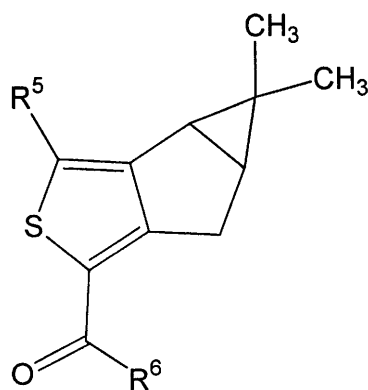
2- (3, 5-ジメチルフェニルアミノ) -1- ((1 a S, 5 a R) -1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル) -エタノン、および

2- [4- (2-ヒドロキシーエチル) -フェニルアミノ] -1- ((1 a S, 5 a R) -1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ [a] ペンタレン-4-イル) -エタノン。

【請求項 18】

式 (IV) のチオフェンからなる群から選ばれる化合物。

【化 4】



式 (IV)

[式中、

R⁵ は、請求項 1 の式 (I) で定義したものと同義であり；

R⁶ は、ヒドロキシ、アルコキシ、またはメチルを表す]；

あるいは、これらの化合物の光学的に純粋なエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマーの混合物、ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはそれらの塩。

【請求項 19】

請求項 1～17 のいずれか一つに記載の化合物および薬学的に許容可能なキャリア物質を含む医薬組成物。

【請求項 20】

薬剤として使用するための請求項 1～17 のいずれか一つに記載の化合物または請求項 19 記載の組成物。

【請求項 21】

腎臓、肝臓、心臓および肺から選ばれる移植された臓器の拒絶反応；幹細胞移植によりもたらされる移植片対宿主病；関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、乾癬性関節炎、クローン病、および橋本甲状腺炎から選ばれる自己免疫性症候群；およびアトピー性皮膚炎からなる群から選ばれる疾患の予防または治療に用いる医薬組成物の調製のための請求項 1～17 のいずれか一つに記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 (I) の S1P1/EDG1 受容体アゴニスト (作動薬) およびそれらの医薬組成物の調製における活性成分としての使用に関する。本発明は、該化合物の調製法、式 (I) の化合物の 1 種または 1 種以上を含有する医薬組成物およびそれらの単独または他の活性化合物または療法と組合せての血管機能改善化合物および免疫調節薬としての使

10

20

30

40

50

用を包含する関連面にも関するものである。本発明のさらなる一面は、式（I）の化合物を調製する中間体として役立つ式（IV）の新規化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒトの免疫系は、感染または疾患を生じさせる外来の微生物および物質に対して身体を防御するように設計されている。複雑な制御機構が、免疫応答が侵入して来る物質または微生物を標的とし、宿主は標的にならないことを保証している。場合によっては、これらの制御機構が調整されず、自己免疫応答が生じうる。制御されない炎症性応答の結果が、重篤な器官、細胞、組織または関節の損傷となる。現行の治療によれば、通常全免疫系が抑制され、感染に反応する身体的能力も妥協させられる。この類の典型的薬物には、アザチオプリン、クロラムブシル、シクロホスファミド、シクロスポリンまたはメトトレキサートが含まれる。炎症を低減させ、免疫応答を抑制するコルチコステロイド類は、長期治療に用いるとき、副作用を示すかもしれない。非ステロイド抗炎症薬（NSAID）は、疼痛および炎症を軽減しうるが、それらはかなりの副作用を示す。代替治療手段として、サイトカインによるシグナル伝達を活性化または遮断する薬物がある。

10

【0003】

免疫応答を不全にすることなく、副作用も少なく、免疫調節性をもつ経口で活性な化合物があれば、制御されない炎症性疾患の現行の治療法を有意に改善してくれるであろう。

【0004】

臓器移植の分野では、臓器拒絶反応を阻止するために、宿主の免疫応答を抑制しなければならない。臓器移植の被移植者は、免疫抑制薬を摂取しているときでも、若干の拒絶反応を経験する可能性がある。拒絶反応は、移植後の最初の何週間かにもっとも頻繁に起るが、移植後数か月あるいは数年後にも拒絶反応の発現が起りうる。副作用を極小化しながら拒絶反応に対して極大の保護をもたらすために、普通、3または4種までの薬物の組合せが使用される。移植臓器拒絶反応に対処するために用いられる現行の標準的薬物は、T型またはB型白血球の活性化における個別の細胞内経路に干渉する。かかる薬物の例が、サイトカイン放出またはシグナル伝達を妨害するシクロスポリン、ダクリズマブ、バシリキシマブ、エベロリムスまたはFK506；ヌクレオチド合成を阻害するアザチオプリンまたはレフルノミド；あるいは白血球分化阻害剤である15-デオキシスペルグアリンである。

20

30

【0005】

広域免疫抑制療法の有利な効果は、それらの効果に関係している；しかし、これらの薬物が生じさせる全身性免疫抑制は、感染および悪性病変に対する免疫系の防御を低下させる。さらに、標準的免疫抑制薬は、しばしば高用量で使用され、臓器損傷を惹起あるいは加速する可能性がある。

【発明の開示】

【0006】

本発明は、Gタンパク質結合受容体S1P1/EDG1に対するアゴニストであり、循環および浸潤TおよびBリンパ球の数を、それらの成熟、記憶または増幅に悪影響を及ぼすことなく減少させることによって達成される強力で、長時間持続性の免疫抑制作用をもつ式（I）の新規化合物を提供する。S1P1/EDG1作動（アゴニズム）の結果としての循環T/Bリンパ球の減少は、S1P1/EDG1活性化に関連した内皮細胞層機能の観察される改善との組合せによるのかもしれないが、かかる化合物を、制御されない炎症性疾患の治療に、また血管の機能性の改善に有用なものとしてくれる。

40

【0007】

本発明の化合物は、単独でまたは標準的なT細胞活性化阻害薬と併用して、標準的免疫抑制療法と比較して感染症罹患傾向の低減した新規免疫抑制療法を提供することができる。さらに、本発明の化合物は、用量を低減させての伝統的免疫抑制剤療法と組合せて使用でき、一方では有効な免疫抑制活性をもたらし、他方では標準的免疫抑制薬のより高い用量に関連する終末器官の損傷を低減する。S1P1/EDG1活性化に関連して改善された

50

内皮細胞層機能が観察されることは、血管機能を改善するための化合物のさらなる恩恵をもたらすものである。

【0008】

ヒト S1P1 / EDG1 受容体のヌクレオチド配列およびアミノ酸配列は、当該技術分野において既知であり、たとえば下記において発表されている：フラ (Hla), T. とマシアグ (Maciag), T. : J. Biol. Chem. 265 (1990), 9308-9313 (例えば、非特許文献1参照。) ; WO91/15583、1991年10月17日公表(例えば、特許文献1参照。) ; WO99/46277、1999年9月16日公表(例えば、特許文献2参照。)。式 (I) の化合物の力価および効果は、それぞれ、EC₅₀ 値を求めるための GTPγS アッセイを用いて、また経口投与後のラットにおける循環リンパ球を測定することにより、評価する (実施例参照)。

10

【0009】

【非特許文献1】フラ (Hla), T. とマシアグ (Maciag), T. J. Biol. Chem. 265 (1990), 9308-9313

【特許文献1】国際公開91/15583号、1991年10月17日公表

【特許文献2】国際公開99/46277号、1999年9月16日公表

【0010】

以下のいくつかの段落は、本発明の化合物を構成する種々の化学的部分の定義を与えるものであり、他に明示的に示された定義がより広い定義を与えている場合を除いて、それらが本明細書および請求項を通じて一定不変に適用されるものとする。

20

【0011】

用語のアルキルは、単独でまたは他の基と組み合わせて、1乃至7個の炭素原子、好ましくは1乃至4個の炭素原子をもつ飽和の直鎖または分岐鎖の基を意味する。アルキル基の例は、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、第三級ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル または n-ヘプチルである。

【0012】

用語のアルコキシは、R-O基を意味し、Rはアルキルである。アルコキシ基の好ましい例はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ-プロポキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシまたはtert-ブトキシである。

【0013】

用語のヒドロキシ-アルコキシは、ヒドロキシ基とアルコキシ基の酸素との間に少なくとも2個の炭素原子があるヒドロキシ基を有する直鎖または分岐鎖のアルコキシを意味する。ヒドロキシ-アルコキシ基の例は、2-ヒドロキシ-エトキシ、3-ヒドロキシ-プロポキシ、2-ヒドロキシ-プロポキシ、4-ヒドロキシ-ブトキシ、3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ、3-ヒドロキシ-ブトキシなどである。

30

【0014】

用語のモノまたはジアルキルアミノは、R'-NH- または R'-NR''- 基を意味し、ここで、R' および R'' はそれぞれ独立してアルキル基である。モノまたはジアルキルアミノ基の好ましい例は、メチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、またはN-メチル-N-エチル-アミノである。

40

【0015】

用語のハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味し、好ましくはフルオロまたはクロロである。

【0016】

式 (I) において、A が不斉の二価の基を表す場合は、該基は、その左側部分が式 (I) のカルボニル基に常に結合するように配置される。言い換えれば、A が -CH₂NH- を表す場合、この基のCH₂ 部分は式 (I) のカルボニル基に結合する。

【0017】

塩は、式 (I) の化合物の薬学的に許容可能な塩が好ましい。

【0018】

50

塩形成性基は、塩基性または酸性の性質をもつ基またはラジカルである。少なくとも一つの塩基性基または少なくとも一つの塩基性ラジカル、例えばペプチド結合またはピリジル基を形成しないアミノ、第二級アミノを有する化合物は、例えば無機酸とで酸付加塩を形成することができる。数種類の塩基性基が存在すると、一または多酸付加塩を形成することができる。

【0019】

酸性基、例えばカルボキシ基またはフェノール性水酸基は、金属塩またはアンモニウム塩、例えばアルカリ金属塩またはアルカリ土金属塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムもしくはカルシウム塩、またはアンモニアもしくは適切な有機アミン、例えば第三級モノアミン、例えばトリエチルアミンまたはトリ(2-ヒドロキシ-エチル)アミン、または複素環塩基、例えば N-エチル--ピペリジンもしくは N,N'-ジメチルピペラジンとでアンモニウム塩を形成することが可能である。また塩類の混合物も可能である。

【0020】

酸性基と塩基性基の両方をもつ化合物は分子内塩を形成することができる。

【0021】

化合物を中間体として更に用いる場合と同様に、分離または精製の目的で、薬学的に許容不可能な塩、たとえば、ピクレート類を用いることも可能である。唯一の薬学的に許容可能な非毒性の塩類は、治療目的のために用いられるかもしれないが、これらの塩はそれゆえに好ましい。

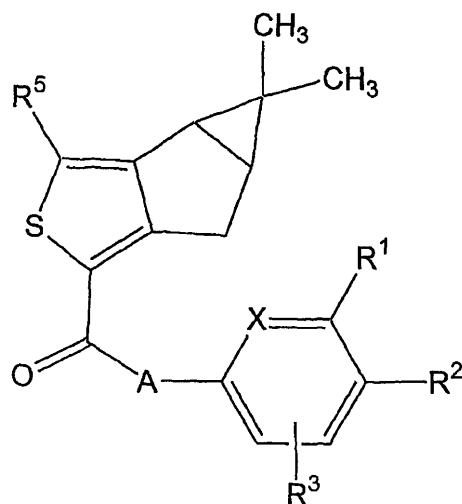
【0022】

用語の薬学的に許容可能な塩は、塩酸または臭化水素酸、硫酸、リン酸、クエン酸、蟻酸、酢酸、マレイン酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの生きている生体に対して非毒性の無機酸または有機酸とのいずれかの塩を包含する。一般式(I)の化合物が事実上酸性の場合、この用語はアルカリまたはアルカリ土類塩基のような無機塩基との塩、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、またはベンザチン、コリン、メグルミンおよび生きている生体に対して非毒性のものなどの有機塩基との塩を包含する(S.M. Berge, L. D. Bighley and D. C. Monkhouse, Pharmaceutical salts, J. Pharm. Sci., 66 (1977), 1-19; P. L. Gould, Salt selection of basic drugs, Int. J. Pharmaceutics 33 (1986), 201-217)。

【0023】

i) 本発明は、式(I)の新規チオフエン化合物、

【化5】



式(I)

A は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、または $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、好ましくは、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{NH}-$ を表す；

R^1 は、水素またはアルキルを表し；Xが $\text{C}-\text{R}^4$ を表す場合、 R^1 は、さらにハロゲンを表し；Aが $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{NH}-$ を表す場合、 R^1 は、さらにアルコキシを表す；

R^2 は、水素、アルコキシ、フルオロ-アルコキシ、ヒドロキシ-アルコキシ、ヒドロキシ-アルキル、ジ-(ヒドロキシ-アルキル)-アルキル、ジ-(ヒドロキシ-アルキル)-アルコキシ、1-グリセリル、2-グリセリル、ピリジン-3-イル-メトキシ、またはピリジン-4-イル-メトキシを表す；

10

R^3 は、水素、アルキル、モノ-またはジ-アルキルアミノ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシを表し；Xが $\text{C}-\text{R}^4$ を表す場合、 R^3 は、さらにハロゲンを表し；Aが $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{NH}-$ を表す場合、 R^3 は、さらにアルコキシを表す；

X は、Nまたは $\text{C}-\text{R}^4$ を表し；

20

R^4 は、水素、アルキル、アルコキシ、またはハロゲンを表し；

R^5 は、メチルまたはエチルを表し]、

あるいは光学的に純粋なエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマーの混合物、ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーのラセミ体、もしくはジアステレオマーのラセミ体の混合物などの立体配置異性体、またはこのような化合物の塩もしくは溶媒または形態学形に関する。

【0024】

i i) 本発明の特定の態様は、

30

Aが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、または $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ を表し；

R^1 が水素またはアルキルを表し、Xが $\text{C}-\text{R}^4$ を表す場合、 R^1 は、さらにハロゲンを表し；

R^3 が水素、アルキル、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシを表し；Xが $\text{C}-\text{R}^4$ を表す場合、 R^3 は、さらにハロゲンを表し；

R^5 がメチルを表す、上記態様 i) 記載のチオフエン化合物に関する。

【0025】

i i i) 本発明の好ましい態様は、Aが $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表す上記態様 i) または i i) に記載のチオフエン化合物に関する。

【0026】

40

i v) 本発明の別の好ましい態様は、Aが $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ を表す上記態様 i) または i i) に記載のチオフエン化合物に関する。

【0027】

v) 本発明の別の好ましい態様は、Aが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表す上記態様 i) または i i) に記載のチオフエン化合物に関する。

【0028】

v i) 本発明の非常に好ましい態様は、Aが $-\text{CH}_2\text{NH}-$ を表す上記態様 i) または i i) に記載のチオフエン化合物に関する。

【0029】

v i i) 本発明の別の好ましい態様は、XがNを表す上記態様 i) ~ v i) のいずれか一つに

50

記載のチオフェン化合物に関する。

【0030】

v i i i) 本発明の別の好ましい態様は、XがC-R⁴を表す上記態様 i) ~ v i) のいずれか一つに記載のチオフェン化合物に関する。

【0031】

i x) 本発明の更に好ましい態様は、XがC-R⁴を表し、R⁴がメトキシ基を表し、R¹が水素を表す上記態様 i) ~ v i) のいずれか一つに記載のチオフェン化合物に関する。

【0032】

x) 本発明の別の更に好ましい態様は、XがC-R⁴を表し、R⁴がメトキシ基を表し、R¹とR³が両方とも水素を表す上記態様 i) ~ v i) のいずれか一つに記載のチオフェン化合物に関する。

【0033】

x i) 本発明の別の好ましい態様は、R²がヒドロキシ-アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ジ(ヒドロキシアルキル)-アルコキシ、ジ(ヒドロキシアルキル)-アルキル、1-グリセリル、または2-グリセリルを表す上記態様 i) ~ x) のいずれか一つに記載のチオフェン化合物に関する。

【0034】

x i i) 本発明の別の好ましい態様は、R²が(S)-1-グリセリル基を表す上記態様 x i) に記載のチオフェン化合物に関する。

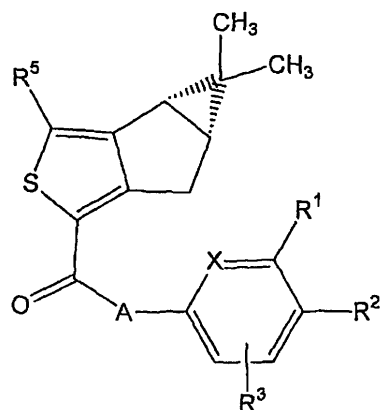
【0035】

x i i i) 本発明の別の好ましい態様は、XがC-R⁴を表し、R⁴が水素を表し、R¹とR³が両方ともメチル基、好ましくはR²に対してオルト位にあるメチル基を表し、R²がヒドロキシ-アルコキシ、ヒドロキシ-アルキル、ジ-(ヒドロキシ-アルキル)-アルコキシ、ジ-(ヒドロキシ-アルキル)-アルキル、1-グリセリル、または2-グリセリルを表す上記態様 i) ~ v i) のいずれか一つに記載のチオフェン化合物に関する。

【0036】

x i v) 本発明の特に好ましい態様は、上記態様式 i) ~ x i i i) のいずれか一つに記載の式(II)のチオフェン化合物に関する。

【化6】

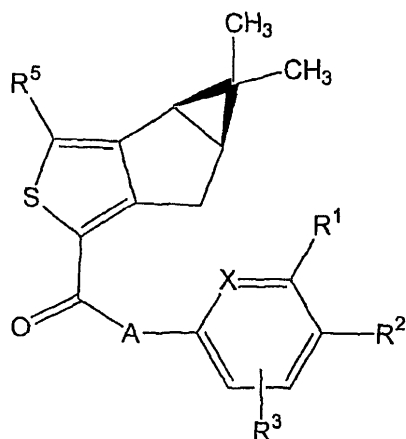


式(II)

【0037】

x v) 本発明の別の好ましい態様は、態様 i) ~ x i i i) のいずれか一つに記載の式(III)のチオフェン化合物に関する。

【化 7】



式 (III)

10

【0038】

xvi) 本発明の更に好ましい態様は、

Aが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、または $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{NH}-$ を表し； R^2 が水素、アルコキシ、フルオロ-アルコキシ、ヒドロキシ-アルコキシ、ヒドロキシ-アルキル、ジ-(ヒドロキシ-アルキル)-アルコキシ、1-グリセリル、ピリジン-3-イル-メトキシ、またはピリジン-4-イル-メトキシを表し； R^3 が水素、アルキル、またはトリフルオロメチルを表し；Xが $\text{C}-\text{R}^4$ を表す場合、 R^3 はさらにハロゲンを表し；Aが $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{NH}-$ を表す場合、 R^3 はさらにアルコキシを表す、上記態様i)に記載のチオフエン化合物に関する。

20

【0039】

xvii) 式(I)に記載の特定のチオフエン化合物は下記のとおりである：

(1a S, 5a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸2-メトキシ-ベンジルアミド、

(1a S, 5a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸2, 4-ジメトキシ-ベンジルアミド、

(1a S, 5a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-エトキシ-2-メトキシ-ベンジルアミド、

30

(1a S, 5a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸2-メチル-ベンジルアミド、

(1a S, 5a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-ベンジルアミド、

(1a S, 5a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((R)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-ベンジルアミド、

40

(1a S, 5a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミド、

(1a S, 5a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((R)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミド、

(1a S, 5a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1a, 5, 5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-

50

3-メチル-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-
シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((R)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-
3-メチル-ベンジルアミド、

【0040】

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-
シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-
3-クロロ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-
シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((R)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-
3-クロロ-ベンジルアミド、

10

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-
シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-
2-クロロ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-
シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((R)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-
2-クロロ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-
シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-
ベンジルアミド、

20

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-
シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((R)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-
ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-
シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3, 5-ジメチル-
ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-
シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2-メトキシ-
ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-
シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-メチル-
ベンジルアミド、

30

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-
シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-クロロ-
ベンジルアミド、

【0041】

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-
シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2-クロロ-
ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-
シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンジルアミ
ド、

40

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-
シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((R/S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-3
, 5-ジメチル-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-
シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((R/S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2
-メトキシ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-
シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((R/S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-3

50

-メチル-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((R/S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-クロロ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((R/S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-クロロ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((R/S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-ベンジルアミド、

10

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミド、

【0042】

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-メチル-ベンジルアミド、

20

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-クロロ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-クロロ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(2-フルオロ-エトキシ)-3, 5-ジメチル-ベンジルアミド、

30

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(2-フルオロ-エトキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸2-クロロ-4-(2-フルオロ-エトキシ)-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(2-フルオロ-エトキシ)-ベンジルアミド、

40

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(3-フルオロ-プロポキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸2-メトキシ-4-プロポキシ-ベンジルアミド、

【0043】

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸2-メトキシ-4-イソプロポキシ-ベンジルア

50

ミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-イソブトキシ-2-メトキシ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(6-ヒドロキシ-ヘキシルオキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸2-メトキシ-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸2-メトキシ-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-ベンジルアミド、

(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)-アミド、

3-(2-メトキシ-フェニル)-1-((1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-メトキシ-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2-メトキシ-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

【0044】

3-[4-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-((R)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-(2-(R/S)-ヒドロキシ-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-1-(1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-(2-(2-フルオロエトキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル)-1-(1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、および

3-[4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-1-(1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン。

【0045】

xviii) 式(I)に記載の更に具体的なチオフエン化合物は、下記のとおりである:

3-[4-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チ

10

20

30

40

50

ア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-エチル-5-メチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-エチル-5-メチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-メチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

10

3-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジエチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[3-クロロ-4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-5-メチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[3-クロロ-4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-5-メチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-メチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

20

【0046】

3-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-5-メチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[3-クロロ-4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[2-クロロ-4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

30

3-[2-クロロ-4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

【0047】

3-[2-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

40

3-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-メチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2,3,5-トリメチル-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シ

50

クロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[3,5-ジクロロ-4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

【0048】

3-[3,5-ジクロロ-4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[3,5-ジクロロ-4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

10

3-[3-クロロ-4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-5-メトキシ-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[3-クロロ-4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-5-メトキシ-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-メトキシ-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

20

【0049】

3-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-メトキシ-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

30

3-[4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-フェニル]-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-1-((1 a R, 5 a S)-2-エチル-1,1-ジメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

3-[4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-1-((1 a R, 5 a S)-2-エチル-1,1-ジメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン、

【0050】

40

1-((1 a R, 5 a S)-2-エチル-1,1-ジメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-プロパン-1-オン、

1-((1 a R, 5 a S)-2-エチル-1,1-ジメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-プロパン-1-オン、

2-(2-メトキシ-フェニルアミノ)-1-((1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン、

50

2-(3,5-ジメチル-フェニルアミノ)-1-((1a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン、および

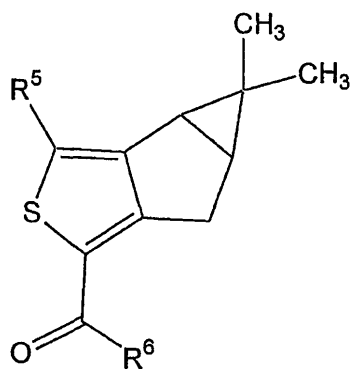
2-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-フェニルアミノ]-1-((1a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン。

【0051】

x i x) 本発明の更なる側面は、式 (IV) の新規化合物に関する。

【化8】

10



式 (IV)

20

式中

R⁵ は、上記式(I)で定義したものと同義であり；

R⁶ は、ヒドロキシ、アルコキシ、またはメチルを表し；

あるいは、これらの化合物の光学的に純粋なエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマーの混合物、ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーのラセミ体、ジアステレオマーのラセミ体混合物などの立体配置異性体、これらの化合物の塩もしくは溶媒、または形態学形。

30

【0052】

式(I)の化合物およびこれらの薬学的に許容可能な塩は、例えば、経腸投与、非経口投与、あるいは局所投与の形態で薬剤として使用できる。これらは、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬ゼラチンカプセルおよび軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤または懸濁剤等の形で経口的に、坐薬等の形で直腸から、注射液や輸液の形で非経口的に、あるいは軟膏、クリームまたはオイル等の形で局所的に投与（塗布）できる。

【0053】

医薬品の製造は、説明している式 (I) の化合物および薬学的に許容可能な同化合物の塩を、任意で他の治療的に有用な物質と組合わせて、当該技術に熟練した者によく知られている方法(例えば、Mark Gibson, Editor, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, IHS Health Group, Englewood, CO, USA, 2001; Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science参照)で、適切で、無毒性で、不活性な治療的に適合性のある固形または液体のキャリアー物質とともに、もし必要な場合は、通常の製薬補助剤を加えて、製剤形態にして、達成できる。

40

【0054】

適している不活性キャリアー物質としては、無機キャリアー物質だけではなく、有機キャリアー物質もある。したがって、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠および硬ゼラチ

50

ンカプセルのキャリアー物質として、ラクトース、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩を用いることができる。軟ゼラチンカプセルに適したキャリアー物質には、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固形ポリオールおよび液体ポリオールがある（ただし、軟ゼラチンカプセルでは、活性成分の性質によってはキャリアーが不要の場合がある）。液剤およびシロップの製造に適したキャリアー物質は、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖などである。注射液に適するキャリアー物質は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロールおよび植物油などである。坐薬に適した適当なキャリアー物質は、例えば、天然油および硬化油、ワックス、脂肪および半固形または液体ポリオールである。局所用製剤に適したキャリアー物質は、グリセリド、半合成グリセリドおよび合成グリセリド、硬化油、液体ワックス、液体パラフィン、液体脂肪アルコール、ステロール、ポリエチレングリコールおよびセルロース誘導体である。

10

【0055】

製薬補助剤として考慮対象となるのは、通常安定剤、保存料、湿潤剤および乳化剤、コンシステンシー改善剤、フレーバー改善剤、浸透圧を変化させるための塩、緩衝物質、可溶化剤、着色剤、マスキング剤および酸化防止剤である。

【0056】

式（I）の化合物の用量は、コントロールの対象となる疾患、患者の年齢および個人的な条件、投与方法に応じて幅広い範囲内で変化し、もちろん、個々の具体的な事例の個別の要件に合わせることになる。成人患者の1日当りの用量は、約0.5mg～約1000mg、特に約1mg～約500mgが成人患者の活性化された免疫系に関連する疾患の治療に考慮される。用量により、1日当りの用量を数回に分けて投与するのが便利である。

20

【0057】

薬学製剤は、式（I）の化合物を約0.5～500mg、好ましくは1～250mg含むのが好都合である。

【0058】

上記の医薬組成物は、活性化された免疫系に関連する障害・疾患の予防および治療に有用である。

【0059】

かかる疾患または疾患類は、移植された臓器、組織または細胞に対する拒絶反応；移植によってもたらされる移植片対宿主病；関節リウマチを含む自己免疫性症候群；全身性エリテマトーデス；抗リン脂質症候群；橋本甲状腺炎；リンパ球性甲状腺炎；多発性硬化症；重症筋無力症；I型糖尿病；ブドウ膜炎；上強膜炎；強膜炎；川崎病；ぶどう膜網膜炎；後部ぶどう膜炎；ベーチェット病関連ブドウ膜炎；ブドウ膜髄膜炎症候群；アレルギー性脳脊髄炎；慢性アレルギー性血管症；リウマチ熱、感染後糸球体腎炎を含む感染後自己免疫疾患；炎症性および過増殖性皮膚疾患；乾癬；乾癬性関節炎；アトピー性皮膚炎；ミオパシー；筋炎；骨髄炎；接触皮膚炎；湿疹性皮膚炎；脂漏性皮膚炎；扁平苔癬；天疱瘡；水疱性類天疱瘡；表皮水疱症；蕁麻疹；血管性浮腫；脈管炎；紅斑；皮膚好酸球増加；アクネ（瘡）；強皮症；円形脱毛症；角結膜炎；春季カタル性結膜炎；角膜炎；ヘルペス性角膜炎；角膜上皮性ジストロフィー；角膜白斑；眼部天疱瘡；モーレン潰瘍；潰瘍性角膜炎；強膜炎；グレーブス眼症；フォークト・小柳・原田症候群；類肉腫症；花粉アレルギー；可逆性閉塞性気道疾患；気管支喘息；アレルギー喘息；内因性喘息；外因性喘息；塵埃喘息；慢性または難治性喘息；遅発性喘息および気道過敏症；気管支炎；子宮内膜症；睾丸炎；胃潰瘍；虚血性腸疾患；炎症性腸疾患；壊死性腸炎；熱傷関連腸病変；脂肪便症；直腸炎；好酸球性胃腸炎；肥満細胞症；クローン病；潰瘍性大腸炎；虚血性疾患および血栓症により惹起された血管損傷；アテローム性動脈硬化症；脂肪心；心筋炎；心筋梗塞；大動脈症候群；ウイルス性疾患による悪液質；血管血栓症；偏頭痛；鼻炎；湿疹；間質性腎炎；IgA誘発腎障害；グッドパスチャー症候群；溶血性尿毒症症候群；糖尿病性腎障害；糸球体硬化；糸球体腎炎；尿細管間質性腎炎；間質性腎炎；多発筋炎；ギラン・バレー症候群；メニエール病；多発性神経炎；脊髄炎；単神経炎；神経根障害；甲状腺機能亢進症；バセドウ病；甲状腺中毒症；真性赤血球系無形成症；再生不良性貧血；低形成貧血；特

30

40

50

発性血小板減少性紫斑病；自己免疫性溶血性貧血；自己免疫性血小板減少症；顆粒球減少；悪性貧血；巨赤芽球性貧血；赤血球形成不全；骨粗しょう症；肺線維症；特発性間質性肺炎；皮膚筋炎；尋常性白斑；尋常性魚鱗癬；光線過敏症；皮膚T細胞リンパ腫；結節性多発性動脈炎；ハンチントン舞蹈病；シデナム舞蹈病；心筋症；心筋炎；強皮症；ウェーゲナー肉芽腫；シェーグレン症候群；脂肪過多；好酸球性筋膜炎；歯肉、歯周靱帯、歯槽骨、セメント質の損傷・病変；若はげまたは老年性脱毛；筋ジストロフィー；膿皮症；セザリイ症候群；下垂体炎；慢性副腎機能不全；アジソン病；保存時に起る臓器の虚血・再灌流損傷；エンドトキシンショック；偽膜性結腸炎；薬物または放射線による結腸炎；虚血性急性腎不全；慢性腎不全；肺癌；リンパ起源の悪性腫瘍；急性または慢性リンパ球性白血病；リンパ腫；乾癬；肺気腫；白内障；鉄沈着症；網膜色素変性；老年性黄斑変性；硝子体癍痕化；角膜アルカリ熱傷；紅斑性皮膚炎；水疱性皮膚炎；セメント皮膚炎；歯肉炎；歯周炎；敗血症；瘰癧；末梢動脈障害；発癌；固形癌腫瘍；癌転移；山酔い；自己免疫肝炎；原発性胆汁性肝硬変；硬化性胆道炎；部分肝切除；急性肝壊死；肝硬変；アルコール肝硬変；肝不全；劇症肝不全；遅発性肝不全；「慢性期急性」肝不全からなる群から選ばれるものである。

10

【0060】

式（I）の化合物で治療または予防される好ましい疾患または疾患類は、移植された腎臓、肝臓、心臓、肺、脾臓などの臓器、角膜、および皮膚に対する拒絶反応；幹細胞移植によりもたらされる移植片対宿主病；関節リウマチを含む自己免疫性症候群、多発性硬化症、クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、乾癬、乾癬性関節炎、橋本甲状腺炎などの甲状腺炎、ぶどう膜網膜炎；鼻炎、結膜炎、皮膚炎などのアトピー性疾患、喘息、I型糖尿病、リウマチ熱および感染後糸球体腎炎を含む感染後自己免疫疾患；固形癌および腫瘍転移からなる群から選ばれる。

20

【0061】

式（I）の化合物で治療または予防される特に好ましい疾患または疾患類は、腎臓、肝臓、心臓および肺から選ばれる移植された臓器の拒絶反応；幹細胞移植によりもたらされる移植片対宿主病；関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、乾癬性関節炎、クローン病、および橋本甲状腺炎から選ばれるを自己免疫性症候群；およびアトピー性皮膚炎からなる群から選ばれる。

【0062】

本発明は、また、一般式（I）の化合物の薬学的活性量を患者に投与することからなる本明細書中に記載した疾患の予防法および処置・治療法にも関する。

30

【0063】

さらにまた、式(I)の化合物は、1種または何種類かの免疫抑制剤と併用して、本明細書中に記載された疾患の予防または処置・治療にも有用である。本発明の好ましい一具体化態様によれば、該免疫抑制剤は、免疫抑制剤、特にコルチコステロイドなどのステロイド類、非ステロイド系抗炎症薬、細胞毒性薬、接着分子阻害剤、サイトカイン、サイトカイン阻害剤、サイトカイン受容体拮抗薬および組み換えサイトカイン受容体からなる群から選ばれる。

【0064】

とくに、式（I）の化合物は、シクロスポリン、ダクリズマブやバシリキシマブなどのモノクローナル抗体、エベロリムス、タクロリムス（FK506）、シロリムス、アザチオプリン、レフルノミド、15-デオキシシスベルグアリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、および5-アミノサリチル酸を含むまたはからなる群から選ばれる1種または数種類の免疫抑制剤と併用するのが好都合である。

40

【0065】

さらに、本発明の更なる目的は、一種またはそれ以上の活性成分をそれ自体既知の方法で不活性賦形剤と混合して式(I)の化合物からなる医薬組成物を製造する方法にある。

【0066】

本発明は、また、本明細書中に記載された疾患の予防または治療のために、医薬組成物の

50

調製に、1種または数種類の免疫抑制剤と任意に併用する式(I)の化合物の使用に関する。

【0067】

本発明は又、式(I)の化合物へ生体内で変換する、式(I)の化合物のプロドラッグにも関連する。それ故、式(I)の化合物へのいかなる参照事項も、適切かつ有効なものとして、式(I)の化合物の該当プロドラッグにも及ぶ。

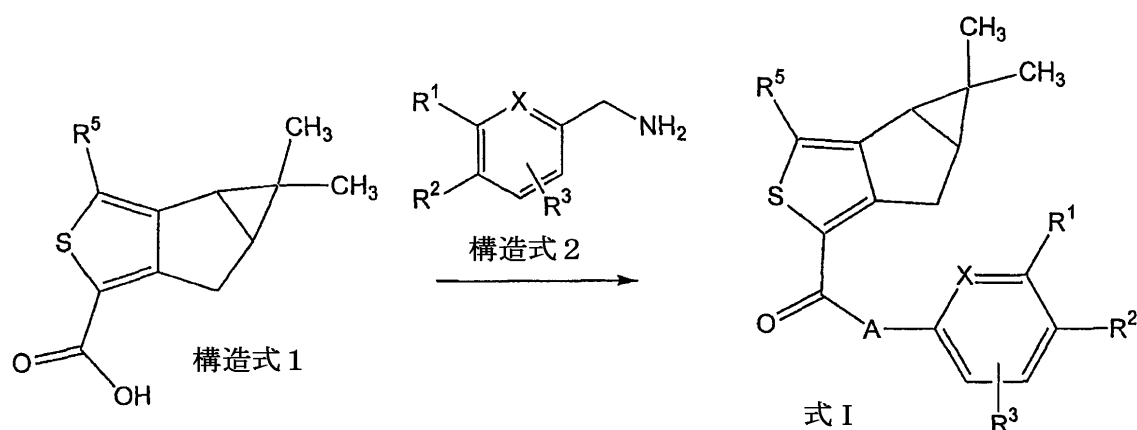
【0068】

式(I)の化合物は、以下に示す方法、実施例に記載の方法または類似の方法によって製造できる。最適反応条件は、使用する特定の反応物質または溶媒によっても変わりうるが、当業者ならば、日常的最適化手法によってかかる条件を決定することができる。

【0069】

本発明の式(I)の化合物は、以下に概要を示した一般的反応経路に従って調製できる。式(I)の化合物へと導く合成上の二三の可能性のみを記述する。

【化9】



A が $\text{-NH-CH}_2\text{-}$ を表す場合、式(I)の化合物は、構造式1の化合物を構造式2の化合物と、例えばTHF、ジオキサン、DMF、DCM、アセトニトリル等の溶媒中、EDC、DCC、HOBt、BOP、PyBOP、BOP-Clなどの活性化剤の存在下に反応させることによって調製できる。残基 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ にある官能基の性質によっては、これらの官能基が一時的な保護を必要とするかもしれない。適当な保護基は、当業者に知られたものであり、例えばアルコールを保護するベンジルまたはトリアルキルシリル基、ジオールを保護するケタールなどが含まれる。これらの保護基は、標準的な手法に従って用いることができる(例えば、T. W. Greene, P. G. M. Wuts, 有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis), 第3版, Wiley New York, 1991; P. J. Kocienski, 保護基(Protecting Groups), Thieme Stuttgart, 1994)。あるいは、構造式1の化合物を構造式2の化合物の適当な前駆体と反応させる後工程で所望の残基 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ を導入してもよい。構造式2の化合物は、市販品から入手可能であり、あるいは当業者に既知の方法に従って調製される。

【0070】

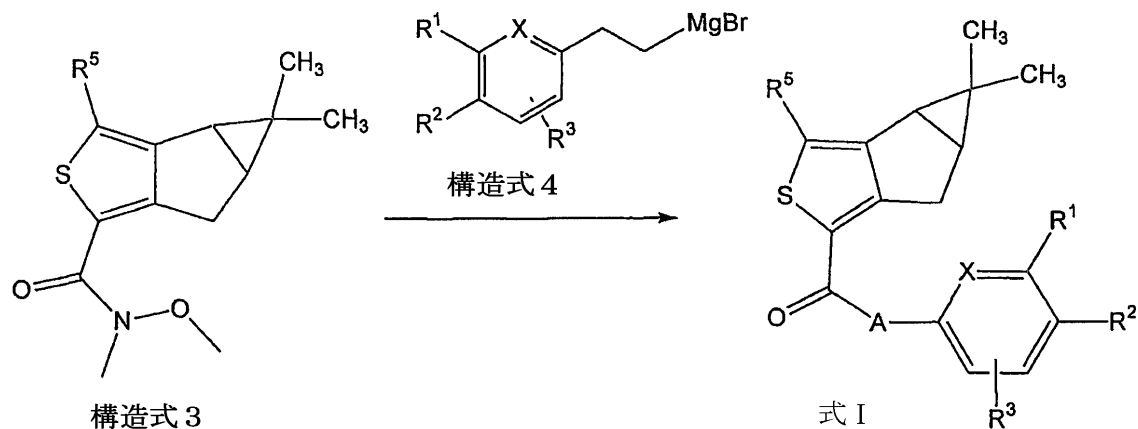
A が $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ を表す場合、式(I)の化合物は、構造式3の化合物を構造式4の化合物と、グリニャール条件下、好ましくは室温以下の温度で反応させることによって調製できる。構造式4のグリニャール試薬は、標準的な手法に従って調製される。上記のように、残基 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ にある官能基は、一時的な保護を必要とするかもしれない、あるいはグリニャール反応の後に続く追加の工程で導入してもよい。構造式3のレブアミドは、構造式1の化合物をN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩と、EDC、DCCなどのカップリング試薬の存在下で処理することによって調製できる(M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, 最新有機合成におけるN-メトキシN-メチルアミド類(ワインレブアミド類))(

N-Methoxy N-methyl amides (Weinreb amides) in modern organic synthesis, Journal fuer Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung 339 (1997), 517-524; J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, ワインレブアミドの増大しつつある合成的有用性 (The growing synthetic utility of Weinreb's amide), Journal fuer Praktische Chemie (Weinheim, Germany) 342 (2000) 340-347; V. K. Khlestkin, D. G. Mazhukin, 有機化学におけるN, O-ジアルキルヒドロキシルアミン類の応用の最近の進歩 (Recent advances in the application of in organic chemistry), Current Organic Chemistry 7 (2003), 967-993)。

【0071】

【化10】

10



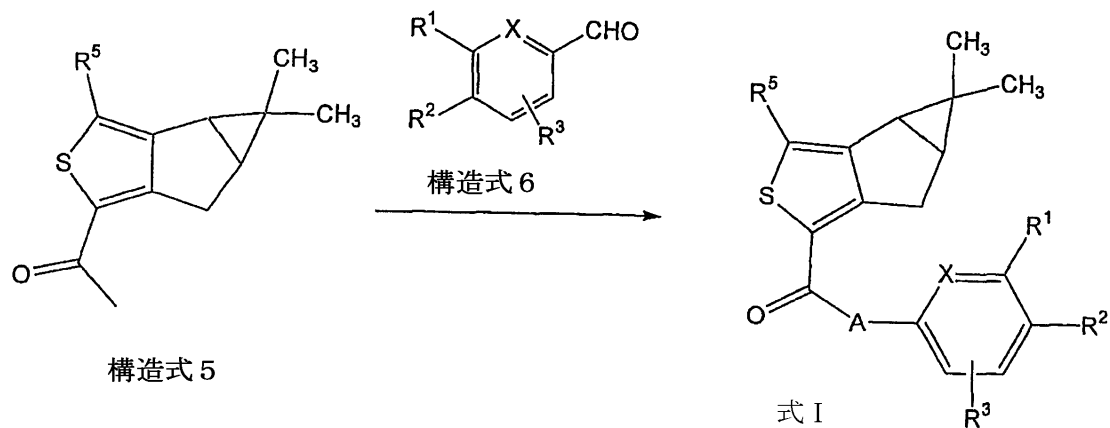
20

Aが-CH=CH-を表す場合、式(I)の化合物は、構造式5の化合物を構造式6の化合物と反応させることによって調製できる。Aが-CH₂-CH₂-を表す式(I)の化合物もAが-CH=CH-を表す式(I)の化合物を水素と、Pd/C、Pt/C、PtO₂などの触媒の存在下、エタノール、メタノール、THFなどの溶媒中で反応させることによって調製することができる。

【0072】

【化11】

30



40

【0073】

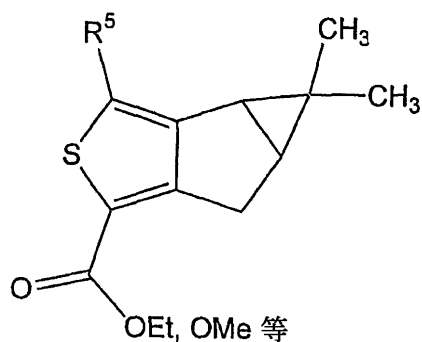
構造式5の化合物は、構造式1の化合物をMeLiと、THF、ジオキサン、およびジエチルエーテルなどの溶媒中、室温以下の温度で処理することによって調製できる。

【0074】

50

構造式 1 の化合物は、構造式 7 の化合物を NaOH 水溶液、 LiOH 水溶液、 KOH 水溶液などの塩基性水溶液または HCl 水溶液などの酸、 TFA 等と、水、エタノール、メタノール、 THF など、またはその混合物の溶媒中で、反応させることによって調製できる。

【化 1 2】



構造式 7

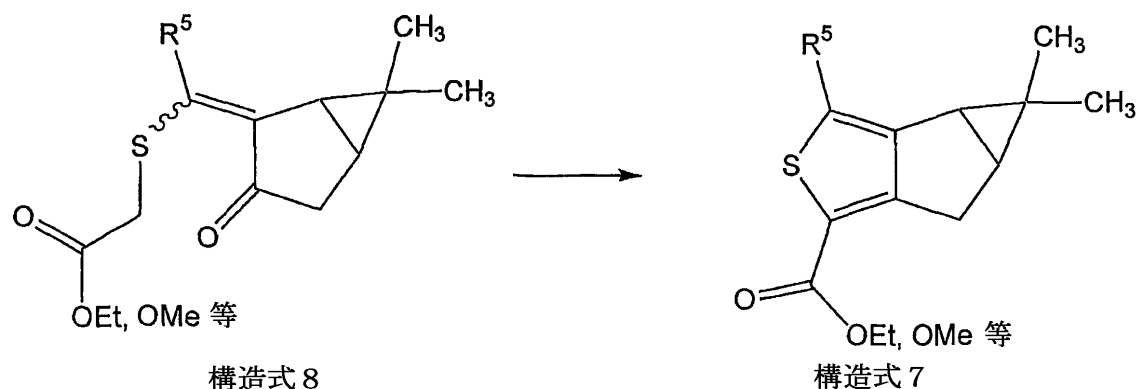
10

【0075】

構造式 7 の化合物は、構造式 8 の化合物を NaOMe 、 NaOEt 、 KO -第三級- Bu 、 DBU などの非水性塩基と、メタノール、エタノール、 THF 、 DMF など、またはその混合物などの溶媒中、好ましくは高昇温度で反応させることによって調製できる。

20

【化 1 3】

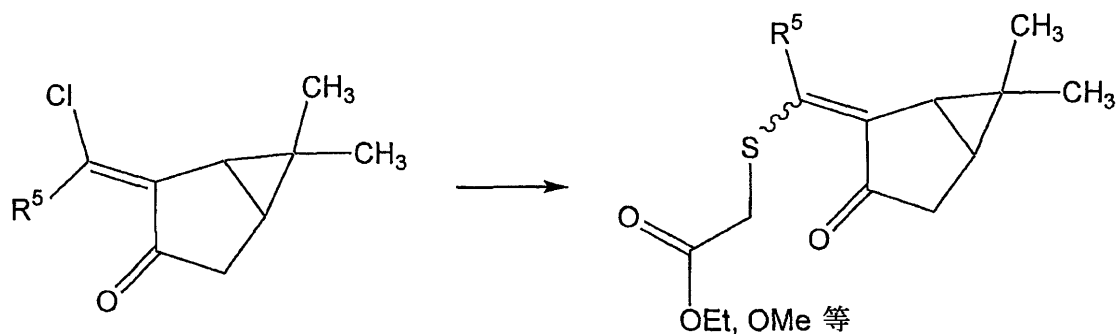


30

【0076】

式 8 の化合物は、構造式 9 の化合物を 2-メルカプト酢酸エステルと、 THF 、ジオキサン、 DMF 、またはこれらの混合物中 NaH などの塩基の存在下で、処理することによって調製できる。

【化 1 4】



構造式 9

構造式 8

10

【0077】

構造式 9 のラセミ体は、(+)-3-カレンから出発し、文献(W. Cocker, D. H. Grayson, *Tetrahedron Lett.* 51 (1969), 4451-4452; S. Lochynski; B. Jarosz, M. Walkowicz, K. Piatkowski, *J. Prakt. Chem. (Leipzig)* 330(1988), 284-288; M. Walkowicz, H. Kuczyński, C. Walkowicz, *Roczniki Chemii Ann. Soc. Chim. Polonorum* 41 (1967), 927-937; H. Kuczyński, M. Walkowicz, C. Walkowicz, K. Nowak, I. Z. Siemion, *Roczniki Chemii Ann. Soc. Chim. Polonorum*, 38 (1964), 1625-1633; A.V. Pol, V. G. Naik, H. R. Sonawane, *Ind. J. Chem. Sect. B*, 19 (1980) 603-604; S. A. Popov, A. Yu. Denisov, Yu. V. Gatilov, I. Yu. Bagryanskaya and A. V. Tkachev, *Tetrahedron Asymmetry* 5 (1994), 479-489; S. A. Popov, A. V. Tkachev; *Synthetic Commun.* 31 (2001), 233-243)に記載された方法で調製できる。以下に 具体的に例示する。

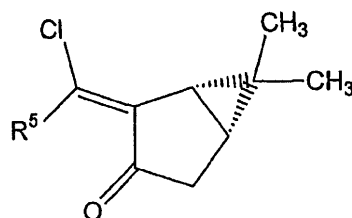
20

【0078】

式(I I)の化合物は、市販品から入手できる(+)-3-カレンから出発し、文献(例えば. S. A. Popov, A. Yu. Denisov, Yu. V. Gatilov, I. Yu. Bagryanskaya and A. V. Tkachev, *Tetrahedron Asymmetry* 5 (1994), 479-489; S. A. Popov, A. V. Tkachev; *Synthetic Commun.* 31 (2001), 233-243)に記載された方法で調製できる構造式 9 の純粋な(1 S, 5 R)-立体異性体(2-[1-クロロ-エチリデン]-6,6-ジメチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オンの(1 S, 5 R)-異性体、構造式 10)から出発して調製できる。

30

【化 1 5】



構造式 10

40

【0079】

式(III)の化合物は、式(I)の化合物またはその前駆体の一つ(例えば、構造式 9)のラセミ体混合物を、それ自体当業者に既知の方法、好ましくはクロマトグラフィーまたは結晶化によって、純粋なエナンチオマーに分離することにより得ることができる。

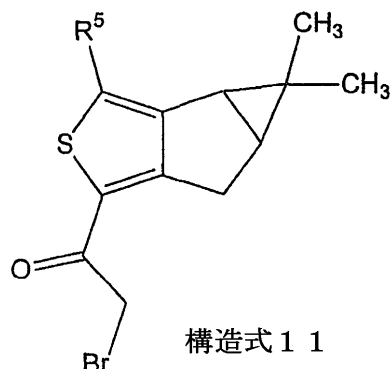
【0080】

A が -CH₂-O- または -CH₂-NH- を表す式(I)の化合物は、構造式 11 の化合物を構

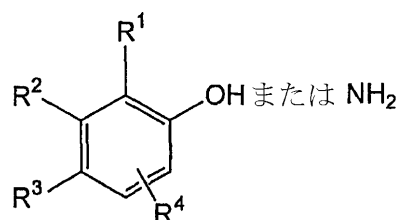
50

造式 12 の化合物と、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、K-第三級ブトキシ、 $NaOH$ 、 NaH 、トリエチルアミン、 $DIPEA$ などの塩基の存在下または非存在下、アセトン、 DMF 、 THF 、ジオキサンなど、またはこれらの混合物などの溶媒中で反応させることによって調製できる。構造式 11 の化合物は、構造式 5 の化合物をフェニルトリメチルアンモニウムブロマイドジブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウム-トリブロミド、トリフェニルフォスフィンジブロミドなどの臭素化剤と、 DCM 、クロロホルム、 THF 、ジエチルエーテル、メタノール、エタノールなどおよびそれらの混合物などの溶媒中で反応させることによって調製できる。

【化 16】



構造式 11



構造式 12

【0081】

R^5 がエチル基を表す構造式 1 の化合物もまた、 R^5 が水素を表す構造式 1 の化合物から、後者の化合物を $n-BuLi$ 、第三級 $BuLi$ 、 LDA などの過剰の強塩基と、 THF 、ジエチルエーテル等の溶媒中で反応させ、その後適当なアルキル化剤(例えば、ヨウ化エチル)で反応させて調製できる。 R^5 が水素を表す構造式 1 の化合物は、 R^5 が水素を表す構造式 9 の化合物から上に引用した文献と同様に調製できる。

【0082】

実施例:

次に本発明の実施例を説明するがこれらの範囲に限定されない。

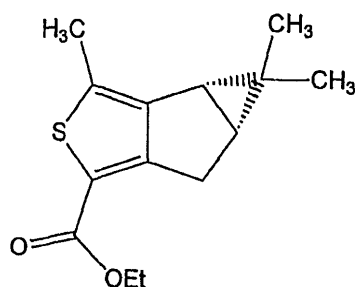
温度はすべて $^{\circ}C$ で表す。化合物は、 $^1H-NMR(300MHz)$ または $^{13}C-NMR(75MHz)$ (バリアン オックスフォード;化学シフトは用いた溶媒に対して ppm で示される;多重度: s =一重線、 d =二重線、 t =三重線; p =五重線、 hex =六重線、 $hept$ =七重線、 m =多重線、 br =広幅、結合定数は Hz で示される)により; $LC-MS(HP1100$ バイナリ-ポンプと DAD をもつフィニガン・ナビゲータ (Finnigan Navigator)、カラム: $4.6 \times 50 mm$ 、ゾルボックス (Zorbax) $SB-AQ$ 、 $5 m$ 、 $120 A$ 、グラディエント: $5-95\%$ のアセトニトリル水溶液、 1 分、 0.04% のトリフルオロ酢酸、流速: $4.5 ml/分$)により、 t_R は分で示す; TLC (メルク社 (Merck) 製の TLC -プレート、シリカゲル $60 F_{254}$)により;あるいは融点により特徴付けられる。化合物は、分取 $HPLC$ (カラム: X -テラ $RP18$ 、 $50 \times 19 mm$ 、 $5 \mu m$ 、グラディエント: 0.5% の蟻酸を含有する $10-95\%$ のアセトニトリル水溶液)により、あるいは $MPLC$ (Labomatic $MD-80-100$ ポンプ、Linear $UVIS-201$ 検出器、カラム: $350 \times 18 mm$ 、Labogel- $RP-18-5s-100$ 、グラディエント: 10% メタノール水溶液から 100% メタノール)により精製される。

【0083】

略語 (明細書中に用いられているものと同じ)

$abs.$ 無水の、純粋な

aq.	水の、水成の、水性の、水を含む	
atm	大気中	
BOC-無水	ジ-第三級ブチルジカーボネート(二炭酸ジ-第三級ブチル)	
BOP	(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリス-(ジメチルアミノ)- ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート	
BOP-Cl	ビス-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスフィン酸 クロリド	
BSA	ウシ血清アルブミン	
Bu	ブチル	
CC	カラム クロマトグラフィー	
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ-7-セン	10
DCC	ジシクロヘキシル カルボジイミド	
DCM	ジクロロメタン	
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EA	酢酸エチル	
EDC	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチル-カルボジイミド	
Et	エチル	
h	時間	
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	20
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
Me	メチル	
min	分	
MPLC	中圧液体クロマトグラフィー	
prep.	分取	
PyBOP	ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノ-ホスホニ ウム-ヘキサフルオロ-ホスフェート	
TBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,2,3,3-テトラメチル ニウムテトラフルオロボレート	30
ウロ		
TBME	第三級-ブチルメチルエーテル	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
rt	室温	
sat.	飽和の	
SLP	スフィンゴシン-1-リン酸	
t _R	保持時間	
【0084】		
(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロ プロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステル(構造式7の化合物の実施例)		40
【化17】		



a) NaH (7.0 g、鉍油中に60%分散、175 mmol)をペンタン (100 mL)で洗浄してから、THF (400 mL)中に懸濁させる。この懸濁液を0℃に冷却し、エチル2-メルカプトアセテート (12.62 g、105 mmol)のTHF (50 mL)溶液を20分間にわたって添加する。反応温度を5-10℃に維持する。添加が完了したら、冷却を取り除き、攪拌を30分間続ける。(1S, 5R)-2-(1-クロロ-(E)-エチリデン)-6,6-ジメチル-ビスクロ[3.1.0]ヘキサ-3-ノン (S. A. Popov, A. Yu. Denisov, Yu. V. Gatilov, I. Yu. Bagryanskaya and A. V. Tkachev, Tetrahedron Asymmetry 5 (1994), 479-489; S. A. Popov, A. V. Tkachev; Synthetic Commun. 31 (2001), 233-243)(12.93 g、70 mmol)のTHF (50 mL)溶液を懸濁液に加え、得られた混合物を1.5時間室温で攪拌する。この混合物をろ過し、濾液を約100 mLに濃縮し、1MのNaOH水溶液 (100 mL)で希釈しDCM (150 mL)で2回抽出する。抽出物をNa₂SO₄上で乾燥、蒸発させ、{1-[(1S, 5R)-6,6-ジメチル-3-オキソ-ビスクロ[3.1.0]ヘキシリデン]-エチルスルファニル}-酢酸エチルエステル(18.2 g)の粗E/Z混合物の褐色油を得る。

LC-MS: $t_R = 1.00 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 269.13$ 。 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 4.22 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$ 、2H 両方 異性体)、3.67 (d、 $J = 15.8 \text{ Hz}$ 、1H 主成分 異性体)、3.63 (d、 $J = 15.8 \text{ Hz}$ 、1H マイナー成分 異性体)、3.58 (d、 $J = 15.8 \text{ Hz}$ 、1H 主成分 異性体)、3.54 (d、 $J = 15.8 \text{ Hz}$ 、1H、マイナー成分 異性体)、2.67 (dd、 $J = 6.4$ 、19.4 Hz、1H マイナー成分 異性体)、2.60 (dd、 $J = 7.0$ 、19.4 Hz、1H 主成分 異性体)、2.58 (s、3H マイナー成分 異性体)、2.52 (s、3H 主成分 異性体)、2.36-2.32 (m、1H 主成分 異性体)、2.30-2.26 (m、1H 主成分 異性体、1H マイナー成分 異性体)、2.18 (d、 $J = 7.0 \text{ Hz}$ 、1H マイナー成分 異性体)、2.00 (d、 $J = 7.0 \text{ Hz}$ 、1H 主成分 異性体)、1.95 (d、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、1H マイナー成分 異性体)、1.30 (t、 $J = 7.0 \text{ Hz}$ 、3H 主成分 異性体)、1.28 (t、 $J = 7.0 \text{ Hz}$ 、3H マイナー成分 異性体)、1.18 (s、3H 主成分 異性体)、1.15 (s、3H マイナー成分 異性体)、0.89 (s、3H マイナー成分 異性体)、0.85 (s、3H 主成分 異性体)。

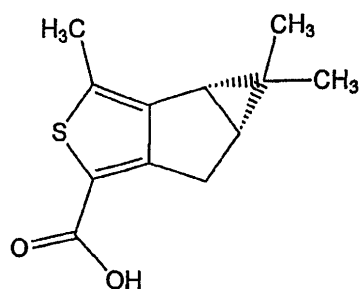
【0085】

b) Na (1.70 g、74.8 mmol)の無水エタノール (75 mL)溶液を60℃に加熱し、粗{1-[(1S, 5R)-6,6-ジメチル-3-オキソ-ビスクロ[3.1.0]-(2Z)-ヘキシリデン]-エチルスルファニル}-酢酸エチルエステル(18.2 g、68.0 mmol)の無水エタノール (200 mL)溶液で処理する。この混合物を75℃で20分間攪拌し、次に室温にまで冷却し、0.5 MのNaOH水溶液 (500 mL)で希釈し、DCM(450 + 200 mL)で抽出する。一緒にした抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で溶媒を除去する。粗(1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステル(10.5 g)の黄色油を87%の純度で得る (LC-MS、UV 280 nm)。LC-MS: $t_R = 1.11 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 251.14$; $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 4.26 (q、 $J = 7.0 \text{ Hz}$ 、2H)、2.95 (dp、 $J_d = 18.8 \text{ Hz}$ 、 $J_p = 3.5 \text{ Hz}$ 、1H)、2.79 (d、 $J = 19.3$ 、1H)、2.37 (s、3H)、1.89-1.84 (m、2H)、1.34 (t、 $J = 7.0 \text{ Hz}$ 、3H)、1.12 (s、3H)、0.72 (s、3H)。

【0086】

(1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(構造式1の化合物の実施例)

【化 18】



10

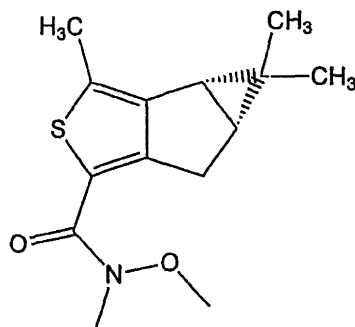
粗(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸エチルエステル(10.3 g、41.2 mmol)のエタノール(200 mL)溶液に、2NのLiOH水溶液(300 mL)を添加する。得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、室温にまで冷却し、水(250 mL)で希釈する。この水溶液をDCM(125 mL)で3回抽出し、次にクエン酸を加えてpH 3の酸性にする。この酸性にした溶液をDCM(2×250 mL)で2回抽出する。この第2の抽出物を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥、ろ過、蒸発し、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(7.0 g)の黄色固体を得る。LC-MS: t_R = 0.95 min、[M+1]⁺ = 223.00。¹H NMR (CDCl₃): δ 3.04-2.92 (m, 1H)、2.83 (d, J = 19.3 Hz, 1H)、2.39 (s, 3H)、1.91-1.87 (m, 2H)、1.13 (s, 3H)、0.73 (s, 3H)。

20

【0087】

(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド(構造式3の化合物の実施例)

【化 19】



30

N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(158 mg、1.62 mmol)と(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(300 mg、1.35 mmol)のDCM(30 mL)およびアセトニトリル(10 mL)混合物をジイソプロピルエチルアミン(209 mg、1.62 mmol)で処理する。得られた透明な溶液にEDC·HCl(311 mg、1.62 mmol)を加え、この混合物を室温で18時間攪拌した後、DCM(50 mL)で希釈し、1NのHCl水(2×50 mL)と1NのNaOH水(50 mL)で洗浄する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥、蒸発させる。粗生成物を分取HPLC(Phenomenex AQUA 30×75 mm、0.5%の蟻酸を含有する20-95%のアセトニトリル水溶液のグラディエント)で精製して、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド

40

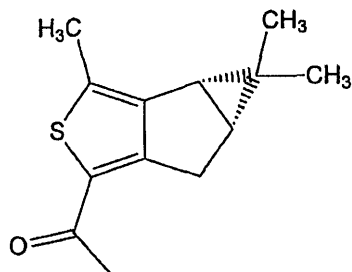
50

(200 mg)の淡黄色の固体を得る。LC-MS: $t_R = 1.02 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 266.04$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.75 (s, 3H)、3.29 (s, 3H)、3.12-3.01 (m, 1H)、2.93 (d, $J = 19.0 \text{ Hz}$, 1H)、2.38 (s, 3H)、1.90-1.82 (m, 2H)、1.12 (s, 3H)、0.71 (s, 3H)。

【0088】

(1aS, 5aR)-1-(1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン(構造式5の化合物の実施例)

【化20】



10

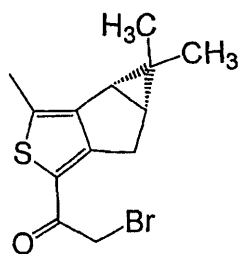
(1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(220 mg, 1.00 mmol)のジエチルエーテル(10 mL)溶液に、MeLi (1.6 M, 1.4 mL, 2.10 mmol)のジエチルエーテル溶液を、反応混合物が穏やかに還流するような速度で添加する。添加が完了したら、室温で30分間撹拌を続ける。 NH_4Cl の飽和水溶液(3 mL)を加えて反応を停止させる。有機層を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を蒸発させて標題化合物(165 mg)の淡黄色油を得る。LC-MS: $t_R = 1.03 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 221.20$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.00 (ddd, $J = 1.8, 4.7, 18.8 \text{ Hz}$, 1H)、2.80 (d, $J = 18.8 \text{ Hz}$, 1H)、2.38 (s, 6H)、1.93-1.90 (m, 2H)、1.14 (s, 3H)、0.74 (s, 3H)。

20

【0089】

2-ブromo-1-((1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン

【化21】



30

(1aS, 5aR)-1-(1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン (1.0 g, 4.5 mmol)のTHF (50 mL)溶液に、フェニルトリメチルアンモニウムブロマイドジブロミド(2.05 g, 5.4 mmol)を0℃で添加する。この混合物を室温で3時間撹拌、ろ過し、濾液の溶媒を蒸発させた。粗生成物を分取HPLC(Grom-Sil 120 ODS-4-HE, 30×75 mm, 10 μm , 0.5%の HCOOH を含有する20%~95%のアセトニトリル水溶液)で精製し、標題化合物(800 mg)の無色油を得る; MS: $t_R = 1.07 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 299.11$, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.20-4.10 (m, 2H)、3.04 (dd, $J = 5.3, 18.8 \text{ Hz}$, 1H)、2.86 (d, $J = 18.8 \text{ Hz}$, 1H)、2.40 (s, 3H)、1.98-1.90 (m, 2H)、1.13 (s, 3H)、0.73 (s, 3H)。

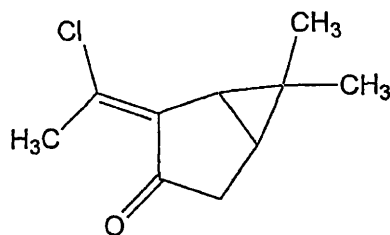
40

【0090】

50

rac-(1S,5R)-2-[1-クロロ-(E)-エチリデン]-6,6-ジメチル-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン(構造式9の化合物の実施例)

【化22】



rac

10

a) (+)-3-カレン(82 g、0.6 mol)とCaCO₃ (80 g、0.8 mol)の水(300 mL)およびジオキサン(600 mL)の懸濁液に、N-ブロモスクシンイミド(142 g、0.8 mol)を加える。この混合物を室温で1時間攪拌し、水(1500 mL)で希釈し、ジエチルエーテル(500 mL)で抽出する。有機抽出物を水(3×1000 mL)と5%のNa₂S₂O₃水(2×500 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させる。減圧下で溶媒を除去し、ヘキサン/EAが4:1で溶離するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製し、ヴェージュ色の固体の(1S,3R,4R,6R)-4-ブロモ-3,7,7-トリメチル-ビスクロ[4.1.0]ヘプタン-3-オール(48.3 g)を得る。¹H NMR(CDCl₃): δ 4.05 (dd、J = 7.6、10.6 Hz、1H)、2.48-2.36 (m、2H)、2.20 (dd、J = 10.0、14.7 Hz、1H)、1.42-1.38 (m、1H)、1.36 (s、3H)、1.02 (s、3H)、0.98 (s、3H)、0.90-0.80 (m、1H)、0.72-0.66 (m、1H)。

20

【0091】

b) (1S,3R,4R,6R)-4-ブロモ-3,7,7-トリメチル-ビスクロ[4.1.0]ヘプタン-3-オール(58.0 g、0.25 mol)の水(120 mL)とジオキサン(1600 mL)の溶液に、Ag₂O(156.4 g、0.675 mol)を添加する。得られた懸濁液を室温で18時間攪拌した後セライトで濾過する。濾液を減圧下で蒸発させる。残った固形物をジエチルエーテル(650 mL)に溶解させ、水(2×1000 mL)で洗浄する。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去し1-((1S,3S,5R)-6,6-ジメチル-ビスクロ[3.1.0]-3-ヘキシル)-エタノン(36.6 g)の淡黄色油を得る。¹H NMR(CDCl₃): δ 2.83-2.70 (m、1H)、2.14-2.03 (m、5H)、1.82 (dd、J = 10.0、14.1 Hz、2H)、1.16-1.13 (m、2H)、0.95 (s、6H)。

30

【0092】

c) 1-((1S,3S,5R)-6,6-ジメチル-ビスクロ[3.1.0]-3-ヘキシル)-エタノン(36.5 g、0.24 mol)のDCM(700 mL)溶液に、70%のm-クロロ過安息香酸(77 g、0.312 mol)を少量ずつ添加する。この反応混合物を室温で36時間攪拌した後、0.2 NのNaOH水溶液(1000 mL)で洗浄する。洗浄した溶液をDCM(2×300 mL)で逆抽出する。合わせた有機抽出液をMgSO₄上で乾燥させ、真空中で溶媒を除去し、酢酸(1S,3S,5R)-6,6-ジメチル-ビスクロ[3.1.0]-3-ヘキシルエステル(37.8 g)の淡黄色油を得る。¹H NMR(CDCl₃): δ 4.94 (hept、J = 3.5 Hz、1H)、2.02-1.93 (m、5H)、1.87-1.78 (m、2H)、1.22-1.15 (m、2H)、0.95 (s、3H)、0.83 (s、3H)。

40

【0093】

d) 酢酸(1S,3S,5R)-6,6-ジメチル-ビスクロ[3.1.0]-3-ヘキシルエステル(37.85 g、225 mmol)のエタノール(700 mL)溶液を、2 NのLiOH水

50

(700 mL)で処理する。この混合物を室温で1時間攪拌し、水(600 mL)で希釈し、EA(2×150 mL)で抽出する。合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、蒸発させて、(1S,3S,5R)-6,6-ジメチル-ビスクロ[3.1.0]-3-ヘキサオール(23.9 g)の淡黄色油を得る。¹H NMR (CDCl₃): δ 4.23 (hept, J = 2.9 Hz、1H)、1.87-1.70 (m、4H)、1.23-1.20 (m、2H)、0.96 (s、3H)、0.81 (s、3H)。

【0094】

e) ピリジン(80 mL)とDCM(720 mL)の混合物に、CrO₃(50 g、0.5 mol)を加える。この混合物を(1S,3S,5R)-6,6-ジメチル-ビスクロ[3.1.0]-3-ヘキサノール(11.5 g、0.08 mol)を添加する前に5分間攪拌する。室温で2.5時間攪拌を続ける。この混合物を油状残留物からデカントし、DCM(100 mL)で希釈し、2NのHCl水(3×80 mL)で、続いてNaHCO₃飽和水溶液(80 mL)で洗浄する。分離した有機相をNaSO₄上で乾燥させ、真空中で溶媒を除去し、(1S,5R)-6,6-ジメチル-ビスクロ[3.1.0]-3-ヘキサノンの淡黄色油を得る。¹H NMR (CDCl₃): δ 2.58-2.46 (m、2H)、2.19-2.11 (m、2H)、1.34-1.26 (m、2H)、1.09 (s、3H)、0.87 (s、3H)。

【0095】

f) NaH(873 mg 鋇油中に55%分散、20 mmol、使用前にジオキサンで洗浄)のジオキサン(15 mL)懸濁液に、酢酸メチル(2.22 g、30 mmol)を添加する。この懸濁液を室温で5分間攪拌し、(1S,5R)-6,6-ジメチル-ビスクロ[3.1.0]-3-ヘキサノン(1.24 g、10 mmol)のジオキサン(5 mL)溶液を添加する。反応混合物を65℃で一晩攪拌する。この混合物を10%の冷クエン酸水溶液(75 mL)に注ぎ、DCM(3×75 mL)で抽出する。この有機抽出物水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させて、粗ラセミ体の(1R,2R,5R)-2-アセチル-6,6-ジメチル-ビスクロ[3.1.0]-3-ヘキサノン(2.45 g、ジオキサン含有)を暗黄色の液体として得る。¹H NMR (CDCl₃): δ 2.61 (dd、J = 7.3、19.6 Hz、1H)、2.34-2.20 (m、1H)、2.01 (s、3H)、1.72 (d、J = 8.2 Hz、1H)、1.40-1.20 (m、2H)、1.09 (s、3H)、0.81 (s、3H)。

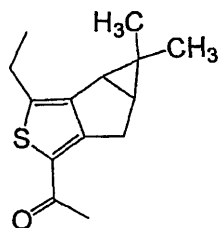
【0096】

g) 上記黄色液(1.66 g、10 mmol)、トリフェニルホスフィン(4.53 g、17 mmol)、CCl₄(5 mL)をクロロホルム(15 mL)中に含む混合液を、65℃で1時間加熱する。この混合物を濃縮し、残った残留物をペンタンと一緒に攪拌する。ペンタンをデカントし、残った残留物をもう一度ペンタンで処理する。ペンタン留分と一緒に合わせ、濃縮してrac-(1S,5R)-2-[1-クロロ-(E)-エチリデン]-6,6-ジメチル-ビスクロ[3.1.0]-3-ヘキサノン(1.9 g)の褐色油を残す。この物質を更に精製することなく次のステップに用いる。LC-MS: t_R = 1.02 min。

【0097】

rac-1-((1aS,5aR)-2-エチル-1,1-ジメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン

【化23】



a) (1S,5R)-6,6-ジメチル-ビスクロ[3.1.0]-3-ヘキサノン(2.0 g、16.1 mmol、上記ステップf)のTHF(20 mL)溶液を第三級ブトキシドカリウム(

1.99 g、17.7 mmol)で処理する。プロピオン酸エチル(18.5 mL、161 mmol)を添加する前に、この暗褐色の溶液を室温で30分間攪拌する。室温で1時間攪拌を続ける。この混合物を10%のクエン酸水溶液で希釈し、ジエチルエーテルで抽出する。有機抽出物を塩水で洗浄し、NaSO₄上で乾燥させ、溶媒を除去すると、rac-(1S,5R)-6,6-ジメチル-2-プロピオニル-ビスクロ[3.1.0]-3-ヘキサノン(2.35 g)の褐色油を残す。LC-MS: t_R = 0.99 min、[M+1]⁺ = 181.29、¹H NMR (CDCl₃): δ 2.64 (dd、J = 7.6、20.0 Hz、1H)、2.36-2.22 (m、3H)、1.75 (d、J = 7.6 Hz、1H)、1.30-1.22 (m、1H)、1.18 (t、J = 7.6 Hz、3H)、1.10 (s、3H)、0.82 (s、3H)。

10

【0098】

b) rac-(1S,5R)-6,6-ジメチル-2-プロピオニル-ビスクロ[3.1.0]-3-ヘキサノン(14.37 g、80 mmol)のクロロホルム(145 mL)とCCl₄(53 mL)溶液に、トリフェニルフォスフィン(41.8 g、160 mmol)を添加する。得られた溶液を、2回目のトリフェニルフォスフィン(4.2 g、16 mmol)を添加する前に、60℃で75分間攪拌する。60℃で30分間攪拌を続ける。溶媒を蒸発させ、残留物をペンタン中に懸濁させる。このペンタン溶液を褐色の油状残留物からデカントする。残留物をもう一度ペンタンで処理する。合わせたペンタン留分を注意深く蒸発させて、粗(1R,5S)-2-[1-クロロ-プロピリデン]-6,6-ジメチル-ビスクロ[3.1.0]-3-ヘキサノン(11.0 g)の黄色油を残す。

20

【0099】

c) (1R,5S)-2-[1-クロロ-プロピリデン]-6,6-ジメチル-ビスクロ[3.1.0]-3-ヘキサノン(11.0 g、55.4 mmol)のTHF(40 mL)溶液に、Na(3.9 g、170 mmol)をエタノール(95 mL)に溶解させて新しく調製した溶液にエチル-2-メルカプトアセテート(9.6 mL、87.2 mmol)を溶解する溶液を30℃で添加する。この反応混合物を30℃で2時間攪拌した後、EAで希釈し、1NのNaOH水溶液と塩水で洗浄する。この有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で溶媒を除去する。得られた褐色油(9.66 g)をエタノール(365 mL)中に溶かし、1NのLiOH水溶液(365 mL)で希釈する。有機溶媒を真空中で除去する前に、この混合物を1時間還流する。固体物質を濾取し、濾液をジエチルエーテルで2回抽出する。有機層を1NのLiOH水溶液と塩水で逆抽出する。含水抽出液をHCl水(37%)で酸性にする。形成した沈殿物を集め、水で、その後ヘキサンで洗い、高真空下で乾燥させて、rac-(1aS,5aR)-2-エチル-1,1-ジメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(3.6 g)のベージュ色の結晶を得る。ヘキサンで洗浄して、第2の収穫物(2.37 g)を溶媒の蒸発後に得る; LC-MS: t_R = 0.99 min、[M+1]⁺ = 237.24、¹H NMR (CDCl₃): δ 3.00 (dd、J = 5.9、19.3 Hz、1H)、2.84-2.70 (m、3H)、1.92-1.86 (m、2H)、1.28 (t、J = 7.0 Hz、3H)、1.12 (s、3H)、0.70 (s、3H)。

30

【0100】

d) rac-(1aS,5aR)-2-エチル-1,1-ジメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(5.9 g、25.0 mmol)のジエチルエーテル(420 mL)溶液に、MeLi(30 mL、ジエチルエーテル1.6 M溶液)を室温で加える。この混合物を、MeLi(6 mL)の別の部分を添加する前に、室温で30分間攪拌する。室温で1時間攪拌を続ける。この混合物を氷/水に注ぎ、有機層を分離し、1NのNaOH水と塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過する。溶媒を真空中で除去し、ヘキサン:EAが9:1で溶離するシリカゲルのクロマトグラフィーで粗生成物を精製し、rac-1-((1aS,5aR)-2-エチル-1,1-ジメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン(3.7 g)の淡黄色油を得る; LC-MS: t_R = 1.07 min、[M+1]⁺ = 235.3

40

50

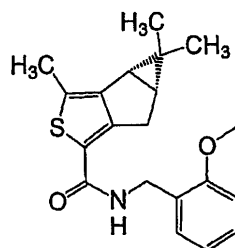
1、 ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.98 (dd、 $J = 5.9$ 、 18.8 Hz、1H)、2.83-2.70 (m、3H)、2.40 (s、3H)、1.94-1.87 (m、2H)、1.27 (t、 $J = 7.6$ Hz、3H)、1.12 (s、3H)、0.71 (s、3H)。

【実施例】

【0101】

実施例 1

【化24】



10

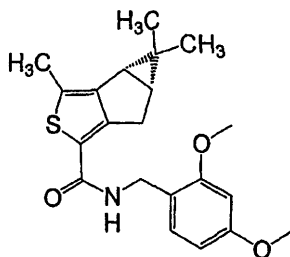
(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(構造式1の化合物)(4.0 mg、0.018 mmol)、TBTU (7.1 mg、0.022 mmol)およびエチル-ジイソプロピルアミン (8.4 mg、0.065 mmol)のDMF (0.5 mL)の溶液に、2-メトキシベンジルアミン(3.3 mg、0.022 mmol)のDMF (0.2 mL)溶液を添加する。この混合物を室温で1時間放置したのち、これを分取HPLC (Water Xterra Prep。RpC18、 19×5 mm、 $5 \mu\text{m}$ 粒径、グラディエント:0.5%の飽和水酸化アンモニウム含有20~95%のアセトリル水溶液)によって精製する。このものは、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 2-メトキシベンジルアミド (4.8 mg)の無色凍結乾燥物を与える。LC-MS: $t_R = 1.08$ min、 $[M+1]^+ = 342.12$ 。

20

【0102】

実施例 2

【化25】



30

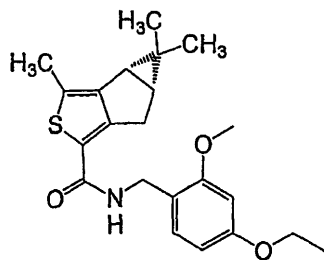
(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(構造式1の化合物) (4.4 mg、0.020 mmol)と2,4-ジメトキシベンジルアミン(4.0 mg、0.024 mmol)から出発し、実施例1に記載した方法で、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 2,4-ジメトキシベンジルアミド (4.9 mg)を無色凍結乾燥物として得る。LC-MS: $t_R = 1.08$ min、 $[M+1]^+ = 372.18$ 。

40

【0103】

実施例 3

【化 2 6】



10

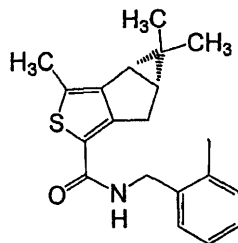
(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(構造式1の化合物)(12.2 mg、0.055 mmol)と4-エトキシ-2-メトキシ-ベンジルアミン塩酸塩(12.0 mg、0.055 mmol)から出発し、実施例1に記載した方法で、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-エトキシ-2-メトキシ-ベンジルアミド(13.3 mg)の無色凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 1.10 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 386.15$ 。

【0104】

実施例 4

【化 2 7】

20



(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(構造式1の化合物)(4.0 mg、0.018 mmol)と2-メチルベンジルアミン(2.7 mg、0.022 mmol)から出発し、実施例1に記載した方法で、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸2-メチル-ベンジルアミド(4.5 mg)の無色凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 1.09 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 326.07$ 。

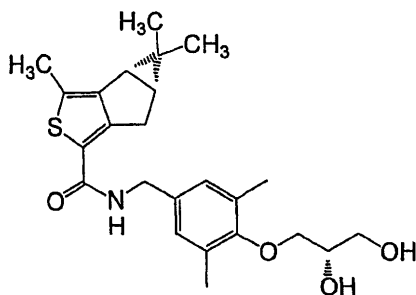
30

【0105】

実施例 5

【化 2 8】

40



a) LiAlH_4 (1.51 g、39.8 mmol)のジエチルエーテル(40 mL)懸濁液に、4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンズニトリル(4.89 g、33.2 mmol)のジエチルエーテル(20 mL)とTHF (10 mL)の溶液を室温で滴下する。この混合

50

物を、室温で22時間攪拌した後、氷浴で冷却し、水(10 mL)で注意深く処理し、25%のHCl水溶液で酸性にし、水(30 mL)で希釈する。混合物をジエチルエーテルで抽出する。このエーテル抽出物を捨てる。水相を固体のNaHCO₃を加えてpH~8の塩基性にし、NaClで飽和にし、ジエチルエーテルで、次いでEAで抽出する。一緒にした有機抽出物をMgSO₄上で乾燥、蒸発させて4-アミノメチル-2,6-ジメチルフェノール(1.20 g)の固体を得る。LC-MS: $t_R = 0.51 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 152.19$.

【0106】

b) (1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(67 mg、0.30 mmol)、TBTU (106 mg、0.33 mmol) および エチル-ジイソプロピルアミン(169 μ L、0.99 mmol)のDMF (2 mL)溶液を室温で10分間放置する。4-アミノメチル-2,6-ジメチルフェノール(45 mg、0.30 mmol)のDMF (0.5 mL)溶液を加え、この混合物を室温で3時間放置する。ギ酸(0.2 mL)添加後、この混合物をHPLCで分離して、(1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンジルアミド(100 mg)の無色油を得る。LC-MS: $t_R = 1.03 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 356.23$.

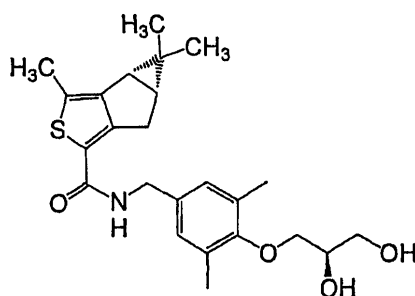
【0107】

c) (1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンジルアミド(8.9 mg、0.025 mmol)のイソプロパノール(1 mL)溶液に、2NのNaOH水溶液(100 μ L)、NaI(1 mg、0.007 mmol) および(S)-3-クロロ-プロパン-1,2-ジオール(11.1 mg、0.1 mmol)を加える。この反応混合物を90℃に加熱し、8時間振盪したのち、室温にまで冷却する。ギ酸(0.2 mL)を加え、この反応混合物を分取HPLCで分離し、(1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメチル-ベンジルアミド(3.7 mg)の無色凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 0.94 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 430.27$.

【0108】

実施例 6

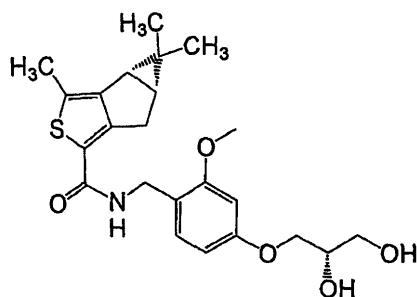
【化29】



(1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンジルアミド(8.9 mg、0.025 mmol、実施例 5、ステップb)と(R)-3-クロロ-プロパン-1,2-ジオール(11.1 mg、0.1 mmol)から出発し、実施例 5、ステップcに記載した方法で、(1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメチル-ベンジルアミド(3.1 mg)の無色凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 0.94 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 430.27$.

【0109】

実施例 7
【化 30】



10

a) (1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(78 mg、0.35 mmol)、TBTU (124 mg、0.39 mmol)およびエチルジイソプロピルアミン (264 μ L、1.54 mmol)のDMF (1.5 mL)の溶液を室温で10分間放置したのち、4-アミノメチル-3-メトキシ-フェノール (73 mg、0.39 mmol、4-ヒドロキシ-2-メトキシ-ベンズアルデヒドから出発し、文献:[J. Org. Chem. 53 (1988)、1064-1071; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1、1992、1709-1719]類似の方法で調製)とエチル-ジイソプロピル-アミン (64 μ L、0.39 mmol)のDMF (0.75 mL)溶液を添加する。この反応混合物を 3時間放置したのち、分取HPLC

20

【0110】

b) (1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-ヒドロキシ-2-メトキシ-ベンジルアミド (10.0 mg、0.028 mmol)と(S)-3-クロロ-プロパン-1,2-ジオール (12.4 mg、0.11 mmol)から出発し、実施例5,ステップcに記載の方法で、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミド (5.8 mg)の無色凍結乾燥物を得る。LC-MS: t_R = 0.92 min、 $[M+1]^+$ = 432.14; ^1H NMR (CDCl₃): δ 7.20 (d、J = 8.2 Hz、1H)、6.49 (d、J = 2.3 Hz、1H)、6.43 (dd、J = 2.3、8.2 Hz、1H)、6.16 (t br、J = 5.6 Hz、1H)、4.47 (d、J = 5.9 Hz、2H)、4.15-4.06 (m、1H)、4.05-4.00 (m、2H)、3.87 (s、3H)、3.75 (dd、J = 5.3、11.1 Hz、1H)、2.90 (dd、J = 5.3、17.6 Hz、1H)、2.69 (d、J = 17.6 Hz、1H)、2.35 (s、3H)、2.09 (s br、2H)、1.91-1.85 (m、2H)、1.11 (s、3H)、0.72 (s、3H)。

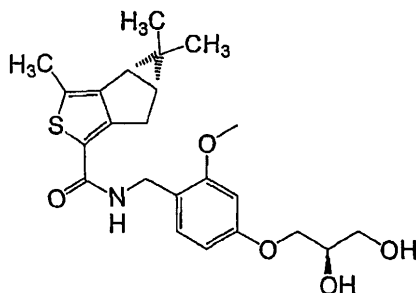
30

40

【0111】

実施例 8

【化 3 1】



10

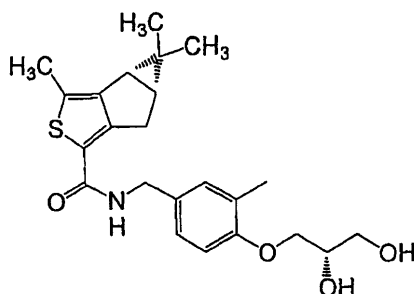
(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-ヒドロキシ-2-メトキシ-ベンジルアミド (10.0 mg、0.028 mmol、実施例 7、ステップ a) と (R)-3-クロロ-プロパン-1,2-ジオール (12.4 mg、0.11 mmol) から出発し、実施例 5、ステップ c に記載の方法を用いて、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミド (4.6 mg) を無色の凍結乾燥物として得る。LC-MS: $t_R = 0.92 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 432.18$.

【0112】

実施例 9

20

【化 3 2】



30

a) (1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 (111 mg、0.50 mmol)、TBTU (177 mg、0.55 mmol) および エチル-ジイソプロピルアミン (282 μL 、1.65 mmol) の DMF (15 mL) 溶液を室温で 20 分間放置する。4-アミノメチル-2-メチル-フェノール塩酸塩 (96 mg、0.55 mmol) と エチル-ジイソプロピルアミン (94 μL 、0.55 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液を添加し、この混合物を室温で 3 時間放置する。ギ酸 (0.2 mL) の添加後、この混合物を HPLC で分離し、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-ヒドロキシ-3-メチル-ベンジルアミド (86 mg) の無色油を得る。LC-MS: $t_R = 0.99 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 342.17$.

40

【0113】

b) (1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-ヒドロキシ-3-メチル-ベンジルアミド (7.8 mg、0.023 mmol) と (S)-3-クロロ-プロパン-1,2-ジオール (10.2 mg、0.092 mmol) から出発し、実施例 5、ステップ c の方法で、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-メチル-ベンジルアミド (1.9 mg) の無色凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 0.93 \text{ min}$ 、 $[M$

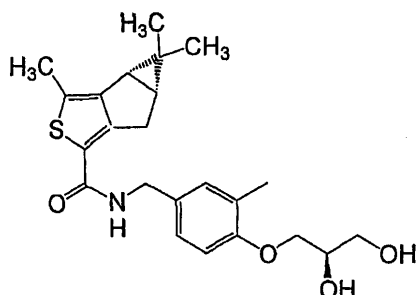
50

$+1]^+ = 416.25.$

【0114】

実施例 10

【化33】



10

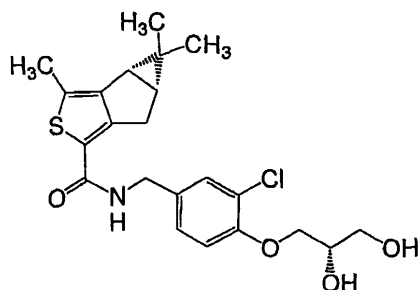
(1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-ヒドロキシ-2-メトキシ-ベンジルアミド (7.8 mg、0.023 mmol、実施例 9、ステップ a) と (R)-3-クロロ-プロパン-1,2-ジオール (10.2 mg、0.092 mmol) から出発し、実施例 5、ステップ c に記載の方法で、(1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-メチル-ベンジルアミド (2.4 mg) の無色の凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 0.93 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 416.30$ 。

20

【0115】

実施例 11

【化34】



30

a) (1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 (111 mg、0.50 mmol)、TBTU (177 mg、0.55 mmol) およびエチル-ジイソプロピルアミン (282 μL 、1.65 mmol) の DMF (15 mL) 溶液を室温で 20 分間放置する。4-アミノメチル-2-クロロ-フェノール 塩酸塩 (104 mg、0.55 mmol) とエチル-ジイソプロピルアミン (94 μL 、0.55 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液を添加し、この混合物を室温で 3 時間放置する。ギ酸 (0.2 mL) の添加後、この混合物を HPLC で分離し、(1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-ヒドロキシ-3-クロロ-ベンジルアミド (114 mg) を無色油として得る。LC-MS: $t_R = 1.00 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 362.14$ 。

40

【0116】

b) (1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-ヒドロキシ-3-クロロ-ベンジルアミド (8.3 mg、0.023 mmol) と (S)-3-クロロ-プロパン-1,2-ジオール (10.2 m

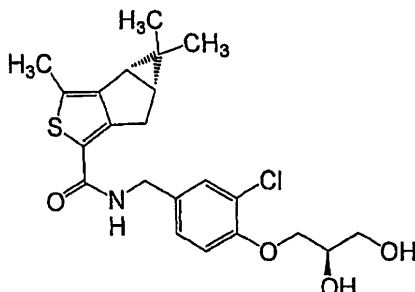
50

g、0.092 mmol)から出発し、実施例 5、ステップ cに記載した方法で、(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-クロロ-ベンジルアミド (1.5 mg)の無色の凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 0.94$ min、 $[M+1]^+ = 436.20$ 。

【0117】

実施例 12

【化35】



10

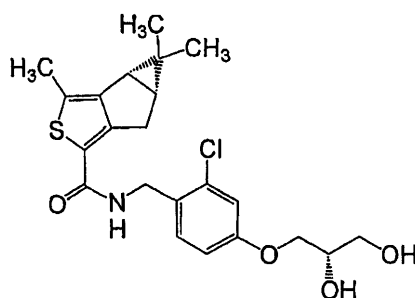
(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-ヒドロキシ-3-クロロ-ベンジルアミド (8.3 mg、0.023 mmol、実施例 11、ステップ a) と(R)-3-クロロ-プロパン-1,2-ジオール (10.2 mg、0.092 mmol)から出発し、実施例 5、ステップ cに記載する方法に従って、(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-クロロ-ベンジルアミド (1.6 mg)の無色凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 0.94$ min、 $[M+1]^+ = 436.19$ 。

20

【0118】

実施例 13

【化36】



30

a) (1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(111 mg、0.50 mmol)、TBTU (177 mg、0.55 mmol) およびエチル-ジイソプロピルアミン (282 μ L、1.65 mmol)のDMF (15 mL)溶液を室温で20分間放置する。4-アミノメチル-3-クロロ-フェノール 塩酸塩 (104 mg、0.55 mmol)とエチル-ジイソプロピルアミン (94 μ L、0.55 mmol)のDMF (1.5 mL)溶液を加え、この混合物を室温で3時間放置する。ギ酸 (0.2 mL)の添加後、この混合物をHPLCで分離し、(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-ヒドロキシ-2-クロロ-ベンジルアミド (51 mg)の無色油を得る。LC-MS: $t_R = 1.01$ min、 $[M+1]^+ = 362.13$ 。

40

【0119】

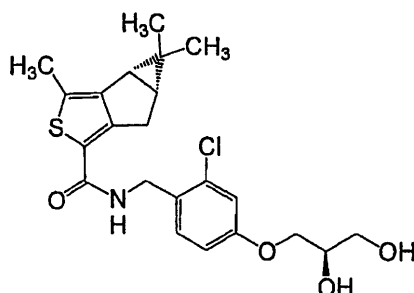
50

b) (1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-ヒドロキシ-2-クロロ-ベンジルアミド (8.3 mg, 0.023 mmol) および (S)-3-クロロ-プロパン-1,2-ジオール (10.2 mg, 0.092 mmol) から出発して、実施例 5、ステップ c に記載の方法に従って、(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-クロロ-ベンジルアミド (1.6 mg) の無色の凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 0.95 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 436.19$ 。

【0120】

実施例 14

【化37】

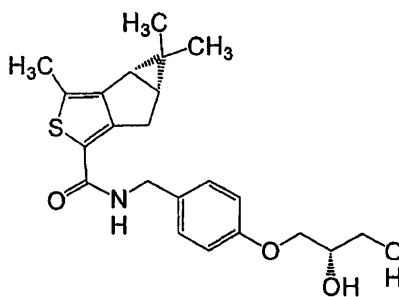


(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-ヒドロキシ-2-クロロ-ベンジルアミド (8.3 mg, 0.023 mmol)、実施例 13、ステップ a) および (R)-3-クロロ-プロパン-1,2-ジオール (10.2 mg, 0.092 mmol) から出発し、実施例 5、ステップ c に記載の方法に従って、(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-クロロ-ベンジルアミド (1.5 mg) の無色の凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 0.95 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 436.17$ 。

【0121】

実施例 15

【化38】



a) (1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 (111 mg, 0.50 mmol)、TBTU (177 mg, 0.55 mmol) およびエチル-ジイソプロピルアミン (282 μL 、1.65 mmol) の DMF (15 mL) 溶液を、室温で 20 分間放置し、4-アミノメチル-フェノール 塩酸塩 (88 mg, 0.55 mmol) およびエチル-ジイソプロピルアミン (94 μL 、0.55 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液を加え、この混合物を室温で 3 時間放置する。ギ酸 (0.2 mL) の添加後、この混合物を HPLC で分離し、(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-ヒドロキシ-ベンジルアミド (45 mg) の無色油を得る。LC-MS: $t_R = 0.96 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 328.17$ 。

【0122】

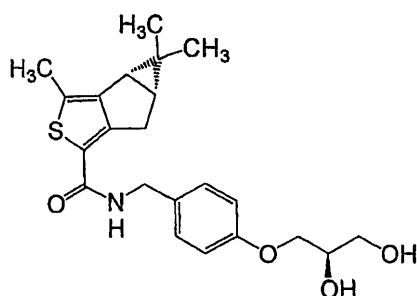
b) (1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-ヒドロキシ-ベンジルアミド (7.5 mg、0.023 mmol)および(S)-3-クロロ-プロパン-1,2-ジオール (10.2 mg、0.092 mmol)から出発して、実施例 5、ステップ cに記載の方法に従い、(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-ベンジルアミド (2.1 mg)の無色の凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 0.91 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 402.25$.

【0123】

10

実施例 16

【化39】



20

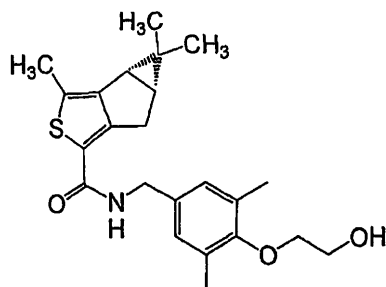
(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-ヒドロキシ-2-クロロ-ベンジルアミド (7.5 mg、0.023 mmol、実施例 15、ステップ a)および(R)-3-クロロ-プロパン-1,2-ジオール (10.2 mg、0.092 mmol)から出発し、実施例 5、ステップ cに記載の方法に従って、(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-ベンジルアミド (2.4 mg)の無色の凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 0.90 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 402.20$.

【0124】

30

実施例 17

【化40】



40

(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンジルアミド (100 mg) (8.9 mg、0.025 mmol)のイソプロパノール(1 mL)溶液に、2NのNaOH水溶液 (100 μL)、NaI (1 mg、0.007 mmol)および2-ブromo-エタノール (12.5 mg、0.1 mmol)を添加する。この反応混合物を90℃に加熱し、8時間振盪させたのち、室温にまで冷却する。ギ酸(0.2 mL)を加え、この反応混合物を分取HPLCで分離し、(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(2

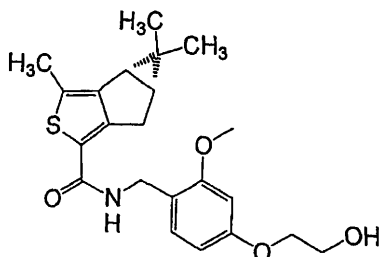
50

-ヒドロキシ-エトキシ)-3,5-ジメチル-ベンジルアミド (5.4 mg)の無色の凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 1.00 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 400.26$ 。

【0125】

実施例 18

【化41】



10

a) 4-アミノメチル-3-メトキシ-フェノール (5.0 g、26.5 mmol、4-ヒドロキシ-2-メトキシ-ベンズアルデヒドから出発し、文献記載の方法: (J. Org. Chem. 53 (1988), 1064-1071; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992, 1709-1719)により調製)のメタノール (140 mL)溶液と2 NのNaOH水溶液 (70 mL)に、BOC-無水物 (8.7 g、39.8 mmol)を加える。この混合物を室温で2時間攪拌したのち、さらにBOC-無水物 (5.8 g、26.5 mmol)を加える。30分間攪拌を続け、別の部分のBOC-無水物 (5.8 g、26.5 mmol)を添加する。この混合物を30分間攪拌する。真空中で有機溶媒を除去し、残りの溶液を2 NのNaOH水で希釈し、DCMで抽出する。1 NのHCl水を加えて水相をpH7に中和し、DCM (3×200 mL)で抽出する。これら2回目の有機抽出物を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて(4-ヒドロキシ-2-メトキシ-ベンジル)-カルバミン酸第三級ブチルエステル (2.9 g)のベージュ色の固体を得る。LC-MS: $t_R = 1.20 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 254.08$; $^1\text{H NMR}$ (D_6 -DMSO): δ 9.24 (s, 1H)、6.95-6.85 (m, 2H)、6.33 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H)、6.26 (dd, $J = 2.3, 7.6, 1 \text{ Hz}$, 1H)、3.95 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H)、3.69 (s, 3H)、1.37 (s, 9H)。

20

30

【0126】

b) (4-ヒドロキシ-2-メトキシ-ベンジル)-カルバミン酸第三級ブチルエステル (22.8 mg、0.09 mmol)の2-プロパノール (1 mL)と2 NのNaOH水 (0.15 mL)の攪拌溶液に、2-ブロモエタノール (22.5 mg、0.18 mmol)を加える。この反応混合物を85℃に加熱し、8時間攪拌する。この混合物を室温に冷却し、分取HPLC精製にかけて、[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2-メトキシ-ベンジル]-カルバミン酸第三級ブチルエステル (10.3 mg)の無色油を得る。LC-MS: $t_R = 0.85 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 298.07$ 。

c) 上記[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2-メトキシ-ベンジル]-カルバミン酸第三級ブチルエステル (10.3 mg、0.35 mmol)を37%のHCl水 (0.1 mL)と酢酸 (1 mL)でもって1.5時間室温で処理する。凍結乾燥によって溶媒を除去する。残留物を2 NのNaOH水 (1 mL)とエタノール (0.25 mL)に溶解させ、80℃で1時間加熱する。この混合物を室温に冷却し、EAで2回抽出する。有機抽出物を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過、蒸散させて2-(4-アミノメチル-3-メトキシ-フェノキシ)-エタノール (6.4 mg)のベージュ色油を得る。LC-MS: $t_R = 0.58 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 198.11$ 。

40

【0127】

d) (1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 (7.8 mg、0.035 mmol)、TBTU

50

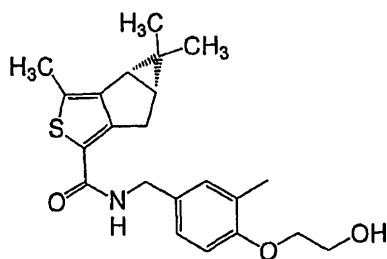
(11.2 mg、0.035 mmol)およびエチル-ジイソプロピルアミン(18.0 μ L、0.105 mmol)のDMF (1 mL)の溶液を室温で 30 分間放置する。この溶液を 2-(4-アミノメチル-3-メトキシ-フェノキシ)-エタノール (6.4 mg、0.035 mmol)に加え、この混合物を室温で 1 時間放置する。この混合物を分取 HPLC で分離し、(1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミド (7.6 mg)の無色の凍結乾燥物を得る。LC-MS: t_R = 0.98 min, $[M+1]^+ = 402.16$.

【0128】

実施例 19

【化 4 2】

10



(1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-ヒドロキシ-3-メチル-ベンジルアミド (7.9 mg、0.023 mmol、実施例 9、ステップ a) と 2-ブロモエタノール (11.5 mg、0.092 mmol) から出発して、実施例 5、ステップ c に記載された方法に従って、(1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-メチル-ベンジルアミド (1.9 mg) の無色の凍結乾燥物を得る。LC-MS: t_R = 0.99 min, $[M+1]^+ = 386.27$.

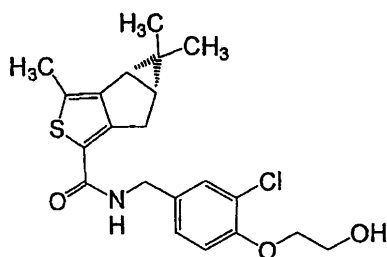
【0129】

実施例 20

【化 4 3】

20

30



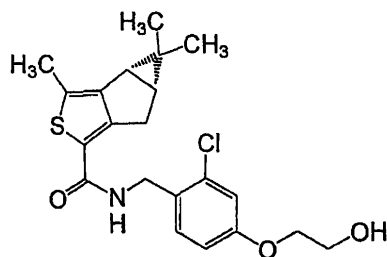
(1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-ヒドロキシ-3-クロロ-ベンジルアミド (8.3 mg、0.023 mmol、実施例 11、ステップ a) と 2-ブロモエタノール (11.5 mg、0.092 mmol) から出発し、実施例 5、ステップ c に記載された方法に従い、(1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-クロロ-ベンジルアミド (1.2 mg) の無色の凍結乾燥物を得る。LC-MS: t_R = 1.00 min, $[M+1]^+ = 406.24$.

【0130】

実施例 21

40

【化 4 4】



10

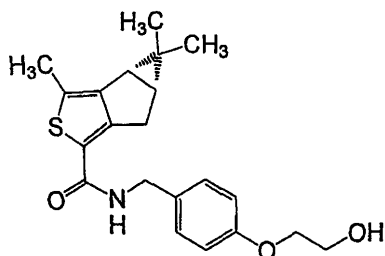
(1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-ヒドロキシ-2-クロロ-ベンジルアミド (8.3 mg、0.023 mmol、実施例 13、ステップ a)と2-ブロモエタノール (11.5 mg、0.092 mmol)から出発し、実施例 5、ステップ cの方法に従って、(1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2-クロロ-ベンジルアミド (1.3 mg)の無色の凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 1.01 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 406.18$ 。

【0131】

20

実施例 22

【化 4 5】



30

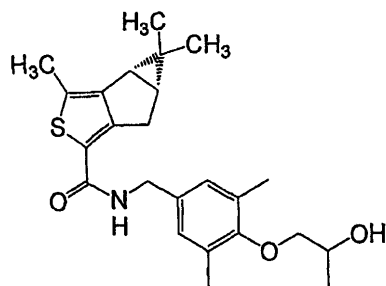
(1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-ヒドロキシ-ベンジルアミド (7.5 mg、0.023 mmol、実施例 15、ステップ a)と2-ブロモエタノール (11.5 mg、0.092 mmol)から出発し、実施例 5、ステップ cに記載の方法に従って、(1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンジルアミド (2.2 mg)の無色の凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 0.96 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 372.20$ 。

【0132】

40

実施例 23

【化 4 6】



10

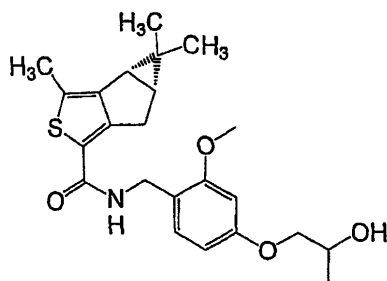
(1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンジルアミド (8.9 mg、0.025 mmol、実施例 5、ステップ b)と(rac)-1-ブromo-プロパン-2-オール(13.9 mg、0.1 mmol)から出発し、実施例 5、ステップ cに記載した方法に従って、(1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-((R/S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメチル-ベンジルアミド(5.7 mg)の無色の凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 1.03 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 414.26$ 。

【0133】

実施例 24

20

【化 4 7】



30

a) 4-アミノメチル-3-メトキシ-フェノールと(rac)-1-ブromo-プロパン-2-オールから出発し、実施例 18,ステップ a~ cに記載した類似の方法で、(rac)-1-(4-アミノメチル-3-メトキシ-フェノキシ)-プロパン-2-オールを調製する。LC-MS: $t_R = 0.66 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 212.13$ 。

【0134】

b) (1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(9.6 mg、0.043 mmol)、TBTU (13.8 mg、0.043 mmol)およびエチル-ジイソプロピルアミン(22 μL 、0.129 mmol)のDMF (1 mL)溶液を室温で30分間放置する。この溶液を(rac)-1-(4-アミノメチル-3-メトキシ-フェノキシ)-プロパン-2-オール(9.1 mg、0.043 mmol)に添加し、この混合物を室温で1時間放置する。この混合物を分取HPLCで分離し、(1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-((R/S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミド (7.6 mg)の無色油を得る。LC-MS: $t_R = 0.98 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 402.16$; $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 7.20 (d、 $J = 8.2 \text{ Hz}$ 、1H)、6.50 (d、 $J = 2.3 \text{ Hz}$ 、1H)、6.44 (d、 $J = 8.2 \text{ Hz}$ 、1H)、6.16 (t br、 $J = 5.3 \text{ Hz}$ 、1H)、4.47 (d、 $J = 5.9 \text{ Hz}$ 、2H)、3.93 (dd、 $J = 2.9$ 、11.1 Hz、1H)、3.87 (s、3H)、3.82-3.72 (m、1H)、2.90 (dd、 $J = 5.3$ 、17.6 H

40

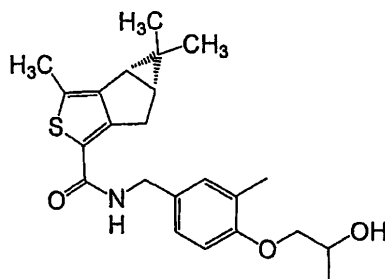
50

z、1H)、2.69 (d、J = 18.1 Hz、1H)、2.35 (s、3H)、1.92-1.85 (m、2H)、1.30 (d、J = 6.4 Hz、3H)、1.11 (s、3H)、0.72 (s、3H)。

【0135】

実施例 25

【化48】



10

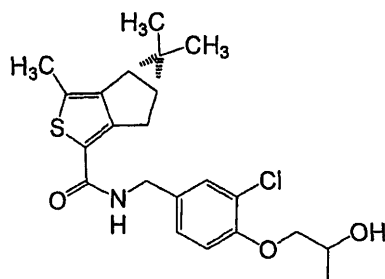
(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-ヒドロキシ-3-メチル-ベンジルアミド (7.9 mg、0.023 mmol、実施例 9、ステップ a)と(rac)-1-ブromo-プロパン-2-オール(12.8 mg、0.092 mmol)から出発し、実施例 5、ステップ cに記載の方法に従って、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((R/S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-メチル-ベンジルアミド (1.7 mg)の無色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 1.02 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 400.28$ 。

20

【0136】

実施例 26

【化49】



30

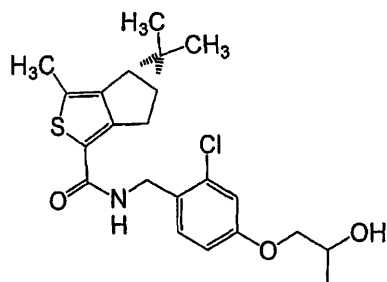
(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-ヒドロキシ-3-クロロ-ベンジルアミド (8.3 mg、0.023 mmol、実施例 11、ステップ b)と(rac)-1-ブromo-プロパン-2-オール(12.8 mg、0.092 mmol)から出発し、実施例 5、ステップ cに記載の方法に従って、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-((R/S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-クロロ-ベンジルアミド (1.0 mg)の無色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 1.02 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 420.22$ 。

40

【0137】

実施例 27

【化 5 0】



10

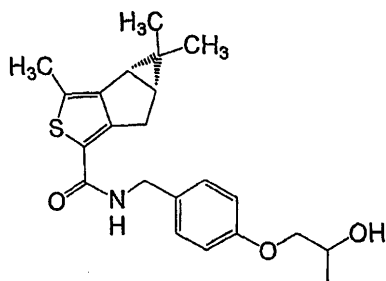
(1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-ヒドロキシ-2-クロロ-ベンジルアミド (8.3 mg、0.023 mmol、実施例 13、ステップ b)と(rac)-1-ブromo-プロパン-2-オール(12.8 mg、0.092 mmol)から出発し、実施例 5、ステップ cに記載の方法に従って、(1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-((R/S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-クロロ-ベンジルアミド (1.1 mg)の無色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 1.03 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 420.13$.

【0138】

実施例 28

20

【化 5 1】



30

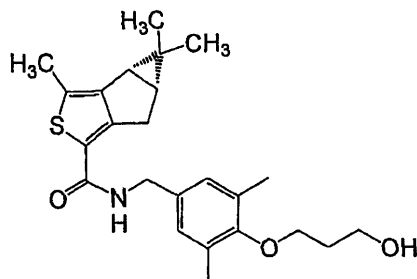
(1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-ヒドロキシ-ベンジルアミド (7.5 mg、0.023 mmol、実施例 15、ステップ b)と(rac)-1-ブromo-プロパン-2-オール(12.8 mg、0.092 mmol)から出発し、実施例 5、ステップ cに記載の方法に従って、(1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-((R/S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-ベンジルアミド (1.86 mg)の無色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 0.99 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 386.25$.

【0139】

実施例 29

40

【化 5 2】



50

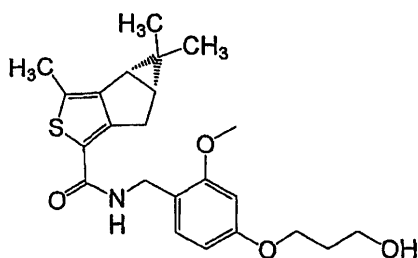
(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンジルアミド (8.9 mg、0.025 mmol、実施例 5、ステップ b)と3-ブromo-プロパノール (13.9 mg、0.1 mmol)から出発し、実施例 5、ステップ cに記載の方法に従って、(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメチル-ベンジルアミド (5.0 mg)の無色の凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 1.02 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 414.23$ 。

【0140】

実施例 30

【化53】

10



a) 4-アミノメチル-3-メトキシ-フェノールと1-ブromo-プロパノールから出発し、実施例 18,ステップ a~cに記載の方法に類似して、3-(4-アミノメチル-3-メトキシ-フェノキシ)-プロパン-1-オールを調製する。LC-MS: $t_R = 0.67 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 212.16$ 。

20

【0141】

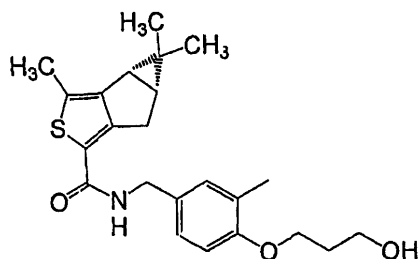
b) (1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 (8.2 mg、0.037 mmol)、TBTU (11.9 mg、0.037 mmol)およびエチル-ジイソプロピルアミン (19 μL 、0.111 mmol)のDMF (1 mL)溶液を、室温で30分間放置する。この溶液を1-(4-アミノメチル-3-メトキシ-フェノキシ)-プロパノール (7.8 mg、0.037 mmol)に添加し、この混合物を室温で1時間放置する。この混合物を分取HPLCで分離し、(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミド (6.5 mg)の無色の凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 1.01 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 416.12$ 。

30

【0142】

実施例 31

【化54】



40

(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-ヒドロキシ-3-メチル-ベンジルアミド (7.9 mg、0.023 mmol、実施例 9、ステップ b)と3-ブromo-プロパノール (12.8 mg、0.092 mmol)から出発し、実施例 5,ステップ cに記載した方法に従って、(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シ

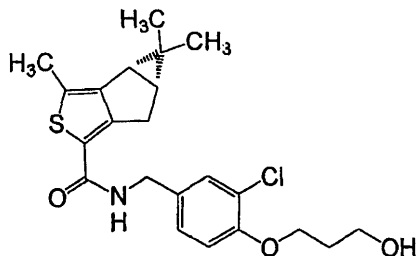
50

クロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-メチル-ベンジルアミド (1.2 mg)の無色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 1.02 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 400.25$ 。

【0143】

実施例 32

【化55】



10

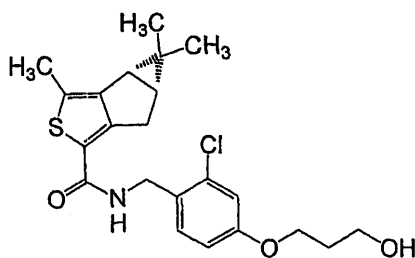
(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-ヒドロキシ-3-クロロ-ベンジルアミド (8.3 mg、0.023 mmol、実施例 11、ステップ b)と1-ブロモ-プロパノール (12.8 mg、0.092 mmol)から出発し、実施例 5、ステップ cに記載した方法に従って、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-クロロ-ベンジルアミド (0.7 mg)の無色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 1.02 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 420.22$ 。

20

【0144】

実施例 33

【化56】



30

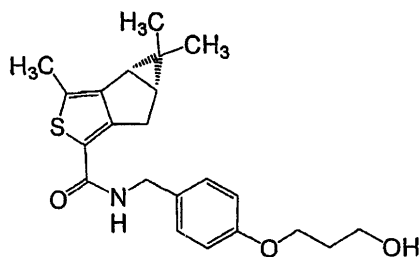
(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-ヒドロキシ-2-クロロ-ベンジルアミド (8.3 mg、0.023 mmol、実施例 13、ステップ b)と1-ブロモ-プロパノール (12.8 mg、0.092 mmol)から出発し、実施例 5、ステップ cの方法に従って、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-クロロ-ベンジルアミド (0.4 mg)の無色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 1.03 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 420.20$ 。

40

【0145】

実施例 34

【化 5 7】

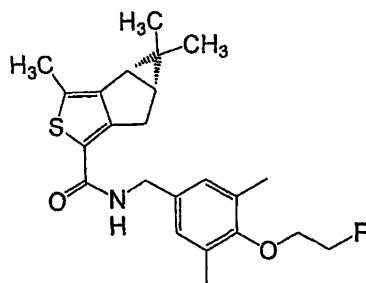


(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-ヒドロキシ-ベンジルアミド (7.5 mg、0.023 mmol、実施例 15、ステップ b)と1-ブromo-プロパノール(12.8 mg、0.092 mmol)から出発し、実施例 5、ステップ cに記載の方法に従って、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-ベンジルアミド (0.9 mg)の無色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 0.99 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 386.30$ 。

【0146】

実施例 35

【化 5 8】

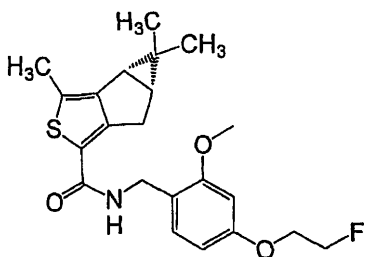


(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンジルアミド (8.9 mg、0.025 mmol、実施例 5、ステップ b)と1-ブromo-2-フルオロエタン(12.7 mg、0.1 mmol)から出発し、実施例 5、ステップ cに記載の方法に従って、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(2-フルオロ-エトキシ)-3,5-ジメチルベンジルアミド (4.6 mg)の無色の凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 1.10 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 402.24$ 。

【0147】

実施例 36

【化 5 9】



10

20

30

40

50

a) 4-アミノメチル-3-メトキシ-フェノールと1-ブロモ-2-フルオロ-エタンから出発し、実施例 18 ステップ a および b に記載した方法に類似して、[4-(2-フルオロ-エトキシ)-2-メトキシ-ベンジル]-カルバミン酸第三級ブチルエステルを調製する。LC-MS: $t_R = 0.97 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 300.12$.

【0148】

b) 上記[4-(2-フルオロ-エトキシ)-2-メトキシ-ベンジル]-カルバミン酸第三級ブチルエステル(9.9 mg、0.33 mmol)を37%のHCl水(0.1 mL)と酢酸(1 mL)で1.5 時間室温で処理する。凍結乾燥により、溶媒を除去して、4-(2-フルオロ-エトキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミン塩酸塩(7.8 mg)のベージュ色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 0.73 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 200.04$.

10

【0149】

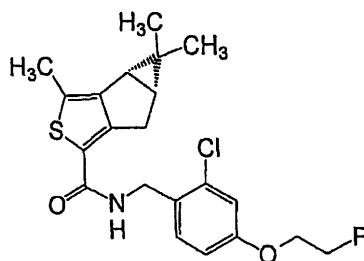
c) (1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(7.3 mg、0.033 mmol)と4-(2-フルオロ-エトキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミン塩酸塩(7.8 mg、0.033 mmol)から出発し、実施例 18 ステップ d に記載の方法に従って、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-(2-フルオロ-エトキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミド(7.3 mg)の無色の凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 1.08 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 404.18$.

20

【0150】

実施例 37

【化60】



30

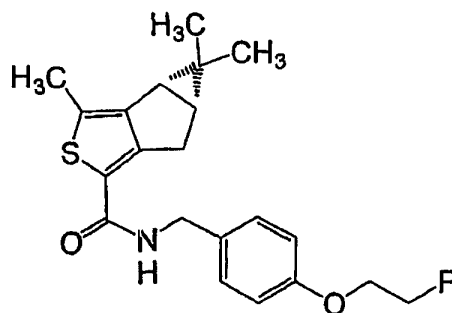
(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸4-ヒドロキシ-2-クロロ-ベンジルアミド(8.3 mg、0.023 mmol、実施例 13、ステップ b)と1-ブロモ-2-フルオロ-エタン(11.7 mg、0.92 mmol)から出発し、実施例 5、ステップ c に記載した方法に従って、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸2-クロロ-4-(2-フルオロ-エトキシ)-ベンジルアミド(0.3 mg)の無色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 1.09 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 408.17$.

【0151】

40

実施例 38

【化 6 1】



10

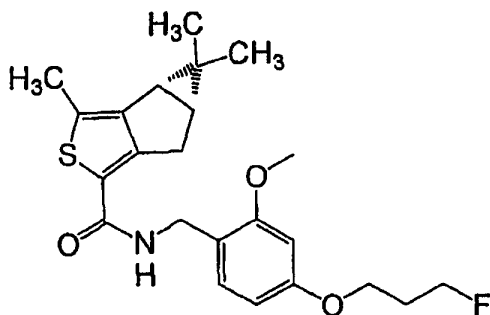
(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-ヒドロキシ-ベンジルアミド (7.5 mg, 0.023 mmol、実施例 15、ステップ b)と 1-ブロモ-2-フルオロ-エタン (11.7 mg, 0.92 mmol)から出発し、実施例 5、ステップ cに記載の方法に従って、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-(2-フルオロ-エトキシ)-ベンジルアミド (1.3 mg)の無色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 1.05 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 374.10$ 。

【0152】

20

実施例 39

【化 6 2】



30

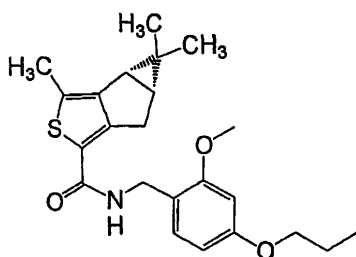
4-アミノメチル-3-メトキシ-フェノール、1-ブロモ-3-フルオロ-プロパン と(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸から出発し、実施例 36に記載の方法に類似して、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-(3-フルオロ-プロポキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミドを調製する。LC-MS: $t_R = 1.10 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 418.14$ 。

【0153】

実施例 40

40

【化 6 3】



4-アミノメチル-3-メトキシ-フェノール、プロモプロパンおよび(1aS,5aR)-1,

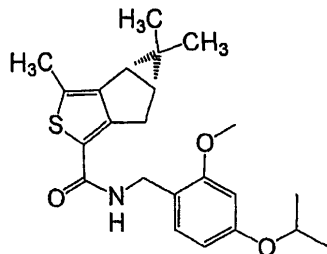
50

1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸から出発し、実施例 36 に記載の方法に類似して、(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 2-メトキシ-4-プロポキシ-ベンジルアミドを調製する。LC-MS: $t_R = 1.13 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 400.19$ 。

【0154】

実施例 41

【化64】



10

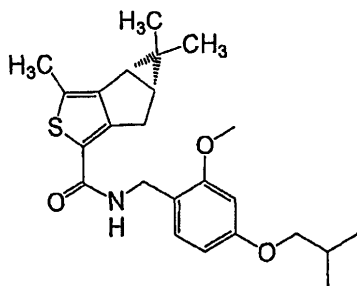
4-アミノメチル-3-メトキシ-フェノール、2-ヨードプロパンおよび(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸から出発し、実施例 36 に記載の方法に類似して、(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 2-メトキシ-4-イソプロポキシ-ベンジルアミドを調製する。LC-MS: $t_R = 1.12 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 400.17$ 。

20

【0155】

実施例 42

【化65】



30

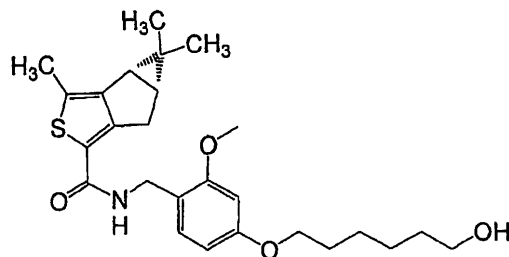
4-アミノメチル-3-メトキシ-フェノール、1-ブロモ-2-メチル-プロパンと(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸から出発し、実施例 36 に記載の方法に類似して、(1a S, 5a R)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-イソブトキシ-2-メトキシ-ベンジルアミドを調製する。LC-MS: $t_R = 1.16 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 414.17$ 。

40

【0156】

実施例 43

【化 6 6】

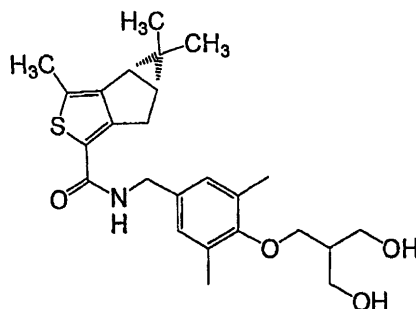


4-アミノメチル-3-メトキシ-フェノール、6-ブromoヘキサノールと(1a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸から出発し、実施例 18 に記載された方法に類似の方法で、(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-(6-ヒドロキシ-ヘキシルオキシ)-2-メトキシ-ベンジルアミドを調製する。LC-MS: $t_R = 1.08 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 458.25$ 。

【0157】

実施例 44

【化 6 7】



a) (1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチル-ベンジルアミド (28.8 mg、0.08 mmol、実施例 5 ステップ b)のイソプロパノール(3.5 mL)と 2 N の NaOH 水 (0.6 mL)の溶液に、触媒量の NaI を、その後メタンスルホン酸 2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサン-5-イルメチルエステル(90 mg、0.40 mmol、B. Xu, G. Kirschenheuter, A. F. Greslin, X. Cheng, J. Sennelo, M. Cattaneo, M. L. Zighetti, A. Chen, S.-A. Kim, H. S. Kim, N. Bischofberger, G. Cook, K. A. Jacobson, J. Med. Chem. 45 (2002) 5694-5709)を添加する。この反応混合物を室温で 8 時間振盪し、1 N の NaOH 水で希釈し、DCM で 2 回抽出する。有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥、濾過、蒸発させる。残留物を分取 HPLC によって精製して、(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-(2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサン-5-イルメトキシ)-3, 5-ジメチル-ベンジルアミド (28 mg)の無色の固体を得る。LC-MS: $t_R = 1.13 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 484.34$ 。

【0158】

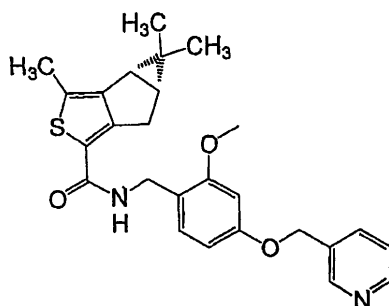
b) (1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-(2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサン-5-イルメトキシ)-3, 5-ジメチル-ベンジルアミド (28 mg、0.058 mmol)の酢酸(1.6 mL)および水 (0.4 mL)の溶液を室温で 1 時間攪拌したのち、分取 HPLC で分離して、(1 a S, 5 a R)-1, 1, 2-トリメチル-1, 1 a, 5, 5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 4-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3, 5-ジメチル-ベンジルアミド (22 mg)の無色の固体を得る。LC

-MS: $t_R = 0.96 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 444.30$; $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 6.95 (s, 2H), 5.77 (t br, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.51-4.37 (m, 2H), 4.00 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 4H), 3.90 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.93 (dd, $J = 5.9, 17.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.73 (d, $J = 17.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 9H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)。

【0159】

実施例 45

【化68】

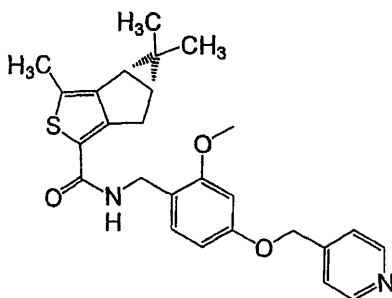


4-アミノメチル-3-メトキシ-フェノール、3-ブロモメチル-ピリジニル臭化水素酸塩と (1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸から出発し、実施例 36 に記載された方法に類似する方法で、(1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 2-メトキシ-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)-ベンジルアミドを調製する。LC-MS: $t_R = 0.90 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 449.20$ 。

【0160】

実施例 46

【化69】

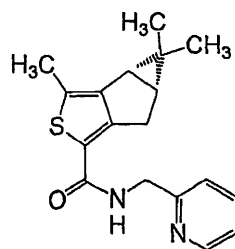


4-アミノメチル-3-メトキシ-フェノール、4-ブロモメチル-ピリジニル臭化水素酸塩と (1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸から出発して、実施例 36 に記載された方法に類似する方法で、(1aS, 5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸 2-メトキシ-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-ベンジルアミドを調製する。LC-MS: $t_R = 0.88 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 449.21$ 。

【0161】

実施例 47

【化 7 0】

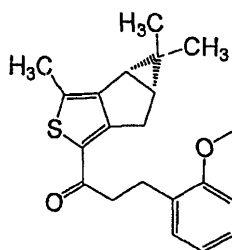


(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(構造式1の化合物)(4.0 mg、0.018 mmol)とC-ピリジン-2-イル-メチルアミン(2.4 mg、0.022 mmol)から出発して、実施例1に記載された方法に従って(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)-アミド(4.2 mg)の無色の凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 0.79 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 313.03$ 。

【0162】

実施例 48

【化 7 1】



a) トリエチルシラン(34.9 g、0.3 mol)、TFA(96 mL)および2-ブロモ-1-(2-メトキシ-フェニル)-エタノン(6.9 g、30 mmol)の混合物を室温で30分間攪拌した後、氷/水の混合物(600 mL)上に注入する。この混合物に2NのNaOH水溶液とNaHCO₃飽和水溶液(200 mL)を加えて中性にし、DCM(2×200 mL)で抽出する。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥、濾過、蒸発させる。得られた残留物を(TBME:EA 40:1)のシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製して、1-(2-ブロモ-エチル)-2-メトキシ-ベンゼン(4.50 g)の無色の液体を得る。LC: $t_R = 1.00 \text{ min}$ 。

【0163】

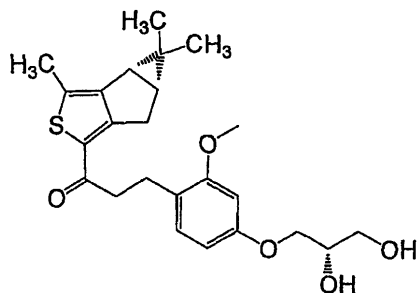
b) 室温で、1-(2-ブロモ-エチル)-2-メトキシ-ベンゼン(1.0 g、4.15 mmol)の無水THF(5 mL)溶液を、Mgの削りくず(0.13 g、5.35 mmol)を懸濁させた無水THF(5 mL)に、20分間にわたって添加する。このようにして得られたグリニャール試薬を次に(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド(400 mg、1.5 mmol)のTHF(5 mL)氷冷溶液に添加する。この反応混合物を室温で1時間攪拌して、NH₄Cl飽和水(10 mL)を添加して反応を停止させ、水(100 mL)で希釈し、DCM(100 mL)で2回抽出する。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥、濾過、蒸発させる。得られた残留物を分取HPLCで精製し、3-(2-メトキシ-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン(390 mg)の無色油を得る。LC-MS: $t_R = 1.15 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 341.21$; ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.22-7.14(m, 2H)、6.90-6.81(m, 2H)、3.82(s, 3H)、3.20-2.90(m, 5H)、2.79(d, J = 1

8.8 Hz、1H)、2.38 (s、3H)、1.88 (d、J = 2.9 Hz、2H)、1.12 (s、3H)、0.72 (s、3H)。

【0164】

実施例 49

【化72】



10

a) (1aS,5aR)-1-(1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン(110 mg、0.5 mmol)、4-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアルデヒド(150 mg、0.99 mmol)およびKOH(0.5 g、8.9 mmol)のエタノール(5 mL)攪拌溶液を60℃にまで6時間、その後80℃まで2時間加熱する。ギ酸(1 mL)を加え、この混合物を分取HPLCで分離して、3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシ-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロペノン(75 mg)の黄色固体を得る。LC-MS: $t_R = 1.08$ min、 $[M+1]^+ = 355.15$; ^1H NMR (D_6 -DMSO): δ 10.15 (s、1H)、7.73 (d、J = 15.2 Hz、1H)、7.55 (d、J = 8.8 Hz、1H)、7.23 (d、J = 15.8 Hz、1H)、6.47-6.40 (m、2H)、3.84 (s、3H)、3.12 (dd、J = 6.4、18.8 Hz、1H)、2.88 (d、J = 18.8 Hz、1H)、2.07 (s、3H)、2.02-1.93 (m、2H)、1.11 (s、3H)、0.70 (s、3H)。

20

【0165】

b) 3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシ-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロペノン(71 mg、0.2 mmol)のエタノール(3.5 mL)溶液に、Pd/C(30 mg、10% Pd)を加える。得られた懸濁物を室温で30分間1気圧の H_2 下で攪拌する。この混合物をセライト上で濾過し、濾液を蒸発させる。残留物を分取HPLCで精製し、3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシ-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン(22 mg)のわずかに黄色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 1.06$ min、 $[M+1]^+ = 357.22$; ^1H NMR (CD_3OD): δ 6.88 (d、J = 8.2 Hz、1H)、6.37 (d、J = 2.3 Hz、1H)、6.26 (dd、J = 2.3、8.2 Hz、1H)、3.76 (s、3H)、3.00-2.74 (m、6H)、2.04 (s、3H)、1.98-1.89 (m、2H)、1.12 (s、3H)、0.70 (s、3H)。

30

40

【0166】

c) 上記3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシ-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン(8.9 mg、0.025 mmol)と(S)-3-クロロ-プロパン-1,2-ジオール(11.1 mg、0.1 mmol)から出発し、実施例5、ステップcに記載された方法に従って、3-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-メトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒド

50

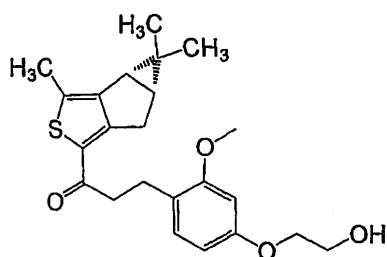
ロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン (3.3 mg) の無色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 1.00 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 431.26$; $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 7.06 (d, $J = 8.02 \text{ Hz}$, 1H), 6.45 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.40 (dd, $J = 2.3, 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.85 (dd, $J = 4.1, 11.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (dd, $J = 5.3, 11.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.02-2.90 (m, 5H), 2.79 (d, $J = 18.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.97 (s br, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。

【0167】

10

実施例 50

【化73】



20

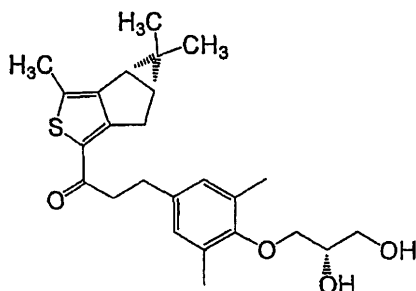
3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシ-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン (8.9 mg, 0.025 mmol, 実施例 49、ステップ b) および 2-プロモエタノール (12.5 mg, 0.1 mmol) から出発し、実施例 5、ステップ c に記載された方法に従って、3-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2-メトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン (1.9 mg) の無色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 1.06 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 400.72$; $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 7.06 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.47 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.41 (dd, $J = 2.3, 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.01-2.90 (m, 5H), 2.79 (d, $J = 18.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。

30

【0168】

実施例 51

【化74】



40

a) (1aS,5aR)-1-(1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン (441 mg, 1.8 mmol), 4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンズアルデヒド (751 mg, 0.99 mmol) のエタノール (10 mL) と HCl (5 mL, イソプロパノール中に 1 N) の攪拌溶液を室温で

50

80分間攪拌する。青色の反応混合物を分取HPLCで分離し、3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロペノン(360mg)の黄色固体を得る。LC-MS: $t_R = 1.13 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 353.17$; $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 7.62 (d、 $J = 15.2 \text{ Hz}$ 、1H)、7.24 (s、2H)、7.06 (d、 $J = 15.2 \text{ Hz}$ 、1H)、4.93 (s br、1H)、3.13 (dd、 $J = 6.4, 18.8 \text{ Hz}$ 、1H)、2.96 (d、 $J = 18.8 \text{ Hz}$ 、1H)、2.43 (s、3H)、2.29 (s、6H)、1.99-1.90 (m、2H)、1.15 (s、3H)、0.76 (s、3H)。

【0169】

10

b) 3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロペノン(360mg、1.03 mmol)のエタノール(20 mL)溶液に、Pd/C(450 mg、10% Pd)を添加する。得られた懸濁液を室温で4.5時間1気圧の H_2 下で攪拌する。この混合物をセライトで濾過し、濾液を蒸発させる。残留物を分取HPLCで精製し、3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン(280 mg)のわずかに黄色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 1.11 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 355.20$ 。

【0170】

20

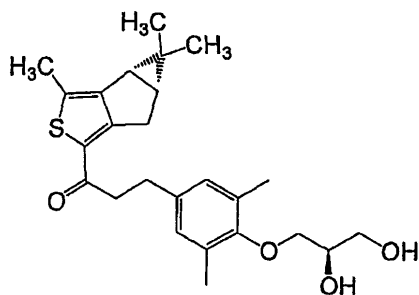
c) 上記3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン(8.9 mg、0.025 mmol)と(S)-3-プロモ-プロパン-1,2-ジオール(15.5 mg、0.1 mmol)から出発し、実施例5、ステップcに記載された方法に従って、3-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン(4.4 mg)の無色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 1.02 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 429.25$ 。

【0171】

実施例 52

30

【化75】



40

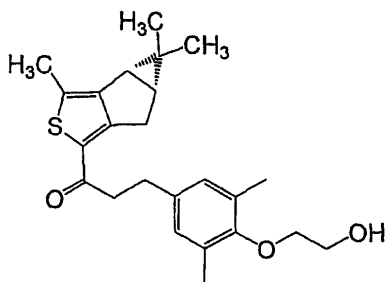
3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン(8.9 mg、0.025 mmol)と(R)-3-プロモ-プロパン-1,2-ジオール(15.5 mg、0.1 mmol)から出発し、実施例51に記載された方法に類似する方法で、3-[4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン(5.4 mg)の無色の凍結乾燥物を得る。LC-MS: $t_R = 1.02 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 429.29$ 。

【0172】

実施例 53

50

【化 7 6】



10

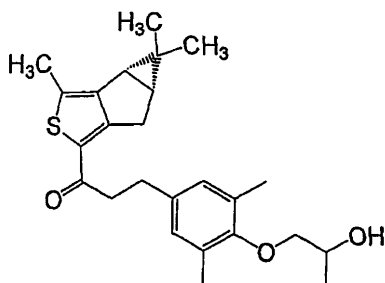
3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]-ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン (8.9 mg、0.025 mmol) と 2-ブロモエタノール (12.5 mg、0.1 mmol) から出発し、実施例 51 に記載された方法と類似の方法で、3-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン (3.1 mg) の無色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 1.09 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 499.2$ 。

【0173】

実施例 54

20

【化 7 7】



30

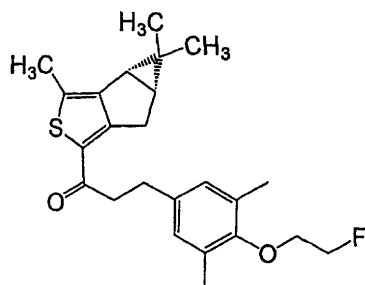
3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]-ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン (8.9 mg、0.025 mmol) と rac-1-ブロモ-プロパン-2-オール (13.9 mg、0.1 mmol) から出発し、実施例 51 に記載された方法と類似の方法で、3-[4-(2-(R/S)-ヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-1-((1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン (1.2 mg) の無色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 1.12 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 413.24$ 。

【0174】

実施例 55

40

【化 7 8】



50

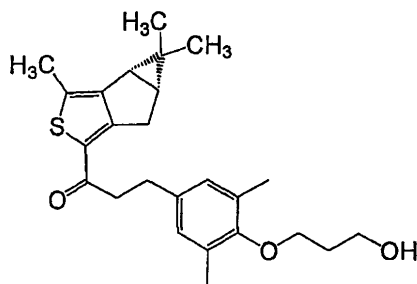
3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]-ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン (8.9 mg、0.025 mmol) と 1-ブロモ-2-フルオロエタン (12.7 mg、0.1 mmol) から出発し、実施例 51 に記載された方法と類似の方法で、3-[4-(2-(2-フルオロエトキシ)-3,5-ジメチル-フェニル)-1-(1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン (3.1 mg) の無色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 1.18 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 401.25$ 。

【0175】

実施例 56

【化79】

10



20

3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]-ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン (8.9 mg、0.025 mmol) と 3-ブロモプロパノール (13.9 mg、0.1 mmol) から出発し、実施例 51 に記載された方法と類似の方法で、3-[4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-1-(1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン (3.4 mg) の無色の樹脂を得る。LC-MS: $t_R = 1.11 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 413.23$ 。

【0176】

実施例 57～63

30

3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]-ペンタレン-4-イル)-プロペノンから出発し、実施例 5c に記載された方法と類似の方法で、下記の実施例を調製する。

【0177】

【表 1】

実施例	化合物	LC-MS	
		t _R [min]	[M+1] ⁺
57	3-(4-メトキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.18	369.23
58	3-(4-エトキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.20	383.24
59	3-(3,5-ジメチル-4-プロポキシ-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.23	397.24
60	3-(4-ブトキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.25	411.26
61	3-(4-sec-ブトキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.25	411.26
62	3-[4-(6-ヒドロキシ-ヘキシルオキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.18	455.31
63	3-[4-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.04	443.28

【0178】

実施例 63

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.85 (s, 2H)、4.03-3.96 (m, 4H)、3.90 (d, J = 5.3 Hz, 2H)、3.02-2.85 (m, 5H)、2.78 (d, J = 18.8 Hz, 1H)、2.37 (s, 3H)、2.25 (s, 6H)、2.25-2.15 (m, 1H)、1.92-1.86 (m, 2H)、1.11 (s, 3H)、0.70 (s, 3H)。

【0179】

実施例 64～68

10

20

30

40

50

実施例 51 に類似して下記の実施例を調製する。

【表 2】

実施例	化合物	LC-MS	
		t _R [min]	[M+1] ⁺
64	3-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-エチル-5-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.05	443.28
65	3-[4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-エチル-5-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.05	443.29
66	3-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.11	413.37
67	3-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-5-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.14	427.32
68	3-[3-エチル-4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-5-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.13	427.33

【0180】

実施例 69

a) 2,6-ジエチルフェノール (3.80 g、25.3 mmol) の酢酸 (30 mL) 溶液に、ヘキサメチレンテトラミン (5.3 g、37.9 mmol) を添加し、この混合物を 120 °C まで加熱する。溶媒の最初の留分を留去し (Dean-Stark)、次にこの混合物を 3 時間還流し、さらに室温にまで冷却し、水 (100 mL) で希釈し、EA (2 × 200 mL) で 2 回抽出する。この有機抽出物を NaHCO₃ 飽和水で洗浄、乾燥し、溶媒を真空中で除去する。粗生成物を 2% のメタノールを含有する DCM で溶離するカラムクロマトグラフィーで精製して、3,5-ジエチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.8 g) の無色の固体を得る; ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.85 (s, 1H)、7.57 (s, 2H)、5.32 (s, 1H)、2.69 (q, J = 7.6 Hz, 2H)、1.30 (t, J =

7.6 Hz、3H)。

【0181】

b) 上記3,5-ジエチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い、実施例51に記載した方法と類似する方法で下記の実施例を調製する。

【表3】

実施例	化合物	LC-MS	
		t _R [min]	[M+1] ⁺
69	3-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジエチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.07	457.23

10

【0182】

実施例70～74

3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチルベンズアルデヒドから出発し、実施例51に類似して下記の実施例を調製する。

20

【表 4】

実施例	化合物	LC-MS	
		t _R [min]	[M+1] ⁺
70	3-[3-クロロ-4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-5-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.04	449.28
71	3-[3-クロロ-4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-5-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.04	449.39
72	3-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.10	419.32
73	3-[3-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-5-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.12	433.42
74	3-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-5-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.13	433.31

実施例 75～80

3-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから出発し実施例 51 に類似して下記の実施例を調製する。

【表 5】

実施例	化合物	LC-MS	
		t_R [min]	$[M+1]^+$
75	3-[3-クロロ-4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.03	435.16
76	3-[3-クロロ-4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.03	435.09
77	3-[3-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.04	449.20
78	3-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.09	405.16
79	3-[3-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.11	419.07
80	3-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.11	419.09

【0183】

実施例 75

^1H NMR (CDCl₃): δ 7.23 (d、J = 2.3 Hz、1H)、7.07 (dd、J = 2.3、8.2 Hz、1H)、6.85 (d、J = 8.2 Hz、1H)、4.16-4.04 (m、3H)、3.91-3.78 (m、2H)、3.02-2.90 (m、5H)、2.78 (d、J = 18.8 Hz、2.76 (d br、J = 4 Hz、1H)、2.39 (s、3H)、2.15 (t br、J = 6 Hz、1H)、1.92-1.85 (m、2H)、1.1

1 (s、3H)、0.70 (s、3H)。

【0184】

実施例 81～85

2-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから出発し実施例 51 に類似して下記の実施例を調製する。

【表 6】

実施例	化合物	LC-MS	
		t _R [min]	[M+1] ⁺
81	3-[2-クロロ-4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.03	435.31
82	3-[2-クロロ-4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.03	435.25
83	3-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.10	405.21
84	3-[2-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.12	419.28
85	3-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.12	419.21

実施例 86～90

3-メチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから出発し、実施例 51 に類似して下記の実施例を調製する。

【表 7】

実施例	化合物	LC-MS	
		t _R [min]	[M+1] ⁺
86	3-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.02	415.26
87	3-[4-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.04	429.23
88	3-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.09	385.24
89	3-[4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.11	399.30
90	3-[4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-メチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.11	399.19

実施例 86

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.03-6.96 (m, 2H)、6.77-6.72 (m, 1H)、4.16-4.08 (m, 2H)、4.05-4.00 (m, 2H)、3.90-3.73 (m, 2H)、3.02-2.90 (m, 5H)、2.78 (d, J = 18.8 Hz, 1H)、2.56 (s br, 1H)、2.37 (s, 3H)、2.20 (s, 3H)、2.02 (s br, 1H)、1.91-1.85 (m, 2H)、1.11 (s, 3H)、0.70 (s, 3H).

【0185】

実施例 91～95

2,6-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから出発し、実施例 51 に類似する方法で下記の実施例を調製する。

【表 8】

実施例	化合物	LC-MS	
		t _R [min]	[M+1] ⁺
91	3-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.03	429.46
92	3-[4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.03	429.40
93	3-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.09	399.37
94	3-[4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.12	413.32
95	3-[4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.12	413.33

実施例 96 ~ 100

2,3,5-トリメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから出発し、実施例 51 に類似する方法で、下記の実施例を調製する。

10

20

30

40

【表 9】

実施例	化合物	LC-MS	
		t _R [min]	[M+1] ⁺
96	3-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2,3,5-トリメチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.04	443.32
97	3-[4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2,3,5-トリメチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.04	443.41
98	3-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2,3,5-トリメチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.11	413.34
99	3-[4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-2,3,5-トリメチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.13	427.35
100	3-[4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2,3,5-トリメチル-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.13	427.34

実施例 101 ~ 105

3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから出発し、実施例 51 に類似する方法で下記の実施例を調製する。

【表 10】

実施例	化合物	LC-MS	
		t _R [min]	[M+1] ⁺
101	3-[3,5-ジクロロ-4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.05	469.28
102	3-[3,5-ジクロロ-4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.05	469.36
103	3-[3,5-ジクロロ-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.12	439.30
104	3-[3,5-ジクロロ-4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.14	453.33
105	3-[3,5-ジクロロ-4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.15	453.30

実施例 106 ~ 109

3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒドから出発し、実施例 51 に類似する方法で、下記の実施例を調製する。

10

20

30

40

【表 11】

実施例	化合物	LC-MS	
		t _R [min]	[M+1] ⁺
106	3-[3-クロロ-4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-5-メトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.02	465.20
107	3-[3-クロロ-4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-5-メトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.03	465.24
108	3-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-メトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.09	435.15
109	3-[3-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-5-メトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.10	449.24

【0186】

実施例 106

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.85 (d、J = 1.8 Hz、1H)、6.70 (d、J = 1.8 Hz、1H)、4.25-4.17 (m、1H)、4.03-3.95 (m、2H)、3.85 (s、3H)、3.83-3.70 (m、2H)、3.48-3.35 (m、2H)、3.05-2.88 (m、5H)、2.78 (d、J = 18.8 Hz、1H)、2.38 (s、3H)、1.93-1.86 (m、2H)、1.11 (s、3H)、0.70 (s、3H)。

【0187】

実施例 110～114

3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒドから出発し、実施例 51 に類似する方法で、下記の実施例を調製する。

【表 1 2】

実施例	化合物	LC-MS	
		t _R [min]	[M+1] ⁺
110	3-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.00	449.32
111	3-[4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.00	449.39
112	3-[3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-メトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.06	419.26
113	3-[3-フルオロ-4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-5-メトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.07	433.24
114	3-[3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-5-メトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.09	433.32

【0188】

実施例 115 ~ 120

バニリンから出発し実施例 51 に類似の方法で下記の実施例を調製する。

10

20

30

40

【表 1 3】

実施例	化合物	LC-MS	
		t _R [min]	[M+1] ⁺
115	3-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-メトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	0.97	431.22
116	3-[4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-メトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	0.97	431.25
117	3-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.04	401.03
118	3-[4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-メトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.05	415.21
119	3-[4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-メトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.06	415.21
120	3-[4-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3-メトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	0.99	445.24

実施例 1 2 1 ~ 1 2 6

3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから出発し実施例 5 1 に類似の方法で下記の実施例を調製する。

【表 1 4】

実施例	化合物	LC-MS	
		t _R [min]	[M+1] ⁺
121	3-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	0.99	461.22
122	3-[4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	0.99	461.25
123	3-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3,5-ジメトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.05	431.24
124	3-[4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.05	445.26
125	3-[4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.08	445.22
126	3-[4-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-3,5-ジメトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.00	475.24

実施例 127 ~ 129

2,6-ジメトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから出発し実施例 49 に類似の方法で下記の実施例を調製する。

【表 15】

実施例	化合物	LC-MS	
		t _R [min]	[M+1] ⁺
127	3-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2,6-ジメトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.00	461.35
128	3-[4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2,6-ジメトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.01	461.39
129	3-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2,6-ジメトキシ-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.07	431.35

10

20

【0189】

実施例 130～134

4-ヒドロキシベンズアルデヒドから出発し実施例 51 に類似の方法で下記の実施例を調製する。

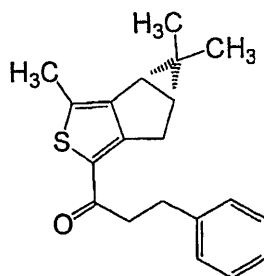
【表 16】

実施例	化合物	LC-MS	
		t_R [min]	$[M+1]^+$
130	3-[4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	0.99	401.20
131	3-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.05	371.19
132	3-[4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.08	385.21
133	3-[4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.08	385.14
134	3-[4-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロポキシ)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.01	415.24

【0190】

実施例 135

【化80】



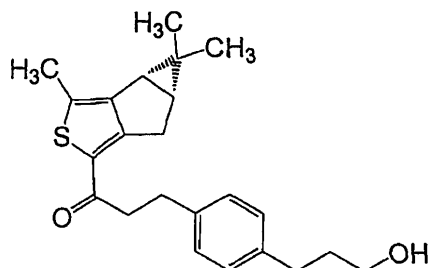
実施例 48 に類似の方法で、(1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸メトキシ-メチル-アミドをフェネチルマグネシウムクロライドと反応させて、3-フェニル-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]-ペン

タレン-4-イル)-プロパン-1-オンを調製する；LC-MS： $t_R = 1.15$ 、 $[m+1]^+ = 311.00$ 。

【0191】

実施例 136

【化81】



10

4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-ベンズアルデヒドから出発し実施例49に類似の方法で、3-[4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-フェニル]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オンを調製する；LC-MS： $t_R = 1.09$ 、 $[m+1]^+ = 369.10$ 。

【0192】

実施例 137～140

20

rac-1-((1aS,5aR)-2-エチル-1,1-ジメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノンと3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから出発し実施例51に類似の方法で下記の実施例を調製する。

【表 17】

実施例	化合物	LC-MS	
		t _R [min]	[M+1] ⁺
137	3-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-1-((1aR,5aS)-2-エチル-1,1-ジメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.06	443.31
138	3-[4-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-1-((1aR,5aS)-2-エチル-1,1-ジメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-プロパン-1-オン	1.06	443.38
139	1-((1aR,5aS)-2-エチル-1,1-ジメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-プロパン-1-オン	1.14	427.37
140	1-((1aR,5aS)-2-エチル-1,1-ジメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-プロパン-1-オン	1.15	427.30

実施例 141 ~ 149

2-ブromo-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン (8 mg、27 μmol) のアセトン (0.7 mL) 溶液に、K₂CO₃ (11 mg、81 μmol) を、ついで適切なフェノール (54 μmol) を添加する。この混合物を室温で27時間振盪したのち、酢酸:メタノール (1:1) で希釈し、分取HPLC (Waters Symmetry 19×50 mm 5 μm、0.5%のHCOOHを含有する20~95%のアセトニトリル水溶液) で分離し、下記の実施例に記載する化合物を得る:

10

20

30

【表 18 A】

実施例	化合物	LC-MS	
		t _R [min]	[M+1] ⁺
141	2-フェノキシ-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.11	313.24
142	2-(4-メトキシ-フェノキシ)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.10	343.29
143	2-(2-メトキシ-フェノキシ)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.09	343.25
144	2-(2-エチル-フェノキシ)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.17	341.27
145	2-(2,3-ジメチル-フェノキシ)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.17	341.20
146	2-(3,5-ジメチル-フェノキシ)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.15	341.27
147	2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.16	381.28

10

20

30

40

【表 18B】

148	2-(4-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-フェノキシ)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	0.99	373.31
149	2-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-フェノキシ]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.02	357.27

10

【0193】

実施例 143

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.00-6.84 (m、4H)、4.98 (s、2H)、3.88 (s、3H)、3.03 (dd、J 0 5.3、18.8 Hz、1H)、2.84 (d、J = 19.3 Hz、1H)、2.40 (s、3H)、1.94-1.88 (m、2H)、1.12 (s、3H)、0.72 (s、3H)。

20

【0194】

実施例 150～163

2-ブromo-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン (8 mg、27 μmol) のアセトン (0.7 mL) 溶液に、K₂CO₃ (11 mg、81 μmol) を、ついで適切なアニリン (54 μmol) を添加する。この混合物を室温で 27 時間振盪したのち、酢酸:メタノール (1:1) で希釈し、分取 HPLC (Waters Symmetry 19×50 mm 5 μm、0.5% の HCOOH を含有する 20～95% のアセトニトリル水溶液) で分離し、下記に記載の化合物を得る:

30

【表 19 A】

実施例	化合物	LC-MS	
		t _R [min]	[M+1] ⁺
150	2-フェニルアミノ-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.11	312.26
151	2-(2-メトキシ-フェニルアミノ)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.13	342.29
152	2-o-トリルアミノ-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.15	326.29
153	2-(2-エチル-フェニルアミノ)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.17	240.19
154	2-(4-メトキシ-フェニルアミノ)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.01	342.35
155	2-(2,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.05	372.22
156	2-(4-メトキシ-2-メチル-フェニルアミノ)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.10	356.34

10

20

30

40

【表 19B】

157	2-(3,5-ジメチル-フェニルアミノ)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.14	340.32
158	2-(3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.17	421.27
159	2-(2-メトキシ-5-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.19	410.16
160	2-(3-メトキシ-5-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.17	410.22
161	2-(4-メトキシ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.15	410.25
162	2-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.19	394.24
163	2-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-フェニルアミノ]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-トリメチル-1,1a,5,5a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-イル)-エタノン	1.00	356.26

【0195】

実施例 157

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.40 (s, 1H)、6.29 (s, 1H)、4.25 (s, 2H)、3.06 (dd, J = 6.4, 18.8 Hz, 1H)、2.86 (d, J = 18.8 Hz, 1H)、2.41 (s, 3H)、2.26 (s, 6H)、2.00-1.91 (m, 2H)、1.14 (s, 3H)、0.74 (s, 3H)。

【0196】

実施例 164

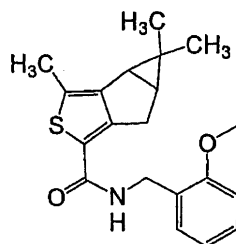
10

20

30

40

【化 8 2】



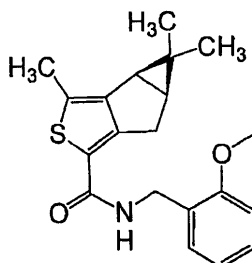
r a c .

r a c-(1 S*, 5 R*)-2-[1-クロロ-エチ-(E)-イリデン]-6,6-ジメチル-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オンから出発し、実施例1に類似の方法で r a c-(1 a S, 5 a R)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸2-メトキシ-ベンジルアミドを調製する。LC-MS: $t_R = 1.07 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 342.32$ 。

【0197】

実施例165

【化 8 3】



対応ラセミ体のHPLC (キラルセル OD 4.6×250 mm、10 μm、ヘキサン (0.8 mL/min)中の10%エタノールで溶離する)によるキラル分割によって、(1 a R, 5 a S)-1,1,2-トリメチル-1,1 a,5,5 a-テトラヒドロ-3-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸2-メトキシ-ベンジルアミドを得る; HPLC: $t_R = 13.0 \text{ min}$ (上記条件のキラルセル); ((1 a S, 5 a R)-異性体: $t_R = 9.6 \text{ min}$)。

【0198】

実施例166 (EC₅₀値を求めるためのGTPγSアッセイ)

組換えヒトS1P1受容体を発現するCHO細胞の膜サンプルを用い、96ウェルマイクロタイタープレート(ヌンク社、442587)上で、最終体積を200 μlとして、GTPγS結合アッセイを実施する。アッセイ条件は、20 mM HEPES (フルカ社、54461)、100 mM NaCl (フルカ社、71378)、5 mM MgCl₂ (フルカ社、63064)、0.1% BSA (カルビオケム社、126609)、1 μM GDP (シグマ社、G-7127)、2.5% DMSO (フルカ社、41644)、50 pM ³⁵S-GTPγS (アマーシャム・バイオサイエンシズ社、SJ1320)である。pHは7.4であった。試験化合物を100% DMSOに溶解、希釈し、上記アッセイ緩衝液150 μl中、³⁵S-GTPγSの不存在下に、室温で30分間プレインキュベートする。50 μlの³⁵S-GTPγSを添加したのち、アッセイ混合物を室温で1時間インキュベートする。反応混合物を、パッカー・バイオサイエンシズ社製セルハーベスターを用いて、マルチスクリーンプレート(ミリポア社、MAHFC1H60)へ移すことによって、アッセイを終結し、プレートを氷冷10 mM Na₂HPO₄/NaH₂

10

20

30

40

50

PO₄ (70%/30%)で洗い、乾燥し、底面をシールし、マイクロシント20 (パッカー・バイオサイエンシズ社、注文番号6013621) 25 μlを添加後、上面をシールする。膜結合³⁵S-GTPγSを、パッカー・バイオサイエンシズ社製トップカウントを用いて測定する。

【0199】

EC₅₀は、極大特異的³⁵S-GTPγS結合の50%を惹起するアゴニスト濃度である。特異的結合は、極大結合から非特異的結合を差引いて求める。極大結合は、10 μMのS1Pの存在下でマルチスクリーンプレートに結合したcpm量である。非特異的結合は、上記アッセイにおけるアゴニスト不存在下での結合量である。

【0200】

表1は、上記のようにして求めたいくつかの実施例化合物のEC₅₀値を示す。

【0201】

【表20】

表1：

実施例の化合物	EC ₅₀ [nM]
5	75
7	183
24	164
36	300
48	16
49	2
51	0.3
53	3
63	5
71	1
74	5
81	3
137	0.6
139	4
157	9
163	3

【0202】

実施例 1 6 7 (生体内有効性の評価)

正常血圧雄性ウィスターラットに式 (I) の化合物 30 mg / kg を経口投与後に循環リンパ球を測定することによって、式 (I) の化合物の有効性を評価する。動物は、12 時間ごとの明暗周期での空調条件下に収容し、ラット用普通固形飼料および飲料水を自由に摂取させる。薬物投与の前ならびに 3 および / または 6 時間後に採血する。全血を、アドビアヘマトロジーシステム (バイエル・ダイアグノスティックス社、チューリッヒ、スイス) を用いての血液検査に付す。

【0203】

データはすべて、平均 ± SEM で表わす。統計分析は、スタティスティカ (スタットソフト社) および多重比較のためのスチューデント・ニューマン・クールス (SNK) 法を用いての分散分析 (ANOVA) によって行なう。p < 0.05 のとき、帰無仮説を却下する。

【0204】

一例として、表 2 は、本発明の 2 化合物を 30 mg / kg の用量で正常血圧雄性ウィスターラットに経口投与してから 3 時間後のリンパ球数に対する、担体のみで処置した動物群と比較しての効果を示す。

【表 2 1】

表 2

実施例の化合物	リンパ球数
7	-46±3%
24	-40±4%
51	-44±4%
56	-58±5%
75	-57±5%
86	-47±4%

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
- | | | | | |
|----------------|--------------|------------------|----------------|--------------|
| A 6 1 P | 5/14 | (2006.01) | A 6 1 P | 5/14 |
| A 6 1 P | 17/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/06 |
| A 6 1 P | 37/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/00 |
| A 6 1 P | 37/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/02 |
| A 6 1 P | 37/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/06 |
- (72)発明者 マーチン ボリィ
スイス連邦共和国 CH-4 1 2 3 アルシュヴィル, パッハグラーベンヴィッグ 2 1
- (72)発明者 ダニエル ブル
スイス連邦共和国 CH-4 1 0 6 セルビル, イム ローゼンガルテン 2 4
- (72)発明者 マーチン クローゼル
スイス連邦共和国 CH-4 1 0 2 ビンニンゲン, ウインターホールド 3 b
- (72)発明者 ウォルター フィシュリ
スイス連邦共和国 CH-4 1 2 3 アルシュヴィル, オバートヴェッグ 6 4
- (72)発明者 デビット レーマン
スイス連邦共和国 CH-4 0 5 8 バーゼル, ターナーストラッセ 9
- (72)発明者 ボリス マチス
スイス連邦共和国 CH-4 6 2 2 エガーキンゲン, バームガルテンストラッセ 3
- (72)発明者 クラウス ミューラー
ドイツ連邦共和国 D-7 9 5 7 6 ヴェイル アム レイン ヴィットリンガー ストラッセ 3 7
- (72)発明者 オリバー ナイラー
スイス連邦共和国 CH-4 1 4 4 アルレシェイム, ハングストラッセ 3 8
- (72)発明者 ミッシェル シェルツ
スイス連邦共和国 CH-4 1 0 7 エッティンゲン, アイゲンヴィッグ 1 1
- (72)発明者 トーマス ウィラー
スイス連邦共和国 CH-4 1 0 2 ビンニンゲン, ホールツライストラッセ 5 8

審査官 深谷 良範

- (56)参考文献 国際公開第2004/010949 (WO, A1)
米国特許出願公開第2004/0058894 (US, A1)
特表2008-535815 (JP, A)
特表2008-534491 (JP, A)
BRINKMANN,V., JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 米国, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL
CHEMISTS, 2002年 6月14日, V277 N24, P21453-21457
MATLOUBIAN,M., NATURE, 2004年 1月22日, V427, P355-360

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 333/, 401/
REGISTRY/CAPLUS(STN)