

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6901569号  
(P6901569)

(45) 発行日 令和3年7月14日(2021.7.14)

(24) 登録日 令和3年6月21日(2021.6.21)

(51) Int.Cl.

F 1

C07J 71/00	(2006.01)	C07J 71/00	C S P
A61K 31/58	(2006.01)	A61K 31/58	
A61P 25/24	(2006.01)	A61P 25/24	
A61P 25/22	(2006.01)	A61P 25/22	
A61P 25/16	(2006.01)	A61P 25/16	

請求項の数 13 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-536014 (P2019-536014)  
 (86) (22) 出願日 平成29年12月29日 (2017.12.29)  
 (65) 公表番号 特表2020-503341 (P2020-503341A)  
 (43) 公表日 令和2年1月30日 (2020.1.30)  
 (86) 國際出願番号 PCT/CN2017/120134  
 (87) 國際公開番号 WO2018/121770  
 (87) 國際公開日 平成30年7月5日 (2018.7.5)  
 審査請求日 令和1年12月26日 (2019.12.26)  
 (31) 優先権主張番号 201611260514.6  
 (32) 優先日 平成28年12月30日 (2016.12.30)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
中国(CN)

(73) 特許権者 512148861  
シャンハイ インスティチュート オブ  
マテリア メディカ, チャイニーズ アカ  
デミー オブ サイエンシーズ  
中華人民共和国, 201203, シャンハ  
イ, ブドン, チャンチアン, ツチヨンチ  
ロード 555  
(74) 代理人 110000578  
名古屋国際特許業務法人  
(72) 発明者 フアン チャンカン  
中華人民共和国 201203 シャンハ  
イ ブードン チャン ジアン ツウ チ  
ヨン チー ロード 555

最終頁に続く

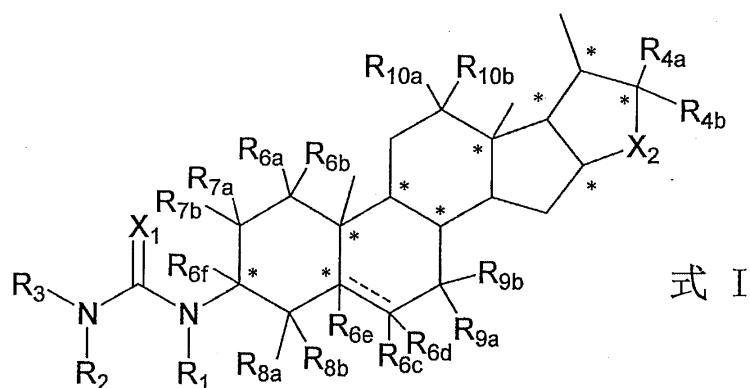
(54) 【発明の名称】抗うつ化合物およびその製造方法と使用

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

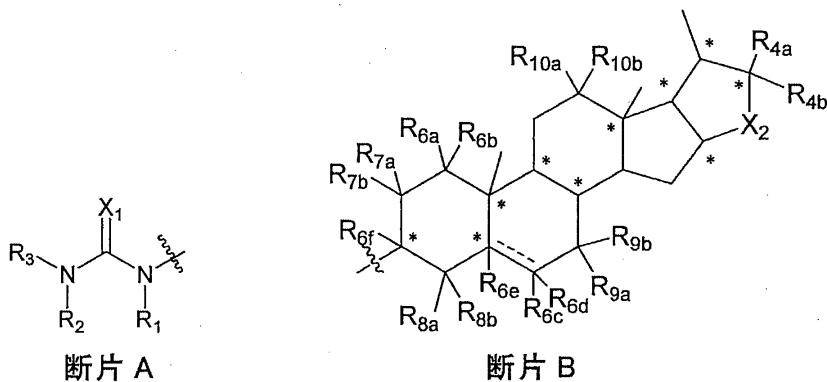
式Iで表される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、光学的に単一の異性体、立体異性体あるいはこれらの混合物であって、

## 【化1】



前記式Iで表される化合物は以下の断片Aと断片Bとから構成されてなる、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、光学的に単一の異性体、立体異性体あるいはこれらの混合物。

## 【化2】



10

(ただし、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、及びR<sub>3</sub>はそれぞれ独立に水素、アルキル基、置換のアルキル基、シクロアルキル基、置換のシクロアルキル基、アリール基、置換のアリール基、ヘテロアリール基、置換のヘテロアリール基、ヘテロ環基、及び置換のヘテロ環基から選ばれるか、あるいはR<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は連結したNと1-3個のN、0-2個のOおよび/または0-2個のS原子を含有する3-7員飽和または不飽和ヘテロ環を形成する。前記「ヘテロ環」は、無置換のもの、あるいは水素、アルキル基、置換のアルキル基、シクロアルキル基、置換のシクロアルキル基、アリール基、置換のアリール基、ヘテロアリール基、置換のヘテロアリール基、ヘテロ環基、置換のヘテロ環基、アルカノイル基、及び置換のアルカノイル基の1個または複数で置換されたものである。)

20

R<sub>4a</sub>、及びR<sub>4b</sub>はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ基、アルキル基、及び置換のアルキル基から選ばれるか、あるいはR<sub>4a</sub>、R<sub>4b</sub>は連結したCと1-3個のN、0-2個のOおよび/または0-2個のS原子を含有する3-7員飽和または不飽和ヘテロ環を形成する。前記「ヘテロ環」は、無置換のもの、あるいは水素、ヒドロキシ基、アルキル基、及び置換のアルキル基から選ばれるの1個または複数で置換されたものである。

X<sub>1</sub>はOである。

X<sub>2</sub>はOである。

R<sub>6a</sub>、R<sub>6b</sub>、R<sub>6c</sub>、R<sub>6d</sub>、R<sub>6e</sub>、R<sub>6f</sub>、R<sub>7a</sub>、R<sub>7b</sub>、R<sub>8a</sub>、R<sub>8b</sub>、R<sub>9a</sub>、R<sub>9b</sub>、R<sub>10a</sub>、及びR<sub>10b</sub>はそれぞれ独立に、無し、及び水素から選ばれる。

30

「

## 【化3】

---

」は単結合を表す。

各\*は独立にラセミ体、SまたはR配置を表す。)

## 【請求項2】

R<sub>2</sub>、及びR<sub>3</sub>はそれぞれ独立に水素、シクロアルキル基、置換のシクロアルキル基、ヘテロ環、置換のヘテロ環、アリール基、置換のアリール基、及び-MX<sub>3</sub>PX<sub>5</sub>Qから選ばれ、ここで、

40

Mはアルキレン基、又は置換のアルキレン基で、

X<sub>3</sub>はO、(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>、NR<sub>a</sub>及び無しから選ばれ、Raは水素、アルキル基、置換のアルキル基、アリール基、置換のアリール基、ヘテロアリール基、置換のヘテロアリール基、ヘテロ環、及び置換のヘテロ環から選ばれ、r=1、2、3、4または5で、

PはC=Oまたは無しで、

X<sub>5</sub>はO、S、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>、NRe及び無しから選ばれ、Reは水素、アルキル基、及び置換のアルキル基から選ばれ、m=1、2、3、4または5で、

Qは水素、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリーロキシ基、NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>、アルキル基、置換のアルキル基、アリール基、置換のアリール基、ヘテロアリール基、置換のヘテロアリール基、ヘテロ環基、及び置換のヘテロ環基から選ばれ、R<sub>f</sub>、及びR<sub>g</sub>は互いに独立で、水素、

50

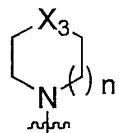
アルキル基、置換のアルキル基、及びアルコキシカルボニル基から選ばれるか、あるいはR<sub>f</sub>とR<sub>g</sub>との間で1-3個のN、0-2個のOおよび/または0-2個のS原子を含有する3-7員飽和または不飽和ヘテロ環を形成する。前記「ヘテロ環」は、無置換のもの、あるいは水素、ヒドロキシ基、アルキル基、及び置換のアルキル基の1個または複数で置換されたものである。

ことを特徴とする請求項1に記載の化合物。

**【請求項3】**

R<sub>2</sub>が水素の場合、R<sub>3</sub>はアルキル基、置換のアルキル基、シクロアルキル基、置換のシクロアルキル基、アリール基、置換のアリール基、ヘテロアリール基、置換のヘテロアリール基、ヘテロ環、及び置換のヘテロ環から選ばれるか、あるいはR<sub>2</sub>、及びR<sub>3</sub>は連結したNと以下の構造を形成することを特徴とする請求項1に記載の化合物：

**【化4】**



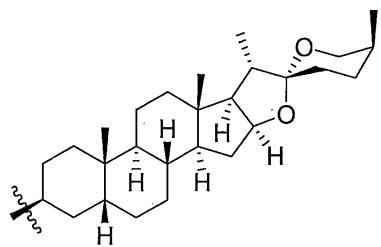
(ただし、X<sub>3</sub>はC=O、CH<sub>2</sub>、O及びNR<sub>11</sub>から選ばれ、R<sub>11</sub>はアルキル基、置換のアルキル基、アリールアルキル基、置換のアリールアルキル基、シクロアルキル基、置換のシクロアルキル基、アリール基、置換のアリール基、ヘテロアリール基、置換のヘテロアリール基、ヘテロ環、及び置換のヘテロ環から選ばれる。

n=0、1または2である。)

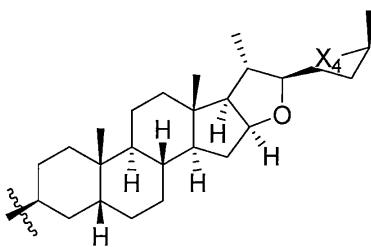
**【請求項4】**

前記断片Bは以下の群から選ばれることを特徴とする請求項1に記載の化合物：

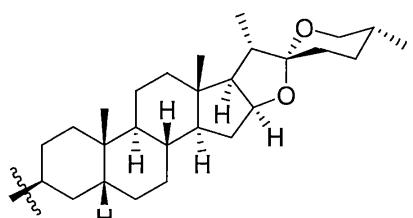
## 【化5】



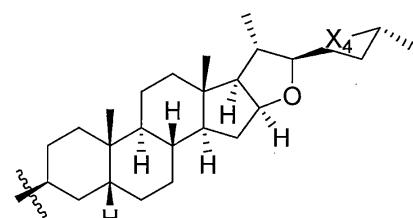
断片 B1



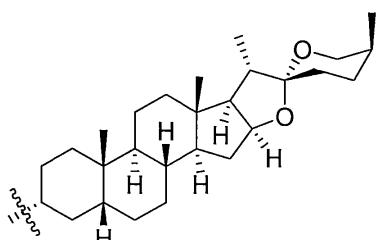
断片 B2



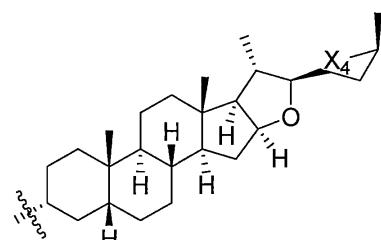
断片 B3



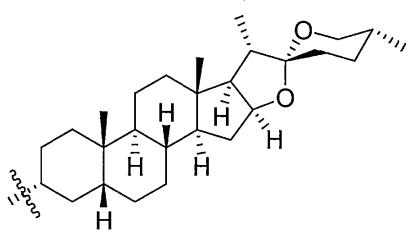
断片 B4



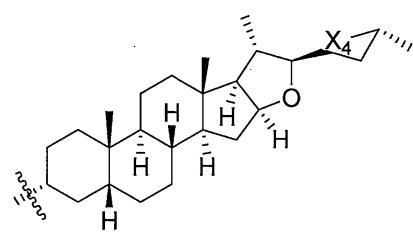
断片 B5



断片 B6



断片 B7



断片 B8

10

20

30

(式中において、X<sub>4</sub>はCH<sub>2</sub>OR<sub>12</sub>で、R<sub>12</sub>は、水素、アルキル基、及び置換のアルキル基から選ばれる。)

## 【請求項5】

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、及びR<sub>3</sub>はそれぞれ独立に水素、C3-C8シクロアルキル基、C6-C10アリール基、C3-C8の飽和ヘテロ環基、及びC1-C4アルキル基から選ばれ、ここで、前記C3-C8シクロアルキル基、前記C6-C10アリール基、前記C3-C8飽和ヘテロ環基、及び前記C1-C4アルキル基は任意にハロゲン、ヒドロキシ基、C1-C4アルキル基、C6-C10アリール基、及び-C(=O)-O-C1-C4アルキル基からなる群から選ばれる1個、2個または3個で置換されるか、あるいはR<sub>2</sub>、及びR<sub>3</sub>は連結したNと1-3個のN、0-2個のOおよび/または0-2個のS原子を含有する3-7員飽和または不飽和ヘテロ環を形成し、前記「ヘテロ環」は、無置換のもの、あるいは水素、C1-C4アルキル基、C1-C4アルコキシ基、及びヒドロキシ基の1個または複数で置換されたもので、

R<sub>4a</sub>、及びR<sub>4b</sub>はそれぞれ独立に水素、及び置換または無置換のC1-C6アルキル基から選ばれ、前記置換とはヒドロキシ基、C1-C4アルキル基、及びC1-C4アルコキシ基からなる群から選ばれる1個、2個または3個の置換基を有するか、あるいはR<sub>4a</sub>、及びR<sub>4b</sub>は連結したCと1-2個のOおよび/または1-2個のS原子を含有する3-7員飽和または不飽和ヘテロ環を形成し、前記「ヘテロ環」は、無置換のもの、あるいは水素、及びC1-C4アルキル基の1個または複数で置換されたもので、

40

50

$X_1$ は0であり、  
 $R_{6a}$ 、 $R_{6b}$ 、 $R_{6c}$ 、 $R_{6d}$ 、 $R_{6e}$ 、 $R_{6f}$ 、 $R_{7a}$ 、 $R_{7b}$ 、 $R_{8a}$ 、 $R_{8b}$ 、 $R_{9a}$ 、 $R_{9b}$ 、 $R_{10a}$ 、及び $R_{10b}$ はそれぞれ独立して、無し、水素、及びヒドロキシ基から選ばれ、」

## 【化6】

---

」は単結合を表す、  
 ことを特徴とする請求項1に記載の化合物。

## 【請求項6】

$X_1$ は0で、 10

$R_1$ は水素で、

$R_{6a}$ 、 $R_{6b}$ 、 $R_{6c}$ 、 $R_{6d}$ 、 $R_{6e}$ 、 $R_{6f}$ 、 $R_{7a}$ 、 $R_{7b}$ 、 $R_{8a}$ 、 $R_{8b}$ 、 $R_{9a}$ 、 $R_{9b}$ 、 $R_{10a}$ 、及び $R_{10b}$ はいずれも水素で、

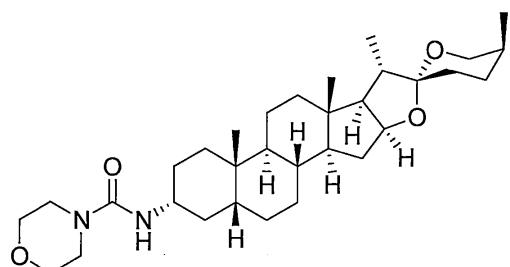
$R_2$ 、及び $R_3$ はそれぞれ独立に水素、C3-C8シクロアルキル基、C6-C10アリール基、C3-C8の飽和ヘテロ環基、及びC1-C4アルキル基から選ばれ、ここで、C3-C8シクロアルキル基、C6-C10アリール基、C3-C8飽和ヘテロ環基、及びC1-C4アルキル基は任意にハロゲン、ヒドロキシ基、C1-C4アルキル基、C6-C10アリール基、及び-C(=O)-OC1-C4アルキル基からなる群から選ばれる1個、2個または3個で置換されるか、あるいは $R_2$ 、及び $R_3$ は連結したNと1-3個のN、0-2個のOおよび/または0-2個のS原子を含有する3-7員飽和または不飽和ヘテロ環を形成し、前記「ヘテロ環」は、無置換のもの、あるいは水素、C1-C4アルキル基、C1-C4アルコキシ基、及びヒドロキシ基から選ばれる1個または複数で置換されたものである、

ことを特徴とする請求項1または4に記載の化合物。

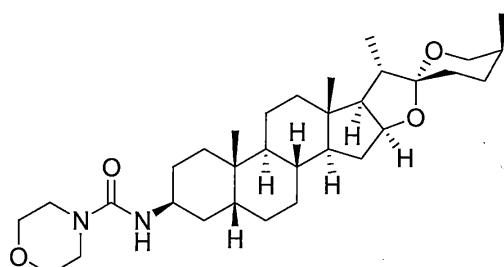
## 【請求項7】

前記化合物は以下のものであることを特徴とする請求項1に記載の化合物：

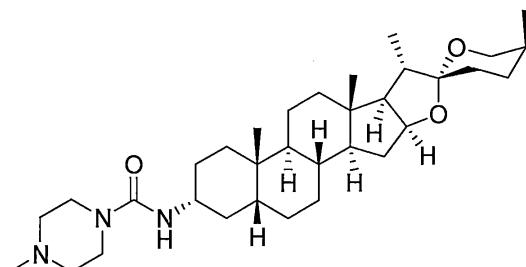
【化 7】



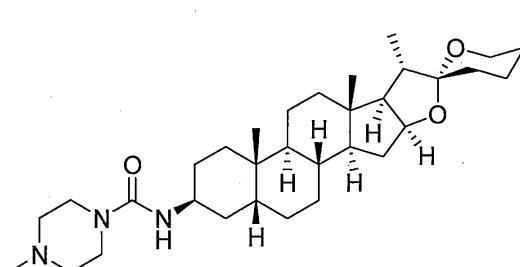
化合物 C-1



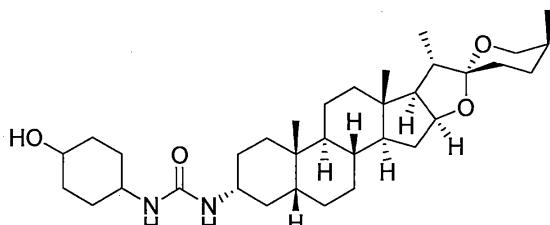
化合物 C-2



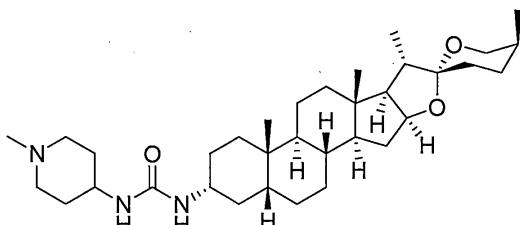
化合物 C-3



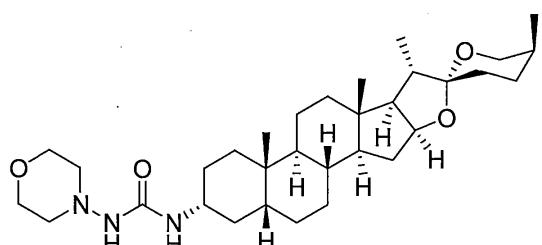
化合物 C-4



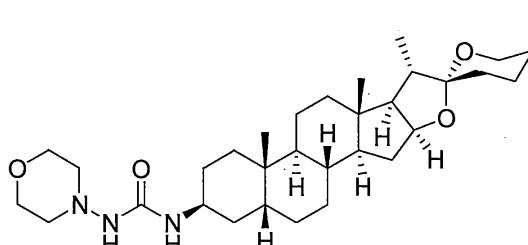
化合物 C-5



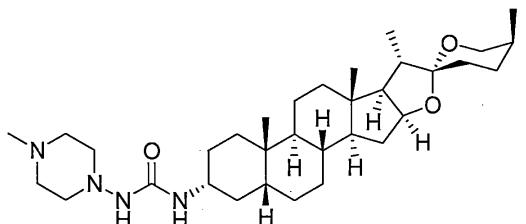
化合物 C-6



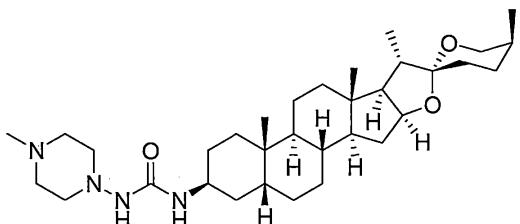
化合物 C-7



化合物 C-8



化合物 C-9



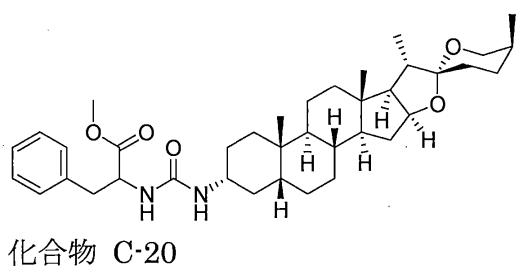
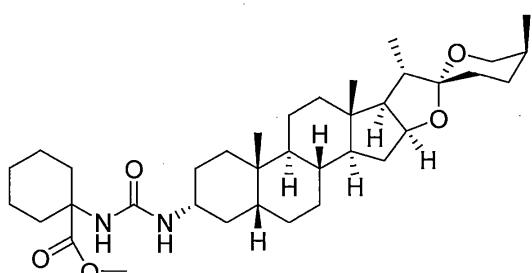
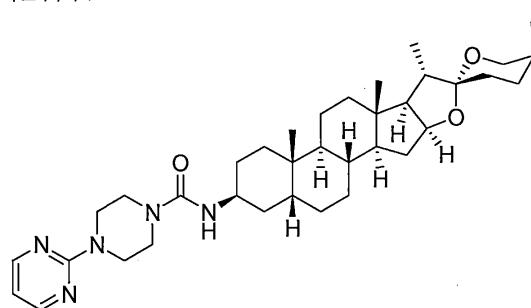
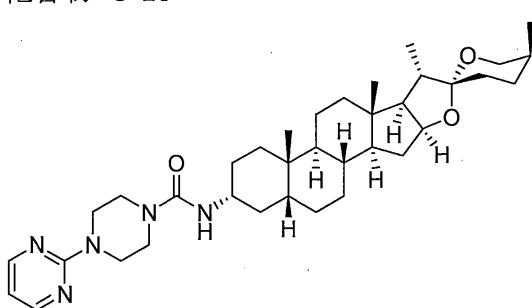
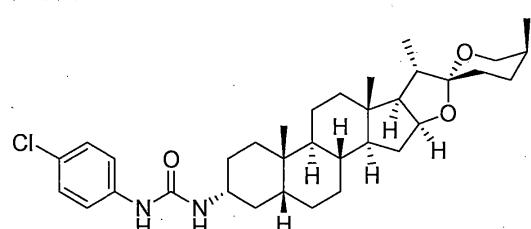
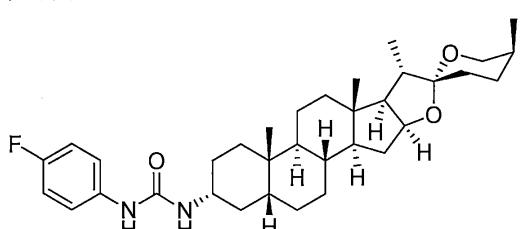
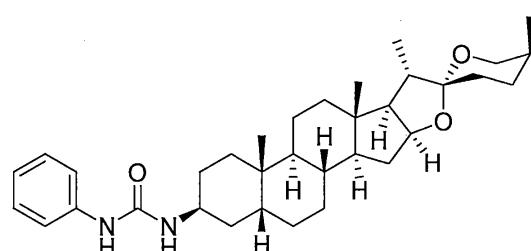
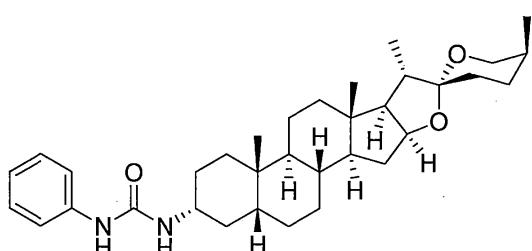
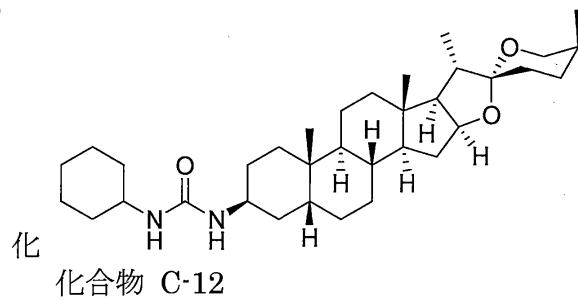
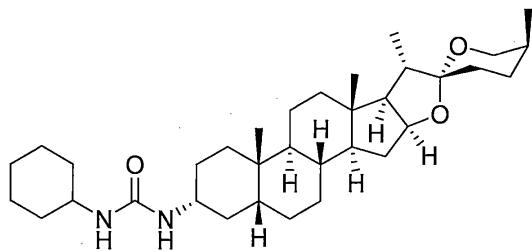
化合物 C-10

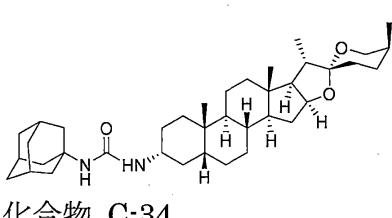
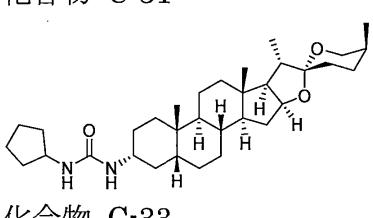
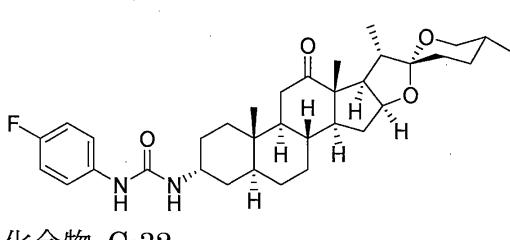
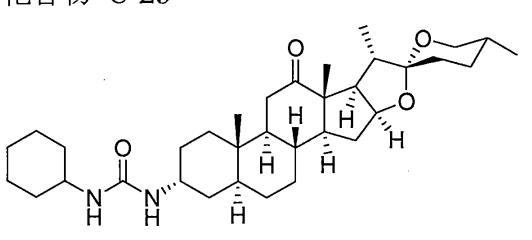
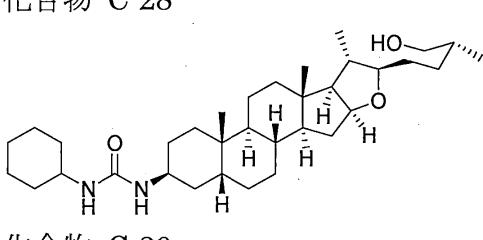
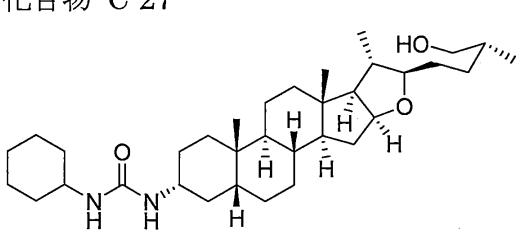
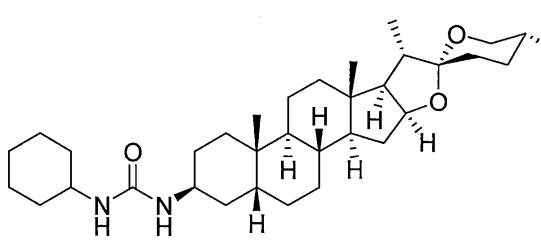
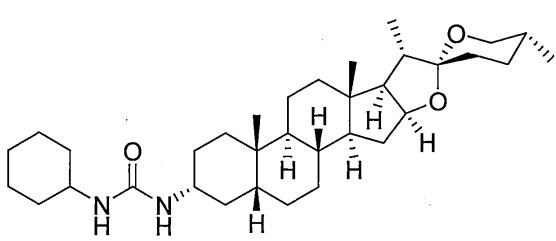
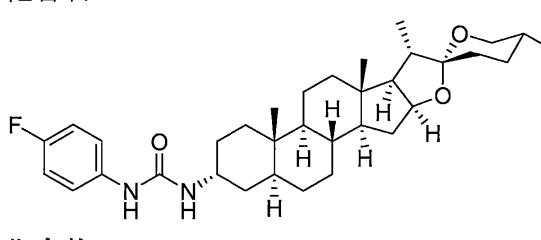
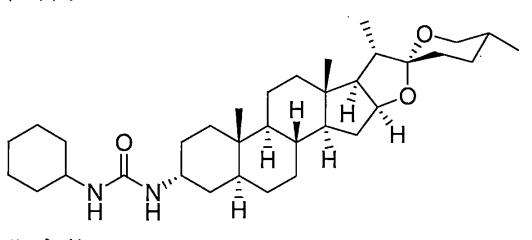
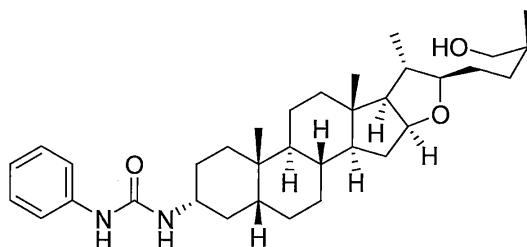
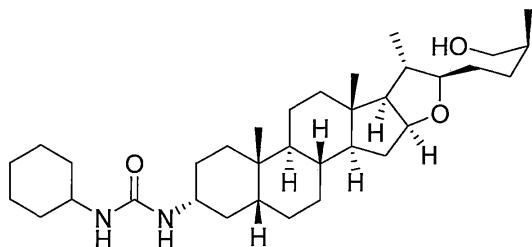
10

20

30

40



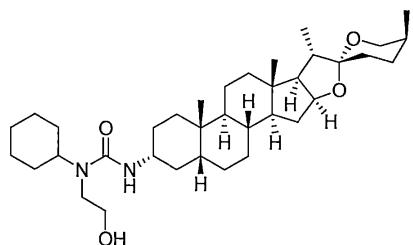


10

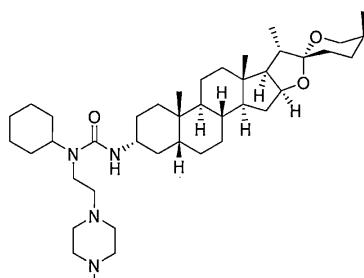
20

30

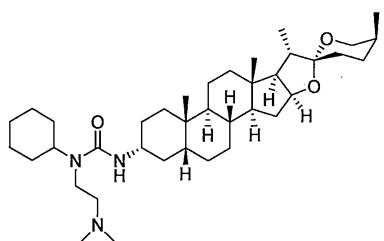
40



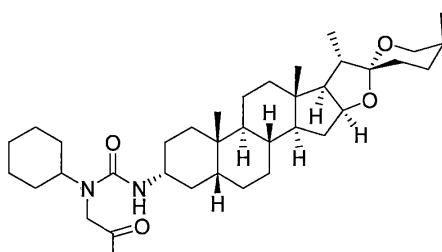
化合物 C-35



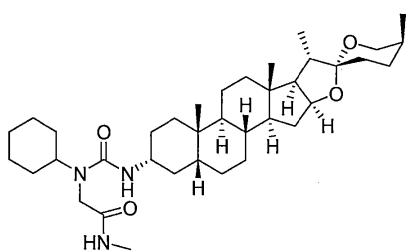
化合物 C-36



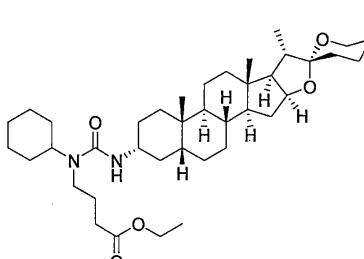
化合物 C-37



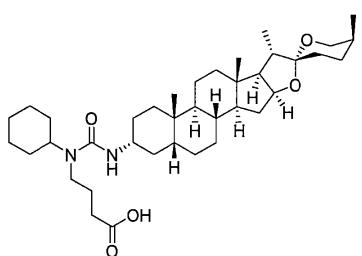
化合物 C-38



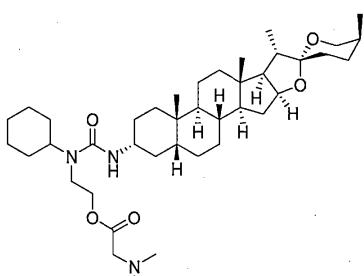
化合物 C-39



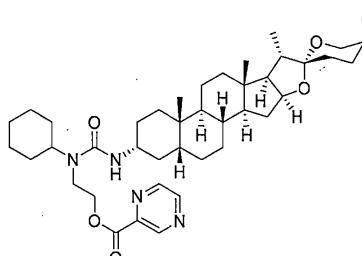
化合物 C-40



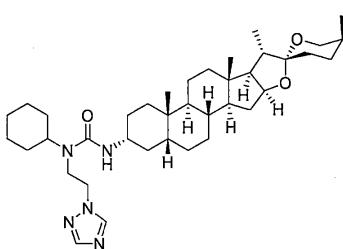
化合物 C-41



化合物 C-42



化合物 C-43



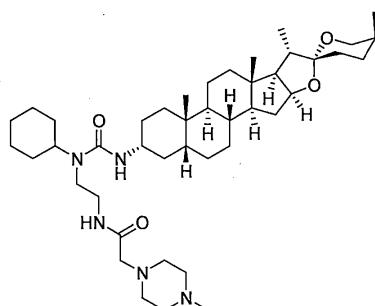
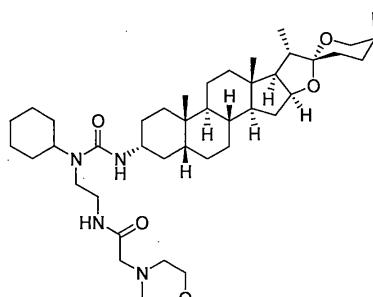
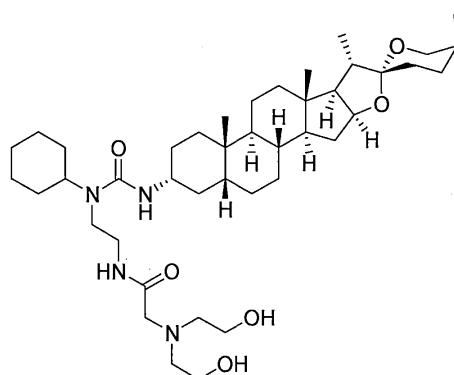
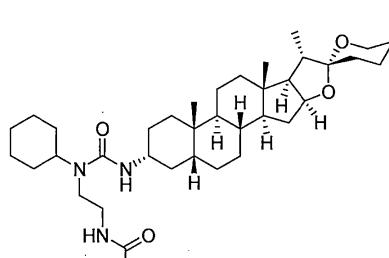
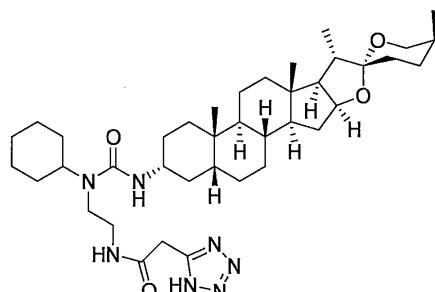
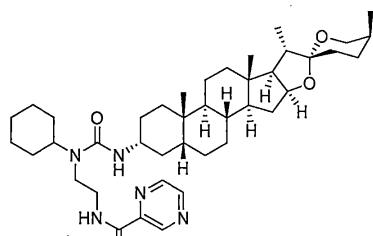
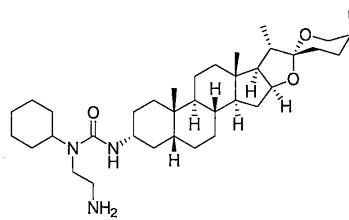
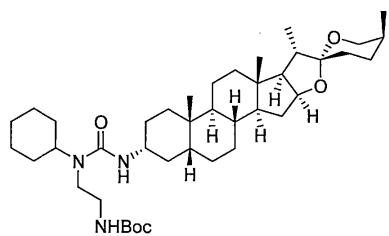
化合物 C-44

10

20

30

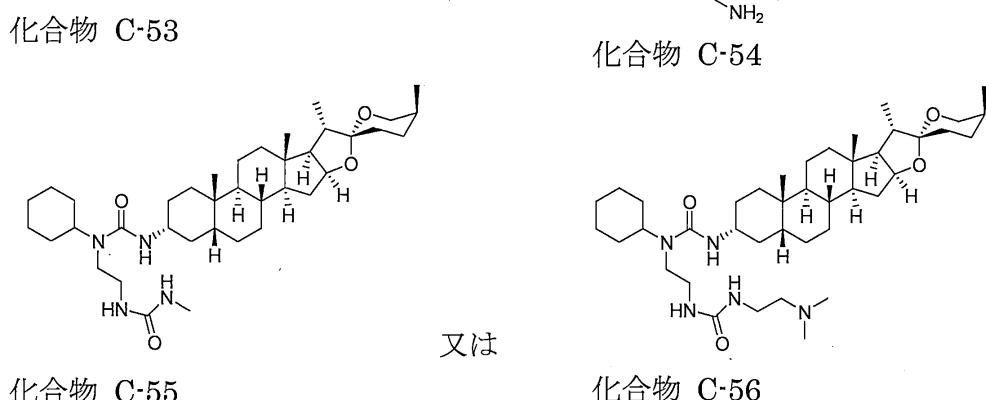
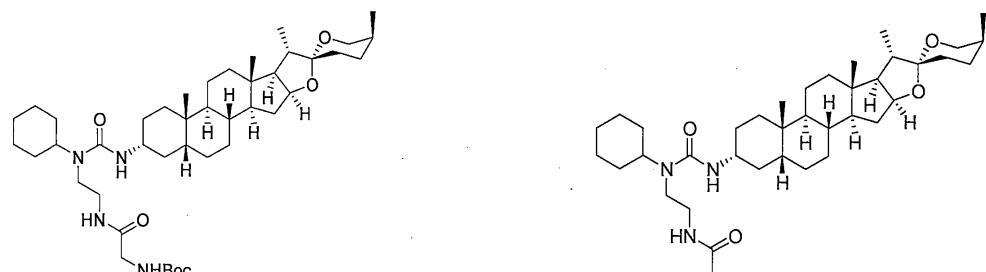
40



10

20

30



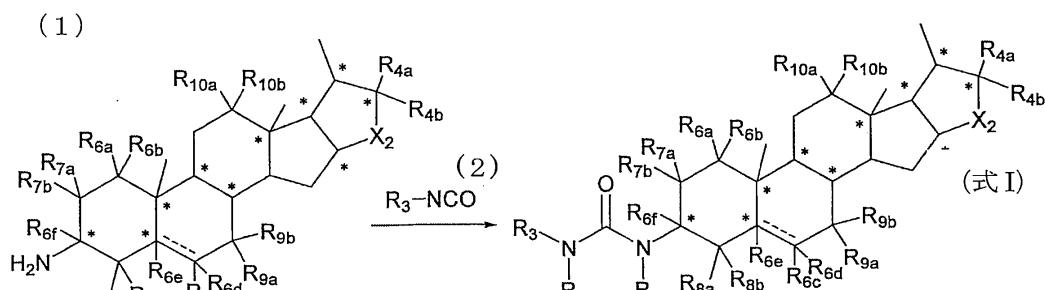
10

## 【請求項 8】

20

請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、光学的に単一の異性体または立体異性体を製造する方法であって、

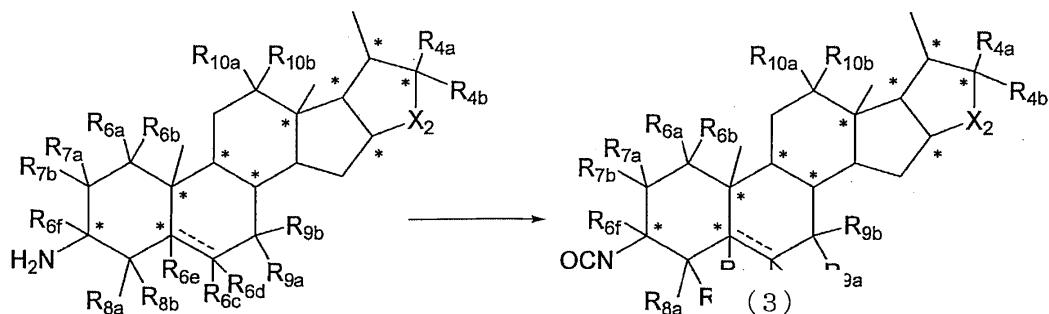
## 【化 8】



30

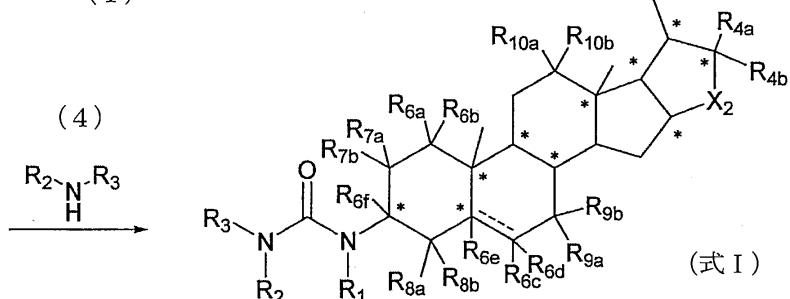
(a) 「化 8」において、式 1 で表される3-アミノステロイド配位子と式 2 で表されるイソシアネートが反応して請求項1に記載の式 I で表される化合物を得るが、ここで、 $R_1$  および  $R_2$  は水素で、ほかの置換基の定義は請求項1に記載の通りである工程を含むか、あるいは、

## 【化9】



3-アミノステロイド配位子

(1)



(式 I)

(i) 「化9」において、式1で表される3-アミノステロイド配位子から式3で表される3-イソシアネートステロイド化合物を生成する工程と、

(ii) 式3で表される3-イソシアネートステロイド化合物と式4で表されるNHR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>が反応して請求項1に記載の式Iで表される化合物を生成するが、ここで、R<sub>1</sub>は水素で、ほかの置換基の定義は請求項1に記載の通りである工程と、

を含むことを特徴とする方法。

## 【請求項9】

請求項1～6のいずれかに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、光学的に単一の異性体、立体異性体からなる群から選ばれる2種類または3種類以上の化合物を含むことを特徴とする薬物混合物。

## 【請求項10】

請求項1～6のいずれかに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、光学的に単一の異性体または立体異性体、及び請求項9に記載の薬物混合物と、薬学的に許容される担体とを含むことを特徴とする薬物組成物。

## 【請求項11】

患者の疾患、病症または病状を防止、処置、治療または軽減する薬物の製造のために使用され、前記の疾患、病症または病状は、うつ病、不安症、統合失調症、躁病、癌、腫瘍転移、高血糖、高脂血症、ウイルス性病症、細菌感染病症、血管新生性病症、自己免疫疾患、炎症性病症、臓器移植に関連する病状から選ばれることを特徴とする、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、光学的に単一の異性体または立体異性体。

## 【請求項12】

患者の疾患、病症または病状を防止、処置、治療または軽減する薬物の製造のために使用され、前記の疾患、病症または病状は、うつ病、不安症、統合失調症、躁病、癌、腫瘍転移、高血糖、高脂血症、ウイルス性病症、細菌感染病症、血管新生性病症、自己免疫疾患、炎症性病症、臓器移植に関連する病状から選ばれることを特徴とする、請求項9に記載の薬物混合物。

## 【請求項13】

患者の疾患、病症または病状を防止、処置、治療または軽減する薬物の製造のために使

30

40

50

用され、前記の疾患、病症または病状は、うつ病、不安症、統合失調症、躁病、癌、腫瘍転移、高血糖、高脂血症、ウイルス性病症、細菌感染病症、血管新生性病症、自己免疫疾患、炎症性病症、臓器移植に関連する病状から選ばれることを特徴とする、請求項10に記載の薬物組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬物の分野に関し、具体的に、抗うつ化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒化物、光学異性体および立体異性体、ならびにその製造方法と使用に関する。

【背景技術】

【0002】

うつ症は人類の健康を脅かす、よく見られる、多発する病気である。我が国では、感情精神病の発症率は0.76%である。うつ病は、発症率が高いが、未だにその発症の原因は十分に解明されていない。従来の観点では、うつ病の発症機序は脳内における、セロトニン、アセチルコリンおよびカテコールアミン類、ノルアドレナリンおよびアドレナリンを含むモノアミン系神経伝達物質の異常に関連するとされている。臨床でいまよく使用される抗うつ薬は、三環および四環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、非定型抗抑うつ薬やリチウム塩などがある。漢方では、うつ病は憂慮しそぎ、心脾が疲れて損傷することによるものが多く、治療は主に心境を安定させ、血を補って陰を潤す。そのため、うつ病の漢方治療に使用される処方の多くでは、チモもよく使用される生薬である。

【0003】

アルツハイマー病ADは認知症の主な種類である。ADの臨床所見は主に進行性の認知衰退および情緒障害の重症化などの一連の症状で、短期記憶、言語機能、生活習慣や集中力などが含まれる。現在、ADの発症機序は不明であるため、今まで、選択できるADの薬物治療手段が限られ、かつADを治療するための薬物は主に認識行為の症状の改善を目的とするもので、主に、(1) . コリン作動性神経伝達を改善する、主にアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、(2) . N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体拮抗剤、たとえばメマンチンが含まれる。臨床の現場では、ADを有効に治療する薬物が非常に欠けている。

【0004】

生薬のチモの主な化学成分は、ステロイドサポニン、ジベンゾピロン類、多糖類やリグニンなど、たとえば、チモサポニン (timosaponin) A-I、A-II、A-III、A-IV、B-I、B-IIおよびB-III（ここで、チモサポニンA-II、A-IVの構造はまだ不明である）、ならびにアメマーサポニン (amemarsaponin) A2、すなわち、マルコゲニン-3-O-<sub>-D</sub>-グルコピラノシル (1 2)-<sub>-D</sub>-ガラクトピラノシドB (marlogenin-3-O-<sub>-D</sub>-glucopyranosy (1 2)-<sub>-D</sub>-galactopyranoside B)、デスガラクトチゴニン (desgalactotigonin)、F-ジトニン (F-gitonin) やスマラゲニノシド (smilageninoside) などがある。また、アメマラン (anemaran) A/B/C/D、シス-ヒノキレシノール (cis-hinokiresinol)、モノメチル-シス-ヒノキレシノール (monomethyl-cis-hinokiresinol)、オキシ-シス-ヒノキレシノール (oxy- cis-hinokiresinol)、2,6,4'-トリヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン (2,6,4'-trihydroxy-4-methoxy benzophenone)、p-ヒドロキシフェニルクロトン酸 (p-hydroxyphenyl crotonic acid)、ペントカサン酸ビニル (pentacosyl vinyl ester)、<sub>-</sub>シットステロール (<sub>-</sub>sitosterol)、マンギフェリン (mangiferin)、ニコチン酸 (nicotinic acid)、ニコチンアミド (nicotinamide) やパントテン酸 (pantothenic acid) などを含む。

【0005】

近年、関連研究では、また、チモサポニンは抗認知症症状、抗老化、抗うつなどにおいて有用であることが示された。全チモサポニンは多くのうつモデルにおいて抗うつ作用を有し、そのノルアドレナリンおよびセロトニン作動性神経系の増強に関連する可能性があ

10

20

30

40

50

る（漢方新薬と臨床薬理、2007、18、29）。動物実験では、チモに含まれるスミラゲニンはマウスの実験性うつに一定の作用があり、マウスの脳内におけるドーパミンおよびモノアミン酸化酵素の活性に影響することで、このようなサポゲニンは抗うつ活性が有することが実証された（Biol. Pharm. Bull., 2006, 29, 2304-2306）。伊佳らの研究では、チモサポニンB-IIは抗うつ活性を有し、その作用機序は脳内におけるセロトニンおよびDA神経系を増強する作用に関連する可能性があることが見出された（CN101214253A、薬学実験雑誌、2010、28、283-287）。

## 【0006】

本分野では、抗うつ化合物および抗アルツハイマー病化合物にさらなる研究と開発が必要である。

10

## 【発明の概要】

## 【0007】

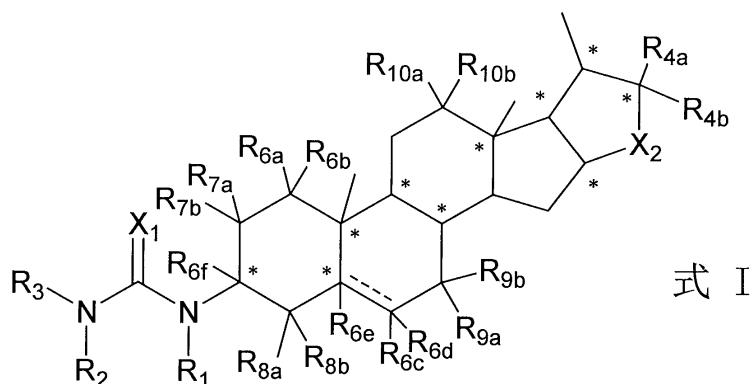
本発明の目的は、スミラゲニン系化合物およびその薬学的に許容される塩を提供することにある。

本発明の第一の側面では、式Iで表される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、光学的に単一の異性体、立体異性体あるいはこれらの混合物であって、

## 【0008】

## 【化1】

20



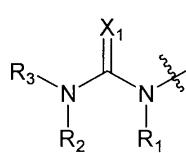
30

## 【0009】

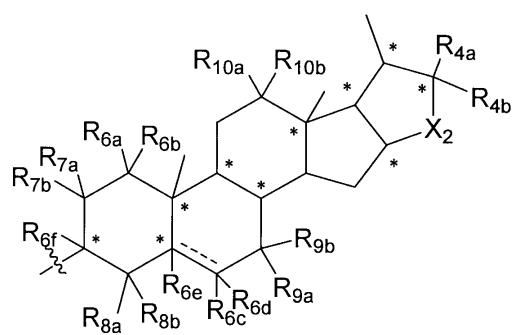
前記式Iで表される化合物は以下の断片Aと断片Bが連結してなるものを提供する。

## 【0010】

## 【化2】



断片 A



断片 B

40

## 【0011】

（ただし、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>はそれぞれ独立に水素、アルキル基、置換のアルキル基、アリールアルキル基、置換のアリールアルキル基、シクロアルキル基、置換のシクロアルキル基

50

、アルケニル基、置換のアルケニル基、アルキニル基、置換のアルキニル基、アリール基、置換のアリール基、ヘテロアリール基、置換のヘテロアリール基、ヘテロ環、置換のヘテロ環から選ばれるか、あるいはR<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は連結したNと1-3個のN、0-2個のOおよび/または0-2個のS原子を含有する3-7員飽和または不飽和ヘテロ環を形成する。前記「ヘテロ環」は、無置換のものあるいは水素、アルキル基、置換のアルキル基、シクロアルキル基、置換のシクロアルキル基、アルケニル基、置換のアルケニル基、アルキニル基、置換のアルキニル基、アリール基、置換のアリール基、ヘテロアリール基、置換のヘテロアリール基、ヘテロ環、置換のヘテロ環、アルカノイル基、置換のアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィル基、アリールスルホニル基、アリールアルキルスルホニル基、カルバモイル基、置換のカルバモイル基、カルボキシ基、アミド、置換のアミド、スルホニルアミド基、置換のスルホニルアミド基の1個または複数で置換されたものである。

## 【0012】

R<sub>4a</sub>、R<sub>4b</sub>はそれぞれ独立に水素、アルキル基、置換のアルキル基、アルケニル基、置換のアルケニル基、アルキニル基、置換のアルキニル基から選ばれるか、あるいはR<sub>4a</sub>、R<sub>4b</sub>は連結したCと0-3個のN、0-2個のOおよび/または0-2個のS原子を含有する3-7員飽和または不飽和ヘテロ環を形成する。前記「ヘテロ環」は、無置換のものあるいは水素、ヒドロキシ基、アルキル基、置換のアルキル基、アルケニル基、置換のアルケニル基、アルキニル基、置換のアルキニル基の1個または複数で置換されたものである。

## 【0013】

X<sub>1</sub>はO、S、NR<sub>5</sub>で、R<sub>5</sub>は水素、アルキル基、シアノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基から選ばれる。

X<sub>2</sub>はO、NHである。

## 【0014】

R<sub>6a</sub>、R<sub>6b</sub>、R<sub>6c</sub>、R<sub>6d</sub>、R<sub>6e</sub>、R<sub>6f</sub>、R<sub>7a</sub>、R<sub>7b</sub>、R<sub>8a</sub>、R<sub>8b</sub>、R<sub>9a</sub>、R<sub>9b</sub>、R<sub>10a</sub>、R<sub>10b</sub>はそれぞれ独立に無し、水素、ハロゲン、アルキル基、置換のアルキル基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アルコキシ基、置換のアルコキシ基、アミノ基、置換のアミノ基、アルキルアミノ基、置換のアルキルアミノ基、二置換のアミノ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、ヘテロアリールカルボニルオキシ基、グリコシル基から選ばれるか、あるいはR<sub>6a</sub>、R<sub>6b</sub>の間および/またはR<sub>7a</sub>、R<sub>7b</sub>の間および/またはR<sub>8a</sub>、R<sub>8b</sub>の間および/またはR<sub>9a</sub>、R<sub>9b</sub>の間および/またはR<sub>10a</sub>、R<sub>10b</sub>の間で合併してカルボニル基になる。

## 【0015】

「

## 【0016】

## 【化3】

---

## 【0017】

」は単結合または二重結合を表す。

各\*は独立にラセミ体、SまたはR配置を表す。)

もう一つの好適な例において、R<sub>2</sub>が水素の場合、R<sub>3</sub>はアルキル基、置換のアルキル基、シクロアルキル基、置換のシクロアルキル基、アリール基、置換のアリール基、ヘテロアリール基、置換のヘテロアリール基、ヘテロ環、置換のヘテロ環であるか、あるいはR<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は連結したNと以下の構造を形成する：

## 【0018】

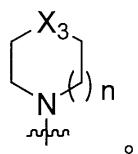
10

20

30

40

## 【化4】



## 【0019】

(ただし、 $X_3$ はC=O、 $\text{CH}_2$ 、Oまたは $\text{NR}_{11}$ で、 $R_{11}$ はアルキル基、置換のアルキル基、アリールアルキル基、置換のアリールアルキル基、シクロアルキル基、置換のシクロアルキル基、アルケニル基、置換のアルケニル基、アルキニル基、置換のアルキニル基、アリール基、置換のアリール基、ヘテロアリール基、置換のヘテロアリール基、ヘテロ環、置換のヘテロ環、アルカノイル基、置換のアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、置換のカルバモイル基、カルボキシ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アリールスルホニル基、アリールアルキルスルホニル基、アミド、置換のアミド、スルホニルアミド基、置換のスルホニルアミド基から選ばれる。) 10

## 【0020】

$n=0$ 、1または2である。)

もう一つの好適な例において、 $R_2$ 、 $R_3$ はそれぞれ独立に水素、シクロアルキル基、置換のシクロアルキル基、ヘテロ環、置換のヘテロ環、 $-\text{MX}_3\text{PX}_5\text{Q}$ から選ばれ、ここで、 20

Mはアルキレン基、置換のアルキレン基、シクロアルキレン基、置換のシクロアルキレン基で、

$X_3$ はO、S、 $(\text{CH}_2)_r$ 、 $\text{NRa}$ または無しから選ばれ、Raは水素、アルキル基、置換のアルキル基、アルケニル基、置換のアルケニル基、アルキニル基、置換のアルキニル基、アリール基、置換のアリール基、ヘテロアリール基、置換のヘテロアリール基、ヘテロ環、置換のヘテロ環から選ばれ、 $r=1$ 、2、3、4または5で、

PはC=O、C=S、C=NR<sub>b</sub>、C=C(R<sub>c</sub>)(R<sub>d</sub>)または無しで、R<sub>b</sub>は水素、ヒドロキシ基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基から選ばれ、R<sub>c</sub>、R<sub>d</sub>は独立に水素、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基から選ばれ、 30

$X_5$ はO、S、 $(\text{CH}_2)_m$ 、NReまたは無しから選ばれ、Reは水素、アルキル基、置換のアルキル基から選ばれ、 $m=1$ 、2、3、4または5で、

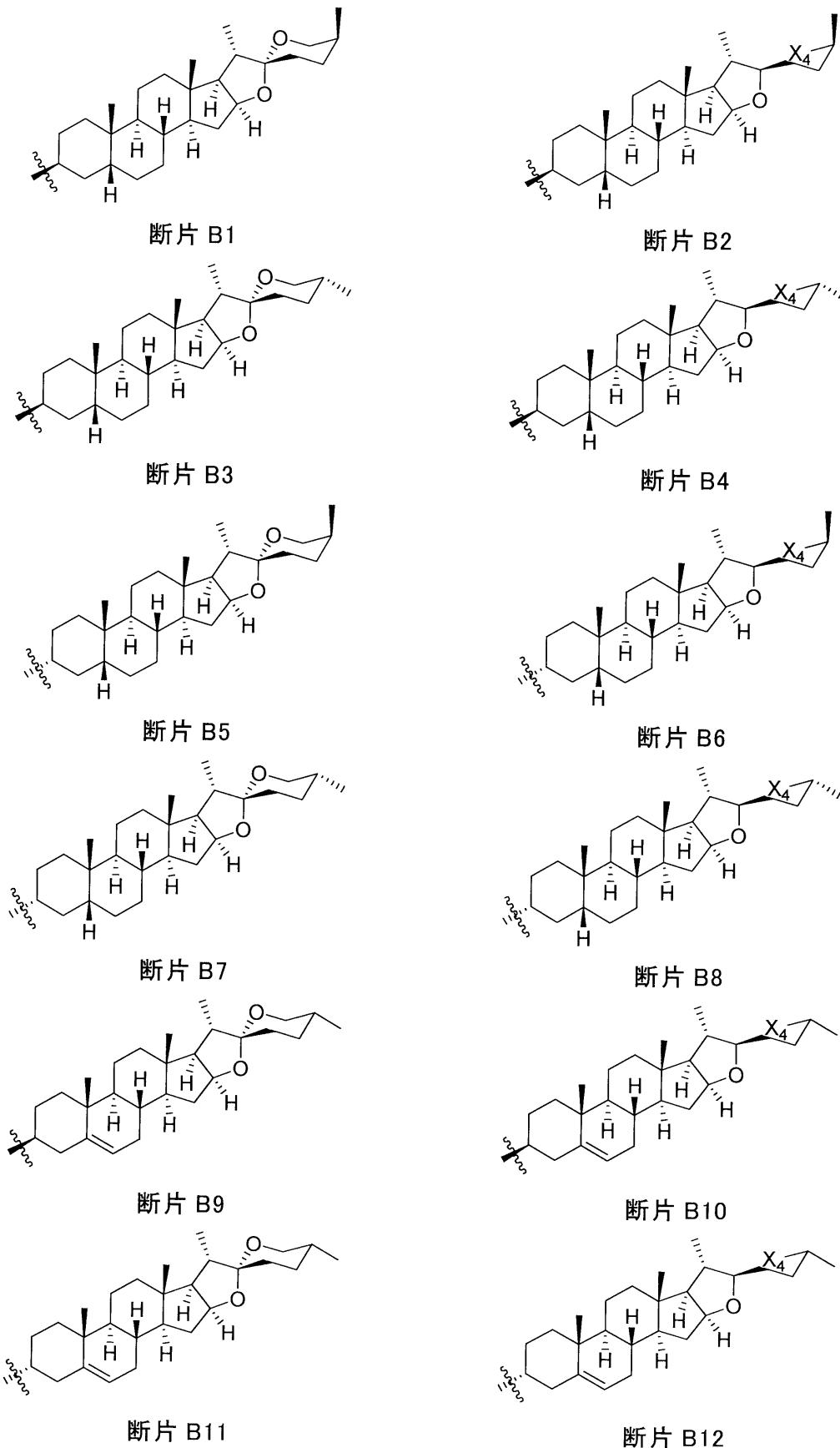
Qは水素、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリーロキシ基、 $\text{NR}_f\text{R}_g$ 、アルキル基、置換のアルキル基、アリール基、置換のアリール基、ヘテロアリール基、置換のヘテロアリール基、ヘテロ環基、置換のヘテロ環基で、R<sub>f</sub>、R<sub>g</sub>は互いに独立で、水素、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基、置換のアルキル基、アルケニル基、置換のアルケニル基、アルキニル基、置換のアルキニル基、アルコキシカルボニル基から選ばれるか、あるいはR<sub>f</sub>、R<sub>g</sub>の間で0-3個のN、0-2個のOおよび/または0-2個のS原子を含有する3-7員飽和または不飽和ヘテロ環を形成する。前記「ヘテロ環」は、無置換のものあるいは水素、ヒドロキシ基、アミノ基、アルキル基、置換のアルキル基、アルケニル基、置換のアルケニル基、アルキニル基、置換のアルキニル基の1個または複数で置換されたものである。 40

## 【0021】

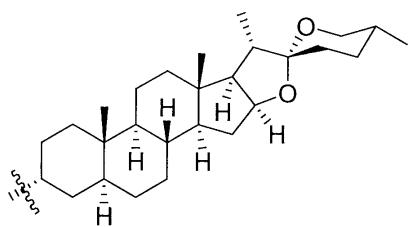
もう一つの好適な例において、前記断片Bは、以下の群から選ばれる：

## 【0022】

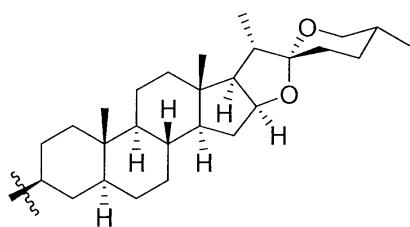
【化 5】



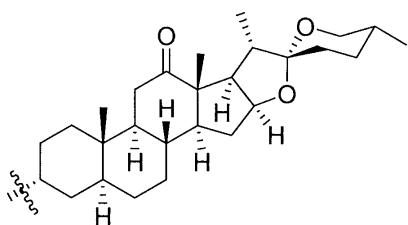
【0023】



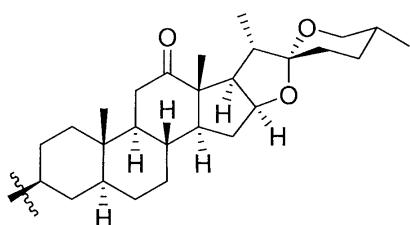
断片 B13



断片 B14



断片 B15



断片 B16

10

## 【0024】

式中において、 $X_4$ は $\text{CH}_2\text{OR}_{12}$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})$ 、アルデヒド基、 $\text{COOR}_{12}$ 、 $\text{CON}(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})$ で、 $\text{R}_{12}$ 、 $\text{R}_{13}$ 、 $\text{R}_{14}$ は互いに独立で、水素、アルキル基、置換のアルキル基、シクロアルキル基、置換のシクロアルキル基、アルケニル基、置換のアルケニル基、アルキニル基、置換のアルキニル基、アリール基、置換のアリール基、ヘテロアリール基、置換のヘテロアリール基、ヘテロ環、置換のヘテロ環、アルカノイル基、置換のアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アリールスルホニル基、アリールアルキルスルホニル基、カルバモイル基、置換のカルバモイル基から選ばれる。

20

## 【0025】

もう一つの好適な例において、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ はそれぞれ独立に水素、C3-C8シクロアルキル基、C6-C10アリール基、C3-C8の飽和ヘテロ環基、C1-C4アルキル基から選ばれ、ここで、シクロアルキル基、アリール基、飽和ヘテロ環基、アルキル基は任意にハロゲン、ヒドロキシ基、C1-C4アルキル基、C6-C10アリール基、-C(=O)-O-C1-C4アルキル基からなる群から選ばれる1個、2個または3個で置換されるか、あるいは $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ は連結したNと1-3個のN、0-2個のOおよび/または0-2個のS原子を含有する3-7員飽和または不飽和ヘテロ環を形成し、前記「ヘテロ環」は、無置換のものあるいは水素、C1-C4アルキル基、C1-C4アルコキシ基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、ヒドロキシ基の1個または複数で置換されたもので、

30

$\text{R}_{4a}$ 、 $\text{R}_{4b}$ はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ基、置換または無置換のC1-C6アルキル基から選ばれ、前記置換とはハロゲン、ヒドロキシ基、C1-C4アルキル基、C1-C4アルコキシ基からなる群から選ばれる1個、2個または3個の置換基を有するか、あるいは $\text{R}_{4a}$ 、 $\text{R}_{4b}$ は連結したCと1-2個のOおよび/または1-2個のS原子を含有する3-7員飽和または不飽和ヘテロ環を形成し、前記「ヘテロ環」は、無置換のものあるいは水素、C1-C4アルキル基、C1-C4アルコキシ基、C2-C4アルケニル基、C2-C4アルキニル基、ヒドロキシ基の1個または複数で置換されたもので、

40

$\text{X}_1$ はO、S、 $\text{NR}_5$ で、 $\text{R}_5$ は水素、アルキル基、ヒドロキシ基から選ばれ、

$\text{R}_{6a}$ 、 $\text{R}_{6b}$ 、 $\text{R}_{6c}$ 、 $\text{R}_{6d}$ 、 $\text{R}_{6e}$ 、 $\text{R}_{6f}$ 、 $\text{R}_{7a}$ 、 $\text{R}_{7b}$ 、 $\text{R}_{8a}$ 、 $\text{R}_{8b}$ 、 $\text{R}_{9a}$ 、 $\text{R}_{9b}$ 、 $\text{R}_{10a}$ 、 $\text{R}_{10b}$ は無し、水素、アルキル基、置換のアルキル基、ヒドロキシ基またはメルカプト基から選ばれるか、あるいは $\text{R}_{6a}$ 、 $\text{R}_{6b}$ の間および/または $\text{R}_{7a}$ 、 $\text{R}_{7b}$ の間および/または $\text{R}_{8a}$ 、 $\text{R}_{8b}$ の間および/または $\text{R}_{9a}$ 、 $\text{R}_{9b}$ の間および/または $\text{R}_{10a}$ 、 $\text{R}_{10b}$ の間で合併してカルボニル基になり、

r

## 【0026】

## 【化6】

---

## 【0027】

」は単結合または二重結合を表す。

もう一つの好適な例において、 $X_1$ は0である。

もう一つの好適な例において、 $R^1$ は水素である。

## 【0028】

もう一つの好適な例において、 $R_2$ 、 $R_3$ はそれぞれ独立に水素、C3-C12シクロアルキル基、C6-C10アリール基、C3-C8の飽和ヘテロ環基、C1-C4アルキル基から選ばれ、ここで、シクロアルキル基、アリール基、飽和ヘテロ環基、アルキル基は任意にハロゲン、ヒドロキシ基、カルボキシ基、C1-C4アルキル基、C6-C10アリール基、3-8員ヘテロアリール基、-C(=O)-OC1-C4アルキル基、3-7員飽和または不飽和ヘテロ環、-NR<sub>f1</sub>R<sub>g1</sub>、-C(=O)NR<sub>f1</sub>R<sub>g1</sub>、-O-C(=O)(C1-C4アルキレン基)NR<sub>f1</sub>R<sub>g1</sub>、-O-C(=O)(3-8員ヘテロアリール基)、-NHCO(C1-C4アルキレン基)N R<sub>f1</sub>R<sub>g1</sub>、-NHCON R<sub>f1</sub>R<sub>g1</sub>からなる群から選ばれる1個、2個または3個で置換され、

各R<sub>f1</sub>、各R<sub>g1</sub>は互いに独立に水素、C1-C4アルキル基、-C(=O)C1-C6アルキル基、-C(=O)(3-8員ヘテロアリール基)、-C(=O)(C1-C4アルキレン基) (3-8員ヘテロアリール基)から選ばれ、ここで、アルキル基は無置換のものあるいはヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、N(C1-C4アルキル基)(C1-C4アルキル基)からなる群から選ばれる基で置換されたものであるか、あるいはR<sub>f1</sub>とR<sub>g1</sub>と連結したNが3-8員の飽和ヘテロ環を形成し、任意にC1-C4アルキル基、C1-C4アルコキシ基、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基のうちの基で置換されるか、

あるいはR<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は連結したNと1-3個のN、0-2個のOおよび/または0-2個のS原子を含有する3-7員飽和または不飽和ヘテロ環を形成し、

前記「ヘテロ環」は、無置換のものあるいは水素、C1-C4アルキル基、C1-C4アルコキシ基、ヒドロキシ基、3-8員ヘテロアリール基の1個または複数で置換されたものである。

## 【0029】

もう一つの好適な例において、 $R_3$ はフェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、アダマンチル基、C1-C4アルキル基、C3-C8の飽和ヘテロ環で、上記基は任意にヒドロキシ基、C1-C4アルキル基、ハロゲン、フェニル基、-C(=O)-OC1-C4アルキル基からなる群から選ばれる基で置換された。

## 【0030】

もう一つの好適な例において、

$X_1$ は0で、

$R_1$ は水素で、

$R_{6a}$ 、 $R_{6b}$ 、 $R_{6c}$ 、 $R_{6d}$ 、 $R_{6e}$ 、 $R_{6f}$ 、 $R_{7a}$ 、 $R_{7b}$ 、 $R_{8a}$ 、 $R_{8b}$ 、 $R_{9a}$ 、 $R_{9b}$ 、 $R_{10a}$ 、 $R_{10b}$ はいずれも水素で、

$R_2$ 、 $R_3$ はそれぞれ独立に水素、C3-C8シクロアルキル基、C6-C10アリール基、C3-C8の飽和ヘテロ環基、C1-C4アルキル基から選ばれ、ここで、シクロアルキル基、アリール基、飽和ヘテロ環基、アルキル基は任意にハロゲン、ヒドロキシ基、C1-C4アルキル基、C6-C10アリール基、-C(=O)-OC1-C4アルキル基からなる群から選ばれる1個、2個または3個で置換されるか、あるいはR<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は連結したNと1-3個のN、0-2個のOおよび/または0-2個のS原子を含有する3-7員飽和または不飽和ヘテロ環を形成し、前記「ヘテロ環」は、無置換のものあるいは水素、C1-C4アルキル基、C1-C4アルコキシ基、ヒドロキシ基の1個または複数で置換されたものである。

## 【0031】

もう一つの好適な例において、断片Bは断片B1-断片B8のうちの任意の一つの断片である。

もう一つの好適な例において、 $R_1$ はHで、 $R_2$ はHで、 $R_3$ はシクロヘキシル基である。もう

一つの好適な例において、断片Bは断片B1、断片B3、断片B5または断片B7である。

**【0032】**

もう一つの好適な例において、 $X_1$ は0で、

$R_1$ は水素で、

$R_{6a}$ 、 $R_{6b}$ 、 $R_{6c}$ 、 $R_{6d}$ 、 $R_{6e}$ 、 $R_{6f}$ 、 $R_{7a}$ 、 $R_{7b}$ 、 $R_{8a}$ 、 $R_{8b}$ 、 $R_{9a}$ 、 $R_{9b}$ 、 $R_{10a}$ 、 $R_{10b}$ はいずれも水素で、

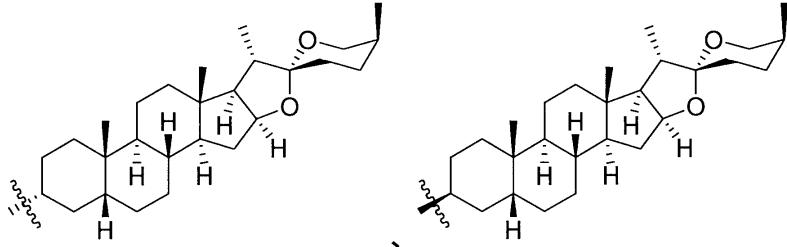
$R_2$ はシクロヘキシル基、シクロペンチル基、アダマンチル基で、

断片Bは、

**【0033】**

**【化7】**

10



**【0034】**

で、

20

$R_3$ は $-MX_3PX_5Q$ で、ここで、

MはC1-C4アルキレン基から選ばれ、

$X_3$ は0、 $NR_a$ または無しから選ばれ、 $R_a$ は水素、アルキル基から選ばれ、

PはC=Oまたは無しで、

$X_5$ は0、S、 $(CH_2)_m$ 、 $NRe$ または無しから選ばれ、 $Re$ は水素、アルキル基、置換のアルキル基から選ばれ、 $m=0$ 、1、2、3で、

Qは水素、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アミノ機、アルキル基、 $NR_fR_g$ で、 $R_f$ 、 $R_g$ は互いに独立で、水素、アルキル基、置換のアルキル基であるか、あるいは $R_f$ 、 $R_g$ の間で0-3個のN、0-2個のOおよび/または0-2個のS原子を含有する3-7員飽和または不飽和ヘテロ環を形成し、前記「ヘテロ環」は、無置換のものあるいは水素、ヒドロキシ基、アミノ基、アルキル基、置換のアルキル基、アルケニル基、置換のアルケニル基、アルキニル基、置換のアルキニル基の1個または複数で置換されたものである。

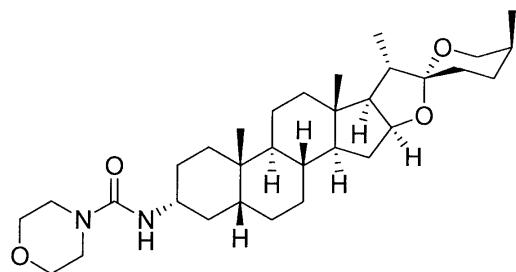
30

**【0035】**

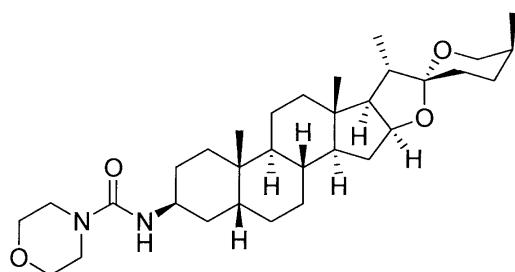
前記化合物は、以下のものである：

**【0036】**

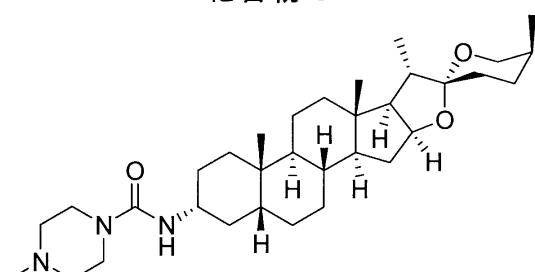
【化 8】



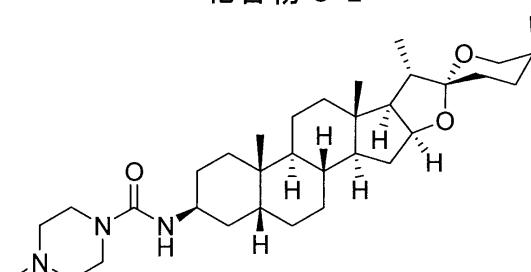
化合物 C-1



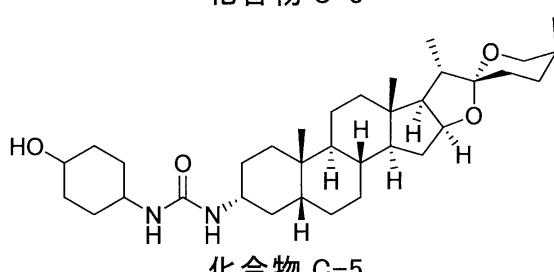
化合物 C-2



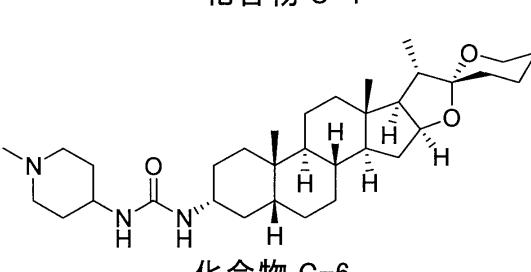
化合物 C-3



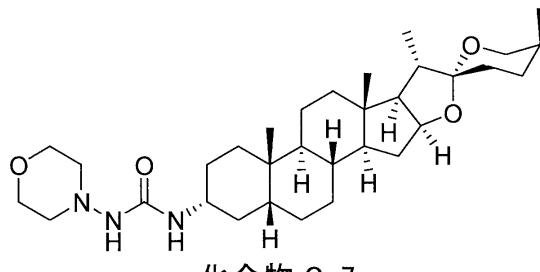
化合物 C-4



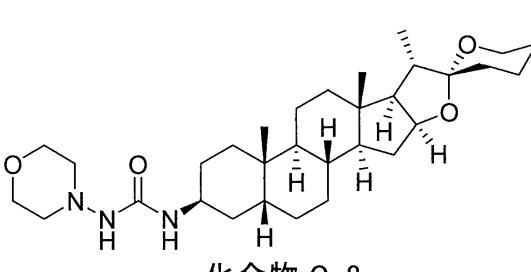
化合物 C-5



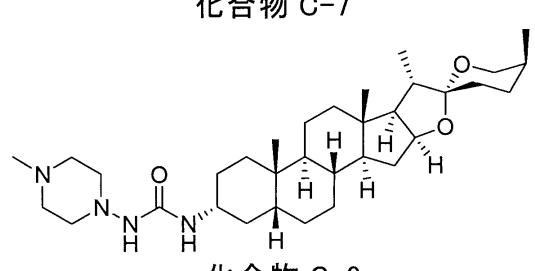
化合物 C-6



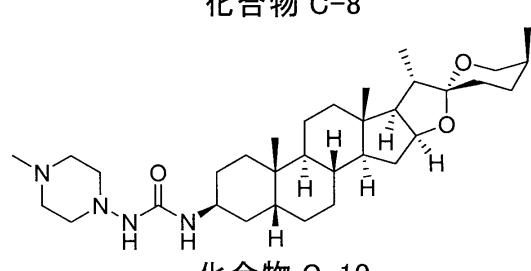
化合物 C-7



化合物 C-8



化合物 C-9



化合物 C-10

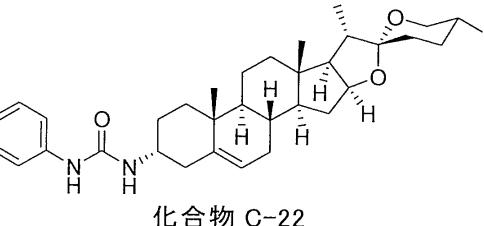
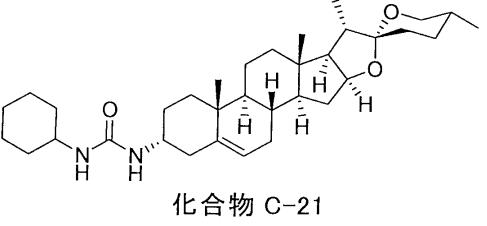
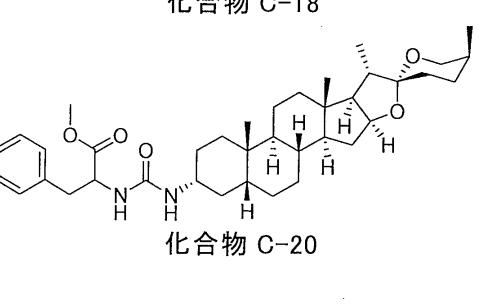
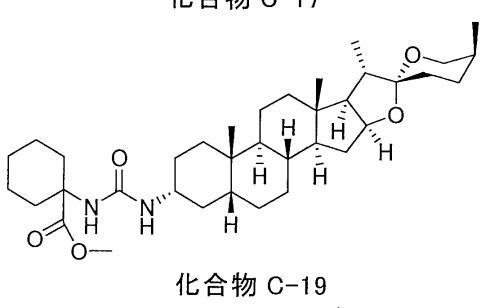
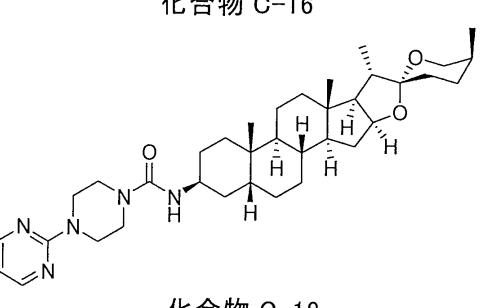
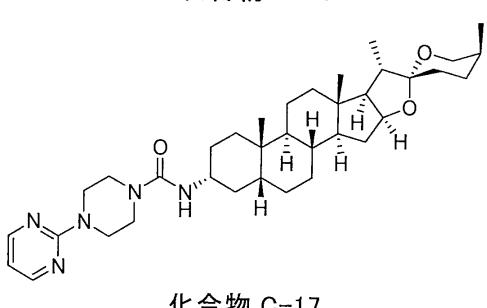
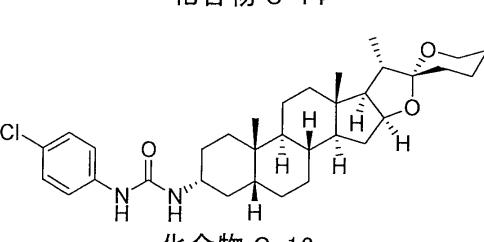
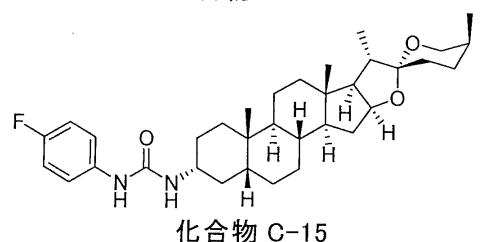
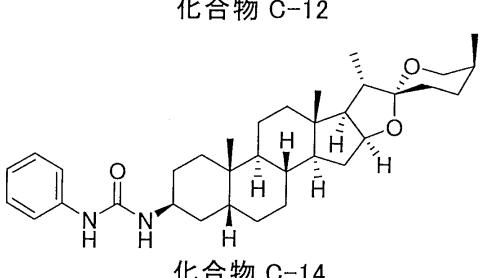
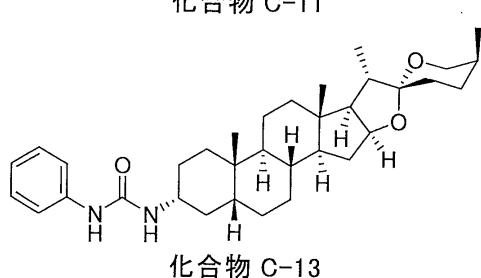
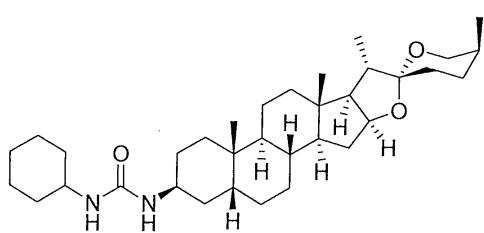
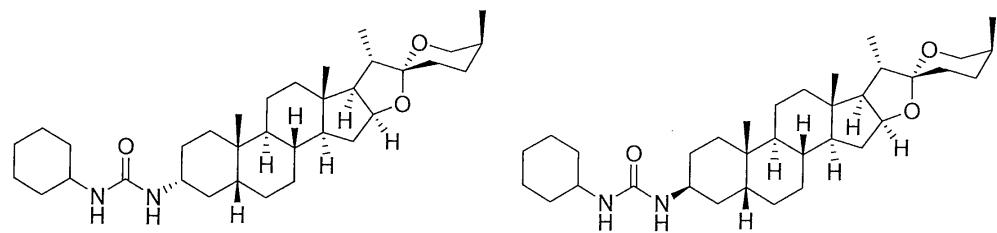
【0037】

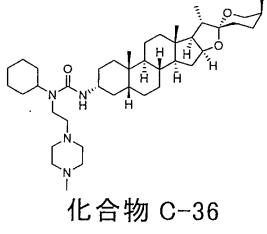
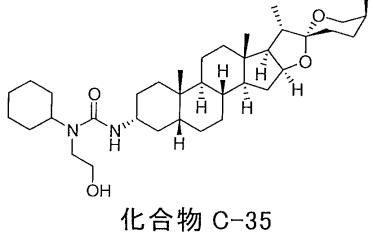
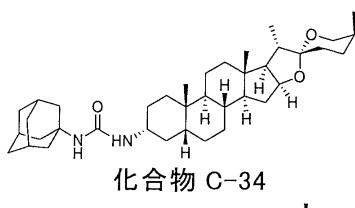
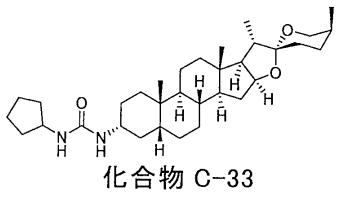
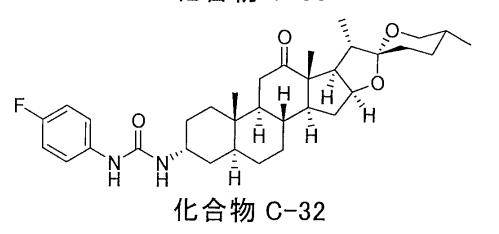
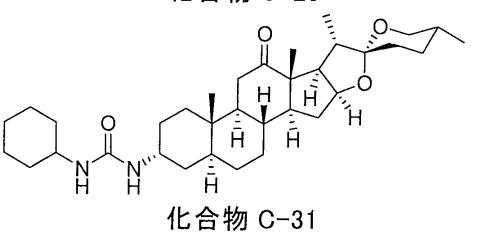
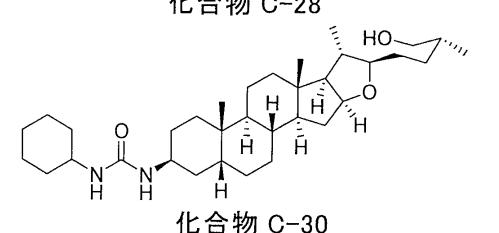
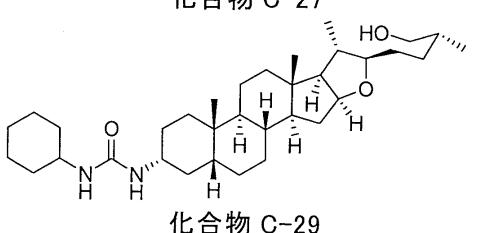
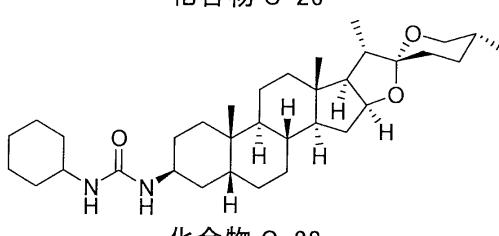
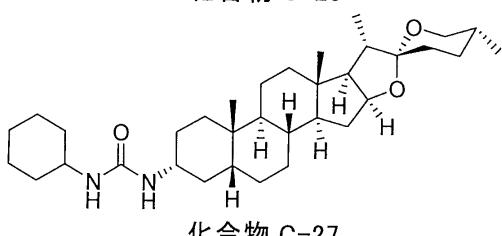
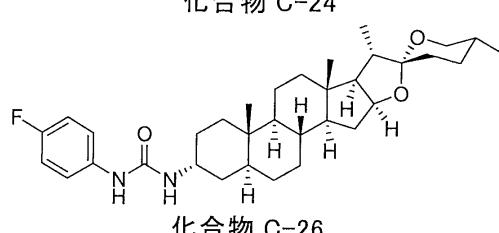
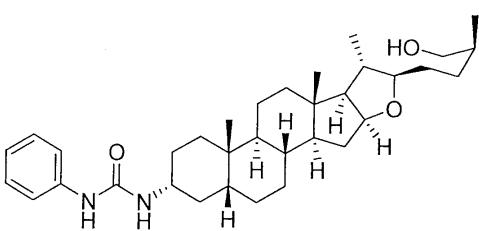
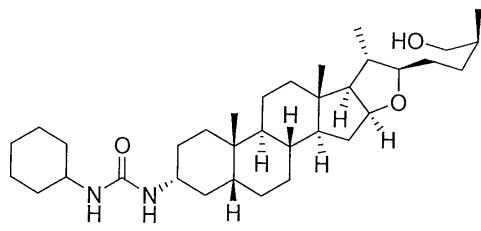
10

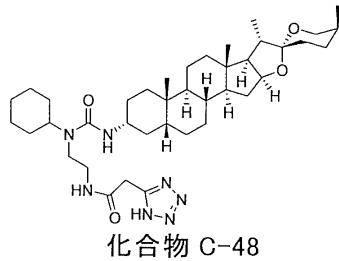
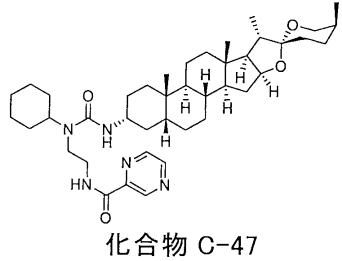
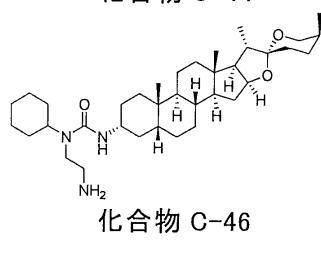
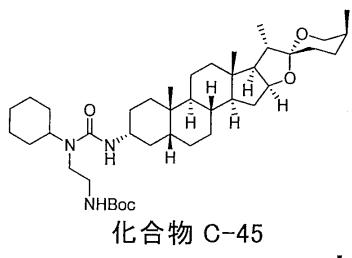
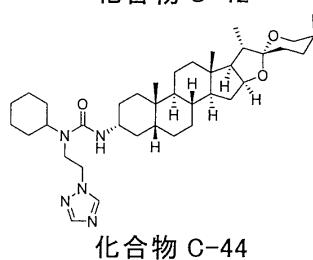
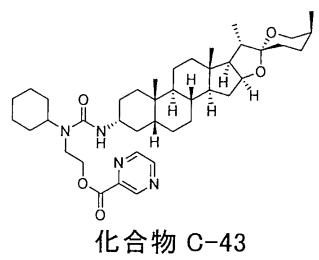
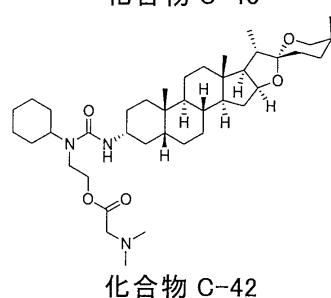
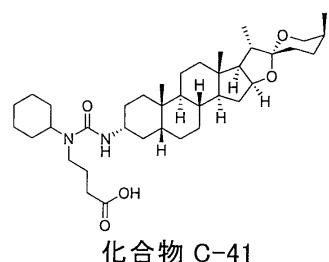
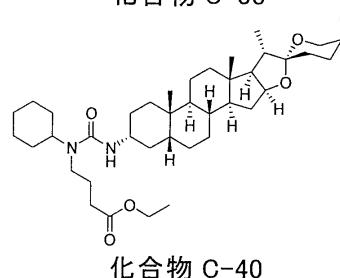
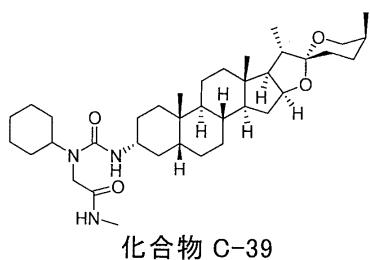
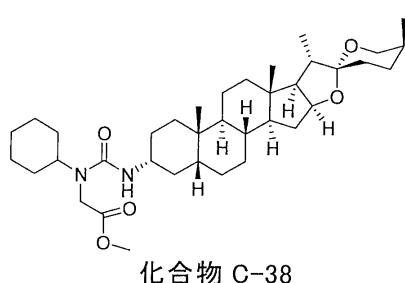
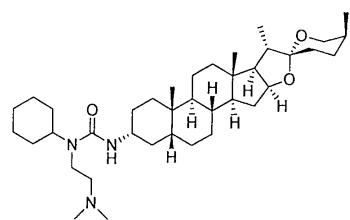
20

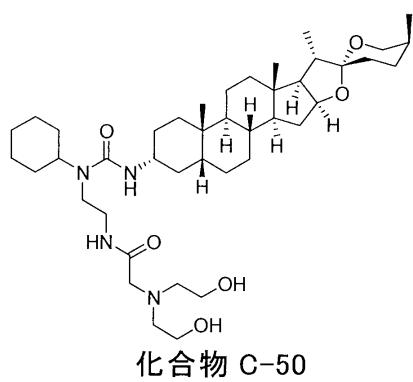
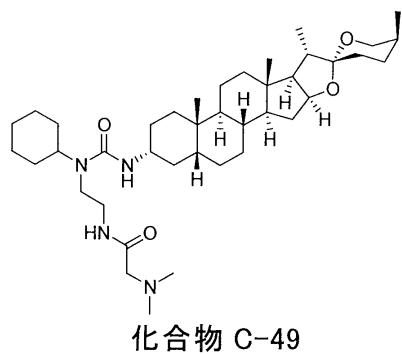
30

40

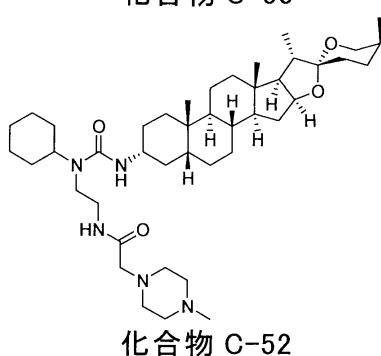
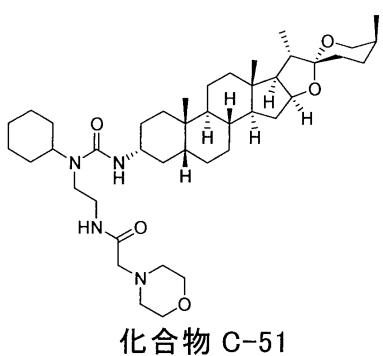




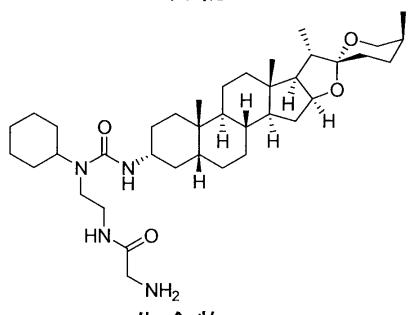
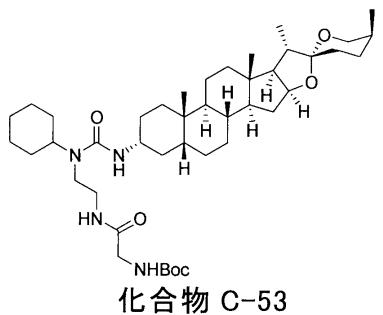




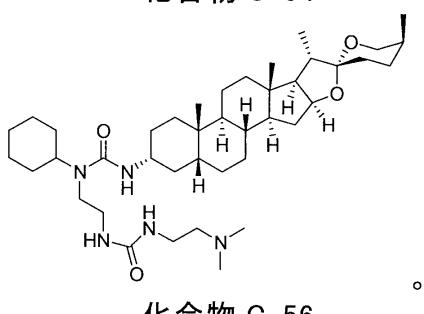
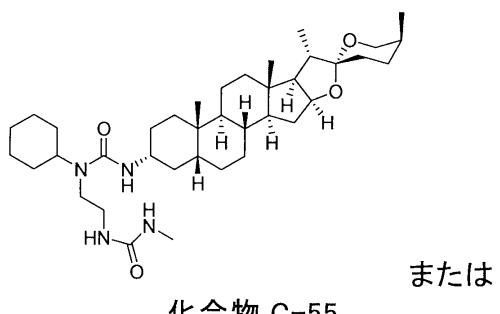
10



20



30



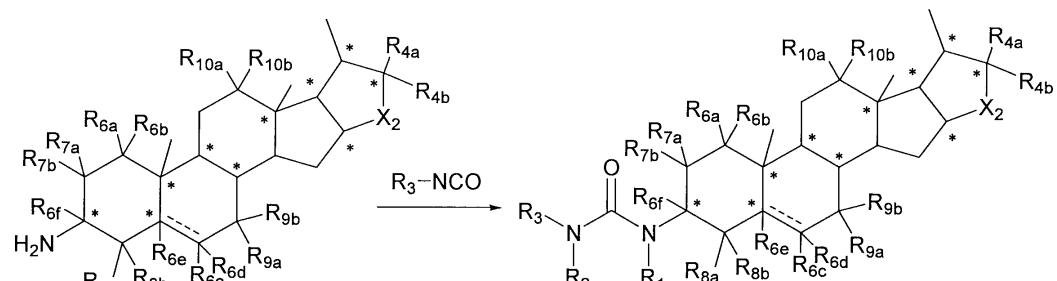
40

## 【0041】

本発明の第二の側面では、第一の側面に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、光学的に単一の異性体または立体異性体の製造方法であって、を含む方法を提供する。

## 【0042】

## 【化9】



3-アミノステロイド配位子

10

## 【0043】

(a) 3-アミノステロイド配位子とイソシアネートが反応して第一の側面に記載の化合物を得るが、ここで、 $R_1$ および $R_2$ は水素で、ほかの置換基の定義は第一の側面に記載の通りである工程、

上記3-アミノステロイド配位子は、光学的に単一のキラル化合物または様々な比率で混合した光学的に単一のキラル化合物でもよい。様々な比率で混合した光学的に単一のキラル化合物の場合、前記製造方法は、さらに、工程a)で得られた第一の側面に記載の化合物を分割して光学的に単一のキラル化合物を得る工程を含む。

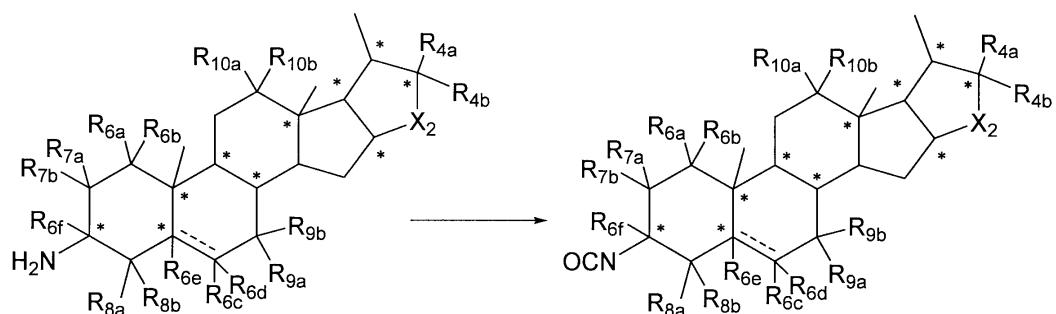
## 【0044】

20

本発明の第三の側面では、第一の側面に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、光学的に単一の異性体または立体異性体の製造方法であって、

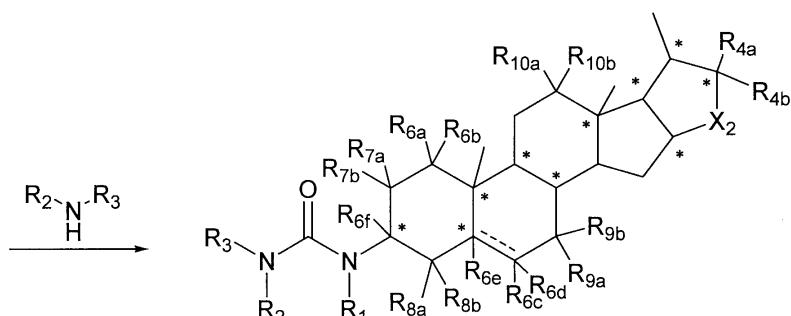
## 【0045】

## 【化10】



3-アミノステロイド配位子

30



40

## 【0046】

- (i) 3-アミノステロイド配位子から3-イソシアネートステロイド化合物を工程と、
- (ii) 3-イソシアネートステロイド化合物と $\text{NHR}_2\text{R}_3$ が反応して請求項1に記載の化合物を生成するが、ここで、 $R_1$ は水素で、ほかの置換基の定義は第一の側面に記載の通りである

50

工程と、

を含む方法を提供する。

**【0047】**

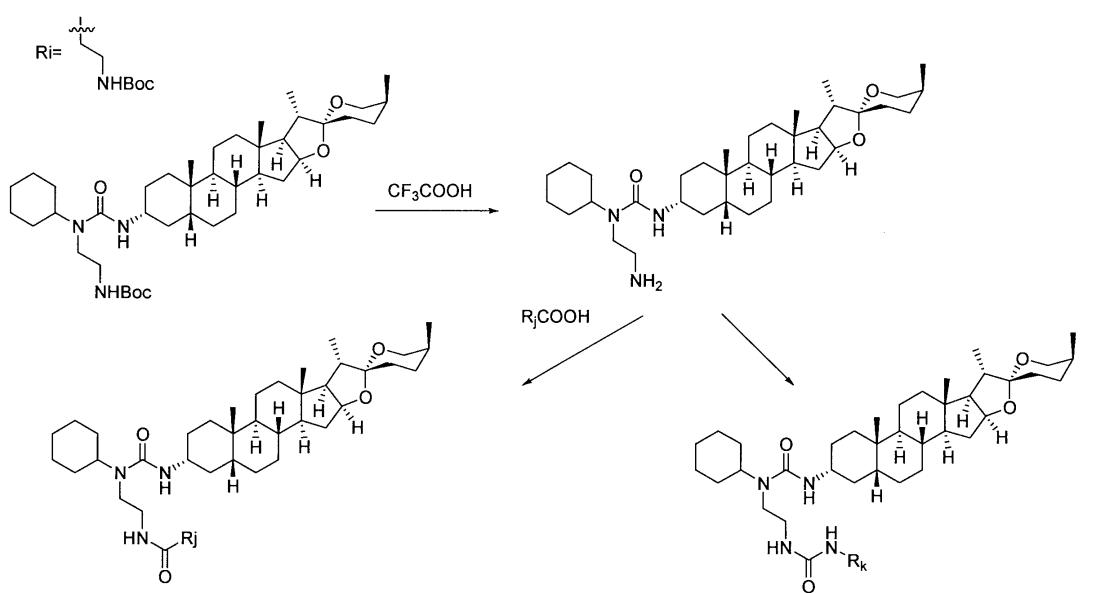
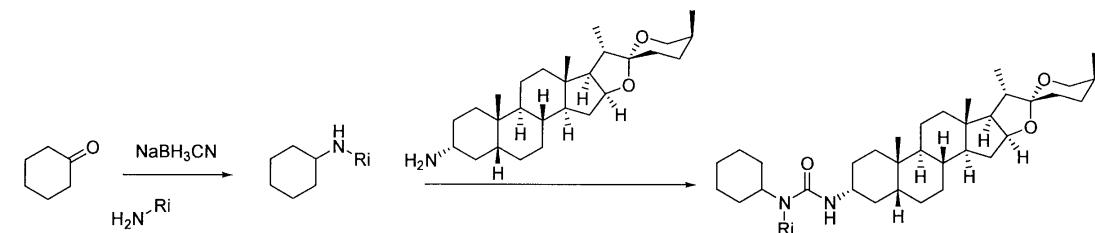
上記3-アミノステロイド配位子は、光学的に单一のキラル化合物または様々な比率で混合した光学的に单一のキラル化合物でもよい。様々な比率で混合した光学的に单一のキラル化合物の場合、前記製造方法は、さらに、工程ii)で得られた第一の側面に記載の化合物を分割して光学的に单一のキラル化合物を得る工程を含む。

**【0048】**

もう一つの好適な例において、本発明の化合物は、以下の経路によって合成された：

**【0049】**

**【化11】**



**【0050】**

本発明の第四の側面では、第一の側面に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、光学的に单一の異性体、立体異性体からなる群から選ばれる2種類または3種類以上の化合物を含む薬物混合物を提供する。

**【0051】**

もう一つの好適な例において、前記薬物混合物は化合物C-1～化合物C-32のうちの任意の2種類または3種類以上の化合物の混合物である。

本発明において、薬物混合物における成分は任意の質量比率で混合してもよい。たとえば、薬物混合物が化合物C-1～化合物C-32のうちの任意の2種類または3種類以上の化合物の混合物である場合、質量比率は0.01:0.99 - 0.99:0.01、好ましくは1:9 - 9:1、2:8 - 8:2、3:7 - 7:3または4:6 - 6:4である。

**【0052】**

本発明の第五の側面では、第一の側面に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容され

10

20

30

40

50

る塩、溶媒和物、光学的に単一の異性体または立体異性体、あるいは第四の側面に記載の薬物混合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬物組成物を提供する。

【0053】

もう一つの好適な例において、薬物組成物は、さらに、抗うつ薬、抗躁薬、パーキンソン病治療薬、アルツハイマー病治療薬またはこれらの組み合わせから選ばれる付加治療剤を含んでもよい。

【0054】

もう一つの好適な例において、薬物組成物は、さらに、モクロベミド、トロキサトン、フロキセチン、パロキセチン、シタロプラム、セルトラリン、ベンラファキシン、トリミプラミン、トラゾドン、イミプラミン、デシプラミン、クロミプラミン、アミトリピチリン、ノルトリピチリン、ドキセピン、マプロチリン、ロクサピン、アモキサピン、ミルタザピン、ブスピロン、クロルメザノン、タンドスピロン、炭酸リチウム、タクリン、フェルジンA、ガランタミン、ドネペジル、リバスチグミン、メマンチン、プラミペキソール、タリペキソール、ロビニロール、またはこれらの組み合わせである、付加治療剤を含んでもよい。

10

【0055】

本発明の化合物は、単独で使用してもよいし、あるいはほかの治療剤と併用してもよい。併用治療は協同作用を提供し、すなわち、活性成分とともに使用する時達する効果は、前記化合物を単独で使用することによる効果の加算よりも大きい。前記併用治療は同時または連続のプランで施用してもよい。連続して施用する場合、前記組み合わせは2種または複数種の使用方法によって施用してもよい。化合物は単一の薬物の組み合わせで共に施用してもよく、別々で施用してもよく、かつ別々で施用する場合、同時にまたは任意の順番で前後して施用してもよい。

20

【0056】

本発明の化合物は治療する病状に適切な任意の経路によって施用してもよい。適切な経路は、口腔、胃腸外（皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、皮内を含む）、腔、腹膜内、肺内および鼻内を含むが、これらに限定されない。もちろん、好適な経路はたとえば患者の病状の変化によってもよい。前記化合物を経口投与で施用する場合、薬学的に許容される担体または賦形剤と丸剤、カプセル剤、錠剤などに調製してもよい。前記化合物を胃腸外用に調製する場合、薬学的に許容される胃腸外用担体と調製してもよい。

30

【0057】

本発明は、任意の便利な製剤の様態で化合物を施用してもよいが、本発明に記載の「製剤」とは本発明の一般式I化合物を含有する、薬物送達に有利な剤形で、たとえば水溶液注射剤、粉末注射剤、丸剤、散剤、錠剤、湿布剤、坐剤、乳剤、クリーム剤、ゲル剤、顆粒剤、カプセル剤、エアゾール剤、噴霧剤、粉末吸入剤、徐放剤や放出制御製剤などが挙げられるが、これらに限定されない。これらの薬用助剤は様々な製剤で通常使用されるものでもよく、たとえば等張化剤、緩衝液、矯味剤、賦形剤、充填剤、バインダー、崩壊剤や潤滑剤などが挙げられるが、これらに限定されない。前記物質に応じて選択して使用されるものでもよく、乳化剤、相溶剤、殺菌剤、鎮痛剤や抗酸素剤などが挙げられるが、このような助剤は有効に組成物に含まれる化合物の安定性および溶解性を向上させたり、化合物の放出速度や吸収速度などを変えたりすることで、本発明の化合物の生物体内における代謝を改善し、投与効果を増強することができる。また、特定の投与の目的または様態、たとえば徐放投与、放出制御投与やパルス投与などを実現するために、使用できる助剤は、たとえばゼラチン、アルブミン、キトサン、ポリエーテルやポリエステル系高分子材料（たとえばポリエチレングリコール、ポリウレタン、ポリカーボネートおよびその共重合体などが挙げられるが、これらに限定されない）が挙げられるが、これらに限定されない。前記の「薬物送達に有利な」所見は主に治療効果の向上、生物利用能の向上、毒性・副作用の低下や患者の適応性の向上などがあるが、これらに限定されない。

40

【0058】

50

本発明の第六の側面では、第一の側面に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、光学的に単一の異性体または立体異性体、第四の側面に記載の薬物混合物あるいは第五に記載の薬物組成物の使用であって、患者の疾患、病症または病状を防止、処置、治療または軽減する薬物の製造に使用され、前記の疾患、病症または病状は、うつ病、不安症、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、統合失調症、躁病、癌、腫瘍転移、高血糖、高脂血症、ウイルス性病症、細菌感染病症、血管新生性病症、自己免疫疾患、炎症性病症、臓器移植に関連する病状である使用を提供する。

#### 【0059】

もう一つの好適な例において、前記の疾患、病症または病状は、うつ病、不安症、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、統合失調症、躁病から選ばれる。 10

もう一つの好適な例において、前記の疾患、病症または病状は、うつ病、不安症、パーキンソン病、アルツハイマー病、躁病から選ばれる。

もう一つの好適な例において、前記の疾患、病症または病状は、うつ病から選ばれる。

#### 【0060】

本発明の第七の側面では、うつ病を予防および/または治療する方法であって、第一の側面に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、光学的に単一の異性体または立体異性体、第四の側面に記載の薬物混合物あるいは第五に記載の薬物組成物を必要な患者に投与する工程を含む方法を提供する。

#### 【0061】

20

もちろん、本発明の範囲内において、本発明の上記の各技術特徴および下記（たとえば実施例）の具体的に記述された各技術特徴は互いに組み合わせ、新しい、または好適な技術方案を構成できることが理解される。紙数に限りがあるため、ここで逐一説明しない。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0062】

【図1】図1は、実施例29における胃内投与のICRマウスの強制水泳の無動時間に対する影響の結果の図（「\*」はP<0.05を、「\*\*」はP<0.01を表す）。

【図2】図2は、実施例29における胃内投与のICRマウスの尾懸垂の無動時間に対する影響の結果の図（「\*」はP<0.05を、「\*\*」はP<0.01を表す）。 30

【図3】図3は、実施例30における胃内投与のラットの強制水泳の無動時間に対する影響の結果の図（「\*」はP<0.05を、「\*\*」はP<0.01を表す）。

【図4】図4は、実施例30における胃内投与のラットの尾懸垂の無動時間に対する影響の結果の図（「\*」はP<0.05を、「\*\*」はP<0.01を表す）。

【図5】図5は、実施例31における化合物C-11の胃内投与の社会的敗北のうつ動物モデルに対する影響の結果の図（「\*」はP<0.05を、「\*\*」はP<0.01を表す）。

【図6】図6は、ラットにC-49をそれぞれ経口投与および尾静脈注射した後の薬物-時間曲線のグラフである。

【図7】図7は、体重増加のグラフである。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0063】

40

本出願の発明者は幅広く深く研究したところ、初めて、新規な構造の化合物を研究・開発したが、ウレア基とステロイド配位子が連結してなり、構造は式1で表される。本発明の化合物は、うつ病などの多くの疾患、病症の防止、処置、治療または軽減に有用である。これに基づき、本発明を完成させた。

#### 【0064】

以下は本明細書で使用される用語の定義である。別途に説明しない限り、本明細書で提供される基または用語の基本定義は本明細書における単独でまたはほかの基の一部としての基または用語に適用する。

50

## 【0065】

用語「置換の」とは、本発明の明細書で記載される任意の置換基で、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、オキソ基、アルキル基、置換のアルキル基、シクロアルキル基、置換のシクロアルキル基、アルケニル基、置換のアルケニル基、アルキニル基、置換のアルキニル基、アリール基、置換のアリール基、ヘテロアリール基、置換のヘテロ環、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリーロキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリールアルキルカルボニルアミノ基、ヘテロアリールアルキルカルボニルアミノ基、アミノアルキルカルボニルアミノ基、アルキルアミノアルキルカルボニルアミノ基、ジアルキルアミノアルキルカルボニルアミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アリールアルキルアミノ基、二置換のアミン（この2つのアミノ置換基はアルキル基、アリール基またはアリールアルキル基から選ばれる）、アルカノイル基、置換のアルカノイル基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アリーロキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アリールアミノカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アリールアルキルスルホニル基、カルバモイル基、置換のカルバモイル基、置換アルキルカルバモイル基、アミド、置換のアミド、スルホニルアミド基、置換のスルホニルアミド基を含むが、これらに限定されない。

## 【0066】

20

用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素である。

用語「アルキル基」とは直鎖または分岐鎖の無置換の1-20個、好ましくは1-7個の炭素原子を有する炭化水素基である。「アルキル基」の実例は、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基を含むが、これらに限定されない。

## 【0067】

用語「置換のアルキル基」とは、1-4個の置換基で置換されたアルキル基で、前記の置換基は、たとえば、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、オキソ基、アルキル基、置換のアルキル基、シクロアルキル基、置換のシクロアルキル基、アルケニル基、置換のアルケニル基、アルキニル基、置換のアルキニル基、アリール基、置換のアリール基、ヘテロアリール基、置換のヘテロアリール基、ヘテロ環、置換のヘテロ環、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリーロキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリールアルキルカルボニルアミノ基、ヘテロアリールアルキルカルボニルアミノ基、アミノアルキルカルボニルアミノ基、アルキルアミノアルキルカルボニルアミノ基、ジアルキルアミノアルキルカルボニルアミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アリールアルキルアミノ基、二置換のアミン（この2つのアミノ置換基はアルキル基、アリール基またはアリールアルキル基から選ばれる）、アルカノイル基、置換のアルカノイル基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アリーロキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アリールアミノカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アリールアルキルスルホニル基、カルバモイル基、置換のカルバモイル基、置換アルキルカルバモイル基、アミド、置換のアミド、スルホニルアミド基、置換のスルホニルアミド基が挙げられる。

## 【0068】

30

用語「アルキレン基」は1-20個の炭素原子、好ましくは1-7または1-4個の炭素原子を有するアルカン構造の1個または2個の炭素原子から2個の水素原子を除去したものである。

用語「アルケニル基」とは2-20個、好ましくは2-15個、最も好ましくは2-8個の炭素原子を有する、1-4個の二重結合を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基である。

## 【0069】

用語「置換のアルケニル基」とは、1-2個の置換基で置換されたアルケニル基で、前記

40

50

の置換基は、たとえば、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、アリール基、置換のアリール基、ヘテロアリール基、置換のヘテロアリール基、

アルコキシ基、アリーロキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アリールアルキルアミノ基、二置換のアミン（ここの2つのアミノ置換基はアルキル基、アリール基またはアリールアルキル基から選ばれる）が挙げられる。

#### 【0070】

用語「アルキニル基」とは2-20個、好ましくは2-15個、最も好ましくは2-8個の炭素原子を有する、1-4個の三重結合を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基である。

用語「置換のアルキニル基」とは、以下の置換基で置換されたアルキニル基で、前記の置換基は、たとえば、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、アリール基、置換のアリール基、ヘテロアリール基、置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリーロキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アリールアルキルアミノ基、二置換のアミン（ここの2つのアミノ置換基はアルキル基、アリール基またはアリールアルキル基から選ばれる）が挙げられる。

#### 【0071】

用語「アリール基」とは、環部分に6-12個の炭素原子を有する単環または二環の芳香族炭化水素基である。アリール基は二環基を含み、当該二環に飽和または部分不飽和の芳香族環、あるいは芳香族炭素環またはヘテロ環に縮合した環が含まれる。通常、アリール基は、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニル基、1,2-ジヒドロナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基などを含むが、これらに限定されない。

#### 【0072】

用語「置換のアリール基」とは、1-4個の置換基で置換されたアリール基で、前記置換基は、たとえば、ハロゲン、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、ウレア基、カルボキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチル基、アルキル基、置換のアルキル基、シクロアルキル基、置換のシクロアルキル基、アルケニル基、置換のアルケニル基、アルキニル基、置換のアルキニル基、アリール基、置換のアリール基、ヘテロアリール基、置換のヘテロアリール基、ヘテロ環、置換のヘテロ環、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリーロキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アリールアルキルアミノ基、二置換のアミン（ここの2つのアミノ置換基はアルキル基、アリール基またはアリールアルキル基から選ばれる）、アルカノイル基、置換のアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アリールアルキルスルホニル基、カルバモイル基、置換のカルバモイル基、アミド、置換のアミド、スルホニルアミド基、置換のスルホニルアミド基が挙げられる。

#### 【0073】

用語「シクロアルキル基」とは非芳香族の、飽和または部分不飽和の環状炭化水素基で、前記シクロアルキル基は任意に1個または複数の本願に記載の置換基で置換されてもよく、3-30個の炭素原子が单環になる環、あるいは7-12個の炭素原子が二環、三環になる環を有する。单環式シクロアルキル基の実例は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペニチル基、1-シクロペント-1-エニル基、1-シクロペント-2-エニル基、1-シクロペント-3-エニル基、シクロヘキシリル基、1-シクロヘキサ-1-エニル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基を含むがこれらに限定されない。例示的な架橋二環式シクロアルキル基は、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[3.2.2]ノナン、アダマンチル基を含むがこれらに限定されない。

#### 【0074】

用語「シクロアルキレン基」は環状炭化水素構造の1個または2個の炭素原子から2個の水素原子を除去したものである。環状炭化水素は3-30個、好ましくは3-10個の炭素原子を有し、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペニチル基、1-シクロペント-1-エニ

10

20

30

40

50

ル基、1-シクロペント-2-エニル基、1-シクロペント-3-エニル基、シクロヘキシリル基、1-シクロヘキサ-1-エニル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[3.2.2]ノナン、アダマンチル基を含むがこれらに限定されない。

#### 【0075】

用語「ヘテロ環」、「ヘテロ環の」および「ヘテロ環基」とは任意に置換されてもよい、完全飽和または不飽和の、芳香族または非芳香族の環状基で、たとえば4-7員单環、7-11員二環または10-15員三環系でもよく、その炭素原子を含む環の少なくとも一つに少なくとも1個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含むヘテロ環基の各環は1、2または3個の窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を有してもよい。前記「ヘテロ環基」は任意に1個または複数の本願に記載の置換基で置換されてもよく、「ヘテロ環基」の実例は、ピロリジル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、エポキシプロピル基、イミダゾリジニル基、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシリル基、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプチル基、アザビシクロ[2.2.2]ヘキシリル基、N-ピリジルウレア、ピリミジノニル基および1,1-ジオキソチオモルホリル基を含むが、これらに限定されない。10

#### 【0076】

用語「ヘテロアリール基」とは5-、6-、7-、8、9または10-員環の1価の芳香族基で、かつ5-20個の原子を含む縮合系で、1個または複数の窒素、酸素、リンまたはイオンから選ばれるヘテロ原子を含有し、任意に1個または複数の本願に記載の置換基で置換されてもよい。「ヘテロアリール基」の実例はピリジル基、イミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、ピラジニル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、キノリニル基、インドリル基などを含むが、これらに限定されない。20

#### 【0077】

用語「オキソ基」は2価の基=Oを表す。

用語「カルバモイル基」とは-OC(=O)NH<sub>2</sub>基である。

用語「アミド」とは-C(=O)NH<sub>2</sub>基である。

#### 【0078】

用語「スルホニルアミド基」とは-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>基である。30

用語「置換のカルバモイル基」、「置換のアミド」、「置換のスルホニルアミド基」とはアミド、スルホニルアミドまたはカルバメートの少なくとも1個の水素がそれぞれアルキル基、置換のアルキル基、アルケニル基、置換のアルケニル基、シクロアルキル基、置換のシクロアルキル基、アリール基、置換のアリール基、ヘテロアリール基、置換のヘテロアリール基、ヘテロ環基、置換のヘテロ環基から選ばれる基で置換されたものである。

#### 【0079】

用語「許容される塩」とは本発明の化合物の薬学的に許容される有機塩または無機塩をいう。例示的な塩は、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、酸性硫酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ギ酸塩、メタンスルホン酸塩やパモ酸塩などを含むが、これらに限定されない。「許容される塩」はもう一つの分子、たとえばマレイン酸塩やほかの対イオンを含んでもよい。対イオンは母体化合物において電荷を安定させる。「許容される塩」は1個超の電荷を帯びた原子を有してもよく、複数の電荷を帯びた原子は複数の対イオンを有してもよい。40

#### 【0080】

本発明の化合物が塩基である場合、必要な「許容される塩」は適切な方法、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸のような無機酸、あるいは酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ピラノシド酸(pyranosidyl acid)、たとえばグルクロン酸やガラクトロン酸、-ヒドロキシ酸、たとえばクエン酸や酒石酸、アミノ酸、たとえばグルタミン酸、芳香族酸、たとえば安息香酸や50

桂皮酸、スルホン酸、たとえばメタンスルホン酸やp-トルエンスルホン酸のような有機酸で処理することによって製造することができる。

#### 【0081】

本発明の化合物が酸である場合、必要な「許容され塩」は適切な方法、たとえば、アミン、アルカリ金属水酸化物やアルカリ土類金属水酸化物のような無機塩基または有機塩基で当該遊離酸を処理することによって製造することができる。適切な塩の例示的な例は、アミノ酸から得られる有機塩、第1、2、3級アミン塩、および環状アミン、たとえばピペリジン、モルホリンやピペラジンの塩、およびナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウムやリチウムから得られる無機塩を含むが、これらに限定されない。

10

#### 【0082】

溶媒化物とは、1個または複数の溶媒分子と本発明の化合物の結合物または配合物である。溶媒化物を形成する溶媒の例示は、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、酢酸やエタノールアミンを含むが、これらに限定されない。本発明の化合物は、非溶媒化の形態で存在してもよく、薬学的に許容される溶媒、たとえば水、エタノールなどと溶媒化の形態で存在してもよいため、本発明は溶媒化および非溶媒化の形態を含む。

#### 【0083】

本発明の化合物は不斉中心またはキラル中心を含有してもよいため、それによって異なる立体異性体の形態が存在する。本発明の化合物のすべての立体異性体の形態は、ジアステレオマー、エナンチオマーおよびアトロブ異性体、ならびにこれらのラセミ混合物、たとえばを含むが、これらに限定されず、本発明の一部となる。本明細書において、ある特定のキラル原子の立体化学が決まっていない場合、すべての立体異性体が考えられる。また、本発明はすべての幾何および位置異性体に関する。本発明の化合物は異なる互変異性体の形態で存在してもよく、かつこれらの形態はすべて本発明の範囲に含まれる。本発明の化合物のすべての立体異性体は混合物の形態または単一またはほぼ単一の形態を含むと想定される。物理的方法、たとえば分別結晶化、ジアステレオマー誘導体の単離または結晶化、あるいはHPLC分取カラム、キラル分取カラムによる分割で単一の光学異性体を製造することができる。

20

#### 【0084】

本発明で使用されるHPLC分取カラムによる光学異性体の分割の条件は以下の通りである。

分析クロマトグラフィーの条件は以下の通りである：

カラム：Waters Xbridge C18 5 μm 4.6 × 250mm、カラム温度：30℃、流速は1mL/min、移動相：アセトニトリル(A)-水(B)：86%A-95%A 30min、

ELSD検出器：霧化温度：55℃、キャリアガス流量：2.4L/min。

#### 【0085】

分取用クロマトグラフィーの条件1は以下の通りである：

分取クロマトグラフィーカラム：米国ウォーターズ社Waters Xbridge C18 5 μm 10 × 250mm、Waters Xbridge C18 5 μm OBD30 × 150mm、Waters Xbridge C18 5 μm OBD50 × 150mm、Waters Xbridge C18 5 μm OBD50 × 250mm、

40

移動相：水およびアセトニトリル、線形勾配溶離手順：0～30mL/min、14%水 5%水、流速：3.0 mL/min。移動相は使用前超音波で脱気され、仕込み量は800 μLである。

#### 【0086】

あるいは、分取用クロマトグラフィーの条件2は以下の通りである：

分取クロマトグラフィーカラム：ダイセル社キラル分取カラムCHIRALPAK AD-H 5 μm 20 × 250mm、CHIRALPAK AD-H 5 μm 30 × 250mm、CHIRALPAK AD 5 μm 20 × 250mm、CHIRALPAK AS-H 5 μm 20 × 250mm、CHIRALCEL OD-H 5 μm 20 × 250mm、

移動相はn-ヘキサンおよびイソプロパノールで、流速は3.0 mL/minである。移動相は使

50

用前超音波で脱気され、仕込み量は600 μlである。

#### 【0087】

本発明で説明された上記特徴、あるいは実施例で説明された特徴は任意に組み合わせることができる。本願説明書で開示されたすべての特徴はいずれの組成物の様態とも併用することができ、説明書で開示された各特徴は、任意の相同、同等あるいは類似の目的の代替性特徴に置き換えることができる。そのため、特に説明しない限り、開示された特徴は同等あるいは類似の特徴の一般的な例にすぎない。

#### 【0088】

以下、具体的な実施例によって、さらに本発明を説明する。これらの実施例は本発明を説明するために用いられるものだけで、本発明の範囲の制限にはならないと理解されるものである。以下の実施例で具体的な条件が示されていない実験方法は、通常、たとえばSambrookら、「モレキュラー・クローニング：研究室マニュアル」(ニューヨーク、コールド・スプリング・ハーバー研究所出版社、1989)に記載の条件などの通常の条件に、あるいは、メーカーのお薦めの条件に従う。特に説明しない限り、百分率および部は重量百分率および重量部で、すべての温度はいずれもセルシウス度で表示され、試薬は市販供給元、たとえば国薬、韶遠、安耐吉、TCI、Sigmaから購入されるか、またはオーダーメイドした。

10

#### 【0089】

別途に定義しない限り、本文に用いられるすべての専門用語と科学用語は、当業者に熟知される意味と同様である。また、記載の内容と類似あるいは同等の方法および材料は、いずれも本発明の方法に用いることができる。ここで記載の好ましい実施方法及び材料は例示のためだけである。

20

#### 【実施例】

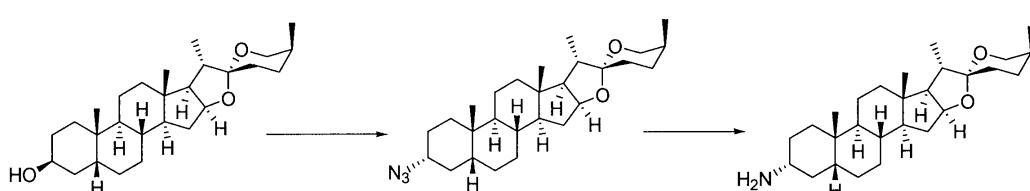
#### 【0090】

#### 実施例1

##### 3 - アミノスマラゲニンの製造

#### 【0091】

#### 【化12】



30

#### 【0092】

スマラゲニンを1.2g量り、30mlのDCMを入れて溶解させ、2mlのピリジンを入れ、室温で攪拌して溶解させた。氷浴の条件において、ゆっくり0.5mlのメタンスルホニルクロリドを滴下し、滴下終了後、続いて氷浴の条件において0.5h攪拌し、さらにゆっくり室温に戻して続いて4h反応させた。反応液に氷水を入れて30min攪拌し、DCMで抽出し、有機相を合併して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって産物1gを得た。それを40mlのDMFに再溶解させ、800mgのNaN<sub>3</sub>を入れ、60 °Cで12h攪拌した。室温に冷却し、氷水を入れて30min攪拌したら、白色の固体が析出し、ろ過し、水で洗浄し、乾燥してシリカゲルクロマトグラフィーによって550mgの3 - アジドスマラゲニンを得た。それを20ml THF/2ml水に溶解させ、トリフェニルホスフィンを600mg入れ、60 °Cで一晩攪拌した。減圧で溶媒を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して350mgの3 - アミノスマラゲニンを得た。

40

#### 【0093】

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.40(1H, dd, J=6.0, 12.0 Hz, H-16), 3.95(1H, dd, J=3.0, 9.0 Hz, H-26a), 2.70(1H, m, H-3), 3.30(1H, d, J=6.0 Hz, H-26b), 1.08(3H, d,

50

$J=6.0$  Hz, H-21), 0.99(3H, d,  $J=6.0$  Hz, H-27), 0.93(3H, s, H-19), 0.75(3H, s, H-18).  $^{13}\text{C}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 157.3(C=O), 109.8(C-22), 81.1(C-16), 65.2(C-26), 62.1(C-17), 56.6(C-14), 51.5(C-3), 42.5(C-5), 42.2(C-20), 40.7(C-13), 40.6(C-9), 40.4(C-12), 37.6(C-4), 36.2(C-1), 35.6(C-8), 34.8(C-10), 31.8(C-15), 31.4(C-2), 27.3(C-6), 27.2(C-23), 26.8(C-7), 26.0(C-25), 25.9(C-24), 23.7(C-19), 20.7(C-11), 16.6(C-18), 16.2(C-27), 14.4(C-21). LC-MS, 計算 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_2$ , M) : 415.3450, 実測 [M+H] $^+$ : 416.3528.

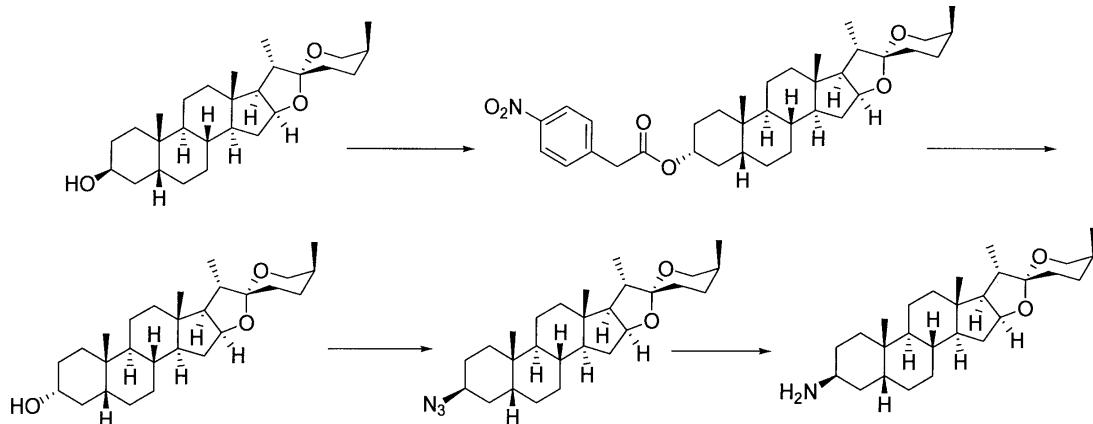
## 実施例2

## 3 - アミノスミラゲニンの製造

10

## 【0094】

## 【化13】



20

## 【0095】

3gのスミラゲニンを量って80mlのTHFに溶解させ、トリフェニルホスフィンを2.6g入れ、さらにDIADを4.3ml入れ、最後にp-ニトロフェニル酢酸を1.6g入れ、室温で一晩攪拌した。減圧で溶媒を除去し、残留物をそのままシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、産物1.2gを得た。それを20mI THF/5mI  $\text{H}_2\text{O}$ に再溶解させ、水酸化ナトリウムを400mg入れ、室温で一晩攪拌した。減圧で溶媒を除去し、DCMおよび水を入れ、DCM層を出し、水層をDCMで抽出し、有機相を合併し、1M塩酸で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、溶離剤はP/E=5:1で、3 - ヒドロキシスミラゲニンを得たが、そのデータは以下の通りである。

30

## 【0096】

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.40(1H, dd,  $J=6.0, 12.0$  Hz, H-16), 3.95(1H, dd,  $J=3.0, 9.0$  Hz, H-26a), 2.70(1H, m, H-3), 3.30(1H, d,  $J=6.0$  Hz, H-26b), 1.08(3H, d,  $J=6.0$  Hz, H-21), 0.99(3H, d,  $J=6.0$  Hz, H-27), 0.93(3H, s, H-19), 0.75(3H, s, H-18).  $^{13}\text{C}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 157.3(C=O), 109.8(C-22), 81.1(C-16), 65.2(C-26), 62.2(C-17), 56.5(C-14), 71.8(C-3), 42.2(C-5), 42.1(C-20), 40.7(C-13), 40.6(C-9), 40.4(C-12), 36.5(C-4), 35.5(C-1), 35.6(C-8), 34.8(C-10), 31.9(C-15), 30.6(C-2), 27.3(C-6), 27.2(C-23), 26.8(C-7), 26.0(C-25), 25.9(C-24), 23.5(C-19), 20.7(C-11), 16.6(C-18), 16.2(C-27), 14.4(C-21). LC-MS, 計算 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3$ , M) : 416.3290, 実測 [M+H] $^+$ : 417.3334.

40

## 【0097】

スミラゲニンを1.2g量り、30mlのDCMを入れて溶解させ、2mlのピリジンを入れ、室温で攪拌して溶解させた。氷浴の条件において、ゆっくり0.5mlのメタンスルホニルクロリドを滴下し、滴下終了後、続いて氷浴の条件において0.5h攪拌し、さらにゆっくり室温に戻して続いて4h反応させた。反応液に氷水を入れて30min攪拌し、DCMで抽出し、有機相を合併して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって産物

50

900mgを得た。それを40mlのDMFに再溶解させ、800mgのNaN<sub>3</sub>を入れ、60℃で12h搅拌した。室温に冷却し、氷水を入れて30min搅拌したら、白色の固体が析出し、ろ過し、水で洗浄し、乾燥してシリカゲルクロマトグラフィーによって450mgの3'-アジドスミラゲニンを得た。それを20mlTHF/2ml水に溶解させ、トリフェニルホスフィンを600mg入れ、60℃で一晩搅拌した。減圧で溶媒を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して250mgの3'-アミノスミラゲニンを得た。

## 【0098】

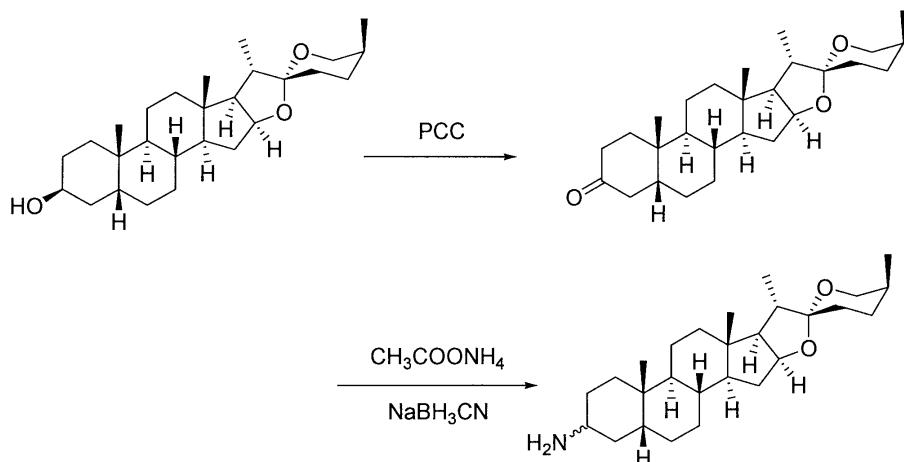
## 実施例3

## 3-アミノスミラゲニン（混合物）の製造

10

## 【0099】

## 【化14】



## 【0100】

スミラゲニンを1g量り、無水DCMを20ml入れて溶解させ、氷浴の条件においてゆっくりPCCを800mg入れた後、ゆっくり室温に昇温させて反応させ、反応終了をTLCによってモニタリングした。反応系にDCMおよび水を入れ、有機層を出し、水層をDCMで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で溶媒を回転によって除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離し、産物であるスミラゲニン酸化物790mgを得た。

30

## 【0101】

酸化物を700mg量り、無水メタノールを40ml入れて溶解させ、酢酸アンモニウムを1.3g入れ、室温で1h搅拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを120mg入れて続いて24h搅拌し、反応終了をTLCによってモニタリングした。減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物にDCMおよび水を入れ、有機層を出し、水層をDCMで抽出し、有機相を合併し、NaOH水溶液で洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で溶媒を回転によって除去し、粗製品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離して350mgの産物を得たが、ジアステレオマーである3'-アミノスミラゲニンおよび3'-アミノスミラゲニンの混合物であった。

40

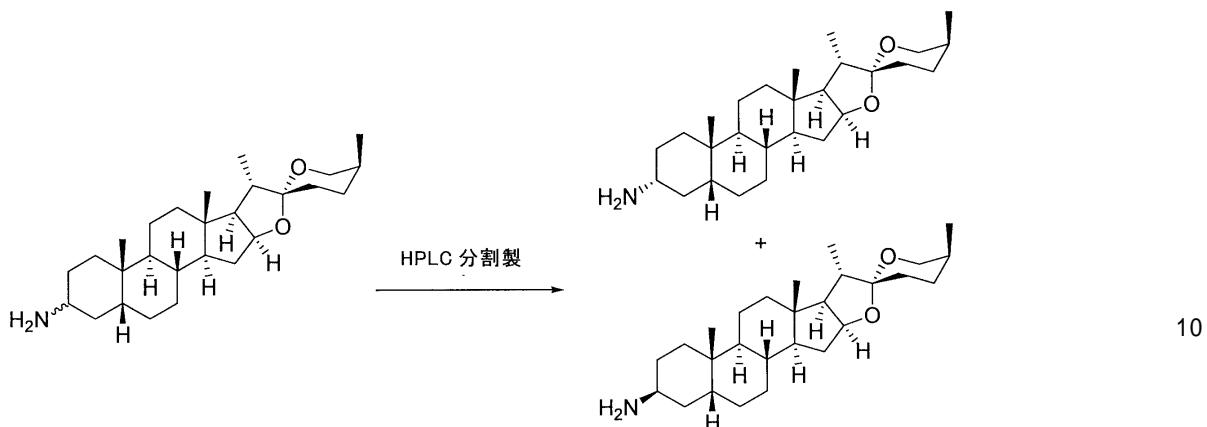
## 【0102】

## 実施例4

HPLC分取カラムで実施例3の3-アミノスミラゲニン（混合物）を分割することによる光学的に単一の3'-アミノスミラゲニンおよび3'-アミノスミラゲニンの製造

## 【0103】

## 【化15】



## 【0104】

実施例3でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離された3-アミノスマラゲニン（混合物）を350mg取り、HPLC分取カラムで分割して単一の光学異性体を製造し、3-アミノスマラゲニンを150mg、3'-アミノスマラゲニンを130mg得た。

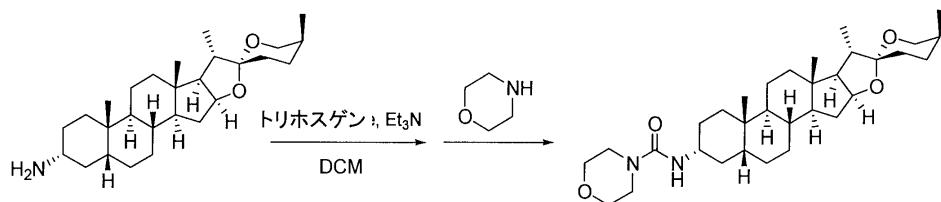
## 【0105】

## 実施例5

## 化合物C-1の製造

## 【0106】

## 【化16】



## 【0107】

トリホスゲンを740mg取って20mlのDCMに溶解させ、3'-アミノスマラゲニン1.0gを20mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、トリエチルアミン0.76mlを20mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCM30mlに溶解させ、モルホリン0.22mlの30mlDCMの溶液をゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をカラムクロマトグラフィーによって分離し、化合物を1.0g得た。

## 【0108】

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.40(1H, dd, J=6.0, 9.0 Hz, H-16), 3.95(1H, dd, J=3.0, 9.0 Hz, H-26a), 3.49(1H, m, H-3), 3.68(1H, m, H-3', 5'), 3.31(1H, m, H-2', 6'), 3.31(1H, d, J=9.0 Hz, H-26b), 1.08(3H, d, J=6.0 Hz, H-21), 0.99(3H, d, J=6.0 Hz, H-27), 0.95(3H, s, H-19), 0.75(3H, s, H-18). <sup>13</sup>C NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

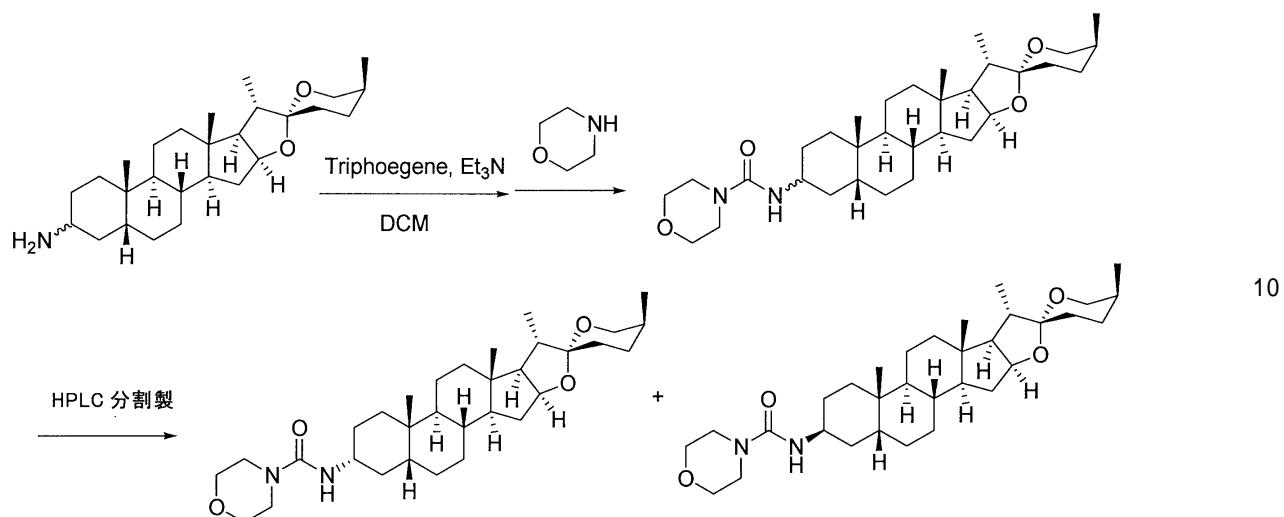
157.3(C=O), 109.8(C-22), 81.1(C-16), 66.6(C-3', C-5'), 65.2(C-26), 62.2(C-17), 56.6(C-14), 50.7(C-3), 44.1(C-2', C-6'), 42.5(C-5), 42.2(C-20), 40.8(C-9), 40.7(C-13), 40.4(C-12), 36.1(C-4), 35.5(C-8), 34.8(C-1), 34.5(C-10), 31.8(C-15), 28.7(C-2), 27.0(C-6), 27.1(C-23), 26.8(C-7), 26.0(C-25), 25.8(C-24), 23.6(C-19), 20.7(C-11), 16.6(C-18), 16.1(C-27), 14.4(C-21). LC-MS, 計算(C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, M): 528.3927, 実測[M+H]<sup>+</sup>: 529.3979.

## 実施例6

## HPLC分取カラムで分割することによる化合物C-1および化合物C-2の製造

【0109】

【化17】



【0110】

トリホスゲンを75mg取って2mlのDCMに溶解させ、3-アミノスマラゲニン（およびの2つの配座の混合物）100mgを2mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、トリエチルアミン80μlを2mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCM3mlに溶解させた。アミン1130μlの30mlDCMの溶液をゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCMで溶解させ、1M塩酸で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、粗製品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離し、さらにHPLC分取カラムによって分割して単一の光学異性体を製造し、化合物C-1を35mg、化合物C-2を30mg得た。使用された3-アミノスマラゲニン（およびの2つの配座の混合物）は実施例3の製造で得られた。

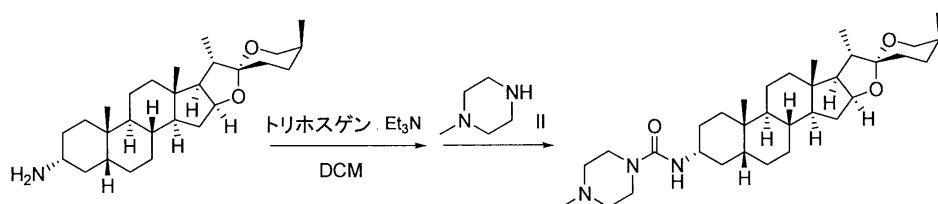
【0111】

実施例7

化合物C-3の製造

【0112】

【化18】



【0113】

トリホスゲンを720mg取って20mlのDCMに溶解させ、3-アミノスマラゲニン1.0gを20mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、トリエチルアミン0.74mlを20mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCM30mlに溶解させた。アミン110.27mlの30mlDCMの溶液をゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をカラムクロマトグラフィーによって分離し、750mgの化合物2を得た。LC-MS, 計算 ( $C_{33}H_{55}N_3O_3$ , M) : 541.4243, 実測 [M+H]<sup>+</sup> : 542.4307.

実施例8

HPLC分取カラムで分割することによる化合物C-3および化合物C-4の製造

【0114】

10

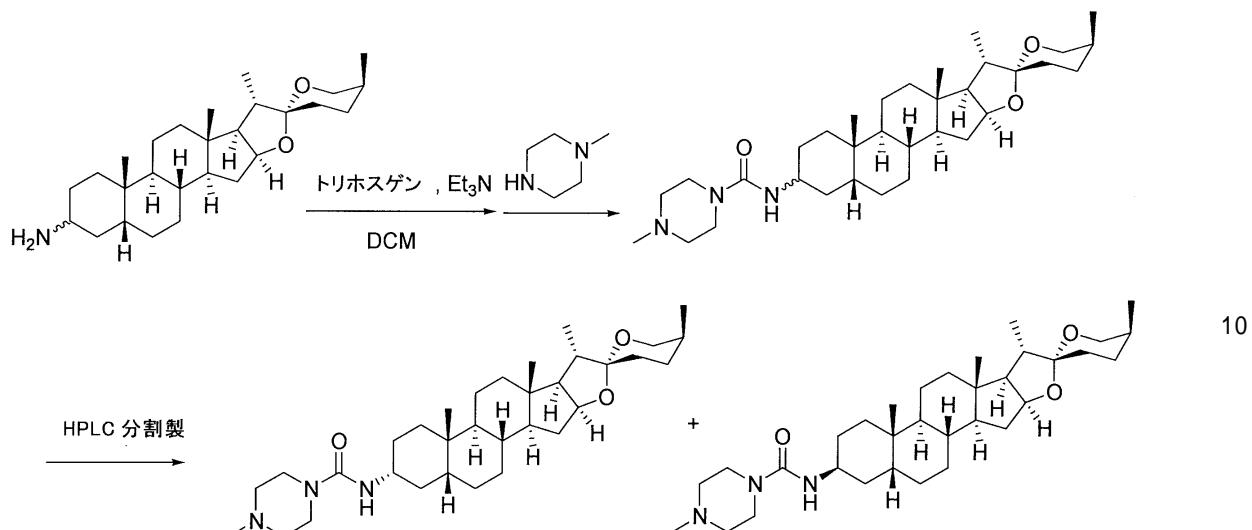
20

30

40

50

## 【化19】



## 【0115】

トリホスゲンを75mg取って2mlのDCMに溶解させ、3-アミノスマラゲニン（およびの2つの配座の混合物）100mgを2mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、トリエチルアミン80μlを2mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCM3mlに溶解させた。アミン1140μlの3mlDCMの溶液をゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCMで溶解させ、1M塩酸で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、粗製品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離し、さらにHPLC分取カラムによって分割して単一の光学異性体を製造し、化合物C-3を30mg、化合物C-4を25mg得た。使用された3-アミノスマラゲニン（およびの2つの配座の混合物）は実施例3の製造で得られた。

## 【0116】

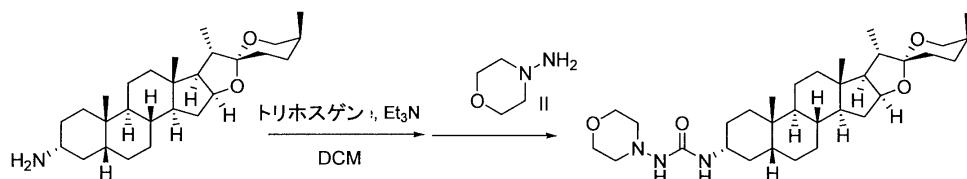
## 実施例9

30

## 化合物C-7の製造

## 【0117】

## 【化20】



## 【0118】

40

トリホスゲンを840mg取って20mlのDCMに溶解させ、3-アミノスマラゲニン1.2gを20mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、トリエチルアミン0.85mlを20mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCM50mlに溶解させた。アミン110.28mlの30mlDCMの溶液をゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をカラムクロマトグラフィーによって分離し、890mgの化合物C-7を得た。LC-MS, 計算 ( $C_{32}H_{53}N_3O_4$ , M) : 543.4036, 実測  $[M+H]^+$  : 544.4190

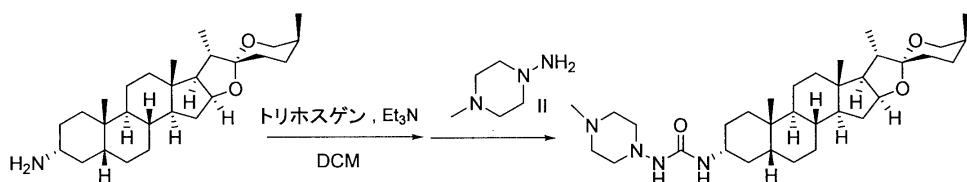
## 実施例10

50

## 化合物C-9の製造

【0119】

【化21】



【0120】

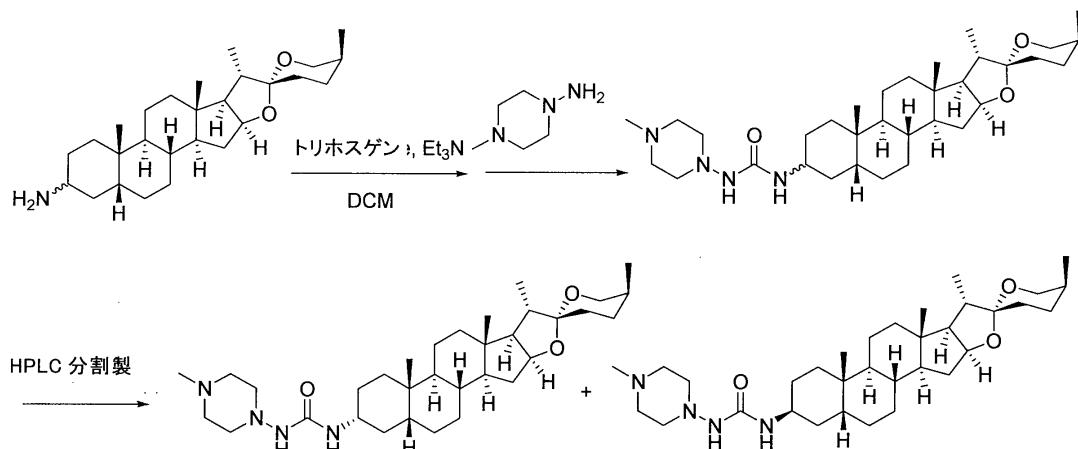
トリホスゲンを615mg取って20mlのDCMに溶解させ、3-アミノスマラゲニン860mgを20mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、トリエチルアミン0.64mlを20mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCM50mlに溶解させた。アミンII 0.25mlの30ml DCMの溶液をゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をカラムクロマトグラフィーによって分離し、48.0mgの化合物C-9を得た。LC-MS, 計算 ( $C_{33}H_{56}N_4O_3$ , M) : 556.4352, 実測 [M+H]<sup>+</sup> : 557.4420.

## 実施例11

HPLC分取カラムで分割することによる化合物C-9および化合物C-10の製造

【0121】

【化22】



【0122】

トリホスゲンを65mg取って20mlのDCMに溶解させ、3-アミノスマラゲニン（およびの2つの配座の混合物）85mgを2mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、トリエチルアミン65μlを20mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCM5mlに溶解させた。アミンII 30μlの3ml DCMの溶液をゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCMで溶解させ、1M塩酸で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、粗製品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離し、さらにHPLC分取カラムによって分割して単一の光学異性体を製造し、化合物C-9を20mg、化合物C-10を15mg得た。使用された3-アミノスマラゲニン（およびの2つの配座の混合物）は実施例3の製造で得られた。

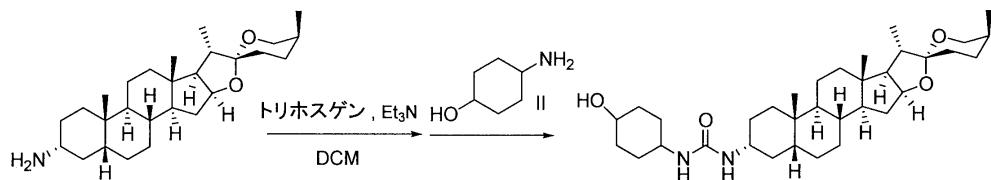
【0123】

## 実施例12

化合物C-5の製造

【0124】

## 【化23】



## 【0125】

製造方法は実施例9における化合物C-7の製造方法と同様である。LC-MS, 計算 ( $C_{34}H_{56}N_2O_4$ , M) : 556.4240, 実測 [M+H]<sup>+</sup> : 557.4298.

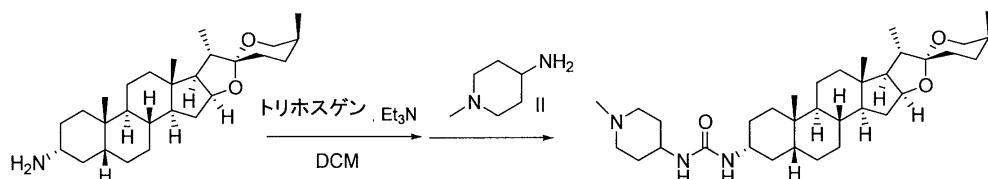
10

## 実施例13

## 化合物C-6の製造

## 【0126】

## 【化24】



20

## 【0127】

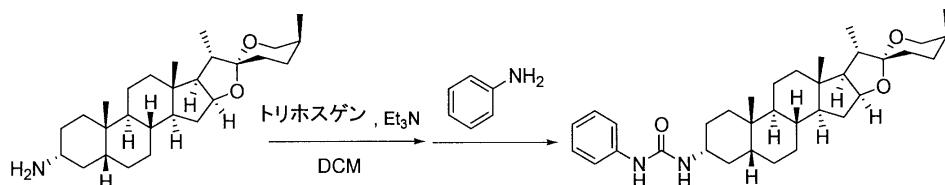
製造方法は実施例9における化合物C-7の製造方法と同様である。LC-MS, 計算 ( $C_{34}H_{57}N_3O_3$ , M) : 555.4400, 実測 [M+H]<sup>+</sup> : 556.4473.

## 実施例14

## 化合物C-13の製造

## 【0128】

## 【化25】



30

## 【0129】

トリホスゲンを2.8g取って90mlのDCMに溶解させ、3 - アミノスマラゲニン3.9gを60mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、トリエチルアミン(2.2eq)を60mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCM120mlに溶解させた。アニリン(2eq)の120mLTHFの溶液をゆっくり反応系に滴下し、DCMを入れて反応液を希釈し、1M塩酸で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離して2.5gの化合物C-13を得た。

40

## 【0130】

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.30(2H, m, H-2', H-6'), 7.25(2H, m, H-3', H-5'), 7.01(1H, d, J=6.0Hz, H-4'), 4.40(1H, dd, J=6.0, 9.0 Hz, H-16), 3.95(1H, dd, J=3.0, 9.0 Hz, H-26a), 3.61(1H, m, H-3), 3.30(1H, d, J=9.0 Hz, H-26b), 1.08(3H, d, J=6.0 Hz, H-21), 1.00(3H, d, J=6.0 Hz, H-27), 0.89(3H, s, H-19), 0.74(3H, s, H-18). <sup>13</sup>C NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 155.8(C=O), 132.9(C-1'), 120.4(C-2', C-6'), 129.3(C-3', C-5'), 123.3(C-4'), 109.9(C-22), 81.2(C-16), 65.3(C-26), 62.2(C-17), 56.4(C-14), 50.4(C-3), 42.5(C-5), 42.2(C-20), 40.7(C-9), 40.7(C-13), 40.3(C-12)

50

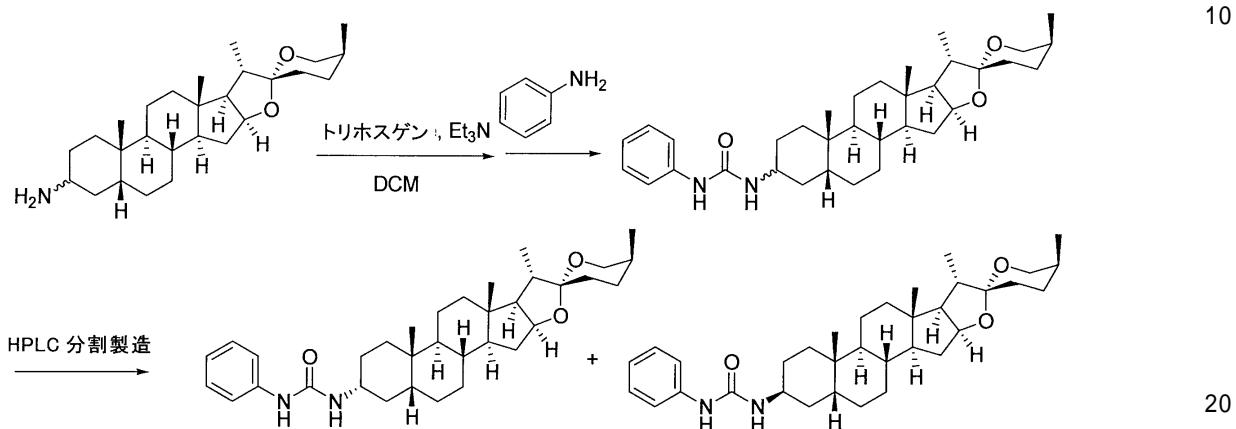
), 36.1(C-4), 35.5(C-8), 34.8(C-1), 34.4(C-10), 31.9(C-15), 28.6(C-2), 27.2(C-6), 27.1(C-23), 26.8(C-7), 26.1(C-25), 25.9(C-24), 23.7(C-19), 20.7(C-11), 16.6(C-18), 16.2(C-27), 14.5(C-21). LC-MS, 計算 ( $C_{34}H_{50}N_2O_3$ , M) : 534.3821, 実測 [M+H]<sup>+</sup> : 535.3879.

### 実施例15

HPLC分取カラムで分割することによる化合物C-13および化合物C-14の製造

【0131】

【化26】



【0132】

トリホスゲンを300mg取って10mlのDCMに溶解させ、3-アミノスマラゲニン（2つの配座の混合物）400mgを10mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、2.2当量のトリエチルアミンを10mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCM 30mlに溶解させた。2当量のアニリンの20mlTHFの溶液をゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCMで溶解させ、1M塩酸で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、粗製品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離し、さらにHPLC分取カラムによって分割して単一の光学異性体を製造し、化合物C-13を90mg、化合物C-14を80mg得た。使用された3-アミノスマラゲニン（およびの2つの配座の混合物）は実施例3の製造で得られた。

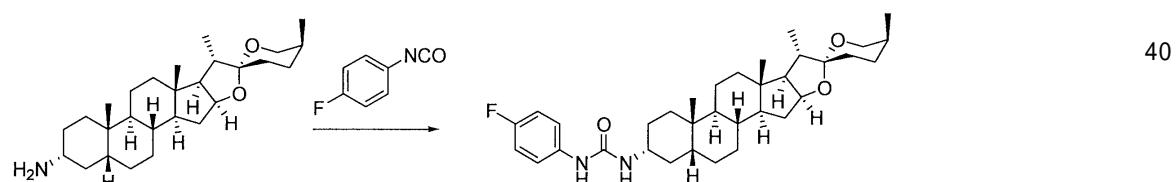
【0133】

### 実施例16

化合物C-15の製造

【0134】

【化27】



【0135】

1gの3-アミノスマラゲニンを量って80mlDCMに溶解させ、4-フルオロフェニルイソシアネート0.7mlおよびトリエチルアミン0.33mlをいれ、室温で一晩攪拌した。DCMを入れて反応液を希釈し、1M塩酸で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、溶離剤はP/E=3:1で、720mgの産物である化合物C-15を得た。

50

## 【0136】

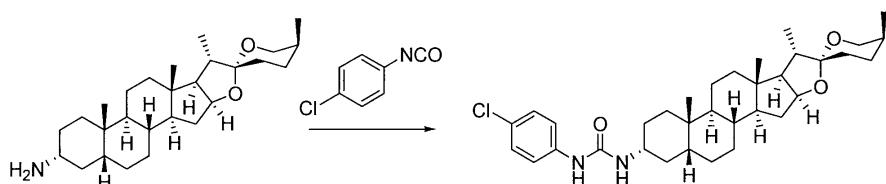
<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.23(2H, m, H-2', H-6'), 6.93(2H, t, J=6.0 Hz, H-3', H-5'), 4.40(1H, dd, J=6.0, 9.0 Hz, H-16), 3.95(1H, dd, J=3.0, 9.0 Hz, H-26a), 3.58(1H, m, H-3), 3.30(1H, d, J=9.0 Hz, H-26b), 1.08(3H, d, J=3.0 Hz, H-21), 1.00(3H, d, J=6.0 Hz, H-27), 0.90(3H, s, H-19), 0.74(3H, s, H-18). <sup>13</sup>C NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 162.2(C-4'), 157.8(C=O), 135.1(C-1'), 122.2(C-2', C-6'), 115.9(C-3', C-5'), 109.9(C-22), 81.1(C-16), 65.3(C-26), 62.2(C-17), 56.5(C-14), 50.5(C-3), 42.5(C-5), 42.2(C-20), 40.7(C-9), 40.8(C-13), 40.3(C-12), 36.1(C-4), 35.5(C-8), 34.8(C-1), 34.4(C-10), 31.8(C-15), 28.6(C-2), 27.2(C-6), 27.1(C-23), 26.8(C-7), 26.1(C-25), 25.9(C-24), 23.7(C-19), 20.7(C-11), 16.6(C-18), 16.2(C-27), 14.5(C-21). LC-MS, 計算 (C<sub>34</sub>H<sub>49</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, M) : 552.3727, 実測 [M+H]<sup>+</sup> : 553.3779.

## 実施例17

## 化合物C-16の製造

## 【0137】

## 【化28】



20

## 【0138】

1gの3'-アミノスマラゲニンを量って80m|DCMに溶解させ、4-クロロフェニルイソシアネート0.7mlおよびトリエチルアミン0.33mlをいれ、室温で一晩攪拌した。DCMを入れて反応液を希釈し、1M塩酸で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、溶離剤はP/E=3:1で、産物である1.1gの化合物C-16を得た。

## 【0139】

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.23(2H, m, H-3', H-5'), 7.20(2H, m, H-2', H-6'), 4.40(1H, dd, J=6.0, 12.0 Hz, H-16), 3.95(1H, dd, J=3.0, 9.0 Hz, H-26a), 3.58(1H, m, H-3), 3.31(1H, d, J=6.0 Hz, H-26b), 1.08(3H, d, J=3.0 Hz, H-21), 1.00(3H, d, J=6.0 Hz, H-27), 0.90(3H, s, H-19), 0.74(3H, s, H-18). <sup>13</sup>C NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 155.5(C=O), 137.8(C-1'), 129.2(C-3', C-5'), 128.2(C-4'), 121.2(C-2', C-6'), 110.0(C-22), 81.2(C-16), 65.4(C-26), 62.2(C-17), 56.5(C-14), 50.5(C-3), 42.5(C-5), 42.2(C-20), 40.8(C-9), 40.8(C-13), 40.4(C-12), 36.1(C-4), 35.5(C-8), 34.8(C-1), 34.4(C-10), 31.9(C-15), 28.6(C-2), 27.2(C-6), 27.1(C-23), 26.8(C-7), 26.1(C-25), 25.9(C-24), 23.7(C-19), 20.7(C-11), 16.6(C-18), 16.2(C-27), 14.5(C-21). LC-MS, 計算 (C<sub>34</sub>H<sub>49</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, M) : 568.3432, 実測 [M+H]<sup>+</sup> : 569.3498.

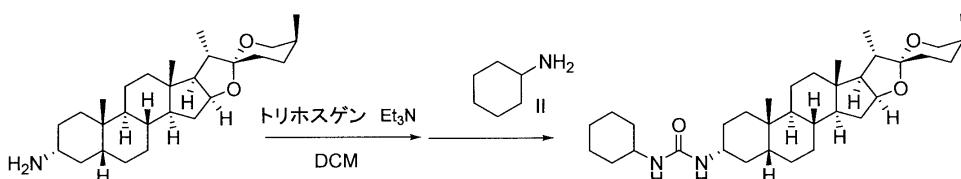
30

## 実施例18

## 化合物C-11の製造

## 【0140】

## 【化29】



## 【0141】

50

トリホスゲンを800mg取って50mlのDCMに溶解させ、3'-アミノスマラゲニン1gの20mIDC Mの溶液をゆっくり反応系に滴下し、トリエチルアミン1mlをゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCM 150mlに溶解させた。2当量のシクロヘキシリアミンの20ml DCMの溶液をゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCMで溶解させ、1M塩酸で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、粗製品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離し、さらにHPLC分取カラムによって分割し、溶離剤はP/E=3:1 ~2:1で、産物である750mgの化合物C-11を得た。

## 【0142】

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.40(1H, dd, J=6.0, 12.0 Hz, H-16), 3.95(1H, dd, J=3.0, 9.0 Hz, H-26a), 3.49(1H, m, H-3), 3.47(1H, m, H-1'), 3.30(1H, d, J=9.0 Hz, H-26b), 1.08(3H, d, J=6.0 Hz, H-21), 0.99(3H, d, J=6.0 Hz, H-27), 0.94(3H, s, H-19), 0.75(3H, s, H-18). <sup>13</sup>C NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 157.2(C=O), 109.9(C-22), 81.1(C-16), 65.3(C-26), 62.2(C-17), 56.6(C-14), 50.4(C-3), 49.1(C-1'), 42.5(C-5), 42.2(C-20), 40.8(C-9), 40.8(C-13), 40.4(C-12), 36.2(C-4), 35.5(C-8), 34.9(C-1), 34.7(C-10), 34.1(C-2', C-6'), 31.9(C-15), 28.8(C-2), 27.2(C-6), 27.1(C-23), 26.8(C-7), 26.1(C-25), 25.9(C-24), 25.7(C-4'), 25.1(C-3', C-5'), 23.7(C-19), 20.7(C-11), 16.6(C-18), 16.2(C-27), 14.4(C-21). LC-MS, 計算 (C<sub>34</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, M) : 540.4 291, 実測 [M+H]<sup>+</sup> : 541.4353.

10

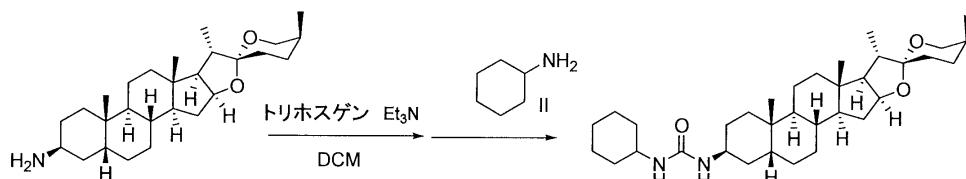
20

## 実施例19

## 化合物C-12の製造

## 【0143】

## 【化30】



30

## 【0144】

トリホスゲンを800mg取って50mlのDCMに溶解させ、3'-アミノスマラゲニン1gの20mIDC Mの溶液をゆっくり反応系に滴下し、トリエチルアミン1mlをゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCM 150mlに溶解させた。2当量のシクロヘキシリアミンの20ml DCMの溶液をゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCMで溶解させ、1M塩酸で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、粗製品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離し、さらにHPLC分取カラムによって分割し、溶離剤はP/E=3:1 ~2:1で、産物である700mgの化合物C-12を得た。

## 【0145】

40

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.40(1H, dd, J=6.0, 9.0 Hz, H-16), 3.95(1H, m, H-26a), 3.94(1H, m, H-3), 3.52(1H, m, H-1'), 3.30(1H, d, J=6.0 Hz, H-26b), 1.08(3H, d, J=6.0 Hz, H-21), 0.99(3H, d, J=6.0 Hz, H-27), 0.96(3H, s, H-19), 0.75(3H, s, H-18). <sup>13</sup>C NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 157.2(C=O), 109.8(C-22), 81.1(C-16), 65.2(C-26), 62.2(C-17), 56.5(C-14), 45.8(C-3), 49.1(C-1'), 42.5(C-20), 40.3(C-9), 40.8(C-13), 40.0(C-12), 37.9(C-5), 35.4(C-10), 35.3(C-8), 31.5(C-4), 31.3(C-1), 34.1(C-2', C-6'), 31.8(C-15), 26.9(C-7), 27.2(C-23), 26.6(C-7), 26.1(C-25), 25.9(C-24), 25.8(C-4'), 25.6(C-6), 25.1(C-3', C-5'), 24.2(C-19), 20.9(C-11), 16.6(C-18), 16.2(C-27), 14.4(C-21). LC-MS, 計算 (C<sub>34</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, M) : 540.4291, 実測 [M+H]<sup>+</sup> : 541.4331.

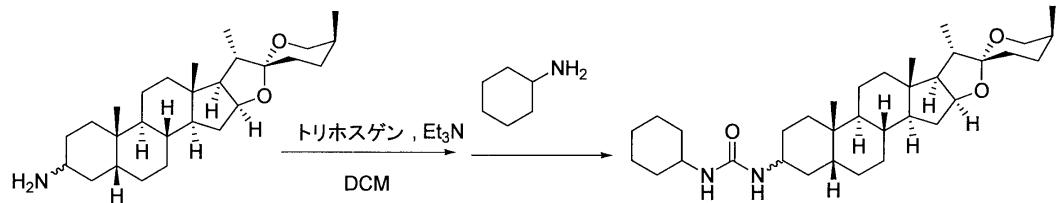
50

## 実施例20

3-シクロヘキシリウレアスマラゲニンの製造（化合物C-11および化合物C-12の混合物）

【0146】

【化31】



【0147】

トリホスゲンを80mg取って5mlのDCMに溶解させ、3-アミノスマラゲニン（2つの配座の混合物）100mgの2mlDCMの溶液をゆっくり反応系に滴下し、トリエチルアミン85μlをゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCM 5mlに溶解させた。2当量のシクロヘキシリルアミンの2ml THFの溶液をゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCMで溶解させ、1M塩酸で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、粗製品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離し、産物である3-シクロヘキシリルウレアスマラゲニンを60mg得たが、化合物C-11および化合物C-12の混合物（質量比は約6:4）であった。使用された3-アミノスマラゲニン（およびの2つの配座の混合物）は実施例3の製造で得られた。

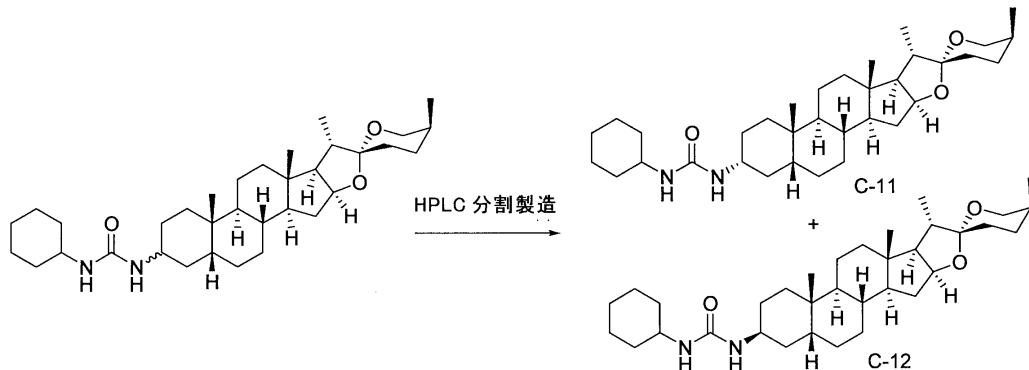
【0148】

## 実施例21

HPLC分取カラムで実施例20の3-シクロヘキシリウレアスマラゲニンを分割することによる化合物C-11および化合物C-12の製造

【0149】

【化32】



【0150】

実施例20でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離された3-シクロヘキシリウレアスマラゲニンを60mg取り、HPLC分取カラムで分割して単一の光学異性体を製造し、化合物C-11を30mg、化合物C-12を20mg得た。

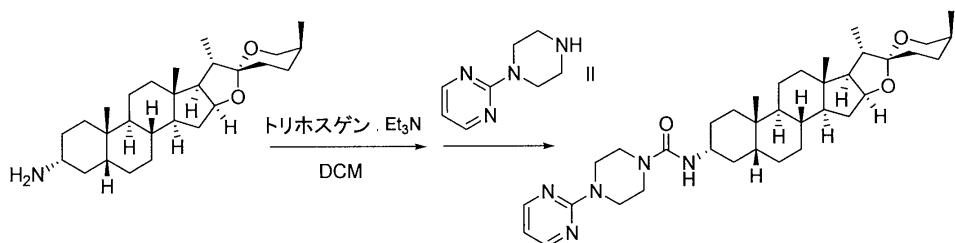
【0151】

## 実施例22

化合物C-17の製造

【0152】

## 【化33】



## 【0153】

トリホスゲンを800mg取って20mlのDCMに溶解させ、3-アミノスマラゲニン1.1gを20mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、トリエチルアミン0.82mlを20mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCM30mlに溶解させた。アミンII 443mgの30ml DCMの溶液をゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をカラムクロマトグラフィーによって分離し、化合物を1.3g得た。LC-MS, 計算 ( $C_{36}H_{55}N_5O_3$ , M) : 605.4305, 実測 [M+H]<sup>+</sup> : 606.4339. 10

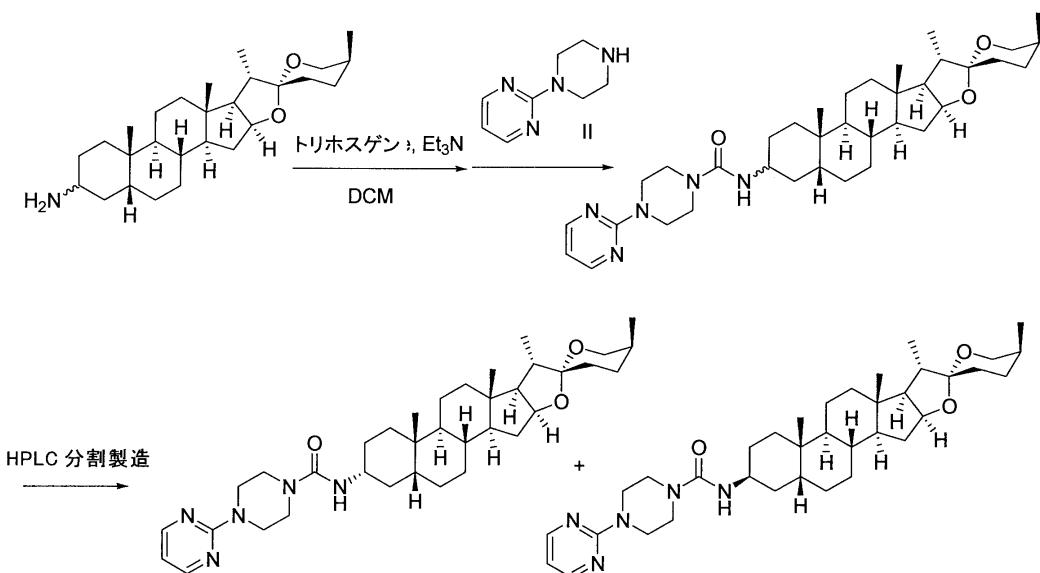
## 実施例23

HPLC分取カラムで分割することによる化合物C-17および化合物C-18の製造

## 【0154】

## 【化34】

20



## 【0155】

トリホスゲンを80mg取って2mlのDCMに溶解させ、3-アミノスマラゲニン(2つの配座の混合物)110mgを2mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、トリエチルアミン90μlを2mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCM3mlに溶解させた。アミンII45mgの3mlDCMの溶液をゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCMで溶解させ、1M塩酸で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、粗製品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離し、さらにHPLC分取カラムによって分割して単一の光学異性体を製造し、化合物C-17を60mg、化合物C-18を50mg得た。使用された3-アミノスマラゲニン(およびの2つの配座の混合物)は実施例3の製造で得られた。 40

## 【0156】

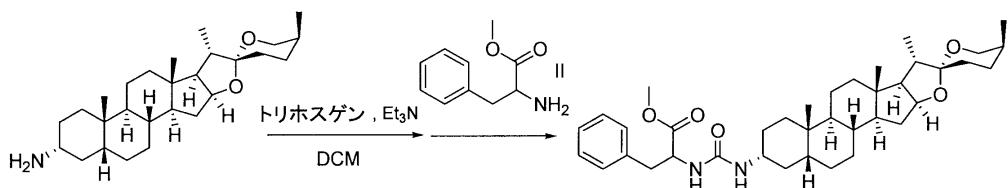
## 実施例24

50

## 化合物C-20の製造

【0157】

【化35】



【0158】

10

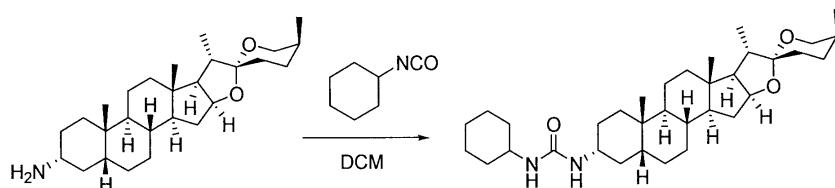
製造方法は実施例22における化合物C-17の製造方法と同様である。LC-MS, 計算 ( $C_{38}H_5N_6O_5$ , M) : 620.4189, 実測 [M+H]<sup>+</sup> : 621.4236.

## 実施例25

## 化合物C-11の製造

【0159】

【化36】



20

【0160】

2gの3 -アミノスマラゲニンを量って80mlDCMに溶解させ、シクロヘキシリソシアネート2mlをいれ、室温で一晩攪拌した。DCMを入れて反応液を希釈し、1M塩酸で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、溶離剤はP/E=3:1~2:1で、産物である1.5gの化合物C-11を得た。

【0161】

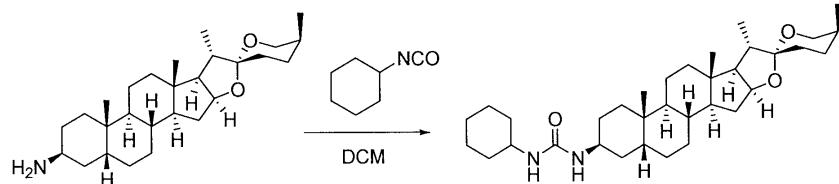
30

## 実施例26

## 化合物C-12の製造

【0162】

【化37】



40

【0163】

2gの3 -アミノスマラゲニンを量って80mlDCMに溶解させ、シクロヘキシリソシアネート2mlをいれ、室温で一晩攪拌した。DCMを入れて反応液を希釈し、1M塩酸で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、溶離剤はP/E=3:1~2:1で、産物である1.5gの化合物C-12を得た。

【0164】

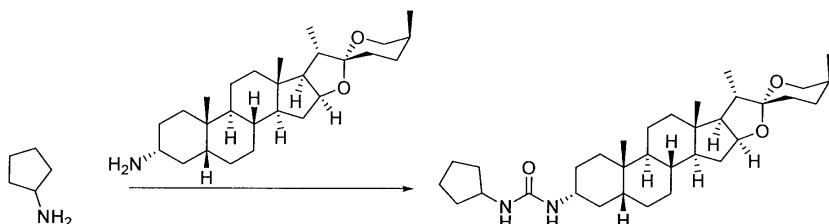
実施例1-26の製造方法を参照し、化合物C-19、C-21からC-32を製造した。

50

## 実施例27 化合物C-33の合成

【0165】

【化38】



【0166】

トリホスゲン (1mmol) を60mlのDCMに溶解させ、3 -アミノスマラゲニン (1mmol) を30mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、トリエチルアミン (2.2mmol) を30mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCM60mlに溶解させ、シクロペンチルアミン (2.2mmol) の30mlDCMの溶液をゆっくり反応系に滴下した。1M塩酸で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離して化合物を得たが、収率は60%であった。

【0167】

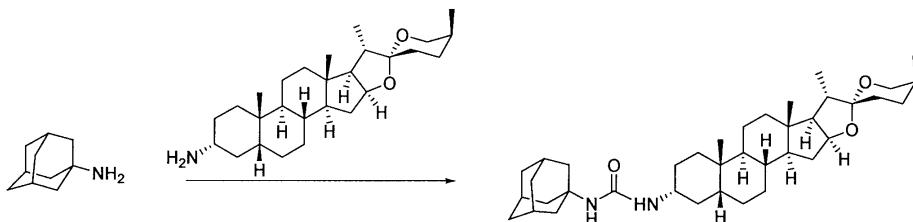
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 4.53 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.47 - 4.36 (m, 2H), 3.96 (ddd, J = 13.1, 8.7, 5.9 Hz, 3H), 3.55 (s, 1H), 3.31 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.27 (s, 4H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (s, 4H), 0.76 (s, 3H).

LC-MS, 理論値 ( $C_{33}H_{55}N_2O_3$ ,  $[M+H]^+$ ) : 527.4213, 実測値 : 527.4185.

## 実施例28 化合物C-34の合成

【0168】

【化39】



【0169】

トリホスゲン (1mmol) を60mlのDCMに溶解させ、3 -アミノスマラゲニン (1mmol) を30mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、トリエチルアミン (2.2mmol) を30mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCM60mlに溶解させ、アマンタジン塩酸塩 (2mmol) およびトリエチルアミン (2mmol) の30mlDCMの溶液をゆっくり反応系に滴下した。1M塩酸で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離して化合物を得たが、収率は70%であった。

【0170】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 4.42 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.97 (dd, J = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 3.47 (td, J = 10.9, 5.6 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.09 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.95 (s, 4H), 0.76 (s, 3H).

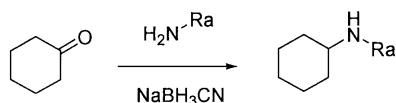
LC-MS, 理論値 ( $C_{38}H_{61}N_2O_3$ ,  $[M+H]^+$ ) : 593.4682, 実測値 : 593.4668.

## 実施例29 置換シクロヘキシリルアミンの合成

方法1：還元アミン化反応

【0171】

【化40】

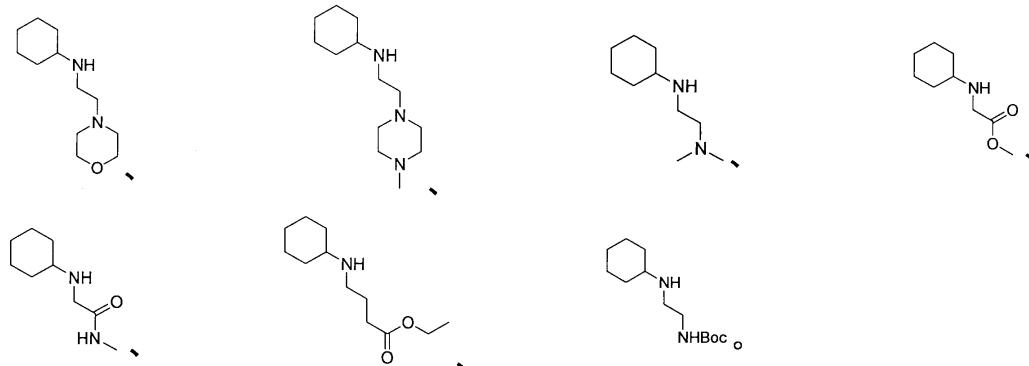


【0172】

シクロヘキサン (3eq) とアミン (1eq) をメタノールに溶解させ、0.2eqの酢酸、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.2eq)を入れて還元させ、減圧で溶媒を除去し、飽和塩化ナトリウムと酢酸エチルをいれ、有機相を出し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけ、化合物を得てそのまま次の反応に投入した。当該方法によって以下のような化合物を得ることができる：

【0173】

【化41】



10

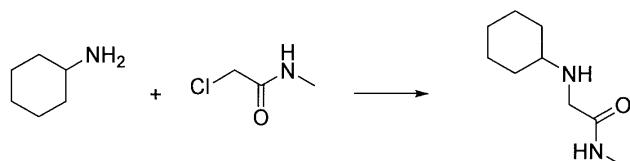
20

【0174】

方法2：求核置換反応

【0175】

【化42】



30

【0176】

シクロヘキシリルアミン (5mmol) と2-クロロメチルアミド (5.5mmol) を30mIDMFに溶解させ、体系に炭酸カリウム (15mmol) をいれ、一晩反応させた。酢酸エチルで毎回200mlで3回抽出した後、飽和塩化ナトリウムで酢酸エチル層を3回洗浄し、有機相を出し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけ、化合物を得てそのまま次の反応に投入した。

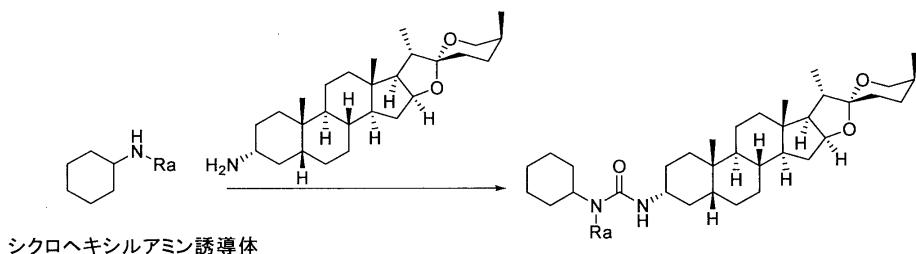
40

【0177】

## 実施例30 化合物C-35～C-39の合成

【0178】

## 【化43】



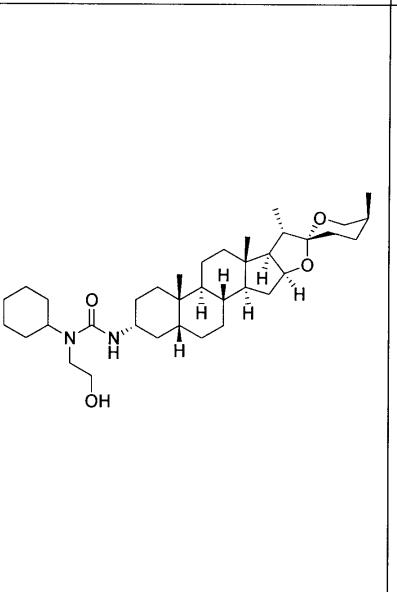
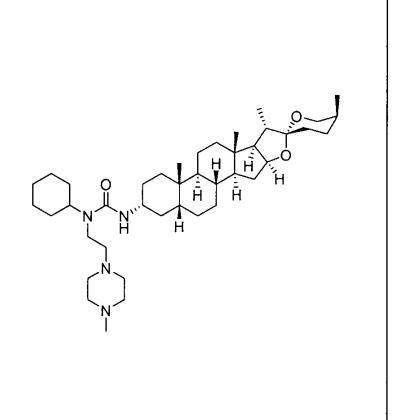
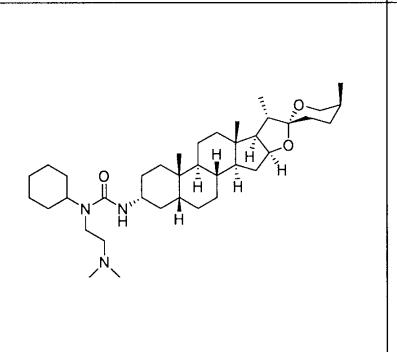
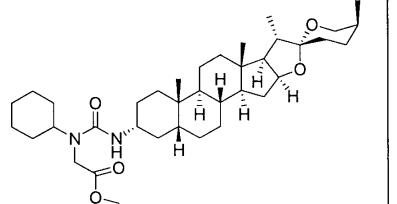
## 【0179】

トリホスゲン (1mmol) を60mlのDCMに溶解させ、3 - アミノスマラゲニン (1mmol) を30mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、トリエチルアミン (2.2mmol) を30mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCM60mlに溶解させ、シクロヘキシリアミン誘導体 (2mmol) の30mlDCMの溶液をゆっくり反応系に滴下した。1M塩酸で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離し、表1に示すように、化合物を得た。

## 【0180】

【表1】

表1 化合物C-35～C-39の化学構造およびデータ

<chem>C1CCCCN1</chem> H-N <sub>Ra</sub>	目的化合物	データ結果
<chem>C1CCCCN1</chem> NH CH <sub>2</sub> OH		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ 5.10 (s, 1H), 4.47 – 4.36 (m, 1H), 3.97 (dd, <i>J</i> = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 3.72 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.58 (ddt, <i>J</i> = 36.2, 11.5, 4.6 Hz, 2H), 3.40 – 3.28 (m, 3H), 1.09 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 4H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.08 (s, 1H). <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ 109.78, 81.03, 77.24, 65.16, 62.08, 56.34, 42.49, 42.11, 40.65, 40.62, 40.23, 36.03, 35.46, 34.78, 34.37, 31.76, 31.05, 28.55, 27.07, 27.01, 26.70, 25.93, 25.86, 25.75, 25.43, 23.60, 20.64, 16.48, 16.04, 14.36. LC-MS, 理論値(C <sub>36</sub> H <sub>61</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , [M+H] <sup>+</sup> ): 585.4631, 実測値: 585.4615. 収率は80%であった。
<chem>C1CCCCN1</chem> NH CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C)C		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ 7.14 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.38 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.09 (ddt, <i>J</i> = 11.9, 7.4, 3.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 3.63 (tdt, <i>J</i> = 12.0, 8.2, 4.2 Hz, 1H), 3.31 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 3.15 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 2.47 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 4H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). LC-MS, 理論値(C <sub>41</sub> H <sub>71</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> , [M+H] <sup>+</sup> ): 667.5526, 実測値: 667.5488. 収率は78%であった。
<chem>C1CCCCN1</chem> NH CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C)C		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ 4.42 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.31 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 3.20 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.09 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). LC-MS, 理論値(C <sub>38</sub> H <sub>66</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> , [M+H] <sup>+</sup> ): 612.5104, 実測値: 612.5116. 収率は78%であった。
<chem>C1CCCCN1</chem> NH CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ 4.54 (dd, <i>J</i> = 22.3, 7.5 Hz, 1H), 4.39 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.68 – 3.40 (m, 2H), 3.29 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 0.93 (s, 3H),

【0181】

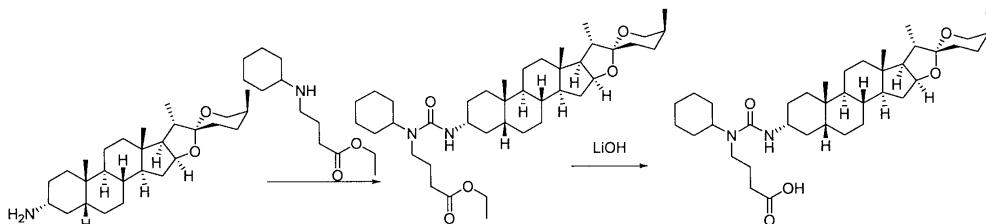
		0.74 (s, 3H). LC-MS, 理論値 ( $C_{37}H_{61}N_2O_5$ , $[M+H]^+$ ) : 613.4580, 実測値 : 613.4433. 収率は 80% であった。
		$^1H$ NMR (400 MHz, クロロホルム- $\delta$ ) $\delta$ 6.74 (d, $J$ = 5.4 Hz, 1H), 4.41 (dd, $J$ = 16.5, 7.3 Hz, 2H), 3.98 (dd, $J$ = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.74 – 3.58 (m, 3H), 3.33 (d, $J$ = 11.1 Hz, 1H), 2.82 (d, $J$ = 4.9 Hz, 3H), 1.60 (s, 7H), 1.10 (d, $J$ = 7.0 Hz, 4H), 1.02 (d, $J$ = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). LC-MS, 理論値 ( $C_{37}H_{62}N_3O_4$ , $[M+H]^+$ ) : 612.4740, 実測値 : 612.4720. 収率は 50% であった。

## 【0182】

実施例31 化合物C-40 ~ C-41の合成

## 【0183】

## 【化44】



## 【0184】

ウレア誘導体の合成は化合物C-34の合成を参照し、基質 (1mmol) は30mLTHFと30mL水において水酸化リチウム (8mmol) を入れ、回転でTHFを除去し、残りの反応液に酸性になるまで1M塩酸を入れ、白色の固体が析出し、ろ過し、水でろ過残渣を洗浄した後、真空乾燥して化合物を得たが、収率は80% であった。

## 【0185】

$^1H$  NMR (400 MHz, クロロホルム- $\delta$ ) 5.13 (d,  $J$  = 23.8 Hz, 1H), 4.43 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.97 (dd,  $J$  = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.32 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 3.12 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 2.40 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.10 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 4H), 1.01 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

LC-MS, 理論値 ( $C_{38}H_{63}N_2O_5$ ,  $[M+H]^+$ ) : 627.4737, 実測値 : 627.4675.

## 実施例32 化合物C-42 ~ C-43の合成

## 【0186】

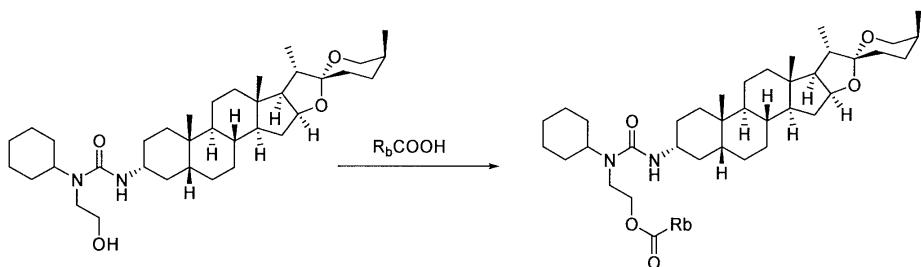
10

20

30

40

## 【化45】



## 【0187】

基質(1mmol)を30mLのDCMに溶解させ、EDCI・HCl(2mmol)、DMAP(3mmol)を量って反応系に入れ、さらに $R_b\text{COOH}$ (2mmol)を反応系に入れ、室温で一晩攪拌し、DCMを入れて反応液を希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、表2に示すような化合物を得た。

## 【0188】

## 【表2】

表2 化合物C-42～C-43の化学構造およびデータ

$R_b\text{COOH}$	産物の構造	データ結果
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, クロロホルム- $d$ ) $\delta$ 5.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.50 – 4.32 (m, 1H), 4.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.93 (ddd, $J = 15.7, 9.8, 2.9$ Hz, 2H), 3.64 (tq, $J = 11.1, 4.9$ Hz, 1H), 3.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.24 (s, 2H), 2.40 (s, 6H), 1.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, クロロホルム- $d$ ) $\delta$ 170.76, 157.19, 109.72, 81.01, 77.25, 65.13, 63.70, 62.16, 60.09, 56.39, 54.13, 50.84, 45.24, 42.51, 42.10, 40.65, 40.33, 40.26, 36.12, 35.48, 34.78, 34.42, 31.76, 31.41, 28.53, 27.07, 27.04, 26.72, 25.93, 25.75, 25.54, 23.60, 20.64, 16.47, 16.03, 14.34. 収率は75%であった。
$\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, クロロホルム- $d$ ) $\delta$ 9.33 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 4.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.40 (q, $J = 7.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.69 – 3.59 (m, 1H), 3.50 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.29 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 6H), 0.75 (s, 3H). LC-MS, 理論値( $C_{41}\text{H}_{63}\text{N}_4\text{O}_5$ , $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 691.4798, 実測値: 691.4765. 収率は66%であった。

## 【0189】

## 実施例33 化合物C-44の合成

## 【0190】

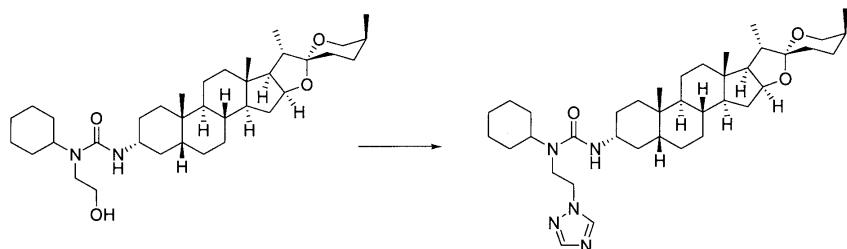
10

20

30

40

## 【化46】



## 【0191】

10

基質(1mmol)、トリアゾール(1.5mmol)、トリフェニルホスフィン(1.5mmol)を30mLのTHFに溶解させ、ゆっくりDIAD(2mmol)を滴下した。室温で一晩攪拌し、回転でTHFを除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、収率は20%であった。

## 【0192】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.72 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 32.4 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.30 (q, J = 12.6 Hz, 1H), 1.04 (dd, J = 38.5, 6.8 Hz, 6H), 0.94 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).

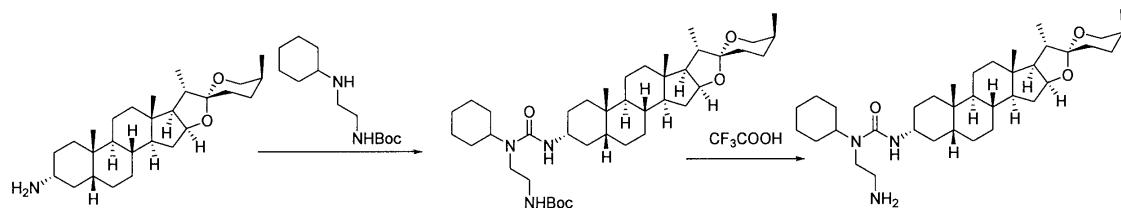
LC-MS, 理論値(C<sub>38</sub>H<sub>62</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, [M+H]<sup>+</sup>) : 636.4853, 実測値: 636.4813.

20

## 実施例34 化合物C-45～C-46の合成

## 【0193】

## 【化47】



30

## 【0194】

第一の工程のウレア形成反応で中間体を得るのは化合物C-34の合成を参照し、基質(1mmol)をDCMに溶解させ、HCl(8mmol)の酢酸エチル溶液を入れ、室温で一晩攪拌し、減圧で溶媒を除去し、加熱乾燥して目的化合物を得たが、収率は65%であった。

## 【0195】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 4.40 (q, J = 7.4, 6.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.62 (d, J = 10.6 Hz, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.29 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.24 - 3.08 (m, 3H), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.95 (s, 4H), 0.75 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, クロロホルム-d) 157.60, 109.72, 81.01, 77.26, 65.12, 57.27, 56.21, 51.91, 42.51, 42.10, 40.63, 40.52, 40.18, 35.97, 35.49, 34.75, 34.02, 31.76, 30.80, 28.25, 27.06, 26.69, 25.95, 25.72, 25.10, 23.52, 20.64, 16.44, 16.04, 14.35.

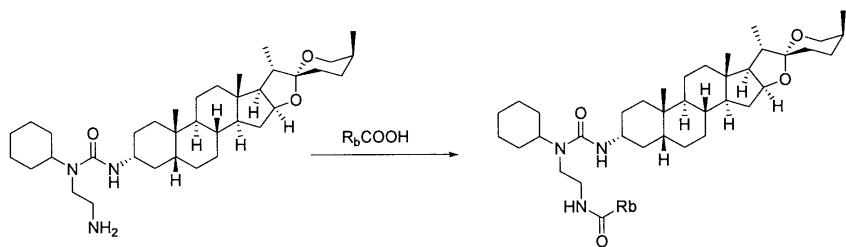
40

LC-MS, 理論値(C<sub>36</sub>H<sub>62</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, [M+H]<sup>+</sup>) : 584.4791, 実測値: 584.4751.

## 実施例35 化合物C-47～C-52の合成

## 【0196】

## 【化48】



## 【0197】

基質(1mmol)を30mlのDCMに溶解させ、EDCI・HCl(2mmol)、DMAP(3mmol)を量って反応系に入れ、さらに $R_bCOOH$ (2mmol)を反応系に入れ、室温で一晩攪拌し、DCMを入れて反応液を希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、表3に示すような化合物を得た。 10

## 【0198】

【表3】

表3 化合物C-47～C-52の化学構造およびデータ

$R_bCOOH$	産物の構造	データ結果
<chem>O=C(O)c1ccnnc1</chem>		<p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, クロロホルム-<math>\delta</math>) <math>\delta</math> 9.33 (d, <math>J</math> = 1.5 Hz, 1H), 8.71 (d, <math>J</math> = 2.5 Hz, 1H), 8.53 – 8.39 (m, 2H), 5.54 – 5.47 (m, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 3.89 (dd, <math>J</math> = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.63 (dq, <math>J</math> = 15.3, 6.4, 5.9 Hz, 1H), 3.52 – 3.43 (m, 2H), 3.35 – 3.19 (m, 3H), 2.75 (s, 6H), 2.47 (s, 1H), 1.06 – 0.91 (m, 7H), 0.90 (s, 3H), 0.71 (s, 3H).</p> <p>LC-MS, 理論値(<math>C_{41}H_{64}N_5O_4</math>, [M+H]<math>^+</math>): 690.4958, 実測値: 690.4902.</p> <p>収率は 75% であった。</p>
<chem>O=C(O)Cc1ccnnc1</chem>		<p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, クロロホルム-<math>\delta</math>) <math>\delta</math> 8.29 (s, 1H), 4.93 (d, <math>J</math> = 9.3 Hz, 1H), 4.41 (q, <math>J</math> = 7.2 Hz, 1H), 3.98 (d, <math>J</math> = 29.6 Hz, 3H), 3.72 – 3.59 (m, 1H), 3.48 (d, <math>J</math> = 12.3 Hz, 1H), 3.36 (s, 4H), 3.31 (d, <math>J</math> = 10.8 Hz, 1H), 1.26 (s, 6H), 1.08 (d, <math>J</math> = 7.1 Hz, 4H), 1.00 (d, <math>J</math> = 6.7 Hz, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).</p> <p>LC-MS, 理論値(<math>C_{39}H_{64}N_7O_4</math>, [M+H]<math>^+</math>): 694.5020, 実測値: 694.4825.</p> <p>収率は 80% であった。</p>
<chem>CC(=O)N(C)C</chem>		<p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, クロロホルム-<math>\delta</math>) <math>\delta</math> 7.60 (d, <math>J</math> = 6.0 Hz, 1H), 5.63 (d, <math>J</math> = 6.9 Hz, 1H), 4.40 (td, <math>J</math> = 8.1, 7.7, 4.3 Hz, 1H), 4.02 – 3.89 (m, 2H), 3.62 (qd, <math>J</math> = 10.4, 9.5, 5.2 Hz, 1H), 3.34 – 3.23 (m, 3H), 3.19 (dd, <math>J</math> = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.43 (s, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).</p> <p><math>^{13}C</math> NMR (100 MHz, クロロホルム-<math>\delta</math>) <math>\delta</math> 171.61, 157.36, 109.72, 81.05, 77.25, 65.13, 62.67, 62.12, 56.28, 53.83, 51.20, 45.93, 42.64, 42.10, 40.64, 40.54, 40.50, 40.24, 40.03, 36.28, 35.53, 34.85, 34.32, 31.77, 31.60, 31.54, 28.28, 27.11, 27.07, 26.73, 25.96, 25.75, 25.60, 23.66, 20.66, 16.47, 16.04, 14.33.</p> <p>LC-MS, 理論値(<math>C_{40}H_{69}N_4O_4</math>, [M+H]<math>^+</math>): 669.5319, 実測値: 669.5251.</p> <p>収率は 60% であった。</p>

	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム- $\delta$ ) $\delta$ 8.23 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.42 (q, $J$ = 7.9, 7.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, $J$ = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.57 – 3.19 (m, 7H), 3.00 (s, 14H), 2.84 (s, 2H), 1.09 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.01 (d, $J$ = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, クロロホルム- $\delta$ ) $\delta$ 161.67, 109.72, 81.00, 77.23, 65.14, 62.12, 56.21, 51.26, 42.61, 42.13, 40.65, 40.55, 40.15, 39.89, 36.06, 35.50, 34.77, 34.38, 31.77, 30.92, 28.54, 27.08, 26.66, 25.97, 25.77, 25.11, 23.57, 20.65, 16.44, 16.04, 14.34. 収率は 65% であった。
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム- $\delta$ ) $\delta$ 7.65 (t, $J$ = 5.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.45 – 4.35 (m, 1H), 3.96 (dd, $J$ = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.74 (t, $J$ = 4.6 Hz, 4H), 3.64 (dt, $J$ = 11.7, 7.2, 3.4 Hz, 1H), 3.36 – 3.18 (m, 5H), 3.03 (s, 2H), 2.54 (t, $J$ = 4.6 Hz, 4H), 1.13 – 1.04 (m, 5H), 1.00 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 – 0.82 (m, 2H), 0.76 (s, 3H). LC-MS, 理論値 ( $C_{42}H_{71}N_4O_5$ , [M+H] <sup>+</sup> ): 711.5424, 実測値: 711.4964. 収率は 68% であった。
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム- $\delta$ ) $\delta$ 7.59 (t, $J$ = 5.5 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.33 (td, $J$ = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, $J$ = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.57 (tdt, $J$ = 11.3, 7.9, 3.9 Hz, 1H), 3.18 (ddd, $J$ = 33.0, 10.7, 6.2 Hz, 5H), 2.97 (s, 2H), 2.51 (t, $J$ = 4.8 Hz, 4H), 2.45 – 2.38 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.01 (d, $J$ = 7.1 Hz, 4H), 0.92 (d, $J$ = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). LC-MS, 理論値 ( $C_{43}H_{74}N_5O_4$ , [M+H] <sup>+</sup> ): 724.5741, 実測値: 724.5706. 収率は 74% であった。

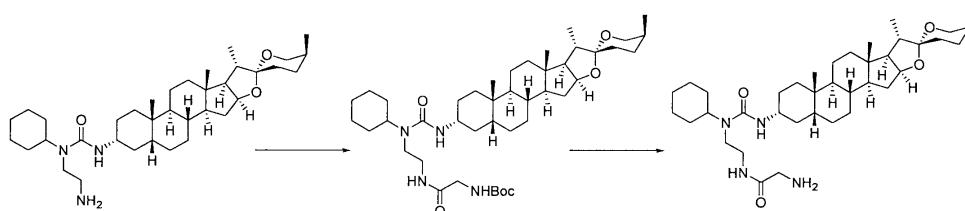
【0200】

40

実施例36 化合物C-55の合成

【0201】

【化49】



50

## 【0202】

アミド化反応は化合物C-47～C-52の合成を参照し、後の脱Boc反応は化合物C-46の合成を参照し、産物を得たが、収率は50%であった。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.84 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.35 - 3.27 (m, 3H), 3.23 (dd, J = 7.9, 5.3 Hz, 2H), 2.28 - 2.23 (m, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.09 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, クロロホルム-d) 173.30, 157.57, 109.74, 81.05, 77.23, 65.14, 62.14, 56.32, 54.32, 51.14, 44.42, 42.61, 40.65, 40.59, 40.27, 36.24, 35.53, 34.84, 34.35, 31.77, 31.53, 28.37, 27.09, 26.91, 26.74, 25.97, 25.76, 25.54, 23.64, 20.67, 16.46, 16.03, 14.32.

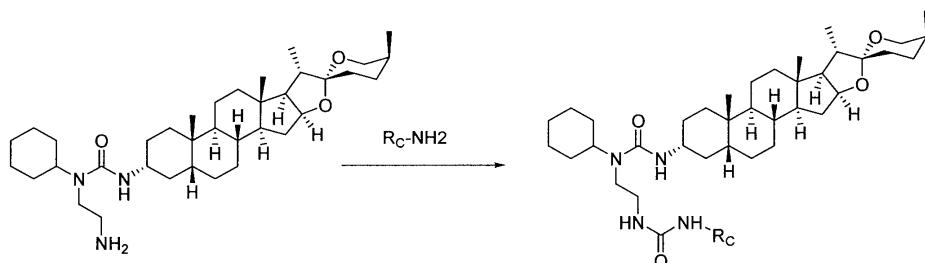
LC-MS, 理論値 ( C<sub>38</sub>H<sub>65</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, [M+H]<sup>+</sup> ) : 641.5006, 実測値 : 641.4984.

## 【0203】

## 実施例37 化合物C-55と化合物C-56の合成

## 【0204】

## 【化50】



20

## 【0205】

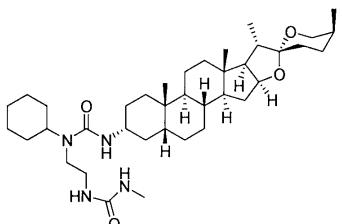
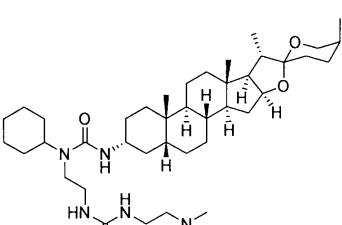
トリホスゲン (1mmol) を60mlのDCMに溶解させ、F3 (1mmol) を30mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、トリエチルアミン (2.2mmol) を30mlのDCMに溶解させた後、ゆっくり反応系に滴下し、減圧で溶媒を回転によって除去し、残留物をDCM60mlに溶解させ、R<sub>c</sub>NH (2mmol) の30mlDCMの溶液をゆっくり反応系に滴下した。1M塩酸で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離し、表4に示すように、化合物を得たが。

30

## 【0206】

## 【表4】

表4 化合物C-55～C-56の化学構造およびデータ

$R_cNH_2$	産物の構造	データ結果
$H_2N-CH_3 \quad HCl$		<p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, クロロホルム-<math>d</math>) <math>\delta</math> 4.68 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.41 (q, <math>J</math>= 7.4 Hz, 1H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.53 (q, <math>J</math>= 10.9, 10.3 Hz, 1H), 3.31 (d, <math>J</math>= 10.9 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.09 (d, <math>J</math>= 7.1 Hz, 4H), 1.00 (d, <math>J</math>= 6.8 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).</p> <p>LC-MS, 理論値 (<math>C_{38}H_{65}N_4O_4</math>, <math>[M+H]^+</math>): 641.5006, 実測値: 641.4980,</p> <p>収率: 40%。</p>
$H_2N-CH_2-CH_2-N(C)_2$		<p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, クロロホルム-<math>d</math>) <math>\delta</math> 5.70 (t, <math>J</math>= 5.5 Hz, 1H), 5.23 (d, <math>J</math>= 13.9 Hz, 1H), 4.41 (q, <math>J</math>= 7.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 7H), 3.95 (d, <math>J</math>= 10.5 Hz, 1H), 3.57 – 3.44 (m, 1H), 3.39 – 3.25 (m, 3H), 2.68 (t, <math>J</math>= 5.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 5H), 1.26 (s, 4H), 1.08 (d, <math>J</math>= 7.1 Hz, 3H), 0.99 (d, <math>J</math>= 6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, <math>J</math>= 4.8 Hz, 3H), 0.75 (s, 3H).</p> <p>収率: 35%。</p>

## 【0207】

## 薬理実施例

生薬のチモに大量のサポニン系化合物が含まれ、本発明の化合物の構造に関連するのは主にスピロスタン型サポニンおよびチモサポゲニン（すなわちスミラゲニン）、たとえばチモサポニンA1、チモサポニンA3などである。これらのサポニン系化合物の特徴は3位の置換基がグリコシル基であることで、たとえば、チモサポニンA1は3位单糖置換サポニンで、チモサポニンA3は3位二糖置換サポニンである。一方、本発明の化合物は、構造の特徴が3位に化学合成手段によってほかの種類の置換基を連結させたことにある。

## 【0208】

動物の強制水泳試験 (FST) と尾懸垂試験 (TST) は2つの従来の抗うつ薬のスクリーニングモデルである。本発明の化合物は主にこの2つのモデルで抗うつ活性のスクリーニングを行った。

## 【0209】

以下の表または図における記号の説明は以下の通りである。

FLXはフロキセチンを、

Fluoxetineはフロキセチンを表す。

## 【0210】

化合物のチモサポニンA1、チモサポニンA3、スミラゲニンの化学構造は以下の通りである。

## 【0211】

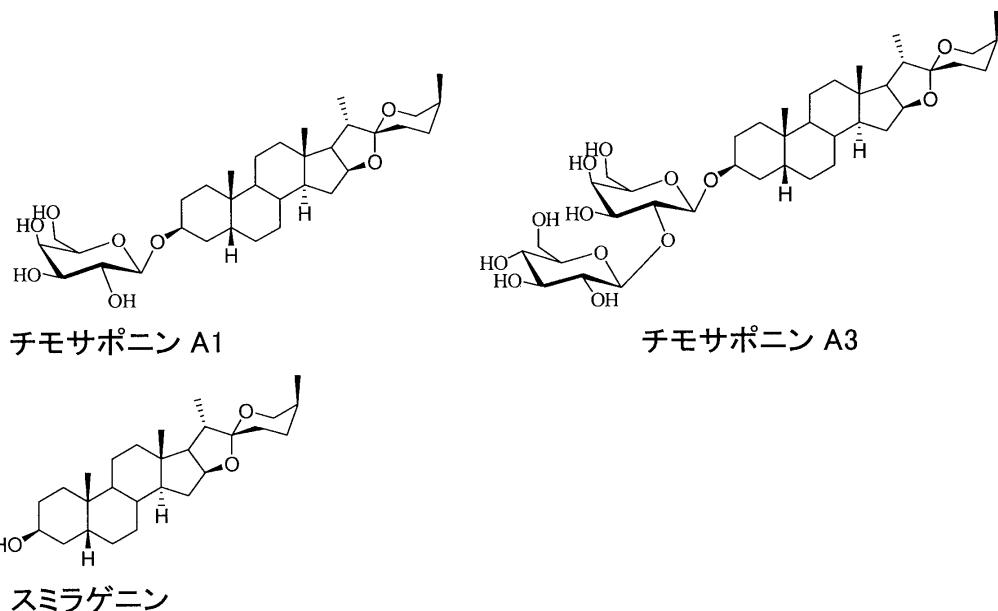
10

20

30

40

## 【化51】



10

## 【0212】

## 実施例38

20

強制水泳試験（FST）は本発明の一部の化合物および一部の天然産物の抗うつ活性を調べた。

## 【0213】

具体的な実験手順は以下の通りである。

実験は雄のICRマウスが使用され、体重（ $20 \pm 2$ ）gで、中国科学院上海薬物所実験動物センターから購入され、自由に摂食させて水を摂らせ、室温（ $23 \pm 2$ ）度、照明は自然光であった。すべてのマウスはランダムにブランク対照群と試験群に分けられ、各群に10匹ずつ、5匹/籠で、飼育環境で3日適応させた後、実験を開始し、実験前に12時間禁食させ、自由に水を摂らせた。具体的な投与方法は胃内投与で、投与群の投与量はいずれも10mg/kgで、ブランク対照群では、等体積の0.5%CMC-Naが投与された。

30

## 【0214】

具体的な操作：連続6日投与し、最後の投与から1時間後テストを行った。まず、オープフィールド法でマウスの自発的行動を測定し、すなわち、マウスを単独で円柱型ガラス槽に置き、4分間をカウントし、後半の2分間ににおける腕を上げる回数を記録した。その後、マウスを単独で高さ20cm、直径14cmの円柱型ガラス槽に置き、槽内の水の深さは10cmで、水温は23～25度であった。マウスが水に入ってから6分間をカウントし、後半の4分間ににおける累計の無動時間（無動の判定基準：マウスが水中で足掻きを止めるか、浮かぶ状態で、頭部が水面から露出するように細かい肢体運動だけがある）を記録した。各群のマウスは平行に操作された。

40

## 【0215】

実験データの処理：実験結果はいずれも平均値±標準誤差（ $\bar{x} \pm SD$ ）で表示される。t検定で統計分析を行い、有意であるか判断した。まず、自発的行動の指標にt検定を行い、そのP>0.05というのはマウスの自発的行動に影響がなく、中枢興奮薬の干渉が避けられたことを示す。その後、強制水泳実験の指標にt検定を行い、抗うつ作用があるか判断した。

## 【0216】

実験に関連する結果は表5、表6、表7および表8に示す。

## 【0217】

## 【表5】

表5 本発明の一部の化合物および一部の天然産物のICRマウスの強制水泳の無動時間に対する影響

群	TST 累計無動時間(平均値±SD、s)
ブランク対照群	118.1±41.9
チモサポニンA1	86.3±47.1
チモサポニンA3	100.8±43.7
スミラゲニン	91.5±45.8
3-シクロヘキシリュレアスミラゲニン(実施例20)	62.7±35.6*
化合物C-11	58.9±22.4**
化合物C-12	57.0±31.5*

「\*」はP<0.05を、「\*\*」はP<0.01を表す。

## 【0218】

3-シクロヘキシリュレアスミラゲニン(すなわち実施例20の産物)、化合物C-11、化合物C-12の実験結果は表5に示し、そして天然産物であるチモサポニンA1、チモサポニンA3、スミラゲニンと比較した。結果から、ブランク群と比較すると、自然界に存在する化合物であるチモサポニンA1、チモサポニンA3、スミラゲニンは、マウス強制水泳モデルにおいて、マウスの強制水泳の無動時間を顕著に低下させず、統計学的に有意差がなかったことが示された。3-シクロヘキシリュレアスミラゲニン(実施例20)、化合物C-11、化合物C-12はいずれも顕著にマウスの強制水泳実験の無動時間を減少させた。中では、3-シクロヘキシリュレアスミラゲニン(実施例20)および化合物C-12は顕著な抗うつ活性を有し(P<0.05)、化合物C-11は非常に顕著な抗うつ活性を有する(P<0.01)。

## 【0219】

## 【表6】

表6 化合物C-13のICRマウスの強制水泳の無動時間に対する影響

群	TST 累計無動時間(平均値±SD、s)
ブランク対照群	154.7±18.8
化合物C-13	131.1±28.1*

## 【0220】

化合物C-13の実験結果は表6に示すように、ブランク群と比較すると、化合物C-13は顕著にマウスの強制水泳実験の無動時間を減少させ、顕著な抗うつ活性を有する(P<0.05)。

## 【0221】

## 【表7】

表7 化合物C-23のICRマウスの強制水泳の無動時間に対する影響

群	TST 累計無動時間(平均値±SD、s)
ブランク対照群	118.4±37.3
化合物C-23	94.7±29.8 (P=0.062)

## 【0222】

化合物C-23の実験結果は表7に示すように、ブランク群と比較すると、化合物C-23はマウスの強制水泳実験の無動時間を減少させ、ある程度の抗うつ活性を有する。

## 【0223】

10

20

30

40

## 【表8】

表8 化合物C-49のICRマウスの強制水泳の無動時間に対する影響

群	TST 累計無動時間(平均値±SD、s)
プランク対照群	134.3±25.3
フロキセチン陽性対照	100.7±24.1*
スミラゲニン	127.0±44.4
化合物C-49	110.8±20.5*

「\*」はP<0.05を、「\*\*」はP<0.01を表す。

10

## 【0224】

化合物C-49の実験結果は表8に示し、結果から、プランク群と比較すると、スミラゲニンは、マウス強制水泳モデルにおいて、顕著にマウスの強制水泳の無動時間を低下させず、統計学的に有意差がなく、一方、化合物C-49は顕著にマウスの強制水泳実験の無動時間を減少させ(P<0.05)、統計学的に有意差があることが示された。

## 【0225】

## 実施例39

尾懸垂試験(TST)は本発明の一部の化合物および一部の天然産物の抗うつ活性を調べた。

20

## 【0226】

具体的な実験手順は以下の通りである。

実験は雄のICRマウスが使用され、体重(20±2)gで、中国科学院上海薬物所実験動物センターから購入され、自由に摂食させて水を摂らせ、室温(23±2)で、照明は自然光であった。すべてのマウスはランダムにプランク対照群と試験群に分けられ、各群に10匹ずつ、5匹/籠で、飼育環境で3日適応させた後、実験を開始し、実験前に12時間禁食させ、自由に水を摂らせた。具体的な投与方法は胃内投与で、プランク対照群では、等体積の0.5%CMC-Naが投与され、投与量はいずれも10mg/kgであった。

## 【0227】

具体的な操作：連続6日投与し、最後の投与から1時間後テストを行った。まず、オープントリーフィールド法でマウスの自発的行動を測定し、すなわち、マウスを単独で円柱型ガラス槽に置き、4分間をカウントし、後半の2分間ににおける腕を上げる回数を記録した。その後、テープでマウスの尻尾を先端から2cmの所から横棒に貼り、四周に板で動物の視線を遮り、横棒は地面から約25cmで、マウスが地面から約10cmになるように、6minをカウントし、後半の4分間ににおける累計無動時間を記録し、各群のマウスは平行に操作された。

30

## 【0228】

実験データの処理：実験結果はいずれも平均値±標準誤差(x±SD)で表示される。t検定で統計分析を行い、有意であるか判断した。まず、自発的行動の指標にt検定を行い、そのP>0.05というのはマウスの自発的行動に影響がなく、中枢興奮薬の干渉が避けられたことを示す。その後、尾懸垂試験の指標にt検定を行い、抗うつ作用があるか判断した

40

。

## 【0229】

実験に関連する結果は表9、表10、表11、表12および表13に示す。

3-シクロヘキシリウレアスミラゲニン(実施例20)、化合物C-11、化合物C-12の実験結果は表9に示し、そして天然産物であるチモサポニンA1、チモサポニンA3、スミラゲニンと比較した。

## 【0230】

## 【表9】

表9 本発明の一部の化合物および一部の天然産物のICRマウスの尾懸垂の無動時間に対する影響

群	TST 累計無動時間(平均値±SD、s)
プランク対照群	92.0±26.9
チモサポニン A1	71.9±30.6
チモサポニン A3	60.6±25.4*
スマラゲニン	85.4±33.6
3-シクロヘキシリウレアスマラゲニン(実施例20)	55.5±42.7*
化合物C-11	56.9±16.6**
化合物C-12	60.0±32.2*

「\*」はP<0.05を、「\*\*」はP<0.01を表す。

10

## 【0231】

結果から、プランク群と比較すると、自然界に存在する化合物であるチモサポニンA1、スマラゲニンは、マウス尾懸垂モデルにおいて、マウスの尾懸垂の無動時間を顕著に低下させず、統計学的に有意差がなかったことが示された。チモサポニンA3、3-シクロヘキシリウレアスマラゲニン(実施例20)、化合物C-11、化合物C-12はいずれも顕著にマウスの尾懸垂実験の無動時間を減少させた。中では、チモサポニンA3、3-シクロヘキシリウレアスマラゲニン(実施例20)および化合物C-12は顕著な抗うつ活性を有し(P<0.05)、化合物C-11は非常に顕著な抗うつ活性を有する(P<0.01)。

20

## 【0232】

## 【表10】

表10 化合物C-7のICRマウスの尾懸垂の無動時間に対する影響

群	TST 累計無動時間(平均値±SD、s)
プランク対照群	91.2±38.5
化合物C-7	54.7±44.9 <sup>(P=0.067)</sup>

30

## 【0233】

化合物C-7の実験結果は表10に示すように、プランク群と比較すると、化合物C-7はマウスの尾懸垂実験の無動時間を減少させ、ある程度の抗うつ活性を有する。

## 【0234】

## 【表11】

表11 化合物C-5、化合物C-20のICRマウスの尾懸垂の無動時間に対する影響

群	TST 累計無動時間(平均値±SD、s)
プランク対照群	104.7±24.3
化合物C-5	81.1±26.2 <sup>(P=0.051)</sup>
化合物C-20	79.6±29.5 <sup>(P=0.053)</sup>

40

## 【0235】

化合物C-5、化合物C-20の実験結果は表11に示すように、プランク群と比較すると、化合物C-5、化合物C-20はマウスの尾懸垂実験の無動時間を減少させ、ある程度の抗うつ活性を有する。

## 【0236】

【表12】

表12 化合物C-19のICRマウスの尾懸垂の無動時間に対する影響

群	TST 累計無動時間(平均値±SD、s)
プランク対照群	105.3±34.8
化合物C-19	74.1±30.6( $P=0.079$ )

【0237】

化合物C-19の実験結果は表12に示すように、プランク群と比較すると、化合物C-19はマウスの尾懸垂実験の無動時間を減少させ、ある程度の抗うつ活性を有する。

10

【0238】

【表13】

表13 本発明の一部の化合物のICRマウスの尾懸垂の無動時間に対する影響

群	TST 累計無動時間(平均値±SD、s)
プランク対照群	126.2±21.8
フロキセチン	89.5±28.9*
スミラゲニン	116.6±29.4
化合物C-35	81.3±47.7*
化合物C-42	116.9±43.3
化合物C-46	118.0±28.4
化合物C-49	82.4±43.6*

「\*」は  $P < 0.05$  を、「\*\*」は  $P < 0.01$  を表す。

20

【0239】

化合物C-49などの実験結果は表13に示す。結果から、プランク群と比較すると、スミラゲニンは、マウス尾懸垂モデルにおいて、顕著にマウスの強制水泳の無動時間を低下させず、統計学的に有意差がなく、一方、化合物C-35および化合物C-49はマウス尾懸垂モデルにおいて顕著にマウスの尾懸垂実験の無動時間を減少させ ( $P < 0.05$ )、統計学的に有意差があることが示された。

30

【0240】

本発明の一部の化合物と一部の天然産物の抗うつ比較試験の結果から、自然界に存在するスピロスタン型チモサボニン系化合物である、チモサボニンA1、スミラゲニンは2つの動物モデルのいずれにおいても抗うつ効果がなく、チモサボニンA3は尾懸垂モデルにおいては有効であったが、強制水泳モデルにおいては効果がなかったことから、天然産物であるチモサボニンA3は抗うつの効果が高くなく、しかも顕著な毒性があることがわかる (Acta Pharmacologica Sinica 2014; 35(9): 1188-1198.)。

40

【0241】

上記天然産物と比較する同一の動物薬物効果スクリーニングにおいて、本発明の化合物は2つの動物モデルのいずれでも顕著な抗うつ活性を示した。強制水泳モデルでは、本発明における化合物C-12、3-シクロヘキシリウレアスミラゲニン(実施例20)はいずれも顕著な抗うつ活性を示し ( $P < 0.05$ )、化合物C-11は非常に顕著な抗うつ活性を有する ( $P < 0.01$ )。尾懸垂モデルでは、本発明における化合物C-12、3-シクロヘキシリウレアスミラゲニン(実施例20)はいずれも顕著な抗うつ活性を示し ( $P < 0.05$ )、化合物C-11は非常に顕著な抗うつ活性を有する ( $P < 0.01$ )。本発明の化合物C-11、12および3-シクロヘキシリウレアスミラゲニン(実施例20)は顕著な毒性が見られなかった。

【0242】

50

ほかの動物抗うつ薬物効果スクリーニングにおいて、本発明の化合物C-13、化合物C-23、化合物C-5、化合物C-7、化合物C-19、化合物C-20も顯著な抗うつ活性またはある程度の抗うつ活性を有する。

#### 【0243】

プランク群と比較すると、強制水泳モデルでは、本発明における化合物C-49は顯著な抗うつ活性を示した( $P < 0.05$ )。尾懸垂モデルでは、本発明における化合物C-35と化合物C-49はいずれも顯著な抗うつ活性を示した( $P < 0.05$ )。そして、化合物C-49は2つの動物モデルのいずれでも顯著な抗うつ活性を示した。

#### 【0244】

10

#### 実施例40

化合物C-11とフロキセチンのマウスモデルにおける抗うつ活性の比較

具体的な実験操作

強制水泳試験

投与の24時間前に、マウスを円柱型槽に入れて水中環境に15 minなれさせた。行動テストの当日に、それぞれ行動テストの4hと1h前に、動物に2回経口投与した。マウスを単独で円柱型ガラス槽に置き、6分間をカウントし、後半の2分間ににおける腕を上げる回数を記録した。その後、マウスを単独で高さ30cm、直径20cmの円柱型ガラス槽に置き、槽内の水の深さは15cm(ラットの水の深さは20cm)で、動物がガラス槽から逃げられず、足と尾が槽底に接触しないようにし、水温は23 -25 であった。マウスが水に入ってからの6分間の動画を撮影し、多くの動物は最初の2分間で非常に活発するため、後半の4分間の無動時間を計算した(無動の判定基準：マウスが水中で足掻きを止め、動かないこと、およびバランスを保つか、浮かぶ状態の細かい肢體運動)。各群のマウスは平行に操作された。

20

#### 【0245】

尾懸垂実験

行動テストの当日に、それぞれ行動テストの4hと1h前に、動物に2回経口投与した。実験の時、マウスの尾部を先端から約1 cmの所でテープまたはクリップで、地面から15 cm程度で逆さまに尾懸垂試験ホルダーに吊るし、マウスは不正常の体位を克服しようと足掻くが、しばらく動いたら、間欠的に無動になり、絶望状態を示し、各群の実験時間は6分間であった。最初の2分間でマウスが興奮して頻繁に足掻くことが多いため、その後の4分間で無動時間を統計した。

30

#### 【0246】

実験結果から、マウス水泳実験およびマウス尾懸垂実験において、化合物C-11は顯著にマウス強制水泳試験の累計無動時間を減少させ( $p < 0.05$ )、そして顯著にマウス尾懸垂の無動時間を減少させ( $p < 0.05$ )、抗うつ活性を示したことがわかる。しかも、化合物C-11の最小有効投与量は陽性薬のフロキセチンよりも顯著に低く、化合物C-11の最小有効投与量はフロキセチンの半分だけであった。

#### 【0247】

マウス水泳試験の結果を図1に示す。プランク群と比較すると、化合物C-11は顯著にマウス強制水泳試験の累計無動時間を減少させ( $P < 0.05$ )、抗うつ活性を示した。しかも、化合物C-11の最小有効投与量は陽性薬のフロキセチンよりも顯著に低く、最小有効投与量はフロキセチンの半分だけであった。

40

#### 【0248】

マウス尾懸垂試験の結果は図2に示すように、プランク群と比較すると、化合物C-11は顯著にマウス尾懸垂試験の累計無動時間を減少させ( $P < 0.05$ )、抗うつ活性を示した。しかも、化合物C-11の最小有効投与量は陽性薬のフロキセチンよりも顯著に低く、最小有効投与量はフロキセチンの半分だけであった。

#### 【0249】

#### 実施例41

50

## 化合物C-11とフロキセチンのラットモデルにおける抗うつ活性の比較

### 具体的な実験操作

#### 強制水泳試験

実験操作：投与の24時間前に、ラットを円柱型槽に入れて水中環境に15 minなれさせた。行動テストの当日に、それぞれ行動テストの4hと1h前に、動物に2回経口投与した。ラットを単独で円柱型ガラス槽に置き、6分間をカウントし、後半の2分間ににおける腕を上げる回数を記録した。その後、ラットを単独で高さ30cm、直径20cmの円柱型ガラス槽に置き、槽内の水の深さは20cmで、動物がガラス槽から逃げられず、足と尾が槽底に接触しないようにし、水温は23 -25 であった。ラットが水に入ってからの6分間の動画を撮影し、多くの動物は最初の2分間に非常に活発するため、後半の4分間の無動時間を計算した（無動の判定基準：ラットの水中における状態を静止（immobility）、水泳（swimming）および壁登り（climbing）の三つに分け、この三つの状態の同値分数を5秒おきに1回、計5分間で、合計60回統計した）。

#### 【0250】

##### 尾懸垂実験

実験操作：行動テストの当日に、それぞれ行動テストの4hと1h前に、動物に2回経口投与した。実験の時、ラットの尾部を先端から約1 cmの所でテープまたはクリップで、地面から15 cm程度で逆さま尾懸垂試験ホルダーに吊るし、ラットは不正常の体位を克服しようと足搔くが、しばらく動いたら、間欠的に無動になり、絶望状態を示し、各群の実験時間は6分間であった。最初の2分間にラットが興奮して頻繁に足搔くことが多いため、その後の4分間で無動時間を統計した。

#### 【0251】

実験結果から、ラット水泳実験およびラット尾懸垂実験において、化合物C-11は顕著にラット強制水泳試験の累計無動時間を減少させ ( $p < 0.05$ )、そして顕著にラット尾懸垂の無動時間を減少させ ( $p < 0.05$ )、抗うつ活性を示したことがわかる。しかも、ラットモデルでは、化合物C-11の最小有効投与量は陽性薬のフロキセチンよりも顕著に低かった。

#### 【0252】

ラット水泳試験の結果を図3に示す。ラットの強制水泳実験において、化合物C-11の抗うつ活性がさらに検証され、そして化合物C-11の最小有効投与量は陽性薬のフロキセチンよりも顕著に低かった：フロキセチンは6.92 mg/kgの投与量ではじめて顕著にラットの無動時間および壁登り行為に影響し、1.73 mg/kgと3.46 mg/kgの投与量ではこの2つのうつ様行為のいずれにも影響がなかった。それに対して、C-11の投与量は顕著に減少し、1.73 mg/kgと3.46 mg/kgの投与量のいずれでも顕著にラットの強制水泳の無動時間を減少させ、3.46 mg/kgの経口投与量で壁登りの時間を顕著に増加させた（ビヒクル群に対して、 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ ）。

#### 【0253】

ラット尾懸垂試験の結果を図4に示す。ラットの尾懸垂実験においても、化合物C-11の抗うつ活性がさらに検証され、そして化合物C-11の最小有効投与量は陽性薬のフロキセチンよりも顕著に低かった：フロキセチンは6.92 mg/kgの投与量ではじめて顕著にラットの尾懸垂試験の累計無動時間に影響し、1.73 mg/kgと3.46 mg/kgの投与量ではこの2つのうつ様行為のいずれにも影響がなかった。それに対して、C-11の投与量は減少し、3.46 mg/kgの投与量で顕著にラットの尾懸垂試験の累計無動時間を減少させた（ビヒクル群に対して、 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ ）。

#### 【0254】

### 実施例42

社会的敗北のうつ動物モデル（social defeated stress、SDS）による本発明の化合物の抗うつ活性の考察

試験結果から、化合物C-11はこのモデルにおいて、フロキセチンよりも優れた抗うつ活

10

20

30

40

50

性を示した。

#### 【0255】

具体的な実験操作は以下の通りである。

4-6か月の生育年齢を超えた雄のCD-1を使用して単独で飼育し、自由に摂食させて1週間程度環境になれさせた。8-20週の異なる週齢の雄C57で攻撃性のあるCD-1マウスをスクリーニングし、C57スクリーニングマウスをそのままCD-1の籠に入れ、3分間接触させ、そしてCD-1が攻撃性を示し始める潜伏期間を記録し、その後C57スクリーニングマウスを取り出した。各CD-1マウスに、1日に3回同一のC57スクリーニングマウスで実験を繰り返し、毎日異なるC57スクリーニングマウスを選び、計3日のスクリーニングマウスを行った。各CD-1が示した攻撃性の潜伏期間によって攻撃性のあるマウスを選んだ:1日における毎回3分間の3回の接触タイムにおいて、CD-1マウスは少なくとも2回連續で攻撃行為を示し、そして毎回の3分間の接触タイム内で、その攻撃性を示す潜伏期間は1分間未満である。モデル構築に使用するCD-1攻撃性マウスをスクリーニングした後、各C57テストマウスを毎日異なるCD-1攻撃性マウスに10分間接触させ、10日連續で行った。短い接触で、すべてのテストマウスがストレスおよび順応性を有する特徴を示し、発声、逃避反応および順応性姿勢が含まれる。10分間の接触後、テストマウスを攻撃性マウスから離した。テストマウスと攻撃性マウスが同一の籠における隣接する部分に置かれ、間は多孔の透明なプラスチック板で隔てることによって、テストマウスを後の24時間で脅威性の慢性ストレス刺激に露出させた。対照群のマウスは同じ構造の籠に置かれたが、板の向こうには毎日変わる同種のほかのマウスが置かれた。最後の日の実験終了後の24時間後、前の関連報告に基づき、CSDSによって誘導される社交行為学的変化を評価してすべての感受性マウスを選んだ。社会的相互作用比率(social interaction ratio、SI比)は以下の式で計算した:SI比 = 侵略者がいる時の相互作用領域にいる時間/侵略者がいない時の相互作用領域にいる時間。SI比が1未満の場合、テストマウスは侵略者がいる時の相互作用領域にいる時間は侵略者がいない時よりも少ないとすることで、感受性マウスを選別する判断基準および閾値として使用された。その後、すべての選ばれたテストマウスおよび対照群のマウスを単独で3週間飼育し、その間で、感受性マウスをランダムに3つの群に分けた:敗北うつモデル群では毎日0.5% CMC-Naを胃内投与し、C-11投与群では毎日10 mg/kg C-11を胃内投与し、FLX投与群では毎日10 mg/kg フロキセチンを腹腔注射した。ビヒクル群のマウスは毎日0.5% CMC-Naを胃内投与した。週に1回SI比を評価した。

#### 【0256】

すべてのデータ分析はspss 22 (for mac)データ処理ソフトで行った。二元配置分散分析(two-way ANOVA)を使用し、LSD法で検定結果を多重比較した。データは平均値±標準誤差で表示する。p < 0.05の場合、星印が1つ記され、p < 0.01の場合、星印が2つ記された。

#### 【0257】

試験結果を図5に示す。図Aは社会的敗北のうつマウスマodelの薬物効果評価を示し、マウス社交時間を計算した。結果から、C-11は投与の2週目から顕著にマウスの社交時間を向上させたが、フロキセチンは投与の3週目になんでも効果がなかったことがわかる。図Bはマウスの社交比率を示し、当該値が大きいほど、動物の社交行為が良い。結果から、C-11は投与の1週目から有効にマウスの社交活動を向上させたが、フロキセチンは3週間投与しても効果がなかったことがさらに示された。図Cはオープンフィールド実験の結果を示し、各群間で動物の移動距離に顕著な変化がなく、これは各群の動物の運動能力に差がなく、社交行為に影響しなかったことを示した。これらの結果から、化合物C-11を1-2週間経口投与するおと、うつ症状を有効に緩和することができ、かつ薬物の効果が現れる時間はフロキセチンよりも明らかに早いことが示唆された。

#### 【0258】

### 実施例43

#### 化合物C-49の生物利用能の考察

10

20

30

40

50

具体的な実験手順は以下の通りである：体重270g程度で健康の雄SDラット大鼠を、投与前に10h断食させ、自由に水を摂らせた。C-49 (CMC-Na溶媒で懸濁させたもの)を胃内投与し、投与量は100mg/kgラット体重で、投与後目縁から採血する時点は30min、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h、48h (n=5) であった。C-49 (10%エタノール/15%ツイン80/75%生理食塩水で調製した溶液)を尾静脈注射し、投与量は1mg/kgラット体重で、目縁から採血する時点は5min、10min、30min、1h、2h、4h、8h (n=4) であった。血漿をヘパリンがコーティングされた遠心試験管に置き、10min (8000r) 遠心した後、上清液を取った。-80

冷蔵庫で保存した。アセトニトリルで沈殿処理した後、HPLC-QQQで検出した。薬物動態学パラメーターはWinNonlin(Pharsight 6.2, NC, USA)の非コンパートメントモデルで各ラットのPKパラメーターを計算した。すべてのパラメーターは平均値±標準偏差で表示する。  
生物利用能 (F) = (AUC<sub>経口投与</sub> / 投与量<sub>経口投与</sub>) / (AUC<sub>尾静脈</sub> / 投与量<sub>尾静脈</sub>)

薬物-時間曲線は図6に示し、薬物動態学パラメーターは下記表14に示す。

【0259】

【表14】

表14 ラットにC-49を経口投与、尾静脈注射する場合の薬物動態学パラメーター

投与量 (mg/kg)	静脈 (1mg/kg)	経口投与 (100mg/kg)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	284.7±41.4	250.8±86.9
T <sub>max</sub> (h)	0.1±0.0	2.8±1.1
MRT(h)	2.5±0.3	13.6±2.5
T <sub>1/2</sub> (h)	3.0±1.1	9.7±2.7
AUC(h·ng/ml)	293.0±17.1	3115.3±525.9
F(%)	11.1	

【0260】

実験から、ラットにC-49 (100mg/kg) を経口投与した場合、血中薬物濃度が高く、C<sub>max</sub>およびAUCがそれぞれ250.8ng/mLおよび3115.3 h · ng/mLで、T<sub>1/2</sub>およびMRTがそれぞれ9.7および13.6hであったことがわかる。ラットにC-49 (1mg/kg) を尾静脈注射した後、血中薬物濃度が低く、C<sub>max</sub>およびAUCがそれぞれ284.7ng/mLおよび293.0 h · ng/mLで、T<sub>1/2</sub>およびMRTがそれぞれ9.7および13.6hであったことがわかる。ラットの経口投与と尾静脈注射のC-49のAUC/投与量を比較することによって、算出されたC-49の生物利用能は11.1%であった。

【0261】

自然界において、スピロスタン型チモサポニンおよびそのサポゲニンの抗うつ活性が弱く、かつ生物利用能も低い。スミラゲニンに対して構造の修飾を行うことによって、本願で得られた化合物C-1、C-49などは前駆化合物のスミラゲニンよりも、より優れた抗うつ活性を有する。そして、化合物C-49の生物利用能も11.1%と、大幅に向上した。

【0262】

#### 実施例44

##### 化合物C-49のマウスの学習記憶促進作用に対する薬効学のスクリーニング研究

学習記憶は人間と動物の大脳の高級機能である。本スクリーニング試験において、薬物投与マウスと記憶障害マウスの受動的回避行動を比較すると、候補薬物が学習記憶促進作用を有するか、初步的に評価することができる。本実験において、エタノールでマウスの記憶再現障害を誘導し、候補薬物C-49の学習記憶促進作用を初步的に探求した。その実験原理は、エタノールは中枢抑制作用を有し、大脳皮層の神経機能活動を抑制し、明らかに記憶の再現を干渉する。訓練後、再測定前、マウスにエタノール溶液を投与し、動物の記憶再現過程を遮断し、記憶再現障害を引き起こした。

【0263】

具体的な実験手順は以下の通りである。

10

20

30

40

50

実験は、16-18gの雄ICRマウスを使用し、上海西普爾-畢凱実験動物有限公司から購入された。

#### 【0264】

動物飼育：すべての動物に標準滅菌ネズミ飼料を投与し、動物の飲用水は飲水瓶で供給され、動物に自由に水を飲ませた。動物飼養：各籠に10匹動物を飼養した。動物は、室温20 ~ 22 、湿度40% ~ 70%、光照射12時間明暗交替とした。下敷きは毎週少なくとも2回交換し、同時に飼養箱を変え、異常事態があつたらすぐ飼養箱を変えた。毎日飲水瓶と栓を交換・消毒し、2週間おきに1回籠を消毒した。すべての籠は洗浄後高圧で滅菌した。

#### 【0265】

40匹の雄マウスをExcelで完全にランダムに4群に分け、各群に10匹の動物にした。第1群のマウス（ブランク群）、第2群のマウス（モデル群）は毎日飲用水を経口胃内(i.g.)投与し、第3群のマウス（陽性薬群）はドネペジル1.6mg/kgを i.g.投与し、第4群のマウスはそれぞれ相応するC-49薬液を胃内投与し、投与量は15mg/kgであった。毎日1回、0.2mL/10g体重/回で、3週連続で投与した。

#### 【0266】

3週間投与した後、最後の投与から1h後、ステップスルーフ法で1回訓練させた。マウスをステップスルーフ箱に入れ、穴を背に明室に入れ、同時に動画分析装置を起動し、動物が穴を抜けて暗室に入ると電撃され、時間のカウントが自動的に停止する。マウスを取り出し、動画分析は各マウスの明室に入れてから暗室で電撃されるまでの所要時間、すなわち潜伏期間を記録した。24h後、テストを行い、テストの30min前に45%のエタノール溶液(0.1mL/10g)を経口胃内投与し、動画分析システムは撮影して動物のすべての関連データを記録した。データは平均値 ± 標準偏差

#### 【0267】

#### 【数1】

$$(\bar{x} \pm s)$$

#### 【0268】

で表示され、データの統計は一元配置分散分析(ANOVA)またはX<sup>2</sup>検定を使用し、群間の差はP < 0.05で判断された。

実験結果から、15mg/kgのC-49を経口胃内投与した場合、投与後マウスに異常状態が観察されなかつことが示された。期間中は毎週体重を量って記録した。投与期間の21日では、すべての動物の体重増加に異常が見られなかつた。動物体重の増加状況は図7に示す。候補薬物C-49の連続3週の胃内投与のエタノールによる記憶再現障害マウスに対する実験結果は表15に示す。

#### 【0269】

#### 【表15】

表 15.C-49 連続 3 週 i.g.投与のエタノールによるマウスの記憶再現障害に対する影響  
( $\bar{x} \pm s$ , n=10)

群	投与	明室から暗室に入るまでの潜伏期間(s)	間違いの合計回数(5min 内)	電撃動物数
ブランク	飲用水	232.7 ± 117.0*	4*	3*
モデル	飲用水	81.7 ± 112.4	24	8
ドネペジル	1.6mg/kg	220.1 ± 130.5*	6	2*
C-49	15mg/kg	215.8 ± 135.8*	3**	3*

モデル群に対して、\*\* P < 0.01、\* P < 0.05

10

20

20

30

40

50

## 【0270】

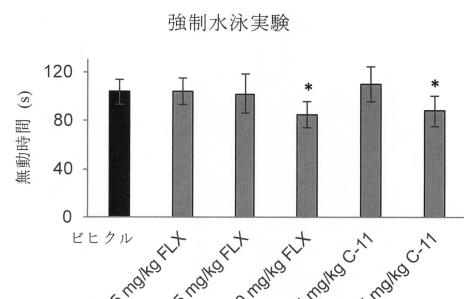
表15の実験結果から、訓練の24h後、マウスに45%エタノールを投与すると記憶再現障害を引き起こしたため（ブランク群と比べ、いずれも統計的に有意差がある）、モデル構築に成功したことが証明された。モデル群のマウスと比較すると、1.6mg/kgのドネペジルおよび15mg/kg投与量のC-49を3週連続で投与すると、マウスが暗室に入る潜伏期間を延ばすことができ、そして5min内におけるマウスが電撃を受けた合計回数を減らし、同時に顕著に電撃を受けた動物数を減少させた（ $P < 0.01$ または $0.05$ ）。実験から、C-49（15mg/kg）はエタノールによる記憶再現障害マウスに顕著な学習記憶促進作用を有することが示された。同時に、当該投与量で3週連続で投与してもマウスに顕著な毒性作用がなかった。エタノールによる動物記憶障害モデルに対し、C-49は実験において優れた安全性および顕著な薬物効果を示した。

10

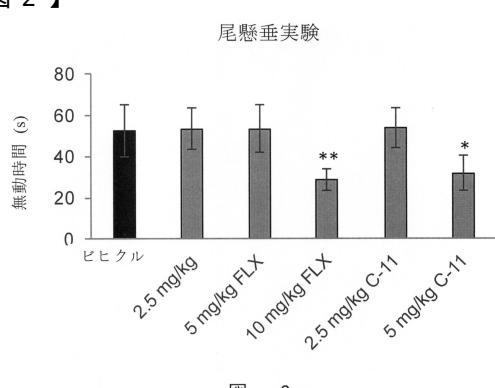
## 【0271】

各文献がそれぞれ単独に引用されるように、本発明に係るすべての文献は本出願で参考として引用する。また、本発明の上記の内容を読み終わった後、当業者が本発明を各種の変動や修正をすることができるが、それらの等価の形態のものは本発明の請求の範囲に含まれることが理解されるはずである。

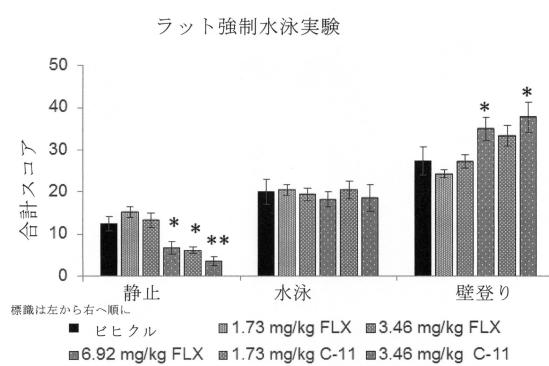
【図1】



【図2】



【図3】



【図4】

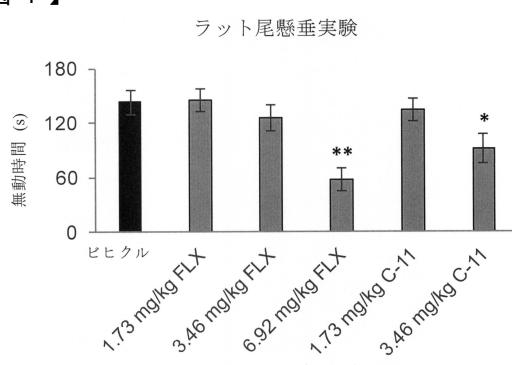
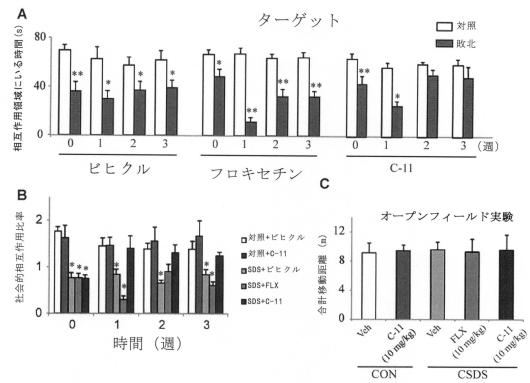


図 4

【図5】



【図7】

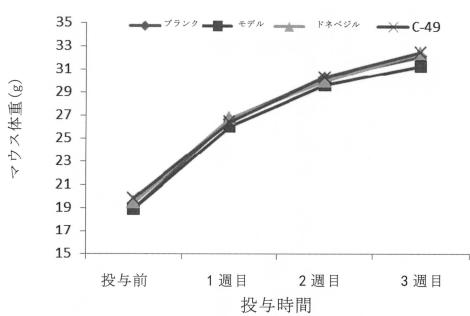


図 7

【図6】

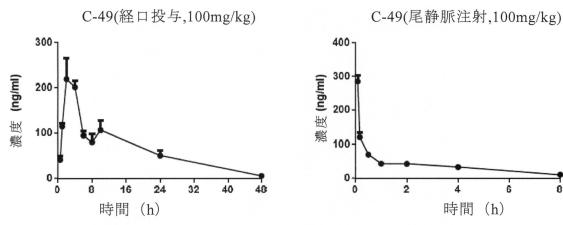


図 6

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61 P 25/28 (2006.01)	A 61 P 25/28
A 61 P 25/14 (2006.01)	A 61 P 25/14
A 61 P 25/18 (2006.01)	A 61 P 25/18
A 61 P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00
A 61 P 35/04 (2006.01)	A 61 P 35/04
A 61 P 3/10 (2006.01)	A 61 P 3/10
A 61 P 3/06 (2006.01)	A 61 P 3/06
A 61 P 3/12 (2006.01)	A 61 P 3/12
A 61 P 31/04 (2006.01)	A 61 P 31/04
A 61 P 9/00 (2006.01)	A 61 P 9/00
A 61 P 37/02 (2006.01)	A 61 P 37/02
A 61 P 29/00 (2006.01)	A 61 P 29/00
A 61 P 37/06 (2006.01)	A 61 P 37/06
<hr/>	
(72)発明者 リ ャン 中華人民共和国 201203 シャンハイ プードン チャン ジアン ツウ チョン チー <sup>ロード 555</sup>	
(72)発明者 ジアン フアリヤン 中華人民共和国 201203 シャンハイ プードン チャン ジアン ツウ チョン チー <sup>ロード 555</sup>	
(72)発明者 シエ ャン 中華人民共和国 201203 シャンハイ プードン チャン ジアン ツウ チョン チー <sup>ロード 555</sup>	
(72)発明者 グオ フェイ 中華人民共和国 201203 シャンハイ プードン チャン ジアン ツウ チョン チー <sup>ロード 555</sup>	
(72)発明者 リ ジューション 中華人民共和国 201203 シャンハイ プードン チャン ジアン ツウ チョン チー <sup>ロード 555</sup>	
(72)発明者 チエン ミンツアン 中華人民共和国 201203 シャンハイ プードン チャン ジアン ツウ チョン チー <sup>ロード 555</sup>	
(72)発明者 チエン ミンユエ 中華人民共和国 201203 シャンハイ プードン チャン ジアン ツウ チョン チー <sup>ロード 555</sup>	
(72)発明者 スン チャオリン 中華人民共和国 201203 シャンハイ プードン チャン ジアン ツウ チョン チー <sup>ロード 555</sup>	
(72)発明者 ガオ ユー 中華人民共和国 201203 シャンハイ プードン チャン ジアン ツウ チョン チー <sup>ロード 555</sup>	
(72)発明者 ティエン シャオティン 中華人民共和国 201203 シャンハイ プードン チャン ジアン ツウ チョン チー <sup>ロード 555</sup>	
(72)発明者 フー ペイ 中華人民共和国 201203 シャンハイ プードン チャン ジアン ツウ チョン チー <sup>ロード 555</sup>	

(72)発明者 チャン ピン

中華人民共和国 201203 シャンハイ プードン チャン ジアン ツウ チヨン チー<sup>ロード 555</sup>

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第2015/163318 (WO, A1)

国際公開第2005/100377 (WO, A1)

中国特許出願公開第102924559 (CN, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 J 71/00

A 61 K 31/58

A 61 P 3/06 ~ 12

A 61 P 9/00

A 61 P 25/14 ~ 28

A 61 P 29/00

A 61 P 31/04

A 61 P 35/00 ~ 04

A 61 P 37/02 ~ 06

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )