

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6546596号
(P6546596)

(45) 発行日 令和1年7月17日 (2019.7.17)

(24) 登録日 令和1年6月28日 (2019.6.28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/52 (2006.01)
 C O 7 D 401/12 (2006.01)
 C O 7 D 401/04 (2006.01)
 C O 7 D 401/06 (2006.01)
 C O 7 D 403/06 (2006.01)

C O 7 D 209/52 C S P
 C O 7 D 401/12
 C O 7 D 401/04
 C O 7 D 401/06
 C O 7 D 403/06

請求項の数 15 (全 237 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-545243 (P2016-545243)
 (86) (22) 出願日 平成26年9月26日 (2014.9.26)
 (65) 公表番号 特表2016-536348 (P2016-536348A)
 (43) 公表日 平成28年11月24日 (2016.11.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/057800
 (87) 国際公開番号 W02015/048507
 (87) 国際公開日 平成27年4月2日 (2015.4.2)
 審査請求日 平成29年9月25日 (2017.9.25)
 (31) 優先権主張番号 61/883,050
 (32) 優先日 平成25年9月26日 (2013.9.26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 516089382
 カデント セラピューティクス, インコー
 ポレーテッド
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州 O 2
 1 3 9, ケンブリッジ, ハミルトン スト
 リート 6 O
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100101373
 弁理士 竹内 茂雄
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修

最終頁に続く

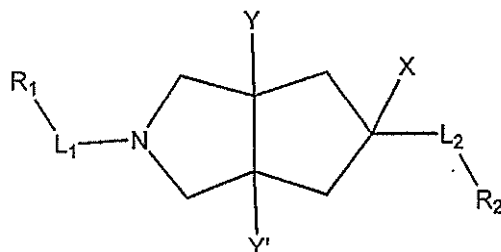
(54) 【発明の名称】 NR2Bの選択的オクタヒドロシクロペンタ [C] ピロール負調節因子

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



(I)

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体
 [式中、

L_1 は、OH、D、OR₁₀、NH₂、NHR₁₀、およびN(R₁₀)(R₁₀′)からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている直鎖または分枝C₂~C₄アルキレニルであり、ただし、1個を越える酸素または窒素がいずれかの炭素に結合することはなく、または

L_1 は、-CO-C₁~C₂アルキレニル、-S(O)₂、-S(O)₂NH-、

—C(O)NH—、—C(O)NR₁₀—、—C₁～C₃アルキレニル—C(O)—C₁～C₃アルキレニル—、および結合からなる群から選択され、C₁～C₂アルキレニルおよびC₁～C₃アルキレニルは、C₁～C₄アルキルで場合により置換されており、

各R₁₀およびR₁₀′は、H；O—C₁～C₅アルキル；OH、O—C₁～C₅アルキル、—OP(O)(OH)₂、OP(O)O₂^{−2}M₂、—OC(O)アルキル、—OC(O)Oアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されているC₁～C₆アルキル；ならびにOHおよびO—C₁～C₅アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されているシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

ただし、1個を越える酸素がR₁₀およびR₁₀′のいずれかの炭素に結合することはなく、

Mは、一価金属カチオンであり、

またはR₁₀およびR₁₀′は、これらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロ環を形成していてもよく、

R₁は、アリールまたはヘテロアリールであり、両方とも、OH、CN、ハロゲン、—O—R₁₀、—OP(O)(OH)₂、OP(O)O₂^{−2}M₂、—SH、—S—R₁₀、C₁～C₅アルキル、分枝アルキル、—C₁～C₆ハロアルキル、NH₂、NHR₁₀、—C₁～C₆ヒドロキシアルキル、N(R₁₀)(NR₁₀′)、—NHS(O)₂R₁₀、—O—アルキルアリール、—O—(CH₂)_n—C(O)—アリール、およびNHCO—R₁₀からなる群から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されており、Mは、一価金属カチオンであり、または

R₁は、シクロアルキルであり、

Xは、H、ハロゲン、OH、O—C₁～C₆アルキル、O—分枝アルキル、C₁～C₅直鎖アルキル、およびC₁～C₅分枝アルキルからなる群から選択され、

YおよびY′は、独立に、H、F、またはメチルであり、

L₂は、—(CH₂)_n—もしくは—(CHR₁₁)_n—、または結合であり、

各R₁₁は、H、—C₁～C₅アルキル、—C(O)—C₁～C₅アルキル、および—アルキレニル—CO—アルキルからなる群から独立に選択され、

R₂は、C₃～C₈シクロアルキル、C₃～C₈ヘテロシクリル、フェニル、ナフチル、ヘテロアリール、または二環式ヘテロアリールであり、これらはそれぞれ、ハロゲン、OH、C₁～C₆アルキル、OR₁₀、CN、NH₂、NHR₁₀、N(R₁₀)(R₁₀′)、SH、SR₁₀、SOR₁₀、SO₂R₁₀、SO₂NHR₁₀、SO₂N(R₁₀)(R₁₀′)、CONH₂、CONR₁₀、およびCON(R₁₀)(R₁₀′)からなる群から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されており、

nは、1、2、または3である]。

【請求項2】

R₁が、OH、OR₁₀、SH、SR₁₀、NH₂、NHR₁₀、およびNHCO—R₁₀からなる群から選択される1つ以上の置換基でそれぞれが置換されているアリールまたはヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項3】

R₁が、OH、OR₁₀、SH、SR₁₀、NH₂、NHR₁₀、およびNHCO—R₁₀からなる群から選択される1つの置換基で置換されているアリールである、請求項1または2に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項4】

YおよびY′が水素である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項5】

L₂が結合である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許

10

20

30

40

50

容されるその塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 6】

R_2 が、1 つ以上のハロゲン、OH、 OR_{10} 、CN、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $N(R_{10})$ (R_{10} 、)、SH、 SR_{10} 、 SOR_{10} 、 SO_2R_{10} 、 SO_2NHR_{10} 、 $SO_2N(R_{10})$ (R_{10} 、)、 $CONH_2$ 、 $CONR_{10}$ 、 $CON(R_{10})$ (R_{10} 、) で場合により置換されているフェニルである、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 7】

R_2 が、1 つ以上のハロゲンで置換されているフェニルである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

10

【請求項 8】

L_1 が、OH、 OR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 、および $N(R_{10})$ (R_{10} 、) からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されている分枝 $C_2 \sim C_4$ アルキレニルであり、ただし、1 個を越える酸素または窒素が L_1 のいずれかの炭素に結合することはない、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 9】

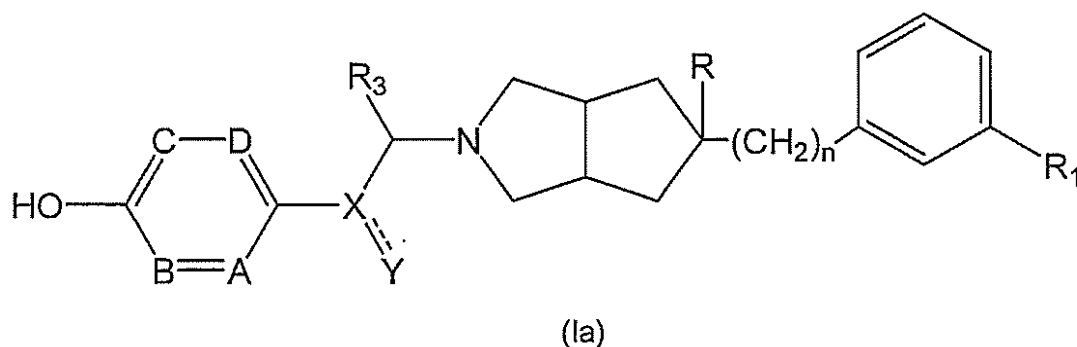
L_1 が、OH、 OR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 、および $N(R_{10})$ (R_{10} 、) からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されている直鎖 $C_2 \sim C_4$ アルキレニルであり、ただし、1 個を越える酸素または窒素が L_1 のいずれかの炭素に結合することはない、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

20

【請求項 10】

式 (I a) を有する請求項 1 に記載の化合物：

【化 2】



30

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体
[式中、

A、B、C、および D は、独立に、N または CH であり、

40

X は、CH または C であり、

Y は、OH または O であり、

R_3 は、H または CH_3 であり、

n は、0、1、または 2 であり、

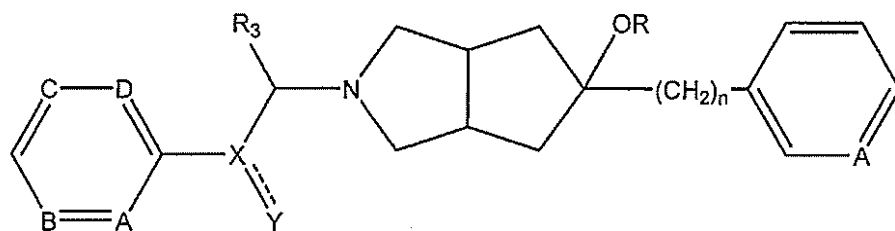
R は、H、OH、または F であり、

R_1 は、H または F である]。

【請求項 11】

式 (I b) を有する請求項 1 に記載の化合物：

【化 3】



(Ib)

10

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体
[式中、

A、B、C、およびDは、独立に、Nまたは CR_x であり、

Xは、CHまたはCであり、

Yは、OHまたはOであり、

R_3 は、Hであり、

nは、0、1、または2であり、

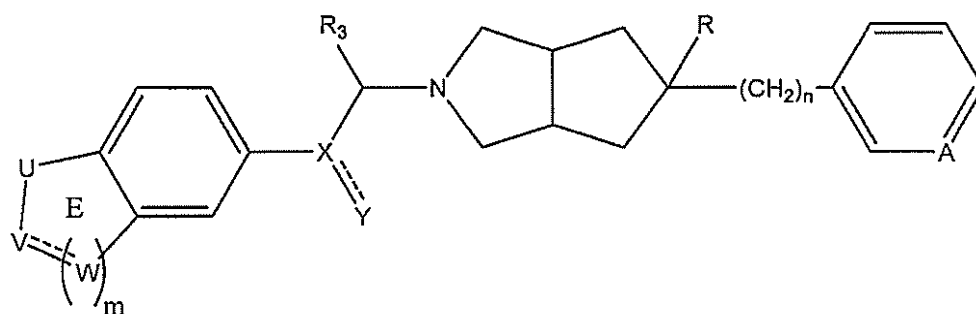
Rは、H、または CH_3 であり、

R_x は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-OC_1 \sim 6$ アルキルである]。 20

【請求項 1 2】

式 (I c) を有する請求項 1 に記載の化合物：

【化 4】



(Ic)

30

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体
[式中、

Aは、独立に、Nまたは CR_x であり、

Uは、O、S、 NR_y 、 $C=O$ 、または $C(R_x)_m$ であり、 40

Vは、O、S、N、 NR_y 、 $C=O$ 、または $C(R_x)_m$ であり、

各Wは、O、S、 $C=O$ 、N、 NR_y 、または $C(R_x)_m$ から独立に選択され、

-----は、E環が部分または完全飽和になるのを可能にする任意選択の二重結合であり、

Xは、CHまたはCであり、

Yは、OHまたはOであり、

R_3 は、Hであり、

nは、0、1、または2であり、

各mは、独立に、1または2であり、

Rは、H、OH、または CH_3 であり、 50

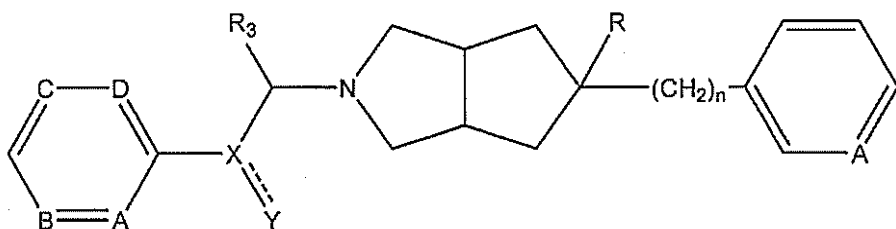
R_x は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-OC_1 \sim 6$ アルキルであり、

R_y は、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルである]。

【請求項 13】

式 (I d) を有する請求項 1 に記載の化合物：

【化 5】



10

(Id)

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体 [式中、

A、B、C、およびDは、独立に、Nまたは CR_x であり、

Xは、CHまたはCであり、

Yは、OHまたはOであり、

20

R_3 は、Hであり、

nは、0、1、または2であり、

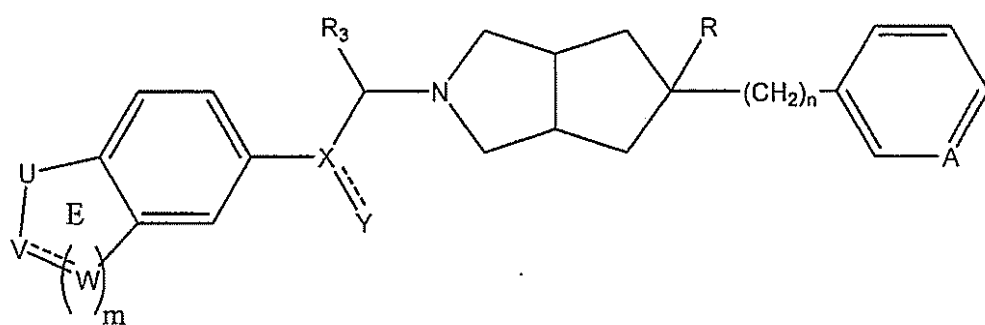
Rは、Fであり、

R_x は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-OC_1 \sim 6$ アルキルである]。

【請求項 14】

式 (I e) を有する請求項 1 に記載の化合物：

【化 6】



30

(Ie)

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体 [式中、

Aは、独立に、Nまたは CR_x であり、

Uは、O、S、 NR_y 、 $C=O$ 、または $C(R_x)_m$ であり、

Vは、O、S、N、 NR_y 、 $C=O$ 、または $C(R_x)_m$ であり、

各Wは、O、S、 $C=O$ 、N、 NR_y 、または $C(R_x)_m$ から独立に選択され、

-----は、E環が部分または完全飽和になるのを可能にする任意選択の二重結合であり、

Xは、CHまたはCであり、

Yは、OHまたはOであり、

40

50

R_3 は、Hであり、
 n は、0、1、または2であり、
 各 m は、独立に、1または2であり、
 R は、H、OH、または CH_3 であり、
 R_x は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-OC_1 \sim 6$ アルキルであり、
 R_y は、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルである」。

【請求項15】

5-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキサミド；

10

5-(4-シアノフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

5-ヒドロキシ-N-(4-メチルフェニル)-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

N-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

5-ヒドロキシ-5-フェニル-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

N-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

20

5-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

5-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-N-(4-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

5-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

N-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

30

5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

N-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-N-(4-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

N-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

40

5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-N-(4-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

5-ヒドロキシ-N, 5-ビス(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

N-[(1R)-1-(4-クロロフェニル)エチル]-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

5-ヒドロキシ-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

50

メチル 4- (5-ヒドロキシ-5- (オ-トリル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド) ベンゾエート;

5-ヒドロキシ-N- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -5- (2-メチルフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

N- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ヒドロキシ-5- (2-メチルフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

5-ヒドロキシ-N, 5-ジフェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

N- (3-シアノフェニル) -5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

5-ヒドロキシ-N- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

メチル 4- [({5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル} カルボニル) アミノ] ベンゾエート;

5-ヒドロキシ-5- (3-メトキシフェニル) -N-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

5-ヒドロキシ-5- (2-メチルフェニル) -N-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

N- (3-シアノフェニル) -5-ヒドロキシ-5- (2-メチルフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

N- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

5-ヒドロキシ-N- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -5- (3-メトキシフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

N- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ヒドロキシ-5- (3-メトキシフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

N, 5-ビス (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

5- (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-N- (4-メチルフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

5- (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-N- (3-メトキシフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

5- (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-N- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

N- (3-クロロフェニル) -5- (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

N- (3-シアノフェニル) -5- (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

5- (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-N- (ピリジン-3-イル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

5- (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-N- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

N- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -5- (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

5-ヒドロキシ-5-フェニル-N- (ピリジン-3-イル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

メチル 4- ({ [5-ヒドロキシ-5- (3-メトキシフェニル) -オクタヒドロシク

10

20

30

40

50

- ロペンタ [c] ピロール-2-イル] カルボニル} アミノ) ベンゾエート ;
- 5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-N-(ピリジン-3-イル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド
- N-(2,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド ;
- N-(2,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド ;
- N-(2,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド ;
- メチル4-({ [5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] カルボニル} アミノ) ベンゾエート ; 10
- 5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド ;
- 5-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(3-シアノフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド ;
- 5-(4-tert-ブチルフェニル)-N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド ;
- 5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-N-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド ; 20
- 5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド ;
- 5-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド ;
- 2-(5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-フェニルエタノン ;
- rac-2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;
- 2-[5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-フェニルエタン-1-オン ; 30
- rac-2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;
- 1-(3-フルオロフェニル)-2-{5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル} エタン-1-オン ;
- 1-(3-フルオロフェニル)-2-[5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] エタン-1-オン ;
- rac-2-[2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;
- rac-2-[2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ; 40
- 2-{5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル}-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン ;
- 2-{5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル}-1-(4-メトキシフェニル) エタン-1-オン ;
- rac-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;
- rac-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;
- 2-(5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エタノン 50

- ;
- rac-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチル)-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- ;
- rac-5-(4-(tert-ブチル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- rac-5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-[2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- rac-2-{2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- rac-2-{2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- rac-2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- rac-5-(4-フルオロフェニル)-2-{2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- rac-2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- rac-2-[2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)エチル]-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- rac-2-(1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イル)-5-(3-メトキシフェニル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- 2-(4-フルオロベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- 5-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- 5-(4-フルオロフェニル)-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- 5-(2-メチルフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- 5-フェニル-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- 5-(2-メチルフェニル)-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- 2-(6-メチルピリジン-2-イル)-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- 5-(2-メチルフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- 5-(4-フルオロフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- 5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- 5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
- rac-2-(5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロー

ル-2 (1H) -イル) -1 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン;

rac-2 - (1-ヒドロキシ-1 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパン-2-イル)
-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac-2 - [5 - (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロ
ペンタ [c] ピロール-2-イル] -1 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン;

rac-2 - [5 - (4-tert-ブチルフェニル) -5-ヒドロキシ-オクタヒドロ
シクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパン
-1-オン;

rac-2 - [5-ヒドロキシ-5 - (2-メチルフェニル) -オクタヒドロシクロペ
ンタ [c] ピロール-2-イル] -1 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン
;

rac-2 - [1-ヒドロキシ-1 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパン-2-イル
] -5 - (2-メチルフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール
;

rac-5 - (4-tert-ブチルフェニル) -2 - [1-ヒドロキシ-1 - (4-
ヒドロキシフェニル) プロパン-2-イル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール
-5-オール;

(5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)
) -イル) (4-ヒドロキシフェニル) メタノン;

3 - (5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)
-イル) -1 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン;

2 - (3-ヒドロキシ-3 - (4-ヒドロキシフェニル) プロピル) -5-フェニルオ
クタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2N - (4-メトキシフェニル) -5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロ
ール-2 (1H) -カルボキサミド;

N - (4-ヒドロキシフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピ
ロール-2-カルボキサミド;

N - (4-フルオロフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロ
ール-2-カルボキサミド;

N, 5-ジフェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド
;

メチル4 - [({5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル
} カルボニル) アミノ] ベンゾエート;

N - (3-メトキシフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロ
ール-2-カルボキサミド;

5-フェニル-N - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] -オクタヒドロシクロペ
ンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

N - (3-クロロフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロ
ール-2-カルボキサミド;

N - (3-シアノフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロ
ール-2-カルボキサミド;

N - [4-クロロ-3 - (トリフルオロメチル) フェニル] -5-フェニル-オクタヒ
ドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

N - (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペン
タ [c] ピロール-2-カルボキサミド;

N - (2, 4-ジメチルフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c]
ピロール-2-カルボキサミド;

5-フェニル-N - (ピリジン-3-イル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロ
ール-2-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

- N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ
[c]ピロール-2-カルボキサミド;
- N-[(1R)-1-(4-クロロフェニル)エチル]-5-フェニル-オクタヒドロ
シクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド;
- 1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]
]ピロール-2(1H)-イル)エタノン;
- 4-(1-ヒドロキシ-2-(5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール
-2(1H)-イル)エチル)フェノール;
- rac-2-(5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-
イル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノール;
- rac-1-(3-メトキシフェニル)-2-{5-フェニル-オクタヒドロシクロペ
ンタ[c]ピロール-2-イル}エタン-1-オール;
- (3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-N-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロ
キシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド;
- (3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェ
ニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド;
- (3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメ
チル)フェニル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H
)-カルボキサミド;
- (3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-N-(2, 4-ジメチルフェニル)-5-
ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド;
- (3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-フェニルヘキサヒド
ロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド;
- (3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-N-(3-シアノフェニル)-5-ヒドロ
キシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド;
- (3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-5
-メチルフェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサ
ミド;
- (3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(p-トリル)ヘキ
サヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド
- (3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェ
ニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド;
- (3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(2-(トリフルオ
ロメチル)フェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキ
サミド;
- (3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(2-メトキシフェ
ニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド;
- (3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(m-トリル)ヘキ
サヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド;
- 2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロ
ペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン
;
- rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(4
-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール
;
- 2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロ
ペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン;
- 3-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロ
ペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン
-1-オン;

10

20

30

40

50

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

(3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-2-((R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

(3aR, 5S, 6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

10

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル)-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) エタノン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

20

N-(4-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) アセチル) フェニル) アセトアミド;

(3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-2-((R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

(3aR, 5S, 6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

30

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

1-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル) プロパン-2-オン;

N-(4-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) アセチル) フェニル) メタンスルホンアミド;

5-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) アセチル) インドリン-2-オン;

40

6-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) アセチル)-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン;

rac-N-(4-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル)-1-ヒドロキシエチル) フェニル) アセトアミド;

rac-N-(4-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル)-1-ヒドロキシエチル) フェニル) メタンスルホンアミド;

50

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

rac-5-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) インドリン-2-オン;

rac-6-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) -3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン;

rac-6-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(6-クロロピリジン-3-イル) エタノン;

(3aR, 5S, 6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) -2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

6-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) アセチル) ピリダジン-3 (2H) -オン;

rac-6-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) ピリダジン-3 (2H) -オン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-2-(2-(3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) -2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(6-メトキシピリジン-3-イル) エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(5-(ベンジルオキシ) ピラジン-2-イル) エタノン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-2-(2-(5-(ベンジルオキシ) ピラジン-2-イル) -2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

(3aR, 5S, 6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

(3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-2-((R)-2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロベンジル) -5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

2-[(3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-

10

20

30

40

50

5-イル) エタン-1-オン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル) エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-2-(2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-5-(4-フルオロベンジル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-(2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエトキシ) フェニル) エタノン;

2-(2-フルオロ-4-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル) アセチル) フェノキシ)-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

rac-4-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェノール;

rac-4-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル) フェノール;

rac-6-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル) ピリジン-3-オール;

2-[(3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル) エタン-1-オン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ヒドロキシ-5-(4-メチルベンジル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

(3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-2-((R)-2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

(3aR, 5S, 6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac-5-{2-[(3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル} ピリジン-2-オール;

rac-(3aR, 5R, 6aS)-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-5-[(4-メチルフェニル) メチル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ヒドロキシ-5-(2-メチルベンジル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェ

10

20

30

40

50

ニル) エタノン;

2-[(3 a R, 5 R, 6 a S) -5-ヒドロキシ-5-[(4-メトキシフェニル) メチル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-(4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン;

r a c-(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) -5-(2-メチルベンジル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

r a c-(3 a R, 5 R, 6 a S) -2-[2-(1 H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル) -2-ヒドロキシエチル] -5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -イル) -1-(5-ヒドロキシピラジン-2-イル) エタノン;

r a c-(3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピラジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

r a c-(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) -5-(4-メトキシベンジル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -イル) -1-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

r a c-(3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-2-(2-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル) -2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-[(3 a R, 5 R, 6 a S) -5-ヒドロキシ-5-[(4-メトキシフェニル) メチル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタン-1-オン;

2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシベンジル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -イル) -1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシベンジル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -イル) -1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

r a c-(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) -5-(3-メトキシベンジル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

r a c-((3 a R, 5 r, 6 a S) -2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エチル) -5-(3-メトキシベンジル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -イル) -1-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

r a c-6-(2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) -2-フルオロピリジン-3-オール;

r a c-6-{2-[(3 a R, 5 R, 6 a S) -5-ヒドロキシ-5-[(4-メトキシフェニル) メチル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-ヒドロキシエチル} ピリジン-3-オール;

1-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル) -2-((3 a R, 5 r,

10

20

30

40

50

6 a S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (3 - メトキシベンジル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - イル) エタノン;

rac - (3 a R, 5 r, 6 a S) - 2 - (2 - (6 - フルオロ - 5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (3 - メトキシベンジル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール;

2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - (5 - ヒドロキシピリミジン - 2 - イル) エタン - 1 - オン;

rac - 2 - {2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - ヒドロキシエチル} ピリミジン - 5 - オール;

10

rac - (3 a R, 5 r, 6 a S) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル) - 5 - (チオフエン - 2 - イルメチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール;

2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - (シクロヘキシルメチル) - 5 - ヒドロキシ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタン - 1 - オン;

2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - (シクロヘキシルメチル) - 5 - ヒドロキシ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オン;

20

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - (シクロプロピルメチル) - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - イル) - 1 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) エタノン;

rac - 6 - {2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - [(3, 5 - ジメチルフェニル) メチル] - 5 - ヒドロキシ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - ヒドロキシエチル} ピリジン - 3 - オール;

rac - (3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - (シクロプロピルメチル) - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタノン;

30

rac - (3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール;

2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - [(3, 5 - ジメチルフェニル) メチル] - 5 - ヒドロキシ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタン - 1 - オン;

rac - (3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - [(3, 5 - ジメチルフェニル) メチル] - 2 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール;

40

rac - 6 - {2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - (シクロヘキシルメチル) - 5 - ヒドロキシ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - ヒドロキシエチル} ピリジン - 3 - オール;

rac - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) エチル) - 5 - (チオフエン - 2 - イルメチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール;

2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オン;

50

rac-6-{2-[(3aR, 5R, 6aS)-5-ヒドロキシ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピリジン-3-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(4-クロロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン;

2-[(3aR, 5R, 6aS)-5-ヒドロキシ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン;

1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-(5-ヒドロキシ-5-(チオフェン-2-イルメチル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタノン;

2-(5-(2-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン;

rac-2-(2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-5-(チオフェン-2-イルメチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-(4-クロロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール;

rac-(3aR, 5R, 6aS)-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(2-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ヒドロキシ-5-(ピリジン-4-イルメチル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-5-(ピリジン-4-イルメチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール;

rac-5-(2-フルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-(2-フルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(2, 4-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ヒドロキシ-5-(ピリジン-2-イルメチル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロ

10

20

30

40

50

ペンタ [c] ピロール-5-オール

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(2-クロロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

N-((6-((2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル) アセチル) ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミド

rac-N-((6-((2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル) ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミド;

2-[(3aR, 5R, 6aS)-5-[(2, 6-ジフルオロフェニル) メチル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタン-1-オン;

2-(5-(2, 4-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(3, 4-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

rac-6-{2-[(3aR, 5R, 6aS)-5-[(2, 6-ジフルオロフェニル) メチル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル} ピリジン-3-オール

2-[(3aR, 5R, 6aS)-5-[(2, 6-ジフルオロフェニル) メチル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3aR, 6aS)-5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

rac-5-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-(2-クロロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(2, 3-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-(2, 3-ジフルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(2, 3-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

10

20

30

40

50

rac-(3aR, 6aS)-5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(3, 4-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-(3, 4-ジフルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-2-10
-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

(3aR, 5S, 6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

(3aR, 5R, 6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-2-((R)-2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4'-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)エタノン;

1-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(3'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(3'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(3'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-(ピリジン-2-イル)フェニル)エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エタノン;

10

20

30

40

50

ル) エタノン ;

1 - ([1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) エタノン ;

2 - [5 - ヒドロキシ - 5 - (2 - フェニルエチル) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - (4 - フェニルフェニル) エタン - 1 - オン ;

1 - [4 - (3 - フルオロフェニル) フェニル] - 2 - [5 - ヒドロキシ - 5 - (2 - フェニルエチル) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] エタン - 1 - オン ;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) エタノン ;

10

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル) エタノン ;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (3' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) エタノン ;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) エタノン ;

20

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4' - ヒドロキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) エタノン ;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (3' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) エタノン ;

2 - [5 - ヒドロキシ - 5 - (2 - フェニルエチル) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - [4 - (3 - メチルフェニル) フェニル] エタン - 1 - オン ;

30

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (2' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) エタノン ;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) フェニル) エタノン ;

r a c - (3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - ベンジル - 2 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール ;

重水素化 r a c - (3 a R, 6 a S) - 5 - ベンジル - 2 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール ;

40

N - (5 - (2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) アセチル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド ;

r a c - N - (5 - (2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド ;

t e r t - ブチル (5 - (2 - (5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) アセチル) ピリジン - 2 - イル) カルバメート

50

;

N- (5- (2- (5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) アセチル) ピリジン-2-イル) ピバルアミド;

rac-N- (5- (2- (5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) ピリジン-2-イル) ピバルアミド;

rac- (3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-2- (2- (2, 4-ジクロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac- (3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-2- (2-ヒドロキシ-2- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac- (3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-2- (2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

(3aR, 5R, 6aS) -5-ベンジル-2- ((R) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

(3aR, 5S, 6aS) -5-ベンジル-2- ((S) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac-2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン;

(3aR, 6aS) -5-ベンジル-N- (3-メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキサミド;

2- ((3aR, 6aS) -5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

rac-2- ((3aR, 6aS) -5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン;

2- {5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル} -1- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタン-1-オン;

rac-6- (2- {5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル} -1-ヒドロキシエチル) ピリジン-3-オール;

2- {5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル} -1- (3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン;

rac-4- (2- ((3aR, 6aS) -5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) フェノール;

rac-4- {2- [(3aR, 5S, 6aS) -5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-ヒドロキシエチル} -2-フルオロフェノール;

rac-4- {2- [(3aR, 5R, 6aS) -5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-ヒドロキシエチル} -2-フルオロフェノール;

2- [(3aR, 5S, 6aS) -5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1- (4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン;

rac-4- {2- [(3aR, 5S, 6aS) -5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-ヒドロキシエチル} フェノール;

2-[(3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン;

rac-4-{2-[(3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}フェノール;

2-[(3aR, 5S, 6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン;

2-[(3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン;

rac-2-((3aR, 6aS)-5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノール;

2-((3aR, 5s, 6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン;

rac-4-(2-((3aR, 5s, 6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール;

4-(2-((3aR, 5s, 6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール;

rac-4-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール;

4-((R)-2-((3aR, 5S, 6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール;

4-((S)-2-((3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール;

rac-4-(2-((3aR, 5s, 6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェノール;

rac-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン;

rac-4-(2-((3aR, 5s, 6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシプロピル)フェノール;

rac-2-(5-ヒドロキシ-5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン;

rac-2-(1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イル)-5-フェネチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-5-フェネチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[(5R)-5-(2-フェニルエチル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]プロパン-1-オン;

1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)エタノン;

1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-((3aR, 5r, 6aS)-5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)エタノン; および

10

20

30

40

50

1- (4-ヒドロキシフェニル) -2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) プロパン-1-オンからなる群から選択される、化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権

[0001]本出願は、2013年9月26日出願の仮出願第61/883,050号に対する優先権を主張する。その出願の開示全体が参照により本明細書に援用される。
分野

10

[0002]本開示は、NR1/NR2B受容体の活性を選択的に負に調節する化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

[0003]NMDA受容体は、ほぼ間違いなく、ヒト脳における重要なシグナル伝達機序である。脳は、複雑な数々の情報を処理して、ヒトが機能するのを可能にしており、過去からの情報を保存し、この情報を現在に照らして分析して、応答し、将来の計画を立てる。これらの途方もなく複雑な計算は、分子レベルでは、(ヒト脳中に約60兆個と推定される)神経細胞間の連絡のための接続点である、シナプス強度の継続的な調整によって媒介される。

20

【0003】

[0004]グルタミン酸は、これらのシナプスの80%で利用される、脳における主要な興奮性神経伝達物質である。NMDA受容体は、グルタミン酸を使用するシナプス伝達を媒介する3つのクラスの1つである。NMDA受容体は、シナプス強度の制御において、すなわち、シナプスの可塑性の制御において肝要な役割を果たす。したがって、NMDA受容体は、脳機能、特に、学習および記憶の認知機能の分子的中心にある。これらの事実を根底に、NMDA受容体機能を新たな薬物によって調節して広範囲の神経精神医学的疾患および認知機能障害を治療することの巨大な治療的有用性が存在する。

【0004】

30

[0005]NMDA受容体機能の分子的基盤は、次第に十分に理解されてきている。NMDA受容体は、2つのNR1サブユニットと2つのNR2サブユニットの4つのタンパク質サブユニットから構成される。単一遺伝子から導かれるNR1サブユニットは、脳全域のいたるところで発現され、すべてのNMDA受容体に共通である。しかし、NR2A~Dの4つの異なるNR2サブユニットは、異なる脳領域において、特定の領域内の別個のニューロン集団によって、異なって発現される別々の遺伝子から導かれる。さらに、個々のニューロンが、1つを越えるNR2サブユニットを発現する場合もあり、そのようなニューロンが発現する個々のNMDA受容体は、同じNR2サブユニットを2つ(例えば、NR2Bサブユニットを2つ)含有することもあれば、2つの異なるサブユニット(1つのNR2Aと1つのNR2Bサブユニット)を含有することもある。その結果、1つのNR2サブユニットの活性を選択的に調節する薬物は、目標サブユニット2つ、または目標サブユニット1つだけを発現する受容体において、調節をなしうる。したがって、NR1/NR2B受容体に関連した疾患の新たな治療が求められている。

40

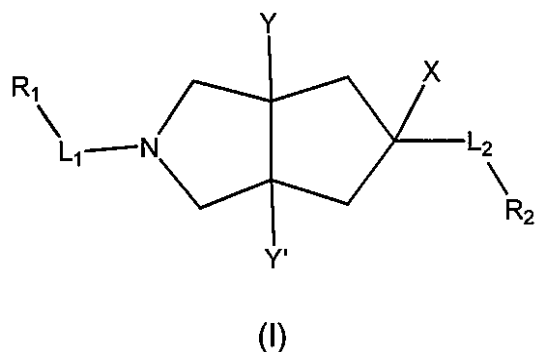
【発明の概要】

【0005】

[0006]一態様において、式Iの化合物：

【0006】

【化 1】



10

【0007】

および薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体が記載され、

式中、

L_1 は、OH、D、 OR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 、および $N(R_{10})$ (R_{10} 、) からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されている直鎖または分枝 $C_2 \sim C_4$ アルキルであり、ただし、1 個を越える酸素または窒素がいずれかの炭素に結合することはなく、または

L_1 は、 $-CO-C_1 \sim C_2$ アルキレニル、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR_{10}-$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルキレニル、 $-C_1 \sim C_3$ アルキレニル、および結合からなる群から選択され、 $C_1 \sim C_2$ アルキレニルまたは $C_1 \sim C_3$ アルキレニルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで場合により置換されており、

各 R_{10} および R_{10} 、は、H； $O-C_1 \sim C_5$ アルキル；OH、 $O-C_1 \sim C_5$ アルキル、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $OP(O)O_2^{-2}M_2$ 、 $-OC(O)$ アルキル、 $-OC(O)O$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル；ならびに OH および $O-C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されているシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

ただし、1 個を越える酸素が R_{10} および R_{10} 、のいずれかの炭素に結合することはない、

M は、一価金属カチオンであり、

または R_{10} および R_{10} 、は、これらが結合している窒素と一緒に、ヘテロ環を形成していてもよく、

R_1 は、アリールまたはヘテロアリールであり、両方とも、OH、CN、ハロゲン、 $-OR_{10}$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $OP(O)O_2^{-2}M_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_{10}$ 、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、分枝アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $-C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $N(R_{10})$ (NR_{10} 、)、 $-NHS(O)_2R_{10}$ 、 $-O$ アルキルアリール、 $-O-(CH_2)_n-C(O)$ アリール、および $NHCOR_{10}$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されており、M は、一価金属カチオンであり、または

R_1 は、シクロアルキルであり、

X は、H、ハロゲン、OH、 $O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 O 分枝アルキル、 $C_1 \sim C_5$ 直鎖アルキル、および $C_1 \sim C_5$ 分枝アルキルからなる群から選択され、

Y および Y' は、独立に、H、F、またはメチルであり、

L_2 は、 $-(CH_2)_n-$ もしくは $-(CHR_{11})_n-$ 、または結合であり、

各 R_{11} は、H、 $-C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $-C(O)-C_1 \sim C_5$ アルキレニル、および $-C_1 \sim C_5$ アルキレニル $-CO-$ アルキレニルからなる群から独立に選択され、

R_2 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル (cycloalkyl)、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル (heterocyclcyl)、フェニル、ナフチル、ヘテロアリール、または二環

50

式ヘテロアリールであり、これらはそれぞれ、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OR_{10} 、CN、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $N(R_{10})(R_{10}')$ 、SH、 SR_{10} 、 SOR_{10} 、 SO_2R_{10} 、 SO_2NHR_{10} 、 $SO_2N(R_{10})(R_{10}')$ 、 $CONH_2$ 、 $CONR_{10}$ 、および $CON(R_{10})(R_{10}')$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されており、
n は、1、2、または3である。

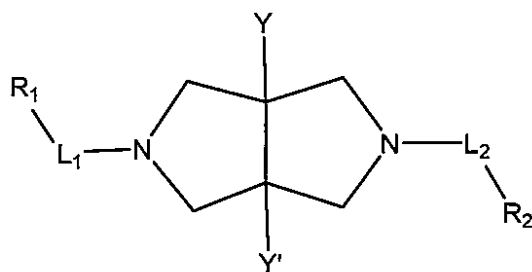
【0008】

[0007]別の態様において、式IIの化合物：

【0009】

【化2】

10



(II)

20

【0010】

および薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体が記載され、

式中、

L_1 は、H、OH、 OR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 、および $N(R_{10})(R_{10}')$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されている直鎖または分枝 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、ただし、1個を越える酸素または窒素がいずれかの炭素に結合することはない、または

L_1 は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_3$ アルキレニル、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CON(R_{10})-$ 、および結合からなる群から選択され、

30

各 R_{10} および R_{10}' は、H、OH、 $O-C_1 \sim C_5$ アルキル、 $OPO_3^{-2}M_2$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、OCOアルキル、および $OC(O)O$ アルキル (Mは、一価金属カチオンである) からなる群から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル；ならびにOHおよび $O-C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されているシクロアルキルからなる群から独立に選択され、ただし、1個を越える酸素がいずれかの炭素に結合することはない、または R_{10} および R_{10}' は、これらが結合している窒素と一緒に、ヘテロ環を形成していてもよく、

R_1 は、アリールまたはヘテロアリールであり、両方とも、OH、CN、ハロゲン、 OR_{10} 、 $OPO_3^{-2}M_2$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、SH、 $S-R_{10}$ 、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、分枝アルキル、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $N(R_{10})(NR_{10}')$ 、および $NHCOR_{10}$ (Mは、一価金属カチオンである) からなる群から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されており、または

40

R_1 は、シクロアルキルであり、

YおよびY'は、独立に、H、F、またはメチルであり、

L_2 は、結合、 $(CH_2)_n$ 、または $(CHR_{11})_n$ であり、

各 R_{11} は、H、 $-C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $-CO-C_1 \sim C_5$ アルキレニル、および $-アルキレニル-CO-アルキレニル$ からなる群から独立に選択され、

R_2 は、フェニル、ナフチル、ヘテロアリール、または二環式ヘテロアリールであり、こ

50

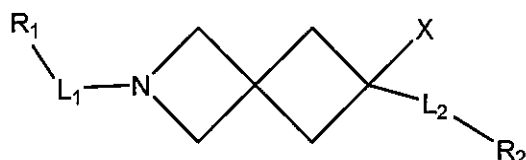
れらはそれぞれ、ハロゲン、OH、OR₁₀、CN、NH₂、NHR₁₀、N(R₁₀) (R₁₀・)、SH、SR₁₀、-S(O)R₁₀、-S(O)₂R₁₀、-S(O)₂NHR₁₀、-S(O)₂N(R₁₀) (R₁₀・)、-C(O)NH₂、-C(O)NR₁₀、および-C(O)N(R₁₀) (R₁₀・) からなる群から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されており、
nは、1、2、または3である。

【0011】

[0008]別の態様において、式IIIの化合物：

【0012】

【化3】



(III)

【0013】

および薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体が記載され、

式中、

L₁は、H、OH、OR₁₀、NH₂、NHR₁₀、およびN(R₁₀) (R₁₀・) からなる群から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されている直鎖または分枝C₁~C₅アルキルであり、ただし、1個を越える酸素または窒素がいずれかの炭素に結合することはなく、または

L₁は、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)-C₁~C₃アルキレニル-、-S(O)₂-、-S(O)₂NH-、-C(O)NH-、-C(O)NR₁₀-、および結合からなる群から選択され、

各R₁₀およびR₁₀・は、H；OH、O-C₁~C₅アルキル、OPO₃⁻²M₂、OP(O)(OH)₂、OC(O)アルキル、およびOC(O)Oアルキル(Mは、一価金属カチオンである)からなる群から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されているC₁~C₆アルキル；ならびにOHおよびO-C₁~C₅アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されているシクロアルキルからなる群から独立に選択され、ただし、1個を越える酸素がいずれかの炭素に結合することはなく、またはR₁₀およびR₁₀・は、これらが結合している窒素と一緒に、ヘテロ環を形成していてもよく、

R₁は、アリールまたはヘテロアリールであり、両方とも、OH、CN、ハロゲン、OR₁₀、OPO₃⁻²M₂、OP(O)(OH)₂、SH、S-R₁₀、C₁~C₅アルキル、分枝アルキル、NH₂、NHR₁₀、N(R₁₀) (NR₁₀・)、およびNHCO-R₁₀(Mは、一価金属カチオンである)からなる群から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されており、または

R₁は、直鎖または分枝C₁~C₆アルキルまたはシクロアルキルであり、

Xは、H、ハロゲン、OH、O-C₁~C₆アルキル、O-分枝アルキル、C₁~C₅直鎖アルキル、およびC₁~C₅分枝アルキルからなる群から選択され、

L₂は、-(CH₂)_n-もしくは-(CHR₁₁)_n-、または結合であり、

各R₁₁は、H、-C₁~C₅アルキレニル-、-CO-C₁~C₅アルキレニル-、および-アルキレニル-CO-アルキレニル-からなる群から独立に選択され、

R₂は、フェニル、ナフチル、ヘテロアリール、または二環式ヘテロアリールであり、これらはそれぞれ、ハロゲン、OH、OR₁₀、CN、NH₂、NHR₁₀、N(R₁₀) (R₁₀・)、SH、SR₁₀、-S(O)R₁₀、-S(O)₂R₁₀、-S(O)₂

10

20

30

40

50

NHR_{10} 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{10})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{10}$ 、および $\text{CON}(\text{R}_{10})(\text{R}_{10})$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されており、
 n は、1、2、または 3 である。

【0014】

[0009] 本開示はさらに、2 つの NR2B サブユニットを含有する受容体、または 1 つの NR2B サブユニットを他の 1 つの NR2 サブユニットと合わせて含有する受容体（すなわち、NR2A/NR2B、NR2B/NR2C、または NR2B/NR2D 受容体）を包含する、NR2B サブユニットを含有する NMDA 受容体の活性を、選択的に調節する化合物に関する。このような化合物は、NR2B 含有 NMDA 受容体の活性を増大または低減するものでよい。本発明はまた、このような化合物の治療用途にも関する。また、少なくとも開示された化合物を含む医薬製剤も記載される。

10

【0015】

[0010] また、それを必要とする患者において、開示された化合物による治療に感受性のある疾患を、その患者に有効量の開示された化合物を投与することによって治療する方法も本明細書に記載される。そのような疾患としては、限定はせず、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、発作性障害などの神経学的機能不全；情動障害；うつ病；双極性障害；強迫性障害；および他の不安障害が挙げられる。

【0016】

[0011] 本発明の化合物または医薬組成物は、限定はしないが、自閉症および自閉症スペクトラム障害、脆弱 X 症候群、Ret t 症候群、アンゲルマン症候群、結節性硬化症、ダウン症候群、および他の形態の精神発達遅滞に罹患している者を含めて、異常な脳発達によって引き起こされた機能不全に陥っている個体の治療に使用することができる。

20

【0017】

[0012] 本発明はさらに、有効量の開示された化合物と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物に関する。組成物は、疾患または障害の治療または予防に有用である。本発明は、薬学的に許容されるプロドラッグ、水和物、塩、立体異性体、またはこれらの混合物として提供される開示された化合物を含む。

【0018】

[0013] 本発明は、NR1/NR2B 受容体によって媒介される疾患を治療するための医薬の製造における、本明細書に記載する化合物または医薬組成物の使用も含む。

30

[0014] 本発明は、NR1/NR2B 受容体によって媒介される疾患の治療において使用するための、本明細書に記載のあらゆる化合物または薬学的に許容されるその塩も含む。

【発明を実施するための形態】

【0019】

[0015] 本発明の詳細は、以下の附属説明において述べる。本発明の実施または試用において、本明細書に記載のものと類似または同等の方法および材料を使用してもよいが、ここで例示的方法および材料を記載する。本発明の他の特色、目的、および利点は、その説明および特許請求の範囲から明らかとなろう。本明細書および添付の特許請求の範囲において、単数形は、文脈から明らかにそうでなく規定されない限り、複数も含む。別段定め

40

定義

[0016] 冠詞「a」および「an」は、本開示では、その冠詞の 1 つまたは 1 つを越える（すなわち、少なくとも 1 つの）文法上の目的語を指すのに使用する。例として、「an element（要素）」は、1 つの要素または 1 つを越える要素を意味する。

【0020】

[0017] 用語「and/or」は、本開示では、別段指摘しない限り、「and」または「or」いずれかを意味するのに使用する。

50

[0018]用語「場合により置換されている」とは、所与の化学的部分（例えば、アルキル基）が、他の置換基（例えば、ヘテロ原子）に結合している場合がある（がその必要はない）ことを意味すると理解される。例えば、場合により置換されているアルキル基は、完全飽和アルキル鎖（すなわち、純粋炭化水素）であってよい。あるいは、同じ、場合により置換されているアルキル基は、水素と異なる置換基を有する場合もある。例えば、こうしたアルキル基は、鎖に沿った任意の点で、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、または本明細書に記載の他の任意の置換基に結合してよい。したがって、用語「場合により置換されている」とは、所与の化学的部分が、他の官能基を含有する可能性を有するが、さらなる任意の官能基を必ずしも有しないことを意味する。

【0021】

[0019]別段詳細に定義しない限り、用語「アリール」とは、フェニル、ビフェニルまたはナフチルなどの単環式または二環式基を含めて、1～2つの芳香環を有する環式芳香族炭化水素基を指す。2つの芳香環を含有する場合（二環式など）、アリール基の芳香環は、一点で連結していても（例えば、ビフェニル）、または縮合していてもよい（例えば、ナフチル）。アリール基は、任意の結合点において、1つ以上の置換基、例えば、1～5つの置換基で場合により置換されていてもよい。例示的な置換基としては、限定はしないが、 $-H$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OC_1 \sim C_6$ アルケニル、 $-OC_1 \sim C_6$ アルキニル、 $-C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OC(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OC(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-S(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、および $S(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ が挙げられる。置換基は、それ自体が場合により置換されていてもよい。さらに、本明細書で定義するアリール基は、2つの縮合環を含有するとき、完全飽和環と縮合した不飽和または部分飽和環を有する場合がある。これらのアリール基の例示的な環系としては、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフタレニル、およびテトラヒドロベンゾアンヌレニルが挙げられる。

【0022】

[0020]別段詳細に定義しない限り、「ヘテロアリール」とは、N、O、もしくはSから選択される1つ以上の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子がCである、5～10個の環原子の一価の単環式芳香族基または多環式芳香族基を意味する。本明細書で定義されるヘテロアリールは、ヘテロ原子がN、O、またはSから選択されたものである、二環式ヘテロ芳香族基も意味する。芳香族基は、本明細書に記載の1つ以上の置換基で、場合により独立に置換されている。例としては、限定はしないが、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、インドリル、チオフェン-2-イル、キノリル、ベンゾピラニル、チアゾリル、およびこれらの誘導体が挙げられる。さらに、本明細書で定義するアリール基は、2つの縮合環を含有するとき、完全飽和環と縮合した不飽和または部分飽和環を有する場合がある。これらのヘテロアリール基の例示的な環系としては、インドリニル、インドリノニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾフラン、クロマニル、チオクロマニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチアジン、およびジヒドロベンゾオキサニルが挙げられる。

【0023】

[0021]「 $C_1 \sim C_3$ アルキル」とは、1～3個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素を指す。 $C_1 \sim C_3$ アルキル基の例としては、限定はしないが、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルが挙げられる。

【0024】

[0022]「 $C_1 \sim C_5$ アルキル」とは、1～5個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素を指す。 $C_1 \sim C_5$ アルキル基の例としては、限定はしないが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチル、イソペンチルおよびネオペンチルが挙げられる。

【0025】

[0023]アルキルは、一般に、低級アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基の例としては、限定はしないが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、およびイソヘキシルが挙げられる。

【0026】

[0024]本明細書で定義される「アルキレニル」とは、一般式 $-(CH_2)_n-$ 〔nは、1～6の整数である〕の基を指す。アルキレニル基の適切な例としては、メチレニル、エチレニル、およびプロピレニルが挙げられる。

【0027】

[0025]用語「ハロアルキル」とは、炭素の少なくとも1つが、フッ素、塩素、臭素、ヨウ化物などのハロゲン基で置換されている、1～5個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素を指す。本明細書で定義されるハロアルキル基の例としては、限定はせず、トリフルオロメチル、トリブロモメチル、および1, 1, 1-トリフルオロエチルが挙げられる。

【0028】

[0026]用語「ヒドロアルキル」とは、炭素の少なくとも1つがヒドロキシル基で置換されている、1～5個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素を指す。

[0027]用語「 α -アルキルアリール」とは、近傍の $C_1 \sim C_6$ アルキルに連結し、連結部がアルキル末端に位置する、アリール基を指す。例えば、ベンジル、フェニルエチルまたはメシチレニルなどの基。

【0029】

[0028]「シクロアルキル」とは、3～18個の炭素原子を含有する単環式飽和炭素環を意味する。シクロアルキル基の例としては、限定はせず、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプタニル、シクロオクタニル、ノルボラニル、ノルボレニル、9セチオ〔2. 2. 2〕オクタニル、または9セチオ〔2. 2. 2〕オクテニルが挙げられる。

【0030】

[0029]「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロ環」とは、炭素と、酸素、窒素、または硫黄から選択されるヘテロ原子とを含有し、環炭素またはヘテロ原子間で共有される非局在化 π 電子（芳香族性）が存在しない、単環を意味し、ヘテロシクリル環としては、限定はしないが、オキセタニル、アゼタジニル、テトラヒドロフランニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルS-オキシド、チオモルホリニルS-ジオキシド、ピペラジニル、アゼピニル、オキセピニル、ジアゼピニル、トロパニル、およびホモトロパニルが挙げられる。

【0031】

[0030]「スピロ環」とは、両方の環が単一原子を介して連結している二環式環系を意味する。環は、大きさ、性質が異なってもよく、または同一でもよい。例としては、スピロペンタン、スピロヘキサン、スピロヘプタン、スピロオクタン、スピロノナン、またはスピロデカンが挙げられる。

【0032】

[0031]本開示は、有効量の開示された化合物と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物も含む。代表的な「薬学的に許容される塩」としては、例えば、水溶性および水不溶性塩、例えば、酢酸塩、アムソン酸塩（4, 4-ジアミノスチルベン-2, 2-ジスルホン酸塩）、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩（benzoate）、炭酸水素塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、酪酸塩、カルシウム塩、エドト酸カルシウム、カムシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、クラブラン酸塩（clavulinate）、二塩酸塩、エドト酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩、エシル酸塩、フマル

10

20

30

40

50

酸塩 (f i u n a r a t e)、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコ
リルアルサニル酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヘキシルレソルシン酸塩、ヒドラバミン
塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩 (1 0
s e t h i o n a t e)、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、マグネシウム塩、
リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸
メチル、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、3
-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸
塩 (1, 1-メテン-ビス-2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩、エンボン酸塩 (e i n
b o n a t e))、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ポリガラク
ツロン酸塩、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸
塩、塩基性酢酸塩 (s u b a c e t a t e)、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩
、スラメート (s u r a m a t e)、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸
塩、トリエチオダイド (t r i e t h i o d i d e)、および吉草酸塩が挙げられる。

10

【0033】

[0032]用語「一価金属カチオン」とは、正電荷を有する原子元素 (a t o m i c e l
e m e n t) (電子を失っているために電子より多くの陽子を有する原子) を指す。金属
カチオンの例としては、限定はせず、周期表の一価金属およびメタロイドが挙げられる。
これらの金属カチオンには、L i、K、N a、R bまたはC sなどの一価アルカリ金属、
C u、A uまたはA gなどの一価遷移金属が含まれる。

【0034】

20

[0033]用語「立体異性体」とは、同じ数およびタイプの原子を有し、それらの原子間の
結合連結性を同じくするが、三次元構造が異なる化合物のセットを指す。用語「立体異性
体」は、この化合物のセットのあらゆるメンバーを指す。

【0035】

[0034]用語「ジアステレオマー (複数)」とは、単結合を軸とした回転によって重ね合
わせ可能にすることのできない立体異性体のセットを指す。例えば、c i sおよびt r a
n s二重結合、二環式環系上でのe n d oおよびe x o置換、ならびに複数の立体中心を
含有し、相対配置の異なる化合物は、ジアステレオマーであるとみなされる。用語「ジ
アステレオマー (単数)」は、この化合物のセットのあらゆるメンバーを指す。示される一
部の例では、合成経路によって、単一のジアステレオマー (d i a t e r o m e r) また
はジアステレオマーの混合物が生成される場合がある。一部の 경우에는、これらのジ
アステレオマー (d i a t e r o m e r) は、分離されており、立体配置が定まらない他の場
合では、波状の結合を使用して構造成分が示される。

30

【0036】

[0035]用語「鏡像異性体 (複数)」とは、重ね合わせるることのできない互いの鏡像であ
る立体異性体の対を指す。用語「鏡像異性体 (単数)」は、この立体異性体の対の単独の
メンバーを指す。用語「ラセミ」とは、鏡像異性体の対の1:1混合物を指す。

【0037】

[0036]用語「互変異性体 (複数)」とは、同じ数およびタイプの原子を有するが、結合
連結性が異なり、互いに平衡状態にある化合物のセットを指す。「互変異性体 (単数)」
は、この化合物のセットの単独のメンバーである。通常は、単一の互変異性体が描画され
るが、この単一構造は、存在する可能性のある、考えられるすべての互変異性体を表す
という意図で描画されたものと理解される。例として、エノール-ケトン互変異性が挙げら
れる。ケトンが描画されているとき、エノールとケトン両方の型が、本発明の一部をなす
と理解される。

40

【0038】

[0037]「対象」とは、哺乳動物、例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、イヌ、
ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、またはサル、チンパンジー、ヒヒもしくはアカゲザルなどの非
ヒト霊長類である。

【0039】

50

[0038]化合物と関連して使用するとき、「有効量」とは、本明細書に記載する対象において疾患を治療または予防するのに有効な量である。

[0039]本開示で使用する用語「担体」は、担体、賦形剤、および希釈剤を包含し、対象の一臓器または身体的一部分から別の臓器または身体的一部分への医薬品の運搬または輸送に関与する、材料、組成物、または媒体、例えば、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒もしくはカプセル化材料を意味する。

【0040】

[0040]対象に関して「治療すること」という用語は、対象の障害の少なくとも1つの症状を改善することを指す。治療には、障害の治癒、改善、または少なくとも部分的な寛解が含まれる。

【0041】

[0041]用語「障害」は、本開示では、別段指摘しない限り、疾患、状態、または疾病という用語を意味するのに使用され、これら用語と互換的に使用される。

[0042]本開示で使用する用語「投与する」、「投与すること」、または「投与」とは、開示された化合物もしくは開示された化合物の薬学的に許容される塩もしくは組成物をそのまま対象に投与すること、または対象の身体内で同等な量の活性化合物を形成しうる、化合物もしくは化合物の薬学的に許容される塩のプロドラッグ誘導体もしくは類似体もしくは組成物を対象に投与することのいずれかを指す。

【0042】

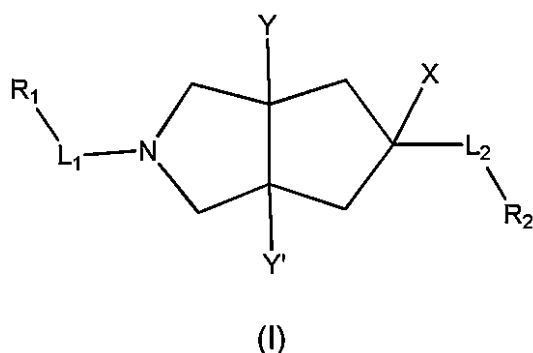
[0043]本開示で使用する用語「プロドラッグ」とは、代謝的手段によって（例えば、加水分解によって）*in vivo*で開示された化合物に変換可能である化合物を意味する。さらに、本明細書で使用するとき、プロドラッグとは、身体において不活性であるが、身体において、通常は消化管から吸収される間または吸収された後に、活性化合物に変換される薬物である。身体におけるプロドラッグの活性化合物への変換は、化学的に、または生物学的に（すなわち、酵素を使用して）なされる場合がある。

化合物

[0044]一実施形態では、式 I の化合物：

【0043】

【化 4】



【0044】

および薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体が記載され、式中、 R_1 、 L_1 、 Y 、 Y' 、 X 、 L_2 、および R_2 は、式 I において上記のとおり記載される。

【0045】

[0045]式 I の化合物の一実施形態では、 R_1 は、OH、ハロゲン、 OR_{10} 、SH、 SR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 、および $NHCOR_{10}$ からなる群から選択される1つ以上の置換基でそれぞれが置換されているアリールまたはヘテロアリールである。

【0046】

[0046]式 I 化合物の別の実施形態では、 R_1 は、OH、ハロゲン、 OR_{10} 、SH、 SR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 、および $NHCOR_{10}$ からなる群から選択される1つの置

10

20

30

40

50

換基で置換されているアリールである。

【0047】

[0047]式 I 化合物の別の実施形態では、Y および Y' は水素である。

[0048]式 I 化合物の別の実施形態では、L₂ は結合である。

[0049]式 I 化合物の別の実施形態では、n は 1 である。

【0048】

[0050]式 I 化合物の別の実施形態では、n は 2 である。

[0051]式 I 化合物の別の実施形態では、R₂ は、1 つ以上のハロゲン、OH、OR₁₀、CN、NH₂、NHR₁₀、N(R₁₀)(R₁₀'), SH、SR₁₀、SOR₁₀、SO₂R₁₀、SO₂NHR₁₀、SO₂N(R₁₀)(R₁₀'), CONH₂、CONR₁₀、CON(R₁₀)(R₁₀') で場合により置換されているフェニルである。

10

【0049】

[0052]式 I 化合物の別の実施形態では、R₂ は、1 つ以上のハロゲンで置換されているフェニルである。

[0053]式 I 化合物の別の実施形態では、L₁ は、OH、OR₁₀、NH₂、NHR₁₀、および N(R₁₀)(R₁₀') からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されている分枝 C₂~C₄ アルキルであり、ただし、1 個を越える酸素または窒素が L₁ のいずれかの炭素に結合することはない。

20

【0050】

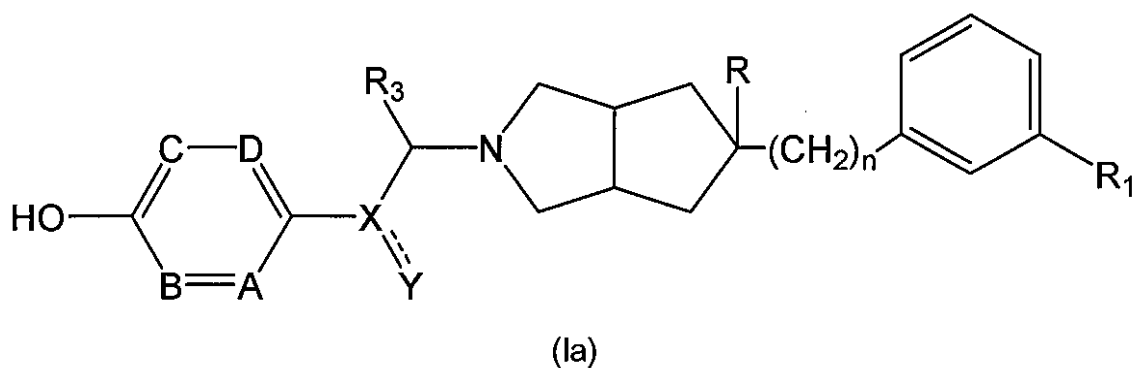
[0054]式 I 化合物の別の実施形態では、L₁ は、OH、OR₁₀、NH₂、NHR₁₀、および N(R₁₀)(R₁₀') からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されている直鎖 C₂~C₄ アルキルであり、ただし、1 個を越える酸素または窒素が L₁ のいずれかの炭素に結合することはない。

【0051】

[0055]本発明の別の実施形態では、式 (Ia) の化合物：

【0052】

【化 5】



30

【0053】

および薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体が開示され、
式中、

40

A、B、C、および D は、独立に、N または CH であり、

X は、CH または C であり、

Y は、OH または O であり、

R₃ は、H または CH₃ であり、

n は、0、1、または 2 であり、

R は、H、OH、または R' であり、

R₁ は、H または F である。

【0054】

50

[0056] 式 I a 化合物の別の実施形態では、A、B、C および D は、CH である。

[0057] 式 I a 化合物の別の実施形態では、X および Y は、カルボニルを形成している。

[0058] 式 I a 化合物の別の実施形態では、X は CH であり、Y は OH である。

【0055】

[0059] 式 I a 化合物の別の実施形態では、 R_3 は H である。

[0060] 式 I a 化合物の別の実施形態では、R は H である。

[0061] 式 I a 化合物の別の実施形態では、R は OH である。

【0056】

[0062] 式 I a 化合物の別の実施形態では、n は 0 である。

[0063] 式 I a 化合物の別の実施形態では、n は 1 である。

[0064] 式 I a 化合物の別の実施形態では、n は 2 である。

【0057】

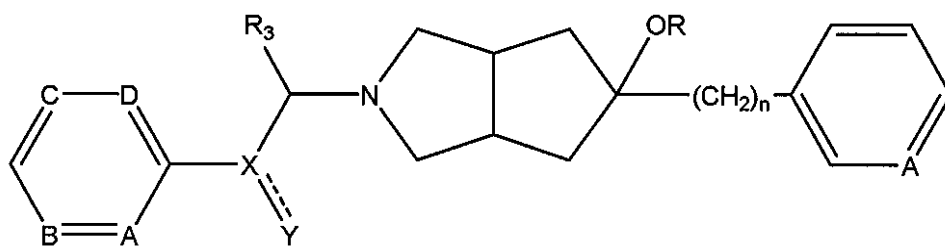
[0065] 式 I a 化合物の別の実施形態では、 R_1 は H である。

[0066] 式 I a 化合物の別の実施形態では、 R_1 は F である。

[0067] 本発明の別の実施形態では、式 (I b) の化合物：

【0058】

【化 6】



(Ib)

【0059】

および薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体が開示され、
式中、

A、B、C、および D は、独立に、N または CR_x であり、

X は、CH または C であり、

Y は、OH または O であり、

R_3 は、H であり、

n は、0、1、または 2 であり、

R は、H または CH_3 であり、

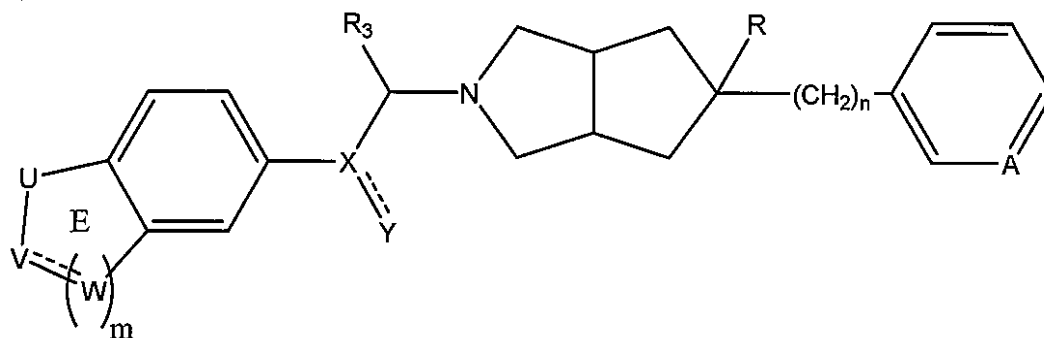
R_x は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-OC_1 \sim 6$ アルキルである。

【0060】

[0068] 別の実施形態では、式 (I c) の化合物：

【0061】

【化 7】



10

(lc)

【0062】

および薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体が開示され、

式中、

A は、独立に、N または CR_x であり、

U は、O、S、 NR_y 、 $C=O$ 、または $C(R_x)_m$ であり、

V は、O、S、N、 NR_y 、 $C=O$ 、または $C(R_x)_m$ であり、

20

各 W は、O、S、 $C=O$ 、N、 NR_y 、または $C(R_x)_m$ から独立に選択され、

----- は、E 環が部分または完全飽和になるのを可能にする任意選択の二重結合であり、

X は、CH または C であり、

Y は、OH または O であり、

R_3 は、H であり、

n は、0、1、または 2 であり、

各 m は、独立に、1 または 2 であり、

R は、H、OH、または CH_3 であり、

R_x は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-OC_1 \sim 6$ アルキルであり

30

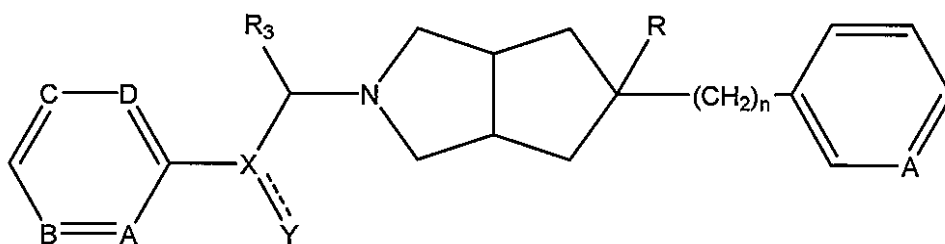
R_y は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0063】

[0069] 別の実施形態では、式 (Id) の化合物：

【0064】

【化 8】



40

(ld)

【0065】

および薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体が開示され、

式中、

50

A、B、C、およびDは、独立に、Nまたは CR_x であり、
 Xは、CHまたはCであり、
 Yは、OHまたはOであり、
 R_3 は、Hであり、
 nは、0、1、または2であり、
 Rは、Fであり、
 R_x は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-OC_1 \sim 6$ アルキルである。

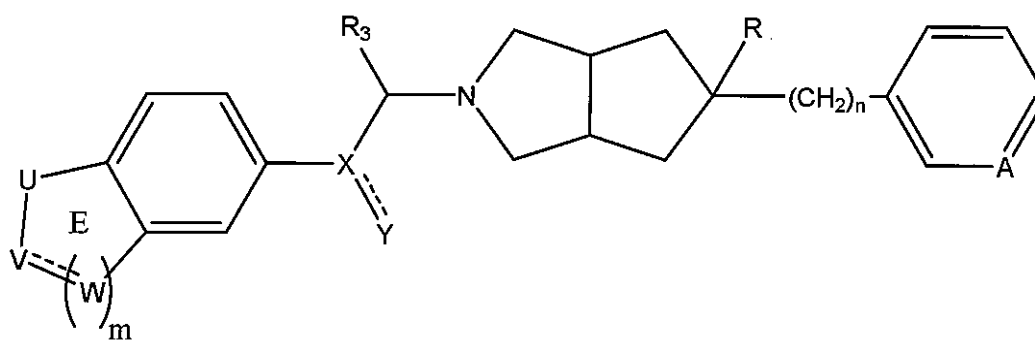
【0066】

[0070]別の態様において、式(Ie)の化合物：

10

【0067】

【化9】



20

(Ie)

【0068】

および薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体が開示され、

式中、

Aは、独立に、Nまたは CR_x であり、

Uは、O、S、 NR_y 、 $C=O$ 、または $C(R_x)_m$ であり、

30

Vは、O、S、N、 NR_y 、 $C=O$ 、または $C(R_x)_m$ であり、

各Wは、O、S、 $C=O$ 、N、 NR_x 、または $C(R_x)_m$ から独立に選択され、

-----は、E環が部分または完全飽和になるのを可能にする任意選択の二重結合であり、

Xは、CHまたはCであり、

Yは、OHまたはOであり、

R_3 は、Hであり、

nは、0、1、または2であり、

各mは、独立に、1または2であり、

Rは、H、OH、または CH_3 であり、

40

R_x は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-OC_1 \sim 6$ アルキルであり、

R_y は、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0069】

[0071]例示の実施形態において、式Iの化合物は、

5-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド；

5-(4-シアノフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド；

5-ヒドロキシ-N-(4-メチルフェニル)-5-フェニル-オクタヒドロシクロペン

50

- タ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- (3-クロロフェニル) -5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペン
 タ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-5-フェニル-N- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -オクタ
 ヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペ
 ンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-N- (3-メトキシフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペ
 ンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-N- (4-メトキシフェニル) -5- (2-メチルフェニル) -オクタ 10
 ヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-5- (2-メチルフェニル) -N- (4-メチルフェニル) -オクタヒ
 ドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-N- (3-メトキシフェニル) -5- (2-メチルフェニル) -オクタ
 ヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- (3-クロロフェニル) -5-ヒドロキシ-5- (2-メチルフェニル) -オクタヒ
 ドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-5- (2-メチルフェニル) -N- [3- (トリフルオロメチル) フェ
 ニル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-5- (2-メチルフェニル) -オクタ 20
 ヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-5- (3-メトキシフェニル) -N- (4-メチルフェニル) -オクタ
 ヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- (3-クロロフェニル) -5-ヒドロキシ-5- (3-メトキシフェニル) -オクタ
 ヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-5- (3-メトキシフェニル) -N- [3- (トリフルオロメチル) フェ
 ニル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-5- (3-メトキシフェニル) -N- (4-メトキシフェニル) -オク
 タヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-N, 5-ビス (3-メトキシフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [30
 c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシ
 クロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- [(1R) -1- (4-クロロフェニル) エチル] -5-ヒドロキシ-5-フェニル
 -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-N- [(2-メトキシフェニル) メチル] -5-フェニル-オクタヒド
 ロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 メチル4- (5-ヒドロキシ-5- (o-トリル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロ
 ール-2-カルボキサミド) ベンゾエート；
 5-ヒドロキシ-N- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -5- (2-メチルフェニ 40
 ル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ヒドロキシ-5- (2
 -メチルフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-N, 5-ジフェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-
 カルボキサミド；
 N- (3-シアノフェニル) -5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペン
 タ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-N- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -5-フェニル-オクタヒ
 ドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 メチル4- [({5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロ 50

- ールー2-イル}カルボニル)アミノ]ベンゾエート；
- 5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-N-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
- 5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-N-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
- N-(3-シアノフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
- N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
- 5-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド； 10
- N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
- N, 5-ビス(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
- 5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(4-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
- 5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド； 20
- 5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
- N-(3-クロロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
- N-(3-シアノフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
- 5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(ピリジン-3-イル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
- 5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド； 30
- N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
- 5-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(ピリジン-3-イル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
- メチル4-({[5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾエート；
- 5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-N-(ピリジン-3-イル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド
- N-(2, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド； 40
- N-(2, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
- N-(2, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
- メチル4-({[5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾエート；
- 5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
- 5-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(3-シアノフェニル)-5-ヒドロキシ 50

- オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド ;
 5-(4-tert-ブチルフェニル)-N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド ;
 5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-N-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド ;
 5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド ;
 5-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド ;
 2-(5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-フェニルエタノン ;
 rac-2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;
 2-[5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-フェニルエタン-1-オン ;
 rac-2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;
 1-(3-フルオロフェニル)-2-{5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル} エタン-1-オン ;
 1-(3-フルオロフェニル)-2-[5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] エタン-1-オン ;
 rac-2-[2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;
 rac-2-[2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;
 2-{5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル}-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン ;
 2-{5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル}-1-(4-メトキシフェニル) エタン-1-オン ;
 rac-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル) エチル]-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;
 rac-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;
 2-(5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル) エタノン ;
 rac-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチル)-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;
 rac-5-(4-(tert-ブチル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;
 rac-5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-[2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;
 rac-2-{2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;
 rac-2-{2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;
 rac-2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-(3

-メトキシフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
 rac-5-(4-フルオロフェニル)-2-{2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフル
 オロメチル)フェニル]エチル}-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
 rac-2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-(4-
 フルオロフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
 rac-2-[2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)エチル]-5-(3-メ
 トキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
 rac-2-(1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イル)
 -5-(3-メトキシフェニル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール 10
 ;
 2-(4-フルオロベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)オクタヒドロシクロペン
 タ [c] ピロール-5-オール;
 5-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペン
 タ [c] ピロール-5-オール;
 5-(4-フルオロフェニル)-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]
 -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
 5-(2-メチルフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ
 [c] ピロール-5-オール;
 5-フェニル-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-オクタヒドロ 20
 シクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
 5-(2-メチルフェニル)-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]
 -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
 2-(6-メチルピリジン-2-イル)-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c]
] ピロール-5-オール;
 5-(2-メチルフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-オクタヒドロシ
 クロペンタ [c] ピロール-5-オール;
 5-(4-フルオロフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-オクタヒドロ
 シクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
 5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)-オクタヒドロシ 30
 クロペンタ [c] ピロール-5-オール;
 5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-オク
 タヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
 rac-2-(5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール
 -2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン;
 rac-2-(1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イル)
 -5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
 rac-2-[5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペ
 ンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン 40
 ;
 rac-2-[5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロ
 シクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-
 1-オン;
 rac-2-[5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペン
 タ [c] ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン;
 rac-2-[1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イル]
 -5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール
 ;
 rac-5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-[1-ヒドロキシ-1-(4-ヒ
 ドロキシフェニル)プロパン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール- 50

- 5-オール；
 (5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル) (4-ヒドロキシフェニル) メタノン；
 3- (5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル) -1- (4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン；
 2- (3-ヒドロキシ-3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピル) -5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール；
 2N- (4-メトキシフェニル) -5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキサミド；
 N- (4-ヒドロキシフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- (4-フルオロフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N, 5-ジフェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 メチル4- [({5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル} カルボニル) アミノ] ベンゾエート；
 N- (3-メトキシフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-フェニル-N- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- (3-クロロフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- (3-シアノフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- (2, 4-ジメチルフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-フェニル-N- (ピリジン-3-イル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- [(2-メトキシフェニル) メチル] -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- [(1R) -1- (4-クロロフェニル) エチル] -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 1- (4-ヒドロキシフェニル) -2- (5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) エタノン；
 4- (1-ヒドロキシ-2- (5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) エチル) フェノール；
 rac-2- (5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) エタノール；
 rac-1- (3-メトキシフェニル) -2- {5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル} エタン-1-オール；
 (3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-N- (3-クロロフェニル) -5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキサミド；
 (3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N- (3-メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキサミド；
 (3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-N- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) -5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)

ーカルボキサミド；

(3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - N - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキサミド；

(3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシ - N - フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキサミド；

(3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - N - (3 - シアノフェニル) - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキサミド；

(3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシ - N - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキサミド；

10

(3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシ - N - (p - トリル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキサミド

(3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシ - N - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキサミド；

(3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシ - N - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキサミド；

(3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシ - N - (2 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキサミド；

(3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシ - N - (m - トリル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキサミド；

20

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタノン；

r a c - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール；

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エタノン；

3 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパン - 1 - オン；

30

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタノン；

r a c - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール；

(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - ベンジル - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール；

(3 a R, 5 S, 6 a S) - 5 - ベンジル - 2 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール；

40

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) エタノン；

r a c - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール；

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) エタノン；

N - (4 - (2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒ

50

ドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) アセチル) フェニル) アセトアミド ;

(3 a R, 5 R, 6 a S) -5-ベンジル-2-((R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;

(3 a R, 5 S, 6 a S) -5-ベンジル-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;

rac-(3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;

1-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-オン ;

N-(4-(2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) アセチル) フェニル) メタンスルホンアミド ;

5-(2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) アセチル) インドリン-2-オン ;

6-(2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) アセチル) -3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン ;

rac-N-(4-(2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) フェニル) アセトアミド ;

rac-N-(4-(2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) フェニル) メタンスルホンアミド ;

2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エタノン ;

rac-5-(2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) インドリン-2-オン ;

rac-6-(2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) -3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン ;

rac-6-(2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン ;

2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(6-クロロピリジン-3-イル) エタノン ;

(3 a R, 5 S, 6 a S) -5-ベンジル-2-((S)-2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) -2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール ;

6-(2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) アセチル) ピリダジン-3 (2H) -オン ;

rac-6-(2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) ピリダジン-3 (2H) -オン ;

10

20

30

40

50

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-(3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-2-(2-(3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル) エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-(5-(ベンジルオキシ) ピラジン-2-イル) エタノン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-2-(2-(5-(ベンジルオキシ) ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

(3aR, 5S, 6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

(3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-2-((R)-2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

2-[(3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル) エタン-1-オン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル) エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-2-(2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-5-(4-フルオロベンジル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-(2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエトキシ) フェニル) エタノン;

2-(2-フルオロ-4-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル) アセチル) フェノキシ)-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

rac-4-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェノール;

10

20

30

40

50

rac-4-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル)-1-ヒドロキシエチル) フェノール;

rac-6-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル)-1-ヒドロキシエチル) ピリジン-3-オール;

2-[(3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル) エタン-1-オン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ヒドロキシ-5-(4-メチルベンジル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

(3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-2-((R)-2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

(3aR, 5S, 6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac-5-{2-[(3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル} ピリジン-2-オール;

rac-(3aR, 5R, 6aS)-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-5-[4-メチルフェニル) メチル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ヒドロキシ-5-(2-メチルベンジル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

2-[(3aR, 5R, 6aS)-5-ヒドロキシ-5-[(4-メトキシフェニル) メチル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル)-5-(2-メチルベンジル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac-(3aR, 5R, 6aS)-2-[2-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)-2-ヒドロキシエチル]-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル)-1-(5-ヒドロキシピラジン-2-イル) エタノン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピラジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル)-5-(4-メトキシベンジル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル)-1-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-2-(2-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c]

10

20

30

40

50

] ピロール-5-オール;

2-[(3 a R, 5 R, 6 a S) -5-ヒドロキシ-5-[(4-メトキシフェニル) メチル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタン-1-オン;

2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシベンジル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -イル) -1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシベンジル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -イル) -1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

10

r a c-(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) -5-(3-メトキシベンジル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

r a c-((3 a R, 5 r, 6 a S) -2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エチル) -5-(3-メトキシベンジル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -イル) -1-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

r a c-6-(2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) -2-フルオロピリジン-3-オール;

20

r a c-6-{2-[(3 a R, 5 R, 6 a S) -5-ヒドロキシ-5-[(4-メトキシフェニル) メチル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-ヒドロキシエチル} ピリジン-3-オール;

1-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル) -2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシベンジル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c]] ピロール-2 (1 H) -イル) エタノン;

r a c-(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-(2-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル) -2-ヒドロキシエチル) -5-(3-メトキシベンジル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

30

2-[(3 a R, 5 R, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル) エタン-1-オン;

r a c-2-{2-[(3 a R, 5 R, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-ヒドロキシエチル} ピリミジン-5-オール;

r a c-(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) -5-(チオフェン-2-イルメチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

40

2-[(3 a R, 5 R, 6 a S) -5-(シクロヘキシルメチル) -5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-(4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン;

2-[(3 a R, 5 R, 6 a S) -5-(シクロヘキシルメチル) -5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタン-1-オン;

2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-(シクロプロピルメチル) -5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -イル) -1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

r a c-6-{2-[(3 a R, 5 R, 6 a S) -5-[(3, 5-ジメチルフェニル)

50

メチル] - 5 - ヒドロキシ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - ヒドロキシエチル} ピリジン - 3 - オール - 3 - オール ;

rac - (3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール ;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - (シクロプロピルメチル) - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタノン ;

rac - (3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール ;

10

2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - [(3, 5 - ジメチルフェニル) メチル] - 5 - ヒドロキシ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタン - 1 - オン ;

rac - (3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - [(3, 5 - ジメチルフェニル) メチル] - 2 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール ;

rac - 6 - {2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - (シクロヘキシルメチル) - 5 - ヒドロキシ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - ヒドロキシエチル} ピリジン - 3 - オール ;

20

rac - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) エチル) - 5 - (チオフェン - 2 - イルメチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール ;

2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - {[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オン ;

rac - 6 - {2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - {[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - ヒドロキシエチル} ピリジン - 3 - オール ;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - (4 - クロロベンジル) - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) エタノン ;

30

2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - {[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタン - 1 - オン ;

1 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - (5 - ヒドロキシ - 5 - (チオフェン - 2 - イルメチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) エタノン ;

2 - (5 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) エタノン ;

40

rac - 2 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (チオフェン - 2 - イルメチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール ;

rac - (3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - (4 - クロロベンジル) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール ;

rac - (3 a R, 5 R, 6 a S) - 2 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 5 - {[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール ;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - ヒドロキシヘキ

50

サヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ヒドロキシ-5-(ピリジン-4-イルメチル)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

rac- (3aR, 5r, 6aS) -2- (2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル) -5- (ピリジン-4-イルメチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac-5- (2-フルオロベンジル) -2- (2-ヒドロキシ-2- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オリル) エタノン;

10

rac- (3aR, 5r, 6aS) -5- (2-フルオロベンジル) -2- (2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2- ((3aR, 5r, 6aS) -5- (2, 4-ジフルオロベンジル) -5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ヒドロキシ-5-(ピリジン-2-イルメチル)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

20

rac- (3aR, 5r, 6aS) -2- (2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル) -5- (ピリジン-2-イルメチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac- (3aR, 5r, 6aS) -5- (2, 4-ジフルオロベンジル) -2- (2-ヒドロキシ-2- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-ol

2- ((3aR, 5r, 6aS) -5- (2-クロロベンジル) -5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

N- (6- (2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) アセチル) ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミド

30

rac-N- (6- (2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミド;

2- [(3aR, 5R, 6aS) -5- [(2, 6-ジフルオロフェニル) メチル] -5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタン-1-オン;

2- (5- (2, 4-ジフルオロベンジル) -5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

40

2- ((3aR, 5r, 6aS) -5- (3, 4-ジフルオロベンジル) -5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

rac-6- {2- [(3aR, 5R, 6aS) -5- [(2, 6-ジフルオロフェニル) メチル] -5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-ヒドロキシエチル} ピリジン-3-オール

2- [(3aR, 5R, 6aS) -5- [(2, 6-ジフルオロフェニル) メチル] -5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1- (4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン;

2- ((3aR, 5r, 6aS) -5- (4-フルオロ-2-メチルベンジル) -5-ヒ

50

ドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 - (5 -ヒドロキシピリジン-2 -イル) エタノン;

rac - (3 a R, 5 r, 6 a S) -5 - (4 -フルオロ-2 -メチルベンジル) -2 - (2 -ヒドロキシ-2 - (5 -ヒドロキシピリジン-2 -イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5 -オール;

2 - ((3 a R, 6 a S) -5 - (2 -フルオロピリジン-3 -イル) -5 -ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 - (5 -ヒドロキシピリジン-2 -イル) エタノン;

rac -5 - (2, 4 -ジフルオロベンジル) -2 - (2 -ヒドロキシ-2 - (4 -ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5 -オール;

rac - (3 a R, 5 r, 6 a S) -5 - (2 -クロロベンジル) -2 - (2 -ヒドロキシ-2 - (5 -ヒドロキシピリジン-2 -イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5 -オール;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) -5 - (2, 3 -ジフルオロベンジル) -5 -ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 - (5 -ヒドロキシピリジン-2 -イル) エタノン;

rac - (3 a R, 5 r, 6 a S) -5 - (2, 3 -ジフルオロベンジル) -2 - (2 -ヒドロキシ-2 - (5 -ヒドロキシピリジン-2 -イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5 -オール

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) -5 - (2, 3 -ジフルオロベンジル) -5 -ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 - (4 -ヒドロキシフェニル) エタノン;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) -5 - (4 -フルオロ-2 -メチルベンジル) -5 -ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 - (4 -ヒドロキシフェニル) エタノン;

rac - (3 a R, 6 a S) -5 - (2 -フルオロピリジン-3 -イル) -2 - (2 -ヒドロキシ-2 - (5 -ヒドロキシピリジン-2 -イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5 -オール;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) -5 - (3, 4 -ジフルオロベンジル) -5 -ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 - (4 -ヒドロキシフェニル) エタノン;

rac - (3 a R, 5 r, 6 a S) -5 - (3, 4 -ジフルオロベンジル) -2 - (2 -ヒドロキシ-2 - (4 -ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5 -オール;

rac - (3 a R, 5 r, 6 a S) -5 - (4 -フルオロ-2 -メチルベンジル) -2 - (2 -ヒドロキシ-2 - (4 -ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5 -オール;

(3 a R, 5 S, 6 a S) -5 - (4 -フルオロベンジル) -2 - ((S) -2 -ヒドロキシ-2 - (5 -ヒドロキシピリジン-2 -イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5 -オール;

(3 a R, 5 R, 6 a S) -5 - (4 -フルオロベンジル) -2 - ((R) -2 -ヒドロキシ-2 - (5 -ヒドロキシピリジン-2 -イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5 -オール;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) -5 -ベンジル-5 -ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 - (4' -ヒドロキシ [1, 1' -ビフェニル] -4 -イル) エタノン;

1 - ([1, 1' -ビフェニル] -4 -イル) -2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) -5 -ベンジル-5 -ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) エタノン;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) -5 -ベンジル-5 -ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ

10

20

30

40

50

ンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (4'-メトキシ- [1, 1'-ビフェ
 ニル] -4-イル) エタノン;
 2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
 ンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (2'-メチル- [1, 1'-ビフェニ
 ル] -4-イル) エタノン;
 2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
 ンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (3'-フルオロ- [1, 1'-ビフェ
 ニル] -4-イル) エタノン;
 2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
 ンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (4'-フルオロ- [1, 1'-ビフェ
 ニル] -4-イル) エタノン;
 2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
 ンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (4'-メトキシ- [1, 1'-ビフェ
 ニル] -3-イル) エタノン;
 2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
 ンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (3'-メチル- [1, 1'-ビフェニ
 ル] -4-イル) エタノン;
 2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
 ンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (3'-メトキシ- [1, 1'-ビフェ
 ニル] -4-イル) エタノン;
 2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
 ンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (4-(ピリジン-2-イル) フェニル
) エタノン;
 2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
 ンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (4-(ピリジン-3-イル) フェニル
) エタノン;
 1- ([1, 1'-ビフェニル] -3-イル) -2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-
 ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル
) エタノン;
 2- [5-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル) -オクタヒドロシクロペンタ [c]
 ピロール-2-イル] -1- (4-フェニルフェニル) エタン-1-オン;
 1- [4-(3-フルオロフェニル) フェニル] -2- [5-ヒドロキシ-5-(2-フ
 エニルエチル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] エタン-1-オ
 ン;
 2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
 ンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (3'-フルオロ- [1, 1'-ビフェ
 ニル] -3-イル) エタノン;
 2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
 ンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (3-(ピリジン-3-イル) フェニル
) エタノン;
 2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
 ンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (3'-メトキシ- [1, 1'-ビフェ
 ニル] -3-イル) エタノン;
 2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
 ンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (4'-フルオロ- [1, 1'-ビフェ
 ニル] -3-イル) エタノン;
 2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
 ンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1- (4'-ヒドロキシ- [1, 1'-ビフ
 ェニル] -3-イル) エタノン;
 2- ((3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ

10

20

30

40

50

ンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 - (3' -メチル- [1, 1' -ビフェニル] -3 -イル) エタノン;

2 - [5 -ヒドロキシ-5 - (2 -フェニルエチル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 -イル] -1 - [4 - (3 -メチルフェニル) フェニル] エタン-1 -オン;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) -5 -ベンジル-5 -ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 - (2' -メチル- [1, 1' -ビフェニル] -3 -イル) エタノン;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) -5 -ベンジル-5 -ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 - (4 - (2 -メトキシピリミジン-5 -イル) フェニル) エタノン;

rac - (3 a R, 5 R, 6 a S) -5 -ベンジル-2 - [2 -ヒドロキシ-2 - (4 -ヒドロキシフェニル) プロピル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5 -オール;

重水素化 rac - (3 a R, 6 a S) -5 -ベンジル-2 - ((S) -2 -ヒドロキシ-2 - (4 -ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5 -オール;

N - (5 - (2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) -5 -ベンジル-5 -ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) アセチル) ピリジン-2 -イル) アセトアミド;

rac - N - (5 - (2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) -5 -ベンジル-5 -ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 -ヒドロキシエチル) ピリジン-2 -イル) アセトアミド;

tert -ブチル (5 - (2 - (5 -ベンジル-5 -ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) アセチル) ピリジン-2 -イル) カルバメート;

N - (5 - (2 - (5 -ベンジル-5 -ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) アセチル) ピリジン-2 -イル) ピバルアミド;

rac - N - (5 - (2 - (5 -ベンジル-5 -ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 -ヒドロキシエチル) ピリジン-2 -イル) ピバルアミド;

rac - (3 a R, 5 r, 6 a S) -5 -ベンジル-2 - (2 - (2, 4 -ジクロロフェニル) -2 -ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5 -オール;

rac - (3 a R, 5 r, 6 a S) -5 -ベンジル-2 - (2 -ヒドロキシ-2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5 -オール;

rac - (3 a R, 5 r, 6 a S) -5 -ベンジル-2 - (2 - (4 -フルオロフェニル) -2 -ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5 -オール;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) -5 -ベンジル-5 -ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 - (4 -ヒドロキシフェニル) エタノン;

(3 a R, 5 R, 6 a S) -5 -ベンジル-2 - ((R) -2 -ヒドロキシ-2 - (4 -ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5 -オール;

(3 a R, 5 S, 6 a S) -5 -ベンジル-2 - ((S) -2 -ヒドロキシ-2 - (4 -ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5 -オール;

rac - 2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) -5 -ベンジル-5 -ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 - (4 -ヒドロキシフェニル) プロパン-1 -オン;

(3 a R, 6 a S) -5 -ベンジル-N - (3 -メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキサミド;

2 - ((3 a R, 6 a S) -5 -ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2

10

20

30

40

50

- (1H) -イル) -1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン;
 rac-2-((3aR, 6aS) -5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン;
 2-{5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル} -1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタン-1-オン;
 rac-6-(2-{5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル} -1-ヒドロキシエチル) ピリジン-3-オール;
 2-{5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル} -1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン;
 rac-4-(2-((3aR, 6aS) -5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) フェノール;
 rac-4-{2-[(3aR, 5S, 6aS) -5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-ヒドロキシエチル} -2-フルオロフェノール;
 rac-4-{2-[(3aR, 5R, 6aS) -5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-ヒドロキシエチル} -2-フルオロフェノール;
 2-[(3aR, 5S, 6aS) -5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-(4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オンフルオロフェノール;
 rac-4-{2-[(3aR, 5S, 6aS) -5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-ヒドロキシエチル} フェノール;
 2-[(3aR, 5R, 6aS) -5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-(4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン;
 rac-4-{2-[(3aR, 5R, 6aS) -5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-ヒドロキシエチル} フェノール;
 2-[(3aR, 5S, 6aS) -5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン;
 2-[(3aR, 5R, 6aS) -5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン;
 rac-2-((3aR, 6aS) -5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) エタノール;
 2-((3aR, 5s, 6aS) -5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン;
 rac-4-(2-((3aR, 5s, 6aS) -5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) フェノール;
 4-(2-((3aR, 5s, 6aS) -5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) フェノール;
 rac-4-(2-((3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) フェノール;
 4-((R) -2-((3aR, 5S, 6aS) -5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) フェノール;
 4-((S) -2-((3aR, 5R, 6aS) -5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) フェノール;
 rac-4-(2-((3aR, 5s, 6aS) -5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) -2-フルオロフェノール;
 rac-2-((3aR, 5s, 6aS) -5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシ

クロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン;

rac-4 - (2 - ((3aR, 5s, 6aS) - 5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 -ヒドロキシプロピル) フェノール;

rac-2 - (5-ヒドロキシ-5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン;

rac-2 - (1-ヒドロキシ-1 - (4-ヒドロキシフェニル) プロパン-2-イル) -5-フェネチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac-2 - (2-ヒドロキシ-2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル) -5-フェネチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac-1 - (4-ヒドロキシフェニル) -2 - [(5R) -5 - (2-フェニルエチル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] プロパン-1-オン;

1 - (4-ヒドロキシフェニル) -2 - (5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) エタノン;

1 - (4-ヒドロキシフェニル) -2 - ((3aR, 5r, 6aS) - 5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) エタノン; または

1 - (4-ヒドロキシフェニル) -2 - ((3aR, 5r, 6aS) - 5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) プロパン-1-オン

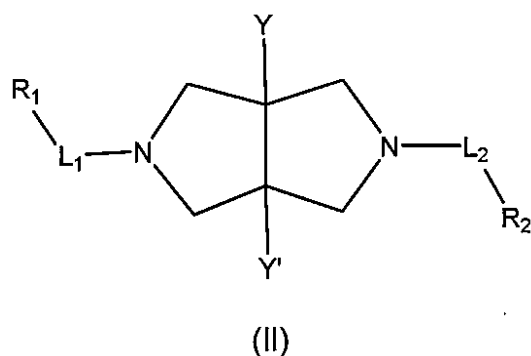
である。

【0070】

[0072]別の態様において、式 I I の化合物:

【0071】

【化10】



【0072】

および薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体が記載され、

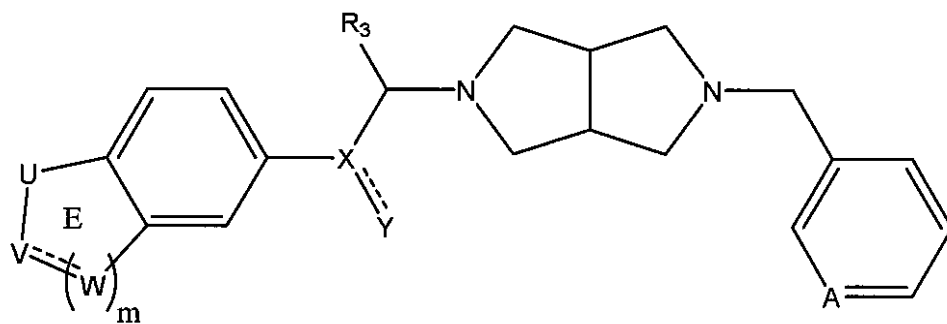
式中、R₁、L₁、Y、Y'、L₂、およびR₂は、式 I I について上述したとおりである。

【0073】

[0073]別の実施形態では、式 (I I a) の化合物:

【0074】

【化 1 1】



10

(IIa)

【0075】

および薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体が開示され、

式中、

A は、独立に、N または CR_x であり、

U は、O、S、 NR_y 、 $C=O$ 、または $C(R_x)_m$ であり、

V は、O、S、N、 NR_y 、 $C=O$ 、または $C(R_x)_m$ であり、

20

各 W は、O、S、 $C=O$ 、N、 NR_y 、または $C(R_x)_m$ から独立に選択され、

----- は、E 環が部分または完全飽和になるのを可能にする任意選択の二重結合であり、

X は、CH または C であり、

Y は、OH または O であり、

R_3 は、H であり、

各 m は、独立に、1 または 2 であり、

R は、H、OH、または CH_3 であり、

R_x は、H、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-OC_{1-6}$ アルキルであり、

30

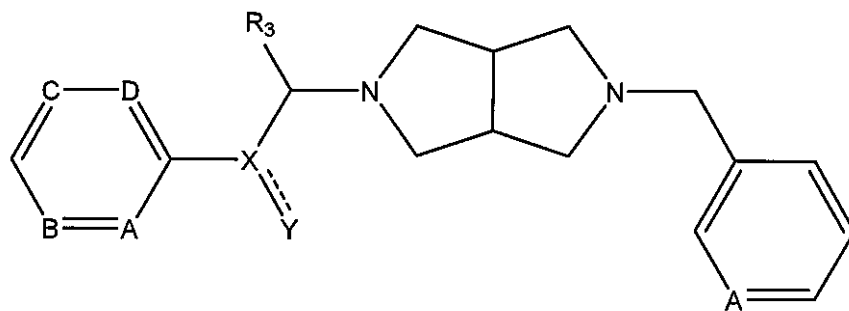
R_y は、H または C_{1-6} アルキルである。

【0076】

[0074] 別の実施形態では、式 (IIb) の化合物：

【0077】

【化 1 2】



40

(IIb)

【0078】

が開示され、

式中、

A、B、C、および D は、独立に、N または CR_x であり、

50

Xは、CHまたはCであり、

Yは、OHまたはOであり、

R₃は、Hであり、

R_xは、H、C₁～₆アルキル、ハロゲン、-OH、または-OC₁～₆アルキルである。

【0079】

[0075]式I Iの別の実施形態では、L₁は、-C(O)-、-C(O)-C₁～₃アルキレニル-、-S(O)₂-、-S(O)₂NH-、-CONH-、-CON(R₁₀)-、または結合である。

【0080】

[0076]式I Iの化合物の別の実施形態では、L₁は、OHで置換されているC₁～₂アルキルまたはC₁～₂分枝アルキルである。

[0077]式I Iの化合物の別の実施形態では、L₁は、-C(O)-C₁～₃アルキレニル-である。

【0081】

[0078]式I Iの化合物のさらに別の実施形態では、L₂は、結合、(CH₂)_n、または(CHR₁₁)_nであり、nは1である。

[0079]式I Iの化合物の別の実施形態では、YおよびY'は、Hである。

【0082】

[0080]式I Iの化合物の別の実施形態では、YおよびY'は、メチルである。

[0081]他の実施形態では、式I Iの例示的化合物として、

2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン；

rac-4-(2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール；

2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン；

rac-6-(2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-オール；

2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノン；または

rac-4-(2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェノール

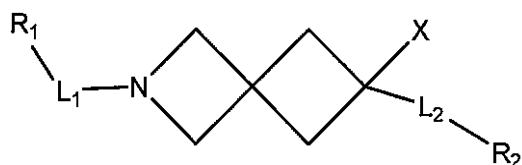
が挙げられる。

【0083】

[0082]別の態様では、式I I Iの化合物：

【0084】

【化13】



(III)

【0085】

および薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体が記載され、

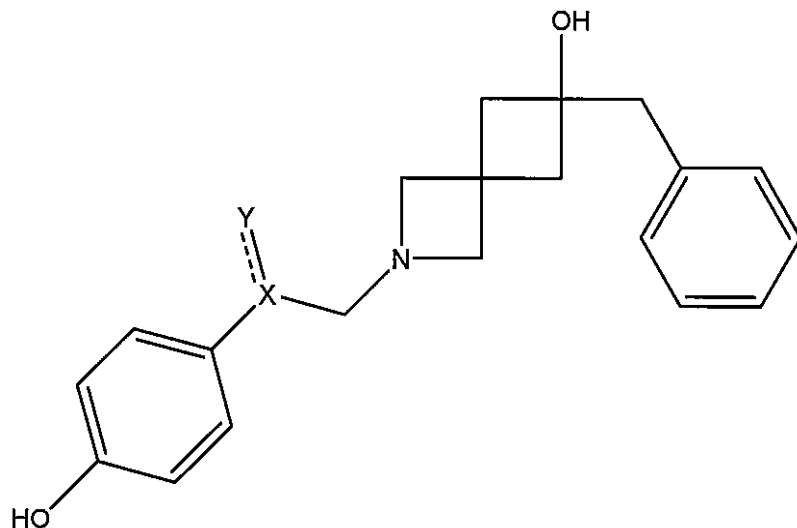
式中、R₁、L₁、X、L₂、およびR₂は、式I I Iについて上述したとおりである。

【0086】

[0083]別の実施形態では、式（I I I a）の化合物：

【0087】

【化14】



(IIIa)

【0088】

が開示され、

式中、

Xは、CHまたはCであり、

Yは、OHまたはOである。本発明の他の実施形態は、 L_1 が、OHで置換されている直鎖または分枝 $C_1 \sim C_5$ アルキルである、式I I Iの化合物に関する。

【0089】

[0084]式I I Iの化合物の他の実施形態では、 L_1 は、 $-C(O)-C_1 \sim C_3$ アルキレニルである。[0085]式I I Iの化合物の他の実施形態では、 L_1 は、 $-C(O)O-$ である。

【0090】

[0086]式I I Iの化合物の他の実施形態では、 L_2 は、 $(CH_2)_n$ または $(CHR_1)_n$ であり、 n は0である。[0087]式I I Iの化合物のさらに他の実施形態では、 L_2 は、 $(CH_2)_n$ または $(CHR_{11})_n$ であり、 n は1である。

【0091】

[0088]式I I Iの化合物の他の実施形態では、 L_2 は、 $(CH_2)_n$ または $(CHR_1)_n$ であり、 n は2である。[0089]式I I Iの化合物の別の実施形態では、 R_2 はフェニルである。式I I Iの化合物の別の実施形態では、 R_2 は、OH、 OR_{10} 、またはCNで置換されているフェニルである。

【0092】

[0090]式I I Iの化合物の別の実施形態では、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはシクロアルキルである。[0091]式I I Iの化合物の別の実施形態では、 R_1 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0093】

[0092]式I I Iの化合物の別の実施形態では、 R_1 は、OHで置換されているアリールである。[0093]式I I Iの化合物の別の実施形態では、 R_1 は、OHで置換されているフェニルである。

【0094】

[0094]式 I I I の化合物の別の実施形態では、 R_1 は、OH で置換されているヘテロアリールである。

[0095]本発明の他の実施形態では、式 I I I の適切な化合物として、
2-（6-ベンジル-6-ヒドロキシ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル）
-1-（4-ヒドロキシフェニル）エタノン；または
rac-6-ベンジル-2-（2-ヒドロキシ-2-（4-ヒドロキシフェニル）エチル）
-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-オール
が挙げられる。

【0095】

[0096]一実施形態では、本開示は、任意の水素原子がジウテリウム原子で置き換えられていてもよい、式 I、式 I I、および式 I I I 化合物を含む。

[0097]別の実施形態では、式 I、式 I I、および式 I I I の互変異性体も記載される。
開示された化合物を使用する方法

[0098]一実施形態では、本開示は、2つの NR 2 B サブユニットを含有する受容体、または1つの NR 2 B サブユニットを他の1つの NR 2 サブユニットと合わせて含有する受容体（すなわち、NR 2 A / NR 2 B、NR 2 B / NR 2 C、または NR 2 B / NR 2 D 受容体）を包含する、NR 2 B サブユニットを含有する NMDA 受容体の活性を選択的に調節する化合物に関する。本開示はまた、このような化合物の治療用途に関する。

【0096】

[0099]NR 2 B 含有 NMDA 受容体の活性を調節する本発明の化合物の一治療用途は、大うつ病性障害（MDD または うつ病）に罹患している患者を治療することである。うつ病は、生活の質および機能能力を著しく損なう程度に、悲嘆、失望、または無価値感を長期にわたり覚えるものである。大うつ病性障害は、現在は一般に Prozac、Zoloft、およびより新しい変形形態などの選択的セロトニン再取込み阻害薬（SSRI）で治療されるが、これらの薬剤は、有効性が限られている。加えて懸念されるのは、これらの薬物が有効であるときでさえ、作用の発動が4〜6週間以上遅れることもあり、その間、患者が自殺の危険の高まった状況下に置かれることである。その結果、食品医薬品局は、すべての抗うつ薬に自殺の危険に関係してブラックボックス警告を掲載している。抗うつ効力がより強く、作用の発動がより速い新たな薬剤が求められている。

【0097】

[0100]本発明の化合物の別の治療用途は、統合失調症の治療にある。統合失調症は、3つの症状領域：陽性（幻覚、妄想）、陰性（引きこもり）、および認知（広がりを見せる認知能力の低下）を包含する、消耗性の精神障害である。統合失調症は、通常、早期成人期に、陽性症状の出現を伴って襲来するが、しかし、この疾患は、最初の症状発現の後、患者が通常の活動を再開するのを妨げる、慢性認知障害であり、多くは一生涯の能力障害の原因となる。

【0098】

[0101]脳機能における NR 2 B 含有 NMDA 受容体の基本的な役割を考えると（上記参照）、NR 2 B 含有 NMDA 受容体の活性を調節する本発明の化合物の多くの他の治療用途が存在する。本発明の化合物は、統合失調症（schizophrenia）に加えて、限定はしないが、アルツハイマー病に罹患している個体を含めて、認知障害に罹患している個体の認知機能を向上させることができる。このような化合物は、外傷後ストレス症候群の治療においても使用できる。本発明の化合物は、限定はしないが、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、および発作性障害に罹患している個体を含めて、神経学的機能不全に罹患している個体の治療に使用することができる。本発明の化合物は、うつ病に加えて、限定はしないが、双極性障害、強迫性障害、および他の不安障害に罹患している個体を含めて、情動障害に罹患している個体の治療に使用することができる。本発明の化合物は、限定はしないが、自閉症および自閉症スペクトラム障害、脆弱X症候群、結節性硬化症、ダウン症候群、および他の形態の精神発達遅滞に罹

患している個体を含めて、異常な脳発達によって引き起こされた機能不全に陥っている個体の治療に使用することができる。このような化合物は、中枢神経系の感染、毒物もしくは他の生体異物または自然発生毒素への曝露に起因する異常な脳機能の治療にも使用できる。

【0099】

[0102]開示された化合物は、対象において、障害を治療もしくは予防する、および／またはその発症を予防する有効量で投与することができる。

[0103]開示された化合物の投与は、治療薬の任意の投与方式によって実現することができる。これらの方式には、全身もしくは局部（local）投与、例えば、経口、経鼻、非経口、経皮、皮下、経腔、口腔、直腸、または局所（topical）投与方式が含まれる。

10

【0100】

[0104]開示された組成物は、目的の投与方式に応じて、時には単位用量とされ、また従来の薬務と調和した、固体、半固体、または、例えば、注射剤、錠剤、坐剤、丸剤、徐放性カプセル剤、エリキシル剤、チンキ剤、乳剤、シロップ剤、散剤、液剤、懸濁剤などの液体剤形にすることができる。同様に、開示された化合物は、すべて、薬学技術分野の当業者に周知の形態を使用して、静脈内（ボラスおよび注入の両方）、腹腔内、皮下、または筋肉内の形態で投与することもできる。

【0101】

[0105]例示的医薬組成物は、本発明の化合物と、薬学的に許容される担体、例えば、a) 希釈剤、例えば、精製水、水素添加もしくは部分水素添加植物油またはその混合物などのトリグリセリド油、トウモロコシ油、オリーブ油、ヒマワリ油、ベニバナ油、EPAもしくはDHAまたはそのエステルもしくはトリグリセリドまたはその混合物などの魚油、 ω -3脂肪酸もしくはその誘導体、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、ナトリウム、サッカリン、グルコース、および／またはグリシン、b) 滑沢剤、例えば、シリカ、滑石、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、および／またはポリエチレングリコール、また錠剤用に、c) 結合剤、例えば、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、炭酸マグネシウム、グルコースもしくは β -ラクトースなどの天然の糖、トウモロコシ甘味剤、アカシア、トラガカントもしくはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ゴム、蠟、および／またはポリビニルピロリドン、所望であれば、d) 崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、メチルセルロース、ベントナイト、キサンタンガム、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡性混合物、e) 吸着剤、着色剤、着香剤、および甘味剤、f) 乳化剤または分散剤、例えば、Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、カプロイル909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、ビタミンE TGPS、または他の許容される乳化剤、および／またはg) 化合物の吸収を強化する薬剤、例えば、シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、PEG400、PEG200を含む、錠剤およびゼラチンカプセル剤である。

20

30

40

【0102】

[0106]液体、特に注射用の組成物は、例えば、溶解、分散などによって調製することができる。例えば、開示された化合物を、例えば、水、生理食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール、エタノールなどの、薬学的に許容される溶媒に溶解させ、またはそれと混合して、それによって、注射用等張液または懸濁液を形成する。アルブミン、カイロミクロン粒子または血清タンパク質などのタンパク質を使用して、開示された化合物を可溶化することができる。

【0103】

50

[0107]開示された化合物は、脂肪乳濁液または懸濁液から、プロピレングリコールなどのポリアルキレングリコールを担体として使用して調製することのできる、坐剤として製剤してもよい。

【0104】

[0108]開示された化合物は、小単層ベシクル、大単層ベシクル、多層ベシクルなどのリポソーム送達系の形で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリンアミン、またはホスファチジルコリンを含有する様々なリン脂質から形成することができる。一部の実施形態では、米国特許第5,262,564号に記載されているように、脂質成分の皮膜を薬物の水溶液で水和させて、薬物をカプセル封入する脂質層を形成する。

10

【0105】

[0109]開示された化合物は、開示された化合物が連結される個々の担体としてモノクローナル抗体を使用することにより送達してもよい。開示された化合物は、目標設定可能な薬物担体としての可溶性ポリマーと連結することもできる。そのようなポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアspanアミドフェノール (polyhydroxyethylaspanamidophenol)、またはパルミトイル残基で置換されているポリエチレンオキシドポリリシンを挙げることができる。さらに、開示された化合物は、薬物の制御放出を実現する際に有用な部類の生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリεカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーに連結することもできる。一実施形態では、開示された化合物は、ポリマー、例えば、ポリカルボン酸ポリマー、またはポリアクリレートに共有結合してはいない。

20

【0106】

[0110]非経口 (parental) 注射剤投与は、一般に、皮下、筋肉内、または静脈内注射および注入に使用される。注射剤は、液体の溶液もしくは懸濁液、または注射前に液体に溶解させるのに適する固体形態のいずれかとして、従来の形で調製することができる。

【0107】

[0111]組成物は、それぞれ、従来の混合、造粒、またはコーティング法に従って調製することができ、本医薬組成物は、重量または体積で、約0.1%~約99%、約5%~約90%、または約1%~約20%の開示された化合物を含有する場合がある。

30

【0108】

[0112]開示された化合物を利用する投与計画は、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別、および医学的状態、治療する状態の重症度、投与経路、患者の腎機能または肝機能、ならびに用いる特定の開示された化合物などの、様々な要素に従って選択される。当技術分野の通常の技術の医師または獣医師なら、状態の進行を予防し、それに対抗し、または阻止するのに必要となる薬物の有効量を容易に決定し、処方することができる。

【0109】

[0113]開示された化合物の有効投与量は、示された効果を求めて使用するとき、状態の治療に必要とされる開示された化合物約0.5mg~約5000mgの範囲である。in vivoまたはin vitroで使用する組成物は、約0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500、もしくは5000mgの開示された化合物を含有してもよいし、または挙げられた用量のある量から別の量までの範囲で含有してもよい。一実施形態では、組成物は、分割線を入れることのできる錠剤の形態である。

40

【実施例】

【0110】

[0114]以下の実施例および合成スキームによって本開示をさらに例示するが、実施例お

50

よび合成スキームは、本開示の範囲または意図を本明細書に記載の特定の手順に限定するものとは解釈されない。実施例は、ある実施形態を例示するために提供されること、および開示の範囲は、それによって限定されるものではないことを理解されたい。さらに、本開示の意図および／または添付の特許請求の範囲から逸脱することなく、当業者がそれに着想しうる他の種々の実施形態、変更形態、およびその同等形態を行使してもよいことも理解されたい。

【0111】

[0115]多くの実施例および中間体では、示された分子中に対称面が存在し、その結果アキラなメソ化合物が生じる。しかし、記載されている基の間には相対立体化学が存在する。例えば、2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノンは、絶対立体配置の呼称で示されるコア構造を有する。この命名法を使用して、ベンジル基の相対配置が橋頭水素に対して述べられる。この例では、ベンジル置換基は、描画される二環系のより大きいピロリジン環に対してexoである。複数の立体異性体が存在しうるとき、すべてが本発明の範囲内に含まれると理解される。どの置換基も立体中心を含有する場合では、化合物は、キラルになり、これらの実施例のラセミ混合物の合成を示すのに、識別子「rac」を使用する。単一の鏡像異性体は、この混合物から分離することができ、本発明の範囲内に含まれると理解される。

【0112】

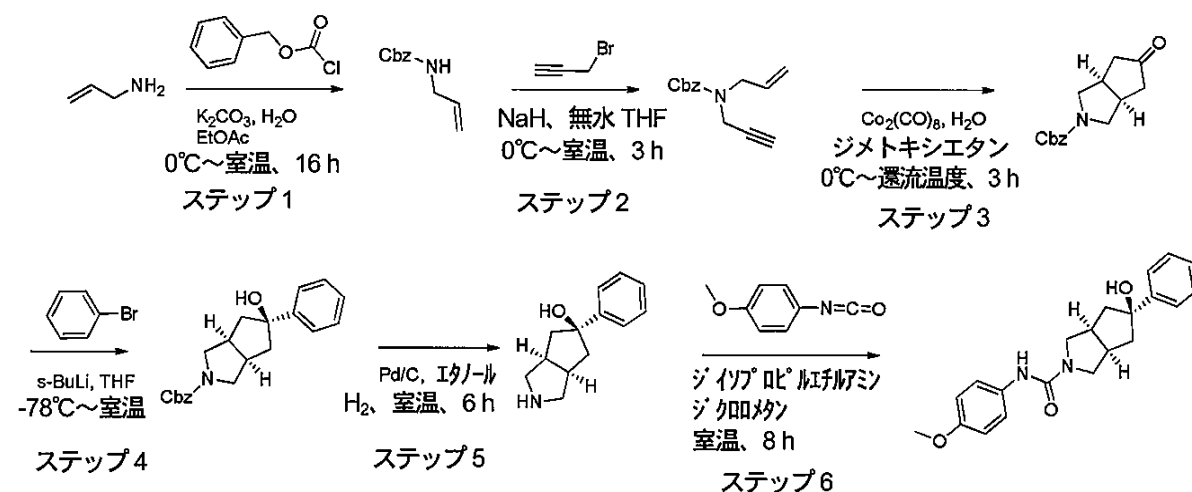
実施例 1

5-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミドの調製：

【0113】

【化15】

スキーム 1

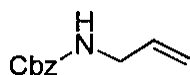


【0114】

ステップ1：ベンジルアリルカルバメートの調製

【0115】

【化16】



【0116】

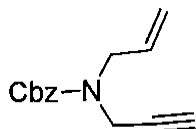
[0116]酢酸エチル (600 mL) および水 (600 mL) 中の K_2CO_3 (121 g、2.0 当量、876.4 mmol) の攪拌した懸濁液に、室温でプロパー-2-エン-1-アミン (20.0 g、350.5 mmol) を添加した。反応混合物を 0°C に冷却した。

上記反応混合物に、0℃でカルボノクロリド酸ベンジル（71.76 g、420.6 mmol）を滴下添加した。反応混合物を室温に冷まし、16時間撹拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、有機層を炭酸水素ナトリウム溶液（200 mL×2）、水（200 mL×2）、ブライン（100 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10%の酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、表題化合物のベンジルアリルカルバメート（65 g、収率97%）を無色の液体として得た。（M+H）計算値：192.09、（M+1）実測値：192.2

ステップ2：ベンジルアリル（プロパー2-イン-1-イル）カルバメートの調製

【0117】

【化17】



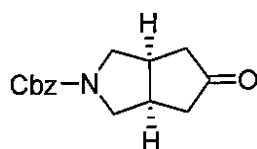
【0118】

[0117]無水テトラヒドロフラン（800 mL）中の水素化ナトリウム（95%）（19.57 g、815.8 mmol）の撹拌した懸濁液に、0℃でベンジルアリルカルバメート（78 g、177.0 mmol）をゆっくりと添加し、反応混合物を室温に温め、30分間撹拌した。30分後、反応混合物を0℃に冷却し、反応混合物に臭化プロパルギル溶液（トルエン中80重量%）（159 mL、0.62 mmol）をゆっくりと添加し、室温に温め、3時間撹拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、反応混合物を冷水で失活させ、酢酸エチル（500 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を水（200 mL×2）、ブライン（200 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（8%の酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、表題化合物のベンジルアリル（プロパー2-イン-1-イル）カルバメート（74 g、収率79%）を黄色の液体として得た。（M+H）計算値：230.11、（M+1）実測値：230.2

ステップ3：ベンジル5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートの調製

【0119】

【化18】



【0120】

[0118]水とジメトキシエタンの混合物（65 mL：400 mL）中のベンジルアリル（プロパー2-イン-1-イル）カルバメート（40 g、174.4 mmol）の撹拌した溶液に、0℃でジコバルトオクタカルボニル〔ヘキサンで湿らせたもの（ヘキサン1～10%）、≥90%（Co）〕（72 g、191.9 mmol）を添加した。反応混合物をゆっくりと室温に温め、100℃に加熱し、3時間撹拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（50%の酢酸エチル（ethyl acetate）／ヘキサン）によって精製して、表題化合物のベンジル5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート（33 g、収率73%）を褐色の固体として得た。（M+H）計算値：260.12、（M+H）実測値：260.2。

ステップ4：ベンジル5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートの調製

【0121】

10

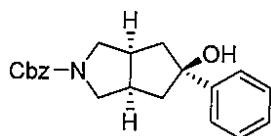
20

30

40

50

【化 1 9】



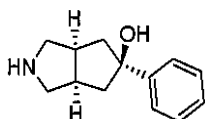
【0 1 2 2】

[0119]無水テトラヒドロフラン（120 mL）中のブロモベンゼン（6.0 g、38.21 mmol）の攪拌した溶液に、 N_2 下にて -78°C でsec-BuLi（ヘキサン中1.3 M）（43.5 mL、57.32 mmol）をゆっくりと添加した。反応混合物を -78°C で15分間攪拌し、次いで -40°C に温め、30分間攪拌した。反応混合物を -78°C に冷却し、ベンジル5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-カルボキシレート（6.9 g、26.75 mmol）の無水テトラヒドロフラン溶液を -78°C で滴下添加し、 -78°C で1時間攪拌し、2時間で徐々に室温に温めた。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、塩化アンモニウムの飽和溶液（100 mL）で失活させ、混合物を酢酸エチル（250 mL $\times$ 3）で抽出した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（35%の酢酸エチル（ethyl acetate）／ヘキサン）によって精製して、表題化合物のベンジル5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-カルボキシレート（2.95 g、収率33%）を淡黄色の固体として得た。（M+H）計算値：338.17、〔（M+H）-H₂O〕実測値：320.2。

ステップ5：5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール調製

【0 1 2 3】

【化 2 0】



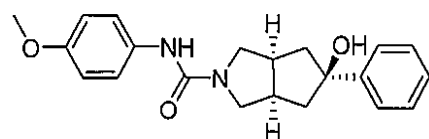
【0 1 2 4】

[0120]エタノール（100 mL）中のベンジル5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-カルボキシレート（7.2 g、0.02 mmol）の攪拌した溶液に、 N_2 雰囲気下で10% Pd/C（1.4 g）を添加した。反応物を風船での水素化にかけ、6時間攪拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、反応混合物をセライトベッドで濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、表題化合物の5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール（4.0 g（粗重量）、収率97%）を淡黄色の液体として得た。（M+H）計算値：204.13、（M+H）実測値：204.0。

ステップ6：5-ヒドロキシ-N-（4-メトキシフェニル）-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-カルボキサミドの調製

【0 1 2 5】

【化 2 1】



【0 1 2 6】

[0121]ジクロロメタン（5 mL）中の5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール（0.05 g、0.25 mmol）の攪拌した溶液に、 0°C でジイソプロピルエチルアミン（0.08 mL、0.49 mmol）および1-イソシアナト-4-メトキシベンゼン（0.04 g、0.27 mmol）を添加し、反応混合物を室温に温め、8時間攪拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、反応混合物を

飽和炭酸水素ナトリウム溶液（10 mL）で失活させ、ジクロロメタン（25 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を水（10 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（3%のメタノール／ジクロロメタン）によって精製して、表題化合物の5-ヒドロキシ-N-（4-メトキシフェニル）-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-カルボキサミド（0.056 g、収率69%）を白色の固体として得た。（M+H）計算値：353.18、（M+H）実測値：353.4。

【0127】

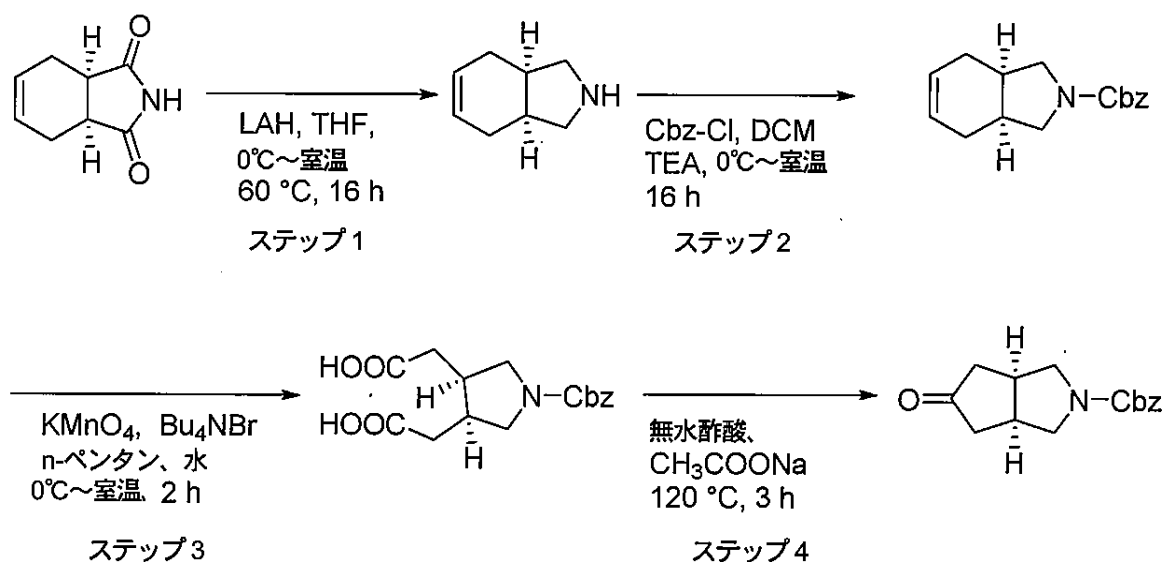
実施例 2

（3aR, 6aS）-ベンジル5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-カルボキシレート（10

【0128】

【化22】

スキーム2

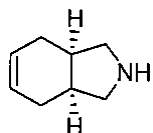


【0129】

ステップ1: 2, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-イソインドールの調製

【0130】

【化23】



【0131】

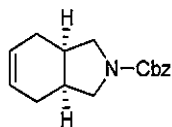
水素化リチウムアルミニウム（197 g、5.19 mol）粉末を0°Cでテトラヒドロフラン（6500 mL）に添加し、30分間攪拌した。次いで、上記懸濁液に、3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-1, 3（2H）-ジオン（314 g、2.077 mol）のテトラヒドロフラン（700 mL）溶液を2時間かけてゆっくりと滴下添加した。次いで、反応塊を室温に温め、60°Cで16時間攪拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、反応塊を0°Cに冷却し、水（200 mL）で失活させた後、15%水酸化カリウム水溶液を添加した。得られる懸濁液をセライトで濾過し、そのベッドをジクロロメタン（2000 mL）で十分に洗浄した。合わせた濾液を真空下で濃縮して、表題化合物の2, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-イソインドール（270 g、粗重量）を褐色がかった液体として得、これをそれ以上精製せず

に次のステップに使用した。M+H計算値：124.10、M+H実測値：124.12。

ステップ2：ベンジル1, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボキシレートの調製

【0132】

【化24】



10

【0133】

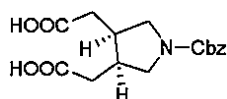
[0122]無水ジクロロメタン（5.5リットル）中の2, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-イソインドール（270g、2.19mol）の0℃で攪拌した溶液に、不活性雰囲気下でトリエチルアミン（607mL、4.35mol）およびクロロギ酸ベンジル（311.6mL、2.19mol）を添加した。反応塊を室温に温め、16時間攪拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、反応塊をジクロロメタン（2000mL）で希釈した後、水（5000mL）を添加した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて粗生成物を得、これを、100~200メッシュのシリカゲルおよび溶離液として5%の酢酸エチル/ヘキサンを使用するラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物のベンジル1, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボキシレート（303g、53.7%）を褐色がかった液体として得た。M+H計算値：258.14、M+H実測値：258.18。

20

ステップ3：2, 2'-(1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピロリジン-3, 4-ジイル)二酢酸の調製：

【0134】

【化25】



30

【0135】

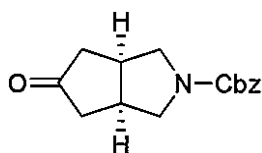
[0123]ペンタン（1200mL）中のベンジル1, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボキシレート（303g、1.177mol）の攪拌した溶液に、0℃で、過マンガン酸カリウム（558g、3.53mol）および臭化テトラブチルアンモニウム（56.9g、0.177mol）の水（7500mL）溶液を添加し、反応混合物を室温に温めた。得られる懸濁液を室温で2時間攪拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、反応塊をセライトベッドで濾過し、ベッドを水（4000mL）で洗浄した。合わせた濾液を酢酸エチル（2000mL）で洗浄し、有機層を分離した。水層を1M塩酸溶液でpH=1に酸性化し、酢酸エチル（1000mL×3）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発させて、粗製表題化合物の2, 2'-(1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピロリジン-3, 4-ジイル)二酢酸（313g、粗重量）を黄色がかった半固体として得、これをそれ以上精製せずに次のステップに使用した。M+H計算値：322.33、M+H実測値：322.20。

40

ステップ4：ベンジル（3aR, 6aS）-5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-カルボキシレートの調製

【0136】

【化 2 6】



【0 1 3 7】

[0124] 無水酢酸 (1700 mL) 中の 2, 2' - (1 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) ピロリジン - 3, 4 - ジイル) 二酢酸 (313 g、0.975 mol) の攪拌した溶液に、不活性雰囲気下で酢酸ナトリウム (79.9 g、0.975 mol) を添加し、得られる懸濁液を 120 °C で 3 時間攪拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、反応塊を室温に冷却し、濾過し、酢酸エチル (1000 mL) で洗浄した。合わせた濾液を真空中で蒸発させて粗生成物を得、これを、100 ~ 200 メッシュのシリカゲルおよび溶離液として 30 % の酢酸エチル / ヘキサンを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物のベンジル (3aR, 6aS) - 5 - オキソヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボキシレート (180 g、収率 71.2 %) を白色の固体として得た。M+H 計算値: 260.12、M+H 実測値: 260.30。

10

【0 1 3 8】

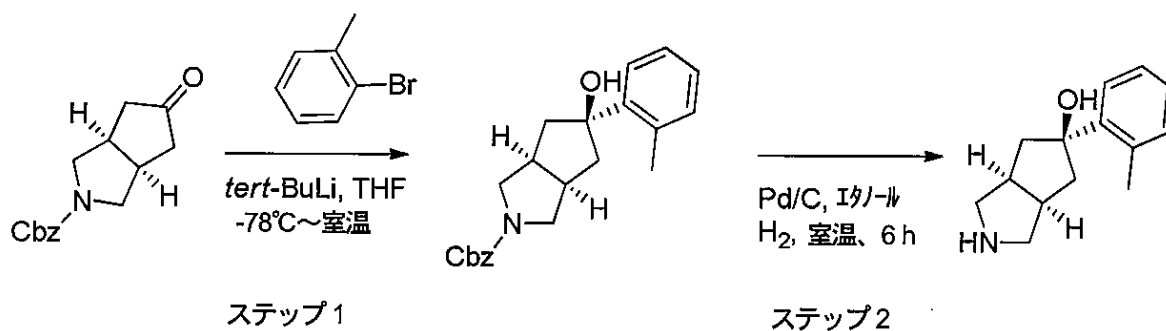
実施例 3

5 - (オートリル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オールの調製

20

【0 1 3 9】

【化 2 7】

スキーム 3

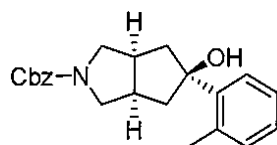
30

【0 1 4 0】

ステップ 1: ベンジル 5 - ヒドロキシ - 5 - (オートリル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボキシレートの調製

【0 1 4 1】

【化 2 8】



40

【0 1 4 2】

[0125] 無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中の 1 - ブロモ - 2 - メチルベンゼン (6.0 g、35.08 mmol) の攪拌した溶液に、N₂ 下にて -78 °C で *tert*-BuLi (ヘキサン中 1.2 M、32 mL、47.36 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物を -78 °C で 15 分間攪拌し、次いで -40 °C に温め、30 分間攪拌した。反応混合物を -78 °C に冷却し、-78 °C で、ベンジル 5 - オキソヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボキシレート (6.3 g、24.55 mmol) の

50

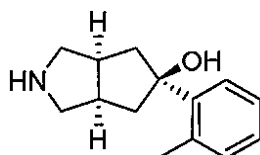
無水テトラヒドロフラン溶液を滴下添加し、 -78°C で1時間攪拌し、2時間で徐々に室温に温めた。反応が完了した(TLCによってモニターした)後、反応混合物を塩化アンモニウムの飽和溶液(100 mL)で失活させ、混合物を酢酸エチル(250 mL $\times$ 2)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(35%の酢酸エチル(ethyl acetate)/ヘキサン)によって精製して、表題化合物のベンジル5-ヒドロキシ-5-(*o*-トリル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(4.2 g、収率49%)を無色の半固体として得た。(M+H)計算値: 352.18、[(M+H)-H₂O]実測値: 334.2。

ステップ2: 5-(*o*-トリル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール

10

【0143】

【化29】



【0144】

[0126]エタノール(100 mL)中のベンジル5-ヒドロキシ-5-(*o*-トリル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(7.5 g、21.10 mmol)の攪拌した溶液に、N₂雰囲気下で10% Pd/C(1.4 g)を添加した。反応物を風船での水素化にかけ、6時間攪拌した。反応が完了した(TLCによってモニターした)後、混合物をセライトベッドで濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、表題化合物の5-(*o*-トリル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール(4.0 g(粗重量)、収率85%)を淡黄色の液体として得た。(M+H)計算値: 218.15、(M+H)実測値: 218.2。

20

【0145】

実施例4

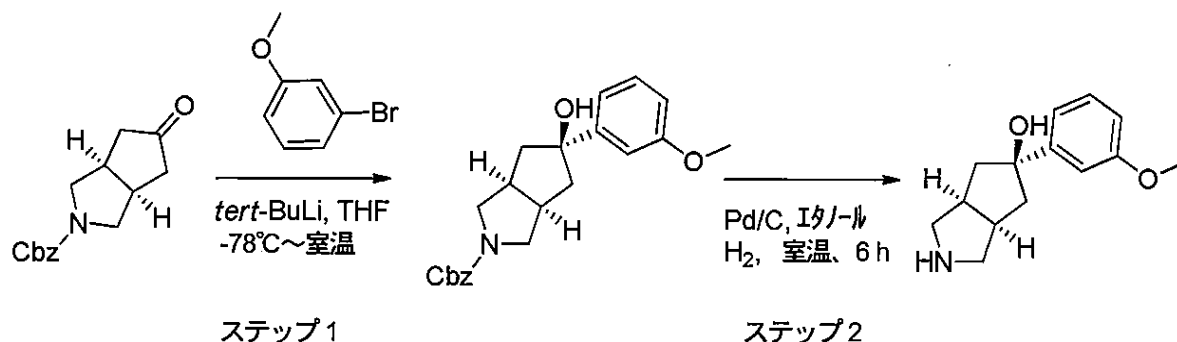
5-(3-メトキシフェニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オールの調製

30

【0146】

【化30】

スキーム4



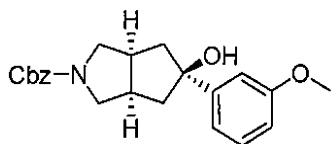
40

【0147】

ステップ1: ベンジル5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートの調製

【0148】

【化 3 1】



【0 1 4 9】

[0127]無水テトラヒドロフラン（100 mL）中の1-ブromo-3-メトキシベンゼン（10.0 g、53.46 mmol）の攪拌した溶液に、N₂下にて-78℃でtert-BuLi（ヘキサン中1.5 M、50 mL、74.80 mmol）をゆっくりと添加した。反応混合物を-78℃で15分間攪拌し、次いで-40℃に温め、30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却し、ベンジル5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-カルボキシレート（10.39 g、40.10 mmol）の無水テトラヒドロフラン溶液を-78℃で滴下添加し、-78℃で1時間攪拌し、2時間で徐々に室温に温めた。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、混合物を塩化アンモニウムの飽和溶液（150 mL）で失活させ、混合物を酢酸エチル（250 mL×3）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（60%の酢酸エチル（ethyl acetate）／ヘキサン）によって精製して、表題化合物のベンジル5-ヒドロキシ-5-（3-メトキシフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-カルボキシレート（3.3 g、収率22.41%）を無色の半固体として得た。（M+H）計算値：368.18、（M+H）実測値：368.2。

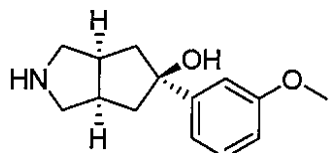
10

20

ステップ2：5-（3-メトキシフェニル）オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オールの調製

【0 1 5 0】

【化 3 2】



30

【0 1 5 1】

[0128]エタノール（50 mL）中のベンジル5-ヒドロキシ-5-（3-メトキシフェニル）ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-カルボキシレート（3.3 g、367.43 mmol）の攪拌した溶液に、N₂雰囲気下で10% Pd/C（0.7 g）を添加した。反応物を風船での水素化にかけ、16時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物をセライトベッドで濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、表題化合物の5-（3-メトキシフェニル）オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール（2.0 g、粗重量）を白色の固体として得た。（M+H）計算値：234.14、（M+H）実測値：234.0。

【0 1 5 2】

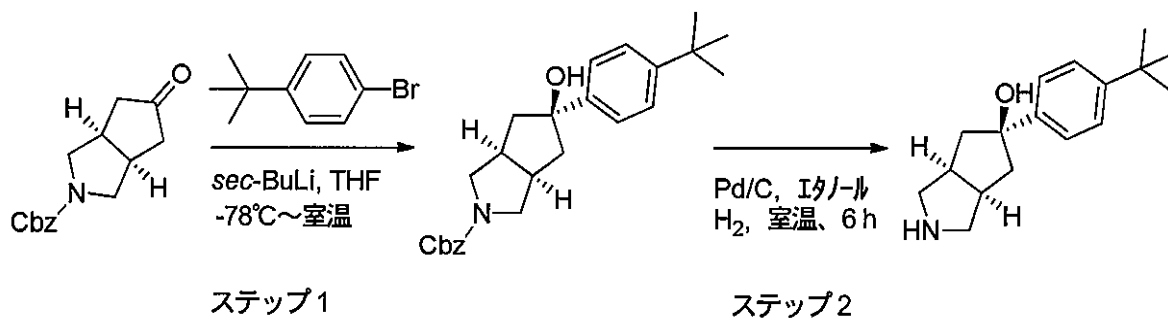
実施例 5

5-（4-（tert-ブチル）フェニル）オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オールの調製

【0 1 5 3】

40

【化 3 3】

スキーム 5

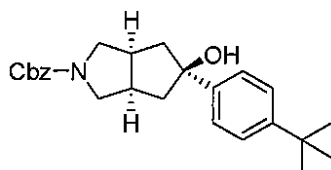
10

【0154】

ステップ1：ベンジル5-（4-（tert-ブチル）フェニル）-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-カルボキシレートの調製

【0155】

【化 3 4】



20

【0156】

[0129]無水テトラヒドロフラン（100 mL）中の1-ブromo-4-（tert-ブチル）ベンゼン（10.0 g、46.92 mmol）の攪拌した溶液に、N₂ 雰囲気下にて-78℃でsec-BuLi（ヘキサン中1.2 M、47 mL、56.3 mmol）をゆっくりと添加した。反応混合物を-78℃で15分間攪拌し、次いで-40℃に温め、30分間攪拌した。反応混合物を再び-78℃に冷却し、-78℃で、ベンジル5-オキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-カルボキシレート（12.15 g、46.92 mmol）の無水テトラヒドロフラン溶液を滴下添加し、-78℃で1時間攪拌し、2時間で徐々に室温に温めた。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、反応混合物を塩化アンモニウムの飽和溶液（150 mL）で失活させ、酢酸エチル（250 mL×3）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（35%の酢酸エチル（ethyl acetate）／ヘキサン）によって精製して、表題化合物のベンジル5-（4-（tert-ブチル）フェニル）-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-カルボキシレート（5.05 g、収率27%）をオフホワイト色の固体として得た。（M+H）計算値：394.23、[(M+H)-H₂O]実測値：376.3。

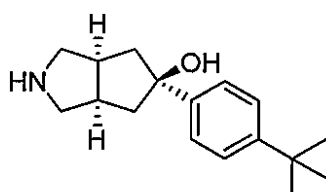
30

ステップ2：5-（4-（tert-ブチル）フェニル）オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オールの調製

40

【0157】

【化 3 5】



【0158】

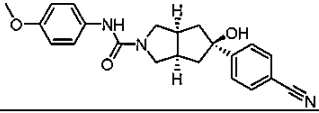
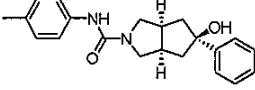
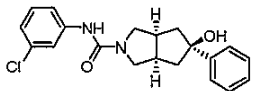
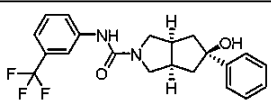
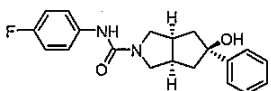
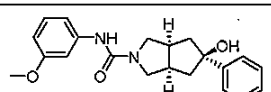
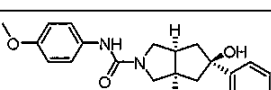
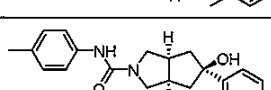
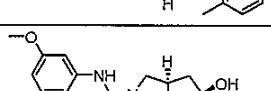
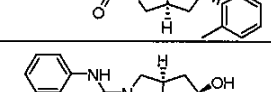
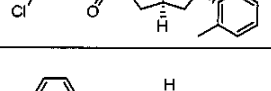
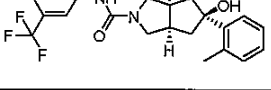
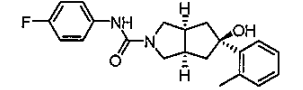
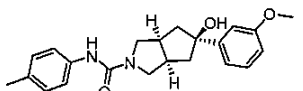
50

[0130]エタノール（500 mL）中のベンジル5-（4-（tert-ブチル）フェニル）-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-カルボキシレート（5.05 g、12.8 mmol）の攪拌した溶液に、N₂雰囲気下で10% Pd/C（1.0 g）を添加した。反応物を風船での水素化にかけ、6時間攪拌した。反応が完了した後、混合物をセライトベッドで濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、表題化合物の5-（4-（tert-ブチル）フェニル）オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール（3.2 g（粗重量）、収率97%）をオフホワイト色の固体として得た。（M+H）計算値：260.19、（M+H）実測値：260.3。

【0159】

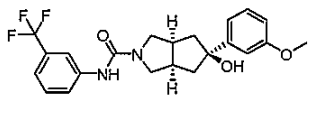
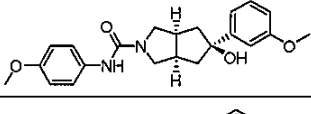
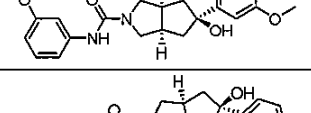
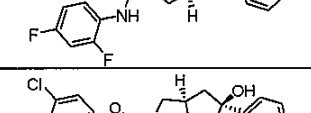
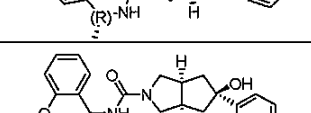
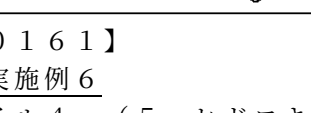
【表 1 - 1】

表 1: 以下の化合物は、上述の方法によって調製した。

構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	5-(4-シアノフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	378.17	378.2
	5-ヒドロキシ-N-(4-メチルフェニル)-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	337.18	337.4
	N-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	357.13	357.3
	5-ヒドロキシ-5-フェニル-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	389.16 (M-H)	389.2 (M-H)
	N-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	341.16	341.2
	5-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	353.18	353.2
	5-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	367.19	367.2
	5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-N-(4-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	351.20	351.3
	5-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	367.19	367.3
	N-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	369.14 (M-H)	369.2 (M-H)
	5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	403.17 (M-H)	403.4 (M-H)
	N-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	355.17	355.2
	5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-N-(4-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	367.19	367.2
	N-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	385.14 (M-H)	385.2 (M-H)

【 0 1 6 0 】

【表 1 - 2】

	5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	419.17 (M-H)	419.4 (M-H)
	5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-N-(4-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	383.19	383.2
	5-ヒドロキシ-N,5-ビス(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	381.19 (M-H)	381.3 (M-H)
	N-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	359.15	359.2
	N-[(1R)-1-(4-クロロフェニル)エチル]-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	385.16	385.2
	5-ヒドロキシ-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	367.19	367.3

10

20

【0161】

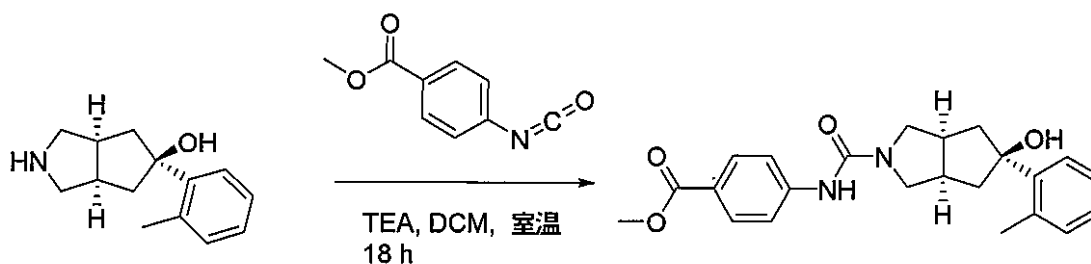
実施例 6

メチル 4- (5-ヒドロキシ-5-(オトリル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド) ベンゾエートの調製

【0162】

【化 36】

スキーム 6



30

【0163】

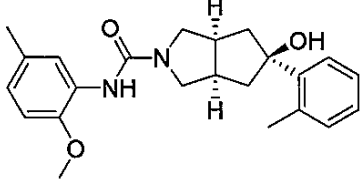
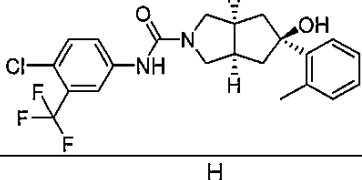
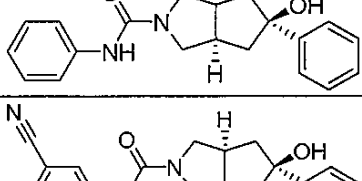
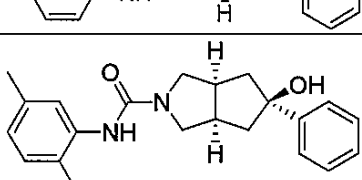
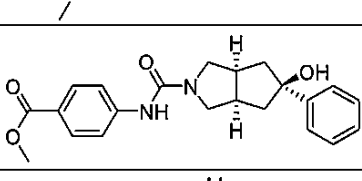
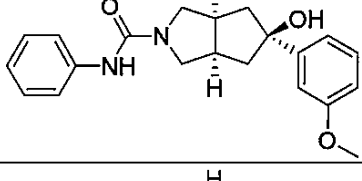
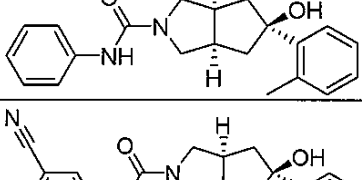
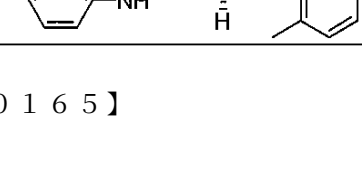
[0131] 5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール (0.040 g、0.19 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、4-イソシアナト安息香酸メチル (0.04 g、0.22 mmol) およびトリエチルアミン (0.036 mL) を添加し、得られる懸濁液を室温で 18 時間攪拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、反応混合物を水 (2 mL) で希釈し、ジクロロメタン (10 mL × 2) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗材料を得、これを分取 HPLC (カラム: XSelect CSH C-18 Prep (19 × 250 mm、5 μm)、移動相: A-5 mM の酢酸アンモニウム、B-アセトニトリル、流れモード: 勾配、流量: 1.5 mL/分、勾配 T/%B: 0/30, 0.5/30, 1.5/90, 2.1/90, 2.1.5/30, 2.6/30) によって精製した。

40

【0164】

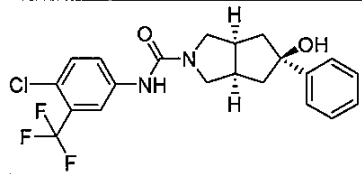
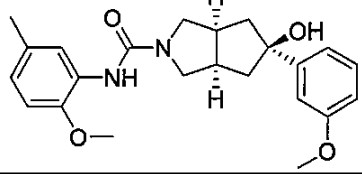
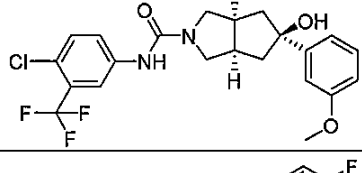
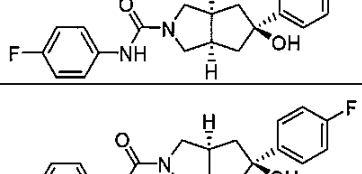
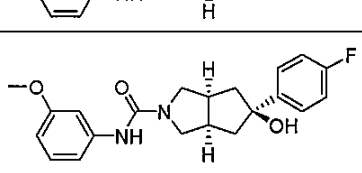
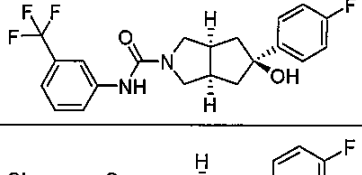
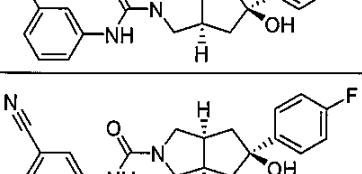
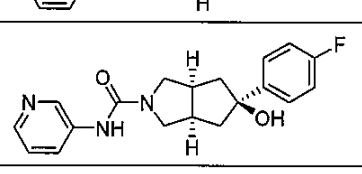
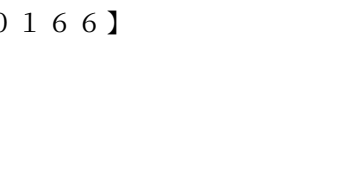
【表 2 - 1】

表 2: 以下の化合物は、上述の方法によって調製した

構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	5-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	381.21	381.37
	N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	437.13 (M-H)	437.31 (M-H)
	5-ヒドロキシ-N,5-ジフェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	321.17 (M-H)	321.33 (M-H)
	N-(3-シアノフェニル)-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	346.16 (M-H)	346.32 (M-H)
	5-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	367.19	367.34
	メチル 4-[(5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル)カルボニル]アミノ]ベンゾエート	379.17 (M-H)	379.38 (M-H)
	5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-N-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	353.18 (M-H)	351.32 (M-H)
	5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-N-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	337.18 (M-H)	335.33 (M-H)
	N-(3-シアノフェニル)-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	360.18 (M-H)	360.33 (M-H)

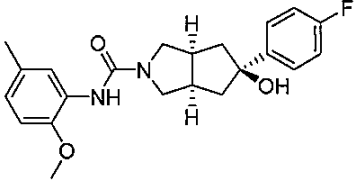
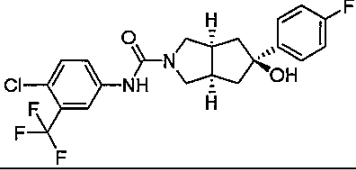
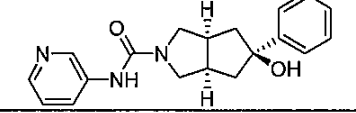
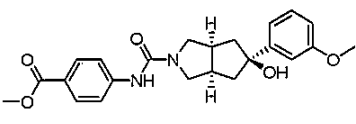
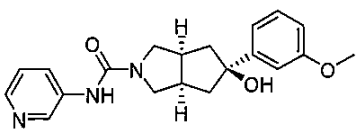
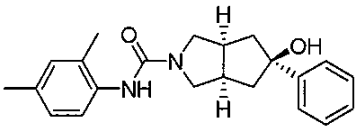
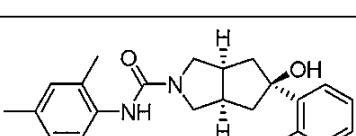
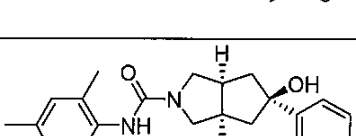
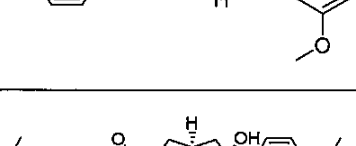
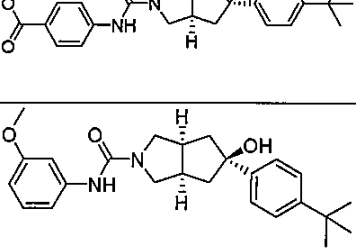
【 0 1 6 5 】

【表 2 - 2】

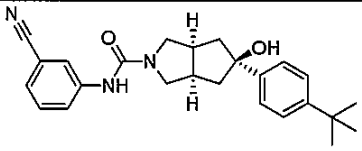
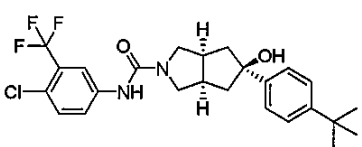
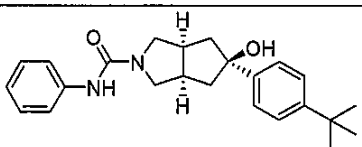
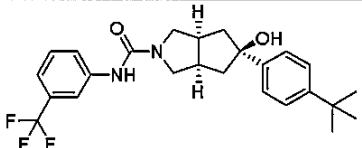
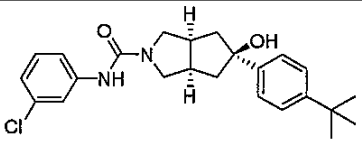
	N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	423.12	423.28
	5-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	397.20	397.44
	N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	453.13 (M-H)	453.33 (M-H)
	N,5-ビス(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	357.15 (M-H)	357.34 (M-H)
	5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(4-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	353.17 (M-H)	353.37 (M-H)
	5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	371.17	371.37
	5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	407.15 (M-H)	407.37 (M-H)
	N-(3-クロロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	373.12 (M-H)	373.33 (M-H)
	N-(3-シアノフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	334.15 (M-H)	364.37 (M-H)
	5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(ピリジン-3-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	342.15	342.33

【 0 1 6 6 】

【表 2 - 3】

	5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	383.18 (M-H)	383.37 (M-H)
	N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	441.11 (M-H)	441.33 (M-H)
	5-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(ピリジン-3-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	324.16	324.35
	メチル 4-({5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾエート	411.18	411.35
	5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-N-(ピリジン-3-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	354.17	354.37
	N-(2,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	351.2	351.38
	N-(2,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	365.22	365.41
	N-(2,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	381.21	381.41
	メチル 4-({5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾエート	435.24 (M-H)	435.5 (M-H)
	5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	409.24	409.47

【表 2 - 4】

	5-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(3-シアノフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	402.23 (M-H)	402.5 (M-H)
	5-(4-tert-ブチルフェニル)-N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	479.18 (M-H)	479.47 (M-H)
	5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-N-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	379.23	379.47
	5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	445.22 (M-H)	445.47 (M-H)
	5-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	411.19 (M-H)	411.24 (M-H)

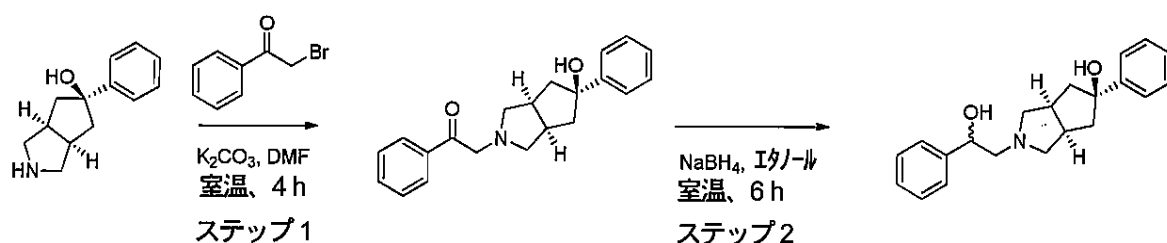
【0168】

実施例 7

rac-2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オールの調製

【0169】

【化37】

スキーム 7

【0170】

ステップ1: 2-(5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-フェニルエタノン

【0171】

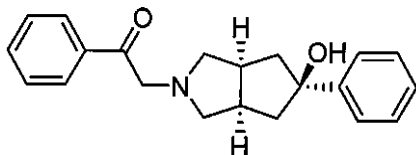
10

20

30

40

【化 3 8】



【0172】

[0132]ジメチルホルムアミド（5 mL）中の5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール（0.1 g、0.46 mmol）の攪拌した溶液に、室温で炭酸カリウム（0.13 g、0.98 mmol）および2-ブロモ-1-フェニルエタノン（0.1 g、0.54 mmol）を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、反応混合物を冷水（15 mL）で希釈し、酢酸エチル（ethyl acetate）（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を冷水（25 mL×2）、ブライン（25 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30%の酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、表題化合物の2-（5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-イル）-1-フェニルエタノン（0.11 g、収率73%）を白色の固体として得た。（M+H）計算値：322.17、（M+H）実測値：322.2。

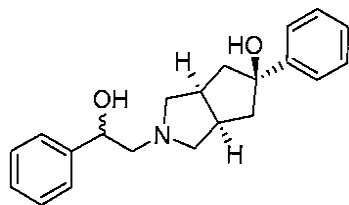
10

ステップ2：rac-2-（2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル）-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オールの調製

20

【0173】

【化 3 9】



【0174】

[0133]エタノール（15 mL）中の2-（5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-イル）-1-フェニルエタノン（0.05 g、0.16 mmol）の攪拌した溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム（0.059 g、1.55 mmol）を添加し、6時間攪拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、減圧下で溶媒を除去した。残渣を水（10 mL）で希釈し、酢酸エチル（25 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を水（10 mL×2）、ブライン（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（3%のメタノール／ジクロロメタン）によって精製して、表題化合物の2-（2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル）-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール（0.02 g、収率40%）をオフホワイト色の固体として得た。（M+H）計算値：324.19、（M+H）実測値：324.4。

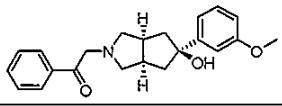
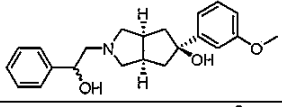
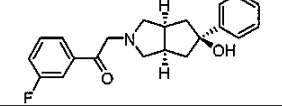
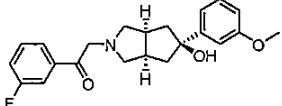
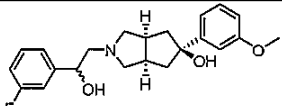
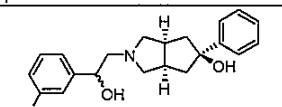
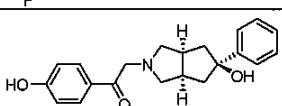
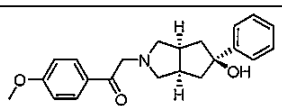
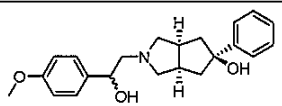
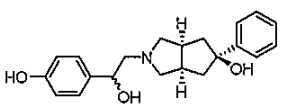
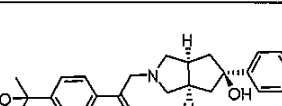
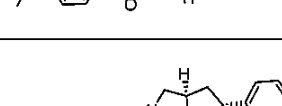
30

40

【0175】

【表 3】

表 3: 以下の化合物は、上述の方法によって調製した。

構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	2-[5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-フェニルエタン-1-オン	352.18	352.3
	<i>rac</i> -2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	354.20	354.4
	1-(3-フルオロフェニル)-2-[5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]エタン-1-オン	340.16	340.2
	1-(3-フルオロフェニル)-2-[5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]エタン-1-オン	370.17	370.2
	<i>rac</i> -2-[2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	372.19	372.2
	<i>rac</i> -2-[2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	342.18	342.4
	2-[5-(3-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	338.17	338.3
	2-[5-(3-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)エタン-1-オン	352.18	352.2
	<i>rac</i> -2-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	354.20	354.2
	<i>rac</i> -2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	340.18	340.2
	2-[5-(3-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エタノン	380.49	380.5
	<i>rac</i> -2-(2-ヒドロキシ-2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチル)-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	382.50	382.5

【0176】

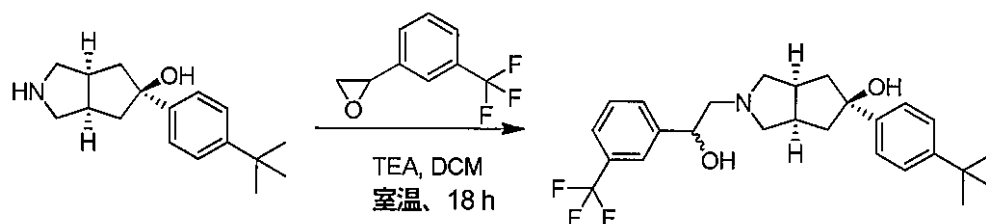
実施例 8

rac-5-(4-(tert-ブチル)フェニル)-2-(2-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール)の調製

【0177】

【化 4 0】

スキーム 8



【0178】

10

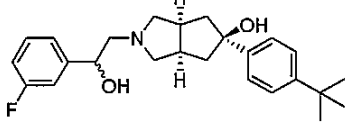
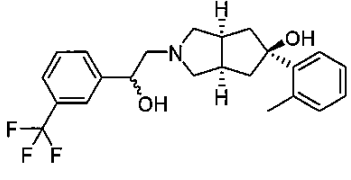
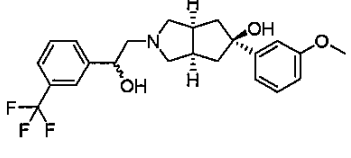
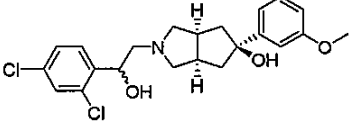
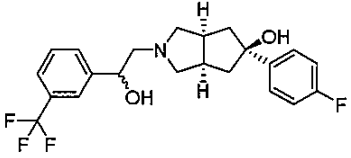
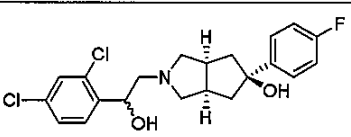
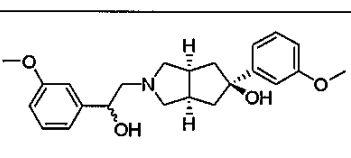
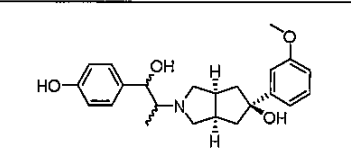
[0134] 5-(4-(tert-butyl)フェニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール (0.040 g、0.15 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、2-(2,4-ジクロロフェニル)オキシラン (0.031 g、0.17 mmol) およびトリエチルアミン (0.041 mL、0.295 mmol) を添加し、得られる溶液を室温で18時間攪拌した。反応が完了した (TLCによってモニターした) 後、反応混合物を水 (2 mL) で希釈し、ジクロロメタン (5 mL × 2) で抽出し、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、粗製-5-(4-(tert-butyl)フェニル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オールを得、これを分取HPLC (方法: カラム: XSelect CSH C-18 Prep (19 × 250 mm、5 μm)、移動相: A-5 mMの酢酸アンモニウム、B-アセトニトリル、流れモード: 勾配、流量: 15 mL/分、T/%B: 0.0/30, 0.5/30, 15.0/90, 21.0/90, 21.5/30, 26.0/30) によって精製した。

20

【0179】

【表 4】

表 5: 以下の化合物は、上述の方法によって調製した。

構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	<i>rac</i> -5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-[2-(3-フル オロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-オ クタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5- オール	398.24	398.51
	<i>rac</i> -2-{2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロ メチル)フェニル]エチル}-5-(2-メチルフ ェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピ ロール-5-オール	406.19	406.44
	<i>rac</i> -2-{2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロ メチル)フェニル]エチル}-5-(3-メトキシ フェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c] ピロール-5-オール	422.19	422.43
	<i>rac</i> -2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロ キシエチル]-5-(3-メトキシフェニル)-オ クタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5- オール	422.12	422.37
	<i>rac</i> -5-(4-フルオロフェニル)-2-{2-ヒドロ キシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニ ル]エチル}-オクタヒドロシクロペンタ [c]ピロール-5-オール	410.17	410.41
	<i>rac</i> -2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロ キシエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-オ クタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5- オール	410.10	410.3
	<i>rac</i> -2-[2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェ ニル)エチル]-5-(3-メトキシフェニル)-オ クタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オ ール	384.21	384.41
	<i>rac</i> -2-(1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェ ニル)プロパン-2-イル)-5-(3-メトキシフ ェニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピ ロール-5-オール	384.21	384.3

【0180】

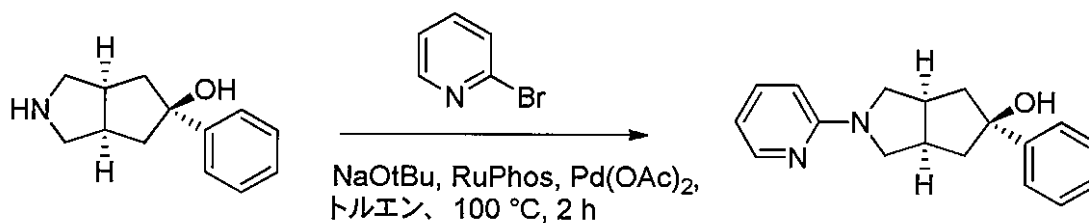
実施例 9

5-フェニル-2-(ピリジン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オールの調製

【0181】

【化 4 1】

スキーム 9



【0182】

10

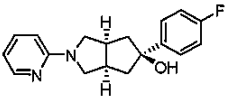
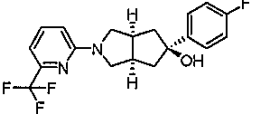
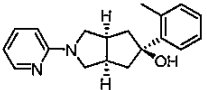
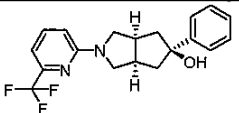
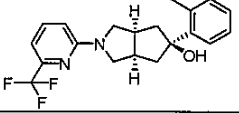
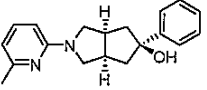
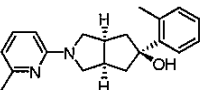
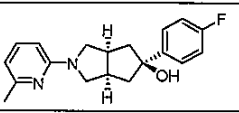
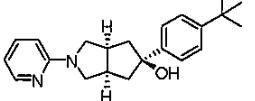
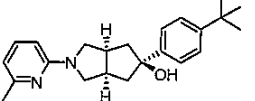
[0135] トルエン (10 ml) 中の 5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール (0.15 g、0.74 mmol) の攪拌した溶液に、2-ブロモピリジン (0.11 g、0.74 mmol) を添加した。反応混合物をアルゴンで 20 分間パージした。次いで、アルゴン雰囲気下で Pd(OAc)₂ (0.015 g、0.074 mmol) および RuPhos (0.034 g、0.074 mmol) を添加した後、ナトリウム *tert*-ブトキシドを添加した。反応混合物を 100 °C に加熱し、2 時間攪拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、反応混合物を室温に冷まし、セライトベッドで濾過し、酢酸エチルで十分に洗浄した。濾液を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させ、有機層を水 (15 mL × 2)、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4% のメタノール/ジクロロメタン) によって精製して、表題化合物の 5-フェニル-2-(ピリジン-2-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール (0.12 g、収率 92%) を白色の固体として得た。(M+H) 計算値: 281.36、(M+H) 実測値: 281.2。

20

【0183】

【表 5】

表 6: 以下の化合物は、上述の方法によって調製した

構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	5-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	299.15	299.3
	5-(4-フルオロフェニル)-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	367.14	367.2
	5-(2-メチルフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	295.17	295.2
	5-フェニル-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	349.14	349.2
	5-(2-メチルフェニル)-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	363.16	363.2
	2-(6-メチルピリジン-2-イル)-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	295.17	295.2
	5-(2-メチルフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	309.19	309.2
	5-(4-フルオロフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	313.16	313.2
	5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	337.22	337.3
	5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	351.24	351.3

【0184】

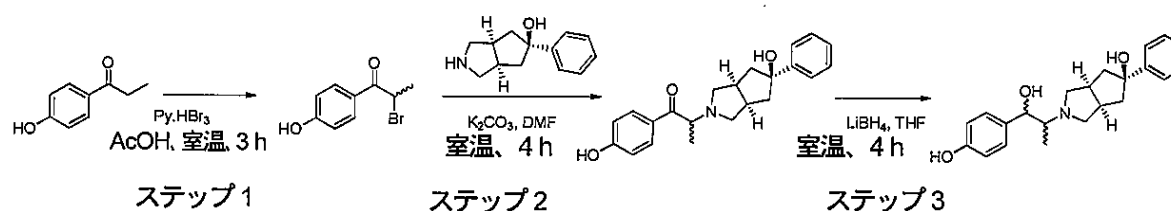
実施例 10

rac-2-(1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イル)-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オールの調製

【0185】

【化 42】

スキーム 10



【0186】

ステップ 1: 2-ブロモ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オンの調製

10

20

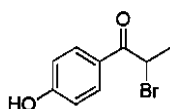
30

40

50

【0187】

【化43】



【0188】

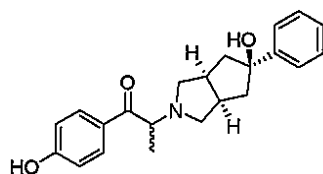
[0136] 酢酸 (2.5 mL) 中の 2-ブロモ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン (1.0 g、6.67 mmol) の攪拌した溶液に、室温で三臭化ピリジニウム (2.3 g、7.33 mmol) を添加し、3 時間攪拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、反応混合物を冷水 (100 mL) で希釈し、30 分間攪拌し、生成物を沈殿させた。固体を濾過し、水で十分に洗浄し、乾燥させて、表題化合物の 2-ブロモ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン (1.0 g、収率 66%) を白色の固体として得、精製せずに次のステップに送った。(M+H) 計算値: 228.98、(M+2H) 実測値: 231.0。

10

ステップ 2: rac-2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オンの調製

【0189】

【化44】



20

【0190】

[0137] ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール (0.15 g、0.74 mmol) の攪拌した溶液に、室温で炭酸カリウム (0.13 g、2.22 mmol) および 2-ブロモ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン (0.18 g、0.81 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、反応混合物を冷水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (ethyl acetate) (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を冷水 (15 mL × 3)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4% のメタノール/ジクロロメタン) によって精製して、表題化合物の 5-(4-(tert-ブチル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール (0.02 g、収率 7%) を白色の固体として得た。(M+H) 計算値: 352.18、(M+H) 実測値: 352.2。

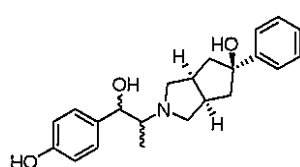
30

ステップ 3: rac-2-(1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イル)-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オールの調製

40

【0191】

【化45】



【0192】

[0138] テトラヒドロフラン (10 mL) 中の水素化ホウ素リチウム (0.043 g、1

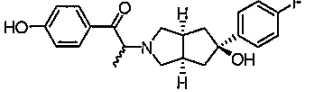
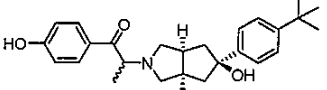
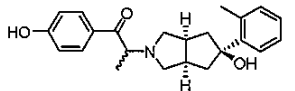
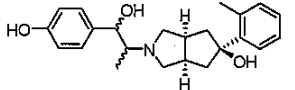
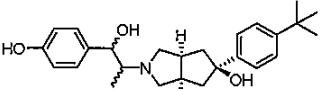
50

． 99 mmol) の混合物に、室温で 2- (5-ヒドロキシ-5-フェニルオクタヒドロペンタレン-2-イル) -1- (4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン (0.07 g、0.12 mmol) を添加し、4 時間攪拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、混合物を氷水 (15 mL) で失活させ、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を水 (15 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4% のメタノール/ジクロロメタン) によって精製して、表題化合物の 2- (1-ヒドロキシ-1- (4-ヒドロキシフェニル) プロパン-2-イル) -5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール (0.015 g、収率 21%) をオフホワイト色の固体として得た。(M+H) 計算値: 354.20、(M+H) 実測値: 354.3。

【0193】

【表 6】

表 7: 以下の化合物は、上述の方法によって調製した。

構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	<i>rac</i> -2-[5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン	370.17	370.2
	<i>rac</i> -2-[5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン	406.25 (M-H)	406.5 (M-H)
	<i>rac</i> -2-[5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン	366.20	366.3
	<i>rac</i> -2-[1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イル]-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール	368.21	368.3
	<i>rac</i> -5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-[1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール	410.26	410.3

【0194】

実施例 11

2- (3-ヒドロキシ-3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピル) -5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オールの調製

【0195】

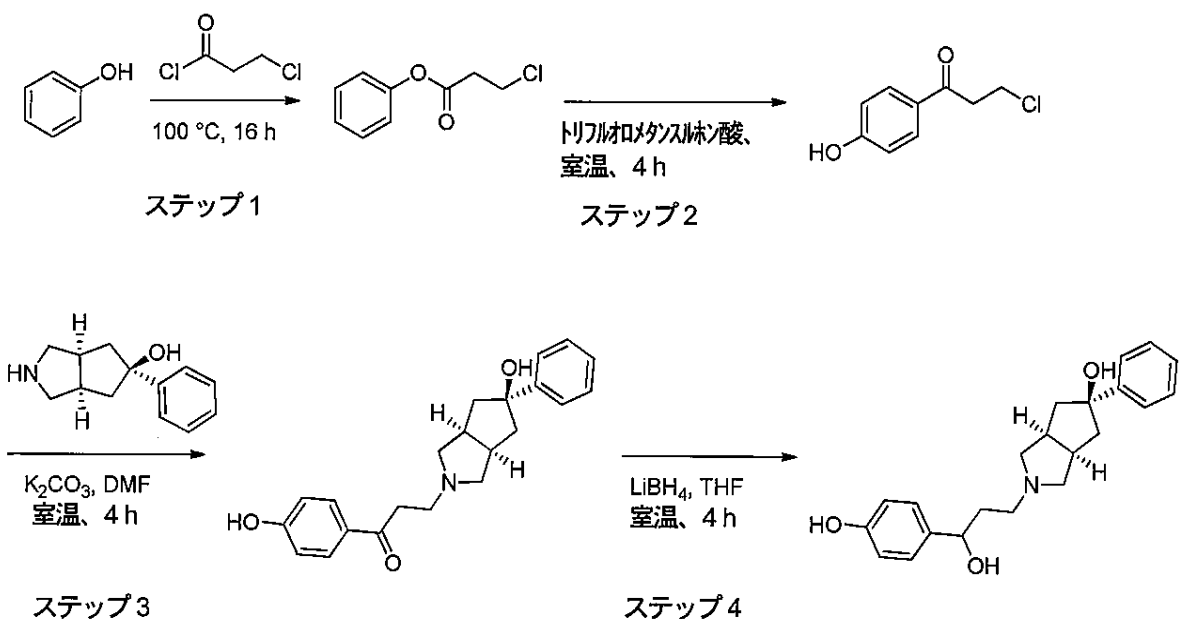
10

20

30

40

【化 4 6】

スキーム 11

10

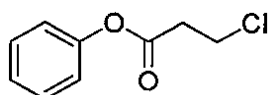
20

【0196】

ステップ 1：フェニル 3-クロロプロパノエートの調製

【0197】

【化 4 7】



【0198】

[0139] フェノール (5 g、53.1 mmol) と 3-クロロプロパノイルクロリド (8.09 g、63.7 mmol) の混合物を丸底フラスコに入れた。得られる混合物を 100 °C に加熱し、16 時間攪拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、反応混合物を室温に冷まし、氷水 (100 mL) 中に注ぎ、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を 1 M 水酸化ナトリウム溶液 (100 mL × 2)、水 (50 mL × 2)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% の酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、表題化合物のフェニル 3-クロロプロパノエート (2.5 g、収率 25%) を無色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

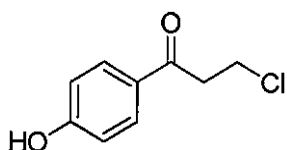
30

ステップ 2：3-クロロ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オンの調製

40

【0199】

【化 4 8】



【0200】

[0140] フェニル 3-クロロプロパノエート (1.0 g、5.41 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸 (2.4 g、27.0 mmol) の混合物を丸底フラスコに入れ、4 時間攪拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、混合物を真空下で

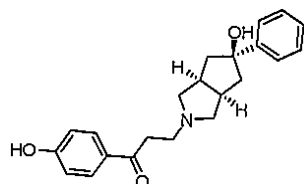
50

濃縮した。残渣を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、20%炭酸水素ナトリウム溶液（20 mL×3）、水（25 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30%の酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、表題化合物の3-クロロ-1-（4-ヒドロキシフェニル）プロパン-1-オン（0.53 g、収率53%）を白色の固体として得た。（M-H）計算値：183.03、（M-H）実測値：183.1。

ステップ3：3-（5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-イル）-1-（4-ヒドロキシフェニル）プロパン-1-オンの調製【0201】

【化49】

10



【0202】

[0141]ジメチルホルムアミド（10 mL）中の5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール（0.2 g、0.98 mmol）の攪拌した溶液に、室温で炭酸カリウム（0.34 g、2.46 mmol）および3-クロロ-1-（4-ヒドロキシフェニル）プロパン-1-オン（0.19 g、1.08 mmol）を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、反応混合物を冷水（25 mL）で希釈し、酢酸エチル（ethyl acetate）（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を冷水（15 mL×3）、ブライン（25 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（5%のメタノール／ジクロロメタン）によって精製して、表題化合物の3-（5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-イル）-1-（4-ヒドロキシフェニル）プロパン-1-オン（0.15 g、収率44%）を白色の固体として得た。（M+H）計算値：352.18、（M+H）実測値：352.3。

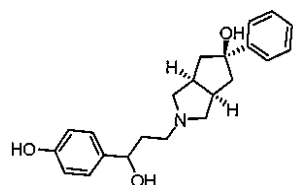
20

ステップ4：2-（3-ヒドロキシ-3-（4-ヒドロキシフェニル）プロピル）-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オールの調製

30

【0203】

【化50】



【0204】

[0142]テトラヒドロフラン（10 mL）中の水素化ホウ素リチウム（0.061 g、2.85 mmol）の攪拌したスラリーに、室温で3-（5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-イル）-1-（4-ヒドロキシフェニル）プロパン-1-オン（0.1 g、0.28 mmol）を添加し、4時間攪拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、混合物を氷水（10 mL）で失活させ、酢酸エチル（50 mL×3）で抽出し、合わせた有機層を水（10 mL×2）、ブライン（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（8%のメタノール／ジクロロメタン）によって精製して、表題化合物の2-（3-ヒドロキシ-3-（4-ヒドロキシフェニル）プロピル）-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール（0.052 g、収率74%）をオフホワイト色の固体として得た。（M+H）計算値

40

50

: 354.20、(M+H) 実測値: 354.5。

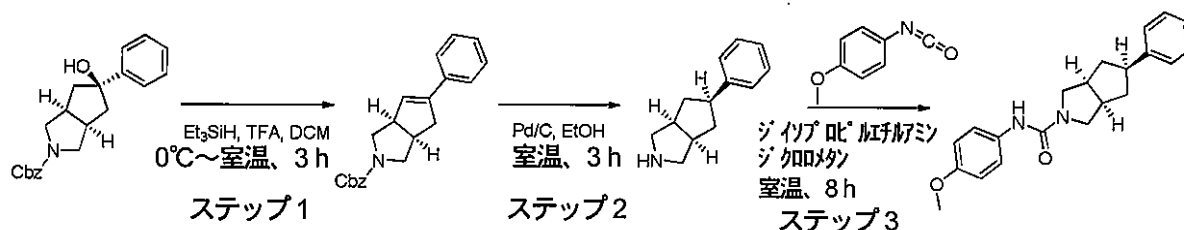
【0205】

実施例 12 2 N-(4-メトキシフェニル)-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ
[c] ピロール-2(1H)-カルボキサミドの調製

【0206】

【化51】

スキーム 12



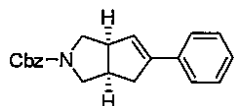
10

【0207】

ステップ1: ベンジル5-フェニル-3, 3a, 6, 6a-テトラヒドロシクロペンタ
[c] ピロール-2(1H)-カルボキシレートの調製

【0208】

【化52】



20

【0209】

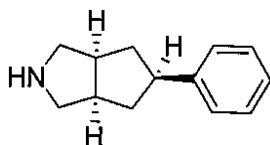
[0143] ジクロロメタン (20 mL) 中のベンジル5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサ
ヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-カルボキシレート (2.0 g、5.9
3 mmol) の攪拌した溶液に、アルゴン雰囲気下にて0℃でトリフルオロ酢酸 (2.2
6 mL、29.64 mmol) およびトリエチルシラン (5 mL、29.64 mmol)
を添加した。反応混合物を室温にし、12時間攪拌した。反応が完了した (TLCによ
ってモニターした) 後、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (250 mL)
に溶解させ、水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾
燥させ、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(15%の酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、表題化合物のベンジル5-フェニ
ル-3, 3a, 6, 6a-テトラヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-カル
ボキシレート (1.82 g、収率96%) を淡黄色の液体として得た。(M+H) 計算値
: 320.16、(M+H) 実測値: 320.2。

30

ステップ2: 5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールの調製

【0210】

【化53】



40

【0211】

[0144] エタノール (20 mL) 中のベンジル5-フェニル-3, 3a, 6, 6a-テ
トラヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-カルボキシレート (1.8 g、0.
56 mmol) の攪拌した溶液に、N₂ 雰囲気下で10% Pd/C (0.5 g) を添加し
た。反応物を風船での水素化にかけ、6時間室温で攪拌した。反応が完了した (TLCによ
ってモニターした) 後、混合物をセライトベッドで濾過し、メタノールで洗浄した。濾
液を真空下で濃縮して表題化合物の5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロー

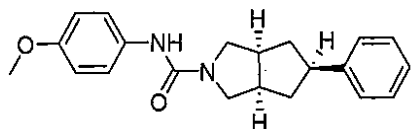
50

ル（1.0 g（粗重量）、収率95%）を無色の液体として得た。（M+H）計算値：188.14、（M+H）実測値：188.2。

ステップ3：N-（4-メトキシフェニル）-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-カルボキサミドの調製

【0212】

【化54】



10

【0213】

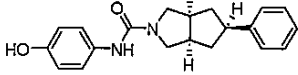
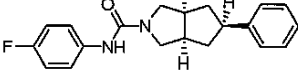
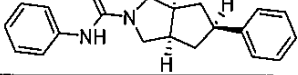
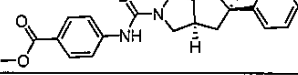
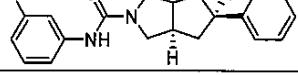
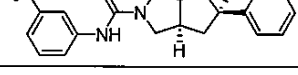
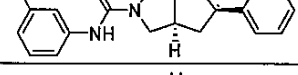
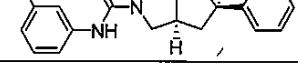
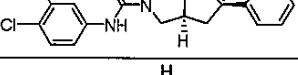
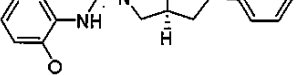
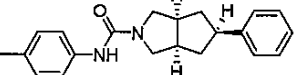
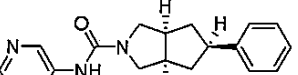
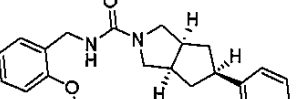
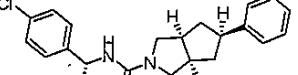
[0145]ジクロロメタン（5 mL）中の5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール（0.1 g、0.53 mmol）の攪拌した溶液に、0℃でジイソプロピル（diisopropyl）エチルアミン（0.22 mL、1.60 mmol）および1-イソシアナト-4-メトキシベンゼン（0.087 g、0.59 mmol）を添加した。反応混合物を室温に温め、8時間攪拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、反応混合物を水（20 mL）で希釈し、ジクロロメタン（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（50%の酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、カラムで精製された生成物を分取TLCによって精製し直して、表題化合物のN-（4-メトキシフェニル）-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-カルボキサミド（0.1 g、収率58%）をオフホワイト色の固体として得た。（M+H）計算値：337.18、（M+H）実測値：337.2。

20

【0214】

【表 7】

表 8: 以下の化合物は、上述の方法によって調製した。

構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	N-(4-ヒドロキシフェニル)-5-フェニル- オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール- 2-カルボキサミド	323.17	323.2
	N-(4-フルオロフェニル)-5-フェニル- オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2- カルボキサミド	325.16	325.2
	N,5-ジフェニル-オクタヒドロシクロペ ンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	307.17	307.33
	メチル 4-[(5-フェニル-オクタヒドロシ クロペンタ[c]ピロール-2-イル)カルボ ニル]アミノ]ベンゾエート	365.18	365.36
	N-(3-メトキシフェニル)-5-フェニル- オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2- カルボキサミド	337.18	337.37
	5-フェニル-N-[3-(トリフルオロメチル) フェニル]-オクタヒドロシクロペンタ [c]ピロール-2-カルボキサミド	375.16	375.33
	N-(3-クロロフェニル)-5-フェニル- オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2- カルボキサミド	341.13	341.32
	N-(3-シアノフェニル)-5-フェニル- オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2- カルボキサミド	332.17	332.33
	N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フ ェニル]-5-フェニル-オクタヒドロシク ロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	409.12	409.33
	N-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-5- フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピ ロール-2-カルボキサミド	351.20	351.38
	N-(2,4-ジメチルフェニル)-5-フェニル- オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール- 2-カルボキサミド	335.20	335.39
	5-フェニル-N-(ピリジン-3-イル)- オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2- カルボキサミド	308.17	308.36
	N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-5- フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピ ロール-2-カルボキサミド	351.20	351.3
	N-[(1R)-1-(4-クロロフェニル)エチル]- 5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c] ピロール-2-カルボキサミド	369.17	369.4

【0215】

実施例 13 rac-4-(1-ヒドロキシ-2-(5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エチル)フェノールの調製

10

20

30

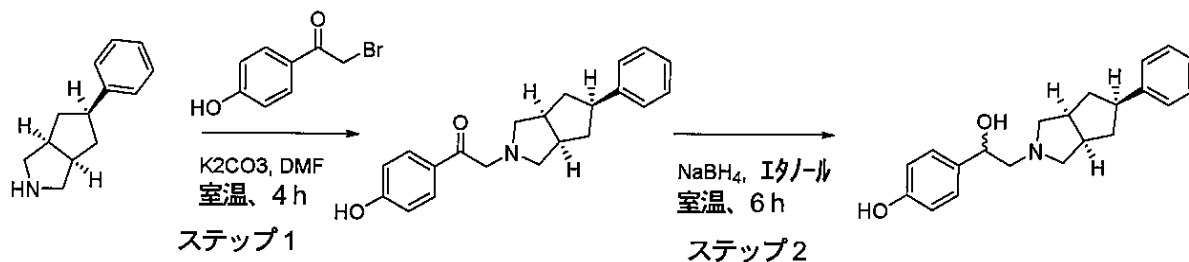
40

50

【0216】

【化55】

スキーム 13



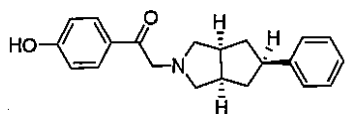
10

【0217】

ステップ1：1-（4-ヒドロキシフェニル）-2-（5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-イル）エタノン

【0218】

【化56】



20

【0219】

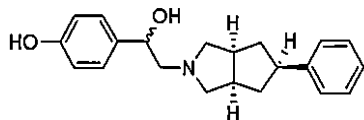
[0146]ジメチルホルムアミド（10 mL）中の5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール（0.3 g、1.60 mmol）の攪拌した溶液に、室温で炭酸カリウム（0.44 g、3.20 mmol）および2-ブromo-1-（4-ヒドロキシフェニル）エタノン（0.34 g、1.60 mmol）を添加し、反応混合物を4時間攪拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、反応混合物を冷水（25 mL）で希釈し、酢酸エチル（ethyl acetate）（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を冷水（25 mL×3）、ブライン（25 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30%の酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、表題化合物の1-（4-ヒドロキシフェニル）-2-（5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-イル）エタノン（0.3 g、収率63%）を淡黄色の固体として得た。（M+H）計算値：322.27、（M+H）実測値：322.2。

30

ステップ2：rac-4-（1-ヒドロキシ-2-（5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-イル）エチル）フェノール

【0220】

【化57】



40

【0221】

[0147]エタノール中の1-（4-ヒドロキシフェニル）-2-（5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-イル）エタノン（0.1 g、0.31 mmol）の攪拌した溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム（0.058 g、1.55 mmol）を添加し、6時間攪拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、真空で溶媒を除去し、残渣を水（15 mL）で希釈し、酢酸エチル（25 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を水（15 mL）、ブライン（15 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（3%のメタノール／ジクロロメタン）によって精製して、表題

50

化合物の 4- (1-ヒドロキシ-2- (5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル) エチル) フェノール (0.054 g、収率 50%) をオフホワイト色の固体として得た。(M+H) 計算値: 324.19、(M+H) 実測値: 324.3。

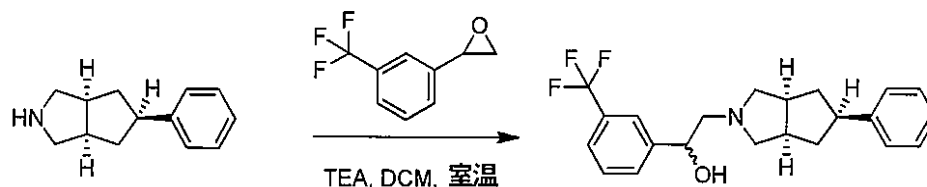
【0222】

実施例 14 rac-2- (5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル) -1- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) エタノールの調製

【0223】

【化58】

スキーム 14



【0224】

[0148] 5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール (0.040 g、0.21 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、2- (3- (トリフルオロメトキシ) フェニル) オキシラン (0.044 g、0.24 mmol) およびトリエチルアミン (0.041 mL、0.3 mmol) を添加し、得られる溶液を室温で 18 時間攪拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、反応混合物を水 (2 mL) で希釈し、ジクロロメタン (5 mL × 2) で抽出し、ブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、粗製 2- (5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル) -1- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) エタノールを得、これを分取 HPLC (カラム: XSelect CSH C-18 Prep (19 × 250 mm、5 μm)、移動相: A-5 mM の酢酸アンモニウム、B-アセトニトリル、流れモード: 勾配、流量: 15 mL/分、勾配 T/% B: 0/30, 0.5/30, 1.5/90, 2.1/90, 21.5/30, 26/30) によって精製した。

【0225】

【表 8】

表 9: 以下の化合物は、上述の方法によって調製した。

構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	rac-1-(3-メトキシフェニル)-2-{5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c]ピロール-2-イル}エタン-1-オール	338.20	338.38

【0226】

実施例 15 (3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-N- (3-クロロフェニル) -5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキサミドの調製

【0227】

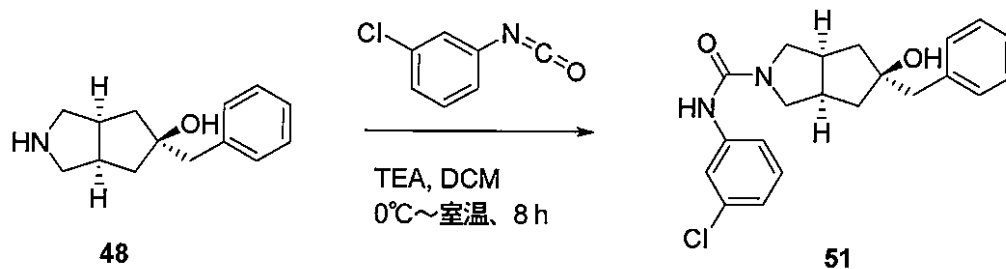
10

20

30

40

【化 5 9】

スキーム 15

10

【0 2 2 8】

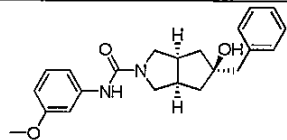
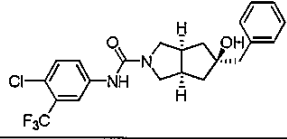
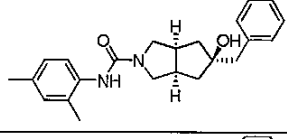
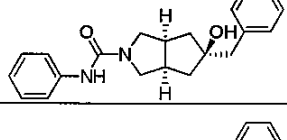
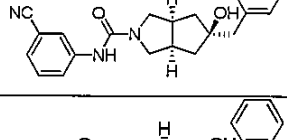
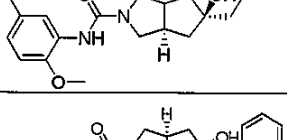
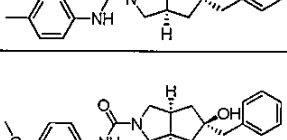
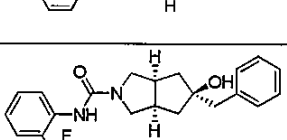
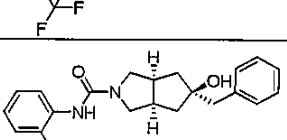
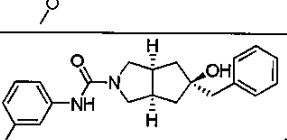
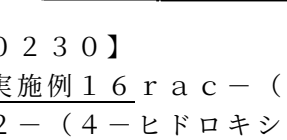
[0149]ジクロロメタン (5 mL) 中の (3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール (0.05 g, 0.23 mmol) の攪拌した溶液に、0°C でトリエチルアミン (0.97 mL, 0.69 mmol) および 1 - クロロ - 3 - イソシアナトベンゼン (0.038 g, 0.25 mmol) を添加した。反応混合物を室温に温め、8 時間攪拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、反応混合物を 50% 炭酸水素ナトリウム溶液で失活させ、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3% のメタノール / ジクロロメタン) によって精製して、表題化合物の (3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - N - (3 - クロロフェニル) - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキサミド (0.056 g, 収率 62%) を白色の固体として得た。(M+H) 計算値: 371.14、(M+H) 実測値: 371.2。

20

【0 2 2 9】

【表 9】

表 10: 以下の化合物は、上述の方法によって調製した。

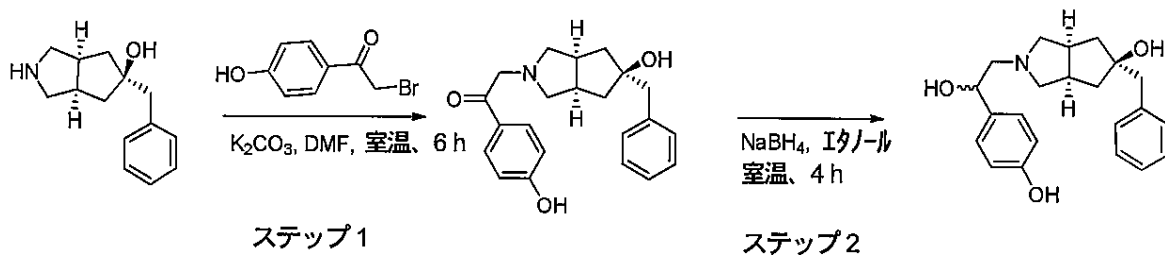
構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	367.19	367.4
	(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	439.13	439.4
	(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-N-(2,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	365.22	365.49
	(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	335.18 (M-H)	335.19 (M-H)
	(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-N-(3-シアノフェニル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	360.18 (M-H)	360.23 (M-H)
	(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	381.21	381.21
	(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(p-トリル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	351.2	351.4
	(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	367.19	367.3
	(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	405.17	405.2
	(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(2-メトキシフェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	367.19	367.2
	(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(m-トリル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	351.2	351.2

【0230】

実施例 16 rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール

【0231】

【化 6 0】

スキーム 16

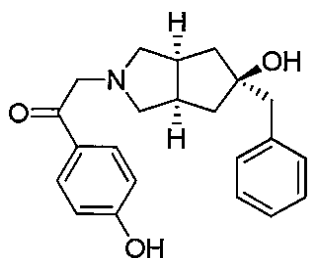
10

【0 2 3 2】

ステップ1：2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノンの調製

【0 2 3 3】

【化 6 1】



20

【0 2 3 4】

[0150]ジメチルホルムアミド(10 mL)中の(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール(0.3 g、1.38 mmol)の攪拌した溶液に、室温で炭酸カリウム(0.572 g、4.14 mmol)および2-ブロモ-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン(0.326 g、1.51 mmol)を添加し、6時間攪拌した。反応が完了した(TLCによってモニターした)後、反応混合物を冷水(50 mL)で失活させ、酢酸エチル(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を冷水(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(35%の酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、表題化合物の2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン(0.1 g、収率20%)をオフホワイト色の固体として得た。M+H計算値：352.18、M+H実測値：352.3。

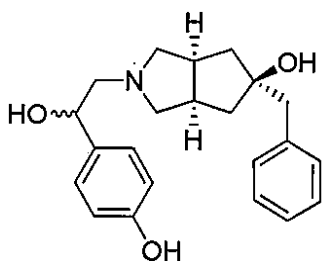
30

ステップ2：rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オールの調製

40

【0 2 3 5】

【化 6 2】



50

【0236】

[0151] エタノール (20 mL) 中の 2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン (0.080 g, 0.23 mmol) の攪拌した溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (0.043 g, 1.14 mmol) を添加し、2 時間攪拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL × 3)、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% のメタノール/ジクロロメタン) によって精製して、表題化合物の (3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール (0.020 g、収率 25%) をオフホワイト色の固体として得た。M+H 計算値: 354.20、M+H 実測値: 354.3。

10

【0237】

実施例 17

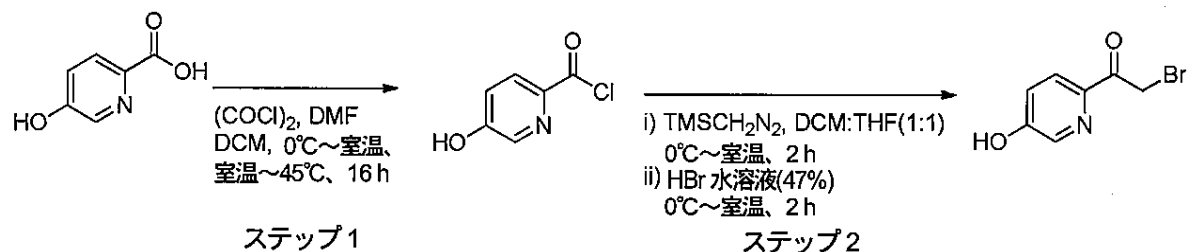
2-ブロモ-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノンの調製

【0238】

【化63】

スキーム 17

20



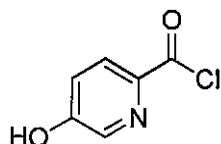
【0239】

ステップ 1: 5-ヒドロキシピコリノイルクロリドの調製

30

【0240】

【化64】



【0241】

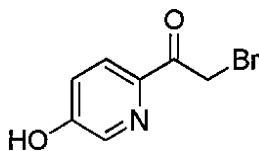
[0152] ジクロロメタン (70 mL) および触媒量の N, N-ジメチルホルムアミド (0.2 mL) 中の 5-ヒドロキシピコリン酸 (1.0 g, 7.18 mmol) の懸濁液に、0°C で塩化オキサリル (1.25 mL, 14.37 mmol) をゆっくりと添加し、得られる懸濁液を室温に温め、16 時間還流させた。混合物を室温に冷まし、真空下で濃縮して、表題化合物の 5-ヒドロキシピコリノイルクロリド (1.1 g、粗重量) を得、これをそれ以上精製せずにそのまま次のステップに送った。

40

ステップ 2: 2-ブロモ-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノンの調製

【0242】

【化 6 5】



【0 2 4 3】

[0153] 5-ヒドロキシピコリノイルクロリド (1.1 g、7.18 mmol、粗重量) のジクロロメタン：テトラヒドロフラン混合物 (1 : 1、50 mL) 懸濁液に、0℃でトリメチルシリルジアゾメタン (9.5 mL、19.04 mmol、ヘキサン中 2 M) をゆっくりと添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 0℃に冷却し、臭化水素酸水溶液 (47%、3 mL、19.04 mmol) を添加した。反応混合物を室温にし、2 時間攪拌した。形成した固体を濾過し、ジクロロメタン、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、表題化合物の 2-ブロモ-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン (0.6 g、粗重量) を淡褐色の固体として得た。M+H 計算値：215.96、M+H 実測値：216.0。

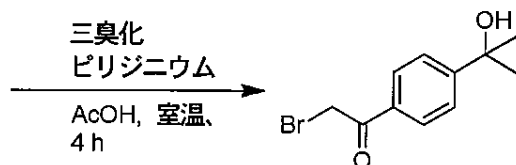
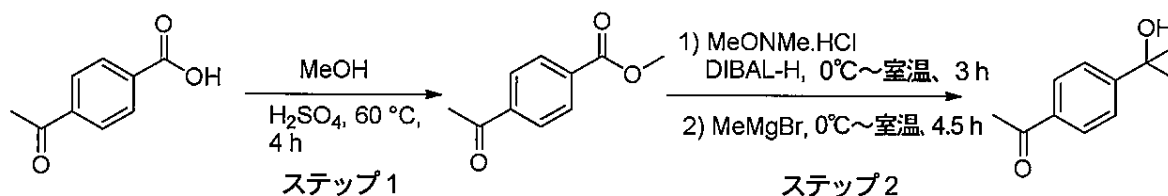
【0 2 4 4】

実施例 18

2-ブロモ-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル) エタノンの調製

【0 2 4 5】

【化 6 6】

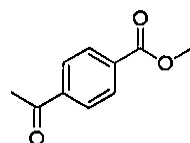
スキーム 18ステップ 3

【0 2 4 6】

ステップ 1：メチル 4-アセチルベンゾエートの調製

【0 2 4 7】

【化 6 7】



【0 2 4 8】

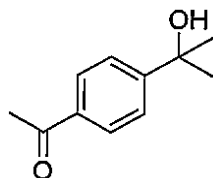
[0154] 4-アセチル安息香酸 (10 g、60.91 mmol) のメタノール (60 mL) 溶液に硫酸 (10 mL) を加えた。反応混合物を 60℃で 4 時間加熱した。(TLC によってモニターして) 反応が完了した後、溶液を濃縮し、残渣を酢酸エチル (600 mL

）に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（200 mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を、10%のヘキサン中酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物のメチル4-アセチルベンゾエート（9 g、収率82%）を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.061 (s, 4 H), 3.877 (s, 3 H), 2.165 (s, 3 H).

ステップ2：1-（4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）エタノンの調製

【0249】

【化68】



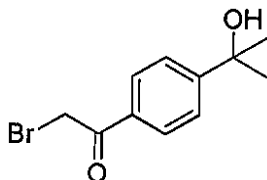
【0250】

N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（0.82 g、8.418 mmol）のジエチルエーテル/テトラヒドロフラン混合物（1：1、200 mL）懸濁液に、窒素雰囲気下にて0℃で水素化ジイソブチルアルミニウムの溶液（5.26 mL、0.926 mmol、トルエン中25%）を添加した。混合物を1時間攪拌して、温度をゆっくりと室温に温めた。この溶液を、0℃のメチル4-アセチルベンゾエート（1.5 g、8.418 mmol）のジエチルエーテル（200 mL）溶液に添加し、室温で2時間攪拌した。次いで、0℃でジエチルエーテル（10 mL）中の臭化メチルマグネシウムを添加し、室温で1時間攪拌した。追加のジエチルエーテル中の臭化メチルマグネシウム（18 mL、84.18 mmol）を添加し、反応混合物を室温で3.5時間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液で失活させ、酢酸エチル（100 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を、14%のヘキサン中酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題の1-（4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）エタノン（0.4 g、収率26%）を無色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.884-7.863 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.593-7.572 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 5.133 (s, 1 H), 2.538 (s, 3 H), 1.421 (s, 6 H).

ステップ3：2-ブロモ-1-（4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）エタノンの調製

【0251】

【化69】



【0252】

[0155] 1-（4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）エタノン（0.4 g、2.24 mmol）の酢酸（5 mL）溶液に、三臭化ピリジニウム（0.78 g、2.46 mmol）を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。溶液を濃縮し、水（30 mL）で希釈し、酢酸エチル（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を、15%のヘキサン中酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物の2-ブロモ-1-（4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）エタノン（0.05 g、収率8.6%）を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.934-7.913 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.619-7.559 (d, J = 24 Hz, 2 H), 5.222 (s, 1 H), 4.

10

20

30

40

50

873 (s, 2 H), 1.424 (s, 6 H).

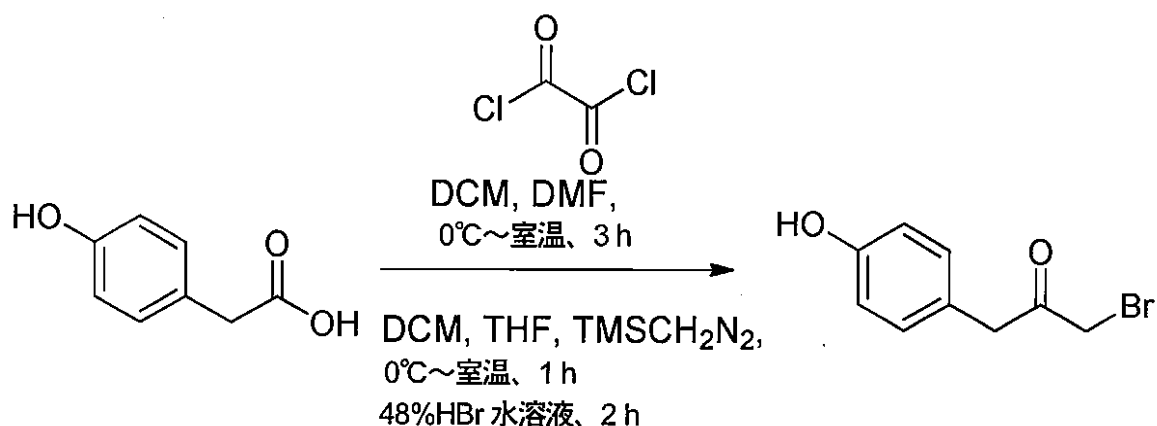
実施例 19

1-ブロモ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-オンの調製：

【0253】

【化70】

スキーム 19



10

【0254】

20

[0156]ジクロロメタン (75 mL) と N, N-ジメチルホルムアルデヒド (0.1 mL) の混合物中の 2-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸 (1.5 g、9.86 mmol) の攪拌した溶液に、0°C で塩化オキサリル (2.11 mL、24.65 mmol) を添加し、窒素雰囲気下にて室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を真空下で蒸発させて固体を得、これをテトラヒドロフラン：ジクロロメタンの混合物 (150 mL、1:1) に溶解させた。次いで、0°C で (トリメチルシリル) ジアゾメタン (67.1 mL、49.3 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。0°C で 48% 臭化水素水溶液を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて粗製物を得、これを、20% のヘキサン中酢酸エチルを使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物の 1-ブロモ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-オン (0.549 g、粗重量) を褐色がかった固体として得た。粗製物をそれ以上精製せずにそのまま次のステップに送った。

30

【0255】

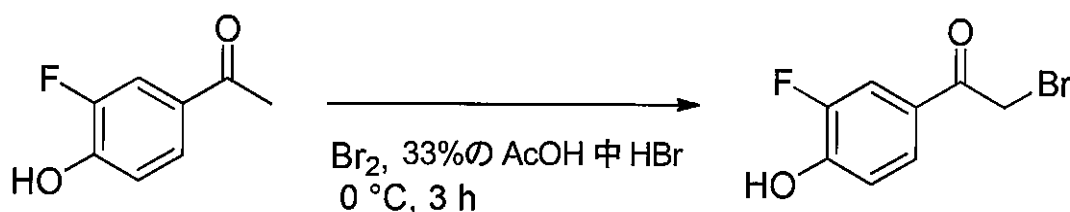
実施例 20

2-ブロモ-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノンの調製

【0256】

【化71】

スキーム 20



40

【0257】

33% の酢酸中臭化水素酸 (200 mL) 中の 1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノン (2.0 g、12.98 mmol) の懸濁液に、0°C で、33% の酢酸中臭化水素酸 20 mL 中の臭素 (0.53 mL、10.389 mmol) の溶液を添加し、同じ温度で 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (

50

100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を、3%のヘキサン中酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物の2-ブロモ-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノン(1.5 g、収率49.66%)を白色の固体として得た。M+H計算値: 232.95、M+H実測値: 233.0。

【0258】

実施例 21

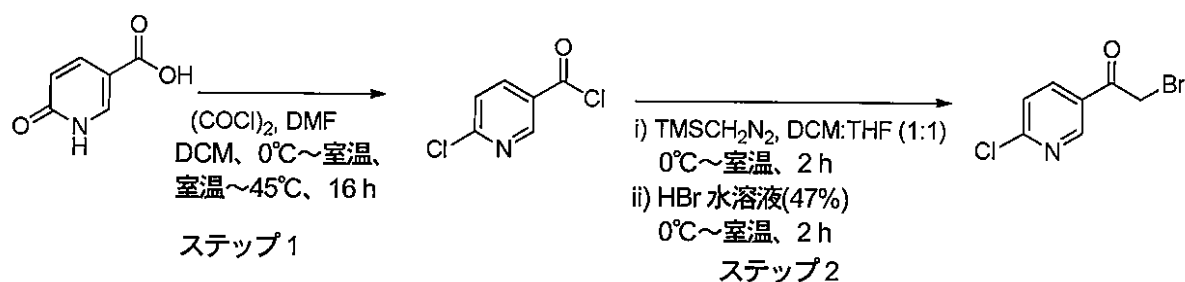
2-ブロモ-1-(6-クロロピリジン-3-イル)エタノンの調製

【0259】

【化72】

10

スキーム 21



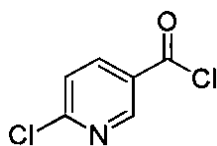
20

【0260】

ステップ 1: 6-クロロニコチノイルクロリドの調製

【0261】

【化73】



【0262】

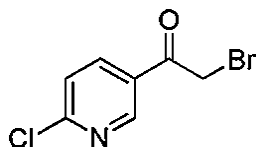
[0157]ジクロロメタン(150 mL)および触媒量のDMF(0.5 mL)中の6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(1.0 g、7.18 mmol)の懸濁液に、0°Cで塩化オキサリル(1.25 mL、14.37 mmol)をゆっくりと添加し、得られる懸濁液を室温に温め、16時間還流させた。混合物を室温に冷まし、真空中で揮発性物質を除去して、6-クロロニコチノイルクロリド(粗製)を得、これを精製せずに次のステップに送った。

30

ステップ 2: 2-ブロモ-1-(6-クロロピリジン-3-イル)エタノンの調製

【0263】

【化74】



【0264】

[0158]6-クロロニコチノイルクロリド(1.0 g、粗重量)のジクロロメタン:テトラヒドロフラン混合物(30 mL、1:1)懸濁液に、0°Cでトリメチルシリルジアゾメタン(ヘキサン中2 M、9.5 mL、25.38 mmol)をゆっくりと添加した。混合物をゆっくりと室温に温め、2時間攪拌した。溶液を0°Cに冷却し、臭化水素酸水溶液(水中47%、3 mL、19.04 mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を室温に温め、2時間攪拌した。混合物をジクロロメタン(50 mL)で希釈し、20%炭酸水素ナトリウム溶液(30 mL)、水(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ

40

50

、濾過し、濃縮した。粗生成物を、15%のヘキサン中酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物の2-ブロモ-1-(6-クロロピリジン-3-イル)エタノン(0.98g、収率65%)を白色の固体として得た。
M+H計算値：233.92、M+H実測値：234.1。

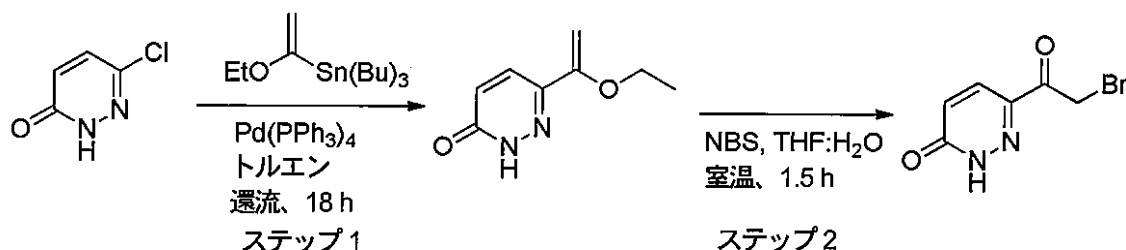
【0265】

実施例226-(2-ブロモアセチル)ピリダジン-3(2H)-オンの調製

【0266】

【化75】

スキーム22

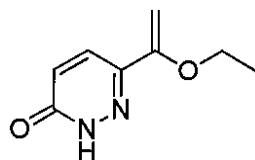


【0267】

ステップ1：6-(1-エトキシビニル)ピリダジン-3(2H)-オンの調製

【0268】

【化76】



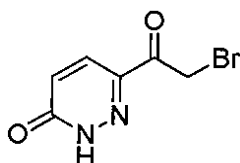
【0269】

[0159] 6-クロロピリダジン-3(2H)-オン(0.5g、3.83mmol)およびトリブチル(1-エトキシビニル)スタンナン(1.42mL、4.21mmol)のトルエン(30mL)溶液に、5分間アルゴンをパージした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.22g、0.19mmol)を添加し、反応混合物を100℃で18時間加熱した。溶液をセライトで濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物の6-(1-エトキシビニル)ピリダジン-3(2H)-オン(0.63g、粗重量)を褐色がかったゴム質として得た。(M+H)計算値：167.07、(M+1)実測値：167.3。

ステップ2：6-(2-ブロモアセチル)ピリダジン-3(2H)-オンの調製

【0270】

【化77】



【0271】

[0160] 6-(1-エトキシビニル)ピリダジン-3(2H)-オン(0.63g、3.79mmol)のテトラヒドロフラン：水混合物(20mL：4mL)溶液に、N-ブロモスクシンイミド(1.0g、5.69mmol)を添加し、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を

10

20

30

40

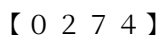
50

【 0 2 7 2 】

2-ブロモ-1-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノンの調製

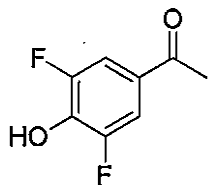
【化 7 8】

10



【 0 2 7 5 】

【化 7 9】

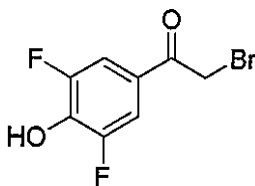


【 0 2 7 6 】

30

【 0 2 7 7 】

【化 8 0】



【 0 2 7 8 】

50

メタンを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物の 2-ブロモ-1-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノン(0.07 g、収率60%)を白色の固体として得た。M+H計算値:250.94、M+H実測値:251.0。

【0279】

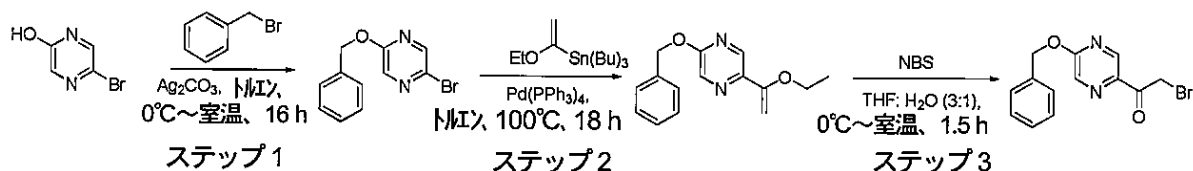
実施例 24

1-(5-(ベンジルオキシ)ピラジン-2-イル)-2-ブロモエタノンの調製

【0280】

【化81】

スキーム 24

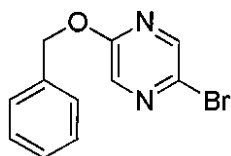


【0281】

ステップ1: 2-(ベンジルオキシ)-5-ブロモピラジンの調製

【0282】

【化82】



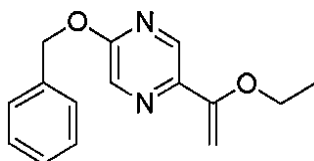
【0283】

[0162] 5-ブロモピラジン-2-オール(0.5 g、2.857 mmol)のトルエン(20 mL)溶液に、炭酸銀(1.574 g、5.714 mmol)を添加し、室温で5分間攪拌した。次いで、臭化ベンジル(0.47 mL、3.428 mmol)を滴下添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。懸濁液をセライトで濾過し、濾液を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、水(50 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を、3%のヘキササン中酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物の2-(ベンジルオキシ)-5-ブロモピラジン(0.3 g、収率40%)を白色の固体として得た。M+H計算値:264.99、M+H実測値:265.0。

ステップ2: 2-(ベンジルオキシ)-5-(1-エトキシビニル)ピラジンの調製

【0284】

【化83】



【0285】

[0163] 2-(ベンジルオキシ)-5-ブロモピラジン(0.3 g、1.13 mmol)のトルエン(15 mL)溶液に、トリブチル(1-エトキシビニル)スタンナン(0.382 g、1.131 mmol)を添加し、20分間アルゴンでパージした。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)(triphenylphosphine)パラジウム(0)(0.065 g、0.056 mmol)を添加し、反応混合物を100°Cで18時

10

20

30

40

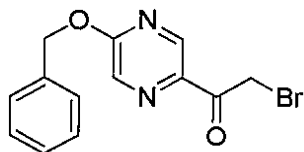
50

間攪拌した。懸濁液をセライトで濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物の2-(ベンジルオキシ)-5-(1-エトキシビニル)ピラジン(0.3g、粗重量)を褐色がかったゴム質として得た。粗製物を精製せずにそのまま次のステップに送った。M+H計算値：257.12、M+H実測値：257.1。

ステップ3：1-(5-(ベンジルオキシ)ピラジン-2-イル)-2-ブロモエタノンの調製

【0286】

【化84】



10

【0287】

[0164] 2-(ベンジルオキシ)-5-(1-エトキシビニル)ピラジン(0.3g、1.17mmol)の0℃のテトラヒドロフラン：水混合物(7.5mL：2.5mL)溶液に、N-ブロモスクシンイミド(0.312g、1.755mmol)を添加し、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。溶液を水(30mL)で希釈し、ジエチルエーテル(80mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を、2.7%のヘキサン中酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物の1-(5-(ベンジルオキシ)ピラジン-2-イル)-2-ブロモエタノン(0.12g、収率33%)を白色の固体として得た。M+H計算値：307、M+H実測値：307.0。

20

【0288】

実施例25

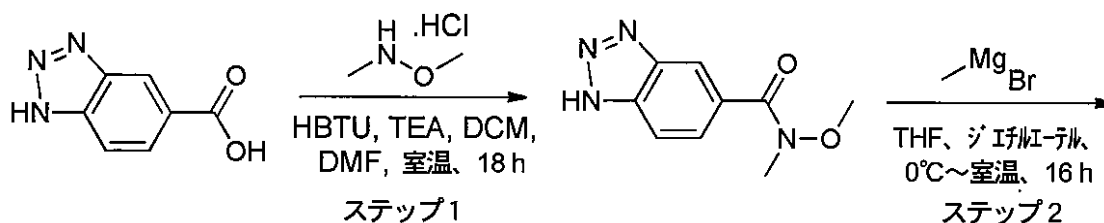
1-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2-ブロモエタノンの調製

【0289】

【化85】

スキーム25

30



40



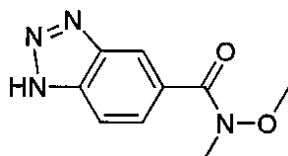
【0290】

ステップ1：N-メトキシ-N-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキサミドの調製

50

【0291】

【化86】



【0292】

[0165]ジクロロメタン（40 mL）中の1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボン酸（0.5 g、3.1 mmol）、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（0.3 g、3.1 mmol）の混合物に、HBTU（1.4 g、3.7 mmol）、トリエチルアミン（0.94 g、9.3 mmol）、およびN, N-ジメチルホルムアルデヒド（5 mL）を添加し、反応混合物を窒素雰囲気下にて室温で18時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン（100 mL）で希釈し、氷冷水（25 mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて粗製物を得、これを、5%のジクロロメタン中メタノールを使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物のN-メトキシ-N-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキサミド（0.61 g、95%）を黄色がかったゴム質として得た。（M+H）計算値：207.2、（M+1）実測値：207.1。

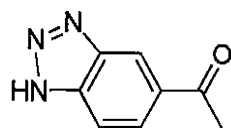
10

20

ステップ2：1-（1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）エタノンの調製

【0293】

【化87】



【0294】

[0166]テトラヒドロフラン（5 mL）：ジエチルエーテル（20 mL）の混合物中のN-メトキシ-N-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキサミド（0.6 g、2.91 mmol）の溶液に、0℃で、ジエチルエーテル中3Mの臭化メチルマグネシウム（1.45 mL、4.36 mmol）を添加し、反応混合物を窒素雰囲気下にて室温で16時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（10 mL）で失活させ、酢酸エチル（300 mL×2）で抽出した。次いで、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させ粗製物を得、これを、5%のジクロロメタン中メタノールを使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物の1-（1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）エタノン（0.251 g、53.5%）をオフホワイト色の固体として得た。（M+H）計算値：162.16、（M+1）実測値：162.1。

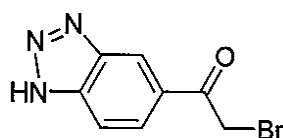
30

40

ステップ3：1-（1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-2-ブロモエタノンの調製

【0295】

【化88】



【0296】

1-（1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）エタノン（0.1

50

5 g、0.93 mmol)と33%の酢酸中臭化水素(10 mL)の混合物を0℃に冷却した。0℃で、33%の酢酸中臭化水素5 mL中の臭素(0.05 mL、0.93 mmol)の溶液を添加し、反応混合物を0℃で3時間撹拌した。溶液を氷冷水(30 mL)で失活させ、酢酸エチル(100 mL×2)で抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させ粗製物を得、これを、2%のジクロロメタン中メタノールを使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物の1-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2-ブromoエタノン(0.075 g、33%)をオフホワイト色の固体として得た。(M+H)計算値:239.97、(M+1)実測値:240.0。

10

【0297】

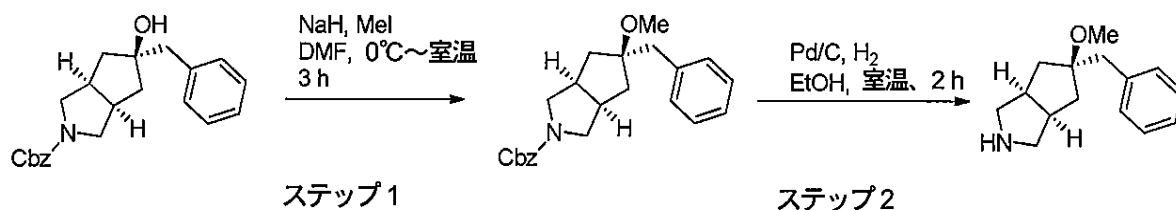
実施例26

(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-メトキシオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロールの調製

【0298】

【化89】

スキーム26



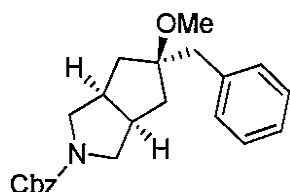
20

【0299】

ステップ1: (3aR, 5r, 6aS)-ベンジル5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-(1H)-カルボキシレートの調製

【0300】

【化90】



30

【0301】

(3aR, 5r, 6aS)-ベンジル5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-(1H)-カルボキシレート(1.2 g、3.41 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(0.273 g、60%、6.82 mmol)を添加し、反応混合物を室温で30分間撹拌した。懸濁液を0℃に冷却し、ヨウ化メチル(0.425 mL、6.82 mmol)を添加し、室温で3時間撹拌した。反応混合物を氷水(25 mL)で希釈し、酢酸エチル(30 mL×2)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(30 mL)、ブライン(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。粗材料を、combi flash精製装置によって、15%のヘキサン中酢酸エチルを使用して精製して、(3aR, 5r, 6aS)-ベンジル5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-(1H)-カルボキシレートを黄色の液体(1.0 g、収率80%)として得た。M+H計算値:366.2、M+H実測値:366.2。

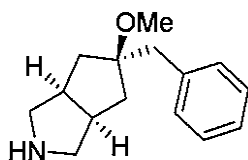
40

ステップ2: (3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-メトキシオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロールの調製

50

【0302】

【化91】



【0303】

[0167] (3aR, 5r, 6aS) -ベンジル5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート (1.0 g, 2.73 mmol) のエタノール (25 mL) 溶液に、10% Pd/C (0.1 g、水分50%) を添加した。反応混合物を脱気し、水素嚢圧力下で2時間水素化した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を蒸発にかけて、表題化合物の (3aR, 5r, 6aS) -5-ベンジル-5-メトキシオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール (0.6 g、粗重量) を黄色のゴム質として得た。M+H計算値：232.16、M+H実測値：232.2。

10

【0304】

実施例27

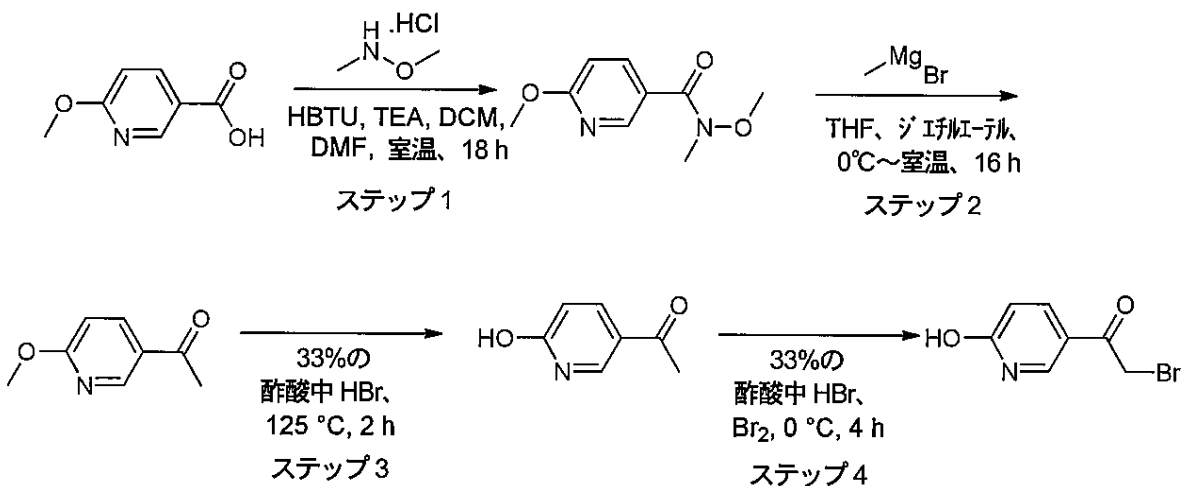
2-ブロモ-1-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)エタノンの調製

【0305】

【化92】

20

スキーム27



30

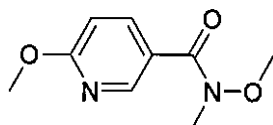
【0306】

ステップ1: N, 6-ジメトキシ-N-メチルニコチンアミドの調製

【0307】

【化93】

40



【0308】

[0168] 6-メトキシニコチン酸 (2.0 g, 13.06 mmol) および N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.42 g, 14.58 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に混ぜた混合物に、HBTU (6.6 g, 17.5 mmol)、トリエチルアミン (6 mL, 43.7 mmol)、および N, N-ジメチルホルムアルデヒド (5 mL) を添加し、反応混合物を窒素雰囲気下にて室温で18時間攪拌した。反応混合物をジク

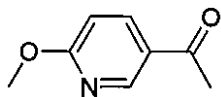
50

ロロメタン（50 mL）で希釈し、氷冷水（25 mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて粗製物を得、これを、5%のジクロロメタン中メタノールを使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物のN, 6-ジメトキシ-N-メチルニコチンアミド（1.2 g、42%）をオフホワイト色の固体として得た。（M+H）計算値：197.2、（M+1）実測値：197.1。

ステップ2：1-（6-メトキシピリジン-3-イル）エタノンの調製

【0309】

【化94】



10

【0310】

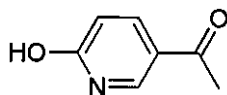
[0169]テトラヒドロフラン（5 mL）：ジエチルエーテル（100 mL）の混合物中のN, 4-ジメトキシ-N-メチルベンズアミド（1.4 g、7.14 mmol）の溶液に、0℃でジエチルエーテル中3Mの臭化メチルマグネシウム（4.75 mL、4.27 mmol）を添加し、反応混合物を窒素雰囲気下にて室温で16時間撹拌した。溶液を飽和塩化アンモニウム溶液（20 mL）で失活させ、酢酸エチル（100 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて粗製物を得、これを、12%のヘキサン中酢酸エチルを使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物の1-（6-メトキシピリジン-3-イル）エタノン（0.825 g、77.1%）をオフホワイト色の固体として得た。（M+H）計算値：152.16、（M+1）実測値：152.1。

20

ステップ3：1-（6-ヒドロキシピリジン-3-イル）エタノンの調製

【0311】

【化95】



【0312】

30

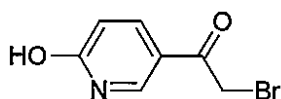
33%の酢酸中臭化水素（20 mL）中の1-（6-メトキシピリジン-3-イル）エタノン（0.65 g、4.30 mmol）の溶液を125℃で2時間加熱した。反応混合物を氷冷水（50 mL）で失活させ、酢酸エチル（100 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、表題化合物の1-（6-ヒドロキシピリジン-3-イル）エタノン（0.66 g、77.8%）をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.078 (s, 1H), 8.172 (d, 1H, J=2 Hz), 7.817 (dd, 1H, J=9.6 Hz, J=2.8 Hz), 6.335 (d, 1H, J=10 Hz), 2.368 (s, 3H).

ステップ4：2-ブロモ-1-（6-ヒドロキシピリジン-3-イル）エタノンの調製

【0313】

40

【化96】



【0314】

33%の酢酸中臭化水素（15 mL）中の1-（6-ヒドロキシピリジン-3-イル）エタノン（0.2 g、1.46 mmol）の溶液を0℃で冷却し、臭素（0.075 mL、1.46 mmol）を33%の酢酸中臭化水素5 mLに溶かした溶液を滴下添加し、0℃で4時間撹拌した。反応混合物を氷冷水（30 mL）で失活させ、酢酸エチル（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（30 mL）で洗

50

浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて粗製物を得、これを、3%のジクロロメタン中メタノールを使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物の2-ブロモ-1-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)エタノン(0.175 g、55.6%)をオフホワイト色の固体として得た。(M+H)計算値: 217.03、(M+1)実測値: 217.9。

【0315】

実施例 28

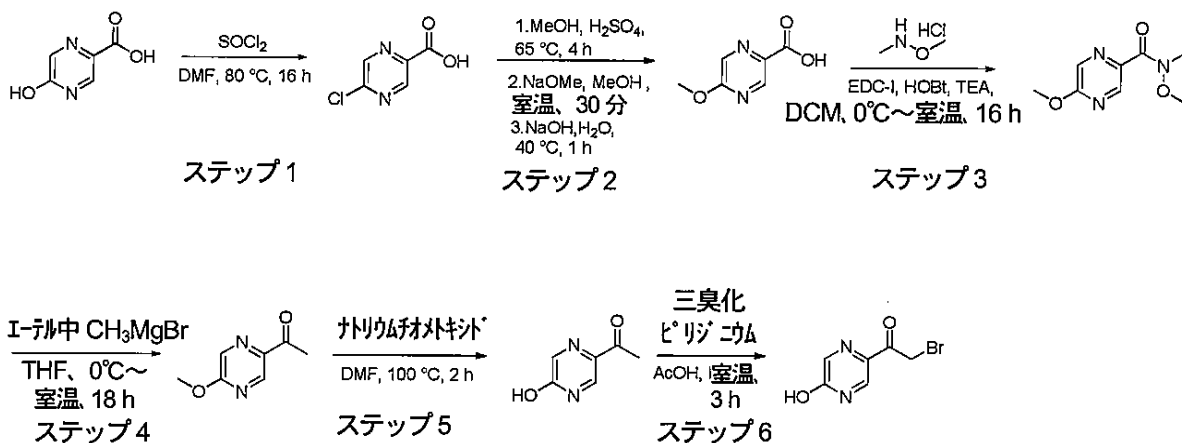
2-ブロモ-1-(5-ヒドロキシピラジン-2-イル)エタノンの調製

【0316】

【化97】

10

スキーム 28



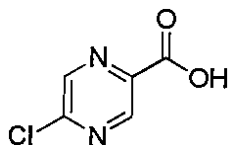
20

【0317】

ステップ1: 5-クロロピラジン-2-カルボン酸の調製

【0318】

【化98】



【0319】

[0170] 5-ヒドロキシピラジン-2-カルボン酸(10 g、71.42 mmol)の塩化チオニル(100 mL)溶液にN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)を添加し、反応混合物を80°Cで16時間攪拌した。塩化チオニルを留去し、残渣を氷水で希釈し、酢酸エチル(600 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をジエチルエーテルで摩砕して、表題化合物の5-クロロピラジン-2-カルボン酸(10.53 g、収率93%)を褐色の固体として得た。M+H計算値: 158.99、M+H実測値: 159.0。

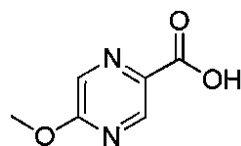
30

40

ステップ2: 5-メトキシピラジン-2-カルボン酸の調製

【0320】

【化99】



【0321】

[0171] 5-クロロピラジン-2-カルボン酸(7 g、44.15 mmol)のメタノール(55 mL)溶液に濃硫酸(0.4 mL)を添加し、65°Cで4時間加熱した。反応混

50

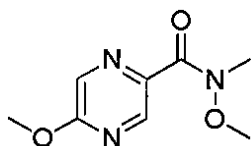
合物を室温に冷却し、メタノール（15 mL）で希釈した。次いで、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液（8.58 g、158.94 mmol、35 mL）を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に、30 mLの水中の水酸化ナトリウム（2.825 g、70.643 mmol）を添加した後、40 mLの水を添加した。次いで、反応混合物を40℃で1時間加熱し、濃縮してメタノールを除去した。残渣を水で希釈し、38%塩酸水溶液で酸性化し（pH 2～3）、酢酸エチル（600 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物の5-メトキシピラジン-2-カルボン酸（6.43 g、収率94%）を橙色の固体として得た。M+H計算値：155.04、M+H実測値：155.1。

ステップ3：N, 5-ジメトキシ-N-メチルピラジン-2-カルボキサミドの調製

10

【0322】

【化100】



【0323】

[0172] 5-メトキシピラジン-2-カルボン酸（7.1 g、46.09 mmol）およびトリエチルアミン（19.27、138.28 mmol）のジクロロメタン（250 mL）溶液に、0℃で1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（13.48 g、69.141 mmol）および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（7.472 g、55.312 mmol）を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。次いで、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（13.488 g、138.284 mmol）を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶液をジクロロメタン（200 mL）で希釈し、水（200 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を、16%のヘキサン中酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物のN, 5-ジメトキシ-N-メチルピラジン-2-カルボキサミド（4.93 g、54%）を白色の固体として得た。M+H計算値：198.08、M+H実測値：198.1。

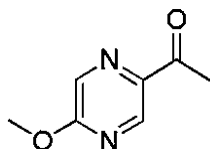
20

ステップ4：1-（5-メトキシピラジン-2-イル）エタノンの調製：

30

【0324】

【化101】



【0325】

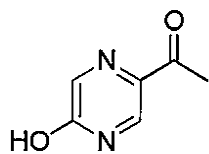
[0173] テトラヒドロフラン（25 mL）およびジエチルエーテル（100 mL）中のN, 5-ジメトキシ-N-メチルピラジン-2-カルボキサミド（4.93 g、25.01 mmol）の0℃の溶液に、エーテル中3Mの臭化メチルマグネシウム（12.49 mL、37.5 mmol）を滴下添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液で失活させ、酢酸エチル（300 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物の1-（5-メトキシピラジン-2-イル）エタノン（3.61 g、収率94%）を黄色の固体として得た。M+H計算値：153.06、M+H実測値：153.1。

40

ステップ5：1-（5-ヒドロキシピラジン-2-イル）エタノンの調製

【0326】

【化 1 0 2】



【0 3 2 7】

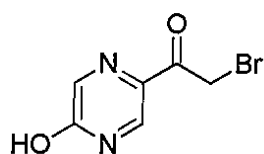
N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の 1-(5-メトキシピラジン-2-イル) エタノン (0.1 g、0.65 mmol) およびナトリウムチオメトキシド (0.184 g、2.628 mmol) の混合物を、100℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水 (15 mL) で希釈し、1.5 M 塩酸水溶液で酸性化し (pH 2~3)、酢酸エチル (60 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-(5-ヒドロキシピラジン-2-イル) エタノン (0.085 g、94%) を褐色がかった固体として得た。M+H 計算値：139.04、M+H 実測値：139.1。

10

ステップ 6：2-ブロモ-1-(5-ヒドロキシピラジン-2-イル) エタノンの調製

【0 3 2 8】

【化 1 0 3】



20

【0 3 2 9】

[0174] 1-(5-ヒドロキシピラジン-2-イル) エタノン (0.7 g、5.06 mmol) の酢酸 (30 mL) 溶液に三臭化ピリジニウム (1.782 g、5.574 mmol) を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮した。残渣を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (150 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を、2%のジクロロメタン中メタノールを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物の2-ブロモ-1-(5-ヒドロキシピラジン-2-イル) エタノン (0.25 g、収率22%) を黄色の固体として得た。M+H 計算値：216.95、M+H 実測値：216.9。

30

【0 3 3 0】

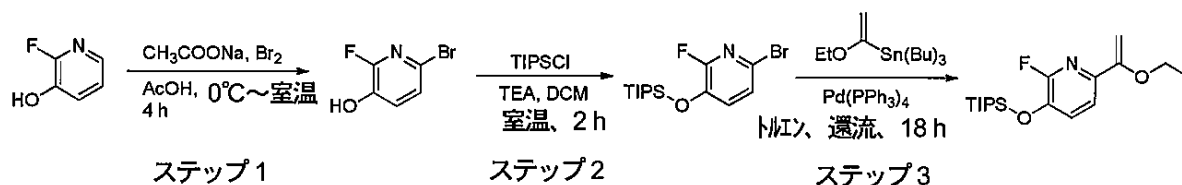
実施例 29

2-ブロモ-1-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノンの調製：

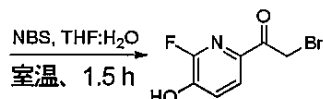
【0 3 3 1】

【化 1 0 4】

スキーム 29



10



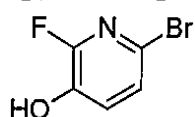
ステップ4

【0 3 3 2】

ステップ1：6-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-オールの調製

【0 3 3 3】

【化 1 0 5】



【0 3 3 4】

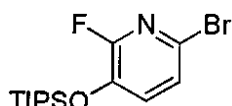
[0175] 2-フルオロピリジン-3-オール (1 g、8.842 mmol) および酢酸ナトリウム (0.72 g、8.842 mmol) の酢酸 (10 mL) 溶液に、0℃で臭素 (0.23 mL、8.842 mmol) を添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。溶液を氷中に注ぎ、2 N水酸化ナトリウム溶液を使用してpHを6に調整し、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%の酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、表題化合物の6-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-オール (0.5 g、収率30%) を無色の液体として得た。(M+H) 計算値：193、(M+1) 実測値：193.9。

20

ステップ2：6-ブロモ-2-フルオロ-3-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピリジンの調製

【0 3 3 5】

【化 1 0 6】



【0 3 3 6】

[0176] 6-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-オール (0.5 g、2.604 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.54 mL、3.906 mmol) を添加し、反応混合物を0℃に冷却した。クロロトリイソプロピルシラン (0.73 mL、3.385 mmol) を滴下添加し、溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%の酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、表題化合物の6-ブロモ-2-フルオロ-3-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピリジン (0.8 g、収率87%) を無色の液体として得た。(M+H) 計算値：348.07、(M+1) 実測値：348.1。

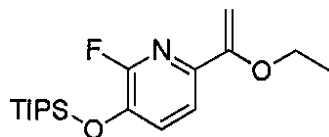
40

50

ステップ3：6-(1-エトキシビニル)-2-フルオロ-3-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピリジンの調製

【0337】

【化107】



【0338】

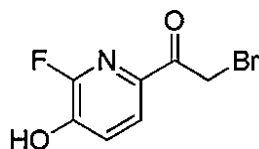
[0177] 6-ブロモ-2-フルオロ-3-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピリジン (0.4 g, 1.148 mmol) およびトリブチル(1-エトキシビニル)スタナン (0.43 mL, 1.263 mmol) のトルエン溶液に、10分間アルゴンをパージした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加し、反応混合物を100℃で18時間加熱した。溶液をセライトで濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物の6-(1-エトキシビニル)-2-フルオロ-3-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピリジン (0.36 g, 粗重量) を褐色がかったゴム質として得た。(M+H) 計算値：340.5、(M+1) 実測値：340.2。

10

ステップ4：2-ブロモ-1-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノンの調製

【0339】

【化108】



【0340】

[0178] 6-(1-エトキシビニル)-2-フルオロ-3-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピリジン (8.46 g, 24.93 mmol) のテトラヒドロフラン：水 (280 mL, 3:1) 混合物溶液に、N-ブロモスクシンイミドを添加し、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を水 (150 mL) で希釈し、酢酸エチル (300 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40%の酢酸エチル／ヘキサン) によって精製して、表題化合物の2-ブロモ-1-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン (5.5 g, 収率95%) を褐色がかったゴム質として得た。(M+H) 計算値：235.02、(M+1) 実測値：235.9。

30

【0341】

実施例30

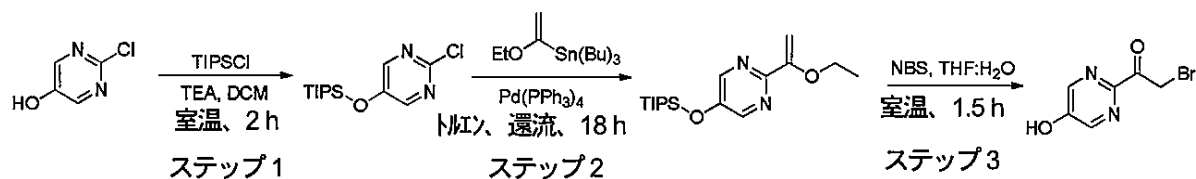
2-ブロモ-1-(6-クロロピリジン-3-イル)エタノンの調製

【0342】

【化109】

40

スキーム30



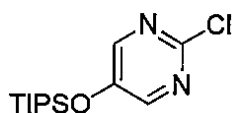
【0343】

ステップ1：2-クロロ-5-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピリミジンの調製

50

【0344】

【化110】



【0345】

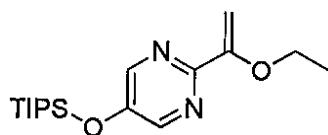
[0179] 2-クロロピリミジン-5-オール (1.0 g、7.67 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液にトリエチルアミン (2.15 mL、15.34 mmol) を添加し、反応混合物を 0℃ に冷却した。クロロトリイソプロピルシラン (2.46 mL、11.50 mmol) を滴下添加し、溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを、5% のヘキサン中酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物の 2-クロロ-5-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピリミジン (1.9 g、収率 86%) を無色の液体として得た。(M+H) 計算値：287.13、(M+1) 実測値：287.1。

10

ステップ 2：2-(1-エトキシビニル)-5-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピリミジンの調製

【0346】

【化111】



【0347】

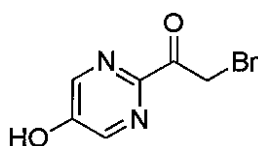
[0180] 2-クロロ-5-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピリミジン (0.45 g、1.56 mmol) およびトリブチル(1-エトキシビニル)スタンナン (0.62 mL、1.72 mmol) のトルエン溶液に 10 分間アルゴンをパージした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.09 g、0.078 mmol) を添加し、反応混合物を 100℃ で 18 時間加熱した。溶液をセライトで濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物の 2-(1-エトキシビニル)-5-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピリミジン (0.36 g、粗重量) を褐色がかったゴム質として得た。(M+H) 計算値：323.21、(M+1) 実測値：323.3。

30

ステップ 3：2-ブロモ-1-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)エタノンの調製

【0348】

【化112】



【0349】

[0181] 2-(1-エトキシビニル)-5-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピリミジン (0.5 g、1.55 mmol) のテトラヒドロフラン：水 (10 mL、3：1) 混合物溶液に、N-ブロモスクシンイミド (0.41 g、2.32 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを、6% のジクロロメタン中メタノールを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物の 2-ブロモ-1-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)エタノン (0.18 g) を褐色がかった固体として得た。(M+H) 計算値：216.95、(M+1) 実測値：217.1。

40

50

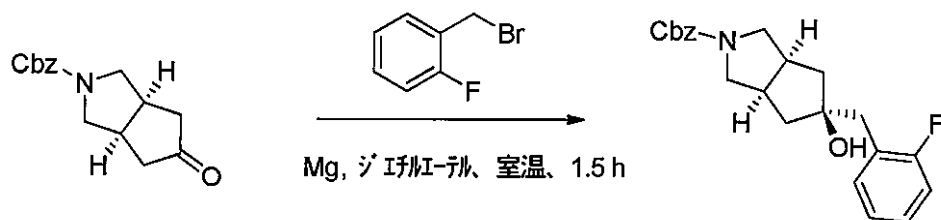
【0350】

実施例 3 1

(3 a R, 5 r, 6 a S) - ベンジル 5 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレートの調製

【0351】

【化 1 1 3】

スキーム 31

10

【0352】

[0182] 活性マグネシウム削りくず (0.598 g、24.7 mmol) の無水ジエチルエーテル (25 mL) 懸濁液に、臭化 2 - フルオロベンジル (4.3 g、23.0 mmol) および 1, 2 - ジブプロモエタン (4 滴) を添加した。得られる混合物を、すべてのマグネシウム削りくずが溶液の状態になるまで、室温で撹拌した。上記混合物に、0 °C でベンジル (3 a R, 6 a S) - 5 - オキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (1.0 g、3.8 mmol) のジエチルエーテル (5 mL) 溶液を添加し、得られる懸濁液を室温で 20 分間撹拌した。(TLC によってモニターして) 反応が完了した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (10 mL) で失活させ、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出し、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して粗材料を得、これを、100 ~ 200 メッシュのシリカゲルおよび溶離液としての 40 % のヘキサン中酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物の (3 a R, 5 r, 6 a S) - ベンジル 5 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (0.800 g、収率 57 %) を白色の固体として得た。M + H 計算値：370.17、M + H 実測値：370.33。

20

30

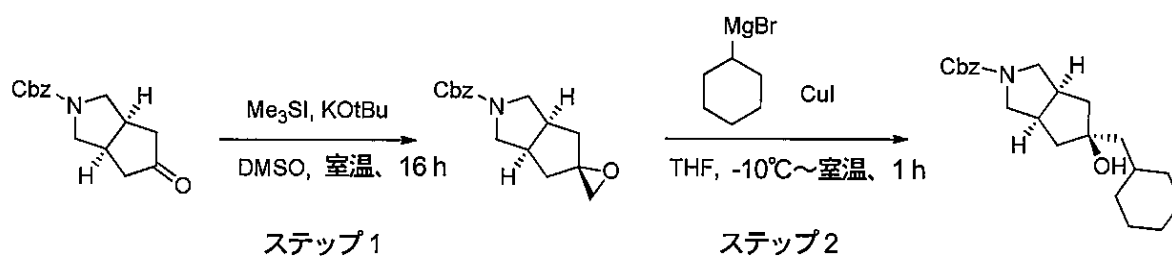
【0353】

実施例 3 2

(3 a R, 5 r, 6 a S) - ベンジル 5 - (シクロヘキシルメチル) - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレートの調製

【0354】

【化 1 1 4】

スキーム 32

40

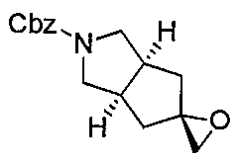
【0355】

ステップ 1：(2' s, 3 a R, 6 a S) - ベンジルテトラヒドロ - 1 H - スピロ [シクロペンタ [c] ピロール - 5, 2' - オキシラン] - 2 (3 H) - カルボキシレートの調製

50

【0356】

【化115】



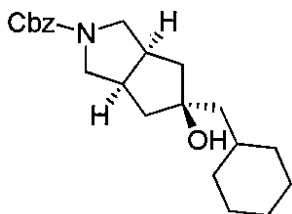
【0357】

[0183]ベンジル(3aR, 6aS)-5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(2.0g、7.7mmol)およびヨウ化トリメチルスルホニウム(2.6g、13.1mmol)のジメチルスルホキシド(22mL)溶液に、室温でカリウム第三級ブトキシド(1.37g、12.3mmol)のジメチルスルホキシド(26mL)溶液を滴下添加し、得られる混合物を室温で16時間攪拌した。(TLCによってモニターして)反応が完了した後、反応混合物を氷冷水(200mL)中に注ぎ、エーテル(150mL×3)で抽出した。合わせたエーテル層を水(150mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、表題化合物の(2's, 3aR, 6aS)-ベンジルテトラヒドロ-1H-スプロ[シクロペンタ[c]ピロール-5, 2'-オキシラン]-2(3H)-カルボキシレート(2.1g、収率77%)を淡褐色の油状物として得、これを精製せずに次のステップに使用した。M+H計算値: 274.14、M+H実測値: 274.18。

ステップ2: (3aR, 5r, 6aS)-ベンジル5-(シクロヘキシルメチル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートの調製

【0358】

【化116】



【0359】

[0184]ヨウ化銅(0.695g、3.6mmol)のテトラヒドロフラン(35mL)懸濁液に、-10℃で臭化シクロヘキシルマグネシウム(4.5mL、テトラヒドロフラン中2M)を添加し、得られる懸濁液を同じ温度で10分間攪拌した。次いで、混合物に、テトラヒドロフラン(10mL)中の(2's, 3aR, 6aS)-ベンジルテトラヒドロ-1H-スプロ[シクロペンタ[c]ピロール-5, 2'-オキシラン]-2(3H)-カルボキシレート(1g、3.6mmol)をシリンジで添加し、得られる溶液を0℃で1時間攪拌した。(TLCによってモニターして)反応が完了した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(30mL)で失活させ、酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。合わせた酢酸エチル層をブライン(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発させて粗生成物を得、これを、25%のヘキサン中酢酸エチルを溶離液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物の(3aR, 5r, 6aS)-ベンジル5-(シクロヘキシルメチル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(0.900g、69%)を淡黄色の油状物として得た。M+H計算値: 358.23、M+H実測値: 358.0。

【0360】

実施例33

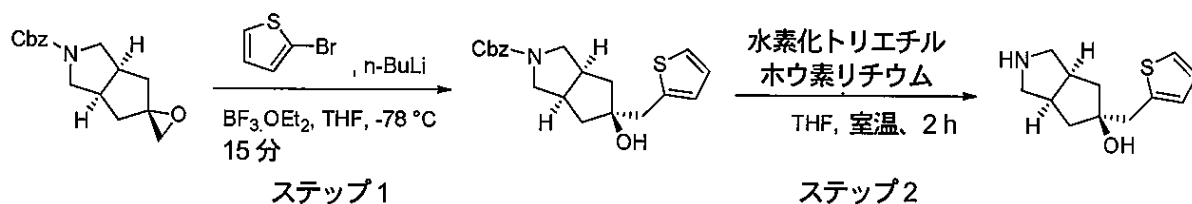
(3aR, 5r, 6aS)-5-(チオフェン-2-イルメチル)オクタヒドロシクロペ

ンタ [c] ピロールー 5 - オールの調製

【0361】

【化117】

スキーム 33



10

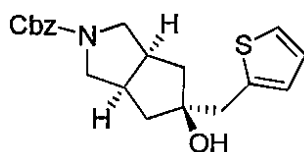
【0362】

ステップ1：ベンジル（3aR, 5r, 6aS）-5-ヒドロキシ-5-（チオフエン-2-イルメチル）ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロールー 2（1H）-カルボキシレート

の調製

【0363】

【化118】



20

【0364】

[0185] 2-ブromothiophene (0.567 g, 3.5 mmol) の無水 THF (20 mL) 溶液に、-78°C で n-ブチルリチウム（ヘキサン中 2.5 M、1.4 mL、3.5 mmol）を添加し（ゆっくりと滴下）、得られる溶液を -78°C で 20 分間攪拌した。次いで、三フッ化ホウ素エーテレート（0.30 mL、2.9 mmol）を添加した。5 分後、ベンジル（3aR, 5S, 6aS）-テトラヒドロ-1H-スピロ [シクロペンタ [c] ピロールー 5, 2'-オキシラン] -2（3H）-カルボキシレート（0.800 g, 2.9 mmol）のテトラヒドロフラン（5.0 mL）溶液を添加し、-78°C で 15 分間攪拌した。次いで、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（10 mL）で失活させ、酢酸エチル（100 mL × 3）で抽出し、ブライン（100 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗材料を得、これを、100~200 メッシュのシリカおよび溶離液として 20% のヘキサン中酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物のベンジル（3aR, 5r, 6aS）-5-ヒドロキシ-5-（チオフエン-2-イルメチル）ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロールー 2（1H）-カルボキシレート（0.125 g, 12%）をオフホワイト色の固体として得た。M+H 計算値：358.14、M+H 実測値：358.24。

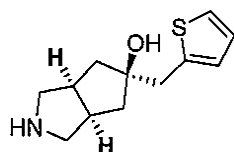
30

ステップ2：5-（チオフエン-2-イルメチル）オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー 5-オールの調製

40

【0365】

【化119】



【0366】

[0186] ベンジル 5-ヒドロキシ-5-（チオフエン-2-イルメチル）ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロールー 2（1H）-カルボキシレート（0.34 g, 0.952 mmol）のテトラヒドロフラン（15 mL）溶液に、0°C で水素化トリエチルホウ素リチ

50

ウム (4.7 mL、4.76 mmol) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶液を飽和塩化アンモニウム溶液で失活させ、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物の5-(チオフェン-2-イルメチル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール (0.18 g、収率85.71%) を無色の液体として得た。M+H計算値: 224.1、M+H実測値: 224.2。

【0367】

実施例 34

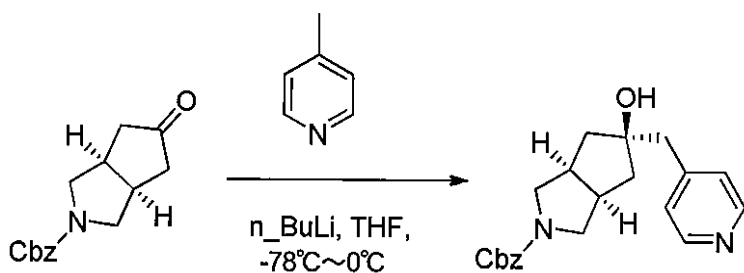
(3aR, 5r, 6aS) -ベンジル5-ヒドロキシ-5-(ピリジン-4-イルメチル)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-カルボキシレートの調製

10

【0368】

【化120】

スキーム 34



20

【0369】

4-メチルピリジン (0.27 g、2.89 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に、-78°Cでn-ブチルリチウム (3.86 mL、5.79 mmol、ヘキサン中1.5M) を滴下添加し、反応混合物を0°Cで1時間攪拌した。次いで、反応混合物を-78°Cに冷却し、(3aR, 6aS) -ベンジル5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-カルボキシレート (0.5 g、1.93 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を添加した。溶液を同じ温度で1時間攪拌し、室温に温め、飽和塩化アンモニウム溶液で失活させ、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (35 mL)、ブライン (35 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。粗材料を、combiflash精製装置によって、3%のジクロロメタン中メタノールを使用して精製して、表題化合物の(3aR, 5r, 6aS) -ベンジル5-ヒドロキシ-5-(ピリジン-4-イルメチル)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-カルボキシレート (0.3 g、収率44%) を無色のゴム質として得た。M+H計算値: 353.23、M+H実測値: 353.2。

30

【0370】

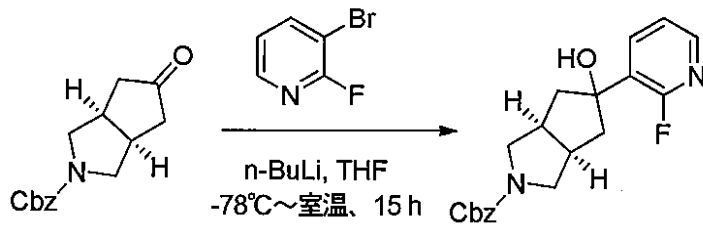
実施例 35

(3aR, 5r, 6aS) -ベンジル5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-カルボキシレートの調製

40

【0371】

【化 1 2 1】

スキーム 35

【0 3 7 2】

10

3-ブロモ-2-フルオロピリジン (0.5 g、2.89 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に、 -78°C で n-ブチルリチウム (2.57 mL、3.86 mmol、ヘキサン中 1.5 M) を滴下添加し、反応混合物を同じ温度で 30 分間攪拌した。次いで、(3aR, 6aS)-ベンジル 5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレート (0.5 g、1.93 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を添加し、同じ温度で 1 時間攪拌し、室温に温め、15 時間攪拌した。次いで、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (30 mL) で失活させ、酢酸エチル (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。粗材料を、combiflash 精製装置によって、60% のヘキサン中酢酸エチルを使用して精製して、表題化合物の (3aR, 5r, 6aS)-ベンジル 5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレート (0.2 g、収率 30%) を黄色のゴム質として得た。M+H 計算値：357.39、M+H 実測値：357.2。

20

【0 3 7 3】

実施例 3 6

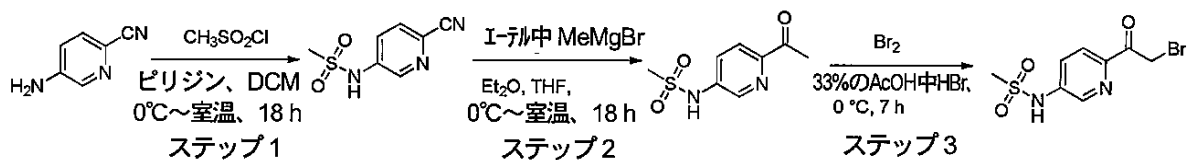
N-(6-(2-ブロモアセチル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【0 3 7 4】

【化 1 2 2】

スキーム 36

30



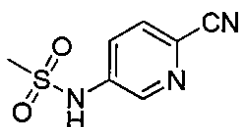
【0 3 7 5】

ステップ 1：N-(6-シアノピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【0 3 7 6】

【化 1 2 3】

40



【0 3 7 7】

[0187] 5-アミノピコリノニトリル (0.5 g、4.19 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 溶液にピリジン (1.0 mL、12.57 mmol) を添加し、溶液を 0°C に冷却した。塩化メタンスルホン (0.32 mL、4.19 mmol) を滴下添加し、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。溶液をジクロロメタン (100 mL) で希釈し、1.5 M 塩酸溶液 (30 mL) およびブライン溶液 (40 mL) で順次洗浄した。有機層

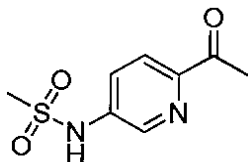
50

を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を、30%のヘキサン中酢酸エチルを使用するc o m b i f l a s hカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物のN-(6-シアノピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(0.18g、収率21%)を褐色がかった固体として得た。M+H計算値：198.03、M+H実測値：198。

ステップ2：N-(6-アセチルピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【0378】

【化124】



10

【0379】

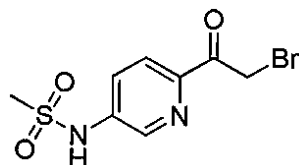
[0188] 0℃に冷却したN-(6-シアノピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(0.5g、2.537mmol)のテトラヒドロフラン：ジエチルエーテル混合物(20ml、1：3)溶液に、エーテル中3Mの臭化メチルマグネシウム(4.22ml、12.688mmol)を添加し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。溶液を飽和塩化アンモニウム溶液で失活させ、酢酸エチル(300mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を、40%のヘキサン中酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物のN-(6-アセチルピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(0.4g、収率73%)を黄色の固体として得た。M+H計算値：215.04、M+H実測値：215.0。

20

ステップ3：N-(6-(2-ブロモアセチル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【0380】

【化125】



30

【0381】

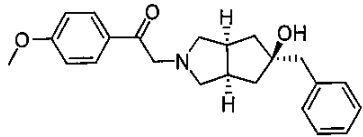
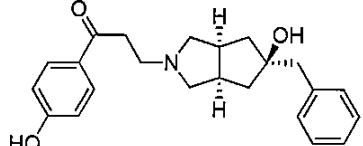
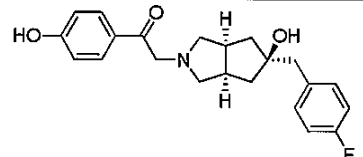
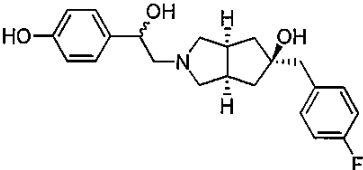
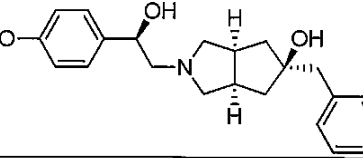
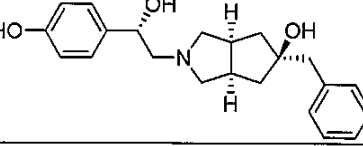
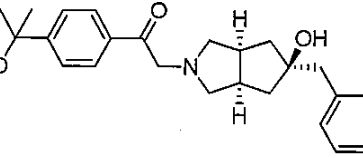
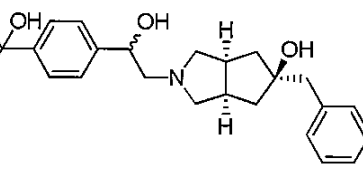
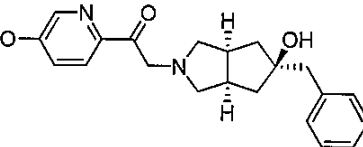
[0189] 33%の酢酸中臭化水素酸(50mL)中のN-(6-アセチルピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(1.5g、7.008mmol)をの溶液に、0℃で、33%の酢酸中臭化水素酸(20mL)に溶解させた臭素(0.35mL、7.008mmol)を滴下添加し、反応混合物を室温で7時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、形成した固体を分離し、ジクロロメタンに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を、30%のヘキサン中酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物のN-(6-(2-ブロモアセチル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(0.51g、収率25%)を黄色の固体として得た。M+H計算値：292.95、M+H実測値：292.9。

40

【0382】

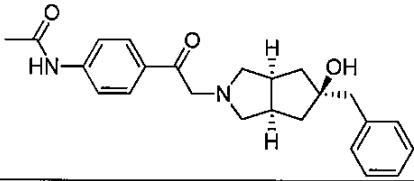
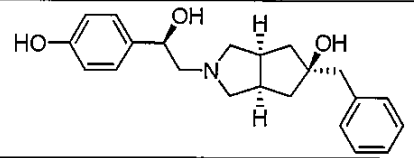
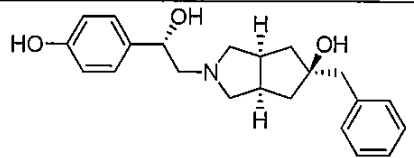
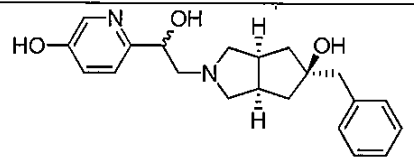
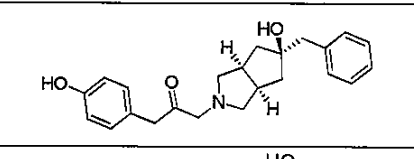
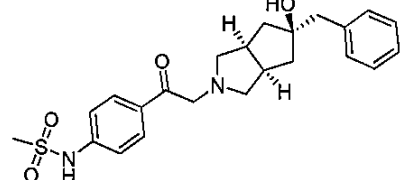
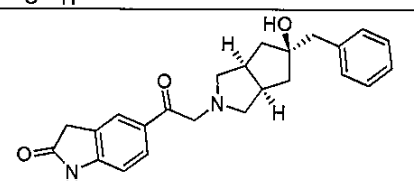
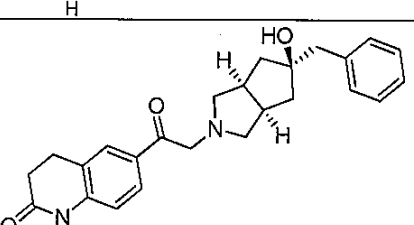
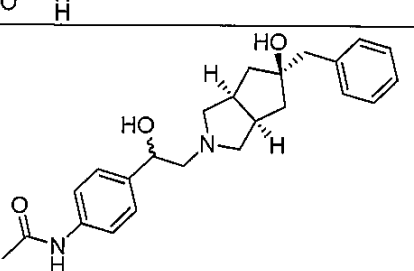
【表 10-1】

表 11: 以下の化合物は、上述の方法によって、上述の方法で作製した中間体を使用して調製した。

構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン	366.20	366.3
	3-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン	366.20	366.3
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	370.17	370.4
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	372.19	372.5
	(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-2-((R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	354.2	354.5
	(3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	354.2	354.5
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エタノン	394.23	394.3
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	396.25	396.6
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	353.18	353.2

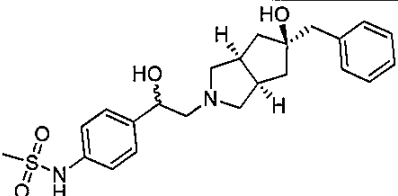
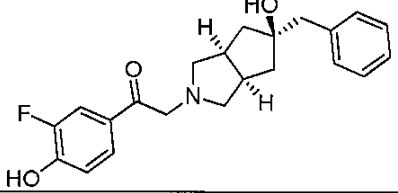
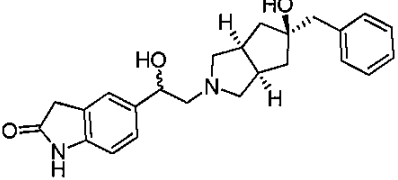
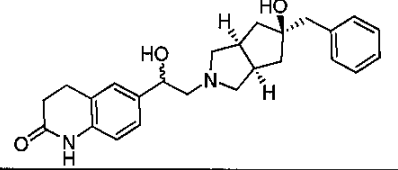
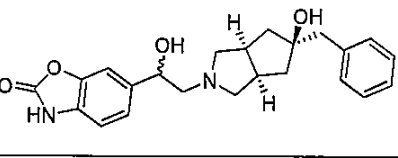
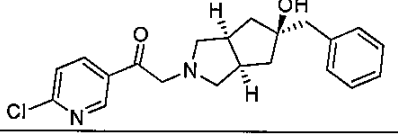
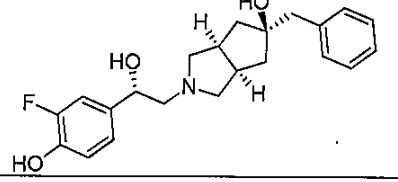
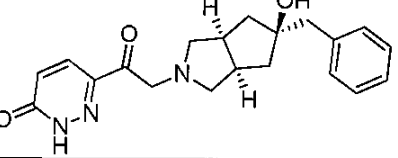
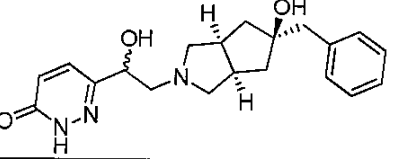
【0383】

【表 10-2】

	N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)フェニル)アセトアミド	393.21	393.5
	(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-2-((R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	354.20	354.5
	(3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	354.20	354.5
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	355.19	355.2
	1-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-オン	366.47	366.5
	N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)フェニル)メタンスルホンアミド	429.54	429.5
	5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)インドリン-2-オン	391.42	391.5
	6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	405.5	405.2
	<i>rac</i> -N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェニル)アセトアミド	395.23	395.6

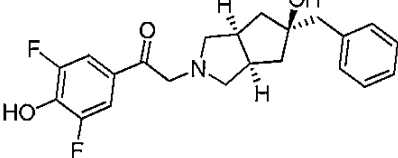
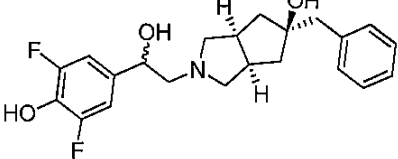
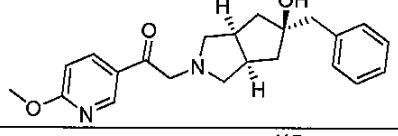
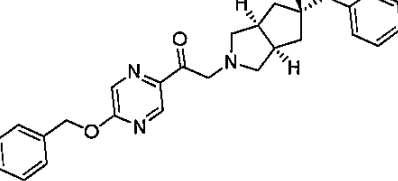
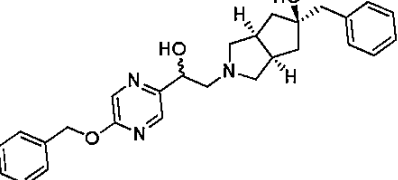
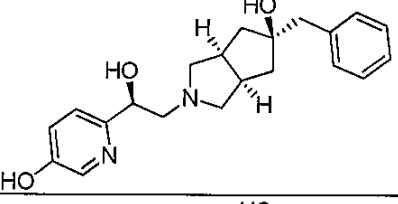
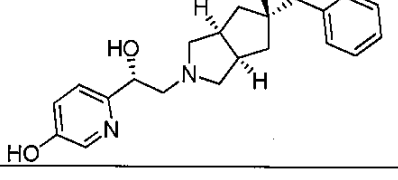
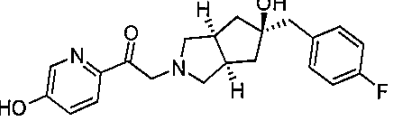
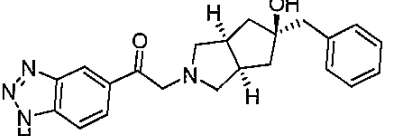
【0384】

【表 10-3】

	<i>rac</i> -N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェニル)メタンスルホンアミド	431.56	431.5
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノン	370.43	370.5
	<i>rac</i> -5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)インドリン-2-オン	393.49	393.3
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	407.52	407.5
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	395.19	395.5
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(6-クロロピリジン-3-イル)エタノン	369.4 (M-H)	369.4 (M-H)
	<i>rac</i> -(3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	372.45	372.5
	6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)ピリダジン-3(2H)-オン	354.17	354.5
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピリダジン-3(2H)-オン	356.19	356.5

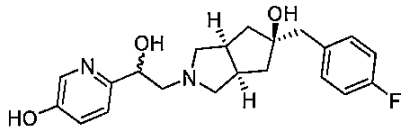
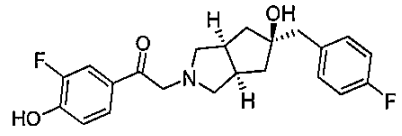
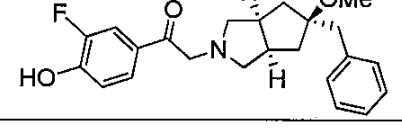
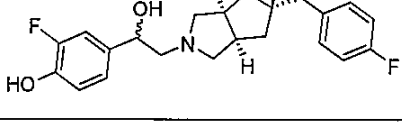
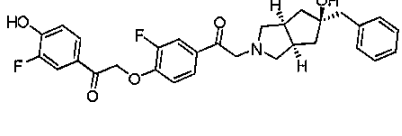
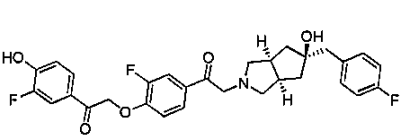
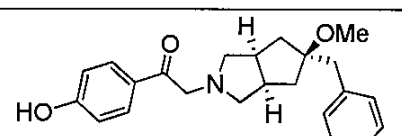
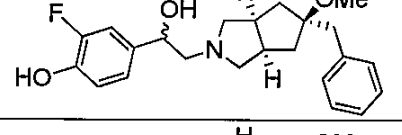
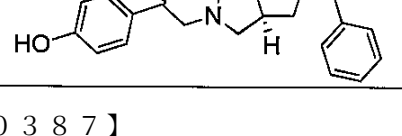
【0385】

【表 10-4】

	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノン	388.42	388.4
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-2-(2-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	390.44	390.44
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタノン	367.19	367.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-(ベンジルオキシ)ピラジン-2-イル)エタノン	444.54	444.2
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-2-(2-(5-(ベンジルオキシ)ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	446.55	446
	(3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	355.19	355.2
	(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-2-((R)-2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	355.19	355.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	371.41	371.2
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)エタン-1-オン	377.45	377.5

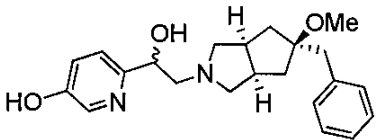
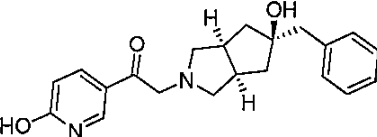
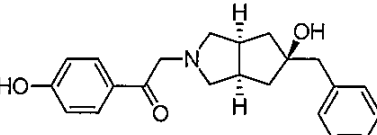
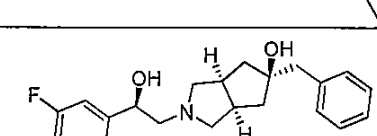
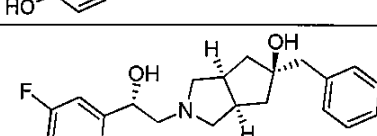
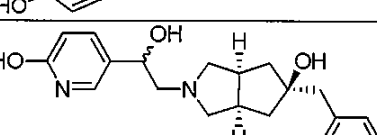
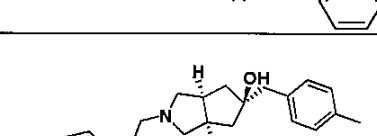
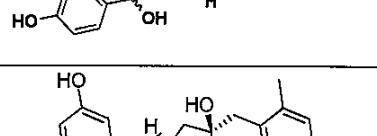
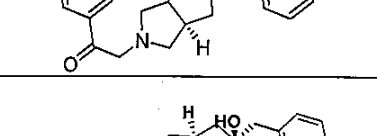
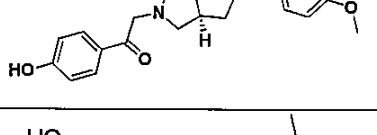
【0386】

【表 10-5】

	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(4-(フルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	373.43	373.2
	1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタノン	388.42	388.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノン	384.46	384.2
	<i>rac</i> -4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-(フルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシエチル)-5-(4-フルオロベンジル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	390.44	390.5
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエトキシフェニル)エタノン	522.55	522.5
	2-(2-フルオロ-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)フェノキシ)-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノン	540.54	540.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	366.47	366.3
	<i>rac</i> -4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェノール	386.47	386.2
	<i>rac</i> -4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール	368.48	368.2

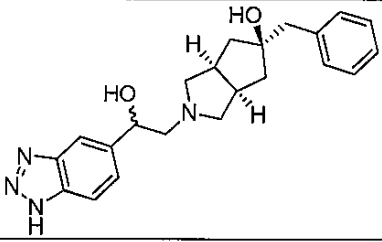
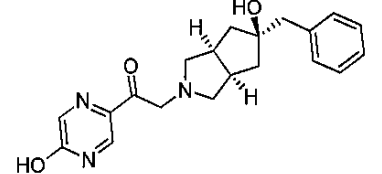
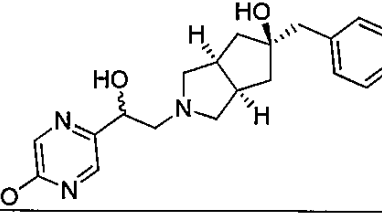
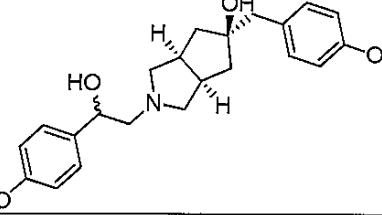
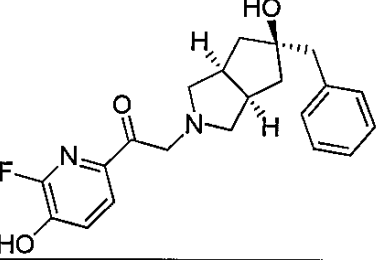
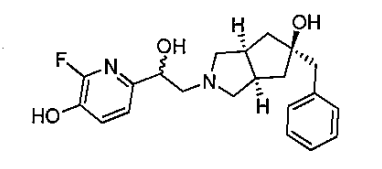
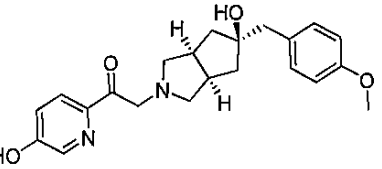
【0387】

【表 10-6】

	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-オール	369.47	369.2
	2-((3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル)-1-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)エタン-1-オン	351.43 (M-H)	351.4 (M-1)
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ヒドロキシ-5-(4-メチルベンジル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	366.47	366.23
	(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-2-((R)-2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	372.45	372.5
	(3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	372.45	372.5
	<i>rac</i> -5-{2-((3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル)-1-ヒドロキシエチル}ピリジン-2-オール	355.44	355.2
	<i>rac</i> -(3aR,5R,6aS)-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-5-[(4-メチルフェニル)メチル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	368.48	368.22
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ヒドロキシ-5-(2-メチルベンジル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	366.47	366.21
	2-((3aR,5R,6aS)-5-ヒドロキシ-5-[(4-メトキシフェニル)メチル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	382.19	382.10
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-5-(2-メチルベンジル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	368.48	368.25

【0388】

【表 10-7】

	<i>rac</i> -(3aR,5R,6aS)-2-[2-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)-2-ヒドロキシエチル]-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	379.47	379.5
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピラジン-2-イル)エタノン	354.41	354.2
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピラジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	356.43	356.2
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-5-(4-メトキシベンジル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	384.48	384.37
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	371.42	371.2
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-2-(2-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	373.43	373.3
	2-((3aR,5R,6aS)-5-ヒドロキシ-5-[(4-メトキシフェニル)メチル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタン-1-オン	383.45	383.4

【0389】

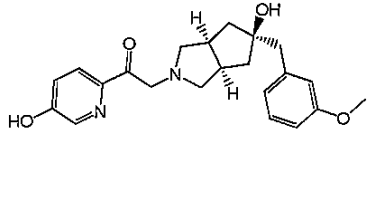
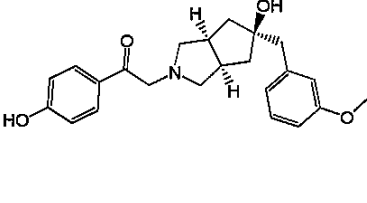
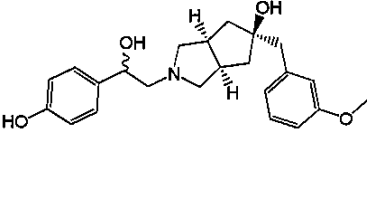
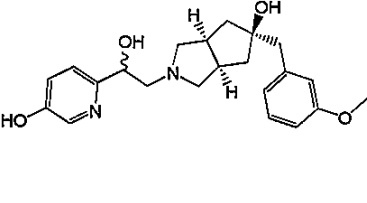
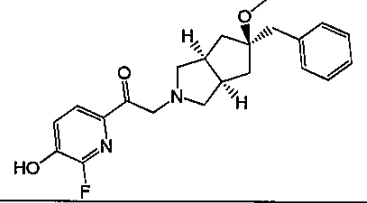
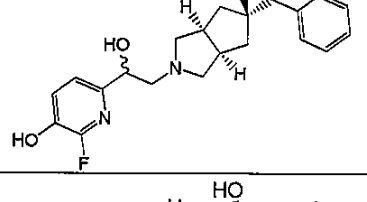
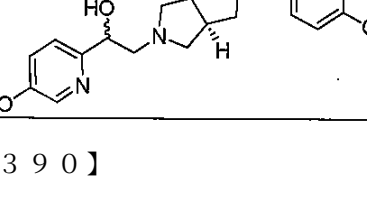
10

20

30

40

【表 10-8】

	2-((3aR,5r,6aS)-5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシベンジル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	383.19	383.3
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシベンジル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	382.19	382.2
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-5-(3-メトキシベンジル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	384.21	384.4
	<i>rac</i> -((3aR,5r,6aS)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)-5-(3-メトキシベンジル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	385.2	385.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	385.44	385.2
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-フルオロピリジン-3-オール	387.46	387.2
	<i>rac</i> -6-{2-[(3aR,5r,6aS)-5-ヒドロキシ-5-[(4-メトキシフェニル)メチル]オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピリジン-3-オール	385.47	385.5

【0390】

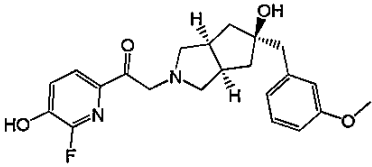
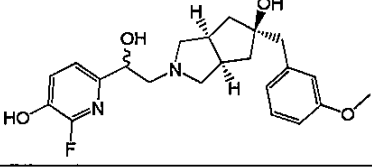
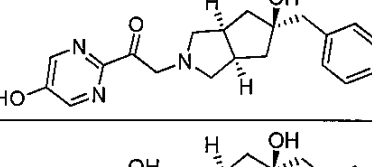
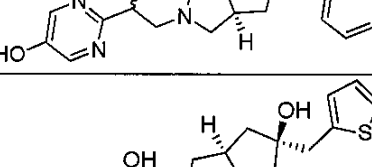
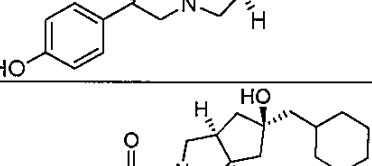
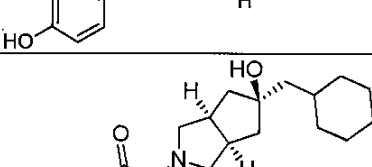
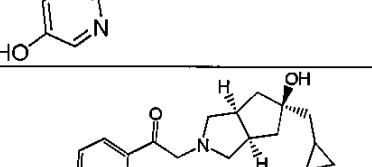
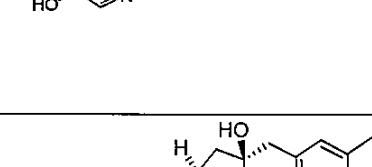
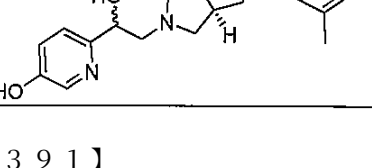
10

20

30

40

【表 10-9】

	1-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-2-((3aR,5r,6aS)-5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシベンジル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタノン	401.18	401.2
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-2-(2-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル)-5-(3-メトキシベンジル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	403.2	403.2
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)エタン-1-オン	354.17	354.2
	<i>rac</i> -2-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピリミジン-5-オール	356.19	356.5
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-5-(チオフェン-2-イルメチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	360.48	360.3
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-(シクロヘキシルメチル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	358.49	358.2
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-(シクロヘキシルメチル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタン-1-オン	359.47	359.2
	2-[(3aR,5r,6aS)-5-(シクロプロピルメチル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル]-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	317.18	317.2
	<i>rac</i> -6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(3,5-ジメチルフェニル)メチル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピリミジン-3-オール-3-オール	383.5	383.5

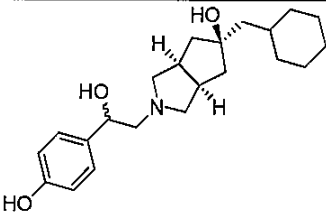
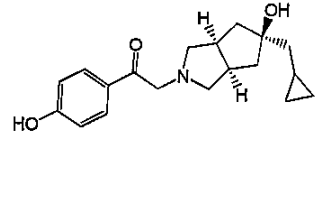
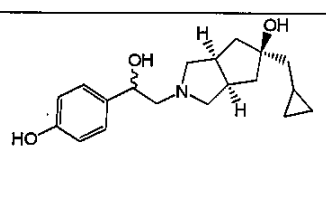
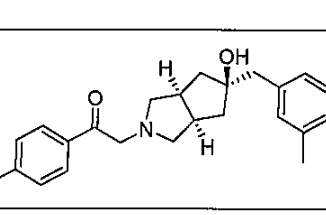
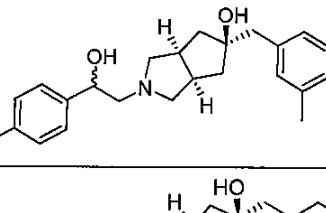
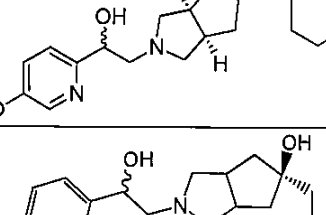
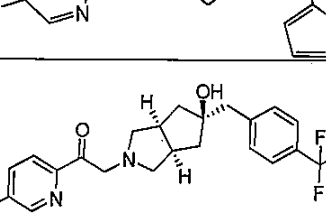
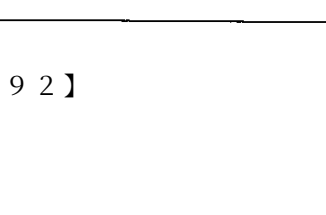
10

20

30

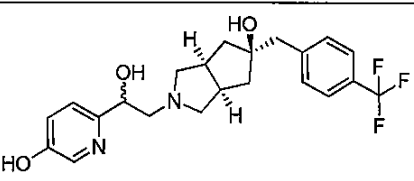
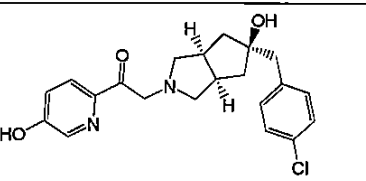
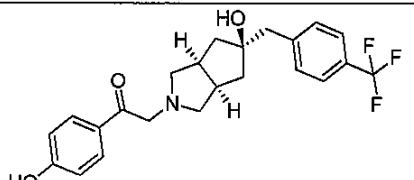
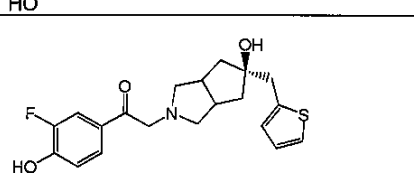
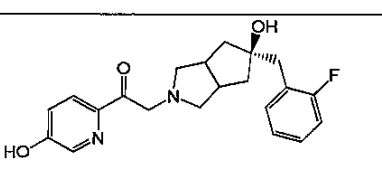
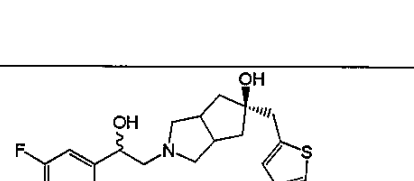
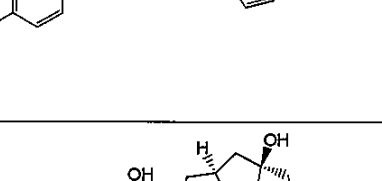
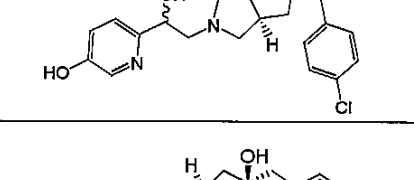
40

【表 10-10】

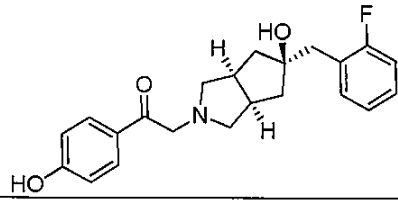
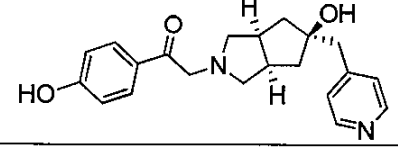
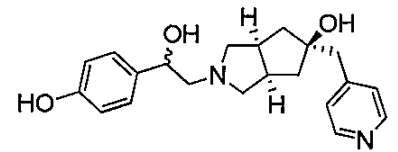
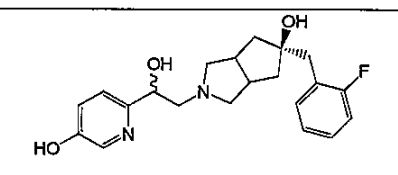
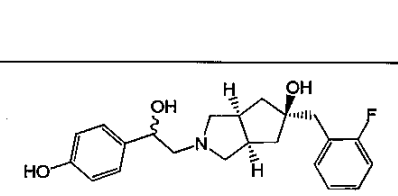
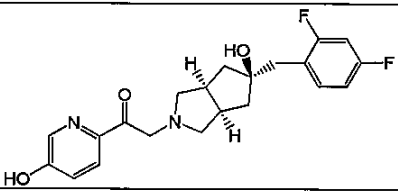
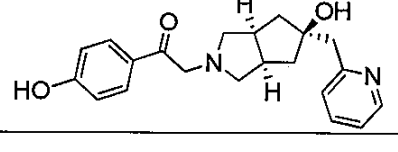
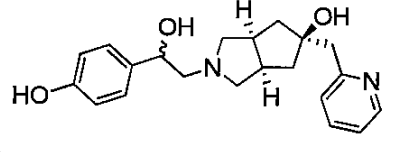
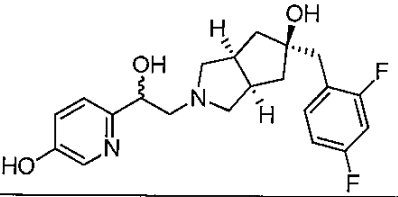
	<i>rac</i> -(3aR,5R,6aS)-5-(シクロヘキシルメチル)-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	360.5	360.5
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(シクロプロピルメチル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	316.18	316.2
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(シクロプロピルメチル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	318.2	318.3
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(3,5-ジメチルフェニル)メチル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	380.49	380.2
	<i>rac</i> -(3aR,5R,6aS)-5-[(3,5-ジメチルフェニル)メチル]-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	382.51	382.2
	<i>rac</i> -6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-(シクロヘキシルメチル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシアチル}ピリジン-3-オール	361.49	361.2
	<i>rac</i> -2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)-5-(チオフェン-2-イルメチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	361.15	361.2
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-ヒドロキシ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタン-1-オン	421.42	421.3

【0392】

【表 10-11】

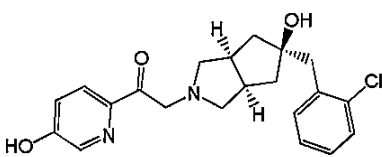
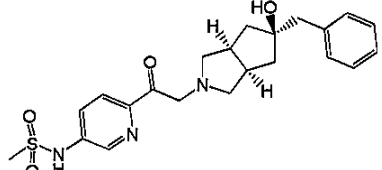
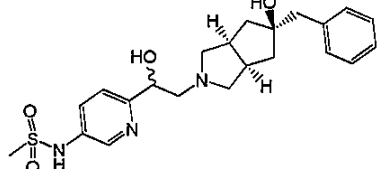
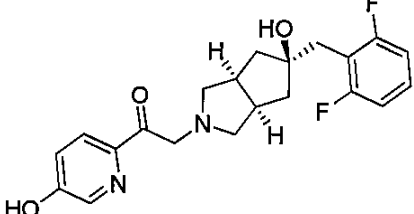
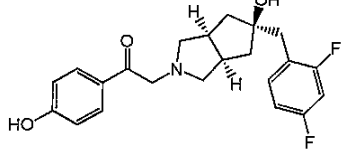
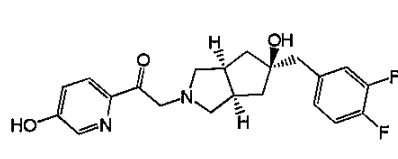
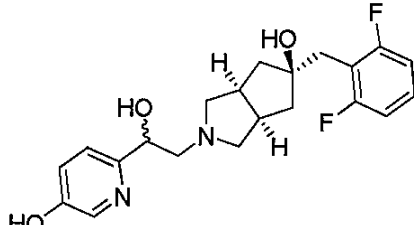
	<i>rac</i> -6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-ヒドロキシ-5-{4-(トリフルオロメチル)フェニル}メチル}-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピリジン-3-オール	423.44	423.3
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-クロロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノール	387.14	387.1
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-ヒドロキシ-5-{4-(トリフルオロメチル)フェニル}メチル}-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	420.44	420.2
	1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-(5-ヒドロキシ-5-(チオフエン-2-イルメチル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタノール	376.13	376.3
	2-(5-(2-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノール	371.17	371.5
	<i>rac</i> -2-(2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-5-(チオフエン-2-イルメチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	378.15	378.3
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(4-クロロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	389.16	389.2
	<i>rac</i> -(3aR,5R,6aS)-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-5-{4-(トリフルオロメチル)フェニル}メチル}-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	422.45	422.2

【表 10-12】

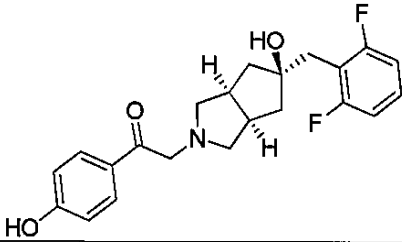
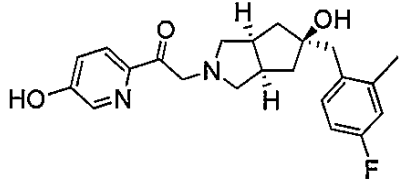
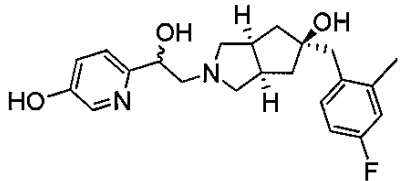
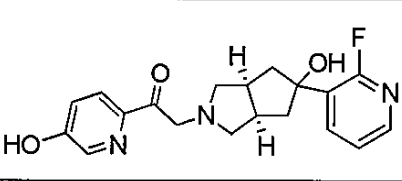
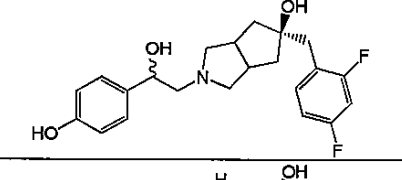
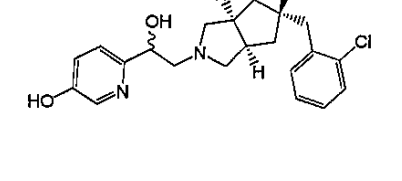
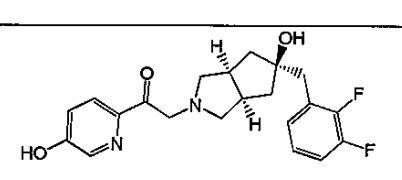
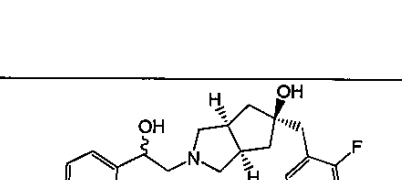
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	370.43	370.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ヒドロキシ-5-(ピリジン4-イルメチル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	353.43	353.5
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-5-(ピリジン4-イルメチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	354.44	355.5
	<i>rac</i> -5-(2-フルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	373.18	373.2
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(2-フルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	372.45	372.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	389.41	389.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ヒドロキシ-5-(ピリジン-2-イルメチル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	353.43	353.5
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	355.44	355.4
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	391.42	391.2

【0394】

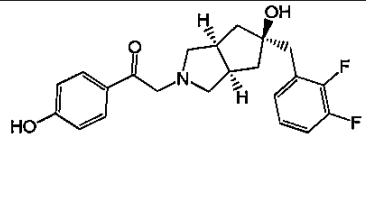
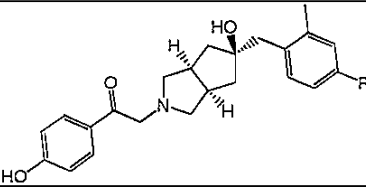
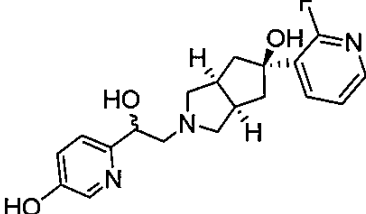
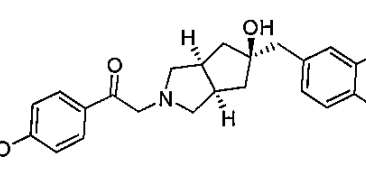
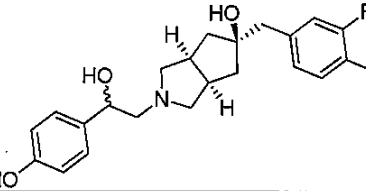
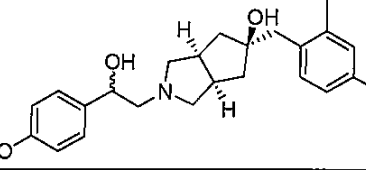
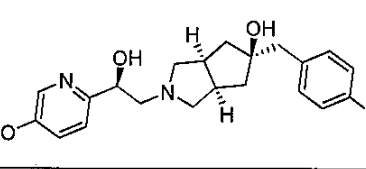
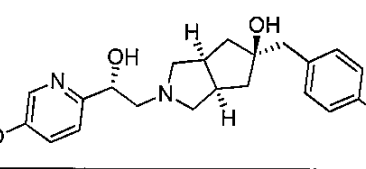
【表 10-13】

	2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-クロロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	387.14	387.1
	N-(6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)ピリジン-3-イル)メタンサルホンアミド	430.53	430.2
	rac-N-(6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)メタンサルホンアミド	432.55	432.2
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタン-1-オン	389.41	389.2
	2-(5-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	388.16	388.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	389.41	389.1
	rac-6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピリジン-3-オール	391.42	391.2

【表 10-14】

	2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	388.42	388.1
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	385.44	385.2
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	387.46	387.2
	2-((3aR,6aS)-5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	358.38	358.2
	<i>rac</i> -5-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	390.18	390.5
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(2-クロロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	389.16	389.1
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,3-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	389.16	389.2
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(2,3-ジフルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	391.18	391.2

【表 10-15】

	2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,3-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	388.16	388.1
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	384.46	384.2
	<i>rac</i> -(3aR,6aS)-5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	360.39	360.3
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	388.42	388.2
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	390.44	390.2
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	386.47	386.2
	(3aR,5S,6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	373.43	373.2
	(3aR,5R,6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-2-((R)-2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	373.43	373.2

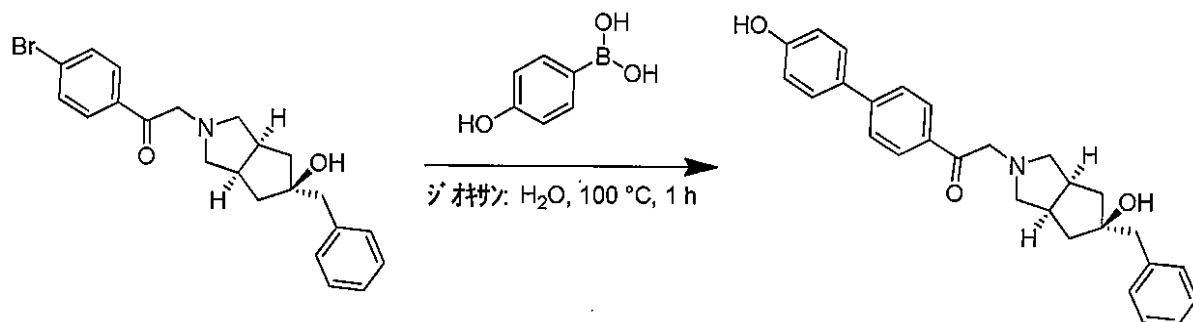
【0397】

実施例 37

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4'-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)エタノンの調製

【0398】

【化 1 2 6】

スキーム 37

10

【0 3 9 9】

[0190] 2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ブロモフェニル)エタノン(0.100g, 0.24mmol)および(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(0.040g, 0.029mmol)のジオキサジン:水(3:1、8mL)溶液に、炭酸カリウム(0.099g, 0.72mmol)を添加し、得られる混合物を窒素で5分間脱気した。上記混合物に、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(0.008g, 0.012mmol)を添加し、得られる懸濁液をマイクロ波照射下で100℃で30分間加熱した。(TLCによってモニターして)反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水(10mL)で希釈した。溶液を酢酸エチル(20mL×2)で抽出し、合わせた有機層を水(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して粗材料を得、これを分取HPLCによって精製して、表題化合物の2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4'-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)エタノン(5)(0.008g, 8%)をオフホワイト色の固体として得た。M+H計算値: 428.21、M+H実測値: 428.12。

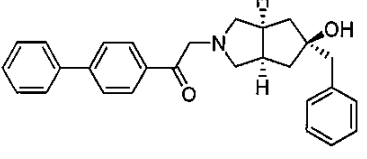
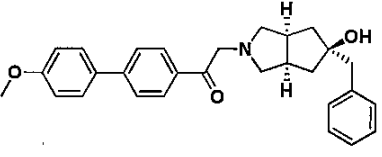
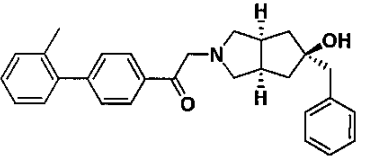
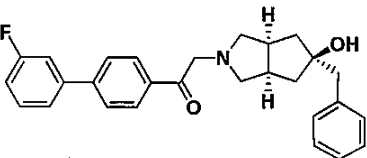
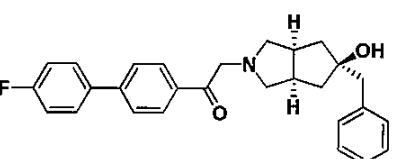
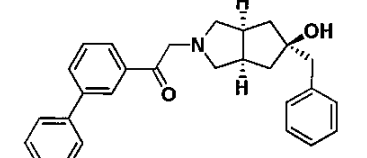
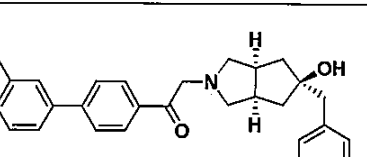
20

30

【0 4 0 0】

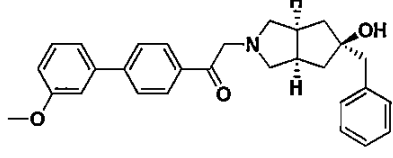
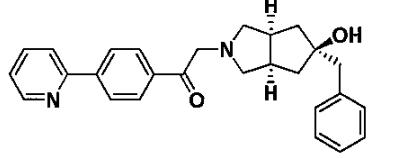
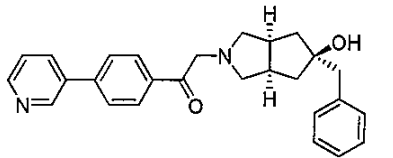
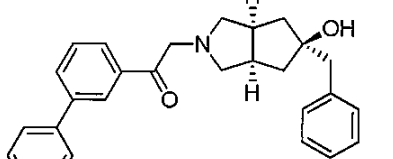
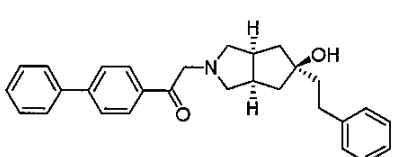
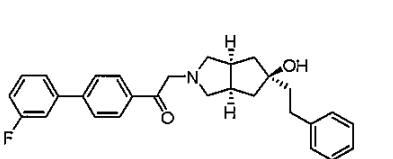
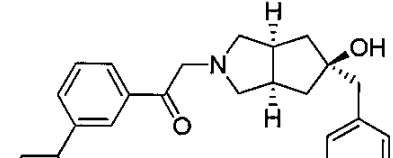
【表 11-1】

表 12: 以下の化合物は、上述の方法によって、上述の方法で作製した中間体を使用して調製した。

構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	1-([1,1'-ビフェニル]4-イル)-2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタノン	412.54	412.36
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]4-イル)エタノン	442.23	442.10
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]4-イル)エタノン	426.24	426.12
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]4-イル)エタノン	430.21	430.10
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]4-イル)エタノン	430.21	430.12
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]3-イル)エタノン	442.23	442.12
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]4-イル)エタノン	426.24	426.11

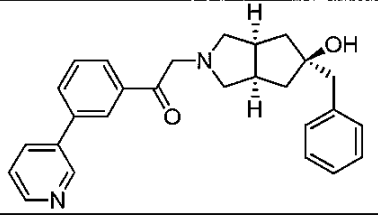
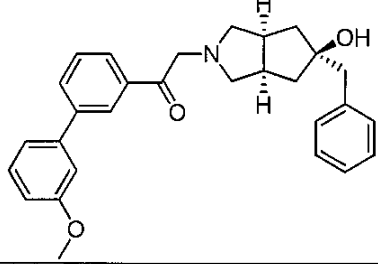
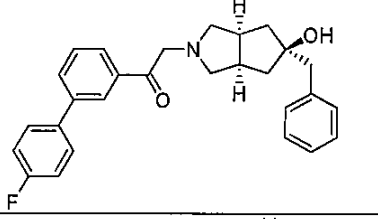
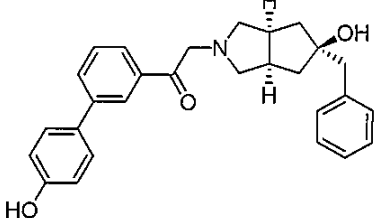
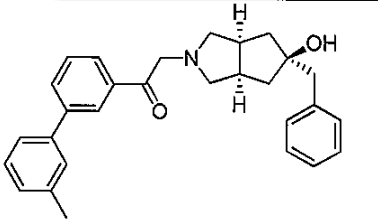
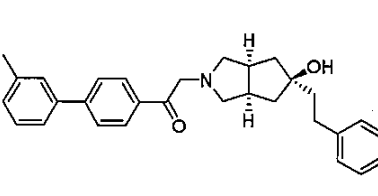
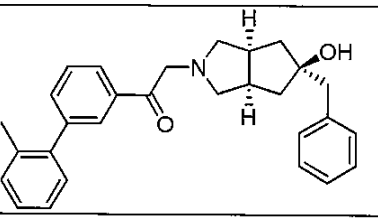
【0401】

【表 1 1 - 2】

	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタノン	442.23	442.0
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4(ピリジン-2-イル)フェニル)エタノン	413.22	413.11
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4(ピリジン-3-イル)フェニル)エタノン	413.22	413.10
	1-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタノン	412.22	412.11
	2-[5-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(4-フェニルフェニル)エタン-1-オン	426.24	426.10
	1-[4-(3-フルオロフェニル)フェニル]-2-[5-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]エタン-1-オン	444.23	444.12
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)エタノン	430.21	430.10

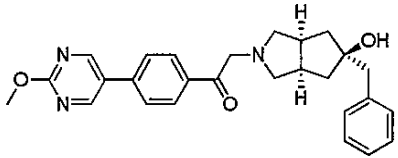
【 0 4 0 2 】

【表 1 1 - 3】

	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)エタノン	413.22	413.14
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)エタノン	442.23	442.0
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)エタノン	430.21	430.0
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)エタノン	428.21	428.10
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)エタノン	426.24	426.12
	2-[5-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-[4(3-メチルフェニル)フェニル]エタン-1-オン	440.25	44.0
	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)エタノン	426.24	426.11

【 0 4 0 3 】

【表 11-4】

	2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル)エタノン	444.22	444.21
---	--	--------	--------

【0404】

実施例 38

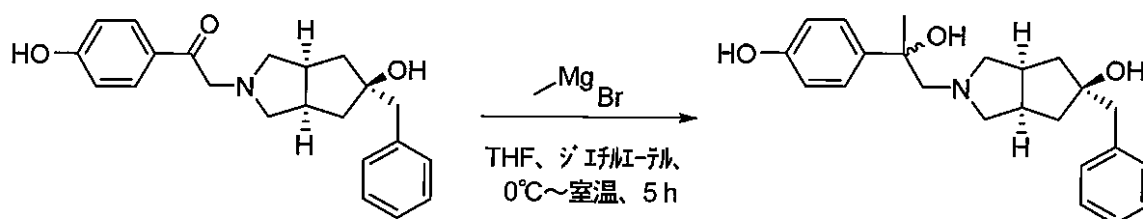
rac-(3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール

の調製

【0405】

【化127】

スキーム 38



【0406】

[0191] 2-(5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン (0.2 g、0.57 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、0℃でジエチルエーテル中 3 M の臭化メチルマグネシウム (0.94 mL、2.84 mmol) を添加し、反応混合物を窒素雰囲気下にて室温で 5 時間攪拌した。溶液を飽和塩化アンモニウム溶液 (20 mL) で失活させ、酢酸エチル (300 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて粗製物を得、これを、15% のジクロロメタン中メタノールを使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物の (3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール (0.025 g、11.9%) を褐色がかった固体として得た。(M+H) 計算値：368.48、(M+1) 実測値：368.3。

【0407】

実施例 39

重水素化 rac-(3aR, 6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール

の調製

【0408】

10

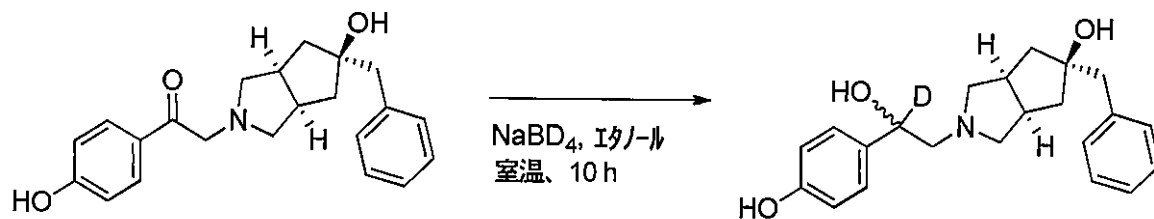
20

30

40

【化 1 2 8】

スキーム 39



【0 4 0 9】

[0192] エタノール (10 mL) 中の 2-((3aR, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン (0.05 g, 0.142 mmol) の攪拌した溶液に、室温で重水素化ホウ素ナトリウム (0.059 g, 1.42 mmol) を添加し、10 時間攪拌した。(TLC によってモニターして) 反応が完了した後、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL × 2)、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをジエチルエーテル：ペンタン (1:1) 混合物で摩砕して、表題化合物の重水素化 (3aR, 6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール (0.010 g, 収率 20%) をオフホワイト色の固体として得た。M+H 計算値: 355.21、M+H 実測値: 355.5。

【0 4 1 0】

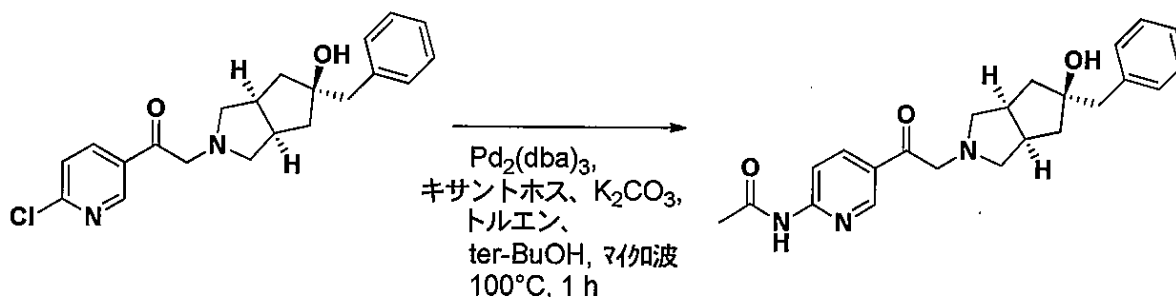
実施例 40

N-(5-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)アセチル)ピリジン-2-イル)アセトアミドの調製

【0 4 1 1】

【化 1 2 9】

スキーム 40



【0 4 1 2】

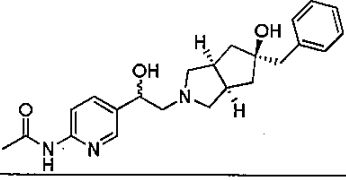
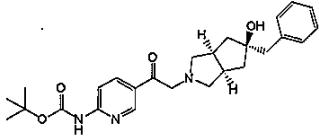
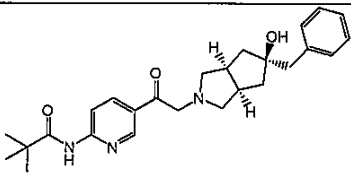
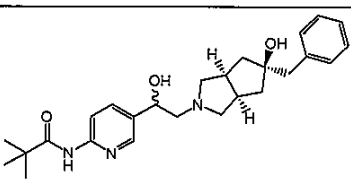
[0193] トルエン (2 mL) および tert-ブタノール (2 mL) の混合物中の 2-(5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(6-クロロピリジン-3-イル) エタノン (0.1 g, 0.268 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (0.11 g, 0.806 mmol) に続いてアセトアミド (0.024 g, 0.403 mmol) を添加した。反応混合物を窒素ガスで 10 分間バージした。最後に、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン (0.031 g, 0.053 mmol) およびトリ (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.025 g, 0.026) を添加した。反応混合物を CEM マイクロ波装置において 100°C で 1 時間加熱した。溶液を水 (100 mL) で希釈し、ジクロロメタン (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、

濾過し、濃縮した。粗製物を、80%のヘキサン中酢酸エチルを使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物のN-(5-(2-(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(0.045g、収率21.43%)を淡黄色の固体として得た。M+H計算値：394.48、M+H実測値：394.2。

【0413】

【表12】

表13: 以下の化合物は、上述の方法によって調製した。

構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	<i>rac</i> -N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	396.49	396.2
	<i>tert</i> -ブチル(5-(2-(5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)ピリジン-2-イル)カルバメート	452.25	452.3
	N-(5-(2-(5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)ピリジン-2-イル)ピバルアミド	461.08	461.12
	<i>rac</i> -N-(5-(2-(5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル)ピバルアミド	438.27	438.6

【0414】

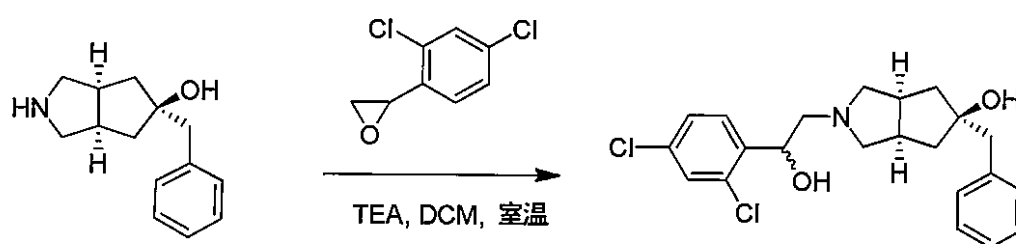
実施例41 *rac*-(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-2-(2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール

の調製

【0415】

【化130】

スキーム41



【0416】

[0194] (3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール(0.040g、0.12mmol)のジクロロメタン(2mL)溶液に、2-(2,4-ジクロロフェニル)オキシラン(0.044g、0.21mmol)

およびトリエチルアミン（0.041 mL、0.29 mmol）を添加し、得られる溶液を室温で18時間攪拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、反応混合物を水（2 mL）で希釈した。有機層をジクロロメタン（5 mL×2）で抽出し、ブライン（10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製（3aR, 5r, 6aS）-5-ベンジル-2-（2-（2,4-ジクロロフェニル）-2-ヒドロキシエチル）オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オールを得、これを分取HPLC（カラム：XSelect CSH C-18 Prep（19×250 mm、5 μm）、移動相：A-5 mM酢酸アンモニウム、B-アセトニトリル、流れモード：勾配、流量：15 mL/分、勾配T/%B：0/30, 0.5/30, 15/90, 21/90, 21.5/30, 26/30）によって精製した。

【 0 4 1 7 】

【表 1 3】

表 14: 以下の化合物は、上述の方法によって調製した。

構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-2-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	406.19	406.4
	<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-2-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	356.19	356.39

【 0 4 1 8 】

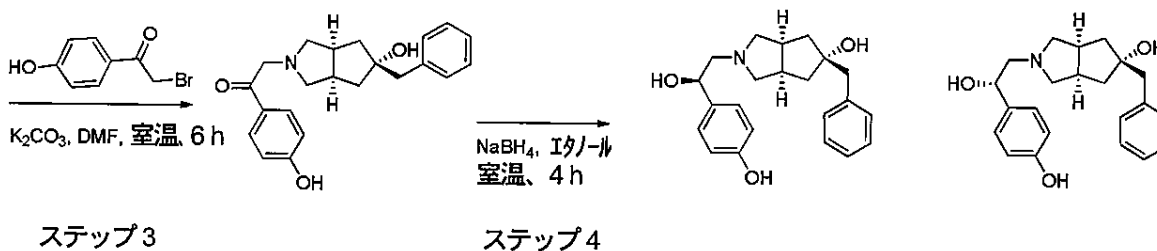
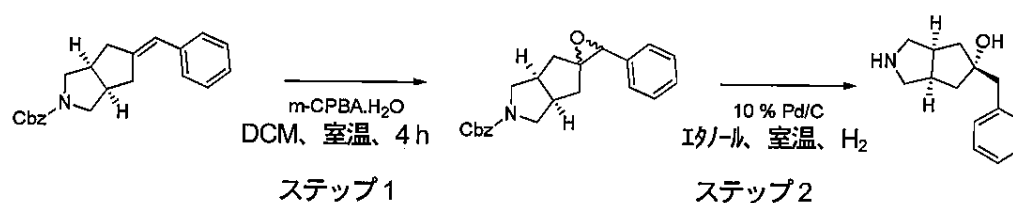
实施例 4 2

5-ベンジル-2-((R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール の調製

【 0 4 1 9 】

【化 1 3 1】

スキーム 42



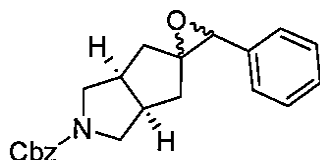
【 0 4 2 0 】

ステップ1：ベンジル（3 a R, 6 a S）-3'-フェニルテトラヒドロ-1H-スピロ
[シクロペンタ [c] ピロール-5, 2'-オキシラン]-2（3H）-カルボキシレー

トの調製

【0421】

【化132】



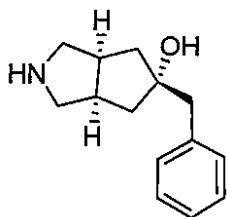
【0422】

[0195]ジクロロメタン中の(3aR, 6aS, Z)-ベンジル5-ベンジリデンヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(0.2g、0.60mmol)(以下に記載の方法によって調製したもの)の攪拌した溶液に、室温でmeta-クロロペルオキシ安息香酸(mCPBA)(0.41g、2.40mmol)を添加し、4時間攪拌した。反応が完了した(TLCによってモニターした)後、混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈した。酢酸エチル層を50%炭酸水素ナトリウム溶液(15mL×2)、水(15mL)、ブライン(15mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これを分取HPLC(カラム:CHIRALPAK IA(250mm×4.6mm×5μm)、移動相:n-ヘキサン:エタノール(80:20)、流量:1.0mL/分)によって精製し、2つの異性体に分離して、表題化合物のベンジル(3aR, 6aS)-3'-フェニルテトラヒドロ-1H-スピロ[シクロペンタ[c]ピロール-5, 2'-オキシラン]-2(3H)-カルボキシレート(0.1g、主異性体、保持時間6.93、オフホワイト色の半固体)および0.065gの副異性体(保持時間10.29、オフホワイト色の半固体)を得た。M+H計算値:350.17、M+H実測値:350.2。

ステップ2:(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール

【0423】

【化133】



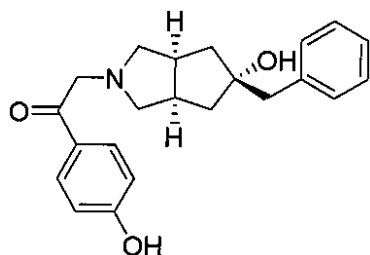
【0424】

[0196]ベンジル(3aR, 6aS)-ベンジル3'-フェニルテトラヒドロ-1H-スピロ[シクロペンタ[c]ピロール-5, 2'-オキシラン]-2(3H)-カルボキシレート(先行ステップからの主異性体、保持時間6.93)(0.2g、0.57mmol)のエタノール(10mL)溶液に、室温で10%Pd/C(0.05g)を添加した。反応混合物を風船での水素化にかけ、3時間攪拌した。反応が完了した(TLCによってモニターした)後、混合物をセライトで濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、表題化合物の(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール(0.12g(粗重量)、収率97%)をオフホワイト色の液体として得た。M+H計算値:218.15、M+H実測値:218.2。

ステップ3:2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノールの調製

【0425】

【化 1 3 4】



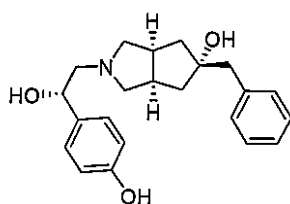
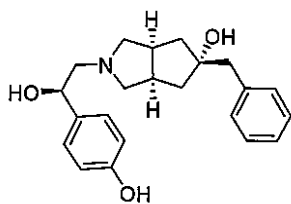
【0 4 2 6】

[0197]ジメチルホルムアミド（10 mL）中の（3aR, 5r, 6aS）-5-ベンジルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール（0.11 g、0.51 mmol）の攪拌した溶液に、室温で炭酸カリウム（0.14 g、1.01 mmol）および2-ブロモ-1-（4-ヒドロキシフェニル）エタノン（0.087 g、0.40 mmol）を添加し、6時間攪拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、反応混合物を冷水で失活させ、酢酸エチル（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を冷水（20 mL）、ブライン（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これを分取HPLC（カラム：CHIRALPAK IA（250 mm×4.6 mm×5 μm）、移動相：nヘキサン：エタノール（50：50）、流量：1.0 mL/分）によって精製して、表題化合物の2-（（3aR, 5r, 6aS）-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-イル）-1-（4-ヒドロキシフェニル）エタノン（0.065 g、収率36%）を淡黄色の固体として得た。M+H計算値：352.18、M+H実測値：352.5。

ステップ4：（3aR, 5R, 6aS）-5-ベンジル-2-（（R）-2-ヒドロキシ-2-（4-ヒドロキシフェニル）エチル）オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オールおよび（3aR, 5S, 6aS）-5-ベンジル-2-（（S）-2-ヒドロキシ-2-（4-ヒドロキシフェニル）エチル）オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オールの調製

【0 4 2 7】

【化 1 3 5】



【0 4 2 8】

[0198]エタノール（20 mL）中の2-（（3aR, 5r, 6aS）-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-イル）-1-（4-ヒドロキシフェニル）エタノン（0.04 g、0.11 mmol）の攪拌した溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム（0.043 g、1.14 mmol）を添加し、2時間攪拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした）後、反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を水（15 mL）で希釈し、酢酸エチル（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これを分取HPLC（カラム：CHIRALPAK IA（250 mm×4.6 mm×5 μm）、移動相：nヘキサン：エタノール（50：50）、流量：1.0 mL/分）によって精製して、表題化合物の（3aR, 5R, 6aS）-5-ベンジル-2-（（R）-2-ヒドロキシ-2-（4-ヒドロキシフェニル）エチル）オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール（0.0052 g、収率13%）をオフホワイト色の固体、M+H計算値：354.20、M+H実測値：354.2として、

(3 a R, 5 S, 6 a S) - 5 - ベンジル - 2 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール (0. 0 0 4 4 g、収率 1 1 %) をオフホワイト色の固体、M + H 計算値 : 3 5 4. 2 0、M + H 実測値 : 3 5 4. 3 として得た。

【 0 4 2 9 】

実施例 4 3

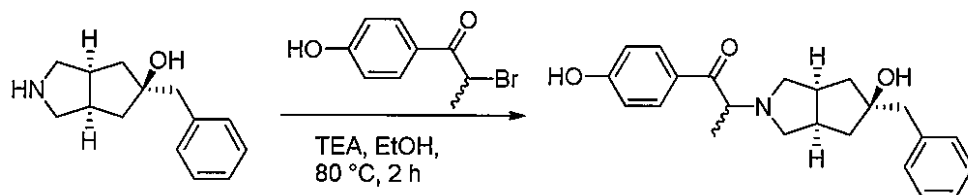
r a c - 2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパン - 1 - オンの調製

【 0 4 3 0 】

10

【 化 1 3 6 】

スキーム 43



ステップ 1

20

【 0 4 3 1 】

[0199] エタノール (1 0 m L) 中の (3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール (0. 1 5 g、0. 6 9 m m o l) の攪拌した溶液に、室温でトリエチルアミン (0. 2 1 g、2. 0 7 m m o l) および 2 - ブロモ - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパン - 1 - オン (0. 1 7 4 g、0. 7 6 m m o l) を添加した。反応混合物を 8 0 ° C に加熱し、2 時間攪拌した。反応が完了した (T L C によってモニターした) 後、混合物を真空下で濃縮して粗製化合物を得、これを、1 0 % のメタノール / ジクロロメタンを使用する分取 T L C によって精製して、表題化合物の 2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパン - 1 - オン (0. 0 9 g、収率 3 5. 6 %) をオフホワイト色の固体として得た。M + H 計算値 : 3 6 6. 2 0、M + H 実測値 : 3 6 6. 3。

30

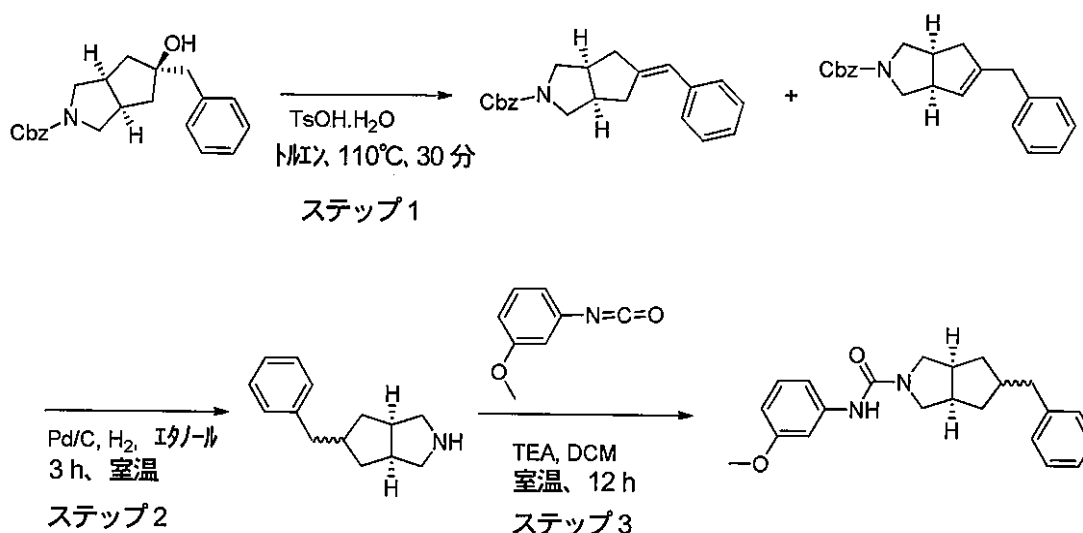
【 0 4 3 2 】

実施例 4 4

(3 a R, 6 a S) - 5 - ベンジル - N - (3 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキサミドの調製

【 0 4 3 3 】

【化 1 3 7】

スキーム 44

10

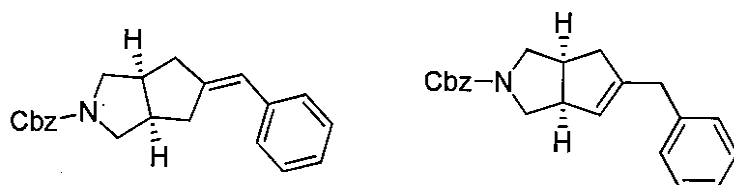
【0 4 3 4】

ステップ1：(3 a R, 6 a S, Z)－ベンジル5－ベンジリデンヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール－2(1H)－カルボキシレートおよび(3 a R, 6 a S)－ベンジル5－ベンジル－3, 3 a, 6, 6 a－テトラヒドロシクロペンタ[c]ピロール－2(1H)－カルボキシレートの調製

20

【0 4 3 5】

【化 1 3 8】



30

【0 4 3 6】

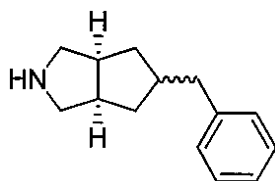
[0200]トルエン中の(3 a R, 5 r, 6 a S)－ベンジル5－ベンジル－5－ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール－2(1H)－カルボキシレート(4.48 g、12.78 mmol)の攪拌した溶液に、室温でp－トルエンスルホン酸(2.67 g、14.06 mmol)を添加した。反応混合物を110℃に加熱し、1.5時間攪拌した。反応が完了した(TLCによってモニターした)後、反応混合物を室温に冷まし、酢酸エチル(250 mL)で希釈した。酢酸エチル層を50%炭酸水素ナトリウム溶液(50 mL×3)、水(50 mL)、ブライン(25 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%の酢酸エチル／ヘキサン)によって精製して、表題化合物の(3 a R, 6 a S, Z)－ベンジル5－ベンジリデンヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール－2(1H)－カルボキシレートおよび(3 a R, 6 a S)－ベンジル5－ベンジル－3, 3 a, 6, 6 a－テトラヒドロシクロペンタ[c]ピロール－2(1H)－カルボキシレート(2.87 g、収率66%)を淡褐色の液体として得た(両方の化合物の混合物を次のステップに送った)。M+H計算値：334.17、M+H実測値：334.2。

ステップ2：(3 a R, 6 a S)－5－ベンジロクタヒドロシクロペンタ[c]ピロールの調製

40

【0 4 3 7】

【化 1 3 9】



【0 4 3 8】

[0201] (3aR, 6aS, Z)-5-benzyl-5,6,6a,7-tetrahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate (0.6 g, 1.8 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液に、室温で 10% Pd/C (0.3 g) を添加した。反応混合物を風船での水素化にかけ、3 時間攪拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、混合物をセライトベッドで濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、表題化合物の (3aR, 6aS)-5-benzyl-5,6,6a,7-tetrahydrocyclopenta[c]pyrrole (0.336 g, 収率 92.8%) を無色の液体として得た。M+H 計算値: 202.15、M+H 実測値: 202.2。

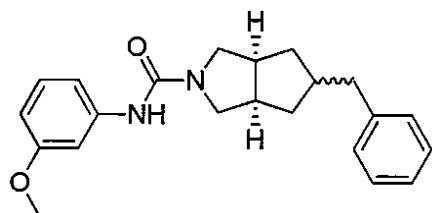
10

ステップ 3: (3aR, 6aS)-5-benzyl-N-(3-methoxyphenyl)-5,6,6a,7-tetrahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxamide の調製

【0 4 3 9】

20

【化 1 4 0】



【0 4 4 0】

[0202] 5-benzyl-5,6,6a,7-tetrahydrocyclopenta[c]pyrrole (0.1 g, 0.49 mmol) およびトリエチルアミン (0.151 g, 1.49 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、0 °C で 1-isoisocyanato-3-methoxybenzene (0.071 g, 0.59 mmol) を添加した。反応混合物を室温に温め、12 時間攪拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (15 mL) で失活させ、ジクロロメタン (25 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL × 3)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカカラムクロマトグラフィー (3% のメタノール/ジクロロメタン) によって精製して、表題化合物の (3aR, 6aS)-5-benzyl-N-(3-methoxyphenyl)-5,6,6a,7-tetrahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxamide (0.11 g, 収率 64.9%) をオフホワイト色の固体として得た。M+H 計算値: 351.20、M+H 実測値: 351.3。

30

40

【0 4 4 1】

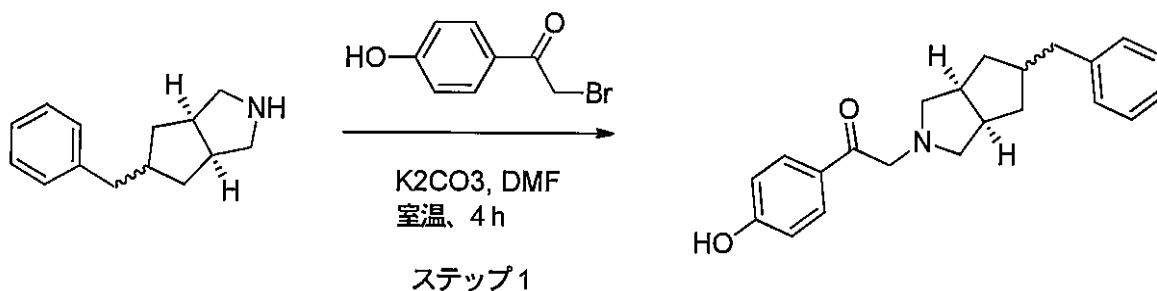
実施例 4 5

rac-2-((3aR, 6aS)-5-benzyl-5,6,6a,7-tetrahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)ethanone の調製

【0 4 4 2】

【化 1 4 1】

スキーム 45



10

【0 4 4 3】

[0203]ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の (3 a R, 6 a S) - 5 - ベンジルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール (0.1 g、0.49 mmol) の攪拌した溶液に、室温で炭酸カリウム (0.20 g、1.49 mmol) および 2 - ブロモ - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタノン (0.13 g、0.59 mmol) を添加し、6 時間攪拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、反応混合物を冷水で失活させ、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を冷水 (25 mL × 2)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗製 2 - ((3 a R, 6 a S) - 5 - ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタノンを得、これを分取 HPLC (方法: Zorbax Eclipse Plus C18 RHD (50 mm × 2.1 mm × 1.8 μm)、移動相 (A): 0.01% の水中 TFA、移動相 (B): ACN 流量: 0.3 mL/分 T/%B: 0/10, 2/90, 3.8/90, 4.2/10, 5/10) によって精製して、TFA 塩としての表題化合物の 2 - ((3 a R, 6 a S) - 5 - ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタン - 1 - オン (0.013 g、収率 7.8%) をオフホワイト色の固体として得た。M+H 計算値: 336.19、M+H 実測値: 336.5。

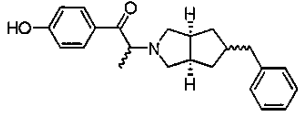
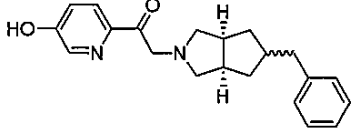
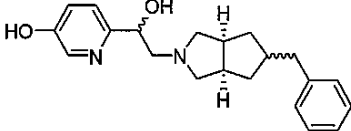
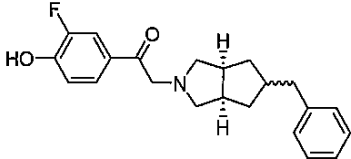
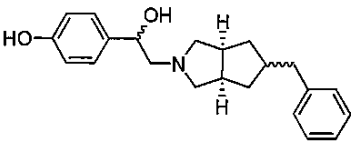
20

【0 4 4 4】

30

【表 1 4】

表 15: 以下の化合物は、上述の方法によって調製した

構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	<i>rac</i> -2-((3aR,6aS)-5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン	350.20	350.3
	2-{5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル}-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタン-1-オン	337.43	337.0
	<i>rac</i> -6-(2-{5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル}-1-ヒドロキエチル)ピリジン-3-オール	339.44	339.2
	2-{5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル}-1-(3-フルオロ4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	354.43	354.5
	<i>rac</i> -4-(2-((3aR,6aS)-5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキエチル)フェノール	338.2	338.2

【0 4 4 5】

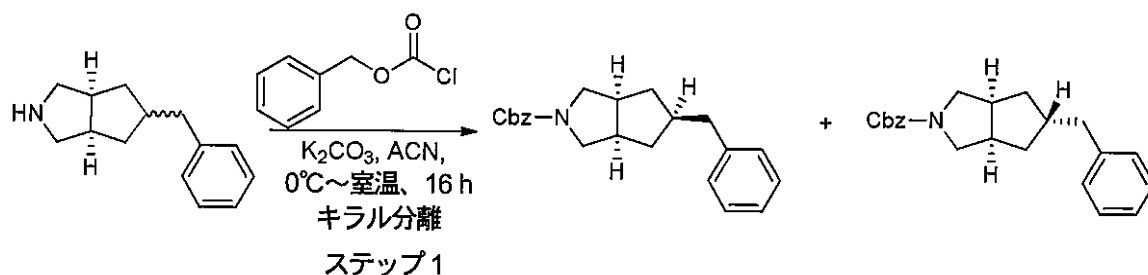
実施例 4 6

(3 a R, 5 r, 6 a S) - ベンジル 5 - ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレートおよび (3 a R, 5 s, 6 a S) - ベンジル 5 - ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレートの調製

【0 4 4 6】

【化 1 4 2】

スキーム 46



【0 4 4 7】

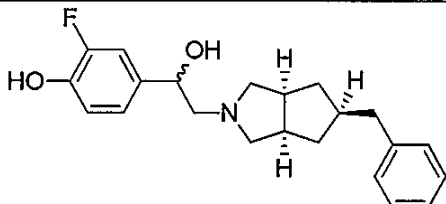
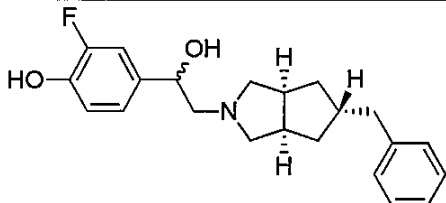
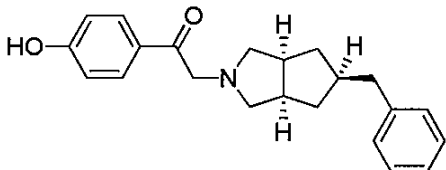
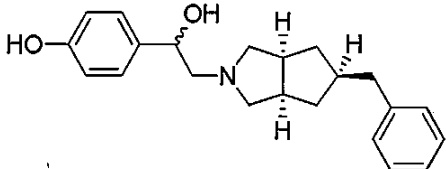
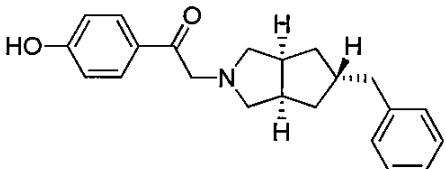
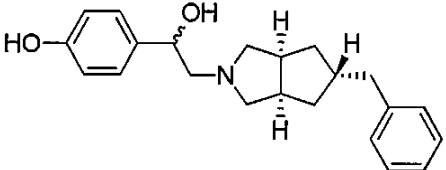
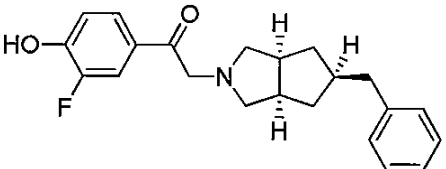
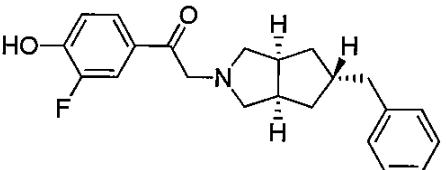
[0204] アセトニトリル (20 ml) 中の (3 a R, 6 a S) - 5 - ベンジルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール (1.5 g, 7.46 mmol) の攪拌した溶液に、0 °C で炭酸カリウム (3.1 g, 22.38 mmol) およびカルボノクロリド酸ベンジル (1.6 mL, 11.19 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。懸濁液を酢酸エチル (25 mL) で希釈し、濾過し、25 mL の酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて粗製物を得

、これをキラルなHPLC（分析条件：カラム：CHIRALPAK IA（250mm×4.6mm×5μm）、移動相：0.01%のIPA中DEA、流量：0.5mL/分）によって精製して、表題化合物の（3aR, 5r, 6aS）-ベンジル5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-カルボキシレート（2）（0.26g、10.4%）を無色の液体〔（M+H）計算値：336.44、（M+1）実測値：336.22〕として、（3aR, 5s, 6aS）-ベンジル5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-カルボキシレート（2A）（0.19g、7.6%）を無色の液体〔（M+H）計算値：336.44、（M+1）実測値：336.2〕として得た。2および2Aに対して示した立体化学は、仮のものであり、絶対のものではない。

【0448】

【表 15】

表 16: 以下の化合物は、上述の方法によって調製した。

構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	<i>rac</i> -4-{2-[(3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキエチル}-2-フルオロフェノール	356.45	356.3
	<i>rac</i> -4-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキエチル}-2-フルオロフェノール	356.45	356.5
	2-[(3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オンフルオロフェノール	336.44	336.5
	<i>rac</i> -4-{2-[(3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキエチル}フェノール	338.46	338.5
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	336.44	336.2
	<i>rac</i> -4-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキエチル}フェノール	338.46	338.3
	2-[(3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(3-フルオロ4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	354.43	354.5
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(3-フルオロ4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	354.43	354.5

【0449】

実施例 47

rac-2-((3aR, 6aS)-5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノールの調製

【0450】

10

20

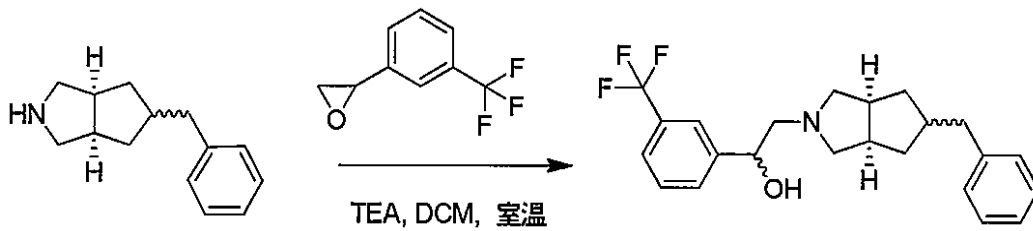
30

40

50

【化 1 4 3】

スキーム 47



【0 4 5 1】

[0205] (3 a R, 6 a S) - 5 - ベンジルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール (0.1 g、0.49 mmol) およびジメチルホルムアミド (0.040 g、0.19 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、2 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) オキシラン (0.044 g、0.22 mmol) およびトリエチルアミン (0.041 mL、0.29 mmol) を添加し、得られる溶液を室温で 18 時間攪拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、反応混合物を水 (2 mL) で希釈し、ジクロロメタン (5 mL × 2) で抽出し、ブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、粗製 2 - ((3 a R, 6 a S) - 5 - ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - イル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタノールを得、これを分取 HPLC (カラム: XSelect CSH C-18 Prep (19 × 250 mm、5 μm)、移動相: A - 5 mM 酢酸アンモニウム、B - アセトニトリル、流れモード: 勾配、流量: 15 mL/分、勾配 T/% B: 0/30, 0.5/30, 1.5/90, 21/90, 21.5/30, 26/30) によって精製した。

【0 4 5 2】

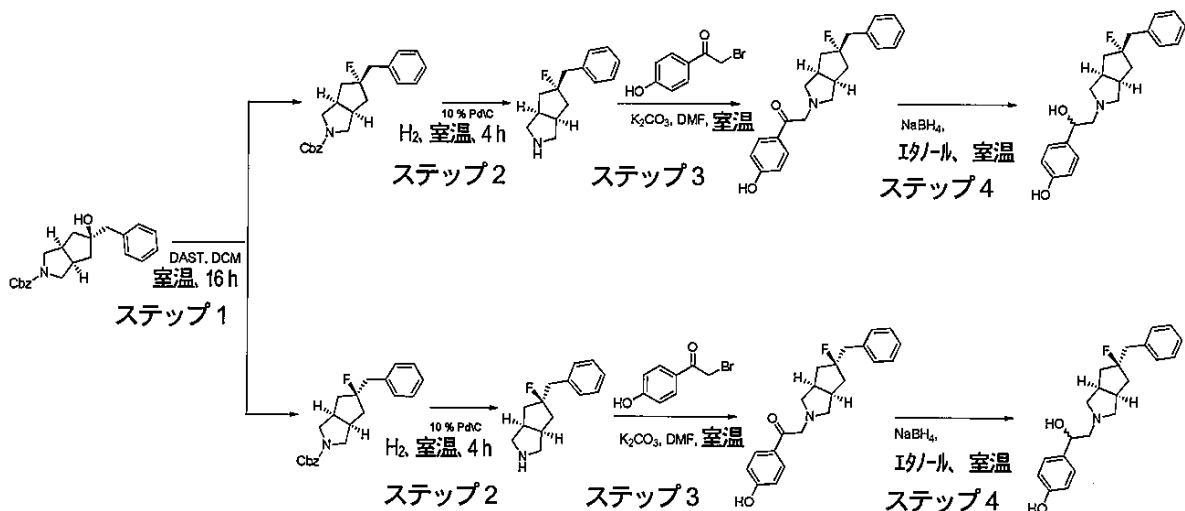
実施例 4 8

5 - ヒドロキシー N - (4 - メトキシフェニル) - 5 - フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボキサミドの調製

【0 4 5 3】

【化 1 4 4】

スキーム 48



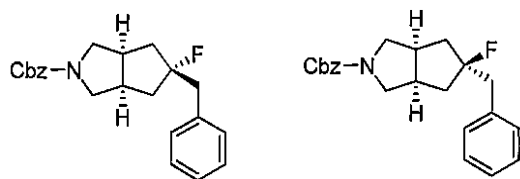
【0 4 5 4】

ステップ 1: (3 a R, 5 s, 6 a S) - ベンジル 5 - ベンジル - 5 - フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボキシレート (2 A) および (3 a

R, 5 r, 6 a S) - ベンジル 5 - ベンジル - 5 - フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (2 B) の調製

【0455】

【化145】



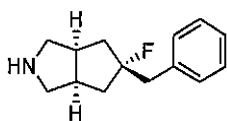
【0456】

[0206]ジクロロメタン中の (3 a R, 5 r, 6 a S) - ベンジル 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (4 . 0 g、11 . 3 mmol) の攪拌した溶液に、室温で三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (3 . 3 mL、25 . 0 mmol) を添加し、16 時間攪拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、ジクロロメタン (100 mL × 3) で抽出した。有機層を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 25 % の酢酸エチル (ethyl acetate) / ヘキサン) によって精製して、表題化合物の (3 a R, 5 s, 6 a S) - ベンジル 5 - ベンジル - 5 - フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (2 A) (2 . 8 g、収率 70 %) を無色の半固体、(M+H) 計算値: 354 . 43、(M+1) 実測値: 354 . 18 として、(3 a R, 5 r, 6 a S) - ベンジル 5 - ベンジル - 5 - フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (2 B) (0 . 38 g、収率 9 . 5 %) を無色の半固体、(M+H) 計算値: 354 . 18、(M+1) 実測値: 354 . 2 として得た。

ステップ 2: (3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - フルオロオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールの調製

【0457】

【化146】



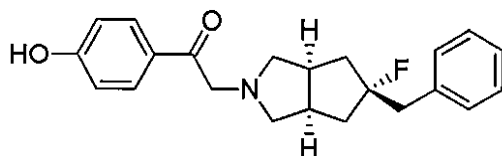
【0458】

[0207]エタノール (20 mL) 中の (3 a R, 5 s, 6 a S) - ベンジル 5 - ベンジル - 5 - フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (0 . 92 g、2 . 6 mmol) の攪拌した溶液に、N₂ 雰囲気下で 10 % Pd/C (0 . 25 g) を添加した。反応混合物を風船での水素化にかけ、6 時間攪拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、混合物をセライトベッドで濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、表題化合物の (3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - フルオロオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール [0 . 62 g (粗重量)] を無色の半固体として得た。(M+H) 計算値: 220 . 14、(M+H) 実測値: 220 . 2。

ステップ 3: 2 - ((3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタノンの調製

【0459】

【化 1 4 7】



【0 4 6 0】

[0208]ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の (3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - フルオロオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール (0. 1 g、0. 46 mmol) の攪拌した溶液に、室温で炭酸カリウム (0. 12 g、0. 91 mmol) および 2 - ブロモ - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタノン (0. 078 g、0. 36 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、混合物を冷水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (ethyl acetate) (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を冷水 (15 mL × 2)、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6% のメタノール / ジクロロメタン) によって精製して、表題化合物の 2 - ((3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタノン (0. 035 g、収率 22%) を淡黄色の固体として得た。(M+H) 計算値: 354. 18、(M+H) 実測値: 354. 2。

【0 4 6 1】

【表 1 6】

表 17: 以下の化合物は、上述の方法によって調製した

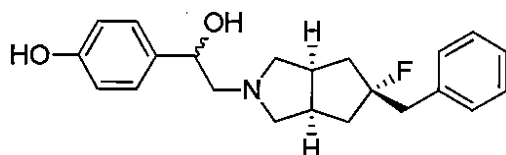
構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキエチル)フェノール	354.18	354.4

【0 4 6 2】

ステップ 4: rac - 4 - (2 - ((3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - ヒドロキエチル) フェノールの調製

【0 4 6 3】

【化 1 4 8】



【0 4 6 4】

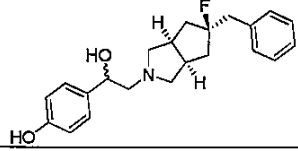
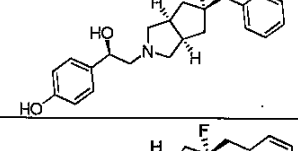
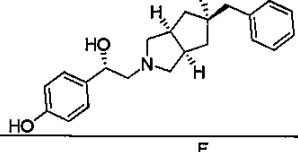
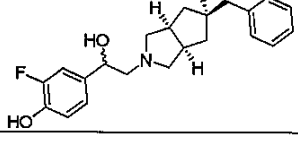
[0209]エタノール中の 2 - ((3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタノン (0. 14 g、0. 3961 mmol) の攪拌した溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (0. 14 g、3. 96 mmol) を添加し、6 時間攪拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、真空下で溶媒を除去し、残渣を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (25 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (25 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗製化合物を得、これを、分取 TLC (8% のメタノール / ジクロロメタン) を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物の 4 - (2 - ((3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタノン (0. 035 g、収率 22%) を淡黄色の固体として得た。(M+H) 計算値: 354. 18、(M+H) 実測値: 354. 2。

3 a R, 5 s, 6 a S) - 5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) - 1-ヒドロキシエチル) フェノール (0.055 g、収率 39%) を白色の固体として得た。(M+H) 計算値: 356.19、(M+H) 実測値: 356.5。

【0465】

【表17】

表 18: 以下の化合物は、上述の方法によって調製した。

構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	<i>rac</i> -4-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール	356.19	356.5
	<i>rac</i> -4-((R)-2-((3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール	356.19	356.2
	<i>rac</i> -4-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール	356.19	356.2
	<i>rac</i> -4-((3aR,5s,6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェノール	374.19	374.5

【0466】

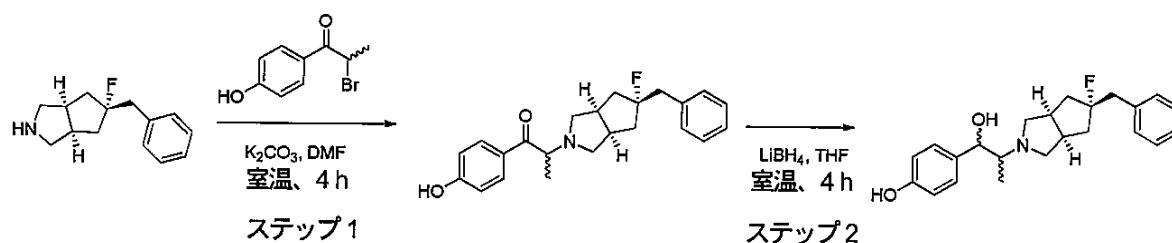
実施例 49

rac-4-((2-((3aR, 5s, 6a S) - 5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) - 1-ヒドロキシプロピル) フェノールの調製

【0467】

【化149】

スキーム 49



【0468】

ステップ1: *rac*-2-((3aR, 5s, 6a S) - 5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) - 1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オンの調製

【0469】

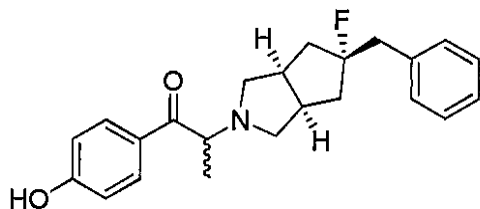
10

20

30

40

【化 1 5 0】



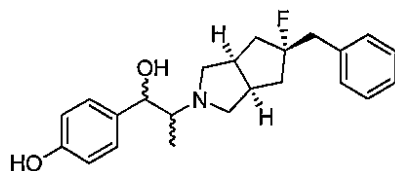
【0 4 7 0】

[0210]ジメチルホルムアミド（20 mL）中の（3aR, 5s, 6aS）-5-ベンジル-5-フルオロオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール（0.31 g、1.41 mmol）の攪拌した溶液に、室温で炭酸カリウム（0.39 g、2.82 mmol）および2-ブロモ-1-（4-ヒドロキシフェニル）プロパン-1-オン（0.32 g、1.41 mmol）を添加し、4時間攪拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした後）、混合物を冷水（30 mL）で希釈し、酢酸エチル（ethyl acetate）（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を冷水（25 mL）、ブライン（25 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（4%のメタノール/ジクロロメタン）によって精製して、表題化合物の2-（（3aR, 5s, 6aS）-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-イル）-1-（4-ヒドロキシフェニル）プロパン-1-オン（0.18 g、収率36%）をオフホワイト色の固体として得た。（M+H）計算値：368.19、（M+H）実測値：368.5。

ステップ2：rac-4-（2-（（3aR, 5s, 6aS）-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-イル）-1-ヒドロキシプロピル）フェノールの調製

【0 4 7 1】

【化 1 5 1】



【0 4 7 2】

[0211]テトラヒドロフラン（10 mL）中の水素化ホウ素リチウム（0.044 g、2.04 mmol）の攪拌した懸濁液に、室温で2-（（3aR, 5s, 6aS）-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-イル）-1-（4-ヒドロキシフェニル）プロパン-1-オン（0.075 g、0.204 mmol）を添加し、12時間攪拌した。反応が完了した（TLCによってモニターした後）、反応混合物を氷水（10 mL）で失活させ、酢酸エチル（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を水（10 mL×3）、ブライン（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（6%のメタノール/ジクロロメタン）によって精製して、表題化合物の4-（2-（（3aR, 5s, 6aS）-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-イル）-1-ヒドロキシプロピル）フェノール（0.035 g、収率46%）を白色の固体として得た。（M+H）計算値：370.21、（M+H）実測値：370.5。

【0 4 7 3】

実施例 5 0

rac-2-（5-ヒドロキシ-5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-イル）-1-（4-ヒドロキシフェニル）プロパン-1-オンの調製

【0 4 7 4】

10

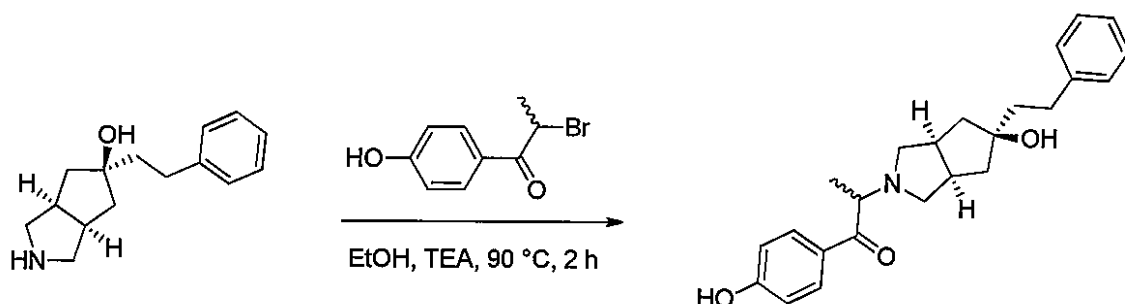
20

30

40

50

【化 1 5 2】

スキーム 50

10

【0 4 7 5】

[0212] 5-フェネチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール (0.10 g、0.43 mmol) および 2-ブロモ-1-(4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン (0.12 g、0.51 mmol) のエタノール (2 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.14 mL、1.02 mmol) を添加し、得られる懸濁液を 90 °C に加熱し、2 時間撹拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、反応物を室温に冷まし、酢酸エチル (5 mL) で希釈し、水 (15 mL × 2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗製 2-(5-ヒドロキシ-5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オンを得、これを分取 HPLC (方法: カラム: XSelect CSH C-18 Prep (19 × 250 mm、5 μm)、移動相: A-5 mM 酢酸アンモニウム、B-アセトニトリル、流れモード: 勾配、流量: 1.5 mL/分、T/%B: 0.0/30, 0.5/30, 15.0/90, 21.0/90, 21.5/30, 26.0/30) によって精製した。

20

【0 4 7 6】

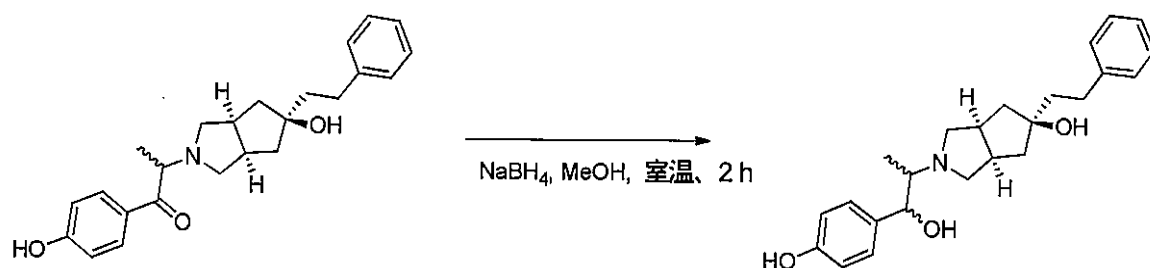
実施例 5 1

rac-2-(1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル) プロパン-2-イル)-5-フェネチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オールの調製

30

【0 4 7 7】

【化 1 5 3】

スキーム 51

40

【0 4 7 8】

[0213] 2-(5-ヒドロキシ-5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン (0.070 g、0.19 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に、NaBH₄ (0.02 g、0.47 mmol) を添加し、得られる懸濁液を室温で 2 時間撹拌した。反応が完了した (TLC によってモニターした) 後、反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶解させた。有機層をブライン (15 mL × 2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、粗製 2-(1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェ

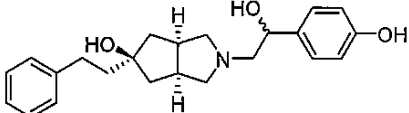
50

ニル)プロパン-2-イル)-5-フェネチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オールを得、これを分取HPLC(方法:カラム:XSelect CSH C-18 Prep(19×250mm、5μm)、移動相:A-5mM酢酸アンモニウム、B-アセトニトリル、流れモード:勾配、流量:15ml/分、T/%B:0.0/30, 0.5/30, 15.0/90, 21.0/90, 21.5/30, 26.0/30)によって精製した。

【0479】

【表18】

表 19: 以下の化合物は、上述の方法によって調製した。

構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	<i>rac</i> -2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-5-フェネチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	368.21	368.22

【0480】

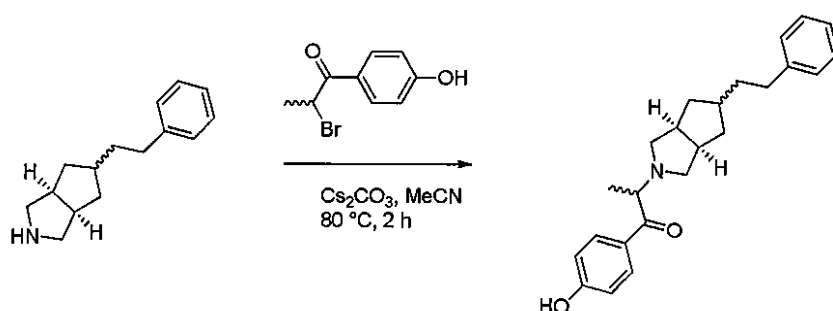
実施例 52

1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[(5R)-5-(2-フェニルエチル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]プロパン-1-オンの調製

【0481】

【化154】

スキーム 52



【0482】

[0214] 5-フェネチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール(0.035g、0.16mmol)および2-ブromo-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン(0.036g、0.16mmol)のアセトニトリル(2mL)溶液に、Cs₂CO₃(0.16g、0.49mmol)を添加し、得られる懸濁液を80℃に加熱し、2時間攪拌した。反応が完了した(TLCによってモニターした)後、反応混合物を室温に冷まし、酢酸エチル(5mL)で希釈した。得られる混合物を水(15mL×2)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗製1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[(5R)-5-(2-フェニルエチル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]プロパン-1-オンを得、これを分取HPLC(方法:カラム:XSelect CSH C-18 Prep(19×250mm、5μm)、移動相:A-5mM酢酸アンモニウム、B-アセトニトリル、流れモード:勾配、流量:15ml/分、T/%B:0.0/30, 0.5/30, 15.0/90, 21.0/90, 21.5/30, 26.0/30)によって精製した。

【0483】

10

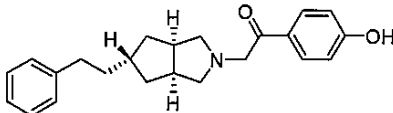
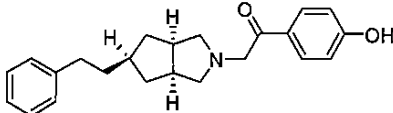
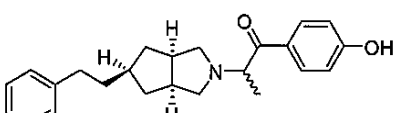
20

30

40

【表 19】

表 20 以下の化合物は、上述の方法によって調製した

構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタノン	350.20	350.09
	1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-((3aR,5r,6aS)-5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタノン	350.20	350.09
	1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-((3aR,5r,6aS)-5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	364.22	364.18

10

【0484】

実施例 53

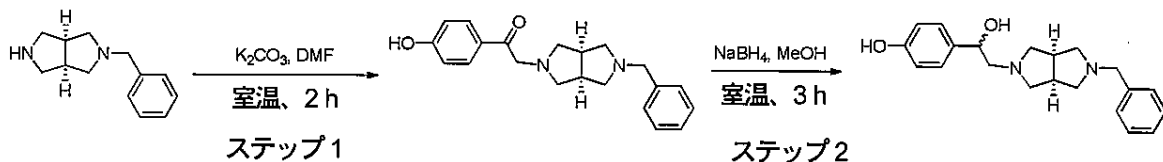
4-(2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノールの調製

20

【0485】

【化155】

スキーム 53



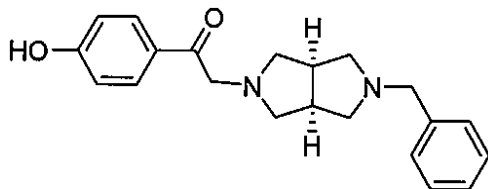
30

【0486】

ステップ 1: 2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノンの調製

【0487】

【化156】



40

【0488】

[0215] DMF (5 mL) 中の、市販品として入手可能な 2-ベンジルオクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール (0.1 g、0.494 mmol) および炭酸カリウム (0.2 g、1.48 mmol) の混合物に、0℃で 2-ブromo-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン (0.107 g、0.494 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、濾液を蒸発させた。粗材料を combiflash 精製装置によって、8% のジクロロメタン中メタノールを使用して精製して、表題化合物の 2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン (0.12 g、収率 72%) を白色の固体として

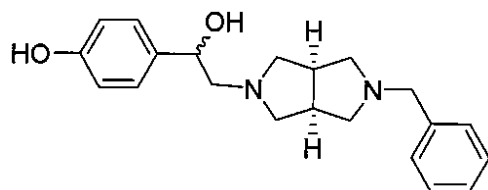
50

得た。M+H計算値：337.43、M+H実測値：337.2。

ステップ2：4-(2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノールの調製

【0489】

【化157】



10

【0490】

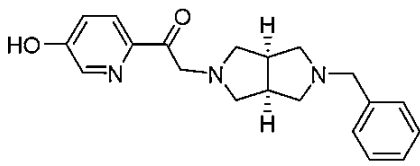
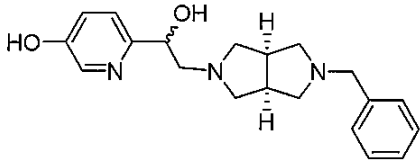
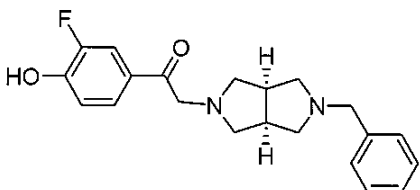
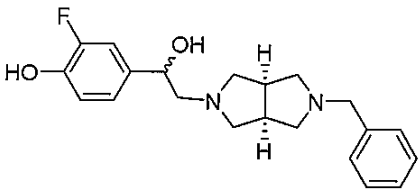
[0216] 2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン(0.1g、0.297mmol)のメタノール(5mL)溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム(0.112g、2.97mmol)を添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。次いで、反応混合物を蒸発させ、残渣を水で希釈し、ジクロロメタン(30mL×2)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固した。粗材料を分取HPLC(分析条件：カラム：zorbax XDB C18(150mm×4.6mm×3.5μm)移動相(A)：0.01%の水中アンモニア、移動相(B)：アセトニトリル、流量：1.0mL/分、T/%B：0/20, 10/70, 25/70, 27/20, 30/20)によって精製して、4-(2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノールを白色の固体(0.03g、収率30.0%)として得た。M+H計算値：339.44、M+H実測値：339.5。

【0491】

20

【表 20】

表 21: 以下の化合物は、上述の方法によって調製した。

構造	IUPAC 名	M+H 計算値	M+H 実測値
	2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	338.42	338.5
	<i>rac</i> -6-(2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-オール	340.43	340.4
	2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノン	355.42	355.4
	<i>rac</i> -4-(2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェノール	357.43	357.5

【0492】

実施例 54 6-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-オールの調製

【0493】

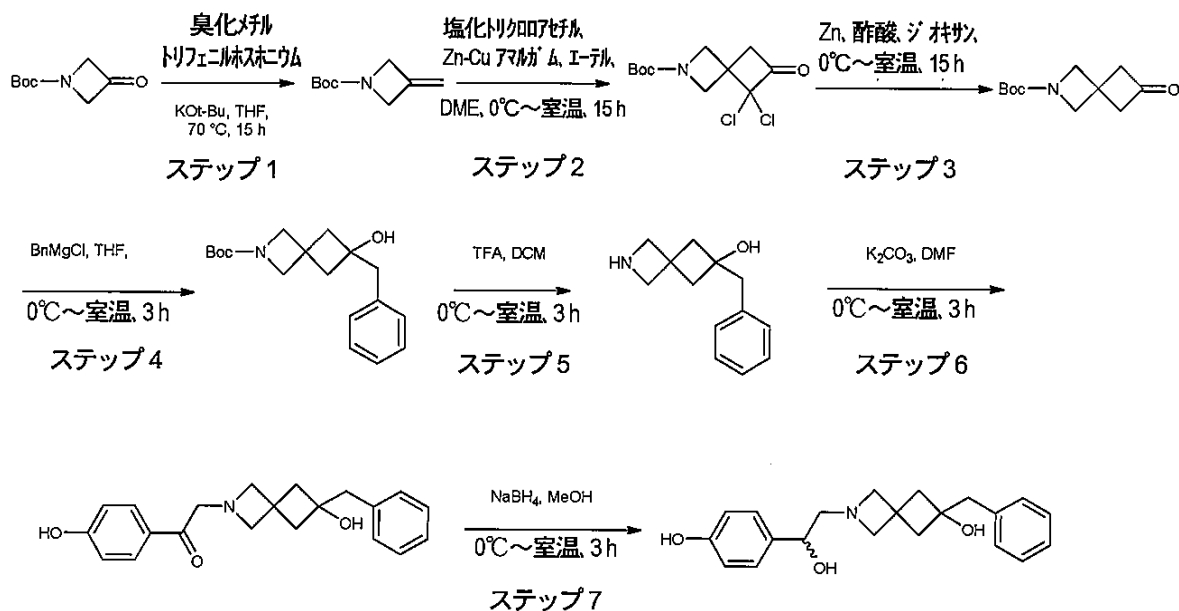
10

20

30

【化 1 5 8】

スキーム 54



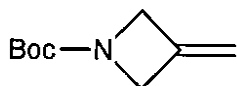
10

【0 4 9 4】

ステップ 1 : tert-ブチル 3-メチレンアゼチジン-1-カルボキシレート の調製

【0 4 9 5】

【化 1 5 9】



【0 4 9 6】

[0217] 臭化メチルトリフェニルホスホニウム (13.56 g、37.96 mmol) のテトラヒドロフラン (80 mL) 懸濁液に、カリウム tert-ブトキシド (4.27 g、37.96 mmol) を添加し、反応混合物を 70 °C で 4 時間加熱した。次いで、反応混合物を 50 °C に冷却し、tert-ブチル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート (5 g、29.2 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を添加し、70 °C で 15 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、蒸発乾固させた。粗材料を、combiflash 精製装置によって、4 % のヘキサン中酢酸エチルを使用して精製して、表題化合物の tert-ブチル 3-メチレンアゼチジン-1-カルボキシレート (4 g、収率 80 %) を無色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.98 (s, 2H), 4.47 (s, 4H), 1.45 (s, 9H)。

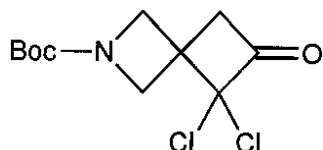
30

ステップ 2 : tert-ブチル 5, 5-ジクロロ-6-オキソ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレートの調製

40

【0 4 9 7】

【化 1 6 0】



【0 4 9 8】

[0218] ジエチルエーテル (20 mL) 中の tert-ブチル 3-メチレンアゼチジン-1-カルボキシレート (1 g、5.91 mmol) および亜鉛-銅結合粉末 (2.32 g、35.47 mmol) の混合物に、0 °C で、塩化トリクロロアセチル (3.32 mL、

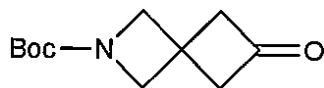
50

29.56 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) 溶液を滴下添加した。反応混合物を室温で 15 時間攪拌した。溶液を炭酸ナトリウム溶液 (100 mL) 中に注ぎ、セライトで濾過し、濾液を酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、表題化合物の *tert*-ブチル 5, 5-ジクロロ-6-オキソ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート (1 g、粗重量) を黒色のゴム質として得た。粗材料をそのまま次のステップに送った。

ステップ 3: *tert*-ブチル 6-オキソ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレートの調製

【0499】

【化161】



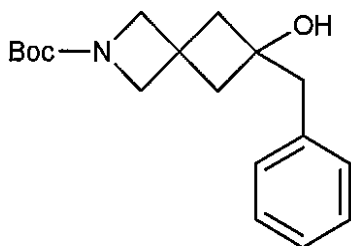
【0500】

[0219] 亜鉛粉末 (0.7 g、10.71 mmol) の酢酸 (20 mL) 懸濁液に、0 °C で、*tert*-ブチル 5, 5-ジクロロ-6-オキソ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート (1 g、3.5 mmol) のジオキサン (20 mL) 溶液を滴下添加し、反応混合物を室温で 15 時間攪拌した。次いで、反応混合物をセライトで濾過し、濾液を 33 % 水酸化ナトリウム溶液で塩基性化し、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。粗材料を、combiflash 精製装置によって、30 % のヘキサン中酢酸エチルを使用して精製して、表題化合物の *tert*-ブチル 6-オキソ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート (0.42 g、収率 58 %) を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (s, 4H), 3.28 (s, 4H), 1.45 (s, 9H)。

ステップ 4: *tert*-ブチル 6-ベンジル-6-ヒドロキシ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレートの調製

【0501】

【化162】



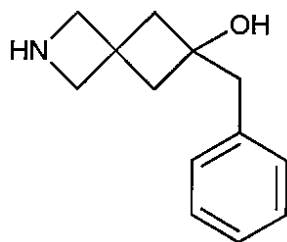
【0502】

[0220] *tert*-ブチル 6-オキソ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート (0.37 g、1.75 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、0 °C で、塩化ベンジルマグネシウム溶液 (8.75 mL、8.75 mmol、ジエチルエーテル中 1 M) を滴下添加し、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液で失活させ、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。粗材料を、combiflash 精製装置によって、30 % のヘキサン中酢酸エチルを使用して精製して、表題化合物の *tert*-ブチル 6-ベンジル-6-ヒドロキシ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート (0.35 g、収率 69 %) を白色の固体として得た。M+H 計算値: 304.40、M+H 実測値: 204.1 (M-boc)。

ステップ 5: 6-ベンジル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-オールの調製

【0503】

【化163】



【0504】

10

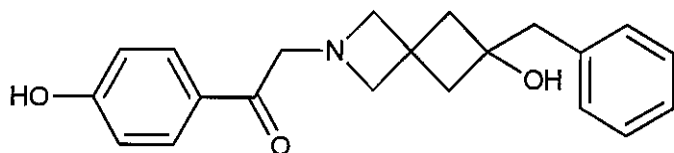
[0221] tert-ブチル 6-ベンジル-6-ヒドロキシ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート (0. 2 g、0. 66 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に、0℃でトリフルオロ酢酸 (1. 0 mL) を滴下添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶液を蒸発乾固させ、粗材料を50%のヘキサン中ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、表題化合物の6-ベンジル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-オール (0. 19 g、粗重量) を黄色のゴム質として得た。M+H計算値：204. 28、M+H実測値：204. 2。

ステップ6：2-(6-ベンジル-6-ヒドロキシ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノンの調製

【0505】

20

【化164】



【0506】

[0222] N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の6-ベンジル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-オール (0. 19 g、0. 599 mmol) および炭酸カリウム (0. 33 g、2. 39 mmol) の混合物に、0℃で2-ブロモ-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン (0. 129 g、0. 599 mmol) を添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を水で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。粗材料を、combiflash精製装置によって、8~10%のジクロロメタン中メタノールを使用して精製して、表題化合物の2-(6-ベンジル-6-ヒドロキシ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン (0. 04 g、収率20%) を白色の固体として得た。M+H計算値：338. 41、M+H実測値：338. 3。

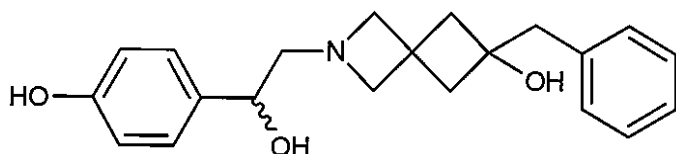
30

ステップ7：6-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル)-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-オールの調製

40

【0507】

【化165】



【0508】

[0223] 2-(6-ベンジル-6-ヒドロキシ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン (0. 03 g、0. 089 mmol)

50

）のメタノール（5 mL）溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム（0.033 g、0.89 mmol）を添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。次いで、溶液を蒸発させ、残渣を水で希釈し、ジクロロメタン（30 mL×2）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固した。粗材料をペンタンで洗浄し、乾燥させて、表題化合物の6-ベンジル-2-（2-ヒドロキシ-2-（4-ヒドロキシフェニル）エチル）-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-オール（0.02 g、収率65%）を白色の固体として得た。M+H計算値：340.43、M+H実測値：340.2。

【0509】

実施例55

細胞アッセイ

10

[0224]細胞培養およびプレーティング：NR1/NR2Bを発現するHEK293細胞（Chantest、オハイオ州クリーヴランド）を、供給業者の指示に従って、標準組織培養フラスコにおいて、37℃、5%CO₂で、接着性単層として成長させて、集密度を70～80%とした。同じ成長条件下、4mMのARL-15896の存在下で0.3～0.4 μg/mLのテトラサイクリンと共に18～24時間インキュベートし、次いで、30℃に移行させ、もう3～5時間インキュベートすることによりNR2B発現を誘発した。

【0510】

[0225]誘発した後、細胞培養培地を除去し、細胞を、Ca²⁺およびMg²⁺を含まないダルベッコリン酸緩衝生理食塩水で1回すすいだ。次いで、TrypLE（商標）Express（Life Technologies）を製造業者の指示に従って使用して、フラスコから細胞を取り出し、50 mLの遠心管に集めた。20 mMのHEPESを含有するCa²⁺/Mg²⁺フリーHBSS（HHnCa）中で2回洗浄した後、トリパンプルーを使用して細胞をカウントし、生存度を評価した。細胞にCa²⁺感受性色素を載せるために、HHnCaで希釈したfluor-8 plus Component B（AAT Bioquest Products）に細胞を再懸濁し、37℃で15分間、続いて（暗所にて）室温で30分間インキュベートした。次いで、細胞を洗浄し、HHnCaに再懸濁して、細胞外の色素を除去し、384ウェルプレート（Falcon、コーティングされていないもの）に、最終体積を25 μL/ウェルとして、20,000～30,000細胞/ウェルで播いた。

20

30

【0511】

[0226]FDSSアッセイ：プレートの各ウェルに、10 μLの試験化合物、対照（MK801）、またはHHnCa緩衝液を添加して、最終濃度を10 μMとし、最終DMSO濃度を0.1%とした。暗所で10分間予めインキュベートした後、プレートをHamamatsu FDSS 6000に載せる。ベースライン蛍光画像を集めた後、3 μMのグルタミン酸、3 μMのグリシン、および1 mMのCa²⁺を含んだHHnCa緩衝液を各ウェルに添加し、Ca²⁺を3分間記録する。データ収集終了時の蛍光とベースライン蛍光との比を計算することによりデータ処理して、Ca²⁺流入阻害の度合いを、MK801で観察されたものと比較して評価した。

【0512】

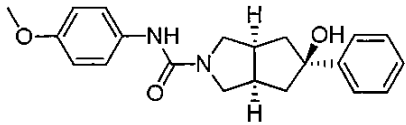
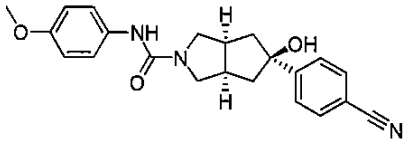
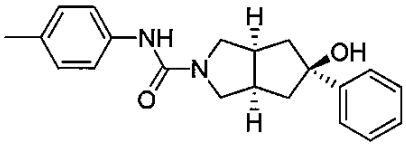
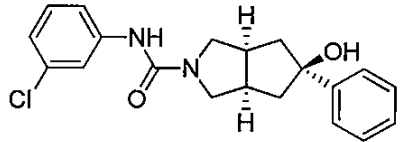
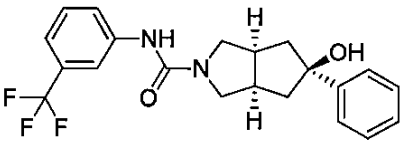
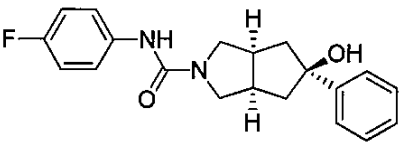
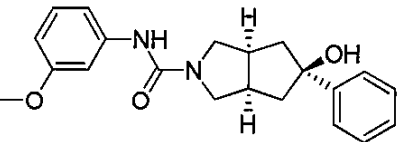
40

[0227]以下の表30に、「++++」が、開示された化合物100 nM未満の濃度での阻害を示し、「+++」が、100 nM～1 μMの間の濃度での阻害を示し、「++」が、1 μM～10 μMの濃度での阻害を示し、「+」が、10 μMを越える濃度での阻害を示すという凡例に従って、各化合物の活性を示す。

【0513】

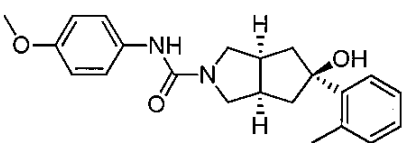
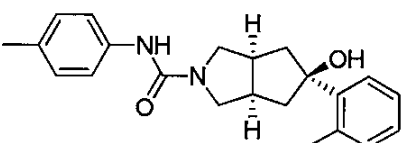
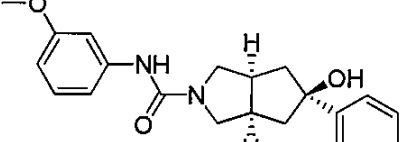
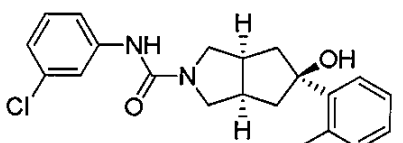
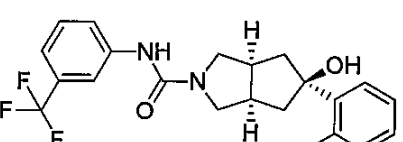
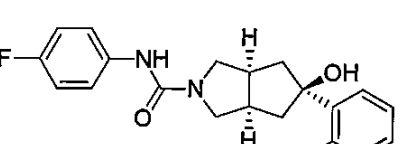
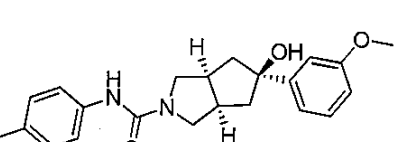
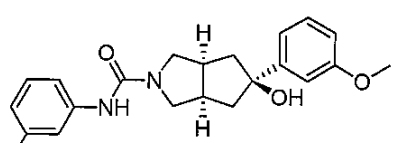
【表 2 1 - 1】

表 22 に、ある特定の化合物の生物学的 NR2B 活性を示す。

化合物 番号	構造	IUPAC 名	NR2B NAM IC50	ピン化 した活 性
1		5-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
2		5-(4-シアノフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
3		5-ヒドロキシ-N-(4-メチルフェニル)-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
4		N-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
5		5-ヒドロキシ-5-フェニル-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
6		N-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
7		5-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+

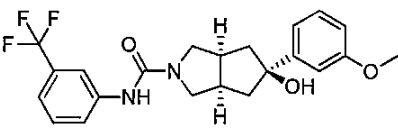
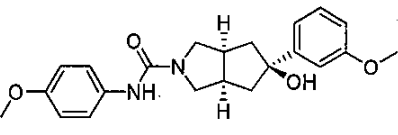
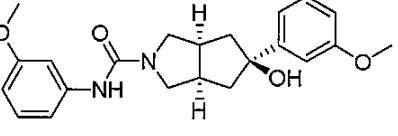
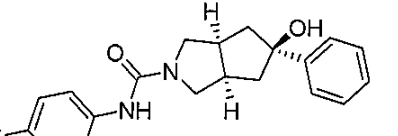
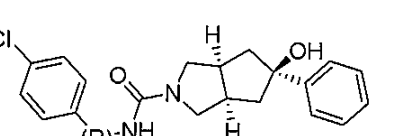
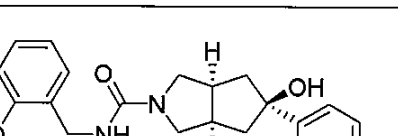
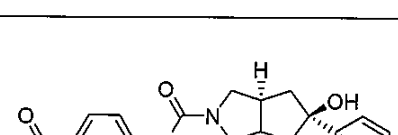
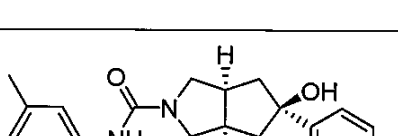
【 0 5 1 4】

【表 2 1 - 2】

8		5-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
9		5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-N-(4-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
10		5-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
11		N-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
12		5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
13		N-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
14		5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-N-(4-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
15		N-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+

【 0 5 1 5 】

【表 2 1 - 3】

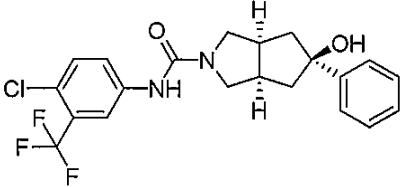
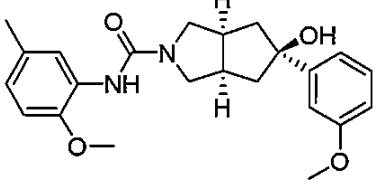
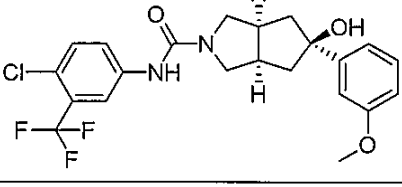
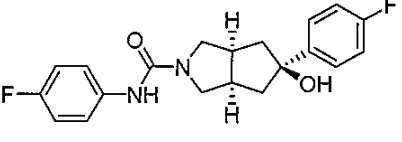
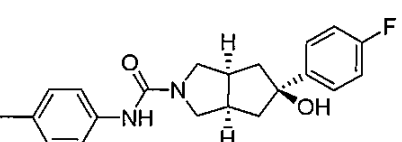
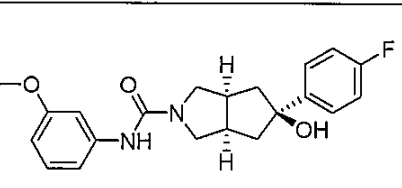
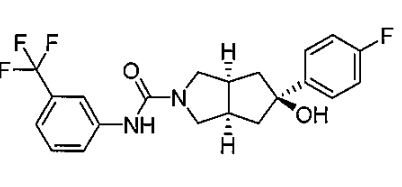
16		5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
17		5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-N-(4-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
18		5-ヒドロキシ-N,5-ビス(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
19		N-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
20		N-[(1R)-1-(4-クロロフェニル)エチル]-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
21		5-ヒドロキシ-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
22		メチル 4-(5-ヒドロキシ-5-(o-トリル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド)ベンゾエート	1.00E-05	+
23		5-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+

【表 2 1 - 4】

24		N-[4-クロロ-3-(トリフル オロメチル)フェニル]-5- ヒドロキシ-5-(2-メチルフ ェニル)-オクタヒドロシ クロペンタ[c]ピロール-2- カルボキサミド	1.00E-05	+
25		5-ヒドロキシ-N,5-ジフェ ニル-オクタヒドロシクロ ペンタ[c]ピロール-2-カル ボキサミド	1.00E-05	+
26		N-(3-シアノフェニル)-5- ヒドロキシ-5-フェニル-オ クタヒドロシクロペンタ [c]ピロール-2-カルボキサ ミド	1.00E-05	+
27		5-ヒドロキシ-N-(2-メトキ シ-5-メチルフェニル)-5- フェニル-オクタヒドロシ クロペンタ[c]ピロール-2- カルボキサミド	1.00E-05	+
28		メチル 4-[(5-ヒドロキシ- 5-フェニル-オクタヒドロ シクロペンタ[c]ピロール- 2-イル)カルボニル)アミ ノ]ベンゾエート	1.00E-05	+
29		5-ヒドロキシ-5-(3-メトキ シフェニル)-N-フェニル- オクタヒドロシクロペン タ[c]ピロール-2-カルボキ サミド	1.00E-05	+
30		5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフ ェニル)-N-フェニル-オ クタヒドロシクロペンタ [c]ピロール-2-カルボキサ ミド	1.00E-05	+
31		N-(3-シアノフェニル)-5- ヒドロキシ-5-(2-メチルフ ェニル)-オクタヒドロシ クロペンタ[c]ピロール-2- カルボキサミド	1.00E-05	+

【 0 5 1 7 】

【表 2 1 - 5】

32		N-[4-クロロ-3-(トリフル オロメチル)フェニル]-5- ヒドロキシ-5-フェニル-オ クタヒドロシクロペンタ [c]ピロール-2-カルボキサ ミド	1.00E-05	+
33		5-ヒドロキシ-N-(2-メトキ シ-5-メチルフェニル)-5- (3-メトキシフェニル)-オ クタヒドロシクロペンタ [c]ピロール-2-カルボキサ ミド	1.00E-05	+
34		N-[4-クロロ-3-(トリフル オロメチル)フェニル]-5- ヒドロキシ-5-(3-メトキシ フェニル)-オクタヒドロ シクロペンタ[c]ピロール- 2-カルボキサミド	1.00E-05	+
35		N,5-ビス(4-フルオロフェ ニル)-5-ヒドロキシ-オク タヒドロシクロペンタ[c] ピロール-2-カルボキサミ ド	1.00E-05	+
36		5-(4-フルオロフェニル)-5- ヒドロキシ-N-(4-メチル フェニル)-オクタヒドロ シクロペンタ[c]ピロール- 2-カルボキサミド	1.00E-05	+
37		5-(4-フルオロフェニル)-5- ヒドロキシ-N-(3-メトキ シフェニル)-オクタヒド ロシクロペンタ[c]ピロー ル-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
38		5-(4-フルオロフェニル)-5- ヒドロキシ-N-[3-(トリフ ルオロメチル)フェニル]- オクタヒドロシクロペン タ[c]ピロール-2-カルボキ サミド	1.00E-05	+

【 0 5 1 8 】

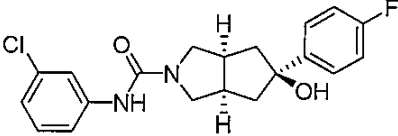
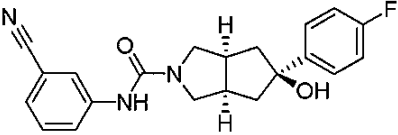
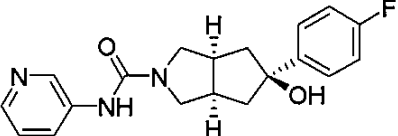
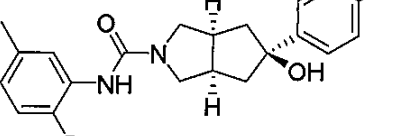
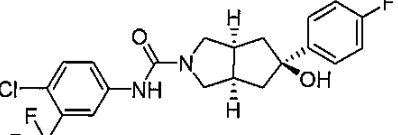
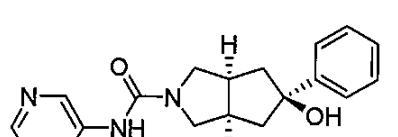
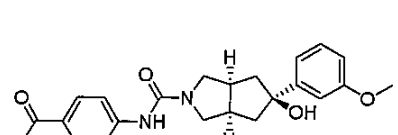
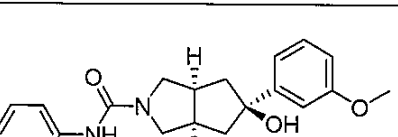
10

20

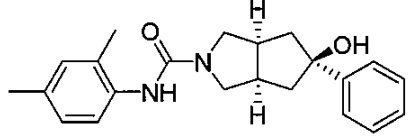
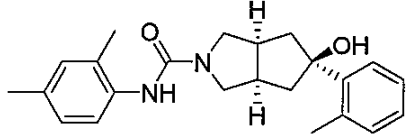
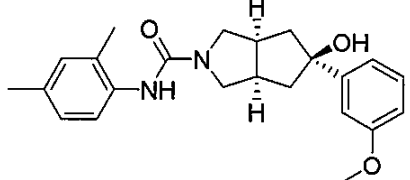
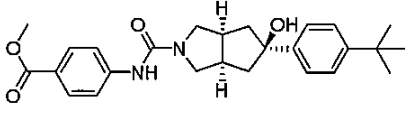
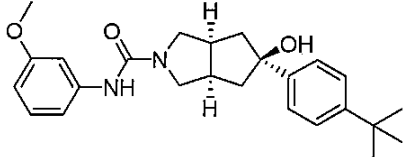
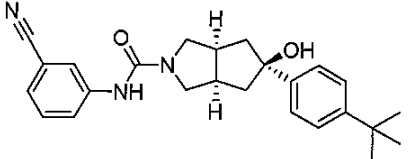
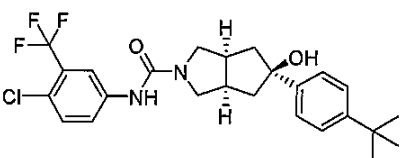
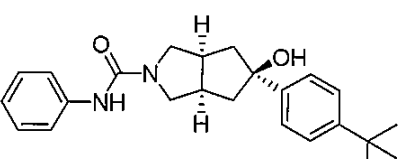
30

40

【表 2 1 - 6】

39		N-(3-クロロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+	10
40		N-(3-シアノフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+	
41		5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(ピリジン-3-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+	
42		5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+	20
43		N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+	30
44		5-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(ピリジン-3-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+	
45		メチル 4-({5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル}カルボニル)アミノ)ベンゾエート	1.00E-05	+	
46		5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-N-(ピリジン-3-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+	40

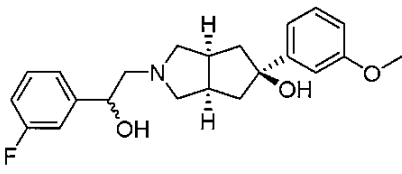
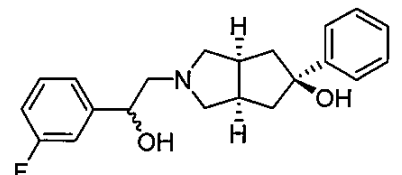
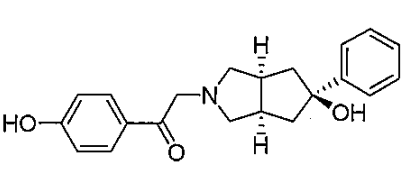
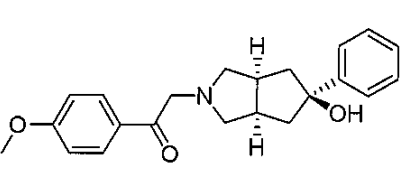
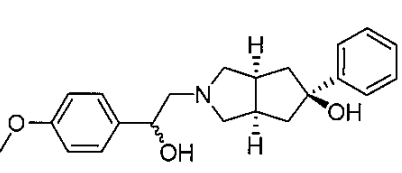
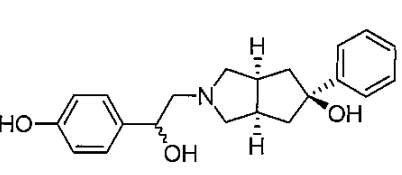
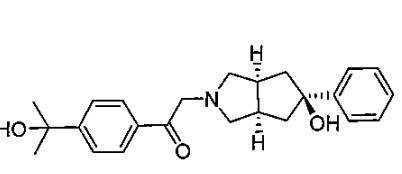
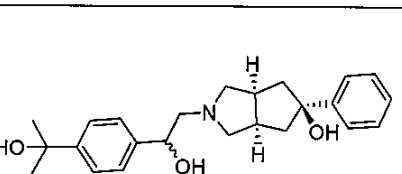
【表 2 1 - 7】

47		N-(2,4ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
48		N-(2,4ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
49		N-(2,4ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
50		メチル 4-([5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾエート	1.00E-05	+
51		5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
52		5-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(3-シアノフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
53		5-(4-tert-ブチルフェニル)-N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
54		5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-N-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+

【表 2 1 - 8】

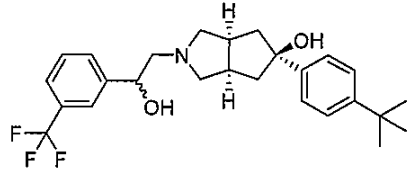
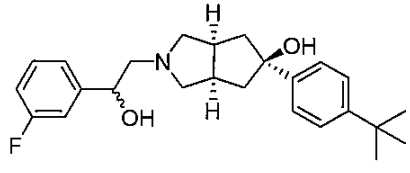
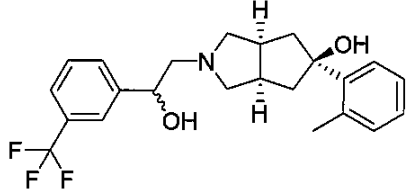
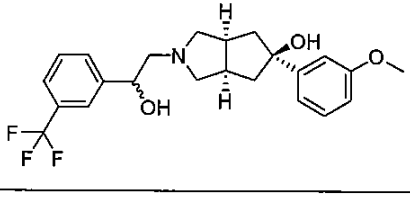
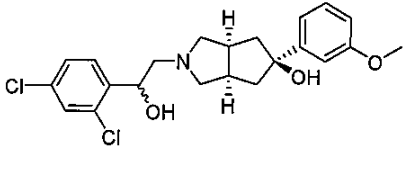
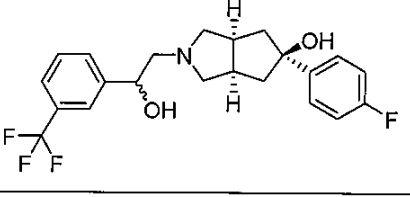
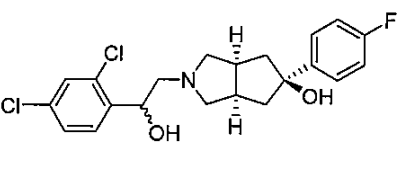
55		5-(4-tert-ブチルフェニル)- 5-ヒドロキシ-N-[3-(トリ フルオロメチル)フェニ ル]-オクタヒドロシクロ ペンタ[c]ピロール-2-カル ボキサミド	1.00E-05	+	
56		5-(4-tert-ブチルフェニル)- N-(3-クロロフェニル)-5- ヒドロキシ-オクタヒドロ シクロペンタ[c]ピロール- 2-カルボキサミド	1.00E-05	+	10
57		2-(5-ヒドロキシ-5-フェニ ルヘキサヒドロシクロペ ンタ[c]ピロール-2(1H)-イ ル)-1-フェニルエタノン	1.00E-05	+	
58		<i>rac</i> -2-(2-ヒドロキシ-2-フ ェニルエチル)-5-フェニル オクタヒドロシクロペン タ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+	20
59		2-[5-ヒドロキシ-5-(3-メト キシフェニル)-オクタヒ ドロシクロペンタ[c]ピロ ール-2-イル]-1-フェニル エタン-1-オン	1.00E-05	+	
60		<i>rac</i> -2-(2-ヒドロキシ-2-フ ェニルエチル)-5-(3-メト キシフェニル)-オクタヒ ドロシクロペンタ[c]ピロ ール-5-オール	1.00E-05	+	30
61		1-(3-フルオロフェニル)-2- {5-ヒドロキシ-5-フェニル -オクタヒドロシクロペン タ[c]ピロール-2-イル}エ タン-1-オン	1.00E-05	+	
62		1-(3-フルオロフェニル)-2- [5-ヒドロキシ-5-(3-メトキ シフェニル)-オクタヒド ロシクロペンタ[c]ピロ ール-2-イル]エタン-1-オン	1.00E-05	+	40

【表 2 1 - 9】

63		<i>rac</i> -2-[2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキエチル]-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+	10
64		<i>rac</i> -2-[2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキエチル]-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+	
65		2-{5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル}-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	1.00E-05	+	
65		2-{5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル}-1-(4-メトキシフェニル)エタン-1-オン	1.00E-05	+	20
66		<i>rac</i> -2-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+	30
67		<i>rac</i> -2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+	
68		2-(5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エタノン	1.00E-05	+	
69		<i>rac</i> -2-(2-ヒドロキシ-2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチル)-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+	40

【 0 5 2 2 】

【表 2 1 - 1 0】

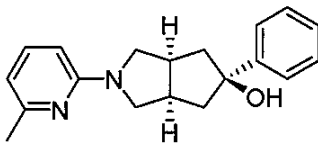
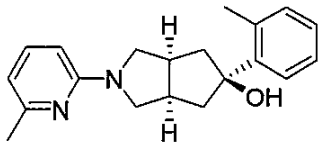
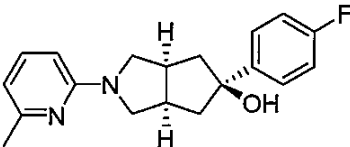
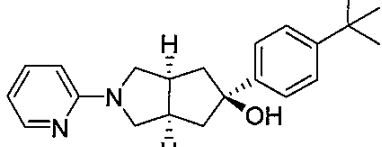
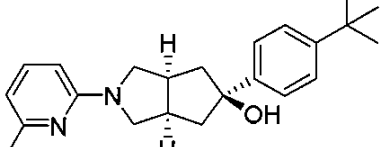
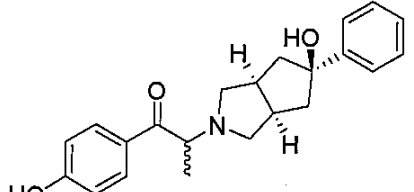
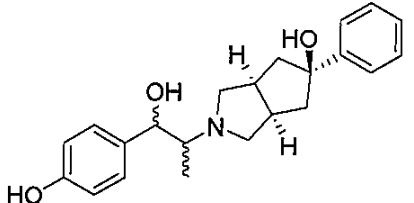
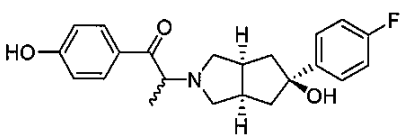
70		<i>rac</i> -5-(4-(<i>tert</i> -ブチル)フェニル)-2-(2-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
71		<i>rac</i> -5-(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)-2-[2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
72		<i>rac</i> -2-{2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
73		<i>rac</i> -2-{2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
74		<i>rac</i> -2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
75		<i>rac</i> -5-(4-フルオロフェニル)-2-{2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
76		<i>rac</i> -2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+

【 0 5 2 3 】

【表 2 1 - 1 1】

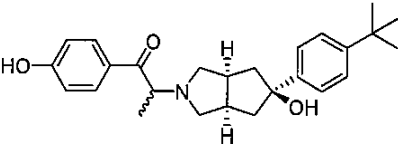
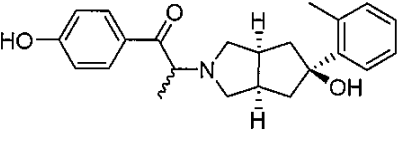
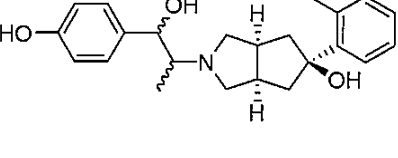
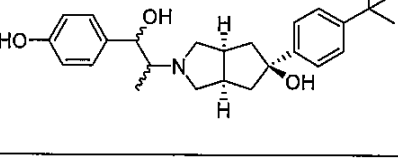
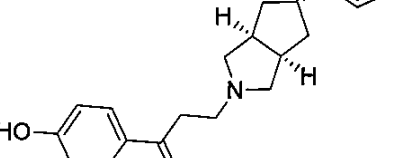
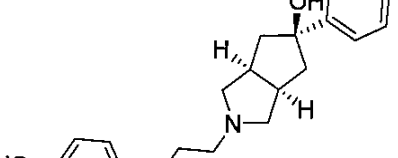
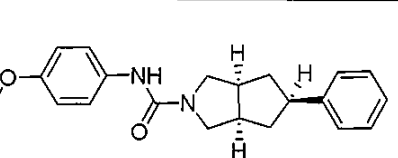
77		<i>rac</i> -2-[2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)エチル]-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
78		<i>rac</i> -2-(1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イル)-5-(3-メトキシフェニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
79		2-(4-フルオロベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
80		5-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
81		5-(4-フルオロフェニル)-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
82		5-(2-メチルフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
83		5-フェニル-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
84		5-(2-メチルフェニル)-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+

【表 2 1 - 1 2】

85		2-(6-メチルピリジン-2-イル)-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+	10
86		5-(2-メチルフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+	
87		5-(4-フルオロフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+	
88		5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+	
89		5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+	
90		<i>rac</i> -2-(5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン	1.00E-05	+	30
91		<i>rac</i> -2-(1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イル)-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+	
92		<i>rac</i> -2-[5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン	1.00E-05	+	40

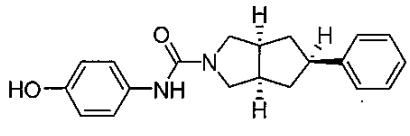
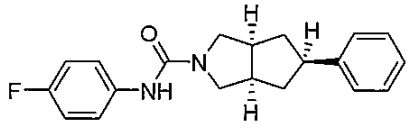
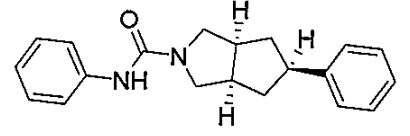
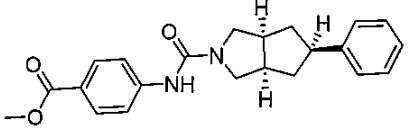
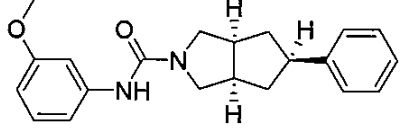
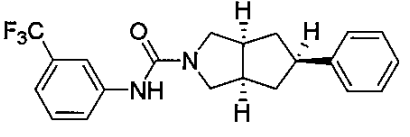
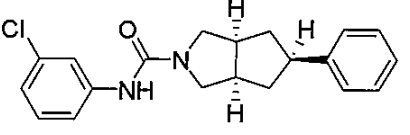
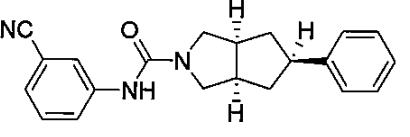
【 0 5 2 5 】

【表 2 1 - 1 3】

93		<i>rac</i> -2-[5-(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン	1.00E-05	+
94		<i>rac</i> -2-[5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン	1.00E-05	+
95		<i>rac</i> -2-[1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イル]-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
96		<i>rac</i> -5-(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)-2-[1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.05E-05	+
97		3-(5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン	1.00E-05	+
98		2-(3-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル)-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
99		2 N-(4-メトキシフェニル)-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	1.00E-05	+

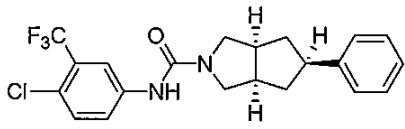
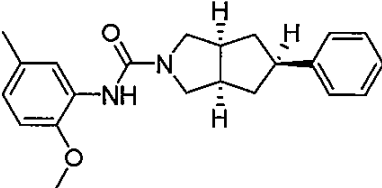
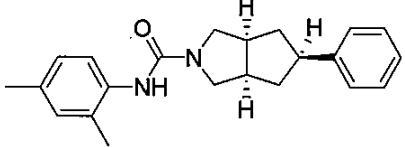
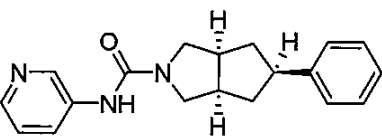
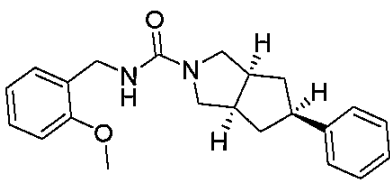
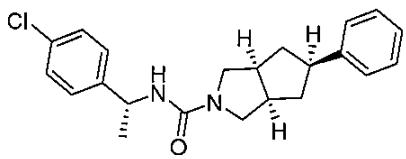
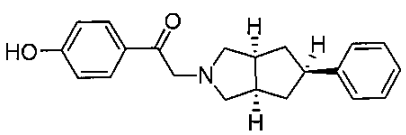
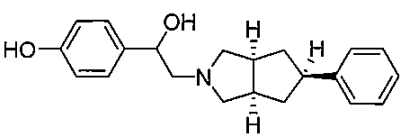
【 0 5 2 6 】

【表 2 1 - 1 4】

100		N-(4-ヒドロキシフェニル)-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
101		N-(4-フルオロフェニル)-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
102		N,5-ジフェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
103		メチル 4-[(5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル)カルボニル]アミノ]ベンゾエート	1.00E-05	+
104		N-(3-メトキシフェニル)-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
105		5-フェニル-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
106		N-(3-クロロフェニル)-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+
107		N-(3-シアノフェニル)-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+

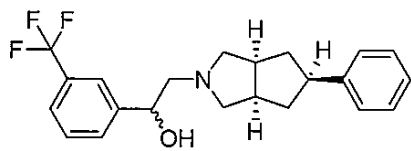
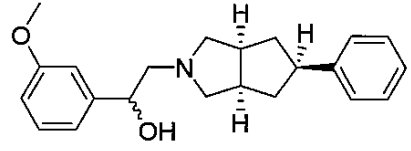
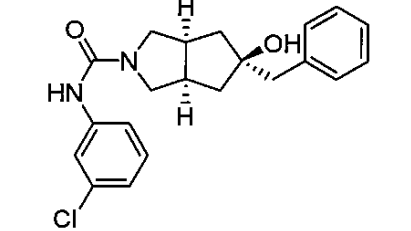
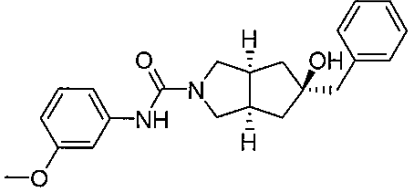
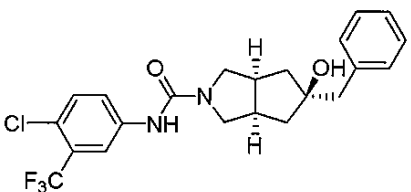
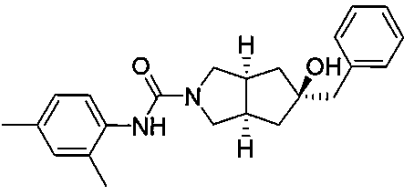
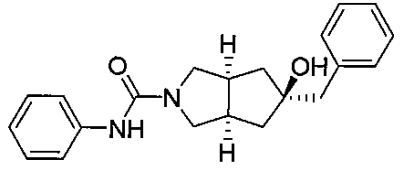
【 0 5 2 7 】

【表 2 1 - 1 5】

108		N-[4-クロロ-3-(トリフル オロメチル)フェニル]-5- フェニル-オクタヒドロシ クロペンタ[c]ピロール-2- カルボキサミド	1.00E-05	+	10
109		N-(2-メトキシ-5-メチルフ ェニル)-5-フェニル-オク タヒドロシクロペンタ[c] ピロール-2-カルボキサミ ド	1.00E-05	+	
110		N-(2,4-ジメチルフェニ ル)-5-フェニル-オクタヒ ドロシクロペンタ[c]ピロ ール-2-カルボキサミド	1.00E-05	+	
111		5-フェニル-N-(ピリジン- 3-イル)-オクタヒドロシク ロペンタ[c]ピロール-2-カ ルボキサミド	1.00E-05	+	20
112		N-[(2-メトキシフェニル) メチル]-5-フェニル-オク タヒドロシクロペンタ[c] ピロール-2-カルボキサミ ド	1.00E-05	+	30
113		N-[(1R)-1-(4-クロロフェ ニル)エチル]-5-フェニル- オクタヒドロシクロペン タ[c]ピロール-2-カルボキサ ミド	1.00E-05	+	
114		1-(4-ヒドロキシフェニ ル)-2-(5-フェニルヘキサ ヒドロシクロペンタ[c]ピ ロール-2(1H)-イル)エタノ ン	2.32E-07	+++	
115		4-(1-ヒドロキシ-2-(5-フェ ニルヘキサヒドロシクロ ペンタ[c]ピロール-2(1H)- イル)エチル)フェノール	1.00E-05	+	40

【 0 5 2 8 】

【表 2 1 - 1 6】

116		rac-2-(5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノール	1.00E-05	+
117		rac-1-(3-メトキシフェニル)-2-{5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル}エタン-1-オール	1.00E-05	+
118		(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-N-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	1.00E-05	+
119		(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	1.00E-05	+
120		(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	1.00E-05	+
121		(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-N-(2,4ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	1.00E-05	+
122		(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	1.00E-05	+

【 0 5 2 9 】

【表 2 1 - 1 7】

123		(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-N-(3-シアノフェニル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	1.00E-05	+
124		(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	1.00E-05	+
125		(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(p-トリル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	1.00E-05	+
126		(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	1.00E-05	+
127		(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	1.00E-05	+
128		(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(2-メトキシフェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	1.00E-05	+
129		(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(m-トリル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	1.00E-05	+

【 0 5 3 0 】

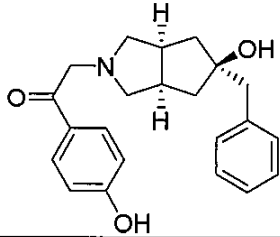
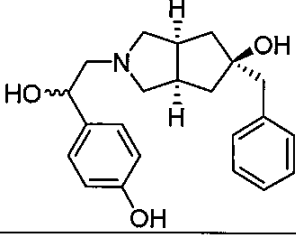
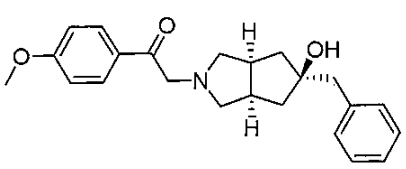
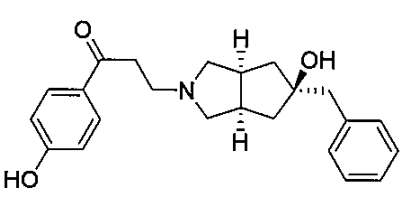
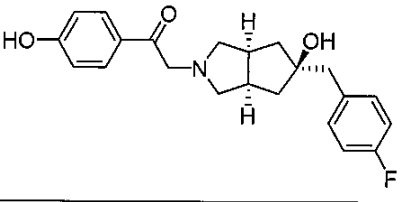
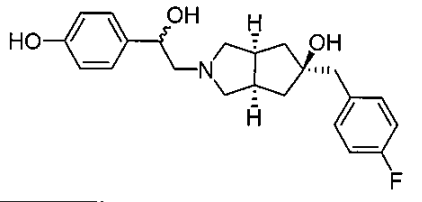
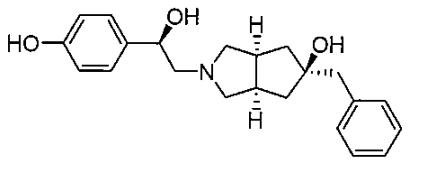
10

20

30

40

【表 2 1 - 1 8】

130		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	4.41E-08	++++
131		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	2.55E-08	++++
132		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン	1.00E-05	+
133		3-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン	7.05E-06	++
134		2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	4.32E-08	++++
135		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	2.71E-08	++++
136		(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-2-((R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	2.37E-08	++++

【 0 5 3 1 】

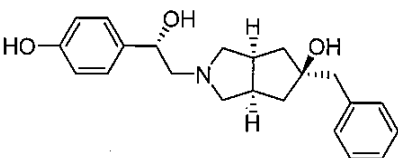
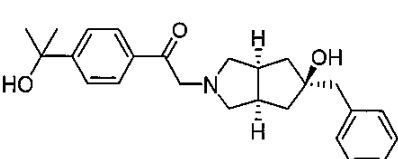
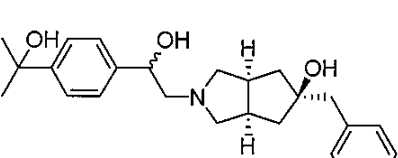
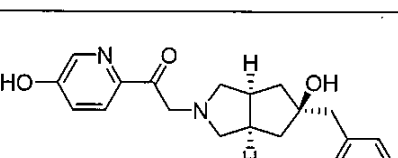
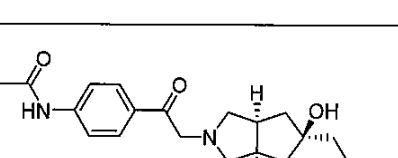
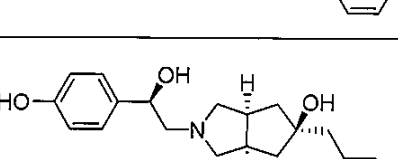
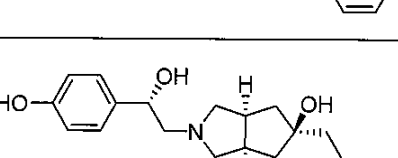
10

20

30

40

【表 2 1 - 1 9】

137		(3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	2.04E-08	++++
138		2-(((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エタノン	1.00E-05	+
139		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
140		2-(((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	6.94E-06	++
141		N-(4-(2-(((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)フェニル)アセトアミド	1.00E-05	+
142		(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-2-((R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	2.37E-08	++++
143		(3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	2.04E-08	++++

【 0 5 3 2 】

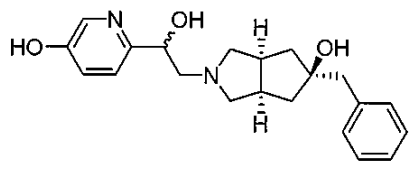
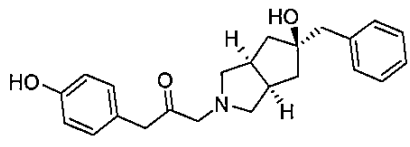
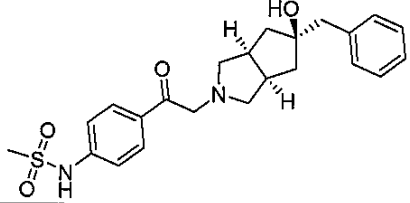
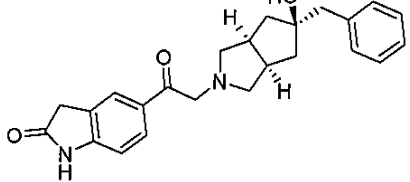
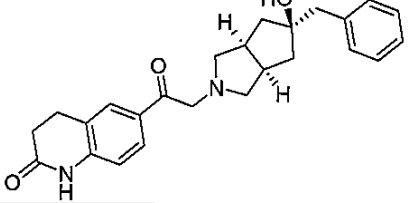
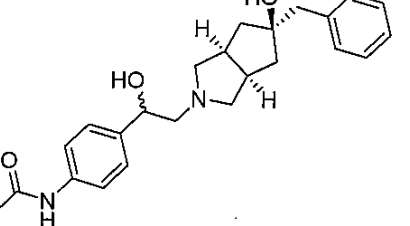
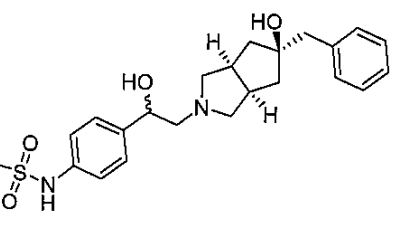
10

20

30

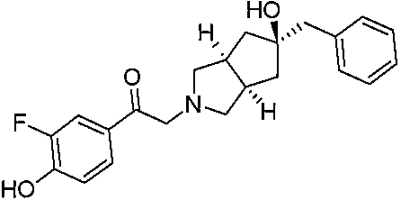
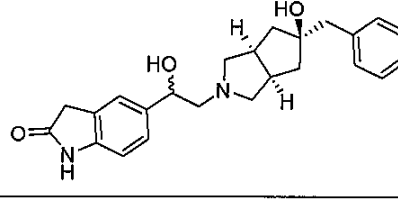
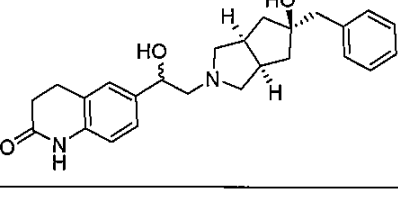
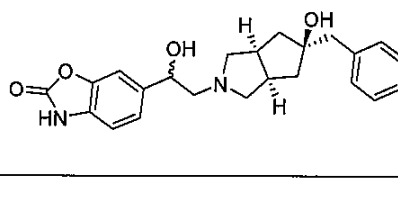
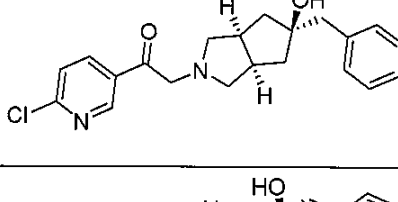
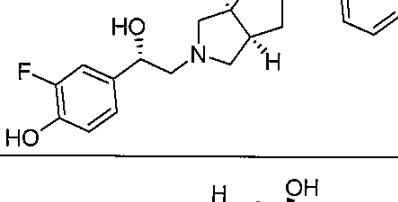
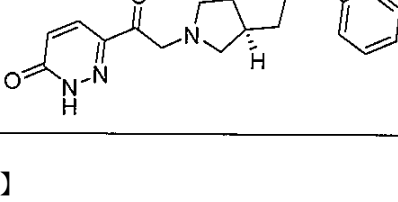
40

【表 2 1 - 2 0】

144		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	2.68E-08	++++
145		1-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-3-(4ヒドロキシフェニル)プロパン-2-オン	1.00E-05	+
146		N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)フェニル)メタンスルホンアミド	3.26E-07	+++
147		5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)インドリン-2-オン	3.52E-07	+++
148		6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)-3,4ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	1.37E-07	+++
149		<i>rac</i> -N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシアチル)フェニル)アセトアミド	2.31E-06	++
150		<i>rac</i> -N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシアチル)フェニル)メタンスルホンアミド	4.70E-08	++++

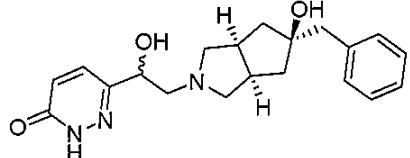
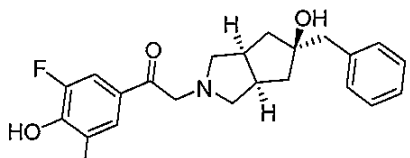
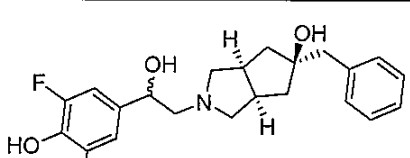
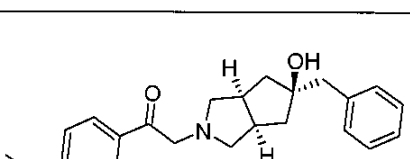
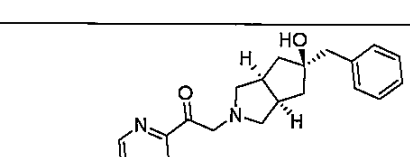
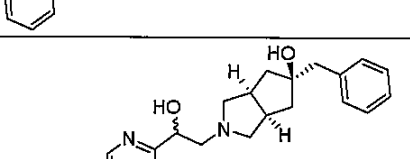
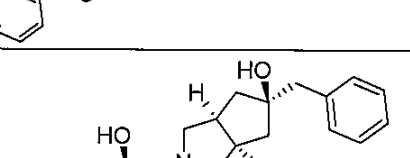
【 0 5 3 3 】

【表 2 1 - 2 1】

151		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノン	3.72E-07	+++
152		<i>rac</i> -5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)インドリン-2-オン	1.43E-07	+++
153		<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-3,4ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	4.02E-08	++++
154		<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	5.24E-08	++++
155		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(6-クロロピリジン-3-イル)エタノン	1.00E-05	+
156		(3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	3.05E-08	++++
157		6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)ピリダジン-3(2H)-オン	1.00E-05	+

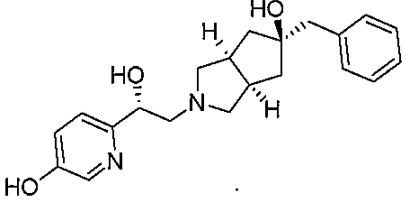
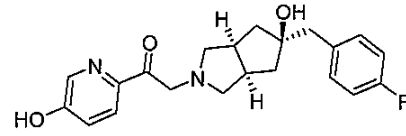
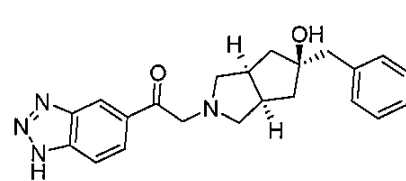
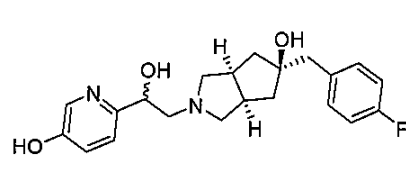
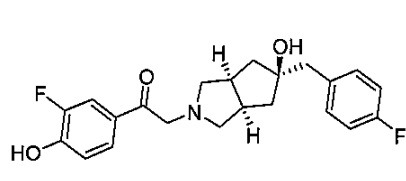
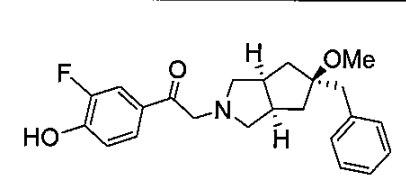
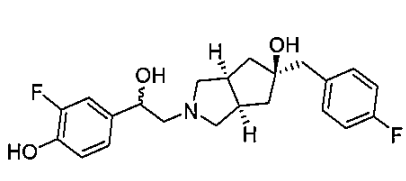
【 0 5 3 4 】

【表 2 1 - 2 2】

158		<i>rac</i> -6-(2-((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1 <i>H</i>)-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピリダジン-3(2 <i>H</i>)-オン	1.00E-05	+
159		2-((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1 <i>H</i>)-イル)-1-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノン	1.16E-05	+
160		<i>rac</i> -(3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-5-ベンジル-2-(2-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	9.81E-08	++++
161		2-((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1 <i>H</i>)-イル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタノン	1.00E-05	+
162		2-((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1 <i>H</i>)-イル)-1-(5-(ベンジルオキシ)ピラジン-2-イル)エタノン	1.00E-05	+
163		<i>rac</i> -(3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-5-ベンジル-2-(2-(5-(ベンジルオキシ)ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
1646		(3 <i>aR</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>aS</i>)-5-ベンジル-2-((<i>S</i>)-2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	3.81E-08	++++

【 0 5 3 5 】

【表 2 1 - 2 3】

165		(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-2-((R)-2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	3.37E-08	++++
166		2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	6.40E-06	++
167		2-[(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)エタン-1-オン	1.00E-05	+
168		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.78E-08	++++
169		1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタノン	1.17E-07	+++
170		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノン	1.32E-07	+++
171		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-2-(2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-5-(4-フルオロベンジル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	2.21E-08	++++

【 0 5 3 6 】

10

20

30

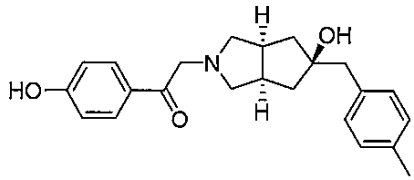
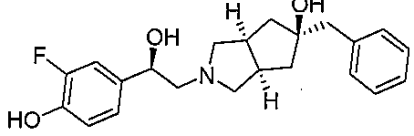
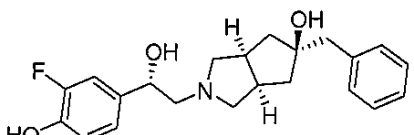
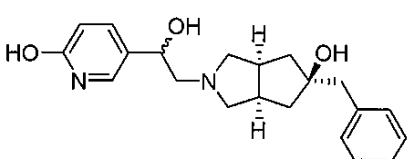
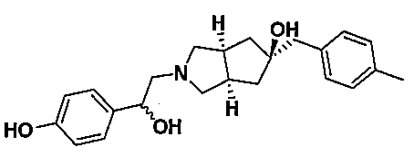
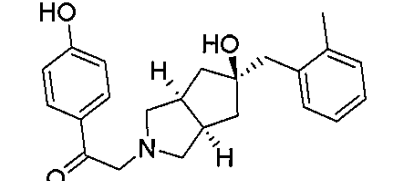
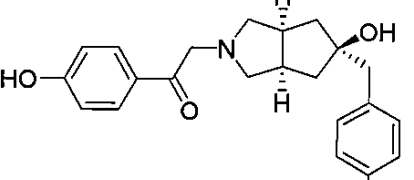
40

【表 2 1 - 2 4】

172		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-(2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエトキシ)フェニル)エタノン	1.00E-05	+	
173		2-(2-フルオロ-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)フェノキシ)-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノン	1.00E-05	+	10
174		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	5.72E-08	++++	20
175		<i>rac</i> -4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェノール	3.24E-08	++++	
176		<i>rac</i> -4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール	3.24E-08	++++	30
177		<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-オール	3.16E-08	++++	
178		2-[(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)エタン-1-オン	1.00E-05	+	40

【 0 5 3 7 】

【表 2 1 - 2 5】

179		2-((3aR,5r,6aS)-5-ヒドロキシ-5-(4-メチルベンジル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	7.98E-08	++++
180		(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-2-((R)-2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	2.23E-08	++++
		(3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	2.28E-08	++++
181		<i>rac</i> -5-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピリジン-2-オール	1.00E-05	+
182		<i>rac</i> -(3aR,5R,6aS)-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-5-[(4-メチルフェニル)メチル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	4.15E-08	++++
183		2-((3aR,5r,6aS)-5-ヒドロキシ-5-(2-メチルベンジル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	1.45E-07	+++
184		2-[(3aR,5R,6aS)-5-ヒドロキシ-5-[(4-メトキシフェニル)メチル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	4.33E-08	++++

10

20

30

40

【表 2 1 - 2 6】

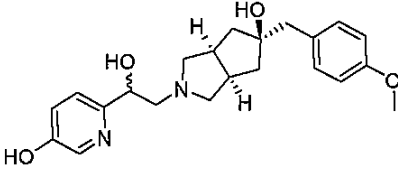
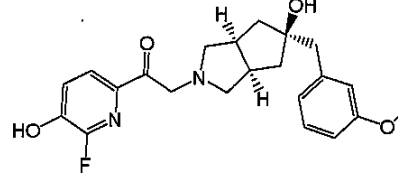
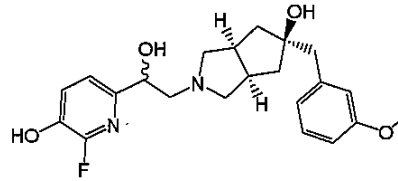
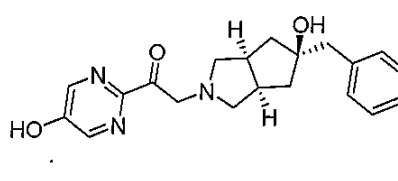
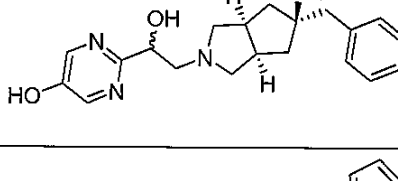
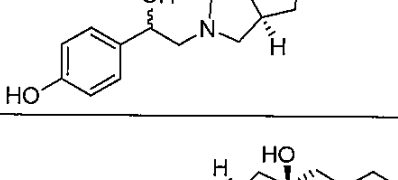
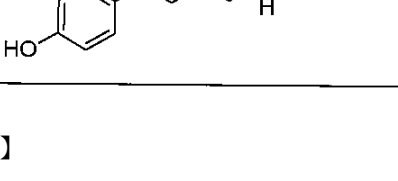
185		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-5-(2-メチルベンジル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	3.49E-08	++++
186		<i>rac</i> -(3aR,5R,6aS)-2-[2-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)-2-ヒドロキシエチル]-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	7.48E-07	+++
187		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピラジン-2-イル)エタノン	1.00E-05	+
188		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピラジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
189		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-5-(4-メトキシベンジル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	4.74E-08	++++
190		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	1.00E-05	+
191		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-2-(2-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.71E-07	+++

【表 2 1 - 2 7】

192		2-[(3aR,5R,6aS)-5-ヒドロキシ-5-[(4-メトキシフェニル)メチル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタン-1-オン	7.61E-06	++
193		2-((3aR,5r,6aS)-5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシベンジル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	1.00E-05	+
194		2-((3aR,5r,6aS)-5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシベンジル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	9.81E-08	++++
195		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-5-(3-メトキシベンジル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	2.87E-08	++++
196		<i>rac</i> -((3aR,5r,6aS)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)-5-(3-メトキシベンジル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	6.60E-08	++++
197		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	1.00E-05	+
198		<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-フルオロピリジン-3-オール	4.76E-07	+++

【 0 5 4 0 】

【表 2 1 - 2 8】

199		<i>rac</i> -6-{2-[(3 <i>aR</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>aS</i>)-5-ヒドロキシ-5-[(4-メトキシフェニル)メチル]-オクタヒドロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピリジン-3-オール	3.63E-08	++++	10
200		1-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-2-((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシベンジル)ヘキサヒドロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロール-2(1 <i>H</i>)-イル)エタノン	1.00E-05	+	
201		<i>rac</i> -(3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-2-(2-(6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル)-5-(3-メトキシベンジル)オクタヒドロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロール-5-オール	3.82E-07	+++	20
202		2-[(3 <i>aR</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>aS</i>)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロール-2-イル]-1-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)エタン-1-オン	1.00E-05	+	
203		<i>rac</i> -2-{2-[(3 <i>aR</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>aS</i>)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピリミジン-5-オール	3.40E-06	++	30
204		<i>rac</i> -(3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-5-(チオフェン-2-イルメチル)オクタヒドロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロール-5-オール	1.26E-08	++++	
205		2-[(3 <i>aR</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>aS</i>)-5-(シクロヘキシルメチル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	3.46E-07	+++	40

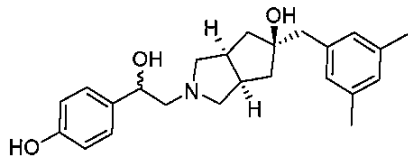
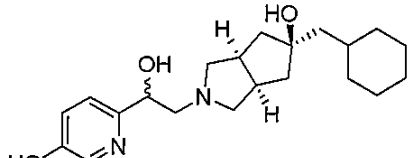
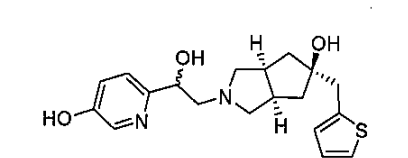
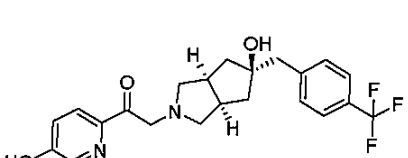
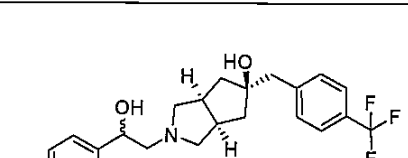
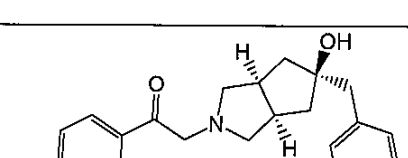
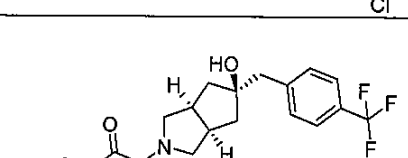
【 0 5 4 1 】

【表 2 1 - 2 9】

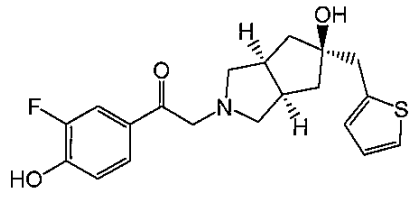
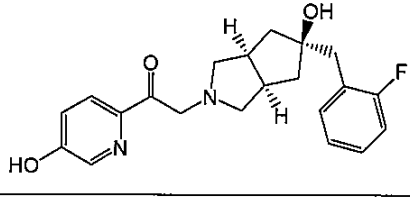
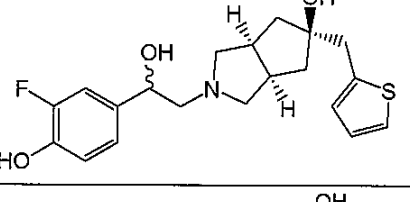
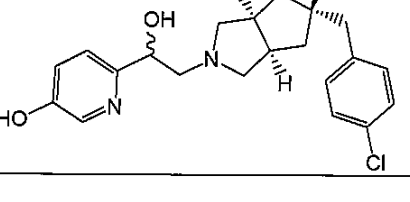
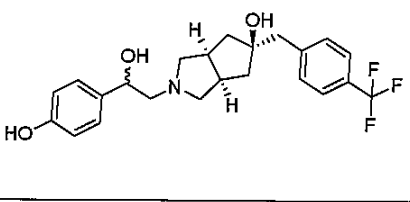
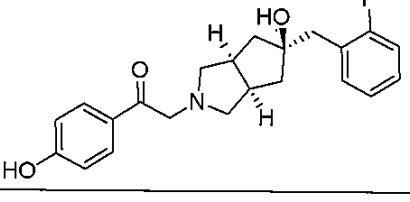
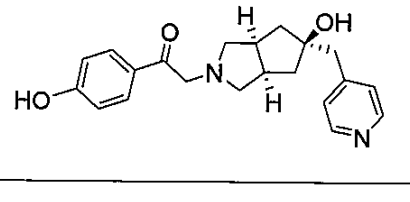
206		2-[(3aR,5R,6aS)-5-(シクロヘキシルメチル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタン-1-オン	1.00E-05	+
207		2-((3aR,5r,6aS)-5-(シクロプロピルメチル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	1.00E-05	+
208		<i>rac</i> -6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(3,5-ジメチルフェニル)メチル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピリジン-3-オール-3-オール	6.66E-07	+++
209		<i>rac</i> -(3aR,5R,6aS)-5-(シクロヘキシルメチル)-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	4.10E-07	+++
210		2-((3aR,5r,6aS)-5-(シクロプロピルメチル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	1.00E-05	+
211		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(シクロプロピルメチル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
212		2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(3,5-ジメチルフェニル)メチル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	1.00E-05	+

【 0 5 4 2 】

【表 2 1 - 3 0】

213		<i>rac</i> -(3aR,5R,6aS)-5-[(3,5-ジメチルフェニル)メチル]-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	5.66E-07	+++
214		<i>rac</i> -6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-(シクロヘキシルメチル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピリジン-3-オール	2.63E-06	++
215		<i>rac</i> -2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)-5-(チオフェン-2-イルメチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	2.57E-08	++++
216		2-[(3aR,5R,6aS)-5-ヒドロキシ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタン-1-オン	8.03E-07	+++
217		<i>rac</i> -6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-ヒドロキシ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピリジン-3-オール	3.60E-08	++++
218		2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-クロロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	3.74E-07	+++
219		2-[(3aR,5R,6aS)-5-ヒドロキシ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	1.25E-07	+++

【表 2 1 - 3 1】

220		1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-(5-ヒドロキシ-5-(チオフェン-2-イルメチル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタノン	1.11E-07	+++
221		2-(5-(2-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	9.98E-07	+++
222		<i>rac</i> -2-(2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-5-(チオフェン-2-イルメチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.93E-08	++++
223		<i>rac</i> -(3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-5-(4-クロロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.15E-08	++++
224		<i>rac</i> -(3 <i>aR</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>aS</i>)-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	8.48E-08	++++
225		2-((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-5-(2-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	2.73E-08	++++
226		2-((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-5-ヒドロキシ-5-(ピリジン-4-イルメチル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	3.89E-06	++

【 0 5 4 4 】

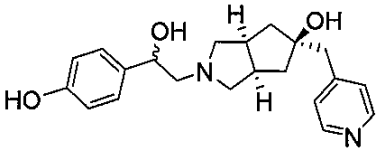
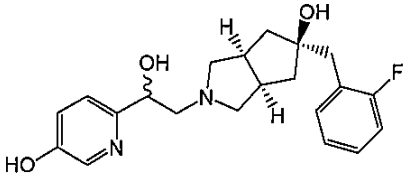
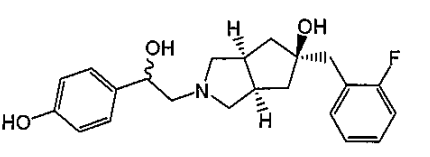
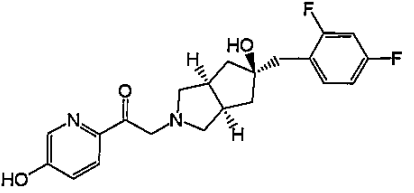
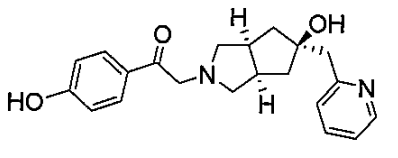
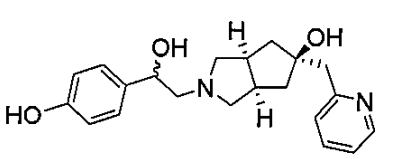
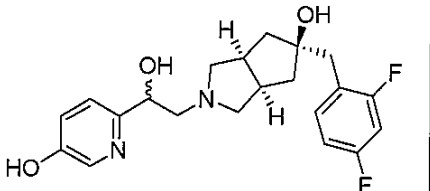
10

20

30

40

【表 2 1 - 3 2】

227		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-5-(ピリジン-4-イルメチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	3.15E-06	++
228		<i>rac</i> -5-(2-フルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オリル)エタノン	4.09E-08	++++
229		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(2-フルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.55E-08	++++
230		2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	2.16E-06	++
231		2-((3aR,5r,6aS)-5-ヒドロキシ-5-(ピリジン-2-イルメチル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	9.65E-07	+++
232		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	6.69E-07	+++
233		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	2.99E-08	++++

10

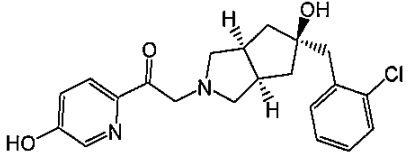
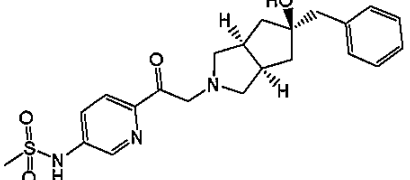
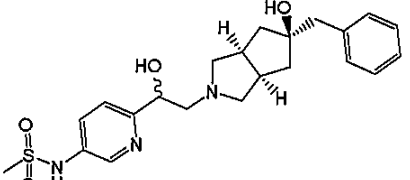
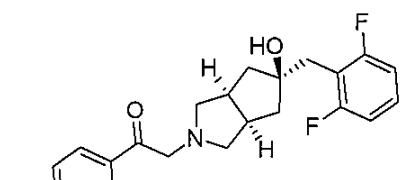
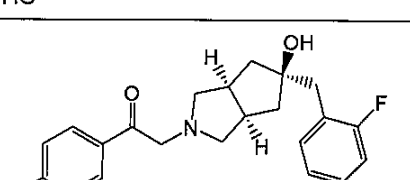
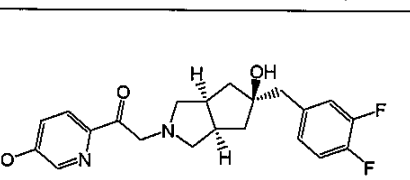
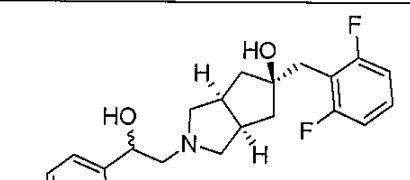
20

30

40

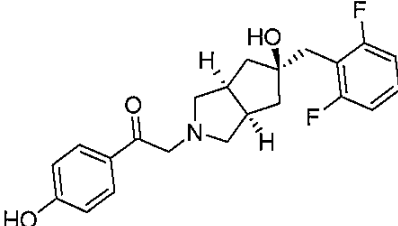
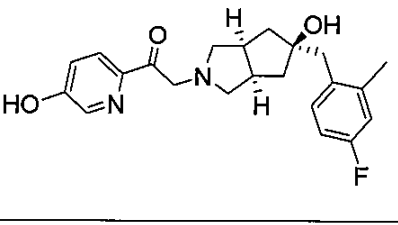
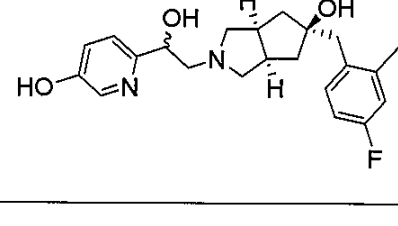
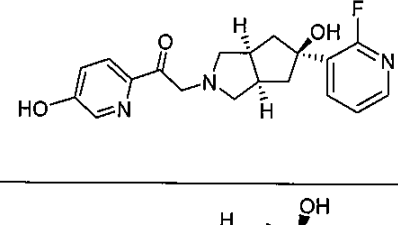
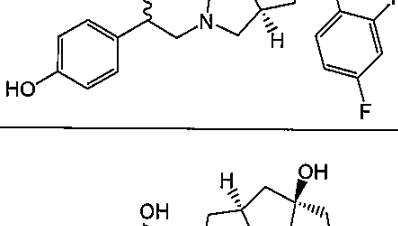
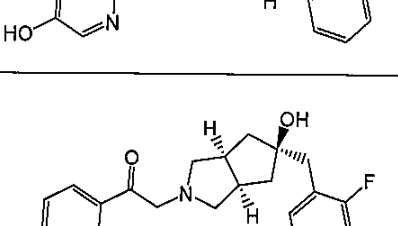
【 0 5 4 5 】

【表 2 1 - 3 3】

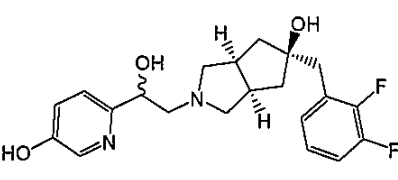
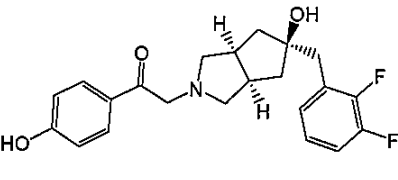
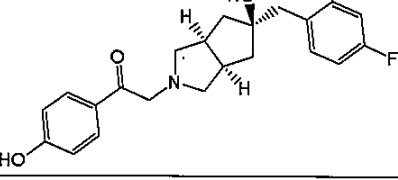
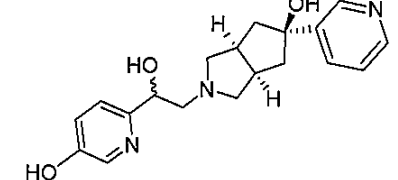
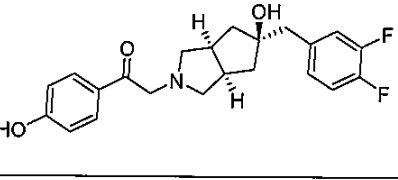
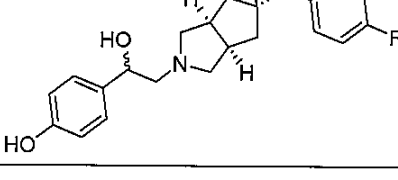
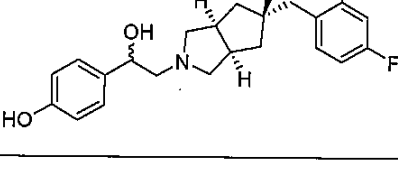
234		2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-クロロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	1.99E-06	++
235		N-(6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド	1.00E-05	+
236		<i>rac</i> -N-(6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド	1.14E-07	+++
237		2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタン-1-オン	1.91E-06	++
238		2-(5-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	5.16E-08	++++
239		2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	1.00E-05	+
240		<i>rac</i> -6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピリジン-3-オール	6.96E-08	++++

【 0 5 4 6 】

【表 2 1 - 3 4】

241		2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	1.18E-07	+++
242		2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	2.71E-06	++
243		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	7.57E-08	++++
244		2-((3aR,6aS)-5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	1.00E-05	+
245		<i>rac</i> -5-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	2.38E-08	++++
246		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(2-クロロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	5.03E-08	++++
247		2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,3-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	3.06E-06	++

【表 2 1 - 3 5】

248		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(2,3-ジフルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	4.76E-08	++++
249		2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,3-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	1.10E-07	+++
250		2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	1.37E-07	+++
251		<i>rac</i> -(3aR,6aS)-5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
252		2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	8.53E-08	++++
253		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	3.15E-08	++++
254		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	4.25E-08	++++

10

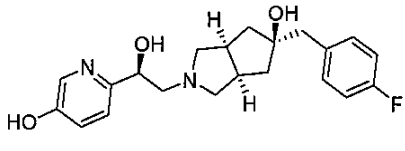
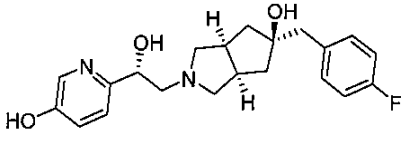
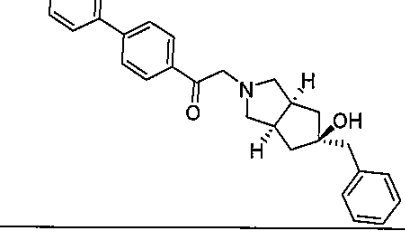
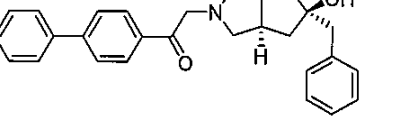
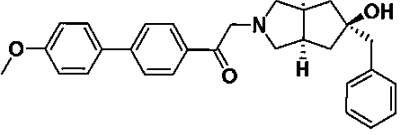
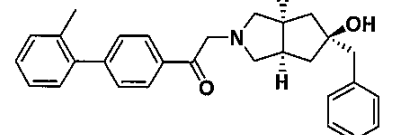
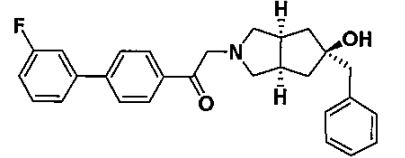
20

30

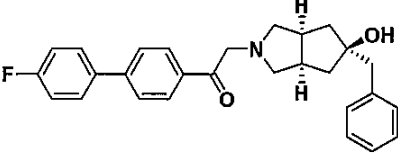
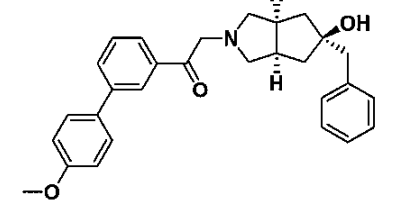
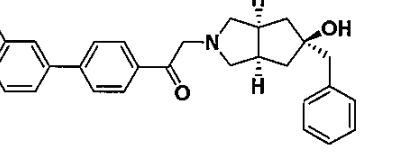
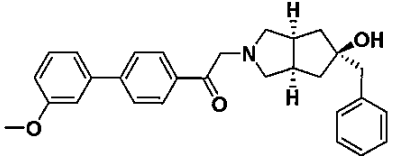
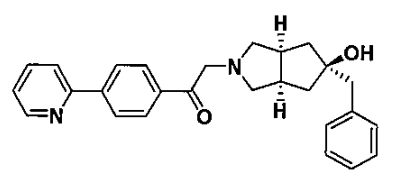
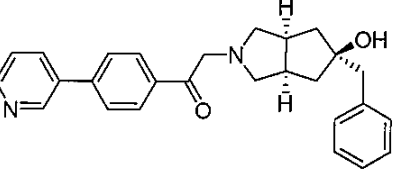
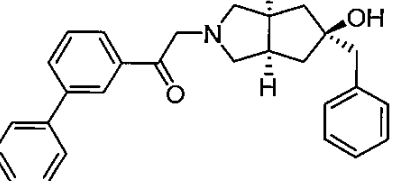
40

【 0 5 4 8 】

【表 2 1 - 3 6】

255		(3aR,5S,6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	2.40E-08	++++
256		(3aR,5R,6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-2-((R)-2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	3.17E-08	++++
257		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタノン	1.00E-05	+
258		1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタノン	1.00E-05	+
259		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタノン	1.00E-05	+
260		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタノン	1.00E-05	+
261		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタノン	1.00E-05	+

【表 2 1 - 3 7】

262		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタノン	1.00E-05	+
263		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)エタノン	1.00E-05	+
264		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタノン	1.00E-05	+
265		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタノン	1.00E-05	+
266		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-(ピリジン-2-イル)フェニル)エタノン	1.00E-05	+
267		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エタノン	1.00E-05	+
268		1-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタノン	1.00E-05	+

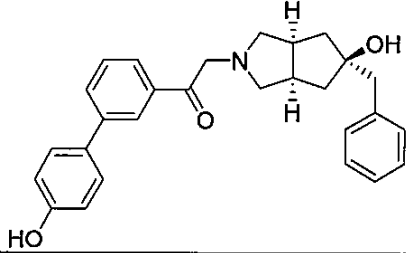
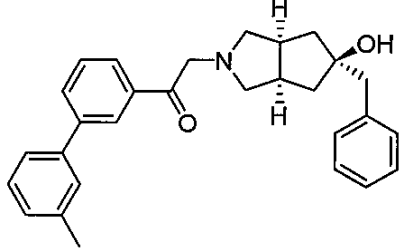
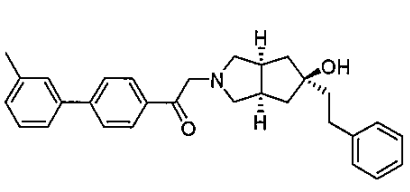
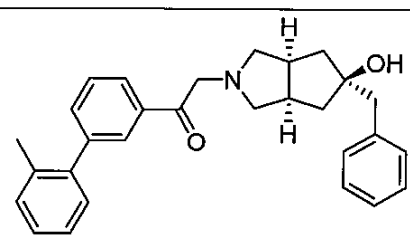
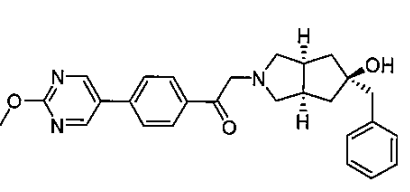
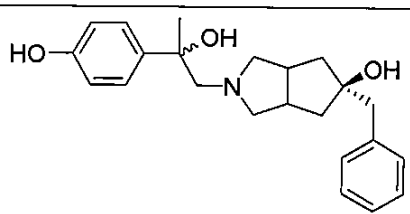
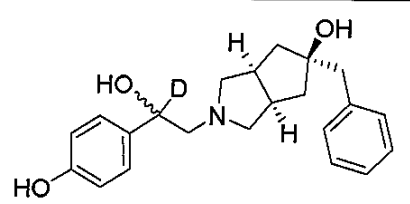
【 0 5 5 0 】

【表 2 1 - 3 8】

269		2-[5-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(4-フェニルフェニル)エタン-1-オン	1.00E-05	+
270		1-[4-(3-フルオロフェニル)フェニル]-2-[5-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]エタン-1-オン	1.00E-05	+
271		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)エタノン	1.00E-05	+
272		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)エタノン	1.00E-05	+
273		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)エタノン	1.00E-05	+
274		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)エタノン	1.00E-05	+

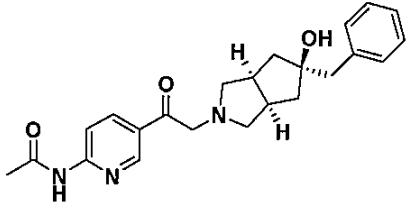
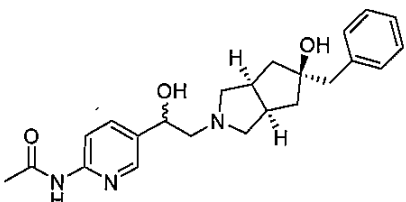
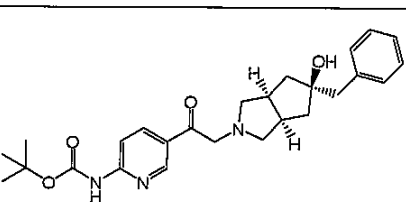
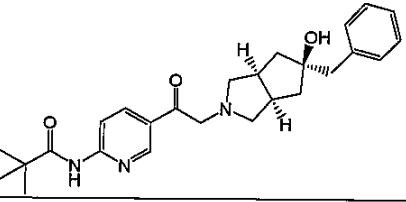
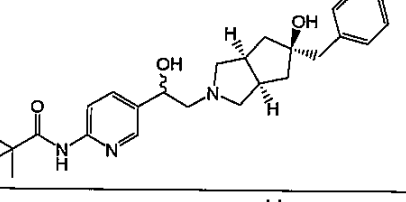
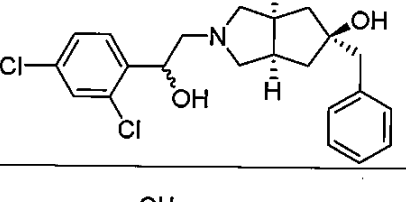
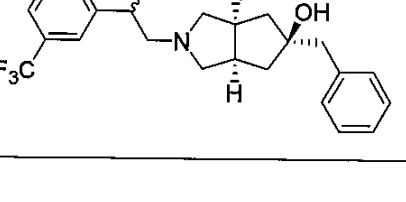
【 0 5 5 1 】

【表 2 1 - 3 9】

275		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)エタノン	1.00E-05	+
276		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)エタノン	1.00E-05	+
277		2-[5-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-[4-(3-メチルフェニル)フェニル]エタン-1-オン	1.00E-05	+
278		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)エタノン	1.00E-05	+
279		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル)エタノン	1.00E-05	+
280		<i>rac</i> -(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	4.30E-08	++++
281		重水素化 <i>rac</i> -(3aR,6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.74E-08	++++

【 0 5 5 2 】

【表 2 1 - 4 0】

282		N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	1.00E-05	+
283		<i>rac</i> -N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	1.00E-05	+
284		<i>tert</i> -ブチル(5-(2-(5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)ピリジン-2-イル)カルバメート	1.00E-05	+
285		N-(5-(2-(5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)アセチル)ピリジン-2-イル)ピバルアミド	1.00E-05	+
286		<i>rac</i> -N-(5-(2-(5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル)ピバルアミド	1.00E-05	+
287		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-2-(2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
288		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-2-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+

【 0 5 5 3 】

【表 2 1 - 4 1】

289		<i>rac</i> -(3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-2-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
290		2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4ヒドロキシフェニル)エタノン	7.66E-08	++++
2291		(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-2-((R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	3.32E-07	+++
292		(3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	4.71E-06	++
293		<i>rac</i> -2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン	1.00E-07	+++
294		(3aR,6aS)-5-ベンジル-N-(3-メトキシフェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド	1.00E-05	+
295		2-((3aR,6aS)-5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4ヒドロキシフェニル)エタノン	5.17E-08	++++

10

20

30

40

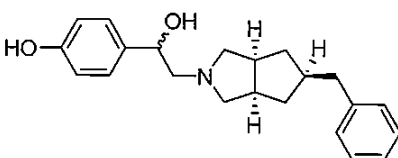
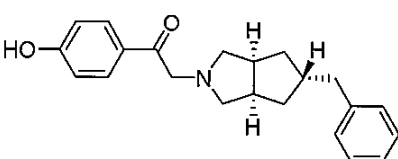
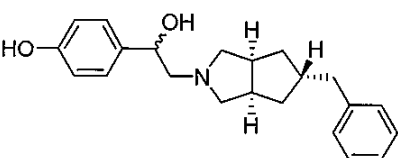
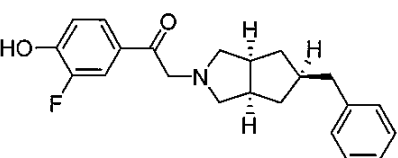
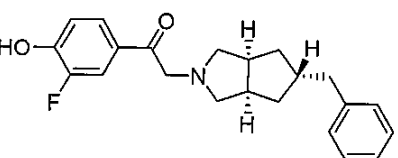
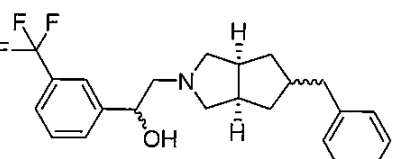
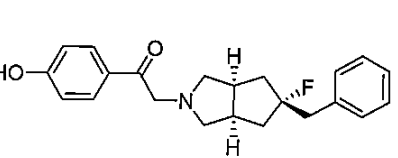
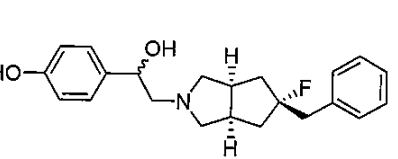
【 0 5 5 4 】

【表 2 1 - 4 2】

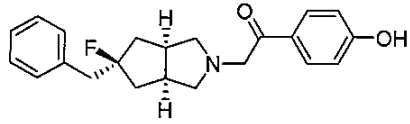
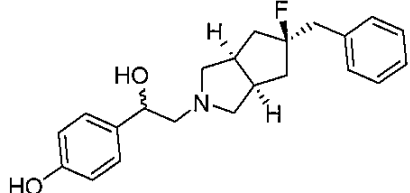
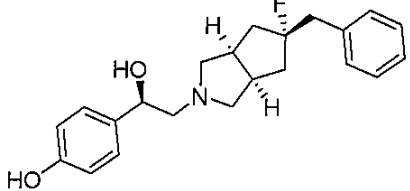
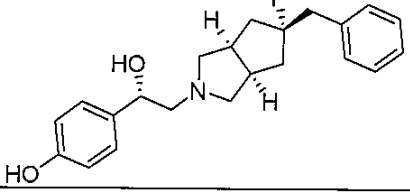
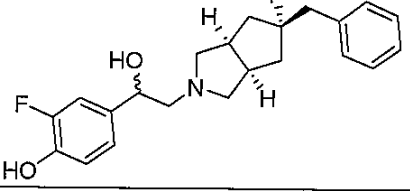
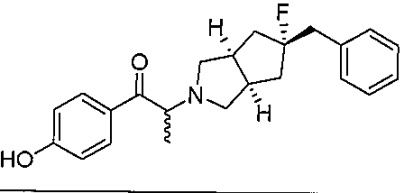
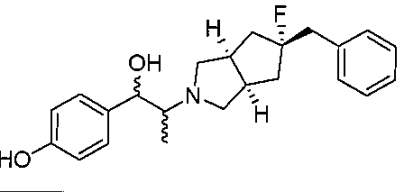
296		<i>rac</i> -2-((3aR,6aS)-5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン	1.25E-07	+++	
297		2-{5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル}-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタン-1-オン	7.92E-07	+++	10
298		<i>rac</i> -6-(2-{5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル}-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-オール	2.24E-08	++++	
299		2-{5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル}-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	7.81E-08	++++	20
300		<i>rac</i> -4-(2-((3aR,6aS)-5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール	1.39E-08	++++	
301		<i>rac</i> -4-{2-[(3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}-2-フルオロフェノール	1.22E-08	++++	30
302		<i>rac</i> -4-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}-2-フルオロフェノール	2.01E-08	++++	
303		2-[(3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	3.88E-08	++++	40

【 0 5 5 5 】

【表 2 1 - 4 3】

304		<i>rac</i> -4-{2-[(3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}フェノール	1.68E-08	++++
305		2-[(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	5.35E-08	++++
306		<i>rac</i> -4-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}フェノール	1.17E-08	++++
307		2-[(3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(3-フルオロ4ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	4.12E-08	++++
308		2-[(3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(3-フルオロ4ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	5.22E-08	++++
309		<i>rac</i> -2-((3aR,6aS)-5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノール	1.00E-05	+
310		2-((3aR,5s,6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	1.75E-07	+++
311		<i>rac</i> -4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール	4.48E-07	+++

【表 2 1 - 4 4】

312		4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール	9.30E-08	++++
313		<i>rac</i> -4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール	2.69E-08	++++
314		4-((R)-2-((3aR,5S,6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール	4.14E-07	+++
315		4-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール	3.24E-07	+++
316		<i>rac</i> -4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェノール	3.64E-08	++++
317		<i>rac</i> -2-((3aR,5s,6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン	2.84E-07	+++
318		<i>rac</i> -4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシプロピル)フェノール	1.28E-05	+

【 0 5 5 7 】

10

20

30

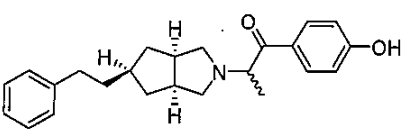
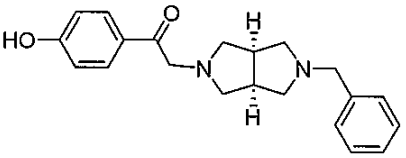
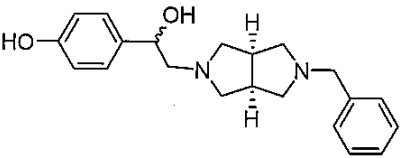
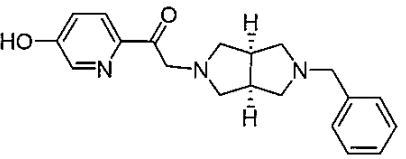
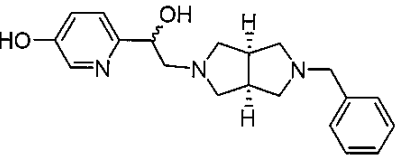
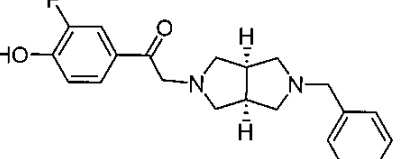
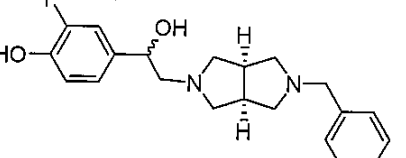
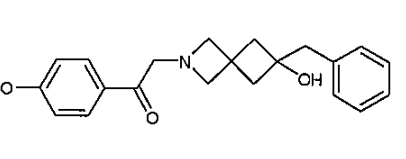
40

【表 2 1 - 4 5】

319		<i>rac</i> -2-(5-ヒドロキシ-5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン	4.97E-07	+++
320		<i>rac</i> -2-(1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イル)-5-フェネチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	2.05E-06	++
321		<i>rac</i> -2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-5-フェネチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-オール	1.00E-05	+
322		<i>rac</i> -1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[(5R)-5-(2-フェニルエチル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]プロパン-1-オン	5.33E-07	+++
323		1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタノン	4.26E-07	+++
324		1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-((3aR,5r,6aS)-5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタノン	2.15E-07	+++

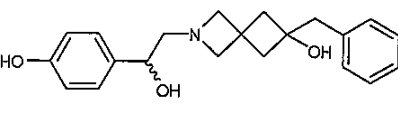
【 0 5 5 8 】

【表 2 1 - 4 6】

325		1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-((3aR,5r,6aS)-5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	1.92E-07	+++	
326		2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	6.82E-07	+++	10
327		<i>rac</i> -4-(2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール	1.39E-07	+++.	
328		2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン	1.00E-05	+	20
329		<i>rac</i> -6-(2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-オール	3.80E-07	+++	
340		2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノン	1.00E-05	+	30
341		<i>rac</i> -4-(2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェノール	7.43E-08	++++	
342		2-(6-ベンジル-6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン	2.67E-06	++	40

【 0 5 5 9 】

【表 2 1 - 4 7】

343		<i>rac</i> -6-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-オール	5.06E-07	+++
-----	---	--	----------	-----

【0560】

同等物

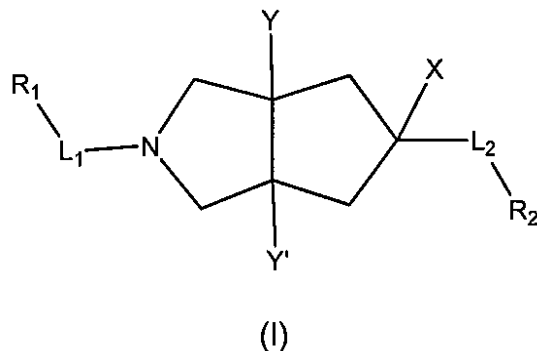
10

[0228] 当業者なら、ごく普通にすぎない実験を使用して、本明細書で詳細に記載した特定の実施形態の非常に多くの同等物を認めるところとなり、または突き止めることができる。そのような同等物は、以下の特許請求の範囲内に包含されるものとする。

すなわち、本出願は以下の発明の開示を包含する。

[1] 式 I の化合物：

【化 1 6 6】



20

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体

[式中、

L₁ は、OH、D、OR₁₀、NH₂、NHR₁₀、およびN(R₁₀) (R₁₀・) からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されている直鎖または分枝 C₂~C₄ アルキルであり、ただし、1 個を越える酸素または窒素がいずれかの炭素に結合することはない、

30

または

L₁ は、-CO-C₁~C₂ アルキレニル、-S(O)₂、-S(O)₂NH-、-C(O)NH-、-C(O)NR₁₀、-C₁~C₃ アルキレニル-C(O)-C₁~C₃ アルキレニル、および結合からなる群から選択され、C₁~C₂ アルキレニルおよび C₁~C₃ アルキレニルは、C₁~C₄ アルキルで場合により置換されており、

各 R₁₀ および R₁₀・ は、H；O-C₁~C₅ アルキル；OH、O-C₁~C₅ アルキル、-OP(O)(OH)₂、OP(O)O₂⁻²M₂、-OC(O)アルキル、-OC(O)Oアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されている C₁~C₆ アルキル；ならびに OH および O-C₁~C₅ アルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されているシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

40

ただし、1 個を越える酸素が R₁₀ および R₁₀・ のいずれかの炭素に結合することはない、

M は、一価金属カチオンであり、

または R₁₀ および R₁₀・ は、これらが結合している窒素と一緒に、ヘテロ環を形成していてもよく、

R₁ は、アリールまたはヘテロアリールであり、両方とも、OH、CN、ハロゲン、-O

50

$-R_{10}$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $OP(O)O_2^{-2}M_2$ 、 $-SH$ 、 $-S-R_{10}$ 、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、分枝アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $-C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $N(R_{10})(NR_{10})$ 、 $-NHS(O)_2R_{10}$ 、 $-O$ -アルキルアリール、 $-O-(CH_2)_n-C(O)$ -アリール、および $NHCOR_{10}$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されており、M は

R_1 は、シクロアルキルであり、

X は、H、ハロゲン、OH、 $O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 O -分枝アルキル、 $C_1 \sim C_5$ 直鎖アルキル、および $C_1 \sim C_5$ 分枝アルキルからなる群から選択され、

Y および Y' は、独立に、H、F、またはメチルであり、

L_2 は、 $-(CH_2)_n-$ もしくは $-(CHR_{11})_n-$ 、または結合であり、

各 R_{11} は、H、 $-C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $-C(O)-C_1 \sim C_5$ アルキレニル、および $-アルキレニル-CO-アルキレニル$ からなる群から独立に選択され、

R_2 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、フェニル、ナフチル、ヘテロアリール、または二環式ヘテロアリールであり、これらはそれぞれ、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OR_{10} 、CN、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $N(R_{10})(R_{10})$ 、SH、 SR_{10} 、 SOR_{10} 、 SO_2R_{10} 、 SO_2NHR_{10} 、 $SO_2N(R_{10})(R_{10})$ 、CONH₂、CONR₁₀、および CON(R₁₀)(R₁₀) からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されており、

n は、1、2、または 3 である]。

[2] R_1 が、OH、 OR_{10} 、SH、 SR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 、および $NHCOR_{10}$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基でそれぞれが置換されているアリールまたはヘテロアリールである、[1] に記載の化合物。

[3] R_1 が、OH、 OR_{10} 、SH、 SR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 、および $NHCOR_{10}$ からなる群から選択される 1 つの置換基で置換されているアリールである、[1] または [2] に記載の化合物。

[4] Y および Y' が水素である、[1] から [3] のいずれかに記載の化合物。

[5] L_2 が結合である、[1] から [4] のいずれかに記載の化合物。

[6] n が 1 である、[1] から [4] のいずれかに記載の化合物。

[7] n が 2 である、[1] から [4] のいずれかに記載の化合物。

[8] R_2 が、1 つ以上のハロゲン、OH、 OR_{10} 、CN、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $N(R_{10})(R_{10})$ 、SH、 SR_{10} 、 SOR_{10} 、 SO_2R_{10} 、 SO_2NHR_{10} 、 $SO_2N(R_{10})(R_{10})$ 、CONH₂、CONR₁₀、CON(R₁₀)(R₁₀) で場合により置換されているフェニルである、[1] から [7] のいずれかに記載の化合物。

[9] R_2 が、1 つ以上のハロゲンで置換されているフェニルである、[1] から [8] のいずれかに記載の化合物。

[10] L_1 が、OH、 OR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 、および $N(R_{10})(R_{10})$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されている分枝 $C_2 \sim C_4$ アルキルであり、ただし、1 個を越える酸素または窒素が L_1 のいずれかの炭素に結合することはない、[1] から [9] のいずれかに記載の化合物。

[11] L_1 が、OH、 OR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 、および $N(R_{10})(R_{10})$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されている直鎖 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、ただし、1 個を越える酸素または窒素が L_1 のいずれかの炭素に結合することはない、[1] から [9] のいずれかに記載の化合物。

[12] 式 (I a) の化合物：

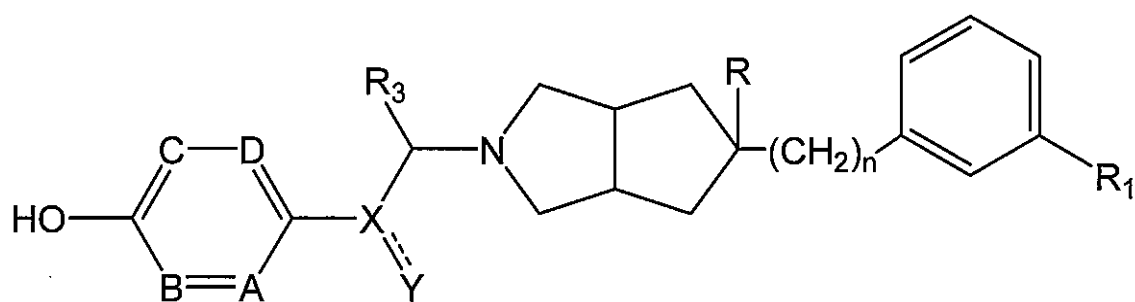
10

20

30

40

【化 1 6 7】



(Ia)

10

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体

[式中、

A、B、C、およびDは、独立に、NまたはCHであり、

Xは、CHまたはCであり、

Yは、OHまたはOであり、

R₃は、HまたはCH₃であり、

nは、0、1、または2であり、

Rは、H、OH、またはFであり、

R₁は、HまたはFである]。

20

[13] A、B、C、およびDが、CHである、[12]に記載の化合物。

[14] XおよびYが、カルボニルを形成している、[12]または[13]に記載の化合物。

[15] XがCHであり、YがOHである、[12]または[13]に記載の化合物。

[16] R₃がHである、[12]から[15]のいずれかに記載の化合物。

[17] RがHである、[12]から[16]のいずれかに記載の化合物。

[18] RがOHである、[12]から[17]のいずれかに記載の化合物。

[19] nが0である、[12]から[18]のいずれかに記載の化合物。

[20] nが1である、[12]から[18]のいずれかに記載の化合物。

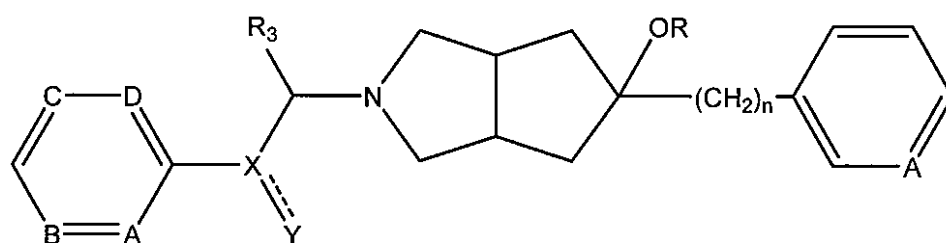
[21] nが2である、[12]から[18]のいずれかに記載の化合物。

[22] R₁がHである、[12]から[21]のいずれかに記載の化合物。

[23] R₁がFである、[12]から[22]のいずれかに記載の化合物。

[24] 式(Ib)の化合物：

【化 1 6 8】



(Ib)

40

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体

[式中、

A、B、C、およびDは、独立に、NまたはCR_xであり、

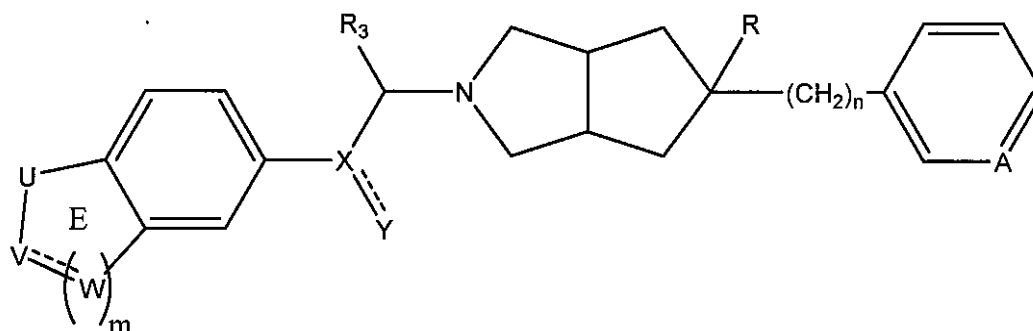
Xは、CHまたはCであり、

Yは、OHまたはOであり、

50

R_3 は、Hであり、
 n は、0、1、または2であり、
 R は、H、または CH_3 であり、
 R_x は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-OC_1 \sim 6$ アルキルである
]。

[25] 式 (Ic) の化合物：
 【化169】



10

(Ic)

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体

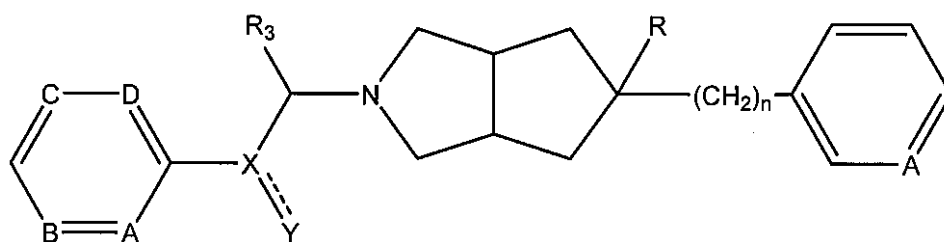
20

[式中、
 A は、独立に、 N または CR_x であり、
 U は、 O 、 S 、 NR_y 、 $C=O$ 、または $C(R_x)_m$ であり、
 V は、 O 、 S 、 N 、 NR_y 、 $C=O$ 、または $C(R_x)_m$ であり、
 各 W は、 O 、 S 、 $C=O$ 、 N 、 NR_y 、または $C(R_x)_m$ から独立に選択され、
 ----- は、 E 環が部分または完全飽和になるのを可能にする任意選択の二重結合であり

X は、 CH または C であり、
 Y は、 OH または O であり、
 R_3 は、Hであり、
 n は、0、1、または2であり、
 各 m は、独立に、1 または 2 であり、
 R は、H、 OH 、または CH_3 であり、
 R_x は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-OC_1 \sim 6$ アルキルであり、
 R_y は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルである]。

30

[26] 式 (Id) の化合物：
 【化170】



40

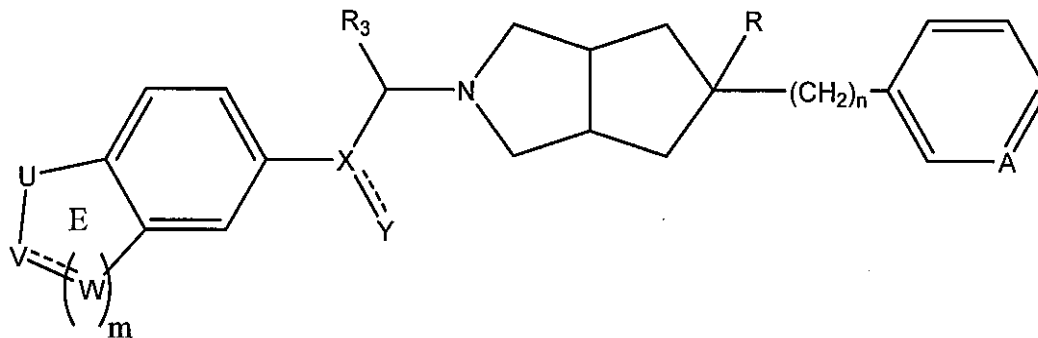
(Id)

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体

50

[式中、
 A、B、C、およびDは、独立に、Nまたは CR_x であり、
 Xは、CHまたはCであり、
 Yは、OHまたはOであり、
 R_3 は、Hであり、
 nは、0、1、または2であり、
 Rは、Fであり、
 R_x は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-OC_{1\sim6}$ アルキルである
]。

[27] 式(Ie)の化合物：
 【化171】



(Ie)

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体

[式中、
 Aは、独立に、Nまたは CR_x であり、
 Uは、O、S、 NR_y 、 $C=O$ 、または $C(R_x)_m$ であり、
 Vは、O、S、N、 NR_y 、 $C=O$ 、または $C(R_x)_m$ であり、
 各Wは、O、S、 $C=O$ 、N、 NR_y 、または $C(R_x)_m$ から独立に選択され、
 -----は、E環が部分または完全飽和になるのを可能にする任意選択の二重結合であり

、
 Xは、CHまたはCであり、
 Yは、OHまたはOであり、
 R_3 は、Hであり、
 nは、0、1、または2であり、
 各mは、独立に、1または2であり、
 Rは、H、OH、または CH_3 であり、
 R_x は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-OC_{1\sim6}$ アルキルであり、
 R_y は、Hまたは $C_{1\sim6}$ アルキルである]。

[28] 5-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキサミド；
 5-(4-シアノフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-N-(4-メチルフェニル)-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド；
 N-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-5-フェニル-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-オクタ

ヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-N- (3-メトキシフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-N- (4-メトキシフェニル) -5- (2-メチルフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-5- (2-メチルフェニル) -N- (4-メチルフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-N- (3-メトキシフェニル) -5- (2-メチルフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- (3-クロロフェニル) -5-ヒドロキシ-5- (2-メチルフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-5- (2-メチルフェニル) -N- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-5- (2-メチルフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-5- (3-メトキシフェニル) -N- (4-メチルフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- (3-クロロフェニル) -5-ヒドロキシ-5- (3-メトキシフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-5- (3-メトキシフェニル) -N- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-5- (3-メトキシフェニル) -N- (4-メトキシフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-N, 5-ビス (3-メトキシフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- [(1R) -1- (4-クロロフェニル) エチル] -5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-N- [(2-メトキシフェニル) メチル] -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 メチル4- (5-ヒドロキシ-5- (o-トリル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド) ベンゾエート；
 5-ヒドロキシ-N- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -5- (2-メチルフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ヒドロキシ-5- (2-メチルフェニル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-N, 5-ジフェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 N- (3-シアノフェニル) -5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-N- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 メチル4- [({5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル} カルボニル) アミノ] ベンゾエート；
 5-ヒドロキシ-5- (3-メトキシフェニル) -N-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；
 5-ヒドロキシ-5- (2-メチルフェニル) -N-フェニル-オクタヒドロシクロペン

10

20

30

40

50

タ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

N-(3-シアノフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

5-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

N, 5-ビス(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(4-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

N-(3-クロロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

N-(3-シアノフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(ピリジン-3-イル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

5-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(ピリジン-3-イル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

メチル4-({[5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾエート；

5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-N-(ピリジン-3-イル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド

N-(2,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

N-(2,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

N-(2,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

メチル4-({[5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾエート；

5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-N-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

5-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(3-シアノフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

5-(4-tert-ブチルフェニル)-N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド；

10

20

30

40

50

5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-N-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;
5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;
5-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;
2-(5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-フェニルエタノン;
rac-2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
2-[5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-フェニルエタン-1-オン;
rac-2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
1-(3-フルオロフェニル)-2-{5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル} エタン-1-オン;
1-(3-フルオロフェニル)-2-[5-ヒドロキシ-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] エタン-1-オン;
rac-2-[2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
rac-2-[2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
2-{5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル}-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン;
2-{5-ヒドロキシ-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル}-1-(4-メトキシフェニル) エタン-1-オン;
rac-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル) エチル]-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
rac-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
2-(5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル) エタノン;
rac-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチル)-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
rac-5-(4-(tert-ブチル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
rac-5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-[2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
rac-2-{2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
rac-2-{2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
rac-2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
rac-5-(4-フルオロフェニル)-2-{2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

10

20

30

40

50

rac-2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
rac-2-[2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)エチル]-5-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
rac-2-(1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イル)-5-(3-メトキシフェニル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
2-(4-フルオロベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
5-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
5-(4-フルオロフェニル)-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
5-(2-メチルフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
5-フェニル-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
5-(2-メチルフェニル)-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
2-(6-メチルピリジン-2-イル)-5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
5-(2-メチルフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
5-(4-フルオロフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
rac-2-(5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン;
rac-2-(1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イル)-5-フェニルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
rac-2-[5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン;
rac-2-[5-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン;
rac-2-[5-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン;
rac-2-[1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イル]-5-(2-メチルフェニル)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
rac-5-(4-tert-ブチルフェニル)-2-[1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
(5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン;
3-(5-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1

10

20

30

40

50

H) -イル) -1- (4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン;
2- (3-ヒドロキシ-3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピル) -5-フェニルオク
タヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
2 N- (4-メトキシフェニル) -5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロ
ール-2 (1 H) -カルボキサミド;
N- (4-ヒドロキシフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロ
ール-2-カルボキサミド;
N- (4-フルオロフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロ
ール-2-カルボキサミド;
N, 5-ジフェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;
メチル4- [({5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル}
カルボニル) アミノ] ベンゾエート;
N- (3-メトキシフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロ
ール-2-カルボキサミド;
5-フェニル-N- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -オクタヒドロシクロペン
タ [c] ピロール-2-カルボキサミド;
N- (3-クロロフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロ
ール-2-カルボキサミド;
N- (3-シアノフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロ
ール-2-カルボキサミド;
N- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -5-フェニル-オクタヒド
ロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;
N- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ
[c] ピロール-2-カルボキサミド;
N- (2, 4-ジメチルフェニル) -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピ
ロール-2-カルボキサミド;
5-フェニル-N- (ピリジン-3-イル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロ
ール-2-カルボキサミド;
N- [(2-メトキシフェニル) メチル] -5-フェニル-オクタヒドロシクロペンタ [c]
ピロール-2-カルボキサミド;
N- [(1 R) -1- (4-クロロフェニル) エチル] -5-フェニル-オクタヒドロシ
クロペンタ [c] ピロール-2-カルボキサミド;
1- (4-ヒドロキシフェニル) -2- (5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c]
ピロール-2 (1 H) -イル) エタノン;
4- (1-ヒドロキシ-2- (5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-
2 (1 H) -イル) エチル) フェノール;
r a c-2- (5-フェニルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -イ
ル) -1- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) エタノール;
r a c-1- (3-メトキシフェニル) -2- {5-フェニル-オクタヒドロシクロペン
タ [c] ピロール-2-イル} エタン-1-オール;
(3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-N- (3-クロロフェニル) -5-ヒドロキ
シヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -カルボキサミド;
(3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N- (3-メトキシフェ
ニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -カルボキサミド;
(3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-N- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチ
ル) フェニル) -5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H)
-カルボキサミド;
(3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-N- (2, 4-ジメチルフェニル) -5-ヒ
ドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -カルボキサミド;
(3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-フェニルヘキサヒドロ

10

20

30

40

50

シクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキサミド；
 (3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-N-(3-シアノフェニル) -5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキサミド；
 (3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-5-メチルフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキサミド；
 (3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(p-トリル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキサミド
 (3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキサミド；
 (3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(2-(トリフルオロメチル) フェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキサミド；
 (3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(2-メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキサミド；
 (3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-(m-トリル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキサミド；
 2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン；
 rac-(3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール；
 2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(4-メトキシフェニル) エタノン；
 3-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン；
 2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-(4-フルオロベンジル) -5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン；
 rac-(3 a R, 5 r, 6 a S) -5-(4-フルオロベンジル) -2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール；
 (3 a R, 5 R, 6 a S) -5-ベンジル-2-((R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール；
 (3 a R, 5 S, 6 a S) -5-ベンジル-2-((S) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール；
 2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) エタノン；
 rac-(3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール；
 2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン；
 N-(4-(2-((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) アセチル) フェニル) アセトアミド；
 (3 a R, 5 R, 6 a S) -5-ベンジル-2-((R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール；

10

20

30

40

50

(3 a R, 5 S, 6 a S) - 5 - ベンジル - 2 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 -
ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール ;
r a c - (3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (5 -
ヒドロキシピリジン - 2 - イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5
- オール ;
1 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
ンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパン -
2 - オン ;
N - (4 - (2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒ
ドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) アセチル) フェニル) メタンスル
ホンアミド ;
5 - (2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシ
クロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) アセチル) インドリン - 2 - オン ;
6 - (2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシ
クロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) アセチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン
- 2 (1 H) - オン ;
r a c - N - (4 - (2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシ
ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - ヒドロキシエチル
) フェニル) アセトアミド ;
r a c - N - (4 - (2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシ
ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - ヒドロキシエチル
) フェニル) メタンスルホンアミド ;
2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
ンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル)
エタノン ;
r a c - 5 - (2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサ
ヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - ヒドロキシエチル) イン
ドリ - 2 - オン ;
r a c - 6 - (2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサ
ヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - ヒドロキシエチル) - 3
, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン ;
r a c - 6 - (2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサ
ヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - ヒドロキシエチル) ベン
ゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン ;
2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
ンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) エタ
ノン ;
(3 a R, 5 S, 6 a S) - 5 - ベンジル - 2 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - ヒ
ドロキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール
- 5 - オール ;
6 - (2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシ
クロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) アセチル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン ;
r a c - 6 - (2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサ
ヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - ヒドロキシエチル) ピリ
ダジン - 3 (2 H) - オン ;
2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
ンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ
フェニル) エタノン ;
r a c - (3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 2 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ -

10

20

30

40

50

4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル) エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-(ベンジルオキシ)ピラジン-2-イル) エタノン;

rac-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-2-(2-(5-(ベンジルオキシ)ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

((3aR, 5S, 6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

((3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-2-((R)-2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

2-[(3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル) エタン-1-オン;

rac-((3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル) エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

rac-((3aR, 5r, 6aS)-2-(2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-5-(4-フルオロベンジル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-(2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエトキシ)フェニル) エタノン;

2-(2-フルオロ-4-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)アセチル)フェノキシ)-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

rac-4-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェノール;

rac-4-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール;

rac-6-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-メトキシヘキサヒ

10

20

30

40

50

ドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 -ヒドロキシエチル) ピリジン-3-オール;

2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1 - (6-ヒドロキシピリジン-3-イル) エタン-1-オン;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ヒドロキシ-5 - (4-メチルベンジル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 - (4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

(3 a R, 5 R, 6 a S) -5-ベンジル-2 - ((R) -2 - (3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) -2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

(3 a R, 5 S, 6 a S) -5-ベンジル-2 - ((S) -2 - (3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) -2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac-5 - {2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1 -ヒドロキシエチル} ピリジン-2-オール;

rac - (3 a R, 5 R, 6 a S) -2 - [2-ヒドロキシ-2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -5 - [(4-メチルフェニル) メチル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ヒドロキシ-5 - (2-メチルベンジル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 - (4-ヒドロキシフェニル) エタノン;

2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) -5-ヒドロキシ-5 - [(4-メトキシフェニル) メチル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1 - (4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン;

rac - (3 a R, 5 r, 6 a S) -2 - (2-ヒドロキシ-2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル) -5 - (2-メチルベンジル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac - (3 a R, 5 R, 6 a S) -2 - [2 - (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル) -2-ヒドロキシエチル] -5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 - (5-ヒドロキシピラジン-2-イル) エタノン;

rac - (3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-2 - (2-ヒドロキシ-2 - (5-ヒドロキシピラジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac - (3 a R, 5 r, 6 a S) -2 - (2-ヒドロキシ-2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル) -5 - (4-メトキシベンジル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1 - (6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタノン;

rac - (3 a R, 5 r, 6 a S) -5-ベンジル-2 - (2 - (6-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル) -2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) -5-ヒドロキシ-5 - [(4-メトキシフェニル) メチル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -1 - (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタン-1-オン;

10

20

30

40

50

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (3 - メトキシベンジル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) エタノン ;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (3 - メトキシベンジル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタノン ;

r a c - (3 a R, 5 r, 6 a S) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル) - 5 - (3 - メトキシベンジル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール ;

r a c - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) エチル) - 5 - (3 - メトキシベンジル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール ;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (6 - フルオロ - 5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) エタノン ;

r a c - 6 - (2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - メトキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - フルオロピリジン - 3 - オール ;

r a c - 6 - { 2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - ヒドロキシエチル } ピリジン - 3 - オール ;

1 - (6 - フルオロ - 5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (3 - メトキシベンジル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) エタノン ;

r a c - (3 a R, 5 r, 6 a S) - 2 - (2 - (6 - フルオロ - 5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (3 - メトキシベンジル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール ;

2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - (5 - ヒドロキシピリミジン - 2 - イル) エタン - 1 - オン ;

r a c - 2 - { 2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - ヒドロキシエチル } ピリミジン - 5 - オール ;

r a c - (3 a R, 5 r, 6 a S) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル) - 5 - (チオフェン - 2 - イルメチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - オール ;

2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - (シクロヘキシルメチル) - 5 - ヒドロキシ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタン - 1 - オン ;

2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - (シクロヘキシルメチル) - 5 - ヒドロキシ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オン ;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - (シクロプロピルメチル) - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) エタノン ;

r a c - 6 - { 2 - [(3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - [(3, 5 - ジメチルフェニル) メチル] - 5 - ヒドロキシ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - ヒドロキシエチル } ピリジン - 3 - オール - 3 - オール ;

r a c - (3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロ

10

20

30

40

50

ールー5ーオール；

2ー（（3 a R, 5 r, 6 a S）ー5ー（シクロプロピルメチル）ー5ーヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロールー2（1 H）ーイル）ー1ー（4ーヒドロキシフェニル）エタノン；

r a cー（3 a R, 5 r, 6 a S）ー5ー（シクロプロピルメチル）ー2ー（2ーヒドロキシー2ー（4ーヒドロキシフェニル）エチル）オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー5ーオール；

2ー〔（3 a R, 5 R, 6 a S）ー5ー〔（3, 5ージメチルフェニル）メチル〕ー5ーヒドロキシーオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー2ーイル〕ー1ー（4ーヒドロキシフェニル）エタンー1ーオン；

r a cー（3 a R, 5 R, 6 a S）ー5ー〔（3, 5ージメチルフェニル）メチル〕ー2ー〔2ーヒドロキシー2ー（4ーヒドロキシフェニル）エチル〕ーオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー5ーオール；

r a cー6ー〔2ー〔（3 a R, 5 R, 6 a S）ー5ー（シクロヘキシルメチル）ー5ーヒドロキシーオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー2ーイル〕ー1ーヒドロキシエチル〕ピリジンー3ーオール；

r a cー2ー（2ーヒドロキシー2ー（5ーヒドロキシピリジンー2ーイル）エチル）ー5ー（チオフェンー2ーイルメチル）オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー5ーオール；

2ー〔（3 a R, 5 R, 6 a S）ー5ーヒドロキシー5ー〔〔4ー（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ーオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー2ーイル〕ー1ー（5ーヒドロキシピリジンー2ーイル）エタンー1ーオン；

r a cー6ー〔2ー〔（3 a R, 5 R, 6 a S）ー5ーヒドロキシー5ー〔〔4ー（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ーオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー2ーイル〕ー1ーヒドロキシエチル〕ピリジンー3ーオール；

2ー（（3 a R, 5 r, 6 a S）ー5ー（4ークロロベンジル）ー5ーヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロールー2（1 H）ーイル）ー1ー（5ーヒドロキシピリジンー2ーイル）エタノン；

2ー〔（3 a R, 5 R, 6 a S）ー5ーヒドロキシー5ー〔〔4ー（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ーオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー2ーイル〕ー1ー（4ーヒドロキシフェニル）エタンー1ーオン；

1ー（3ーフルオロー4ーヒドロキシフェニル）ー2ー（5ーヒドロキシー5ー（チオフェンー2ーイルメチル）ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロールー2（1 H）ーイル）エタノン；

2ー（5ー（2ーフルオロベンジル）ー5ーヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロールー2（1 H）ーイル）ー1ー（5ーヒドロキシピリジンー2ーイル）エタノン；

r a cー2ー（2ー（3ーフルオロー4ーヒドロキシフェニル）ー2ーヒドロキシエチル）ー5ー（チオフェンー2ーイルメチル）オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー5ーオール；

r a cー（3 a R, 5 r, 6 a S）ー5ー（4ークロロベンジル）ー2ー（2ーヒドロキシー2ー（5ーヒドロキシピリジンー2ーイル）エチル）オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー5ーオール；

r a cー（3 a R, 5 R, 6 a S）ー2ー〔2ーヒドロキシー2ー（4ーヒドロキシフェニル）エチル〕ー5ー〔〔4ー（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ーオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー5ーオール；

2ー（（3 a R, 5 r, 6 a S）ー5ー（2ーフルオロベンジル）ー5ーヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロールー2（1 H）ーイル）ー1ー（4ーヒドロキシフェニル）エタノン；

2ー（（3 a R, 5 r, 6 a S）ー5ーヒドロキシー5ー（ピリジンー4ーイルメチル）ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロールー2（1 H）ーイル）ー1ー（4ーヒドロキシ

10

20

30

40

50

フェニル) エタノン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-5-(ピリジン-4-イルメチル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac-5-(2-フルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オリル)エタノン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-(2-フルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(2, 4-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ヒドロキシ-5-(ピリジン-2-イルメチル)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(2-クロロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン;

N-(6-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)アセチル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

rac-N-(6-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド;

2-[(3aR, 5R, 6aS)-5-[(2, 6-ジフルオロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタン-1-オン;

2-(5-(2, 4-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(3, 4-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン;

rac-6-{2-[(3aR, 5R, 6aS)-5-[(2, 6-ジフルオロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピリジン-3-オール

2-[(3aR, 5R, 6aS)-5-[(2, 6-ジフルオロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン;

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン;

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル)オクタヒドロシ

10

20

30

40

50

クロペンタ [c] ピロール-5-オール；

2-((3aR, 6aS)-5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシ
ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシ
ピリジン-2-イル) エタノン；

rac-5-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒド
ロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール；

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-(2-クロロベンジル)-2-(2-ヒドロキ
シ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c]
ピロール-5-オール；

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(2, 3-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシ
シヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシ
ピリジン-2-イル) エタノン；

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-(2, 3-ジフルオロベンジル)-2-(2-
ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペ
ンタ [c] ピロール-5-オール

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(2, 3-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシ
シヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシ
フェニル) エタノン；

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-5-ヒ
ドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-(4-ヒ
ドロキシフェニル) エタノン；

rac-(3aR, 6aS)-5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(2-ヒ
ドロキシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペン
タ [c] ピロール-5-オール；

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(3, 4-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシ
シヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシ
フェニル) エタノン；

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-(3, 4-ジフルオロベンジル)-2-(2-
ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c]
ピロール-5-オール；

rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-2-
(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ
[c] ピロール-5-オール；

(3aR, 5S, 6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-2-((S)-2-ヒドロ
キシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c]
ピロール-5-オール；

(3aR, 5R, 6aS)-5-(4-フルオロベンジル)-2-((R)-2-ヒドロ
キシ-2-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c]
ピロール-5-オール；

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
ンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-(4'-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフ
ェニル]-4-イル) エタノン；

1-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-((3aR, 5r, 6aS)-5-
ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル
) エタノン；

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
ンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-(4'-メトキシ-[1, 1'-ビフェ
ニル]-4-イル) エタノン；

2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペ
ンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル)-1-(2'-メチル-[1, 1'-ビフェニ
ル]-4-イル) エタノン；

10

20

30

40

50

ル] - 4 - イル) エタノン;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) エタノン;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) エタノン;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) エタノン;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (3' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) エタノン;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (3' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) エタノン;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) エタノン;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル) エタノン;

1 - ([1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) エタノン;

2 - [5 - ヒドロキシ - 5 - (2 - フェニルエチル) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - (4 - フェニルフェニル) エタン - 1 - オン;

1 - [4 - (3 - フルオロフェニル) フェニル] - 2 - [5 - ヒドロキシ - 5 - (2 - フェニルエチル) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] エタン - 1 - オン;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) エタノン;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル) エタノン;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (3' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) エタノン;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) エタノン;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (4' - ヒドロキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) エタノン;

2 - ((3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ベンジル - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) - 1 - (3' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) エタノン;

2 - [5 - ヒドロキシ - 5 - (2 - フェニルエチル) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 1 - [4 - (3 - メチルフェニル) フェニル] エタン - 1 - オン

10

20

30

40

50

;
2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) エタノン;
2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(4-(2-メトキシピリミジン-5-イル) フェニル) エタノン;
rac-(3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) プロピル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
 重水素化 rac-(3aR, 6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
N-(5-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) アセチル) ピリジン-2-イル) アセトアミド;
rac-N-(5-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) ピリジン-2-イル) アセトアミド;
tert-ブチル(5-(2-(5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) アセチル) ピリジン-2-イル) カルバメート;
N-(5-(2-(5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) アセチル) ピリジン-2-イル) ピバルアミド;
rac-N-(5-(2-(5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-ヒドロキシエチル) ピリジン-2-イル) ピバルアミド;
rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-2-(2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
 ;
rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
rac-(3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-2-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン;
(3aR, 5R, 6aS)-5-ベンジル-2-((R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
(3aR, 5S, 6aS)-5-ベンジル-2-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール;
rac-2-((3aR, 5r, 6aS)-5-ベンジル-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン;
(3aR, 6aS)-5-ベンジル-N-(3-メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキサミド;
2-((3aR, 6aS)-5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン;
rac-2-((3aR, 6aS)-5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン;
2-{5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル} -1-(5

10

20

30

40

50

-ヒドロキシピリジン-2-イル) エタン-1-オン;
r a c-6-(2-{5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル}-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-オール;
2-{5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル}-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン;
r a c-4-(2-((3 a R, 6 a S)-5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H)-イル)-1-ヒドロキシエチル) フェノール;
r a c-4-{2-[(3 a R, 5 S, 6 a S)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}-2-フルオロフェノール;
r a c-4-{2-[(3 a R, 5 R, 6 a S)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}-2-フルオロフェノール;
2-[(3 a R, 5 S, 6 a S)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オンフルオロフェノール;
r a c-4-{2-[(3 a R, 5 S, 6 a S)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル} フェノール;
2-[(3 a R, 5 R, 6 a S)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン;
r a c-4-{2-[(3 a R, 5 R, 6 a S)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-ヒドロキシエチル} フェノール;
2-[(3 a R, 5 S, 6 a S)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン;
2-[(3 a R, 5 R, 6 a S)-5-ベンジル-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン;
r a c-2-((3 a R, 6 a S)-5-ベンジルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H)-イル)-1-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) エタノール;
2-((3 a R, 5 s, 6 a S)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル) エタノン;
r a c-4-(2-((3 a R, 5 s, 6 a S)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H)-イル)-1-ヒドロキシエチル) フェノール;
4-(2-((3 a R, 5 s, 6 a S)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H)-イル)-1-ヒドロキシエチル) フェノール;
r a c-4-(2-((3 a R, 5 r, 6 a S)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H)-イル)-1-ヒドロキシエチル) フェノール;
4-((R)-2-((3 a R, 5 S, 6 a S)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H)-イル)-1-ヒドロキシエチル) フェノール;
4-((S)-2-((3 a R, 5 R, 6 a S)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H)-イル)-1-ヒドロキシエチル) フェノール;
r a c-4-(2-((3 a R, 5 s, 6 a S)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェノール;
r a c-2-((3 a R, 5 s, 6 a S)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン;
r a c-4-(2-((3 a R, 5 s, 6 a S)-5-ベンジル-5-フルオロヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H)-イル)-1-ヒドロキシプロピル) フェ

10

20

30

40

50

ノール；

rac-2-(5-ヒドロキシ-5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) -1-(4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン；

rac-2-(1-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル) プロパン-2-イル) -5-フェネチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール；

rac-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル) -5-フェネチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-オール；

rac-1-(4-ヒドロキシフェニル) -2-[(5R)-5-(2-フェニルエチル) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-イル] プロパン-1-オン；

1-(4-ヒドロキシフェニル) -2-(5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) エタノン；

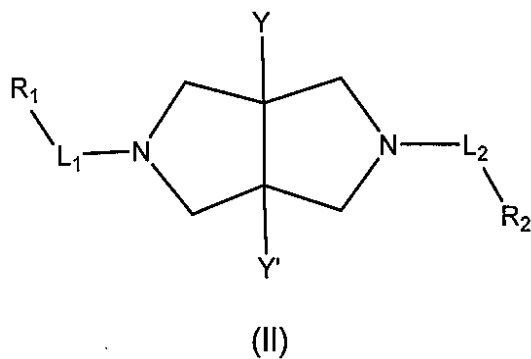
1-(4-ヒドロキシフェニル) -2-((3aR, 5r, 6aS)-5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) エタノン；および

1-(4-ヒドロキシフェニル) -2-((3aR, 5r, 6aS)-5-フェネチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) プロパン-1-オン

からなる群から選択される、[1]に記載の化合物。

[29] 式 I I の化合物：

【化 172】



または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体

[式中、

L₁ は、H、OH、OR₁₀、NH₂、NHR₁₀、およびN(R₁₀)(R₁₀′) からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されている直鎖または分枝 C₁~C₅ アルキルであり、ただし、1 個を越える酸素または窒素がいずれかの炭素に結合することはなく、または

L₁ は、-C(O)-、-C(O)-C₁~C₃ アルキレニル、-S(O)₂-、-S(O)₂NH-、-CONH-、-CON(R₁₀)-、および結合からなる群から選択され、

各 R₁₀ および R₁₀′ は、H；OH、O-C₁~C₅ アルキル、OPO₃⁻²M₂、OP(O)(OH)₂、OCO アルキル、および OC(O)O アルキル (M は、一価金属カチオンである) からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されている C₁~C₆ アルキル；ならびに OH および O-C₁~C₅ アルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されているシクロアルキルからなる群から独立に選択され、ただし、1 個を越える酸素がいずれかの炭素に結合することはなく、または R₁₀ および R₁₀′ は、これらが結合している窒素と一緒に、ヘテロ環を形成していてもよく、

R₁ は、アリールまたはヘテロアリールであり、両方とも、OH、CN、ハロゲン、OR₁₀、OPO₃⁻²M₂、OP(O)(OH)₂、SH、S-R₁₀、C₁~C₅ アルキル、分枝アルキル、NH₂、NHR₁₀、N(R₁₀)(NR₁₀′)、および NHCOR₁₀ (M は、一価金属カチオンである) からなる群から選択される 1 つ以上の置換基

で場合により置換されており、または

R_1 は、シクロアルキルであり、

Y および Y' は、独立に、H、F、またはメチルであり、

L_2 は、結合、 $(CH_2)_n$ 、または $(CHR_{11})_n$ であり、

各 R_{11} は、H、 $-C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $-CO-C_1 \sim C_5$ アルキレニル、および $-アルキレニル-CO-アルキレニル$ からなる群から独立に選択され、

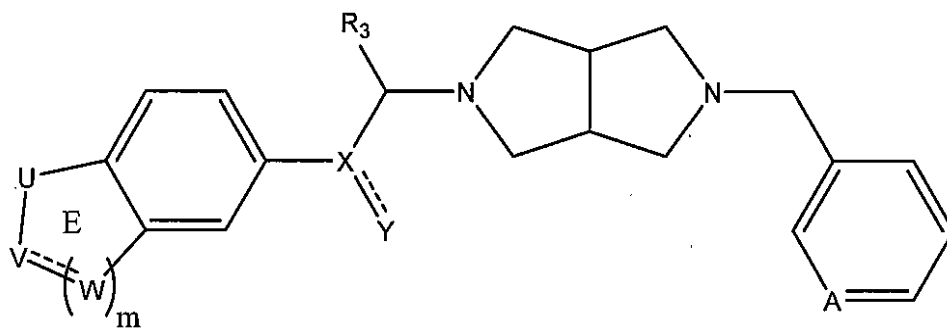
R_2 は、フェニル、ナフチル、ヘテロアリール、または二環式ヘテロアリールであり、これらはそれぞれ、ハロゲン、OH、 OR_{10} 、CN、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $N(R_{10})$ ($R_{10} \cdot$)、SH、 SR_{10} 、 $-S(O)R_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2NHR_{10}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{10} \cdot)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NR_{10}$ 、および $-C(O)N(R_{10})(R_{10} \cdot)$ からなる群から選択される 1 つ以上

の置換基で場合により置換されており、

n は、1、2、または 3 である]。

[30] 式 (IIa) の化合物：

【化 173】



(IIa)

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体

[式中、

A は、独立に、N または CR_x であり、

U は、O、S、 NR_y 、 $C=O$ 、または $C(R_x)_m$ であり、

V は、O、S、N、 NR_y 、 $C=O$ 、または $C(R_x)_m$ であり、

各 W は、O、S、 $C=O$ 、N、 NR_y 、または $C(R_x)_m$ から独立に選択され、

----- は、E 環が部分または完全飽和になるのを可能にする任意選択の二重結合であり、

X は、CH または C であり、

Y は、OH または O であり、

R_3 は、H であり、

各 m は、独立に、1 または 2 であり、

R は、H、OH、または CH_3 であり、

R_x は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-OC_1 \sim 6$ アルキルであり、

R_y は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルである]。

[31] 式 (IIb) の化合物：

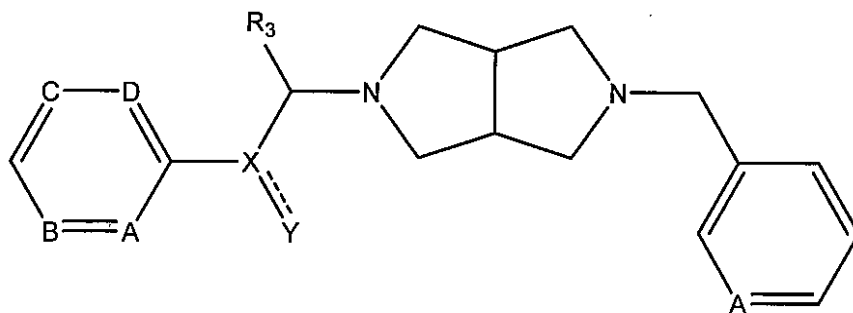
10

20

30

40

【化 1 7 4】



10

(IIb)

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体

[式中、

A、B、C、およびDは、独立に、NまたはC_{R_x}であり、

Xは、CHまたはCであり、

Yは、OHまたはOであり、

R₃は、Hであり、

R_xは、H、C₁～₆アルキル、ハロゲン、 —OH 、または $\text{—OC}_{1\sim 6}$ アルキルであり、2つのR_x置換基は、合わせて5～6員ヘテロ環系またはヘテロアリール環系を形成することができる]。

20

[32] L₁が、 —C(O)— 、 $\text{—C(O)—C}_{1\sim 3}$ アルキレニル、 $\text{—S(O)}_2\text{—}$ 、 $\text{—S(O)}_2\text{NH—}$ 、 —CONH— 、 $\text{—CON(R}_{10}\text{)—}$ 、または結合である、[30]に記載の化合物。

[33] L₁が、OHで置換されているC₁～C₂アルキルまたはC₁～C₂分枝アルキルである、[29]に記載の化合物。

[34] L₁が、 $\text{—C(O)—C}_{1\sim 3}$ アルキレニルである、[29]に記載の化合物。

[35] L₂が、結合、 $(\text{CH}_2)_n$ 、または $(\text{CHR}_{11})_n$ であり、nが1である、[29]に記載の化合物。

30

[36] YおよびY'がHである、[29]に記載の化合物。

[37] YおよびY'がメチルである、[29]に記載の化合物。

[38] 2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン；

rac-4-(2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)フェノール；

2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)エタノン；

rac-6-(2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-オール；

40

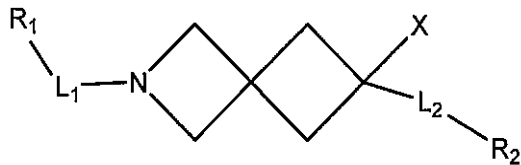
2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノン；および

rac-4-(2-(5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェノール

からなる群から選択される、[29]に記載の化合物。

[39] 式IIIの化合物：

【化 1 7 5】



(III)

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体

10

[式中、

L_1 は、H、OH、 OR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 、および $N(R_{10})(R_{10'})$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されている直鎖または分枝 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、ただし、1 個を越える酸素または窒素がいずれかの炭素に結合することはなく、または

L_1 は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_3$ アルキレニル、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR_{10}-$ 、および結合からなる群から選択され、

各 R_{10} および $R_{10'}$ は、H；OH、 $O-C_1 \sim C_5$ アルキル、 $OPO_3^{-2}M_2$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、 $OC(O)$ アルキル、および $OC(O)$ オアルキル (M は、一価金属カチオンである) からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル；ならびに OH および $O-C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されているシクロアルキルからなる群から独立に選択され、ただし、1 個を越える酸素がいずれかの炭素に結合することはなく、または R_{10} および $R_{10'}$ は、これらが結合している窒素と一緒に、ヘテロ環を形成していてもよく、

20

R_1 は、アリールまたはヘテロアリールであり、両方とも、OH、CN、ハロゲン、 OR_{10} 、 $OPO_3^{-2}M_2$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、SH、 $S-R_{10}$ 、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、分枝アルキル、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $N(R_{10})(NR_{10'})$ 、および $NHCOR_{10}$ (M は、一価金属カチオンである) からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されており、または

30

R_1 は、直鎖または分枝 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはシクロアルキルであり、

X は、H、ハロゲン、OH、 $O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 O -分枝アルキル、 $C_1 \sim C_5$ 直鎖アルキル、および $C_1 \sim C_5$ 分枝アルキルからなる群から選択され、

L_2 は、 $-(CH_2)_n-$ もしくは $-(CHR_{11})_n-$ 、または結合であり、

各 R_{11} は、H、 $-C_1 \sim C_5$ アルキレニル、 $-CO-C_1 \sim C_5$ アルキレニル、および $-アルキレニル-CO-アルキレニル$ からなる群から独立に選択され、

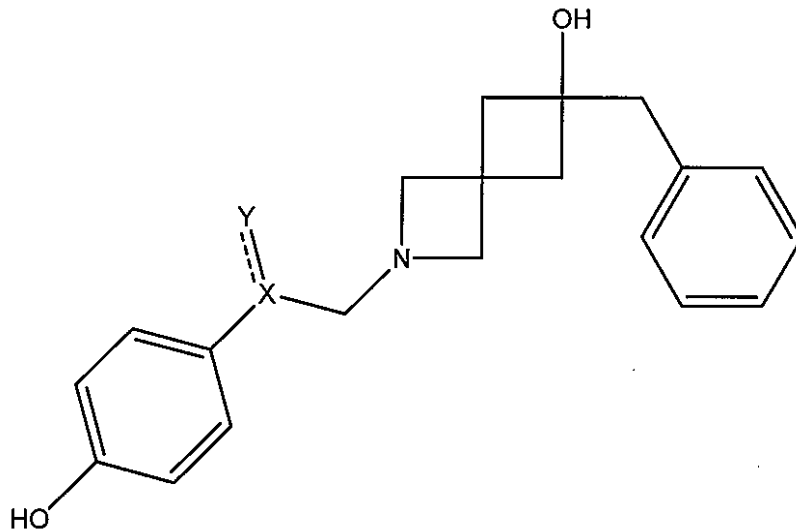
R_2 は、フェニル、ナフチル、ヘテロアリール、または二環式ヘテロアリールであり、これらはそれぞれ、ハロゲン、OH、 OR_{10} 、CN、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $N(R_{10})(R_{10'})$ 、SH、 SR_{10} 、 $-S(O)R_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2NHR_{10}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{10'})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR_{10}$ 、および $CON(R_{10})(R_{10'})$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されており、

40

n は、1、2、または 3 である]。

[40] 式 (III a) の化合物：

【化 1 7 6】



(IIIa)

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体

[式中、

Xは、CHまたはCであり、

Yは、OHまたはOである]。

[41] L_1 が、OHで置換されている直鎖または分枝 $C_1 \sim C_5$ アルキルである、[39]に記載の化合物。

[42] L_1 が、 $-C(O)-C_1 \sim C_3$ アルキレニルである、[39]に記載の化合物。

[43] L_1 が $-C(O)O-$ である、[39]に記載の化合物。

[44] L_2 が結合である、[39]に記載の化合物。

[45] L_2 が、 $(CH_2)_n$ または $(CHR_{11})_n$ であり、nが1である、[39]に記載の化合物。

[46] L_2 が、 $(CH_2)_n$ または $(CHR_{11})_n$ であり、nが2である、[39]に記載の化合物。

[47] R_2 がフェニルである、[39]に記載の化合物。

[48] R_2 が、OH、 OR_{10} 、またはCNで置換されているフェニルである、[39]に記載の化合物。

[49] R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはシクロアルキルである、[39]に記載の化合物。

[50] R_1 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、[39]に記載の化合物。

[51] R_1 が、OHで置換されているアリールである、[39]に記載の化合物。

[52] R_1 が、OHで置換されているフェニルである、[39]に記載の化合物。

[53] R_1 が、OHで置換されているヘテロアリールである、[39]に記載の化合物。

[54] 2-(6-ベンジル-6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン；および
rac-6-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-オール
からなる群から選択される、[39]に記載の化合物。

[55] [1] ~ [54] のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物。

[56] NR1/NR2B受容体によって媒介される疾患を治療する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の [1] ~ [55] のいずれかに記載の化合物または医薬

10

20

30

40

50

組成物を投与するステップを含む方法。

〔57〕 NR 1 / NR 2 B 受容体によって媒介される疾患を治療するための医薬の製造における、〔1〕～〔55〕のいずれかに記載の化合物または医薬組成物の使用。

〔58〕 NR 1 / NR 2 B 受容体によって媒介される疾患を治療するための医薬の製造において使用するための、〔1〕～〔54〕のいずれかに記載の化合物。

〔59〕 NR 1 / NR 2 B 受容体によって媒介される疾患の治療において使用するための、〔1〕～〔54〕のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
- | | | |
|----------------|-----------|----------------|
| C O 7 D 413/06 | (2006.01) | C O 7 D 413/06 |
| C O 7 D 409/06 | (2006.01) | C O 7 D 409/06 |
| C O 7 D 401/14 | (2006.01) | C O 7 D 401/14 |
| C O 7 D 401/10 | (2006.01) | C O 7 D 401/10 |
| C O 7 D 403/10 | (2006.01) | C O 7 D 403/10 |
- (74)代理人 100122644
弁理士 寺地 拓己
- (74)代理人 100203769
弁理士 大沢 勇久
- (72)発明者 アンダーソン, デーヴィッド・アール
アメリカ合衆国コネチカット州06420, セーレム, フォーン・ラン 32
- (72)発明者 ヴォルクマン, ロバート・エイ
アメリカ合衆国コネチカット州06355, ミスティック, ドッグウッド・レーン 135
- (72)発明者 メンニティ, フランク・エス
アメリカ合衆国コネチカット州06355, ミスティック, ドッグウッド・レーン 135

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 特表平09-506346 (JP, A)
特表2003-513040 (JP, A)
特表2008-536927 (JP, A)
国際公開第2012/174199 (WO, A1)
特表2012-526783 (JP, A)
特表2008-501743 (JP, A)
国際公開第2013/013308 (WO, A1)
国際公開第96/036605 (WO, A1)
特表2010-516635 (JP, A)
特表2012-526782 (JP, A)
国際公開第2011/149995 (WO, A1)
DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, ED Entered STN: 02 Dec 2011, 検索日:
平成30年6月13日, CAS Registry No. 1347615-83-1

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- C O 7 D
A 6 1 K
CAplus/REGISTRY (STN)