

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6407951号
(P6407951)

(45) 発行日 平成30年10月17日 (2018. 10. 17)

(24) 登録日 平成30年9月28日 (2018. 9. 28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 35/21 (2006. 01)

C O 7 C 35/21 C S P

A 6 1 K 31/455 (2006. 01)

A 6 1 K 31/455

C O 7 D 213/82 (2006. 01)

C O 7 D 213/82

C O 7 D 211/58 (2006. 01)

C O 7 D 211/58

A 6 1 K 31/451 (2006. 01)

A 6 1 K 31/451

請求項の数 41 (全 202 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-500472 (P2016-500472)
 (86) (22) 出願日 平成26年2月27日 (2014. 2. 27)
 (65) 公表番号 特表2016-517409 (P2016-517409A)
 (43) 公表日 平成28年6月16日 (2016. 6. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/019126
 (87) 国際公開番号 W02014/158654
 (87) 国際公開日 平成26年10月2日 (2014. 10. 2)
 審査請求日 平成28年12月22日 (2016. 12. 22)
 (31) 優先権主張番号 61/786, 020
 (32) 優先日 平成25年3月14日 (2013. 3. 14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 510337816
 アクイノックス ファーマシューティカル
 ズ (カナダ) インコーポレイテッド
 カナダ国 ブイ5ティー 4ティー5 プ
 リティッシュ コロンビア, バンクーバ
 ー, グレート ノーザン ウェイ 88
 7-450
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

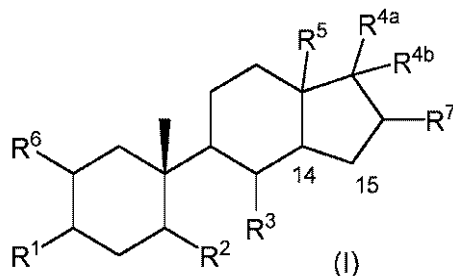
(54) 【発明の名称】 S H I P 1 モジュレーターおよびそれに関連する組成物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1 1 4】



(式中、

R^1 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、または $-N(R^9)C(O)OR^9$ であり；

R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、または $-N(R^9)C(O)OR^9$ であり；

) $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (式中、 t は1または2である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、または $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 14 の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C 15 に直接結合し、但し、 R^7 が C 15 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、または任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{9a} は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル；任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

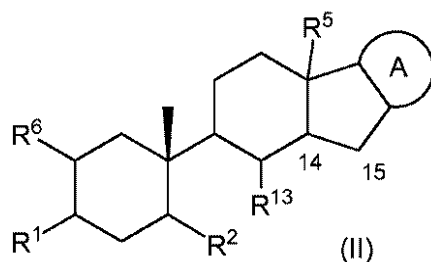
R^{11} は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{12} は任意選択的に置換されたヘテロシクリルである)

の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；

または式 (I I)：

【化 1 1 5】



(式中、

【化 1 1 6】



10

20

30

40

50

は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

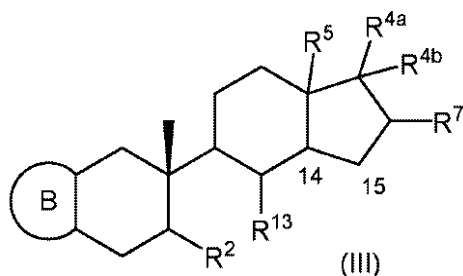
R^1 、 R^2 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ、式（I）の化合物について上に記載のとおりであり；

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ （式中、 t は1または2である）、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラキル、任意選択的に置換されたアラケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

各 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、式（I）の化合物について上に記載のとおりである）の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；

または式（III）：

【化117】



（式中、

【化118】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^2 、 R^5 および R^7 は、それぞれ、式（I）の化合物について上に記載のとおりであり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

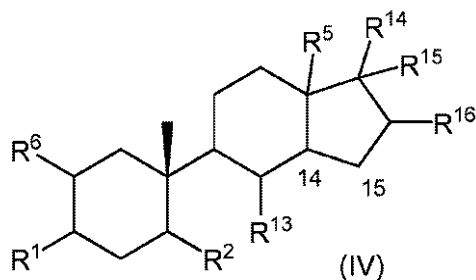
または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^{13} は、式（III）の化合物について上に記載のとおりである）

の化合物またはその立体異性体あるいはその薬学的に許容され得る塩；

または式（IV）：

【化 1 1 9】



10

(式中、

R^1 、 R^2 、 R^5 、および R^6 は、式(I)の化合物について上に記載のとおりであり；

R^{13} は、式(II)の化合物について記載のとおりであり；

R^{14} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換されたアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{15} は、アルキル、 $-R^8-OR^9$ であるか、または R^{16} が結合した炭素に直接結合し、但し、 R^{14} がアルキル、アルケニル、またはアルキニルである場合、 R^{15} はアルキルではなく；

R^{16} は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、またはC15に直接結合し、但し、 R^{16} がC15に直接結合する場合、 R^{15} は R^{16} が結合した炭素に直接結合せず；

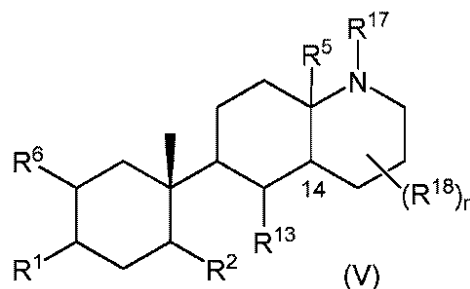
20

各 R^8 および R^9 は、式(I)の化合物について上に記載のとおりである)

の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；

または式(V)：

【化 1 2 0】



30

(式中、

r は、0、1、2、または3であり；

R^1 、 R^2 、 R^5 、および R^6 は、式(I)の化合物について上に記載のとおりであり；

40

R^{13} は、式(II)の化合物について記載のとおりであり；

R^{17} は、水素、アルキル、ハロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、または $-C(O)OR^9$ であり；

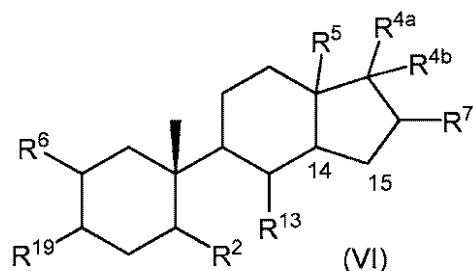
R^{18} は、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、オキソ、または $-OR^9$ であり；

R^9 は式(I)の化合物について記載のとおりである)

の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；

または式(VI)：

【化 1 2 1】



10

(式中、

R^2 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、式(I)の化合物について上に記載のとおりであり；
 R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^{13} は、式(II)の化合物について上に記載のとおりであり；

R^{19} は $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ であり；

20

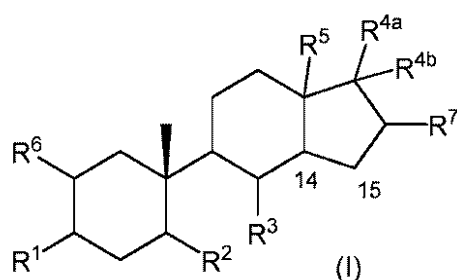
R^8 および各 R^9 は式(I)の化合物について上に記載のとおりである)

の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

式(I)：

【化 1 2 2】



30

(式中、

R^1 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、または $-N(R^9)C(O)OR^9$ であり；

40

R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$ R^9 (式中、 t は1または2である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N$

50

$(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、
または $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 はC14の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、またはC15に直接結合し、但し、 R^7 がC15に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

10

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{9a} は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル；任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

20

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

R^{11} は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{12} は任意選択的に置換されたヘテロシクリルである）

の化合物である、請求項1に記載の化合物、またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項3】

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

30

R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、または $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 はC14の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、またはC15に直接結合し、但し、 R^7 がC15に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

40

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{9a} は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル；任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

50

R^{11} は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{12} は任意選択的に置換されたヘテロシクリルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、
または $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり；

R^{4a} および R^{4b} はそれぞれアルキルであり；

R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；

R^6 は水素であり；

R^7 は水素であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルであり；

各 R^{9a} は、水素、アルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{11} は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{12} は任意選択的に置換されたヘテロシクリルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 は $-OH$ であり；

R^2 は $-CH_2-OH$ であり；

R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、
または $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり；

R^{4a} および R^{4b} はそれぞれメチルであり；

R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；

R^6 は水素であり；

R^7 は水素であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合または $-CH_2-$ であり；

各 R^9 は水素またはアルキルであり；

各 R^{9a} は、水素、アルキル、または任意選択的に置換された単環式 N-ヘテロアリールであり；

R^{11} は任意選択的に置換されたピリジニルであり；

R^{12} は任意選択的に置換されたピペリジニルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

N-((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1, 1-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)ニコチンアミド；

(1S, 3S, 4R)-4-((4R, 5S)-1, 1-ジメチル-4-((1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)メチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノール；

(E)-2-シアノ-1-((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1, 1-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)-3-メチルグアニジン；

1-((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1, 1-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)尿素；

1-エチル-3-((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1, 1-ジメチル-2, 3,

10

20

30

40

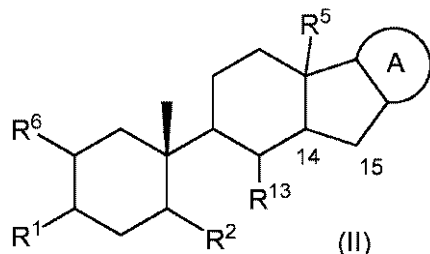
50

4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)尿素;および
1-((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1, 1-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)-3-メチルチオ尿素
から選択される、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

式(II)：

【化123】



10

(式中、

【化124】



20

は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R¹は、-R⁸-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-O-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、または-N(R⁹)C(O)OR⁹であり；

R²は、-R⁸-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-O-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-OC(O)R⁹、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、-N(R⁹)C(O)OR⁹、-R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (式中、tは1または2である)、-R⁸-N(R⁹)C(=NR⁹)N(R⁹)₂、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

30

R⁵はアルキルであるか、またはR⁵はC14の炭素に直接結合し；

R⁶は、水素、-R⁸-OR⁹、または-R⁸-N(R⁹)₂であり；

40

R¹³は、-R⁸-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-O-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-OC(O)R⁹、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、-N(R⁹)C(O)OR⁹、-R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (式中、tは1または2である)、-R⁸-N(R⁹)C(=NR⁹)N(R⁹)₂、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

各R⁸は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖の

50

アルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；
 各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；
 各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である）
 の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

【化 1 2 5】

10



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

20

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

【化 1 2 6】



30

は、任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであり；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

【化 1 2 7】

40



は、任意選択的に置換された単環式 N-ヘテロアリールであり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであり；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

50

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；
 各 R^9 は水素またはアルキルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

【化 128】



は任意選択的に置換されたピリジニルまたは任意選択的に置換されたピラゾリルであり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

10

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであり；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((4 a S, 5 R, 6 S, 8 a S) - 5 - (アミノメチル)
 - 8 a - メチル - 2, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - オクタヒドロインドノ [1, 2
 - c] ピラゾール - 6 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノ
 ールジヒドロクロリド；

20

(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((5 a S, 6 R, 7 S, 9 a S) - 6 - (アミノメチル)
 - 9 a - メチル - 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 H - インドノ [1, 2
 - b] ピリジン - 7 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノ
 ール；および

(1 S, 3 S, 4 R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((4 a S, 5 R, 6 S, 8 a
 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 8 a - メチル - 1, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a
 - オクタヒドロインドノ [1, 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) - 4 - メチルシクロヘキ
 サノール

から選択される、請求項 11 に記載の化合物。

30

【請求項 13】

【化 129】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルであり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであり；

40

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 14】

【化 130】



50

は、任意選択的に置換された縮合テトラヒドロフリルであり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであり；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

(1S, 3S, 4R) - 4 - ((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS) - 7 - (アミノメチル) - 3, 3b, 5' - トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1-b] フラン - 2, 2' - ピラン] - 6 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール；および

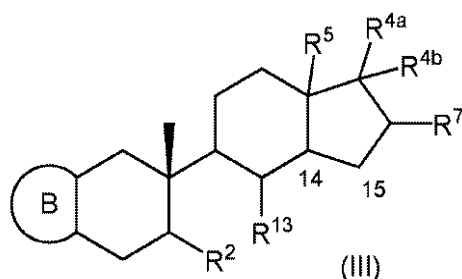
(1S, 3S, 4R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3, 3b, 5' - トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1-b] フラン - 2, 2' - ピラン] - 6 - イル) - 4 - メチルシクロヘキサノール

から選択される、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

式 (III)：

【化 131】



(式中、

【化 132】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$ R^9 (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキ

ニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；

R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C 1 5 に直接結合し、但し、 R^7 が C 1 5 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である)

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 7】

【化 1 3 3】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；

R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C 1 5 に直接結合し、但し、 R^7 が C 1 5 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルである、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

【化 1 3 4】

B

は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^2 は $-R^8 - OR^9$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

10

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；

R^7 は水素であり；

R^{13} は $-R^8 - OR^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルである、請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

【化 1 3 5】

B

20

は、任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^2 は $-R^8 - OR^9$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；

R^7 は水素であり；

R^{13} は $-R^8 - OR^9$ であり；

30

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

【化 1 3 6】

B

は、任意選択的に置換された縮合したオキサキソリル、ピラゾリル、またはチアゾリルであり；

40

R^2 は $-R^8 - OR^9$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；

R^7 は水素であり；

R^{13} は $-R^8 - OR^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

((3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((5 R, 6 S) - 6 - (ヒドロキシメチル

50

) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 7 a - メチル - 1 - メチレンオクタヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) メタノール;

((3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((5 R, 6 S) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [c] イソオキサゾール - 5 - イル) - 7 a - メチル - 1 - メチレンオクタヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) メタノール;

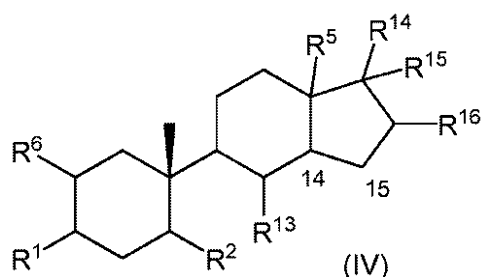
((5 R, 6 S) - 5 - ((4 R, 5 S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 1 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [d] イソオキサゾール - 6 - イル) メタノール; および

((3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((5 S, 6 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2, 6 - ジメチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 7 a - メチル - 1 - メチレンオクタヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) メタノールから選択される、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

式 (IV) :

【化 137】



(式中、

R^1 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、または $-N(R^9)C(O)OR^9$ であり;

R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$ R^9 (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリアルアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリアルアルケニルであり;

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C14 の炭素に直接結合し;

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり;

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$ R^9 (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリアルアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリアルアルケニル

であり；

R^{14} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換されたアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{15} は、アルキル、 $-R^8-OR^9$ であるか、または R^{16} が結合した炭素に直接結合し、但し、 R^{14} がアルキル、アルケニル、またはアルキニルである場合、 R^{15} はアルキルではなく；

R^{16} は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C 15 に直接結合し、但し、 R^{16} が C 15 に直接結合する場合、 R^{15} は R^{16} が結合した炭素に直接結合せず；

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり； 10

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である）

の化合物である請求項 1 に記載の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 23】

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり； 20

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 14 の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{14} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換されたアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{15} は、アルキル、 $-R^8-OR^9$ であるか、または R^{16} が結合した炭素に直接結合し、但し、 R^{14} がアルキル、アルケニル、またはアルキニルである場合、 R^{15} はアルキルではなく；

R^{16} は、水素、または $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であり； 30

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルである、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであり；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{14} はアルキルまたはアルキニルであり； 40

R^{15} は $-R^8-OR^9$ であり；

R^{16} は水素であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 1, 7 a - ジメチルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール；

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) 50

－1, 7a－ジメチルオクタヒドロ－1H－インデン－1－オール；および
 (1R, 3aS, 4R, 5S, 7aS)－1－エチニル－5－((1R, 2S, 4S)－4－ヒドロキシ－2－(ヒドロキシメチル)－1－メチルシクロヘキシル)－4－(ヒドロキシメチル)－7a－メチルオクタヒドロ－1H－インデン－1－オール
 から選択される、請求項24に記載の化合物。

【請求項26】

R¹は－R⁸－OR⁹であり；
 R²は－R⁸－OR⁹であり；
 R⁵はアルキルであるか、またはR⁵はC14の炭素に直接結合し；
 R⁶は水素であり；
 R¹³は－R⁸－OR⁹または－R⁸－N(R⁹)₂であり；
 R¹⁴は任意選択的に置換されたアリールであり；
 R¹⁵はアルキル、－R⁸－OR⁹であるか、またはR¹⁶が結合した炭素に直接結合し；
 R¹⁶は水素または－R⁸－OR⁹であり；
 各R⁸は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；
 各R⁹は水素またはアルキルである、請求項23に記載の化合物。

10

【請求項27】

(1S, 3S, 4R)－4－((3aS, 6S, 7R, 7aS)－7－(アミノメチル)－3a－メチル－3－フェニル－3a, 4, 5, 6, 7, 7a－ヘキサヒドロ－1H－インデン－6－イル)－3－(ヒドロキシメチル)－4－メチルシクロヘキサノ；
 (1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)－4－(アミノメチル)－5－((1R, 2S, 4S)－4－ヒドロキシ－2－(ヒドロキシメチル)－1－メチルシクロヘキシル)－7a－メチル－1－フェニルオクタヒドロ－1H－インデン－1－オール；
 (1S, 2R, 4R, 5S)－4－(アミノメチル)－5－((1R, 2S, 4S)－4－ヒドロキシ－2－(ヒドロキシメチル)－1－メチルシクロヘキシル)－1－メチル－1－フェニル－2, 3, 4, 5, 6, 7－ヘキサヒドロ－1H－インデン－2－オール；
 (1S, 3S, 4R)－3－(ヒドロキシメチル)－4－((3aS, 6S, 7R, 7aS)－7－(ヒドロキシメチル)－3a－メチル－3－フェニル－3a, 4, 5, 6, 7, 7a－ヘキサヒドロ－1H－インデン－6－イル)－4－メチルシクロヘキサノール；
 (1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)－5－((1R, 2S, 4S)－4－ヒドロキシ－2－(ヒドロキシメチル)－1－メチルシクロヘキシル)－4－(ヒドロキシメチル)－7a－メチル－1－フェニルオクタヒドロ－1H－インデン－1－オール；および
 (1S, 2R, 4R, 5S)－5－((1R, 2S, 4S)－4－ヒドロキシ－2－(ヒドロキシメチル)－1－メチルシクロヘキシル)－4－(ヒドロキシメチル)－1－メチル－1－フェニル－2, 3, 4, 5, 6, 7－ヘキサヒドロ－1H－インデン－2－オール
 から選択される、請求項26に記載の化合物。

20

30

【請求項28】

R¹は－R⁸－OR⁹であり；
 R²は－R⁸－OR⁹であり；
 R⁵はアルキルであるか、またはR⁵はC14の炭素に直接結合し；
 R⁶は水素であり；
 R¹³は－R⁸－OR⁹または－R⁸－N(R⁹)₂であり；
 R¹⁴は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；
 R¹⁵はアルキル、－R⁸－OR⁹であるか、またはR¹⁶が結合した炭素に直接結合し；
 R¹⁶は、水素、または－R⁸－OR⁹、－R⁸－N(R⁹)₂であり；
 各R⁸は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；
 各R⁹は水素またはアルキルである、請求項23に記載の化合物。

40

50

【請求項 29】

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 1 - (フラン-2-イル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 7 a - メチルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール;

(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (アミノメチル) - 3 - (フラン-2-イル) - 3 a - メチル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール;

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 7 a - メチル - 1 - (チオフェン-2-イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール;

10

(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (アミノメチル) - 3 a - メチル - 3 - (チオフェン-2-イル) - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール;

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 7 a - メチル - 1 - (ピリジン-2-イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール;

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 7 a - メチル - 1 - (チアゾール-2-イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール;

20

(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 3 - (フラン-2-イル) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール;

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 1 - (フラン-2-イル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール;

30

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - (チオフェン-2-イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール;

(1 S, 3 S, 4 R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル - 3 - (チオフェン-2-イル) - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 4 - メチルシクロヘキサノール;

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - (ピリジン-2-イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール; および

40

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - (チアゾール-2-イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール

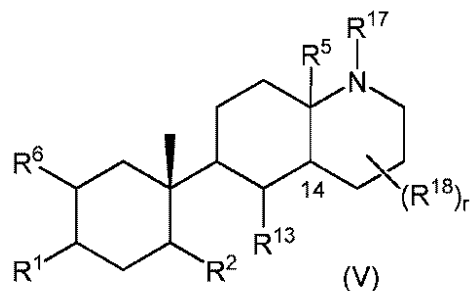
から選択される、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

式 (V) :

50

【化 1 3 8】



10

(式中、

r は、0、1、2、または3であり；

R¹ は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、または $-N(R^9)C(O)OR^9$ であり；

R² は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$ R⁹ (式中、t は1または2である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

20

R⁵ はアルキルであるか、またはR⁵ はC 1 4の炭素に直接結合し；

R⁶ は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R¹³ は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$ R⁹ (式中、t は1または2である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロアリールアルケニルであり；

30

R¹⁷ は、水素、アルキル、ハロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、または $-C(O)OR^9$ であり；

R¹⁸ は、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、オキソ、または $-OR^9$ であり；

各R⁸ は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

40

各R⁹ は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各R¹⁰ は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である)

の化合物である、請求項1に記載の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3 1】

r は、0、1、2、または3であり；

50

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；
 R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；
 R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；
 R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；
 R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；
 R^{17} は、水素、アルキル、ハロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、または $-C(O)OR^9$ であり；
 R^{18} は、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、オキソ、または $-OR^9$ であり；
 各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；
 各 R^9 は、水素、アルキル、アリール、およびアラルキルである、請求項 30 に記載の化合物。

10

【請求項 32】

r は 1 であり；
 R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；
 R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；
 R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；
 R^6 は水素であり；
 R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；
 R^{17} は水素またはアルキルであり；
 R^{18} は、水素、オキソ、または $-OR^9$ であり；
 各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；
 各 R^9 は水素またはアルキルである、請求項 31 に記載の化合物。

20

【請求項 33】

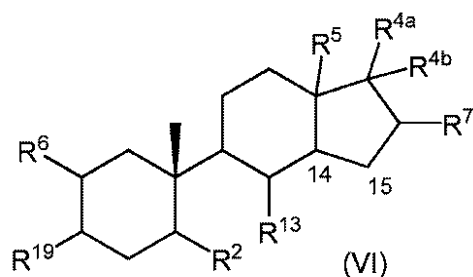
(4 a S, 5 R, 6 S, 8 a S) - 5 - (アミノメチル) - 6 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 8 a - メチルオクタヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンである、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 34】

式 (VI) :

30

【化 139】



40

(式中、
 R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$ 、 R^9 (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルで

50

あり； R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C 1 5 に直接結合し、但し、 R^7 が C 1 5 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

R^{19} は $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である)

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 35】

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C 1 5 に直接結合し、但し、 R^7 が C 1 5 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、または $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ であり；

R^{19} は $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換

10

20

30

40

50

されたアルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である、請求項 34 に記載の化合物。

【請求項 36】

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C14 の炭素に直接結合し；

R^6 は水素であり；

R^7 は水素であるかまたは C15 に直接結合し、但し、 R^7 が C15 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ （式中、 t は 1 または 2 である）、または $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ であり；

R^{19} は $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 37】

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであり；

R^6 は水素であり；

R^7 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ であり；

R^{19} は $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 38】

$N-((1S, 3S, 4R)-3-(\text{ヒドロキシメチル})-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(\text{ヒドロキシメチル})-7a\text{-メチル}-1\text{-メチレンオクタヒドロ}-1H\text{-インデン}-5\text{-イル})-4\text{-メチルシクロヘキシル})\text{アセトアミド}$ である、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 39】

請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物、および薬学的に許容され得る賦形剤を含む組成物。

【請求項 40】

SHIP1 を調整するための組成物であって、該組成物は、該調整を必要とする哺乳動物に投与されることを特徴とし、該組成物は、有効量の請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物、あるいは請求項 39 に記載の組成物を含む、組成物。

【請求項 41】

疾患、障害、または容態を処置するための組成物であって、該組成物は、該処置を必要とする哺乳動物に投与されることを特徴とし、該組成物は、有効量の請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物、あるいは請求項 39 に記載の組成物を含み、該疾患、障害、または容態が、自己免疫性の疾患、障害、もしくは容態、炎症性の疾患、障害、もしくは容態、または新生物性もしくは細胞増殖性の疾患、障害、もしくは容態である、組成物。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、一般に、SHIP1モジュレーター、ならびにSHIP1モジュレーターに関連する組成物および方法に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

細胞外シグナルに応答して、ホスホイノシチド3-キナーゼ (PI3K) が活性化されるようになり、原形質膜内でホスファチジルイノシトール-4, 5-二リン酸 (PI-4, 5-P₂) をリン酸化してホスファチジルイノシトール-3, 4, 5-三リン酸 (PIP₃) を生成する。次いで、PIP₃ は、細胞型および刺激に応じて細胞の活性化、機能、増殖、および／または生存を制御するプレクストリン相同性 (PH) ドメイン含有タンパク質 (プロテインキナーゼB (PKB、Aktとしても公知) など) との相互作用によってシグナル伝達経路の下流カスケードを開始させる (Deaneら, *Annu Rev Immunol* 22, 563-598, 2004)。PIP₃ の細胞レベルは、通常、PI3K、5' イノシトールホスファターゼSHIP1 (SH2ドメイン含有イノシトールホスファターゼ)、SHIP2、および3' イノシトールホスファターゼPTENによって厳格に制御される。SHIP1およびSHIP2は、PIP₃ をホスファチジルイノシトール-3, 4-二リン酸 (PI-3, 4-P₂) に脱リン酸化するのに対して、PTENはPIP₃ をPI-4, 5-P₂ に脱リン酸化する (Slyら, *Exp Hematol* 31, 1170-1181, 2003; Vivancoら, *Nat Rev Cancer* 2, 489-501, 2002)。これら3つのうち、SHIP1は、その発現が主に免疫細胞および造血細胞に制限されるという点で固有である (Slyら, *Exp Hematol* 31, 1170-1181, 2003; Damenら, *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 1689-1693, 1996)。

【0003】

免疫細胞ホメオスタシスにおけるSHIP1の役割は、SHIP1^{-/-}マウスで認められる骨髓増殖性症候群ならびにSHIP1^{-/-}マウスおよび細胞の免疫刺激に対する過敏症の両方によって示される (Helgasonら, *Genes Dev* 12, 1610-1620, 1998; Slyら, *Immunity* 21, 227-239, 2004)。SHIP1は、抑制性FcγRIIB受容体からのシグナル伝達を媒介することが示されており (Coggeshallら, *Mol Immunol* 39, 521-529, 2002)、免疫／造血細胞受容体系の活性化からのシグナル伝達の終結で重要である (Kalesnikoffら, *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 149, 87-103, 2003)。

【0004】

SHIP1の活性または発現の減少は、ヒト炎症性疾患 (Vonakisら, *J Allergy Clin Immunol* 108, 822-831, 2001) および造血器悪性腫瘍 (Liangら, *Proteomics* 6, 4554-4564, 2006; Fukudaら, *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 15213-15218, 2005; Luoら, *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 12, 420-426, 2004; Vanderwindenら, *Cell Signal* 18, 661-669, 2006; Ong, C. J. ら, *Blood* (2007), Vol. 110, No. 6, pp. 1942-1949) で認められている。

【0005】

PI3K経路の活性化が調節不全になることは炎症性／免疫障害および癌の一因となる

ので、下流プロテインキナーゼだけでなくPI3K自体のインヒビターの開発に大きな労力がつぎ込まれている(Workmanら, Nat Biotechnol 24, 794-796, 2006; Simon, Cell 125, 647-649, 2006; Hennessyら, Nat Rev Drug Discov 4, 988-1004, 2005; Knightら, Cell 125, 733-747, 2006; Ong, C. J. ら, Blood (2007), Vol. 110, No. 6, pp. 1942-1949)。キナーゼインヒビターの発見および生物学的有効性は先行して十分に確立されており、いくつかの有望な新規のPI3Kイソ型特異的インヒビターが最近開発され、炎症性疾患(Campsら, Nat Med 11, 936-943, 2005; Barberら, Nat Med 11, 933-935, 2005)および神経膠腫(Fanら, Cancer Cell 9, 341-349, 2006)のマウスモデルにおいて使用されており、毒性は最小限である。しかし、生物学的過程の制御におけるホスファターゼとキナーゼとの間の動的相互作用により、イノシトールホスファターゼアクチベーターは、細胞PIP₃レベルを低下させるための補完的な代替アプローチである。PIP₃を分解するホスホイノシトールイノシトールホスファターゼのうち、SHIP1は、免疫障害および造血性障害の処置のための治療薬開発のための特に理想的な標的である。何故なら、その造血制限発現(Hazen AL, ら 113, 2924-33, 2009; Rohrschneider LR, Fuller JF, Wolf I, Liu Y, Lucas DM. Structure, function, and biology of SHIP proteins. Genes Dev. 14:505-20, 2000)は特異的SHIP1アゴニストが細胞をターゲティングする作用を制限すると考えられるからである。

10

20

現在までに、いくつかの小分子SHIP1モジュレーターが開示されており、このモジュレーターにはペロロールなどのセスキテルペン化合物が含まれる。ペロロールは、熱帯性(topical)海綿Dactylospongia elegansから単離した天然物である(Kwakら, J Nat Prod 63, 1153-1156, 2000; Goclikら, J Nat Prod 63, 1150-1152, 2000)。他の報告されたSHIP1モジュレーターには、PCT公開特許出願番号WO2003/033517号、WO2004/035601号、WO2004/092100号(または米国特許第7,601,874号)、WO2007/147251号、WO2007/147252号、およびWO2011/069118号に記載の化合物が含まれる。

30

本分野で有意な研究が行われているが、有効な小分子SHIP1モジュレーターが依然として必要である。かかる化合物を含む薬学的組成物およびSHIP1調整から恩恵を受けるであろう障害または容態を処置するための前記組成物の使用方法も必要である。本発明は、これらのニーズを満たし、他の関連する利点を提供する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第2003/033517号

【特許文献2】国際公開第2004/035601号

40

【特許文献3】国際公開第2004/092100号

【特許文献4】米国特許第7,601,874号明細書

【特許文献5】国際公開第2007/147251号

【特許文献6】国際公開第2007/147252号

【特許文献7】国際公開第2011/069118号

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Deaneら, Annu Rev Immunol 22, 563-598, 2004

【非特許文献2】Slyら, Exp Hematol 31, 1170-1181, 20

50

03

【非特許文献3】Vivancoら, Nat Rev Cancer 2, 489-501, 2002

【非特許文献4】Damenら, Proc Natl Acad Sci U S A 93, 1689-1693, 1996

【非特許文献5】Helgasonら, Genes Dev 12, 1610-1620, 1998

【非特許文献6】Slyら, Immunity 21, 227-239, 2004

【非特許文献7】Coggeshallら, Mol Immunol 39, 521-529, 2002

10

【非特許文献8】Kalesnikoffら, Rev Physiol Biochem Pharmacol 149, 87-103, 2003

【非特許文献9】Vonakisら, J Allergy Clin Immunol 108, 822-831, 2001

【非特許文献10】Liangら, Proteomics 6, 4554-4564, 2006

【非特許文献11】Fukudaら, Proc Natl Acad Sci USA 102, 15213-15218, 2005

【非特許文献12】Luoら, Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 12, 420-426, 2004

20

【非特許文献13】Vanderwindenら, Cell Signal 18, 661-669, 2006

【非特許文献14】Ong, C. J. ら, Blood (2007), Vol. 110, No. 6, pp. 1942-1949

【非特許文献15】Workmanら, Nat Biotechnol 24, 794-796, 2006

【非特許文献16】Simon, Cell 125, 647-649, 2006

【非特許文献17】Hennesseyら, Nat Rev Drug Discov 4, 988-1004, 2005

【非特許文献18】Knightら, Cell 125, 733-747, 2006

30

【非特許文献19】Ong, C. J. ら, Blood (2007), Vol. 110, No. 6, pp. 1942-1949

【非特許文献20】Campsら, Nat Med 11, 936-943, 2005

【非特許文献21】Barberら, Nat Med 11, 933-935, 2005

【非特許文献22】Fanら, Cancer Cell 9, 341-349, 2006

【非特許文献23】Rohrschneider LR, Fuller JF, Wolf I, Liu Y, Lucas DM. Structure, function, and biology of SHIP proteins. Genes Dev. 14:505-20, 2000

【非特許文献24】Kwakら, J Nat Prod 63, 1153-1156, 2000

40

【非特許文献25】Goclikら, J Nat Prod 63, 1150-1152, 2000

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、一般に、SHIP1モジュレーターである化合物、前記化合物を含む薬学的組成物、ならびにSHIP1調整から恩恵を受けるであろう疾患、障害、または容態の処置のための本発明の化合物および薬学的組成物の使用方法に関する。本明細書中で使用する場合、SHIP1モジュレーターは、SHIP1のアゴニストまたはアンタゴニストの

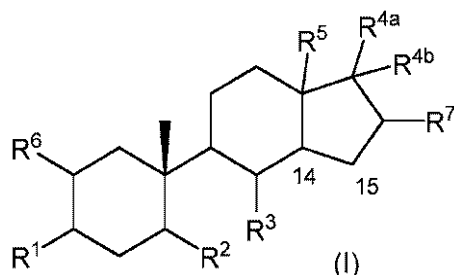
50

いずれかとして働くことができる。

【0009】

したがって、1つの態様では、本発明は、式(I)：

【化1】



10

(式中、

R^1 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、または $-N(R^9)C(O)OR^9$ であり；

R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$ R^9 (式中、 t は1または2である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

20

R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、または $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり；

30

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 はC14の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、またはC15に直接結合し、但し、 R^7 がC15に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

40

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{9a} は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル；任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

50

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

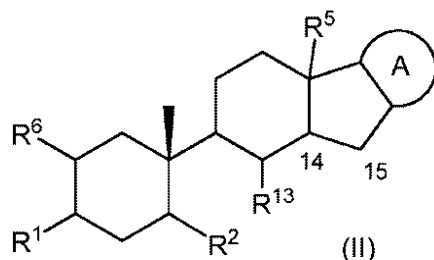
R^{11} は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{12} は任意選択的に置換されたヘテロシクリルである）

の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；

または式 (I I)：

【化 2】



10

(式中、

【化 3】



20

は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^1 、 R^2 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ、式 (I) の化合物について上に記載のとおりであり；

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

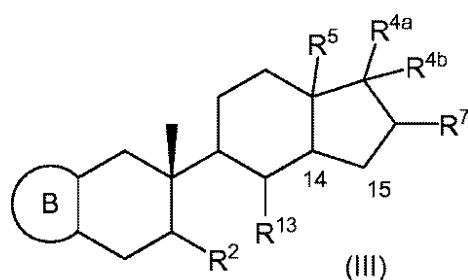
30

各 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、式 (I) の化合物について上に記載のとおりである）

の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；

または式 (I I I)：

【化 4】



40

(式中、

50

【化 5】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^2 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、および R^7 は、それぞれ、式 (I) の化合物について上に記載のとおりであり；

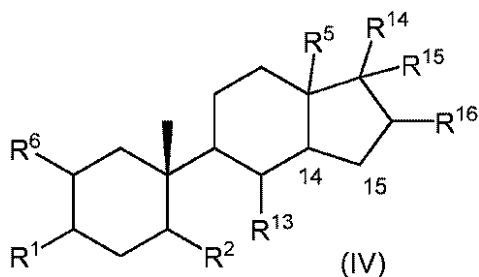
R^{13} は、式 (II) の化合物について上に記載のとおりである）

10

の化合物またはその立体異性体あるいはその薬学的に許容され得る塩；

または式 (IV)：

【化 6】



20

(式中、

R^1 、 R^2 、 R^5 、および R^6 は、式 (I) の化合物について上に記載のとおりであり；

R^{13} は、式 (II) の化合物について記載のとおりであり；

R^{14} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換されたアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{15} は、アルキル、 $-R^8-OR^9$ であるか、または R^{16} が結合した炭素に直接結合し、但し、 R^{14} がアルキル、アルケニル、またはアルキニルである場合、 R^{15} はアルキルではなく；

30

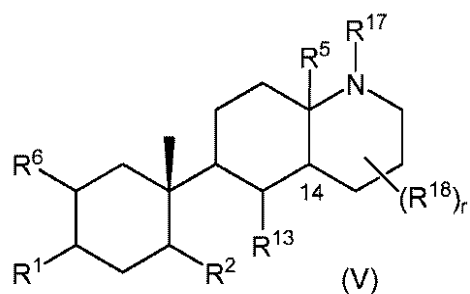
R^{16} は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C15 に直接結合し、但し、 R^{16} が C15 に直接結合する場合、 R^{15} は R^{16} が結合した炭素に直接結合せず；

各 R^8 および R^9 は、式 (I) の化合物について上に記載のとおりである）

の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；

または式 (V)：

【化 7】



40

(式中、

r は、0、1、2、または 3 であり；

R^1 、 R^2 、 R^5 、および R^6 は、式 (I) の化合物について上に記載のとおりであり；

50

R^{13} は、式 (I I) の化合物について記載のとおりであり；

R^{17} は、水素、アルキル、ハロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、または $-C(O)OR^9$ であり；

R^{18} は、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、オキソ、または $-OR^9$ であり；

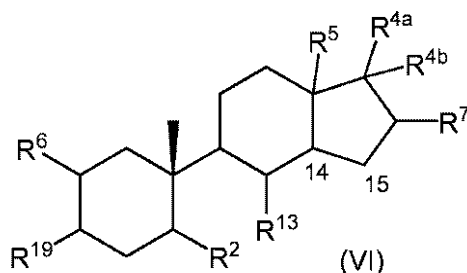
R^9 は式 (I) の化合物について記載のとおりである)

の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；

または式 (V I)：

【化 8】

10



(式中、

20

R^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、式 (I) の化合物について上に記載のとおりであり；

R^{13} は、式 (I I) の化合物について上に記載のとおりであり；

R^{19} は $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ であり；

R^8 および各 R^9 は式 (I) の化合物について上に記載のとおりである)

の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物に関する。

【0010】

別の態様では、本発明は、薬学的に許容され得る賦形剤、キャリア、および／または希釈剤、ならびに式 (I) の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物；あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含む組成物に関する。

30

【0011】

別の態様では、本発明は、哺乳動物における SHIP1 活性を調整する方法であって、有効量の式 (I) の化合物、またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物；あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物、または式 (I) の化合物、またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物；あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を含む組成物を必要とする哺乳動物に投与する工程を含む、方法に関する。

【0012】

40

別の態様では、本発明は、哺乳動物における疾患、障害、または容態を処置する方法であって、有効量の式 (I) の化合物、またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物；あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を上記のように必要とする哺乳動物に投与する工程を含み、疾患、障害、または容態が自己免疫性の疾患、障害、もしくは容態、炎症性の疾患、障害、もしくは容態、または新生物性もしくは細胞増殖性の疾患、障害、もしくは容態である、方法に関する。

【0013】

別の態様では、本発明は、哺乳動物における疾患、障害、または容態を処置する方法であって、有効量の典型的には組成物の形態の式 (I) の化合物、またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物；あるいはその薬学的に許容され

50

得る塩もしくは溶媒和物を必要とする哺乳動物に投与する工程を含む、方法に関する。本発明の方法は、有効量の式 (I) の化合物、またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物；あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を必要とする哺乳動物（ヒトなど）に投与する工程を含む。

【0014】

別の態様では、本発明は、式 (I) の化合物、またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体あるいはその混合物；あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を調製する方法に関する。

【0015】

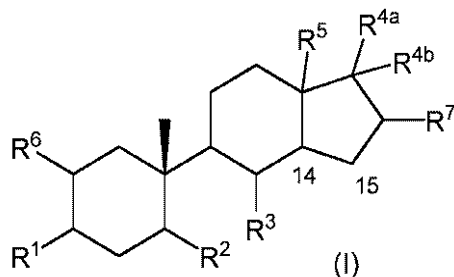
一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

10

(項目1)

式 (I) :

【化114】



20

(式中、

R^1 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、または $-N(R^9)C(O)OR^9$ であり；

R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$ 、 R^9 (式中、 t は1または2である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

30

R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、または $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

40

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C14 の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C15 に直接結合し、但し、 R^7 が C15 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

50

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、または任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{9a} は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル；任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

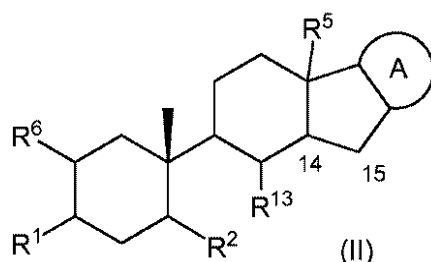
R^{11} は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{12} は任意選択的に置換されたヘテロシクリルである）

の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；

または式 (I I)：

【化 1 1 5】



(式中、

【化 1 1 6】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^1 、 R^2 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ、式 (I) の化合物について上に記載のとおりであり；

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t R^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

各 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、式 (I) の化合物について上に記載のとおりである）

の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；

または式 (I I I)：

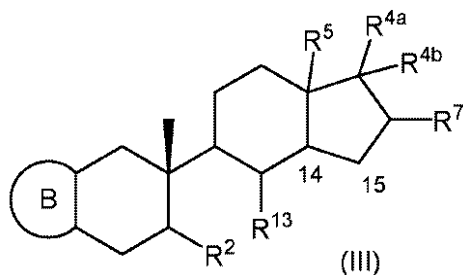
10

20

30

40

【化 1 1 7】



10

(式中、

【化 1 1 8】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^2 、 R^5 および R^7 は、それぞれ、式 (I) の化合物について上に記載のとおりであり；

20

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

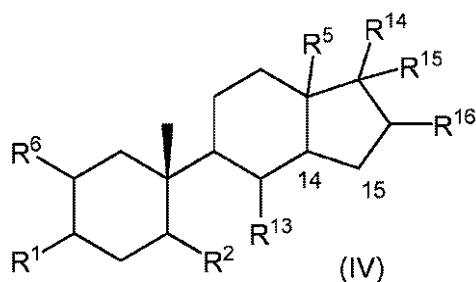
R^{13} は、式 (II) の化合物について上に記載のとおりである）

の化合物またはその立体異性体あるいはその薬学的に許容され得る塩；

または式 (IV)：

【化 1 1 9】

30



40

(式中、

R^1 、 R^2 、 R^5 、および R^6 は、式 (I) の化合物について上に記載のとおりであり；

R^{13} は、式 (II) の化合物について記載のとおりであり；

R^{14} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換されたアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{15} は、アルキル、 $-R^8-OR^9$ であるか、または R^{16} が結合した炭素に直接結合し、但し、 R^{14} がアルキル、アルケニル、またはアルキニルである場合、 R^{15} はアルキルではなく；

R^{16} は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C 15 に直接結合し、但し、 R^{16} が C 15 に直接結合する場合、 R^{15} は R^{16} が結合した炭素に直

50

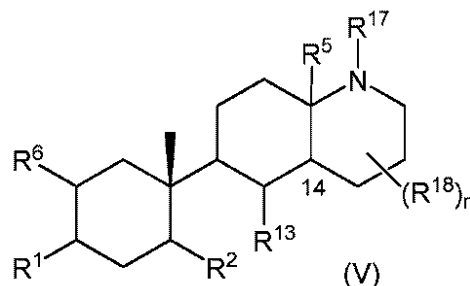
接結合せず；

各 R^8 および R^9 は、式 (I) の化合物について上に記載のとおりである)

の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；

または式 (V)：

【化 1 2 0】



10

(式中、

r は、0、1、2、または3であり；

R^1 、 R^2 、 R^5 、および R^6 は、式 (I) の化合物について上に記載のとおりであり；

R^{13} は、式 (I I) の化合物について記載のとおりであり；

R^{17} は、水素、アルキル、ハロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、または $-C(O)OR^9$ であり；

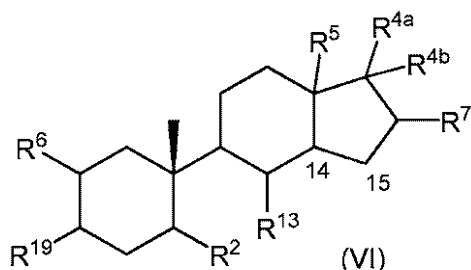
R^{18} は、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、オキソ、または $-OR^9$ であり；

R^9 は式 (I) の化合物について記載のとおりである)

の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；

または式 (V I)：

【化 1 2 1】



30

(式中、

R^2 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、式 (I) の化合物について上に記載のとおりであり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^{13} は、式 (I I) の化合物について上に記載のとおりであり；

R^{19} は $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ であり；

R^8 および各 R^9 は式 (I) の化合物について上に記載のとおりである)

の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物

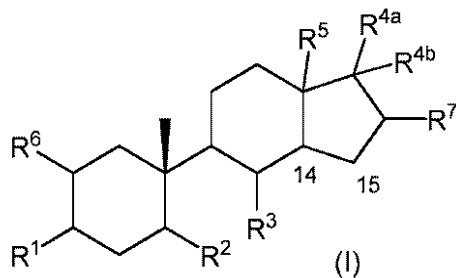
50

、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

(項目 2)

式 (I) :

【化 1 2 2】



10

(式中、

R^1 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、または $-N(R^9)C(O)OR^9$ であり；

R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$ 、 R^9 (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

20

R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=N(CN)N(R^9)_2)$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ 、または $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^9)_2$ であり；

30

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C 1 5 に直接結合し、但し、 R^7 が C 1 5 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

40

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{9a} は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル；任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

50

R^{11} は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{12} は任意選択的に置換されたヘテロシクリルである）

の化合物である、項目 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

(項目 3)

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、または $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 14 の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C 15 に直接結合し、但し、 R^7 が C 15 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{9a} は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル；任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

R^{11} は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{12} は任意選択的に置換されたヘテロシクリルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、または $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり；

R^{4a} および R^{4b} はそれぞれアルキルであり；

R^5 は C 14 の炭素に直接結合し；

R^6 は水素であり；

R^7 は水素であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルであり；

各 R^{9a} は、水素、アルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{11} は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{12} は任意選択的に置換されたヘテロシクリルである、項目 3 に記載の化合物。

(項目 5)

R^1 は $-OH$ であり；

R^2 は $-CH_2-OH$ であり；

R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、

または $-R^8 - N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり；

R^{4a} および R^{4b} はそれぞれメチルであり；

R^5 は C 14 の炭素に直接結合し；

R^6 は水素であり；

R^7 は水素であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合または $-CH_2-$ であり；

各 R^9 は水素またはアルキルであり；

各 R^{9a} は、水素、アルキル、または任意選択的に置換された単環式 N-ヘテロアリアルであり；

R^{11} は任意選択的に置換されたピリジニルであり；

R^{12} は任意選択的に置換されたピペリジニルである、項目 4 に記載の化合物。

10

(項目 6)

$N - ((4R, 5S) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - \text{ヒドロキシ} - 2 - (\text{ヒドロキシメチル}) - 1 - \text{メチルシクロヘキシル}) - 1, 1 - \text{ジメチル} - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - \text{ヘキサヒドロ} - 1H - \text{インデン} - 4 - \text{イル}) \text{メチル}) \text{ニコチンアミド}$ ；

$(1S, 3S, 4R) - 4 - ((4R, 5S) - 1, 1 - \text{ジメチル} - 4 - ((1 - \text{メチルピペリジン} - 4 - \text{イルアミノ}) \text{メチル}) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - \text{ヘキサヒドロ} - 1H - \text{インデン} - 5 - \text{イル}) - 3 - (\text{ヒドロキシメチル}) - 4 - \text{メチルシクロヘキサノール}$ ；

$(E) - 2 - \text{シアノ} - 1 - ((4R, 5S) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - \text{ヒドロキシ} - 2 - (\text{ヒドロキシメチル}) - 1 - \text{メチルシクロヘキシル}) - 1, 1 - \text{ジメチル} - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - \text{ヘキサヒドロ} - 1H - \text{インデン} - 4 - \text{イル}) \text{メチル}) - 3 - \text{メチルグアニジン}$ ；

20

$1 - ((4R, 5S) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - \text{ヒドロキシ} - 2 - (\text{ヒドロキシメチル}) - 1 - \text{メチルシクロヘキシル}) - 1, 1 - \text{ジメチル} - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - \text{ヘキサヒドロ} - 1H - \text{インデン} - 4 - \text{イル}) \text{メチル}) - 3 - (\text{ピリジン} - 3 - \text{イル}) \text{尿素}$ ；

$1 - \text{エチル} - 3 - ((4R, 5S) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - \text{ヒドロキシ} - 2 - (\text{ヒドロキシメチル}) - 1 - \text{メチルシクロヘキシル}) - 1, 1 - \text{ジメチル} - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - \text{ヘキサヒドロ} - 1H - \text{インデン} - 4 - \text{イル}) \text{メチル}) \text{尿素}$ ；および

$1 - ((4R, 5S) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - \text{ヒドロキシ} - 2 - (\text{ヒドロキシメチル}) - 1 - \text{メチルシクロヘキシル}) - 1, 1 - \text{ジメチル} - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - \text{ヘキサヒドロ} - 1H - \text{インデン} - 4 - \text{イル}) \text{メチル}) - 3 - \text{メチルチオ尿素}$

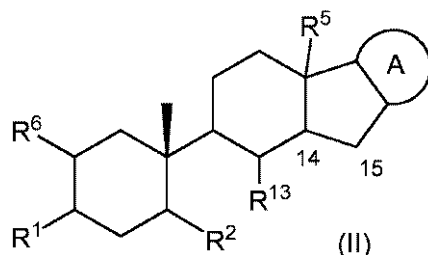
30

から選択される、項目 5 に記載の化合物。

(項目 7)

式 (II)：

【化 1 2 3】



40

(式中、

【化 1 2 4】



50

は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^1 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、または $-N(R^9)C(O)OR^9$ であり；

R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$ 、 R^9 （式中、 t は1または2である）、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 はC14の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$ 、 R^9 （式中、 t は1または2である）、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である）

の化合物である、項目1に記載の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

。

（項目8）

【化125】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 はC14の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

10

20

30

40

50

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルである、項目 7 に記載の化合物。

(項目 9)

【化 1 2 6】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであり；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 8 に記載の化合物。

(項目 10)

【化 1 2 7】



は、任意選択的に置換された単環式 N-ヘテロアリールであり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであり；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 9 に記載の化合物。

(項目 11)

【化 1 2 8】



は任意選択的に置換されたピリジニルまたは任意選択的に置換されたピラゾリルであり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであり；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 10 に記載の化合物。

(項目 12)

(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((4 a S, 5 R, 6 S, 8 a S) - 5 - (アミノメチル) - 8 a - メチル - 2, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - オクタヒドロインデノ [1, 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノールジヒドロクロリド；

(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((5 a S, 6 R, 7 S, 9 a S) - 6 - (アミノメチル)

10

20

30

40

50

－9 a－メチル－5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a－ヘキサヒドロ－5 H－インデノ [1, 2－b] ピリジン－7－イル)－3－(ヒドロキシメチル)－4－メチルシクロヘキサノール；および

(1 S, 3 S, 4 R)－3－(ヒドロキシメチル)－4－((4 a S, 5 R, 6 S, 8 a S)－5－(ヒドロキシメチル)－8 a－メチル－1, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a－オクタヒドロインデノ [1, 2－c] ピラゾール－6－イル)－4－メチルシクロヘキサノール

から選択される、項目 1 1 に記載の化合物。

(項目 1 3)

【化 1 2 9】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルであり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであり；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 7 に記載の化合物。

(項目 1 4)

【化 1 3 0】



は、任意選択的に置換された縮合テトラヒドロフリルであり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであり；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 1 3 に記載の化合物。

(項目 1 5)

(1 S, 3 S, 4 R)－4－((2 R, 3 S, 3 a R, 3 b S, 5 ' R, 6 S, 7 R, 7 a S, 8 a S)－7－(アミノメチル)－3, 3 b, 5 '－トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1－b] フラン－2, 2 '－ピラン]－6－イル)－3－(ヒドロキシメチル)－4－メチルシクロヘキサノール；および

(1 S, 3 S, 4 R)－3－(ヒドロキシメチル)－4－((2 R, 3 S, 3 a R, 3 b S, 5 ' R, 6 S, 7 R, 7 a S, 8 a S)－7－(ヒドロキシメチル)－3, 3 b, 5 '－トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1－b] フラン－2, 2 '－ピラン]－6－イル)－4－メチルシクロヘキサノール

から選択される、項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 1 6)

式 (I I I)：

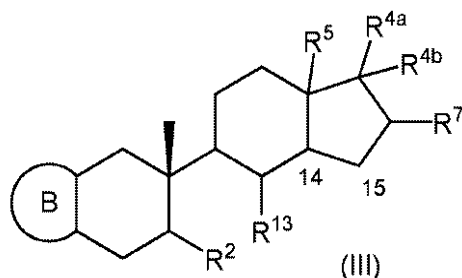
10

20

30

40

【化 1 3 1】



10

(式中、

【化 1 3 2】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

20

R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

30

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 14 の炭素に直接結合し；

R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C 15 に直接結合し、但し、 R^7 が C 15 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

40

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換

50

されたアラルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である）

の化合物である、項目 1 に記載の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

（項目 17）

【化 133】



10

は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 14 の炭素に直接結合し；

R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C 15 に直接結合し、但し、 R^7 が C 15 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルである、項目 16 に記載の化合物。

（項目 18）

【化 134】



20

30

は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 14 の炭素に直接結合し；

R^7 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルである、項目 17 に記載の化合物。

（項目 19）

40

【化 1 3 5】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^2 は $-R^8 - OR^9$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；

R^7 は水素であり；

R^{13} は $-R^8 - OR^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 1 8 に記載の化合物。

(項目 2 0)

【化 1 3 6】



は、任意選択的に置換された縮合したオキサキソリル、ピラゾリル、またはチアゾリルであり；

R^2 は $-R^8 - OR^9$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；

R^7 は水素であり；

R^{13} は $-R^8 - OR^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 1 9 に記載の化合物。

(項目 2 1)

((3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((5 R, 6 S) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 7 a - メチル - 1 - メチレンオクタヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) メタノール；

((3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((5 R, 6 S) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [c] イソオキサゾール - 5 - イル) - 7 a - メチル - 1 - メチレンオクタヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) メタノール；

；
((5 R, 6 S) - 5 - ((4 R, 5 S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 1 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [d] イソオキサゾール - 6 - イル) メタノール；および

((3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((5 S, 6 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2, 6 - ジメチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 7 a - メチル - 1 - メチレンオクタヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) メタノールから選択される、項目 2 0 に記載の化合物。

(項目 2 2)

式 (I V) ；

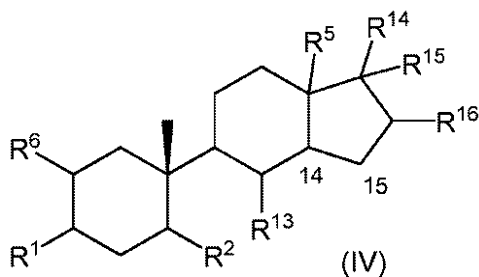
10

20

30

40

【化 1 3 7】



(式中、

R^1 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、または $-N(R^9)C(O)OR^9$ であり；

R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$ 、 R^9 (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 14 の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$ 、 R^9 (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

R^{14} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換されたアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{15} は、アルキル、 $-R^8-OR^9$ であるか、または R^{16} が結合した炭素に直接結合し、但し、 R^{14} がアルキル、アルケニル、またはアルキニルである場合、 R^{15} はアルキルではなく；

R^{16} は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C 15 に直接結合し、但し、 R^{16} が C 15 に直接結合する場合、 R^{15} は R^{16} が結合した炭素に直接結合せず；

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である)

の化合物である項目 1 に記載の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変

10

20

30

40

50

異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

(項目 2 3)

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{14} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換されたアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{15} は、アルキル、 $-R^8-OR^9$ であるか、または R^{16} が結合した炭素に直接結合し、但し、 R^{14} がアルキル、アルケニル、またはアルキニルである場合、 R^{15} はアルキルではなく；

R^{16} は、水素、または $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルである、項目 2 2 に記載の化合物。

(項目 2 4)

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであり；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{14} はアルキルまたはアルキニルであり；

R^{15} は $-R^8-OR^9$ であり；

R^{16} は水素であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 2 3 に記載の化合物。

(項目 2 5)

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 1, 7 a - ジメチルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール；

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 7 a - ジメチルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール；および

(1 R, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 1 - エチニル - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール

から選択される、項目 2 4 に記載の化合物。

(項目 2 6)

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{14} は任意選択的に置換されたアリールであり；

R^{15} はアルキル、 $-R^8-OR^9$ であるか、または R^{16} が結合した炭素に直接結合し；

R^{16} は水素または $-R^8-OR^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 2 3 に記載の化合物。

(項目 27)

(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (アミノメチル) - 3 a - メチル - 3 - フェニル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール ;

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 7 a - メチル - 1 - フェニルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール ;

(1 S, 2 R, 4 R, 5 S) - 4 - (アミノメチル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 1 - メチル - 1 - フェニル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 2 - オール ;

(1 S, 3 S, 4 R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル - 3 - フェニル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 4 - メチルシクロヘキサノール ;

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - フェニルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール ; および

(1 S, 2 R, 4 R, 5 S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 - フェニル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 2 - オール

から選択される、項目 26 に記載の化合物。

(項目 28)

R¹ は -R⁸ - OR⁹ であり ;

R² は -R⁸ - OR⁹ であり ;

R⁵ はアルキルであるか、または R⁵ は C 14 の炭素に直接結合し ;

R⁶ は水素であり ;

R¹³ は -R⁸ - OR⁹ または -R⁸ - N(R⁹)₂ であり ;

R¹⁴ は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり ;

R¹⁵ はアルキル、-R⁸ - OR⁹ であるか、または R¹⁶ が結合した炭素に直接結合し ;

R¹⁶ は、水素、または -R⁸ - OR⁹、-R⁸ - N(R⁹)₂ であり ;

各 R⁸ は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり ;

各 R⁹ は水素またはアルキルである、項目 23 に記載の化合物。

(項目 29)

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 1 - (フラン - 2 - イル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 7 a - メチルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール ;

(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (アミノメチル) - 3 - (フラン - 2 - イル) - 3 a - メチル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール ;

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 7 a - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール ;

(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (アミノメチル) - 3 a - メチル - 3 - (チオフェン - 2 - イル) - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール ;

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 5 - ((1 R, 2 S,

4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 7
a - メチル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール ;
(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 5 - ((1 R, 2 S,
4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 7
a - メチル - 1 - (チアゾール - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール
;

(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 3 - (フラン - 2 - イ
ル) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサ
ヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘ
キサノール ;

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 1 - (フラン - 2 - イル) - 5 - ((1 R, 2
S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル)
- 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール
;

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ
- 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル)
- 7 a - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オ
ール ;

(1 S, 3 S, 4 R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a
S) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル - 3 - (チオフェン - 2 - イル) - 3 a
, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 4 - メチルシク
ロヘキサノール ;

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ
- 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル)
- 7 a - メチル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オ
ール ; および

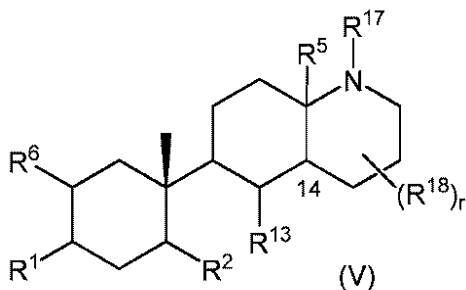
(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ
- 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル)
- 7 a - メチル - 1 - (チアゾール - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オ
ール

から選択される、項目 28 に記載の化合物。

(項目 30)

式 (V) :

【化 138】



(式中、

r は、0、1、2、または 3 であり ;

R¹ は、-R⁸-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-O-R¹⁰-OR⁹、-R⁸
-O-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)
) -R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、
または -N(R⁹)C(O)OR⁹ であり ;

R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 14 の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロアリールアルケニルであり；

R^{17} は、水素、アルキル、ハロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、または $-C(O)OR^9$ であり；

R^{18} は、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、オキソ、または $-OR^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である）

の化合物である、項目 1 に記載の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

(項目 31)

r は、0、1、2、または 3 であり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 14 の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{17} は、水素、アルキル、ハロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、または $-C(O)OR^9$ であり；

R^{18} は、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、オキソ、または $-OR^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、アリール、およびアラルキルである、項目 30 に記載の化合物。

(項目 32)

r は 1 であり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

10

20

30

40

50

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{17} は水素またはアルキルであり；

R^{18} は、水素、オキソ、または $-OR^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 3 1 に記載の化合物。

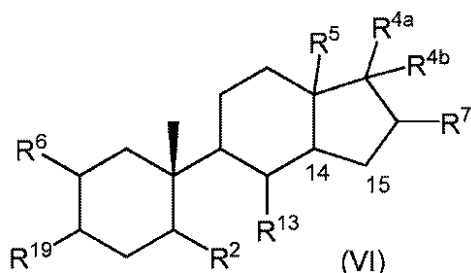
(項目 3 3)

(4 a S, 5 R, 6 S, 8 a S) - 5 - (アミノメチル) - 6 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 8 a - メチルオクタヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンである、項目 3 2 に記載の化合物。

(項目 3 4)

式 (VI) :

【化 1 3 9】



(式中、

R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$ 、 R^9 (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり； R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C 1 5 に直接結合し、但し、 R^7 が C 1 5 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$ 、 R^9 (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換さ

れたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

R^{19} は $-R^8 - N(R^9)C(O)R^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である）

の化合物である、項目 1 に記載の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

10

（項目 35）

R^2 は $-R^8 - OR^9$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 14 の炭素に直接結合し；

20

R^6 は、水素、 $-R^8 - OR^9$ 、または $-R^8 - N(R^9)_2$ であり；

R^7 は、水素、 $-R^8 - OR^9$ 、 $-R^8 - N(R^9)_2$ であるか、または C 15 に直接結合し、但し、 R^7 が C 15 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

R^{13} は、 $-R^8 - OR^9$ 、 $-R^8 - N(R^9)_2$ 、 $-R^8 - O - R^{10} - OR^9$ 、 $-R^8 - O - R^{10} - N(R^9)_2$ 、 $-R^8 - N(R^9) - R^{10} - OR^9$ 、 $-R^8 - N(R^9) - R^{10} - N(R^9)_2$ 、 $-R^8 - OC(O)R^9$ 、 $-R^8 - C(O)OR^9$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8 - N(R^9)S(O)_t R^9$ （式中、 t は 1 または 2 である）、または $-R^8 - N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ であり；

30

R^{19} は $-R^8 - N(R^9)C(O)R^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である、項目 34 に記載の化合物。

（項目 36）

R^2 は $-R^8 - OR^9$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 14 の炭素に直接結合し；

40

R^6 は水素であり；

R^7 は水素であるかまたは C 15 に直接結合し、但し、 R^7 が C 15 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

R^{13} は、 $-R^8 - OR^9$ 、 $-R^8 - N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8 - N(R^9)S(O)_t R^9$ （式中、 t は 1 または 2 である）、または $-R^8 - N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ であり；

R^{19} は $-R^8 - N(R^9)C(O)R^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 35 に記載の化合物。

（項目 37）

50

R^2 は $-R^8 - OR^9$ であり；
 R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；
 R^5 はアルキルであり；
 R^6 は水素であり；
 R^7 は水素であり；
 R^{13} は $-R^8 - OR^9$ であり；
 R^{19} は $-R^8 - N(R^9)C(O)R^9$ であり；
各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；
各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 36 に記載の化合物。

(項目 38)

$N - ((1S, 3S, 4R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((3aS, 4R, 5S, 7aS) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7a - メチル - 1 - メチレンオクタヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) - 4 - メチルシクロヘキシル) アセトアミドである、項目 37 に記載の化合物。$

(項目 39)

項目 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物、および薬学的に許容され得る賦形剤を含む組成物。

(項目 40)

有効量の項目 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物、あるいは項目 39 に記載の組成物を必要とする哺乳動物に投与する工程を含む、SHIP1 を調整する方法。

(項目 41)

有効量の項目 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物、あるいは項目 39 に記載の組成物を必要とする哺乳動物に投与する工程を含む、疾患、障害、または容態を処置する方法であって、該疾患、障害、または容態が、自己免疫性の疾患、障害、もしくは容態、炎症性の疾患、障害、もしくは容態、または新生物性もしくは細胞増殖性の疾患、障害、もしくは容態である、方法。

これらの容態およびその実施形態を、以下により詳細に記載する。この目的を達成するために、一定の背景情報、手順、化合物、および／または組成物をより詳細に記載している種々の文献を本明細書中に記載し、これらの文献は、それぞれその全体が本明細書中で参考として援用される。

【発明を実施するための形態】

【0016】

発明の詳細な説明

定義

明細書および添付の特許請求の範囲で使用する場合、異なる規定が存在しないかぎり、以下の用語は、以下に示した意味を有する。

「オキシ」は $=O$ をいう。

「シアノ」は $-CN$ をいう。

「ニトロ」は $-NO_2$ をいう。

「ヒドロキシ」は $-OH$ をいう。

【0017】

「アルキル」は、炭素原子および水素原子のみからなり、不飽和を含まず、1～12 個の炭素原子、好ましくは 1～8 個の炭素原子、より好ましくは 1～6 個の炭素原子を有し、単結合によって分子の残部に結合される直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルをいう（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、1-メチルエチル（イソプロピル）、 n -ブチル、 n -ペンチル、1, 1-ジメチルエチル（ t -ブチル）、3-メチルヘキシル、

10

20

30

40

50

および 2-メチルヘキシルなど)。本明細書中に特記する場合、アルキル基を、以下の基のうちの 1 つで任意選択的に置換することができる：アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (式中、 p は 1~2 である)、 $-S(O)_pOR^{22}$ (式中、 p は 1~2 である)、 $-S(O)_tR^{22}$ (式中、 t は 0~2 である)、および $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (式中、 p は 1~2 である)、ここで、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0018】

「アルケニル」は、炭素原子および水素原子のみからなり、少なくとも 1 つの二重結合を含み、2~12 個の炭素原子、好ましくは 1~8 個の炭素原子を有し、単結合によって分子の残部に結合される直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルをいう (例えば、エチニル、プロプ-1-エニル、ブト-1-エニル、ペント-1-エニル、およびペンタ-1,4-ジエニルなど)。本明細書中に特記する場合、アルケニル基を、以下の基のうちの 1 つで任意選択的に置換することができる：アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (式中、 p は 1~2 である)、 $-S(O)_pOR^{22}$ (式中、 p は 1~2 である)、 $-S(O)_tR^{22}$ (式中、 t は 0~2 である)、および $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (式中、 p は 1~2 である)、ここで、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0019】

「アルキニル」は、炭素原子および水素原子のみからなり、少なくとも 1 つの三重結合を含み、2~12 個の炭素原子、好ましくは 1~8 個の炭素原子を有し、分子の残部に単結合によって結合した直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基をいう (例えば、プロプ-2-イニル、ブト-2-イニル、およびペント-3-イニルなど)。本明細書中に特記する場合、アルキニル基を、以下の基のうちの 1 つに任意選択的に置換することができる：アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (式中、 p は 1~2 である)、 $-S(O)_pOR^{22}$ (式中、 p は 1~2 である)、 $-S(O)_tR^{22}$ (式中、 t は 0~2 である)、および $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (式中、 p は 1~2 である)、ここで、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

ロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0020】

「アルコキシ」は、式 $-OR_a$ （式中、 R_a は、1～12個の炭素原子を含む上記定義のアルキルラジカルである）のラジカルをいう。アルコキシラジカルのアルキル部分を、アルキルラジカルについて上記で定義のように任意選択的に置換することができる。

【0021】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、分子の残部をラジカル基に連結させ、炭素および水素のみからなり、不飽和を含まず、1～12個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の2価の炭化水素鎖をいう（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ および $-CH_2-CH_2-CH_2-$ など）。アルキレン鎖は、単結合によって分子の残部に結合され、且つ単結合によってラジカル基に結合される。本明細書中に特記する場合、アルキレン鎖を、以下の基のうちの1つで任意選択的に置換することができる：アルキル、アルケニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （式中、 p は1～2である）、 $-S(O)_pOR^{22}$ （式中、 p は1～2である）、 $-S(O)_tR^{22}$ （式中、 t は0～2である）、および $-S(O)_pN(R^{20})_2$ （式中、 p は1～2である）、ここで、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0022】

「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」は、分子の残部をラジカル基に連結させ、炭素および水素のみからなり、少なくとも1つの二重結合を含み、2～12個の炭素原子を有する直鎖または分子鎖で2価の炭化水素鎖をいう（例えば、エテニレン、プロベニレン、および n -ブテニレンなど）。アルケニレン鎖は、単結合によって分子の残部に結合し、且つ二重結合または単結合によってラジカル基に結合する。分子の残部およびラジカル基へのアルケニレン鎖の結合点は、鎖内の1つの炭素または任意の2つの炭素を介し得る。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アルケニレン鎖を、以下の基のうちの1つに任意選択的に置換することができる：アルキル、アルケニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （式中、 p は1～2である）、 $-S(O)_pOR^{22}$ （式中、 p は1～2である）、 $-S(O)_tR^{22}$ （式中、 t は0～2である）、および $-S(O)_pN(R^{20})_2$ （式中、 p は1～2である）、ここで、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0023】

「アルキニレン」または「アルキニレン鎖」は、分子の残部をラジカル基に連結させ、炭素および水素のみからなり、少なくとも1つの三重結合を含み、2～12個の炭素原子を有する直鎖または分子鎖で2価の炭化水素鎖をいう（例えば、プロピニレンおよび n -ブチニレンなど）。アルキニレン鎖は、単結合によって分子の残部に結合し、且つ二重結

10

20

30

40

50

合または単結合によってラジカル基に結合する。分子の残部およびラジカル基へのアルキニレン鎖の結合点は、鎖内の1つの炭素または任意の2つの炭素を介し得る。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アルキニレン鎖を、以下の基のうちの1つに任意選択的に置換することができる：アルキル、アルケニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （式中、pは1～2である）、 $-S(O)_pOR^{22}$ （式中、pは1～2である）、 $-S(O)_tR^{22}$ （式中、tは0～2である）、および $-S(O)_pN(R^{20})_2$ （式中、pは1～2である）、ここで、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0024】

「アルキリデン」は、炭素および水素からのみなり、少なくとも1つの二重結合を含み、1～7個の炭素原子を有し、二重結合によって分子の残部に結合される直鎖または分岐鎖の炭化水素ラジカル基をいう（例えば、メチレン、エチリデン、およびプロピリデンなど）。本明細書中に特記する場合、アルキリデンラジカルを、以下の基のうちの1つで任意選択的に置換することができる：アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （式中、pは1～2である）、 $-S(O)_pOR^{22}$ （式中、pは1～2である）、 $-S(O)_tR^{22}$ （式中、tは0～2である）、および $-S(O)_pN(R^{20})_2$ （式中、pは1～2である）、ここで、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0025】

「アリール」は、水素、6～18個の炭素原子および少なくとも1つの芳香環を含む炭化水素環系ラジカルをいう。本発明の目的のために、アリールラジカルは、単環系、二環系、三環系、または四環系であり得、これらの環系には縮合または架橋した環系が含まれ得る。アリールラジカルには、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、a s-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、ピレイアデン、ピレン、およびトリフェニレンから誘導されたアリールラジカルが含まれるが、これらに限定されない。本明細書中に特記する場合、アリール基を、以下からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換することができる：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （式中、pは1～2である）、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ （式中、pは1～2である）、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ （式中、

tは0～2である)、および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (式中、pは1～2である)、ここで、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{21} は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0026】

「アラルキル」は、式 $-R_b-R_c$ (式中、 R_b は上記定義のアルキレン鎖であり、 R_c は上記定義の1つ以上のアリールラジカルである)のラジカルをいう(例えば、ベンジルおよびジフェニルメチルなど)。本明細書中に特記する場合、アラルキルラジカルのアルキレン鎖部分を、任意選択的に置換されたアルキレン鎖について上記に記載のように任意選択的に置換することができる。本明細書中に特記する場合、アラルキルラジカルのアリール部分を、任意選択的に置換されたアリール基について上記に記載のように任意選択的に置換することができる。

【0027】

「アラルケニル」は、式 $-R_dR_c$ (式中、 R_d は上記定義のアルケニレン鎖であり、 R_c は1つ以上の上記定義のアリールラジカルであり、これらを上記のように任意選択的に置換することができる)のラジカルをいう。

【0028】

「シクロアルキル」は、炭素原子および水素原子のみからなり、縮合または架橋した環系を含むことができ、3～15個の炭素原子を有し、好ましくは3～10個の炭素原子を有し、飽和または不飽和であり、単結合によって分子の残部に結合される安定な非芳香族の単環または多環の炭化水素ラジカルをいう。単環系ラジカルには、例えば、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、シクロヘプチル(cycloheptyl)、およびシクロオクチルが含まれる。多環系ラジカルには、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、およびデカリニル(decalinyl)などが含まれる。本明細書中に特記する場合、シクロアルキル基を、以下からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換することができる：アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、オキソ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (式中、pは1～2である)、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (式中、pは1～2である)、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (式中、tは0～2である)、および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (式中、pは1～2である)、ここで、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{21} は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分子鎖のアルキレン鎖であり；各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0029】

「シクロアルキルアルキル」は、式 $-R_bR_g$ (式中、 R_b は上記定義のアルキレン鎖であり、 R_g は上記定義のシクロアルキルラジカルである)のラジカルをいう。本明細書中に特記する場合、アルキレン鎖および/またはシクロアルキルラジカルを、任意選択的に置換されたアルキレン鎖および任意選択的に置換されたシクロアルキルについて上記で

10

20

30

40

50

定義のように任意選択的に置換することができる。

【0030】

「ハロ」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨードをいう。

【0031】

「ハロアルキル」は、上記定義の1つ以上のハロラジカルに置換された上記定義のアルキルラジカルをいう（例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、および1-ブロモメチル-2-ブロモエチルなど）。ハロアルキルラジカルのアルキル部分を、アルキル基で上記で定義のように任意選択的に置換することができる。

【0032】

「ハロアルキリデン」は、1つ以上の上記定義のラジカルに置換された上記定義のアルキリデンラジカルをいう。本明細書中に特記する場合、アルキリデンラジカルを、以下の基のうちの1つに任意選択的に置換することができる：アルキル、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （式中、pは1～2である）、 $-S(O)_pOR^{22}$ （式中、pは1～2である）、 $-S(O)_tR^{22}$ （式中、tは0～2である）、および $-S(O)_pN(R^{20})_2$ （式中、pは1～2である）、ここで、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0033】

「ヘテロシクリル」は、2～12個の炭素原子および1～6個の窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子からなる安定な3～18員の非芳香環ラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環系、二環系、三環系、または四環系であり得、これらの環系には縮合または架橋した環系が含まれ得；ヘテロシクリルラジカル中の窒素、炭素、または硫黄原子を任意選択的に酸化することができる；窒素原子を任意選択的に四級化することができる；ヘテロシクリルラジカルは部分飽和または完全飽和であり得る。かかるヘテロシクリルラジカルの例には、以下が含まれるが、これらに限定されない：ジオキサニル、ジオキシニル、チエニル〔1, 3〕ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル（piperidonyl）、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、1, 2, 4-チアジアゾール-5(4H)-イリデン、テトラヒドロフリル、トリオキサニル（trioxanylyl）、トリチアニル（trithianylyl）、トリアジナニル（triazinanylyl）、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、および1, 1-ジオキソ-チオモルホリニル。本明細書中に特記する場合、ヘテロシクリル基を、以下からなる群から選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換することができる：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-$

10

20

30

40

50

R^{20} 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (式中、 p は1~2である)、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (式中、 p は1~2である)、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (式中、 t は0~2である)、および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (式中、 p は1~2である)、ここで、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{21} は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分子鎖のアルキレン鎖であり；各 R^{22} は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル置換基上の任意選択的な置換基はアルキル、ハロまたはハロアルキルから選択される。

10

【0034】

「N-ヘテロシクリル」は、少なくとも1つの窒素を含む上記定義のヘテロシクリルラジカルをいう。分子残部へのN-ヘテロシクリルの結合点は、N-ヘテロシクリル中の窒素原子または炭素原子を介し得る。本明細書中に特記する場合、N-ヘテロシクリルラジカルを、任意選択的に置換されたヘテロシクリルラジカルについて上記に記載のように任意選択的に置換することができる。

20

【0035】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式 $-R_bR_h$ (式中、 R_b は上記定義のアルキレン鎖であり、 R_h は上記定義のヘテロシクリルラジカルであり、ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルの窒素原子をアルキルラジカルに結合することができる)のラジカルをいう。本明細書中に特記する場合、ヘテロシクリルアルキルラジカルのアルキレン鎖を、任意選択的に置換されたアルキレン鎖で上記で定義のように任意選択的に置換することができる。本明細書中に特記する場合、ヘテロシクリルアルキルラジカルのヘテロシクリル部分を、任意選択的に置換されたヘテロシクリル基について上記で定義のように任意選択的に置換することができる。

30

【0036】

「ヘテロアリール」は、水素原子、1~13個の炭素原子、1~6個の窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子、および少なくとも1つの芳香環を含む5~14員環系ラジカルをいう。本発明の目的のために、ヘテロアリールラジカルは、単環系、二環系、三環系、または四環系であり得、これらの環系には縮合または架橋した環系が含まれ得；ヘテロアリールラジカル中の窒素、炭素、または硫黄原子を任意選択的に酸化することができる；窒素原子を任意選択的に四級化することができる。例には、以下が含まれるが、これらに限定されない：アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾ[d]イミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズインドリル、ベンズジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾ[d]イソオキサゾリル、ベンズチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル(dioxepinyl)、1,4-ベンズジオキサニル、ベンズナフトフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズジオキサソリル、ベンズジオキシニル、ベンズピラニル、ベンズピラノニル(benzopyranonyl)、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル(benzofuranonyl)、ベンゾチエニル(ベンゾチオフェニル)、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、ベンゾキサゾリノニル(benzoxazolinyll)、ベンゾイミダゾールチオニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル(furanonyl)、イソチアゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[1,5-a]ピラジニル、イミダゾリ

40

50

ル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プテリジノニル (pteridinonyl)、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリジノニル (pyridinonyl)、ピラジニル、ピリミジニル、プリリミジノニル (pryrimidinonyl)、ピリダジニル、ピリド [2, 3-d] ピリミジノニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニル、キナゾリニル、キナゾリノニル (quinazolinonyl)、キノキサリニル (quinoxalinyll)、キノキサリノニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-オニル、チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフェニル (すなわち、チエニル)。本明細書中に特記する場合、ヘテロアリール基を、以下からなる群から選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換することができる：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、チオキソ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (式中、pは1~2である)、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (式中、pは1~2である)、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (式中、tは0~2である)、および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (式中、pは1~2である) ここで、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{21} は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分子鎖のアルキレン鎖であり；各 R^{22} は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0037】

「N-ヘテロアリール」は、少なくとも1つの窒素を含む上記定義のヘテロアリールラジカルをいう。分子残部へのN-ヘテロアリールの結合点は、N-ヘテロアリール中の窒素原子または炭素原子を介し得る。本明細書中に特記する場合、N-ヘテロアリールラジカルを、任意選択的に置換されたヘテロアリールラジカルについて上記に記載のように任意選択的に置換することができる。

【0038】

「ヘテロアリールアルキル」は、式 $-R_bR_i$ (式中、 R_b は上記定義のアルキレン鎖であり、 R_i は上記定義のヘテロアリールラジカルである) のラジカルをいう。本明細書中に特記する場合、ヘテロアリールアルキルラジカル中のヘテロアリール部分を、任意選択的に置換されたヘテロアリール基について上記で定義のように任意選択的に置換することができる。本明細書中に特記する場合、ヘテロアリールアルキルラジカル中のアルキレン鎖部分を、任意選択的に置換されたアルキレン鎖について上記で定義のように任意選択的に置換することができる。

【0039】

「ヘテロアリールアルケニル」は、式 $-R_dR_i$ (式中、 R_d は上記定義のアルケニレン鎖であり、 R_i は上記定義のヘテロアリールラジカルである) のラジカルをいう。本明細書中に特記する場合、ヘテロアリールアルキルラジカル中のヘテロアリール部分を、上記の任意選択的に置換されたヘテロアリール基について定義のように任意選択的に置換する

ことができる。本明細書中に特記する場合、ヘテロアリールアルキルラジカルアルケニレン鎖部分を、上記の任意選択的に置換されたアルケニレン鎖について定義のように任意選択的に置換することができる。

【0040】

「縮合」は、本発明の化合物内の既存の環構造に融合される本明細書中に記載の任意の環構造をいう。融合環がヘテロシクリル環またはヘテロアリール環である場合、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環の一部になる既存の環構造上の任意の炭素原子を窒素原子に置換することができる。

【0041】

「プロドラッグ」は、生理的条件下または本発明の生物学的に活性な化合物への加溶媒分解によって変換することができる化合物を示すことを意味する。したがって、用語「プロドラッグ」は、薬学的に許容され得る本発明の化合物の代謝前駆体をいう。プロドラッグは、必要とする被験体に投与した時に不活性であり得るが、*in vivo*で本発明の活性化合物に変換される。プロドラッグは、典型的には、例えば、血中での加水分解によって *in vivo*で迅速に変換されて、本発明の親化合物が得られる。プロドラッグ化合物は、しばしば、哺乳動物において溶解性、組織適合性、または遅延放出という利点を付与する (Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam) を参照のこと)。プロドラッグについての考察は、Higuchi, T. ら, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," A. C. S. Symposium Series, Vol. 14, および Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 (その両方が本明細書中で参考として援用される) に提供されている。

【0042】

用語「プロドラッグ」はまた、かかるプロドラッグを哺乳動物被験体に投与した場合に *in vivo*で本発明の活性化合物を放出する任意の共有結合したキャリアを含むことを意味する。本発明の化合物のプロドラッグを、日常的な操作または *in vivo*のいずれかにおいて修飾が切断されて本発明の親化合物が得られるような方法で、本発明の化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製することができる。プロドラッグには、ヒドロキシ基、アミノ基、またはメルカプト基が任意の基に結合しており、本発明の化合物のプロドラッグを哺乳動物被験体に投与した場合に切断されて遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基、または遊離メルカプト基をそれぞれ形成する本発明の化合物が含まれる。プロドラッグの例には、アルコールの酢酸誘導体、ギ酸誘導体、および安息香酸誘導体または本発明の化合物中のアミン官能基のアミド誘導体などが含まれるが、これに限定されない。さらに、カルボン酸 ($-C(O)OH$) の場合、エステル (メチルエステルおよびエチルエステルなど) を使用することができる。

【0043】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物からの有用な純度への単離および有効な治療薬への処方耐えるのに十分に頑強である化合物を示すことを意味する。

【0044】

「哺乳動物」には、ヒトならびに実験動物および家で飼うペットなどの家畜 (例えば、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ) および野生動物などの非家畜の両方などが含まれる。

【0045】

「任意選択的な」または「任意選択的に」は、その後に記載の環境事象が起こっても起こらなくてもよく、記述には前記事象または環境が起こる例および起こらない例が含まれることを意味する。例えば、「任意選択的に置換されたアリール」は、アリールラジカルが置換されていてもされていなくてもよく、記述には置換アリールラジカルおよび置換さ

れていない（「非置換の」）アリアルラジカルの方が含まれることを意味する。官能基を「任意選択的に置換された」と記載する場合、その結果、例えば、官能基上の置換基も「任意選択的に置換される」。本発明の目的のために、かかる反復は5回に制限され、好ましくは、かかる反復は2回に制限される。

【0046】

「薬学的に許容され得るキャリア、希釈剤、または賦形剤」には、米国食品医薬品局によってヒトまたは家畜への使用が承認済みの任意のアジュバント、キャリア、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、色素／着色剤、フレーバー強化剤、界面活性剤、湿潤薬、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、溶剤、または乳化剤が含まれるが、これに限定されない。

10

【0047】

「薬学的に許容され得る塩」には、酸付加塩および塩基付加塩の両方が含まれる。

【0048】

「薬学的に許容され得る酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的な有効性および性質を保持し、生物学的またはその他で望ましくないことがなく、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などであるが、これらに限定されない）および有機酸（酢酸、2, 2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ショウノウ酸、カンフル-10-スルホン酸、カプリン酸、カブロン酸、カプリル酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキシグルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムシン酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、およびウンデシレン酸などであるが、これらに限定されない）を使用して形成される塩をいう。

20

30

【0049】

「薬学的に許容され得る塩基付加塩」は、遊離酸の生物学的な有効性および性質を保持し、生物学的またはその他で望ましくないことがない塩をいう。これらの塩を、無機塩基または有機塩基の遊離酸への付加によって調製する。無機塩基から誘導される塩には、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、およびアルミニウムの塩などが含まれるが、これに限定されない。好ましい無機塩は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムの塩である。有機塩基から誘導される塩には、第一級、第二級、および第三級アミンの塩、置換アミン（天然に存在する置換アミンが含まれる）、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂（アンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、およびポリアミンの樹脂など）が含まれるが、これに限定されない。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである。

40

【0050】

50

しばしば結晶化によって本発明の化合物の溶媒和物が生成される。本明細書中で使用する場合、用語「溶媒和物」は、1つ以上の溶媒分子を有する1つ以上の本発明の化合物の分子を含む凝集体をいう。溶媒は、水であり得、この場合、溶媒和物は水和物であり得る。あるいは、溶媒は有機溶媒であり得る。したがって、本発明の化合物は、水和物（一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、および四水和物などが含まれる）および対応する溶媒和形態として存在し得る。本発明の化合物は真の溶媒和物であり得る一方で、他の場合、本発明の化合物は、単に外来性の水を保持することができるか、水といくつかの外来性の溶媒との混合物であり得る。さらに、本発明の化合物のいくつかの結晶形態は、多形として存在することができ、この多形は、本発明に含まれる。

【0051】

「薬学的組成物」は、本発明の化合物および生物学的に活性な化合物の哺乳動物（例えば、ヒト）への送達用として当該分野で一般に受け入れられている媒質の処方物をいう。かかる媒質には、薬学的組成物のための全ての薬学的に許容され得るキャリア、希釈剤、または賦形剤が含まれる。

【0052】

「治療有効量」は、哺乳動物、好ましくはヒトに投与した場合に以下に定義のように哺乳動物、好ましくはヒトにおいてSHIP1の調整によって緩和される疾患または容態の治療に十分な本発明の化合物の量をいう。「治療有効量」を構成する本発明の化合物の量は、化合物、容態およびその重症度、投与様式、ならびに処置すべき哺乳動物の年齢に応じて変化するであろうが、当業者は当業者の知識および本開示を考慮して日常的に決定することができる。

【0053】

「処置すること」または「処置」は、本明細書中で使用する場合、目的の疾患または容態を有する哺乳動物、好ましくはヒトの目的の疾患または容態の処置を対象とし、以下が含まれる：

- (a) 特に哺乳動物が容態を罹患しやすいが、依然として罹患と診断されていない場合に、哺乳動物の疾患または容態を防止すること；
- (b) 疾患または容態の抑制（すなわち、その発症の停止）；
- (c) 疾患または容態の軽減（または回復）（すなわち、疾患または容態の後退）；または
- (d) 疾患または容態に起因する症状の軽減（または回復）（すなわち、根底にある疾患または容態に対処せずに炎症を軽減すること）。

【0054】

本明細書中で使用する場合、用語「疾患」および「容態」を、交換可能に使用することができるか、これらは、特定の疾病または容態が既知の原因因子を持たないかもしれず（したがって、病因は依然として解明されていない）、したがって、依然として疾患として認識されていないが、望ましくない容態または症状としてのみ認識され、程度の差はあるが特定の一連の症状が臨床医によって同定されているという点で異なり得る。

【0055】

本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩あるいはその溶媒和物は、1つ以上の不斉中心を含むことができ、したがって、絶対立体化学の観点から、（R）型もしくは（S）型、またはアミノ酸については（D）または（L）型として定義することができる鏡像異性体、ジアステレオマー、および他の立体異性体型が生じ得る。本発明の化合物はまた、アトロプ異性体を得ることができる軸性キラリティーを有し得る。本発明は、全てのかかる可能な異性体、ならびにそのラセミ体および光学的に純粋な形態が含まれることを意味する。光学的に活性な（+）異性体および（-）異性体、（R）異性体および（S）異性体、または（D）異性体および（L）異性体を、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製するか、従来の技術（例えば、クロマトグラフィおよび分別晶出）を使用して分割することができる。従来の個別の鏡像異性体の調製／単離技術には、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成または例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィ（H

10

20

30

40

50

P L C) を使用したラセミ体 (または塩もしくは誘導体のラセミ体) の分割が含まれる。本明細書中に記載の化合物がオレフィン二重結合または他の幾何学的不斉中心を含む場合、特に指定されない限り、化合物が E 型および Z 型幾何異性体の両方を含むことを意図する。同様に、全ての互変異性型も本発明に含まれることを意図する。

【0056】

「立体異性体」は、同一の結合によって結合した同一の原子から構築されているが、交換不可能な異なる三次元構造を有する化合物をいう。本発明は、種々の立体異性体およびその混合物を意図し、分子が相互に重ねあわせることができない鏡像である 2 つの立体異性体をいう鏡像異性体が含まれる。鏡像異性体および立体異性体の構造および性質の詳細な説明については、例えば、Smith, M. B. and J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th edition (Wiley, 2007) を参照のこと。

10

【0057】

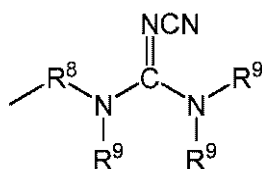
「互変異性体」は、分子のある原子から同一分子の別の原子へのプロトン移動をいう。本発明には、任意の前記化合物の互変異性体が含まれる。

【0058】

本明細書中では空間を保存するために置換基中に丸括弧および角括弧を使用する。したがって、置換基中の丸括弧の使用は、丸括弧が先行する原子に丸括弧内に囲まれた基が直接結合することを示す。例えば、以下の置換基：

20

【化 9】



は、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ として本明細書で表される。

【0059】

本明細書中で使用した化学命名プロトコールおよび構造線図は、ChemBioDraw Ultra バージョン 12.0 ソフトウェアプログラムを使用した I. U. P. A. C. 命名法の修正形態であり、本発明の化合物を、本明細書中で中心コア構造の誘導体として命名している。本明細書中で使用した複雑な化学名について、置換基を、置換基が結合する基の前に命名する。例えば、シクロプロピルエチルは、シクロプロピル置換基を有するエチル骨格を含む。化学構造線図では、いくつかの炭素原子を除いて、原子価を完全にするのに十分な水素原子に結合されると考えられる全ての結合が同定される。

30

【0060】

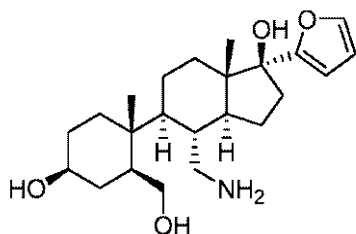
一定の炭素は、本発明の化合物の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および (VI) 中の数字によって同定される。本明細書中の目的のために、例えば、式 (I) 中の数字 14 の炭素は本明細書中で C 14 と示され、数字 15 の炭素は本明細書中で C 15 と示される。これらの数字は、本明細書中に示した化合物名内のロカントと同一でも同一でなくてもよい。

40

【0061】

したがって、例えば、式 (IV) (式中、 R^1 は $-OH$ であり、 R^2 は $-CH_2-OH$ であり、 R^5 はメチルであり、 R^6 は水素であり、 R^{13} は $-CH_2-NH_2$ であり、 R^{14} はフラニルであり、 R^{15} は $-OH$ であり、 R^{16} は水素である) の化合物、すなわち、以下の構造：

【化 10】



の化合物を、本明細書中で、(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 4 - (アミノメチル) - 1 - (フラン-2-イル) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 7a - メチルオクタヒドロ - 1H - インデン - 1 - オールと命名する。

10

発明の実施形態

【0062】

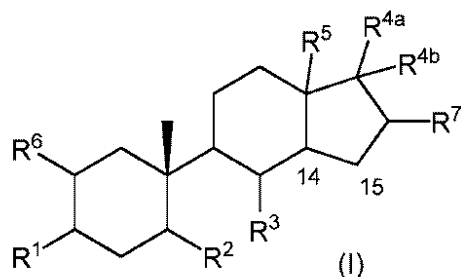
上の発明の概要に記載の本発明の種々の態様のうちで、一定の態様が好ましい。

【0063】

本発明の1つの実施形態は、式(I)：

【化 11】

20



(式中、 R^1 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、または $-N(R^9)C(O)OR^9$ であり； R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり； R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、または $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり； R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し； R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C14 の炭素に直接結合し； R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり； R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C15 に直接結合し、但し、 R^7 が C15 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキ

30

40

50

ニレン鎖であり；各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；各 R^{9a} は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル；任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキルであり；各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり； R^{11} は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり； R^{12} は任意選択的に置換されたヘテロシクリルである）の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物である。

10

【0064】

式(I)の化合物の実施形態のうち、1つの実施形態は、式(I)（式中、 R^1 は $-R^8-OR^9$ であり； R^2 は $-R^8-OR^9$ であり； R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、または $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり； R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し； R^5 はアルキルであるか、または R^5 はC14の炭素に直接結合し； R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり； R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、またはC15に直接結合し、但し、 R^7 がC15に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；各 R^{9a} は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル；任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキルであり； R^{11} は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり； R^{12} は任意選択的に置換されたヘテロシクリルである）の化合物である。

20

30

【0065】

式(I)の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、式(I)（式中、 R^1 は $-R^8-OR^9$ であり； R^2 は $-R^8-OR^9$ であり； R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、または $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり； R^{4a} および R^{4b} はそれぞれアルキルであり； R^5 はC14の炭素に直接結合し； R^6 は水素であり； R^7 は水素であり；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は水素またはアルキルであり；各 R^{9a} は、水素、アルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり； R^{11} は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり； R^{12} は任意選択的に置換されたヘテロシクリルである）の化合物である。

40

【0066】

式(I)の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、式(I)（式中、 R^1 は $-OH$ であり； R^2 は $-CH_2-OH$ であり； R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、または $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり； R^{4a} および R^{4b} はそれぞれメチルであり； R^5 はC14の炭素に直接結合し； R^6 は水素であり； R^7 は水素であり；各 R^8 は、独立して、直接結合または $-CH$

50

₂であり；各R⁹は水素またはアルキルであり；各R^{9a}は、水素、アルキル、または任意選択的に置換された単環式N-ヘテロアリールであり；R¹¹は任意選択的に置換されたピリジニルであり；R¹²は任意選択的に置換されたピペリジニルである）の化合物である。

【0067】

式（I）の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、以下：

N-（（（4R，5S）-5-（（1R，2S，4S）-4-ヒドロキシ-2-（ヒドロキシメチル）-1-メチルシクロヘキシル）-1，1-ジメチル-2，3，4，5，6，7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル）メチル）ニコチンアミド；

（1S，3S，4R）-4-（（4R，5S）-1，1-ジメチル-4-（（1-メチルピペリジン-4-イルアミノ）メチル）-2，3，4，5，6，7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-5-イル）-3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルシクロヘキサノール；

（E）-2-シアノ-1-（（（4R，5S）-5-（（1R，2S，4S）-4-ヒドロキシ-2-（ヒドロキシメチル）-1-メチルシクロヘキシル）-1，1-ジメチル-2，3，4，5，6，7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル）メチル）-3-メチルグアニジン；

1-（（（4R，5S）-5-（（1R，2S，4S）-4-ヒドロキシ-2-（ヒドロキシメチル）-1-メチルシクロヘキシル）-1，1-ジメチル-2，3，4，5，6，7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル）メチル）-3-（ピリジン-3-イル）

尿素；

1-エチル-3-（（（4R，5S）-5-（（1R，2S，4S）-4-ヒドロキシ-2-（ヒドロキシメチル）-1-メチルシクロヘキシル）-1，1-ジメチル-2，3，4，5，6，7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル）メチル）尿素；および

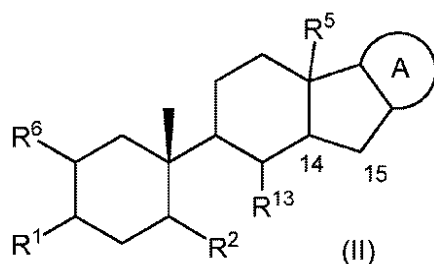
1-（（（4R，5S）-5-（（1R，2S，4S）-4-ヒドロキシ-2-（ヒドロキシメチル）-1-メチルシクロヘキシル）-1，1-ジメチル-2，3，4，5，6，7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル）メチル）-3-メチルチオ尿素

から選択される式（I）の化合物である。

【0068】

本発明の別の実施形態は、式（II）：

【化12】



（式中、

【化13】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；R¹は、-R⁸-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-O-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、または-N(R⁹)C(O)OR⁹であり；R²は、-R⁸-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-O-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂

2 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり； R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し； R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり； R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である) の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物である。

10

20

【0069】

式 (I I) の化合物の実施形態のうち、1 つの実施形態は、式 (I I) (式中、
 【化 1 4】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり； R^1 は $-R^8-OR^9$ であり； R^2 は $-R^8-OR^9$ であり； R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し； R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり； R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルである) の化合物である。

30

【0070】

式 (I I) の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、式 (I I) (式中、
 【化 1 5】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり； R^1 は $-R^8-OR^9$ であり； R^2 は $-R^8-OR^9$ であり； R^5 はアルキルであり； R^6 は水素であり； R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は水素またはアルキルである) の化合物である。

40

【0071】

式 (I I) の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、式 (I I) (式中、

【化 1 6】



は、任意選択的に置換された単環式N-ヘテロアリアルであり； R^1 は $-R^8-OR^9$ であり； R^2 は $-R^8-OR^9$ であり； R^5 はアルキルであり； R^6 は水素であり； R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は水素またはアルキルである）の化合物である。

10

【0072】

式（I I）の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、式（I I）（式中、

【化 1 7】



は、任意選択的に置換されたピリジニルまたは任意選択的に置換されたピラゾリルであり； R^1 は $-R^8-OR^9$ であり； R^2 は $-R^8-OR^9$ であり； R^5 はアルキルであり； R^6 は水素であり； R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は水素またはアルキルである）の化合物である。

20

【0073】

式（I I）の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、以下：

（1 S, 3 S, 4 R）-4-（（4 a S, 5 R, 6 S, 8 a S）-5-（アミノメチル）-8 a-メチル-2, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-オクタヒドロインドノ〔1, 2-c〕ピラゾール-6-イル）-3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルシクロヘキサノールジヒドロクロリド；

（1 S, 3 S, 4 R）-4-（（5 a S, 6 R, 7 S, 9 a S）-6-（アミノメチル）-9 a-メチル-5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-5 H-インドノ〔1, 2-b〕ピリジン-7-イル）-3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルシクロヘキサノール；および

30

（1 S, 3 S, 4 R）-3-（ヒドロキシメチル）-4-（（4 a S, 5 R, 6 S, 8 a S）-5-（ヒドロキシメチル）-8 a-メチル-1, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-オクタヒドロインドノ〔1, 2-c〕ピラゾール-6-イル）-4-メチルシクロヘキサノール

から選択される式（I I）の化合物である。

【0074】

式（I I）の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、式（I I）（式中、

【化 1 8】



40

は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルであり； R^1 は $-R^8-OR^9$ であり； R^2 は $-R^8-OR^9$ であり； R^5 はアルキルであり； R^6 は水素であり； R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は水素またはアルキルである）の化合物である。

【0075】

式（I I）の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、式（I I）（式中、

【化 19】



は、任意選択的に置換された縮合テトラヒドロフルリであり； R^1 は $-R^8-OR^9$ であり； R^2 は $-R^8-OR^9$ であり； R^5 はアルキルであり； R^6 は水素であり； R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は水素またはアルキルである）の化合物である。

【0076】

式 (I I) の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、以下：

(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((2 R, 3 S, 3 a R, 3 b S, 5' R, 6 S, 7 R, 7 a S, 8 a S) - 7 - (アミノメチル) - 3, 3 b, 5' - トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1-b] フラン-2, 2' - ピラン] - 6 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール；および

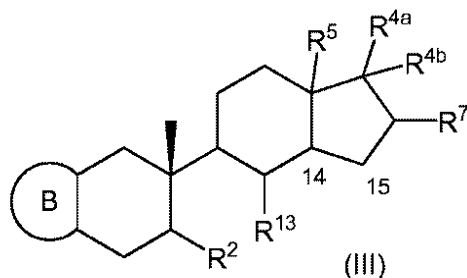
(1 S, 3 S, 4 R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((2 R, 3 S, 3 a R, 3 b S, 5' R, 6 S, 7 R, 7 a S, 8 a S) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3, 3 b, 5' - トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1-b] フラン-2, 2' - ピラン] - 6 - イル) - 4 - メチルシクロヘキサノール

から選択される式 (I I) の化合物である。

【0077】

本発明の別の実施形態は、式 (I I I)：

【化 20】



(式中、

【化 21】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されたヘテロアリールであり； R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり； R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し； R^5 はアルキルであるか、ま

たは R^5 はC14の炭素に直接結合し； R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、またはC15に直接結合し、但し、 R^7 がC15に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず； R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ （式中、 t は1または2である）、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である）の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物である。

10

【0078】

式（III）の化合物の実施形態のうち、1つの実施形態は、式（III）（式中、
【化22】

20

B

は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり； R^2 は $-R^8-OR^9$ であり； R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し； R^5 はアルキルであるか、または R^5 はC14の炭素に直接結合し； R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、またはC15に直接結合し、但し、 R^7 がC15に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず； R^{13} は $-R^8-OR^9$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルである）の化合物である。

30

【0079】

式（III）の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、式（III）（式中、
【化23】

B

は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり； R^2 は $-R^8-OR^9$ であり； R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し； R^5 はアルキルであるか、または R^5 はC14の炭素に直接結合し； R^7 は水素であり； R^{13} は $-R^8-OR^9$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルである）の化合物である。

40

【0080】

50

式 (I I I) の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、式 (I I I) (式中、
【化 2 4】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり； R^2 は $-R^8-OR^9$ であり； R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し； R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し； R^7 は水素であり； R^{13} は $-R^8-OR^9$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は水素またはアルキルである) の化合物である。

10

【0081】

式 (I I I) の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、式 (I I I) (式中、
【化 2 5】



は、任意選択的に置換された縮合したオキサキソリル、ピラゾリル、またはチアゾリルであり； R^2 は $-R^8-OR^9$ であり； R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し； R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し； R^7 は水素であり； R^{13} は $-R^8-OR^9$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は水素またはアルキルである) の化合物である。

20

【0082】

式 (I I I) の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、以下：

((3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((5 R, 6 S) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 7 a - メチル - 1 - メチレンオクタヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) メタノール；

((3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((5 R, 6 S) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [c] イソオキサゾール - 5 - イル) - 7 a - メチル - 1 - メチレンオクタヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) メタノール；

30

((5 R, 6 S) - 5 - ((4 R, 5 S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 1 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [d] イソオキサゾール - 6 - イル) メタノール；および

((3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((5 S, 6 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2, 6 - ジメチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 7 a - メチル - 1 - メチレンオクタヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) メタノール

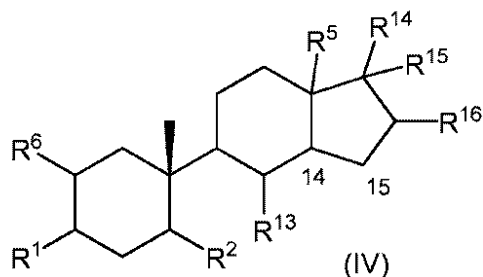
40

から選択される式 (I I I) の化合物である。

【0083】

本発明の別の実施形態は、式 (I V)：

【化 2 6】



(式中、

R^1 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、
 または $-N(R^9)C(O)OR^9$ であり； R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換
 されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択
 的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり； R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 14 の炭素に直接結合し； R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり； R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選
 択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選
 択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリ
 ールアルケニルであり； R^{14} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換
 されたアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり； R^{15} は、アル
 キル、 $-R^8-OR^9$ であるか、または R^{16} が結合した炭素に直接結合し、但し、 R^{14} がアルキル、アルケニル、またはアルキニルである場合、 R^{15} はアルキルではなく；
 R^{16} は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C 15 に直接
 結合し、但し、 R^{16} が C 15 に直接結合する場合、 R^{15} は R^{16} が結合した炭素に直
 接結合せず；各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖ま
 たは分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；各 R^9

【0084】

式 (IV) の化合物の実施形態のうち、1 つの実施形態は、式 (IV) (式中、 R^1 は
 $-R^8-OR^9$ であり； R^2 は $-R^8-OR^9$ であり； R^5 はアルキルであるか、または
 R^5 は C 14 の炭素に直接結合し； R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり； R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり； R^{14} は

、アルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換されたアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり； R^{15} は、アルキル、 $-R^8-OR^9$ であるか、または R^{16} が結合した炭素に直接結合し、但し、 R^{14} がアルキル、アルケニル、またはアルキニルである場合、 R^{15} はアルキルではなく； R^{16} は、水素、または $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルである）の化合物である。

【0085】

式（IV）の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、式（IV）（式中、 R^1 は $-R^8-OR^9$ であり； R^2 は $-R^8-OR^9$ であり； R^5 はアルキルであり； R^6 は水素であり； R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり； R^{14} はアルキルまたはアルキニルであり； R^{15} は $-R^8-OR^9$ であり； R^{16} は水素であり；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は水素またはアルキルである）の化合物である。

10

【0086】

式（IV）の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、以下：

（1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS）-4-（アミノメチル）-5-（（1R, 2S, 4S）-4-ヒドロキシ-2-（ヒドロキシメチル）-1-メチルシクロヘキシル）-1, 7a-ジメチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール；

（1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS）-5-（（1R, 2S, 4S）-4-ヒドロキシ-2-（ヒドロキシメチル）-1-メチルシクロヘキシル）-4-（ヒドロキシメチル）-1, 7a-ジメチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール；および

20

（1R, 3aS, 4R, 5S, 7aS）-1-エチニル-5-（（1R, 2S, 4S）-4-ヒドロキシ-2-（ヒドロキシメチル）-1-メチルシクロヘキシル）-4-（ヒドロキシメチル）-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オールから選択される式（IV）の化合物である。

【0087】

式（IV）の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、式（IV）（式中、 R^1 は $-R^8-OR^9$ であり； R^2 は $-R^8-OR^9$ であり； R^5 はアルキルであるか、または R^5 はC14の炭素に直接結合し； R^6 は水素であり； R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり； R^{14} は任意選択的に置換されたアリールであり； R^{15} はアルキル、 $-R^8-OR^9$ であるか、または R^{16} が結合した炭素に直接結合し； R^{16} は水素または $-R^8-OR^9$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は水素またはアルキルである）の化合物である。

30

【0088】

式（IV）の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、以下：

（1S, 3S, 4R）-4-（（3aS, 6S, 7R, 7aS）-7-（アミノメチル）-3a-メチル-3-フェニル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル）-3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルシクロヘキサノ；

（1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS）-4-（アミノメチル）-5-（（1R, 2S, 4S）-4-ヒドロキシ-2-（ヒドロキシメチル）-1-メチルシクロヘキシル）-7a-メチル-1-フェニルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール；

40

（1S, 2R, 4R, 5S）-4-（アミノメチル）-5-（（1R, 2S, 4S）-4-ヒドロキシ-2-（ヒドロキシメチル）-1-メチルシクロヘキシル）-1-メチル-1-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-2-オール；

（1S, 3S, 4R）-3-（ヒドロキシメチル）-4-（（3aS, 6S, 7R, 7aS）-7-（ヒドロキシメチル）-3a-メチル-3-フェニル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル）-4-メチルシクロヘキサノール；

（1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS）-5-（（1R, 2S, 4S）-4-ヒドロキシ-2-（ヒドロキシメチル）-1-メチルシクロヘキシル）-4-（ヒドロキシメチル）

50

ー7a-メチル-1-フェニルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール；および
 (1S, 2R, 4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-4-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-2-オール

から選択される式(IV)の化合物である。

【0089】

式(IV)の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、式(IV)(式中、 R^1 は $-R^8-OR^9$ であり； R^2 は $-R^8-OR^9$ であり； R^5 はアルキルであるか、または R^5 はC14の炭素に直接結合し； R^6 は水素であり； R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり； R^{14} は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり； R^{15} はアルキル、 $-R^8-OR^9$ であるか、または R^{16} が結合した炭素に直接結合し； R^{16} は、水素、または $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は水素またはアルキルである)の化合物である。

【0090】

式(IV)の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、以下：

(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-1-(フラン-2-イル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール；

(1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 6S, 7R, 7aS)-7-(アミノメチル)-3-(フラン-2-イル)-3a-メチル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノール；

(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-(チオフェン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール；

(1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 6S, 7R, 7aS)-7-(アミノメチル)-3a-メチル-3-(チオフェン-2-イル)-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノール；

(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-(ピリジン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール；

(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-(チアゾール-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール；

(1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 6S, 7R, 7aS)-3-(フラン-2-イル)-7-(ヒドロキシメチル)-3a-メチル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノール；

(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-1-(フラン-2-イル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-4-(ヒドロキシメチル)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール；

(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-4-(ヒドロキシメチル)-7a-メチル-1-(チオフェン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-1-オ

10

20

30

40

50

ール；

(1 S, 3 S, 4 R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル - 3 - (チオフェン - 2 - イル) - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 4 - メチルシクロヘキサノール；

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール；および

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - (チアゾール - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール

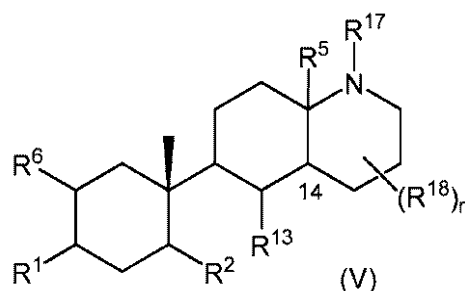
10

から選択される式 (I V) の化合物である。

【0091】

本発明の別の実施形態は、式 (V)：

【化27】



20

(式中、

r は、0、1、2、または3であり； R^1 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、または $-N(R^9)C(O)OR^9$ であり； R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (式中、 t は1または2である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり； R^5 はアルキルであるか、または R^5 はC14の炭素に直接結合し； R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり； R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (式中、 t は1または2である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロアリールアルケニルであり； R^{17} は、水素、アルキル、ハロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、または $-C(O)OR^9$ であり； R^{18} は、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任

30

40

50

意選択的に置換されたアラルキル、オキソ、または $-\text{OR}^9$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である）の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物である。

【0092】

式(V)の化合物の実施形態のうち、1つの実施形態は、式(V)（式中、 r は、0、1、2、または3であり； R^1 は $-\text{R}^8-\text{OR}^9$ であり； R^2 は $-\text{R}^8-\text{OR}^9$ であり； R^5 はアルキルであるか、または R^5 はC14の炭素に直接結合し； R^6 は、水素、 $-\text{R}^8-\text{OR}^9$ 、または $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^9)_2$ であり； R^{13} は $-\text{R}^8-\text{OR}^9$ または $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^9)_2$ であり； R^{17} は、水素、アルキル、ハロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、または $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ であり； R^{18} は、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、オキソ、または $-\text{OR}^9$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；各 R^9 は、水素、アルキル、アリール、およびアラルキルである）の化合物である。

【0093】

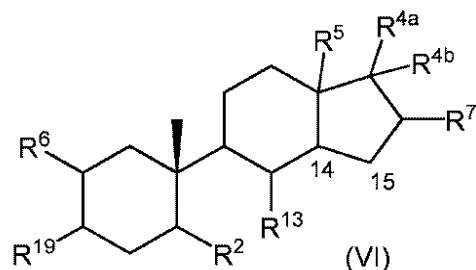
式(V)の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、式(V)（式中、 r は1であり； R^1 は $-\text{R}^8-\text{OR}^9$ であり； R^2 は $-\text{R}^8-\text{OR}^9$ であり； R^5 はアルキルであるか、または R^5 はC14の炭素に直接結合し； R^6 は水素であり； R^{13} は $-\text{R}^8-\text{OR}^9$ または $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^9)_2$ であり； R^{17} は水素またはアルキルであり； R^{18} は、水素、オキソ、または $-\text{OR}^9$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は水素またはアルキルである）の化合物である。

【0094】

式(V)の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、(4aS, 5R, 6S, 8aS) - 5 - (アミノメチル) - 6 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 8a - メチルオクタヒドロキノリン - 2(1H) - オンである式(V)の化合物である。

本発明の別の実施形態は、式(VI)：

【化28】



(式中、

R^2 は、 $-\text{R}^8-\text{OR}^9$ 、 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{R}^8-\text{O}-\text{R}^{10}-\text{OR}^9$ 、 $-\text{R}^8-\text{O}-\text{R}^{10}-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^9)-\text{R}^{10}-\text{OR}^9$ 、 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^9)-\text{R}^{10}-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{R}^8-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^9)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ （式中、 t は1または2である）、 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(=\text{NR}^9)\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換され

たヘテロアリーールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリーールアルケニルであり； R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し； R^5 はアルキルであるか、または R^5 はC14の炭素に直接結合し； R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり； R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、またはC15に直接結合し、但し、 R^7 がC15に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず； R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ （式中、 t は1または2である）、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリーールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリーールアルケニルであり； R^{19} は $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリーール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である）の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物である。

【0095】

式(VI)の化合物の実施形態のうち、1つの実施形態は、式(VI)（式中、 R^2 は $-R^8-OR^9$ であり； R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し； R^5 はアルキルであるか、または R^5 はC14の炭素に直接結合し； R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり； R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、またはC15に直接結合し、但し、 R^7 がC15に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず； R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ （式中、 t は1または2である）、または $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ であり； R^{19} は $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリーール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である）の化合物である。

【0096】

式(VI)の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、式(VI)（式中、 R^2 は $-R^8-OR^9$ であり； R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し； R^5 はアルキルであるか、または R^5 はC14の炭素に直接結合し； R^6 は水素であり； R^7 は水素であるかまたはC15に直接結合し、但し、 R^7 がC15に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず； R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-$

$R^8 - N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8 - N(R^9)S(O)_t R^9$ (式中、 t は1または2である)、または $-R^8 - N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ であり； R^{19} は $-R^8 - N(R^9)C(O)R^9$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は水素またはアルキルである)の化合物である。

【0097】

式(VI)の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、式(VI) (式中、 R^2 は $-R^8 - OR^9$ であり； R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し； R^5 はアルキルであり； R^6 は水素であり； R^7 は水素であり； R^{13} は $-R^8 - OR^9$ であり； R^{19} は $-R^8 - N(R^9)C(O)R^9$ であり；各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；各 R^9 は水素またはアルキルである)の化合物である。

10

【0098】

式(VI)の化合物の実施形態のうち、別の実施形態は、 $N - ((1S, 3S, 4R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((3aS, 4R, 5S, 7aS) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7a - メチル - 1 - メチレンオクタヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) - 4 - メチルシクロヘキシル) アセトアミド$ である式(VI)の化合物である。

【0099】

上記の本発明の化合物の任意の実施形態および上記の本発明の化合物中の特定のR基の代わりに用いる本明細書中に記載の任意の特異的置換基を本発明の化合物の他の実施形態および／または置換基と独立して組み合わせて上で特定していない本発明の実施形態を形成できると理解される。さらに、置換基のリストが特定の実施形態および／または特許請求の範囲中の任意の特定のR基のために列挙される事象において、個別の置換基を特定の実施形態および／または特許請求の範囲から削除することができること、および、残りの置換基のリストが本発明の範囲内に含まれると見なされることが理解される。

20

【0100】

本発明の別の実施形態は、疾患、障害、または容態の処置を必要とする哺乳動物の疾患、障害、または容態を処置する方法であって、疾患、障害、または容態が、自己免疫性の疾患、障害、もしくは容態、炎症性の疾患、障害、もしくは容態、または新生物性もしくは細胞増殖性の疾患、障害、もしくは容態である方法である。

30

【0101】

疾患、障害、または容態の処置を必要とする哺乳動物の疾患、障害、または容態を処置する方法の別の実施形態は、疾患、障害、または容態が、特発性肺線維症、炎症性腸疾患、関節リウマチ、スティル病、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬、および全身性硬化症から選択される自己免疫性の疾患、障害、または容態である実施形態である。

【0102】

疾患、障害、または容態の処置を必要とする哺乳動物の疾患、障害、または容態を処置する方法の別の実施形態は、疾患、障害、または容態が、クローン病および潰瘍性大腸炎から選択される炎症性腸疾患である実施形態である。

40

【0103】

疾患、障害、または容態の処置を必要とする哺乳動物の疾患、障害、または容態を処置する方法の別の実施形態は、疾患、障害、または容態が、急性呼吸急迫症候群、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー病、喘息、眼炎症性疾患、アトピー性皮膚炎、膀胱痛症候群／間質性膀胱炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD) (気腫、気管支炎、および $\alpha 1$ 抗トリプシン欠損症関連COPDが含まれる)；皮膚接触過敏症(dermal contact hypersensitivity)、湿疹、好酸球性(eosinophilic)胃腸障害、線維筋痛、痛風、肝線維症、過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome)、虚血性再灌流疾患、腎臓線維症、膵炎(pancreatitis)、パーキンソン病(Parkinson's Disease)、術後炎症、血清反応陰性脊椎

50

関節症、および脈管炎から選択される炎症性の疾患、障害、または容態である実施形態である。

【0104】

疾患、障害、または容態の処置を必要とする哺乳動物の疾患、障害、または容態を処置する方法の別の実施形態は、疾患、障害、または容態が、アレルギー性結膜炎、眼乾燥症、およびブドウ膜炎から選択される眼炎症性疾患である実施形態である。

【0105】

疾患、障害、または容態の処置を必要とする哺乳動物の疾患、障害、または容態を処置する方法の別の実施形態は、疾患、障害、または容態が、強直性脊椎炎（*an kylosing spondylitis*）、乾癬性関節炎、およびライター症候群から選択される血清反応陰性脊椎関節症である実施形態である。

10

【0106】

疾患、障害、または容態の処置を必要とする哺乳動物の疾患、障害、または容態を処置する方法の別の実施形態は、疾患、障害、または容態が、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発性動脈炎、白血球破壊性血管炎（*leucocytoclastic vasculitis*）、チャグーストラウス症候群、クリオグロブリン脈管炎、および巨細胞動脈炎から選択される脈管炎である実施形態である。

【0107】

疾患、障害、または容態の処置を必要とする哺乳動物の疾患、障害、または容態を処置する方法の別の実施形態は、疾患、障害、または容態が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、好塩基性白血病、皮膚T細胞リンパ腫、セザリー症候群、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、好酸球増加症候群、肥満細胞症、および血小板血症から選択される新生物性または細胞増殖性の疾患、障害、または容態である実施形態である。

20

【0108】

本発明の別の実施形態は、SHIP1活性の調整における試験化合物の有効性の決定において *in vitro* または *in vivo* アッセイで標準またはコントロールとして本発明の化合物を使用する方法である。

【0109】

本発明の別の実施形態では、本発明の化合物を、異なる原子質量または質量数を有する原子で置換された1つ以上の原子を前記化合物中に持たせることによって同位体標識する。かかる同位体標識された（すなわち、放射性標識された）本発明の化合物は、本発明の範囲内であると見なされる。本発明の化合物中に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体（それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、および ^{125}I などであるが、これらに限定されない）が含まれる。これらの同位体標識された化合物は、例えば、SHIP1調整のための作用部位もしくは作用様式またはSHIP1調整のために薬学的に重要な作用部位に対する結合親和性を特徴付けることによる化合物の有効性の決定または測定を補助するのに有用であろう。一定の同位体標識された本発明の化合物（例えば、放射性同位体を組み込んだもの）は、薬物および／または基質の組織分布研究で有用である。放射性同位体であるトリチウム（すなわち、 ^3H ）および炭素-14（すなわち、 ^{14}C ）は、その組み込み易さおよび迅速な検出手段という観点からこの目的に特に有用である。

30

40

【0110】

より重い同位体（重水素、すなわち、 ^2H など）との置換により、より高い代謝安定性に起因する一定の治療上の利点（例えば、*in vivo* 半減期の増大または必要投薬量の減少）を得ることができ、それ故、いくつかの環境下で好ましいかもしれない。

【0111】

陽電子放出同位体（ ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、および ^{13}N など）との置換は、基質受容体占有率試験のための陽電子放出断層撮影（*Positron Emission T*

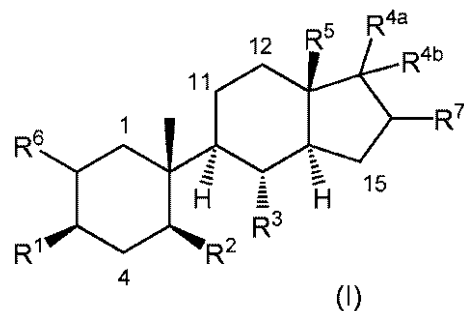
50

ography) (PET) 研究で有用であり得る。同位体標識された本発明の化合物を、一般に、当業者に公知の従来技術または以前に使用されていた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用した下記の実施例に記載の過程に類似の過程によって調製することができる。

【0112】

他の実施形態では、例として以下の式 (I) の化合物を使用して、本発明の化合物の好ましい立体化学を以下に示す。

【化29】



10

【0113】

本発明の化合物の特定の実施形態を、以下の「本発明の化合物の調製」により詳細に記載する。

20

本発明の化合物の有用性および試験

【0114】

上記の本発明の化合物は、SHIP1モジュレーターとしての活性を有し、広範な治療への応用で有用性を示し、SHIP1調整から恩恵を受けるであろう種々の疾患、障害、または容態のいずれかを処置するために使用することができる。例えば、かかる疾患、障害、または容態には、自己免疫疾患（特発性肺線維症、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎が含まれる）、関節リウマチ、スティル病、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬、および全身性硬化症など）；炎症性疾患（急性呼吸急迫症候群（ARDS）、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー病、喘息、眼炎症性疾患（アレルギー性結膜炎、眼乾燥症、およびブドウ膜炎が含まれる）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）（気腫、気管支炎、およびα1抗トリプシン欠損症に起因するCOPDが含まれる）、アトピー性皮膚炎、皮膚接触過敏症、湿疹、好酸球性（eosinophilic）胃腸障害、線維筋痛、痛風、肝線維症、過敏性腸症候群（irritable bowel syndrome）、膀胱痛症候群／間質性膀胱炎、術後炎症、虚血性再灌流疾患、腎臓線維症、膵炎、パーキンソン病、血清反応陰性脊椎関節症（強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis）、乾癬性関節炎、およびライター症候群が含まれる）、および脈管炎（ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発性動脈炎、白血球破壊性血管炎（leucocytoclastic vasculitis）、チャークーストラウス症候群、クリオグロブリン脈管炎、および巨細胞動脈炎が含まれる）など）；および新生物疾患または他の細胞増殖性障害（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、好塩基性白血病、皮膚T細胞リンパ腫、セザリー症候群、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、好酸球増加症候群、肥満細胞症、および血小板血症など）が含まれる（これらに限定されない）。

30

40

【0115】

本発明の化合物のSHIP1モジュレーターとしての有効性を、多数の公知の技術（実施例39～42に記載のアッセイが含まれる）によって決定することができる。

本発明の薬学的組成物および投与

【0116】

投与の目的のために、本発明の化合物を、薬学的組成物として処方することができる。薬学的組成物は、薬学的に許容され得るキャリアおよび／または希釈剤と組み合わせた1

50

つ以上の本発明の化合物を含む。化合物は、特定の障害を処置するのに有効な量、すなわち、SHIP1調整活性を達成するのに十分な量で、好ましくは患者に許容され得る毒性にて組成物中に存在する。典型的には、本発明の薬学的組成物は、投与経路に応じて0.1mg~250mg/投薬量の量で、より典型的には、1mg~60mgの量で化合物を含むことができる。適切な濃度および投薬量を、当業者は容易に決定することができる。

【0117】

薬学的に許容され得るキャリアおよび/または希釈剤は、当業者に熟知されている。液体として処方された組成物について、許容され得るキャリアおよび/または希釈剤には、生理食塩水および滅菌水が含まれ、任意選択的に抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、および他の一般的な添加物を含むことができる。組成物を、本発明の化合物に加えて、希釈剤、分散剤および表面活性薬、結合剤、ならびに潤滑剤を含む丸薬、カプセル、顆粒、または錠剤として処方することもできる。当業者は、適切な様式および慣例（Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N. J. current edition)）に開示の慣例など）に従って化合物をさらに処方することができる。

10

【0118】

別の実施形態では、本発明は、一般に、より詳細には、上記で考察のように疾患、障害、および容態を処置するためのSHIP1の調整方法を提供する。かかる方法は、本発明の化合物を哺乳動物、好ましくはヒトに、容態の処置に十分な量で投与する工程を含む。この文脈では、「処置する」には、予防的投与が含まれる。かかる方法には、好ましくは上記で考察の薬学的組成物の形態での本発明の化合物の全身投与が含まれる。本明細書中で使用する場合、全身投与には、経口および非経口の投与方法が含まれる。経口投与について、適切な薬学的組成物には、粉末、顆粒、丸薬、錠剤、およびカプセルならびに液体、シロップ、懸濁液、および乳濁液が含まれる。これらの組成物には、香味料（flavorant）、防腐剤、懸濁剤、増粘剤、および乳化剤、ならびに他の薬学的に許容され得る添加物も含まれ得る。非経口投与について、本発明の化合物を注射用水溶液中に調製することができ、注射用水溶液は、かかる溶液中で一般に使用される緩衝液、抗酸化剤、静菌剤、および他の添加物を含むことができる。

20

本発明の化合物の調製

【0119】

以下の反応スキームは、本発明の化合物、すなわち、発明の概要に記載の式（I）の化合物を作製する方法を例示する。

30

【0120】

本発明の化合物を、公知の有機合成技術（実施例により詳細に記載の方法が含まれる）によって調製することができる。一般に、式（I）の化合物を、以下の反応スキーム（スキーム中、他の意味を示さない限り、全ての置換基が上記定義のとおりである）によって作製することができる。以下のスキーム中に一般に記載されていないが、当業者は、適切な保護基ストラテジーが式（I）の化合物の調製で有用であり得ると理解するであろう。保護基の方法論は、当業者に周知である（例えば、Greene, T. W. and Wuts, P. G. M. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (2006), 4th Ed. Wileyを参照のこと）。

40

【0121】

当業者が類似の方法、当業者に公知の方法、または米国特許第6,635,629号および同第7,601,874号に開示の方法に類似の方法によって本発明の化合物を作製することができることも理解される。当業者が適切な出発成分を使用し、必要に応じて合成パラメーターを修正することによって以下に具体的に例示していない本発明の他の化合物を下記の類似の様式で作製することができることも理解される。一般に、出発成分を、Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI、およびFluoroch

50

em USAなどの供給元から入手することができるか、当業者に公知の情報に従って合成することができるか（例えば、Smith, M. B. and J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reaction, Mechanisms, and Structure, 6th edition (Wiley, 2007)を参照のこと）、本明細書中に記載のように調製することができる。一定の出発物質またはその塩を、米国特許第6,635,629号および同第7,601,874号（文献内の関連する開示が本明細書中で参考として援用される）に開示の方法に従うか、当業者に公知の方法によって調製することができる。

【0122】

以下の説明中で、記載の式の置換基および／または変数の組み合わせが、これらの寄与によって安定な化合物が得られる場合のみ許容されることも理解される。

10

【0123】

本発明の化合物の保護誘導体は薬理学的活性を保有しなくてよいが、そのようなものとして、前記保護誘導体を哺乳動物に投与し、その後に体内で代謝されて薬理学的に活性な本発明の化合物を形成することができることも当業者に認識されるであろう。したがって、かかる誘導体を「プロドラッグ」と記載することができる。本発明の化合物の全てのプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。

【0124】

立体化学を使用せずに記載しているが、当業者は、以下の一般的な反応スキーム中に記載の化合物を立体選択性試薬、キラル出発物質、および相間移動触媒の使用などの当業者に公知の方法の利用によって光学的に純粋な形態で調製することもできると理解するであろう。

20

【0125】

略語

以下の一般的な反応スキームおよび実施例において以下の略語を本明細書中で使用することができる。

Ac₂O＝無水酢酸；

AcOH＝酢酸；

AlMe₃＝トリメチルアルミニウム；

Boc＝tert-ブトキシカルボニル；

30

BH₃・THF＝ボランテトラヒドロフラン複合体；

BnBr＝臭化ベンジル；

Bu₃SnH＝トリブチルスズヒドريد；

n-BuLi＝n-ブチルリチウム；

t-BuOOH＝tert-ブチルヒドロペルオキシド；

CDI＝1,1'-カルボニルジイミダゾール；

d＝日数；

DABCO＝1,4-ジアザルビシクロ(diazabicyclo)[2.2.2]オクタン；

DBU＝1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン；

40

DCC＝N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド；

DCE＝ジクロロエタン；

DIAD＝ジイソプロピルアゾジカルボキシレート；

Diglyme＝ジエチレングリコールジメチルエーテル；

DIEA／DIPEA＝N,N-ジイソプロピルエチルアミン；

DMAp＝4-ジメチルアミノピリジン；

DMF＝N,N-ジメチルホルムアミド；

DMSO＝ジメチルスルホキシド；

DPPA＝ジフェニルホスホリルアジド；

Et₂O＝ジエチルエーテル；

50

Et ₃ N	=	トリエチルアミン；	
EtNCO	=	エチルイソシアナート；	
EtOAc	=	酢酸エチル；	
EtOH	=	エタノール；	
h	=	時間；	
H ₂ /Pd/C	=	水素パラジウム炭 (hydrogen on palladium on charcoal)；	
H ₂ NMe・HCl	=	メチルアミンヒドロクロリド；	
HBTU	=	O- (ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート；	10
IBX	=	2-ヨードキシ安息香酸；	
Imid	=	イミダゾール；	
i-PrOH	=	イソプロパノール；	
Imid.	=	イミダゾール；	
KO ^t Bu	=	カリウムtert-ブトキシド；	
LiAlH ₄ /LAH	=	水素化アルミニウムリチウム；	
LiEt ₃ BH	=	水素化トリエチルホウ素リチウム (スーパーヒドリド)；	
m-CPPA/MCPBA	=	メタクロロ過安息香酸；	
m	=	分；	
MeCN	=	アセトニトリル；	20
MeI	=	ヨウ化メチル；	
MeNCS	=	メチルイソシアナート；	
2-MePhCO ₂ H	=	o-トルイル酸；	
3-MePhCO ₂ H	=	m-トルイル酸；	
4-MePhCO ₂ H	=	p-トルイル酸；	
Me ₄ Phen	=	3, 4, 7, 8-テトラメチル-[1, 10]-フェナントロリン；	
MeOCH ₂ PPh ₃ Cl	=	メトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド；	
MeOH	=	メタノール；	
MePPh ₃ Br	=	メチルトリフェニルホスホニウムブロミド；	
MeSO ₃ SiMe ₃	=	トリメチルシリルメタンスルホナート；	30
MsCl	=	塩化メシル；	
MW	=	マイクロ波；	
NaOMe	=	酢酸ナトリウム；	
NaSet	=	ナトリウムエタンチオラート；	
NaBH(OAc) ₃	=	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド；	
n-BuLi	=	n-ブチルリチウム；	
NMO	=	N-メチルモルホリンN-オキシド；	
NMP	=	N-メチル-2-ピロリドン；	
NMR	=	核磁気共鳴；	
pTsNHNH ₂	=	p-アトリエンスルホニルヒドラジド；	40
PCl ₃	=	トリクロロリン；	
Pd/C	=	パラジウム炭；	
PhCO ₂ H	=	安息香酸；	
PPh ₃	=	トリフェニルホスフィン；	
Ph ₃ PMeBr	=	メチルトリフェニルホスホニウムブロミド；	
PhMe	=	トルエン；	
PivCl	=	トリメチル塩化アセチル；	
POCl ₃	=	塩化ホスホリル；	
PTSA/PTSA・H ₂ O	=	パラトルエンスルホン酸/パラトルエンスルホン酸一水和物；	50

PyBOP＝ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート；

Py r＝ピリジン；

SEMC l＝２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド；

SEM＝２－（トリメチルシリル）エトキシメチル；

TBAF＝テトラブチルアンモニウムフルオリド；

TBDPS＝tert－ブチルジフェニルシリル；

TBDPS＝tert－ブチルジフェニルシリル；

TBDPSCl＝tert－ブチルジフェニルシリルクロリド；

TBS／TBDMS＝tert－ブチルジメチルシリル；

TBSCl＝tert－ブチルジメチルシリルクロリド；

TBTU＝O－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－N，N，N'，N'－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート；

TEA＝トリエチルアミン；

TFA＝トリフルオロ酢酸；

TFAA＝トリフルオロ酢酸無水物；

THF＝テトラヒドロフラン；

TLC＝薄層クロマトグラフィ；

TMSOTf＝トリメチルシリルトリフラート；

TPAP＝テトラプロピルアンモニウムペルテナート；

TPSH＝２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニルヒドラジド；および

VAZO（登録商標）＝１，１'－アゾビス（シクロヘキサンカルボニトリル）。

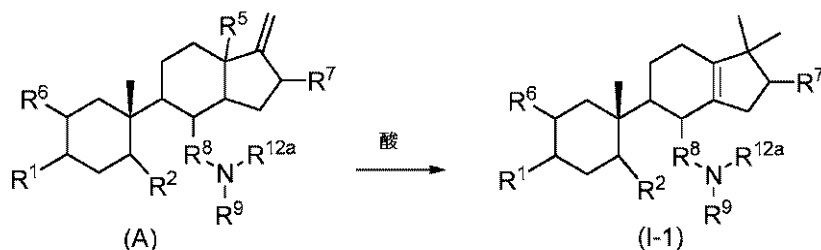
【０１２６】

A．式（I）の化合物の調製

式（I－１）の化合物は、上の発明の概要に記載の式（I）の化合物であり、式中、 R^{4a} および R^{4b} はそれぞれメチルであり、 R^5 はC14の炭素に直接結合し、 R^3 は－ R^8 －N(R^9)－ R^{12a} であり、式中、 R^8 および R^9 は、式（I）の化合物について上に記載のとおりであり、 R^{12a} は任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、以下の反応スキーム1Aに記載のように調製され、このスキーム中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は、式（I）の化合物について上の発明の概要に記載のとおりであり、 R^{12a} は、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、好ましくはピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルである。

【化３０】

反応スキーム 1A



【０１２７】

式（A）の化合物を、当業者に公知の方法または米国特許第 7，601，874 号に開示の方法に類似の方法によって調製することができる。

【０１２８】

一般に、式（I－１）の化合物を、上の反応スキーム1Aに記載のように、式（A）の化合物を酸、好ましくはHClで処理して式（I－１）の化合物を形成させることによって調製する。

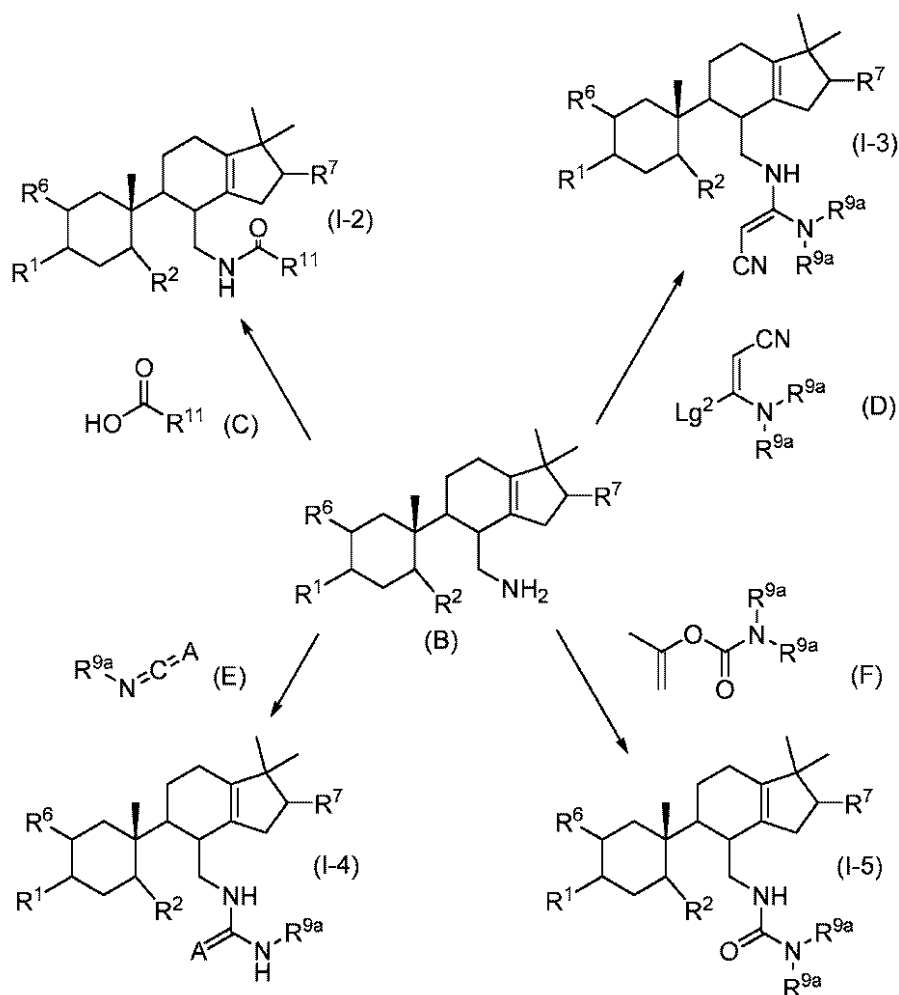
【０１２９】

B. 式 (I-2)、(I-3)、(I-4)、および (I-5) の化合物の調製

式 (I-1)、(I-3)、(I-4)、および (I-5) の化合物は、上の発明の概要に記載の式 (I) の化合物であり、式中、 R^{4a} および R^{4b} は共にメチレンを形成し、 R^5 は C14 の炭素に直接結合し、 R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、または $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり、式中、各 R^8 、各 R^9 、各 R^{9a} 、および R^{11} は、式 (I) の化合物について上に記載のとおりであり、以下の反応スキーム 1A に記載のように調製され、このスキーム中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{9a} 、および R^{11} は、式 (I) の化合物について上に記載のとおりであり、A は酸素または硫黄であり、 Lg^2 は脱離基 (チオメチルなど) である。

【化 3 1】

反応スキーム 1B



【0130】

式 (B) の化合物を、当業者に公知の方法または米国特許第 7,601,874 号に開示の方法に類似の方法によって調製することができる。式 (C)、(D)、(E)、および (F) の化合物は市販されているか、当業者に公知の方法に従って調製することができる。

【0131】

一般に、式 (I-2) の化合物を、上の反応スキーム 1B に記載のように、適切な条件下での式 (C) の化合物を用いた式 (B) の化合物の処理 (非プロトン性溶媒中のカップリング試薬での処理など) によって式 (I-2) の化合物を得ることによって調製することができる。

【0132】

式(I-3)の化合物を、上の反応スキーム1Bに記載のように、非プロトン性溶媒中の塩基性条件下での適切なプロモーターまたは触媒を用いた式(D)の化合物での式(B)の化合物の処理によって(I-3)の化合物を得ることによって調製することができる。

【0133】

式(I-4)の化合物を、上の反応スキーム1Bに記載のように、非プロトン性溶媒中の式(E) (式中、Aは酸素である)の化合物での式(B)の化合物の処理によって(I-4) (式中、Aは酸素である)の化合物を得ることによって調製することができる。あるいは、式(B)の化合物を非プロトン性溶媒中にて式(E)の化合物 (式中、Aは硫黄である)で処理して式(I-4) (式中、Aは硫黄である)の化合物を得ることができる。

10

【0134】

式(I-5)の化合物を、上の反応スキーム1Bに記載のように、非プロトン性溶媒中の塩基性条件下での式(F)の化合物を用いた式(B)の化合物の処理によって式(I-5)の化合物を得ることによって調製することができる。

【0135】

C. 式(II-1)の化合物の調製

式(II-1)の化合物は、上の発明の概要に記載の式(II)の化合物であり、式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ $-R^8-OH$ であり、 R^{13} は $-R^8-NH_2$ であり、

20

【化32】

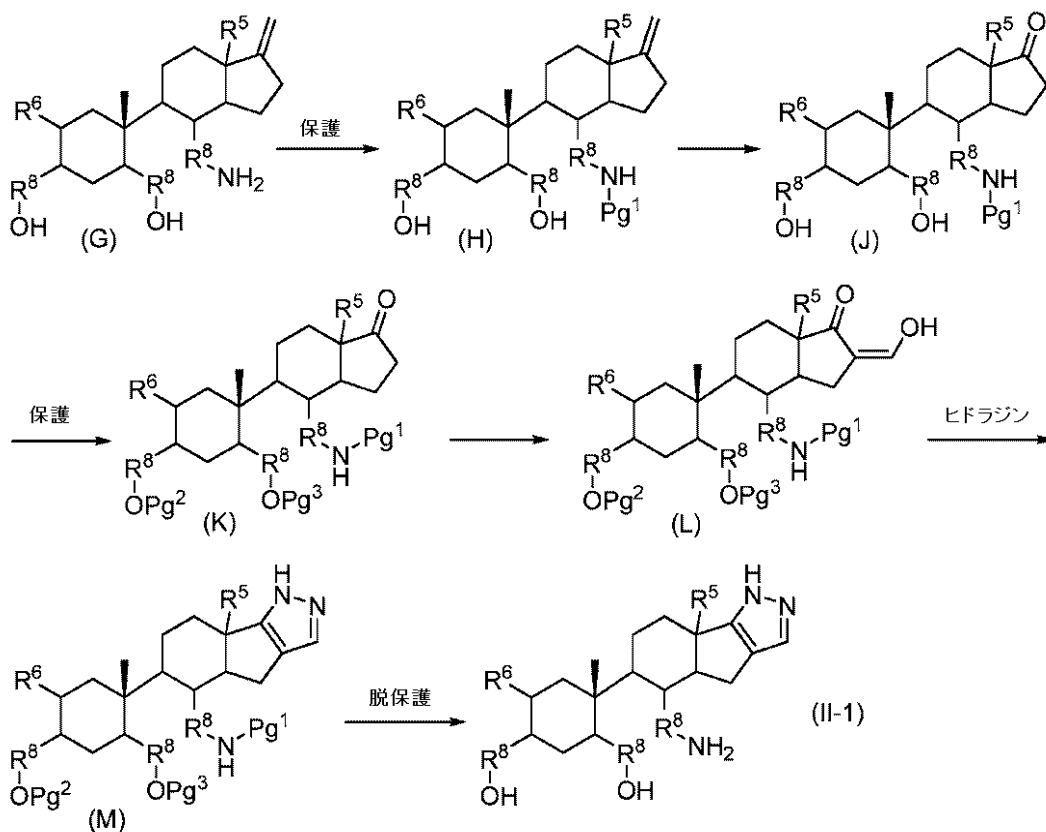


は、縮合ピラゾリル環であり、以下の反応スキーム2Aに記載のように調製され、このスキーム中、 R^5 、 R^6 、および各 R^8 は、式(II)の化合物について上の発明の概要に記載のとおりであり、 Pg^1 は窒素-保護基(tert-ブトキシカルボニルなど)であり、 Pg^2 および Pg^3 は、酸素-保護基(tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、またはアセチルなどであるが、これらに限定されない)からそれぞれ独立して選択される。

30

【化 3 3】

反応スキーム 2A



【0136】

式 (G) の化合物を、当業者に公知の方法または米国特許第 7, 601, 874 号に開示の方法に類似の方法によって調製する。

【0137】

一般に、式 (II-1) の化合物を、上の反応スキーム 2A に記載のように調製する。最初に、標準的な窒素保護条件での式 (G) の化合物の処理（塩基性条件下での適切な窒素-保護基を用いた処理など）によって式 (H) の化合物を得る。次いで、この化合物をオゾン分解条件下で酸化した場合に式 (J) の化合物を得る。次いで、式 (J) の化合物を標準的な酸素保護条件下で処理して（非プロトン性溶媒中の塩基性条件下での適切な酸素-保護基での式 (J) の化合物の処理など）式 (K) の化合物を得る。次いで、式 (K) の化合物を、非プロトン性溶媒中の塩基性条件下で適切なギ酸エステル（ギ酸エチルなど）を用いて処理して式 (L) の化合物を得る。次いで、この化合物をプロトン性溶媒中でヒドラジンを用いて処理して式 (M) の化合物を得る。次いで、式 (M) の化合物を当業者に公知の標準的条件下で脱保護して式 (II-1) の化合物を得る。

【0138】

D. 式 (II-2) の化合物の調製

式 (II-2) の化合物は、上の発明の概要に記載の式 (II) の化合物であり、式中、 R^1 は $-R^8-OH$ であり、 R^2 および $R^{1,3}$ はそれぞれ $-CH_2-OH$ であり、

【化 3 4】



は、縮合ピラゾリル環であり、以下の反応スキーム 2B に記載のように調製され、このスキーム中、 R^5 、 R^6 、および R^8 は、式 (II) の化合物について上の発明の概要に記

10

20

30

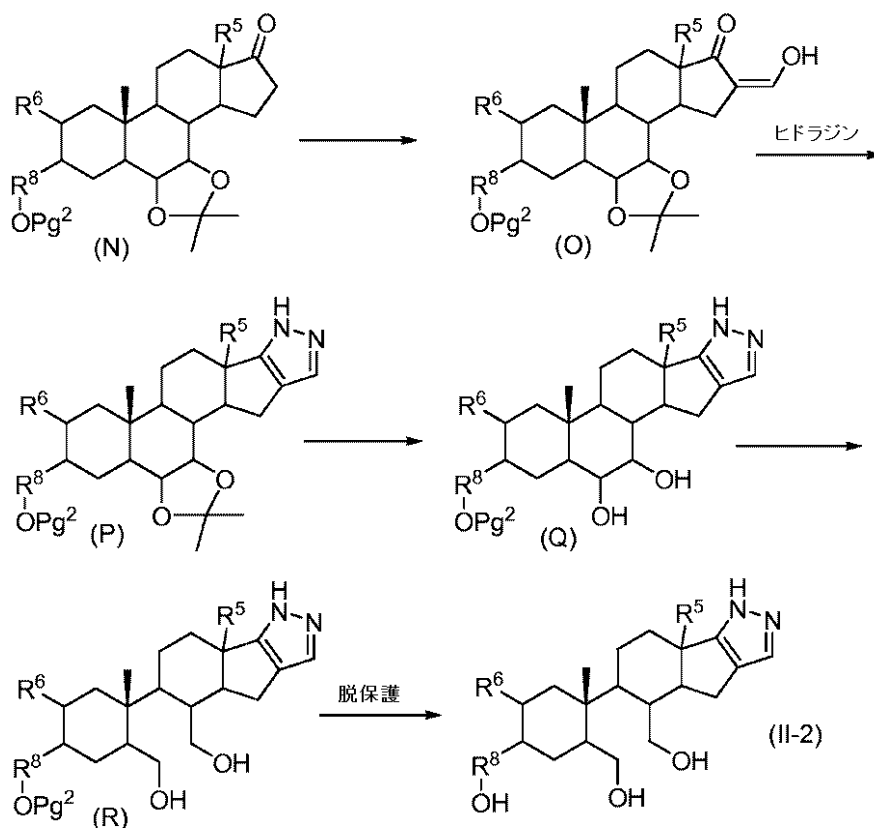
40

50

載のとおりであり、 Pg^2 は酸素保護基（tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、またはアセチルなどであるが、これらに限定されない）である。

【化 3 5】

反応スキーム 2B



10

20

【0139】

式 (N) の化合物を、当業者に公知の方法または米国特許第 7, 601, 874 号に開示の方法に類似の方法によって調製する。

30

【0140】

一般に、式 (II-2) の化合物を、上の反応スキーム 2B に記載のように調製する。最初に、非プロトン性溶媒中の塩基性条件下で式 (N) の化合物を適切なギ酸エステル（ギ酸エチルなど）で処理して式 (O) の化合物を得る。次いで、この化合物をプロトン性溶媒中でヒドラジンを用いて処理して式 (P) の化合物を得る。次いで、式 (P) の化合物を当業者に公知の標準的条件下で脱保護して式 (Q) の化合物を得る。式 (Q) の化合物を THF 中で過ヨウ素酸ナトリウムを用いて処理してジオールを酸化的に切断し、それによってジアルデヒド中間体を得る。次いで、この中間体を THF 中で水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元して式 (R) の化合物を得る。次いで、この化合物を非プロトン性溶媒中の標準的条件下で脱保護して式 (II-2) の化合物を得る。

40

【0141】

E. 式 (II-3) の化合物の調製

式 (II-3) の化合物は、上の発明の概要に記載の式 (II) の化合物であり、式中、 R^1 は $-\text{R}^8-\text{OH}$ であり、 R^2 および $\text{R}^{1,3}$ はそれぞれ $-\text{CH}_2-\text{OH}$ であり、

【化 3 6】



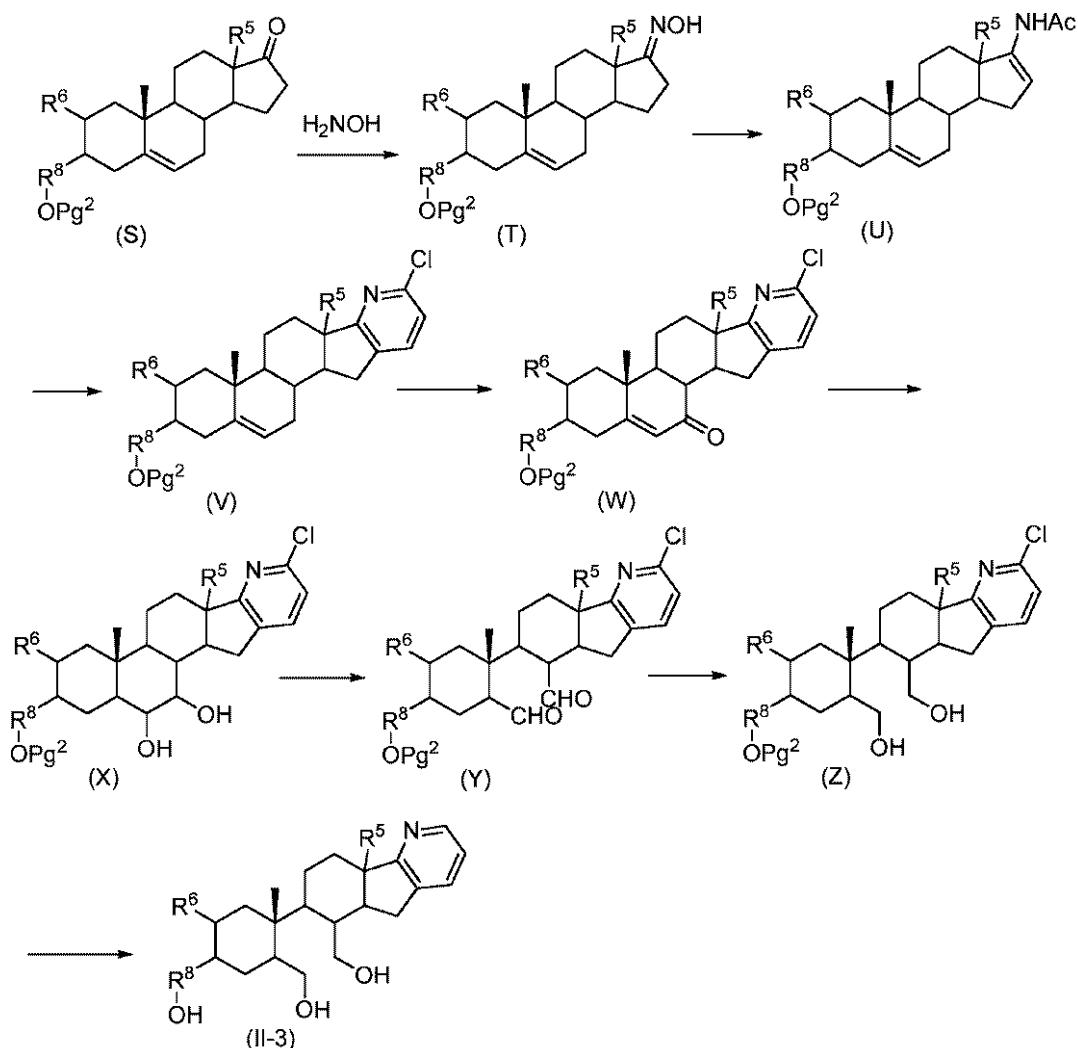
は、縮合ピリジニル環であり、以下の反応スキーム 2C に記載のように調製され、このス

50

キーム中、 R^5 、 R^6 、および R^8 は、式(I I)の化合物について上の発明の概要に記載のとおりであり、Acはアセチルであり、 Pg^2 および Pg^3 は、酸素-保護基(ピバロイルなどであるが、これらに限定されない)から独立して選択される。

【化37】

反応スキーム 2C



【0142】

式(S)の化合物を、当業者に公知の方法または米国特許第7,601,874号に開示の方法に類似の方法によって調製する。

【0143】

一般に、式(I I-3)の化合物を、上の反応スキーム2Cに記載のように調製する。最初に、プロトン性溶媒中のヒドロキシルアミンヒドロクロリドでの式(S)の化合物の処理により式(T)の化合物を得る。還元的アセチル化条件での式(T)の化合物の処理(非プロトン性溶媒中での塩化ホスホリルを用いた処理など)により式(U)の化合物を得る。次いで、この化合物を酸性条件下で縮合して式(V)の化合物を得る。次いで、式(V)の化合物をアリル酸化条件下(触媒および過酸化剤など)で酸化して式(W)の化合物を得る。次いで、この化合物を標準的条件下でヒドロホウ素化して式(X)の化合物を得る。式(X)の化合物をTHF中で過ヨウ素酸ナトリウムを用いて処理してジオールを酸化的に切断し、それによってジアルデヒド中間体(Y)を得る。次いで、この中間体をTHF中で水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元して式(Z)の化合物を得る。次いで、この化合物を標準的な触媒的水素化条件下(水素下でのパラジウム炭の使用など)に処理してクロロ基を除去し、次いで、標準的条件下で保護基を除去して式(I I-3)の化

合物を得る。

【0144】

あるいは、式 (Z) の化合物を標準的な酸素保護条件下で処理して式 (I I) の化合物 (式中、 R^2 は $-CH_2-OPg^1$ であり、 $R^{1\ 3}$ は $-CH_2-OH$ である) を得ることができる。次いで、この化合物を標準的な脱離基形成条件 (非プロトン性溶媒中の塩基性条件下での適切な酸素活性化基での式 (G) の化合物の処理など) で処理して化合物 (式中、 R^2 は $-CH_2-OPg^1$ であり、 $R^{1\ 3}$ は $-CH_2-OLg^1$ であり、 Lg^1 は、 Lg^1 が結合する酸素と脱離基を形成する官能基 (メシルまたはトシルなど) である) を得ることができる。次いで、この化合物を非プロトン性溶媒中で適切な求核性アジドを用いて処理して化合物 (式中、 $R^{1\ 3}$ は $-CH_2-N_3$ である) を得ることができる。この化合物をさらに還元して化合物 (式中、 R^1 は $-R^8-OH$ であり、 R^2 は $-CH_2OH$ であり、 $R^{1\ 3}$ は $-CH_2NH_2$ である) を形成することができる。

10

【0145】

式 (I I) (式中、

【化38】



は、他の任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリル環または他の任意選択的に置換された縮合ヘテロアリール環である) の化合物を、上記と類似の様式で調製することができる。

20

【0146】

F. 式 (I I I - 1) の化合物の調製

式 (I I I - 1) の化合物は、上の発明の概要に記載の式 (I I I) の化合物であり、式中、 R^2 および $R^{1\ 3}$ はそれぞれ $-CH_2-OH$ であり、

【化39】

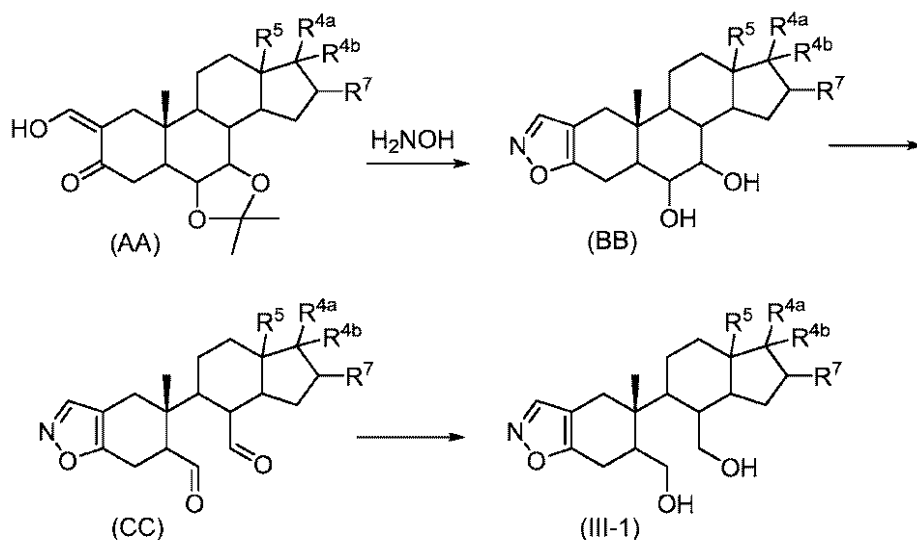


は、縮合イソオキサゾリル環であり、以下の反応スキーム 3 A に記載のように調製され、このスキーム中、 $R^{4\ a}$ および $R^{4\ b}$ 、 R^5 および R^7 は、式 (I I I) の化合物について上の発明の概要に記載のとおりである。

30

【化 4 0】

反応スキーム 3A



10

【0147】

20

式 (A A) の化合物を、当業者に公知の方法、式 (O) の化合物の調製について上記の反応スキーム 2 B に開示の方法に類似する方法、または米国特許第 7, 6 0 1, 8 7 4 号に開示の方法に類似の方法によって調製する。

【0148】

一般に、式 (I I I - 1) の化合物を、上の反応スキーム 3 A に記載のように調製する。最初に、プロトン性溶媒中の縮合条件下でヒドロキシルアミンヒドロクロリドを用いた式 (A A) の化合物の処理により式 (B B) の化合物を得る。次いで、この化合物を T H F 中で過ヨウ素酸ナトリウムを用いて処理してジオールを酸化的に切断し、それにより、式 (C C) の化合物を得る。次いで、この化合物を当業者に公知の標準的な手順下で還元して式 (I I I - 1) の化合物を得る。

30

【0149】

あるいは、式 (A A) の化合物を、プロトン性溶媒中の酸性条件下でヒドラジンを用いて処理して化合物 (式中、

【化 4 1】



は、縮合ピラゾリル環である) を形成する。次いで、この化合物を酢酸で処理して上記の式 (B B) の化合物に対応する縮合ピラゾリル化合物を形成することができる。上記の式 (B B) の化合物に類似の様式でさらに処理して式 (C C) の化合物に対応するジアルデヒド縮合 (f u z e d) ピラゾリ化合物を形成する。次いで、この化合物を標準的な手順下で還元して式 (I I I) (式中、

40

【化 4 2】



は、縮合ピラゾリル環であり、 R^2 および $R^{1,3}$ は共に $-CH_2OH$ である) の化合物を得ることができる。

【0150】

G. 式 (I I I - 2) の化合物の調製

50

式 (I I I - 2) の化合物は、上の発明の概要に記載の式 (I I I) の化合物であり、式中、 R^2 および R^{13} はそれぞれ $-CH_2-OH$ であり、

【化 4 3】

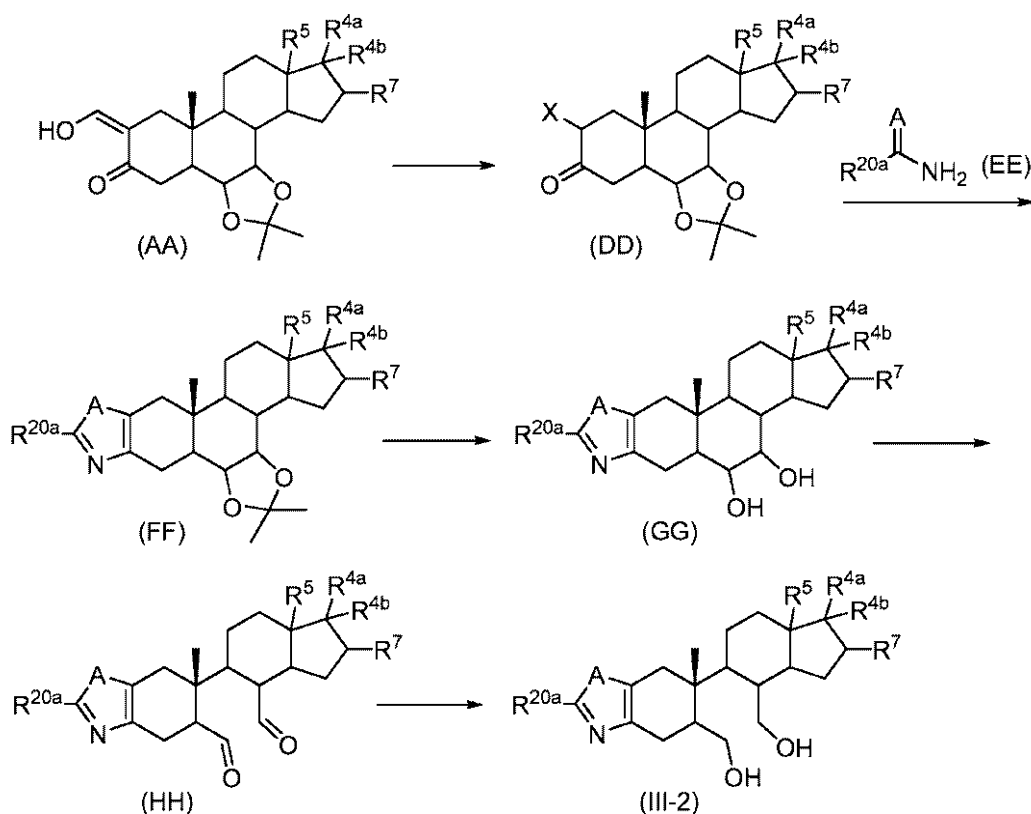


は、縮合したチアゾリル環またはオキサゾリル環であり、以下の反応スキーム 3 B に記載のように調製され、このスキーム中、 R^{4a} および R^{4b} 、 R^5 および R^7 は、式 (I I I) の化合物について上の発明の概要に記載のとおりであり、 R^{20a} はアルキルであり、 X はハロ、好ましくはプロモまたはクロロであり、 A は酸素または硫黄である。

10

【化 4 4】

反応スキーム 3B



20

30

【0151】

式 (A A) の化合物を、当業者に公知の方法、式 (O) の化合物の調製について上記の反応スキーム 2 B に開示の方法に類似の方法、または米国特許第 7, 6 0 1, 8 7 4 号に開示の方法に類似の方法によって調製する。

【0152】

40

一般に、式 (I I I - 2) の化合物を、上の反応スキーム 3 B に記載のように調製する。最初に、式 (A A) の化合物を塩基性条件下でハロゲン化剤 (N - ブロモスクシンイミドなど) を用いて処理して式 (D D) の化合物を得る。次いで、式 (D D) の化合物を縮合条件下で式 (E E) の化合物を用いて処理して式 (F F) の化合物を得る。次いで、この化合物をプロトン性溶媒中の酸性条件下で処理して式 (G G) の化合物を得る。次いで、この化合物を T H F 中で過ヨウ素酸ナトリウムを用いて処理してジオールを酸化的に切断し、それによって式 (H H) の化合物を得る。次いで、この化合物を当業者に公知の標準的な手順下で還元して式 (I I I - 2) の化合物を得る。

【0153】

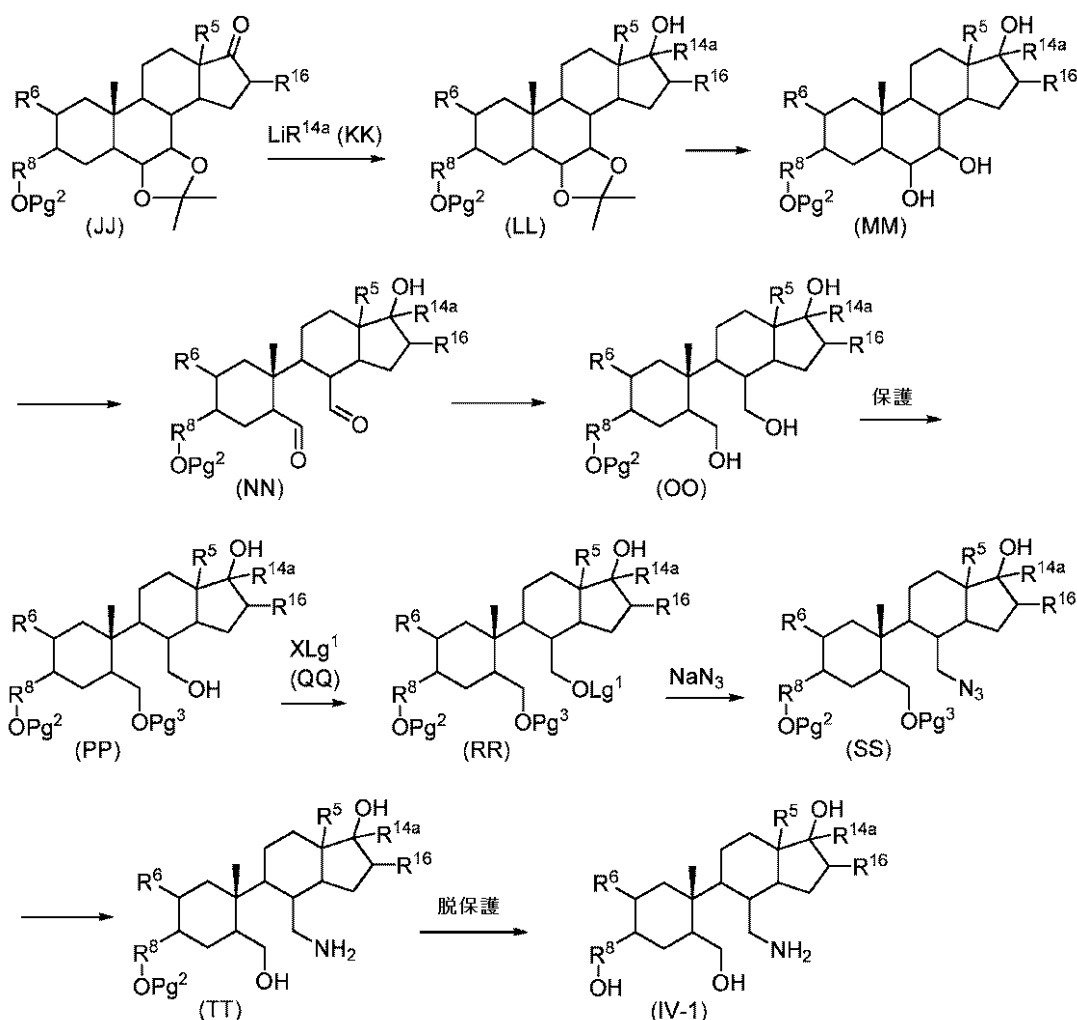
H. 式 (I V - 1) の化合物の調製

50

式 (IV-1) の化合物は、上の発明の概要に記載の式 (IV) の化合物であり、式中、 R^1 は $-R^8-OH$ であり、 R^2 は $-CH_2OH$ であり、 R^{13} は $-CH_2NH_2$ であり、 R^{14} は、アルキニル、任意選択的に置換されたアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、 R^{15} は $-OH$ であり、以下の反応スキーム 4A に記載のように調製され、このスキーム中、 R^5 、 R^8 、および R^{16} は、式 (IV) の化合物について上の発明の概要に記載のとおりであり、 R^{14a} は、アルキニル、任意選択的に置換されたアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、 Pg^2 および Pg^3 は、酸素-保護基 (tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、アセチル、またはピバロイルなどであるが、これらに限定されない) からそれぞれ独立して選択され、 Lg^1 は、 Lg^1 が結合する酸素と脱離基を形成する官能基 (メシルまたはトシルなど) であり、 X はブロモまたはクロロである。

【化 45】

反応スキーム 4A



【0154】

式 (JJ) の化合物を、当業者に公知の方法または米国特許第 7,601,874 号に開示の方法に類似の方法によって調製する。式 (KK) および (QQ) の化合物は市販されているか、当業者に公知の方法に従って調製することができる。

【0155】

一般に、式 (IV-1) の化合物を、上の反応スキーム 4A に記載のように調製する。最初に、標準的な求核付加条件下での式 (KK) のリチウム化合物 (非プロトン性溶媒中の適切なリチウム種など) を用いた式 (JJ) の化合物の処理により式 (LL) の化合

10

20

30

40

50

物を得る。次いで、式 (LL) の化合物を酢酸で処理してアセトニド基を除去し、それによって式 (MM) の化合物を得る。非プロトン性溶媒 (THF など) 中での過ヨウ素酸ナトリウムとの反応によってジオールを酸化的に切断して式 (NN) の化合物を得る。アルデヒド基の水素化ホウ素ナトリウム還元により式 (OO) の化合物を得る。標準的条件下での第一級ヒドロキシルの 1 つの選択的保護 (非プロトン性溶媒中の塩基性条件下での適切な酸素-保護基での式 (OO) の化合物の処理など) により式 (PP) の化合物を得る。次いで、式 (PP) の化合物を、標準的な脱離基形成条件で式 (QQ) の化合物を用いて処理して (非プロトン性溶媒中の塩基性条件下での適切な酸素活性基での処理など) 式 (RR) の化合物を得る。次いで、式 (RR) の化合物を、非プロトン性溶媒 (DMF など) 中でアジ化ナトリウムとの反応によって処理して式 (SS) の化合物を得る。次いで、この化合物を標準的な還元条件下で還元して式 (TT) の化合物を得る。この化合物をさらに脱保護して式 (IV-1) の化合物を得る。

10

【0156】

あるいは、式 (LL) (式中、Pg² は tert-ブチルジフェニルシリルである) の化合物を、例えば、非プロトン性溶媒中でテトラブチルアンモニウムフルオリドを使用して処理して遊離ヒドロキシル化合物を得ることができる。次いで、この化合物を無水酢酸で処理して式 (LL) (Pg² はアセチルである) の化合物を得ることができる。次いで、この化合物を上記の反応スキーム 4A に記載の様式に類似の様式でさらに処理して式 (IV-1) の化合物を得ることができる。

20

【0157】

あるいは、標準的条件下での式 (OO) の化合物からの Pg² 基の除去 (テトラブチルアンモニウムフルオリド (例えば、Pg² が tert-ブチルジフェニルシリルである場合) または炭酸カリウム (例えば、Pg² がアセチルである場合) での式 (OO) の化合物の処理など) により上記の発明の概要に定義の式 (IV) の化合物を得る。

【0158】

式 (IV-1) の化合物を、標準的条件下でパラトルエンスルホン酸を用いてさらに処理して式 (IV) (R¹⁴ は任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、R¹⁵ は R¹⁶ が結合した炭素に直接結合する) の化合物を形成することができる。

30

【0159】

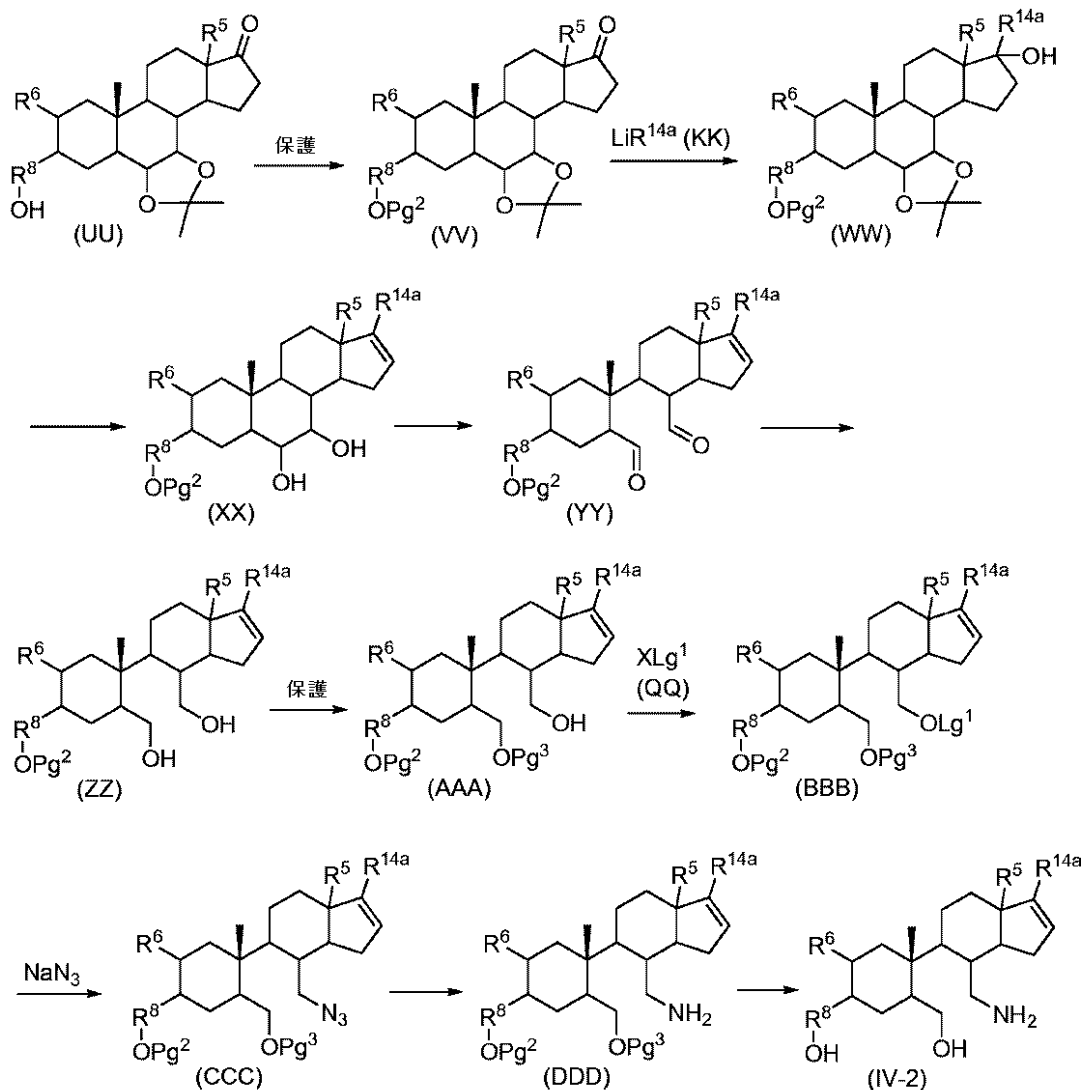
I. 式 (IV-2) の化合物の調製

式 (IV-2) の化合物は、上記の発明の概要に記載の式 (IV) の化合物であり、式中、R¹ は -R⁸-OH であり、R² は -CH₂OH であり、R¹³ は -CH₂NH₂ であり、R¹⁴ は任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、R¹⁵ は R¹⁶ が結合した炭素に直接結合し、R¹⁶ は水素であり、以下の反応スキーム 4A に記載のように調製され、このスキーム中、R⁵ および R⁸ は、式 (IV) の化合物について上記の発明の概要に記載のとおりであり、R^{14a} は任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、Pg² および Pg³ は酸素-保護基 (tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、アセチル、またはピバロイルなどであるが、これらに限定されない) からそれぞれ独立して選択され、Lg¹ は、Lg¹ が結合する酸素と脱離基を形成する官能基 (メシルまたはトシルなど) であり、X はプロモまたはクロロである。

40

【化 4 6】

反応スキーム 4B



【0160】

式 (UU) の化合物を、当業者に公知の方法または米国特許第 7, 601, 874 号に開示の方法に類似の方法によって調製する。式 (KK) および (QQ) の化合物は市販されているか、当業者に公知の方法に従って調製することができる。

【0161】

一般に、式 (IV-2) の化合物を、上の反応スキーム 4B に記載のように調製する。最初に、標準的な (standing) 酸素保護条件下での式 (UU) の化合物の保護 (非プロトン性溶媒中の塩基性条件下での適切な酸素-保護基での式 (UU) の化合物の処理など) により式 (VV) の化合物を得る。次いで、この化合物を標準的な求核付加条件下で式 (KK) のリチウム化合物 (非プロトン性溶媒中の適切なリチウム種など) を用いて処理して式 (WW) の化合物を得る。次いで、この化合物を標準的な手順下で脱保護して式 (XX) の化合物を得る。次いで、式 (XX) の化合物を過ヨウ素酸ナトリウムと反応させて式 (YY) の化合物を得る。アルデヒド基の水素化ホウ素ナトリウム還元により式 (ZZ) の化合物を得る。標準的条件下での第一級ヒドロキシルの 1 つの選択的脱保護 (非プロトン性溶媒中の塩基性条件下での適切な酸素-保護基での式 (ZZ) の化合物の処理など) により式 (AAA) の化合物を得る。次いで、式 (AAA) の化合物を、標準的な脱離基形成条件下で式 (QQ) の化合物を用いて処理して (非プロトン性溶媒中の塩基性条件下での適切な酸素活性基での処理など) 式 (BBB) の化合物を得る。次いで、

式 (BBB) の化合物を、非プロトン性溶媒 (DMF など) 中でアジ化ナトリウムとの反応によって処理して式 (CCC) の化合物を得る。次いで、この化合物を標準的な還元条件下で還元して式 (DDD) の化合物を得る。次いで、この化合物を標準的条件下で脱保護して式 (IV-2) の化合物を得る。

【0162】

あるいは、標準的条件下での式 (ZZ) の化合物からの Pg^2 基の除去 (テトラブチルアンモニウムフルオリド (例えば、 Pg^2 が *tert*-ブチルジフェニルシリルである場合) または炭酸カリウム (例えば、 Pg^2 がアセチルである場合) での式 (ZZ) の化合物の処理など) により上記の発明の概要に定義の式 (IV) の化合物を得る。

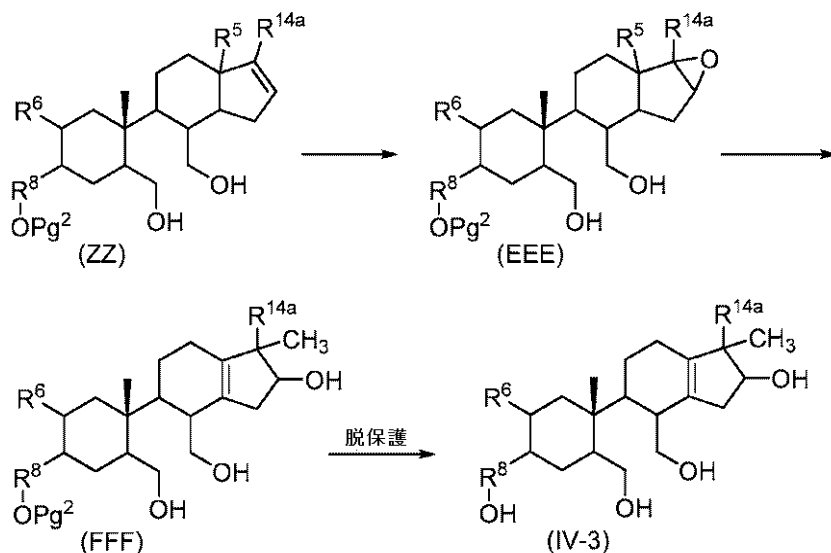
【0163】

J. 式 (IV-3) の化合物の調製

式 (IV-3) の化合物は、上の発明の概要に記載の式 (IV) の化合物であり、式中、 R^1 は $-R^8-OH$ であり、 R^2 は $-CH_2OH$ であり、 R^5 は C14 の炭素に直接結合し、 R^{13} は $-CH_2NH_2$ であり、 R^{14} は任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、 R^{15} はメチルであり、 R^{16} は水素であり、以下の反応スキーム 4C に記載のように調製され、このスキーム中、 R^5 および R^8 は、式 (IV) の化合物について上の発明の概要に記載のとおりであり、 R^{14a} は任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、 R^{15a} はメチルであり、 Pg^2 は、酸素-保護基 (*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル、アセチル、好ましくはアセチルなどであるが、これらに限定されない) から選択する。

【化47】

反応スキーム 4C



【0164】

式 (ZZ) の化合物を、当業者に公知の方法または本明細書中に開示の方法によって調製する。

【0165】

一般に、式 (IV-3) の化合物を、上の反応スキーム 4C に記載のように調製する。最初に、非プロトン性溶媒中の酸化剤 (メタクロロ過安息香酸など) を用いた式 (ZZ) の化合物の処理により式 (EEE) の化合物を得る。次いで、この化合物を酢酸で処理して式 (FFF) の化合物を得る。 Pg^2 保護基を当業者に公知の標準的な手順 (プロトン性溶媒中の炭酸カリウムを用いた処理など) によって除去して式 (IV-3) の化合物を得る。

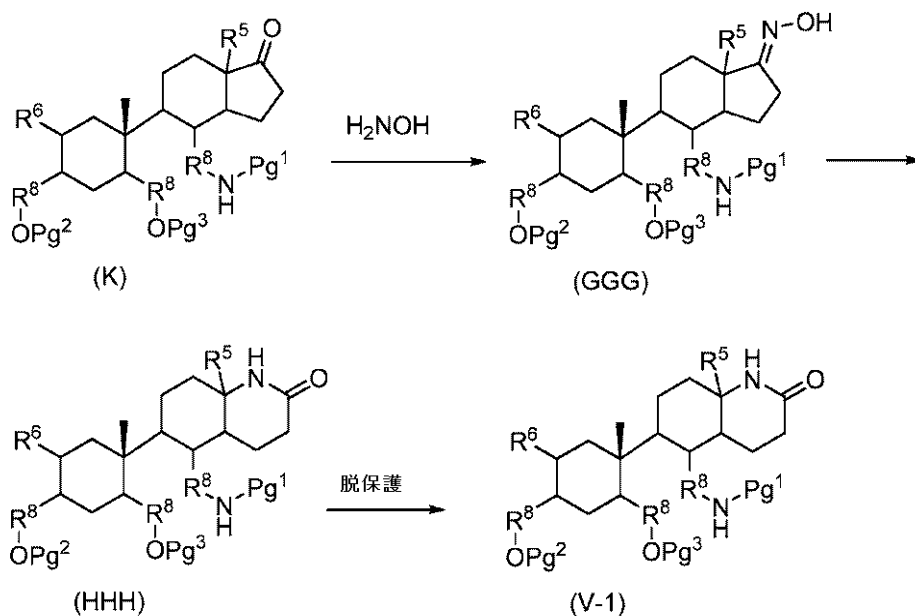
【0166】

K. 式(V-1)の化合物の調製

式(V-1)の化合物は、上の発明の概要に記載の式(V)の化合物であり、式中、 r は1であり、 R^1 および R^2 はそれぞれ $-R^8-OH$ であり、 R^{13} は $-R^8-NH_2$ であり、 R^{17} は水素であり、 R^{18} はオキソであり、以下の反応スキーム5に記載のように調製され、このスキーム中、 R^5 、 R^6 、および R^8 は、式(V)の化合物について上の発明の概要に記載のとおりであり、 Pg^1 は窒素-保護基(tert-ブトキシカルボニルなど)であり、 Pg^2 および Pg^3 は、酸素-保護基(tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、またはアセチルなどであるが、これらに限定されない)からそれぞれ独立して選択される。

【化48】

反応スキーム 5



【0167】

式(K)の化合物を、当業者に公知の方法または本明細書中に開示の方法によって調製する。

【0168】

一般に、式(V-1)の化合物を、上の反応スキーム5に記載のように調製する。最初に、標準的条件下(非プロトン性溶媒中の塩基性条件下など)でのヒドロキシルアミンを用いた式(K)の化合物の処理により式(GGG)の化合物を得る。次いで、式(GGG)の化合物を標準的なベックマン転位条件下(プロトン性溶媒中の酸性条件下など)で処理して式(HHH)の化合物を得る。次いで、この化合物を標準的条件下で脱保護して式(V-1)の化合物を得る。

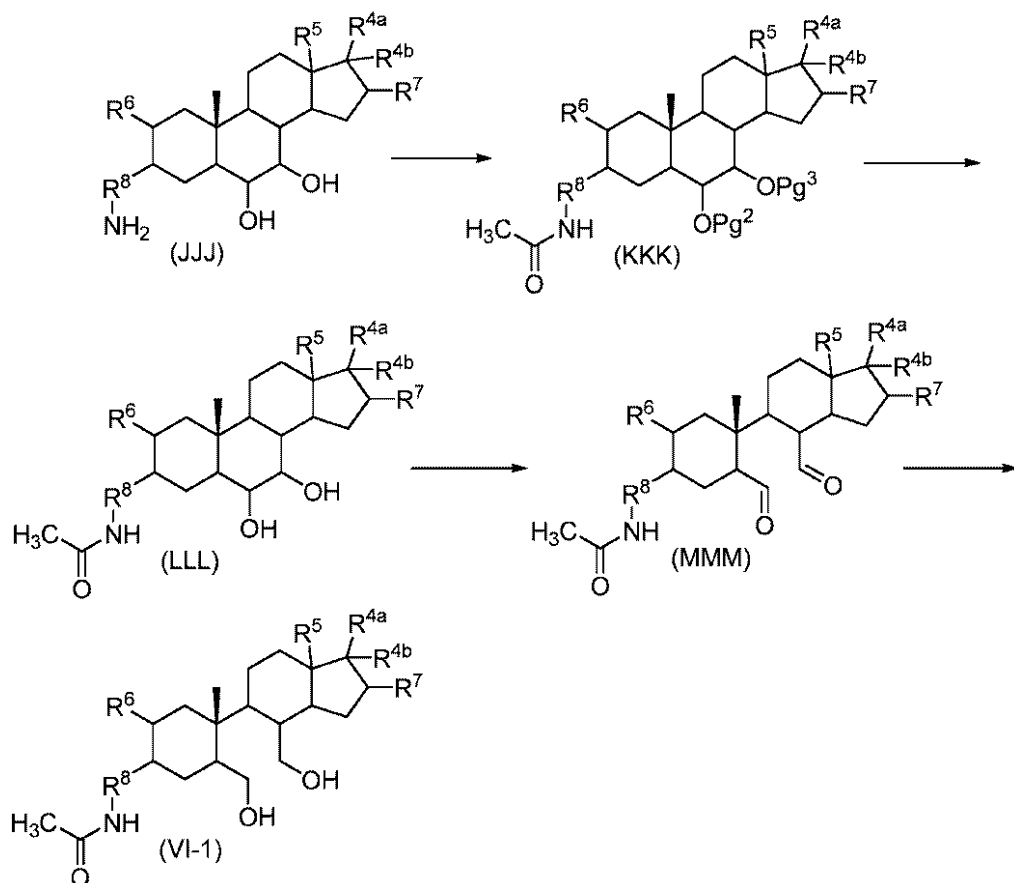
【0169】

L. 式(VI-1)の化合物の調製

式(VI-1)の化合物は、上の発明の概要に記載の式(VI)の化合物であり、式中、 R^2 および R^{13} はそれぞれ $-CH_2OH$ であり、 R^{19} は $-R^8-N(H)C(O)R^9$ (式中、 R^9 は、上の式(VI)の化合物について発明の概要に記載のとおりである)であり、以下の反応スキーム6に記載のように調製され、このスキーム中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、式(VI)の化合物について上の発明の概要に記載のとおりであり、 Pg^2 および Pg^3 はそれぞれアセチルである。

【化 4 9】

反応スキーム 6



【0170】

式(JJJ)の化合物を、当業者に公知の方法または米国特許第6,635,629号に開示の方法に類似の方法によって調製する。

【0171】

一般に、式(VI-1)の化合物を、上の反応スキーム6に記載のように調製する。最初に、適切なアセチル化剤(無水酢酸など)での式(JJJ)の化合物の処理により式(KKK)の化合物を得る。式(KKK)の化合物上の第一級ヒドロキシルを標準的条件下(プロトン性溶媒中の塩基性条件下など)で脱保護して式(LLL)の化合物を得る。次いで、式(LLL)の化合物を過ヨウ素酸ナトリウムと反応させて式(MMM)の化合物を得る。アルデヒド基の水素化ホウ素ナトリウム還元により式(VI-1)の化合物を得る。

【0172】

遊離の塩基形態または酸形態で存在し得る本明細書中に記載の調製された全ての化合物を、適切な無機または有機の塩基または酸での処理によってその薬学的に許容され得る塩に変換することができる。以下の調製された化合物の塩を、標準的な技術によってその遊離の塩基形態または酸形態に変換することができる。さらに、酸性基またはエステル基を含む本発明の全ての化合物を、当業者に公知の方法または本明細書中に記載の方法によってそれぞれ対応するエステルまたは酸に変換することができる。

【0173】

本明細書中に開示の方法によって調製した代表的な本発明の化合物には、以下の表1に列挙した化合物が含まれる(これらに限定されない)。この表中の化合物(Cpd)番号は、以下の実施例39~42中の化合物番号に対応する(但し、以下の実施例1~38中

の化合物番号に対応していない)。

【表 1 - 1】

表1

化合物番号	化合物名
化合物番号1	N-(((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1, 1-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)ニコチンアミド
化合物番号2	(1S, 3S, 4R)-4-((4R, 5S)-1, 1-ジメチル-4-((1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)メチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノール
化合物番号3	(E)-2-シアノ-1-(((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1, 1-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)-3-メチルグアニジン
化合物番号4	1-(((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1, 1-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)尿素
化合物番号5	1-エチル-3-(((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1, 1-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)尿素

10

20

30

【表 1 - 2】

化合物番号	化合物名
化合物番号6	1-(((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1, 1-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)-3-メチルチオ尿素
化合物番号7	(1S, 3S, 4R)-4-((4aS, 5R, 6S, 8aS)-5-(アミノメチル)-8a-メチル-2, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインドノ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノールジヒドロクロリド
化合物番号8	(4aS, 5R, 6S, 8aS)-5-(アミノメチル)-6-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-8a-メチルオクタヒドロキノリン-2(1H)-オン
化合物番号9	(1S, 3S, 4R)-4-((5aS, 6R, 7S, 9aS)-6-(アミノメチル)-9a-メチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-5H-インデノ[1, 2-b]ピリジン-7-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノール
化合物番号10	(1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 6S, 7R, 7aS)-7-(アミノメチル)-3a-メチル-3-フェニル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノールジヒドロクロリド
化合物番号11	(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-フェニルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オールアセテート
化合物番号12	(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-1-(フラン-2-イル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール
化合物番号13	(1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 6S, 7R, 7aS)-7-(アミノメチル)-3-(フラン-2-イル)-3a-メチル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノール
化合物番号14	(1S, 3S, 4R)-4-((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS)-7-(アミノメチル)-3, 3b, 5'-トリメチルテトラデカヒドロスピロ[インデノ[2, 1-b]フラン-2, 2'-ピラン]-6-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノールアセテート
化合物番号15	(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-(チオフェン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール

10

20

30

40

【表 1 - 3】

化合物番号	化合物名
化合物番号16	(1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 6S, 7R, 7aS)-7-(アミノメチル)-3a-メチル-3-(チオフェン-2-イル)-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノール
化合物番号17	(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-(ピリジン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール
化合物番号18	(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1, 7a-ジメチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール
化合物番号19	(1S, 2R, 4R, 5S)-4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1-メチル-1-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-2-オール
化合物番号20	(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-(チアゾール-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール
化合物番号21	((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((5R, 6S)-6-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-イル)-7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル)メタノール
化合物番号22	((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((5R, 6S)-6-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[c]イソオキサゾール-5-イル)-7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル)メタノール
化合物番号23	((5R, 6S)-5-((4R, 5S)-4-(ヒドロキシメチル)-1, 1-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]イソオキサゾール-6-イル)メタノール
化合物番号24	((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((5S, 6R)-5-(ヒドロキシメチル)-2, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル)メタノール
化合物番号25	(1S, 3S, 4R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-((3aS, 6S, 7R, 7aS)-7-(ヒドロキシメチル)-3a-メチル-3-フェニル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル)-4-メチルシクロヘキサノール

10

20

30

40

【表 1 - 4】

化合物番号	化合物名
化合物番号26	(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-4-(ヒドロキシメチル)-7a-メチル-1-フェニルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール
化合物番号27	(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-4-(ヒドロキシメチル)-1, 7a-ジメチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール
化合物番号28	(1R, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-1-エチニル-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-4-(ヒドロキシメチル)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール
化合物番号29	(1S, 3S, 4R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS)-7-(ヒドロキシメチル)-3, 3b, 5'-トリメチルテトラデカヒドロスピロ[インデノ[2, 1-b]フラン-2, 2'-ピラン]-6-イル)-4-メチルシクロヘキサノール
化合物番号30	(1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 6S, 7R, 7aS)-3-(フラン-2-イル)-7-(ヒドロキシメチル)-3a-メチル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノール
化合物番号31	(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-1-(フラン-2-イル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-4-(ヒドロキシメチル)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール
化合物番号32	N-((1S, 3S, 4R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(ヒドロキシメチル)-7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-メチルシクロヘキシル)アセトアミド
化合物番号33	(1S, 3S, 4R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-((4aS, 5R, 6S, 8aS)-5-(ヒドロキシメチル)-8a-メチル-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインドノ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)-4-メチルシクロヘキサノール
化合物番号34	(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-4-(ヒドロキシメチル)-7a-メチル-1-(チオフェン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール
化合物番号35	(1S, 3S, 4R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-((3aS, 6S, 7R, 7aS)-7-(ヒドロキシメチル)-3a-メチル-3-(チオフェン-2-イル)-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル)-4-メチルシクロヘキサノール

10

20

30

40

【表 1 - 5】

化合物番号	化合物名
化合物番号36	(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-4-(ヒドロキシメチル)-7a-メチル-1-(ピリジン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール
化合物番号37	(1S, 2R, 4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-4-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-2-オール
化合物番号38	(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-4-(ヒドロキシメチル)-7a-メチル-1-(チアゾール-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール

10

【0174】

以下の実施例は、本発明の例示を目的とし、制限を目的としない。要約すれば、以下の実施例は、本発明の代表的な化合物の合成および本発明の化合物の調製で使用した化合物ならびに前記化合物の代表的なアッセイを開示する。

20

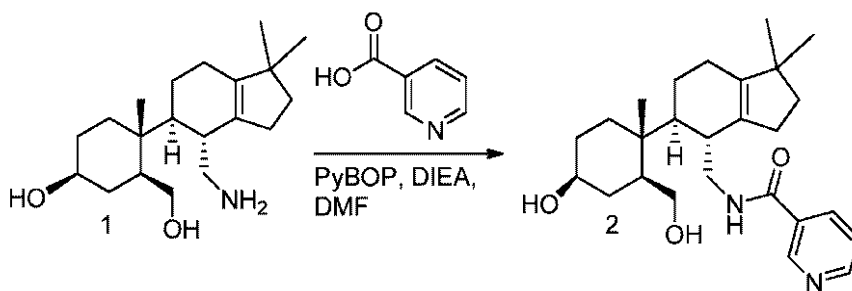
【実施例】

【0175】

実施例 1

N-((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1, 1-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)ニコチンアミド(化合物番号2)の合成

【化50】



30

(1S, 3S, 4R)-4-((4R, 5S)-4-(アミノメチル)-1, 1-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノール(化合物番号1、53mg、0.16mmol)、PyBOP(104mg、0.200mmol)、およびニコチン酸(25mg、0.20mmol)を含むDMF(1.6mL)の溶液にDIEA(0.07mL、0.4mmol)を添加し、溶液をアルゴン下で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をEtOAc(40mL)に溶解した。溶液を飽和NaHCO₃水溶液(5×10mL)およびブライン(2×10mL)で洗浄し、次いで乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)によって精製して、N-((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1, 1-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチ

40

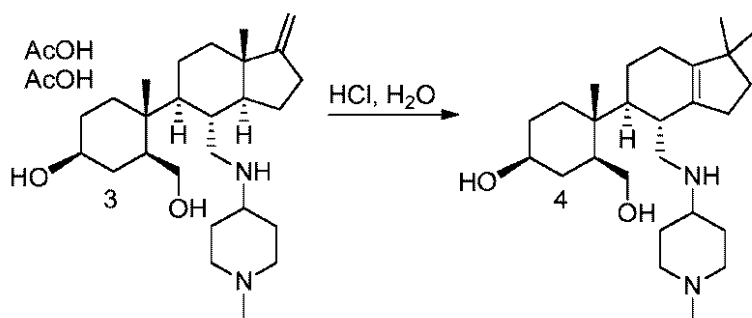
50

ル)ニコチンアミド(化合物番号2、37mg、53%)を無色泡として得た。 ^1H NMR(CD_3OD): δ 8.94(s, 1H), 8.68(d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.20(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55(dd, J = 7.4, 5.3 Hz, 1H), 3.77(m, 1H), 3.56(dd, J = 13, 3.6 Hz, 1H), 3.43(m, 1H), 3.09-3.24(m, 2H), 2.52(m, 1H), 2.38(m, 1H), 1.13-2.20(m, 15H), 1.02(s, 3H), 0.94(s, 3H), 0.77(s, 3H); ^{13}C NMR(CD_3OD): δ 167.8, 152.6, 148.9, 144.8, 136.8, 135.0, 132.3, 125.2, 71.4, 63.3, 46.7, 44.2, 43.6, 41.6, 40.3, 38.6, 38.2, 35.7, 34.0, 33.0, 32.2, 27.2, 25.7, 20.9, 20.6, 19.9. ES-MS m/z 427($[\text{M}+1]^+$).

実施例2

(1S, 3S, 4R) - 4 - ((4R, 5S) - 1, 1 - ジメチル - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イルアミノ)メチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール(化合物番号4)の合成

【化51】



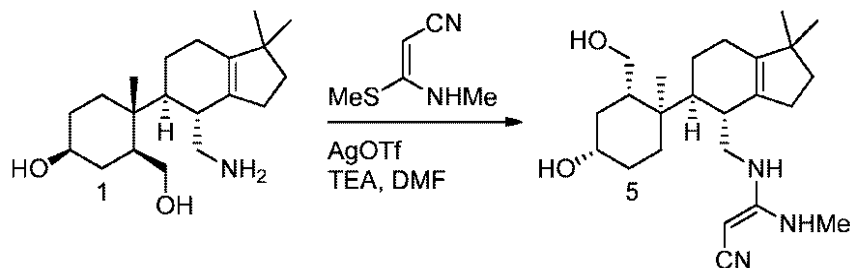
【0176】

(1S, 3S, 4R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチル - 4 - ((3aS, 4R, 5S, 7aS) - 7a - メチル - 1 - メチレン - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル)アミノ)メチル)オクタヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル)シクロヘキサノールジアセテート(化合物番号3、153mg、0.284mmol)を含む1N HCl(水溶液)(6.9mL)の溶液を、60℃で一晩攪拌した。溶液を0℃に冷却し、10N NaOH(水溶液)を使用してpH12に調整し、EtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO_4)、濃縮して(1S, 3S, 4R) - 4 - ((4R, 5S) - 1, 1 - ジメチル - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イルアミノ)メチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール(化合物番号4、80mg、67%)を黄色泡として得た。 ^1H NMR(CD_3OD): δ 3.82(dd, J = 11, 2.3 Hz, 1H), 3.43(m, 1H), 3.21(m, 1H), 2.88(m, 2H), 2.73(dd, J = 12, 2.9 Hz, 1H), 2.52(m, 2H), 2.38(m, 1H), 2.27(s, 3H), 1.20-2.20(m, 22H), 0.99(s, 3H), 0.92(s, 3H), 0.90(s, 3H); ^{13}C NMR(CD_3OD): δ 144.3, 135.5, 71.4, 63.4, 55.4, 55.3(2C), 50.9, 46.7, 46.1, 43.7, 42.4, 40.2, 38.8, 37.7, 35.7, 34.2, 33.1, 32.7, 32.2(2C), 27.3, 25.7, 20.9, 20.8, 20.0. ES-MS m/z 419($[\text{M}+1]^+$).

実施例3

(E) - 2 - シアノ - 1 - ((4R, 5S) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 1, 1 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル)メチル) - 3 - メチルグアニジン(化合物番号5)の合成

【化 5 2】



10

【0177】

(1S, 3S, 4R) - 4 - ((4R, 5S) - 4 - (アミノメチル) - 1, 1 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール (化合物番号 1、71mg、0.22mmol)、S - メチル - N - シアノ - N' - メチル - カルバミドチオアート (34mg、0.26mmol)、TEA (150 μ L、1.1mmol)、および AgOTf (95mg、0.37mmol) を含む DMF (2mL) の溶液を室温で 1 時間攪拌し、次いで、EtOAc (40mL) および ブライン (25mL) で希釈した。2 時間の攪拌後、層を分離し、水層を EtOAc (30mL) で抽出し、次いで、合わせた有機層をブライ

20

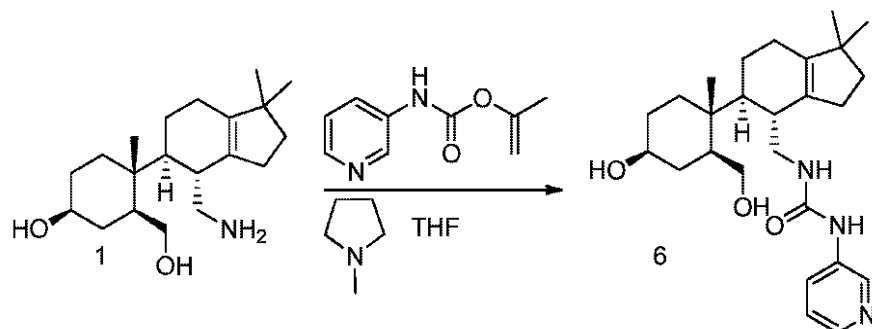
ン (3 $\times$ 20mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ (4%、次いで 10%、次いで 15% MeOH/CH₂Cl₂) を使用して精製して、(E) - 2 - シアノ - 1 - ((4R, 5S) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 1, 1 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) メチル) - 3 - メチルグアニジン (化合物番号 5、57mg、64%) を白色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 3.78(m, 1H), 3.42(m, 1H), 3.36(m, 1H), 3.18(m, 1H), 3.01(m, 1H), 2.79(s, 3H), 2.42(m, 1H), 2.29(m, 1H), 2.25-1.90(5H), 1.80(m, 1H), 1.65(4H), 1.4-1.1(5H), 1.00(s, 3H), 0.90(s, 3H), 0.80(s, 3H). ES-MS m/z 403([M+1]⁺).

30

実施例 4

1 - ((4R, 5S) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 1, 1 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) メチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) 尿素 (化合物番号 6) の合成

【化 5 3】



40

【0178】

(1S, 3S, 4R) - 4 - ((4R, 5S) - 4 - (アミノメチル) - 1, 1 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール (化合物番号 1、61mg、0.19mmol) および ピリジン - 3 - イル - カルバミン酸イソプロペニルエステル (41mg、

50

0.23 mmol、Gallou, I. ら, J. Org. Chem., 2005, 70 (17), pp 6960-6963に従って調製)を含むTHF (1.5 mL)の溶液に1-メチルピロリジン (0.02 mL、0.2 mmol)を添加し、溶液をアルゴン下にて55℃に16時間加熱した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)によって精製して、1-((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1,1-ジメチル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)尿素 (化合物番号6、67 mg、80%)を黄色オイルとして得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 8.53(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13(dd, J = 1.4, 5.0 Hz, 1H), 7.93(m, 1H), 7.33(dd, J = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 3.80(dd, J = 3.1, 11 Hz, 1H), 3.42(m, 2H), 3.18(m, 1H), 3.00(dd, J = 9.6, 14 Hz, 1H), 2.48(m, 1H), 1.15-2.25(m, 16H), 1.01(s, 3H), 0.93(s, 3H), 0.86(s, 3H); ¹³C NMR(CD₃OD): δ 157.8, 144.7, 143.3, 140.8, 138.7, 135.1, 127.7, 125.2, 71.4, 63.3, 46.7, 44.1, 43.6, 41.7, 40.3, 38.7, 38.5, 35.6, 33.9, 33.0, 32.2, 27.2, 25.7, 20.9, 20.7, 19.9. ES-MS m/z 442([M+1]⁺).

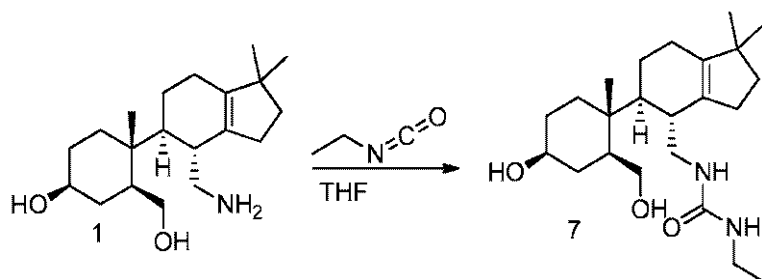
10

実施例 5

1-エチル-3-(((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1,1-ジメチル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)尿素 (化合物番号7)の合成

20

【化54】



30

【0179】

0℃でアルゴン下の(1S, 3S, 4R)-4-((4R, 5S)-4-(アミノメチル)-1,1-ジメチル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノール (化合物番号1、50 mg、0.16 mmol)を含むTHF (1.6 mL)の溶液にエチルイソシアナート (0.03 mL、0.4 mmol)を添加し、溶液を室温で3時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)によって精製して、1-エチル-3-(((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1,1-ジメチル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)尿素 (化合物番号7、48 mg、79%)を無色泡として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 5.93(m, 1H), 3.80(dd, J = 2.9, 10 Hz, 1H), 3.43(m, 1H), 3.16(m, 3H), 2.88(m, 1H), 2.45(m, 1H), 1.18-2.22(m, 17H), 1.08(t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.99(s, 3H), 0.92(s, 3H), 0.83(s, 3H); ¹³C NMR(CD₃OD): δ 161.1, 144.3, 135.4, 71.4, 63.3, 46.7, 44.1, 43.6, 41.4, 40.3, 38.8, 38.6, 35.8, 35.7, 34.0, 33.0, 32.2, 27.3, 25.7, 20.9, 20.7, 19.8, 15.9. ES-MS m/z 393([M+1]⁺).

40

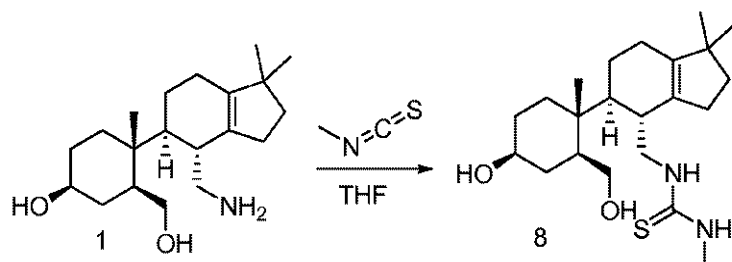
実施例 6

1-(((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1,1-ジメチル-2,3,4,5,6,

50

7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)-3-メチルチオ尿素(化合物番号8)の合成

【化55】



10

【0180】

アルゴン下の(1S, 3S, 4R)-4-((4R, 5S)-4-(アミノメチル)-1, 1-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノール(化合物番号1、49mg、0.15mmol)を含むTHF(1.5mL)の溶液にメチルイソチオシアナート(24mg、0.33mmol)を添加し、溶液を室温で3時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)によって精製して、1-((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1, 1-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)-3-メチルチオ尿素(化合物番号8、51mg、85%)を無色泡として得た。
¹H NMR(CD₃OD): δ 3.80(m, 1H), 3.69(m, 1H), 3.44(m, 1H), 3.16(m, 1H), 2.89(s, 3H), 2.46(m, 2H), 1.18-2.21(m, 17H), 1.00(s, 3H), 0.92(s, 3H), 0.81(s, 3H); ¹³C NMR(CD₃OD): δ 183.8, 144.6, 135.2, 71.4, 63.4, 46.7, 43.6, 41.3, 40.3, 38.6, 38.0, 35.7, 33.9, 32.9, 32.2, 30.7, 27.3, 25.7, 20.9, 20.8, 19.8. ES-MS m/z 395([M+1]⁺).

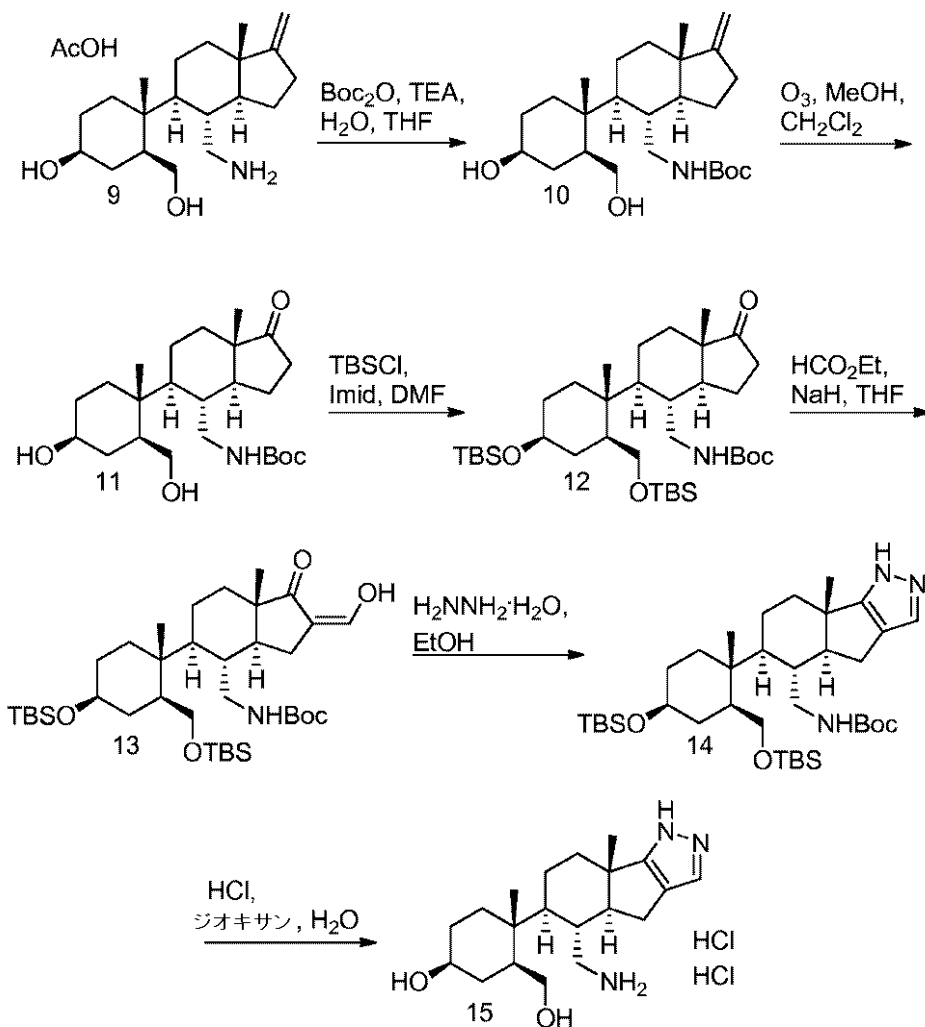
20

実施例7

(1S, 3S, 4R)-4-((4aS, 5R, 6S, 8aS)-5-(アミノメチル)-8a-メチル-2, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインドノ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノールジヒドロクロリド(化合物番号15)の合成

30

【化 5 6】



【0181】

A. (1S, 3S, 4R) - 4 - ((3aS, 4R, 5S, 7aS) - 4 - (アミノメチル) - 7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-5-イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4-メチルシクロヘキサノールアセテート (化合物番号9、1.45g、3.80mmol) を含む10% $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (19mL) の溶液に、TEA (1.17mL、8.39mmol) およびジ-tert-ブチルジカルボナート (912mg、4.18mmol) を添加し、溶液を室温で20時間攪拌した。EtOAc (25mL) を添加し、溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液 (5×15mL) およびブライン (10mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO_4)、濃縮してtert-ブチル ((3aS, 4R, 5S, 7aS) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル) - 1-メチルシクロヘキシル) - 7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル) メチル) カルバマート (化合物番号10、1.78g) を得た。

【0182】

B. tert-ブチル ((3aS, 4R, 5S, 7aS) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル) - 1-メチルシクロヘキシル) - 7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル) メチル) カルバマート (化合物番号10、1.78g) を含む20% MeOH/ CH_2Cl_2 (20mL) の懸濁液を-78℃に冷却し、その間に-78℃で2時間 O_2 (気体) を混合物に通気し、次いで、 O_3 (気体) を混合物に通気した。さらなるMeOH (19mL) および CH_2Cl_2 (5mL) を添加し、 O_3 (気体) をさらに40分間混合物に通気しその後 O_2

(気体)流を10分間通気した。混合物をジメチルスルフィド(1.4 mL、19 mmol)で処理し、室温で3時間攪拌し、次いで濃縮した。溶液をEtOAc(50 mL)で希釈し、ブライン(4×20 mL)で洗浄し、次いで乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(100:8 CH₂Cl₂/MeOH)によって精製して、tert-ブチル(((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-オキソオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)カルバマート(化合物番号11、1.45 g、2工程で90%)を無色泡として得た。

【0183】

C. tert-ブチル(((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-オキソオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)カルバマート(化合物番号11、1.43 g、3.38 mmol)を含むDMF(6.8 mL)の溶液にイミダゾール(644 mg、9.46 mmol)およびTBSCl(1.27 g、8.43 mmol)を添加し、溶液をアルゴン下にて室温で15時間攪拌した。混合物をEtOAc(100 mL)で希釈し、1N HCl(水溶液)(2×30 mL)およびブライン(5×30 mL)で洗浄し、次いで乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(15:85 EtOAc/ヘキサン)によって精製して、tert-ブチル(((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-オキソオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)カルバマート(化合物番号12、1.56 g、71%)を無色泡として得た。

【0184】

D. tert-ブチル(((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-オキソオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)カルバマート(化合物番号12、0.85 g、1.3 mmol)を含むTHF(2.6 mL)の溶液を、0℃でアルゴン下の水素化ナトリウム(60%油分散物、209 mg、5.23 mmol)を含むTHF(2.6 mL)の懸濁液に添加した。0℃で5分間の攪拌後、ギ酸エチル(0.63 mL、7.8 mmol)を添加し、室温で2.5時間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液(25 mL)を添加し、その後にEtOAc(20 mL)を添加し、水相をEtOAc(15 mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(10 mL)で洗浄し、次いで乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、tert-ブチル(((3aS, 4R, 5S, 7aS, Z)-5-((1R, 2S, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メチルシクロヘキシル)-2-(ヒドロキシメチレン)-7a-メチル-1-オキソオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)カルバマート(化合物番号13、0.89 g)が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0185】

E. tert-ブチル(((3aS, 4R, 5S, 7aS, Z)-5-((1R, 2S, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メチルシクロヘキシル)-2-(ヒドロキシメチレン)-7a-メチル-1-オキソオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)カルバマート(化合物番号13、203 mg、0.298 mmol)を含むEtOH(6 mL)溶液にヒドラジン水和物(0.022 mL、0.45 mmol)を添加し、溶液を1時間加熱還流し、次いで濃縮した。残渣をEtOAc(40 mL)とブライン(10 mL)との間で分配し、有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、次いで乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(1:1 EtOAc

c/CH₂Cl₂)によって精製して、tert-ブチル(((4aS, 5R, 6S, 8aS)-6-((1R, 2S, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メチルシクロヘキシル)-8a-メチル-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインデノ[1, 2-c]ピラゾール-5-イル)メチル)カルバマート(化合物番号14、124mg、2工程で61%)を無色泡として得た。

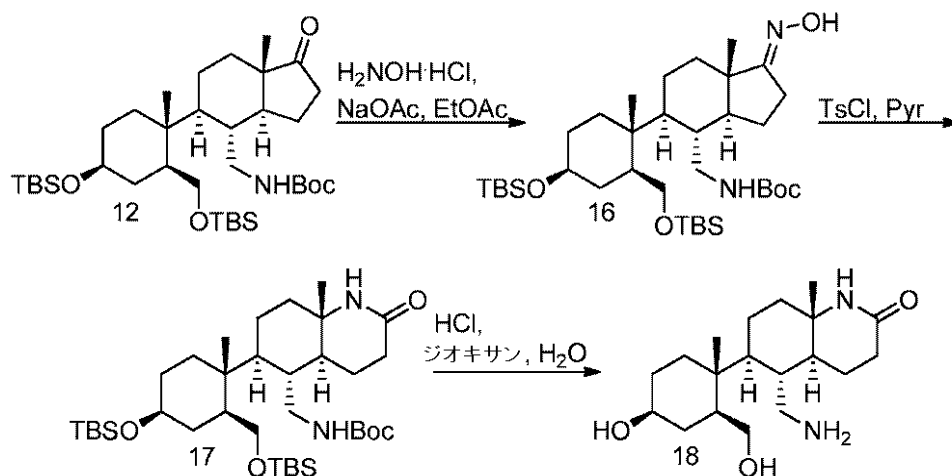
【0186】

F. tert-ブチル(((4aS, 5R, 6S, 8aS)-6-((1R, 2S, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メチルシクロヘキシル)-8a-メチル-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインデノ[1, 2-c]ピラゾール-5-イル)メチル)カルバマート(化合物番号14、60mg、0.089mmol)を含む1:1 H₂O/1, 4-ジオキサン(2mL)の懸濁液に4N HClを含むジオキサン(2mL)を添加し、溶液を室温で2.3時間攪拌し、次いで濃縮した。残存H₂Oを、MeOH(5×20mL)を使用して共沸除去した。残渣をMeOH(2mL)に溶解し、体積を真空中で約0.5mLに減少させた。Et₂O(30mL)を添加し、それによって淡色沈殿が得られ、上清をデカントした。さらなるEt₂O(30mL)を添加し、上清をデカントした(2x)。残渣を真空中で乾燥させて(1S, 3S, 4R)-4-((4aS, 5R, 6S, 8aS)-5-(アミノメチル)-8a-メチル-2, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインデノ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノールジヒドロクロリド(化合物番号15、31mg、84%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.80(br s, 2H), 7.39(s, 1H), 3.54(d, J = 11 Hz, 1H), 3.26(m, 2H), 2.93(m, 2H), 2.77(m, 1H), 1.09-2.50(m, 15H), 0.98(s, 3H), 0.90(s, 3H). ES-MS m/z 348([M+1]⁺).

実施例8

((4aS, 5R, 6S, 8aS)-5-(アミノメチル)-6-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-8a-メチルオクタヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物番号18)の合成

【化57】



【0187】

A. tert-ブチル(((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-オキソオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)カルバマート(化合物番号12、643mg、0.986mmol)、ヒドロキシルアミンヒドロクロリド(274

mg、3.94 mmol)、およびNaOAc (324 mg、3.95 mmol)の混合物をEtOH (14 mL) 中にてアルゴン下で2時間加熱還流し、次いで濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (20 mL)と飽和NaHCO₃水溶液 (15 mL)との間で分配し、水層をCH₂Cl₂ (2×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮してtert-ブチル(((3aS, 4R, 5S, 7aS, E)-5-((1R, 2S, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1-(ヒドロキシイミノ)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)カルバマート(化合物番号16、647 mg)が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

10

【0188】

B. tert-ブチル(((3aS, 4R, 5S, 7aS, E)-5-((1R, 2S, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1-(ヒドロキシイミノ)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)カルバマート(化合物番号16、644 mg、0.965 mmol)を含むピリジン(8.0 mL)の溶液に、TsCl (202 mg、1.06 mmol)を2分間にわたって少しずつ添加した。室温で24時間の攪拌後、さらなるTsCl (202 mg、1.06 mmol)を添加し、さらに6時間攪拌した。混合物にH₂O (10 mL)を添加し、次いで30分間攪拌した。混合物をEtOAc (80 mL)で希釈し、次いでブライン(15 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残存ピリジンをPhMe (3×30 mL)を使用して共沸除去した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(EtOAc)によって精製して、tert-ブチル(((4aS, 5R, 6S, 8aS)-6-((1R, 2S, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メチルシクロヘキシル)-8a-メチル-2-オキソデカヒドロキノリン-5-イル)メチル)カルバマート(化合物番号17、186 mg、2工程で28%)を淡色固体として得た。

20

【0189】

C. tert-ブチル(((4aS, 5R, 6S, 8aS)-6-((1R, 2S, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メチルシクロヘキシル)-8a-メチル-2-オキソデカヒドロキノリン-5-イル)メチル)カルバマート(化合物番号17、186 mg、0.279 mmol)を含む1:1 H₂O/1,4-ジオキサン(3 mL)の懸濁液に、4M HClを含むジオキサン(3 mL)を添加した。混合物を室温で2.25時間攪拌し、次いでCH₂Cl₂ (30 mL)で希釈した。混合物を1N NaOH(水溶液) (10 mL)および飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)で洗浄した。合わせた水層を濃縮し、残存H₂Oを、PhMe (30 mL)を使用して共沸除去した。残渣をMeOH (30 mL)中で攪拌し、次いで濾過し、濃縮した。残渣を20% MeOH/CH₂Cl₂ (30 mL)中で攪拌し、次いで濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)によって精製して、(4aS, 5R, 6S, 8aS)-5-(アミノメチル)-6-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-8a-メチルオクタヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物番号18、38 mg、40%)を無色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 3.71(m, 1H), 3.44(m, 1H), 3.05-3.19(m, 2H), 2.87(m, 1H), 2.42(m, 2H), 2.16(m, 1H), 1.26-2.00(m, 15H), 1.17(s, 3H), 1.12(s, 3H); ¹³C NMR(CD₃OD): δ 174.5, 71.0, 62.8, 55.2, 45.0, 44.8, 43.8, 40.8, 40.6, 40.3, 38.0, 35.3, 32.0, 31.5, 31.1, 23.9, 21.8, 21.3, 21.1. ES-MS m/z 339([M+1]⁺).

30

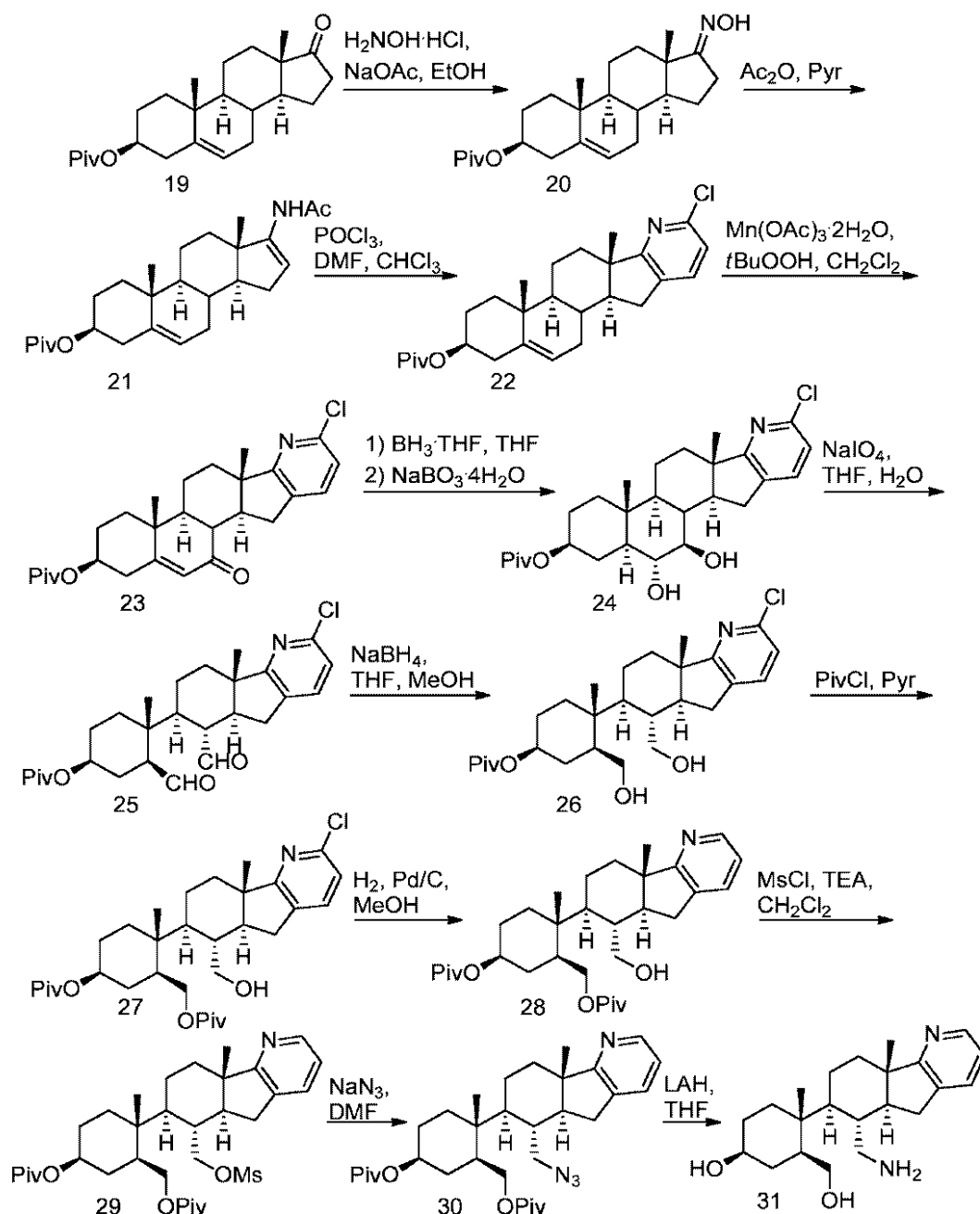
40

実施例9

(1S, 3S, 4R)-4-((5aS, 6R, 7S, 9aS)-6-(アミノメチル)

50

－9a－メチル－5a, 6, 7, 8, 9, 9a－ヘキサヒドロ－5H－インデノ[1, 2－b]ピリジン－7－イル)－3－(ヒドロキシメチル)－4－メチルシクロヘキサノール(化合物番号31)の合成
【化58】



【0190】

A. (3S, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S)－10, 13－ジメチル－17－オキソ－2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17－テトラデカヒドロ－1H－シクロペンタ[a]フェナントレン－3－イルピバレート(化合物番号19, 2. 88 g, 7. 73 mmol)、ヒドロキシルアミンヒドロクロリド(2. 15 g, 30. 9 mmol)、および NaOAc (2. 54 g, 31. 0 mmol)の溶液を EtOH (52 mL)中にてアルゴン下で2時間加熱還流し、次いで室温に冷却した。混合物を H_2O (200 mL)で希釈し、無色固体を濾過によって回収し、 H_2O (200 mL)で洗浄した。回収した固体を CH_2Cl_2 (40 mL)と飽和 NaHCO_3 水溶液(30 mL)との間で分配し、水相を CH_2Cl_2 (2×15 mL)で抽出した

10

20

30

40

50

。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮して (3 S, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 17 - (ヒドロキシイミノ) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イルピバレート (化合物番号 20、2.98 g) が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0191】

B. (3 S, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 17 - (ヒドロキシイミノ) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イルピバレート (化合物番号 20、2.98 g、7.69 mmol) を含むピリジン (45 mL) の溶液に Ac_2O (30 mL、320 mmol) を添加し、混合物をアルゴン下で 22 時間加熱還流し、次いで濃縮した。 Et_2O (150 mL) を添加し、混合物を 1 M K_2CO_3 (水溶液) (45 mL) で洗浄した。混合物をセライトで濾過し、有機層を H_2O (50 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。残存するピリジンおよび Ac_2O を、 PhMe (3 × 50 mL) を使用して共沸除去した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (30 : 70 - 40 : 60 EtOAc / ヘキサン) によって精製して、(3 S, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 17 - アセトアミド - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 - ドデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イルピバレート (化合物番号 21、1.41 g、2 工程で 44%) を淡色固体として得た。

【0192】

C. 0℃でアルゴン下の DMF にオキシ塩化リン (5.7 mL、61 mmol) を添加し、0℃で 15 分間攪拌した。(3 S, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 17 - アセトアミド - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 - ドデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イルピバレート (化合物番号 21、1.41 g、3.41 mmol) を含む CHCl_3 (85 mL) の溶液を添加し、0℃で 2 時間攪拌し、次いで 65℃に 3.5 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで氷水に注いだ。pH 8 になるまで混合物に 10 N NaOH (水溶液) を添加し、水相を CHCl_3 (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 150 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (5 : 95 EtOAc / ヘキサン) によって精製して、(4 S, 6 a R, 6 b S, 8 a S, 13 a S, 13 b R) - 10 - クロロ - 6 a, 8 a - ジメチル - 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 13, 13 a, 13 b - ドデカヒドロ - 1 H - ナフト [2', 1' : 4, 5] インデノ [1, 2 - b] ピリジン - 4 - イルピバレート (化合物番号 22、1.00 g、66%) を無色結晶として得た。

【0193】

D. (4 S, 6 a R, 6 b S, 8 a S, 13 a S, 13 b R) - 10 - クロロ - 6 a, 8 a - ジメチル - 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 13, 13 a, 13 b - ドデカヒドロ - 1 H - ナフト [2', 1' : 4, 5] インデノ [1, 2 - b] ピリジン - 4 - イルピバレート (化合物番号 22、1.00 g、2.26 mmol) を含む CH_2Cl_2 (16 mL) の溶液に 3 オングストロームモレキュラーシーブ (1.1 g) を添加し、その後に $t\text{BuOOH}$ (2.06 mL の 5.5 M デカン溶液、11.3 mmol) を添加した。室温にてアルゴン下で 25 分間の攪拌後、マンガ (III) アセテート二水和物 (61 mg、0.23 mmol) を添加し、室温で 40 時間攪拌した。セライト (0.8 g) を添加し、混合物をろ過した。濾液を飽和 Na_2SO_3 水溶液 (30 mL) で洗浄し、水相を CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (15 : 85 EtOAc / ヘキサン) によって精製して、(4 S, 6 a R, 6 b S, 8 a S, 13 a S, 13 b R) - 10 - クロロ - 6 a, 8 a - ジメチル - 1 - オキソ - 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b,

7, 8, 8a, 13, 13a, 13b-ドデカヒドロ-1H-ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-b]ピリジン-4-イルピバラート(化合物番号23、0.54g、52%)を無色結晶として得た。

【0194】

E. (4S, 6aR, 6bS, 8aS, 13aS, 13bR)-10-クロロ-6a, 8a-ジメチル-1-オキソ-3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 13, 13a, 13b-ドデカヒドロ-1H-ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-b]ピリジン-4-イルピバラート(化合物番号23、0.54g、1.2mmol)を含むTHF(3.9mL)の溶液をアルゴン下で0℃に冷却し、ボラン(3.6mLの1M THF溶液、3.6mmol)を2時間にわたって添加した。溶液を室温で26時間攪拌し、次いで0℃に冷却し、H₂O(4mL)を滴下し、その後NaBO₃·4H₂O(547mg、3.56mmol)を滴下した。混合物を攪拌しながら19時間にわたって室温に加温し、次いでH₂O(6mL)およびEtOAc(15mL)で希釈した。水相をEtOAc(2×15mL)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲル(1:1 EtOAc/ヘキサン)で濾過して(1R, 2R, 2aS, 4S, 6aR, 6bS, 8aS, 13aS, 13bR)-10-クロロ-1, 2-ジヒドロキシ-6a, 8a-ジメチル-2, 2a, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 13, 13a, 13b-テトラデカヒドロ-1H-ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-b]ピリジン-4-イルピバラート(化合物番号24、431mg)が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0195】

F. (1R, 2R, 2aS, 4S, 6aR, 6bS, 8aS, 13aS, 13bR)-10-クロロ-1, 2-ジヒドロキシ-6a, 8a-ジメチル-2, 2a, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 13, 13a, 13b-テトラデカヒドロ-1H-ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[1, 2-b]ピリジン-4-イルピバラート(化合物番号24、431mg)を含むTHF(9.1mL)の溶液に、NaIO₄(387mg、1.81mmol)を含むH₂O(1.8mL)の懸濁液を添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂(25mL)とH₂O(10mL)との間で分配した。水相をCH₂Cl₂(2×10mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、次いで乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、得られた(1S, 3S, 4R)-4-((5aS, 6R, 7S, 9aS)-2-クロロ-6-ホルミル-9a-メチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-5H-インデノ[1, 2-b]ピリジン-7-イル)-3-ホルミル-4-メチルシクロヘキシルピバラート(化合物番号25、424mg)を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

【0196】

G. (1S, 3S, 4R)-4-((5aS, 6R, 7S, 9aS)-2-クロロ-6-ホルミル-9a-メチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-5H-インデノ[1, 2-b]ピリジン-7-イル)-3-ホルミル-4-メチルシクロヘキシルピバラート(化合物番号25、424mg)を含む3:1 THF/MeOH(9mL)の溶液をアルゴン下で0℃に冷却し、NaBH₄(69mg、1.8mmol)を添加した。混合物を0℃で30分間、次いで室温で3時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、80%酢酸(水溶液)(1mL)を滴下した。混合物を0℃で5分間、次いで室温で15分間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をEtOAc(40mL)と1N NaOH(水溶液)(10mL)との間で分配した。有機層をブライン(10mL)で洗浄し、次いで乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(1:1 EtOAc/CH₂Cl₂)によって精製して、(1S, 3S, 4R)-4-((5aS, 6R, 7S, 9aS)-2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)-9a-メチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-5H-インデノ[1, 2-b]ピリジン-7-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキシルピバラート(化合物番号26、262mg、3工程で46%)を無色オイルとして得た。

【0197】

H. (1S, 3S, 4R) - 4 - ((5aS, 6R, 7S, 9aS) - 2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル) - 9a-メチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-5H-インデノ [1, 2-b] ピリジン-7-イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4-メチルシクロヘキシルピバレート (化合物番号26、262mg、0.548mmol) を含むピリジン (5.5mL) の溶液に塩化ピバロイル (0.074mL、0.60mmol) を滴下し、次いでアルゴン下にて室温で3時間攪拌した。さらなる塩化ピバロイル (0.030mL、0.24mmol) を添加し、さらに1.5時間攪拌した。混合物を EtOAc (60mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15mL) およびブライン (10mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残存ピリジンを、ヘキササン (3×20mL) を使用して共沸除去した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (10:90 EtOAc/CH₂Cl₂) によって精製して、((1S, 2R, 5S) - 2 - ((5aS, 6R, 7S, 9aS) - 2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル) - 9a-メチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-5H-インデノ [1, 2-b] ピリジン-7-イル) - 2-メチル-5-(ピバロイルオキシ) シクロヘキシル) メチルピバレート (化合物番号27、106mg、34%) を無色オイルとして得た。

10

【0198】

I. ((1S, 2R, 5S) - 2 - ((5aS, 6R, 7S, 9aS) - 2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル) - 9a-メチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-5H-インデノ [1, 2-b] ピリジン-7-イル) - 2-メチル-5-(ピバロイルオキシ) シクロヘキシル) メチルピバレート (化合物番号27、128mg、0.228mmol) を含む MeOH (8.0mL) の溶液に 10% Pd/C (35mg) を添加し、次いで H₂ (気体) 大気下にて 30psi で 2時間震盪した。混合物をセライトで濾過し、次いで濃縮して ((1S, 2R, 5S) - 2 - ((5aS, 6R, 7S, 9aS) - 6-(ヒドロキシメチル) - 9a-メチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-5H-インデノ [1, 2-b] ピリジン-7-イル) - 2-メチル-5-(ピバロイルオキシ) シクロヘキシル) メチルピバレート (化合物番号28、121mg) が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

20

【0199】

J. 0℃の ((1S, 2R, 5S) - 2 - ((5aS, 6R, 7S, 9aS) - 6-(ヒドロキシメチル) - 9a-メチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-5H-インデノ [1, 2-b] ピリジン-7-イル) - 2-メチル-5-(ピバロイルオキシ) シクロヘキシル) メチルピバレート (化合物番号28、120mg) および TEA (0.063mL、0.45mmol) を含む CH₂Cl₂ (4.5mL) の溶液に MsCl (0.026mL、0.34mmol) を添加し、溶液をアルゴン下にて室温で1時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣を EtOAc (40mL) と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10mL) との間で分配した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3×10mL) およびブライン (2×10mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、((1S, 2R, 5S) - 2-メチル-2 - ((5aS, 6R, 7S, 9aS) - 9a-メチル-6 - ((メチルスルホニル) オキシ) メチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-5H-インデノ [1, 2-b] ピリジン-7-イル) - 5-(ピバロイルオキシ) シクロヘキシル) メチルピバレート (化合物番号29、143mg) が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

30

40

【0200】

K. アジ化ナトリウム (44mg、0.68mmol) を、((1S, 2R, 5S) - 2-メチル-2 - ((5aS, 6R, 7S, 9aS) - 9a-メチル-6 - ((メチルスルホニル) オキシ) メチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-5H-インデノ [1, 2-b] ピリジン-7-イル) - 5-(ピバロイルオキシ) シクロヘキシル) メチルピバレート (化合物番号29、143mg) を含む DMF (1.1mL) の溶液に添加し、混合物をアルゴン下にて 60℃ に 15時間加熱した。混合物を EtOAc (4

50

0 mL) および H_2O (10 mL) で希釈した。有機層をブライン (5 × 10 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮して、((1 S, 2 R, 5 S) - 2 - ((5 a S, 6 R, 7 S, 9 a S) - 6 - (アジドメチル) - 9 a - メチル - 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 H - インデノ [1, 2 - b] ピリジン - 7 - イル) - 2 - メチル - 5 - (ピバロイルオキシ) シクロヘキシル) メチルピバレート (化合物番号 30、108 mg) が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用了。

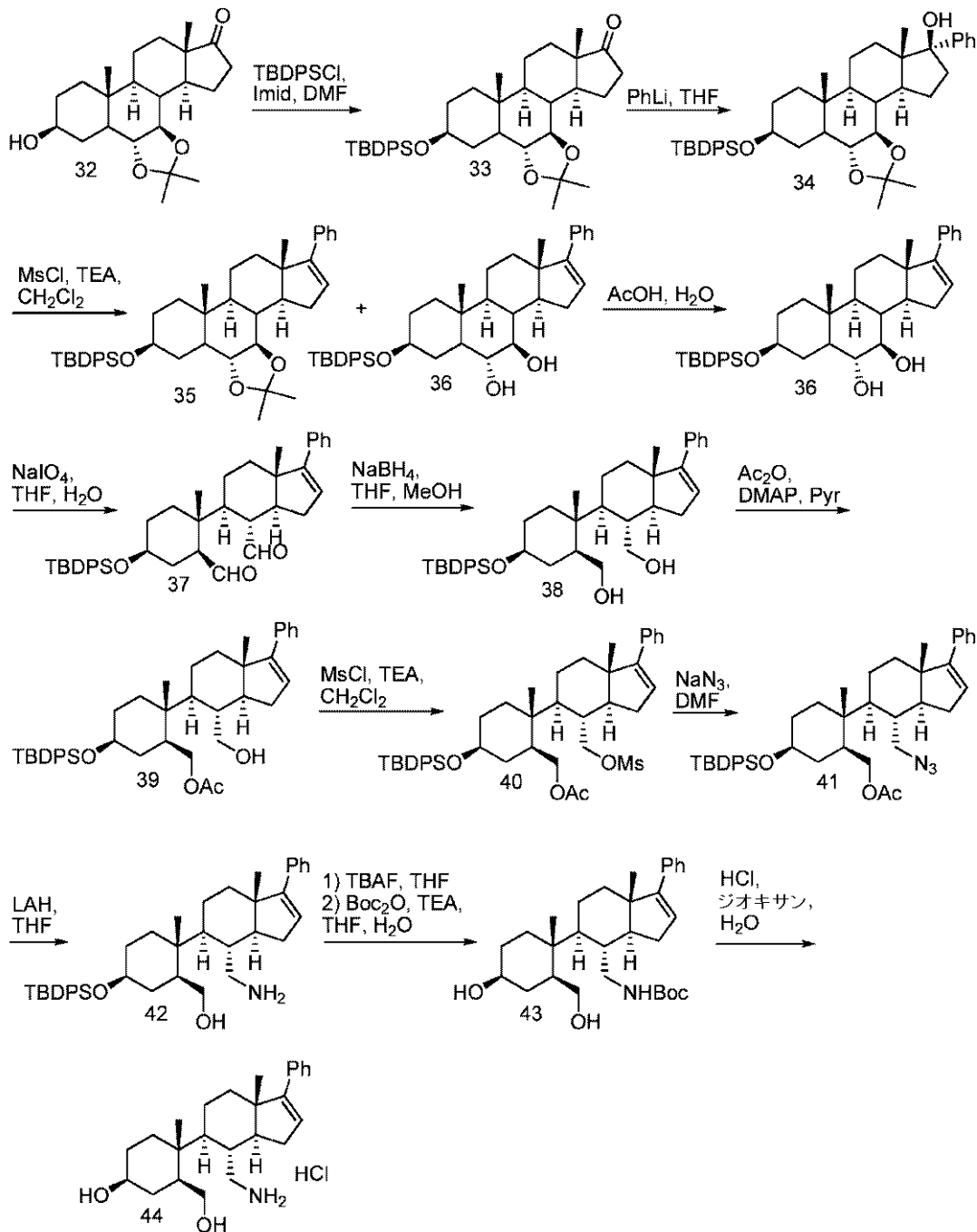
【0201】

L. ((1 S, 2 R, 5 S) - 2 - ((5 a S, 6 R, 7 S, 9 a S) - 6 - (アジドメチル) - 9 a - メチル - 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 H - インデノ [1, 2 - b] ピリジン - 7 - イル) - 2 - メチル - 5 - (ピバロイルオキシ) シクロヘキシル) メチルピバレート (化合物番号 30、108 mg) を含む THF (1.0 mL) の溶液をアルゴン下にて 0 °C に冷却し、 $LiAlH_4$ (0.39 mL の 2 M THF 溶液、0.78 mmol) を滴下した。室温で 21 時間の攪拌後、混合物を THF (2 mL) で希釈し、さらに 1.5 時間攪拌した。混合物を 0 °C に冷却し、 H_2O (0.030 mL) を添加し、その後に 5 % NaOH (水溶液) (0.030 mL) および H_2O (0.090 mL) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (100 : 10 : 2 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) によって精製して、(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((5 a S, 6 R, 7 S, 9 a S) - 6 - (アミノメチル) - 9 a - メチル - 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 H - インデノ [1, 2 - b] ピリジン - 7 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール (化合物番号 31、32 mg、4 工程で 39 %) を無色固体として得た。 ^1H NMR(CD_3OD): δ 8.33(d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.61(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17(dd, J = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 3.73(dd, J = 11, 2.9 Hz, 1H), 3.38(m, 1H), 3.06-3.20(m, 2H), 2.67-2.87(m, 4H), 2.09(m, 2H), 1.80(m, 2H), 1.17-1.63(m, 10H), 0.94(s, 3H), 0.70-0.94(m, 2H); ^{13}C NMR(CD_3OD): δ 171.6, 148.8, 137.5, 134.3, 123.1, 71.3, 62.7, 50.3, 48.2, 47.7, 43.4, 43.0, 41.9, 38.6, 38.2, 37.9, 35.2, 32.8, 31.7, 31.1, 20.0, 18.1. ES-MS m/z 359($[M+1]^+$).

実施例 10

((1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (アミノメチル) - 3 a - メチル - 3 - フェニル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノールヒドロクロリド (化合物番号 44) の合成

【化 5 9】



【0202】

A. (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 2-ヒドロキシ-4a, 6a, 11, 11-テトラメチルテトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1, 2]フェナントロ[9, 10-d][1, 3]ジオキサール-7(8H)-オン (化合物番号32、2.11g、5.82mmol) を含むDMF (5.8mL) の溶液にイミダゾール (476mg、6.99mmol) およびTBDPSCl (1.64mL、6.41mmol) を添加し、混合物をアルゴン下の室温で3日間攪拌した。混合物をEtOAc (100mL) で希釈し、1N HCl (水溶液) (2×20mL) およびブライン (5×20mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (10:90 EtOAc/ヘキサン) によって精製して、(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 1

10

20

30

40

50

2 b S) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 4 a, 6 a, 11, 11-テトラメチルテトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-7 (8H) - オン (化合物番号 33、2.70 g、77%) を無色泡として得た。

【0203】

B. フェニルリチウム (0.99 M / THF、7.0 mL、6.9 mmol) を、0℃でアルゴン下の (2 S, 4 a R, 4 b S, 6 a S, 9 a S, 9 b R, 9 c R, 12 a R, 12 b S) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 4 a, 6 a, 11, 11-テトラメチルテトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-7 (8H) - オン (化合物番号 33、1.38 g、2.30 mmol) を含む THF (23 mL) の溶液に5分間にわたって滴下し、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (25 mL) を添加した。水層を EtOAc (2 × 20 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (15:85 EtOAc / ヘキサン) によって精製して、(2 S, 4 a R, 4 b S, 6 a S, 7 S, 9 a S, 9 b R, 9 c R, 12 a R, 12 b S) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 4 a, 6 a, 11, 11-テトラメチル-7-フェニルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-7-オール (化合物番号 34、1.40 g) を得た。

【0204】

C. 0℃の (2 S, 4 a R, 4 b S, 6 a S, 7 S, 9 a S, 9 b R, 9 c R, 12 a R, 12 b S) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 4 a, 6 a, 11, 11-テトラメチル-7-フェニルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-7-オール (化合物番号 34、1.40 g) および TEA (2.87 mL、20.6 mmol) を含む CH₂Cl₂ (41 mL) の溶液に MsCl (0.80 mL、10 mmol) を滴下し、溶液をアルゴン下にて0℃で40分間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (3:97 EtOAc / ヘキサン) によって精製して、tert-ブチルジフェニル ((2 S, 4 a R, 4 b S, 6 a S, 9 a S, 9 b R, 9 c R, 12 a R, 12 b S) - 4 a, 6 a, 11, 11-テトラメチル-7-フェニル-2, 3, 4, 4 a, 4 b, 5, 6, 6 a, 9, 9 a, 9 b, 9 c, 12 a, 12 b-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-2-イル) オキシ) シラン (化合物番号 35、0.28 g) を無色ゴムとして得た。25:75 EtOAc / ヘキサンでさらに溶離して (3 S, 5 S, 6 R, 7 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 10, 13-ジメチル-17-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-6, 7-ジオール (化合物番号 36、677 mg) を無色結晶として得た。

【0205】

D. (3 S, 5 S, 6 R, 7 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 10, 13-ジメチル-17-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-6, 7-ジオール (化合物番号 35、0.28 g) を含む 80% 酢酸 (水溶液) (5 mL) の懸濁液を40℃に2時間加熱し、次いで濃縮した。残存する AcOH および H₂O を PhMe (4 × 20 mL) を使用して共沸除去して (3 S, 5 S, 6 R, 7 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 10, 13-ジメチル-17-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-6, 7-ジオール (化合物番号 36、289 mg) を無色泡として得た。

【0206】

E. 2 バッチの上記由来の (3 S, 5 S, 6 R, 7 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 10, 13 - ジメチル - 17 - フェニル - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 6, 7 - ジオール (化合物番号 36、677 mg および 289 mg) を合わせ、THF (16 mL) に溶解した。NaIO₄ (665 mg、3.11 mmol) を含む H₂O (1.6 mL) の懸濁液を添加し、混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ (20 mL) と H₂O (10 mL) との間で分配した。水相を CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して (3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 6 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - ホルミル - 1 - メチルシクロヘキシル) - 3 a - メチル - 3 - フェニル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 7 - カルボアルデヒド (化合物番号 37、914 mg) が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

10

【0207】

F. (3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 6 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - ホルミル - 1 - メチルシクロヘキシル) - 3 a - メチル - 3 - フェニル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 7 - カルボアルデヒド (化合物番号 37、914 mg) を含む 1 : 1 THF / MeOH (15 mL) の溶液をアルゴン下で 0 °C に冷却し、NaBH₄ (112 mg、2.96 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、0 °C に冷却し、80 % 酢酸 (水溶液) (1.5 mL) を添加した。混合物を 0 °C で 3 分間、次いで室温で 15 分間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を EtOAc (40 mL) と 1 N NaOH (水溶液) (10 mL) との間で分配した。有機層を、洗浄物が塩基性を維持するまで 1 N NaOH (水溶液) で洗浄し、次いでブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (15 : 85 EtOAc / CH₂Cl₂) によって精製して、((1 S, 2 R, 5 S) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル - 3 - フェニル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 2 - メチルシクロヘキシル) メタノール (化合物番号 38、743 mg、5 工程で 52 %) を無色固体として得た。

20

30

【0208】

G. 0 °C でアルゴン下の ((1 S, 2 R, 5 S) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル - 3 - フェニル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 2 - メチルシクロヘキシル) メタノール (化合物番号 38、634 mg、1.02 mmol) および DMAP (12 mg、0.098 mmol) を含むピリジン (6.8 mL) の溶液に、Ac₂O (0.096 mL、1.0 mmol) を 55 分間にわたって滴下し、次いで 0 °C で 1 時間攪拌した。混合物を EtOAc (80 mL) で希釈し、ブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残存ピリジンを、PhMe (3 × 20 mL) を使用して共沸除去した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (20 : 80 EtOAc / ヘキサン) によって精製して、((1 S, 2 R, 5 S) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル - 3 - フェニル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 2 - メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 39、450 mg、66 %) を無色泡として得た。

40

【0209】

H. 0 °C の ((1 S, 2 R, 5 S) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オ

50

キシ) - 2 - ((3aS, 6S, 7R, 7aS) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3a-メチル-3-フェニル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル) - 2-メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号39、450mg、0.677mmol) およびTEA (0.28mL、2.0mmol) を含むCH₂Cl₂ (6.8mL) の溶液にMgCl (0.079mL、1.0mmol) を添加し、溶液をアルゴン下にて室温で45分間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をEtOAc (40mL) と飽和NaHCO₃水溶液 (15mL) との間で分配した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液 (3×15mL) およびブライン (10mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、((1S, 2R, 5S) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2-メチル-2 - ((3aS, 6S, 7R, 7aS) - 3a-メチル-7 - ((メチルスルホニル) オキシ) メチル) - 3-フェニル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル) シクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号40、508mg) が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

10

【0210】

I. アジ化ナトリウム (132mg、2.03mmol) を、((1S, 2R, 5S) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2-メチル-2 - ((3aS, 6S, 7R, 7aS) - 3a-メチル-7 - ((メチルスルホニル) オキシ) メチル) - 3-フェニル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル) シクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号40、508mg) を含むDMF (4.5mL) の溶液に添加し、混合物をアルゴン下で60℃に18時間加熱した。混合物をEtOAc (100mL) で希釈し、H₂O (20mL) およびブライン (5×15mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、((1S, 2R, 5S) - 2 - ((3aS, 6S, 7R, 7aS) - 7 - (アジドメチル) - 3a-メチル-3-フェニル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2-メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号41、467mg) が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

20

【0211】

J. ((1S, 2R, 5S) - 2 - ((3aS, 6S, 7R, 7aS) - 7 - (アジドメチル) - 3a-メチル-3-フェニル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2-メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号41、467mg) を含むTHF (12mL) の溶液をアルゴン下で0℃に冷却し、LiAlH₄ (1.7mLの2M THF溶液、3.4mmol) を滴下した。混合物を1時間にわたって室温に加温し、次いで室温で3日間攪拌した。混合物をTHF (5mL) で希釈し、さらに10分間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、H₂O (0.076mL) を添加し、その後に15% NaOH (水溶液) (0.076mL) およびH₂O (0.23mL) を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (6:94 MeOH/CH₂Cl₂) によって精製して、((1S, 2R, 5S) - 2 - ((3aS, 6S, 7R, 7aS) - 7 - (アミノメチル) - 3a-メチル-3-フェニル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2-メチルシクロヘキシル) メタノール (化合物番号42、195mg) を得た。

30

40

【0212】

K. TBAF (0.47mLの1M THF溶液、0.47mmol) を、室温でアルゴン下の((1S, 2R, 5S) - 2 - ((3aS, 6S, 7R, 7aS) - 7 - (アミノメチル) - 3a-メチル-3-フェニル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2-メチルシクロヘキシル) メタノール (化合物番号42、195mg) を含むTHF

50

(6. 3 mL) の溶液に添加し、次いでアルゴン下にて室温で 18 時間撹拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (100:10:2 EtOAc/MeOH/NH₄OH) によって精製した。残渣 (79 mg)、ジ-tert-ブチルジカルボナート (58 mg、0.27 mmol)、および TEA (0.043 mL、0.31 mmol) を含む 10% H₂O/THF (4.1 mL) を室温で 18 時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣を EtOAc (40 mL) に溶解し、溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) およびブライン (4×10 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (5:95 MeOH/CH₂Cl₂) によって精製して、tert-ブチル ((3aS, 6S, 7R, 7aS)-6-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-3a-メチル-3-フェニル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-7-イル)メチル)カルバマート (化合物番号 43、81 mg、5 工程で 25%) を無色固体として得た。

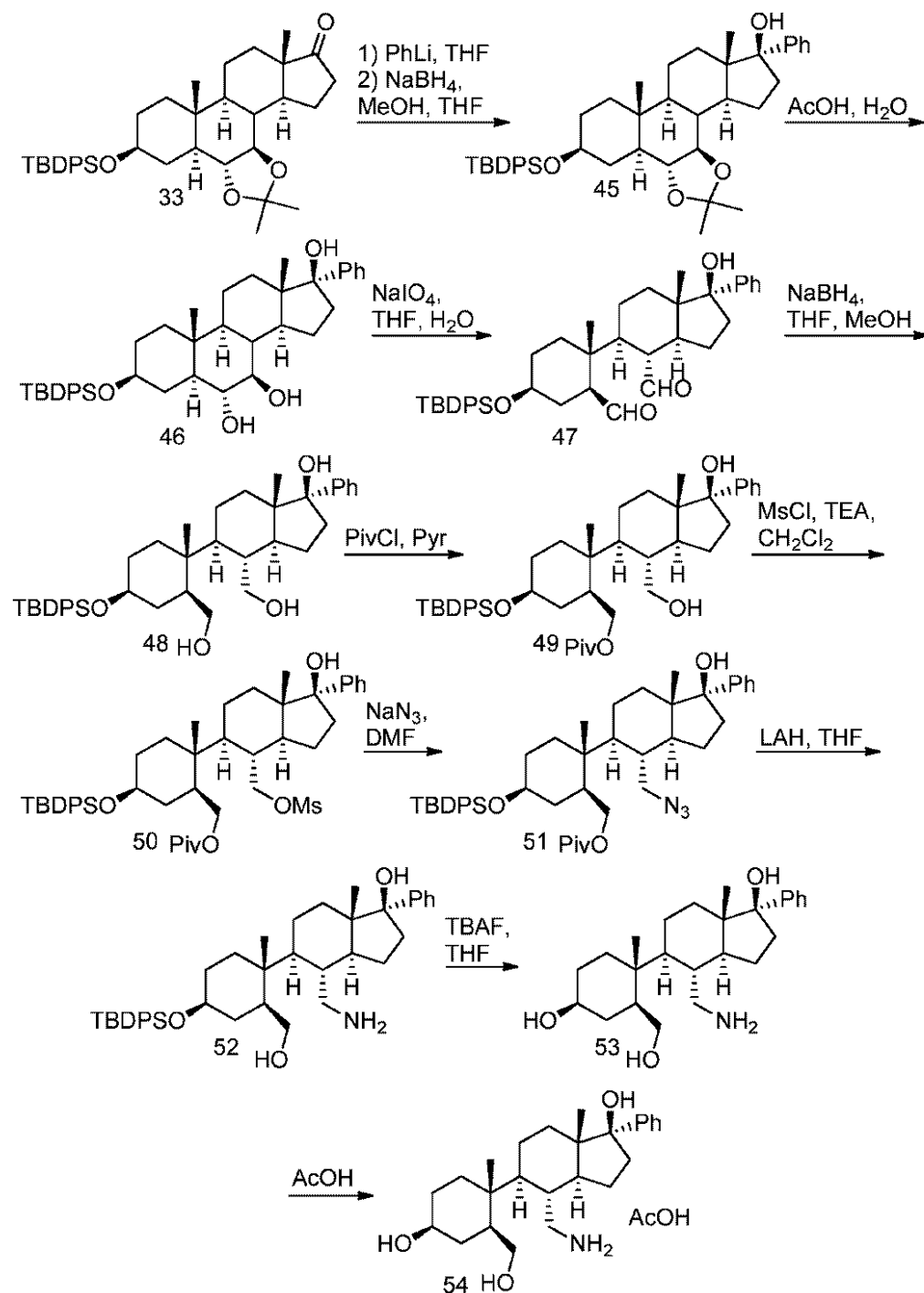
【0213】

L. tert-ブチル tert-ブチル ((3aS, 6S, 7R, 7aS)-6-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-3a-メチル-3-フェニル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-7-イル)メチル)カルバマート (化合物番号 43、80 mg、0.17 mmol) を含む 1:1 H₂O/1, 4-ジオキサン (3 mL) の溶液に 4N HCl を含むジオキサン (3 mL) を添加し、溶液を室温で 4.5 時間撹拌し、次いで濃縮した。残存 H₂O を、MeOH (5×20 mL) を使用して共沸除去し、残渣を MeOH (0.4 mL) に溶解した。Et₂O (30 mL) を添加し、それによって黄色沈殿が得られ、上清をデカントした。さらなるエーテル (30 mL) を添加し、上清をデカントした (3×)。残渣を真空中で乾燥させて (1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 6S, 7R, 7aS)-7-(アミノメチル)-3a-メチル-3-フェニル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノールヒドロクロリド (化合物番号 44、30 mg、43%) を黄色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.21-7.37(m, 5H), 5.93(s, 1H), 3.71(m, 1H), 3.47(m, 2H), 3.16(m, 2H), 2.38(m, 1H), 1.25-2.17(m, 15H), 1.09(s, 6H); ¹³C NMR(CD₃OD): δ 156.0, 137.6, 129.1(2C), 127.9, 127.6(2C), 126.7, 70.8, 62.7, 54.4, 48.0, 45.5, 44.5, 44.1, 38.2, 36.5, 35.8, 34.8, 33.1, 32.6, 32.0, 23.9, 22.5, 17.3. ES-MS m/z 384([M+1]⁺).

実施例 11

((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-フェニルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オールアセテート (化合物番号 54) の合成

【化 6 0】



【 0 2 1 4】

A. フェニルリチウム (5.50 mL の 0.99 M THF 溶液、5.45 mmol) を、0℃でアルゴン下の (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチルテトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-7(8H)-オン (化合物番号 33、1.09 g、1.81 mmol) を含む THF (18 mL) の溶液に滴下し、混合物を室温で 20 時間攪拌した。混合物を 0℃に冷却し、ブライン (20 mL) を添加し、その後に EtOAc (20 mL) を添加した。水層を EtOAc (15 mL) で抽出し、合わせ

10

20

30

40

50

た有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (15:85 EtOAc/ヘキサン) によって部分精製して無色泡 (1.11 g) を得た。精製を容易にするために、泡 (1.11 g) を MeOH (10 mL) および THF (2 mL) に溶解し、 NaBH_4 (62 mg、1.6 mmol) を添加した。混合物を、アルゴン下にて室温で 1.5 時間攪拌し、次いでアセトン (5 mL) を添加し、混合物を濃縮した。残渣を EtOAc (50 mL) に溶解し、ブライン (15 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (15:85 EtOAc/ヘキサン) によって精製して、(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7-フェニルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-7-オール (化合物番号 45、851 mg、2 工程で 69%) を無色泡として得た。

10

【0215】

B. (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7-フェニルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-7-オール (化合物番号 45、851 mg、1.25 mmol) を含む 80% 酢酸 (水溶液) (12.5 mL) の懸濁液を 40°C に 2 時間加熱し、次いで濃縮した。残存する AcOH および H_2O を、PhMe (2×30 mL) を使用して共沸除去し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (1:1 EtOAc/ヘキサン) によって精製して、(3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 10, 13-ジメチル-17-フェニルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-6, 7, 17-トリオール (化合物番号 46、641 mg、80%) を無色泡として得た。

20

【0216】

C. NaIO_4 (373 mg、1.74 mmol) を含む H_2O (0.9 mL) の懸濁液を (3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 10, 13-ジメチル-17-フェニルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-6, 7, 17-トリオール (化合物番号 46、557 mg、0.872 mmol) を含む THF (8.7 mL) の溶液に添加し、混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 (20 mL) と H_2O (10 mL) との間で分配した。水相を CH_2Cl_2 (10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。得られた (1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2-ホルミル-1-メチルシクロヘキシル) - 1-ヒドロキシ-7a-メチル-1-フェニルオクタヒドロ-1H-インデン-4-カルボアルデヒド (化合物番号 47、593 mg) を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

30

【0217】

D. (1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2-ホルミル-1-メチルシクロヘキシル) - 1-ヒドロキシ-7a-メチル-1-フェニルオクタヒドロ-1H-インデン-4-カルボアルデヒド (化合物番号 47、593 mg) を含む 3:1 THF/MeOH (8 mL) の溶液をアルゴン下で 0°C に冷却し、 NaBH_4 (66 mg、1.7 mmol) を添加した。混合物を 0°C で 40 分間、次いで室温で 2 時間攪拌した。アセトン (5 mL) を添加し、混合物を濃縮した。残渣を EtOAc (50 mL) に溶解し、ブライン (15 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。得られた (1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1-メチルシクロヘキシル) - 4

40

50

ー（ヒドロキシメチル）ー7aーメチルー1ーフェニルオクタヒドロー1Hーインデンー1ーオール（化合物番号48、558mg）を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

【0218】

E. 0℃でアルゴン下の（1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS）ー5ー（（1R, 2S, 4S）ー4ー（tertーブチルジフェニルシリル）オキシ）ー2ー（ヒドロキシメチル）ー1ーメチルシクロヘキシル）ー4ー（ヒドロキシメチル）ー7aーメチルー1ーフェニルオクタヒドロー1Hーインデンー1ーオール（化合物番号48、478mg）を含むピリジン（5.0mL）の溶液に塩化ピバロイル（0.096mL、0.78mmol）を滴下し、次いで室温で1.5時間攪拌した。さらなる塩化ピバロイル（0.030mL、0.24mmol）を室温で滴下し、混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物をEtOAc（50mL）で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液（25mL）およびブライン（15mL）で洗浄し、次いで乾燥させ（MgSO₄）、濃縮した。残存ピリジンを、ヘキサン（3×20mL）を使用して共沸除去した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ（25:75 EtOAc/ヘキサン）によって精製して、（（1S, 2R, 5S）ー5ー（tertーブチルジフェニルシリル）オキシ）ー2ー（（1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS）ー1ーヒドロキシー4ー（ヒドロキシメチル）ー7aーメチルー1ーフェニルオクタヒドロー1Hーインデンー5ーイル）ー2ーメチルシクロヘキシル）メチルピバラート（化合物番号49、281mg、3工程で52%）を無色泡として得た。

【0219】

F. 0℃の（（1S, 2R, 5S）ー5ー（tertーブチルジフェニルシリル）オキシ）ー2ー（（1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS）ー1ーヒドロキシー4ー（ヒドロキシメチル）ー7aーメチルー1ーフェニルオクタヒドロー1Hーインデンー5ーイル）ー2ーメチルシクロヘキシル）メチルピバラート（化合物番号49、281mg、0.388mmol）およびTEA（0.15mL、1.1mmol）を含むCH₂Cl₂（5.0mL）の溶液に、MsCl（80mg、0.70mmol）を含むCH₂Cl₂（0.5mL）の溶液を添加し、溶液をアルゴン下にて室温で2.5時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をEtOAc（40mL）に溶解した。溶液を飽和NaHCO₃水溶液（5×10mL）およびブライン（10mL）で洗浄し、次いで乾燥させ（MgSO₄）、濃縮した。夾雑物を、PhMe（2×20mL）を使用して共沸除去した。得られた（（1S, 2R, 5S）ー5ー（tertーブチルジフェニルシリル）オキシ）ー2ー（（1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS）ー1ーヒドロキシー7aーメチルー4ー（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）ー1ーフェニルオクタヒドロー1Hーインデンー5ーイル）ー2ーメチルシクロヘキシル）メチルピバラート（化合物番号50、392mg）を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

【0220】

G. NaN₃（76mg、1.2mmol）を、（（1S, 2R, 5S）ー5ー（tertーブチルジフェニルシリル）オキシ）ー2ー（（1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS）ー1ーヒドロキシー7aーメチルー4ー（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）ー1ーフェニルオクタヒドロー1Hーインデンー5ーイル）ー2ーメチルシクロヘキシル）メチルピバラート（化合物番号50、392mg）を含むDMF（3.9mL）の溶液に添加し、混合物をアルゴン下で60℃に18時間加熱した。混合物をEtOAc（60mL）で希釈し、H₂O（20mL）およびブライン（5×20mL）で洗浄し、次いで乾燥させ（MgSO₄）、濃縮して、（（1S, 2R, 5S）ー2ー（（1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS）ー4ー（アジドメチル）ー1ーヒドロキシー7aーメチルー1ーフェニルオクタヒドロー1Hーインデンー5ーイル）ー5ー（tertーブチルジフェニルシリル）オキシ）ー2ーメチルシクロヘキシル）メチルピバラート（化合物番号51、315mg）が淡色泡として得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0221】

H. （（1S, 2R, 5S）ー2ー（（1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS）ー4ー（アジドメチル）ー1ーヒドロキシー7aーメチルー1ーフェニルオクタヒドロー1Hーイ

10

20

30

40

50

ンデン-5-イル)-5-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-メチルシクロヘキシル)メチルピバレート(化合物番号51、315mg)を含むTHF(4mL)の溶液をアルゴン下で0℃に冷却し、LiAlH₄(0.78mLの2M THF溶液、1.6mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いでTHF(4mL)で希釈し、さらに68時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、H₂O(0.060mL)を添加し、その後に15%NaOH(水溶液)(0.060mL)およびH₂O(0.18mL)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(1:99-10:90 MeOH/CH₂Cl₂)によって部分精製して(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-フェニルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール(化合物番号52、112mg)を淡色オイルとして得た。

【0222】

I. TBAF(0.35mLの1M THF溶液、0.35mmol)を、室温でアルゴン下の(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-フェニルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール(化合物番号52、112mg)を含むTHF(3.5mL)の溶液に添加し、次いで25時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(100:10:2 EtOAc/MeOH/NH₄OH)によって部分精製して、(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-フェニルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール(化合物番号53、39mg)を無色固体として得た。

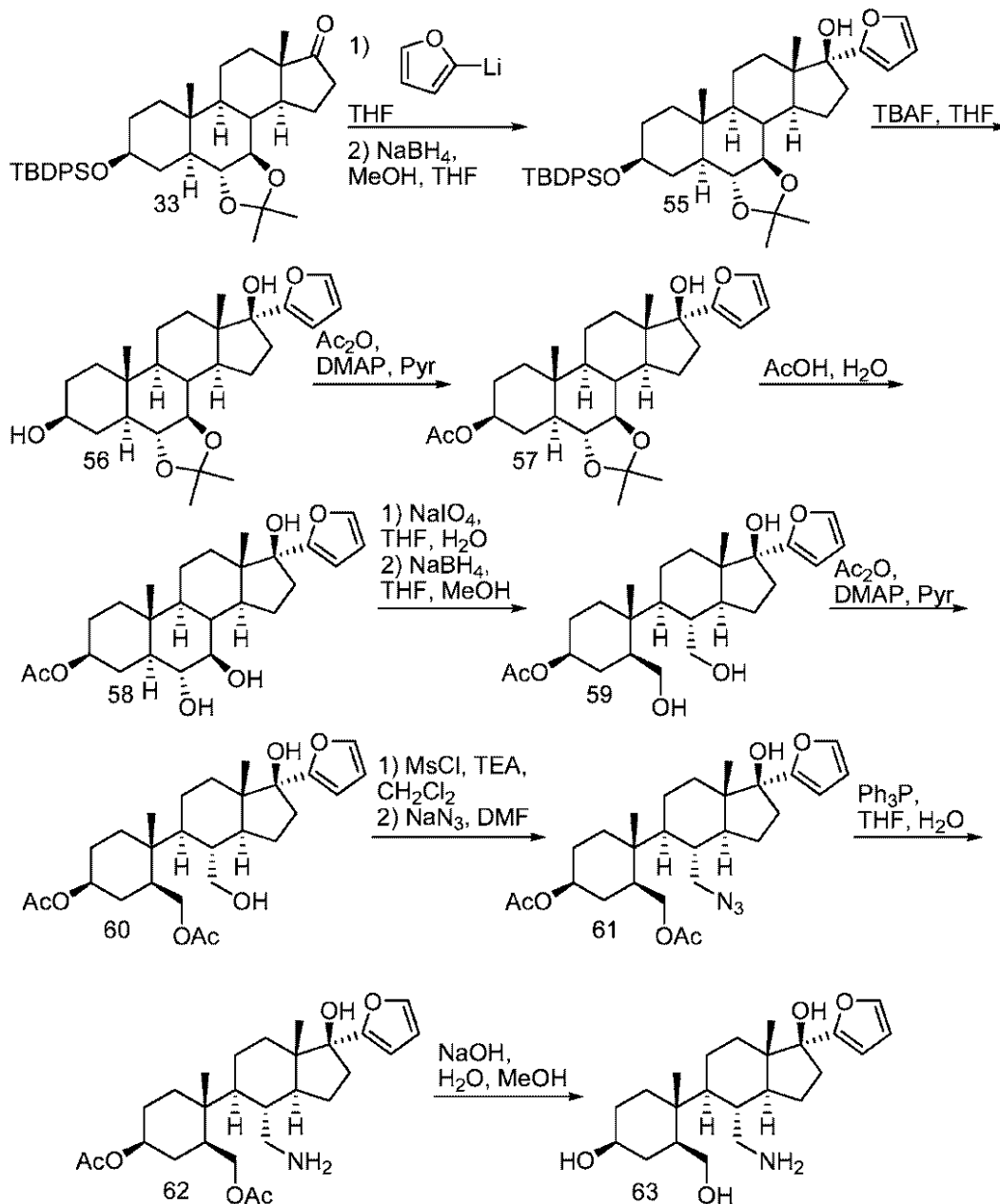
【0223】

J. (1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-フェニルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール(化合物番号53、39mg)の溶液をAcOH(6mL)に溶解し、室温で1時間静置した。溶液を濃縮し、その後にAcOHを、1:5 MeOH/PhMe(12mL)を使用して共沸除去した。残渣をMeOH(0.5mL)に溶解し、Et₂O(30mL)を添加して沈殿物を得た。混合物を室温で一晩静置し、次いで上清をデカンテーションによって除去した。残存揮発物をEt₂O(3×10mL)を使用して共沸除去して、(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-フェニルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オールアセテート(化合物番号54、37mg、5工程で21%)を無色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.43(d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.31(t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.22(m, 1H), 3.46(m, 2H), 3.28(m, 1H), 2.99(m, 2H), 2.41(m, 1H), 2.14(m, 2H), 1.16-1.94(m, 17H), 1.08(s, 3H), 0.98(s, 3H), 0.42(m, 1H). ES-MS m/z 402([M+1]⁺).

実施例12

(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-1-(フラン-2-イル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール(化合物番号63)の合成

【化 6 1】



【0 2 2 4】

A. n-ブチルリチウム (4.4 mL の 1.7 M ヘキサン溶液、7.5 mmol) を、0℃でアルゴン下のフラン (591 mg、8.68 mmol) を含む THF (14 mL) の溶液に添加し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を 0℃に冷却し、(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチルテトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-7 (8H) -オン (化合物番号 33、1.49 g、2.48 mmol) を含む THF (11 mL) の溶液を添加した。混合物を室温で 17 時間攪拌し、次いで H₂O (5 mL) およびブライン (15 mL) を添加し、その後に EtOAc (25 mL) を添加した。水層を EtOAc (2 × 20 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。精製を容易にするために、残渣を 5:1 MeOH/THF (24 mL) に溶解し、NaBH₄ (94 mg、2.5 mmol) を添加した。混合物を、アルゴン下にて室温で 1.8 時間攪拌し、次いでアセトン (5 mL) を添加し、混合物を濃縮した。残渣を EtOAc (60 mL) に溶解し、ブライン (15 mL) で洗浄した。水

10

20

30

40

50

層をEtOAc (15 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (20 : 80 EtOAc / ヘキサン) によって精製して、(2 S, 4 a R, 4 b S, 6 a S, 7 S, 9 a S, 9 b R, 9 c R, 1 2 a R, 1 2 b S) - 2 - ((t e r t - ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 7 - (フラン-2-イル) - 4 a, 6 a, 1 1, 1 1-テトラメチルヘキサデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-7-オール (化合物番号 55、1.41 g、85%) を淡色泡として得た。

【0225】

B. TBAF (4.2 mL の 1 M THF 溶液、4.2 mmol) を、室温でアルゴン下の (2 S, 4 a R, 4 b S, 6 a S, 7 S, 9 a S, 9 b R, 9 c R, 1 2 a R, 1 2 b S) - 2 - ((t e r t - ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 7 - (フラン-2-イル) - 4 a, 6 a, 1 1, 1 1-テトラメチルヘキサデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-7-オール (化合物番号 55、1.41 g、2.11 mmol) を含む THF (21 mL) に添加し、次いで 3 9 時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (60 : 40 EtOAc / ヘキサン) によって精製して、(2 S, 4 a R, 4 b S, 6 a S, 7 S, 9 a S, 9 b R, 9 c R, 1 2 a R, 1 2 b S) - 7 - (フラン-2-イル) - 4 a, 6 a, 1 1, 1 1-テトラメチルヘキサデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-2, 7-ジオール (化合物番号 56、878 mg、97%) を無色泡として得た。

【0226】

C. 0℃でアルゴン下の (2 S, 4 a R, 4 b S, 6 a S, 7 S, 9 a S, 9 b R, 9 c R, 1 2 a R, 1 2 b S) - 7 - (フラン-2-イル) - 4 a, 6 a, 1 1, 1 1-テトラメチルヘキサデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-2, 7-ジオール (化合物番号 56、878 mg、2.04 mmol) および DMAP (25 mg、0.20 mmol) を含むピリジン (10 mL) の溶液に、Ac₂O (292 mg、2.86 mmol) を含むピリジン (10 mL) の溶液を 1.75 時間にわたって添加し、次いで 0℃で 4.5 時間攪拌した。混合物を PhMe (10 mL) で希釈し、濃縮した。残存ピリジンを、PhMe (3×20 mL) を使用して共沸除去した。得られた淡緑色泡 (2 S, 4 a R, 4 b S, 6 a S, 7 S, 9 a S, 9 b R, 9 c R, 1 2 a R, 1 2 b S) - 7 - (フラン-2-イル) - 7-ヒドロキシ-4 a, 6 a, 1 1, 1 1-テトラメチルヘキサデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-2-イルアセテート (化合物番号 57) を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

【0227】

D. (2 S, 4 a R, 4 b S, 6 a S, 7 S, 9 a S, 9 b R, 9 c R, 1 2 a R, 1 2 b S) - 7 - (フラン-2-イル) - 7-ヒドロキシ-4 a, 6 a, 1 1, 1 1-テトラメチルヘキサデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-2-イルアセテート (化合物番号 57) を含む 80% 酢酸 (水溶液) (20 mL) の懸濁液を、40℃に 1.5 時間加熱し、次いで濃縮した。残存する AcOH および H₂O を、PhMe (3×30 mL) を使用して共沸除去し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (50 : 50 - 60 : 40 EtOAc / CH₂Cl₂) によって精製して、(3 S, 5 S, 6 R, 7 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S, 17 S) - 17 - (フラン-2-イル) - 6, 7, 17-トリヒドロキシ-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-イルアセテート (化合物番号 58、641 mg、2 工程で 73%) を無色泡として得た。

【0228】

E. NaIO₄ (634 mg、2.96 mmol) を、(3 S, 5 S, 6 R, 7 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S, 17 S) - 17 - (フラン-2-イル) - 6, 7, 17-トリヒドロキシ-10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [

a] フェナントレン-3-イルアセテート (化合物番号 58、641 mg、1.48 mmol) を含む 10:1 THF/H₂O (16.5 mL) の溶液に添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ (20 mL) と H₂O (10 mL) との間で分配した。水相を CH₂Cl₂ (2×10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。得られた無色泡 (657 mg) を 3:1 THF/MeOH (15 mL) に溶解し、アルゴン下で 0℃ に冷却した。NaBH₄ (112 mg、2.96 mmol) を添加し、混合物を 0℃ で 30 分間、次いで室温で 2.5 時間攪拌した。アセトン (6 mL) を添加し、混合物を濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ (20 mL) と H₂O (15 mL) との間で分配し、水相を CH₂Cl₂ (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。得られた無色泡 (1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 1 - (フラン-2-イル) - 1-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル) - 7 a-メチルオクタヒドロ-1 H-インデン-5-イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4-メチルシクロヘキシルアセテート (化合物番号 59、638 mg) を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

【0229】

F. 0℃ でアルゴン下の (1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 1 - (フラン-2-イル) - 1-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル) - 7 a-メチルオクタヒドロ-1 H-インデン-5-イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4-メチルシクロヘキシルアセテート (化合物番号 59、638 mg) および DMAP (18 mg、0.15 mmol) を含むピリジン (7.5 mL) の溶液に、Ac₂O (180 mg、1.76 mmol) を含むピリジン (7.5 mL) の溶液を 2 時間にわたって添加し、次いで 0℃ で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残存ピリジンを、PhMe (3×20 mL) を使用して共沸除去した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (20:80 - 40:60 EtOAc/CH₂Cl₂) によって精製して、((1 S, 2 R, 5 S) - 5-アセトキシ-2 - ((1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 1 - (フラン-2-イル) - 1-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル) - 7 a-メチルオクタヒドロ-1 H-インデン-5-イル) - 2-メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 60、509 mg、3 工程で 72%) を無色泡として得た。

【0230】

G. 0℃ の ((1 S, 2 R, 5 S) - 5-アセトキシ-2 - ((1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 1 - (フラン-2-イル) - 1-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル) - 7 a-メチルオクタヒドロ-1 H-インデン-5-イル) - 2-メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 60、509 mg、1.07 mmol) および TEA (0.19 mL、1.4 mmol) を含む CH₂Cl₂ (11 mL) の溶液に MsCl (0.091 mL、1.2 mmol) を添加し、溶液をアルゴン下にて室温で 1 時間攪拌した。溶液を CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) で洗浄した。水相を CH₂Cl₂ (10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。夾雑物を、PhMe (3×20 mL) を使用して共沸除去し、得られた黄色オイル (798 mg) を DMF (5.3 mL) に溶解した。NaN₃ (208 mg、3.20 mmol) を添加し、混合物を アルゴン下で 60℃ に 16 時間加熱した。混合物を EtOAc (80 mL)、H₂O (10 mL)、およびブライン (10 mL) との間で分配した。有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (10:90 EtOAc/CH₂Cl₂) によって精製して、((1 S, 2 R, 5 S) - 5-アセトキシ-2 - ((1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アジドメチル) - 1 - (フラン-2-イル) - 1-ヒドロキシ-7 a-メチルオクタヒドロ-1 H-インデン-5-イル) - 2-メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 61、485 mg、2 工程で 90%) を無色ゴムとして得た。

【0231】

H. トリフェニルホスフィン (292 mg、1.11 mmol) を、((1 S, 2 R,

10

20

30

40

50

5 S) - 5 - アセトキシ - 2 - ((1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アジドメチル) - 1 - (フラン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシ - 7 a - メチルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 2 - メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 17、279 mg、0.556 mmol) を含む 10 : 1 THF / H₂O (6.2 mL) の溶液に添加し、次いでアルゴン下で 50 °C に 17 時間加熱した。混合物を濃縮し、残存 H₂O を、MeOH (2 × 20 mL) を使用して共沸除去した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (5 : 95 MeOH / CH₂Cl₂、次いで 100 : 5 : 1 CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH) によって精製して、((1 S, 2 R, 5 S) - 5 - アセトキシ - 2 - ((1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 1 - (フラン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシ - 7 a - メチルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 2 - メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 62、244 mg、92%) を無色ゴムとして得た。

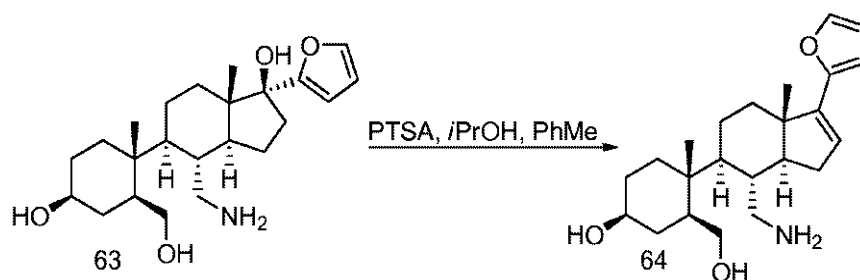
【0232】

I. ((1 S, 2 R, 5 S) - 5 - アセトキシ - 2 - ((1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 1 - (フラン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシ - 7 a - メチルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 2 - メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 62、212 mg、0.446 mmol) を含む MeOH (4.5 mL) の懸濁液に 10 N NaOH (水溶液) (0.45 mL、4.5 mmol) を添加し、40 °C に 16 時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣を EtOAc (20 mL)、H₂O (10 mL)、およびブライン (10 mL) との間で分配した。水層を 1 : 9 MeOH / CH₂Cl₂ (5 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (100 : 10 : 2 CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH) によって精製して、(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 1 - (フラン - 2 - イル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 7 a - メチルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール (化合物番号 63、145 mg、83%) を無色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.42(m, 1H), 6.35(m, 1H), 6.29(m, 1H), 3.59(m, 1H), 3.42(m, 1H), 3.05(m, 2H), 2.69(m, 1H), 2.29(m, 1H), 1.95-2.13(m, 2H), 1.17-1.83(m, 14H), 1.03(s, 3H), 0.98(s, 3H), 0.52(m, 1H). ES-MS m/z 392([M+1]⁺).

実施例 13

((1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (アミノメチル) - 3 - (フラン - 2 - イル) - 3 a - メチル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール (化合物番号 64) の合成

【化 62】



【0233】

((1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 1 - (フラン - 2 - イル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 7 a - メチルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール (化合物番号 63、93 mg、0.24 mmol) を含む 15 : 85 iPrOH / PhMe

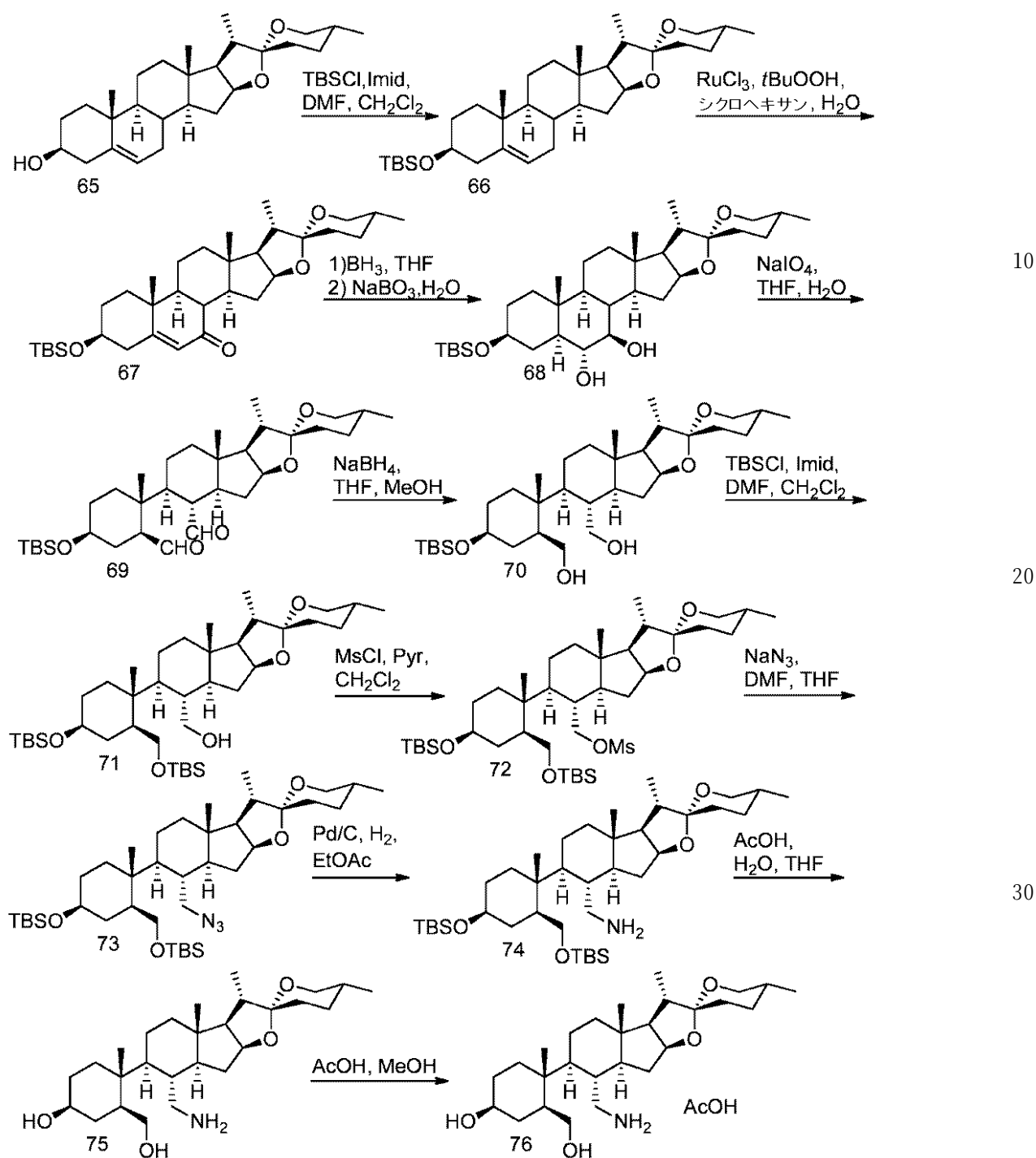
(6 mL) の溶液に p-トルエンスルホン酸一水和物 (55 mg、0.29 mmol) を添加し、次いで 100 °C に 6 時間加熱した。混合物を 1 N NaOH (水溶液) (15 mL) で洗浄し、水相を 1 : 9 MeOH / CH₂Cl₂ (5 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (100 : 10 : 2 CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH) によって精製して、(1S, 3S, 4R) - 4 - ((3aS, 6S, 7R, 7aS) - 7 - (アミノメチル) - 3 - (フラン-2-イル) - 3a-メチル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4-メチルシクロヘキサノール (化合物番号 64、30 mg、34%) を黄色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.40(s, 1H), 6.38(m, 1H), 6.32(m, 1H), 6.03(br s, 1H), 3.75(m, 1H), 3.46(m, 1H), 3.13(m, 2H), 2.76(m, 1H), 2.37(m, 1H), 1.22-2.23(m, 15H), 1.11(s, 3H), 0.99(s, 3H). ES-MS m/z 374([M+1]⁺).

10

実施例 14

(1S, 3S, 4R) - 4 - ((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS) - 7 - (アミノメチル) - 3, 3b, 5'-トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1-b] フラン-2, 2'-ピラン] - 6-イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4-メチルシクロヘキサノールアセテート (化合物番号 76) の合成

【化 6 3】



【0 2 3 4】

A. (2' R, 4 S, 5' R, 6 a R, 6 b S, 8 a S, 8 b R, 9 S, 11 a S, 12 a S) - 5', 6 a, 8 a, 9-テトラメチル-1, 3, 3', 4, 4', 5, 5', 6, 6 a, 6 b, 6', 7, 8, 8 a, 8 b, 9, 11 a, 12, 12 a, 12 b-イコサヒドロスピロ [ナフト [2', 1': 4, 5] インデノ [2, 1-b] フラン-10, 2'-ピラン] - 4-オール (化合物番号 65、2.00 g、4.82 mmol)、TBSCl (1.09 g、7.23 mmol)、およびイミダゾール (0.98 g、14.5 mmol) を含む DMF (20 mL) および CH₂Cl₂ (20 mL) の溶液を、窒素下にて室温で 2 時間攪拌した。溶液を Et₂O (200 mL) で希釈し、ブライン (3×15 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲル (CH₂C

1₂) のプラグによって溶離して *tert*-ブチルジメチル((2'R, 4S, 5'R, 6aR, 6bS, 8aS, 8bR, 9S, 11aS, 12aS, 12bS)-5', 6a, 8a, 9-テトラメチル-1, 3, 3', 4, 4', 5, 5', 6, 6a, 6b, 6', 7, 8, 8a, 8b, 9, 11a, 12, 12a, 12b-イコサヒドロスピロ[ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[2, 1-b]フラン-10, 2'-ピラン]-4-イル)オキシ)シラン(化合物番号66、2.52g、99%)を白色固体として得た。

【0235】

B. 室温の水浴に浸漬させた *tert*-ブチルジメチル((2'R, 4S, 5'R, 6aR, 6bS, 8aS, 8bR, 9S, 11aS, 12aS, 12bS)-5', 6a, 8a, 9-テトラメチル-1, 3, 3', 4, 4', 5, 5', 6, 6a, 6b, 6', 7, 8, 8a, 8b, 9, 11a, 12, 12a, 12b-イコサヒドロスピロ[ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[2, 1-b]フラン-10, 2'-ピラン]-4-イル)オキシ)シラン(化合物番号66、1.00g、1.89mmol)および $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を含む H_2O (0.6mL) およびシクロヘキサン(10mL)の強く攪拌した溶液に、 tBuOOH (2.6mLの70%水溶液、18.9mmol)を1時間にわたっておよそ0.5mLずつ添加した。18時間後、混合物に Na_2SO_3 (2.4g)の水溶液(20mL)を添加した。30分後、混合物を EtOAc (100mL)で抽出し、ブライン(3×15mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ(5% EtOAc /ヘキサン(1% CH_2Cl_2 含有))を使用して精製して、2'R, 4S, 5'R, 6aR, 6bS, 8aS, 8bR, 9S, 11aS, 12aS, 12bS)-4-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5', 6a, 8a, 9-テトラメチル-3', 4, 4', 5, 5', 6, 6a, 6b, 6', 7, 8, 8a, 8b, 9, 11a, 12, 12a, 12b-オクタデカヒドロスピロ[ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[2, 1-b]フラン-10, 2'-ピラン]-1(3H)-オン(化合物番号67、448mg、43%)を白色固体として得た。

【0236】

C. 0℃で窒素下の2'R, 4S, 5'R, 6aR, 6bS, 8aS, 8bR, 9S, 11aS, 12aS, 12bS)-4-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5', 6a, 8a, 9-テトラメチル-3', 4, 4', 5, 5', 6, 6a, 6b, 6', 7, 8, 8a, 8b, 9, 11a, 12, 12a, 12b-オクタデカヒドロスピロ[ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[2, 1-b]フラン-10, 2'-ピラン]-1(3H)-オン(化合物番号67、1.47g、2.71mmol)を含むTHF(8mL)の溶液に、ボラン(5.4mLの1M THF溶液、5.4mmol)を1時間にわたって添加した。6.5時間後、反応物を水中で冷却し、 H_2O (0.8mL)で反応停止させ、次いで $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.83g)を添加し、混合物を室温で3日間攪拌した。混合物を EtOAc (200mL)で希釈し、ブライン(2×20mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ(20%、次いで30% EtOAc /ヘキサン(1% CH_2Cl_2 含有))を使用して精製して、(1R, 2R, 2aS, 2'R, 4S, 5'R, 6aR, 6bS, 8aS, 8bR, 9S, 11aS, 12aS, 12bR)-4-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5', 6a, 8a, 9-テトラメチルドコサヒドロスピロ[ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[2, 1-b]フラン-10, 2'-ピラン]-1, 2-ジオール(化合物番号68、0.91g、60%)を白色泡として得た。

【0237】

D. (1R, 2R, 2aS, 2'R, 4S, 5'R, 6aR, 6bS, 8aS, 8bR, 9S, 11aS, 12aS, 12bR)-4-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5', 6a, 8a, 9-テトラメチルドコサヒドロスピロ[ナフト[2', 1':4, 5]インデノ[2, 1-b]フラン-10, 2'-ピラン]-1, 2-ジオール

(化合物番号110、0.91g、1.62mmol)およびNaIO₄(0.69g、3.2mmol)を含むTHF(20mL)およびH₂O(3mL)の溶液を、室温で45分間攪拌した。溶液をH₂O(30mL)で希釈し、CH₂Cl₂(2×50mL)で抽出し、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、(2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS)−6−((1R, 2S, 4S)−4−(tert−ブチルジメチルシリル)オキシ)−2−ホルミル−1−メチルシクロヘキシル)−3, 3b, 5'−トリメチルテトラデカヒドロスピロ[インデノ[2, 1−b]フラン−2, 2'−ピラン]−7−カルボアルデヒド(化合物番号69、0.91g)を白色固体として得た。

【0238】

E. (2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS)−6−((1R, 2S, 4S)−4−(tert−ブチルジメチルシリル)オキシ)−2−ホルミル−1−メチルシクロヘキシル)−3, 3b, 5'−トリメチルテトラデカヒドロスピロ[インデノ[2, 1−b]フラン−2, 2'−ピラン]−7−カルボアルデヒド(化合物番号69、0.92g、1.62mmol)およびNaBH₄(123mg、3.2mmol)を含むMeOH(4mL)およびTHF(16mL)の溶液を、冷水浴中で一晩攪拌した。反応物を氷中で冷却し、飽和NaHCO₃溶液(10mL)で反応停止させ、室温で10分間攪拌した。混合物をEtOAc(200mL)で希釈し、ブライン(3×15mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ(40%、次いで50%EtOAc/ヘキサン)を使用して精製して、((1S, 2R, 5S)−5−(tert−ブチルジメチルシリル)オキシ)−2−((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS)−7−(ヒドロキシメチル)−3, 3b, 5'−トリメチルテトラデカヒドロスピロ[インデノ[2, 1−b]フラン−2, 2'−ピラン]−6−イル)−2−メチルシクロヘキシル)メタノール(化合物番号70、0.62g、68%)を白色固体として得た。

【0239】

F. ((1S, 2R, 5S)−5−(tert−ブチルジメチルシリル)オキシ)−2−((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS)−7−(ヒドロキシメチル)−3, 3b, 5'−トリメチルテトラデカヒドロスピロ[インデノ[2, 1−b]フラン−2, 2'−ピラン]−6−イル)−2−メチルシクロヘキシル)メタノール(化合物番号70、0.31g、0.55mmol)、TBSCl(91mg、0.60mmol)、およびイミダゾール(82mg、1.2mmol)を含むDMF(5mL)およびCH₂Cl₂(5mL)の溶液を、窒素下にて室温で1時間攪拌した。溶液をEt₂O(100mL)で希釈し、ブライン(3×15mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ(15%EtOAc/ヘキサン)を使用して精製して、((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS)−6−((1R, 2S, 4S)−4−(tert−ブチルジメチルシリル)オキシ)−2−((tert−ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)−1−メチルシクロヘキシル)−3, 3b, 5'−トリメチルテトラデカヒドロスピロ[インデノ[2, 1−b]フラン−2, 2'−ピラン]−7−イル)メタノール(化合物番号71、0.26g、70%)を得た。

【0240】

G. ((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS)−6−((1R, 2S, 4S)−4−(tert−ブチルジメチルシリル)オキシ)−2−((tert−ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)−1−メチルシクロヘキシル)−3, 3b, 5'−トリメチルテトラデカヒドロスピロ[インデノ[2, 1−b]フラン−2, 2'−ピラン]−7−イル)メタノール(化合物番号71、0.26g、0.38mmol)およびMsCl(0.16mL、2.1mmol)を含むピリジン(5mL)およびCH₂Cl₂(5mL)の溶液を、窒素下にて室温で3時間攪拌した。溶液を氷中で冷却し、飽和NaHCO₃溶液(8mL)で15分間反応停止させ、EtOAc(10

10

20

30

40

50

0 mL)で希釈し、ブライン (3×15 mL)で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS) - 6 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 3, 3b, 5' - トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1-b] フラン - 2, 2' - ピラン] - 7 - イル) メチルメタンスルホナート (化合物番号 72、0.28 g) をオフホワイト色の固体として得た。

【0241】

H. 60℃の((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS) - 6 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 3, 3b, 5' - トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1-b] フラン - 2, 2' - ピラン] - 7 - イル) メチルメタンスルホナート (化合物番号 72、0.28 g、0.38 mmol) および NaN₃ (102 mg、1.57 mmol) を含む DMF (5 mL) および THF (1 mL) の溶液を、窒素下で一晩攪拌した。溶液を Et₂O (100 mL) で希釈し、ブライン (3×15 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、(((1S, 3S, 4R) - 4 - ((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS) - 7 - (アジドメチル) - 3, 3b, 5' - トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1-b] フラン - 2, 2' - ピラン] - 6 - イル) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン (化合物番号 73、0.26 g) を白色固体として得た。

【0242】

I. (((1S, 3S, 4R) - 4 - ((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS) - 7 - (アジドメチル) - 3, 3b, 5' - トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1-b] フラン - 2, 2' - ピラン] - 6 - イル) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン (化合物番号 73、0.26 g、0.37 mmol) および Pd (触媒量の 10% 炭素担持溶液) を含む EtOAc (40 mL) の溶液を、水素 (バルーン) 下にて室温で 3 日間攪拌した。溶液をセライト (EtOAc および MeOH) で濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ (5% MeOH/CH₂Cl₂、次いで 8% MeOH/CH₂Cl₂ (1% TEA 含有)) を使用して精製して、((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS) - 6 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 3, 3b, 5' - トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1-b] フラン - 2, 2' - ピラン] - 7 - イル) メタンアミン (化合物番号 74、185 mg、74%) を無色フィルムとして得た。

【0243】

J. ((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS) - 6 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 3, 3b, 5' - トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1-b] フラン - 2, 2' - ピラン] - 7 - イル) メタンアミン (化合物番号 74、185 mg、0.273 mmol) を含む AcOH (16 mL) および H₂O (4 mL) の溶液を、室温で 13 日間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ (10% MeOH/EtOAc、次いで 10% MeOH/EtOAc (5% NH₄OH 含有)、次いで 20% MeOH/EtOAc (5% NH₄OH 含有)) を使用して精製して、(1S, 3S, 4R) - 4 - ((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS) - 7 - (アミノメチル) - 3, 3b, 5' - トリメチルテトラデカヒドロスピロ [イ

10

20

30

40

50

ンデノ〔2, 1-b〕フラン-2, 2'-ピラン〕-6-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノール(化合物番号75、75mg、61%)を白色固体として得た。

【0244】

K. (1S, 3S, 4R)-4-((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS)-7-(アミノメチル)-3, 3b, 5'-トリメチルテトラデカヒドロスピロ〔インデノ〔2, 1-b〕フラン-2, 2'-ピラン〕-6-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノール(化合物番号75、75mg、0.17mmol)を含むMeOH(1mL)およびAcOH(1mL)の溶液を、室温で15分間攪拌し、次いで濃縮した。残渣をMeOH(0.5mL)およびMeCN(5mL)中に2回取り、濃縮した。残渣をH₂O(5mL)から凍結乾燥させて(1S, 3S, 4R)-4-((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS)-7-(アミノメチル)-3, 3b, 5'-トリメチルテトラデカヒドロスピロ〔インデノ〔2, 1-b〕フラン-2, 2'-ピラン〕-6-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノールアセテート(化合物番号76、81mg、96%)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 4.43(m, 1H), 3.68(m, 1H), 3.45(2H), 3.3(2H), 3.13(m, 1H), 3.00(m, 1H), 2.10(2H), 1.92(s, 3H), 1.85-1.15(21H), 1.08(s, 3H), 0.98(d, 3H), 0.85(s, 3H), 0.80(d, 3H).

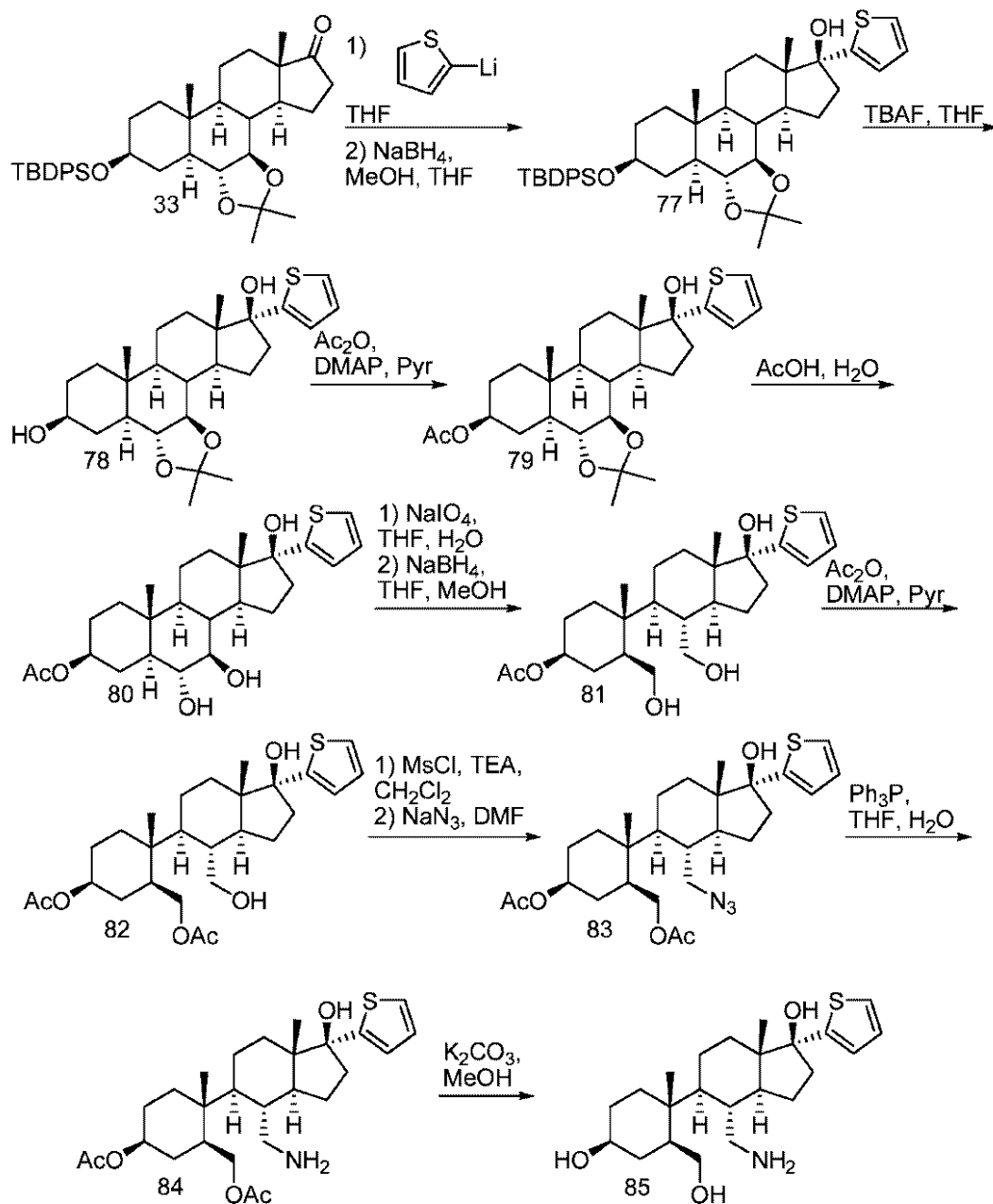
10

実施例15

(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-(チオフェン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール(化合物番号85)の合成

20

【化 6 4】



【0245】

A. n-ブチルリチウム (4.4 mL の 1.7 M ヘキサン溶液、7.5 mmol) を 0℃ でアルゴン下のチオフェン (740 mg、8.79 mmol) を含む THF (15 mL) の溶液に添加し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を 0℃ に冷却し、(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチルテトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1,2]フェナントロ[9,10-d][1,3]ジオキソール-7(8H)-オン (化合物番号 33、1.51 g、2.51 mmol) を含む THF (10 mL) の溶液を添加した。混合物を室温で 20 時間攪拌し、次いで H₂O (5 mL) およびブライン (15 mL) を添加し、その後に EtOAc (25 mL) を添加した。水層を EtOAc (2 × 20 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。精製を容易にするために、残渣を 2:1 MeOH/THF (30 mL) に溶解し、NaBH₄ (48 mg、1.3 mmol) を添加した。混合物をアルゴン下にて室温で 1.5 時間攪拌し、次いでアセトン (5 mL) を添加し、混合物を濃縮した。残渣を EtOAc (60 mL) に溶解し、ブライン (20 mL) で洗浄した。水

10

20

30

40

50

層をEtOAc (2×10mL)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(15:85 EtOAc/ヘキサン)によって精製して、(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)−2−((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)−4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7-(チオフェン-2-イル)ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1, 2]フェナントロ[9, 10-d][1, 3]ジオキソール-7-オール(化合物番号77、1.36g、79%)を黄色泡として得た。

【0246】

B. TBAF (4.0mLの1M THF溶液、4.0mmol)を、(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)−2−((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)−4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7-(チオフェン-2-イル)ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1, 2]フェナントロ[9, 10-d][1, 3]ジオキソール-7-オール(化合物番号77、1.36g、1.99mmol)を含むTHF(20mL)の溶液に添加し、アルゴン下にて40℃に16時間加熱し、室温で3日間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(50:50-80:20 EtOAc/ヘキサン)によって精製して、(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)−4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7-(チオフェン-2-イル)ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1, 2]フェナントロ[9, 10-d][1, 3]ジオキソール-2, 7-ジオール(化合物番号78、828mg、93%)を淡黄色泡として得た。

【0247】

C. 0℃でアルゴン下の(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)−4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7-(チオフェン-2-イル)ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1, 2]フェナントロ[9, 10-d][1, 3]ジオキソール-2, 7-ジオール(化合物番号78、828mg、1.85mmol)およびDMAP(23mg、0.19mmol)を含むピリジン(14mL)の溶液にAc₂O(284mg、2.78mmol)を含むピリジン(5mL)の溶液を添加し、次いで、0℃で20分間攪拌し、その後に室温で17時間攪拌した。混合物を濃縮し、残存ピリジンを、PhMe(3×30mL)を使用して共沸除去した。得られた黄色泡(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)−7-ヒドロキシ-4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7-(チオフェン-2-イル)ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1, 2]フェナントロ[9, 10-d][1, 3]ジオキソール-2-イルアセテート(化合物番号79、920mg)を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

【0248】

D. (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)−7-ヒドロキシ-4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7-(チオフェン-2-イル)ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1, 2]フェナントロ[9, 10-d][1, 3]ジオキソール-2-イルアセテート(化合物番号79、920mg)を含む80%酢酸(水溶液)(18mL)の懸濁液を40℃に1.5時間加熱し、次いで濃縮した。残存するAcOHおよびH₂Oを、PhMe(3×25mL)を使用して共沸除去し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(1:1 EtOAc/CH₂Cl₂)によって精製して、(3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S)−6, 7, 17-トリヒドロキシ-10, 13-ジメチル-17-(チオフェン-2-イル)ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イルアセテート(化合物番号80、430mg、2工程で52%)を淡黄色泡として得た。

【0249】

E. NaIO₄(280mg、1.31mmol)を、(3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S)−6, 7, 17-トリヒドロキシ-10,

10

20

30

40

50

13-ジメチル-17-(チオフェン-2-イル)ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イルアセテート(化合物番号80、294mg、0.655mmol)を含む12:1 THF/H₂O(8.7mL)の溶液に添加し、混合物を室温で2.3時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂(20mL)とH₂O(10mL)との間で分配した。水相をCH₂Cl₂(2×10mL)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。得られた淡黄色オイル(358mg)を3:1 THF/MeOH(8mL)に溶解し、アルゴン下で0℃に冷却した。NaBH₄(50mg、1.3mmol)を添加し、混合物を、0℃で30分間、次いで室温で2時間攪拌した。アセトン(5mL)を添加し、混合物を濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(20mL)とH₂O(10mL)との間で分配し、水相をCH₂Cl₂(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。得られた淡色泡(1S, 3S, 4R)-4-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-1-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)-7a-メチル-1-(チオフェン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキシルアセテート(化合物番号81、319mg)を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

【0250】

F. 0℃でアルゴン下の(1S, 3S, 4R)-4-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-1-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)-7a-メチル-1-(チオフェン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキシルアセテート(化合物番号81、263mg)およびDMA P(7mg、0.066mmol)を含むピリジン(2.7mL)の溶液に、Ac₂O(66mg、0.655mmol)を含むピリジン(2.7mL)の溶液を1.75時間時間わたって添加し、次いで0℃で1.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、残存ピリジンを、PhMe(3×20mL)を使用して共沸除去した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(20:80 EtOAc/CH₂Cl₂)によって精製して、((1S, 2R, 5S)-5-アセトキシ-2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-1-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)-7a-メチル-1-(チオフェン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メチルシクロヘキシル)メチルアセテート(化合物番号82、177mg、3工程で67%)を無色泡として得た。

【0251】

G. 0℃の((1S, 2R, 5S)-5-アセトキシ-2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-1-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)-7a-メチル-1-(チオフェン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メチルシクロヘキシル)メチルアセテート(化合物番号82、177mg、0.359mmol)およびTEA(0.065mL、0.47mmol)を含むCH₂Cl₂(6mL)の溶液にMSCl(0.031mL、0.40mmol)を添加し、溶液をアルゴン下にて室温で1時間攪拌した。溶液をCH₂Cl₂(10mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(10mL)で洗浄した。水相をCH₂Cl₂(2×10mL)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。夾雑物を、PhMe(3×20mL)を使用して共沸除去し、得られた淡色オイル(257mg)をDMF(1.8mL)に溶解した。NaN₃(70mg、1.1mmol)を添加し、混合物をアルゴン下にて60℃に17時間加熱した。次いで混合物を濃縮し、次いでEtOAc(45mL)、H₂O(5mL)、およびブライン(5mL)との間で分配した。有機層をブライン(2×10mL)で洗浄し、次いで乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(10:90 EtOAc/CH₂Cl₂)によって精製して、((1S, 2R, 5S)-5-アセトキシ-2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アジドメチル)-1-ヒドロキシ-7a-メチル-1-(チオフェン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メチルシクロヘキシル)メチルアセテート(化合物番号83、149mg、2工程で80%)を無色フィルムとして得た。

【0252】

H. トリフェニルホスフィン (151mg、0.576mmol) を、((1S, 2R, 5S) - 5-アセトキシ-2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 4-(アジドメチル)-1-ヒドロキシ-7a-メチル-1-(チオフェン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メチルシクロヘキシル)メチルアセテート (化合物番号83、149mg、0.288mmol) を含む10:1 THF/H₂O (3.2mL) の溶液に添加し、次いで50℃に22時間加熱した。混合物を濃縮し、残存H₂Oを、MeOH (2×20mL) を使用して共沸除去した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (5:95 MeOH/CH₂Cl₂、次いで100:5:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) によって精製して、((1S, 2R, 5S) - 5-アセトキシ-2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 4-(アミノメチル)-1-ヒドロキシ-7a-メチル-1-(チオフェン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メチルシクロヘキシル)メチルアセテート (化合物番号84、139mg、98%) を無色固体として得た。

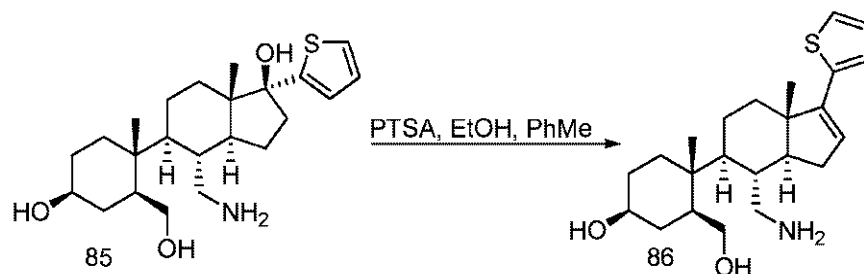
【0253】

I. ((1S, 2R, 5S) - 5-アセトキシ-2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 4-(アミノメチル)-1-ヒドロキシ-7a-メチル-1-(チオフェン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メチルシクロヘキシル)メチルアセテート (化合物番号84、139mg、0.283mmol) を含むMeOH (7mL) の溶液に炭酸カリウム (78mg、0.56mmol) を添加し、室温で15.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) によって精製して、(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S) - 4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-(チオフェン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール (化合物番号85、107mg、93%) を無色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.24(m, 1H), 6.95(m, 2H), 3.56(m, 1H), 3.42(m, 1H), 3.05(m, 2H), 2.73(m, 1H), 2.35(m, 1H), 2.08-2.23(m, 2H), 1.17-1.93(m, 14H), 1.02(s, 3H), 1.01(s, 3H), 0.57(m, 1H). ES-MS m/z 408([M+1]⁺).

実施例 16

((1S, 3S, 4R) - 4-((3aS, 6S, 7R, 7aS) - 7-(アミノメチル)-3a-メチル-3-(チオフェン-2-イル)-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノール (化合物番号86) の合成

【化65】



【0254】

((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S) - 4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-(チオフェン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール (化合物番号85、76mg、0.19mmol) を含む16:84 EtOH/PhMe (6mL) の溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物 (43mg、0.23mmol) を添加し、次いで80℃に1.5時間加熱した。混合物を1N NaOH (水溶液) (15mL) で洗浄し、水相を1:9 MeOH/CH₂Cl₂ (5×10mL) で抽出した

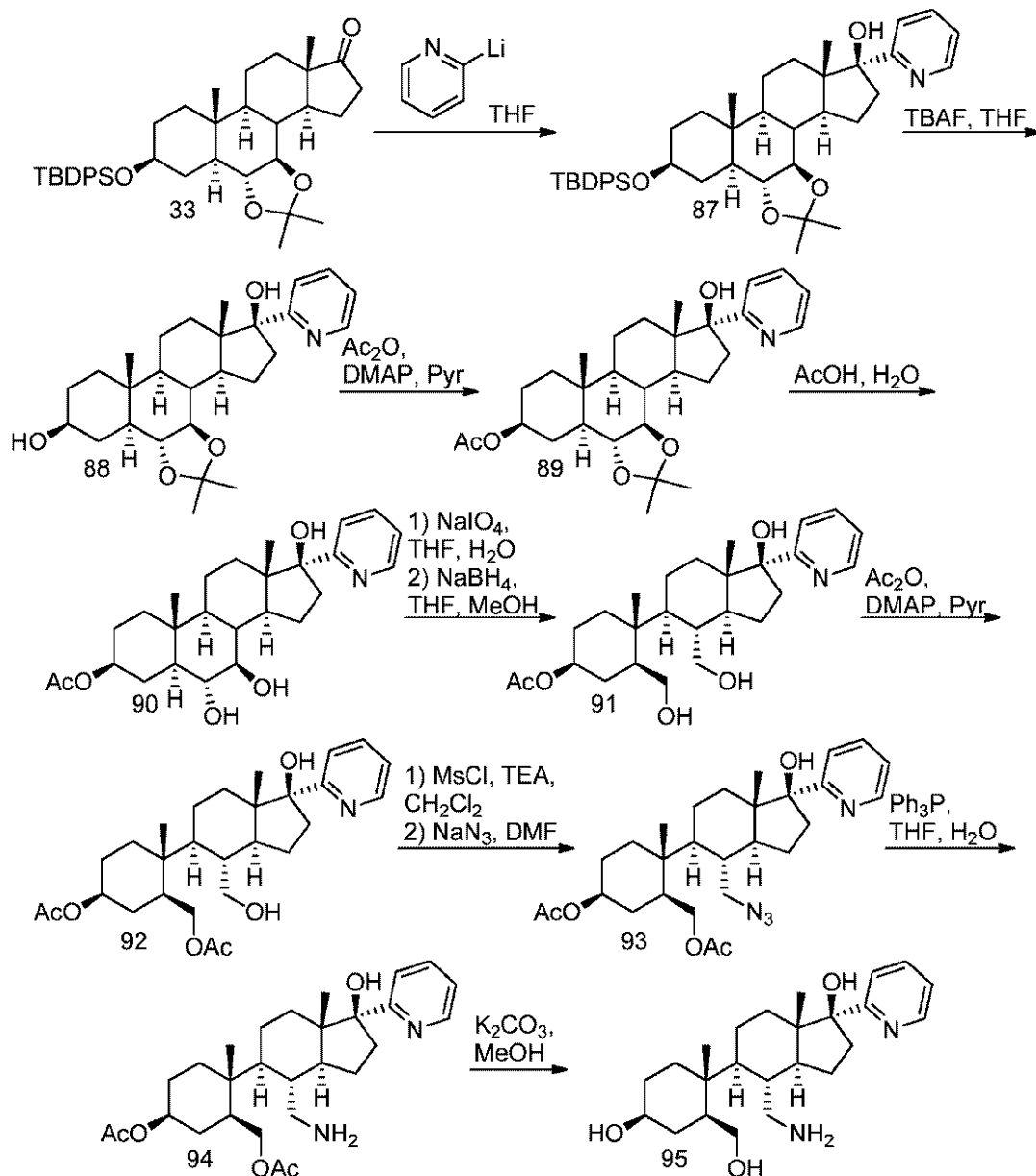
。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ ($100:10:2 \text{ CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) によって精製して、
 (1S, 3S, 4R) - 4 - ((3aS, 6S, 7R, 7aS) - 7 - (アミノメチル) - 3a-メチル - 3 - (チオフェン-2-イル) - 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4-メチルシクロヘキサノール (化合物番号 86、66 mg、90%) を無色固体として得た。 ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.21(d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.05(d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.96(dd, $J = 5.0, 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.95(s, 1H), 3.75(m, 1H), 3.46(m, 1H), 3.13(m, 2H), 2.75(m, 1H), 1.22-2.36(m, 16H), 1.11(s, 3H), 1.03(s, 3H). ES-MS m/z 390 ($[\text{M}+1]^+$).

10

実施例 17

(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 4 - (アミノメチル) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1-メチルシクロヘキシル) - 7a-メチル - 1 - (ピリジン-2-イル) オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール (化合物番号 95) の合成

【化 66】



20

30

40

A. n-ブチルリチウム (6.1 mL の 1.6 M ヘキサン溶液、9.8 mmol) をアルゴン下で -78 °C に冷却し、2-ブロモピリジン (1.79 g、11.3 mmol) を含む THF (4 mL) の溶液を添加した。混合物を -78 °C で 20 分間攪拌し、(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチルテトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-7 (8H) -オン (化合物番号 33、1.95 g、3.25 mmol) を含む THF (12 mL) の溶液を添加した。混合物を 0 °C で 3.5 時間、次いで室温で 16 時間攪拌し、その後に H₂O (1 mL) を添加した。混合物をシリカゲル (1:1 EtOAc/ヘキサン) で濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (15:85 EtOAc/ヘキサン) によって精製して、(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7- (ピリジン-2-イル) ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-7-オール (化合物番号 87、0.94 g、43%) を黄色泡として得た。

【0256】

B. TBAF (3.62 mL の 1 M THF 溶液、3.62 mmol) を、(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7- (ピリジン-2-イル) ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-7-オール (化合物番号 87、1.23 g、1.81 mmol) を含む THF (9.0 mL) の溶液に添加し、アルゴン下にて 50 °C に 20 時間加熱した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (80:20 EtOAc/ヘキサン) によって精製して、(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7- (ピリジン-2-イル) ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-2, 7-ジオール (化合物番号 28、728 mg、91%) を黄色泡として得た。

【0257】

C. 0 °C でアルゴン下の (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7- (ピリジン-2-イル) ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-2, 7-ジオール (化合物番号 88、728 mg、1.65 mmol) および DMA P (20 mg、0.16 mmol) を含むピリジン (12 mL) の溶液に、Ac₂O (252 mg、2.47 mmol) を含むピリジン (4 mL) の溶液を添加し、次いで室温で 19 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残存ピリジンを、PhMe (3 × 25 mL) を使用して共沸除去した。得られた黄色泡 (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 7-ヒドロキシ-4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7- (ピリジン-2-イル) ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-2-イルアセテート (化合物番号 89、817 mg) を、さらに精製せずに次の工程で使用了。

【0258】

D. (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 7-ヒドロキシ-4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7- (ピリジン-2-イル) ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-2-イルアセテート (化合物番号 89、817 mg) を含む 80% 酢酸 (水溶液) (16.3 mL) の懸濁液を 40 °C に 1.5 時間加熱し、次いで濃縮した。残存する AcOH および H₂O を、PhMe (3 × 25 mL) を使用して共沸

10

20

30

40

50

除去し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (E t O A c) によって精製して、(3 S, 5 S, 6 R, 7 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S, 17 S) - 6, 7, 17 - トリヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 17 - (ピリジン - 2 - イル) ヘキサデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イルアセテート (化合物番号 90、658 mg、2 工程で 90%) を淡色泡として得た。

【0259】

E. NaIO₄ (357 mg、1.67 mmol) を、(3 S, 5 S, 6 R, 7 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S, 17 S) - 6, 7, 17 - トリヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 17 - (ピリジン - 2 - イル) ヘキサデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イルアセテート (化合物番号 90、370 mg、0.834 mmol) を含む 10 : 1 THF/H₂O (8.8 mL) の溶液に添加し、混合物を室温で 2.25 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ (15 mL) と H₂O (15 mL) との間で分配した。水相を CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。得られた無色泡 (413 mg) を 3 : 1

THF/MeOH (8 mL) に溶解し、アルゴン下で 0 °C に冷却した。NaBH₄ (63 mg、1.7 mmol) を添加し、混合物を室温で 3.5 時間攪拌した。アセトン (5 mL) を添加し、混合物を濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ (15 mL) と H₂O (10 mL) との間で分配し、水相を CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。得られた淡色泡 (1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキシルアセテート (化合物番号 91、399 mg) を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

【0260】

F. 0 °C でアルゴン下の (1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキシルアセテート (化合物番号 91、332 mg) および DMAP (8 mg、0.07 mmol) を含むピリジン (3.9 mL) の溶液に、Ac₂O (85 mg、0.83 mmol) を含むピリジン (3.0 mL) の溶液を 2 時間にわたって添加し、次いで 0 °C で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残存ピリジンを、PhMe (3 × 20 mL) を使用して共沸除去した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (4 : 96 MeOH/CH₂Cl₂) によって部分精製して、((1 S, 2 R, 5 S) - 5 - アセトキシ - 2 - ((1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 2 - メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 92、335 mg) を無色ゴムとして得た。

【0261】

G. 0 °C の ((1 S, 2 R, 5 S) - 5 - アセトキシ - 2 - ((1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 2 - メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 92、335 mg) および TEA (0.12 mL、0.86 mmol) を含む CH₂Cl₂ (6.9 mL) の溶液に MsCl (0.059 mL、0.76 mmol) を添加し、溶液をアルゴン下にて室温で 1.5 時間攪拌した。溶液を CH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) で洗浄した。水相を CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。夾雑物を、PhMe (3 × 10 mL) を使用して共沸除去し、得られた淡黄色泡 (403 mg) を DMF (2.3 mL) に溶解した。NaN₃ (134 mg、2.06 mmol) を添加し、混合物をアルゴン下にて 60 °C に 16.5 時間加熱した。混合物を濃縮し、次いで EtOAc (50 mL)、H₂O (5 mL)、およびブライン (

5 mL)との間で分配した。水相をEtOAc (2×10 mL)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲル(2:98 MeOH/CH₂Cl₂)で濾過して、((1S, 2R, 5S)-5-アセトキシ-2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アジドメチル)-1-ヒドロキシ-7a-メチル-1-(ピリジン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メチルシクロヘキシル)メチルアセテート(化合物番号93、272 mg)が無色泡として得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0262】

H. トリフェニルホスフィン(278 mg、1.06 mmol)を、((1S, 2R, 5S)-5-アセトキシ-2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アジドメチル)-1-ヒドロキシ-7a-メチル-1-(ピリジン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メチルシクロヘキシル)メチルアセテート(化合物番号93、272 mg)を含む11:1 THF/H₂O (5.8 mL)の溶液に添加し、次いで50℃に19時間加熱した。混合物を濃縮し、残存H₂Oを、MeOH (2×20 mL)を使用して共沸除去した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(5:95 MeOH/CH₂Cl₂、次いで100:5:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)によって精製して、((1S, 2R, 5S)-5-アセトキシ-2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-1-ヒドロキシ-7a-メチル-1-(ピリジン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メチルシクロヘキシル)メチルアセテート(化合物番号94、206 mg、6工程で61%)を無色泡として得た。

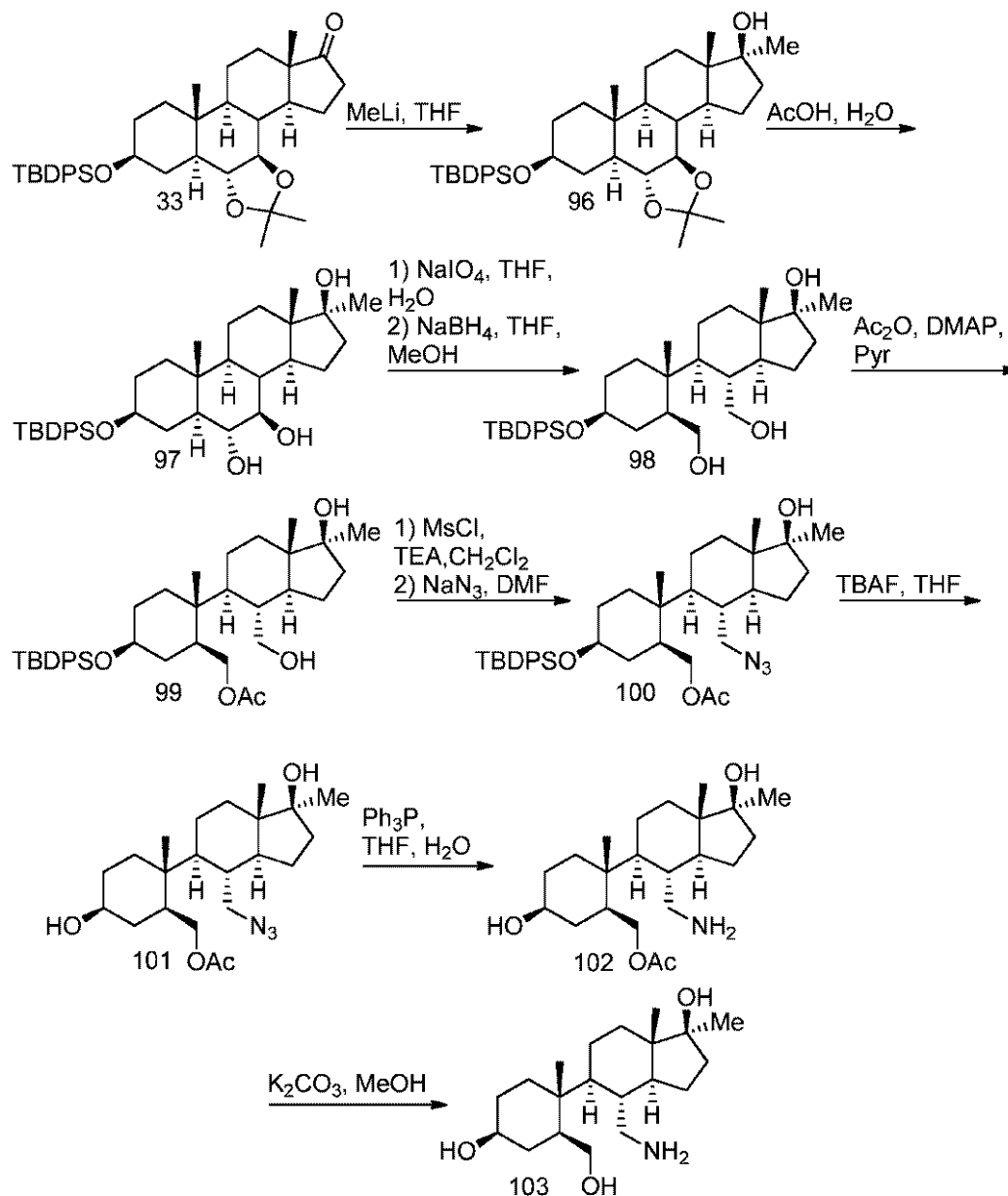
【0263】

I. ((1S, 2R, 5S)-5-アセトキシ-2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-1-ヒドロキシ-7a-メチル-1-(ピリジン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メチルシクロヘキシル)メチルアセテート(化合物番号94、137 mg、0.282 mmol)を含むMeOH (5.6 mL)の溶液に炭酸カリウム(78 mg、0.56 mmol)を添加し、40℃に1.5時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)によって精製して、(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-(ピリジン-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール(化合物番号95、110 mg、97%)を無色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 8.50(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.77(m, 1H), 7.65(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26(m, 1H), 3.46(m, 2H), 3.03(m, 2H), 2.71(m, 1H), 2.50(m, 1H), 1.94-2.09(m, 3H), 1.12-1.83(m, 13H), 1.06(s, 3H), 1.00(s, 3H), 0.11(m, 1H). ES-MS m/z 403([M+1]⁺).

実施例18

((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-ジメチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール(化合物番号103)の合成

【化 6 7】



【0264】

A. メチルリチウム (5.3 mL の 1.1 M Et₂O 溶液、5.8 mmol) を、 -78°C でアルゴン下の (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチルテトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1,2]フェナントロ[9,10-d][1,3]ジオキソール-7(8H)-オン (化合物番号 33、1.16 g、1.96 mmol) を含む THF (19 mL) の溶液に滴下した。混合物を -78°C で 1.5 時間、 0°C で 40 分間、次いで室温で 2.5 時間攪拌した。混合物を 0°C に冷却し、ブライン (20 mL)、その後に EtOAc (20 mL) を慎重に添加した。水層を EtOAc (20 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (25:75 EtOAc/ヘキサン) によって精製して、(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 4a, 6a, 7, 11, 11-ペンタメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1,2]フェナントロ[9,10-d][1,3]ジオキソール-7-オール (化合物番号 96、814 mg、68%) を無色泡として得た。

【0265】

B. (2 S, 4 a R, 4 b S, 6 a S, 7 S, 9 a S, 9 b R, 9 c R, 12 a R, 12 b S) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 4 a, 6 a, 7, 11, 11-ペンタメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1, 2]フェナントロ[9, 10-d][1, 3]ジオキサール-7-オール(化合物番号96、814mg、1.32mmol)を含む80%酢酸(水溶液)(13mL)の懸濁液を40℃に2.7時間加熱し、次いで濃縮した。残存するAcOHおよびH₂Oを、PhMe(3×25mL)を使用して共沸除去し、得られた無色泡(3 S, 5 S, 6 R, 7 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S, 17 S) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 10, 13, 17-トリメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-6, 7, 17-トリオール(化合物番号97、824mg)を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

10

【0266】

C. NaIO₄(552mg、2.58mmol)を含むH₂O(1.3mL)の懸濁液を(3 S, 5 S, 6 R, 7 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S, 17 S) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 10, 13, 17-トリメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-6, 7, 17-トリオール(化合物番号97、745mg)を含むTHF(13mL)の溶液に添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂(20mL)とH₂O(10mL)との間で分配した。水相をCH₂Cl₂(2×10mL)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。得られた無色泡(768mg)を3:1 THF/MeOH(12mL)に溶解し、アルゴン下で0℃に冷却した。NaBH₄(91mg、2.4mmol)を添加し、混合物を0℃で30分間、次いで室温で2時間攪拌した。アセトン(5mL)を添加し、混合物を濃縮した。残渣をEtOAc(50mL)とブライン(15mL)との間で分配し、有機層をブライン(15mL)で洗浄し、次いで乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。得られた無色泡(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1-メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 7 a-ジメチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール(化合物番号98、720mg)を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

20

30

【0267】

D. 0℃でアルゴン下の(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1-メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 7 a-ジメチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール(化合物番号98、633mg)およびDMA P(13mg、0.11mmol)を含むピリジン(5mL)の溶液に、Ac₂O(108mg、1.06mmol)を含むピリジン(5mL)の溶液を2時間にわたって添加し、次いで0℃で1時間攪拌した。氷水(15mL)を添加し、その後にEtOAc(50mL)を添加し、有機層をブライン(2×15mL)で洗浄し、次いで濃縮した。残存ピリジンを、PhMe(3×20mL)を使用して共沸除去した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(40:60 EtOAc/CH₂Cl₂)によって精製して、((1 S, 2 R, 5 S) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 2 - ((1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 1-ヒドロキシ-4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 7 a-ジメチルオクタヒドロ-1H-インデン-5-イル) - 2-メチルシクロヘキシル)メチルアセテート(化合物番号99、402mg、4工程で62%)を無色泡として得た。

40

【0268】

E. アルゴン下で-78℃の((1 S, 2 R, 5 S) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 2 - ((1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 1-ヒドロキシ-4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 7 a-ジメチルオクタヒドロ-1H-インデン-5

50

ーイル) - 2 - メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 99、402 mg、0.647 mmol) および TEA (0.14 mL、1.0 mmol) を含む CH_2Cl_2 (9 mL) の溶液に MsCl (0.055 mL、0.71 mmol) を添加し、溶液を -78°C で 10 分間、次いで室温で 1 時間攪拌した。さらなる MsCl (0.015 mL、0.19 mmol) を添加し、室温で 1.5 時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣を EtOAc (40 mL) と飽和 NaHCO_3 水溶液 (15 mL) との間で分配した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液 (3×15 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。夾雑物を、PhMe (3×15 mL) を使用して共沸除去し、得られた淡色オイル (529 mg) を DMF (3.2 mL) に溶解した。 NaN_3 (126 mg、1.94 mmol) を添加し、混合物をアルゴン下にて 60°C で 21 時間加熱した。混合物を EtOAc (40 mL) および H_2O (10 mL) で希釈し、有機層をブライン (5×10 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (25 : 75 EtOAc / ヘキサン) によって精製して、((1S, 2R, 5S) - 2 - ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 4 - (アジドメチル) - 1 - ヒドロキシ - 1, 7a - ジメチルオクタヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) - 5 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 100、259 mg、2 工程で 62%) を無色泡として得た。

【0269】

F. TBAF (0.53 mL の 1M THF 溶液、0.53 mmol) を、((1S, 2R, 5S) - 2 - ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 4 - (アジドメチル) - 1 - ヒドロキシ - 1, 7a - ジメチルオクタヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) - 5 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 100、172 mg、0.266 mmol) を含む THF (5.3 mL) の溶液に添加し、室温で 41 時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (80 : 20 EtOAc / ヘキサン) によって精製して、((1S, 2R, 5S) - 2 - ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 4 - (アジドメチル) - 1 - ヒドロキシ - 1, 7a - ジメチルオクタヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 101、109 mg、100%) を無色フィルムとして得た。

【0270】

G. トリフェニルホスフィン (140 mg、0.534 mmol) を、((1S, 2R, 5S) - 2 - ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 4 - (アジドメチル) - 1 - ヒドロキシ - 1, 7a - ジメチルオクタヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 101、109 mg、0.267 mmol) を含む 9 : 1 THF / H_2O (3.0 mL) の溶液に添加し、次いで 50°C に 22 時間加熱した。混合物を濃縮し、残存 H_2O を、MeOH (2×20 mL) を使用して共沸除去した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (5 : 95 MeOH / CH_2Cl_2 、次いで 100 : 10 : 2 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) によって精製して、((1S, 2R, 5S) - 2 - ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 4 - (アミノメチル) - 1 - ヒドロキシ - 1, 7a - ジメチルオクタヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 102、99 mg、97%) を無色フィルムとして得た。

【0271】

H. ((1S, 2R, 5S) - 2 - ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 4 - (アミノメチル) - 1 - ヒドロキシ - 1, 7a - ジメチルオクタヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 102、99 mg、0.26 mmol) を含む MeOH (5.2 mL) の溶液に炭酸カリウム (72 mg、0.52 mmol) を添加し、 40°C に 2 時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (100 : 10 : 2 CH_2Cl_2 / Me

10

20

30

40

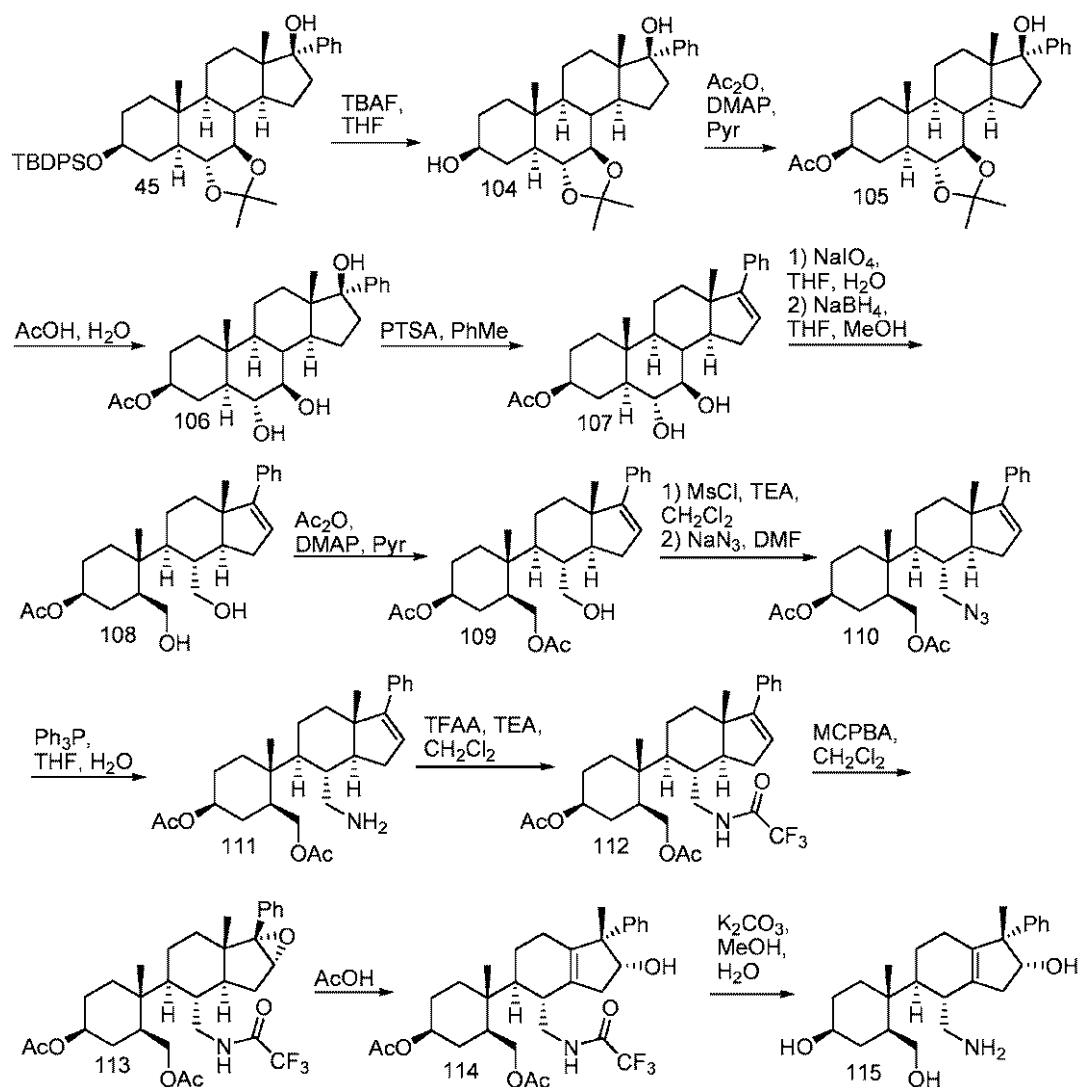
50

OH/NH₄OH)によって精製して、(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 4 - (アミノメチル) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 1, 7a - ジメチルオクタヒドロ - 1H - インデン - 1 - オール (化合物番号103、48mg、55%)を無色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 3.72(m, 1H), 3.45(m, 1H), 3.10(m, 2H), 2.66(m, 1H), 2.14(m, 1H), 1.22-1.89(m, 20H), 1.08(s, 3H), 0.86(s, 3H). ES-MS m/z 340([M+1]⁺).

実施例 19

(1S, 2R, 4R, 5S) - 4 - (アミノメチル) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 1 - メチル - 1 - フェニル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - インデン - 2 - オール (化合物番号115)の合成

【化68】



【0272】

A. TBAF (3.0mLの1M THF溶液、3.0mmol)を、(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 4a, 6a, 11, 11 - テトラメチル - 7 - フェニルヘキサデカヒドロ - 1H - シクロペンタ[1, 2]フェナントロ[9, 10-d][1, 3]ジオキソール - 7 - オール (化合物番号45、1.01g、1.49mmol)を含むTHF (15mL)の溶液に添加し、50℃に20時間加熱した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (50:50-60:40 EtOAc

／ヘキサン)によって精製して、(2 S, 4 a R, 4 b S, 6 a S, 7 S, 9 a S, 9 b R, 9 c R, 1 2 a R, 1 2 b S)－4 a, 6 a, 1 1, 1 1－テトラメチル－7－フェニルヘキサデカヒドロ－1 H－シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 1 0－d] [1, 3] ジオキソール－2, 7－ジオール (化合物番号 1 0 4、4 9 2 m g、7 5 %)を無色泡として得た。

【0 2 7 3】

B. 0℃でアルゴン下の (2 S, 4 a R, 4 b S, 6 a S, 7 S, 9 a S, 9 b R, 9 c R, 1 2 a R, 1 2 b S)－4 a, 6 a, 1 1, 1 1－テトラメチル－7－フェニルヘキサデカヒドロ－1 H－シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 1 0－d] [1, 3] ジオキソール－2, 7－ジオール (化合物番号 1 0 4、4 8 7 m g、1. 1 1 m m o l) および DMAP (1 4 m g、0. 1 1 m m o l) を含むピリジン (4. 5 m L) の溶液に、Ac₂O (2 2 6 m g、2. 2 1 m m o l) を含むピリジン (1. 0 m L) の溶液を添加し、次いで室温で 3 時間攪拌した。溶液を濃縮し、残存ピリジンを、PhMe (3×2 0 m L) を使用して共沸除去した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (2 5 : 7 5 EtOAc／ヘキサン) によって精製して、(2 S, 4 a R, 4 b S, 6 a S, 7 S, 9 a S, 9 b R, 9 c R, 1 2 a R, 1 2 b S)－7－ヒドロキシ－4 a, 6 a, 1 1, 1 1－テトラメチル－7－フェニルヘキサデカヒドロ－1 H－シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 1 0－d] [1, 3] ジオキソール－2－イルアセテート (化合物番号 1 0 5、5 1 6 m g、9 7 %) を無色ゴムとして得た。

【0 2 7 4】

C. (2 S, 4 a R, 4 b S, 6 a S, 7 S, 9 a S, 9 b R, 9 c R, 1 2 a R, 1 2 b S)－7－ヒドロキシ－4 a, 6 a, 1 1, 1 1－テトラメチル－7－フェニルヘキサデカヒドロ－1 H－シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 1 0－d] [1, 3] ジオキソール－2－イルアセテート (化合物番号 1 0 5、5 1 6 m g、1. 0 7 m m o l) を含む 8 0 % 酢酸 (水溶液) (1 0 m L) の懸濁液を 4 0℃に 1. 5 時間加熱し、次いで濃縮した。残存する AcOH および H₂O を、PhMe (3×3 0 m L) を使用して共沸除去し、得られた無色固体 (3 S, 5 S, 6 R, 7 R, 8 R, 9 S, 1 0 R, 1 3 S, 1 4 S, 1 7 S)－6, 7, 1 7－トリヒドロキシ－1 0, 1 3－ジメチル－1 7－フェニルヘキサデカヒドロ－1 H－シクロペンタ [a] フェナントレン－3－イルアセテート (化合物番号 1 0 6) を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

【0 2 7 5】

D. (3 S, 5 S, 6 R, 7 R, 8 R, 9 S, 1 0 R, 1 3 S, 1 4 S, 1 7 S)－6, 7, 1 7－トリヒドロキシ－1 0, 1 3－ジメチル－1 7－フェニルヘキサデカヒドロ－1 H－シクロペンタ [a] フェナントレン－3－イルアセテート (化合物番号 1 0 6) を含む PhMe (1 1 m L) の溶液に p－トルエンスルホン酸－水和物 (6 1 m g、0. 3 2 m m o l) を添加し、7 0℃に 3. 5 時間加熱した。混合物を濃縮し、CH₂Cl₂ (2 0 m L) に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 0 m L) で洗浄した。水相を CH₂Cl₂ (2×1 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (4 0 : 6 0 EtOAc／CH₂Cl₂) によって部分的に精製して、(3 S, 5 S, 6 R, 7 R, 8 R, 9 S, 1 0 R, 1 3 S, 1 4 S)－6, 7－ジヒドロキシ－1 0, 1 3－ジメチル－1 7－フェニル－2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 1 0, 1 1, 1 2, 1 3, 1 4, 1 5－テトラデカヒドロ－1 H－シクロペンタ [a] フェナントレン－3－イルアセテート (化合物番号 1 0 7、2 0 0 m g) を淡色泡として得た。

【0 2 7 6】

E. NaIO₄ (2 0 2 m g、0. 9 4 4 m m o l) を、(3 S, 5 S, 6 R, 7 R, 8 R, 9 S, 1 0 R, 1 3 S, 1 4 S)－6, 7－ジヒドロキシ－1 0, 1 3－ジメチル－1 7－フェニル－2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 1 0, 1 1, 1 2, 1 3, 1 4, 1 5－テトラデカヒドロ－1 H－シクロペンタ [a] フェナントレン－3－イルアセテート (化合物番号 1 0 7、2 0 0 m g) を含む 1 0 : 1 THF／H₂O (7. 4 m L) の

溶液に添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 (15 mL) と H_2O (10 mL) との間で分配した。水相を CH_2Cl_2 (2×10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。得られた無色泡を3:1 THF/MeOH (6.7 mL) に溶解し、 NaBH_4 (36 mg、0.95 mmol) を添加した。混合物をアルゴン下にて室温で16時間攪拌した。アセトン (5 mL) を添加し、混合物を濃縮した。残渣を1:9 MeOH/ CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解し、 H_2O (10 mL) で洗浄した。水相を1:9 MeOH/ CH_2Cl_2 (2×10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。得られた無色フィルム (1 S, 3 S, 4 R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル - 3 - フェニル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 4 - メチルシクロヘキシルアセテート (化合物番号 108、224 mg) を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

【0277】

F. 0°C でアルゴン下の (1 S, 3 S, 4 R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル - 3 - フェニル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 4 - メチルシクロヘキシルアセテート (化合物番号 108、320 mg) および DMAP (9 mg、0.07 mmol) を含むピリジン (4 mL) の溶液に、 Ac_2O (86 mg、0.84 mmol) を含むピリジン (3 mL) の溶液を2時間にわたって添加し、次いで 0°C で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残存ピリジンを、PhMe (3×20 mL) を使用して共沸除去した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (7:93 - 15:85 EtOAc/ CH_2Cl_2) によって精製して、((1 S, 2 R, 5 S) - 5 - アセトキシ - 2 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル - 3 - フェニル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 2 - メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 109、173 mg、5 工程で29%) を無色ゴムとして得た。

【0278】

G. 0°C でアルゴン下の ((1 S, 2 R, 5 S) - 5 - アセトキシ - 2 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル - 3 - フェニル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 2 - メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 109、173 mg、0.369 mmol) および TEA (0.10 mL、0.72 mmol) を含む CH_2Cl_2 (3.7 mL) の溶液に MsCl (0.043 mL、0.55 mmol) を添加し、溶液を室温で1.5時間攪拌した。溶液を CH_2Cl_2 (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) で洗浄した。水相を CH_2Cl_2 (2×10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。夾雑物を、PhMe (3×15 mL) を使用して共沸除去し、残渣をDMF (1.5 mL) に溶解した。 NaN_3 (72 mg、1.1 mmol) を添加し、混合物をアルゴン下にて 60°C に19時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣をEtOAc (15 mL) と H_2O (10 mL) との間で分配した。水相をEtOAc (2×10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (CH_2Cl_2) によって精製して、((1 S, 2 R, 5 S) - 5 - アセトキシ - 2 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (アジドメチル) - 3 a - メチル - 3 - フェニル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 2 - メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 110、131 mg、2 工程で72%) を無色フィルムとして得た。

【0279】

H. トリフェニルホスフィン (139 mg、0.530 mmol) を、((1 S, 2 R, 5 S) - 5 - アセトキシ - 2 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (アジドメチル) - 3 a - メチル - 3 - フェニル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H

ーインデンー6ーイル)ー2ーメチルシクロヘキシル)メチルアセテート(化合物番号110、131mg、0.265mmol)を含む11:1 THF/H₂O(3.6mL)の溶液に添加し、次いで50℃に19.5時間加熱した。混合物を濃縮し、残存H₂Oを、MeOH(2×10mL)を使用して共沸除去した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(5:95 MeOH/CH₂Cl₂、次いで100:5:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)によって部分精製して、((1S, 2R, 5S)ー5ーアセトキシー2ー((3aS, 6S, 7R, 7aS)ー7ー(アミノメチル)ー3aーメチルー3ーフェニルー3a, 4, 5, 6, 7, 7aーヘキサヒドロー1Hーインデンー6ーイル)ー2ーメチルシクロヘキシル)メチルアセテート(化合物番号111、175mg)を無色ゴムとして得た。

10

【0280】

I. ((1S, 2R, 5S)ー5ーアセトキシー2ー((3aS, 6S, 7R, 7aS)ー7ー(アミノメチル)ー3aーメチルー3ーフェニルー3a, 4, 5, 6, 7, 7aーヘキサヒドロー1Hーインデンー6ーイル)ー2ーメチルシクロヘキシル)メチルアセテート(化合物番号111、175mg)およびTEA(0.074mL、0.53mmol)を含むCH₂Cl₂(5.3mL)の溶液にトリフルオロAc₂O(0.055mL、0.40mmol)を添加し、溶液を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、残存トリフルオロAc₂Oを、CH₂Cl₂(10mL)を使用して共沸除去した。残渣をCH₂Cl₂(15mL)に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液(10mL)で洗浄した。水相をCH₂Cl₂(2×10mL)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(20:80 EtOAc/ヘキサン)によって精製して、((1S, 2R, 5S)ー5ーアセトキシー2ーメチルー2ー((3aS, 6S, 7R, 7aS)ー3aーメチルー3ーフェニルー7ー((2, 2, 2ートリフルオロアセトアミド)メチル)ー3a, 4, 5, 6, 7, 7aーヘキサヒドロー1Hーインデンー6ーイル)シクロヘキシル)メチルアセテート(化合物番号112、108mg、2工程で72%)を無色フィルムとして得た。

20

【0281】

J. MCPBA(77%、86mg、0.38mmol)を、((1S, 2R, 5S)ー5ーアセトキシー2ーメチルー2ー((3aS, 6S, 7R, 7aS)ー3aーメチルー3ーフェニルー7ー((2, 2, 2ートリフルオロアセトアミド)メチル)ー3a, 4, 5, 6, 7, 7aーヘキサヒドロー1Hーインデンー6ーイル)シクロヘキシル)メチルアセテート(化合物番号112、108mg、0.192mmol)を含むCH₂Cl₂(3.8mL)の溶液に添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂(20mL)で希釈し、飽和Na₂SO₃水溶液(10mL)で洗浄し、その後に飽和NaHCO₃水溶液(10mL)およびH₂O(10mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、無色固体、((1S, 2R, 5S)ー5ーアセトキシー2ーメチルー2ー((1aR, 1bS, 4S, 5R, 5aS, 6aR)ー1bーメチルー1aーフェニルー5ー((2, 2, 2ートリフルオロアセトアミド)メチル)オクタヒドロー1aHーインデノ[1, 2ーb]キシレンー4ーイル)シクロヘキシル)メチルアセテート(化合物番号113、111mg)が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使

30

40

【0282】

K. ((1S, 2R, 5S)ー5ーアセトキシー2ーメチルー2ー((1aR, 1bS, 4S, 5R, 5aS, 6aR)ー1bーメチルー1aーフェニルー5ー((2, 2, 2ートリフルオロアセトアミド)メチル)オクタヒドロー1aHーインデノ[1, 2ーb]キシレンー4ーイル)シクロヘキシル)メチルアセテート(化合物番号113、111mg)を含むAcOH(4mL)の溶液を室温で17.5時間攪拌し、次いで40℃に7.5時間加熱し、濃縮した。残存AcOHを、PhMe(3×10mL)を使用して共沸除去し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(35:65ー50:50 EtOAc/ヘキサン)によって精製して、((1S, 2R, 5S)ー5ーアセトキシー2ー((1S

50

, 2 R, 4 R, 5 S) - 2-ヒドロキシ-1-メチル-1-フェニル-4-((2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メチルシクロヘキシル)メチルアセテート(化合物番号 114、68 mg、2工程で61%)を無色フィルムとして得た。

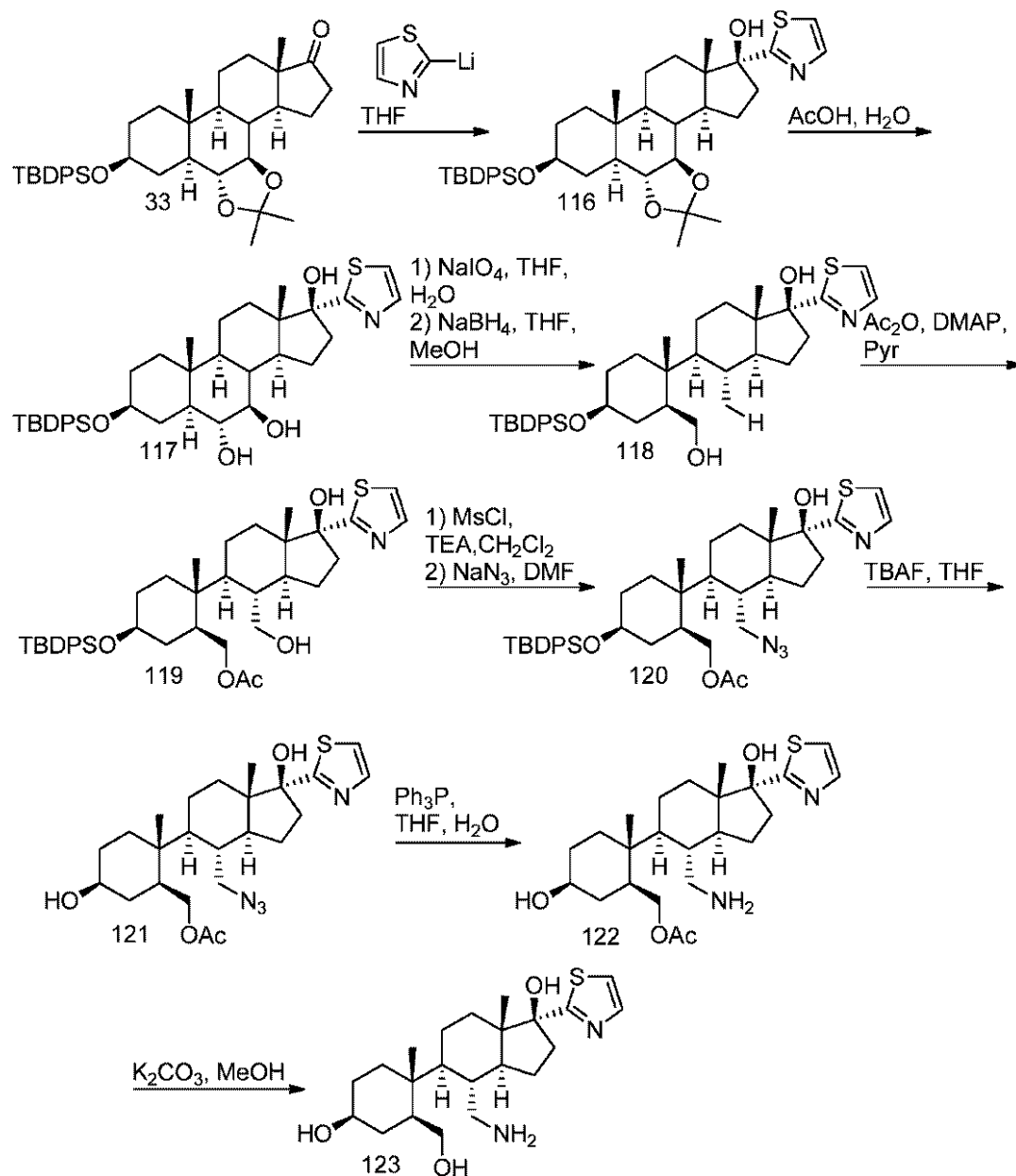
【0283】

L. ((1 S, 2 R, 5 S) - 5-アセトキシ-2-((1 S, 2 R, 4 R, 5 S) - 2-ヒドロキシ-1-メチル-1-フェニル-4-((2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メチルシクロヘキシル)メチルアセテート(化合物番号114、68 mg、0.12 mmol)を含む10:1 MeOH/H₂O (2.3 mL)の溶液に炭酸カリウム (97 mg、0.70 mmol)を添加し、50℃に26時間加熱した。混合物を濾過して濃縮し、残存H₂OをMeOH (2×10 mL)を使用して共沸除去した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(100:10:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)によって精製して、(1 S, 2 R, 4 R, 5 S) - 4-(アミノメチル)-5-((1 R, 2 S, 4 S) - 4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1-メチル-1-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-2-オール(化合物番号115、39 mg、83%)を淡色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.15-7.31(m, 5H), 4.06(m, 1H), 3.84(m, 1H), 3.47(m, 1H), 3.23(m, 1H), 2.94(m, 1H), 2.69(m, 1H), 2.19-2.45(m, 4H), 1.25-2.02(m, 14H), 0.95(s, 3H). ES-MS m/z 400([M+1]⁺).

実施例 20

((1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4-(アミノメチル)-5-((1 R, 2 S, 4 S) - 4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7 a-メチル-1-(チアゾール-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール(化合物番号123)の合成

【化 6 9】



【0284】

A. n-ブチルリチウム (2.6 mL の 2.3 M ヘキサン溶液、6.0 mmol) を、
 -78℃でアルゴン下の2-ブロモチアゾール (1.12 g、6.83 mmol) を含む
 THF (5 mL) の溶液に滴下し、混合物を-78℃で15分間攪拌した。(2S, 4a
 R, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) -2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-4a, 6a, 11, 11-テトラメチルテトラ
 デカヒドロ-1H-シクロペンタ[1,2]フェナントロ[9,10-d][1,3]ジ
 オキソール-7(8H)-オン (化合物番号33、1.21 g、2.01 mmol) を含
 むTHF (15 mL) の溶液を-78℃で添加し、混合物を室温で20時間攪拌した。ブ
 ライン (25 mL) を添加し、その後にEtOAc (40 mL) を添加した。水層をEt
 OAc (2×20 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。
 残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (20:80 EtOAc/ヘキサン) によっ
 て精製して、(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12a
 R, 12bS) -2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-4a, 6a,
 11, 11-テトラメチル-7-(チアゾール-2-イル)ヘキサデカヒドロ-1H-シ

クロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-7-オール (化合物番号 116、422 mg、31%) を黄色オイルとして得た。

【0285】

B. (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7- (チアゾール-2-イル) ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-7-オール (化合物番号 116、422 mg、0.615 mmol) を含む 80% 酢酸 (水溶液) (10 mL) の懸濁液を 40℃ に 1.5 時間加熱し、次いで濃縮した。残存する AcOH および H₂O を、PhMe (3×30 mL) を使用して共沸除去し、得られた黄色泡 (3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 10, 13-ジメチル-17- (チアゾール-2-イル) ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-6, 7, 17-トリオール (化合物番号 117、369 mg) を、さらに精製せずに次の工程で使用了。

【0286】

C. NaIO₄ (205 mg、0.958 mmol) を、(3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 10, 13-ジメチル-17- (チアゾール-2-イル) ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-6, 7, 17-トリオール (化合物番号 117、309 mg) を含む 10:1 THF/H₂O (5.5 mL) の溶液に添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ (20 mL) と H₂O (15 mL) との間で分配した。水相を CH₂Cl₂ (2×10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。得られた黄色オイル (382 mg) を 3:1 THF/MeOH (5 mL) に溶解し、NaBH₄ (36 mg、0.95 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、アセトン (4 mL) を添加した。混合物を濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ (20 mL) と H₂O (15 mL) との間で分配した。水相を CH₂Cl₂ (2×10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、黄色泡 1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1-メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7a-メチル-1- (チアゾール-2-イル) オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール (化合物番号 118、303 mg) が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用了。

【0287】

D. 0℃ でアルゴン下の 1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1-メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7a-メチル-1- (チアゾール-2-イル) オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール (化合物番号 118、303 mg) および DMA P (6 mg、0.05 mmol) を含むピリジン (3.0 mL) の溶液に、Ac₂O (57 mg、0.56 mmol) を含むピリジン (2.8 mL) の溶液を 1.8 時間にわたって添加し、次いで 0℃ で 1.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残存ピリジンを、PhMe (3×10 mL) を使用して共沸除去した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (1:99 - 3:97 MeOH/CH₂Cl₂) によって精製して、((1S, 2R, 5S) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 1-ヒドロキシ-4 - (ヒドロキシメチル) - 7a-メチル-1- (チアゾール-2-イル) オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル) - 2-メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号 119、192 mg、4 工程で 54%) を黄色固体として得た。

【0288】

E. 0℃ でアルゴン下の ((1S, 2R, 5S) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 1-ヒドロキシ-

10

20

30

40

50

4- (ヒドロキシメチル) -7a-メチル-1- (チアゾール-2-イル) オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル) -2-メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号119、192mg、0.278mmol) およびTEA (0.050mL、0.36mmol) を含むCH₂Cl₂ (2.8mL) の溶液にMsCl (0.024mL、0.31mmol) を添加し、溶液を室温で1.3時間攪拌した。溶液をCH₂Cl₂ (15mL) で希釈し、飽和NaHCO₃ 水溶液 (10mL) で洗浄した。水相をCH₂Cl₂ (2×10mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。夾雑物を、PhMe (3×10mL) を使用して共沸除去し、得られた淡色固体 (283mg) をDMF (1.4mL) に溶解した。NaN₃ (54mg、0.83mmol) を添加し、混合物をアルゴン下にて60℃に18時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣をEtOAc (20mL) とH₂O (10mL) との間で分配した。ブライン (5mL) を添加し、水相をEtOAc (15mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して淡黄色泡 ((1S, 2R, 5S) -2- ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -4- (アジドメチル) -1-ヒドロキシ-7a-メチル-1- (チアゾール-2-イル) オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル) -5- ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) -2-メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号120、216mg) が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0289】

F. TBAF (0.56mLの1M THF溶液、0.56mmol) を、((1S, 2R, 5S) -2- ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -4- (アジドメチル) -1-ヒドロキシ-7a-メチル-1- (チアゾール-2-イル) オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル) -5- ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) -2-メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号120、216mg) を含むTHF (5.6mL) の溶液に添加し、室温で3日間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (60:40 EtOAc/ヘキサン) によって精製して、((1S, 2R, 5S) -2- ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -4- (アジドメチル) -1-ヒドロキシ-7a-メチル-1- (チアゾール-2-イル) オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル) -5-ヒドロキシ-2-メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号58、81mg、3工程で61%) を無色フィルムとして得た (化合物番号121、81mg、3工程で61%)。

【0290】

G. トリフェニルホスフィン (89mg、0.34mmol) を、((1S, 2R, 5S) -2- ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -4- (アジドメチル) -1-ヒドロキシ-7a-メチル-1- (チアゾール-2-イル) オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル) -5-ヒドロキシ-2-メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号121、81mg、0.17mmol) を含む10:1 THF/H₂O (1.9mL) の溶液に添加し、次いで50℃に16時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (5:95 MeOH/CH₂Cl₂、次いで100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) によって精製して、((1S, 2R, 5S) -2- ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -4- (アミノメチル) -1-ヒドロキシ-7a-メチル-1- (チアゾール-2-イル) オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル) -5-ヒドロキシ-2-メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号122、52mg、68%) を無色固体として得た。

【0291】

H. ((1S, 2R, 5S) -2- ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -4- (アミノメチル) -1-ヒドロキシ-7a-メチル-1- (チアゾール-2-イル) オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル) -5-ヒドロキシ-2-メチルシクロヘキシル) メチルアセテート (化合物番号122、52mg、0.12mmol) を含むMeOH (2.3mL) の溶液に炭酸カリウム (32mg、0.23mmol) を添加し、40℃に1時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (100:10

10

20

30

40

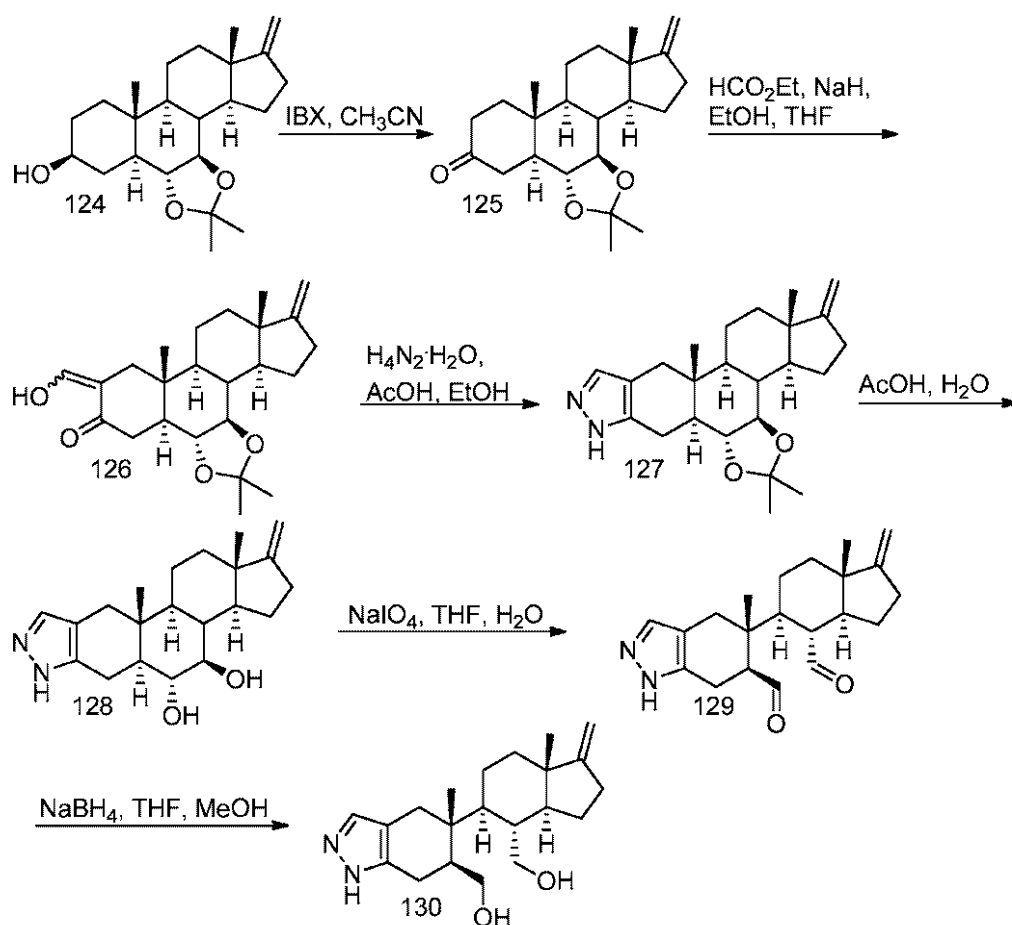
50

: 2-CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) によって精製して、(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(アミノメチル)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-7a-メチル-1-(チアゾール-2-イル)オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール (化合物番号123、42mg、89%) を無色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.72(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.49(d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.55(m, 1H), 3.41(m, 1H), 3.04(m, 2H), 2.71(m, 1H), 2.44(m, 1H), 1.89-2.12(m, 4H), 1.17-1.76(m, 12H), 1.03(s, 6H), 0.28(m, 1H). ES-MS m/z 409([M+1]⁺).

実施例 21

((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((5R, 6S)-6-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-イル)-7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル)メタノール (化合物番号130) の合成

【化70】



【0292】

A. アルゴン下の(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7-メチレンヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1, 2]フェナントロ[9, 10-d][1, 3]ジオキサール-2-オール (化合物番号124、2.05g、5.55mmol) およびIBX (3.88g、13.9mmol) を含むMeCN (80mL) の混合物を、65℃で4.5時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、濃縮して、(4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7-メチレンテトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1, 2]フェナントロ[9, 10-d][1, 3]ジオキサール-2(3H)-オン (化合物番号125、1.99g、98%) をオフホワイト色の泡として得た。

【0293】

B. アルゴン下の(4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7-メチレンテトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1, 2]フェナントロ[9, 10-d][1, 3]ジオキソール-2(3H)-オン(化合物番号125、250mg、0.7mmol)、ギ酸エチル(113μL、1.4mmol)、NaH(60%溶液、56mg、1.4mmol)、およびEtOH(2滴)を含むTHF(10mL)の混合物を、100分間攪拌還流した。得られた混合物を室温に冷却し、飽和NaHCO₃溶液(10mL)で希釈し、EtOAc(3×10mL)で抽出し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ(9:1 ヘキサン:EtOAc)を使用して精製して、(4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 3-(ヒドロキシメチレン) - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7-メチレンテトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1, 2]フェナントロ[9, 10-d][1, 3]ジオキソール-2(3H)-オン(化合物番号126、128mg、47%)をオフホワイト色の固体として得た。

10

【0294】

C. アルゴン下の(4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 3-(ヒドロキシメチレン) - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7-メチレンテトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1, 2]フェナントロ[9, 10-d][1, 3]ジオキソール-2(3H)-オン(化合物番号126、127mg、0.33mmol)、ヒドラジン水和物(24μL、0.5mmol)、およびAcOH(38μL、0.66mmol)を含むEtOH(15mL)の混合物を、室温で18時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、EtOAc(50mL)中で再構成し、H₂O(2×25mL)およびブライン(25mL)で連続的に洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ(1:1→1:0 EtOAc:ヘキサン)を使用して精製して、(3aS, 3bR, 3cR, 6aR, 6bS, 11aR, 11bS, 13aS) - 5, 5, 11a, 13a-テトラメチル-1-メチレン-1, 2, 3, 3a, 3b, 3c, 6a, 6b, 7, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a-ヘキサデカヒドロシクロペンタ[5, 6][1, 3]ジオキソロ[4', 5':3, 4]ナフト[1, 2-f]インダゾール(化合物番号127、130mg)を白色固体として得た。

20

30

【0295】

D. (3aS, 3bR, 3cR, 6aR, 6bS, 11aR, 11bS, 13aS) - 5, 5, 11a, 13a-テトラメチル-1-メチレン-1, 2, 3, 3a, 3b, 3c, 6a, 6b, 7, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a-ヘキサデカヒドロシクロペンタ[5, 6][1, 3]ジオキソロ[4', 5':3, 4]ナフト[1, 2-f]インダゾール(化合物番号127、130mg)を含むH₂O(0.4mL)およびAcOH(1.6mL)の混合物を室温で4.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、MeOH(25mL)および1M NaOH溶液(25mL)中で再構成した。この混合物をCH₂Cl₂(3×50mL)で抽出し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(9:1 EtOAc:MeOH)を使用して精製して、(3aS, 3bR, 4R, 5R, 5aS, 10aR, 10bS, 12aS) - 10a, 12a-ジメチル-1-メチレン-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 5a, 6, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ヘキサデカヒドロシクロペンタ[5, 6]ナフト[1, 2-f]インダゾール-4, 5-ジオール(化合物番号128、99mg、2工程で85%)を白色固体として得た。

40

【0296】

E. (3aS, 3bR, 4R, 5R, 5aS, 10aR, 10bS, 12aS) - 10a, 12a-ジメチル-1-メチレン-1, 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 5a, 6, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-ヘキサデカヒドロシクロペンタ[5, 6

50

ナフト[1, 2-f]インダゾール-4, 5-ジオール(化合物番号128、77mg、0.23mmol)および NaIO_4 (97mg、0.46mmol)を含むTHF(2mL)および H_2O (1mL)の混合物を室温で4.25時間攪拌した。混合物をEtOAc(25mL)と H_2O (15mL)との間で分配し、有機層をブライン(2×15mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して、(5R, 6S)-5-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-ホルミル-7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボアルデヒド(化合物番号129、80mg)を白色固体として得た。

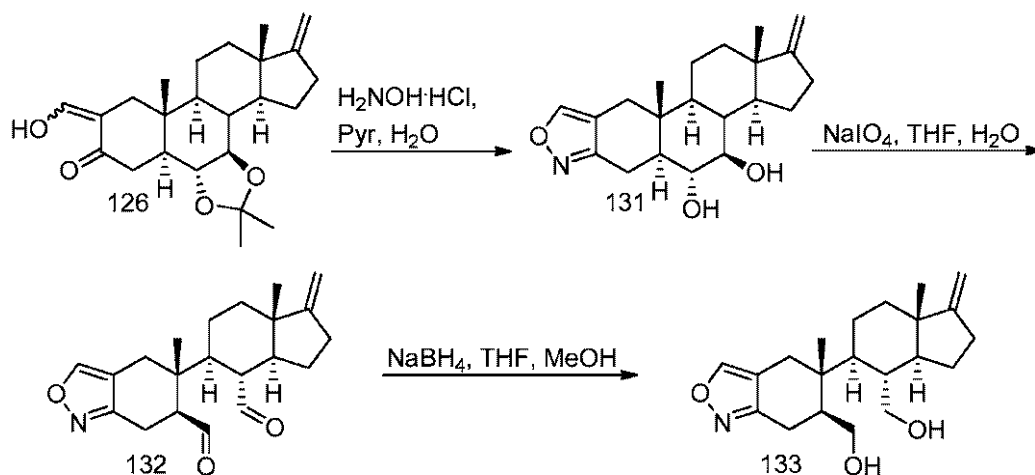
【0297】

F. アルゴン下の(5R, 6S)-5-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-ホルミル-7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-カルボアルデヒド(化合物番号129、80mg)および NaBH_4 (22mg、0.57mmol)を含むTHF(3mL)およびMeOH(1mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を0℃に冷却し、80%AcOH(0.4mL)を添加した。室温で10分後、混合物をEtOAc(25mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 溶液(2×15mL)およびブライン(10mL)で連続的に洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(9:1 EtOAc:MeOH)を使用して精製して、((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((5R, 6S)-6-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-イル)-7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル)メタノール(化合物番号130、72mg、2工程で92%)を白色固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 7.25(s, 1H), 4.60(s, 2H), 4.03(d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.93(d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.69(d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.35 - 3.20(m, 3H), 3.15(dd, J = 5.6 Hz, 16.9, 1H), 2.69 - 2.45(m, 2H), 2.28 - 2.24(m, 2H), 1.79 - 1.16(m, 8H), 1.08(s, 3H), 0.82(s, 3H); ^{13}C NMR(75 MHz, CD_3OD) δ 162.9, 101.5, 63.7, 62.8, 51.4, 44.7, 44.4, 41.4, 38.97, 37.1, 30.1, 25.6, 24.4, 23.7, 20.8, 18.8; MS m/z: 345.2[M+H] $^+$.

実施例 2 2

((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((5R, 6S)-6-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[c]イソオキサゾール-5-イル)-7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル)メタノール(化合物番号133)の合成

【化71】



【0298】

A. (4 a R, 4 b S, 6 a S, 9 a S, 9 b R, 9 c R, 12 a R, 12 b S) - 3 - (ヒドロキシメチレン) - 4 a, 6 a, 11, 11-テトラメチル-7-メチレンテトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-2 (3H)-オン (化合物番号126、149mg、0.39mmol) およびヒドロキシルアミンヒドロクロリド (80mg、1.2mmol) を含むピリジン (3mL) およびH₂O (0.3mL) の混合物を、3.75時間攪拌還流した。得られた混合物を室温に冷却し、H₂O (15mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (3×15mL) およびEtOAc (15mL) で連続的に抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、PhMe (2×10mL) から共沸除去した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ (2:1 EtOAc:ヘキサン) を使用して精製して、(3 a S, 3 b R, 4 R, 5 R, 5 a S, 10 a R, 10 b S, 12 a S) - 10 a, 12 a-ジメチル-1-メチレン-2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 5 a, 6, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [7, 8] フェナントロ [2, 3-c] イソキサゾール-4, 5-ジオール (化合物番号131、130mg、98%) を白色固体として得た。

10

【0299】

B. (3 a S, 3 b R, 4 R, 5 R, 5 a S, 10 a R, 10 b S, 12 a S) - 10 a, 12 a-ジメチル-1-メチレン-2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 5 a, 6, 10, 10 a, 10 b, 11, 12, 12 a-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [7, 8] フェナントロ [2, 3-c] イソキサゾール-4, 5-ジオール (化合物番号131、103mg、0.30mmol) およびNaIO₄ (160mg、0.75mmol) を含むTHF (3mL) およびH₂O (1.5mL) の混合物を室温で4.25時間攪拌した。混合物をEtOAc (25mL) およびH₂O (15mL) で希釈し、ブライン (2×15mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、(5 R, 6 S) - 5 - (3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4-ホルミル-7 a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-5-イル) - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [c] イソキサゾール-6-カルボアルデヒド (化合物番号132) を白色固体として得た。

20

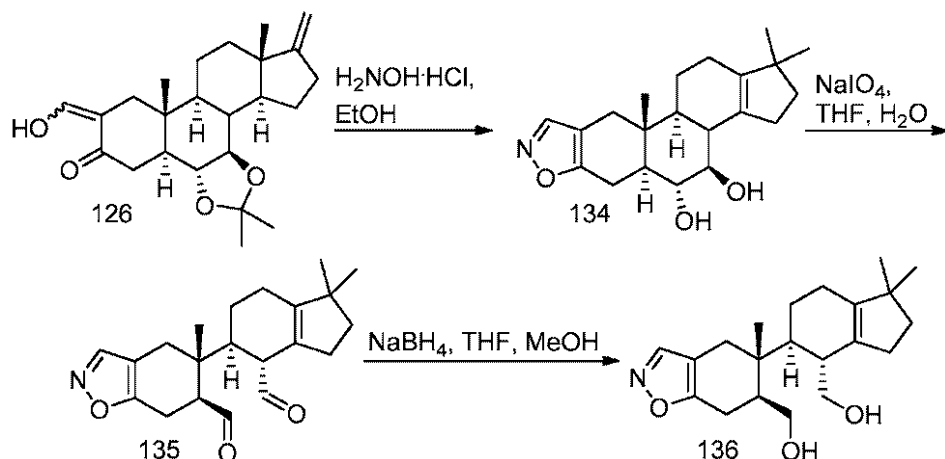
【0300】

C. アルゴン下の (5 R, 6 S) - 5 - ((3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4-ホルミル-7 a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-5-イル) - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [c] イソキサゾール-6-カルボアルデヒド (化合物番号132) およびNaBH₄ (34mg、0.90mmol) を含むTHF (3mL) およびMeOH (1mL) の混合物を室温で1.25時間攪拌した。反応物をNH₄Cl溶液 (0.5mL) で反応停止させ、EtOAc (25mL) で希釈し、飽和NaHCO₃溶液 (2×15mL) およびブライン (10mL) で連続的に洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ (2:1 EtOAc:ヘキサン) を使用して精製して、((3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - (5 R, 6 S) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [c] イソキサゾール-5-イル) - 7 a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル) メタノール (化合物番号133、88mg、2工程で85%) を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.07(s, 1H), 4.60(d, J = 10.3 Hz, 2H), 4.06 - 3.95(m, 2H), 3.74(d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.43(m, 1H), 3.36(dd, J = 18.0, 5.7 Hz, 1H), 2.83(dd, J = 17.7, 5.8 Hz, 1H), 2.66(d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.54 - 2.19(m, 5H), 1.82 - 1.14(m, 8H), 1.10(s, 3H), 0.77(s, 3H). ¹³C NMR(75 MHz, CDCl₃) δ 161.3, 159.5, 153.4, 114.1, 101.2, 62.5, 62.3, 49.9, 43.7, 43.6, 42.8, 40.2, 37.6, 35.8, 31.6, 29.2, 27.3, 24.7, 23.4, 22.7, 21.3, 20.5, 18.3, 14.2; MS m/z: 346.2[M+H]⁺.

30

40

((5R, 6S) - 5 - ((4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 1 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [d] イソオキサゾール - 6 - イル) メタノール (化合物番号 136) の合成
【化 7 2】



10

【0301】

A. ((4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 3 - (ヒドロキシメチレン) - 4a, 6a, 11, 11 - テトラメチル - 7 - メチレンテトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキサゾール - 2 (3H) - オン (化合物番号 126、111mg、0.29mmol) およびヒドロキシルアミンヒドロクロリド (60mg、0.86mmol) を含む EtOH (3mL) の混合物を 3.25 時間攪拌還流した。得られた混合物を室温に冷却し、濃縮し、EtOAc (10mL) および CH₂Cl₂ (15mL) 中で再構成した。得られた混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (2×10mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ (1:1 EtOAc:ヘキサン) を使用して精製して、(3bR, 4R, 5R, 5aS, 10aR, 10bS) - 1, 1, 10a - トリメチル - 2, 3, 3b, 4, 5, 5a, 6, 10, 10a, 10b, 11, 12 - ドデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [7, 8] フェナントロ [3, 2-d] イソキサゾール - 4, 5 - ジオール (化合物番号 134、84mg、85%) を無色オイルとして得た。

20

30

【0302】

B. ((3bR, 4R, 5R, 5aS, 10aR, 10bS) - 1, 1, 10a - トリメチル - 2, 3, 3b, 4, 5, 5a, 6, 10, 10a, 10b, 11, 12 - ドデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [7, 8] フェナントロ [3, 2-d] イソキサゾール - 4, 5 - ジオール (化合物番号 134、99mg、0.29mmol) および NaIO₄ (154mg、0.72mmol) を含む THF (3mL) および H₂O (1.5mL) の混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を EtOAc (25mL) および H₂O (15mL) で希釈し、ブライン (2×15mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、((5R, 6S) - 5 - ((4R, 5S) - 4 - ホルミル - 1, 1 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [d] イソキサゾール - 6 - カルボアルデヒド (化合物番号 135) を白色固体として得た。

40

【0303】

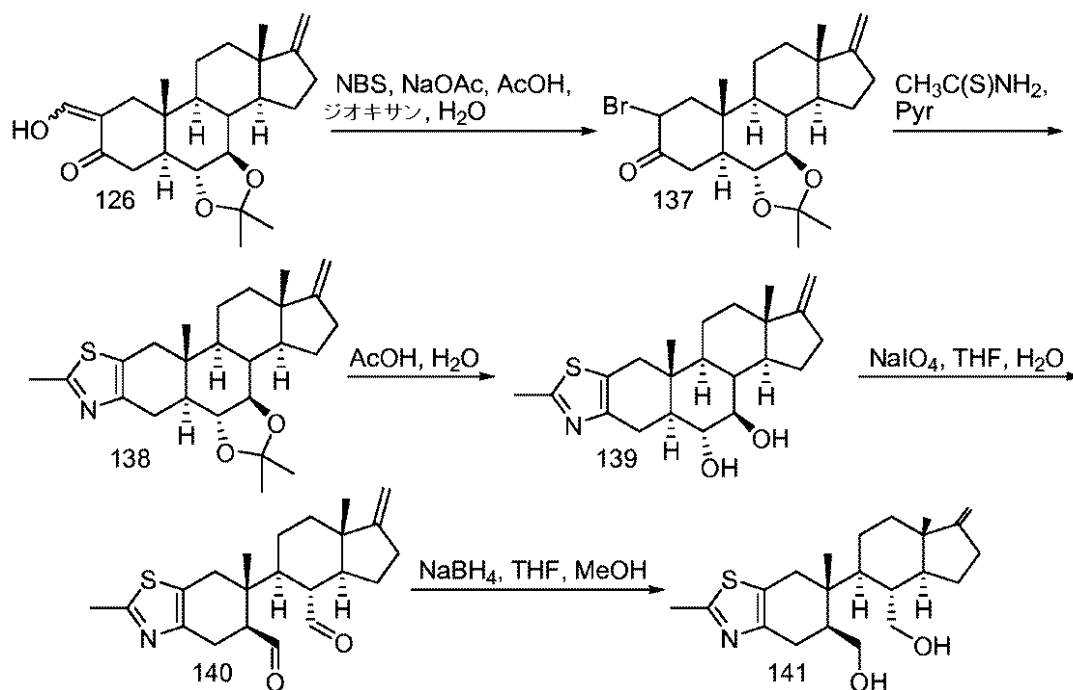
C. アルゴン下の ((5R, 6S) - 5 - ((4R, 5S) - 4 - ホルミル - 1, 1 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [d] イソキサゾール - 6 - カルボアルデヒド (化合物番号 135) および NaBH₄ (27mg、0.72mmol) を含む THF

50

(3 mL) および MeOH (1 mL) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を NH_4Cl 溶液 (0.5 mL) で反応停止させた。室温で 10 分間の攪拌後、混合物を EtOAc (25 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 溶液 (2×15 mL) およびブライン (15 mL) で連続的に洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (2:1 EtOAc:ヘキサン) を使用して精製して、((5R, 6S)-5-((4R, 5S)-4-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジメチル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]イソオキサゾール-6-イル)メタノール (化合物番号 136、78 mg、2 工程で 78%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00(s, 1H), 4.04 - 4.01(m, 1H), 3.72 - 3.69(m, 1H), 3.50 - 3.45(m, 1H), 3.20(dd, $J = 18.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.64(dd, $J = 17.7, 7.9$ Hz, 1H), 2.48 - 1.26(m, 14H), 0.99(s, 3H), 0.93(s, 3H), 0.86(s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 149.7, 144.7, 132.3, 111.1, 64.7, 62.5, 45.87, 42.1, 39.7, 39.1, 38.5, 37.2, 37.2, 37.2, 32.3, 28.2, 27.0, 25.5, 23.2, 20.2, 20.1, 19.6; MS m/z : 346.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例 2 4

((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((5S, 6R)-5-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル)メタノール (化合物番号 141) の合成
【化 7 3】



【0304】

A. (4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-3-(ヒドロキシメチレン)-4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7-メチレンテトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1,2]フェナントロ[9,10-d][1,3]ジオキサール-2(3H)-オン (化合物番号 126、0.81 g、2.1 mmol)、NBS (392 mg、2.2 mmol)、NaOAc (173 mg、2.1 mmol)、および AcOH (120 μL 、2.1 mmol) を含むジオキサン (22 mL) および H_2O (2.2 mL) の混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応物を EtOAc (150 mL) と H_2O (150 mL) との間で分配し、水層を EtOAc (2×75 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (75 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃

縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ（9：1 ヘキサン：EtOAc）を使用して精製して、（4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS）-3-ブロモ-4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7-メチレンテトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1, 2]フェナントロ[9, 10-d][1, 3]ジオキソール-2（3H）-オン（化合物番号137、0.59g、64%）を濃厚な無色オイルとして得た。

【0305】

B. アルゴン下の（4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS）-3-ブロモ-4a, 6a, 11, 11-テトラメチル-7-メチレンテトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1, 2]フェナントロ[9, 10-d][1, 3]ジオキソール-2（3H）-オン（化合物番号137、120mg、0.27mmol）およびチオアセトアミド（82mg、1.1mmol）を含むピリジン（6mL）の混合物を65℃で24時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、飽和NaHCO₃溶液（20mL）を添加した。得られた混合物をEtOAc（3×15mL）で抽出し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮し、PhMeから共沸除去した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ（2：1 ヘキサン：EtOAc）を使用して精製して、（3aS, 3bR, 3cR, 6aR, 6bS, 11aR, 11bS, 13aS）-5, 5, 9, 11a, 13a-ペンタメチル-1-メチレン-2, 3, 3a, 3b, 3c, 6a, 6b, 7, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[7, 8][1, 3]ジオキソロ[4', 5':9, 10]フェナントロ[2, 3-d]チアゾール（化合物番号138、77mg、68%）を無色オイルとして得た。

【0306】

C. （3aS, 3bR, 3cR, 6aR, 6bS, 11aR, 11bS, 13aS）-5, 5, 9, 11a, 13a-ペンタメチル-1-メチレン-2, 3, 3a, 3b, 3c, 6a, 6b, 7, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[7, 8][1, 3]ジオキソロ[4', 5':9, 10]フェナントロ[2, 3-d]チアゾール（化合物番号138、77mg、0.19mmol）を含むH₂O（1mL）およびAcOH（5mL）の混合物を室温で90分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc（30mL）と1M NaOH溶液（20mL）との間で分配した。この混合物をEtOAc（3×20mL）で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ（19：1 EtOAc：MeOH）を使用して精製して、（3aS, 3bR, 4R, 5R, 5aR, 10aR, 10bS, 12aS）-8, 10a, 12a-トリメチル-1-メチレン-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 5a, 6, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[7, 8]フェナントロ[2, 3-d]チアゾール-4, 5-ジオール（化合物番号139、69mg、98%）を白色固体として得た。

【0307】

D. （3aS, 3bR, 4R, 5R, 5aR, 10aR, 10bS, 12aS）-8, 10a, 12a-トリメチル-1-メチレン-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 5a, 6, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[7, 8]フェナントロ[2, 3-d]チアゾール-4, 5-ジオール（化合物番号139、64mg、0.17mmol）およびNaIO₄（73mg、0.34mmol）を含むTHF（3mL）およびH₂O（1.5mL）の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物をEtOAc（25mL）とH₂O（15mL）との間で分配し、ブライン（2×15mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮して、（5S, 6R）-6-（（3aS, 4R, 5S, 7aS）-4-ホルミル-7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-5-イル）-2, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-5-カルボアルデヒド（化合物番号140）を白色固体として得た。

【0308】

E. アルゴン下の（5S, 6R）-6-（（3aS, 4R, 5S, 7aS）-4-ホル

ミル-7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-5-カルボアルデヒド(化合物番号140)およびNaBH₄(20mg、0.51mmol)を含むTHF(3mL)およびMeOH(1mL)の混合物を室温で90分間攪拌した。反応物をNH₄Cl溶液(0.5mL)で反応停止させ、EtOAc(25mL)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液(2×15mL)およびブライン(15mL)で連続的に洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ(19:1 EtOAc:MeOH)を使用して精製して、((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル)メタノール(化合物番号141、35mg、2工程で55%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 4.61(m, 2H), 4.06(d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.96(d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.74(m, 1H), 3.44(m, 1H), 3.25(dd, J = 16.9, 4.8 Hz, 1H), 2.83(d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.62(s, 3H), 2.54 - 2.28(m, 3H), 1.86 - 1.19(m, 11H), 1.11(s, 3H), 0.80(s, 3H).¹³C NMR(75 MHz, CDCl₃) δ 163.4, 161.3, 148.4, 126.9, 101.3, 63.4, 62.7, 50.1, 43.8, 43.0, 42.9, 40.3, 38.6, 35.9, 32.2, 31.7, 29.3, 28.0, 24.9, 23.6, 22.8, 20.8, 19.2, 18.5, 14.2; MS m/z: 376.2[M+H]⁺.

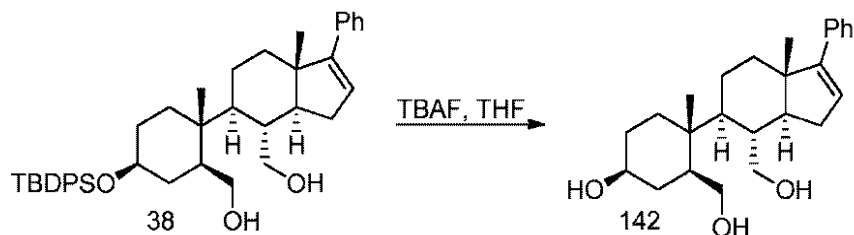
10

実施例 25

20

((1S,3S,4R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(ヒドロキシメチル)-3a-メチル-3-フェニル-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル)-4-メチルシクロヘキサノール(化合物番号142)の合成

【化74】



30

【0309】

TBAF(0.20mLの1M THF溶液、0.20mmol)を、室温でアルゴン下の((1S,2R,5S)-5-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(ヒドロキシメチル)-3a-メチル-3-フェニル-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル)-2-メチルシクロヘキシル)メタノール(化合物番号38、80mg、0.13mmol)を含むTHF(2.5mL)の溶液に添加し、次いで26時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ(5:95 MeOH/EtOAc)によって精製して、((1S,3S,4R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(ヒドロキシメチル)-3a-メチル-3-フェニル-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル)-4-メチルシクロヘキサノール(化合物番号142、43mg、88%)を無色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.36(m, 2H), 7.16-7.29(m, 3H), 5.91(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.71(m, 2H), 3.46(m, 1H), 3.14(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.00-2.17(m, 4H), 1.22-1.81(m, 11H), 1.13(s, 3H), 1.05(s, 3H);¹³C NMR(CD₃OD): δ 156.3, 138.6, 129.1(2C), 127.7(3C), 127.6, 71.2, 63.3, 62.9, 55.0, 48.0, 45.5, 44.5, 39.6, 38.1, 37.2, 35.2, 33.0, 32.1, 24.3, 21.6, 16.8. ES-MS m/z 385([M+

40

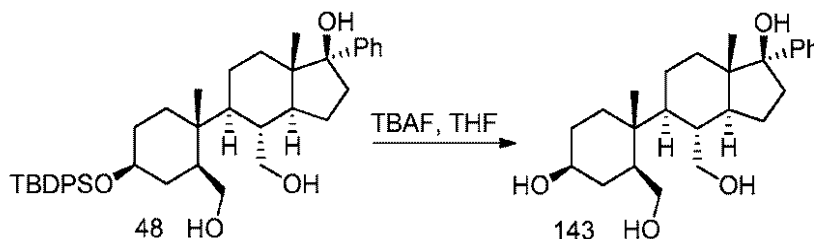
50

1]⁺).

実施例 2 6

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - フェニルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール (化合物番号 1 4 3) の合成

【化 7 5】



10

【0 3 1 0】

TBAF (0.25 mL の 1 M THF 溶液、0.25 mmol) を、(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - フェニルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール (化合物番号 4 8、80 mg、0.12 mmol) を含む THF (2.5 mL) の溶液に添加し、室温で 20 時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (5 : 95 MeOH / EtOAc) によって精製して、(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - フェニルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール (化合物番号 1 4 3、47 mg、94%) を無色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.39(m, 2H), 7.29(m, 2H), 7.20(m, 1H), 3.89(m, 1H), 3.41-3.63(m, 3H), 3.00(m, 1H), 2.35(m, 1H), 1.94-2.17(m, 3H), 1.15-1.75(m, 13H), 1.04(s, 3H), 1.02(s, 3H), 0.36(m, 1H). ES-MS m/z 425([M+23]⁺).

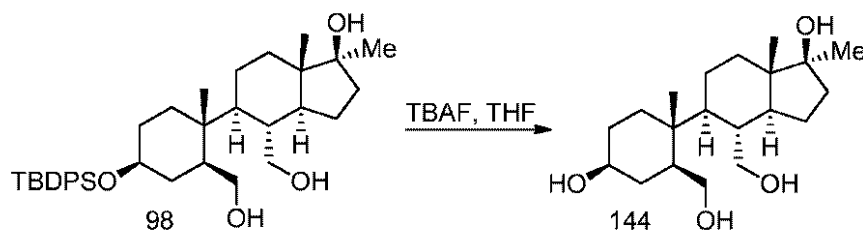
20

30

実施例 2 7

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 7 a - ジメチルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール (化合物番号 1 4 4) の合成

【化 7 6】



40

【0 3 1 1】

TBAF (0.30 mL の 1 M THF 溶液、0.30 mmol) を、(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 7 a - ジメチルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール (化合物番号 9 8、87 mg) を含む THF (3.0 mL) の溶液に添加し、室温で 22 時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (7 : 93 M

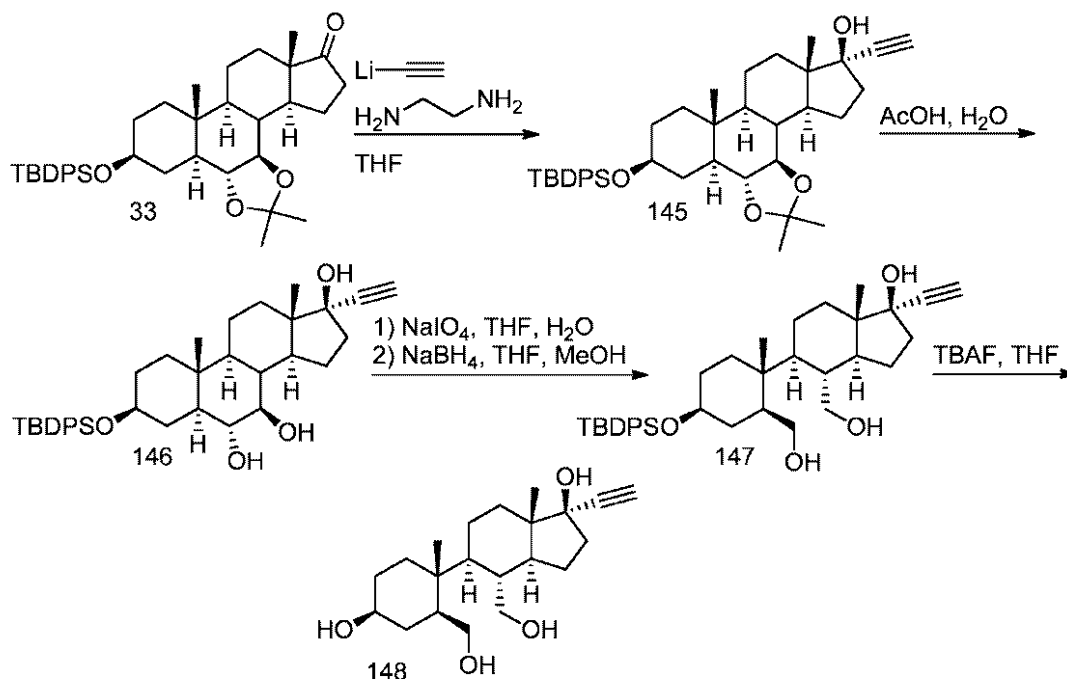
50

e OH/EtOAc) によって精製して、(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 7a - ジメチルオクタヒドロ - 1H - インデン - 1 - オール (化合物番号 144、45mg、92%) を無色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 3.89(m, 1H), 3.72(m, 1H), 3.56(m, 1H), 3.45(m, 1H), 3.13(m, 1H), 2.15(m, 1H), 1.25-1.88(m, 17H), 1.21(s, 3H), 1.10(s, 3H), 0.85(s, 3H). ES-MS m/z 341([M+1]⁺).

実施例 28

(1R, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 1 - エチニル - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7a - メチルオクタヒドロ - 1H - インデン - 1 - オール (化合物番号 148) の合成

【化 77】



【0312】

A. リチウムアセチリドエチレンジアミン複合体 (1.17g、11.4mmol) を、(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチルテトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール - 7 (8H) - オン (化合物番号 33、1.15g、1.91mmol) を含む THF (9.6mL) の溶液に添加し、アルゴン下にて室温で 19 時間攪拌した。ブライン (12mL) および H₂O (5mL) を添加し、その後に EtOAc (10mL) を添加した。水層を EtOAc (2×10mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (20:80 EtOAc/ヘキサン) によって精製して、(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7R, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 7 - エチニル - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチルヘキサデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール - 7 - オール (化合物番号 145、0.59g、49%) を無色オイルとして得た。

【0313】

B. (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7R, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 1

10

20

30

40

50

2 b S) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 7 - エチニル - 4 a, 6 a, 11, 11-テトラメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-7-オール (化合物番号 145、0.59 g、0.94 mmol) を含む 80% 酢酸 (水溶液) (15 mL) の懸濁液を 40 °C に 2.5 時間加熱し、次いで濃縮した。残存する AcOH および H₂O を、PhMe (3 × 30 mL) を使用して共沸除去し、得られた淡色泡 (3 S, 5 S, 6 R, 7 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S, 17 R) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 17 - エチニル - 10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-6, 7, 17-トリオール (化合物番号 146、0.50 g) を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

10

【0314】

C. NaIO₄ (313 mg、1.46 mmol) を含む H₂O (0.7 mL) の懸濁液を、(3 S, 5 S, 6 R, 7 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S, 17 R) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 17 - エチニル - 10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-6, 7, 17-トリオール (化合物番号 146、0.43 g) を含む THF (7.3 mL) の溶液に添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ (20 mL) と H₂O (10 mL) との間で分配した。水相を CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。得られた無色泡 (420 mg) を 3:1 THF/MeOH (7.2 mL) に溶解し、アルゴン下で 0 °C に冷却した。NaBH₄ (55 mg、1.5 mmol) を添加し、混合物を 0 °C で 30 分間、次いで室温で 2.5 時間攪拌した。アセトン (5 mL) を添加し、混合物を濃縮した。残渣を EtOAc (40 mL) に溶解し、ブライン (2 × 15 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (1:1 EtOAc/ヘキサン) によって精製して、(1 R, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 1 - エチニル - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール (化合物番号 147、338 mg、3 工程で 70%) を無色泡として得た。

20

【0315】

D. TBAF (0.23 mL の 1 M THF 溶液、0.23 mmol) を、(1 R, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 1 - エチニル - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール (化合物番号 147、69 mg、0.12 mmol) を含む THF (2.3 mL) の溶液に添加し、室温で 3 日間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (7:93 MeOH/EtOAc) によって精製して、(1 R, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 1 - エチニル - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-オール (化合物番号 148、41 mg、100%) を無色固体として得た。¹H NMR (CD₃OD): δ 3.89(m, 1H), 3.72(m, 1H), 3.56(m, 1H), 3.45(m, 1H), 3.14(m, 1H), 2.87(s, 1H), 1.22-2.26(m, 18H), 1.10(s, 3H), 0.83(s, 3H). ES-MS m/z 351([M+1]⁺).

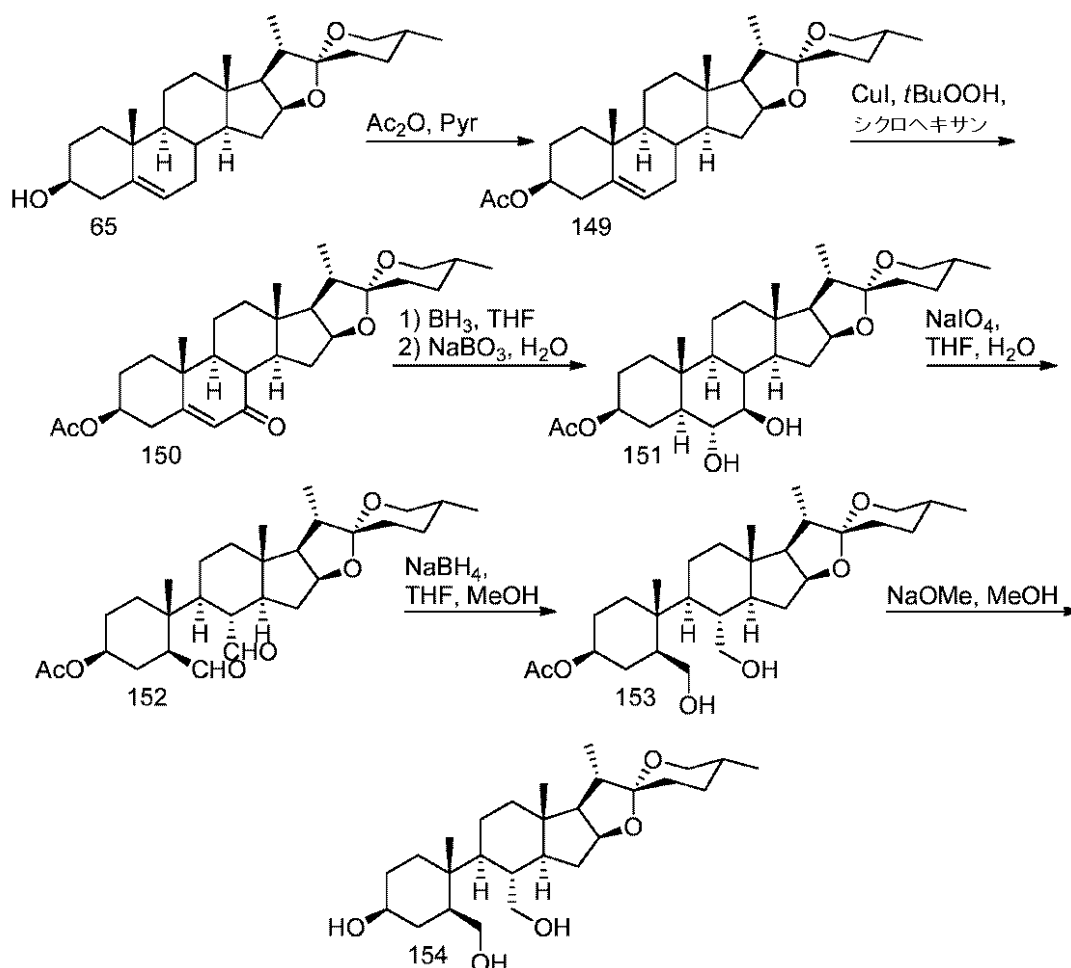
30

40

実施例 29

(1 S, 3 S, 4 R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((2 R, 3 S, 3 a R, 3 b S, 5' R, 6 S, 7 R, 7 a S, 8 a S) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3, 3 b, 5' - トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1-b] フラン-2, 2'-ピラン] - 6 - イル) - 4 - メチルシクロヘキサノール (化合物番号 154) の合成

【化 7 8】



【0316】

A. 最初に 0°C の(2' R, 4 S, 5' R, 6 a R, 6 b S, 8 a S, 8 b R, 9 S, 11 a S, 12 a S) - 5', 6 a, 8 a, 9-テトラメチル-1, 3, 3', 4, 4', 5, 5', 6, 6 a, 6 b, 6', 7, 8, 8 a, 8 b, 9, 11 a, 12, 12 a, 12 b-イコサヒドロスピロ[ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[2, 1-b]フラン-10, 2'-ピラン]-4-オール(化合物番号65、1.00 g、2.41 mmol)および Ac_2O (0.46 mL、4.82 mmol)を含むピリジン(10 mL)の溶液を窒素下で3日間攪拌した。次いで、混合物を氷中で冷却し、飽和 NaHCO_3 溶液(5 mL)で反応停止させ、室温で30分間攪拌した。溶液を EtOAc (100 mL)で希釈し、ブライン(3×15 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濃縮して、(2' R, 4 S, 5' R, 6 a R, 6 b S, 8 a S, 8 b R, 9 S, 11 a S, 12 a S, 12 b S) - 5', 6 a, 8 a, 9-テトラメチル-1, 3, 3', 4, 4', 5, 5', 6, 6 a, 6 b, 6', 7, 8, 8 a, 8 b, 9, 11 a, 12, 12 a, 12 b-イコサヒドロスピロ[ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[2, 1-b]フラン-10, 2'-ピラン]-4-イルアセテート(化合物番号149、0.98 g)をオフホワイト色の固体として得た。

【0317】

B. 窒素下の(2' R, 4 S, 5' R, 6 a R, 6 b S, 8 a S, 8 b R, 9 S, 11 a S, 12 a S, 12 b S) - 5', 6 a, 8 a, 9-テトラメチル-1, 3, 3', 4, 4', 5, 5', 6, 6 a, 6 b, 6', 7, 8, 8 a, 8 b, 9, 11 a, 12, 12 a, 12 b-イコサヒドロスピロ[ナフト[2', 1': 4, 5]インデノ[2, 1-b]フラン-10, 2'-ピラン]-4-イルアセテート(化合物番号149、0.98 g、2.15 mmol)および CuI (4 mg、0.02 mmol)を含むシクロヘキサ

ン (13 mL) の溶液に $t\text{BuOOH}$ (3.0 mL の 5 M デカン 溶液、15 mmol) を添加し、得られた溶液を 70 °C の油浴中で一晩加熱した。過剰な酸化剤を、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (1.89 g) を含む水溶液 (20 mL) で 10 分間反応停止させ、次いで混合物を EtOAc (100 mL) で抽出し、飽和 NaHCO_3 溶液 (15 mL) およびブライン (3 × 15 mL) で連続的に洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ (20% EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、(2' R, 4 S, 5' R, 6 a R, 6 b S, 8 a S, 8 b R, 9 S, 11 a S, 12 a S, 12 b S) - 5', 6 a, 8 a, 9-テトラメチル-1-オキソ-1, 3, 3', 4, 4', 5, 5', 6, 6 a, 6 b, 6', 7, 8, 8 a, 8 b, 9, 11 a, 12, 12 a, 12 b-イコサヒドロスピロ [ナフト [2', 1': 4, 5] インデノ [2, 1-b] フラン-10, 2'-ピラン] - 4-イルアセテート (化合物番号 150、0.37 g、37%) を白色固体として得た。

【0318】

C. 0 °C で窒素下の (2' R, 4 S, 5' R, 6 a R, 6 b S, 8 a S, 8 b R, 9 S, 11 a S, 12 a S, 12 b S) - 5', 6 a, 8 a, 9-テトラメチル-1-オキソ-1, 3, 3', 4, 4', 5, 5', 6, 6 a, 6 b, 6', 7, 8, 8 a, 8 b, 9, 11 a, 12, 12 a, 12 b-イコサヒドロスピロ [ナフト [2', 1': 4, 5] インデノ [2, 1-b] フラン-10, 2'-ピラン] - 4-イルアセテート (化合物番号 150、0.37 g、0.79 mmol) を含む THF (5 mL) の溶液にボラン (1.6 mL の 1 M THF 溶液、1.6 mmol) を添加した。一晩後、反応物を水中で冷却し、 H_2O (0.5 mL) で反応停止させ、次いで $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.25 g) を添加し、混合物を 60 °C で 1 時間加熱した。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (3 × 15 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ (50% EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、(1 R, 2 R, 2 a S, 2' R, 4 S, 5' R, 6 a R, 6 b S, 8 a S, 8 b R, 9 S, 11 a S, 12 a S, 12 b R) - 1, 2-ジヒドロキシ-5', 6 a, 8 a, 9-テトラメチルドコサヒドロスピロ [ナフト [2', 1': 4, 5] インデノ [2, 1-b] フラン-10, 2'-ピラン] - 4-イルアセテート (化合物番号 151、0.19 g、49%) を白色泡として得た。

【0319】

D. (1 R, 2 R, 2 a S, 2' R, 4 S, 5' R, 6 a R, 6 b S, 8 a S, 8 b R, 9 S, 11 a S, 12 a S, 12 b R) - 1, 2-ジヒドロキシ-5', 6 a, 8 a, 9-テトラメチルドコサヒドロスピロ [ナフト [2', 1': 4, 5] インデノ [2, 1-b] フラン-10, 2'-ピラン] - 4-イルアセテート (化合物番号 151、0.19 g、0.39 mmol) および NaIO_4 (0.17 g、0.77 mmol) を含む THF (6 mL) および H_2O (1 mL) の溶液を室温で 3 時間攪拌した。溶液を H_2O (20 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 50 mL) で抽出し、ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ (30% EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、(1 S, 3 S, 4 R) - 3-ホルミル-4-((2 R, 3 S, 3 a R, 3 b S, 5' R, 6 S, 7 R, 7 a S, 8 a S) - 7-ホルミル-3, 3 b, 5'-トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1-b] フラン-2, 2'-ピラン] - 6-イル) - 4-メチルシクロヘキシルアセテート (化合物番号 152、147 mg) を白色泡として得た。

【0320】

E. (1 S, 3 S, 4 R) - 3-ホルミル-4-((2 R, 3 S, 3 a R, 3 b S, 5' R, 6 S, 7 R, 7 a S, 8 a S) - 7-ホルミル-3, 3 b, 5'-トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1-b] フラン-2, 2'-ピラン] - 6-イル) - 4-メチルシクロヘキシルアセテート (化合物番号 152、147 mg、0.302 mmol) および NaBH_4 (23 mg、0.60 mmol) を含む MeOH (1 mL) および THF (4 mL) の溶液を室温で 3 時間攪拌した。反応物を水中で冷却し、AcOH

(0.5 mL) で反応停止させ、室温で15分間攪拌し、次いで濃縮した。残渣をEtOAc (100 mL) 中に取り、飽和NaHCO₃ 溶液 (2×5 mL) およびブライン (3×15 mL) で連続的に洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ (50%、次いで75% EtOAc/ヘキサン) を使用して精製して、(1S, 3S, 4R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3, 3b, 5' - トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1-b] フラン-2, 2' - ピラン] - 6 - イル) - 4 - メチルシクロヘキシルアセテート (化合物番号153、0.13 g、88%) を白色固体として得た。

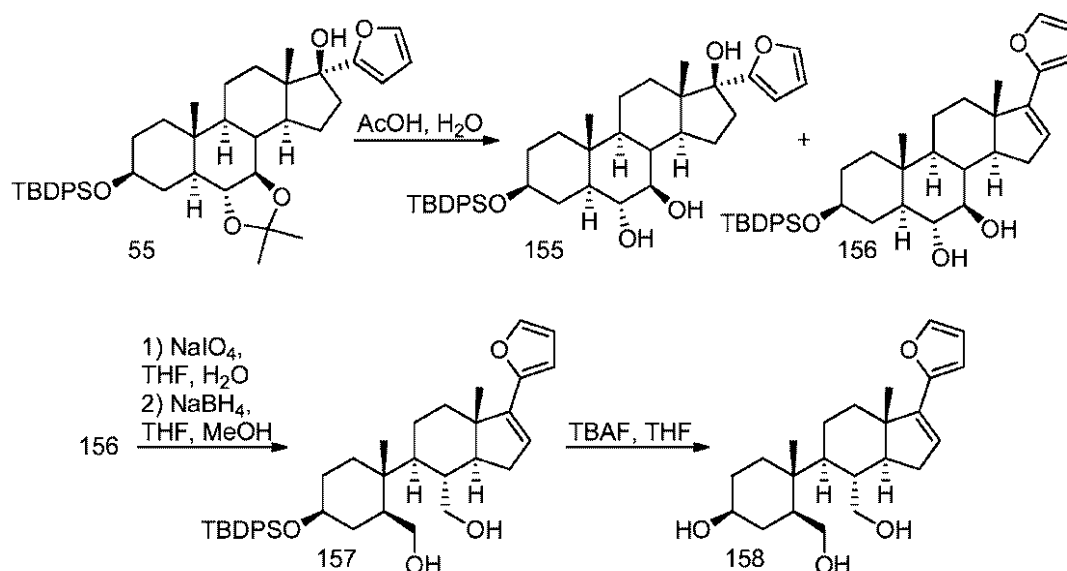
【0321】

F. (1S, 3S, 4R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3, 3b, 5' - トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1-b] フラン-2, 2' - ピラン] - 6 - イル) - 4 - メチルシクロヘキシルアセテート (化合物番号153、0.13 g、.26 mmol) およびNaOH (23 mg、0.53 mmol) を含むMeOH (10 mL) の溶液を室温で2日間攪拌し、次いでAcOH (1.5 mL) で酸性化し、濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィ (1%、次いで5% MeOH/EtOAc) を使用して精製して、(1S, 3S, 4R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3, 3b, 5' - トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1-b] フラン-2, 2' - ピラン] - 6 - イル) - 4 - メチルシクロヘキサノール (化合物番号154、97 mg、82%) を白色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 4.42(m, 1H), 3.91(m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.58(m, 1H), 3.44(2H), 3.32(m, 1H), 3.12(m, 1H), 2.15(2H), 1.92(m, 1H), 1.85-1.15(20H), 1.12(s, 3H), 0.98(d, 3H), 0.82(s, 3H), 0.80(d, 3H). ES-MS m/z 451([M+1]⁺).

実施例 30

(1S, 3S, 4R) - 4 - ((3aS, 6S, 7R, 7aS) - 3 - (フラン-2-イル) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3a-メチル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール (化合物番号158) の合成

【化79】



【0322】

A. (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 7 - (フラン-2-

イル) - 4 a, 6 a, 11, 11-テトラメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [1, 2] フェナントロ [9, 10-d] [1, 3] ジオキソール-7-オール (化合物番号 55、1.15 g、1.72 mmol) を含む 80% 酢酸 (水溶液) (16 mL) の懸濁液を、40 °C に 2.5 時間加熱し、次いで濃縮した。残存する AcOH および H₂O を、PhMe (3 × 30 mL) を使用して共沸除去し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (30 : 70 - 50 : 50 EtOAc / ヘキサン) によって精製して、(3 S, 5 S, 6 R, 7 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S, 17 S) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 17 - (フラン-2-イル) - 10, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-6, 7, 17-トリオール (化合物番号 155、333 mg、31%) (紫色泡として) および (3 S, 5 S, 6 R, 7 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 17 - (フラン-2-イル) - 10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-6, 7-ジオール (化合物番号 156、615 mg、59%) (桃色泡として) を得た。

【0323】

B. NaIO₄ (373 mg、1.74 mmol) を含む H₂O (0.9 mL) の懸濁液を、(3 S, 5 S, 6 R, 7 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 17 - (フラン-2-イル) - 10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-6, 7-ジオール (化合物番号 156、533 mg、0.872 mmol) を含む THF (8.7 mL) の溶液に添加し、混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ (20 mL) と H₂O (15 mL) との間で分配した。水相を CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。得られた桃色泡 (559 mg) を 3 : 1 THF / MeOH (8.7 mL) に溶解し、アルゴン下で 0 °C に冷却した。NaBH₄ (66 mg、1.7 mmol) を添加し、混合物を 0 °C で 30 分間、次いで室温で 2 時間攪拌した。アセトン (5 mL) を添加し、混合物を濃縮した。残渣を EtOAc (40 mL) に溶解し、ブライン (2 × 15 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (1 : 1 EtOAc / ヘキサン) によって部分精製して、((1 S, 2 R, 5 S) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 3 - (フラン-2-イル) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル-3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル) - 2 - メチルシクロヘキシル) メタノール (化合物番号 157、515 mg) 桃色固体として得た。

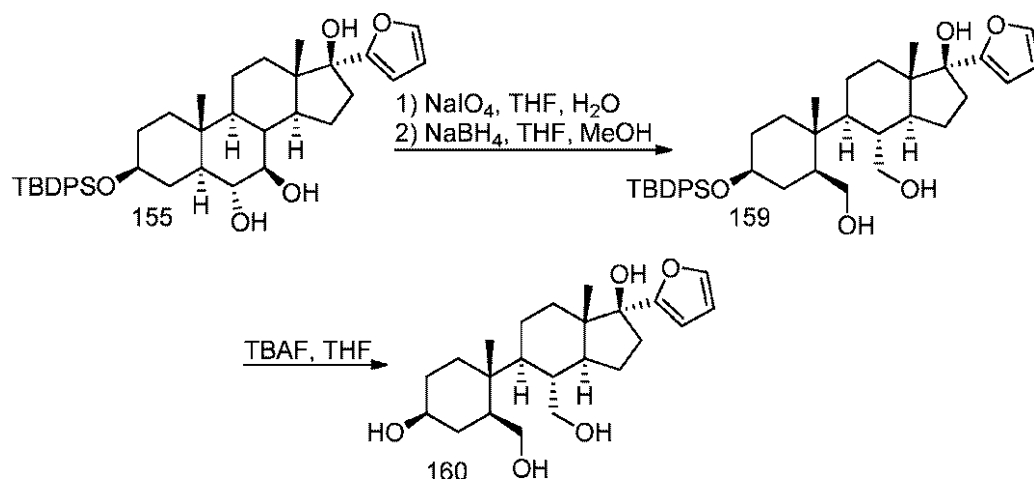
【0324】

C. TBAF (0.28 mL の 1 M THF 溶液、0.28 mmol) を、((1 S, 2 R, 5 S) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 3 - (フラン-2-イル) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル-3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル) - 2 - メチルシクロヘキシル) メタノール (化合物番号 157、87 mg) を含む THF (2.8 mL) の溶液に添加し、室温で 3 日間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (7 : 93 MeOH / EtOAc) によって精製して、(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 3 - (フラン-2-イル) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル-3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール (化合物番号 158、49 mg、3 工程で 89%) を無色結晶として得た。¹H NMR (CD₃OD): δ 7.39(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.37(dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.30(d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.02(dd, J = 3.0, 1.8 Hz, 1H), 3.96(m, 1H), 3.71(m, 2H), 3.46(m, 1H), 3.14(m, 1H), 2.43(m, 1H), 1.22-2.22(m, 15H)

, 1.13(s, 3H), 0.97(s, 3H). ES-MS m/z 357($[M-17]^+$).

実施例 31

(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 1 - (フラン-2-イル) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7a - メチルオクタヒドロ - 1H - インデン - 1 - オール (化合物番号 160) の合成
【化 80】



【0325】

A. NaIO₄ (162 mg, 0.757 mmol) を含む H₂O (0.4 mL) の懸濁液を、(3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 17 - (フラン-2-イル) - 10, 13 - ジメチルヘキサデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 6, 7, 17 - トリオール (化合物番号 155, 238 mg, 0.378 mmol) を含む THF (4 mL) の溶液に添加し、混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ (20 mL) と H₂O (10 mL) との間で分配した。水相を CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。得られた紫色泡 (247 mg) を 3 : 1 THF / MeOH (4 mL) に溶解し、アルゴン下で 0℃ に冷却した。NaBH₄ (29 mg, 0.77 mmol) を添加し、混合物を 0℃ で 30 分間、次いで室温で 2 時間攪拌した。アセトン (5 mL) を添加し、混合物を濃縮した。残渣を EtOAc (40 mL) に溶解し、ブライン (2 × 15 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (1 : 1 EtOAc / ヘキサン) によって精製して、(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 1 - (フラン-2-イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7a - メチルオクタヒドロ - 1H - インデン - 1 - オール (化合物番号 159, 219 mg, 2 工程で 92%) を淡色固体として得た。

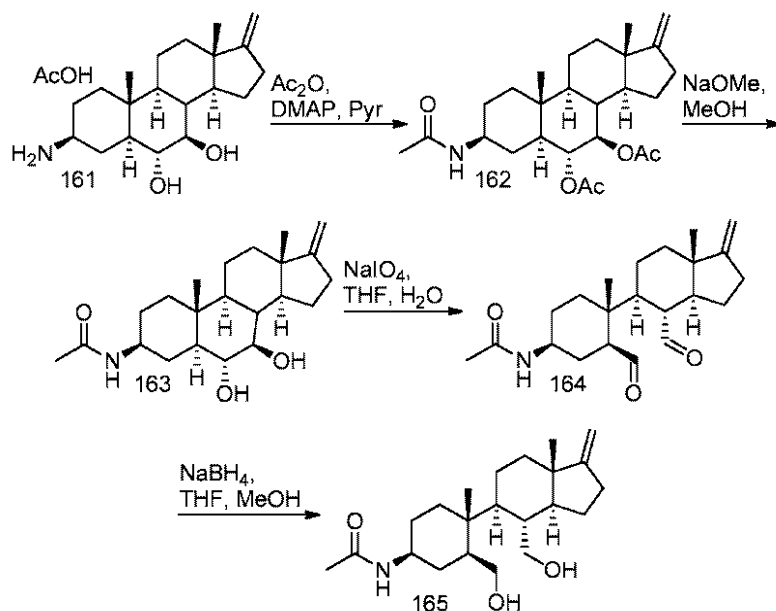
【0326】

B. TBAF (0.24 mL の 1M THF 溶液, 0.24 mmol) を、(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 1 - (フラン-2-イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7a - メチルオクタヒドロ - 1H - インデン - 1 - オール (化合物番号 159, 75 mg, 0.12 mmol) を含む THF (2.4 mL) の溶液に添加し、室温で 3 日間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (7 : 93 MeOH / EtOAc) によって精製して、(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 1 - (フラン-2-イル) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル)

－4－（ヒドロキシメチル）－7a－メチルオクタヒドロ－1H－インデン－1－オール（化合物番号160、47mg、100%）を無色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.42(m, 1H), 6.35(m, 1H), 6.23(d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.89(m, 1H), 3.59(m, 2H), 3.42(m, 1H), 3.06(m, 1H), 2.26(m, 1H), 1.17-2.13(m, 16H), 1.05(s, 3H), 0.96(s, 3H), 0.52(m, 1H). ES-MS m/z 391([M-1]⁻).

実施例 3 2

N－（（1S, 3S, 4R）－3－（ヒドロキシメチル）－4－（（3aS, 4R, 5S, 7aS）－4－（ヒドロキシメチル）－7a－メチル－1－メチレンオクタヒドロ－1H－インデン－5－イル）－4－メチルシクロヘキシル）アセトアミド（化合物番号165）の合成
【化81】



【0327】

A. アルゴン下の（3S, 6R, 7R, 9S, 10R, 13S, 14S）－3－アミノ－10, 13－ジメチル－17－メチレンヘキサデカヒドロ－1H－シクロペンタ [a] フェナントレン－6, 7－ジオールアセテート（化合物番号161、1.05g、2.74mmol）、Ac₂O（1.3mL、13.7mmol）、およびDMAP（33mg、0.27mmol）を含むピリジン（40mL）の混合物を室温で20時間攪拌した。混合物をH₂O（50mL）とEtOAc（200mL）との間で分配した。有機層をブライン（3×50mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮し、PhMe（2×50mL）から共沸除去して、（3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S）－3－アセトアミド－10, 13－ジメチル－17－メチレンヘキサデカヒドロ－1H－シクロペンタ [a] フェナントレン－6, 7－ジイルジアセテート（化合物番号162）を泡として得た。

【0328】

B. アルゴン下の（3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S）－3－アセトアミド－10, 13－ジメチル－17－メチレンヘキサデカヒドロ－1H－シクロペンタ [a] フェナントレン－6, 7－ジイルジアセテート（化合物番号162）およびNaOMe（5.4MのMeOH溶液、3mL、16.4mmol）を含むMeOH（40mL）の混合物を、室温で24時間攪拌した。H₂O（50mL）を添加し、有機物を蒸留によって除去した。混合物をEtOAc（150mL）で希釈し、飽和NaHCO₃溶液（3×30mL）およびブライン（30mL）で連続的に洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮して、ジオールN－（（3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S）－6, 7－ジヒドロキシ－10, 13－ジメチル－17－メチレ

ンヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-イル) アセトアミド (化合物番号 163、0.89 g、2 工程で 90%) をオフホワイト色の固体として得た。

【0329】

C. N-((3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S)-6, 7-ジヒドロキシ-10, 13-ジメチル-17-メチレンヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-イル) アセトアミド (化合物番号 163、0.75 g、2.08 mmol) および NaIO₄ (888 mg、4.15 mmol) を含む THF (20 mL) および H₂O (5 mL) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を H₂O (50 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、N-((1S, 3S, 4R)-3-ホルミル-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-ホルミル-7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-メチルシクロヘキシル) アセトアミド (化合物番号 164) を白色泡として得た (0.83 g)。

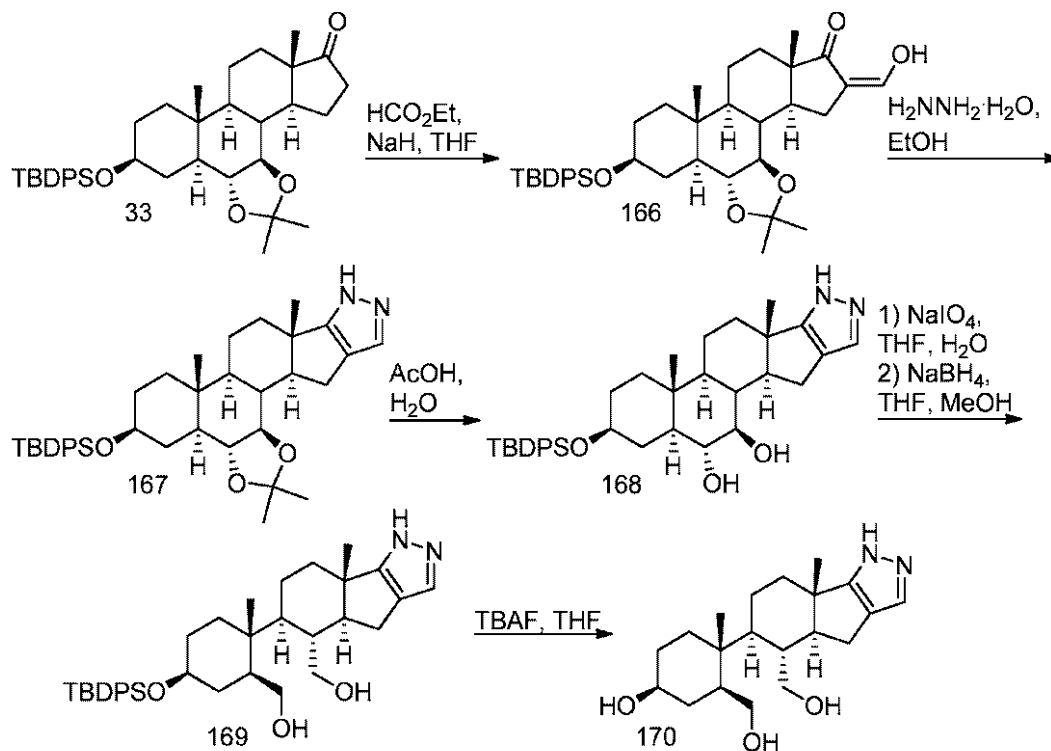
【0330】

D. アルゴン下の N-((1S, 3S, 4R)-3-ホルミル-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-ホルミル-7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-メチルシクロヘキシル) アセトアミド (化合物番号 164、0.83 g) および NaBH₄ (157 mg、4.16 mmol) を含む THF (25 mL) および MeOH (8 mL) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を 0℃ に冷却し、80% AcOH (2 mL) で反応停止させた。室温で 10 分後、混合物を濃縮し、EtOAc (100 mL) 中で再構成した。混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (2×50 mL) およびブライン (50 mL) で連続的に洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (9:1 EtOAc:MeOH) を使用して精製して、N-((1S, 3S, 4R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(ヒドロキシメチル)-7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-メチルシクロヘキシル) アセトアミド (化合物番号 165、0.54 g、2 工程で 72%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 4.62(s, 2H), 3.94 - 3.90(m, 1H), 3.75 - 3.55(m, 3H), 3.13 - 3.06(m, 1H), 2.54 - 2.45(m, 1H), 2.31 - 2.20(m, 1H), 2.10 - 2.06(m, 1H), 1.91(s, 3H), 1.85 - 1.18(m, 15H), 1.11(s, 3H), 0.81(s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 172.2, 162.8, 101.5, 62.5, 51.3, 45.8, 45.4, 45.4, 44.6, 40.9, 37.85, 37.1, 32.2, 32.1, 30.1, 29.4, 29.3, 25.7, 24.1, 24.1, 24.1, 22.7, 21.3, 18.7, 18.6; MS m/z: 364.3[M+H]⁺.

実施例 33

((1S, 3S, 4R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-((4aS, 5R, 6S, 8aS)-5-(ヒドロキシメチル)-8a-メチル-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインデノ [1, 2-c] ピラゾール-6-イル)-4-メチルシクロヘキサノール (化合物番号 170) の合成

【化 8 2】



10

20

【0331】

A. (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) - 2 - ((tert-butylジフェニルシリル) オキシ) - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチルテトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1, 2]フェナントロ[9, 10-d][1, 3]ジオキソール-7(8H)-オン (化合物番号33、907mg、1.51mmol) を含む THF (3.0mL) の溶液を、0℃でアルゴン下の NaH (242mgの60%溶液、6.05mmol) を含む THF (3.0mL) の懸濁液に添加した。混合物を0℃15分間攪拌し、次いでギ酸エチル (0.73mL、9.1mmol) を添加し、室温で3時間攪拌した。混合物を H_2O (20mL) および EtOAc (40mL) で希釈し、水相を EtOAc (3×15mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮して (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS, Z) - 2 - ((tert-butylジフェニルシリル) オキシ) - 8 - (ヒドロキシメチレン) - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチルテトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1, 2]フェナントロ[9, 10-d][1, 3]ジオキソール-7(8H)-オン (化合物番号166、1.12g) が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用了。

30

【0332】

B. (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS, Z) - 2 - ((tert-butylジフェニルシリル) オキシ) - 8 - (ヒドロキシメチレン) - 4a, 6a, 11, 11-テトラメチルテトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[1, 2]フェナントロ[9, 10-d][1, 3]ジオキソール-7(8H)-オン (化合物番号166、1.12g) を含む EtOH (30mL) の懸濁液にヒドラジン-水和水 (0.11mL、2.3mmol) を添加し、混合物をアルゴン下で1時間加熱還流し、次いで濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (40mL) に溶解し、 H_2O (15mL) で洗浄した。水相を CH_2Cl_2 (10mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。得られた黄色泡 (3aR, 3bS, 5S, 7aR, 7bS, 9aS, 13aS, 13bR, 13cR) - 5 - ((tert-butylジフェニルシリル) オキシ) - 2, 2, 7a, 9a-テトラメチル-3a, 3b, 4, 5, 6, 7, 7a, 7b,

40

50

8, 9, 9a, 10, 13, 13a, 13b, 13c-ヘキサデカヒドロ- [1, 3] ジオキソロ [4'', 5'' : 3', 4'] ナフト [2', 1' : 4, 5] インデノ [1, 2-c] ピラゾール (化合物番号167、1.05g) を、さらに精製せずに次の工程で
使用した。

【0333】

C. (3aR, 3bS, 5S, 7aR, 7bS, 9aS, 13aS, 13bR, 13cR) -5- ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) -2, 2, 7a, 9a-テトラメチル-3a, 3b, 4, 5, 6, 7, 7a, 7b, 8, 9, 9a, 10, 13, 13a, 13b, 13c-ヘキサデカヒドロ- [1, 3] ジオキソロ [4'', 5'' : 3', 4'] ナフト [2', 1' : 4, 5] インデノ [1, 2-c] ピラゾール (化合物番号167、1.05g) を含む80%酢酸 (水溶液) (20mL) の懸濁液を、40℃に2時間加熱し、次いで濃縮した。残存するAcOHおよびH₂Oを、PhMe (2×40mL) を使用して共沸除去した。残渣をEtOAc (25mL) と1N NaOH (水溶液) (20mL) との間で分配し、水相をEtOAc (2×15mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (5:95 MeOH/CH₂Cl₂) によって精製して、(1R, 2R, 2aS, 4S, 6aR, 6bS, 8aS, 12aS, 12bR) -4- ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) -6a, 8a-ジメチル-1, 2, 2a, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 12, 12a, 12b-ヘキサデカヒドロナフト [2', 1' : 4, 5] インデノ [1, 2-c] ピラゾール-1, 2-ジオール (化合物番号168、341mg、3工程で39%) を淡黄色固体として得た。

【0334】

D. NaIO₄ (178mg、0.832mmol) を含むH₂O (0.4mL) の懸濁液を、(1R, 2R, 2aS, 4S, 6aR, 6bS, 8aS, 12aS, 12bR) -4- ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) -6a, 8a-ジメチル-1, 2, 2a, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 12, 12a, 12b-ヘキサデカヒドロナフト [2', 1' : 4, 5] インデノ [1, 2-c] ピラゾール-1, 2-ジオール (化合物番号168、243mg、0.415mmol) を含むTHF (4.2mL) の溶液に添加し、混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂ (20mL) とH₂O (10mL) との間で分配した。水相をCH₂Cl₂ (2×10mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。得られた黄色固体 (314mg) を3:1 THF/MeOH (4mL) に溶解し、アルゴン下で0℃に冷却した。NaBH₄ (31mg、0.82mmol) を添加し、混合物を0℃で30分間、次いで室温で2.5時間攪拌した。アセトン (5mL) を添加し、混合物を濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (20mL) とH₂O (10mL) との間で分配し、水相をCH₂Cl₂ (2×10mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して ((1S, 2R, 5S) -5- ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) -2- ((4aS, 5R, 6S, 8aS) -5- (ヒドロキシメチル) -8a-メチル-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインデノ [1, 2-c] ピラゾール-6-イル) -2-メチルシクロヘキシル) メタノール (化合物番号169、252mg) が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0335】

E. TBAF (0.83mLの1M THF溶液、0.83mmol) を、((1S, 2R, 5S) -5- ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) -2- ((4aS, 5R, 6S, 8aS) -5- (ヒドロキシメチル) -8a-メチル-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインデノ [1, 2-c] ピラゾール-6-イル) -2-メチルシクロヘキシル) メタノール (化合物番号169、252mg) を含むTHF (8.3mL) の溶液に添加し、室温で21時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (200:5:1 アセトン/MeOH/NH₄OH) によって部分精製して無色固体 (87mg) を得た。固体 (87mg) をMeOH (1.4mL)

10

20

30

40

50

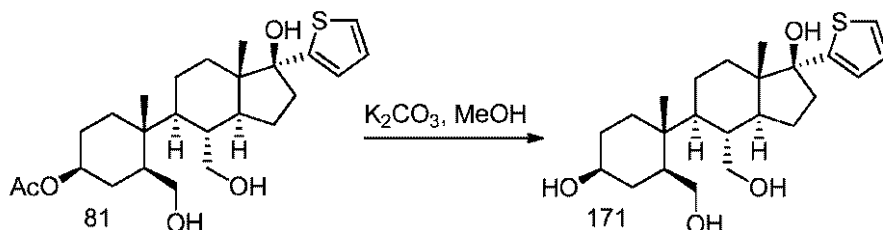
に溶解し、4 N HClを含むジオキサン（0.3 mL）を添加し、次いで濃縮した。MeOH（10 mL）を使用した溶媒の共沸除去により残渣が得られ、MeOH（0.4 mL）に溶解した。Et₂O（40 mL）を添加して沈殿が得られ、上清をデカントした。さらなるEt₂Oを添加し、上清をデカントした（3×20 mL）。残渣をH₂O（7 mL）に溶解し、CH₂Cl₂（3×8 mL）で抽出した。水相を濃縮し、残渣H₂Oを、PhMeを使用して共沸除去して、（1S, 3S, 4R）-3-（ヒドロキシメチル）-4-（（4aS, 5R, 6S, 8aS）-5-（ヒドロキシメチル）-8a-メチル-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインドノ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル）-4-メチルシクロヘキサノール（化合物番号170、80 mg、3工程で55%）を淡黄色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.87(br s, 1H), 4.00(m, 1H), 3.70(m, 2H), 3.46(br s, 1H), 3.15(m, 1H), 2.90(br s, 1H), 2.52(br s, 2H), 2.17(m, 2H), 1.13-1.93(m, 17H). ES-MS m/z 349([M+1]⁺).

10

実施例 34

（1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS）-5-（（1R, 2S, 4S）-4-ヒドロキシ-2-（ヒドロキシメチル）-1-メチルシクロヘキシル）-4-（ヒドロキシメチル）-7a-メチル-1-（チオフェン-2-イル）オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール（化合物番号171）の合成

【化83】



20

【0336】

（1S, 3S, 4R）-4-（（1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS）-1-ヒドロキシ-4-（ヒドロキシメチル）-7a-メチル-1-（チオフェン-2-イル）オクタヒドロ-1H-インデン-5-イル）-3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルシクロヘキシルアセテート（化合物番号81、56 mg）を含むMeOH（2.5 mL）の溶液に炭酸カリウム（34 mg、0.25 mmol）を添加し、室温で2.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ（10:90 MeOH/CH₂Cl₂）によって精製して、（1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS）-5-（（1R, 2S, 4S）-4-ヒドロキシ-2-（ヒドロキシメチル）-1-メチルシクロヘキシル）-4-（ヒドロキシメチル）-7a-メチル-1-（チオフェン-2-イル）オクタヒドロ-1H-インデン-1-オール（化合物番号171、44 mg、94%）を無色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.23(m, 1H), 6.94(m, 1H), 6.89(m, 1H), 3.91(m, 1H), 3.59(m, 2H), 3.42(m, 1H), 3.04(m, 1H), 1.17-2.35(m, 17H), 1.05(s, 3H), 0.99(s, 3H), 0.57(m, 1H). ES-MS m/z 467([M-1+60]⁻).

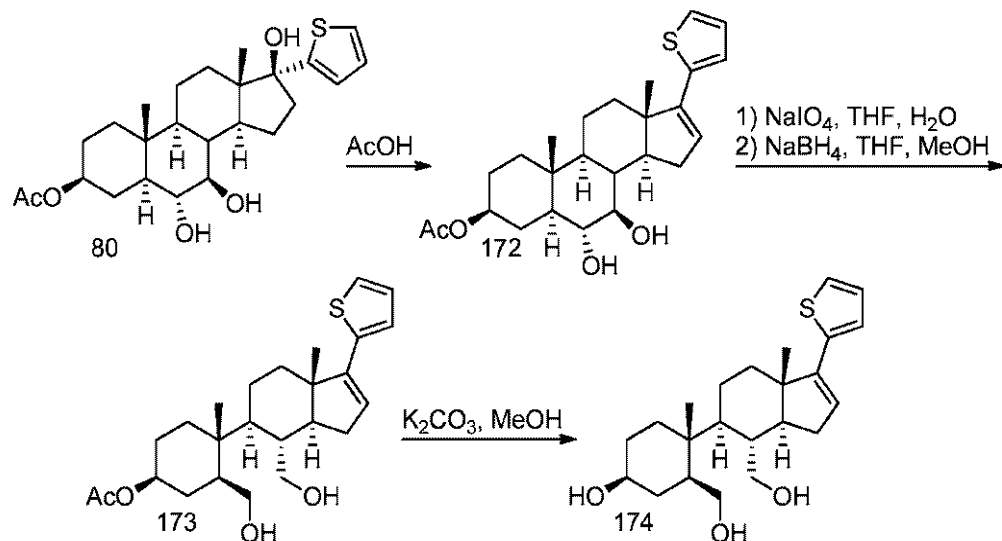
30

40

実施例 35

（1S, 3S, 4R）-3-（ヒドロキシメチル）-4-（（3aS, 6S, 7R, 7aS）-7-（ヒドロキシメチル）-3a-メチル-3-（チオフェン-2-イル）-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル）-4-メチルシクロヘキサノール（化合物番号174）の合成

【化 8 4】



10

【0337】

A. (3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S) - 6, 7, 17-トリヒドロキシ-10, 13-ジメチル-17-(チオフェン-2-イル)ヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イルアセテート (化合物番号80、353mg、0.787mmol) を含む AcOH (8mL) の溶液を、50℃に20時間、次いで75℃に5日間加熱した。溶液を濃縮し、残存 AcOH を、PhMe (3×20mL) を使用して共沸除去した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (15:85-50:50 EtOAc/CH₂Cl₂) によって精製して、(3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S) - 6, 7-ジヒドロキシ-10, 13-ジメチル-17-(チオフェン-2-イル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イルアセテート (化合物番号172、79mg、23%) を淡色フィルムとして得た。

20

【0338】

B. NaIO₄ (78mg、0.36mmol) を、(3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S) - 6, 7-ジヒドロキシ-10, 13-ジメチル-17-(チオフェン-2-イル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イルアセテート (化合物番号172、79mg、0.18mmol) を含む 9:1 THF/H₂O (5.1mL) の溶液に添加し、混合物を室温で2.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ (15mL) と H₂O (10mL) との間で分配した。水相を CH₂Cl₂ (2×10mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。得られた黄色フィルム (88mg) を 3:1 THF/MeOH (4.6mL) に溶解し、NaBH₄ (14mg、0.37mmol) を添加しながら室温で攪拌した。混合物を 2.25時間攪拌し、次いでアセトン (5mL) を添加し、混合物を濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ (15mL) と H₂O (10mL) との間で分配し、水相を CH₂Cl₂ (2×10mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。得られた無色固体 (1S, 3S, 4R) - 3-(ヒドロキシメチル) - 4-((3aS, 6S, 7R, 7aS) - 7-(ヒドロキシメチル) - 3a-メチル-3-(チオフェン-2-イル) - 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン-6-イル) - 4-メチルシクロヘキシルアセテート (化合物番号173、80mg) を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

30

40

【0339】

C. (1S, 3S, 4R) - 3-(ヒドロキシメチル) - 4-((3aS, 6S, 7R

50

， 7 a S) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル - 3 - (チオフェン - 2 - イル) - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 4 - メチルシクロヘキシルアセテート (化合物番号 173、80 mg) を含む MeOH (4.5 mL) の溶液に炭酸カリウム (50 mg、0.36 mmol) を添加し、室温で 15 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (10 : 90 MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、(1 S, 3 S, 4 R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル - 3 - (チオフェン - 2 - イル) - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 4 - メチルシクロヘキサノール (化合物番号 174、44 mg、3 工程で 61%) を無色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.20(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.05(d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.96(dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 5.96(s, 1H), 3.96(m, 1H), 3.71(m, 2H), 3.46(m, 1H), 3.14(m, 1H), 2.41(m, 1H), 1.22-2.23(m, 15H), 1.13(s, 3H), 1.02(s, 3H). ES-MS m/z 449([M-1+60]⁻).

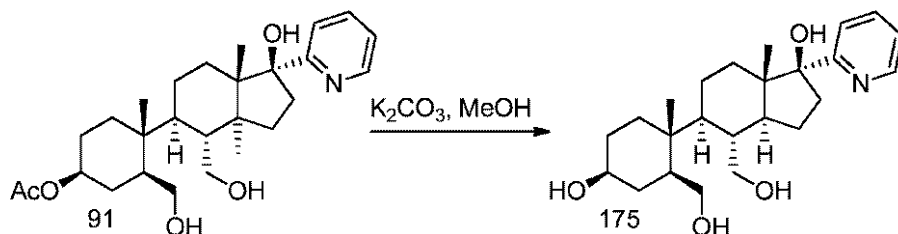
10

実施例 36

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール (化合物番号 175) の合成

【化 85】

20



【0340】

(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキシルアセテート (化合物番号 91、67 mg) を含む MeOH (2.8 mL) の溶液に炭酸カリウム (39 mg、0.28 mmol) を添加し、40 °C に 1 時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (10 : 90 MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール (化合物番号 175、53 mg、93%) を無色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 8.50(d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.77(m, 1H), 7.55(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26(m, 1H), 3.89(m, 1H), 3.64(m, 1H), 3.45(m, 2H), 3.01(m, 1H), 2.42(m, 1H), 1.15-2.11(m, 16H), 1.04(s, 3H), 1.03(s, 3H), 0.07(m, 1H). ES-MS m/z 404([M+1]⁺).

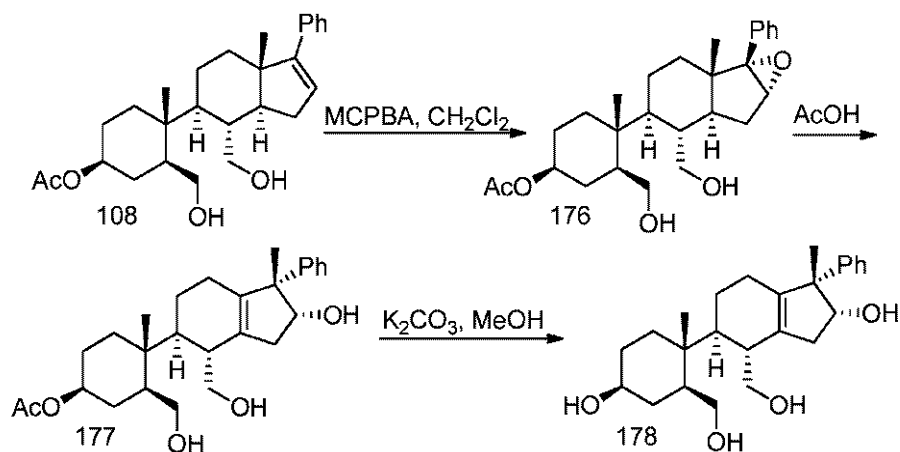
30

40

実施例 37

(1 S, 2 R, 4 R, 5 S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 - フェニル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 2 - オール (化合物番号 178) の合成

【化 8 6】



10

【0341】

A. MCPBA (77%, 131mg, 0.585mmol) を、(1S, 3S, 4R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((3aS, 6S, 7R, 7aS) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3a - メチル - 3 - フェニル - 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 1H - インデン - 6 - イル) - 4 - メチルシクロヘキシルアセテート (化合物番号 108、125mg, 0.293mmol) を含む CH_2Cl_2 (4.2mL) の懸濁液に添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (20mL) で希釈し、飽和 Na_2SO_3 水溶液 (15mL) で洗浄し、その後に飽和 NaHCO_3 水溶液 (15mL) および H_2O (10mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮して、無色フィルム (1S, 3S, 4R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((1aR, 1bS, 4S, 5R, 5aS, 6aR) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1b - メチル - 1a - フェニルオクタヒドロ - 1aH - インデノ [1, 2-b] キシレン - 4 - イル) - 4 - メチルシクロヘキシルアセテート (化合物番号 176、141mg) が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

20

【0342】

B. (1S, 3S, 4R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((1aR, 1bS, 4S, 5R, 5aS, 6aR) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1b - メチル - 1a - フェニルオクタヒドロ - 1aH - インデノ [1, 2-b] キシレン - 4 - イル) - 4 - メチルシクロヘキシルアセテート (化合物番号 176、141mg) を含む AcOH (4mL) の溶液を室温で17時間攪拌し、次いで濃縮した。残存 AcOH を、PhMe (3×20mL) を使用して共沸除去し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (EtOAc) によって精製して、(1S, 3S, 4R) - 4 - ((1S, 2R, 4R, 5S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 - フェニル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキシルアセテート (化合物番号 177、82mg, 2工程で63%) を無色泡として得た。

30

40

【0343】

C. (1S, 3S, 4R) - 4 - ((1S, 2R, 4R, 5S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 - フェニル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキシルアセテート (化合物番号 177、82mg, 0.19mmol) を含む MeOH (3.7mL) の溶液に炭酸カリウム (51mg, 0.37mmol) を添加し、40℃に1.5時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (10:90 MeOH/ CH_2Cl_2) によって精製して (1S, 2R, 4R, 5S) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロ

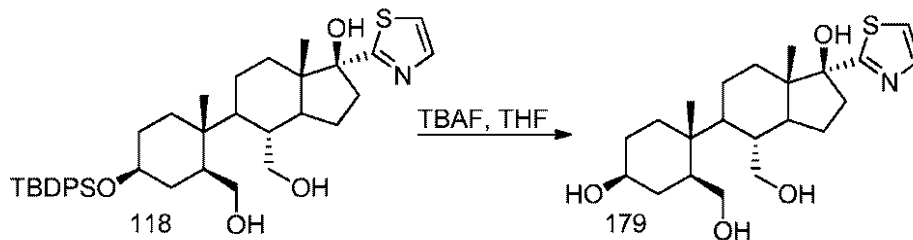
50

ヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 - フェニル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 2 - オール (化合物番号 178、69 mg、93%) を無色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.15-7.31(m, 5H), 4.05(m, 1H), 3.73-3.84(m, 2H), 3.50(m, 2H), 3.21(m, 1H), 2.20-2.44(m, 4H), 1.59-2.03(m, 7H), 1.21-1.39(m, 7H), 0.93(s, 3H). ES-MS m/z 459([M+60]⁻).

実施例 38

(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7a - メチル - 1 - (チアゾール - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール (化合物番号 179) の合成

【化 87】



【0344】

TBAF (0.16 mL の 1 M THF 溶液、0.16 mmol) を、(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7a - メチル - 1 - (チアゾール - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール (化合物番号 118、51 mg、0.079 mmol) を含む THF (3.9 mL) の溶液に添加し、50℃ に 3 日間加熱した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィ (100:7:2 EtOAc/MeOH/NH₄OH) によって精製して、(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7a - メチル - 1 - (チアゾール - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール (化合物番号 179、24 mg、39%) を無色固体として得た。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.72(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.48(d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.87(m, 1H), 3.66(m, 1H), 3.54(m, 1H), 3.41(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.43(m, 1H), 1.94-2.26(m, 5H), 1.17-1.76(m, 12H), 1.05(s, 3H), 1.01(s, 3H), 0.30(m, 1H). ES-MS m/z 410([M+1]⁺).

実施例 39

代表的化合物の His-hSHIP1 活性

【0345】

試験化合物を 95% エタノールに溶解して保存溶液を形成させる。スクリーニング前に、保存溶液をホスファターゼアッセイ緩衝液 (20 mM Tris-HCl、10 mM MgCl₂ (pH 7.5)、0.02% Tween 20) で希釈して 10% エタノールを含むアッセイ用使用液を形成させる。Ong ら, Blood 110, 1942-1949, 2007 および Yang ら, Org Lett 7, 1073-1076, 2005 (これら両方の文献はその全体が本明細書中で参考として援用される) によって報告された手順の修正手順を使用して 96 ウェルマイクロタイタープレートにおいてアッセイを行う。

【0346】

50 μL の His-hSHIP1 酵素 (最終濃度 0.4~1.6 ng/μL)、25 μL の基質 (IP4 (25 または最終濃度 250 μM))、および 50 μL の試験化合物の 3.3% エタノール溶液 (最終濃度 100 μL) を含むマスターミックスを調製する。H

10

20

30

40

50

i s - h S H I P 1 酵素、I P 4、または試験化合物をホスファターゼアッセイ緩衝液と置換することによってコントロールブランクも調製する。S H I P 1 を活性化することが示されている基準化合物も含める。各反応成分を 37℃で 30 分間ブレインキュベート後、96 ウェルマイクロタイタープレートに添加する。次いで、マスターミックスを 37℃でインキュベートする。0、20、25、および 30 分で、25 μL のマスターミックスを除去し、新規の 96 ウェルマイクロタイタープレートに移し、これに 100 μL の B i o m o l G r e e n 試薬を添加して反応を停止させる。発色のための混合物の室温で 20 分間のインキュベーション後、S p e c t r a M a x P l u s 96 ウェルプレートリーダーを使用して波長 650 nm の吸光度を読み取る。リン酸塩の放出を時間に対してプロットして各 I P 4 濃度での初速度（すなわち、グラフの勾配）を計算する。初速度は補正されたベースラインであり、初速度に対する比（I P 4₂₅ / I P 4₂₅₀）を計算し、これを使用して試験化合物を格付けする。

10

【0347】

上記アッセイによれば、以下の表 2 に列挙した代表的化合物は、300 μM 以下の濃度で H i s - h S H I P 1 酵素を調整することが見出された。表 2 中の化合物番号は、上記の表 1 中の化合物番号に対応する。化合物のスコアリングを以下のように示す。

【表 a】

スコアリング	初速度比
+++	基準値を超えるか基準値－15%
++	基準値－16%～基準値－30%
+	基準値－31%またはそれ未満
-	インヒビター

20

30

【表 2－1】

表 2

化合物番号	スコアリング
1	+
2	+
3	++
4	+
5	++
6	++
7	+
8	+
9	++
10	++
11	-
12	+++
13	+
14	++
15	++
16	+
17	-
19	++
20	++
21	+
22	++
23	+++
24	++
25	++

10

20

30

【表 2 - 2】

化合物番号	スコアリング
26	-
28	++
29	++
30	+
31	+
32	++
33	+
34	+
36	++
37	+

10

実施例 40

リンパ球中での Akt リン酸化に対する代表的化合物の活性

【0348】

20

AKT のリン酸化は、SHIP1 によって調整されることが示されている (Helgason ら, J Exp Med 191, 781-794, 2000)。Jurkat (PTEN- / SHIP1-) または Molt-4 (PTEN- / SHIP1+) 細胞を、無血清 RPMI 中で一晩飢餓処理を行う。15 mL コニカルチューブ中に、200~300 万個の血清飢餓細胞 (100 万個/mL) を、種々の濃度の試験化合物 (最終濃度 0.1、1、または 10 μ M を含む 0.1% DMSO) にて 37°C で 30 分間処理し、その後

に 100 ng/mL の IGF-1 にて 37°C で 1 時間刺激する。刺激後、細胞を氷冷 DPBS で 1 回洗浄し、溶解緩衝液 (20 mM Tris-HCl (pH 7.5)、140 mM NaCl、1% NP-40、完全ミニプロテアーゼインヒビターカクテル、10 mM NaF、1 mM Na_3VO_4 、1 mM β -グリセロールホスファート) を使用して 10 分毎にボルテックスしながら氷上で 30 分間溶解させる。次いで、サンプルを 13,000 rpm で 20 分間遠心分離し、総細胞ライセートサンプルとして上清を回収する。タンパク質濃度を、ピシンコニン酸 (bicinchonic acid) アッセイを使用して決定し、各サンプル由来の約 15 μ g の総タンパク質をロードし、4~12% Tris-グリシンゲル上で分離する。SDS-PAGE 後、タンパク質をゲルからニトロセルロース膜に移す。膜を、5% BSA を含む 0.1% Tween-20 (PBS-T) 含有 PBS 中にて室温で 1 時間ブロッキング後、一次抗体を使用して 4°C で一晩探索する。以下の抗体を使用する：マウス抗 SHIP1 (500 倍希釈; Santa Cruz, CA, USA)、ウサギ抗ホスホ-Akt (Ser473) (1000 倍希釈; Cell Signaling Technologies, MA, USA)、ウサギ抗 Akt (1000 倍希釈; Cell Signaling Technologies, MA, USA)、およびウサギ抗アクチン (2000 倍希釈; Cell Signaling Technologies, MA, USA)。次いで、膜をヤギ抗ウサギ二次抗体または抗マウス二次抗体 (3000 倍希釈) と室温で 1 時間インキュベートする。膜上の標的タンパク質を、ECL 溶液を使用して検出し、フィルムを感光させる。

30

40

実施例 41

マウスにおける受動皮膚アナフィラキシーに対する代表的化合物の活性

【0349】

マウスにおける受動皮膚アナフィラキシーに対する代表的化合物の活性を、Ovary, J Immunol 81, 355-357, 1958 および Halpern ら, BR

50

J Pharmacol Chemother 20, 389-398, 1963 (共にその全体が本明細書中で参考として援用される)に開示の手順に従って評価することができる。

【0350】

受動皮膚アナフィラキシーを誘導するために、25 ngを含む20 µLの抗DNP-IgEを使用してマウスの右耳に皮内耳接種を受けさせた。左耳を未処置のままにし、ネガティブコントロールとして使用する。接種24時間後、全マウスに経口胃管栄養(oral gavage) (PO)によって試験化合物を投与する。経口投与60分後、マウスに2%エバンスブルー(0.2 µm濾過済み、200 µL生理食塩水溶液)を尾静脈注射し、その後に100 µg DNP-HSA(200 µL)の第2のIV注射を行う。DNP-HSA注射の60分後、CO₂吸入を使用してマウスを安楽死させる。その後、両耳から4 mmを打ち抜くことによって耳生検を行い、次いで96ウェルプレート中でのホルムアミドインキュベーションを使用してエバンスブルー抽出を行うであろう。80 µLの溶離物を平底96ウェルプレートに移し、SpectraMax M5分光光度計(Molecular Devices, Sunnyvale, California, USA)を使用して620 nmの吸光度を読み取る。全サンプル由来のバックグラウンドを740 nmで読取り、620 nmでの読取りから差し引く。データをODとして報告する。

10

実施例42

マウスにおけるカラギーナン足浮腫に対する代表的化合物の活性

【0351】

20

マウスにおけるカラギーナン足浮腫に対する代表的化合物の活性を、Winterら, Proc Soc Exp Biol Med 111, 544-547, 1962 (その全体が本明細書中で参考として援用される)に開示の手順に従って評価することができる。足に浮腫を誘導するために、試験化合物を経口投与し、1時間後にカラギーナン(50 µLの1%懸濁液)を右後足の足底内に注射する。炎症の尺度としての後足浮腫を、λ-カラギーナン投与4時間後に足容積測定装置(plethysmometer) (Ugo Basile, Italy)を使用して記録する。

【0352】

本明細書中で参照された全ての米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願、および非特許文献(2013年3月14日提出の米国特許仮出願第61/786,020号が含まれる)は、その全体が本明細書中で参考として援用される。

30

【0353】

前述の発明は理解を深めるためにいくらか詳細に記載されているが、一定の変更形態および修正形態を添付の特許請求の範囲の範囲内で実施することができることが明らかであろう。したがって、記載の実施形態は制限ではなく例示と解釈すべきであり、本発明は、本明細書中に記載の詳細に制限されるべきではないが、添付の特許請求の範囲の範囲および均等物内で修正することができる。

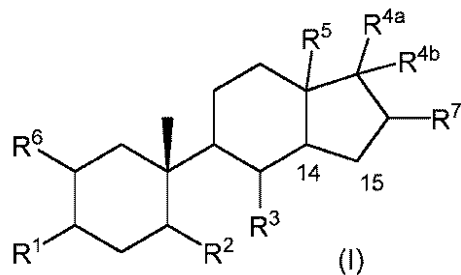
本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

40

式(I)：

【化 8 8】



(式中、

R^1 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、または $-N(R^9)C(O)OR^9$ であり；

R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$

R^9 (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、または $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 14 の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C 15 に直接結合し、但し、 R^7 が C 15 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、または任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{9a} は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル；任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

R^{11} は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{12} は任意選択的に置換されたヘテロシクリルである)

10

20

30

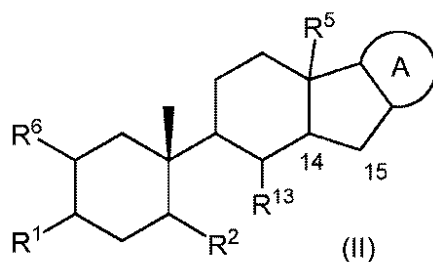
40

50

の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；

または式 (I I)：

【化 8 9】



10

(式中、

【化 9 0】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^1 、 R^2 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ、式 (I) の化合物について上に記載のとおりであり；

20

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

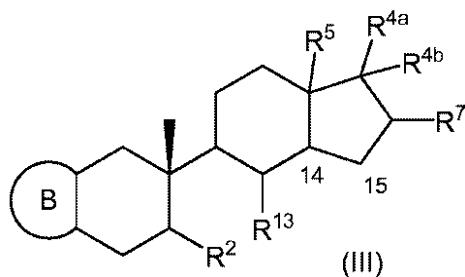
30

各 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、式 (I) の化合物について上に記載のとおりである)

の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；

または式 (I I I)：

【化 9 1】



40

(式中、

【化 9 2】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテ

50

ロアリールであり；

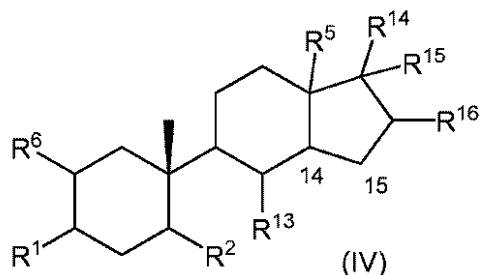
R^2 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、および R^7 は、それぞれ、式（I）の化合物について上に記載のとおりであり；

R^{13} は、式（II）の化合物について上に記載のとおりである）

の化合物またはその立体異性体あるいはその薬学的に許容され得る塩；

または式（IV）：

【化93】



10

（式中、

R^1 、 R^2 、 R^5 、および R^6 は、式（I）の化合物について上に記載のとおりであり；

R^{13} は、式（II）の化合物について記載のとおりであり；

R^{14} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換されたアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

20

R^{15} は、アルキル、 $-R^8-OR^9$ であるか、または R^{16} が結合した炭素に直接結合し、但し、 R^{14} がアルキル、アルケニル、またはアルキニルである場合、 R^{15} はアルキルではなく；

R^{16} は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、またはC15に直接結合し、但し、 R^{16} がC15に直接結合する場合、 R^{15} は R^{16} が結合した炭素に直接結合せず；

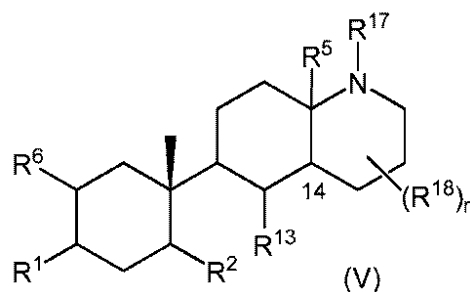
各 R^8 および R^9 は、式（I）の化合物について上に記載のとおりである）

の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；

30

または式（V）：

【化94】



40

（式中、

r は、0、1、2、または3であり；

R^1 、 R^2 、 R^5 、および R^6 は、式（I）の化合物について上に記載のとおりであり；

R^{13} は、式（II）の化合物について記載のとおりであり；

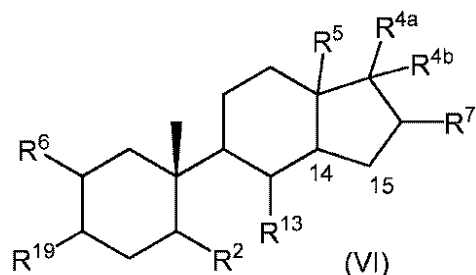
R^{17} は、水素、アルキル、ハロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、または $-C(O)OR^9$ であり；

R^{18} は、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、オキソ、または $-OR^9$ であり；

50

R^9 は式 (I) の化合物について記載のとおりである)
 の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、
 あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；
 または式 (VI)：

【化 9 5】



10

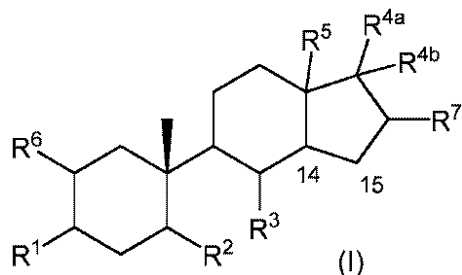
(式中、
 R^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、式 (I) の化合物について上に記載
 のとおりであり；
 R^{13} は、式 (II) の化合物について上に記載のとおりであり；
 R^{19} は $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ であり；
 R^8 および各 R^9 は式 (I) の化合物について上に記載のとおりである)
 の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、
 あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

20

(項目 2)

式 (I)：

【化 9 6】



30

(式中、
 R^1 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、
 または $-N(R^9)C(O)OR^9$ であり；
 R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$
 R^9 (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、
 アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラキル、任意選択的に置換された
 アルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換され
 たヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルで
 あり；
 R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、
 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、

40

50

または $-R^8 - N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり；
 R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；
 または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；
 または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；
 R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；
 R^6 は、水素、 $-R^8 - OR^9$ 、または $-R^8 - N(R^9)_2$ であり；
 R^7 は、水素、 $-R^8 - OR^9$ 、 $-R^8 - N(R^9)_2$ であるか、または C 1 5 に直接結合し、但し、 R^7 が C 1 5 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；
 各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；
 各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；
 各 R^{9a} は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル；任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキルであり；
 各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；
 R^{11} は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；
 R^{12} は任意選択的に置換されたヘテロシクリルである）
 の化合物である、項目 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

(項目 3)

R^1 は $-R^8 - OR^9$ であり；
 R^2 は $-R^8 - OR^9$ であり；
 R^3 は、 $-R^8 - N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8 - N(R^9) - R^{12}$ 、 $-R^8 - N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8 - N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、または $-R^8 - N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり；
 R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；
 または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；
 または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；
 R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；
 R^6 は、水素、 $-R^8 - OR^9$ 、または $-R^8 - N(R^9)_2$ であり；
 R^7 は、水素、 $-R^8 - OR^9$ 、 $-R^8 - N(R^9)_2$ であるか、または C 1 5 に直接結合し、但し、 R^7 が C 1 5 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；
 各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；
 各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；
 各 R^{9a} は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル；任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、または任意選択的に置

換されたヘテロアリールアルキルであり；

R^{11} は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{12} は任意選択的に置換されたヘテロシクリルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、または $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり；

R^{4a} および R^{4b} はそれぞれアルキルであり；

R^5 は C14 の炭素に直接結合し；

R^6 は水素であり；

R^7 は水素であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルであり；

各 R^{9a} は、水素、アルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{11} は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{12} は任意選択的に置換されたヘテロシクリルである、項目 3 に記載の化合物。

(項目 5)

R^1 は $-OH$ であり；

R^2 は $-CH_2-OH$ であり；

R^3 は、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 、または $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ であり；

R^{4a} および R^{4b} はそれぞれメチルであり；

R^5 は C14 の炭素に直接結合し；

R^6 は水素であり；

R^7 は水素であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合または $-CH_2-$ であり；

各 R^9 は水素またはアルキルであり；

各 R^{9a} は、水素、アルキル、または任意選択的に置換された単環式 N-ヘテロアリールであり；

R^{11} は任意選択的に置換されたピリジニルであり；

R^{12} は任意選択的に置換されたピペリジニルである、項目 4 に記載の化合物。

(項目 6)

N-((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1, 1-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)ニコチンアミド；

(1S, 3S, 4R)-4-((4R, 5S)-1, 1-ジメチル-4-((1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)メチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルシクロヘキサノール；

(E)-2-シアノ-1-((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1, 1-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)-3-メチルグアニジン；

1-((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1, 1-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)尿素；

1-エチル-3-((4R, 5S)-5-((1R, 2S, 4S)-4-ヒドロキシ-

10

20

30

40

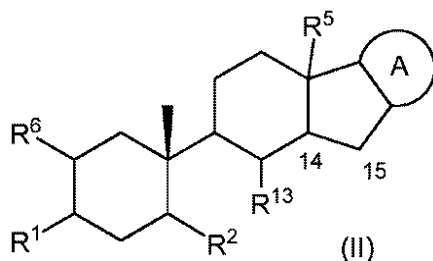
50

2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1,1-ジメチル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)尿素;および
 1-((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロヘキシル)-1,1-ジメチル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-インデン-4-イル)メチル)-3-メチルチオ尿素
 から選択される、項目5に記載の化合物。

(項目7)

式(II) :

【化97】



(式中、

【化98】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり;

R¹は、-R⁸-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-O-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、または-N(R⁹)C(O)OR⁹であり;

R²は、-R⁸-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-O-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-OC(O)R⁹、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、-N(R⁹)C(O)OR⁹、-R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (式中、tは1または2である)、-R⁸-N(R⁹)C(=NR⁹)N(R⁹)₂、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり;

R⁵はアルキルであるか、またはR⁵はC14の炭素に直接結合し;

R⁶は、水素、-R⁸-OR⁹、または-R⁸-N(R⁹)₂であり;

R¹³は、-R⁸-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-O-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-OC(O)R⁹、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、-N(R⁹)C(O)OR⁹、-R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (式中、tは1または2である)、-R⁸-N(R⁹)C(=NR⁹)N(R⁹)₂、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり;

各R⁸は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖の

10

20

30

40

50

アルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；
各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である）

の化合物である、項目 1 に記載の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

(項目 8)

【化 99】

10



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 14 の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

20

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルである、項目 7 に記載の化合物。

(項目 9)

【化 100】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

30

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであり；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 8 に記載の化合物。

(項目 10)

【化 101】



40

は、任意選択的に置換された単環式 N-ヘテロアリールであり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであり；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 9 に記載の化合物。

(項目 11)

50

【化 1 0 2】



は任意選択的に置換されたピリジニルまたは任意選択的に置換されたピラゾリルであり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであり；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

10

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 10 に記載の化合物。

(項目 12)

(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((4 a S, 5 R, 6 S, 8 a S) - 5 - (アミノメチル) - 8 a - メチル - 2, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - オクタヒドロインドノ [1, 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノールジヒドロクロリド；

(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((5 a S, 6 R, 7 S, 9 a S) - 6 - (アミノメチル) - 9 a - メチル - 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 5 H - インドノ [1, 2 - b] ピリジン - 7 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール；および

20

(1 S, 3 S, 4 R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((4 a S, 5 R, 6 S, 8 a S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 8 a - メチル - 1, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - オクタヒドロインドノ [1, 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) - 4 - メチルシクロヘキサノール

から選択される、項目 11 に記載の化合物。

(項目 13)

【化 1 0 3】



30

は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルであり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであり；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 7 に記載の化合物。

(項目 14)

40

【化 1 0 4】



は、任意選択的に置換された縮合テトラヒドロフリルであり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであり；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

50

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；
各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 13 に記載の化合物。

(項目 15)

(1S, 3S, 4R) - 4 - ((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS) - 7 - (アミノメチル) - 3, 3b, 5' - トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1-b] フラン - 2, 2' - ピラン] - 6 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール；および

(1S, 3S, 4R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3, 3b, 5' - トリメチルテトラデカヒドロスピロ [インデノ [2, 1-b] フラン - 2, 2' - ピラン] - 6 - イル) - 4 - メチルシクロヘキサノール

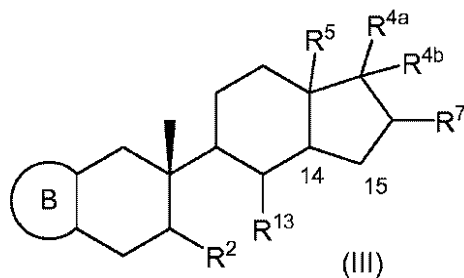
10

から選択される、項目 14 に記載の化合物。

(項目 16)

式 (III)：

【化 105】



20

(式中、

【化 106】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されたヘテロアリアルルであり；

30

R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$ 、 R^9 (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリアルルアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリアルルアルケニルであり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

40

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C14 の炭素に直接結合し；

R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C15 に直接結合し、但し、 R^7 が C15 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、

50

^{9}) $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である）

の化合物である、項目 1 に記載の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

(項目 17)

【化 107】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 14 の炭素に直接結合し；

R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C 15 に直接結合し、但し、 R^7 が C 15 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルである、項目 16 に記載の化合物。

(項目 18)

【化 108】



は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルまたは任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；
 R^7 は水素であり；
 R^{13} は $-R^8-OR^9$ であり；
 各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；
 各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルである、項目 1 7 に記載の化合物。

(項目 1 9)

【化 1 0 9】



10

は、任意選択的に置換された縮合ヘテロアリールであり；
 R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；
 R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；
 または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；
 R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；
 R^7 は水素であり；
 R^{13} は $-R^8-OR^9$ であり；
 各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；
 各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 1 8 に記載の化合物。

20

(項目 2 0)

【化 1 1 0】



は、任意選択的に置換された縮合したオキサキソリル、ピラゾリル、またはチアゾリルであり；
 R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；
 R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり；
 または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；
 R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；
 R^7 は水素であり；
 R^{13} は $-R^8-OR^9$ であり；
 各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；
 各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 1 9 に記載の化合物。

30

(項目 2 1)

((3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((5 R, 6 S) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 7 a - メチル - 1 - メチレンオクタヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) メタノール；
 ((3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((5 R, 6 S) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [c] イソオキサゾール - 5 - イル) - 7 a - メチル - 1 - メチレンオクタヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) メタノール；
 ((5 R, 6 S) - 5 - ((4 R, 5 S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 1 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [d] イソオキサゾール - 6 - イル) メタノール；
 および
 ((3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((5 S, 6 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 5 - イル) - 7 a - メチル - 1 - メチレンオクタヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) メタノール；

40

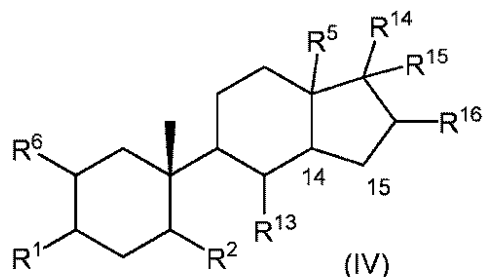
50

ー2, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)
)-7a-メチル-1-メチレンオクタヒドロ-1H-インデン-4-イル)メタノール
 から選択される、項目20に記載の化合物。

(項目22)

式(IV)：

【化111】



10

(式中、

R^1 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、
 または $-N(R^9)C(O)OR^9$ であり；

20

R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$
 R^9 (式中、 t は1または2である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 はC14の炭素に直接結合し；

30

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$
 R^9 (式中、 t は1または2である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

40

R^{14} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換されたアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{15} は、アルキル、 $-R^8-OR^9$ であるか、または R^{16} が結合した炭素に直接結合し、但し、 R^{14} がアルキル、アルケニル、またはアルキニルである場合、 R^{15} はアルキルではなく；

R^{16} は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、またはC15に直接結合し、但し、 R^{16} がC15に直接結合する場合、 R^{15} は R^{16} が結合した炭素に直接結合せず；

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

50

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である）

の化合物である項目 1 に記載の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

（項目 23）

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C14 の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{14} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換されたアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{15} は、アルキル、 $-R^8-OR^9$ であるか、または R^{16} が結合した炭素に直接結合し、但し、 R^{14} がアルキル、アルケニル、またはアルキニルである場合、 R^{15} はアルキルではなく；

R^{16} は、水素、または $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルである、項目 22 に記載の化合物。

（項目 24）

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであり；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{14} はアルキルまたはアルキニルであり；

R^{15} は $-R^8-OR^9$ であり；

R^{16} は水素であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 23 に記載の化合物。

（項目 25）

(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 4 - (アミノメチル) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 1, 7a - ジメチルオクタヒドロ - 1H - インデン - 1 - オール；

(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 7a - ジメチルオクタヒドロ - 1H - インデン - 1 - オール；および

(1R, 3aS, 4R, 5S, 7aS) - 1 - エチニル - 5 - ((1R, 2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7a - メチルオクタヒドロ - 1H - インデン - 1 - オール

から選択される、項目 24 に記載の化合物。

（項目 26）

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C14 の炭素に直接結合し；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{14} は任意選択的に置換されたアリールであり；

R^{15} はアルキル、 $-R^8-OR^9$ であるか、または R^{16} が結合した炭素に直接結合し；

R^{16} は水素または $-R^8-OR^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 23 に記載の化合物。

(項目 27)

(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (アミノメチル) - 3 a - メチル - 3 - フェニル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノ；

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 7 a - メチル - 1 - フェニルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール；

(1 S, 2 R, 4 R, 5 S) - 4 - (アミノメチル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 1 - メチル - 1 - フェニル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 2 - オール；

(1 S, 3 S, 4 R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル - 3 - フェニル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 4 - メチルシクロヘキサノール；

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - フェニルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール；および

(1 S, 2 R, 4 R, 5 S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 - フェニル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 2 - オール

から選択される、項目 26 に記載の化合物。

(項目 28)

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 14 の炭素に直接結合し；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{14} は任意選択的に置換されたヘテロアリールであり；

R^{15} はアルキル、 $-R^8-OR^9$ であるか、または R^{16} が結合した炭素に直接結合し；

R^{16} は、水素、または $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 23 に記載の化合物。

(項目 29)

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 1 - (フラン - 2 - イル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 7 a - メチルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール；

(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (アミノメチル) - 3 - (フラン - 2 - イル) - 3 a - メチル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール；

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 7 a - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール；

10

20

30

40

50

(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (アミノメチル) - 3 a - メチル - 3 - (チオフェン - 2 - イル) - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール ;

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 7 a - メチル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール ;

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 4 - (アミノメチル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 7 a - メチル - 1 - (チアゾール - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール ;

10

(1 S, 3 S, 4 R) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 3 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルシクロヘキサノール ;

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 1 - (フラン - 2 - イル) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチルオクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール ;

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール ;

20

(1 S, 3 S, 4 R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ((3 a S, 6 S, 7 R, 7 a S) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 a - メチル - 3 - (チオフェン - 2 - イル) - 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン - 6 - イル) - 4 - メチルシクロヘキサノール ;

(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール ; および

30

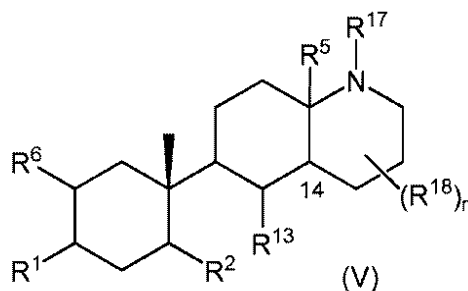
(1 S, 3 a S, 4 R, 5 S, 7 a S) - 5 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 7 a - メチル - 1 - (チアゾール - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール

から選択される、項目 28 に記載の化合物。

(項目 30)

式 (V) :

【化 112】



40

(式中、

r は、0、1、2、または 3 であり ;

50

R^1 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、または $-N(R^9)C(O)OR^9$ であり；

R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ （式中、 t は1または2である）、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 はC14の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ （式中、 t は1または2である）、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロアリールアルケニルであり；

R^{17} は、水素、アルキル、ハロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、または $-C(O)OR^9$ であり；

R^{18} は、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、オキソ、または $-OR^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である）

の化合物である、項目1に記載の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

（項目31）

r は、0、1、2、または3であり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 はC14の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{17} は、水素、アルキル、ハロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、または $-C(O)OR^9$ であり；

R^{18} は、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、オキソ、または $-OR^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、アリール、およびアラルキルである、項目30に記載の化合物。

(項目 3 2)

r は 1 であり；

R^1 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；

R^6 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^{17} は水素またはアルキルであり；

R^{18} は、水素、オキソ、または $-OR^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 3 1 に記載の化合物。

10

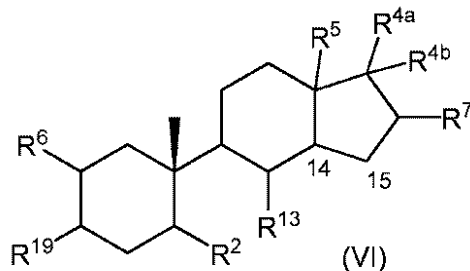
(項目 3 3)

(4 a S, 5 R, 6 S, 8 a S) - 5 - (アミノメチル) - 6 - ((1 R, 2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロヘキシル) - 8 a - メチルオクタヒドロキノリン - 2 (1 H) - オンである、項目 3 2 に記載の化合物。

(項目 3 4)

式 (VI)：

【化 1 1 3】



20

(式中、

R^2 は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t$ 、 R^9 (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニルであり；

30

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

40

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 1 4 の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C 1 5 に直接結合し、但し、 R^7 が C 1 5 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)$

50

$t R^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-R^8-N(R^9)_2 C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、アルキル、アルケニル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたアラルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリアルアルキル、または任意選択的に置換されたヘテロアリアルアルケニルであり；

R^{19} は $-R^8-N(R^9)_2 C(O)R^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である）

の化合物である、項目 1 に記載の化合物またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

(項目 35)

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

または R^{4a} は、水素、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合し；

または R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 14 の炭素に直接結合し；

R^6 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、または $-R^8-N(R^9)_2$ であり；

R^7 は、水素、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ であるか、または C 15 に直接結合し、但し、 R^7 が C 15 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t R^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、または $-R^8-N(R^9)_2 C(=NR^9)N(R^9)_2$ であり；

R^{19} は $-R^8-N(R^9)_2 C(O)R^9$ であり；

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は、水素、アルキル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたアラルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖または分枝鎖のアルケニレン鎖あるいは直鎖または分枝鎖のアルキニレン鎖である、項目 34 に記載の化合物。

(項目 36)

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであるか、または R^5 は C 14 の炭素に直接結合し；

R^6 は水素であり；

R^7 は水素であるかまたは C 15 に直接結合し、但し、 R^7 が C 15 に直接結合する場合、 R^{4b} は R^7 が結合した炭素に直接結合せず；

R^{13} は、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_t R^9$ (式中、 t は 1 または 2 である)、または $-R^8-N(R^9)_2 C(=NR^9)N(R^9)_2$ であり；

R^{19} は $-R^8-N(R^9)_2 C(O)R^9$ であり；

10

20

30

40

50

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 35 に記載の化合物。

(項目 37)

R^2 は $-R^8-OR^9$ であり；

R^{4a} および R^{4b} は共にアルキリデンまたはハロアルキリデンを形成し；

R^5 はアルキルであり；

R^6 は水素であり；

R^7 は水素であり；

R^{13} は $-R^8-OR^9$ であり；

R^{19} は $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ であり；

10

各 R^8 は、独立して、直接結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖であり；

各 R^9 は水素またはアルキルである、項目 36 に記載の化合物。

(項目 38)

$N-((1S, 3S, 4R)-3-(\text{ヒドロキシメチル})-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(\text{ヒドロキシメチル})-7a\text{-メチル}-1\text{-メチレンオクタヒドロ}-1H\text{-インデン}-5\text{-イル})-4\text{-メチルシクロヘキシル})\text{アセトアミド}$ である、項目 37 に記載の化合物。

(項目 39)

項目 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物、および薬学的に許容され得る賦形剤を含む組成物。

20

(項目 40)

有効量の項目 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物、あるいは項目 39 に記載の組成物を必要とする哺乳動物に投与する工程を含む、SHIP1 を調整する方法。

(項目 41)

有効量の項目 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、鏡像異性体、もしくは互変異性体、あるいはその混合物あるいはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物、あるいは項目 39 に記載の組成物を必要とする哺乳動物に投与する工程を含む、疾患、障害、または容態を処置する方法であって、該疾患、障害、または容態が、自己免疫性の疾患、障害、もしくは容態、炎症性の疾患、障害、もしくは容態、または新生物性もしくは細胞増殖性の疾患、障害、もしくは容態である、方法。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4406	(2006.01)	A 6 1 K 31/4406	
C 0 7 D 213/75	(2006.01)	C 0 7 D 213/75	
C 0 7 D 231/56	(2006.01)	C 0 7 D 231/56	Z
A 6 1 K 31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/435	(2006.01)	A 6 1 K 31/435	
C 0 7 D 215/227	(2006.01)	C 0 7 D 215/227	
C 0 7 D 221/06	(2006.01)	C 0 7 D 221/06	
A 6 1 K 31/341	(2006.01)	A 6 1 K 31/341	
C 0 7 D 307/52	(2006.01)	C 0 7 D 307/52	
A 6 1 K 31/35	(2006.01)	A 6 1 K 31/35	
C 0 7 D 493/10	(2006.01)	C 0 7 D 493/10	C
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	A 6 1 K 31/381	
C 0 7 D 333/20	(2006.01)	C 0 7 D 333/20	
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	A 6 1 K 31/426	
C 0 7 D 277/28	(2006.01)	C 0 7 D 277/28	
A 6 1 K 31/423	(2006.01)	A 6 1 K 31/423	
C 0 7 D 261/20	(2006.01)	C 0 7 D 261/20	
C 0 7 D 277/64	(2006.01)	C 0 7 D 277/64	
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/428	
C 0 7 D 333/16	(2006.01)	C 0 7 D 333/16	
C 0 7 D 277/24	(2006.01)	C 0 7 D 277/24	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
C 0 7 C 279/28	(2006.01)	C 0 7 C 279/28	
C 0 7 C 275/22	(2006.01)	C 0 7 C 275/22	
C 0 7 C 335/10	(2006.01)	C 0 7 C 335/10	
C 0 7 C 271/16	(2006.01)	C 0 7 C 271/16	
C 0 7 C 215/42	(2006.01)	C 0 7 C 215/42	
C 0 7 C 233/23	(2006.01)	C 0 7 C 233/23	
C 0 7 C 35/32	(2006.01)	C 0 7 C 35/32	
C 0 7 B 53/00	(2006.01)	C 0 7 B 53/00	G

(72)発明者 マッケンジー, ロイド エフ.

カナダ国 ブイ7エム 2シー4 ブリティッシュ コロンビア, ノース バンクーバー, 2
4ティーエイチ ストリート ウェスト 242

(72)発明者 マクルーリー, トーマス ビー.

アメリカ合衆国 ワシントン 98281, ポイント ロバーツ, エドワーズ ドライブ 1
636

(72)発明者 ハーウィグ, カーティス

カナダ国 ブイ5ティー 4エス4 ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, イースト
15ティーエイチ アベニュー 515 ナンバー403

(72)発明者 ボーガッキー, デイビッド

カナダ国 ブイ3エス 4エス6 ブリティッシュ コロンビア, サリー, 59ティーエイチ
アベニュー 14957

(72)発明者 レイモンド, ジェフリー アール.

カナダ国 ブイ5エス 4ビー4 ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, モーニング

スター クレセント 2658-ナンバー19
(72)発明者 ペティグリュー, ジェレミー ディー,
カナダ国 ブイ5イー 0エー7 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, アーコラ ス
トリート 7328 ナンバー1407

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 特表2006-523624 (JP, A)
British Journal of Pharmacology, 2013年 2月25日, 168(6), 1506-1518

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 35/21
A61K 31/341
A61K 31/35
A61K 31/381
A61K 31/416
A61K 31/423
A61K 31/426
A61K 31/428
A61K 31/435
A61K 31/4406
A61K 31/451
A61K 31/455
A61P 29/00
A61P 35/00
A61P 37/06
C07C 35/32
C07C 215/42
C07C 233/23
C07C 271/16
C07C 275/22
C07C 279/28
C07C 335/10
C07D 211/58
C07D 213/75
C07D 213/82
C07D 215/227
C07D 221/06
C07D 231/56
C07D 261/20
C07D 277/24
C07D 277/28
C07D 277/64
C07D 307/52
C07D 333/16
C07D 333/20
C07D 493/10
C07B 53/00
CAplus/REGISTRY (STN)