

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3776153号

(P3776153)

(45) 発行日 平成18年5月17日(2006.5.17)

(24) 登録日 平成18年3月3日(2006.3.3)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 239/12 (2006.01)

C O 7 C 239/12

C O 7 C 233/04 (2006.01)

C O 7 C 233/04

C O 7 C 281/18 (2006.01)

C O 7 C 281/18

C O 7 C 251/58 (2006.01)

C O 7 C 251/58

A 6 1 K 31/155 (2006.01)

A 6 1 K 31/155

請求項の数 5 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-287172  
 (22) 出願日 平成7年11月6日(1995.11.6)  
 (65) 公開番号 特開平8-245537  
 (43) 公開日 平成8年9月24日(1996.9.24)  
 審査請求日 平成14年10月24日(2002.10.24)  
 (31) 優先権主張番号 RM94A000715  
 (32) 優先日 平成6年11月7日(1994.11.7)  
 (33) 優先権主張国 イタリア(IT)

(73) 特許権者 591043248  
 シグマータウ・インドゥストリエ・ファル  
 マチュウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル  
 ・アチオニ  
 SIGMA-TAU INDUSTRIE  
 FARMACEUTICHE RIUN  
 ITE SOCIETA PER AZI  
 ONI  
 イタリア00144ローマ、ピアレ・シャ  
 ケスベアレ47番  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稔  
 (74) 代理人 100078215  
 弁理士 皆崎 英士

最終頁に続く

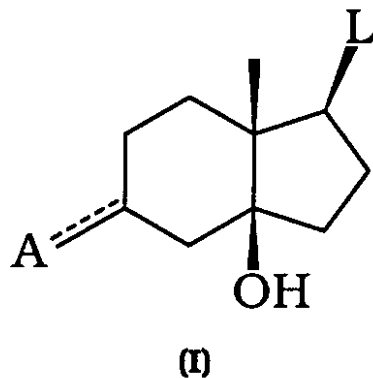
(54) 【発明の名称】 1, 5-ジ置換7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)で表される1, 5-ジ置換7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール誘導体:

【化1】



式中の符号等の意義は次の通りである。

(1) 「-----」は単結合または二重結合を示す。

(i) 「-----」が単結合を示すとき;

Aは3a-ヒドロキシ、7a-メチルおよび1-L基に関してシスコンフィグレーション

ンを有し、 $(\text{CH}=\text{CH})\text{m}\sim\sim\sim(\text{CH}_2)\text{nOR}$ 、 $(\text{CH}=\text{CH})\text{m}\sim\sim\sim(\text{CH}_2)\text{nNR}^1\text{R}^2$ 、 $(\text{CH}=\text{CH})\text{m}\sim\sim\sim(\text{CH}_2)\text{pB}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)\text{pOR}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)\text{qNR}^1\text{R}^2$  または  $\text{O}(\text{CH}_2)\text{rB}$  を示す。この場合、

$\text{m}$  は 0 ～ 2 の整数を示し、 $\text{n}$  は 1 ～ 6 の整数を示し、 $\text{p}$  は 0 ～ 2 の整数を示し、 $\text{q}$  は 2 ～ 5 の整数を示し、 $\text{r}$  は 1 ～ 2 の整数を示し（但し、同じ置換基のときには、 $\text{m} + \text{n}$  は 6 よりも大きくならない）、

「 $\sim\sim\sim$ 」は Z もしくは E コンフィグレーションを示し、 $\text{R}$  は水素原子または非置換もしくは  $\text{NR}^1\text{R}^2$  で置換された  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルを示し、

$\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は同一もしくは異なってもよく、相互に独立して水素原子もしくは  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルを示すか、またはこれらが結合する窒素原子と共に不飽和五員モノヘテロ環または不飽和もしくは飽和六員モノヘテロ環（これらのモノヘテロ環は所望により窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有していてもよい）または飽和五員モノヘテロ環を形成し、

$\text{B}$  は不飽和五員または不飽和もしくは飽和六員モノ炭素環もしくはモノヘテロ環（これらの環は所望により窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を有していてもよい）または飽和五員モノ炭素環もしくはモノヘテロ環 [これらの環は非置換であってもよく、あるいは  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル、ハロゲン原子、 $(\text{CH}_2)\text{mOR}$  および  $(\text{CH}_2)\text{mNR}^1\text{R}^2$  ( $\text{m}$ 、 $\text{R}$ 、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は前記と同意義である) から選択される 1 個またはそれ以上の置換基を有していてもよい] を示す。

(ii) 「 $-----$ 」が二重結合を示すとき；

$\text{A}$  は酸素原子、 $\text{CH}\sim\sim\sim(\text{CH}=\text{CH})\text{s}\sim\sim\sim(\text{CH}_2)\text{nOR}$ 、 $\text{CH}\sim\sim\sim(\text{CH}=\text{CH})\text{s}\sim\sim\sim(\text{CH}_2)\text{nNR}^1\text{R}^2$  または  $\text{CH}\sim\sim\sim(\text{CH}=\text{CH})\text{s}\sim\sim\sim(\text{CH}_2)\text{pB}$ （「 $\sim\sim\sim$ 」、 $\text{n}$ 、 $\text{p}$ 、 $\text{R}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{B}$  は前記と同意義である）を示し、

$\text{s}$  は 0 または 1 を示す。

(2)  $\text{L}$  は  $[\text{CH}=\text{C}(\text{R}^3)]\text{sCH}=\text{NR}^4$  または  $[\text{CH}=\text{C}(\text{R}^3)]\text{sCH}_2\text{NHR}^4$  を示す。

二重結合「 $=$ 」は E コンフィグレーションを有し、

$\text{s}$  は前記と同意義であり、

$\text{R}^3$  は水素原子または  $\text{CH}_3$  を示し、

$\text{R}^4$  は  $\text{NHC}(=\text{N}\sim\sim\sim\text{R}^5)\text{NR}^6\text{R}^7$  または  $\text{OR}^8$  を示す [「 $\sim\sim\sim$ 」は前記と同意義であり、 $\text{R}^5$  は水素原子または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルを示し、 $\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  は同一または異なってもよく、相互に独立して水素原子または非置換もしくは  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$  で置換された  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルを示し ( $\text{R}^9$  および  $\text{R}^{10}$  は同一または異なってもよく、相互に独立して水素原子または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルを示す)、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  のいずれかの 2 つはこれらが結合するヘテロ原子と共に、可能な場合には、五員、六員または七員モノヘテロ環を形成してもよく、 $\text{R}^8$  は水素原子、 $\text{CH}_3$  または非置換もしくは  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$  もしくは  $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$  で置換された  $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  アルキルを示す ( $\text{R}^9$  および  $\text{R}^{10}$  は前記と同意義である)]。

【請求項 2】

一般式 (I) で表される化合物の薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3】

下記の化合物群 (1)、該化合物群 (1) の各化合物に対応する下記の誘導体群 (2) であって、各誘導体の有する当該置換基によって該各化合物の相当する部位が修飾された該誘導体群、および該誘導体群 (2) 中の 5 - (Z) 誘導体の対応する 5 - (E) 異性体群から選択される請求項 1 記載の化合物：

(1)

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - グアニジノイミノ] メチルー 5 - フェニルー 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - (2 - イミダゾリン - 2 - イル) ヒ

10

20

30

40

50

ドラゾノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - 1-メチル-(2-イミダゾリン-2-イル)ヒドラゾノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-ピリミジニル)ヒドラゾノ] - メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - ヒドロキシイミノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - 2-アミノエトキシイミノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、 10

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - 3-アミノプロポキシイミノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - 4-アミノブトキシイミノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - 2-ジメチルアミノエトキシイミノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - 3-ジメチルアミノプロポキシイミノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - 4-ジメチルアミノブトキシイミノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、 20

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - 2-グアニジノエトキシイミノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - グアニジノアミノメチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - (2-アミノエトキシアミノ) メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - (3-アミノプロポキシアミノ) メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - (2-ジメチルアミノエトキシアミノ) メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、 30

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - (3-ジメチルアミノプロポキシアミノ) メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1R, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E, E) - 3-グアニジノイミノ-1-プロペニル] - 5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1R, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E, E) - 3-(2-アミノエトキシイミノ)-1-プロペニル] - 5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1R, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E, E) - 3-(2-ジメチルアミノエトキシイミノ)-1-プロペニル] - 5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、 40

(1R, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - 3-グアニジノアミノ-1-プロペニル] - 5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1R, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - 3-(2-アミノエトキシアミノ)-1-プロペニル] - 5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1R, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - 3-(2-ジメチルアミノエトキシアミノ)-1-プロペニル] - 5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1R, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E, E) - 2-メチル-3-グアニジノイ 50

ミノ-1-プロペニル]-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1R, 3aS, 5S, 7aR)-1-[ (E, E)-2-メチル-3-(2-アミノエトキシイミノ)-1-プロペニル]-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1R, 3aS, 5S, 7aR)-1-[ (E, E)-2-メチル-3-(2-ジメチルアミノエトキシイミノ)-1-プロペニル]-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1R, 3aS, 5S, 7aR)-1-[ (E)-2-メチル-3-グアニジノアミノ-1-プロペニル]-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1R, 3aS, 5S, 7aR)-1-[ (E)-2-メチル-3-(2-アミノエトキシアミノ)-1-プロペニル]-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、および

(1R, 3aS, 5S, 7aR)-1-[ (E)-2-メチル-3-(2-ジメチルアミノエトキシアミノ)-1-プロペニル]-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

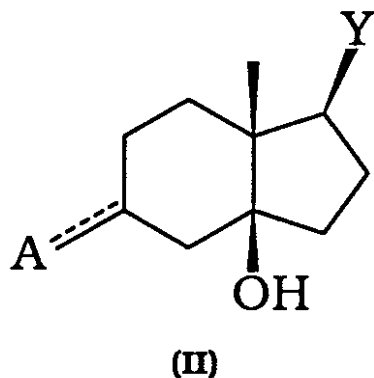
(2)

(5S)-5-(3-ヒドロキシフェニル)誘導体、(5S)-5-(4-ヒドロキシフェニル)誘導体、(5S)-5-(3-ヒドロキシメチルフェニル)誘導体、(5S)-5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)誘導体、(5S)-5-(3-メチルフェニル)誘導体、(5S)-5-(4-メチルフェニル)誘導体、(5S)-5-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]誘導体、(5S)-5-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]誘導体、(5S)-5-[3-(2-ジメチルアミノエトキシメチル)フェニル]誘導体、(5S)-5-[4-(2-ジメチルアミノエトキシメチル)フェニル]誘導体、(5S)-5-(2-ヒドロキシエトキシ)誘導体、(5S)-5-(3-ヒドロキシプロポキシ)誘導体、(5S)-5-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ)エトキシ]誘導体、(5S)-5-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)プロポキシ]誘導体、(5R)-5-(3-ヒドロキシプロピル)誘導体、(5R)-5-(3-ジメチルアミノプロピル)誘導体、(5S)-5-(4-ヒドロキシブチル)誘導体、(5S)-5-(4-ジメチルアミノブチル)誘導体、(5R)-5-ベンジル誘導体、(5R)-5-(3-ヒドロキシベンジル)誘導体、(5R)-5-(4-ヒドロキシベンジル)誘導体、(5R)-5-(3-ヒドロキシメチルベンジル)誘導体、(5R)-5-(4-ヒドロキシメチルベンジル)誘導体、(5S)-[(Z)-4-ヒドロキシ-1-ブテニル]誘導体、(5S)-[(Z)-4-ジメチルアミノ-1-ブテニル]誘導体、5-[ (Z)-3-ヒドロキシプロピリデン]誘導体、5-[ (Z)-3-ジメチルアミノプロピリデン]誘導体、5-[ (Z)-ベンジリデン]誘導体、(5S)-シクロヘキシル誘導体、(5R)-シクロヘキシルメチル誘導体、(5S)-3-ピリジル誘導体、(5S)-4-ピリジル誘導体、(5S)-5-(4-シス-ヒドロキシ-r-1-シクロヘキシル)誘導体、および(5S)-5-(4-トランス-ヒドロキシ-r-1-シクロヘキシル)誘導体。

#### 【請求項4】

一般式 (I I)

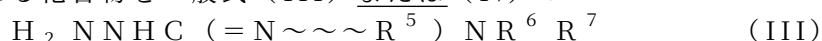
## 【化 2】



10

[式中、Yは $[\text{CH}=\text{C}(\text{R}^3)]_s\text{CHO}$ を示し、A、「-----」、 $\text{R}^3$ およびsは前記と同意義であり、sが1のとき、二重結合「=」はEコンフィグレーションを有する]

で表される化合物を一般式 (III) または (IV) :



(式中、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ は前記と同意義である)

で表される化合物と縮合させることを含む一般式 (I) で表される化合物の製造法 [この場合、一般式 (I) で表される化合物は既知の方法によって、一般式 (I) に包含される他の化合物に変換することができる。例えば、一般式 (I) においてLが $[\text{CH}=\text{C}(\text{R}^3)]_s\text{CH}_2\text{NHR}^4$ である化合物は、一般式 (I) においてLが $[\text{CH}=\text{C}(\text{R}^3)]_s\text{CH}=\text{NR}^4$  ( $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ およびsは前記と同意義である) である対応する化合物を、金属触媒の存在下で水素と反応させるか、または金属水素化物と反応させることによって調製される。また、一般式 (I) においてLが $[\text{CH}=\text{C}(\text{R}^3)]_s\text{CH}=\text{NOR}^8$ であって $\text{R}^8$ がグアニジノ基を有する化合物は、一般式 (I) においてLが $[\text{CH}=\text{C}(\text{R}^3)]_s\text{CH}=\text{NR}^4$  ( $\text{R}^3$ とsは前記と同意義であり、 $\text{R}^4$ は第一アミノ基を有する) を1-アミジノー-3, 5-ジメチルピラゾールまたはS-メチルイソチオ尿素と反応させることによって調製することができる。]

20

30

## 【請求項 5】

一般式 (I) で表される化合物および薬学的に許容されるキャリアおよび/または希釈剤を含有する心臓血管系疾患用薬剤組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

この発明は心臓血管系に対して活性を示す新規な1, 5-ジ置換7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール誘導体、該誘導体の製造法および心臓血管系疾患(例えば、心不全や高血圧等)の処置に有効な該誘導体含有薬剤組成物に関する。

## 【0002】

40

## 【従来の技術】

既知の1, 5-ジ置換7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール誘導体、例えばプリューリアニン[ナカタニ(Nakatani M.)ら、Heterocycles、第22巻(10)、第2335頁(1984年)およびリデルト(Lidert Z.)、J. Nat. Prod.、第48巻(5)、第843頁(1985年)参照]、ヒスピジン類[ペチット(Pettit G. R.)ら、J. Nat. Prod.、第46巻(3)、第379頁(1983年)参照]およびロヒツキン誘導体[リデルト、J. Nat. Prod.、第48巻(5)、第843頁(1985年)参照]は植物から抽出される天然物であって、ペルヒドロインデン骨格を有する化合物である。これらの化合物は次の点で本発明による化合物とは異なる。即ち、前者はトランス結合を有しており、1-位が3-フリル基で置換され、5-位が五員、六員または七員ラクトン環で置換さ

50

れ、また、ペルヒドロインデン骨格の他の位置に別の異なる基を有する。これらの化合物は生体外での抗白血病活性を有するとされているが、生体内での抗腫瘍活性または昆虫拒食剤活性を有するとは解されていない。この種の化合物が心臓血管系に対して活性を有することは報告されていない。

また、(1S, 3aS, 4S, 7aR)-1-(2H-2-オキソピラン-5-イル)-3a-ヒドロキシ-4-[2-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)エチル]-7a-メチルペルヒドロインデン-5-オンも知られている[ゲルリッヒ(Goerlich B.), *Planta Med.*、第23巻(1)、第39頁(1973年)参照]。該化合物はシス結合のあるペルヒドロインデン骨格を有しているが、1-位がラクトン環で置換され、また、4-位に別の置換基を有しており、該化合物が薬理的活性を示すことは報告されていない。

10

#### 【0003】

##### 【発明が解決しようとする課題】

この発明は、 $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPアーゼに対して良好な親和性を示すと共に、心臓血管系に対して活性を示す新規な1,5-ジ置換7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール誘導体を提供するためになされたものである。

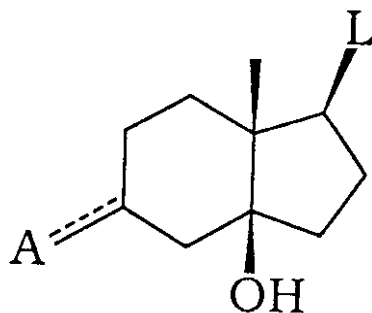
#### 【0004】

##### 【課題を解決するための手段】

即ちこの発明は、次の一般式(I)で表される1,5-ジ置換7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール誘導体に関する：

#### 【化3】

20



(I)

30

式中の符号等の意義は次の通りである。

(1) 「.....」は単結合または二重結合を示す。

(i) 「.....」が単結合を示すとき；

Aは3a-ヒドロキシ、7a-メチルおよび1-L基に関してシスコンフィグレーションを有し、 $(\text{CH}=\text{CH})_m\sim\sim\sim(\text{CH}_2)_n\text{OR}$ 、 $(\text{CH}=\text{CH})_m\sim\sim\sim(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $(\text{CH}=\text{CH})_m\sim\sim\sim(\text{CH}_2)_p\text{B}$ 、OH、 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OR}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^1\text{R}^2$ または $\text{O}(\text{CH}_2)_r\text{B}$ を示す。この場合、

mは0～2の整数を示し、nは1～6の整数を示し、pは0～2の整数を示し、qは2～5の整数を示し、rは1～2の整数を示し(但し、同じ置換基のときには、 $m+n$ は6よりも大き

40

くならない)、  
「 $\sim\sim\sim$ 」はZもしくはEコンフィグレーションを示し、Rは水素原子または非置換もしくは $\text{NR}^1\text{R}^2$ で置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルを示し、

$\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は同一もしくは異なってもよく、相互に独立して水素原子もしくは $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルを示すか、またはこれらが結合する窒素原子と共に不飽和五員モノヘテロ環または不飽和もしくは飽和六員モノヘテロ環(これらのモノヘテロ環は所望により窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1個以上のヘテロ原子を有していてもよい)または飽和五員モノヘテロ環を形成し、

Bは不飽和五員または不飽和もしくは飽和六員モノ炭素環もしくはモノヘテロ環(これらの環は所望により窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1個またはそれ以上

50

のヘテロ原子を有していてもよい)または飽和五員モノ炭素環もしくはモノヘテロ環[これらの環は非置換であってもよく、あるいは $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲン原子、 $(CH_2)_mO$  Rおよび $(CH_2)_mNR^1R^2$  ( $m$ 、 $R$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同意義である)から選択される1個またはそれ以上の置換基を有していてもよい]を示す。

(ii) 「 $\cdot \cdot \cdot \cdot$ 」が二重結合を示すとき;

Aは酸素原子、 $CH \sim \sim \sim (CH=CH)s \sim \sim \sim (CH_2)_nOR$ 、 $CH \sim \sim \sim (CH=CH)s \sim \sim \sim (CH_2)_nNR^1R^2$ または $CH \sim \sim \sim (CH=CH)s \sim \sim \sim (CH_2)_pB$  (「 $\sim \sim \sim$ 」、 $n$ 、 $p$ 、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $B$ は前記と同意義である)を示し、 $s$ は0または1を示す。

#### 【0005】

(2)  $L$ は $[CH=C(R^3)]sCH=NR^4$ または $[CH=C(R^3)]sCH_2NHR^4$ を示す。 10

二重結合「 $=$ 」はEコンフィグレーションを有し、

$s$ は前記と同意義であり、

$R^3$ は水素原子または $CH_3$ を示し、

$R^4$ は $NHC (=N \sim \sim \sim R^5)NR^6R^7$ または $OR^8$ を示す[「 $\sim \sim \sim$ 」は前記と同意義であり、 $R^5$ は水素原子または $C_1 \sim C_4$ アルキルを示し、 $R^6$ および $R^7$ は同一または異なっているてもよく、相互に独立して水素原子または非置換もしくは $NR^9R^{10}$ で置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルを示し( $R^9$ および $R^{10}$ は同一または異なっているてもよく、相互に独立して水素原子または $C_1 \sim C_4$ アルキルを示す)、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ のいずれかの2つはこれらが結合するヘテロ原子と共に、可能な場合には、五員、六員または七員モノヘテロ環を形成してもよく、 $R^8$ は水素原子、 $CH_3$ または非置換もしくは $NR^9R^{10}$ もしくは $NHC (=N$  20  
 $H)NH_2$ で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキルを示す( $R^9$ および $R^{10}$ は前記と同意義である)]。

#### 【0006】

一般式(I)で表される化合物が互変異性を示すときは、全ての互変異性体が該式に包含される。本明細書においては特に言及しないが、全ての可能な立体異性体、ZおよびE異性体、光学異性体およびこれらの混合物並びに式(I)で表される化合物の代謝物および代謝前駆体は本発明の範囲内で包含される。

また、薬学的に許容され得る塩類も本発明で包含される。薬学的に許容され得る塩類は、該塩基の生物学的活性を保有する塩であって、薬理的に許容され得る酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、シュウ酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、メタンスルホン酸、安息香酸および当該分野で常用されているその他 30  
 の酸)を用いて誘導される塩である。

本発明による化合物には溶媒和物(例えば、水和物)も包含される。

#### 【0007】

アルキル基は分枝鎖状もしくは直鎖状アルキル基または環状アルキル基である。 $C_1 \sim C_4$ アルキルは好ましくはメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチルおよび $t$ -ブチルである。 $C_2 \sim C_6$ アルキルは好ましくはエチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、 $n$ -ペンチルおよび $n$ -ヘキサンである。

基 $R$ は好ましくは水素原子、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $n$ -ブチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、2-ジメチルアミノエチル、3-ジメチルアミノプロピル、2-(1-ピロリジニルエチル)、3-(1-ピロリジニルプロピル)、2-(4-モノホリノエチル)、3-(4-モノホリノプロピル)、2-(1-ピペラジニルエチル)、3-(1-ピペラジニルプロピル)、2-[1-(4-メチル)ピペラジニルエチル]、3-[1-(4-メチル)ピペラジニルプロピル]、2-(1-イミダゾリルエチル)および3-(1-イミダゾリルプロピル)である。 40

基 $B$ は好ましくはフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルである。

基 $NR^6R^7$ は好ましくはアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、2-ジメチルアミノエチルおよび2-ジエチルアミノエチルである。

基 $R^5$ および $R^6$ は、これらの基が結合するヘテロ原子と共に2-イミダゾリン-2-イル 50

、1-メチル-2-イミダゾリン-2-イル、1,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジニルまたは1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジニルを形成するのが好ましい。

【0008】

【発明の実施の形態】

本発明による化合物の好ましい例は、下記の化合物群(1)、該化合物群(1)の各化合物に対応する下記の誘導体群(2)であって、各誘導体の有する当該置換基によって該各化合物の相当する部位が修飾された該誘導体群、および該誘導体群(2)中の5-(Z)誘導体の対応する5-(E)異性体群である。

(1)

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - グアニジノイミノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - (2-イミダゾリン-2-イル) ヒドラゾノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - 1-メチル- (2-イミダゾリン-2-イル) ヒドラゾノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-ピリミジニル) ヒドラゾノ] -メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - ヒドロキシイミノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - 2-アミノエトキシイミノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - 3-アミノプロポキシイミノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - 4-アミノブトキシイミノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - 2-ジメチルアミノエトキシイミノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - 3-ジメチルアミノプロポキシイミノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - 4-ジメチルアミノブトキシイミノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E) - 2-グアニジノエトキシイミノ] メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - グアニジノアミノメチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - (2-アミノエトキシアミノ) メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - (3-アミノプロポキシアミノ) メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - (2-ジメチルアミノエトキシアミノ) メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - (3-ジメチルアミノプロポキシアミノ) メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール、

(1R, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E, E) - 3-グアニジノイミノ-1-プロペニル] - 5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3-オール、

(1R, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - [(E, E) - 3- (2-アミノエトキシイミノ) - 1-プロペニル] - 5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール

10

20

30

40

50

ル、

(1 R, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - [(E, E) - 3 - (2-ジメチルアミノエトキシイミノ) - 1-プロペニル] - 5-フェニル-7 a-メチルペルヒドロインデン-3 a-オール、

(1 R, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - [(E) - 3-グアニジノアミノ-プロペニル] - 5-フェニル-7 a-メチルペルヒドロインデン-3 a-オール、

(1 R, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - [(E) - 3 - (2-アミノエトキシアミノ) - 1-プロペニル] - 5-フェニル-7 a-メチルペルヒドロインデン-3 a-オール、

(1 R, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - [(E) - 3 - (2-ジメチルアミノエトキシアミノ) - 1-プロペニル] - 5-フェニル-7 a-メチルペルヒドロインデン-3 a-オール、 10

(1 R, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - [(E, E) - 2-メチル-3-グアニジノイミノ-1-プロペニル] - 5-フェニル-7 a-メチルペルヒドロインデン-3 a-オール、

(1 R, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - [(E, E) - 2-メチル-3 - (2-アミノエトキシイミノ) - 1-プロペニル] - 5-フェニル-7 a-メチルペルヒドロインデン-3 a-オール、

(1 R, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - [(E, E) - 2-メチル-3 - (2-ジメチルアミノエトキシイミノ) - 1-プロペニル] - 5-フェニル-7 a-メチルペルヒドロインデン-3 a-オール、 20

(1 R, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - [(E) - 2-メチル-3-グアニジノアミノ-1-プロペニル] - 5-フェニル-7 a-メチルペルヒドロインデン-3 a-オール、

(1 R, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - [(E) - 2-メチル-3 - (2-アミノエトキシアミノ) - 1-プロペニル] - 5-フェニル-7 a-メチルペルヒドロインデン-3 a-オール、および

(1 R, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - [(E) - 2-メチル-3 - (2-ジメチルアミノエトキシアミノ) - 1-プロペニル] - 5-フェニル-7 a-メチルペルヒドロインデン-3 a-オール、

【0009】

30

(2)

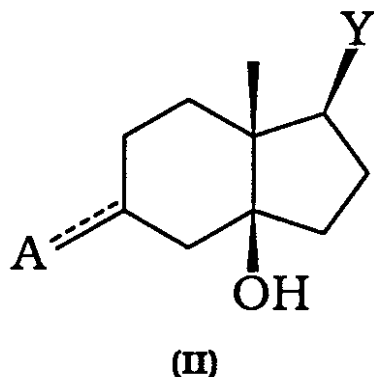
(5 S) - 5 - (3-ヒドロキシフェニル) 誘導体、(5 S) - 5 - (4-ヒドロキシフェニル) 誘導体、(5 S) - 5 - (3-ヒドロキシメチルフェニル) 誘導体、(5 S) - 5 - (4-ヒドロキシメチルフェニル) 誘導体、(5 S) - 5 - (3-メチルフェニル) 誘導体、(5 S) - 5 - (4-メチルフェニル) 誘導体、(5 S) - 5 - [3 - (2-ジメチルアミノエトキシ) フェニル] 誘導体、(5 S) - 5 - [4 - (2-ジメチルアミノエトキシ) フェニル] 誘導体、(5 S) - 5 - [3 - (2-ジメチルアミノエトキシメチル) フェニル] 誘導体、(5 S) - 5 - [4 - (2-ジメチルアミノエトキシメチル) フェニル] 誘導体、(5 S) - 5 - (2-ヒドロキシエトキシ) 誘導体、(5 S) - 5 - (3-ヒドロキシプロポキシ) 誘導体、(5 S) - 5 - [2 - (2-ジメチルアミノエトキシ) エトキシ] 誘導体、(5 S) - 5 - [3 - (2-ジメチルアミノエトキシ) プロポキシ] 誘導体、(5 R) - 5 - (3-ヒドロキシプロピル) 誘導体、(5 R) - 5 - (3-ジメチルアミノプロピル) 誘導体、(5 S) - 5 - (4-ヒドロキシブチル) 誘導体、(5 S) - 5 - (4-ジメチルアミノブチル) 誘導体、(5 R) - 5 - ベンジル 誘導体、(5 R) - 5 - (3-ヒドロキシベンジル) 誘導体、(5 R) - 5 - (4-ヒドロキシベンジル) 誘導体、(5 R) - 5 - (3-ヒドロキシメチルベンジル) 誘導体、(5 R) - 5 - (4-ヒドロキシメチルベンジル) 誘導体、(5 S) - [(Z) - 4-ヒドロキシ-1-ブテニル] 誘導体、(5 S) - [(Z) - 4-ジメチルアミノ-1-ブテニル] 誘導体、5 - [(Z) - 3-ヒドロキシプロピリデン] 誘導体、5 - [(Z) - 3-ジメチルアミノプロピリデン] 誘導体、5 - [(Z) - 3 - (2-ジメチルアミノエトキシ) 40 50

プロピリデン]誘導体、5-[(Z)-ベンジリデン]誘導体、(5S)-シクロヘキシル誘導体、(5R)-シクロヘキシルメチル誘導体、(5S)-3-ピリジル誘導体、(5S)-4-ピリジル誘導体、(5S)-5-(4-シス-ヒドロキシ-r-1-シクロヘキシル)誘導体、および(5S)-5-(4-トランス-ヒドロキシ-r-1-シクロヘキシル)誘導体。

【0010】

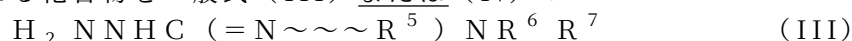
本発明は、一般式(II)：

【化4】



[式中、Yは $[CH=C(R^3)]_sCHO$ を示し、A、「-----」、 $R^3$ およびsは前記と同意義であり、sが1のとき、二重結合「=」はEコンフィグレーションを有する]

で表される化合物を一般式(III)または(IV)：



(式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ は前記と同意義である)

で表される化合物と縮合させることを含む一般式(I)で表される化合物の製造法も提供する。

化合物(III)および(IV)は遊離塩基として用いてもよく、あるいは酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、炭酸、シュウ酸、ヨウ化水素酸または硫酸)を用いて誘導される塩の形で用いてもよい。この反応は溶媒(例えば、エタノール、メタノール、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、水またはこれらの任意の混合溶媒)中において、0℃から該溶媒もしくは混合溶媒の沸点の間の温度でおこなう。

反応系のpHを所望の値に維持するために、反応混合物に付加的な塩(例えば、 $NaH_2PO_4$ 、 $Na_2HPO_4$ または $NaOAc$ )、酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸またはリン酸)および塩基(例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム)を適宜添加してもよい。

【0011】

一般式(I)で表される化合物は既知の方法によって、一般式(I)で表される他の化合物に変換される。一般式(I)においてLが $[CH=C(R^3)]_sCH_2NHR^4$ ( $R^3$ 、 $R^4$ およびsは前記と同意義であり、sが1のときは二重結合「=」はEコンフィグレーションを有する)である化合物は、一般式(I)においてLが $[CH=C(R^3)]_sCH=NHR^4$ ( $R^3$ 、 $R^4$ およびsは前記と同意義であり、sが1のときは二重結合「=」はEコンフィグレーションを有する)である化合物を適当な触媒の存在下で水素と反応させるか、または金属水素化物と反応させる還元反応によって調製することができる。この還元反応は触媒、例えば、カーボン担持パラジウム、二酸化白金またはラネーニッケルの存在下、大気圧～10気圧の圧力下において水素を用いておこなってもよい。触媒還元反応は水素転移条件下において、例えば、蟻酸アンモニウムまたは次亜リン酸ナトリウムを上記のいずれかの触媒の存在下で使用するによっておこなってもよい。この還元反応はまた、金属水素化物、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムまたはボランを用いておこな

10

20

30

40

50

てもよい。還元反応は溶媒、例えばエタノール、メタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、水またはこれらの任意の混合溶媒中において、0℃からこれらの溶媒もしくは混合溶媒の沸点の間の温度でおこなってもよい。反応系のpHを所望の値に維持するために、反応混合物に付加的な酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、リン酸)および塩基(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム)を適宜添加してもよい。

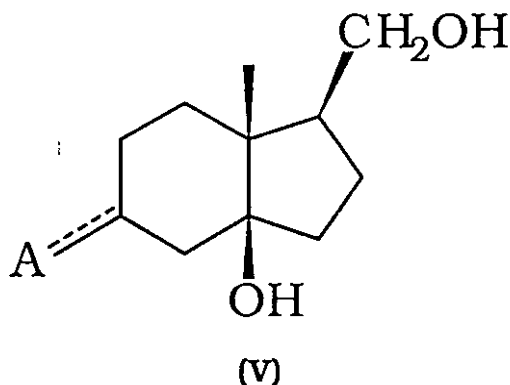
一般式(I)においてLが $[CH=C(R^3)]_sCH=NO R^8$ ( $R^3$ とsは前記と同意義であり、sが1のときは二重結合「=」はEコンフィグレーションを有し、 $R^8$ はグアニジノ基を有する)である化合物は、一般式(I)においてLが $[CH=C(R^3)]_sCH=NR^4$ ( $R^3$ とsは前記と同意義であり、 $R^4$ は第一アミノ基を有する)である対応する化合物を、例えば、遊離塩基または塩形態の1-アミジノ-3,5-ジメチルピラゾールまたはS-メチルイソチオ尿素と反応させることによって調製できる。この反応は溶媒、例えば、エタノール、メタノール、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、水またはこれらの任意の混合溶媒中において、0℃からこれらの溶媒もしくは混合溶媒の沸点までの間の温度でおこなってもよい。

#### 【0012】

一般式(II)においてAと「.....」が前記と同意義であり、Yが $[CH=C(R^3)]_sCHO$ ( $R^3$ は前記と同意義であり、sが1のときには二重結合「=」はEコンフィグレーションを有する)である化合物は、一般式(II)においてAと「.....」が前記と同意義であり、Yが $[CH=C(R^3)]_sCHO$ (sは0である)である対応する化合物を、トリメチル2-フォスフォノアセテート、トリエチル2-フォスフォノアセテート、トリメチル2-フォスフォノプロピオネートまたはトリエチル2-フォスフォノプロピオネートと塩基(例えば、水素化ナトリウム)の存在下で反応させるか、またはジイソプロピルエチルアミンと塩化リチウムの存在下で反応させ、次いで、例えば、ジイソブチルアルミニウム水素化物を用いて $\alpha, \beta$ -不飽和エステルを対応するアリルアルコールに還元させた後、例えば、二酸化マンガンをを用いて $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒドに酸化することによって調製される。塩基(例えば、水素化ナトリウム)の存在下でジエチルフォスフォノアセトアルデヒドシクロヘキシルイミンまたは2-ジエチルフォスフォノプロピオンアルデヒドシクロヘキシルイミンと反応させる場合には、ナガタ(Nagata W.)らの文献に記載された一般的な方法に従って付加物を加水分解する[J. Chem. Soc. C、第460頁(1969年)参照]。また、アセトアルデヒドt-ブチルイミンもしくはプロピオンアルデヒドt-ブチルイミンの付加物を塩基(例えば、水素化ナトリウム)の存在下でジエチルクロロフォスフェートと反応させる場合には、マイヤーズ(Meyers A.)らの文献に記載の一般的な方法に従って酸加水分解を反応後におこなう[J. Org. Chem.、第43巻、第3788頁(1978年)参照]。

一般式(II)において、Yが $[CH=C(R^3)]_sCHO$ (sは0で、Aと「.....」は前記と同意義である)である化合物は、一般式(V):

#### 【化5】



(式中、Aおよび「.....」は前記と同意義である)

で表される対応化合物の次の化合物を用いる既知の酸化反応によって調製される:三酸化

クロム(溶媒:ピリジンまたは硫酸とアセトンとの混合溶媒)、二クロム酸ピリジニウム、クロロクロム酸ピリジニウム、オキサリクロリドとトリエチルアミン(溶媒:ジメチルスルホキシド)、o-ヨードキシ安息香酸(溶媒:ジメチルスルホキシド)。

#### 【0013】

一般式(V)において「.....」が単結合を示し、Aが $(CH=CH)_m \sim \sim \sim (CH_2)_n OR$ 、 $(CH=CH)_m \sim \sim \sim (CH_2)_n NR^1 R^2$ または $(CH=CH)_m \sim \sim \sim (CH_2)_p B$ (mは0であり、R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、Bおよびnは前記と同意義であり、pは1または2を示す)である化合物は、一般式(V)において「.....」が二重結合を示し、Aが $CH \sim \sim \sim (CH_2)_{n-1} OR$ 、 $CH \sim \sim \sim (CH_2)_{n-1} NR^1 R^2$ または $CH \sim \sim \sim (CH_2)_p B$ (pは0または1を示し、R、 $R^1$ 、 $R^2$ およびBは前記と同意義であり、nは2~5の数を示す)である化合物を文献に報告されているいずれかの接触水素化法(例えば、触媒としてカーボン担持パラジウム、 $PtO_2$ またはラネーニッケルを用いる水素化法)または水素転移反応(例えば、前記のいずれかの触媒の存在下において蟻酸アンモニウムまたは次亜リン酸ナトリウムを用いる水素転移反応)に付すことによって調製される。

10

一般式(V)において「.....」が単結合を示し、Aが $(CH=CH)_m \sim \sim \sim (CH_2)_n OR$ 、 $(CH=CH)_m \sim \sim \sim (CH_2)_n NR^1 R^2$ または $(CH=CH)_m \sim \sim \sim (CH_2)_p B$ (R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、B、nおよびpは前記と同意義であり、mは1または2を示す)である化合物は、 $(1S, 3aS, 5S, 7aR)-1$ -ヒドロキシメチル-5-ホルミル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールに塩基(例えば、水素化ナトリウム、カリウムt-ブトキシドまたはn-ブチルリチウム)の存在下において、次の一般式で表される化合物を反応させることによって調製される: $Ph_3P + CH_2(CH=CH)_s(CH_2)_n OR$ 、 $Ph_3P + CH_2(CH=CH)_s(CH_2)_n NR^1 R^2$ または $Ph_3P + CH_2(CH=CH)_s(CH_2)_p B$ (R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、B、n、pおよびsは前記と同意義である)。

20

一般式(V)において「.....」が単結合を示し、Aが $(CH=CH)_m \sim \sim \sim (CH_2)_n OR$ (mは0であり、Rは水素原子を示し、nは1である)である化合物は、 $(1S, 3aS, 5S, 7aR)-1$ -ヒドロキシメチル-5-ホルミル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールを還元剤(例えば、水素化ホウ素ナトリウム)を用いて処理することによって調製される。

#### 【0014】

一般式(V)において「.....」が単結合を示し、Aが $(CH=CH)_m \sim \sim \sim (CH_2)_n OR$ (m、nおよびRは前記と同意義であるが、Rは水素原子を示さない)である化合物は、一般式(V)において「.....」が単結合を示し、Aが $(CH=CH)_m \sim \sim \sim (CH_2)_n OR$ (mおよびnは前記と同意義であり、Rは水素原子を示す)である化合物に塩基(例えば、水素化ナトリウムまたは水素化カリウム)の存在下においてWR(式中、Rは前記と同意義であるが、水素原子は含まず、また、Wは電子吸引性基、例えば、ハロゲン原子、メタンスルホニルまたはp-トルエンスルホニルを示す)で表される化合物を反応させることによって調製される。この場合、1-位のヒドロキシメチル基中のヒドロキシ基は、アルキル化反応前は、アセテート、t-ブチルジメチルシリルエーテルまたはテトラヒドロピラニルエーテルとして保護する。

30

一般式(V)において「.....」が単結合を示し、Aが $(CH=CH)_m \sim \sim \sim (CH_2)_n NR^1 R^2$ (mは0であり、nは1であり、 $R^1$ と $R^2$ は前記と同意義である)である化合物は、 $(1S, 3aS, 5S, 7aR)-1$ -ヒドロキシメチル-5-ホルミル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールに還元剤(例えば、水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化シアノホウ素ナトリウム)および所望による酸(例えば、塩酸または酢酸)もしくは塩(例えば、酢酸ナトリウムまたはリン酸二水素ナトリウム)の存在下において一般式 $HN R^1 R^2$ で表される化合物を反応させることによって調製される。

40

#### 【0015】

$(1S, 3aS, 5S, 7aR)-1$ -ヒドロキシメチル-5-ホルミル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールは、 $(1S, 3aS, 7aR)-1$ -ヒドロキシメチル-3a-ヒドロキシ-7a-メチルペルヒドロインデン-5-オンを原料とし、例えば、次のいずれかの

50

方法によって調製される：

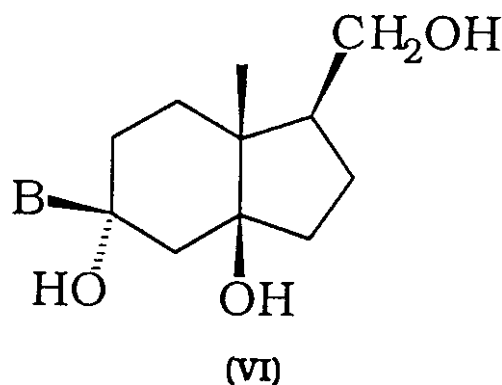
(i)塩基(例えば、水素化ナトリウム、カリウム $t$ -ブトキシドまたは $n$ -ブチルリチウム)の存在下においてメトキシメチルトリフェニルフォスフォニウムクロリドまたはメトキシメチルトリフェニルフォスフォニウムブロミドと反応させ、メチルエノールエーテル中間体を酸加水分解した後、生成物を精製する；

(ii)塩基(例えば、水素化ナトリウム、カリウム $t$ -ブトキシドまたは $n$ -ブチルリチウム)の存在下においてメチルトリフェニルフォスフォニウムクロリドまたはメチルトリフェニルフォスフォニウムブロミドと反応させ、メチリデン誘導体を、例えば、ボロンと過酸化水素または過ホウ酸ナトリウムを用いるヒドロホウ素化-酸化反応に付し、エピマーアルコール混合物を精製処理に付した後、ヒドロキシメチル誘導体を文献に報告されている試薬[例えば、三酸化クロム(溶媒:ピリジンまたは硫酸とアセトン混合溶媒)、ピリジニウムジクロメート、ピリジニウムクロロクロメート、オキサリルクロリドとトリエチルアミン(溶媒:ジメチルスルホキシド)または $o$ -ヨードキシ安息香酸(溶媒:ジメチルスルホキシド)]を用いて酸化する。

上記反応において、1-位のヒドロキシメチル基中のヒドロキシ基は、オレフィン化反応前においては、アセテート、 $t$ -ブチルジメチルシリルエーテルまたはテトラヒドロピラニルエーテルとして保護する。

#### 【0016】

一般式(V)において「.....」が単結合を示し、Aが $(CH=CH)_m \sim \sim (CH_2)_p$  B(Bは不飽和な五員または六員モノ炭素環またはモノヘテロ環を示し、 $m$ と $p$ は0である)である化合物は一般式(VI)：



で表される化合物をアリル型もしくはベンジル型アルコールを用いる水素化分解反応に付すことによって調製される。この反応は、例えば、触媒(例えば、カーボン担持パラジウム、 $PtO_2$ またはラネーニッケル)および所望による酸(例えば、塩酸または過塩素酸)の存在下での接触水素化または上記いずれかの触媒の存在下において、例えば、蟻酸アンモニウムまたは次亜リン酸ナトリウムを用いる水素転移反応によっておこなうことができる。

一般式(VI)で表される化合物は、(1S, 3aS, 7aR)-1-ヒドロキシメチル-3a-ヒドロキシ-7a-メチルペルヒドロインデン-5-オンに一般式BM(式中、Bは前記と同意義であり、Mは、例えば、Li、MgBr、MgCl、MgIまたは $CeCl_2$ を示す)で表される化合物を反応させることによって調製される。この反応は溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエンまたはこれらの任意の混合溶媒)中、 $-100^\circ C$ から該溶媒または混合溶媒の沸点の間の温度でおこなわれる。

#### 【0017】

一般式(V)において「.....」が単結合を示し、Aが $(CH=CH)_m \sim \sim (CH_2)_p$  B(Bは飽和した五員もしくは六員モノ炭素環またはモノヘテロ環を示し、 $m$ と $p$ は0である)である化合物は、一般式(V)において「.....」が単結合を示し、Aが $(CH=CH)_m \sim \sim (CH_2)_p$  B(Bは不飽和な五員もしくは六員モノ炭素環またはヘテロ環を示し

10

20

30

40

50

、 $m$ と $p$ は0である)である化合物を触媒(例えば、カーボン担持パラジウム、 $\text{PtO}_2$ またはラネーニッケル)および所望による酸(例えば、塩酸または過塩素酸)の存在下、大気圧～10 atmの圧力下、溶媒(例えば、メタノール、エタノール、水、酢酸エチル、テトラヒドロフランまたはこれらの任意の混合溶媒)中での接触水素化反応に付すか、または上記いずれかの触媒の存在下、上記いずれかの溶媒または混合溶媒中において、例えば、蟻酸アンモニウムまたは次亜リン酸ナトリウムを用いる水素転移反応に付すことによって調製される。

#### 【0018】

一般式(V)において「.....」が単結合を示し、AがOHである化合物、即ち、(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–ヒドロキシメチル–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–5–ジオールは、(1S, 3aS, 7aR)–1–ヒドロキシメチル–3a–ヒドロキシ–7a–メチルペルヒドロインデン–5–オンを還元剤[例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、L–Selectride(登録商標)またはK–Selectride(登録商標)]を用いて処理した後、例えば、カラムクロマトグラフィーによって(5R)異性体から分離精製することによって調製される。

10

#### 【0019】

一般式(V)において「.....」が単結合を示し、Aが $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OR}$ 、 $\text{P}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^1\text{R}^2$ または $\text{O}(\text{CH}_2)_r\text{B}$ ( $\text{R}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、B、 $q$ および $r$ は前記と同意義であるが、 $\text{R}$ には水素原子は包含されない)である化合物は、第一ヒドロキシル基が、例えば、アセテートとして保護された(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–ヒドロキシメチル–7a–メチルペルヒドロインデン–3a, 5–ジオールに一般式 $\text{W}(\text{CH}_2)_q\text{OR}$ 、 $\text{W}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^1\text{R}^2$ または $\text{W}(\text{CH}_2)_r\text{B}$ [式中、 $\text{R}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、B、 $q$ および $r$ は前記と同意義であるが、 $\text{R}$ には水素原子は包含されず、 $\text{W}$ は電子吸引性基(例えば、ハロゲン原子、メタンスルホニルまたはp–トルエンスルホニル)を示す]で表される化合物を塩基(例えば、水素化ナトリウムまたは水素化カリウム)の存在下で反応させた後、保護された第一ヒドロキシル基を脱保護処理に付すことによって調製される。

20

#### 【0020】

一般式(V)において「.....」が単結合を示し、Aが $\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{OR}$ (式中、 $\text{R}$ と $q$ は前記と同意義であるが、 $\text{R}$ には水素原子は包含されない)である化合物は、一般式(V)において「.....」が単結合を示し、Aが $\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{OR}$ (式中、 $\text{R}$ は水素原子を示し、 $q$ は前記と同意義である)である化合物に一般式 $\text{WZ}$ [式中、 $\text{W}$ は前記と同意義であり、 $\text{Z}$ は非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルまたは $\text{NR}^1\text{R}^2$ ( $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は前記と同意義である)で置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルを示す]で表される化合物を塩基(例えば、水素化ナトリウムまたは水素化カリウム)の存在下で反応させることによって調製される。

30

#### 【0021】

一般式(V)において「.....」が単結合を示し、Aが $\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{OR}$ (式中、 $\text{R}$ は水素原子を示し、 $q$ は前記と同意義である)である化合物は、(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–ヒドロキシメチル–7a–メチルペルヒドロインデン–3a, 5–ジオールに $\omega$ –ハロゲノアルデヒドジアルキルアセタール、 $\omega$ –ハロゲノエステルまたはアルコール基が保護された $\omega$ –ハロゲノアルコールを塩基(例えば、水素化ナトリウムまたは水素化カリウム)の存在下で反応させ、ヒドロキシル基の保護基を加水分解させるか、またはアルデヒド基を脱保護させた後、例えば、水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化アルミニウムリチウムを用いてアルデヒド基またはエステル基を対応するアルコールに還元することによって調製される。

40

#### 【0022】

一般式(V)において「.....」が二重結合を示し、Aが $\text{CH}\sim\sim\sim(\text{CH}=\text{CH})_s\sim\sim\sim(\text{CH}_2)_n\text{OR}$ 、 $\text{CH}\sim\sim\sim(\text{CH}=\text{CH})_s\sim\sim\sim(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1\text{R}^2$ または $\text{CH}\sim\sim\sim(\text{CH}=\text{CH})_s\sim\sim\sim(\text{CH}_2)_p\text{B}$ (式中、 $\text{R}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、B、 $n$ 、 $p$ および $s$ は前記と同意義である)は、(1S, 3aS, 7aR)–1–ヒドロキシメチル–3a–ヒドロキシ–7a–メチルペルヒドロインデン–5–オンに一般式 $\text{Ph}_3\text{P}+\text{CH}_2\sim\sim\sim(\text{CH}=\text{CH})_s\sim\sim\sim(\text{CH}_2)_n$

50

$nOR$ 、 $Ph_3P + CH_2 \sim \sim \sim (CH=CH)s \sim \sim \sim (CH_2)_n NR^1 R^2$  または  $Ph_3P + CH_2 \sim \sim \sim (CH=CH)s \sim \sim \sim (CH_2)_p B$  (式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $B$ 、 $n$ 、 $p$  および  $s$  は前記と同意義である) で表される化合物を塩基(例えば、水素化ナトリウムまたは  $n$ -ブチルリチウム)の存在下で反応させることによって調製される。

#### 【0023】

(1S, 3aS, 7aR)-1-ヒドロキシメチル-3a-ヒドロキシ-7a-メチルペルヒドロインデン-5-オンは、(3aS, 7aS)-3a-ヒドロキシ-7a-メチルペルヒドロインデン-1, 5-ジオン[ハジョス(Hajos Z. G.)ら、J. Org. Chem.、第39巻、第1615頁(1974年)参照]を原料とし、次のいずれかの方法によって調製される：

(i) 塩基(例えば、水素化ナトリウム、カリウム *t*-ブトキシドまたは  $n$ -ブチルリチウム)の存在下においてメトキシメチルトリフェニルフォスフォニウムクロリドまたはメトキシメチルトリフェニルフォスフォニウムブロミドと反応させ、メチルエノールエーテル中間体を酸加水分解した後、アルデヒドを、例えば、水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元する；

(ii) 塩基(例えば、水素化ナトリウム、カリウム *t*-ブトキシドまたは  $n$ -ブチルリチウム)の存在下においてメチルトリフェニルフォスフォニウムクロリドまたはメチルトリフェニルフォスフォニウムブロミドと反応させ、メチリデン誘導体を、例えば、ボロンと過酸化水素または過ホウ素ナトリウムを用いるヒドロホウ素化-酸化反応に付す。

(1S)異性体は、例えば、カラムクロマトグラフィーによって(1R)異性体から分離精製する。5-位のより活性なケト基は、例えば、エチレンケタール、プロピレンケタール、エチレンジチオケタールまたはプロピレンジチオケタールとして保護し、必要に応じて脱保護によってケト基に変換させてもよい。

#### 【0024】

上記いずれの変換反応においても、分子中に所望により存在して反応試薬の作用を妨害する官能基は既知の方法によって保護し、必要に応じて脱保護すればよく、また、可能な場合には、文献に記載された方法によって一般式(I)、(II)、(V)および(VI)で表される化合物に包含される化合物を得てもよい。

式(III)および(IV)で表される化合物は既知の化合物であり、一般的には市販されており、また、既知の化合物から既知の方法によって入手できる。

上記の変換反応は有機化学の分野では十分に確立された例にすぎず、当業者には周知の反応である[例えば、マーチ(J. March)著、「アドバンスド・オーガニック・ケミストリー」、J. Wiley & Sons社発行(1985年)およびバートン(D. Barton)ら著、「コンプレヘンシブ・オーガニック・ケミストリー」、Pergamon Press社発行(1979年)参照]。

#### 【0025】

##### 【実施例】

以下の実施例は本発明を例示的に説明するものであって、本発明を限定するものではない。実施例の $^1H$  NMRのデータ(化学シフト)はTMSを基準にした値(ppm)である。

##### 実施例 1

(1S, 3aS, 5S, 7aR)-1-[(E)-グアニジノイミノ]メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(I-aa)

(1S, 3aS, 5S, 7aR)-1-ホルミル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール 0.57g およびアミノグアニジン炭酸水素塩 1.50g を 0.01N 塩酸 30ml とジオキサン 80ml に加えた溶液を室温で3日間保存した後、減圧下で蒸発乾燥させた。粗生成物を、溶離液としてクロロホルム/メタノール/28%水酸化アンモニウム(78/20/2)混合液を用いるフラッシュクロマトグラフィー( $SiO_2$ )によって精製した。標記化合物を含有するフラクションを捕集し、蒸発乾燥させた。残渣をエタノール/酢酸エチル混合液を用いて粉碎することによって、標記化合物(I-aa)を白色固体として 0.48g 得た。 $^1H$  NMRのデータは次の通りである。

$^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ ): 0.73 (3H, s); 1.32 – 2.42 (11H, m);

2.71 (1H, m); 4.01 (1H, s); 5.20 – 5.81 (4H, bb); 7.18 – 7.28 (5H, m); 7.43 (1H, d)。

上記の調製法に準拠し、適当なアルデヒドとアミノグアニジン炭酸水素塩を用いることによって下記の化合物を得た。

(1S, 3aS, 5R, 7aR) – 1 – [(E) – グアニジノイミノ]メチル – 5 – ベンジル – 7a – メチルペルヒドロインデン – 3a – オール (I – ab)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>): 0.78 (3H, s); 1.10 – 1.70 (9H, m); 1.96 (2H, m); 2.18 (1H, m); 2.50 (2H, s); 4.02 (1H, s); 5.20 – 5.82 (4H, bb); 7.12 – 7.28 (5H, m); 7.43 (1H, d)。

(1S, 3aS, 5S, 7aR) – 1 – [(E) – グアニジノイミノ]メチル – 5 – [(E) – 4 – ジメチルアミノ – 1 – プテニル] – 7a – メチルペルヒドロインデン – 3a – オール (I – ac) 10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>): 0.72 (3H, s); 1.45 – 2.55 (16H, m); 2.23 (6H, s); 4.01 (1H, s); 5.20 – 5.80 (4H, bb, および 2H, m); 7.43 (1H, d)。

(1S, 3aS, 5S, 7aR) – 1 – [(E) – グアニジノイミノ]メチル – 5 – シクロヘキシル – 7a – メチルペルヒドロインデン – 3a – オール (I – ad)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>): 0.72 (3H, s); 0.80 – 1.80 (20H, m); 1.98 (2H, m); 2.28 (1H, m); 4.01 (1H, s); 5.20 – 5.81 (4H, bb); 7.42 (1H, d)。

## 【0026】

20

### 実施例 2

(1R, 3aS, 5S, 7aR) – 1 – [(E, E) – 3 – グアニジノイミノ – 1 – プロペニル] – 5 – フェニル – 7a – メチルペルヒドロインデン – 3a – オール (I – ae)

0.1N HCl を用いて反応系の pH を 3.0 に調製する以外は実施例 1 記載の手順に準拠して、標記化合物 (I – ae) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>): 0.72 (3H, s); 1.40 – 1.80 (8H, m); 2.26 (2H, m); 2.75 (1H, m); 2.81 (1H, m); 3.98 (1H, s); 5.40 – 5.80 (4H, bb); 5.88 (1H, dd); 6.05 (1H, dd); 7.10 – 7.30 (5H, m); 7.61 (1H, d)。

上記手順に準拠し、適当なアルデヒドとアミノグアニジン炭酸水素塩を使用して下記の化合物を得た。 30

(1R, 3aS, 5S, 7aR) – 1 – [(E, E) – 2 – メチル – 3 – グアニジノイミノ – 1 – プロペニル] – 5 – フェニル – 7a – メチルペルヒドロインデン – 3a – オール (I – af)

<sup>1</sup>H – NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 0.85 (3H, s); 1.45 – 1.80 (8H, m); 1.82 (3H, d); 2.05 – 2.30 (2H, m); 2.75 (2H, m); 6.15 (1H, d); 7.10 – 7.30 (5H, m); 7.65 (1H, s)。

(1R, 3aS, 5S, 7aR) – 1 – [(E, E) – 3 – グアニジノイミノ – 1 – プロペニル] – 5 – (4 – ヒドロキシフェニル) – 7a – メチルペルヒドロインデン – 3a – オール (I – ag)

<sup>1</sup>H – NMR (300 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>): 0.76 (3H, s); 1.40 – 1.80 (8H, m); 2.25 (2H, m); 2.52 (1H, m); 2.81 (1H, m); 3.98 (1H, s); 5.40 – 5.80 (4H, bb); 5.88 (1H, dd); 6.05 (1H, dd); 6.78 (2H, d); 7.08 (2H, d); 7.61 (1H, s)。

(1R, 3aS, 5S, 7aR) – 1 – [(E, E) – 3 – グアニジノイミノ – 1 – プロペニル] – 5 – シクロヘキシル – 7a – メチルペルヒドロインデン – 3a – オール (I – ah)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>): 0.72 (3H, s); 0.80 – 1.75 (20H, m); 2.01 (2H, m); 2.19 (1H, m); 3.98 (1H, bs); 5.40 – 5.80 (4H, bb); 5.88 (1H, dd); 6.05 (1H, dd); 7.61 (1H, d)。

(1R, 3aS, 5S, 7aR) – 1 – [(E, E) – 2 – メチル – 3 – グアニジノイミノ – 1 – プロペニル] – 5 – シクロヘキシル – 7a – メチルペルヒドロインデン – 3a – オール (I – ai)

50

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.85 (3H, s); 0.90–1.80 (20H, m); 1.88 (3H, s); 2.05–2.30 (2H, m); 2.80 (1H, m); 6.18 (1H, d); 7.69 (1H, s)。

【0027】

#### 実施例 3

(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–[(E)–(2–イミダゾリン–2–イル)ヒドラゾノ]メチル–5–フェニル–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール ヒドロブロミド (I–aj)

2–ヒドラジノ–2–イミダゾリンヒドロブロミド 0.93g を水 45ml とジオキサン 30ml に加えた溶液に、(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–ホルミル–5–フェニル–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール 0.89g をジオキサン 30ml に加えた溶液を室温下で滴下し、混合物を 2 時間攪拌した。この溶液を減圧下で蒸発乾燥させ、残渣をエタノール／水を用いて粉碎し、さらにエタノールで処理することによって標記化合物 (I–aj) を白色固体として 0.78g 得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 0.76 (3H, s); 1.45–2.53 (11H, m); 2.75 (1H, m); 4.01 (4H, s); 4.17 (1H, s); 7.18–7.28 (5H, m); 7.53 (1H, d); 7.70–8.80 (2H, bb); 11.80 (1H, bb)。

上記手順に準拠し、適当なアルデヒドとヒドラジノ誘導体を用いて下記の化合物を得た。

(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–[(E)–(1–メチル–2–イミダゾリン–2–イル)ヒドラゾノ]–メチル–5–フェニル–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール ヒドロヨードライド (I–ak)

20

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 0.76 (3H, s); 1.40–2.55 (11H, m); 2.75 (1H, m); 3.10 (3H, s); 3.63 (4H, s); 4.01 (1H, s); 7.18–7.28 (5H, m); 7.54 (1H, d); 7.70–8.70 (1H, bb); 11.60 (1H, bb)。

(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–[(E)–(1,4,5,6–テトラヒドロ–2–ピリミジニル)–ヒドラゾノ]メチル–5–フェニル–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール ヒドロヨードライド (I–al)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 0.76 (3H, s); 1.40–2.56 (13H, m); 2.75 (1H, m); 3.25 (4H, m); 4.01 (1H, s); 7.18–7.28 (5H, m); 7.57 (1H, d); 7.90 (2H, bb); 11.10 (1H, bb)。

30

【0028】

#### 実施例 4

(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–[(E)–2–アミノエトキシイミノ]メチル–5–フェニル–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール (I–am)

2–アミノエトキシアミンジヒドロクロリド 0.12g および酢酸ナトリウム 0.28g をジオキサン 2ml と水 1ml に加えた溶液を含む溶液 (3N HCl を用いて pH を 3 に調整) 6.30g に、(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–ホルミル–5–フェニル–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール 0.20g をジオキサン 1ml と水 0.5ml に加えた溶液を室温下で滴下した。1 時間後、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  の 10% 水溶液を用いて溶液をアルカリ性にし、次いで酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた後、蒸発乾燥させた。粗生成物をジエチルエーテルを用いて粉碎させることによって標記化合物 (I–am) を白色固体として 0.17g 得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.00 (3H, s); 1.45–1.93 (9H, m); 2.15 (1H, m); 2.43 (1H, m); 2.73 (1H, m); 2.86 (2H, m); 3.98 (2H, m); 7.10–7.30 (5H, m); 7.61 (1H, d)。

【0029】

上記手順に準拠し、適当なアルデヒドとヒドロキシイミノ誘導体を用いて下記の化合物を得た (これらの化合物は必要に応じてフラッシュクロマトグラフィーによる精製処理に付した)。

(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–[(E)–ヒドロキシイミノ]メチル–5–フェニル–7a–

50

メチルペルヒドロインデン-3a-オール (I-am)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.05 (3H, s); 1.40–2.55 (11H, m); 2.72 (1H, m); 7.10–7.30 (5H, m); 7.65 (1H, d)。

(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–[(E)–3–アミノプロポキシイミノ]メチル–5–フェニル–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール (I-ao)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.00 (3H, s); 1.45–2.00 (10H, m); 2.15 (2H, m); 2.43 (1H, m); 2.73 (1H, m); 2.86 (2H, m); 3.98 (2H, m); 7.10–7.30 (5H, m); 7.65 (1H, d)。

(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–[(E)–2–ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル–5–フェニル–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール (I-ap)  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.02 (3H, s); 1.45–1.92 (8H, m); 2.15 (1H, m); 2.31 (6H, s); 2.41 (2H, m); 2.62 (2H, m); 2.73 (1H, m); 4.12 (2H, m); 7.10–7.30 (5H, m); 7.56 (1H, d)。

(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–[(E)–3–ジメチルアミノプロポキシイミノ]–メチル–5–フェニル–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール オキサレート (I-aq)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.00 (3H, s); 1.45–2.50 (13H, m); 2.73 (1H, m); 2.88 (6H, s); 3.20 (2H, m); 4.15 (2H, m); 7.10–7.30 (5H, m); 7.57 (1H, d)。

(1R, 3aS, 5S, 7aR)–1–[(E, E)–2–メチル–3–(2–アミノエトキシイミノ)–1–プロペニル]–5–フェニル–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール オキサレート (I-ar)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.86 (3H, s); 1.45–2.50 (10H, m); 1.73 (3H, s); 2.73 (2H, m); 3.20 (2H, m); 4.18 (2H, m); 6.15 (1H, d); 7.10–7.30 (5H, m); 7.67 (1H, s)。

### 【0030】

(1R, 3aS, 5S, 7aR)–1–[(E, E)–2–メチル–3–(2–ジメチルアミノエトキシイミノ)–1–プロペニル]–5–フェニル–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール オキサレート (I-as)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.86 (3H, s); 1.45–2.50 (10H, m); 1.73 (3H, s); 2.73 (2H, m); 2.90 (6H, s); 3.43 (2H, m); 4.15 (2H, m); 6.15 (1H, d); 7.10–7.30 (5H, m); 7.65 (1H, s)。

(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–[(E)–2–アミノエトキシイミノ]メチル–5–(3–ヒドロキシフェニル)–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール (I-at)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.98 (3H, s); 1.41–2.00 (8H, m); 2.11 (1H, m); 2.30 (1H, m); 2.45 (1H, m); 2.65 (3H, m); 4.08 (2H, m); 6.65 (3H, m); 7.13 (1H, m); 7.56 (1H, d)。

(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–[(E)–2–ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル–5–(3–ヒドロキシフェニル)–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール (I-au)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.98 (3H, s); 1.41–2.00 (8H, m); 2.11 (1H, m); 2.30 (6H, s および 1H, m); 2.45 (1H, m); 2.65 (3H, m); 4.15 (2H, m); 6.65 (3H, m); 7.13 (1H, m); 7.55 (1H, d)。

(1R, 3aS, 5S, 7aR)–1–[(E, E)–2–メチル–3–(2–ジメチルアミノエトキシイミノ)–1–プロペニル]–5–(3–ヒドロキシフェニル)–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール オキサレート (I-av)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.85 (3H, s); 1.45–2.50 (10H, m); 1.84 (3H, s); 2.65 (1H, m); 2.80 (1H, m); 2.90 (6H, s); 3.40 (2H, m); 4.15 (2H, m); 6.15 (1H, d); 6.65 (3H, m); 7.15 (1H, m); 7.67 (1H, s)。

(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–[(E)–2–アミノエトキシイミノ]メチル–5–(4–ヒドロキシフェニル)–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール (I-aw)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 0.88 (3H, s); 1.30–1.72 (8H, m);

10

20

30

40

50

2.02 (1 H, m); 2.25 (2 H, m); 2.43 (2 H, m); 2.52 (1 H, m); 3.92 (2 H, m);  
4.30 (1 H, s); 6.62 (2 H, d); 7.00 (2 H, d); 7.42 (1 H, d); 9.10 (1 H, s)

【0031】

[1 S, 3 aS, 5 S, 7 aR) - 1 - [(E) - 2 - ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル - 5 -  
(4 - ヒドロキシフェニル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール (I - ax)

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 0.88 (3 H, s); 1.30 - 1.72 (8 H, m);  
2.02 (1 H, m); 2.12 (6 H, s); 2.25 (2 H, m); 2.43 (2 H, m); 2.52 (1 H, m);  
3.92 (2 H, m); 4.30 (1 H, s); 6.62 (2 H, d); 7.00 (2 H, d); 7.42 (1 H, d);  
9.10 (1 H, s)。

(1 R, 3 aS, 5 S, 7 aR) - 1 - [(E, E) - 2 - メチル - 3 - (2 - アミノエトキシイミノ  
) - 1 - プロペニル] - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン  
- 3 a - オール オキサレート (I - ay)

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 0.86 (3 H, s); 1.45 - 2.50 (10 H, m); 1.  
.84 (3 H, s); 2.65 (1 H, m); 2.78 (1 H, m); 3.20 (2 H, m); 4.18 (2 H, m); 6.  
.15 (1 H, d); 6.78 (2 H, d); 7.08 (2 H, d); 7.67 (1 H, s)。

(1 S, 3 aS, 5 S, 7 aR) - 1 - [(E) - 2 - アミノエトキシイミノ]メチル - 5 - (3 - ヒ  
ドロキシメチルフェニル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール オキサレート  
(I - az)

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1.00 (3 H, s); 1.45 - 2.00 (8 H, m); 2.  
15 (1 H, m); 2.42 (2 H, m); 2.72 (1 H, m); 3.20 (2 H, m); 4.18 (2 H, m); 4.  
58 (2 H, s); 7.10 - 7.30 (4 H, m); 7.58 (1 H, d)。(1 S, 3 aS, 5 S, 7 aR)  
- 1 - [(E) - 2 - ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル - 5 - (3 - ヒドロキシメチル  
フェニル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール (I - ba)

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 0.89 (3 H, s); 1.30 - 1.80 (8 H, m);  
2.05 (1 H, m); 2.15 (6 H, s); 2.28 (2 H, m); 2.43 (2 H, m); 2.68 (1 H, m);  
3.95 (2 H, m); 4.31 (1 H, s); 4.45 (2 H, d); 5.12 (1 H, t); 7.05 - 7.25  
(4 H, m); 7.48 (1 H, d)。

(1 S, 3 aS, 5 S, 7 aR) - 1 - [(E) - 2 - アミノエトキシイミノ]メチル - 5 - (4 - ヒ  
ドロキシメチルフェニル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール (I - bb)

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.02 (3 H, s); 1.40 - 2.00 (8 H, m); 2.1  
5 (1 H, m); 2.37 (1 H, m); 2.50 (1 H, m); 2.72 (1 H, m); 2.92 (2 H, m); 4.0  
5 (2 H, m); 4.67 (2 H, s); 7.22 (2 H, dd); 7.31 (2 H, dd); 7.63 (1 H, d)。

【0032】

(1 S, 3 aS, 5 S, 7 aR) - 1 - [(E) - 2 - ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル - 5 -  
(4 - ヒドロキシメチルフェニル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール (I  
- bc)

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.02 (3 H, s); 1.40 - 2.00 (8 H, m); 2.1  
5 (1 H, m); 2.28 (6 H, s); 2.37 (1 H, m); 2.50 (1 H, m); 2.58 (2 H, m); 2.7  
2 (1 H, m); 4.12 (2 H, m); 4.67 (2 H, s); 7.20 (2 H, dd); 7.31 (2 H, dd); 7.  
63 (1 H, d)。

(1 S, 3 aS, 5 S, 7 aR) - 1 - [(E) - アミノエトキシイミノ]メチル - 5 - (3 - メチル  
フェニル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール オキサレート (I - bd)

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1.00 (3 H, s); 1.47 - 1.90 (8 H, m); 2.  
13 (1 H, m); 2.29 (3 H, s); 2.40 (2 H, m); 2.69 (1 H, m); 3.20 (2 H, m); 4.  
18 (2 H, m); 6.95 - 7.18 (4 H, m); 7.63 (1 H, d)。(1 S, 3 aS, 5 S, 7 aR)  
- 1 - [(E) - 2 - ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル - 5 - (3 - メチルフェニル) -  
7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール (I - be)

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1.00 (3 H, s); 1.47 - 1.90 (8 H, m); 2.  
13 (1 H, m); 2.28 (6 H, s); 2.29 (3 H, s); 2.40 (2 H, m); 2.62 (2 H, m); 2.  
69 (1 H, m); 4.08 (2 H, m); 6.95 - 7.18 (4 H, m); 7.58 (1 H, d)。

10

20

30

40

50

(1 R, 3 aS, 5 S, 7 aR) - 1 - [(E, E) - 2 - メチル - 3 - (2 - アミノエトキシイミノ) - 1 - プロペニル] - 5 - (3 - メチルフェニル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール オキサレート (I - bf)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.85 (3 H, s); 1.45 - 2.50 (13 H, m); 1.84 (3 H, s); 2.70 (2 H, m); 3.20 (2 H, m); 4.18 (2 H, m); 6.12 (1 H, d); 7.15 (4 H, m); 7.67 (1 H, s)。

(1 S, 3 aS, 5 S, 7 aR) - 1 - [(E) - 2 - アミノエトキシイミノ]メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール オキサレート (I - bg)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.05 (3 H, s); 1.40 - 1.92 (8 H, m); 2.13 (1 H, m); 2.28 (3 H, s); 2.45 (2 H, m); 2.71 (1 H, m); 3.21 (1 H, m); 3.20 (2 H, m); 4.15 (2 H, m); 7.10 (4 H, m); 7.63 (1 H, d)。 10

# 【0033】

(1 S, 3 aS, 5 S, 7 aR) - 1 - [(E) - 2 - ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール (I - bh)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.05 (3 H, s); 1.40 - 2.05 (8 H, m); 2.12 (1 H, m); 2.30 (6 H, s); 2.31 (3 H, s); 2.35 (1 H, m); 2.49 (1 H, m); 2.59 (2 H, m); 2.69 (1 H, m); 4.12 (2 H, m); 7.10 (4 H, m); 7.61 (1 H, d)。

(1 R, 3 aS, 5 S, 7 aR) - 1 - [(E, E) - 2 - メチル - 3 - (2 - アミノエトキシイミノ) - 1 - プロペニル] - 5 - (4 - メチルフェニル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール オキサレート (I - bi) 20

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.85 (3 H, s); 1.45 - 2.50 (13 H, m); 1.84 (3 H, s); 2.70 (2 H, m); 3.20 (2 H, m); 4.18 (2 H, m); 6.15 (1 H, s); 7.15 (4 H, m); 7.67 (1 H, s)。

(1 S, 3 aS, 5 S, 7 aR) - 1 - [(E) - 2 - ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル - 5 - [3 - (2 - ジメチルアミノエトキシ)フェニル] - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール (I - bj)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.03 (3 H, s); 1.20 - 2.00 (8 H, m); 2.15 (1 H, m); 2.27 (6 H, s); 2.33 (6 H, s, および 1 H, m); 2.50 (1 H, m); 2.58 (2 H, m); 2.69 (1 H, m); 2.72 (2 H, m); 4.03 (2 H, m); 4.13 (2 H, m); 6.80 - 7.20 (4 H, m); 7.65 (1 H, d)。 30

(1 S, 3 aS, 5 S, 7 aR) - 1 - [(E) - 2 - アミノエトキシイミノ]メチル - 5 - [4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ)フェニル] - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール (I - bk)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.03 (3 H, s); 1.20 - 2.00 (8 H, m); 2.15 (1 H, m); 2.27 (6 H, s); 2.33 (1 H, m); 2.50 (1 H, m); 2.58 (2 H, m); 2.69 (1 H, m); 2.80 (2 H, m); 4.03 (2 H, m); 4.13 (2 H, m); 6.85 (2 H, d); 7.13 (2 H, d); 7.65 (1 H, d)。

(1 S, 3 aS, 5 S, 7 aR) - 1 - [(E) - 2 - ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル - 5 - [4 - (2 - ジメチルアミノエトキシフェニル)] - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール (I - bl) 40

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.03 (3 H, s); 1.20 - 2.00 (8 H, m); 2.15 (1 H, m); 2.27 (6 H, s); 2.33 (6 H, s, and 1 H, m); 2.50 (1 H, m); 2.58 (2 H, m); 2.65 (1 H, m); 2.72 (2 H, m); 4.03 (2 H, m); 4.13 (2 H, m); 6.85 (2 H, d); 7.13 (2 H, d); 7.65 (1 H, d)。

# 【0034】

[1 S, 3 aS, 5 S, 7 aR) - 1 - [(E) - 2 - ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール オキサレート (I - bm)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.03 (3 H, s); 1.40 - 2.50 (11 H, m); 2.95 (6 H, s); 3.24 (2 H, m); 3.50 - 3.71 (4 H, m); 3.75 (1 H, m); 4.13 ( 50

2 H, m); 7.55 (1 H, d)。

(1 S, 3 aS, 5 S, 7 aR) - 1 - [(E) - 2 - アミノエトキシイミノ]メチル - 5 - [2 - (2 - ジメチルアミノエトキシ)エトキシ] - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オールオキサレート (I - bn)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.03 (3 H, s); 1.40 - 2.50 (11 H, m); 2.90 (6 H, s); 3.24 (2 H, m); 3.40 (2 H, m); 3.50 - 3.75 (5 H, m); 4.15 (4 H, m); 7.55 (1 H, d)。

(1 S, 3 aS, 5 R, 7 aR) - 1 - [(E) - 2 - アミノエトキシイミノ]メチル - 5 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オールオキサレート (I - bo)

10

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.03 (3 H, s); 1.30 - 2.50 (16 H, m); 3.23 (2 H, m); 3.65 - 3.72 (2 H, m); 4.18 (2 H, m); 7.50 (1 H, d)。

(1 S, 3 aS, 5 R, 7 aR) - 1 - [(E) - 2 - アミノエトキシイミノ]メチル - 5 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オールオキサレート (I - bp)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.03 (3 H, s); 1.30 - 2.50 (16 H, m); 2.95 (6 H, s); 3.23 (2 H, m); 3.39 (2 H, m); 4.18 (2 H, m); 7.59 (1 H, d)。

(1 S, 3 aS, 5 S, 7 aR) - 1 - [(E) - 2 - アミノエトキシイミノ]メチル - 5 - (4 - ヒドロキシブチル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オールオキサレート (I - bq)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.03 (3 H, s); 1.30 - 2.50 (18 H, m); 3.23 (2 H, m); 3.65 - 3.72 (2 H, m); 4.18 (2 H, m); 7.50 (1 H, d)。

20

(1 S, 3 aS, 5 S, 7 aR) - 1 - [(E) - 2 - アミノエトキシイミノ]メチル - 5 - (4 - ジメチルアミノブチル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オールオキサレート (I - br)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.03 (3 H, s); 1.30 - 2.50 (18 H, m); 2.95 (6 H, s); 3.23 (2 H, m); 3.39 (2 H, m); 4.18 (2 H, m); 7.59 (1 H, d)。

(1 S, 3 aS, 5 R, 7 aR) - 1 - [(E) - 2 - アミノエトキシイミノ]メチル - 5 - ベンジル - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール (I - bs)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0.80 (3 H, s); 1.10 - 1.70 (9 H, m); 1.96 (2 H, m); 2.18 (1 H, m); 2.43 (2 H, m); 2.50 (2 H, s); 3.91 (2 H, m); 4.20 (1 H, s); 7.10 - 7.28 (5 H, m); 7.41 (1 H, d)。

30

(1 S, 3 aS, 5 R, 7 aR) - 1 - [(E) - 2 - ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル - 5 - ベンジル - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール (I - bt)  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0.80 (3 H, s); 1.10 - 1.70 (9 H, m); 1.96 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.18 (1 H, m); 2.43 (2 H, m); 2.50 (2 H, s); 3.91 (2 H, m); 4.20 (1 H, s); 7.10 - 7.28 (5 H, m); 7.41 (1 H, d)。

(1 S, 3 aS, 5 R, 7 aR) - 1 - [(E) - 2 - アミノエトキシイミノ]メチル - 5 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オールオキサレート (I - bu)

40

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.00 (3 H, s); 1.40 - 2.50 (14 H, m); 3.20 (2 H, m); 4.18 (2 H, m); 6.75 (2 H, d); 7.10 (2 H, d); 7.65 (1 H, d)。

(1 S, 3 aS, 5 R, 7 aR) - 1 - [(E) - 2 - ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル - 5 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オールオキサレート (I - bv)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.00 (3 H, s); 1.40 - 2.50 (14 H, m); 2.92 (6 H, s); 3.42 (2 H, m); 4.18 (2 H, m); 6.75 (2 H, d); 7.10 (2 H, d); 7.65 (1 H, d)。

【0035】

50

(1 S, 3 a S, 5 R, 7 a R) - 1 - [(E) - 2 - アミノエトキシイミノ]メチル - 5 - (4 - ヒドロキシメチルベンジル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オールオキサレート (I - bw)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.02 (3 H, s); 1.40 - 2.50 (14 H, m); 3.20 (2 H, m); 4.18 (2 H, m); 4.67 (2 H, s); 7.20 (2 H, d); 7.31 (2 H, d); 7.65 (1 H, d)。

(1 S, 3 a S, 7 a R) - 1 - [(E) - 2 - ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル - 5 - [(Z) - 3 - ヒドロキシプロピリデン] - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール (I - bx)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.95 (3 H, s); 1.40 - 2.55 (13 H, m); 2.28 (6 H, s); 2.62 (2 H, m); 3.52 (2 H, m); 4.10 (2 H, m); 5.25 (1 H, m); 7.50 (1 H, d)。

(1 S, 3 a S, 7 a R) - 1 - [(E) - 2 - ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル - 5 - [(E) - 3 - ヒドロキシプロピリデン] - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール (I - by)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.92 (3 H, s); 1.30 - 2.25 (13 H, m); 2.32 (6 H, s); 2.67 (2 H, m); 3.52 (2 H, m); 4.12 (2 H, m); 5.15 (1 H, m); 7.51 (1 H, d)。

(1 S, 3 a S, 7 a R) - 1 - [(E) - 2 - ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル - 5 - [(Z) - 3 - (2 - ジメチルアミノエトキシ)プロピリデン] - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オールオキサレート (I - bz)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.95 (3 H, s); 1.40 - 2.55 (13 H, m); 2.28 (6 H, s); 2.31 (6 H, s); 2.65 (4 H, m); 3.50 (2 H, m); 4.18 (2 H, m); 5.25 (1 H, m); 7.50 (1 H, d)。

(1 S, 3 a S, 7 a R) - 1 - [(E) - 2 - ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル - 5 - [(Z) - 3 - ジメチルアミノプロピリデン] - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オールオキサレート (I - ca)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.98 (3 H, s); 1.40 - 2.50 (13 H, m); 2.93 (6 H, s); 2.95 (6 H, s); 3.45 (4 H, m); 4.18 (2 H, m); 5.18 (1 H, m); 7.50 (1 H, d)。

# 【0036】

(1 S, 3 a S, 7 a R) - 1 - [(E) - 2 - ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル - 5 - [(E) - 3 - ジメチルアミノプロピリデン] - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オールオキサレート (I - cb)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.92 (3 H, s); 1.30 - 2.25 (13 H, m); 2.93 (6 H, s); 2.95 (6 H, s); 3.38 (4 H, m); 4.18 (2 H, m); 5.11 (1 H, m); 7.50 (1 H, d)。

(1 S, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - [(E) - 2 - アミノエトキシイミノ]メチル - 5 - [(E) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ブテニル] - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オールオキサレート (I - cc)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.10 (3 H, s); 1.40 - 2.52 (14 H, m); 3.30 (2 H, m); 3.71 (2 H, m); 4.18 (2 H, m); 5.30 (1 H, dd); 5.55 (1 H, dd); 7.65 (1 H, d)。

(1 S, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - [(E) - 2 - ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル - 5 - [(E) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ブテニル] - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オールオキサレート (I - cd)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.10 (3 H, s); 1.40 - 2.52 (14 H, m); 2.95 (6 H, s); 3.43 (2 H, m); 3.71 (2 H, m); 4.18 (2 H, m); 5.30 (1 H, dd); 5.55 (1 H, dd); 7.65 (1 H, d)。

(1 S, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - [(E) - 2 - アミノエトキシイミノ]メチル - 5 - [(E) -

4-ジメチルアミノ-1-ブテニル]-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールオキサレート(I-ce)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.00 (3H, s); 1.40-2.50 (14H, m); 2.92 (6H, s); 3.43 (4H, m); 4.18 (2H, m); 5.30 (1H, dd); 5.55 (1H, dd); 7.65 (1H, d)。

(1S, 3aS, 7aR)-1-[(E)-2-ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル-5-[(Z)-ベンジリデン]-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(I-cf)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.02 (3H, s); 1.51-2.11 (7H, m); 2.27 (6H, s); 2.38 (2H, m); 2.61 (2H, m); 2.71 (2H, m); 4.12 (2H, m); 6.41 (1H, m); 7.18-7.35 (5H, m); 7.52 (1H, d)。

10

# 【0037】

(1S, 3aS, 7aR)-1-[(E)-2-ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル-5-[(E)-ベンジリデン]-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(I-cg)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (3H, s); 1.35-2.10 (6H, m); 2.30 (2H, m); 2.31 (6H, s); 2.40 (1H, m); 2.51 (1H, m); 2.57 (2H, m); 2.71 (1H, m); 4.12 (2H, m); 6.28 (1H, m); 7.12-7.31 (5H, m); 7.51 (1H, d)。

(1S, 3aS, 5S, 7aR)-1-[(E)-2-アミノエトキシイミノ]メチル-5-シクロヘキシル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールオキサレート(I-ch)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 0.78 (3H, s); 0.80-1.71 (20H, m); 2.01 (2H, m); 2.22 (1H, m); 2.92 (2H, m); 3.98 (2H, m); 7.51 (1H, d)。

20

(1S, 3aS, 5S, 7aR)-1-[(E)-3-アミノプロポキシイミノ]メチル-5-シクロヘキシル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールオキサレート(I-ci)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (3H, s); 0.91-1.80 (22H, m); 2.15 (2H, m); 2.41 (1H, m); 2.80 (2H, m); 4.08 (2H, m); 7.55 (1H, d)。

(1S, 3aS, 5S, 7aR)-1-[(E)-4-アミノブトキシイミノ]メチル-5-シクロヘキシル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールオキサレート(I-cj)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.90 (3H, s); 0.80-1.80 (24H, m); 2.15 (2H, m); 2.43 (1H, m); 3.28 (2H, m); 4.10 (2H, m); 7.65 (1H, d)。

30

(1S, 3aS, 5S, 7aR)-1-[(E)-2-ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル-5-シクロヘキシル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(I-ck)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.89 (3H, s); 0.95-1.80 (20H, m); 2.09 (1H, m); 2.21 (1H, m); 2.26 (6H, s); 2.35 (1H, m); 2.61 (2H, m); 4.05 (2H, m); 7.52 (1H, d)。

# 【0038】

(1S, 3aS, 5S, 7aR)-1-[(E)-3-ジメチルアミノプロポキシイミノ]メチル-5-シクロヘキシル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールオキサレート(I-cl)

40

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.89 (3H, s); 0.95-1.80 (20H, m); 2.09 (3H, m); 2.21 (1H, m); 2.43 (1H, m); 2.88 (6H, s); 3.20 (2H, m); 4.05 (2H, m); 7.55 (1H, d)。

(1R, 3aS, 5S, 7aR)-1-[(E)-4-ジメチルアミノブトキシイミノ]メチル-5-シクロヘキシル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(I-cm)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (3H, s); 0.91-2.20 (24H, m); 2.22 (6H, s); 2.27 (2H, m); 2.41 (1H, m); 4.00 (2H, m); 7.55 (1H, d)。

(1S, 3aS, 5S, 7aR)-1-[(E, E)-3-(2-アミノエトキシイミノ)-1-プロ

50

ペニル]ー5ーシクロヘキシルー7aーメチルペルヒドロインデンー3aーオールオキサレート(I-cn)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0.71(3H,s); 0.82–1.72(20H,m); 2.00(2H,m); 2.21(1H,m); 3.02(2H,m); 4.08(2H,m); 5.85(1H,dd); 6.31(1H,dd); 7.80(1H,d)。

(1R,3aS,5S,7aR)ー1ー[(E,E)ー3ー(2ージメチルアミノエトキシイミノ)ープロペニル]ー5ーシクロヘキシルー7aーメチルペルヒドロインデンー3aーオールオキサレート(I-co)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0.71(3H,s); 0.81–1.75(20H,m); 2.00(2H,m); 2.21(1H,m); 2.68(6H,s); 3.18(2H,m); 4.17(2H,m); 5.85(1H,dd); 6.31(1H,dd); 7.80(1H,d)。

(1R,3aS,5S,7aR)ー1ー[(E,E)ー2ーメチルー3ー(2ーアミノエトキシイミノ)]ー1ープロペニルー5ーシクロヘキシルー7aーメチルペルヒドロインデンー3aーオールオキサレート(I-cp)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.85(3H,s); 0.90–1.65(20H,m); 1.83(3H,s); 2.05–2.40(2H,m); 2.80(1H,m); 3.20(2H,m); 4.18(2H,m); 6.15(1H,d); 7.67(1H,s)。

#### 【0039】

(1R,3aS,5S,7aR)ー1ー[(E,E)ー2ーメチルー3ー(2ージメチルアミノエトキシイミノ)]ー1ープロペニルー5ーシクロヘキシルー7aーメチルペルヒドロインデンー3aーオールオキサレート(I-cq)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.85(3H,s); 0.90–1.65(20H,m); 1.83(3H,s); 2.05–2.40(2H,m); 2.80(1H,m); 2.90(6H,s); 3.45(2H,m); 4.35(2H,m); 6.15(1H,d); 7.65(1H,s)。

(1S,3aS,5R,7aR)ー1ー[(E)ー2ーアミノエトキシイミノ]メチルー5ーシクロヘキシルメチルー7aーメチルペルヒドロインデンー3aーオール(I-cr)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.88(3H,s および 1H,m); 1.03–1.78(21H,m); 2.08(1H,m); 2.20(1H,m); 2.35(1H,m); 2.62(2H,m); 4.01(2H,m); 7.59(1H,d)。

(1S,3aS,5R,7aR)ー1ー[(E)ー2ージメチルアミノエトキシイミノ]メチルー5ーシクロヘキシルメチルー7aーメチルペルヒドロインデンー3aーオール(I-cs)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.88(3H,s および 1H,m); 1.02–1.78(21H,m); 2.08(1H,m); 2.20(1H,m); 2.29(6H,s); 2.35(1H,m); 2.62(2H,m); 4.08(2H,m); 7.52(1H,d)。

(1S,3aS,5S,7aR)ー1ー[(E)ー2ーアミノエトキシイミノ]メチルー5ー(3ーピリジル)ー7aーメチルペルヒドロインデンー3aーオール(I-ct)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.03(3H,s); 1.48–2.21(9H,m); 2.37(1H,m); 2.52(1H,m); 2.59(2H,m); 2.73(1H,m); 4.11(2H,m); 7.22(1H,m); 7.52(1H,m); 7.62(1H,d); 8.45(2H,m)。

(1S,3aS,5S,7aR)ー1ー[(E)ー2ージメチルアミノエトキシイミノ]メチルー5ー(3ーピリジル)ー7aーメチルペルヒドロインデンー3aーオール(I-cu)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.02(3H,s); 1.48–2.21(9H,m); 2.28(6H,s); 2.36(1H,m); 2.52(1H,m); 2.58(2H,m); 2.73(1H,m); 4.11(2H,m); 7.22(1H,m); 7.52(1H,m); 7.62(1H,d); 8.45(2H,m)。

#### 【0040】

(1S,3aS,5S,7aR)ー1ー[(E)ー2ーアミノエトキシイミノ]メチルー5ー(4ーピリジル)ー7aーメチルペルヒドロインデンー3aーオール(I-cv)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.03(3H,s); 1.48–2.21(9H,m); 2.37(1H,m); 2.52(1H,m); 2.59(2H,m); 2.65(1H,m); 4.11(2H,m); 7.22(1H,m); 7.52(1H,m); 7.62(1H,d); 8.45(2H,m)。

,m); 7.15 (2H,d); 7.65 (1H,d); 8.35 (2H,d)。

(1S,3aS,5S,7aR)-1-[(E)-2-ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル-5-(4-ピリジル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(I-cw)

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.02 (3H,s); 1.48-2.21 (9H,m); 2.28 (6H,s); 2.36 (1H,m); 2.52 (1H,m); 2.58 (2H,m); 2.65 (1H,m); 4.11 (2H,m); 7.15 (2H,d); 7.62 (1H,d); 8.35 (2H,m)。

(1S,3aS,5S,7aR)-1-[(E)-2-アミノエトキシイミノ]メチル-5-(4-シス-ヒドロキシ-r-1-シクロヘキシル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(I-cx)

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.88 (3H,s); 1.01-1.98 (18H,m); 2.08 (1H,m); 2.21 (1H,m); 2.35 (1H,m); 2.61 (2H,m); 3.88 (1H,m); 4.08 (2H,m); 7.58 (1H,d)。 10

(1S,3aS,5S,7aR)-1-[(E)-2-ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル-5-(4-シス-ヒドロキシ-r-1-シクロヘキシル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(I-cy)

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.88 (3H,s); 1.01-1.98 (18H,m); 2.08 (1H,m); 2.21 (1H,m); 2.28 (6H,s); 2.35 (1H,m); 2.61 (2H,m); 3.88 (1H,m); 4.08 (2H,m); 7.53 (1H,d)。

(1S,3aS,5S,7aR)-1-[(E)-2-アミノエトキシイミノ]メチル-5-(4-トランス-ヒドロキシ-r-1-シクロヘキシル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(I-cz) 20

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.88 (3H,s); 1.01-1.98 (18H,m); 2.08 (1H,m); 2.21 (1H,m); 2.35 (1H,m); 2.61 (2H,m); 3.52 (1H,m); 4.08 (2H,m); 7.53 (1H,d)。

(1S,3aS,5S,7aR)-1-[(E)-2-ジメチルアミノエトキシイミノ]メチル-5-(4-トランス-ヒドロキシ-r-1-シクロヘキシル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(I-da)

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.88 (3H,s); 1.01-1.98 (18H,m); 2.08 (1H,m); 2.21 (1H,m); 2.28 (6H,s); 2.35 (1H,m); 2.61 (2H,m); 3.52 (1H,m); 4.08 (2H,m); 7.53 (1H,d)。 30

【0041】

#### 実施例 5

(1S,3aS,5S,7aR)-1-[(E)-2-グアニジノエトキシイミノ]メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールニトレート(I-db)

(1S,3aS,5S,7aR)-1-[(E)-2-アミノエトキシイミノ]メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(I-am) 0.75gおよび1-アミノ-3,5-ジメチルピラゾールニトレート 1.05gをエタノール20mlに加えた溶液を10時間加熱還流させた後、減圧下で蒸発乾燥させ、残渣を、溶離液としてクロロホルム/メタノール/28%水酸化アンモニウムの78/20/2溶合液を用いるフラッシュクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ )によって精製した。標記化合物を含有するフラクションを捕集して蒸発乾燥させ、残渣をジイソプロピルエーテル/エタノールの9/1混合液を用いて粉砕することによって、標記化合物(I-db)を白色固体として0.42g得た。 40

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.00 (3H,s); 1.45-2.55 (11H,m); 2.73 (1H,m); 3.23 (2H,m); 4.10 (2H,m); 7.10-7.30 (5H,m); 7.58 (1H,d)。

【0042】

#### 実施例 6

(1S,3aS,5S,7aR)-1-グアニジノアミノメチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールオキサレート(I-dc)

(1S,3aS,5S,7aR)-1-[(E)-グアニジノイミノ]メチル-5-フェニル-7a- 50

メチルペルヒドロインデン-3a-オール(I-aa) 0.45gをメタノール6mlに加えた溶液のpHを1N HClを用いて3に調整した。この溶液にNaBH<sub>3</sub>CNを0.30g添加し、系のpHは0.1N HClを用いて2.8~3.0に維持した。6時間後、NaBH<sub>3</sub>CNを0.15g添加し、混合物を一夜攪拌した後、2.5N NaOHを用いて系のpHを10にし、減圧下で濃縮し、次いで酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた後、蒸発乾燥させた。残渣を溶離液としてクロロホルム/メタノール/28%水酸化アンモニウム溶液の78/20/2混合溶液を用いるフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>)によって精製した。標記化合物を含有するフラクションを捕集し、蒸発乾燥させた。残渣を酢酸エチルに溶解させた後、化学量論量のシュウ酸と反応させることによって、標記化合物(I-dc)を白色固体として0.43g得た。

10

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1.00(3H,s); 1.45-2.55(11H,m); 2.75(1H,m); 2.93(1H,m); 3.15(1H,m); 7.10-7.30(5H,m)。

#### 【0043】

上記手順に準拠し、適当なイミノ誘導体を用いることによって下記の化合物を得た。

(1S,3aS,5S,7aR)-1-(2-アミノエトキシアミノ)メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールオキサレート(I-dd)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1.00(3H,s); 1.50-1.90(9H,m); 2.01(1H,m); 2.32(1H,m); 2.73(1H,m); 2.93(1H,m); 3.15(3H,m); 3.88(2H,m); 7.12-7.30(5H,m)。

(1S,3aS,5S,7aR)-1-(3-アミノプロポキシアミノ)メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールオキサレート(I-de)<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.08(3H,s); 1.50-2.10(12H,m); 2.32(1H,m); 2.75(1H,m); 2.90(1H,m); 3.20(3H,m); 3.88(2H,m); 7.10-7.30(5H,m)。

20

(1S,3aS,5S,7aR)-1-(2-ジメチルアミノエトキシアミノ)メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールオキサレート(I-df)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1.08(3H,s); 1.50-1.90(10H,m); 2.35(1H,m); 2.72(1H,m); 2.92(6H,s); 2.98(1H,dd); 3.20(1H,dd); 3.37(2H,m); 3.98(2H,m); 7.10-7.30(5H,m)。

(1S,3aS,5S,7aR)-1-(3-ジメチルアミノプロポキシアミノ)メチル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールオキサレート(I-dg)

30

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1.00(3H,s); 1.40-2.50(13H,m); 2.73(1H,m); 2.95(6H,s); 2.98(1H,dd); 3.18(1H,dd); 3.38(2H,m); 4.02(2H,m); 7.10-7.30(5H,m)。

(1R,3aS,5S,7aR)-1-[(E)-2-メチル-3-(2-ジメチルアミノエトキシアミノ)-1-プロペニル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールオキサレート(I-dh)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): 0.85(3H,s); 1.45-2.50(10H,m); 1.74(3H,s); 2.73(2H,m); 2.95(6H,s); 3.23(2H,m); 3.43(2H,m); 4.17(2H,m); 5.55(1H,m); 7.10-7.30(5H,m)。

40

#### 【0044】

(1S,3aS,5S,7aR)-1-(2-ジメチルアミノエトキシアミノ)メチル-5-(3-ヒドロキシフェニル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールオキサレート(I-di)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1.05(3H,s); 1.45-2.50(11H,m); 2.65(1H,m); 2.90(6H,s); 2.98(1H,dd); 3.20(1H,dd); 3.37(2H,m); 3.98(2H,m); 6.68-7.15(4H,m)。

(1S,3aS,5S,7aR)-1-(2-アミノエトキシアミノ)メチル-5-(4-ヒドロキシフェニル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールオキサレート(I-dj)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1.05(3H,s); 1.45-2.35(11H,m)

50

; 2.65 (1H, m); 2.93 (1H, m); 3.13 (3H, m); 3.88 (2H, m); 6.78 (2H, d); 7.08 (2H, d)。

(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–(2–ジメチルアミノエトキシアミノ)メチル–5–(4–ヒドロキシメチルフェニル)–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オールオキサレート (I–dk)

<sup>1</sup>H–NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.05 (3H, s); 1.40–2.55 (11H, m); 2.71 (1H, m); 2.90 (6H, s); 2.95 (1H, dd); 3.05 (1H, dd); 3.43 (2H, m); 4.18 (2H, m); 4.70 (2H, s); 7.20 (2H, dd); 7.31 (2H, dd)。

(1S, 3aS, 5R, 7aR)–1–(2–アミノエトキシアミノ)メチル–5–ベンジル–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オールオキサレート (I–dl)

10

<sup>1</sup>H–NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1.00 (3H, s); 1.40–2.50 (14H, m); 2.95 (1H, dd); 3.10 (1H, dd); 3.20 (2H, m); 4.18 (2H, m); 7.18–7.38 (5H, m)。

(1R, 3aS, 5S, 7aR)–1–[(E)–3–(2–アミノエトキシアミノ)–1–プロペニル]–5–フェニル–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オールオキサレート (I–dm)

実施例4に記載の手順に準拠して(1R, 3aS, 5S, 7aR)–1–[(E)–2–ホルミル–1–エテニル]–5–フェニル–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オールおよび2–アミノエトキシアミンを反応させ、生成物を実施例6に記載の手順に従ってNaBH<sub>3</sub>CNと反応させることによって標記化合物(I–dm)を白色固体として0.61g得た。

20

<sup>1</sup>H–NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.80 (3H, s); 1.45–2.50 (11H, m); 2.73 (1H, m); 3.23 (4H, m); 4.15 (2H, m); 5.30 (1H, dt); 5.55 (1H, dd); 7.10–7.30 (5H, m)。

【0045】

調製法1

(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–ホルミル–5–(3–ヒドロキシメチルフェニル)–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール (I–I–aa)

(3aS, 7aS)–3a–ヒドロキシ–7a–メチル–1,5–ペルヒドロインデン[ハジヨスラ、J. Org. Chem.、第39巻、第1615頁(1974年)参照]40.0g、シュウ酸12.0gおよびエチレングリコール440mlをアセトニトリル600mlに加えた溶液を室温で24時間攪拌し、反応混合物を5% NaHCO<sub>3</sub>水溶液でアルカリ性にし、減圧下で濃縮した後、クロロホルムを用いて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧下で蒸発乾燥させることによって、(3aS, 7aS)–3a–ヒドロキシ–5–スピロ–2'–(1', 3'–ジオキソラン)–7a–メチル–1–ペルヒドロインデノンを黄ばんだ濃密オイルとして47.0g得た。この生成物はさらに精製することなく使用した。

30

<sup>1</sup>H–NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.99 (3H, s); 1.30–2.60 (10H, m); 3.96 (4H, m)。

【0046】

(3aS, 7aS)–3a–ヒドロキシ–5–スピロ–2'–(1', 3'–ジオキソラン)–7a–メチル–1–ペルヒドロインデノン47.0gおよびメチルトリフェニルフォスフォニウムブロミド790.0gを無水THF500mlとDMSO100mlに加えた溶液に、カリウムt–ブトキシド248.0g添加した後、t–ブタノール20mlを滴下した。この混合物を2時間加熱還流し、冷却後、5% Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>・12H<sub>2</sub>O水溶液を用いて中和し、次いで酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた後、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣を、溶離液としてまず、塩化メチレン／酢酸エチルの97／3混合溶媒を使用し、次いで、該溶媒の95／5混合溶媒を使用するフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>)による精製処理に付すことによって(3aS, 7aR)–1–メチレン–5–スピロ–2'–(1', 3'–ジオキソラン)–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オールを無色オイルとして44.0g得た。

40

<sup>1</sup>H–NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.98 (3H, s); 1.45–2.60 (10H, m);

50

3.40 (1 H, bs); 3.95 (4 H, m); 4.80 (2 H, dt)。

【0047】

BH<sub>3</sub>・THF 97.0 mlを無水THF 400 mlに加えた溶液に、(3aS, 7aR)-1-メチレン-5-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール 20.0 gを無水THF 40 mlに加えた溶液を添加し、該混合物を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した後、0℃まで冷却し、水(50 ml)、NaBO<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O (7.80 g)および4 N NaOH (13 ml)を順次添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、5% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O水溶液を用いて中和した後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた後、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣を、溶離液としてn-ヘキサン/アセトン/クロロホルムの4/3/3混合溶媒を用いるフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>)による精製処理に付すことによって(1S, 3aS, 7aR)-1-ヒドロキシメチル-5-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールを白色泡状物として10.6 g得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (3 H, s); 1.42-1.95 (11 H, m); 3.59 (1 H, dd); 3.60 (1 H, dd); 3.98 (4 H, m)。

【0048】

アセトニトリルと水の85:15混合液を溶媒とする1 N PTSA 80 mlに(1S, 3aS, 7aR)-1-ヒドロキシメチル-5-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール 8.00 gを溶解させた溶液を室温で24時間攪拌し、反応混合物を5% NaHCO<sub>3</sub>水溶液を用いてアルカリ性にし、減圧下で濃縮後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた後、減圧下で蒸発乾燥させることによって(1S, 3aS, 7aR)-1-ヒドロキシメチル-3a-ヒドロキシ-7a-メチル-5-ペルヒドロインデノン 4.95 g得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.21 (3 H, s); 1.55-1.98 (5 H, m); 2.18-2.28 (2 H, m); 2.40-2.65 (4 H, m); 3.08 (1 H, bs); 3.61 (1 H, dd); 3.82 (1 H, dd); 4.32 (1 H, bs)。

【0049】

ケンダル(Kendall P.M.)らの文献[J. Org. Chem., 第44巻、第1421頁(1979年)参照]に記載の方法に従って、t-ブチルジメチルクロロシランと3-ブロモベンジルアルコールから調製した3-(t-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ブロモベンゼン 60.0 gを無水THF 500 mlに加えた懸濁液(-78℃)に、n-ブチルリチウムの1.6 M n-ヘキサン溶液 131 mlを窒素雰囲気下で添加し、得られた混合物を2.5時間攪拌し、これに、(1S, 3aS, 7aR)-1-ヒドロキシメチル-3a-ヒドロキシ-7a-メチル-5-ペルヒドロインデノン 6.30 gを無水THF 60 mlに加えた溶液を添加した。1時間後、反応混合物を0℃まで温め、5% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O水溶液 300 mlを用いて注意深くクエンチング処理をおこない、次いで酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた後、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣を、溶離液としてn-ヘキサン/アセトン/クロロホルムの6/2/2混合溶媒を用いるフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>)による精製処理に付すことによって(1S, 3aS, 5R, 7aR)-1-ヒドロキシメチル-5-(3'-t-ブチルジメチルシリルオキシメチルフェニル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a, 5-ジオールを白色泡状物として9.62 g得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.09 (6 H, s); 0.98 (9 H, s); 1.12 (3 H, s); 1.38 (1 H, m); 1.55-2.15 (9 H, m); 2.88 (1 H, m); 3.45 (1 H, bs); 3.51 (1 H, dd); 3.78 (1 H, dd); 4.72 (2 H, s); 7.20-7.48 (4 H, m)。

【0050】

(1S, 3aS, 5R, 7aR)-1-ヒドロキシメチル-5-(3-t-ブチルジメチルシリルオキシメチルフェニル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a, 5-ジオール 9.50 gに乾燥ピリジン中で無水酢酸を反応させた後、HClの3 Nジオキサン溶液(pH 1)と室温で1時間反応させることによって(1S, 3aS, 5R, 7aR)-1-アセトキシメチル-5

10

20

30

40

50

-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a,5-ジオールを白色泡状物として6.75g得た。この生成物をエタノール15mlに溶解させた後、ラネーニッケル(50%水性スラリー)7.00gと共に3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、セライトを用いる濾過処理に付した。エタノールを減圧下で除去し、残渣を溶離液としてn-ヘキサン/アセトン/クロロホルムの6/2/2混合溶媒を用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製処理に付することによって(1S,3aS,5S,7aR)-1-アセトキシメチル-5-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールを白色泡状物として3.07g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.05(3H,s); 1.38-2.12(13H,m); 2.30(1H,m); 2.70(1H,m); 4.12(1H,dd); 4.25(1H,dd); 4.68(2H,d); 7.12-7.35(4H,m)。

#### 【0051】

ケンダルらの報文[J. Org. Chem., 第44巻、第1421頁(1979年)参照]に記載された方法に従って、(1S,3aS,5S,7aR)-1-アセトキシメチル-5-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール3.05gにt-ブチルジメチルクロロシランを反応させることにより、(1S,3aS,5S,7aR)-1-アセトキシメチル-5-(3-t-ブチルジメチルシリルオキシメチルフェニル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールを白色泡状物として3.88g得た。この粗生成物をメタノール30mlに溶解させ、4N NaOH溶解9mlを添加した後、室温で8時間攪拌した。反応混合物を3N HClを用いて中和し、真空下で濃縮した後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた後、減圧下で蒸留乾燥させることによって、(1S,3aS,5S,7aR)-1-ヒドロキシメチル-5-(3-t-ブチルジメチルシリルオキシメチルフェニル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールを白色固体として3.17g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.09(6H,s); 1.00(9H,s); 1.12(3H,s); 1.38-2.10(10H,m); 2.30(1H,m); 2.70(1H,m); 3.55(1H,dd); 3.82(1H,dd); 4.70(2H,s); 7.12-7.35(4H,m)。

#### 【0052】

DMSO 25mlにo-ヨードキシ安息香酸3.25gを加えた溶液に(1S,3aS,5S,7aR)-1-ヒドロキシメチル-5-(3-t-ブチルジメチルシリルオキシメチルフェニル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール3.15gを添加し、得られた溶液を1.5時間攪拌した。反応混合物を水10mlで希釈した後、濾過処理に付し、残渣を酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた後、減圧下で蒸発乾燥させた。粗生成物をジオキサン10mlに溶解させた溶液のpHを3N HClを用いて1に調製した後、1時間攪拌した。次いで、5%  $\text{NaHCO}_3$ 水溶液を添加して溶液のpHを5に調製した後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた後、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣をジエチルエーテルと共に粉碎することによって標記化合物(II-aa)を白色泡状物として2.02g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.15(3H,s); 1.50-2.50(11H,m); 2.72(1H,m); 4.71(2H,s); 7.10-7.30(4H,m); 9.75(1H,d)。

#### 【0053】

上記の手順に準拠し、(1S,3aS,7aR)-1-ヒドロキシメチル-3a-ヒドロキシ-7a-メチル-5-ペルヒドロインデノンと適当なアリールリチウム誘導体を出発原料とし、順次、無水酢酸、ラネーニッケル、NaOH、o-ヨードキシ安息香酸およびHClを反応させることによって下記の化合物を得た(一部の化合物の調製に際しては、官能基の保護-脱保護反応は不要であった)。

(1S,3aS,5S,7aR)-1-ホルミル-5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(II-ab)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.15(3H,s); 1.40-1.80(8H,m); 2.00(1H,m); 2.20(1H,m); 2.43(1H,m); 2.72(1H,m); 4.71(2H

10

20

30

40

50

,s); 7.19 (2H,d); 7.25 (2H,d); 9.76 (1H,d)。

(1S,3aS,5S,7aR)-1-ホルミル-5-(4-ヒドロキシフェニル)-7a-メチル  
ペルヒドロインデン-3a-オール(II-ac)

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.15 (3H,s); 1.40-2.55 (11H,m);  
2.65 (1H,m); 4.55 (1H,bs); 6.78 (2H,d); 7.08 (2H,d); 9.75 (1H,d)。

(1S,3aS,5S,7aR)-1-ホルミル-5-(3-ヒドロキシフェニル)-7a-メチル  
ペルヒドロインデン-3a-オール(II-ad)

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.12 (3H,s); 1.48-2.50 (11H,m);  
2.68 (1H,m); 6.68-7.15 (4H,m); 9.75 (1H,d)。

10

(1S,3aS,5S,7aR)-1-ホルミル-5-(4-メチルフェニル)-7a-メチルペル  
ヒドロインデン-3a-オール(II-ae)

#### 【0054】

ラネーニッケルを用いる反応によって化合物(II-ab)を合成する段階において、シリカゲルを用いる精製処理をおこなった後、NaOHを反応させることによって(1S,3aS,5S,7aR)-1-ヒドロキシメチル-5-(4-メチルフェニル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールを白色泡状物として2.73g得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.15 (3H,s); 1.40-2.25 (10H,m);  
2.28 (3H,s); 2.43 (1H,m); 2.70 (1H,m); 3.53 (2H,dd); 3.83 (2H,dd); 7.12 (4H,s)。

20

上述の調製法1記載の手順に従って、上記生成物にo-ヨードキシ安息香酸を反応させることによって標記化合物(II-ae)を濃密無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.15 (3H,s); 1.45-2.10 (9H,m);  
2.21 (1H,m); 2.32 (3H,s); 2.43 (1H,m); 2.70 (1H,m); 7.12 (4H,s); 9.75 (1H,d)。

#### 【0055】

(1S,3aS,5S,7aR)-1-ホルミル-5-(3-メチルフェニル)-7a-メチルペル  
ヒドロインデン-3a-オール(II-af)

ラネーニッケルを用いる反応によって化合物(II-aa)を合成する段階において、シリカゲルを用いて精製処理をおこなった後、NaOHを反応させることによって(1S,3aS,5S,7aR)-1-ヒドロキシメチル-5-(3-メチルフェニル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールを濃密無色オイルとして2.90g得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.08 (3H,s); 1.40-2.10 (10H,m);  
2.30 (1H,m); 2.32 (3H,s); 2.68 (1H,m); 3.52 (1H,dd); 3.81 (1H,dd); 7.00-7.35 (4H,m)。

上述の調製法1記載の手順に従って、上記生成物にo-ヨードキシ安息香酸を反応させることによって標記化合物(II-af)を濃密無色オイルとして2.00g得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.15 (3H,s); 1.48-2.30 (9H,m);  
2.33 (3H,s); 2.43 (2H,m); 2.70 (1H,m); 7.00-7.35 (4H,m); 9.78 (1H,d)。

40

(1S,3aS,5S,7aR)-1-ホルミル-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロイン  
デン-3a-オール(II-ag)

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.15 (3H,s); 1.45-2.50 (11H,m);  
2.75 (1H,m); 7.18-7.38 (5H,m); 9.73 (1H,d)。(1S,3aS,5S,7aR)-1-ホルミル-5-(3-ピリジル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(II-ah)

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.10 (3H,s); 1.40-2.35 (11H,m);  
2.75 (1H,m); 7.25 (1H,m); 7.60 (1H,m); 8.40-8.55 (2H,m); 9.73 (1H,d)。

(1S,3aS,5S,7aR)-1-ホルミル-5-(4-ピリジル)-7a-メチルペルヒドロ

50

インデン-3a-オール(I I -ai)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.13 (3H, s); 1.25–2.50 (11H, m); 2.65 (1H, m); 7.15 (2H, d); 8.35 (2H, d); 9.73 (1H, d)。

【0056】

## 調製法2

(1S, 3aS, 5S, 7aR)-1-ホルミル-5-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル]-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(I I -aj)

化合物(I I -ac)の合成の中間体として得られた(1S, 3aS, 5S, 7aR)-1-アセトキシメチル-5-(4-ヒドロキシフェニル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール5.50gおよび水素化ナトリウム(60%鉱油分散液)1.91gを無水THF 10mlに加えた混合物を0℃で15分間攪拌した。N,N-ジメチル-2-クロロエチルアミン5.13gを無水THF 10mlに加えた溶液を該混合物に添加した。室温で24時間攪拌後、反応混合物を水で希釈した後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた後、減圧下で蒸発乾燥させた。調製法1に記載の手順に従って、残渣にNaOHおよびo-ヨードキシ安息香酸を順次反応させることによって標記化合物(I I -aj)を淡黄色固体として1.79g得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.12 (3H, s); 1.45–2.30 (10H, m); 2.43 (6H, s および 1H, m); 2.67 (1H, m); 2.89 (2H, m); 4.10 (2H, m); 6.82 (2H, d); 7.12 (2H, d); 9.71 (1H, d)。

上記の手順に準拠して、下記のアルデヒドを得た。

(1S, 3aS, 5S, 7aR)-1-ホルミル-5-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル]-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(I I -ak)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.12 (3H, s); 1.40–2.31 (10H, m); 2.33 (2H, m); 2.44 (6H, s および 1H, m); 2.65 (1H, m); 4.02 (1H, m); 6.65–7.15 (4H, m); 9.72 (1H, d)。

【0057】

## 調製法3

(1S, 3aS, 7aR)-1-ホルミル-5-[(Z)-3-ヒドロキシプロピリデン]-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(I I -al)

(1S, 3aS, 7aR)-1-ヒドロキシメチル-5-スピロ-2'-(1', 3'-ジオキソラン)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(調製法1参照)

2.0gおよび無水酢酸9.25mlを無水ピリジン120mlに加えた溶液を室温で8時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、4N HClを用いて希釈した後(pH 2.5)、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を0.1N HClで洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた後、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣を1N PTSA(溶媒: アセトニトリル/水の85/15混合液)200mlに溶解させて室温で8時間保存し、次いで5% NaHCO<sub>3</sub>水溶液を用いてアルカリ性にし、減圧下で濃縮後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた後、減圧下で蒸発乾燥させることによって、(1S, 3aS, 7aR)-1-アセトキシメチル-3a-ヒドロキシ-7a-メチル-5-ペルヒドロインデノン白色泡状物として13.3g得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.24 (3H, s); 1.55–2.65 (14H, m); 4.05 (1H, dd); 4.20 (1H, dd)。

【0058】

[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル]-トリフェニルフォスホニウムブロミド26.0gを無水THF 300mlに加えた溶液(-25℃)に1.6N n-ブチルリチウム溶液(溶媒: n-ヘキサン)36mlを窒素雰囲気下で添加し、1時間攪拌後、(1S, 3aS, 7aR)-1-アセトキシメチル-3a-ヒドロキシ-7a-メチル-5-ペルヒドロインデノン5.0gを無水THF 50mlに加えた溶液を添加し、得られた混合物を-20℃で4時間攪拌した後、室温でさらに3時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた後、減圧下で蒸発乾

10

20

30

40

50

燥させた。溶離液として塩化メチレン／アセトンの95／5混合液を用いるフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>)により残渣を精製することによって、(1S,3aS,7aR)-1-アセトキシメチル-5-[(Z)-2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)エチリデン]-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールおよび(1S,3aS,7aR)-1-アセトキシメチル-5-[(E)-2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)エチリデン]-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールを淡黄色オイルとしてそれぞれ1.88gおよび1.46g得た。

(Z)異性体: <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.13(3H,s); 1.40-2.50(16H,m); 3.88(4H,m); 4.05(1H,dd); 4.20(1H,dd); 4.81(1H,m); 5.21(1H,m)。

10

(E)異性体: <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.12(3H,s); 1.40-2.50(16H,m); 3.75-4.05(5H,m); 4.20(1H,dd); 4.85(1H,m); 5.36(1H,m)。

#### 【0059】

(1S,3aS,7aR)-1-アセトキシメチル-5-[(Z)-2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)エチリデン]-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール1.80gを1N PTSA(溶媒: アセトニトリル／水の85／15混合液)20mlに加えた溶液を室温で8時間保存し、次いで5%NaHCO<sub>3</sub>水溶液を用いて中和し、減圧下での濃縮後、濃縮物を酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣をメタノール5mlに溶解させた溶液(0℃)にNaBH<sub>4</sub> 0.33gを注意深く添加し、混合物を1時間攪拌した。反応混合物を5%NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O水溶液10mlで希釈した後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた後、減圧下で蒸発乾燥させることによって、(1S,3aS,7aR)-1-アセトキシメチル-5-[(Z)-3-ヒドロキシプロピリデン]-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールを濃密無色オイルとして1.13g得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.13(3H,s); 1.40-2.50(16H,m); 3.55-3.80(2H,m); 4.05(1H,dd); 4.20(1H,dd); 5.31(1H,m)。

調製法1に記載の手順に準拠し、(1S,3aS,7aR)-1-アセトキシメチル-5-[(Z)-3-ヒドロキシ-1-プロピリデン]-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール1.13gを出発原料とし、これにt-ブチルジメチルクロロシラン、NaOH、o-ヨードキシ安息香酸およびHClと順次反応させることによって標記化合物(II-al)を0.51g得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.03(3H,s); 1.40-2.50(12H,m); 2.73(1H,m); 3.55-3.80(2H,m); 5.32(1H,m); 9.73(1H,d)。

(1S,3aS,7aR)-1-ホルミル-5-[(E)-3-ヒドロキシプロピリデン]-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(II-am)

化合物(II-al)の合成段階で得られた(1S,3aS,7aR)-1-アセトキシメチル-5-[(E)-2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)エチリデン]-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オールを出発原料とし、これに調製法1および3に記載の手順に準拠してPTSA、NaBH<sub>4</sub>、t-ブチルジメチルクロロシラン、NaOH、o-ヨードキシ安息香酸およびHClを順次反応させることによって標記化合物(II-am)を得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.09(3H,s); 1.45-2.35(12H,m); 2.60(1H,m); 3.65(2H,t); 5.20(1H,m); 9.72(1H,d)。

#### 【0060】

(1S,3aS,7aR)-1-アセトキシメチル-3a-ヒドロキシ-7a-メチル-5-ペルヒドロインデノンおよび適当なフォスフォニウム塩を出発原料とし、調製法1および3記載の手順に従って下記のアルデヒドを得た。

(1S,3aS,7aR)-ホルミル-5-[(Z)-3-ジメチルアミノプロピリデン]-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(II-an)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.03(3H,s); 1.40-2.50(20H,m);

50

2.73 (1H, m); 5.22 (1H, m); 9.73 (1H, d)。

(1S, 3aS, 7aR)–ホルミル–5–[(E)–3–ジメチルアミノプロピリデン]–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール(I I–ao)

<sup>1</sup>H–NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.98 (3H, s); 1.40–2.46 (20H, m); 2.60 (1H, m); 5.20 (1H, m); 9.75 (1H, d)。

(1S, 3aS, 7aR)–ホルミル–5–[(Z)–ベンジリデン]–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール(I I–ap)

<sup>1</sup>H–NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.13 (3H, s); 1.50–2.55 (10H, m); 2.61 (1H, s); 2.82 (1H, d); 6.41 (1H, m); 7.18–7.38 (5H, m); 9.75 (1H, d)。

(1S, 3aS, 7aR)–ホルミル–5–[(E)–ベンジリデン]–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール(I I–aq)

<sup>1</sup>H–NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.09 (3H, s); 1.40–2.60 (11H, m); 6.38 (1H, m); 7.18–7.38 (5H, m); 9.71 (1H, d)。

【0061】

調製法4

(1S, 3aS, 7aR)–ホルミル–5–[(Z)–3–(2–ジメチルアミノエトキシ–1–プロピリデン]–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール(I I–ar)

化合物(I I–al)の合成の中間体として得られた(1S, 3aS, 7aR)–1–アセトキシメチル–5–[(Z)–3–ヒドロキシプロピリデン]–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オールを出発原料とし、これに調製法2に記載の手順に準拠してN,N–ジメチル–2–クロロエチルアミンおよびNaHを順次反応させた後、調製法1に記載の手順に準拠してNaOHおよびo–ヨードキシ安息香酸を順次反応させることによって標記化合物(I I–ar)を得た。

<sup>1</sup>H–NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.03 (3H, s); 1.40–2.50 (20H, m); 2.73 (1H, m); 3.50–3.76 (2H, m); 4.05 (2H, m); 5.32 (1H, m); 9.73 (1H, d)。

【0062】

調製法5

(1S, 3aS, 5R, 7aR)–ホルミル–5–(3–ヒドロキシプロピル)–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール(I I–as)

調製法3に記載の方法によって得た(1S, 3aS, 7aR)–1–アセトキシメチル–5–[(EZ)–2–(1,3–ジオキサラン–2–イル)エチリデン]–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール(クロマトグラフィーによる精製処理に付さず)5.00gおよびPtO<sub>2</sub>・2H<sub>2</sub>O 0.05gを酢酸エチル5mlに加えた混合物を、大気圧下、室温での水素化反応に1時間付した。反応混合物をセライトを用いる濾過処理に付し、溶媒を真空下で蒸発させた。溶離液としてn–ヘキサン/クロロホルム/アセトンの6/2/2混合溶媒を用いるフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>)によって残渣を精製することにより(1S, 3aS, 5R, 7aR)–1–アセトキシメチル–5–[2–(1,3–ジオキサラン–2–イル)エチル]–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オールを無色オイルとして2.10g得た。

<sup>1</sup>H–NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.12 (3H, s); 1.15–2.30 (19H, m); 3.80–4.03 (4H, m); 4.06 (1H, dd); 4.21 (1H, dd); 4.83 (1H, m)。

(1S, 3aS, 5R, 7aR)–1–アセトキシメチル–5–[2–(1,3–ジオキサラン–2–イル)エチル]–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール2.00gを出発原料とし、これに調製法3に記載の手順に準拠してPTSA、NaBH<sub>4</sub>、t–ブチルジメチルクロロシラン、NaOH、o–ヨードキシ安息香酸およびHClを順次反応させることによって標記化合物(I I–as)を0.56g得た。

<sup>1</sup>H–NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.12 (3H, s); 1.15–2.50 (16H, m); 3.63 (2H, t); 9.72 (1H, d)。

10

20

30

40

50

## 【0063】

調製法1、3および5に記載の化学的変換反応および適当な中間体を用いることによって下記のアルデヒドを得た。

(1S, 3aS, 5R, 7aR) - 1 - ホルミル - 5 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 7a - メチルペルヒドロインデン - 3a - オール (I I - at)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.13 (3H, s); 1.40 - 2.50 (24H, m); 9.70 (1H, d)。

(1S, 3aS, 5R, 7aR) - 1 - ホルミル - 5 - ベンジル - 7a - メチルペルヒドロインデン - 3a - オール (I I - au)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.05 (3H, s); 1.06 - 2.60 (14H, m); 7.10 - 7.30 (5H, m); 9.70 (1H, d)。 10

(1S, 3aR, 5R, 7aR) - 1 - ホルミル - 5 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 7a - メチルペルヒドロインデン - 3a - オール (I I - av)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.05 (3H, s); 1.06 - 2.60 (14H, m); 4.55 (1H, bs); 6.78 (2H, d); 7.08 (2H, d); 9.70 (1H, d)。

(1S, 3aS, 5R, 7aR) - 1 - ホルミル - 5 - (4 - ヒドロキシメチルベンジル) - 7a - メチルペルヒドロインデン - 3a - オール (I I - aw)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.05 (3H, s); 1.06 - 2.60 (14H, m); 4.71 (2H, s); 7.19 (2H, d); 7.25 (2H, d); 9.76 (1H, d)。 20

## 【0064】

調製法6

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - ホルミル - 5 - シクロヘキシル - 7a - メチルペルヒドロインデン - 3a - オール (I I - ax)

化合物 (I I - ag) の合成の中間体として得られた (1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - ヒドロキシメチル - 5 - フェニル - 7a - メチルペルヒドロインデン - 3a - オール 2.00g およびアルミニウム担持ロジウム (5%) 0.85g をメタノール 30ml に加えた混合物を、60psi で室温下での水素化反応に4時間付した [パル (Parr) 装置を使用]。反応混合物をセライトを用いる濾過処理に付した後、溶媒を減圧下で蒸発させることによって (1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - ヒドロキシメチル - 5 - シクロヘキシル - 7a - メチルペルヒドロインデン - 3a - オールを白色固体として 1.94g 得た。 30

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.00 (3H, s); 1.05 - 2.23 (23H, m); 3.50 (1H, dd); 3.79 (1H, dd)。

調製法1に記載の手順に準拠し、(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - ヒドロキシメチル - 5 - シクロヘキシル - 7a - メチルペルヒドロインデン - 3a - オール 1.90g に *o*-ヨードキシ安息香酸を反応させることによって標記化合物 (I I - ax) を白色固体として 1.79g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.00 (3H, s); 1.05 - 2.45 (23H, m); 9.73 (1H, d)。

調製法6に記載の手順に準拠し、適当な中間体を用いることによって下記のアルデヒドを得た。 40

(1S, 3aS, 5R, 7aR) - 1 - ホルミル - 5 - シクロヘキシル - 7a - メチルペルヒドロインデン - 3a - オール (I I - ay)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.00 (3H, s); 0.78 - 2.42 (25H, m); 9.72 (1H, d)。

(1S, 3aS, 5S, 7aR) - 1 - ホルミル - 5 - [4 - シス - ヒドロキシ - r - 1 - シクロヘキシル] - 7a - メチルペルヒドロインデン - 3a - オール (I I - az)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.98 (3H, s); 1.00 - 2.45 (21H, m); 3.89 (1H, m); 9.74 (1H, d)。

## 【0065】

調製法7

50

(1 S, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - ホルミル - 5 - (4 - トランス - ヒドロキシ - r - 1 - シクロヘキシル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール (I I - ba)

化合物 (I I - az) の合成の中間体として得られた (1 S, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - ヒドロキシメチル - 5 - (4 - シス - t - ブチルジメチルシリルオキシ - r - 1 - シクロヘキシル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール 2. 00 g を出発原料とし、これに適当な反応試薬を順次反応させることによって (1 S, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - アセトキシメチル - 5 - (4 - オキソシクロヘキシル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オールを白色泡状物として 1. 32 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.98 (3 H, s); 1.00 - 2.52 (24 H, m); 4.08 (1 H, dd); 4.22 (1 H, dd)。

10

(1 S, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - アセトキシメチル - 5 - (4 - オキソシクロヘキシル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール 1. 30 g を無水 THF 20 ml に加えた溶液 (-78 °C) に、リチウムアルミニウムトリ t - ブトキシヒドリド 2. 04 g を無水 THF 20 ml に加えた溶液を滴下し、混合物を窒素雰囲気下で 4 時間攪拌した。反応混合物を 5 % 酢酸水溶液で希釈し、真空下で濃縮した後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧下で蒸発乾燥させた。調製法 1 記載の手順に準拠し、残渣に t - ブチルジメチルクロロシラン、NaOH、o - ヨードキシ安息香酸および HCl を順次反応させることによって標記化合物 (I I ba) を白色固体として 0. 48 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.98 (3 H, s); 1.00 - 2.45 (21 H, m); 3.51 (1 H, m); 9.74 (1 H, d)。

20

#### 【0066】

##### 調製法 8

(1 R, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - [(E) - 2 - ホルミル - 1 - エテニル] - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール (I I bb)

NaH (60 % 鉱油分散液) 0. 54 g を無水 THF 40 ml に加えた懸濁液 (0 °C) に、トリメチルフォスフォノアセテート 1. 04 ml を滴下し、混合物を室温で 0. 5 時間攪拌した。0 °C まで冷却した後、化合物 (I I - ac) の合成の中間体として得た (1 S, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - ホルミル - 5 - (4 - t - ブチルジメチルシリルオキシフェニル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール 3. 85 g を無水 THF 10 ml に加えた溶液を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 5 %  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  水溶液を用いて希釈し、減圧下で濃縮した後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧下で蒸発乾燥させることによって、(1 S, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - [(E) - 2 - メトキシカルボニル - 1 - エテニル] - 5 - (4 - t - ブチルジメチルシリルオキシフェニル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オールを白色固体として 3. 95 g 得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.20 (6 H, s); 0.85 (3 H, s); 1.00 (9 H, s); 1.40 - 1.95 (8 H, m); 2.00 - 2.25 (2 H, m); 2.35 (1 H, m); 2.65 (1 H, m); 3.70 (3 H, s); 5.62 (1 H, d); 6.75 (2 H, d); 7.08 (2 H, d); 7.15 (1 H, dd)。

#### 【0067】

40

(1 S, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - [(E) - 2 - メトキシカルボニル - 1 - エテニル] - 5 - (4 - t - ブチルジメチルシリルオキシフェニル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール 3. 90 g を無水 THF 50 ml に加えた溶液 (-78 °C) に、1 N DIBAH (溶媒: THF) 45 ml を添加し、混合物を -78 °C で 1 時間攪拌した後、室温でさらに 8 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C まで冷却し、これに 1 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  100 ml を注意深く添加し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧下で蒸発乾燥させた。溶離液として n - ヘキサン / 酢酸エチルの 7 / 3 混合液を用いるフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ ) により残渣を精製することによって (1 R, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - [(E) - 3 - ヒドロキシ - 1 - プロペニル] - 5 - (4 - t - ブチルジメチルシリルオキシフェニル) - 7 a - メチルペルヒドロ

50

インデン-3a-オールを白色固体として2.95g得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.20 (6H, s); 0.85 (3H, s); 1.00 (9H, s); 1.40–2.30 (11H, m); 2.65 (1H, m); 4.10 (2H, dd); 5.45 (1H, dt); 5.87 (1H, dd); 6.75 (2H, d); 7.08 (2H, d)。

【0068】

(1R, 3aS, 5S, 7aR)-1-[(E)-3-ヒドロキシ-1-プロペニル]-5-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール2.90gをジオキサン40mlに加えた溶液に $\text{MnO}_2$  13.80gを氷浴で冷却しながら添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過し、濾液のpHを3N HClで1に調整した後、調製法1に記載の手順に従って処理することによ

10

って標記化合物(II-bb)を白色固体として2.75g得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (3H, s); 1.40–2.30 (10H, m); 2.50 (1H, m); 2.65 (1H, m); 4.55 (1H, bs); 5.92 (1H, dd); 6.78 (2H, d); 7.08 (2H, d); 7.11 (1H, dd); 9.51 (1H, d)。

【0069】

調製法8に記載の手順に準拠し、適当な1-ホルミル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール誘導体およびトリメチルフォスフォノアセテートもしくはトリエチル2-フォスフォノプロピオネートを用いることによって下記のアルデヒドを得た。

(1R, 3aS, 5S, 7aR)-1-[(E)-2-ホルミル-1-プロペニル]-5-(4-ヒドロキシフェニル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(II-bc)

20

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (3H, s); 1.40–2.40 (10H, m); 1.72 (3H, d); 2.65 (1H, m); 2.80 (1H, m); 4.55 (1H, bs); 6.78 (3H, m); 7.08 (2H, d); 9.41 (1H, s)。

(1R, 3aS, 5S, 7aR)-1-[(E)-2-ホルミル-1-プロペニル]-5-(3-ヒドロキシフェニル)-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(II-bd)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (3H, s); 1.40–2.50 (10H, m); 1.72 (3H, d); 2.68 (1H, m); 2.80 (1H, m); 6.68–7.15 (4H, m); 9.41 (1H, s)。

【0070】

HClを用いる加水分解をおこなわない以外は調製法8に記載の手順に準拠し、下記のア

30

(1R, 3aS, 5S, 7aR)-1-[(E)-2-ホルミル-1-エテニル]-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(II-be)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (3H, s); 1.45–2.30 (10H, m); 2.50 (1H, m); 2.75 (1H, m); 5.93 (1H, dd); 7.11 (1H, dd); 7.18–7.38 (5H, m); 9.51 (1H, d)。

(1R, 3aS, 5S, 7aR)-1-[(E)-2-ホルミル-1-エテニル]-5-シクロヘキシル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(II-bf)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (3H, s); 0.90–1.89 (20H, m); 2.07–2.30 (2H, m); 2.50 (1H, m); 5.92 (1H, dd); 7.10 (1H, dd); 9.50 (1H, d)。

40

(1R, 3aS, 5S, 7aR)-1-[(E)-2-ホルミル-1-プロペニル]-5-フェニル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(II-bg)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (3H, s); 1.45–2.40 (10H, m); 1.72 (3H, d); 2.70 (2H, m); 6.79 (1H, dd); 7.18–7.38 (5H, m); 9.42 (1H, s)。

(1R, 3aS, 5S, 7aR)-1-[(E)-2-ホルミル-1-プロペニル]-5-シクロヘキシル-7a-メチルペルヒドロインデン-3a-オール(II-bh)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (3H, s); 0.90–1.65 (20H, m);

50

1.73 (3H, d); 2.05–2.40 (2H, m); 2.80 (1H, m); 6.80 (1H, dd); 9.40 (1H, d)。

(1R, 3aS, 5S, 7aR)–1–[(E)–2–ホルミル–1–プロペニル]–5–(4–メチルフェニル)–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール (I I–bi)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (3H, s); 1.45–2.50 (13H, m); 1.72 (3H, d); 2.70 (1H, m); 2.78 (1H, m); 6.79 (1H, dd); 7.12 (4H, s); 9.42 (1H, s)。

(1R, 3aS, 5S, 7aR)–1–[(E)–2–ホルミル–1–プロペニル]–5–(3–メチルフェニル)–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール (I I–bj)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (3H, s); 1.45–2.50 (13H, m); 1.72 (3H, d); 2.70 (1H, m); 2.80 (1H, m); 6.80 (1H, dd); 7.00–7.35 (4H, m); 9.41 (1H, s)。 10

#### 【0071】

調製法 9

(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–ホルミル–5–(2–ヒドロキシエトキシ)–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール (I I–bk)

(1S, 3aS, 7aR)–1–アセトキシメチル–3a–ヒドロキシ–7a–メチル–5–ペルヒドロインデノン(調製法 3 参照) 5.00 g をメタノール 50 ml に加えた溶液 (0 °C) に  $\text{NaBH}_4$  0.77 g を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を 5%  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  水溶液 10 ml で希釈し、真空下で濃縮後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧下で蒸発乾燥させた。溶離液として n–ヘキサン/クロロホルム/アセトンの 4/3/3 混合液を用いるフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ ) で残渣を精製することによって (1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–アセトキシメチル–7a–メチルペルヒドロインデン–3a, 5–ジオールを白色泡状物として 2.18 g 得た。 20

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.15 (3H, s); 1.40–2.30 (14H, m); 3.98 (1H, m); 4.05–4.20 (2H, m)。

#### 【0072】

(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–アセトキシメチル–7a–メチルペルヒドロインデン–3a, 5–ジオール 2.15 g および  $\text{NaH}$  (60% 鉱油分散液) 1.45 g を無水 THF 4 ml に加えた混合物を 0 °C で 15 分間攪拌し、これに、2–ブロモメチル–1, 3–ジオキソラン 6.00 g を無水 THF 10 ml に加えた溶液を添加し、室温で 8 時間攪拌した。反応混合物を 5%  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  水溶液で希釈し、減圧下で濃縮後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧下で蒸発乾燥させた。 30

調製法 3 に記載の手順に準拠し、残渣に P T S A、 $\text{NaBH}_4$ 、t–ブチルジメチルクロロシラン、 $\text{NaOH}$ 、o–ヨードキシ安息香酸および  $\text{HCl}$  を順次反応させることによって標記化合物 (I I–bk) を白色固体として 0.52 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.10 (3H, s); 1.40–2.30 (10H, m); 2.20 (1H, m); 3.42–3.71 (4H, m); 3.98 (1H, m); 9.54 (1H, d)。

調製法 2 に記載の  $\text{NaH}$  と N, N–ジメチル–2–クロロエチルアミンを用いるアルキル化法により、調製法 9 記載の手順に準拠して下記のアルデヒドを得た。 40

(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–ホルミル–5–[2–(2–ジメチルアミノエトキシ)–エトキシ]–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール (I I–bl)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.00 (3H, s); 1.40–2.30 (10H, m); 2.33 (6H, s); 2.43 (3H, m); 3.42–3.61 (4H, m); 3.89–4.00 (3H, m); 9.74 (1H, d)。

#### 【0073】

調製法 10

(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–ホルミル–5–[(E)–4–ヒドロキシ–1–ブテニル]–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール (I I–bm)

調製法 1 記載の手順に準拠し、(1 S, 3 a S, 7 a R) - 1 - アセトキシメチル - 3 a - ヒドロキシ - 7 a - メチル - 5 - ペルヒドロインデノン (調製法 3 参照) 10.0 g にメチルトリフェニルフォスフォニウムブロミド、 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  と  $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、および o-ヨードキシ安息香酸を順次反応させることによって、(1 S, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - アセトキシメチル - 3 a - ヒドロキシ - 5 - ホルミル - 7 a - メチルペルヒドロインデンを濃密無色オイルとして 3.20 g 得た。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.00 (3 H, s); 1.20 - 2.20 (14 H, m); 2.41 (1 H, m); 4.05 (1 H, dd); 4.20 (1 H, dd); 9.60 (1 H, d)。

#### 【0074】

(3 - ヒドロキシプロピル)トリフェニルフォスフォニウムブロミド 23.0 g を無色 THF 280 ml に加えた懸濁液 (-25°C) に 1.6 N n-ブチルリチウム溶液 (溶媒: n-ヘキサン) 36.0 ml を窒素雰囲気下で滴下し、混合物を -25°C で 1 時間攪拌し、これに、(1 S, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - アセトキシメチル - 3 a - ヒドロキシ - 5 - ホルミル - 7 a - メチルペルヒドロインデン 3.20 g を無色 THF 32 ml に加えた溶液を添加し、この反応混合物を -20°C で 4 時間保存し、室温まで温めた後、3 時間攪拌した。得られた混合物を 5%  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  水溶液で希釈し、減圧下で濃縮した後、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧下で蒸発乾燥させた。溶離液として n-ヘキサン/クロロホルム/アセトンの 6/2/2 混合液を用いるフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ ) により残渣を精製することによって (1 S, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - アセトキシメチル - 5 - [(E) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ブテニル] - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール 2.23 g を得た。該生成物に、調製法 1 に記載の手順に準拠して、t-ブチルジメチルクロロシランを反応させることによって、(1 S, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - アセトキシメチル - 5 - [(E) - 4 - t-ブチルジメチルシリルオキシ - 1 - ブテニル] - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オールを白色泡状物として 2.94 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.09 (6 H, s); 1.00 (9 H, s); 1.10 (3 H, s); 1.37 - 2.45 (17 H, m); 3.65 (2 H, m); 4.05 (1 H, dd); 4.20 (1 H, dd); 5.32 (1 H, dd); 5.55 (1 H, dd)。

(1 S, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - アセトキシメチル - 5 - [(E) - 4 - t-ブチルジメチルシリルオキシ - 1 - ブテニル] - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール 2.90 g を出発原料とし、これに調製法 1 に記載の手順に準拠して NaOH、o-ヨードキシ安息香酸および HCl を順次反応させることによって標記化合物 (I I - bm) を白色泡状物として 1.23 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.10 (3 H, s); 1.37 - 2.50 (14 H, m); 3.72 (2 H, m); 5.32 (1 H, dd); 5.55 (1 H, dd); 9.73 (1 H, d)。

調製法 10 に記載の手順に準拠し、適当なフォスフォニウム塩を出発原料とし、調製法 1 に記載のようにして o-ヨードキシ安息香酸を反応させることによって下記のアルデヒドを得た。

(1 S, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - ホルミル - 5 - [(E) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - ブテニル] - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール (I I - bn)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.10 (3 H, s); 1.37 - 2.55 (22 H, m); 5.32 (2 H, m); 9.73 (1 H, d)。

#### 【0075】

調製法 11

(1 S, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - ホルミル - 5 - (4 - ヒドロキシブチル) - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール (I I - bo)

一般的な水素化反応法に従い、(1 S, 3 a S, 5 S, 7 a R) - 1 - ホルミル - 5 - [(E) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ブテニル] - 7 a - メチルペルヒドロインデン - 3 a - オール (I I - bm) 0.75 g および活性炭担持 5% Pd 0.08 g を酢酸エチル 2 ml に加えた混合物を大気圧下、室温で 1 時間処理することによって標記化合物 (I I - bo) を白色泡状物として 0.

10

20

30

40

50

6.8 g得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.10 (3H, s); 1.37–2.50 (16H, m); 3.72 (2H, m); 9.73 (1H, d)。

調製法 11 に記載の手順に準拠し、化合物 (I I-bn) を出発原料として下記のアルデヒドを得た。

(1S, 3aS, 5S, 7aR)–1–ホルミル–5–(4–ジメチルアミノブチル)–7a–メチルペルヒドロインデン–3a–オール (I I-bp)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.10 (3H, s); 1.37–2.55 (24H, m); 9.73 (1H, d)。

#### 【0076】

本発明によって調製される一般式 (I) で表わされる化合物および薬学的に許容されるこれらの塩類は心臓血管系の疾患、例えば、心不全や高血圧症の処置剤として有用である。

さらに、該化合物 (I) は  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ –ATPアーゼのレセプター部位に対して良好な親和性を示すと共に、該酵素に対して良好な抑制作用を示す。

$\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ –ATPアーゼのレセプター部位に対する親和性および該酵素に対するアゴニスト活性もしくはアンタゴニスト活性を調べるために以下の試験をおこなった。

(a)  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ –ATPアーゼレセプターからの特異的 $^3\text{H}$ –ウアバイン結合の置換。該レセプターはヨルクヘンセン (Jorghensen P.) の文献 [BBA、第356巻、第36頁 (1974年)] およびエルドマン (Erdmann E.) らの文献 [Arzneim. Forsh., 第34巻、第1314頁 (1984年)] に記載の方法に従って精製した。

(b) 精製した  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ –ATPアーゼの活性の抑制。試験化合物の存在下または不存在下での $^{32}\text{P}$ –ATPの加水分解率 (%) で示す [ドセット (Doucet A.) ら、Am. J. Physiol., 第251巻、第F851頁 (1986年) 参照]。

#### 【0077】

収縮期血圧 (SBP) の基礎的な値を記録するために、高血圧症になる前の生後4週間の前高血圧性 (prehypertensive) の雄のラット (MHS または SHR) について、テイル・カフ法 (tail cuff method) によって SBP および心拍度数 (HR) を測定した。7匹ずつのグループにわけ、これらを対照グループと処置グループに分けた。メトセル (Methocel) に 0.5% (w/v) の濃度で分散させた試験化合物を処置グループのラットに少なくとも5週間にわたって毎日経口投与した。対照グループにはメトセルのみを投与した。

処置をおこなってから6時間後および24時間後の SBP および HR を毎週測定した。処置を5週間おこなった後、生後9週間の対照グループに高血圧症が完全に発現したときに、少なくとも1週間にわたって洗浄 (washout) をおこない、上記の処置によって血圧が低くなるか、または再び基礎的な値になるかどうかを調べた。

血圧降下活性を調べるための上記方法の妥当性は  $\beta$  ブロッカー (blocker) について既に検討されており、これによれば、高血圧ラット (SHR) に急性的に投与しても血圧降下作用は認められていないが、離乳5週間以上のラットに投与すると高血圧症の抑制効果が認められている [タケダ (Takeda K.) ら、Japan J. Pharmacol., 第29巻、第171頁 (1979年)、タケダら、Japan J. Pharmacol., 第32巻、第283頁 (1982年) およびリチャー (Richer C.) ら、Eur. J. Pharmacol., 第47巻、第393頁 (1978年) 参照]。

#### 【0078】

上記の2つの試験における本発明による化合物の親和性と抑制活性を以下の表1に示す。

#### 【表1】

10

20

30

40

| 化合物  | <sup>3</sup> H-ウアバイン結合<br>の置換(−log I C <sub>50</sub> ) | 抑制活性<br>(−log I C <sub>50</sub> ) |
|------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| I-ap | 5.7                                                    | 4.4                               |
| I-au | 5.2                                                    | 4.3                               |
| I-ax | 5.8                                                    | 4.4                               |
| I-bb | 5.8                                                    | 4.6                               |
| I-bc | 5.3                                                    | 4.3                               |
| I-bg | 5.4                                                    | 4.5                               |
| I-bh | 5.2                                                    | 4.3                               |
| I-bx | 4.9                                                    | 4.2                               |
| I-by | 4.7                                                    | 4.2                               |
| I-df | 5.2                                                    | 4.3                               |
| I-di | 5.1                                                    | 4.3                               |

10

20

## 【0079】

自然発生的高血圧ラット(MHS)を本発明による化合物を用いて5週間処置したときの該化合物の高血圧症発現抑制活性を以下の表2に示す。

【表2】

| 化合物  | ラット<br>(匹) | 投与量(*)<br>mg/Kg/os | S B P<br>mmHg | H R<br>b E A T S /分 |
|------|------------|--------------------|---------------|---------------------|
| 対照   | 7          | メトセル               | 172+/-5.0     | 380+/-6.3           |
| I-ap | 7          | 20                 | 155+/-4.3     | 370+/-10.5          |
| I-ax | 7          | 20                 | 156+/-4.6     | 383+/-11.4          |
| I-bc | 7          | 20                 | 160+/-7.8     | 377+/-10.5          |

30

(\*)メトセル 0.5% p/v

## 【0080】

## 【発明の効果】

本発明による新規な化合物(I)は、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-A T Pアーゼに対して良好な親和性を示すと共に、心臓血管系に対して有意な活性を示す。

40

フロントページの続き

|                |               |                  |
|----------------|---------------|------------------|
| (51)Int.Cl.    |               | F I              |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/195</b> | <b>(2006.01)</b> |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>9/00</b>   | <b>(2006.01)</b> |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>9/12</b>   | <b>(2006.01)</b> |

|         |        |
|---------|--------|
| A 6 1 K | 31/195 |
| A 6 1 P | 9/00   |
| A 6 1 P | 9/12   |

(72)発明者 アルベルト・チェッリ  
イタリア 20060 ジェサーテ (ミラノ)、ビア・モンテ・サン・ミケーレ 7 番

(72)発明者 ニコレッタ・アルミランテ  
イタリア 20155 ミラノ、ビア・カラッチオーロ 26 番

(72)発明者 ジュゼッペ・ビアンキ  
イタリア 20133 ミラノ、ピアッツァ・アディグラート 4 番

(72)発明者 パトリツィア・フェラーリ  
イタリア 21100 バレーゼ、ビア・ガスパロット 57 番

(72)発明者 ピエロ・メローニ  
イタリア 20091 ブレッソ (ミラノ)、ビア・チェンツレリ 1 番

審査官 吉良 優子

(56)参考文献 特開平 6-172182 (JP, A)  
特開平 5-4950 (JP, A)  
特開平 5-32549 (JP, A)  
特開平 7-188150 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/155  
A61K 31/195  
C07C239/12  
A61P 9/00  
A61P 9/12  
C07C233/04  
C07C251/58  
C07C281/18  
CA(STN)  
REGISTRY(STN)