

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号
特開2022-17604
(P2022-17604A)

(43)公開日 令和4年1月26日(2022.1.26)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 489/00 (2006.01)	C 0 7 D 489/00	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全123頁)		

(21)出願番号	特願2018-198525(P2018-198525)	(71)出願人	000228590
(22)出願日	平成30年10月22日(2018.10.22)		日本ケミファ株式会社
			東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
		(74)代理人	100124822
			弁理士 千草 新一
		(74)代理人	100146259
			弁理士 橋本 諭志
		(72)発明者	渡邊 義一
			埼玉県三郷市彦川戸1-22 日本ケミ
			ファ株式会社創薬研究所内
		(72)発明者	茂木 雄三
			埼玉県三郷市彦川戸1-22 日本ケミ
			ファ株式会社創薬研究所内
		(72)発明者	齊藤 大祐
			埼玉県三郷市彦川戸1-22 日本ケミ
			最終頁に続く

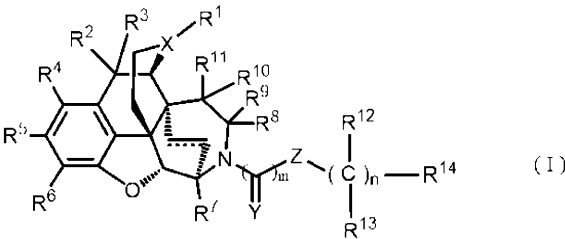
(54)【発明の名称】 モルヒナン誘導体

(57)【要約】 (修正有) 【課題】オピオイドκ受容体アゴニスト作用を有するモルヒナン誘導体の提供。

【解決手段】次の一般式(I)で表されるモルヒナン誘導体。

(式中、R¹からR¹¹は水素原子、置換基を有していてもよいC₁〜6アルキル基等、R¹²、R¹³は水素原子等、R¹⁴はヘテロアリアル基等、Xは窒素原子等、Y、Zは酸素原子等、mは0〜1の整数、nは0〜3の整数を示す。)

【選択図】なし

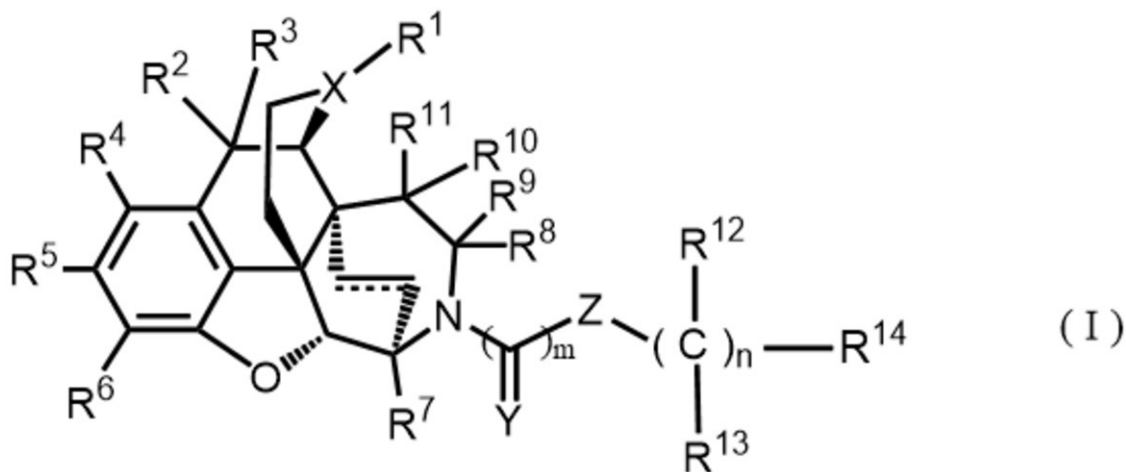


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の一般式 (I)、

【化 1】



(式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよいC₁－6アルキル基、置換基を有していてもよいC₃－6シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃－6シクロアルキルC₁－6アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいC₂－6アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂－6アルキニル基、置換基を有していてもよいアシル基又はアミノ保護基を示し、

R²及びR³は同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよいC₁－6アルキル基、置換基を有していてもよいC₁－6アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又はR²及びR³が一緒になってカルボニル基を示すかR²及びR³が結合して置換基を有していてもよい環状ケタールを示し、

R⁴及びR⁵は同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよいC₁－6アルキル基、置換基を有していてもよいC₁－6アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ハロゲン原子又はヒドロキシ基を示し、

R⁶は水素原子、置換基を有していてもよいC₁－6アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、カルボン酸エステル基又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R⁷は水素原子、置換基を有していてもよいC₁－6アルキル基、置換基を有していてもよいC₁－6アルコキシ基又はヒドロキシ基を示し、

R⁸及びR⁹は同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよいC₁－6アルキル基、置換基を有していてもよいC₁－6アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又はR⁸及びR⁹が一緒になってカルボニル基、チオカルボニル基を示すかR⁸及びR⁹が結合して置換基を有していてもよいC₃－6飽和炭化水素環又は置換基を有していてもよい環状ケタールを示し、

R¹⁰及びR¹¹は同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよいC₁－6アルキル基、置換基を有していてもよいC₁－6アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又はR¹⁰及びR¹¹が一緒になってカルボニル基、チオカルボニル基を示すかR¹⁰及びR¹¹が結合して置換基を有していてもよいC₃－6飽和炭化水素環又は置換基を有していてもよい環状ケタールを示し、

R¹²及びR¹³は同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよいC₁－6アルキル基を示すか、同一炭素上のR¹²とR¹³が結合して置換基を有していてもよいC₃－6飽和炭化水素環、置換基を有していてもよい飽和複素環を示すか、nが2～3の場合

において隣接する一組の R_{12} 同士が結合して置換基を有していてもよい C_{3-6} 飽和炭化水素環又は置換基を有していてもよい飽和複素環を形成することができ、

R_{14} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-4} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-4} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい環状アミノ基を示し、

X は窒素原子又は N-オキシドを示し、

Y は酸素原子又は硫黄原子を示し、

Z は NR_{15} 、酸素原子、結合手、 $-CH=CH-$ 又は $-C\equiv C-$ を示し、

R_{15} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を示すか、 R_{15} と R_{14} が結合して置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環を示し、

実線と破線からなる二重線は単結合又は二重結合を示し

m は 0 ～ 1 の整数を示し、

n は 0 ～ 3 の整数を示す。))

で表されるモルヒナン誘導体、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 2】

R_6 がヒドロキシ基又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基である請求項 1 記載のモルヒナン誘導体、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 3】

R_6 がヒドロキシ基である請求項 1 又は 2 記載のモルヒナン誘導体、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 4】

請求項 1 ～ 3 いずれか 1 項記載のモルヒナン誘導体、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 5】

オピオイド κ 受容体に関連する疾患の治療又は、改善、予防剤である請求項 4 記載の医薬。

【請求項 6】

鎮痛薬である請求項 4 又は 5 記載の医薬。

【請求項 7】

止痒薬である請求項 4 又は 5 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、オピオイド κ 受容体アゴニスト作用を有するモルヒナン誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

オピオイド受容体には μ 、 δ 、 κ の 3 つのタイプが知られている。 μ 受容体に対して強い親和性を示すモルヒネは、古くから鎮痛薬として使用されている。しかし、オピオイド μ 受容体アゴニストは、 μ 受容体を介して依存形成、呼吸抑制等の有害事象を引き起こすことが知られている。

一方 κ 受容体アゴニストも鎮痛作用を示すが、モルヒネで見られる有害事象には関与しないことが知られている。

その一方、 κ 受容体アゴニストは一般に鎮静作用や薬物嫌悪作用を示すことが知られている。唯一、薬物嫌悪性を分離した κ 受容体アゴニストとしてナルフラフィン（特許文献 1

10

20

30

40

50

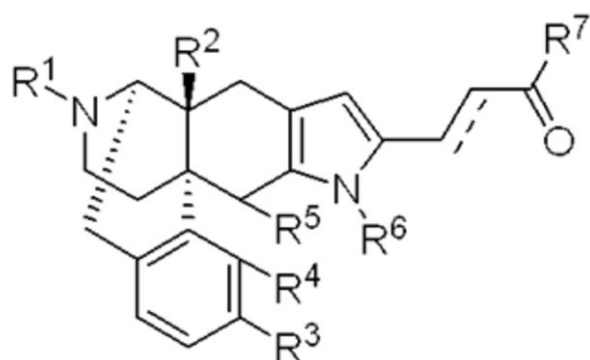
）があげられるが、ナルフラフィン[®]は鎮痛用量において鎮静作用を示すため、止痒薬としての承認は得られたが、鎮痛薬としての承認は受けていない。つまり、鎮痛薬として承認を受けたオピオイドκ受容体選択的なアゴニストはいまだ存在しない。

従って、鎮静作用や薬物嫌悪作用を示さないκ受容体選択的なアゴニストは、鎮痛薬をはじめとするオピオイドκ受容体に関連する疾患や症状の優れた治療又は改善、予防薬として期待される。

特許文献2には、次式（A）、

【0003】

【化1】



(A)

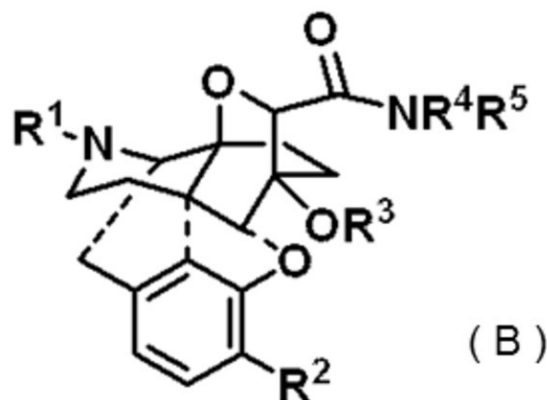
【0004】

で表される化合物がオピオイドκ受容体アゴニスト活性を有することが開示されている。しかし、その活性は充分ではなかった。

また、特許文献3には、次式（B）、

【0005】

【化2】



(B)

【0006】

で表わされる化合物が報告されている。この化合物はオピオイドκ受容体選択的な結合及び鎮痛作用を有するとの記載がある。しかし、その鎮痛活性は満足のいくものではなかった。

また、非特許文献1には、次式で表される化合物（C）が、

【0007】

10

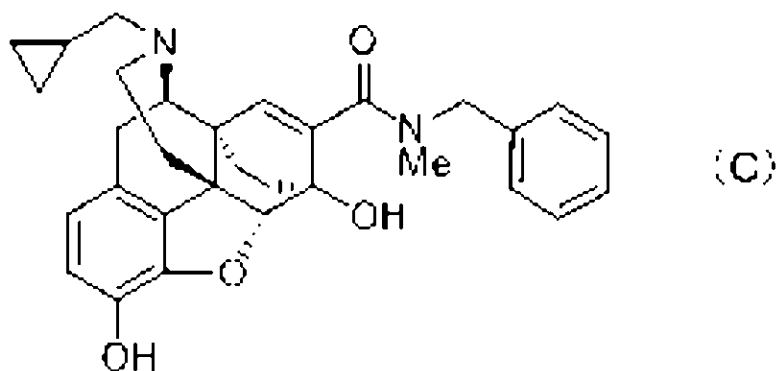
20

30

40

50

【化 3】



10

【0008】

極めて高い活性を有することが開示されているが、この化合物は生体内での安定性が十分ではなかった。生体内で化合物が不安定な場合、期待される薬効が発揮されないこと、分解物の生体への影響等の理由により医薬品としての開発は困難となることから、生体内安定性は医薬品の開発において重要な要件となる。

上市されている鎮痛薬のうち高いオピオイドκ受容体アゴニスト活性を有する薬剤はいまだ存在しない。

従って、鎮痛薬を志向する上で、オピオイドκ受容体に対し選択性及び高い活性を示し、かつ生体内での安定性に優れた化合物が望まれている。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際公開第1993/5081号パンフレット

【特許文献2】特開2008-179554号公報

【特許文献3】特許第2525552号公報

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】JNRC2016第36回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウムプログラム・抄録集、第37頁、鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明の目的は、鎮静作用や薬物嫌悪作用の抑制された、オピオイドκ受容体に関連する様々な疾患、症状の治療または又は改善、予防に有効な医薬を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0012】

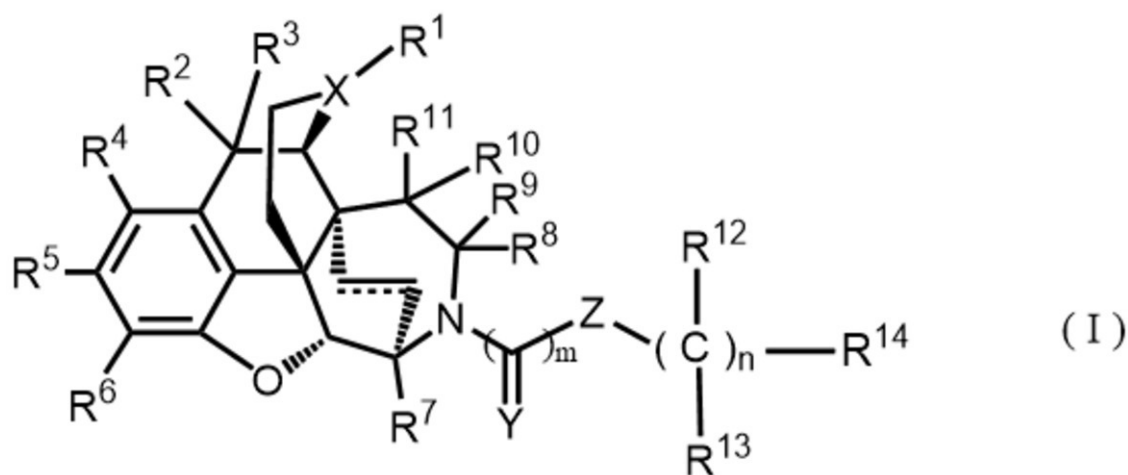
斯かる実情の下、本発明者らは鋭意検討を行った結果、特定のモルヒナン誘導体がオピオイドκ受容体選択性及びオピオイドκ受容体に対する強力なアゴニスト活性を有し、かつ生体内で高い安定性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

40

【1】即ち、本発明は、次の一般式(I)、

【0013】

【化 4】



10

20

30

40

50

(式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_3-6 シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_3-6 シクロアルキル C_1-6 アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアラキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルキニル基、置換基を有していてもよいアシル基又はアミノ保護基を示し、

R^2 及び R^3 は同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又は R^2 及び R^3 が一緒になってカルボニル基を示すか R^2 及び R^3 が結合して置換基を有していてもよい環状ケタールを示し、

R^4 及び R^5 は同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ハロゲン原子又はヒドロキシ基を示し、

R^6 は水素原子、置換基を有していてもよい C_1-6 アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、カルボン酸エステル基又は置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、

R^7 は水素原子、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルコキシ基又はヒドロキシ基を示し、

R^8 及び R^9 は同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又は R^8 及び R^9 が一緒になってカルボニル基、チオカルボニル基を示すか R^8 及び R^9 が結合して置換基を有していてもよい C_3-6 飽和炭化水素環又は置換基を有していてもよい環状ケタールを示し、

R^{10} 及び R^{11} は同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又は R^{10} 及び R^{11} が一緒になってカルボニル基、チオカルボニル基を示すか R^{10} 及び R^{11} が結合して置換基を有していてもよい C_3-6 飽和炭化水素環又は置換基を有していてもよい環状ケタールを示し、

R^{12} 及び R^{13} は同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基を示すか、同一炭素上の R^{12} と R^{13} が結合して置換基を有していてもよい C_3-6 飽和炭化水素環、置換基を有していてもよい飽和複素環を示すか、 n が2~3の場合において隣接する一組の R^{12} 同士が結合して置換基を有していてもよい C_3-6 飽和炭化水素環又は置換基を有していてもよい飽和複素環を形成することができ、

R^{14} は水素原子、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換基を有していて

もよい $C_3 - 6$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 - 6$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_2 - 6$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換基を有していてもよい $C_6 - 10$ アリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい環状アミノ基を示し、

X は窒素原子又は N-オキシドを示し、

Y は酸素原子又は硫黄原子を示し、

Z は NR^{15} 、酸素原子、結合手、 $-CH=CH-$ 又は $-C\equiv C-$ を示し、

R^{15} は水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 - 6$ アルキル基を示すか、 R^{15} と R^{14} が結合して置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環を示し、

実線と破線からなる二重線は単結合又は二重結合を示し

m は 0 ~ 1 の整数を示し、

n は 0 ~ 3 の整数を示す。))

で表されるモルヒナン誘導体、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に関する。

[2] また本発明は、 R^6 がヒドロキシ基又は置換基を有していてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基である前記 [1] 記載のモルヒナン誘導体、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に関する。

[3] また本発明は、 R^6 がヒドロキシ基である前記 [1] 又は [2] 記載のモルヒナン誘導体、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に関する。

[4] また本発明は、前記 [1] ~ [3] 記載のモルヒナン誘導体、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

[5] また本発明は、オピオイド κ 受容体に関連する疾患の治療又は、改善、予防剤である前記 [4] 記載の医薬に関する。

[6] また本発明は、鎮痛薬である前記 [4] 又は [5] 記載の医薬に関する。

[7] また本発明は、止痒薬である前記 [4] 又は [5] 記載の医薬に関する。。

【発明を実施するための形態】

【0014】

次に本発明をさらに詳しく説明する。

上記一般式 (I) で表されるモルヒナン誘導体、当該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物のうち、好ましくは次のものが挙げられる。

$R^1 \sim R^5$ 、 $R^7 \sim R^{14}$ で示される置換基を有していてもよい $C_1 - 6$ アルキル基における $C_1 - 6$ アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基が挙げられ、より好ましくはメチル基が挙げられる。

【0015】

R^1 及び R^{14} で示される置換基を有していてもよい $C_3 - 6$ シクロアルキル基における $C_3 - 6$ シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、及びシクロヘキシル基が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基が挙げられる。

【0016】

R^1 で示される置換基を有していてもよい $C_1 - 6$ アルキル基及び置換基を有していてもよい $C_3 - 6$ シクロアルキル基における置換基としては、メチル基、エチル基、プロピル基等の $C_1 - 6$ アルキル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等のハロゲン化メチル基、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 - 6$ アルキルアミノ基、ジ $C_1 - 6$ アルキルアミノ基、アシルアミノ基、保護されたアミノ基等の置換基を有していてもよいアミノ基、ホルミル基、アセチル基、シクロプロ

10

20

30

40

50

ピルカルボニル基、ベンゾイル基等のアシル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等の環状アミノ基、 β -ラクタム、 γ -ラクタム、 δ -ラクタム等の環状ラクタム基等が挙げられる。

【0017】

R²～R¹¹及びR¹⁴で示される置換基を有していてもよいC₁～6アルコキシ基におけるC₁～6アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基等が挙げられ、好ましくはメトキシ基が挙げられる。

置換基としては、メトキシ基、エトキシ基等のC₁～6アルコキシ基、フェノキシ基、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子が挙げられ、好ましくはフッ素原子であり、具体的にはフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基等が挙げられる。

10

【0018】

R¹及びR¹⁴で示される置換基を有していてもよいアリール基におけるアリール基としては、フェニル基、ナフチル基が挙げられる。

【0019】

R¹及びR¹⁴で示される置換基を有していてもよいヘテロアリール基におけるヘテロアリール基としては、例えばフラニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チエニル、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基等の5員環ヘテロアリール基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、ピリミジル基等の6員環ヘテロアリール基、インドリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基等の二環性ヘテロアリール基等の窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含む単環性又は二環性のヘテロアリール基が挙げられる。

20

また、これらのヘテロアリール基上の置換基によっては互変異性体が存在しえ、例えばピリジル基上にヒドロキシ基が置換する場合、6-ヒドロキシピリジン-2-イル基と、その互変異性体として6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル基、および4-ヒドロキシピリジン-2-イル基と、その互変異性体として4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-2-イル基が挙げられる。

【0020】

R¹及びR¹⁴で示される置換基を有していてもよいアリール基及び置換基を有していてもよいヘテロアリール基は、環上に1～3の置換基を有していてもよく、その置換基としては、メチル基、エチル基、プロピル基等のC₁～6アルキル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等のハロゲン化メチル基、ヒドロキシメチル基、ドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基等のヒドロキシアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基等のC₁～6アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジC₁～6アルキルアミノ基、アシルアミノ基、保護されたアミノ基等の置換基を有していてもよいアミノ基、ホルミル基、アセチル基、シクロプロピルカルボニル基、ベンゾイル基等のアシル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等の環状アミノ基、 β -ラクタム、 γ -ラクタム、 δ -ラクタム等の環状ラクタム基等が挙げられる。

30

40

【0021】

R¹で示される置換基を有していてもよいC₃～6シクロアルキルC₁～6アルキル基におけるC₃～6シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられ、好ましくはシクロプロピル、シクロブチルが挙げられ、より好ましくはシクロプロピルが挙げられる。

また、R¹で示されるC₃～6シクロアルキルC₁～6アルキル基におけるC₁～6アルキル基としては、前記と同様のものが挙げられる。

置換基としては、前記置換基を有していてもよいC₃～6シクロアルキル基における置換

50

基と同様のものが挙げられる。

【0022】

R¹で示される置換基を有していてもよいアラルキル基としては、アリアル部分の炭素数がC₆～10で、アルキレン部分の炭素数はC₁～5を示し、例えばフェニル又はナフチルで置換されたメチル基、エチル基等が挙げられ、好ましくはフェニルで置換されたメチル基（ベンジル基）が挙げられる。

【0023】

R¹で示される置換基を有していてもよいヘテロアリアルアルキル基におけるヘテロアリアル部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含むヘテロアリアルが挙げられ、またアルキル部分としてはメチル基、エチル基、プロピル基等のC₁～6アルキル基が挙げられ、例えば、（ピリジン-2-イル）メチル基、（ピリジン-3-イル）メチル基、（ピリジン-4-イル）メチル基、2-（ピリジン-2-イル）エチル基、（フラン-2-イル）メチル基、（フラン-3-イル）メチル基、（イミダゾール-2-イル）メチル基、（イミダゾール-4-イル）メチル基、（イミダゾール-5-イル）メチル基、（チアゾール-2-イル）メチル基、（チアゾール-4-イル）メチル基、（チアゾール-5-イル）メチル基、（チオフェン-2-イル）メチル基又は2-（チオフェン-2-イル）エチル基等の単環性ヘテロアリアルアルキル基、（キノリン-3-イル）メチル基、（インドール-3-イル）メチル基の二環性ヘテロアリアルアルキル基等が挙げられる。

10

【0024】

R¹で示される置換基を有していてもよいアラルキル基及び置換基を有していてもよいヘテロアリアルアルキル基におけるアリアル及びヘテロアリアル上に置換基を有してもよく、その置換基としては前記置換基を有していてもよいアリアル基及び置換基を有していてもよいヘテロアリアル基における置換基と同様のものが挙げられる。

20

【0025】

R¹及びR¹⁴で示される置換基を有していてもよいC₂～6アルケニル基におけるC₂～6アルケニル基としては、C₂～6の直鎖又は分岐鎖のアルケニル基が挙げられ、アリル基、ビニル基、1-プロペニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基等のアルケニル基が挙げられる。

30

【0026】

R¹及びR¹⁴で示される置換基を有していてもよいC₂～6アルキニル基におけるC₂～6アルキニル基としては、C₂～6の直鎖または分枝鎖状のアルキニル基を示し、たとえば、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基などが挙げられる。

【0027】

斯かるアルケニル基及びアルキニル基に置換し得る基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ベンジル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基等のアラルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基等のアラルキルオキシ基、C₁～6の直鎖または分岐鎖状アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子、カルボキシ基及びヒドロキシ基等が挙げられる。

40

【0028】

R¹で示される置換基を有していてもよいアシル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等のC₂～6アルカノイル基、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基等のC₄～7シクロアルカノイル基、ベンゾイル基、ナフトイル基等のアロイル基又はフロイル基、チオフェンカルボニル基、ニコチニル基、イソニコチノイル基等の5～6員環のヘテロアロイル基等が挙げられる。

また、C₂～6アルカノイル基、C₄～7シクロアルカノイル基における置換基としては

50

、前記置換基を有していてもよいC₁－6アルキル基における置換基と同様のものが挙げられ、アロイル基、ヘテロアロイル基における置換基としては、前記置換基を有していてもよいアリール基及び置換基を有していてもよいヘテロアリール基における置換基と同様のものが挙げられる。

【0029】

R⁶で示される置換基を有していてもよいカルバモイル基における置換基及びR⁴～R⁶及びR¹⁴で示される置換基を有していてもよいアミノ基における置換基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等の直鎖又は分岐の置換基を有していてもよいC₁－6アルキル基（置換基としては、ヒドロキシ基、C₁－6アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、ヘテロアリール基等が挙げられる。）が挙げられ、これらの置換基を1又は2有してもよい。

10

また、R⁴～R⁶及びR¹⁴で示される置換基を有していてもよいアミノ基における置換基としては、上記の他、R¹で示されるアミノ保護基と同様のアミノ保護基が挙げられる。

【0030】

R¹で示されるアミノ保護基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、tert-アミロキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-クロロベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-フェニルアゾベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシフェニルアゾベンジルオキシカルボニル基、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ビフェニルイソプロピルオキシカルボニル基、ジイソプロピルメチロキシカルボニル基、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基等のカーバメート系保護基、p-トルエンシルホニル基、2-ニトロベンゼンシルホニル基等スルホンアミド系保護基、フタロイル基等のイミド系保護基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、トリチル基、ナフチルメチル基等のC₇－19のアラルキル基が挙げられる。

20

【0031】

R²～R⁶、R⁸～R¹¹及びR¹⁴で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子、より好ましくはフッ素原子が挙げられる。

30

【0032】

R⁶で示されるカルボン酸エステル基におけるエステルを形成する基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、2-プロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のC₁－6アルキル基；ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等のC₂－6アルケニル基；ベンジル基等のアラルキル基；フェニル基、ナフチル基等のアリール基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基等のC₁－6アルカノイルオキシC₁－4低級アルキル基等が挙げられる。

【0033】

R¹⁴で示される置換基を有していてもよい環状アミノ基における環状アミノ基としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホニル基及びチオモルホリニル基等が挙げられる。

40

置換基としては、メチル基、エチル基等のC₁－6アルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等のC₁－6アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子、ヒドロキシ基等が挙げられる。

【0034】

R⁸及びR⁹が結合して形成される置換基を有していてもよいC₃－6飽和炭化水素環、R¹⁰及びR¹¹が結合して形成される置換基を有していてもよいC₃－6飽和炭化水素環、同一炭素上のR¹²とR¹³が結合又はnが2～3の場合において隣接する一組のR¹²同士が結合して形成される置換基を有していてもよいC₃－6飽和炭化水素環にお

50

る $C_3 - 6$ 飽和炭化水素環としては、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環が挙げられる。

【0035】

同一炭素上の R_1 と R_2 が結合して又は n が 2 ～ 3 の場合において隣接する一組の R_1 と R_2 が結合して形成される置換基を有していてもよい飽和複素環としては、3 ～ 6 員環の飽和複素環が挙げられ、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン等の環状アミン、エポキシド、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン等の環状エーテル、チエタン、チオラン、チアン等の環状チオエーテル等が挙げられる。

これらの飽和複素環のうち、環の構成原子として窒素原子を有する場合には、 $C_1 - 6$ アルキル基、アシル基及びアミノ保護基等の置換基を窒素上に有していてもよい。これらの置換基は前記と同様のものを示す。

10

【0036】

R_1 と R_2 が結合して形成される置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環としては、3 ～ 6 員環の含窒素飽和複素環が挙げられ、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン等の環状アミノ基が挙げられる。

これらの含窒素飽和複素環はさらに飽和炭化水素、飽和複素環、不飽和炭化水素又は不飽和複素環と縮環していてもよく、例えばデカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、インドリン、イソインドリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、ベンゾモルホリン、ベンゾチオモルホリン等が挙げられる。

20

これらの含窒素複素環において R_2 が結合している窒素原子以外に環の構成原子として窒素原子を有する場合には、 $C_1 - 6$ アルキル基、アシル基及びアミノ保護基等の置換基を有していてもよい。これらの置換基は前記と同様のものを示す。

【0037】

同一炭素上の R_1 と R_2 が結合して形成される置換基を有していてもよい $C_3 - 6$ 飽和炭化水素環、同一炭素上の R_1 と R_2 が結合して形成される置換基を有していてもよい飽和複素環、 n が 2 ～ 3 の場合において隣接する一組の R_1 と R_2 が結合して形成される置換基を有していてもよい $C_3 - 6$ 飽和炭化水素環又は置換基を有していてもよい飽和複素環及び R_1 と R_2 が結合して形成される置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環における置換基としては前記環状アミノ基における置換基と同様のものが挙げられる。

30

【0038】

R_3 と R_4 、 R_8 と R_9 及び R_{10} と R_{11} が結合して形成される置換基を有していてもよい環状ケタールとしてはジオキソラン、ジオキサンが挙げられる。置換基としては、メチル基、エチル基、プロピル基等の $C_1 - 6$ アルキル基が挙げられる。

【0039】

X は窒素原子又は N-オキシドを示し、窒素原子が好ましい。

【0040】

Y は酸素原子又は硫黄原子を示し、好ましくは酸素原子である。

40

【0041】

Z は NR_2 、酸素原子、結合手、 $-CH=CH-$ 又は $-C \equiv C-$ を示し、好ましくは NR_2 、酸素原子、結合手又はエチレンである。

【0042】

m は 0 ～ 1 の整数を示し、好ましくは 1 である。

【0043】

n は 0 ～ 3 の整数を示し、好ましくは 1 である。

【0044】

本発明に用いられる化合物 (I) のうち好ましい態様としては、 R_1 は置換基を有してい

50

てもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基であり、 R^2 及び R^3 は同一又は異なって水素原子又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基であり、 R^4 及び R^5 は同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ハロゲン原子又はヒドロキシ基であり、 R^6 は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基又はヒドロキシ基であり、 R^7 は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基又はヒドロキシ基であり、 R^8 及び R^9 は同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子又はヒドロキシ基であり、 R^{10} 及び R^{11} は同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基であり、 R^{12} 及び R^{13} は同一又は異なって水素原子又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^{14} は置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基又は置換基を有していてもよい環状アミノ基であり、 X は窒素原子又は N -オキシドであり、 Y は酸素原子又は硫黄原子であり、 Z は NR^{15} 、酸素原子、結合手、 $-CH=CH-$ 又は $-C\equiv C-$ であり、 R^{15} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、実線と破線からなる二重線は単結合又は二重結合であり、 m は 0 又は 1 の整数であり、 n は 0 ～ 3 の整数である場合が挙げられる。

10

20

【0045】

本発明に用いられる化合物 (I) のより好ましい態様としては、 R^1 は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基又は置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基であり、 R^2 及び R^3 は同一又は異なって水素原子又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^4 及び R^5 は同一又は異なって水素原子又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^6 は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基又はヒドロキシ基であり、 R^7 は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基又はヒドロキシ基であり、 R^8 及び R^9 は同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^{10} 及び R^{11} は同一又は異なって水素原子又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^{12} 及び R^{13} は同一又は異なって水素原子又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^{14} は置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基又は置換基を有していてもよい環状アミノ基であり、 X は窒素原子又は N -オキシドであり、 Y は酸素原子又は硫黄原子であり、 Z は NR^{15} 、酸素原子、結合手又は $-CH=CH-$ であり、 R^{15} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、実線と破線からなる二重線は単結合又は二重結合であり、 m は 0 又は 1 の整数であり、 n は 0 ～ 3 の整数である場合が挙げられる。

30

【0046】

さらに本発明に用いられる化合物 (I) の好ましい態様としては、 R^1 は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基であり、 R^2 及び R^3 は同一又は異なって水素原子又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^4 及び R^5 は水素原子であり、 R^6 はヒドロキシ基であり、 R^7 は水素原子又はヒドロキシ基であり、 R^8 及び R^9 は同一又は異なって水素原子又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^{10} 及び R^{11} は同一又は異なって水素原子又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^{12} 及び R^{13} は同一又は異なって水素原子又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^{14} は置換基を有していてもよいヘテロアリール基であり、 X は窒素原子であり、 Y は酸素原子であり、 Z は NR^{15} 、酸素原子、結合手又は $-CH=CH-$ であり、 R^{15} は水素原子又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、実線と

40

50

破線からなる二重線は単結合であり、 m は0又は1の整数であり、 n は0～1の整数である場合が挙げられる。

【0047】

上記一般式(I)で表されるモルヒナン誘導体、当該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩において、薬学的に許容される塩としては、好ましくは酸付加塩が挙げられ、酸付加塩としては、例えば(イ)塩酸、硫酸、リン酸等の鉱酸との塩、(ロ)ギ酸、酢酸、クエン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸等の有機カルボン酸との塩、(ハ)メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸等のスルホン酸との塩との塩が挙げられる。

10

【0048】

上記一般式(I)で表されるモルヒナン誘導体、当該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物において、立体異性体としてはシス、トランス異性体、ラセミ体や光学活性体等が挙げられる。

【0049】

上記一般式(I)で表されるモルヒナン誘導体、当該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物において、水和物又は溶媒和物としても存在することができる。従って、本発明の化合物は、その全ての結晶型及び水和若しくは溶媒和物を含むものである。

【0050】

次に、上記一般式(I)で表されるモルヒナン誘導体、当該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の製造方法を示す。

20

【0051】

(方法A) $R^7 \sim R^{11}$ が水素原子、 X が窒素原子、実線と破線からなる二重線が単結合の場合の製造方法

(方法A-1) 一般式(I)中、7員環の構成原子である窒素原子がベンジルオキシカルボニル基(Cbz)又は水素原子と結合している場合

以下に記載した方法により、発明化合物($a-10$)～($a-13$)を得ることができる。

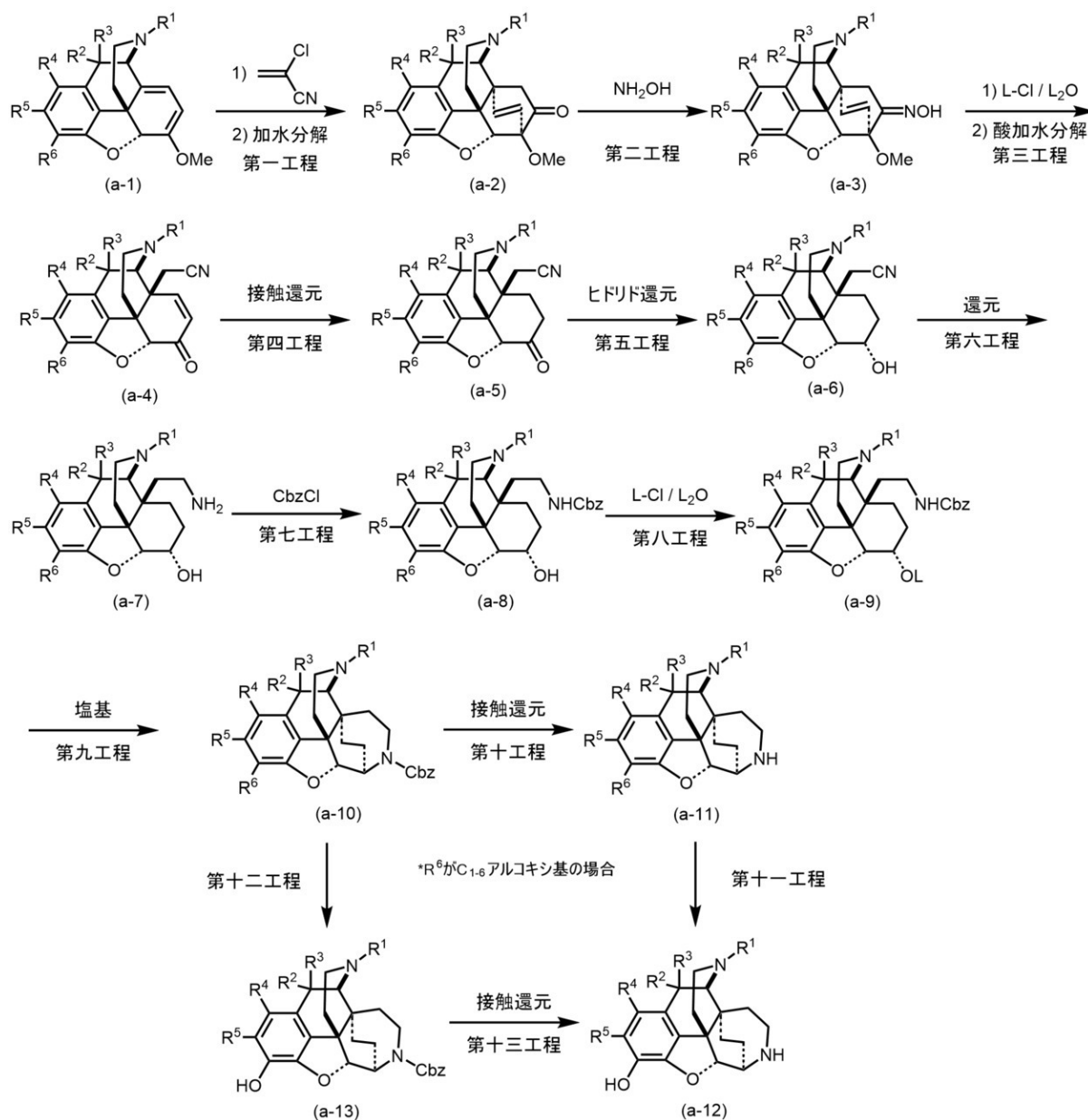
【0052】

30

40

50

【化 5】



(式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ は前記と同様のものを示す。)

【0053】

(第一工程)

原料 (a-1) 及び 2-クロロアクリロニトリル 1 ~ 10 当量をベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリム、ジグリム等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール等のアルコール類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン等の脂肪族炭化水素類；アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒中、炭酸水素ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下又は非存在下、80 ~ 190 °C で 3 ~ 24 時間反応させた後、あるいは封管内で、マイクロウェーブ合成装置によりマイクロウェーブを照射して反応させた後、加水分解により化合物 (a-2) を合成することができる。加水分解反応は、一般公知の方法により酸や塩基を用いて行うことができるが、塩基の方が好ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール等のアルコール溶媒中に、1 ~ 10 mol / L の水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム水溶液等の無機塩基性水溶

液を1～6当量加え、室温～加熱還流下で1～24時間反応させることにより行うことができる。

出発原料(a-1)は一般公知の方法により合成することができる。例えばJ. Chem. Soc. C, 1966, 617あるいはJ. Chem. Soc. C, 1969, 2569、J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1994, 911記載の方法により合成することができる。

【0054】

(第二工程)

化合物(a-2)を、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類；メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類；水、酢酸等の溶媒；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒中又はこれらの混合溶媒中、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の有機塩基；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基の存在下、ヒドロキシルアミン（例えば、ヒドロキシルアミン水溶液、ヒドロキシルアミン塩酸塩、ヒドロキシルアミン硫酸塩等）と、室温～加熱還流下で1～24時間反応させることにより、化合物(a-3)を合成することができる。

【0055】

(第三工程)

化合物(a-3)を、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン等の脂肪族炭化水素類；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒中又は無溶媒中、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(KHMDS)、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)等の塩基；トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の有機塩基；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基の存在下、L-CI又はL₂Oで表される試薬(Lはメタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、2-ニトロベンゼンスルホニル基等を表す)と、-78℃～加熱還流下で1～24時間反応させたのち、加水分解により化合物(a-4)を合成することができる。加水分解反応は、一般公知の方法により酸を用いて行うことができ、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；酢酸等の溶媒中又は無溶媒中に、1～10mol/Lの塩酸又は硫酸等の無機酸性水溶液を1～6当量又は溶媒量加え、室温～加熱還流下で1～24時間反応させることにより行うことができる。

【0056】

(第四工程)

水素雰囲気下又はギ酸カリウム(1～5当量)等存在下、化合物(a-4)をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類；メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類；水、酢酸等の溶媒中又はこれらの混合溶媒中、金属触媒、例えばラネーニッケル等のニッケル触媒、パラジウム-活性炭素(Pd/C)及びパールマン触媒(Pearlman's Catalyst: Pd(OH)₂)等のパラジウム触媒、またはアダムス触媒(Adams' Catal

y s t : P t O₂)等の白金触媒存在下、室温～加熱還流下で1～24時間反応させることにより、化合物(a-5)を合成することができる。

【0057】

(第五工程)

化合物(a-5)を、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類；メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン等の脂肪族炭化水素類；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；酢酸等の溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化トリ(sec-ブチル)ホウ素リチウム、水素化トリ(sec-ブチル)ホウ素カリウム等のヒドリド還元剤と、-30℃～加熱還流下で1～24時間反応させることにより、化合物(a-6)を合成することができる。

10

【0058】

(第六工程)

化合物(a-6)を、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類中、水素化アルミニウムリチウム、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ボラン-ジメチルスルフィド等の還元剤と、0℃～加熱還流下で1～24時間反応させることにより、化合物(a-7)を合成することができる。

20

【0059】

(第七工程)

化合物(a-7)を、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；水等の溶媒中又はこれらの混合溶媒中、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の有機塩基；炭酸水素ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基の存在下、クロロギ酸ベンジルと、0℃～室温で1～24時間反応させることにより、化合物(a-8)を合成することができる。

30

【0060】

(第八工程)

化合物(a-8)を、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン等の脂肪族炭化水素類；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒中、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(KHMDS)、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)等の塩基；トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の有機塩基；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基の存在下、L-CI又はL₂Oで表される試薬(Lは前記と同様のものを示す。)と、-78℃～加熱還流下で1～24時間反応させることで、化合物(a-9)を合成することができる。

40

【0061】

50

(第九工程)

化合物 (a-9) を、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン等の脂肪族炭化水素類；アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒中、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド (KHMD S)、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) 等の塩基；トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の有機塩基；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基と、 -78°C ～加熱還流下で1～24時間反応させることで、発明化合物 (a-10) を合成することができる。

10

【0062】

(第十工程)

水素雰囲気下、発明化合物 (a-10) をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類；メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類；水、酢酸等の溶媒中又はこれらの混合溶媒中、金属触媒、例えばラネーニッケル等のニッケル触媒、パラジウム-活性炭素 (Pd/C) 及びパールマン触媒 (Pearlman's Catalyst: Pd(OH)₂) 等のパラジウム触媒、またはアダムス触媒 (Adams' Catalyst: PtO₂) 等の白金触媒存在下、室温～加熱還流下で1～24時間反応させることにより、発明化合物 (a-11) を合成することができる。

20

【0063】

(第十一工程)

R⁶ が C₁ - 6 アルコキシ基の場合、発明化合物 (a-11) を、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；酢酸、酢酸エチル等の有機溶媒；アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒中又は無溶媒中、三臭化ホウ素、トリメチルシリルヨード、臭化水素、塩酸ピリジニウム等と、 -30°C ～ 180°C で30分～5時間反応させるか、あるいはN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒中、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド等の有機塩基存在下、1-プロパンチオール、1-ドデカンチオール等を 100°C ～ 180°C で30分～24時間反応させることにより、発明化合物 (a-12) を得ることができる。

30

【0064】

(第十二工程)

R⁶ が C₁ - 6 アルコキシ基の場合、発明化合物 (a-10) に対し、上記第十一工程と同様の反応を実施することにより、発明化合物 (a-13) を得ることができる。

【0065】

40

(第十三工程)

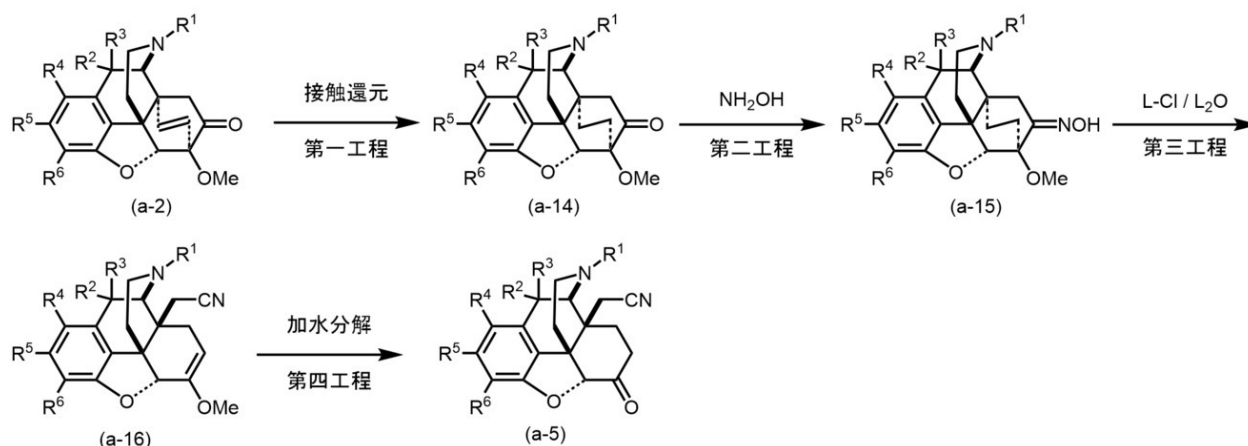
発明化合物 (a-13) に対し、上記第十工程と同様の反応を実施することにより、発明化合物 (a-12) を得ることができる。

また、化合物 (a-5) は以下に記載の方法によっても合成することができる。

【0066】

50

【化 6】



10

(式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ 及び L は前記と同様のものを示す。)

【0067】

(第一工程)

水素雰囲気下又はギ酸カリウム (1~5 当量) 等存在下、化合物 (a-2) をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリム、ジグリム等のエーテル類；メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類；水、酢酸等の溶媒又はこれらの混合溶媒中、金属触媒、例えばラネーニッケル等のニッケル触媒、パラジウム-活性炭素 (Pd / C) 及びパールマン触媒 ($\text{Pearlman's Catalyst: Pd}(\text{OH})_2$) 等のパラジウム触媒、またはアダムス触媒 ($\text{Adams' catalyst: PtO}_2$) 等の白金触媒存在下、室温~加熱還流下で1~24時間反応させることにより、化合物 (a-14) を合成することができる。

20

【0068】

(第二工程)

化合物 (a-14) を、前記化合物 (a-2) から化合物 (a-3) の合成における第二工程と同様にして、化合物 (a-15) を合成することができる。

【0069】

(第三工程) 及び (第四工程)

化合物 (a-15) を、前記化合物 (a-3) から化合物 (a-4) の合成における第三工程と同様にして、化合物 (a-16) 及び化合物 (a-5) を合成することができる。

30

【0070】

(方法 A-2) 一般式 (I) 中、 Z が結合手、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 又は $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 m が1の場合

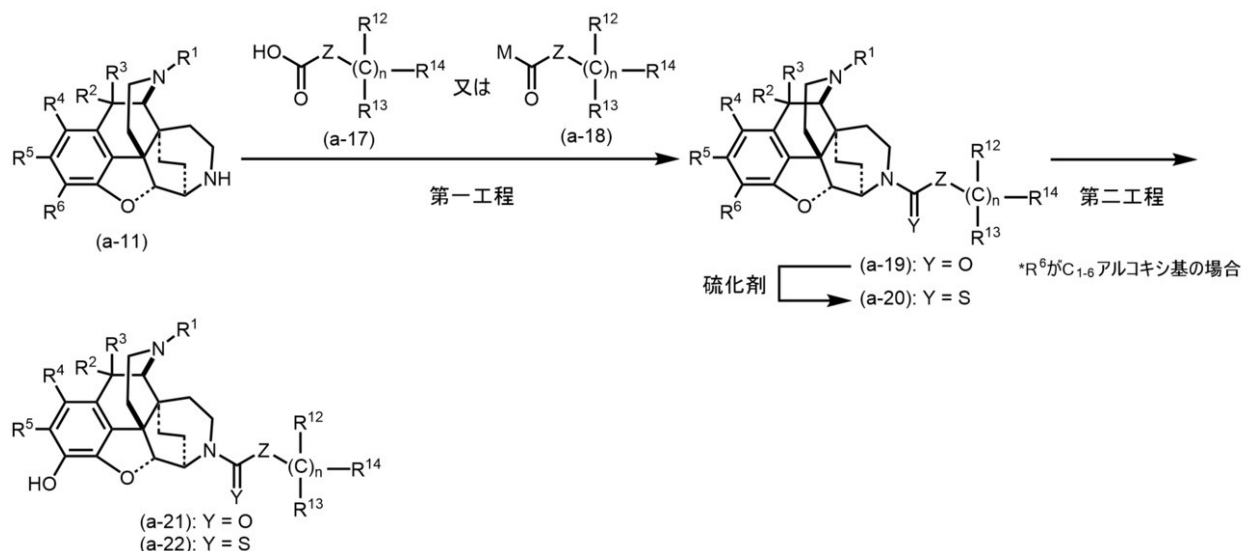
以下に記載した方法により、発明化合物 (a-19) ~ (a-22) を得ることができる。

【0071】

40

50

【化 7】



10

(式中、Mはハロゲン原子、Zは結合手、 —CH=CH— 又は $\text{—C}\equiv\text{C—}$ を示し、R¹～R⁶、R¹²～R¹⁴、Y、nは前記と同様のものを示す。)

【0072】

(第一工程)

(方法A-1)で得られた発明化合物(a-11)にベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール等のアルコール類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン等の脂肪族炭化水素類；アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒中、(a-18)で表される酸ハロゲン化物をN、N-ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N、N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン等の有機塩基；炭酸カリウム、炭酸リチウム等の無機塩基の存在下又は非存在下、0℃～加熱還流下で1～12時間反応させるか、又は(a-17)で表されるカルボン酸を、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HBTU)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルフォリニウムクロライドn水和物(DMT-MM)等の縮合剤存在下又は非存在下、0℃～加熱還流下で1～12時間反応させることにより、発明化合物(a-19)を合成することができる。また、発明化合物(a-19)はベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン等の脂肪族炭化水素類中、五硫化ニリン、ローソン試薬、デービー試薬、ジャパニーズ試薬、ベレオー試薬等の一般公知の硫化剤を用い、0℃～加熱還流下で1～12時間反応させることにより、発明化合物(a-20)に変換することができる。

20

30

40

【0073】

(第二工程)

R⁶がC₁₋₆アルコキシ基の場合、発明化合物(a-19)又は(a-20)に(方法A-1)の第十一工程と同様の反応を実施することにより、発明化合物(a-21)又は

50

(a-22)をそれぞれ得ることができる。

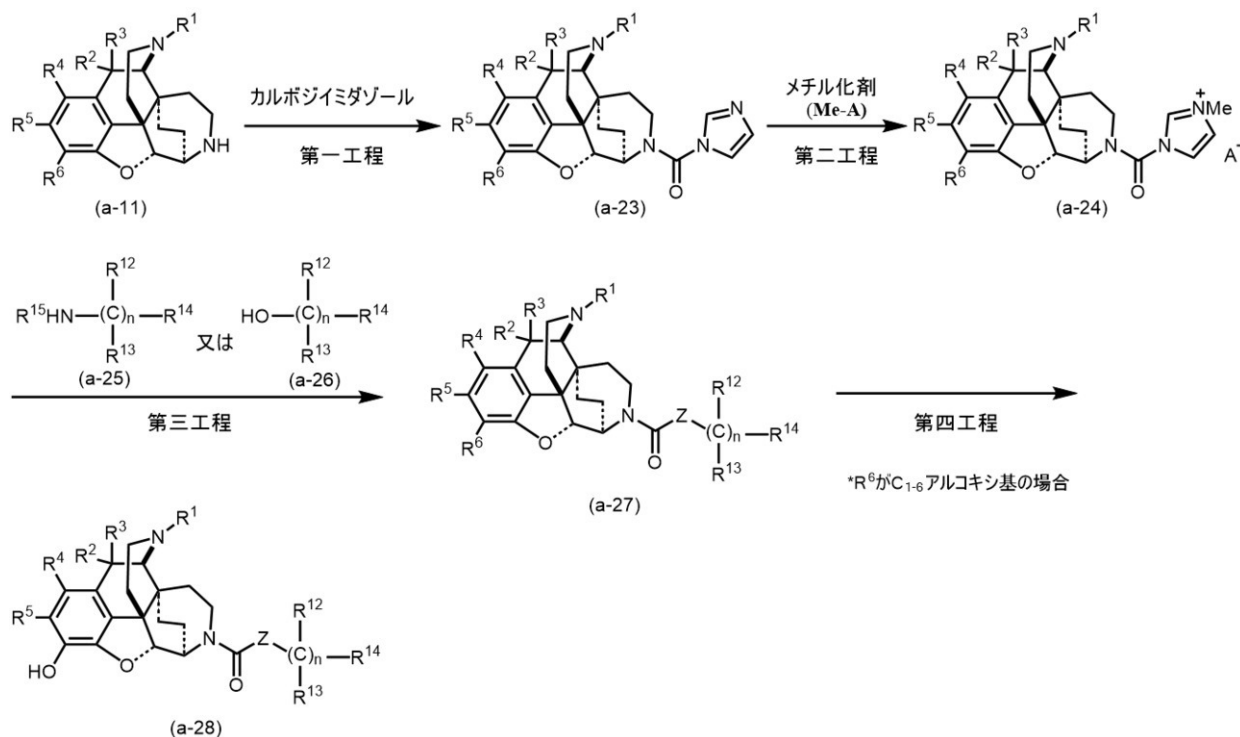
【0074】

(方法A-3)一般式(I)中、Yが酸素原子、ZがNR¹⁵又は酸素原子、mが1の場合

以下に記載した方法により、発明化合物(a-23)、(a-24)及び(a-27)～(a-28)を得ることができる。

【0075】

【化8】



10

20

30

40

50

(式中、ZはNR¹⁵又は酸素原子、メチル化剤(Me-A)におけるAはハロゲン、トリフルオロメタンスルホネート等を示し、A⁻はそのカウンターアニオンを示し、R¹～R⁶、R¹²～R¹⁵、Z、nは前記と同様のものを示す。)

【0076】

(第一工程)

(方法A-1)で得られた発明化合物(a-11)に、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリム、ジグリム等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール等のアルコール類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン等の脂肪族炭化水素類；アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒中、N，N-ジメチルアミノピリジン，トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N，N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン等の有機塩基；炭酸カリウム、炭酸リチウム等の無機塩基の存在下、カルボジイミダゾールを0℃～加熱還流下で1～12時間反応させることにより、発明化合物(a-23)を合成することができる。

【0077】

(第二工程)

発明化合物(a-23)に、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリム、ジグリム等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；メタノール

、エタノール等のアルコール類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン等の脂肪族炭化水素類；アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒中、N，N－ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N－メチルピペリジン、N－メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン等の有機塩基：炭酸カリウム、炭酸リチウム等の無機塩基の存在下又は非存在下、ヨウ化メチル、硫酸ジメチル、トリフルオロメタンスルホネート、meerwein試薬等のメチル化剤を、0℃～加熱還流下で12～48時間反応させることにより、発明化合物（a－24）を合成することができる。

【0078】

（第三工程）

発明化合物（a－24）にベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン等の脂肪族炭化水素類；アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒中、N，N－ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N－メチルピペリジン、N－メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン等の有機塩基：炭酸カリウム、炭酸リチウム等の無機塩基の存在下、（a－25）で表されるアミン又は（a－26）で表されるアルコールを、0℃～加熱還流下で1～12時間反応させることにより、発明化合物（a－27）を合成することができる。

【0079】

（第四工程）、

R⁶がC₁－6アルコキシ基の場合、発明化合物（a－27）に（方法A－1）の第十一工程と同様にして、発明化合物（a－28）を得ることができる。

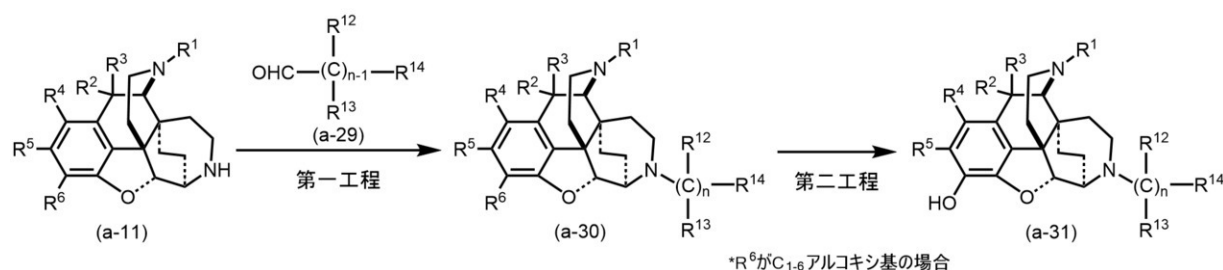
【0080】

（方法A－4）一般式（I）中mが0、Zが結合手の場合

以下に記載した方法により、発明化合物（a－30）～（a－31）を得ることができる。

【0081】

【化9】



（式中、R¹～R⁶、R¹²～R¹⁴、nは前記と同様のものを示す。）

【0082】

（第一工程）

（方法A－1）で得られた発明化合物（a－11）に、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール等のアルコール類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン等の脂肪族炭化水素類；アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；酢酸等の溶媒中又はこれらの混合溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ化水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキ

シホウ素ナトリウム、水素化トリ(sec-ブチル)ホウ素リチウム、水素化トリ(sec-ブチル)ホウ素カリウム等のヒドリド還元剤の存在下、(a-23)で表されるアルデヒドを0℃～加熱還流下で1～12時間反応させることにより、発明化合物(a-30)を合成することができる。

【0083】

(第二工程)

R⁶がC₁～6アルコキシ基の場合、発明化合物(a-30)に(方法A-1)の第十一工程と同様にして、発明化合物(a-31)を得ることができる。

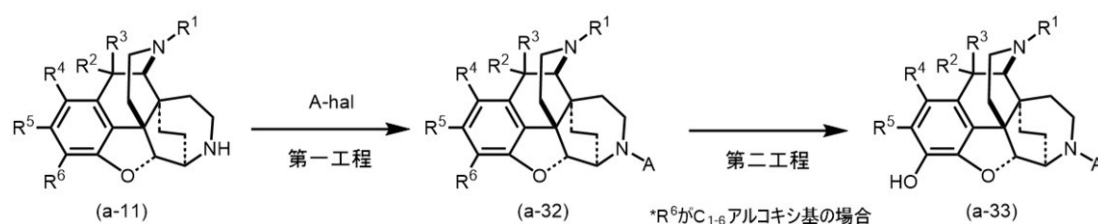
【0084】

(方法A-5)一般式(I)中、m及びnが0、Zが結合手、R¹⁴が置換基を有していてもよいC₆～10アリール基又はヘテロアリール基の場合

以下に記載した方法により、発明化合物(a-32)～(a-33)を得ることができる。

【0085】

【化10】



10

20

(式中、Aは置換基を有していてもよいC₆～10アリール基又はヘテロアリール基、halはハロゲン原子を示し、R¹～R⁶は前記と同様のものを示す。)

【0086】

(第一工程)

(方法A-1)で得られた発明化合物(a-11)に、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリム、ジグリム等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール等のアルコール類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン等の脂肪族炭化水素類；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒中又はこれらの混合溶媒中、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)ジクロリド、パラジウム(II)クロリド等のパラジウム触媒存在下又は非存在下、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(Xphos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(Sphos)、4,5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9'-ジメチルキサンテン(xantphos)等のリン配位子存在下又は非存在下、N,N-ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の有機塩基；炭酸カリウム、炭酸リチウム等の無機塩基等の塩基の存在下又は非存在下、A-halと室温～加熱還流下で1～24時間反応させることにより、発明化合物(a-32)を合成することができる。

30

40

【0087】

(第二工程)

50

R⁶がC₁－6アルコキシ基の場合、発明化合物（a－32）に（方法A－1）の第十一工程と同様にして、発明化合物（a－33）を得ることができる。

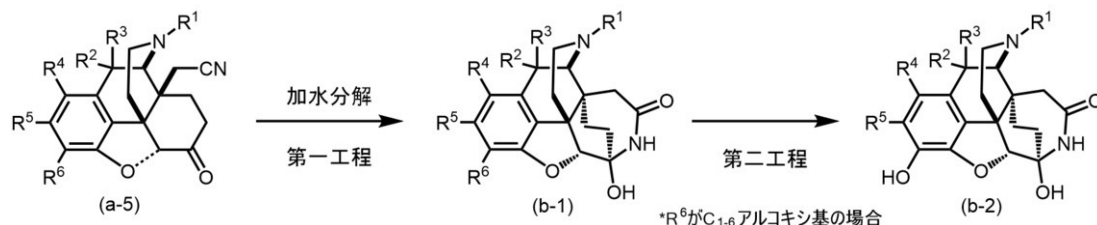
【0088】

（方法B）一般式（I）中、R⁷がヒドロキシ基、R⁸とR⁹が一緒になってカルボニル基、R¹⁰及びR¹¹が水素原子、Xが窒素原子、実線と破線からなる二重線が単結合の場合の製造方法

以下に記載した方法により、発明化合物（b－1）～（b－2）を得ることができる。

【0089】

【化11】



10

（式中、R¹～R⁶は前記と同様のものを示す。）

【0090】

（第一工程）

化合物（a－5）から発明化合物（b－1）への変換は、シアノ基の加水分解反応により実施可能である。加水分解反応は、一般公知の方法により酸又は塩基を用いて行うことができる。酸による加水分解の場合は、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、2－プロパノール等のアルコール類；アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；酢酸等の溶媒中、これらの混合溶媒中又は無溶媒中に、1～12mol/Lの塩酸又は硫酸等の無機酸性水溶液を1～6当量又は溶媒量加え、室温～加熱還流下で1～24時間反応させることにより行うことができる。塩基による加水分解の場合は、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、2－プロパノール等のアルコール類；ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；水等の溶媒中又はこれらの混合溶媒中に、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基又はこれらの水溶液1～6当量を、室温～加熱還流下で1～24時間反応させることにより行うことができる。

20

30

【0091】

（第二工程）

R⁶がC₁－6アルコキシ基の場合、発明化合物（b－1）に（方法A－1）の第十一工程と同様にして、発明化合物（b－2）を得ることができる。

【0092】

（方法C）一般式（I）中、R⁷がヒドロキシ基、R⁸～R¹¹が水素原子、Xが窒素原子、実線と破線からなる二重線が単結合の場合の製造方法

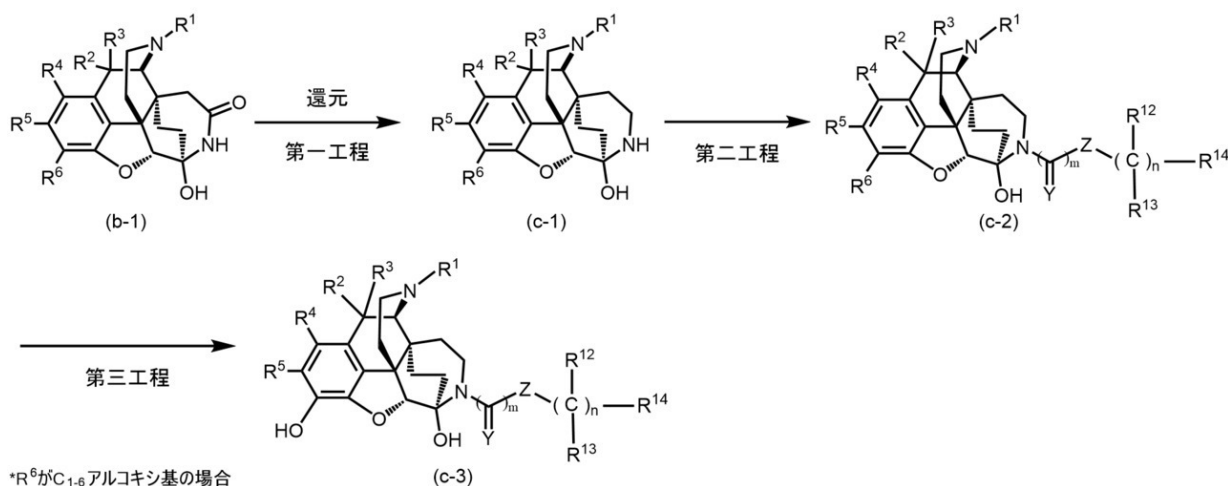
以下に記載した方法により、発明化合物（c－1）～（c－3）を得ることができる。

【0093】

40

50

【化 1 2】



10

(式中、R¹～R⁶、R¹²～R¹⁴、Y、Z、m、nは前記と同様のものを示す。)

【0094】

(第一工程)

(方法B)で得られた発明化合物(b-1)に、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリム、ジグリム等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン等の脂肪族炭化水素類中、ボラン-ジメチルスルフィド錯体、ボラン-テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液又は水素化アルミニウムリチウム等の還元剤を、室温～加熱還流下で2～24時間反応させることにより、発明化合物(c-1)を合成することができる。

20

【0095】

(第二工程)

発明化合物(c-1)に対し、上記(方法A-2)～(方法A-5)に記載の方法と同様の反応を実施することにより、発明化合物(c-2)を合成することができる。

【0096】

(第三工程)

R⁶がC₁₋₆アルコキシ基の場合、発明化合物(c-2)に(方法A-1)と同様にして、発明化合物(c-3)を得ることができる。

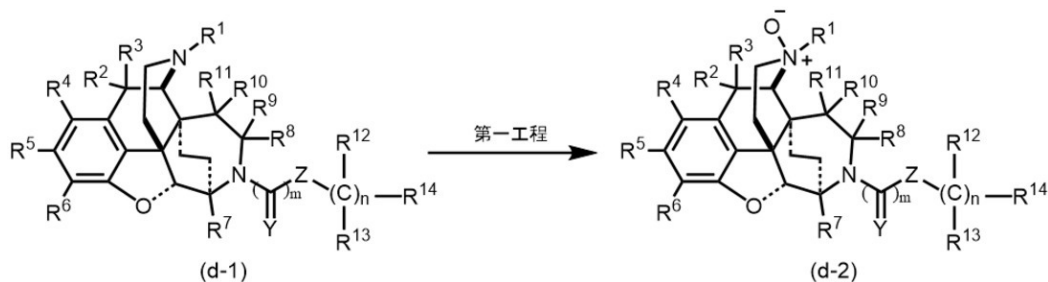
【0097】

(方法D)一般式(I)中、XがNオキシド、実線と破線からなる二重線が単結合の場合の製造方法

以下に記載した方法により、発明化合物(d-2)を得ることができる。

【0098】

【化 1 3】



40

(式中、R¹～R¹⁴、Y、Z、m、nは前記と同じ。)

【0099】

(第一工程)

50

上記（方法 A-1）～（方法 A-5）、（方法 B）、（方法 C）の記載の方法により得られた発明化合物（d-1）を、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素溶媒中、過酸化水素（ H_2O_2 ）水溶液又は m-クロロ過安息香酸（mCPBA）等の酸化剤 1～2 当量を、0℃～室温で 30 分～24 時間反応させることにより、発明化合物（d-2）を合成することができる。

【0100】

前記各工程により得られる化合物については、必要に応じ、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することができる。

さらに必要に応じて常法により酸付加塩を形成することができ、例えば発明化合物（I）を、酢酸エチル等の有機溶媒：メタノール、エタノール等のようなアルコール類：あるいは水等の極性溶媒中、本発明化合物（I）を塩酸、硫酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、クエン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、マレイン酸等の有機カルボン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸等の有機スルホン酸等の存在下、室温又は適宜加熱することにより行われる。

10

【0101】

上記一般式（I）で表されるモルヒナン誘導体、当該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、ヒトに対して経口投与、固形若しくは液体形態での経口投与等のための製薬上許容し得る担体とともに組成物を処方することができる。また、他の鎮痛薬と併用することも可能である。

20

【0102】

経口投与のための固形製剤としてはカプセル剤、錠剤、丸剤、散剤及び顆粒剤等が挙げられる。この固形製剤の調製にあたっては賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素などを用いることができる。ここで、賦形剤としては、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖などが、崩壊剤としては、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム（CMC-Ca）などが、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ゼラチン、ポリビニルピロリドン（PVP）などが挙げられる。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合には、更に、緩衝剤を用いてもよい。錠剤及び丸剤には腸溶性被膜を施してもよい。

30

【0103】

注射剤のための本発明組成物の形態としては、製薬上許容し得る無菌水若しくは非水溶液、懸濁液若しくは乳濁液が挙げられる。適当な非水担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、例えばオリーブ油及び注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルが挙げられる。このような組成物は補助剤、例えば防腐剤、湿潤剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤及び分散剤をも含有することができる。

これら組成物は例えば細菌保持フィルターによる濾過により、又は使用直前に滅菌剤あるいは若干の他の滅菌注射可能な媒質に溶解し得る無菌固形組成物の形態で滅菌剤を混入することにより滅菌することができる。

40

【0104】

点眼投与のための製剤は、好ましくは本発明化合物に加えて、溶解補助剤、保存剤、等張化剤及び増粘剤等を加えることができる。

【0105】

経口投与のための液体製剤には、当業者間で普通に使用される不活性希釈剤、例えば水を含む製薬上許容し得る乳剤、溶液、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシル剤が挙げられる。かかる不活性希釈剤に加えて、組成物には補助剤例えば湿潤剤、乳化、懸濁剤、ならびに甘味、調味及び香味剤も配合することができる。

【0106】

経直腸投与のための製剤は、好ましくは本発明化合物に加えて賦形剤例えばカカオ脂若しくは坐剤ワックスを含有していてもよい。

50

【0107】

投与量は、通常成人においては、有効成分である上記一般式（I）で表されるモルヒナン誘導体、当該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を、注射剤においては、 $0.01\mu\text{g}\sim 1\text{g}/\text{日}$ 、好ましくは $0.0001\sim 200\text{mg}/\text{日}$ 、経口投与においては、 $0.1\mu\text{g}\sim 10\text{g}/\text{日}$ 、好ましくは $0.0001\sim 2000\text{mg}/\text{日}$ 投与されるが、年齢、症状等により増減することができる。また、所望によりこの一日量を2～4回に分割して投与することもできる。

【0108】

オピオイド κ 受容体に関連する疾患や症状としては、例えば心血管系障害、消化器系疾患、血液系疾患、呼吸器系疾患、肝疾患、神経系障害、泌尿器系障害、疼痛、咳嗽、搔痒、虚血性脳疾患、薬物依存などが挙げられる。本発明化合物は、高いオピオイド κ 受容体選択性及びオピオイド κ 受容体に対する強力なアゴニスト活性を有することから、これらの疾患や症状の治療や改善、予防に有効である。

10

【実施例】

【0109】

次に、参考例、実施例及び試験例を挙げ、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0110】

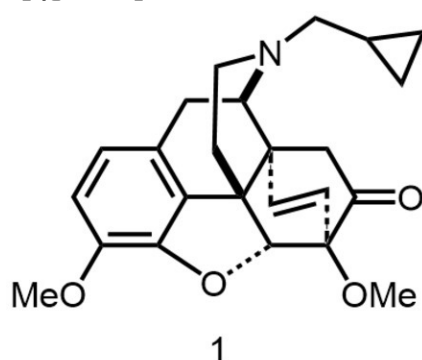
（参考例1）

（4R, 4aR, 7S, 7aR, 12bS）-3-（シクロプロピルメチル）-7, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-4a, 7-エタノ-4, 12-メタノベンゾフロ[3, 2-e]イソキノリン-14-オン（1）の合成

20

【0111】

【化14】



30

（方法a）

（4R, 7aR, 12bS）-3-（シクロプロピルメチル）-7, 9-ジメトキシ-2, 3, 4, 7a-テトラヒドロ-1H-4, 12-メタノベンゾフロ[3, 2-e]イソキノリン（J. Chem. Soc. C, 1966, 617、J. Chem. Soc. C, 1969, 2569およびJ. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1994, 911に記載の方法で合成）（2.0g, 5.63mmol）の1, 2-ジクロロエタン（10mL）溶液をマイクロウェーブ反応用のバイアルに入れ、2-クロロアクリロニトリル（4.5mL, 56.6mmol）を加えて密封したものを3本用意した。マイクロウェーブ合成装置にて、それぞれマイクロウェーブを照射し、 180°C 、10barの条件下で30分間反応させた。放冷後、3本のバイアルの内容物を合わせ、減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（25-50%酢酸エチル／ヘキサン）にて精製した。得られた濃縮残渣をエタノール（144mL）に溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液（36mL）を加えて3時間加熱還流した。放冷後、水（200mL）を加え、ジエチルエーテルで二回抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（25-50%酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（2.5

40

50

g, 44%) を無色アモルファスとして得た。

(方法b)

(4R, 7aR, 12bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 7, 9 - ジメトキシ - 2, 3, 4, 7, 7a - テトラヒドロ - 1H - 4, 12 - メタノベンゾフロ [3, 2 - e] イソキノリン (19 g, 54 mmol) のキシレン (180 mL) 溶液に、炭酸水素ナトリウム (42 g, 540 mmol) 及び 2 - クロロアクリロニトリル (34.4 mL, 432 mmol) を加え、140 °C で 6 時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで二回抽出した。合わせた抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物に対し、(方法a) と同様の加水分解反応を行うことで、表題化合物 (15.2 g, 71%) を淡黄色固体として得た。

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.08 - 0.20 (m, 2H), 0.45 - 0.60 (m, 2H), 0.77 - 0.91 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 3, 13 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 5, 13, 13 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 19 Hz, 1H), 2.32 - 2.55 (m, 4H), 2.77 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 18 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 19 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.65 (d, J = 7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.68 (d, J = 1 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.88 - 5.93 (m, 1H), 6.57 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8 Hz, 1H) .

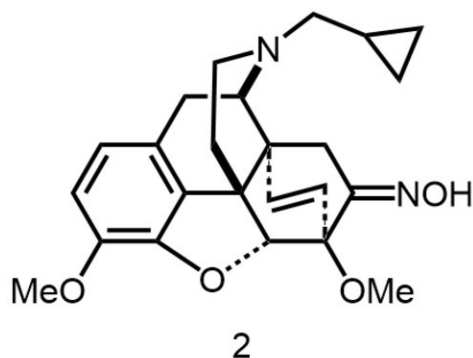
【0112】

(参考例2)

(4R, 4aR, 7R, 7aR, 12bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 7, 9 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 4a, 7 - エタノ - 4, 12 - メタノベンゾフロ [3, 2 - e] イソキノリン - 14 - オン オキシム (2) の合成

【0113】

【化15】



化合物1 (6.93 g, 17.6 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.94 g, 42.3 mmol) 及び 20% ナトリウムエトキシド - エタノール溶液 (20.4 mL, 52.8 mmol) のエタノール (116 mL) / 水 (58 mL) 混合溶液を、5.5 間加熱還流した。反応混合物を放冷後減圧下にて濃縮し、残渣に 2 M 炭酸カリウム水溶液を加え酢酸エチルで三回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた濃縮残渣に対し精製操作は行わず、表題化合物の粗生成物 (7.22 g, 定量的) を淡黄色固体として得た。

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.11 - 0.19 (m, 2H), 0.47 - 0.58 (m, 2H), 0.83 - 0.93 (m, 1H), 1.80 (dd, J = 2, 13 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 6, 13, 13 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 18 Hz, 1H), 2.34 - 2.49 (m, 4H), 2.75 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 18 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.71 (d, J = 18 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.64 (d, J = 1 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 9 Hz

, 1 H), 6.00 (dd, $J=1, 9$ Hz, 1 H), 6.54 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.63 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.57 (br s, 1 H).

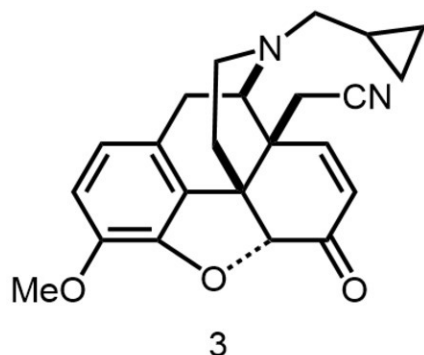
【0114】

(参考例3)

2-((4R, 4aR, 7aR, 12bS)-3-(シクロプロピルメチル)-9-メトキシ-7-オキソ-1, 2, 3, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-4aH-4, 12-メタノベンゾフロ[3, 2-e]イソキノリン-4a-イル)アセトニトリル(3)の合成

【0115】

【化16】



10

氷冷下、化合物2(700mg, 1.71mmol)のジクロロメタン(6mL)溶液に、トリエチルアミン(477.7μL, 3.43mmol)及び塩化メタンスルホニル(265.3μL, 3.43mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで三回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた濃縮残渣をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、2M塩酸(8mL)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ塩基性とし、クロロホルムで三回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30-60%酢酸エチル/ヘプタン)で精製し、表題化合物(620.1mg, 96%)を無色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.11-0.19 (m, 2H), 0.52-0.61 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 1H), 1.71-1.77 (m, 1H), 2.14-2.29 (m, 2H), 2.34-2.47 (m, 3H), 2.78-2.83 (m, 1H), 3.11 (d, $J=17$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J=16$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J=5$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J=16$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.93 (s, 1H), 6.24 (d, $J=11$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=11$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8$ Hz, 1H).

30

【0116】

(参考例4)

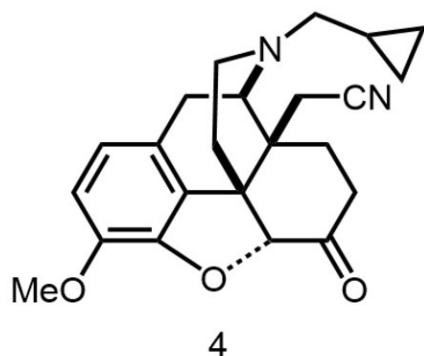
2-((4R, 4aS, 7aR, 12bS)-3-(シクロプロピルメチル)-9-メトキシ-7-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロ-4aH-4, 12-メタノベンゾフロ[3, 2-e]イソキノリン-4a-イル)アセトニトリル(4)の合成

40

【0117】

50

【化 1 7】



10

化合物 3 (5.64 g, 15 mmol) のエタノール (150 mL) / テトラヒドロフラン (150 mL) 混合溶液に、10%パラジウム-活性炭素 (55% wet) (1.5 g) を加え、水素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30-60% 酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、表題化合物 (5.67 g, 100%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.10-0.21 (m, 2 H), 0.50-0.59 (m, 2 H), 0.82-0.92 (m, 1 H), 1.52-1.60 (m, 1 H), 1.69 (ddd, $J=4, 14, 14$ Hz, 1 H), 1.96-2.18 (m, 3 H), 2.31-2.53 (m, 4 H), 2.55-2.64 (m, 1 H), 2.70-2.78 (m, 1 H), 2.97 (d, $J=16$ Hz, 1 H), 3.02 (d, $J=18$ Hz, 1 H), 3.35 (d, $J=6$ Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 4.09 (dd, $J=1, 16$ Hz, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 6.67 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J=8$ Hz, 1 H) .

20

【0118】

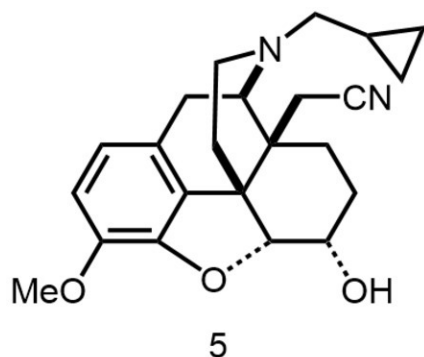
(参考例 5)

2-((4R, 4aS, 7S, 7aR, 12bS)-3-(シクロプロピルメチル)-7-ヒドロキシ-9-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロ-4aH-4, 12-メタノベンゾフロ[3, 2-e]イソキノリン-4a-イル) アセトニトリル (5) の合成

30

【0119】

【化 1 8】



40

化合物 4 (1 g, 2.64 mmol) のテトラヒドロフラン (26 mL) 溶液に、1 M *L-selectride*-テトラヒドロフラン溶液 (5.3 mL, 5.28 mmol) を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合に水を加え、酢酸エチルで三回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0-70% 酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、表題化合物 (828.7 mg, 82%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.07-0.17 (m, 2

50

H), 0.49–0.60 (m, 2H), 0.85–0.92 (m, 1H), 1.09–1.18 (m, 1H), 1.38–1.47 (m, 1H), 1.49–1.54 (m, 1H), 1.67–1.80 (m, 2H), 1.99 (ddd, J=5, 12, 12 Hz, 1H), 2.20 (ddd, J=4, 12, 12 Hz, 1H), 2.27–2.40 (m, 4H), 2.56 (dd, J=6, 19 Hz, 1H), 2.67 (dd, J=5, 12 Hz, 1H), 2.98 (d, J=19 Hz, 1H), 3.38 (d, J=6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.99–4.06 (m, 2H), 4.60 (d, J=5 Hz, 1H), 6.65 (d, J=8 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8 Hz, 1H).

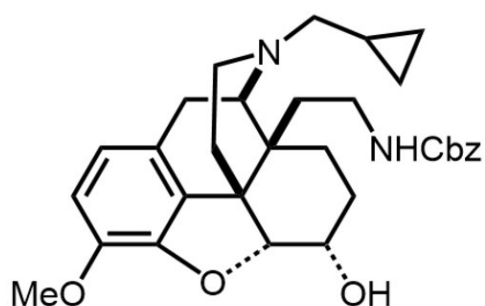
【0120】

(参考例6)

ベンジル (2-((4R, 4aS, 7S, 7aR, 12bS)-3-(シクロプロピルメチル)-7-ヒドロキシ-9-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロ-4aH-4, 12-メタノベンゾフロ[3, 2-e]イソキノリン-4a-イル)エチル)カーバメート(6)の合成

【0121】

【化19】



6

化合物5 (1.08 g, 2.84 mmol) のテトラヒドロフラン (28 mL) 溶液に、0.94 M ボラン-テトラヒドロフラン溶液 (15.1 mL, 14.2 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合を放冷後、減圧下にて濃縮した。濃縮残渣に 6 M 塩酸 (10 mL) を加え、15 分間加熱還流した。反応混合物を放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ塩基性とし、酢酸エチルで三回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) 及びクロロギ酸ベンジル (2.1 mL, 14.8 mmol) を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで三回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20–60% 酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、表題化合物 (1.16 g, 79%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.02–0.10 (m, 2H), 0.35–0.51 (m, 2H), 0.79–0.90 (m, 1H), 0.91–1.04 (m, 1H), 1.12–1.22 (m, 1H), 1.37–1.49 (m, 2H), 1.51–1.69 (m, 2H), 2.02–2.15 (m, 2H), 2.26 (ddd, J=6, 13, 13 Hz, 1H), 2.39–2.48 (m, 3H), 2.75–2.85 (m, 2H), 2.92 (d, J=19 Hz, 1H), 3.06 (d, J=6 Hz, 1H), 3.22–3.42 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.04–4.15 (m, 1H), 4.61 (d, J=5 Hz, 1H), 5.08 (d, J=12 Hz, 1H), 5.12 (d, J=12 Hz, 1H), 5.38 (br s, 1H), 6.60 (d, J=8 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8 Hz, 1H), 7.27–7.40 (m, 5H).

【0122】

(参考例7)

10

20

30

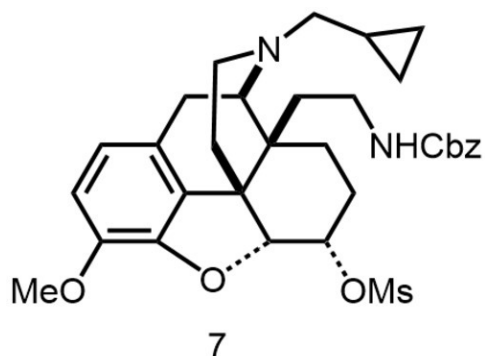
40

50

(4R, 4aS, 7S, 7aR, 12bS) - 4a - (2 - ((ベンジロキシ)カルボニル)アミノ)エチル) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 9 - メトキシ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ - 1H - 4, 12 - メタノベンゾフロ[3, 2-e]イソキノリン - 7 - イル メタンスルホネート (7) の合成

【0123】

【化20】



10

化合物6 (1.11g, 2.14mmol) のジクロロメタン (21mL) 溶液に、トリエチルアミン (598.7μL, 4.29mmol) 及び塩化メタンスルホニル (331.3μL, 4.29mmol) を加え、室温で4時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液加え、クロロホルムで三回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30-60% 酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、表題化合物 (1.28g, 100%) を無色アモルファスとして得た。

20

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.04-0.10 (m, 2H), 0.41-0.51 (m, 2H), 0.79-0.85 (m, 1H), 1.25-1.60 (m, 5H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.05-2.24 (m, 3H), 2.36-2.46 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.10-3.13 (m, 1H), 3.19-3.40 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.69 (d, J=6Hz, 1H), 5.00-5.23 (m, 4H), 6.60 (d, J=8Hz, 1H), 6.72 (d, J=8Hz, 1H), 7.29-7.41 (m, 5H).

30

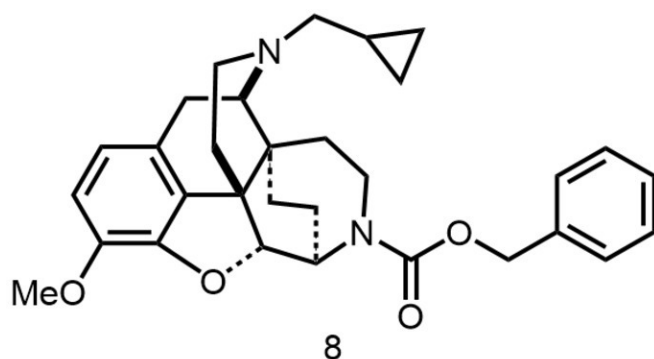
【0124】

(実施例1)

ベンジル (4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a - オクタヒドロ - 7H - 4a, 8 - エタノ - 4, 13 - メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン - 7 - カルボキシレート (8) の合成

【0125】

【化21】



40

化合物7 (173mg, 0.29mmol) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液に、カ

50

リウム *tert*-ブトキシド (39 mg, 0.35 mmol) を加え、室温で 30 分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで三回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40–80% 酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、表題化合物 (102.3 mg, 71%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06–0.15 (m, 2H), 0.43–0.52 (m, 2H), 0.73–0.83 (m, 1H), 1.00–1.13 (m, 1H), 1.21–1.52 (m, 4H), 1.61–1.78 (m, 1H), 2.14–2.43 (m, 5H), 2.62 (dd, $J=5, 11\text{ Hz}$, 1H), 2.76–2.90 (m, 1H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.01 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.34–3.45 (m, 1H), 3.86 (s, 1.8H), 3.87 (s, 1.2H), 4.00–4.15 (m, 1H), 4.23–4.35 (m, 1H), 4.46–4.56 (m, 1H), 5.10–5.23 (m, 2H), 6.55–6.61 (m, 1H), 6.71 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.29–7.40 (m, 5H)。

10

【0126】

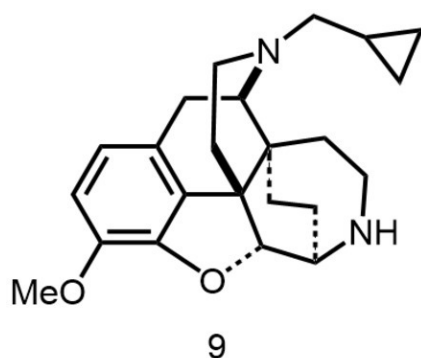
(実施例 2)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a–オクタヒドロ–5H–4a, 8–エタノール, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン (9) の合成

20

【0127】

【化 22】



30

化合物 8 (614.9 mg, 1.23 mmol) のメタノール (12 mL) 溶液に、20% 水酸化パラジウム–活性炭素 (50% wet) (120 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 40 分撹拌した。反応混合物に 20% 水酸化パラジウム–活性炭素 (50% wet) (300 mg) を追加し、更に 2 時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0–10% 10% アンモニア–メタノール/クロロホルム) で精製し、表題化合物 (422.2 mg, 94%) を黒色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06–0.14 (m, 2H), 0.42–0.55 (m, 2H), 0.76–0.83 (m, 1H), 0.99–1.09 (m, 1H), 1.25–1.42 (m, 3H), 1.50–1.58 (m, 1H), 1.61–1.65 (m, 1H), 2.21 (dd, $J=7, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.26–2.41 (m, 4H), 2.58–2.65 (m, 1H), 2.76–2.86 (m, 1H), 2.95 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 2.96–3.03 (m, 2H), 3.12–3.22 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.50–4.52 (m, 1H), 6.57 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H)。

40

【0128】

(実施例 3)

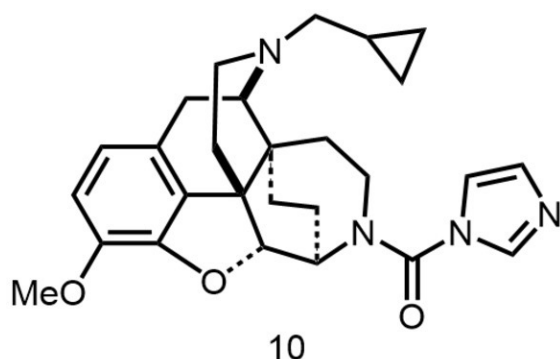
((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–

50

メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)
(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(10)の合成

【0129】

【化23】



化合物9(155mg, 0.42mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(368.3μL, 2.11mmol)及びカルボニルジイミダゾール(342.9mg, 2.11mmol)を加え、室温で二時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で三回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0-4%メタノール/クロロホルム)で精製し、表題化合物(198.3mg, 100%)を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.07-0.15(m, 2H), 0.44-0.54(m, 2H), 0.72-0.82(m, 1H), 1.11-1.21(m, 1H), 1.25-1.37(m, 1H), 1.43-1.55(m, 2H), 1.62-1.65(m, 1H), 1.72-1.84(m, 1H), 2.17-2.45(m, 5H), 2.66(dd, J=5, 12Hz, 1H), 2.89-2.98(m, 1H), 3.01(d, J=18Hz, 1H), 3.06(d, J=6Hz, 1H), 3.58-3.67(m, 1H), 3.80-3.87(m, 1H), 3.88(s, 3H), 4.46(br s, 1H), 4.68(s, 1H), 6.62(d, J=8Hz, 1H), 6.75(d, J=8Hz, 1H), 7.10-7.13(m, 1H), 7.24-7.26(m, 1H), 7.91(s, 1H).

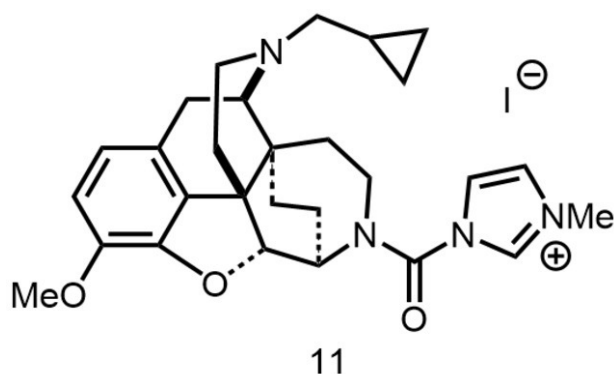
【0130】

(実施例4)

1-(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-5H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-カルボニル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウム ヨージド(11)の合成

【0131】

【化24】



化合物 10 (194.8 mg, 0.42 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、ヨウ化メチル (790.3 μ L, 12.7 mmol) を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮した。得られた濃縮残渣に対し精製操作は行わず、表題化合物の粗生成物 (255.4 mg, 定量的) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.04–0.14 (m, 2 H), 0.42–0.54 (m, 2 H), 0.70–0.82 (m, 1 H), 1.07–1.18 (m, 1 H), 1.37–1.71 (m, 4 H), 1.96–2.12 (m, 1 H), 2.20–2.37 (m, 4 H), 2.43 (dd, $J=6$, 18 Hz, 1 H), 2.65 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 2.86–2.99 (m, 1 H), 2.99 (d, $J=18$ Hz, 1 H), 3.10 (d, $J=6$ Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.90–4.00 (m, 1 H), 4.07–4.24 (m, 1 H), 4.27 (s, 3 H), 4.36 (br s, 1 H), 4.69 (br s, 1 H), 6.63 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.33–7.37 (m, 1 H), 7.66–7.70 (m, 1 H), 10.64 (br s, 1 H) .

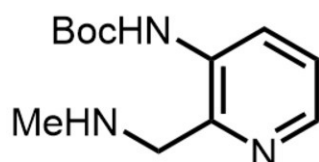
【0132】

(参考例 8)

tert-ブチル (2-((メチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)カーバメート (12) の合成

【0133】

【化 25】



12

tert-ブチル (2-ホルミルピリジン-3-イル)カーバメート (134 mg, 0.60 mmol) のメタノール (1.5 mL) 溶液に、氷冷下 2 M メチルアミン-メタノール溶液 (0.36 mL, 0.72 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (34.7 mg, 0.92 mmol) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで三回抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた濃縮残渣に対し精製操作は行わず、表題化合物の粗生成物 (145 mg, 定量的) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.54 (s, 9 H), 2.45 (s, 3 H), 4.04 (s, 2 H), 7.18 (dd, $J=5$, 8 Hz, 1 H), 8.13 (d, $J=5$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 9.92 (br s, 1 H) .

【0134】

(実施例 5)

tert-ブチル (2-(((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-N-メチル-1,2,3,4,6,7,8,8a-オクタヒドロ-5H-4a,8-エタノ-4,13-メタノベンゾフロ[2,3-c]ピリド[4,3-d]アゼピン-7-カルボキサミド)メチル)ピリジン-3-イル)カーバメート (13) の合成

【0135】

10

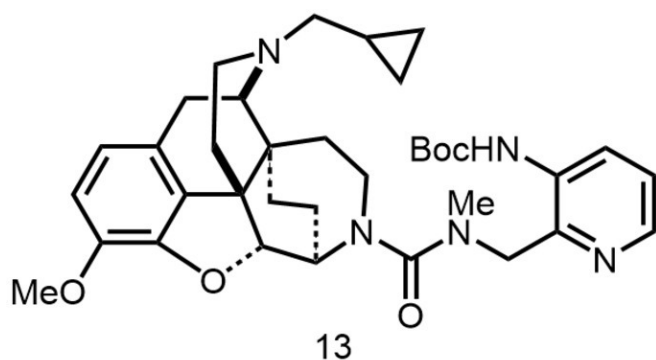
20

30

40

50

【化 2 6】



10

化合物 11 (15 mg, 0.025 mmol)、化合物 12 (12.3 mg, 0.052 mmol) 及びトリエチルアミン (21 μ L, 0.15 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 溶液を、室温で 21.5 時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで三回抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0–5% メタノール/クロロホルム) で精製し、表題化合物 (16.1 mg, 定量的) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.07–0.15 (m, 2H), 0.45–0.53 (m, 2H), 0.74–0.84 (m, 1H), 1.04–1.10 (m, 1H), 1.25–1.71 (m, 14H), 2.20–2.42 (m, 5H), 2.60–2.64 (m, 1H), 2.85–2.94 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.05 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.41 (ddd, $J=4, 11, 14\text{ Hz}$, 1H), 3.54 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.09–4.12 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 6.58 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J=4, 8\text{ Hz}$, 1H), 8.20 (dd, $J=1, 4\text{ Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 10.1 (s, 1H)。

20

【0136】

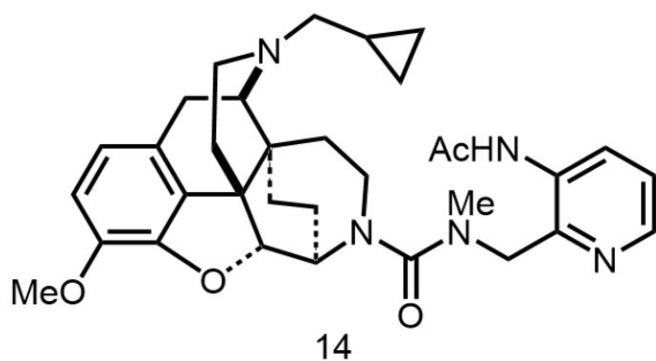
30

(実施例 6)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–N–((3–アセタミドピリジン–2–イル)メチル)–3–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–N–メチル–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–カルボキサミド (14) の合成

【0137】

【化 2 7】



40

化合物 13 (16.1 mg, 0.025 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、室温で 4.5 時間撹拌した。反応混合物

50

を減圧濃縮後、クロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で三回、飽和食塩水で一回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物及びトリエチルアミン（34 μ L, 0.25 mmol）のジクロロメタン（1.5 mL）溶液に、氷冷下、塩化アセチル（17 μ L, 0.24 mmol）を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで三回抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0–5%メタノール／クロロホルム）で精製し、表題化合物（9.8 mg, 69%）を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.15 (m, 2 H), 0.45–0.54 (m, 2 H), 0.75–0.84 (m, 1 H), 1.05–1.12 (m, 1 H), 1.25–1.71 (m, 5 H), 2.13–2.43 (m, 8 H), 2.61–2.65 (m, 1 H), 2.86–2.95 (m, 4 H), 2.99 (d, $J=18$ Hz, 1 H), 3.07 (d, $J=6$ Hz, 1 H), 3.42 (ddd, $J=4, 11, 14$ Hz, 1 H), 3.55 (ddd, $J=4, 4, 14$ Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 4.09–4.12 (m, 1 H), 4.51 (d, $J=14$ Hz, 1 H), 4.60 (d, $J=14$ Hz, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 6.60 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.26 (dd, $J=5, 8$ Hz, 1 H), 8.25 (dd, $J=1, 5$ Hz, 1 H), 8.71 (dd, $J=1, 8$ Hz, 1 H), 11.4 (s, 1 H).

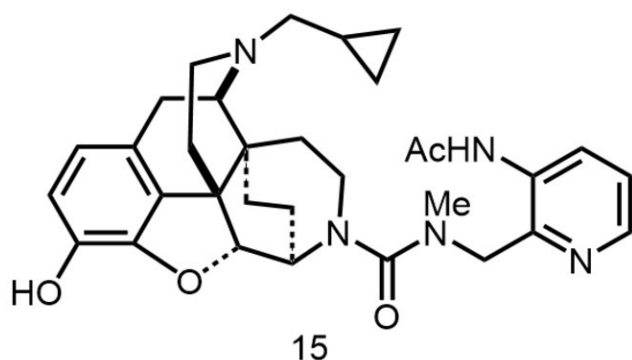
【0138】

（実施例7）

（4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS）-N-（（3-アセタミドピリジン-2-イル）メチル）-3-（シクロプロピルメチル）-10-ヒドロキシ-N-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-カルボキサミド（15）の合成

【0139】

【化28】



化合物14（9.8 mg, 0.017 mmol）のジクロロメタン（1.5 mL）溶液に、氷冷下1 M三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液（60 μ L, 0.06 mmol）を加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで三回抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝96：4、二回）で精製し、表題化合物（6.7 mg, 70%）を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.15 (m, 2 H), 0.45–0.54 (m, 2 H), 0.74–0.84 (m, 1 H), 1.04–1.12 (m, 1 H), 1.25–1.72 (m, 5 H), 2.21–2.40 (m, 8 H), 2.61–2.65 (m, 1 H), 2.85–2.93 (m, 4 H), 2.96 (

d, $J = 18 \text{ Hz}$, 1 H), 3.06 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1 H), 3.43 (ddd, $J = 4, 11, 14 \text{ Hz}$, 1 H), 3.55 (ddd, $J = 4, 4, 14 \text{ Hz}$, 1 H), 4.06–4.09 (m, 1 H), 4.53 (d, $J = 14 \text{ Hz}$, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 4.64 (d, $J = 14 \text{ Hz}$, 1 H), 6.53 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H), 6.70 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.27 (dd, $J = 5, 8 \text{ Hz}$, 1 H), 8.26 (dd, $J = 1, 5 \text{ Hz}$, 1 H), 8.74 (dd, $J = 1, 8 \text{ Hz}$, 1 H), 11.3 (s, 1 H).

【0140】

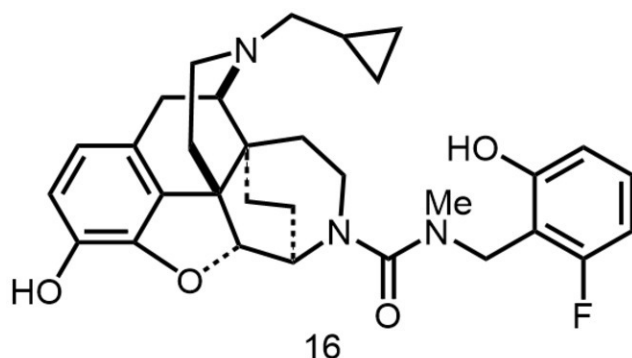
(実施例8)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–N–(2–フルオロ–6–ヒドロキシベンジル)–10–ヒドロキシ–N–メチル–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–カルボキサミド (16) の合成

10

【0141】

【化29】



20

化合物11 (13.8 mg, 0.023 mmol) 及び1–(2–フルオロ–6–メトキシフェニル)–N–メチルメタンアミン (11.6 mg, 0.069 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、トリエチルアミン (9.6 μL , 0.069 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで三回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、氷冷下、1 M 三臭化ホウ素–ジクロロメタン溶液 (240 μL , 0.24 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に28%アンモニア水溶液を加え、クロロホルムで三回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=96：4) で精製し、表題化合物 (10.6 mg, 87%) を無色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.15 (m, 2 H), 0.41–0.53 (m, 2 H), 0.73–0.82 (m, 1 H), 1.01–1.10 (m, 1 H), 1.21–1.30 (m, 1 H), 1.33–1.55 (m, 3 H), 1.57–1.70 (m, 1 H), 2.12–2.40 (m, 5 H), 2.52–2.66 (m, 1 H), 2.82 (s, 3 H), 2.85–2.98 (m, 2 H), 3.02 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1 H), 3.38–3.47 (m, 1 H), 3.55–3.62 (m, 1 H), 4.05 (br s, 1 H), 4.35 (d, $J = 15 \text{ Hz}$, 1 H), 4.45 (d, $J = 15 \text{ Hz}$, 1 H), 4.64 (br s, 1 H), 6.49–6.61 (m, 2 H), 6.65–6.78 (m, 2 H), 7.09–7.17 (m, 1 H).

40

【0142】

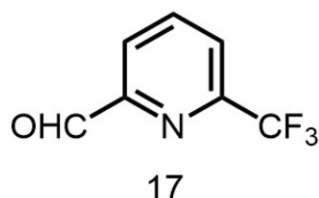
(参考例9)

6–(トリフルオロメチル)ピコリンアルデヒド (17) の合成

【0143】

50

【化 3 0】



(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メタノール(WO2010059393に記載の方法により合成)(944mg, 5.28mmol)の酢酸エチル(20mL)溶液に、二酸化マンガン(4.62g, 53.1mmol)を加えて、2.5時間加熱還流した。放冷後、セライトろ過し、ろ液を減圧下にて濃縮し、表題化合物(673mg, 72%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.93 (dd, $J=1, 8\text{ Hz}$, 1H), 8.10 (dd, $J=8, 8\text{ Hz}$, 1H), 8.16 (dd, $J=1, 8\text{ Hz}$, 1H), 10.1 (s, 1H)。

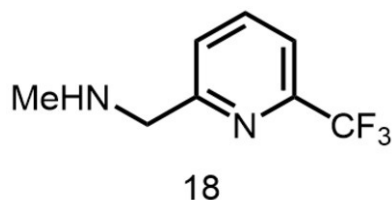
【0144】

(参考例10)

N-メチル-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メタンアミン(18)の合成

【0145】

【化 3 1】



参考例8に記載した方法に従い、化合物17より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.45 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.83 (dd, $J=8, 8\text{ Hz}$, 1H)。

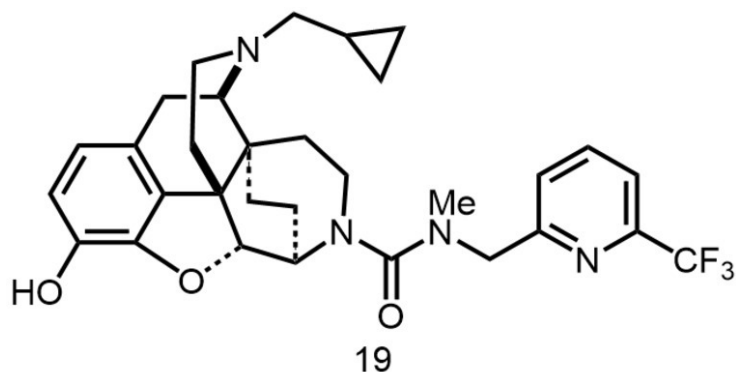
【0146】

(実施例9)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-N-メチル-N-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1,2,3,4,5,6,8,8a-オクタヒドロ-7H-4a,8-エタノ-4,13-メタノベンゾフロ[2,3-c]ピリド[4,3-d]アゼピン-7-カルボキサミド(19)の合成

【0147】

【化 3 2】



10

20

30

40

50

実施例 8 に記載した方法に従い、化合物 11 及び化合物 18 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.15 (m, 2 H), 0.42–0.52 (m, 2 H), 0.71–0.80 (m, 1 H), 0.99–1.07 (m, 1 H), 1.19–1.65 (m, 5 H), 2.15–2.37 (m, 5 H), 2.54–2.62 (m, 1 H), 2.78–2.86 (m, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 2.92 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.01 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.35–3.44 (m, 1 H), 3.61–3.70 (m, 1 H), 4.10–4.13 (m, 1 H), 4.53 (d, $J=17\text{ Hz}$, 1 H), 4.56 (d, $J=17\text{ Hz}$, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 6.48 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.73 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.56 (dd, $J=8, 8\text{ Hz}$, 2 H), 7.82 (dd, $J=8, 8\text{ Hz}$, 1 H) .

10

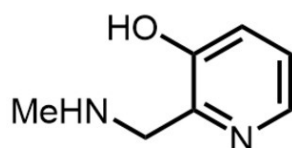
【0148】

(参考例 11)

2-((メチルアミノ)メチル)ピリジン-3-オール (20) の合成

【0149】

【化 33】



20

20

参考例 8 に記載した方法に従い、3-ヒドロキシピコリンアルデヒド (WO 2002 02 26 00 に記載の方法により合成) より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.52 (s, 3 H), 4.18 (s, 2 H), 5.10–6.00 (m, 2 H), 7.09–7.10 (m, 2 H), 8.00–8.01 (m, 1 H) .

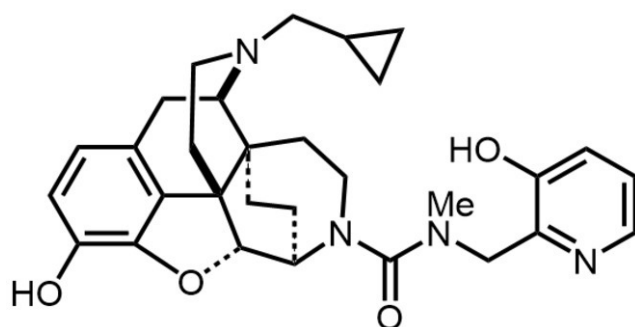
【0150】

(実施例 10)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3-(シクロプロピルメチル) - 10-ヒドロキシー-N-((3-ヒドロキシピリジン-2-イル)メチル)-N-メチル-1,2,3,4,5,6,8,8a-オクタヒドロ-7H-4a,8-エタノ-4,13-メタノベンゾフロ[2,3-c]ピリド[4,3-d]アゼピン-7-カルボキサミド (21) の合成

【0151】

【化 34】



21

40

実施例 8 に記載した方法に従い、化合物 11 及び化合物 20 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.15 (m, 2

50

H), 0.42–0.53 (m, 2H), 0.73–0.83 (m, 1H), 1.02–1.14 (m, 1H), 1.22–1.71 (m, 5H), 2.20–2.41 (m, 5H), 2.60–2.67 (m, 1H), 2.85–3.00 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.04 (d, J=6 Hz, 1H), 3.39–3.50 (m, 1H), 3.57–3.65 (m, 1H), 4.02–4.06 (m, 1H), 4.39 (d, J=14 Hz, 1H), 4.63 (d, J=14 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 6.53 (d, J=8 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=5, 8 Hz, 1H), 7.25–7.28 (m, 1H), 8.06 (dd, J=1, 5 Hz, 1H), 11.5 (br s, 1H).

【0152】

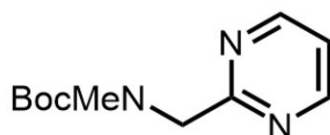
10

(参考例12)

tert-ブチルメチル(ピリミジン-2-イルメチル)カーバメート(22)の合成

【0153】

【化35】



22

20

tert-ブチル(ピリミジン-2-イルメチル)カーバメート(WO2013013238に記載の方法により合成)(494mg, 2.36mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(8mL)溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム(55%オイルディスパーション)(126mg, 2.89mmol)を加え、10分間攪拌した。反応混合物に、ヨウ化メチル(441μL, 7.08mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで三回抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15–70%酢酸エチル/ヘプタン)で精製し、表題化合物(363mg, 69%)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.33–1.50 (m, 9H), 2.99–3.04 (m, 3H), 4.60–4.70 (m, 2H), 7.17–7.18 (m, 1H), 8.70–8.71 (m, 2H).

30

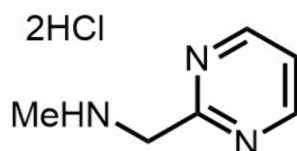
【0154】

(参考例13)

N-メチル-1-(ピリミジン-2-イル)メタンアミン二塩酸塩(23)の合成

【0155】

【化36】



23

40

化合物22(363mg, 1.63mmol)のメタノール(5mL)溶液に、3M塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(5mL)を加え、室温で4.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮後、凍結乾燥し、表題化合物(342mg, 定量的)を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ(ppm): 2.85 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 7.45–7.49 (m, 1H), 8.81–8.85 (m, 2H)

50

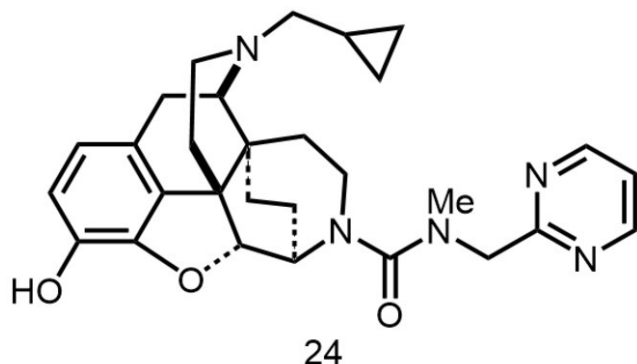
【0156】

(実施例11)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 10 - ヒドロキシ - N - メチル - N - (ピリミジン - 2 - イルメチル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a - オクタヒドロ - 7H - 4a, 8 - エタノ - 4, 13 - メタノベンゾフロ [2, 3 - c] ピリド [4, 3 - d] アゼピン - 7 - カルボキサミド (24) の合成

【0157】

【化37】



10

20

実施例8に記載した方法に従い、化合物11及び化合物23より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06–0.14 (m, 2H), 0.42–0.53 (m, 2H), 0.72–0.83 (m, 1H), 0.99–1.09 (m, 1H), 1.19–1.42 (m, 3H), 1.48–1.54 (m, 1H), 1.63–1.76 (m, 1H), 2.18–2.39 (m, 5H), 2.56–2.66 (m, 1H), 2.82–2.93 (m, 1H), 2.94 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.01 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 3.42 (ddd, $J=4, 11, 14\text{Hz}$, 1H), 3.73 (ddd, $J=4, 5, 14\text{Hz}$, 1H), 4.10–4.15 (m, 1H), 4.58 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H), 4.65 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H), 4.71 (s, 1H), 6.51 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=5, 5\text{Hz}$, 1H), 8.73 (d, $J=5\text{Hz}$, 2H).

30

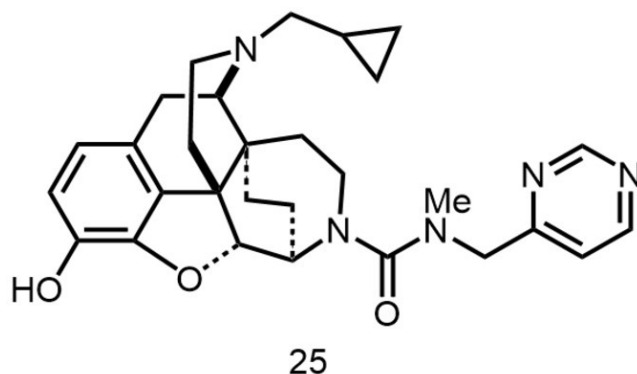
【0158】

(実施例12)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 10 - ヒドロキシ - N - メチル - N - (ピリミジン - 4 - イルメチル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a - オクタヒドロ - 7H - 4a, 8 - エタノ - 4, 13 - メタノベンゾフロ [2, 3 - c] ピリド [4, 3 - d] アゼピン - 7 - カルボキサミド (25) の合成

【0159】

【化38】



40

50

実施例 8 に記載した方法に従い、化合物 11 及び N-メチル-1-(ピリミジン-4-イル)メタンアミン二塩酸塩より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.17 (m, 2 H), 0.43–0.55 (m, 2 H), 0.72–0.83 (m, 1 H), 1.02–1.12 (m, 1 H), 1.23–1.46 (m, 3 H), 1.51–1.80 (m, 2 H), 2.17–2.41 (m, 5 H), 2.59–2.66 (m, 1 H), 2.83–3.00 (m, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 3.04 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.37–3.48 (m, 1 H), 3.61–3.69 (m, 1 H), 4.05–4.11 (m, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 4.64 (s, 1 H), 5.42 (br s, 1 H), 6.53 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.70 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.39 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 8.73 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 9.17 (s, 1 H) .

10

【0160】

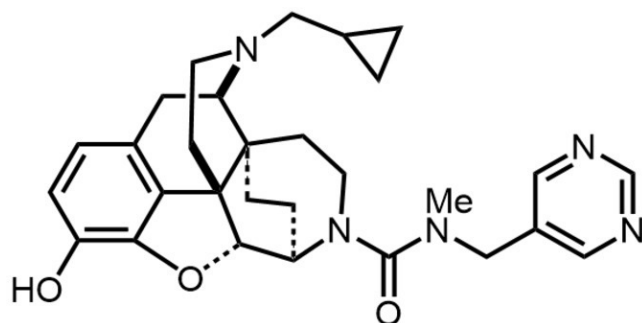
(実施例 13)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3-(シクロプロピルメチル) - 10-ヒドロキシ-N-メチル-N-(ピリミジン-5-イルメチル)-1,2,3,4,5,6,8,8a-オクタヒドロ-7H-4a,8-エタノ-4,13-メタノベンゾフロ[2,3-c]ピリド[4,3-d]アゼピン-7-カルボキサミド (26) の合成

【0161】

【化39】

20



26

30

実施例 8 に記載した方法に従い、化合物 11 及び N-メチル-1-(ピリミジン-5-イル)メタンアミン二塩酸塩より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.15 (m, 2 H), 0.43–0.54 (m, 2 H), 0.74–0.84 (m, 1 H), 1.02–1.13 (m, 1 H), 1.22–1.45 (m, 3 H), 1.50–1.56 (m, 1 H), 1.62–1.73 (m, 1 H), 2.16–2.41 (m, 5 H), 2.62 (dd, $J=5, 12\text{ Hz}$, 1 H), 2.80–2.95 (m, 1 H), 2.82 (s, 3 H), 2.95 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.04 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.41 (ddd, $J=4, 12, 16\text{ Hz}$, 1 H), 3.66 (ddd, $J=3, 5, 14\text{ Hz}$, 1 H), 4.03–4.07 (m, 1 H), 4.34 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1 H), 4.38 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1 H), 4.57 (s, 1 H), 6.53 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.71 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 8.76 (s, 2 H), 9.16 (s, 1 H) .

40

【0162】

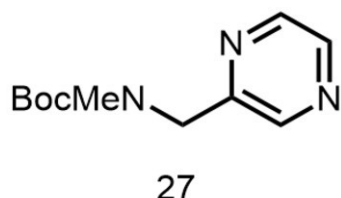
(参考例 14)

tert-ブチルメチル(ピラジン-2-イルメチル)カーバメート (27) の合成

【0163】

50

【化 4 0】



参考例 1 2 に記載した方法に従い、tert-ブチル（ピラジン-2-イルメチル）カーバメート（WO 2 0 1 2 1 2 2 4 2 2 に記載の方法により合成）より表題化合物を得た。
¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃）δ（ppm）：1.44-1.50（m，9 H），2.94-3.00（m，3 H），4.54-4.60（m，2 H），8.49-8.57（m，3 H）。

10

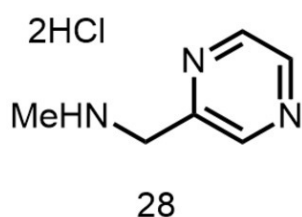
【0 1 6 4】

（参考例 1 5）

N-メチル-1-（ピラジン-2-イル）メタンアミン二塩酸塩（28）の合成

【0 1 6 5】

【化 4 1】



20

参考例 1 3 に記載した方法に従い、化合物 2 7 より表題化合物を得た。

¹H-NMR（400 MHz，CD₃OD）δ（ppm）：2.84（s，3 H），4.49（s，2 H），8.67（d，J = 2 Hz，1 H），8.75-8.78（m，2 H）。

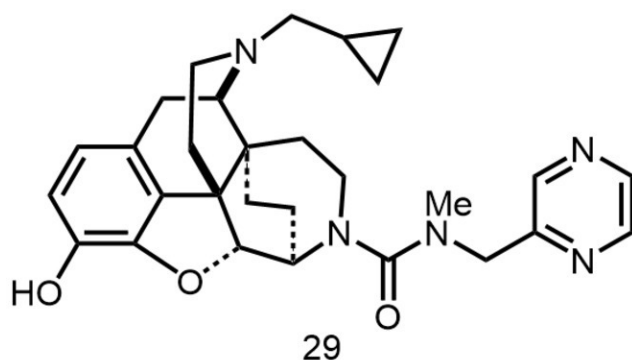
【0 1 6 6】

（実施例 1 4）

（4 R，4 a S，8 R，8 a R，1 3 b S）-3-（シクロプロピルメチル）-10-ヒドロキシ-N-メチル-N-（ピラジン-2-イルメチル）-1，2，3，4，5，6，8，8 a-オクタヒドロ-7 H-4 a，8-エタノ-4，1 3-メタノベンゾフロ[2，3-c]ピリド[4，3-d]アゼピン-7-カルボキサミド（29）の合成

【0 1 6 7】

【化 4 2】



40

実施例 8 に記載した方法に従い、化合物 1 1 及び化合物 2 8 より表題化合物を得た。

¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃）δ（ppm）：0.06-0.16（m，2 H），0.42-0.54（m，2 H），0.72-0.84（m，1 H），1.01-1.11（m，1 H），1.22-1.44（m，3 H），1.50-1.57（m，1

50

H), 1.60–1.79 (m, 1H), 2.17–2.41 (m, 5H), 2.59–2.66 (m, 1H), 2.81–2.95 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.95 (d, J=19 Hz, 1H), 3.03 (d, J=6 Hz, 1H), 3.42 (ddd, J=4, 12, 15 Hz, 1H), 3.69 (ddd, J=4, 4, 14 Hz, 1H), 4.04–4.10 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 5.47 (br s, 1H), 6.52 (d, J=8 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8 Hz, 1H), 8.50 (d, J=3 Hz, 1H), 8.53–8.55 (m, 1H), 8.68 (s, 1H).

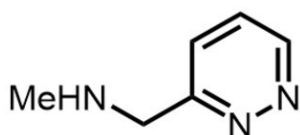
【0168】

(参考例16)

N-メチル-1-(ピリダジン-3-イル)メタンアミン(30)の合成

【0169】

【化43】



30

参考例8に記載した方法に従い、ピリダジン-3-カルバルデヒドより表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.51 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 7.45 (dd, J=5, 8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 9.11 (dd, J=2, 5 Hz, 1H).

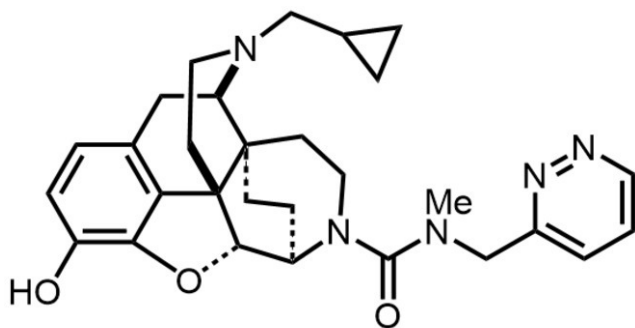
【0170】

(実施例15)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-N-メチル-N-(ピリダジン-3-イルメチル)-1,2,3,4,5,6,8,8a-オクタヒドロ-7H-4a,8-エタノ-4,13-メタノベンゾフロ[2,3-c]ピリド[4,3-d]アゼピン-7-カルボキサミド(31)の合成

【0171】

【化44】



31

実施例8に記載した方法に従い、化合物11及び化合物30より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.05–0.16 (m, 2H), 0.43–0.54 (m, 2H), 0.72–0.83 (m, 1H), 1.01–1.11 (m, 1H), 1.22–1.45 (m, 3H), 1.50–1.57 (m, 1H), 1.60–1.73 (m, 1H), 2.18–2.41 (m, 5H), 2.58–2.65 (m, 1H), 2.82–2.99 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 3.04 (d, J=6 Hz, 1H), 3.42 (ddd, J=4, 11, 14 Hz, 1H),

3.63 (ddd, $J=4, 4, 14$ Hz, 1H), 4.05–4.10 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.67 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J=16$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=5, 9$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=2, 9$ Hz, 1H), 9.12 (ddd, $J=2, 5$ Hz, 1H).

【0172】

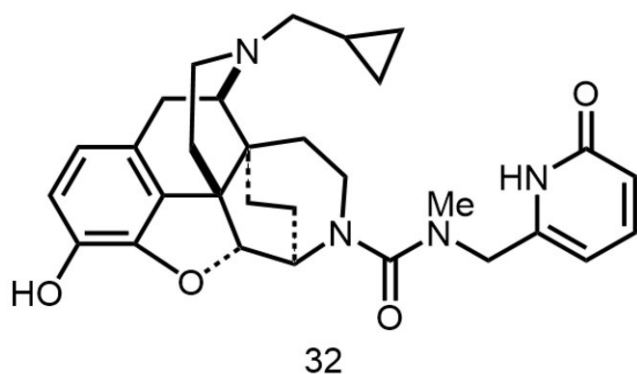
(実施例16)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–ヒドロキシ–N–メチル–N–((6–オキソ–1, 6–ジヒドロピリジン–2–イル)メチル)–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノー4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–カルボキサミド(32)の合成

10

【0173】

【化45】



20

実施例8に記載した方法に従い、化合物11及び6–((メチルアミノ)メチル)ピリジン–2(1H)–オン(WO2015050798に記載の方法により合成)より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.04–0.11 (m, 2H), 0.40–0.48 (m, 2H), 0.73–0.80 (m, 1H), 0.88–0.96 (m, 1H), 1.13–1.39 (m, 4H), 1.62–1.69 (m, 1H), 2.10–2.39 (m, 5H), 2.49–2.56 (m, 1H), 2.61–2.78 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.86 (d, $J=19$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J=6$ Hz, 1H), 3.18–3.49 (m, 1H), 3.52–3.63 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 4.03 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 6.13 (d, $J=7$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=6, 9$ Hz, 1H).

30

【0174】

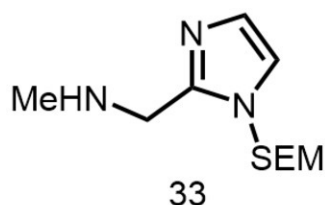
(参考例17)

N–メチル–1–(1–((2–(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)–1H–イミダゾール–2–イル)メタンアミン(33)の合成

40

【0175】

【化46】



50

参考例 8 に記載した方法に従い、1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (Journal of Organic Chemistry 2006, 71, 8807 に記載の方法により合成) より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : -0.01 (s, 9H), 0.90 (t, J=8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 3.50 (t, J=8 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.96 (s, 2H) .

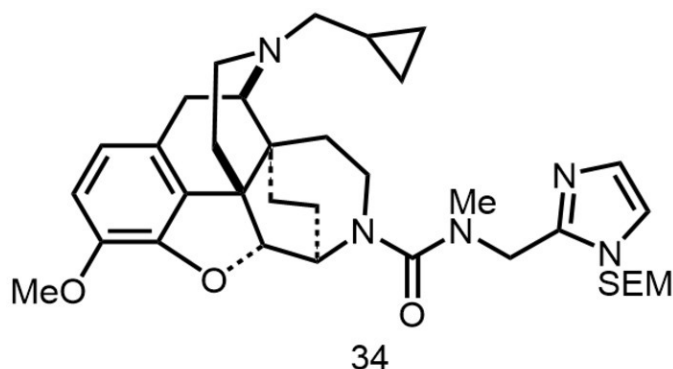
【0176】

(実施例 17)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3-(シクロプロピルメチル) - 10-メトキシ-N-メチル-N-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-カルボキサミド (34) の合成

【0177】

【化 47】



実施例 5 に記載した方法に従い、化合物 11 及び化合物 33 より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : -0.01 (s, 9H), 0.00-0.15 (m, 2H), 0.40-0.50 (m, 2H), 0.70-0.85 (m, 1H), 0.85-0.95 (m, 2H), 1.00-1.10 (m, 1H), 1.20-1.80 (m, 4H), 2.20-2.45 (m, 6H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.96 (d, J=18 Hz, 1H), 3.03 (d, J=6 Hz, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.00-4.10 (m, 1H), 4.47 (d, J=15 Hz, 1H), 4.54 (d, J=15 Hz, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 5.34 (d, J=10 Hz, 1H), 5.37 (d, J=10 Hz, 1H), 6.58 (d, J=8 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8 Hz, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H) .

【0178】

(実施例 18)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - N-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル) - 3-(シクロプロピルメチル) - 10-ヒドロキシ-N-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-カルボキサミド (35) の合成

【0179】

10

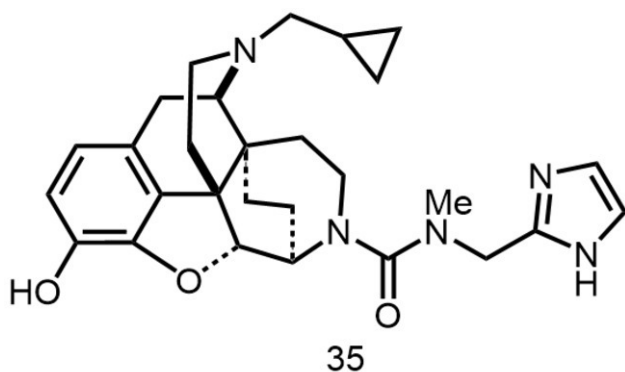
20

30

40

50

【化 4 8】



10

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 3 4 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00–0.20 (m, 2H), 0.40–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.00–1.15 (m, 1H), 1.20–2.00 (m, 8H), 2.20–2.50 (m, 3H), 2.60–2.80 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.00–3.20 (m, 1H), 3.43 (dt, $J=4$, 12 Hz, 1H), 3.60–3.70 (m, 1H), 4.00–4.10 (m, 1H), 4.19 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 4.41 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 4.60–4.70 (m, 1H), 6.54 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.99 (s, 2H).

20

【0180】

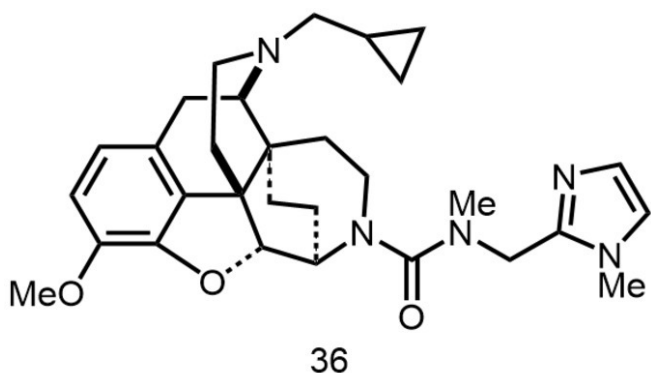
(実施例 19)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–N–メチル–N–((1–メチル–1H–イミダゾール–2–イル)メチル)–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–カルボキサミド (36) の合成

【0181】

30

【化 4 9】



40

実施例 5 に記載した方法に従い、化合物 1 1 および N–メチル–1–(1–メチル–1H–イミダゾール–2–イル)メタンアミンより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00–0.15 (m, 2H), 0.40–0.55 (m, 2H), 0.70–0.85 (m, 1H), 1.07 (t, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 1.20–1.50 (m, 3H), 1.50–1.60 (m, 1H), 2.20–2.45 (m, 5H), 2.60–2.70 (m, 1H), 2.80–2.93 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.05 (d, $J=5\text{ Hz}$, 1H), 3.39 (dt, $J=4$, 11 Hz, 1H)

50

, 3.55–3.65 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.00–4.10 (m, 1H), 4.42 (d, J=15 Hz, 1H), 4.53 (d, J=15 Hz, 1H), 4.58–4.62 (m, 1H), 6.58 (d, J=8 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8 Hz, 1H), 6.85 (d, J=1 Hz, 1H), 6.96 (d, J=1 Hz, 1H).

【0182】

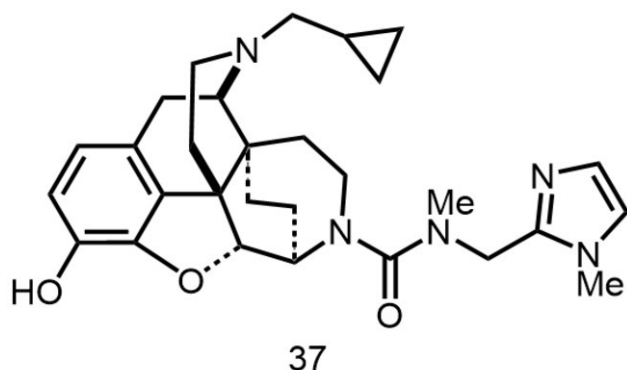
(実施例20)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–ヒドロキシ–N–メチル–N–((1–メチル–1H–イミダゾール–2–イル)メチル)–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–カルボキサミド (37) の合成

10

【0183】

【化50】



20

実施例7に記載した方法に従い、化合物36より表題化合物を得た。

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.00–0.15 (m, 2H), 0.40–0.55 (m, 2H), 0.70–0.90 (m, 2H), 1.00–2.00 (m, 6H), 2.15–2.45 (m, 4H), 2.55–2.65 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.80–3.10 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.30–3.70 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 4.44 (d, J=14 Hz, 1H), 4.51 (d, J=14 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 6.52 (d, J=8 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8 Hz, 1H), 6.86 (d, J=1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=1 Hz, 1H).

30

【0184】

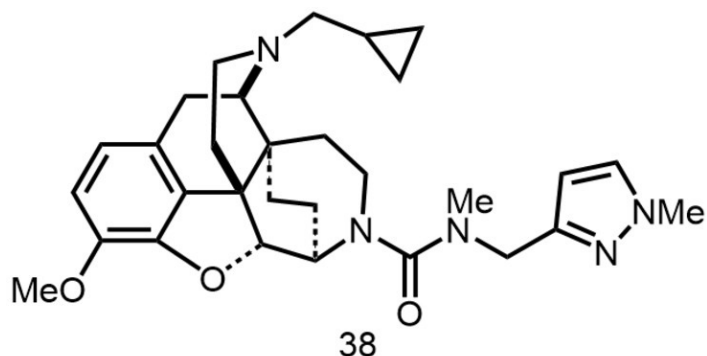
(実施例21)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–N–メチル–N–((1–メチル–1H–ピラゾール–3–イル)メチル)–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–カルボキサミド (38) の合成

40

【0185】

【化 5 1】



10

実施例 5 に記載した方法に従い、化合物 11 及び N-メチル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタンアミン (Journal of Medicinal Chemistry 2017, 60, 972 に記載の方法により合成) より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.15 (m, 2 H), 0.44–0.53 (m, 2 H), 0.75–0.84 (m, 1 H), 1.02–1.08 (m, 1 H), 1.26–1.78 (m, 5 H), 2.20–2.41 (m, 5 H), 2.58–2.66 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 2.83–2.93 (m, 1 H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.03 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.40 (ddd, $J=4, 11, 14\text{ Hz}$, 1 H), 3.65 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 1 H), 3.87 (s, 6 H), 4.09–4.11 (m, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 4.62 (s, 1 H), 6.21 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.57 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.71 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 7.29 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H) .

20

【0186】

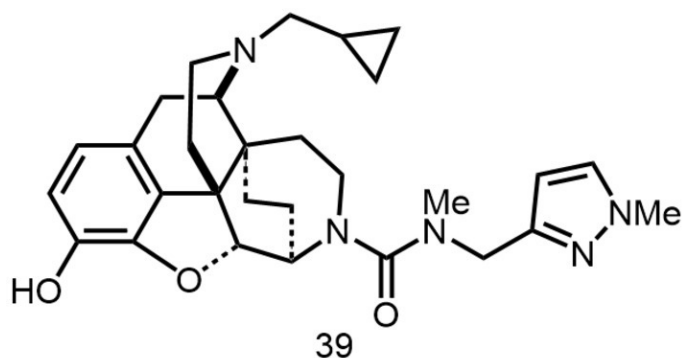
(実施例 22)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3-(シクロプロピルメチル) - 10-ヒドロキシ-N-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-カルボキサミド (39) の合成

30

【0187】

【化 5 2】



40

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 38 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.13 (m, 2 H), 0.43–0.53 (m, 2 H), 0.73–0.82 (m, 1 H), 1.01–1.08 (m, 1 H), 1.24–1.72 (m, 5 H), 2.18–2.39 (m, 5 H), 2.59–2.64 (m, 1 H), 2.79 (s, 3 H), 2.83–2.91 (m, 1 H), 2.95 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.02 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H)

50

, 3.41 (ddd, $J = 4, 11, 14$ Hz, 1H), 3.68 (ddd, $J = 4, 4, 14$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.08–4.11 (m, 1H), 4.29 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 6.22 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2$ Hz, 1H).

【0188】

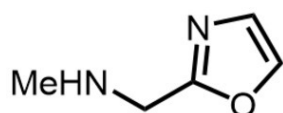
(参考例18)

N-メチル-1-(オキサゾール-2-イル)メタンアミン(40)の合成

【0189】

【化53】

10



40

参考例8に記載した方法に従い、オキサゾール-2-カルバルデヒドより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.47 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.62 (s, 1H).

20

【0190】

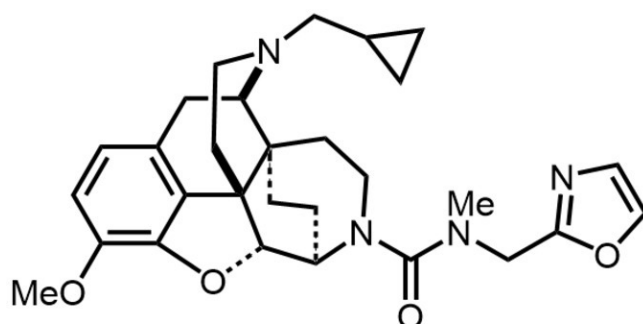
(実施例23)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-N-メチル-N-(オキサゾール-2-イルメチル)-1,2,3,4,5,6,8,8a-オクタヒドロ-7H-4a,8-エタノ-4,13-メタノベンゾフロ[2,3-c]ピリド[4,3-d]アゼピン-7-カルボキサミド(41)の合成

【0191】

【化54】

30



41

実施例5に記載した方法に従い、化合物11及び化合物40より表題化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.07–0.14 (m, 2H), 0.44–0.53 (m, 2H), 0.74–0.84 (m, 1H), 1.04–1.10 (m, 1H), 1.26–1.72 (m, 5H), 2.21–2.42 (m, 5H), 2.58–2.66 (m, 1H), 2.86–2.94 (m, 4H), 2.97 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 3.43 (ddd, $J = 4, 11, 14$ Hz, 1H), 3.68 (ddd, $J = 4, 4, 14$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.09–4.12 (m, 1H), 4.44 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4.64–4.65 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1$ Hz, 1H).

50

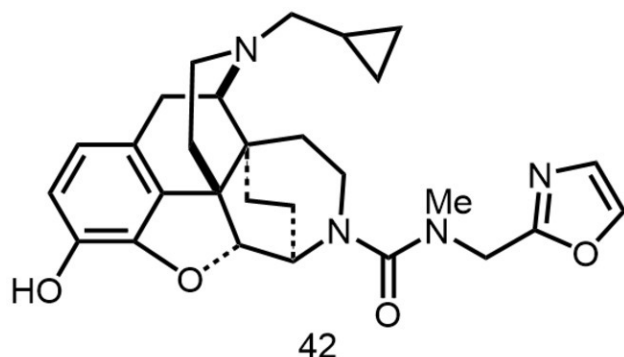
【0192】

(実施例24)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 10 - ヒドロキシ - N - メチル - N - (オキサゾール - 2 - イルメチル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a - オクタヒドロ - 7H - 4a, 8 - エタノ - 4, 13 - メタノベンゾフロ[2, 3 - c]ピリド[4, 3 - d]アゼピン - 7 - カルボキサミド (42) の合成

【0193】

【化55】



10

実施例7に記載した方法に従い、化合物41より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.07 - 0.14 (m, 2H), 0.44 - 0.52 (m, 2H), 0.75 - 0.82 (m, 1H), 1.03 - 1.09 (m, 1H), 1.24 - 1.72 (m, 5H), 2.20 - 2.39 (m, 5H), 2.60 - 2.64 (m, 1H), 2.84 - 2.91 (m, 4H), 2.95 (d, J = 18 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.40 - 3.48 (m, 1H), 3.67 - 3.73 (m, 1H), 4.08 - 4.11 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.65 (s, 1H).

20

【0194】

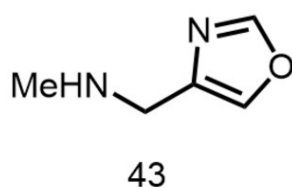
(参考例19)

N - メチル - 1 - (オキサゾール - 4 - イル) メタンアミン (43) の合成

30

【0195】

【化56】



参考例8に記載した方法に従い、オキサゾール - 4 - カルバルデヒドより表題化合物を得た。

40

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.46 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 7.57 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H).

【0196】

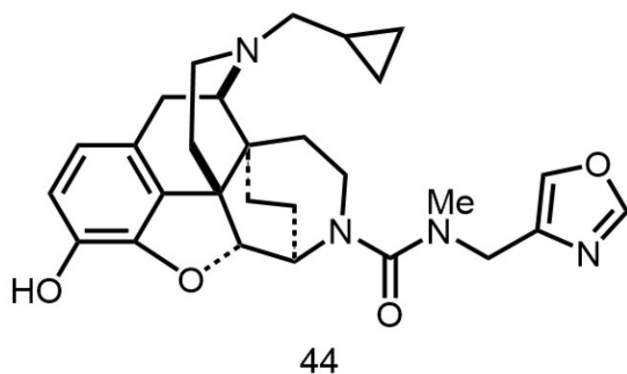
(実施例25)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 10 - ヒドロキシ - N - メチル - N - (オキサゾール - 4 - イルメチル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a - オクタヒドロ - 7H - 4a, 8 - エタノ - 4, 13 - メタノベンゾフロ[2, 3 - c]ピリド[4, 3 - d]アゼピン - 7 - カルボキサミド (44) の合成

【0197】

50

【化 5 7】



10

実施例 8 に記載した方法に従い、化合物 11 及び化合物 43 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.17 (m, 2 H), 0.42–0.54 (m, 2 H), 0.72–0.83 (m, 1 H), 1.00–1.10 (m, 1 H), 1.19–1.44 (m, 3 H), 1.49–1.56 (m, 1 H), 1.58–1.80 (m, 1 H), 2.16–2.41 (m, 5 H), 2.58–2.65 (m, 1 H), 2.81–2.94 (m, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 2.95 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.02 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.41 (ddd, $J=4, 12, 15\text{ Hz}$, 1 H), 3.70 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 1 H), 4.06–4.11 (m, 1 H), 4.22 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1 H), 4.28 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 5.28 (br s, 1 H), 6.52 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.80 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H).

20

【0198】

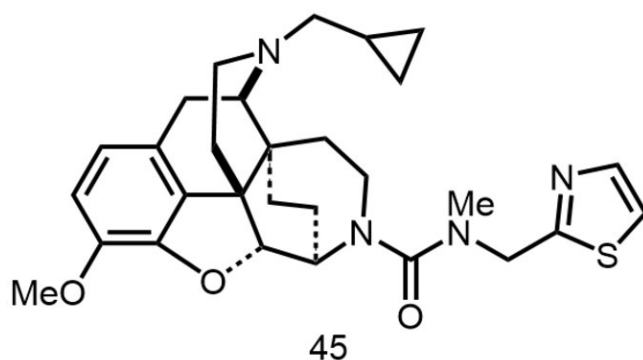
(実施例 26)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–N–メチル–N–(チアゾール–2–イルメチル)–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–カルボキサミド (45) の合成

30

【0199】

【化 5 8】



40

実施例 5 に記載した方法に従い、化合物 11 及び N–メチル–1–(チアゾール–2–イル)メタンアミン (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2015, 25, 2037 に記載の方法により合成) より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.07–0.15 (m, 2 H), 0.44–0.53 (m, 2 H), 0.74–0.84 (m, 1 H), 1.04–1.11 (m, 1 H), 1.25–1.73 (m, 5 H), 2.21–2.42 (m, 5 H), 2.61–2.66 (m, 1 H), 2.87–2.93 (m, 4 H), 2.98 (

50

d, J = 18 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.44 (ddd, J = 4, 11, 14 Hz, 1H), 3.67 (ddd, J = 4, 4, 14 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.11–4.13 (m, 1H), 4.59–4.71 (m, 3H), 6.58 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 3 Hz, 1H).

【0200】

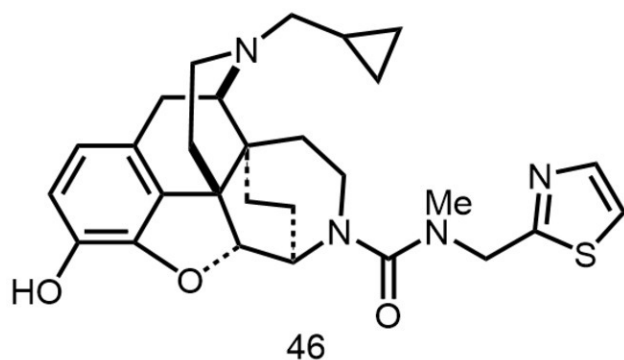
(実施例27)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–ヒドロキシ–N–メチル–N–(チアゾール–2–イルメチル)–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–カルボキサミド(46)の合成

10

【0201】

【化59】



20

実施例7に記載した方法に従い、化合物45より表題化合物を得た。

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.07–0.16 (m, 2H), 0.44–0.53 (m, 2H), 0.75–0.84 (m, 1H), 1.04–1.10 (m, 1H), 1.25–1.45 (m, 3H), 1.52–1.57 (m, 1H), 1.66–1.72 (m, 1H), 2.21–2.42 (m, 5H), 2.60–2.67 (m, 1H), 2.84–2.92 (m, 4H), 2.96 (d, J = 18 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.45 (ddd, J = 4, 11, 14 Hz, 1H), 3.67–3.74 (m, 1H), 4.09–4.12 (m, 1H), 4.61–4.70 (m, 3H), 6.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3 Hz, 1H).

30

【0202】

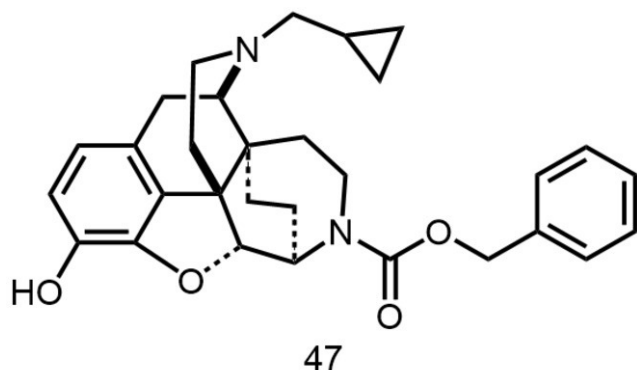
(実施例28)

ベンジル (4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–ヒドロキシ–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–カルボキシレート(47)の合成

40

【0203】

【化 6 0】



10

化合物 8 (14 mg, 0.028 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、 -40°C で 1 M 三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 (84 μL , 0.084 mmol) を加え、同温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで二回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 95 : 5) で精製し、表題化合物 (3.3 mg, 24%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.17 (m, 2 H), 0.42–0.53 (m, 2 H), 0.70–0.93 (m, 1 H), 0.99–1.12 (m, 1 H), 1.18–1.76 (m, 5 H), 2.14–2.41 (m, 5 H), 2.57–2.67 (m, 1 H), 2.74–3.05 (m, 3 H), 3.30–3.44 (m, 1 H), 4.02–4.32 (m, 2 H), 4.44–4.90 (m, 2 H), 5.10–5.25 (m, 2 H), 6.48–6.56 (m, 1 H), 6.64–6.73 (m, 1 H), 7.26–7.45 (m, 5 H) .

20

【0204】

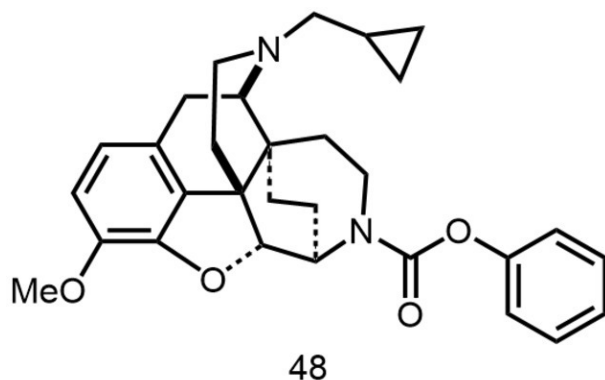
(実施例 29)

フェニル (4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) -3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-カルボキシレート (48) の合成

30

【0205】

【化 6 1】



40

化合物 9 (12.0 mg, 0.033 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、 0°C で N, N-ジイソプロピルエチルアミン (30.0 μL , 0.17 mmol) 及びクロロギ酸フェニル (12.5 μL , 0.099 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで三回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル = 67 : 33) で精製し、表題化合物

50

(15.9 mg, 定量的) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.16 (m, 2 H), 0.44–0.56 (m, 2 H), 0.75–0.86 (m, 1 H), 1.07–1.18 (m, 1 H), 1.30–1.40 (m, 1 H), 1.40–1.51 (m, 2 H), 1.52–1.67 (m, 1 H), 1.72–1.85 (m, 1 H), 2.22–2.41 (m, 4 H), 2.42 (dd, $J=6$, 18 Hz, 1 H), 2.61–2.71 (m, 1 H), 2.87–3.01 (m, 1 H) 3.00 (d, $J=18$ Hz, 1 H), 3.04–3.09 (m, 1 H), 3.45 (ddd, $J=4$, 11, 14 Hz, 0.7 H), 3.58 (ddd, $J=4$, 12, 14 Hz, 0.3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.13–4.25 (m, 1 H), 4.33–4.38 (m, 0.3 H), 4.42–4.48 (m, 0.7 H), 4.63 (s, 0.3 H), 4.66 (s, 0.7 H), 6.59 (d, $J=9$ Hz, 0.3 H), 6.62 (d, $J=9$ Hz, 0.7 H), 6.73 (d, $J=9$ Hz, 0.3 H), 6.74 (d, $J=9$ Hz, 0.7 H), 7.10–7.15 (m, 2 H), 7.19 (dd, $J=7$, 7 Hz, 1 H), 7.32–7.39 (m, 2 H).

10

【0206】

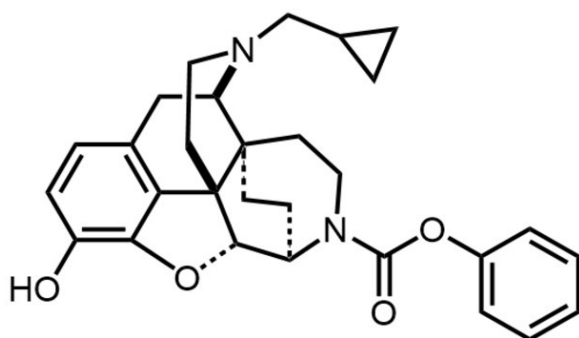
(実施例30)

フェニル (4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) – 3 – (シクロプロピルメチル) – 10 – ヒドロキシ – 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a – オクタヒドロ – 7H – 4a, 8 – エタノール – 4, 13 – メタノベンゾフロ [2, 3 – c] ピリド [4, 3 – d] アゼピン – 7 – カルボキシレート (49) の合成

20

【0207】

【化62】



49

30

実施例7に記載した方法に従い、化合物48より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.17 (m, 2 H), 0.44–0.55 (m, 2 H), 0.74–0.86 (m, 1 H), 1.06–1.17 (m, 1 H), 1.24–1.49 (m, 3 H), 1.55–1.61 (m, 1 H), 1.71–1.85 (m, 1 H), 2.22–2.44 (m, 5 H), 2.61–2.71 (m, 1 H), 2.86–3.01 (m, 1 H), 2.98 (d, $J=18$ Hz, 1 H), 3.03–3.09 (m, 1 H), 3.46 (ddd, $J=4$, 11, 14 Hz, 0.6 H), 3.54 (ddd, $J=3$, 11, 14 Hz, 0.4 H), 4.11–4.32 (m, 1.4 H), 4.35–4.41 (m, 0.6 H), 4.61 (s, 0.4 H), 4.65 (s, 0.6 H), 6.54 (d, $J=8$ Hz, 0.4 H), 6.55 (d, $J=8$ Hz, 0.6 H), 6.70 (d, $J=8$ Hz, 0.6 H), 6.71 (d, $J=8$ Hz, 0.4 H), 7.11–7.17 (m, 2 H), 7.20 (t, $J=7$ Hz, 1 H), 7.37 (t, $J=8$ Hz, 2 H).

40

【0208】

(実施例31)

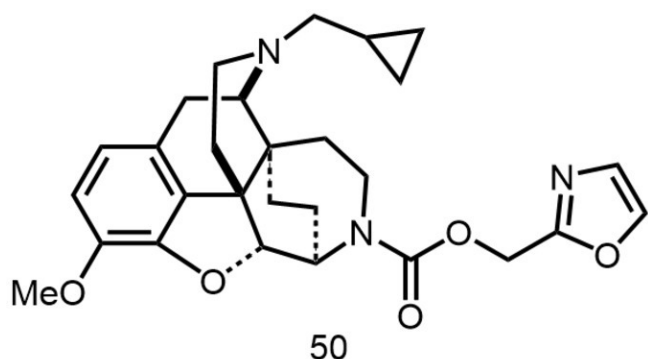
オキサゾール – 2 – イルメチル (4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) – 3 – (シ

50

クロプロピルメチル) - 10 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a - オクタヒドロ - 7H - 4a, 8 - エタノ - 4, 13 - メタノベンゾフロ [2, 3 - c] ピリド [4, 3 - d] アゼピン - 7 - カルボキシレート (50) の合成

【0209】

【化63】



10

化合物11 (9.8 mg, 0.016 mmol)、オキサゾール - 2 - イルメタノール (17.2 mg, 0.17 mmol) 及びトリエチルアミン (22 μ L, 0.16 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 溶液を、室温で65時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで三回抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 - 5 % メタノール / クロロホルム) で精製し、表題化合物 (6.4 mg, 81 %) を無色油状物質として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.07 - 0.14 (m, 2H), 0.44 - 0.52 (m, 2H), 0.74 - 0.83 (m, 1H), 1.04 - 1.11 (m, 1H), 1.26 - 1.90 (m, 5H), 2.18 - 2.42 (m, 5H), 2.60 - 2.66 (m, 1H), 2.80 - 2.91 (m, 1H), 2.97 (d, $J = 18 \text{ Hz}$, 1H), 3.02 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 3.36 - 3.44 (m, 1H), 3.85 (s, 2.1H), 3.87 (s, 0.9H), 3.90 - 4.05 (m, 0.3H), 4.09 - 4.15 (m, 0.7H), 4.22 - 4.25 (m, 0.7H), 4.29 - 4.32 (m, 0.3H), 4.54 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.57 - 6.60 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.12 (s, 0.7H), 7.14 (s, 0.3H), 7.66 (s, 0.7H), 7.68 (s, 0.3H)。

30

【0210】

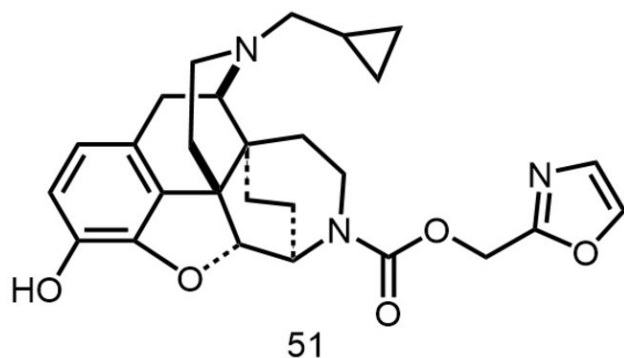
(実施例32)

オキサゾール - 2 - イルメチル (4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 10 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a - オクタヒドロ - 7H - 4a, 8 - エタノ - 4, 13 - メタノベンゾフロ [2, 3 - c] ピリド [4, 3 - d] アゼピン - 7 - カルボキシレート (51) の合成

【0211】

40

【化 6 4】



10

化合物 50 (6.4 mg, 0.013 mmol) のジクロロメタン (1.5 mL) 溶液に、氷冷下 1 M 三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 (50 μ L, 0.05 mmol) を加え、0 $^{\circ}$ C で 3 時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで三回抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 96 : 4、二回) で精製し、表題化合物 (3.1 mg, 50%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.12 (m, 2 H), 0.44–0.52 (m, 2 H), 0.73–0.82 (m, 1 H), 1.03–1.09 (m, 1 H), 1.26–1.72 (m, 5 H), 2.18–2.39 (m, 5 H), 2.58–2.66 (m, 1 H), 2.78–2.90 (m, 1 H), 2.95 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.01 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1 H), 3.34–3.44 (m, 1 H), 4.02–4.24 (m, 2 H), 4.54 (s, 1 H), 5.24 (s, 0.8 H), 5.27 (s, 1.2 H), 6.53 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.69 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6 H), 6.71 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4 H), 7.14 (s, 0.6 H), 7.15 (s, 0.4 H), 7.67 (s, 0.6 H), 7.68 (s, 0.4 H) .

20

【0212】

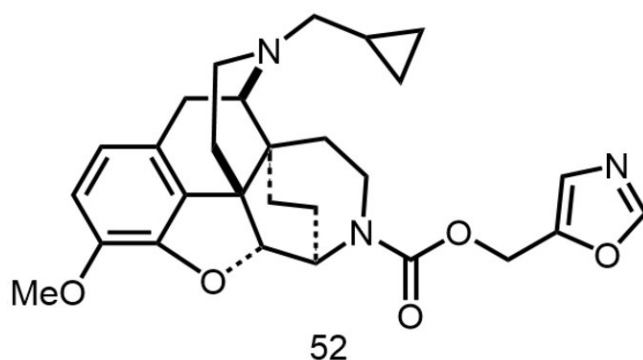
(実施例 33)

オキサゾール-5-イルメチル (4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) -3-(シクロプロピルメチル) -10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-カルボキシレート (52) の合成

30

【0213】

【化 6 5】



40

実施例 31 に記載した方法に従い、化合物 11 及びオキサゾール-5-イルメタノール (WO2015138895 に記載の方法により合成) より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.13 (m, 2 H), 0.43–0.53 (m, 2 H), 0.73–0.82 (m, 1 H), 1.01–

50

1. 11 (m, 1H), 1. 24-1. 75 (m, 5H), 2. 13-2. 42 (m, 5H), 2. 59-2. 65 (m, 1H), 2. 76-2. 89 (m, 1H), 2. 97 (d, J=18Hz, 1H), 3. 01 (d, J=6Hz, 1H), 3. 37 (ddd, J=4, 11, 14Hz, 1H), 3. 86 (s, 1. 8H), 3. 88 (s, 1. 2H), 3. 93-3. 99 (m, 0. 4H), 4. 07-4. 14 (m, 0. 6H), 4. 16-4. 19 (m, 0. 6H), 4. 28-4. 32 (m, 0. 4H), 4. 40-4. 43 (m, 0. 6H), 4. 51-4. 53 (m, 0. 4H), 5. 12-5. 23 (m, 2H), 6. 57 (d, J=8Hz, 0. 4H), 6. 59 (d, J=8Hz, 0. 6H), 6. 72 (d, J=8Hz, 1H), 7. 14 (s, 1H), 7. 88 (s, 0. 6H), 7. 89 (s, 0. 4H).

10

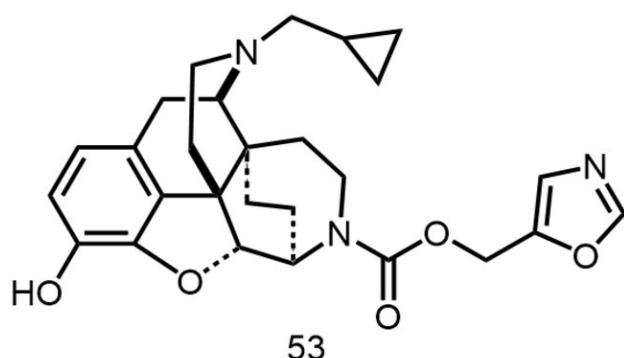
【0214】

(実施例34)

オキサゾール-5-イルメチル (4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-カルボキシレート(53)の合成

【0215】

【化66】



20

実施例32に記載した方法に従い、化合物52より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0. 06-0. 13 (m, 2H), 0. 43-0. 53 (m, 2H), 0. 73-0. 82 (m, 1H), 1. 01-1. 11 (m, 1H), 1. 24-1. 72 (m, 5H), 2. 13-2. 40 (m, 5H), 2. 59-2. 65 (m, 1H), 2. 74-2. 89 (m, 1H), 2. 95 (d, J=18Hz, 1H), 3. 01 (d, J=6Hz, 1H), 3. 30-3. 43 (m, 1H), 3. 95-4. 02 (m, 0. 4H), 4. 07-4. 15 (m, 1. 2H), 4. 20-4. 24 (m, 0. 4H), 4. 39-4. 41 (m, 0. 6H), 4. 49-4. 52 (m, 0. 4H), 5. 13-5. 26 (m, 2H), 6. 53 (d, J=8Hz, 1H), 6. 69 (d, J=8Hz, 0. 6H), 6. 71 (d, J=8Hz, 0. 4H), 7. 17 (s, 1H), 7. 90 (s, 0. 4H), 7. 91 (s, 0. 6H).

30

【0216】

(実施例35)

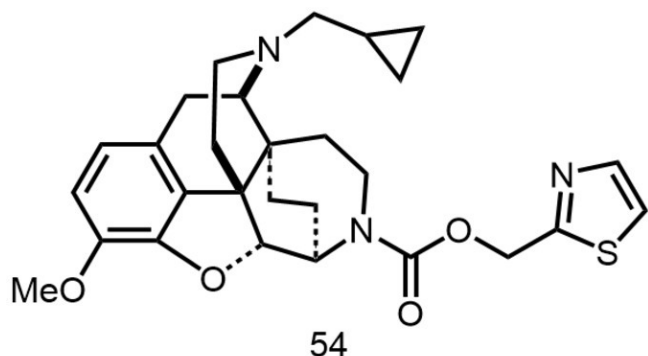
チアゾール-2-イルメチル (4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-カルボキシレート(54)の合成

【0217】

40

50

【化 6 7】



10

実施例 3 1 に記載した方法に従い、化合物 1 1 及びチアゾール-2-イルメタノール (W O 2 0 1 4 0 6 6 7 9 5 に記載の方法により合成) より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.15 (m, 2 H), 0.44–0.53 (m, 2 H), 0.75–0.84 (m, 1 H), 1.04–1.13 (m, 1 H), 1.26–1.75 (m, 5 H), 2.16–2.42 (m, 5 H), 2.59–2.67 (m, 1 H), 2.80–2.93 (m, 1 H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.03 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.38–3.48 (m, 1 H), 3.86 (s, 1.8 H), 3.88 (s, 1.2 H), 4.01–4.18 (m, 1 H), 4.25–4.34 (m, 1 H), 4.54 (s, 1 H), 5.41–5.51 (m, 2 H), 6.58 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.59 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6 H), 6.72 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.34 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.6 H), 7.36 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.4 H), 7.77 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.6 H), 7.79 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.4 H) .

20

【0 2 1 8】

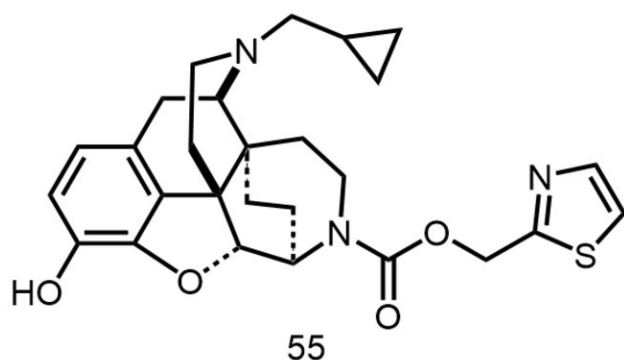
(実施例 3 6)

チアゾール-2-イルメチル (4 R, 4 a S, 8 R, 8 a R, 13 b S) -3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8 a-オクタヒドロ-7 H-4 a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-カルボキシレート (5 5) の合成

30

【0 2 1 9】

【化 6 8】



40

実施例 3 2 に記載した方法に従い、化合物 5 4 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.15 (m, 2 H), 0.43–0.53 (m, 2 H), 0.74–0.83 (m, 1 H), 1.03–1.12 (m, 1 H), 1.25–1.74 (m, 5 H), 2.18–2.41 (m, 5 H), 2.59–2.67 (m, 1 H), 2.79–2.91 (m, 1 H), 2.96 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.03 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.36–3.46 (m, 1 H), 4.05–4.32 (m, 2 H), 4.53 (s, 1 H), 5.41–5.55 (m, 2 H), 6.54 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.70 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0

50

． 6 H) ， 6 . 7 2 (d , J = 8 H z , 0 . 4 H) ， 7 . 3 5 - 7 . 3 9 (m , 1 H) ，
7 . 7 8 - 7 . 8 2 (m , 1 H) ．

【 0 2 2 0 】

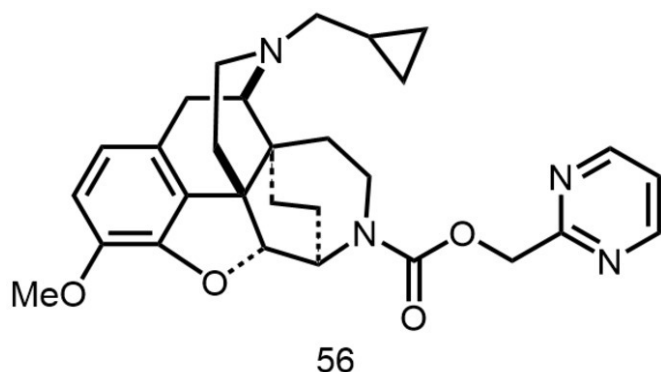
(実施例 3 7)

ピリミジン-2-イルメチル (4 R , 4 a S , 8 R , 8 a R , 1 3 b S) - 3 - (シク
ロプロピルメチル) - 1 0 - メトキシ-1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 8 , 8 a - オクタヒド
ロ-7 H - 4 a , 8 - エタノ-4 , 1 3 - メタノベンゾフロ [2 , 3 - c] ピリド [4 ,
3 - d] アゼピン-7-カルボキシレート (5 6) の合成

【 0 2 2 1 】

【 化 6 9 】

10



20

実施例 3 1 に記載した方法に従い、化合物 1 1 及び 2-ピリミジンメタノールより表題化
合物を得た。

¹H-NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ (p p m) : 0 . 0 5 - 0 . 1 9 (m , 2
H) , 0 . 4 3 - 0 . 5 4 (m , 2 H) , 0 . 7 4 - 0 . 9 2 (m , 2 H) , 1 . 0 1 -
1 . 8 2 (m , 5 H) , 2 . 1 4 - 2 . 4 5 (m , 5 H) , 2 . 5 7 - 2 . 6 9 (m , 1
H) , 2 . 8 1 - 3 . 0 7 (m , 3 H) , 3 . 2 5 - 3 . 6 2 (m , 1 H) , 3 . 8 2 -
3 . 8 9 (m , 3 H) , 4 . 1 0 - 4 . 6 6 (m , 2 H) , 4 . 8 3 - 5 . 0 2 (m , 1
H) , 5 . 2 2 - 5 . 5 3 (m , 2 H) , 6 . 5 5 - 6 . 6 4 (m , 1 H) , 6 . 6 9 -
6 . 7 4 (m , 1 H) , 7 . 1 6 - 7 . 2 6 (m , 1 H) , 8 . 6 7 - 8 . 7 7 (m , 2
H) ．

30

【 0 2 2 2 】

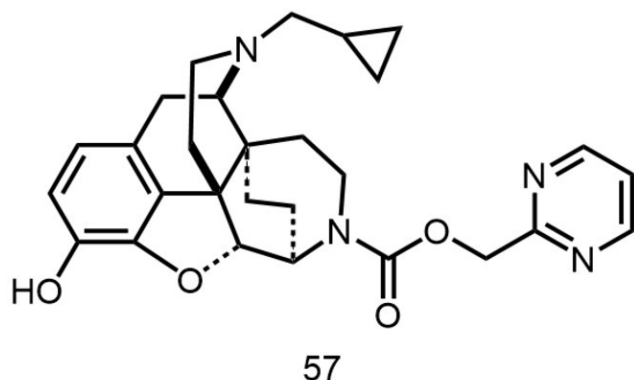
(実施例 3 8)

ピリミジン-2-イルメチル (4 R , 4 a S , 8 R , 8 a R , 1 3 b S) - 3 - (シク
ロプロピルメチル) - 1 0 - ヒドロキシ-1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 8 , 8 a - オクタヒ
ドロ-7 H - 4 a , 8 - エタノ-4 , 1 3 - メタノベンゾフロ [2 , 3 - c] ピリド [4
, 3 - d] アゼピン-7-カルボキシレート (5 7) の合成

【 0 2 2 3 】

【 化 7 0 】

40



50

実施例 32 に記載した方法に従い、化合物 56 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.18 (m, 2 H), 0.41–0.54 (m, 2 H), 0.70–0.93 (m, 1 H), 1.01–1.83 (m, 6 H), 2.14–2.45 (m, 5 H), 2.58–2.71 (m, 1 H), 2.80–3.09 (m, 3 H), 3.26–3.60 (m, 1 H), 4.15–4.33 (m, 2 H), 4.55–5.06 (m, 2 H), 5.22–5.59 (m, 2 H), 6.49–6.57 (m, 1 H), 6.65–6.74 (m, 1 H), 7.15–7.29 (m, 1 H), 8.68–8.74 (m, 2 H).

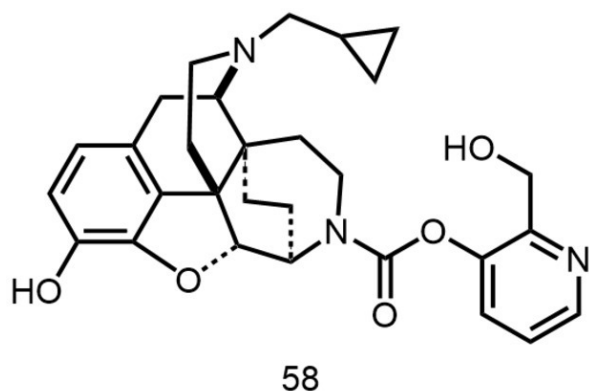
【0224】

(実施例 39)

2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル (4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-カルボキシレート (58) の合成

【0225】

【化 71】



化合物 11 (10 mg, 0.017 mmol)、3-ヒドロキシ-2-ピリジンメタノール塩酸塩 (11 mg, 0.066 mmol) 及びトリエチルアミン (23 μL , 0.17 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を、室温で 70 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで二回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2–8% メタノール/クロロホルム) で精製し、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル (4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-カルボキシレートの粗体 (8.3 mg) を無色油状物として得た。その後、実施例 32 に記載した方法に従い、得られた粗体より表題化合物 (2.4 mg, 29%) を無色油状物質として得た。

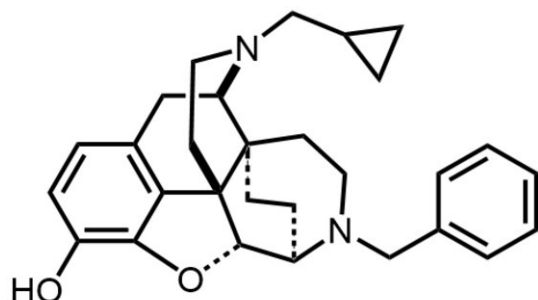
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.18 (m, 2 H), 0.43–0.57 (m, 2 H), 0.74–0.94 (m, 1 H), 1.07–1.87 (m, 6 H), 2.19–2.45 (m, 5 H), 2.61–2.72 (m, 1 H), 2.86–3.11 (m, 3 H), 3.41–3.66 (m, 1 H), 4.06–4.37 (m, 3 H), 4.54–4.87 (m, 4 H), 6.52–6.60 (m, 1 H), 6.72 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.24–7.33 (m, 1 H), 7.54–7.62 (m, 1 H), 8.42–8.47 (m, 1 H).

【0226】

(実施例 40)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-7-ベンジル-3-(シクロプロピルメチル)-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-5H-4a, 8-エタノ-4

， 13-メタノベンゾフロ[2,3-c]ピリド[4,3-d]アゼピン-10-オール
(59) の合成
【0227】
【化72】



59

10

実施例32に記載した方法に従い、化合物47より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.15 (m, 2H), 0.41–0.54 (m, 2H), 0.73–0.85 (m, 1H), 0.89–0.99 (m, 1H), 1.00–1.11 (m, 1H), 1.16–1.28 (m, 1H), 1.29–1.38 (m, 1H), 1.49–1.70 (m, 2H), 2.22 (dd, $J=7, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.25–2.47 (m, 4H), 2.63 (dd, $J=5, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.74–2.88 (m, 4H), 2.93 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 2.98 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.66 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.77 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 4.55 (s, 1H), 6.48 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.20–7.40 (m, 5H).

20

【0228】

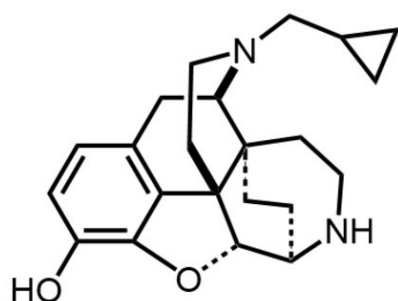
(実施例41)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ–5H–4a, 8-エタノ–4, 13-メタノベンゾフロ[2,3-c]ピリド[4,3-d]アゼピン-10-オール (60) の合成

30

【0229】

【化73】



60

40

実施例2に記載した方法に従い、化合物59より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 0.12–0.22 (m, 2H), 0.46–0.58 (m, 2H), 0.79–0.92 (m, 1H), 1.11–1.21 (m, 1H), 1.30–1.45 (m, 2H), 1.49–1.61 (m, 1H), 1.69 (ddd, $J=5, 5, 16\text{ Hz}$, 1H), 1.75–1.88 (m, 1H), 2.29–2.45 (m, 4H), 2.50 (dd, $J=6, 19\text{ Hz}$, 1H), 2.68–2.81 (m, 1H), 3.03 (d, $J=19\text{ Hz}$, 1H), 3.03–3.14 (m, 1H), 3.19–3.40 (m, 3H), 3.62 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1

50

H), 4.73 (s, 1H), 6.57 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8 Hz, 1H).

【0230】

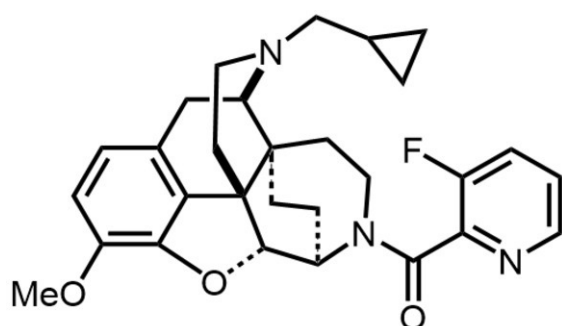
(実施例42)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a - オクタヒドロ - 7H - 4a, 8 - エタノ - 4, 13 - メタノベンゾフロ[2, 3 - c]ピリド[4, 3 - d]アゼピン - 7 - イル) (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メタノン (61) の合成

【0231】

【化74】

10



61

20

化合物9 (10 mg, 0.027 mmol)、3 - フルオロピコリン酸 (11.5 mg, 0.082 mmol)、N, N - ジメチルアミノピリジン (1.8 mg, 0.014 mmol)、1 - ヒドロキシベンズトリアゾール - 水和物 (11.1 mg, 0.082 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (14.3 μ L, 0.082 mmol) 及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (15.7 mg, 0.082 mmol) のN, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で二回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 97 : 3) で精製し、表題化合物 (15 mg, 定量的) を無色油状物質として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07 - 0.12 (m, 2H), 0.43 - 0.52 (m, 2H), 0.71 - 0.86 (m, 1H), 1.05 - 1.20 (m, 1H), 1.23 - 1.35 (m, 2H), 1.50 - 1.61 (m, 2H), 1.68 - 1.86 (m, 1H), 2.19 - 2.44 (m, 5H), 2.61 - 2.68 (m, 1H), 2.83 - 2.92 (m, 0.7H), 2.97 - 3.04 (m, 0.3H), 2.99 (d, J = 19 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 6 Hz, 0.7H), 3.08 (d, J = 6 Hz, 0.3H), 3.39 - 3.62 (m, 1.7H), 3.78 - 3.82 (m, 0.3H), 3.79 (s, 0.9H), 3.90 (s, 2.1H), 4.51 (ddd, J = 5, 5, 14 Hz, 0.3H), 4.68 - 4.71 (m, 0.3H), 4.73 - 4.75 (m, 0.7H), 4.80 - 4.83 (m, 0.7H), 6.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8 Hz, 0.3H), 6.74 (d, J = 8 Hz, 0.7H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 1H), 8.44 (ddd, J = 1, 1, 5 Hz, 0.3H), 8.47 (ddd, J = 1, 1, 5 Hz, 0.7H).

40

【0232】

(実施例43)

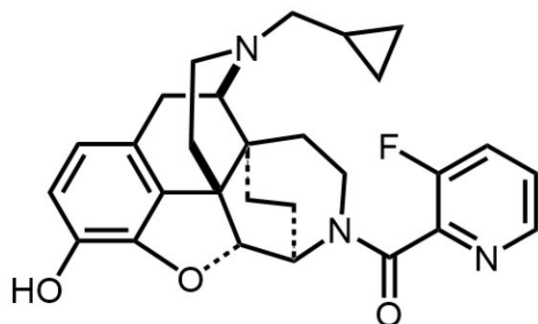
((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 10 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a - オクタヒドロ - 7H - 4a, 8 - エタ

50

ノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)(3-フルオロピリジン-2-イル)メタノン(62)の合成

【0233】

【化75】



62

実施例7に記載した方法に従い、化合物61より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.15 (m, 2H), 0.40–0.52 (m, 2H), 0.69–0.78 (m, 1H), 1.14–1.18 (m, 1H), 1.24–1.34 (m, 2H), 1.46–1.88 (m, 3H), 2.17–2.40 (m, 5H), 2.60–2.67 (m, 1H), 2.80–2.91 (m, 0.8H), 2.92–3.00 (m, 0.2H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.03 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.8H), 3.07 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.2H), 3.39–3.58 (m, 1.8H), 3.69–3.72 (m, 0.2H), 4.51–4.58 (m, 0.2H), 4.68–4.70 (m, 0.2H), 4.71–4.76 (m, 1.6H), 6.52 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.2H), 6.55 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.8H), 6.64 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.2H), 6.73 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.8H), 7.39 (ddd, $J=4, 4, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1, 8, 8\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (ddd, $J=1, 1, 4\text{ Hz}$, 0.2H), 8.49 (ddd, $J=1, 1, 4\text{ Hz}$, 0.8H),

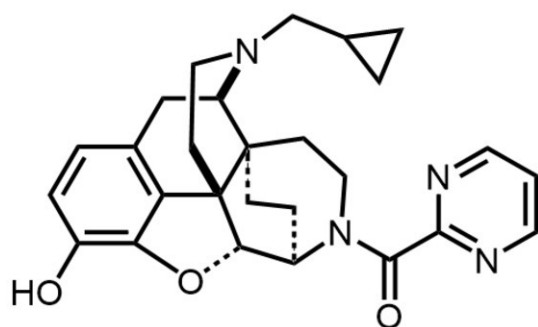
【0234】

(実施例44)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–ヒドロキシ–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)(ピリミジン-2-イル)メタノン(63)の合成

【0235】

【化76】



63

化合物9 (14 mg, 0.038 mmol)、ピリミジン-2-カルボン酸 (14.2 mg, 0.11 mmol)、N,N-ジメチルアミノピリジン (2.3 mg, 0.019 m

mol), 1-ヒドロキシベンズトリアゾール-水和物 (17.5 mg, 0.11 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (20 μ L, 0.11 mmol) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (22 mg, 0.11 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で三回、飽和食塩水で一回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、氷冷下、1 M 三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 (200 μ L, 0.20 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 28 % アンモニア水溶液を加え、クロロホルムで三回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (0-10 % メタノール/クロロホルム) で精製し、表題化合物 (9.2 mg, 53 %) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.04-0.15 (m, 2 H), 0.40-0.55 (m, 2 H), 0.70-0.86 (m, 1 H), 1.04-1.33 (m, 3 H), 1.45-1.61 (m, 2 H), 1.69-1.87 (m, 1 H), 2.18-2.41 (m, 5 H), 2.60-2.69 (m, 1 H), 2.86-2.99 (m, 1 H), 2.96 (d, $J=19$ Hz, 1 H), 3.04 (d, $J=6$ Hz, 0.7 H), 3.08 (d, $J=6$ Hz, 0.3 H), 3.38-3.54 (m, 1.7 H), 3.64-3.68 (m, 0.3 H), 4.54-4.61 (m, 0.3 H), 4.69-4.75 (m, 0.7 H), 4.75 (s, 0.7 H), 4.84 (s, 0.3 H), 6.51 (d, $J=8$ Hz, 0.3 H), 6.54 (d, $J=8$ Hz, 0.7 H), 6.65 (d, $J=8$ Hz, 0.3 H), 6.73 (d, $J=8$ Hz, 0.7 H), 7.37 (t, $J=5$ Hz, 1 H), 8.84 (d, $J=5$ Hz, 0.6 H), 8.85 (d, $J=5$ Hz, 1.4 H)。

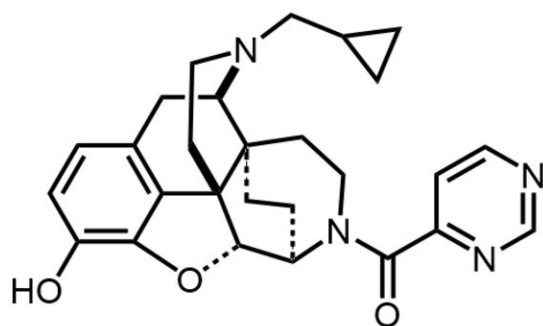
【0236】

(実施例 45)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3-(シクロプロピルメチル) - 10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル) (ピリミジン-4-イル) メタノン (64) の合成

【0237】

【化 77】



64

化合物 60 (5.7 mg, 0.016 mmol)、ピリミジン-4-カルボン酸 (6 mg, 0.049 mmol)、N,N-ジメチルアミノピリジン (1.1 mg, 0.008 mmol)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール-水和物 (6.6 mg, 0.049 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (8.4 μ L, 0.049 mmol) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (8.3 mg, 0.049 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、1 時間攪拌した。反応混

合物をクロロホルムで三回抽出後、合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝97：3）で精製し、表題化合物（5.9 mg, 80%）を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.15 (m, 2 H), 0.43–0.54 (m, 2 H), 0.71–0.81 (m, 1 H), 1.04–1.18 (m, 1 H), 1.25–1.39 (m, 2 H), 1.46–1.84 (m, 3 H), 2.20–2.43 (m, 5 H), 2.61–2.68 (m, 1 H), 2.89–2.99 (m, 1 H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.06 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.7 H), 3.08 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.3 H), 3.43–3.58 (m, 1 H), 3.67–3.76 (m, 0.7 H), 3.92–3.96 (m, 0.3 H), 4.49–4.56 (m, 0.3 H), 4.65–4.71 (m, 1.4 H), 4.89–4.92 (m, 0.3 H), 5.28 (br s, 1 H), 6.53 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3 H), 6.56 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7 H), 6.67 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3 H), 6.73 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7 H), 7.58 (dd, $J=1, 5\text{ Hz}$, 0.7 H), 7.61 (dd, $J=1, 5\text{ Hz}$, 0.3 H), 8.89 (d, $J=5\text{ Hz}$, 0.7 H), 8.90 (d, $J=5\text{ Hz}$, 0.3 H), 9.28 (br s, 0.7 H), 9.32 (d, $J=1\text{ Hz}$, 0.3 H).

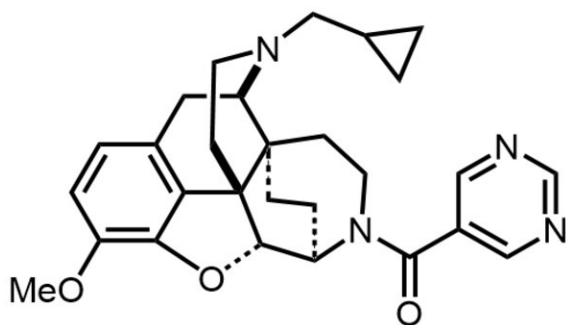
【0238】

(実施例46)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–イル) (ピリミジン–5–イル) メタノン (65) の合成

【0239】

【化78】



65

実施例42に記載した方法に従い、化合物9及びピリミジン–5–カルボン酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.16 (m, 2 H), 0.43–0.55 (m, 2 H), 0.71–0.82 (m, 1 H), 1.10–1.43 (m, 3 H), 1.50–1.85 (m, 3 H), 2.15–2.41 (m, 4 H), 2.42 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.66 (dd, $J=5, 12\text{ Hz}$, 1 H), 2.83–2.94 (m, 1 H), 3.01 (d, $J=19\text{ Hz}$, 1 H), 3.05 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.57–3.67 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.66 (s, 1 H), 4.76–4.82 (m, 1 H), 6.62 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.76 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 8.83 (s, 2 H), 9.28 (s, 1 H).

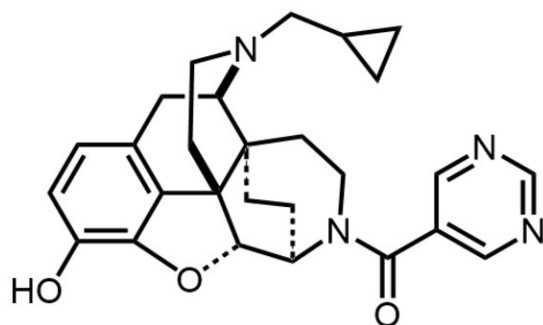
【0240】

(実施例47)

((4 R , 4 a S , 8 R , 8 a R , 1 3 b S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 1 0 -
ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8 a-オクタヒドロ-7 H-4 a, 8-エタ
ノ-4, 1 3-メタノベンゾフロ [2, 3-c] ピリド [4, 3-d] アゼピン-7-イ
ル) (ピリミジン-5-イル) メタノン (6 5) の合成

【 0 2 4 1 】

【 化 7 9 】



66

10

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 6 5 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ (p p m) : 0 . 0 4 - 0 . 1 5 (m , 2
H) , 0 . 4 2 - 0 . 5 4 (m , 2 H) , 0 . 7 0 - 0 . 8 1 (m , 1 H) , 1 . 1 1 -
1 . 2 1 (m , 1 H) , 1 . 2 2 - 1 . 3 4 (m , 1 H) , 1 . 3 4 - 1 . 4 2 (m , 1
H) , 1 . 4 8 - 1 . 5 9 (m , 1 H) , 1 . 6 2 (d d , J = 2 , 1 4 H z , 1 H) ,
1 . 7 3 - 1 . 8 5 (m , 1 H) , 2 . 1 3 - 2 . 4 4 (m , 5 H) , 2 . 6 5 (d d ,
J = 4 , 1 1 H z , 1 H) , 2 . 8 1 - 2 . 9 2 (m , 1 H) , 2 . 9 8 (d , J = 1 8
H z , 1 H) , 3 . 0 3 (d , J = 6 H z , 1 H) , 3 . 5 2 - 3 . 7 0 (m , 2 H) ,
4 . 6 4 (s , 1 H) , 4 . 6 8 - 4 . 7 4 (m , 1 H) , 6 . 5 5 (d , J = 8 H z ,
1 H) , 6 . 7 4 (d , J = 8 H z , 1 H) , 8 . 8 4 (s , 2 H) , 9 . 2 9 (s , 1
H) .

20

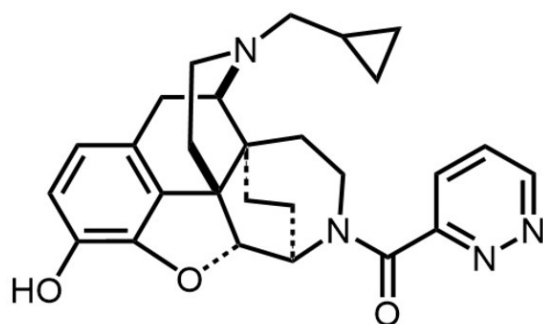
【 0 2 4 2 】

(実施例 4 8)

((4 R , 4 a S , 8 R , 8 a R , 1 3 b S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 1 0 -
ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8 a-オクタヒドロ-7 H-4 a, 8-エタ
ノ-4, 1 3-メタノベンゾフロ [2, 3-c] ピリド [4, 3-d] アゼピン-7-イ
ル) (ピリダジン-3-イル) メタノン (6 7) の合成

【 0 2 4 3 】

【 化 8 0 】



67

40

実施例 4 5 に記載した方法に従い、化合物 6 0 およびピリダジン-3-カルボン酸より表
題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ (p p m) : 0 . 0 0 - 0 . 1 8 (m , 2

50

H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.70–1.00 (m, 2H), 1.10–1.20 (m, 1H), 1.20–1.90 (m, 4H), 2.20–2.45 (m, 5H), 2.60–2.70 (m, 1H), 2.95–3.10 (m, 3H), 3.40–3.70 (m, 1H), 3.85–4.00 (m, 0.7H), 4.13 (s, 0.3H), 4.50–4.65 (m, 0.3H), 4.70–4.80 (m, 1.4H), 5.01 (s, 0.3H), 6.50–6.60 (m, 1H), 6.67 (d, J=8 Hz, 0.3H), 6.73 (d, J=8 Hz, 0.7H), 7.60–7.65 (m, 1H), 7.80–7.90 (m, 1H) 9.23–9.28 (m, 1H).

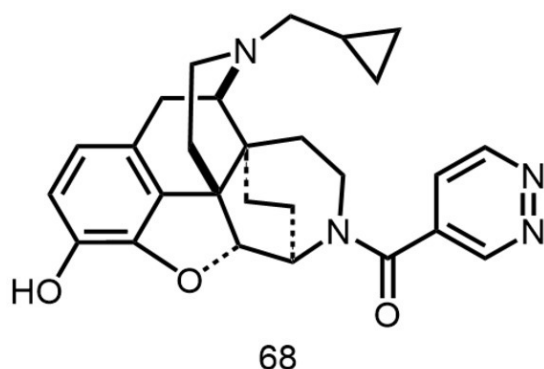
【0244】

(実施例49)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–ヒドロキシ–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–イル)(ピリダジン–4–イル)メタノン(68)の合成

【0245】

【化81】



実施例45に記載した方法に従い、化合物60およびピリダジン–4–カルボン酸より表題化合物を得た。

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.00–0.20 (m, 2H), 0.40–0.60 (m, 2H), 0.60–1.00 (m, 4H), 1.00–2.00 (m, 3H), 2.22–2.50 (m, 5H), 2.60–2.70 (m, 1H), 2.80–2.90 (m, 1H), 2.90–3.20 (m, 2H), 3.40–3.70 (m, 2H), , 4.60–4.80 (m, 2H), 6.56 (d, J=8 Hz, 1H), 6.75 (d, J=8 Hz, 1H), 7.45–7.60 (m, 1H), 9.20–9.28 (m, 1H), 9.28–9.60 (m, 1H).

【0246】

(実施例50)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–イル)(ピラジン–2–イル)メタノン(69)の合成

【0247】

10

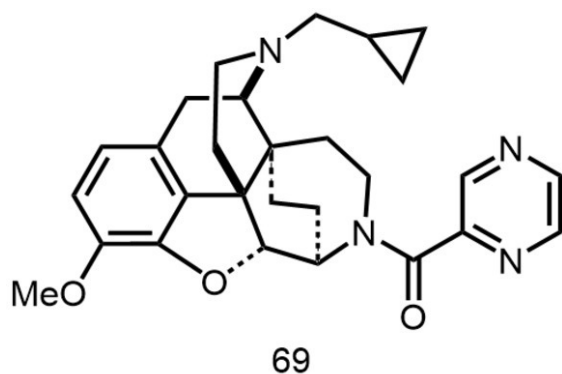
20

30

40

50

【化 8 2】



10

実施例 4 2 に記載した方法に従い、化合物 9 及びピラジン-2-カルボン酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.40–0.70 (m, 2H), 0.70–1.00 (m, 1H), 1.00–2.00 (m, 6H), 2.10–2.50 (m, 5H), 2.55–2.70 (m, 1H), 2.80–3.20 (m, 2.7H), 3.60–4.00 (m, 2H), 3.79 (s, 0.9H), 3.90 (s, 2.1H), 4.12 (s, 0.3H), 4.40–4.60 (m, 0.3H), 4.72 (s, 0.7H), 4.87 (s, 1H), 6.55–6.65 (m, 1H), 6.69 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 6.75 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 7.55–7.65 (m, 1H), 7.74 (dt, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.3H), 7.82 (dt, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.7H), 9.20–9.30 (m, 1H).

20

【0248】

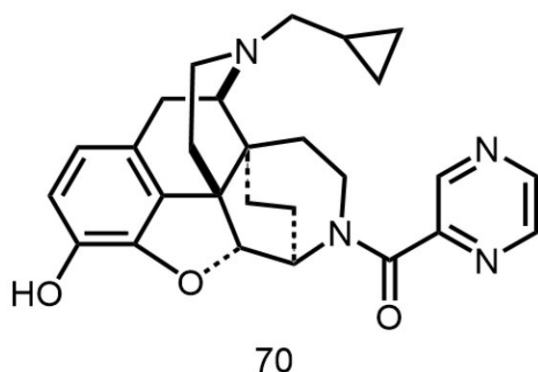
(実施例 51)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–ヒドロキシ–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–イル)(ピラジン–2–イル)メタノン(70)の合成

30

【0249】

【化 8 3】



40

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 69 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.40–0.55 (m, 2H), 0.70–1.00 (m, 1.3H), 1.00–1.90 (m, 5.4H), 2.20–2.45 (m, 5.3H), 2.60–2.70 (m, 1H), 2.88–3.10 (m, 3H), 3.40–3.60 (m, 1H), 3.70–3.80 (m, 0.7H), 4.01 (s, 0.3H), 4.50–4.60 (m, 0.3H), 4.68 (s, 0.7H), 4.72 (s, 0.7H), 4.9

50

2 (s, 0.3 H), 6.50–6.58 (m, 1 H), 6.67 (d, J = 8 Hz, 0.3 H), 6.73 (d, J = 8 Hz, 0.7 H), 8.55–8.65 (m, 2 H), 8.89 (d, J = 1 Hz, 0.7 H), 8.94 (d, J = 1 Hz, 0.3 H).

【0250】

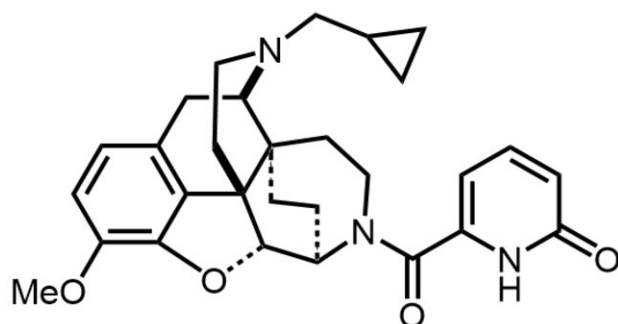
(実施例52)

6-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-5H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-カルボニル)ピリジン-2(1H)-オン(71)の合成

【0251】

【化84】

10



71

20

実施例42に記載した方法に従い、化合物9及び6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.07–0.12 (m, 2 H), 0.43–0.52 (m, 2 H), 0.72–0.82 (m, 1 H), 1.08–1.18 (m, 1 H), 1.22–1.59 (m, 4 H), 1.72–1.87 (m, 1 H), 2.20–2.45 (m, 5 H), 2.59–2.66 (m, 1 H), 2.85–2.96 (m, 1 H), 2.99 (d, J = 19 Hz, 1 H), 3.06 (d, J = 6 Hz, 1 H), 3.56–3.66 (m, 1 H), 3.72–3.84 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.62–4.73 (m, 2 H), 6.36 (d, J = 6 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 6, 9 Hz, 1 H).

【0252】

(実施例53)

6-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-5H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-カルボニル)ピリジン-2(1H)-オン(72)の合成

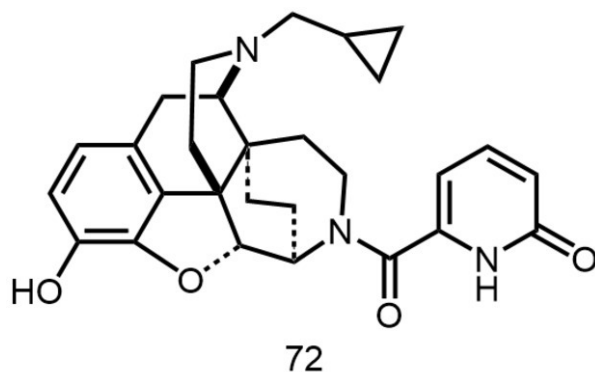
【0253】

30

40

50

【化 8 5】



10

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 70 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.13 (m, 2 H), 0.41–0.51 (m, 2 H), 0.69–0.81 (m, 1 H), 1.03–1.79 (m, 6 H), 2.10–2.40 (m, 5 H), 2.53–2.63 (m, 1 H), 2.75–2.90 (m, 1 H), 2.93 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.02 (d, $J=5\text{ Hz}$, 1 H), 3.46–3.60 (m, 2 H), 3.75–3.90 (m, 1 H), 4.48–4.70 (m, 1 H), 6.32 (br s, 1 H), 6.51 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.63 (br s, 1 H), 6.74 (br s, 1 H), 7.38 (br s, 1 H).

20

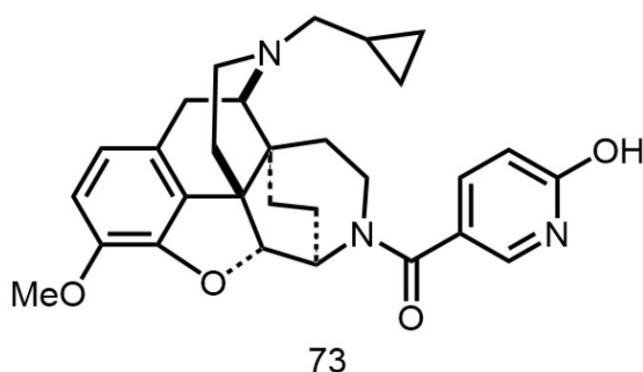
【0254】

(実施例 54)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–イル)(6–ヒドロキシピリジン–3–イル)メタノン(73)の合成

【0255】

【化 8 6】



30

実施例 42 に記載した方法に従い、化合物 9 及び 6–ヒドロキシニコチン酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.14 (m, 2 H), 0.44–0.54 (m, 2 H), 0.74–0.83 (m, 1 H), 1.08–1.17 (m, 1 H), 1.22–1.36 (m, 1 H), 1.37–1.63 (m, 3 H), 1.66–1.78 (m, 1 H), 2.15–2.45 (m, 5 H), 2.65 (dd, $J=5, 11\text{ Hz}$, 1 H), 2.81–2.92 (m, 1 H), 2.99 (d, $J=19\text{ Hz}$, 1 H), 3.06 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.54–3.64 (m, 1 H), 3.75–3.88 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.50–4.73 (m, 2 H), 6.60 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.61 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1 H)

40

50

, 6.73 (d, J=8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=10 Hz, 0.4H), 7.59 (d, J=10 Hz, 0.6H), 7.65 (s, 0.6H), 7.66 (s, 0.4H).

【0256】

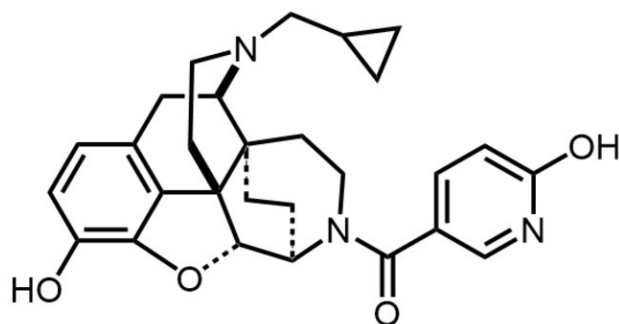
(実施例55)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 10 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a - オクタヒドロ - 7H - 4a, 8 - エタノール - 4, 13 - メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン - 7 - イル) (6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) メタノン (74) の合成

【0257】

【化87】

10



74

20

実施例7に記載した方法に従い、化合物73より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.04 - 0.14 (m, 2H), 0.43 - 0.53 (m, 2H), 0.71 - 0.90 (m, 1H), 1.07 - 1.14 (m, 1H), 1.20 - 1.33 (m, 1H), 1.35 - 1.61 (m, 3H), 1.63 - 1.77 (m, 1H), 2.14 - 2.42 (m, 5H), 2.59 - 2.67 (m, 1H), 2.77 - 2.89 (m, 1H), 2.96 (d, J=18 Hz, 1H), 3.04 (d, J=6 Hz, 1H), 3.51 - 3.66 (m, 1H), 3.75 - 3.93 (m, 1H), 4.26 - 4.32 (m, 0.3H), 4.41 - 4.60 (m, 1.7H), 6.54 (d, J=8 Hz, 1H), 6.62 (d, J=10 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=2, 10 Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H).

【0258】

(実施例56)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a - オクタヒドロ - 7H - 4a, 8 - エタノール - 4, 13 - メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン - 7 - イル) (2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) メタノン (75) の合成

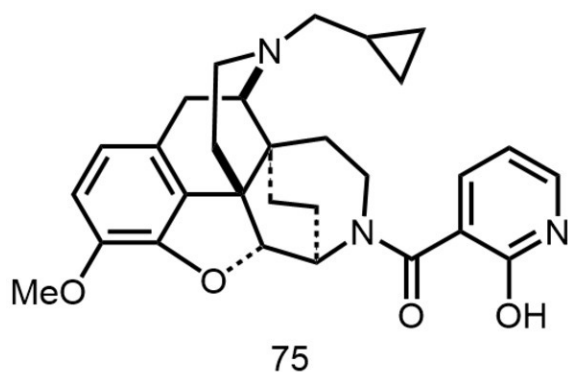
【0259】

30

40

50

【化 8 8】



10

実施例 42 に記載した方法に従い、化合物 9 及び 2-ヒドロキシニコチン酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.16 (m, 2 H), 0.41–0.55 (m, 2 H), 0.69–0.78 (m, 1 H), 1.07–1.16 (m, 1 H), 1.23–1.36 (m, 2 H), 1.47–1.62 (m, 2 H), 1.69–1.80 (m, 1 H), 2.15–2.46 (m, 5 H), 2.56–2.67 (m, 1 H), 2.91–3.14 (m, 3 H), 3.43–3.62 (m, 1.8 H), 3.79 (s, 0.6 H), 3.89 (s, 2.4 H), 3.90–3.93 (m, 0.2 H), 4.41–4.59 (m, 0.2 H), 4.63–4.69 (m, 1 H), 4.77 (s, 0.8 H), 6.29–6.36 (m, 1 H), 6.59 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.69 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.2 H), 6.73 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.8 H), 7.51–7.61 (m, 2 H).

20

【0260】

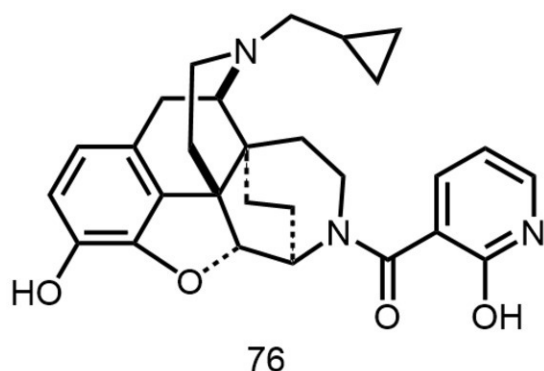
(実施例 57)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–ヒドロキシ–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–イル)(2–ヒドロキシピリジン–3–イル)メタノン (76) の合成

30

【0261】

【化 8 9】



40

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 75 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 0.06–0.16 (m, 2 H), 0.44–0.53 (m, 2 H), 0.74–0.83 (m, 1 H), 1.07–1.15 (m, 1 H), 1.25–1.53 (m, 4 H), 1.73–1.85 (m, 1 H), 2.22–2.43 (m, 5 H), 2.61–2.67 (m, 1 H), 2.82–2.99 (m, 1 H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.06 (d, $J=6\text{ Hz}$

50

z, 0.8 H), 3.13 (d, J=6 Hz, 0.2 H), 3.48–3.64 (m, 2 H), 4.50–4.60 (m, 2 H), 6.43–6.49 (m, 1 H), 6.51 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8 Hz, 0.2 H), 6.63 (d, J=8 Hz, 0.8 H), 7.54 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.60–7.73 (m, 1 H).

【0262】

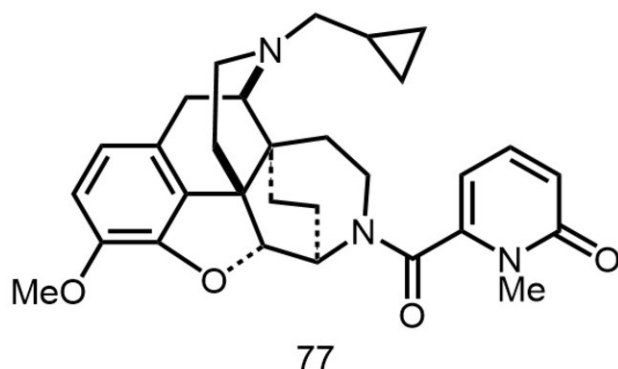
(実施例58)

6-(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1,2,3,4,6,7,8,8a-オクタヒドロ-5H-4a,8-エタノ-4,13-メタノベンゾフロ[2,3-c]ピリド[4,3-d]アゼピン-7-カルボニル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(77)の合成

10

【0263】

【化90】



20

実施例42に記載した方法に従い、化合物9及び1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸(WO2016148232に記載の方法により合成)より表題化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.06–0.17 (m, 2 H), 0.43–0.56 (m, 2 H), 0.70–0.84 (m, 1 H), 1.12–1.80 (m, 6 H), 1.98–2.49 (m, 5 H), 2.64 (dd, J=5, 12 Hz, 1 H), 2.76–2.88 (m, 1 H), 2.97–3.02 (m, 1 H), 3.03 (d, J=6 Hz, 0.4 H), 3.08 (d, J=7 Hz, 0.6 H), 3.45–3.60 (m, 2 H), 3.47 (s, 1.8 H), 3.57 (s, 1.2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.55–4.58 (m, 0.6 H), 4.60–4.63 (m, 0.4 H), 4.68–4.75 (m, 1 H), 6.09 (dd, J=1, 7 Hz, 0.4 H), 6.13 (dd, J=1, 7 Hz, 0.6 H), 6.56–6.65 (m, 2 H), 7.26 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J=7, 9 Hz, 0.4 H), 7.37 (dd, J=7, 9 Hz, 0.6 H).

30

【0264】

(実施例59)

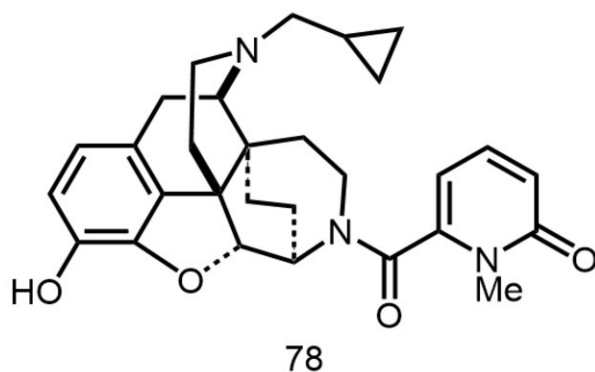
6-(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1,2,3,4,6,7,8,8a-オクタヒドロ-5H-4a,8-エタノ-4,13-メタノベンゾフロ[2,3-c]ピリド[4,3-d]アゼピン-7-カルボニル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(78)の合成

40

【0265】

50

【化 9 1】



10

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 77 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.16 (m, 2H), 0.42–0.56 (m, 2H), 0.69–0.81 (m, 1H), 1.11–1.43 (m, 3H), 1.45–1.81 (m, 3H), 2.03–2.44 (m, 5H), 2.60–2.70 (m, 1H), 2.75–2.86 (m, 1H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.4H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.6H), 3.02 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.4H), 3.08 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.6H), 3.46–3.61 (m, 2H), 3.48 (s, 1.8H), 3.59 (s, 1.2H), 4.53–4.57 (m, 0.6H), 4.60–4.67 (m, 1.4H), 5.50 (br s, 1H), 6.10 (dd, $J=1, 7\text{ Hz}$, 0.4H), 6.14 (dd, $J=1, 7\text{ Hz}$, 0.6H), 6.56 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.63 (dd, $J=1, 9\text{ Hz}$, 0.4H), 6.63 (dd, $J=1, 9\text{ Hz}$, 0.6H), 6.75 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4H), 6.75 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6H), 7.34 (dd, $J=7, 9\text{ Hz}$, 0.4H), 7.38 (dd, $J=7, 9\text{ Hz}$, 0.6H).

20

【0266】

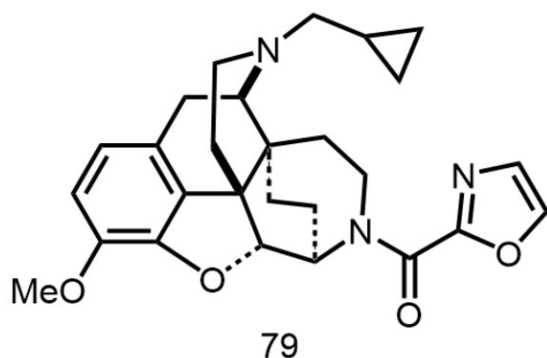
(実施例 60)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–イル)(オキサゾール–2–イル)メタノン(79)の合成

30

【0267】

【化 9 2】



40

化合物 9 (7.5 mg, 0.021 mmol) 及びオキサゾール–2–カルボン酸 (11.7 mg, 0.10 mmol) の N, N–ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液に、N, N–ジイソプロピルエチルアミン (35 μL , 0.20 mmol) 及び O–(7–アザベンゾトリアゾール–1–イル)–N, N, N', N'–テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (HATU) (17.7 mg, 0.047 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで三回抽出した。合わせた抽出液

50

を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０－５％メタノール／クロロホルム）で精製し、表題化合物（７．２ｍｇ，７６％）を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， CDCl_3 ） δ （ppm）：０．０７－０．１５（m，２H），０．４３－０．５４（m，２H），０．７４－０．８５（m，１H），１．０９－１．８３（m，６H），２．１７－２．４７（m，５H），２．６０－２．６７（m，１H），２．８９－３．１０（m，３H），３．４９（ddd， $J=4, 11, 14\text{ Hz}$ ，０．３H），３．７９（ddd， $J=4, 11, 14\text{ Hz}$ ，０．７H），３．８６（s，０．９H），３．８９（s，２．１H），４．４７－４．５５（m，０．３H），４．６３－４．６７（m，０．７H），４．６９－４．７７（m，１．３H），４．８１－４．８４（m，０．７H），６．６０（d， $J=8\text{ Hz}$ ，０．７H），６．６１（d， $J=8\text{ Hz}$ ，０．３H），６．７３（d， $J=8\text{ Hz}$ ，０．３H），６．７４（d， $J=8\text{ Hz}$ ，０．７H），７．２６－７．３０（m，１H），７．７５－７．７７（m，１H）。

10

【０２６８】

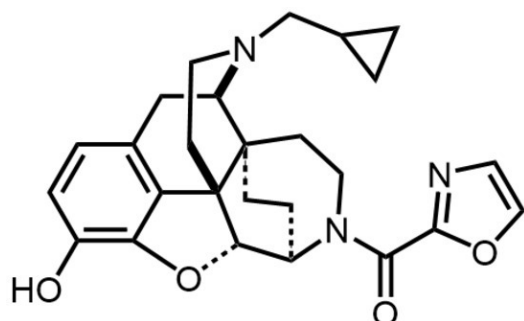
（実施例６１）

（（４R，４a S，８R，８a R，１３b S）－３－（シクロプロピルメチル）－１０－ヒドロキシ－１，２，３，４，５，６，８，８a－オクタヒドロ－７H－４a，８－エタノ－４，１３－メタノベンゾフロ[２，３－c]ピリド[４，３－d]アゼピン－７－イル）（オキサゾール－２－イル）メタノン（８０）の合成

20

【０２６９】

【化９３】



80

30

実施例７に記載した方法に従い、化合物７９より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， CDCl_3 ） δ （ppm）：０．０７－０．１５（m，２H），０．４１－０．５３（m，２H），０．７２－０．８５（m，１H），１．０７－１．８２（m，６H），２．１７－２．４２（m，５H），２．６０－２．６８（m，１H），２．９０－３．０９（m，３H），３．４１（ddd， $J=4, 11, 14\text{ Hz}$ ，０．４H），３．７５（ddd， $J=4, 11, 14\text{ Hz}$ ，０．６H），４．５７－４．８８（m，３H），６．５５（d， $J=8\text{ Hz}$ ，１H），６．７１（d， $J=8\text{ Hz}$ ，０．４H），６．７３（d， $J=8\text{ Hz}$ ，０．６H），７．２７（s，０．６H），７．３４（s，０．４H），７．７８（s，０．６H），７．８０（s，０．４H）。

40

【０２７０】

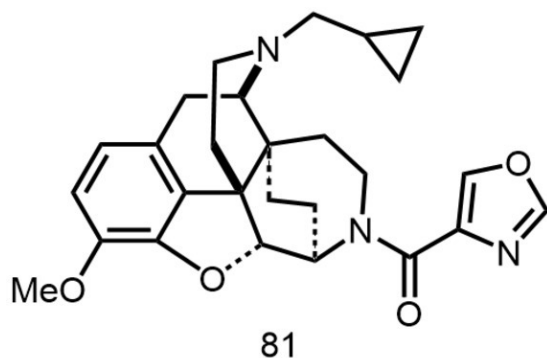
（実施例６２）

（（４R，４a S，８R，８a R，１３b S）－３－（シクロプロピルメチル）－１０－メトキシ－１，２，３，４，５，６，８，８a－オクタヒドロ－７H－４a，８－エタノ－４，１３－メタノベンゾフロ[２，３－c]ピリド[４，３－d]アゼピン－７－イル）（オキサゾール－４－イル）メタノン（８１）の合成

【０２７１】

50

【化 9 4】



10

実施例 60 に記載した方法に従い、化合物 9 及びオキサゾール-4-カルボン酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.15 (m, 2 H), 0.43–0.53 (m, 2 H), 0.75–0.85 (m, 1 H), 1.07–1.18 (m, 1 H), 1.26–1.80 (m, 5 H), 2.18–2.44 (m, 5 H), 2.60–2.67 (m, 1 H), 2.86–3.10 (m, 3 H), 3.36–3.46 (m, 0.4 H), 3.69–3.78 (m, 0.6 H), 3.86 (s, 1.2 H), 3.89 (s, 1.8 H), 4.46–4.82 (m, 3 H), 6.59 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6 H), 6.61 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.73 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.74 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6 H), 7.89 (s, 0.6 H), 7.91 (s, 0.4 H), 8.20 (s, 1 H).

20

【0272】

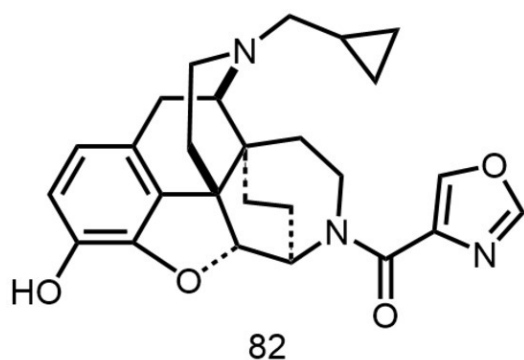
(実施例 63)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–ヒドロキシ–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノール–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–イル)(オキサゾール–4–イル)メタノン(82)の合成

【0273】

30

【化 9 5】



40

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 81 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.14 (m, 2 H), 0.43–0.53 (m, 2 H), 0.74–0.84 (m, 1 H), 1.06–1.16 (m, 1 H), 1.25–1.80 (m, 5 H), 2.18–2.41 (m, 5 H), 2.60–2.67 (m, 1 H), 2.83–3.09 (m, 3 H), 3.34 (ddd, $J=4, 11, 14\text{ Hz}$, 0.4 H), 3.69 (ddd, $J=4, 11, 14\text{ Hz}$, 0.6 H), 4.54–4.83 (m, 3 H), 6.54 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6 H), 6.55 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.71 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.72 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6 H), 7.90 (s, 0.6 H), 7.95 (s

50

, 0.4 H), 8.21 (s, 0.6 H), 8.27 (s, 0.4 H).

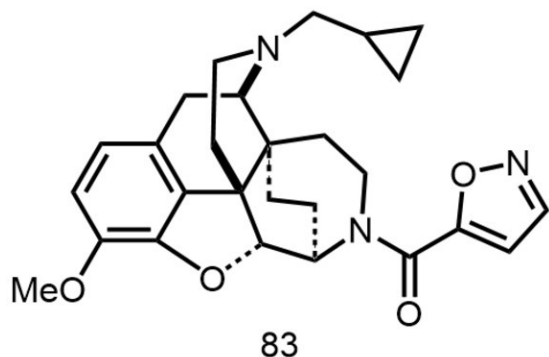
【0274】

(実施例64)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 10 -
メトキシ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a - オクタヒドロ - 7H - 4a, 8 - エタノ
- 4, 13 - メタノベンゾフロ[2, 3 - c]ピリド[4, 3 - d]アゼピン - 7 - イル
) (イソキサゾール - 5 - イル) メタノン (83) の合成

【0275】

【化96】



10

実施例60に記載した方法に従い、化合物9及びイソキサゾール - 5 - カルボン酸より表
題化合物を得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.07 - 0.15 (m, 2
H), 0.44 - 0.54 (m, 2H), 0.74 - 0.85 (m, 1H), 1.10 -
1.81 (m, 6H), 2.17 - 2.46 (m, 5H), 2.61 - 2.68 (m, 1
H), 2.93 - 3.11 (m, 3H), 3.63 (ddd, J = 4, 11, 14 Hz,
1H), 3.86 - 3.96 (m, 3.7H), 4.18 - 4.21 (m, 0.3H),
4.26 - 4.34 (m, 0.3H), 4.60 - 4.63 (m, 0.7H), 4.67
- 4.69 (m, 0.3H), 4.71 - 4.74 (m, 0.7H), 6.61 (d, J
= 8 Hz, 0.7H), 6.62 (d, J = 8 Hz, 0.3H), 6.72 - 6.77 (
m, 2H), 8.31 (d, J = 2 Hz, 0.3H), 8.32 (d, J = 2 Hz, 0.
7H).

30

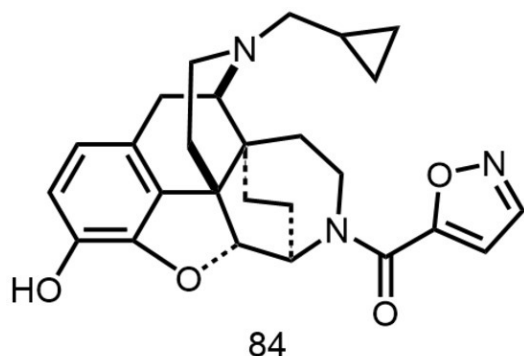
【0276】

(実施例65)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 10 -
ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a - オクタヒドロ - 7H - 4a, 8 - エタ
ノ - 4, 13 - メタノベンゾフロ[2, 3 - c]ピリド[4, 3 - d]アゼピン - 7 - イ
ル) (イソキサゾール - 5 - イル) メタノン (84) の合成

【0277】

【化97】



40

実施例7に記載した方法に従い、化合物83より表題化合物を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.15 (m, 2H), 0.44–0.54 (m, 2H), 0.73–0.83 (m, 1H), 1.09–1.81 (m, 6H), 2.18–2.42 (m, 5H), 2.62–2.67 (m, 1H), 2.89–3.10 (m, 3H), 3.44–3.67 (m, 1H), 3.91–3.98 (m, 0.7H), 4.18–4.21 (m, 0.3H), 4.41–4.49 (m, 0.3H), 4.59–4.61 (m, 0.7H), 4.64–4.67 (m, 0.7H), 4.71–4.73 (m, 0.3H), 6.56 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.70–6.76 (m, 2H), 8.33 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.7H), 8.35 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.3H).

【0278】

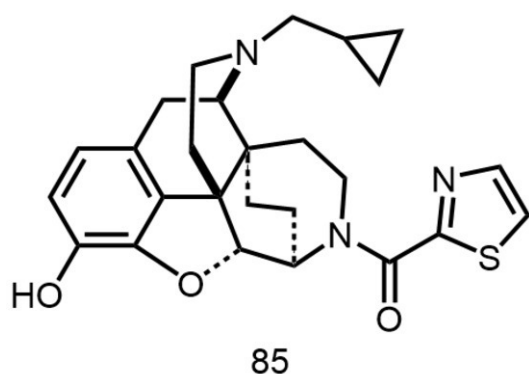
10

(実施例66)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–ヒドロキシ–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–イル)(チアゾール–2–イル)メタノン(85)の合成

【0279】

【化98】



20

実施例45に記載した方法に従い、化合物60及びチアゾール–2–カルボン酸より表題化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.17 (m, 2H), 0.42–0.56 (m, 2H), 0.72–0.97 (m, 1H), 1.07–1.90 (m, 6H), 2.14–2.49 (m, 5H), 2.59–2.68 (m, 1H), 2.84–3.12 (m, 3H), 3.33–3.90 (m, 1H), 4.55–5.01 (m, 3H), 5.21–5.36 (m, 1H), 6.55 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.69–6.76 (m, 1H), 7.50–7.60 (m, 1H), 7.91 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.6H), 7.99 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.4H).

【0280】

(参考例20)

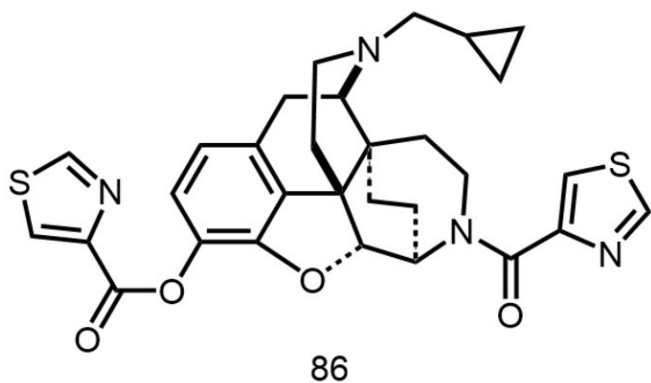
((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–7–(チアゾール–4–カルボニル)–1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a–オクタヒドロ–5H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–10–イル)チアゾール–4–カルボキシレート(86)の合成

40

【0281】

50

【化 9 9】



10

実施例 42 に記載した方法に従い、化合物 60 及びチアゾール-4-カルボン酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.17 (m, 2 H), 0.42–0.55 (m, 2 H), 0.72–0.93 (m, 1 H), 1.05–1.86 (m, 6 H), 2.20–2.51 (m, 5 H), 2.62–2.71 (m, 1 H), 2.86–3.16 (m, 3 H), 3.40–3.72 (m, 1 H), 4.07–4.98 (m, 3 H), 6.68 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.91–7.03 (m, 1 H), 7.87–8.00 (m, 1 H), 8.41–8.50 (m, 1 H), 8.74–8.84 (m, 1 H), 8.89–8.95 (m, 1 H).

20

【0282】

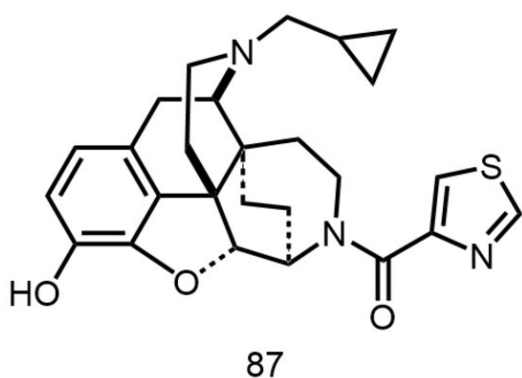
(実施例 67)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–ヒドロキシ–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–イル)(チアゾール–4–イル)メタノン(87)の合成

【0283】

【化100】

30



40

化合物 86 (7.5 mg, 0.013 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.1 mL, 0.10 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルム／メタノール混合溶媒で三回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 91 : 9) で精製し、表題化合物 (5.6 mg, 92%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.17 (m, 2 H), 0.42–0.54 (m, 2 H), 0.71–0.90 (m, 1 H), 1.03–1.89 (m, 6 H), 2.17–2.41 (m, 5 H), 2.59–2.68 (m, 1 H), 2.86–3.11 (m, 3 H), 3.31–3.81 (m, 1 H), 4.18–

50

4.29 (m, 0.7 H), 4.45–4.96 (m, 3.3 H), 6.55 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.66–6.75 (m, 1 H), 7.93 (d, J = 2 Hz, 0.7 H), 8.04 (d, J = 2 Hz, 0.3 H), 8.82 (d, J = 2 Hz, 0.7 H), 8.87 (d, J = 2 Hz, 0.3 H).

【0284】

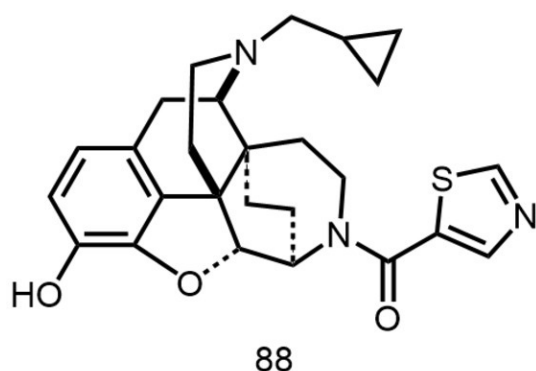
(実施例68)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–イル)(チアゾール–5–イル)メタノン(88)の合成

10

【0285】

【化101】



20

化合物60(7.0mg, 0.020mmol)、チアゾール–5–カルボン酸(13mg, 0.10mmol)、N,N–ジメチルアミノピリジン(1.0mg, 0.010mmol)、1–ヒドロキシベンズトリアゾール–水和物(9.0mg, 0.060mmol)、N,N–ジイソプロピルエチルアミン(20μL, 0.12mmol)及び1–エチル–3–(3–ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(11mg, 0.060mmol)のN,N–ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を、室温で終夜撹拌した。反応混合物に炭酸カリウム(50mg, 0.36mmol)のメタノール溶液(1mL)を加え、1時間撹拌した。反応混合物をクロロホルムで三回抽出後、合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィ(クロロホルム：メタノール=15：1)で精製し、表題化合物(6.3mg, 68%)を無色固体として得た。

30

¹H–NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.05–0.18(m, 2H), 0.43–0.54(m, 2H), 0.71–0.92(m, 1H), 1.08–1.85(m, 6H), 2.17–2.43(m, 5H), 2.60–2.69(m, 1H), 2.82–3.14(m, 3H), 3.45–3.82(m, 1H), 3.90–4.16(m, 1H), 4.55–4.96(m, 3H), 6.56(d, J = 8 Hz, 1H), 6.73(d, J = 8 Hz, 1H), 8.06–8.26(m, 1H), 8.90(s, 1H).

40

【0286】

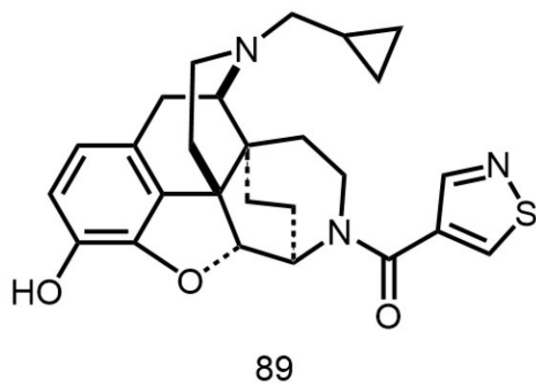
(実施例69)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–ヒドロキシ–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–イル)(イソチアゾール–4–イル)メタノン(89)の合成

【0287】

50

【化 1 0 2】



10

実施例 68 に記載した方法に従い、化合物 60 及びイソチアゾール-4-カルボン酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.17 (m, 2 H), 0.42–0.55 (m, 2 H), 0.69–0.91 (m, 1 H), 1.06–1.86 (m, 6 H), 2.15–2.45 (m, 5 H), 2.62–2.71 (m, 1 H), 2.79–3.12 (m, 3 H), 3.33–3.67 (m, 1 H), 3.72–4.06 (m, 1 H), 4.38–5.00 (m, 3 H), 6.56 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.66–6.77 (m, 1 H), 8.60–8.73 (m, 1 H), 8.80–8.93 (m, 1 H) .

20

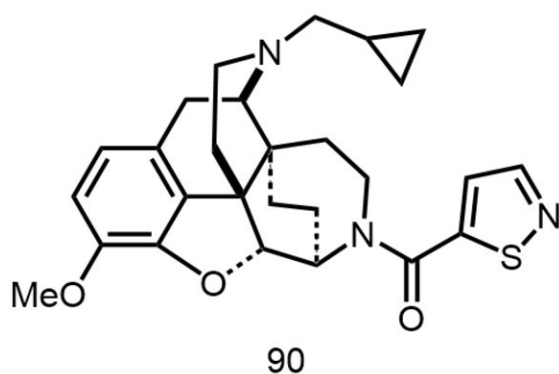
【0288】

(実施例 70)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–イル) (イソチアゾール–5–イル) メタノン (90) の合成

【0289】

【化 1 0 3】



30

実施例 60 に記載した方法に従い、化合物 9 及びイソチアゾール–5–カルボン酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.15 (m, 2 H), 0.41–0.56 (m, 2 H), 0.70–0.90 (m, 1 H), 1.07–1.89 (m, 6 H), 2.12–2.48 (m, 5 H), 2.60–2.70 (m, 1 H), 2.79–3.19 (m, 3 H), 3.45–3.68 (m, 1 H), 3.76–4.85 (m, 6 H), 6.57–6.66 (m, 1 H), 6.69–6.78 (m, 1 H), 7.32–7.51 (m, 1 H), 8.44–8.52 (m, 1 H) .

40

【0290】

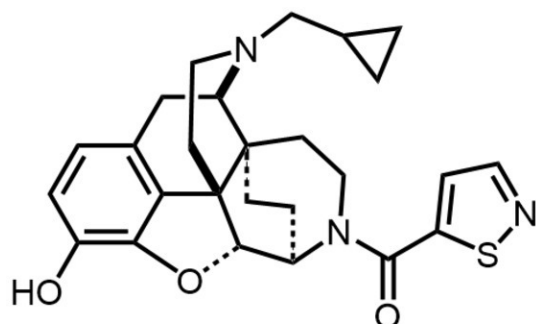
(実施例 71)

50

((4 R , 4 a S , 8 R , 8 a R , 1 3 b S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 1 0 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 8 , 8 a - オクタヒドロ - 7 H - 4 a , 8 - エタノ - 4 , 1 3 - メタノベンゾフロ [2 , 3 - c] ピリド [4 , 3 - d] アゼピン - 7 - イル) (イソチアゾール - 5 - イル) メタノン (9 1) の合成

【 0 2 9 1 】

【 化 1 0 4 】



91

10

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 9 0 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ (p p m) : 0 . 0 4 - 1 . 7 8 (m , 2 H) , 0 . 4 2 - 0 . 5 5 (m , 2 H) , 0 . 7 0 - 0 . 9 3 (m , 1 H) , 1 . 0 7 - 1 . 8 2 (m , 6 H) , 2 . 1 4 - 2 . 4 4 (m , 5 H) , 2 . 6 0 - 2 . 7 1 (m , 1 H) , 2 . 7 7 - 3 . 1 4 (m , 3 H) , 3 . 4 1 - 3 . 9 3 (m , 2 H) , 4 . 4 0 - 4 . 9 2 (m , 3 H) , 6 . 5 6 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 6 7 - 6 . 7 7 (m , 1 H) , 7 . 3 5 - 7 . 5 5 (m , 1 H) , 8 . 4 6 - 8 . 5 3 (m , 1 H) .

20

【 0 2 9 2 】

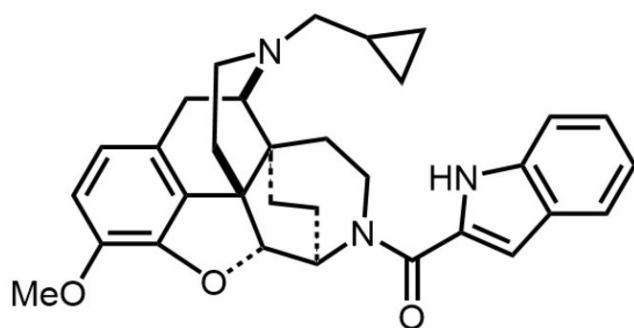
(実施例 7 2)

((4 R , 4 a S , 8 R , 8 a R , 1 3 b S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 1 0 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 8 , 8 a - オクタヒドロ - 7 H - 4 a , 8 - エタノ - 4 , 1 3 - メタノベンゾフロ [2 , 3 - c] ピリド [4 , 3 - d] アゼピン - 7 - イル) (1 H - インドール - 2 - イル) メタノン (9 2) の合成

30

【 0 2 9 3 】

【 化 1 0 5 】



92

40

実施例 6 0 に記載した方法に従い、化合物 9 及び 1 H - インドール - 2 - カルボン酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ (p p m) : 0 . 0 4 - 0 . 1 8 (m , 2 H) , 0 . 4 4 - 0 . 5 7 (m , 2 H) , 0 . 7 5 - 0 . 9 2 (m , 1 H) , 1 . 0 7 - 1 . 8 9 (m , 6 H) , 2 . 1 2 - 2 . 4 9 (m , 5 H) , 2 . 5 8 - 2 . 7 0 (m , 1 H) , 2 . 8 2 - 3 . 1 6 (m , 3 H) , 3 . 3 2 - 3 . 5 2 (m , 0 . 4 H) , 3 . 7 5 - 3 . 9 9 (m , 3 . 6 H) , 4 . 5 2 - 4 . 8 7 (m , 3 H) , 6 . 5 5 - 6 . 6 8

50

(m, 1H), 6.71–6.81 (m, 1H), 6.84–7.33 (m, 3H), 7.42 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.60–7.83 (m, 1H), 9.01–9.42 (m, 1H).

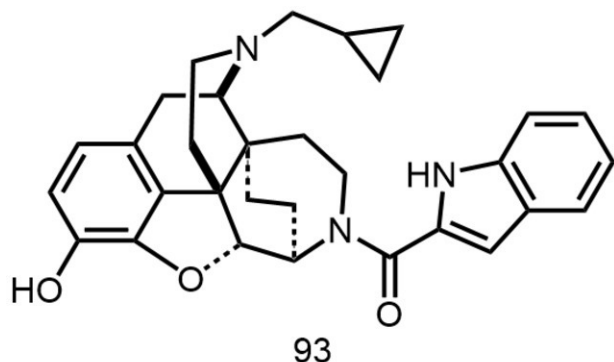
【0294】

(実施例73)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–ヒドロキシ–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–イル)(1H–インドール–2–イル)メタノン(93)の合成

【0295】

【化106】



実施例7に記載した方法に従い、化合物92より表題化合物を得た。

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.06–0.18 (m, 2H), 0.43–0.56 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.09–1.86 (m, 6H), 2.17–2.47 (m, 5H), 2.59–2.71 (m, 1H), 2.83–3.15 (m, 3H), 3.23–3.89 (m, 1H), 4.50–4.94 (m, 4H), 6.54–6.62 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.84–7.35 (m, 3H), 7.40–7.47 (m, 1H), 7.62–7.83 (m, 1H), 8.95–9.50 (m, 1H).

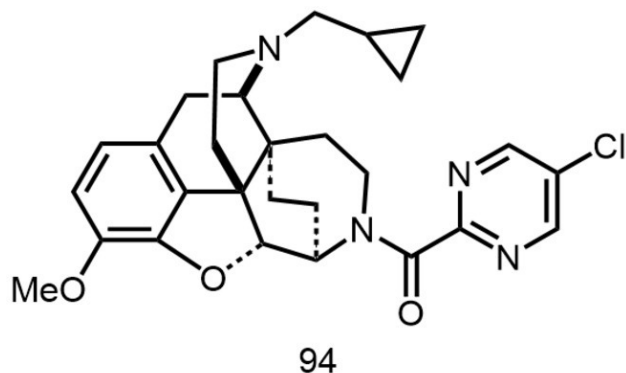
【0296】

(実施例74)

(5–クロロピリミジン–2–イル)((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–イル)メタノン(94)の合成

【0297】

【化107】



実施例60に記載した方法に従い、化合物9及び5–クロロピリミジン–2–カルボン酸

より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.16 (m, 2 H), 0.41–0.56 (m, 2 H), 0.70–0.93 (m, 1 H), 1.04–1.90 (m, 5 H), 2.11–2.45 (m, 6 H), 2.59–2.69 (m, 1 H), 2.76–3.12 (m, 3 H), 3.34–3.56 (m, 1.6 H), 3.68–3.75 (m, 0.4 H), 3.81 (s, 1.2 H), 3.90 (s, 1.8 H), 4.49–4.60 (m, 0.4 H), 4.68–4.87 (m, 1.6 H), 6.57–6.62 (m, 1 H), 6.70 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.75 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6 H), 8.74–8.82 (m, 2 H) .

【0298】

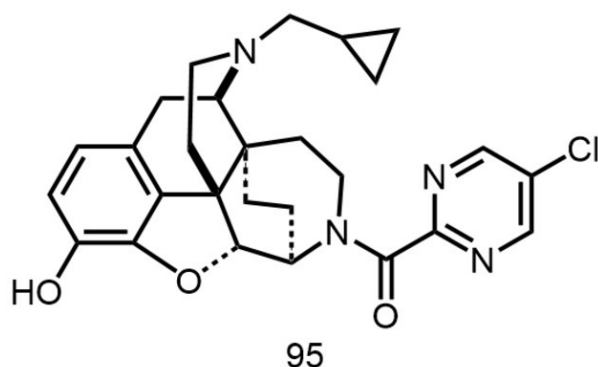
10

(実施例75)

(5-クロロピリミジン-2-イル)((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)メタノン(95)の合成

【0299】

【化108】



20

実施例7に記載した方法に従い、化合物94より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.16 (m, 2 H), 0.40–0.55 (m, 2 H), 0.65–0.96 (m, 1 H), 1.03–1.91 (m, 5 H), 2.07–2.44 (m, 6 H), 2.58–2.69 (m, 1 H), 2.84–3.11 (m, 3 H), 3.36–3.66 (m, 2 H), 4.46–5.00 (m, 3 H), 6.50–6.58 (m, 1 H), 6.65 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3 H), 6.73 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7 H), 8.77–8.12 (m, 1 H) .

30

【0300】

(実施例76)

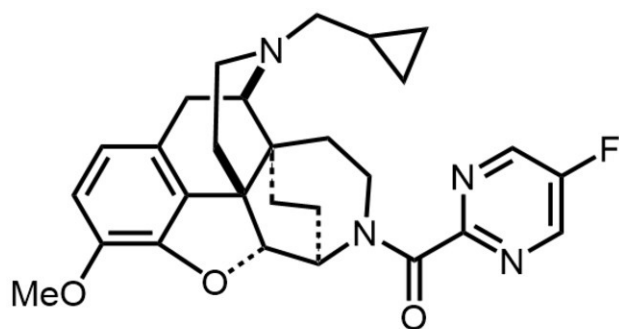
((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)(5-フルオロピリミジン-2-イル)メタノン(96)の合成

40

【0301】

50

【化 1 0 9】



96

10

実施例 60 に記載した方法に従い、化合物 9 及び 5-フルオロピリミジン-2-カルボン酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.18 (m, 2 H), 0.41–0.57 (m, 2 H), 0.69–0.92 (m, 1 H), 1.05–1.92 (m, 6 H), 2.13–2.47 (m, 5 H), 2.85–3.14 (m, 3 H), 2.58–2.69 (m, 1 H), 3.35–3.59 (m, 1.6 H), 3.67–3.73 (m, 0.4 H), 3.80 (s, 1.2 H), 3.90 (s, 1.8 H), 4.49–4.60 (m, 0.4 H), 4.69–4.86 (m, 1.6 H), 6.57–6.63 (m, 1 H), 6.70 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.75 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6 H), 8.64–8.71 (m, 2 H).

20

【0302】

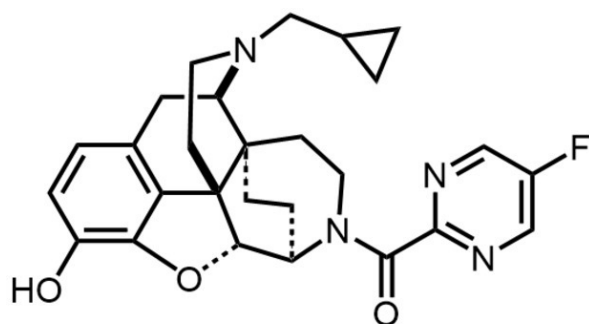
(実施例 77)

((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–ヒドロキシ–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–イル)(5-フルオロピリミジン–2–イル)メタノン(97)の合成

【0303】

【化 1 1 0】

30



97

40

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 96 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.17 (m, 2 H), 0.41–0.56 (m, 2 H), 0.68–0.94 (m, 1 H), 1.03–1.87 (m, 6 H), 2.13–2.44 (m, 5 H), 2.58–2.71 (m, 1 H), 2.84–3.12 (m, 3 H), 3.34–3.69 (m, 2 H), 4.38–4.92 (m, 3 H), 6.50–6.58 (m, 1 H), 6.65 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3 H), 6.73 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7 H), 8.66–8.73 (m, 2 H).

【0304】

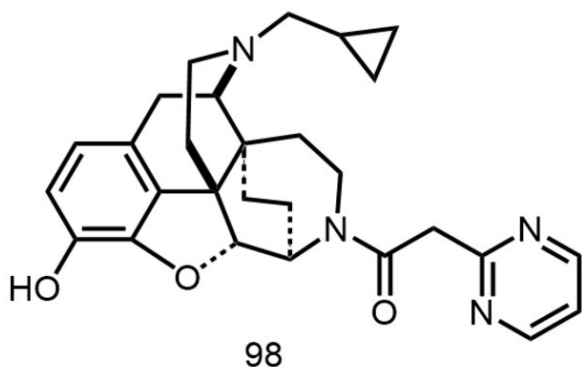
50

(実施例 78)

1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)エタン-1-オン(98)の合成

【0305】

【化111】



10

実施例 44に記載した方法に従い、化合物 9 及び 2-(ピリミジン-2-イル)酢酸より表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06–0.13 (m, 2H), 0.43–0.51 (m, 2H), 0.70–0.81 (m, 1H), 1.03–1.12 (m, 1H), 1.17–1.33 (m, 1H), 1.34–1.54 (m, 3H), 1.60–1.75 (m, 1H), 2.11–2.42 (m, 5H), 2.55–2.72 (m, 1.7H), 2.79–2.89 (m, 0.3H), 2.90–3.05 (m, 2H), 3.37–3.55 (m, 1H), 3.74–3.83 (m, 0.7H), 4.17–4.31 (m, 2H), 4.33–4.42 (m, 0.3H), 4.55–4.61 (m, 2H), 6.50 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 6.52 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 6.69 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 6.70 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 7.19–7.23 (m, 1H), 8.72 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6H), 8.74 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1.4H).

30

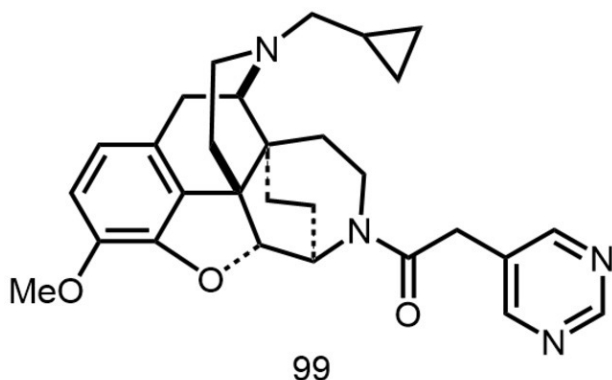
【0306】

(実施例 79)

1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-2-(ピリミジン-5-イル)エタン-1-オン(99)の合成

【0307】

【化112】



40

50

実施例 44 に記載した方法に従い、化合物 9 及び 2-（ピリミジン-5-イル）酢酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.16 (m, 2 H), 0.44–0.55 (m, 2 H), 0.72–0.85 (m, 1 H), 1.06–1.18 (m, 1 H), 1.19–1.88 (m, 5 H), 1.96–2.13 (m, 1 H), 2.18–2.47 (m, 4 H), 2.58–2.70 (m, 1 H), 2.74–2.90 (m, 1 H), 2.94–3.10 (m, 2 H), 3.37 (ddd, $J=5, 11, 15\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.56 (ddd, $J=4, 11, 15\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.71–3.82 (m, 0.5 H), 3.76 (s, 2 H), 3.87 (s, 1.5 H), 3.89 (s, 1.5 H), 4.07–4.12 (m, 0.5 H), 4.41 (ddd, $J=5, 5, 14\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.50 (s, 1 H), 4.60–4.65 (m, 0.5 H), 6.58 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.65 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.73 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.76 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5 H), 8.68 (s, 2 H), 9.13 (s, 0.5 H), 9.14 (s, 0.5 H) .

10

【0308】

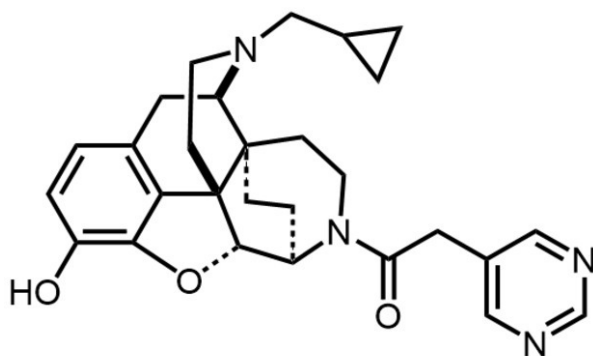
(実施例 80)

1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-2-(ピリミジン-5-イル)エタン-1-オン(100)の合成

20

【0309】

【化113】



100

30

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 99 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.16 (m, 2 H), 0.43–0.55 (m, 2 H), 0.71–0.83 (m, 1 H), 1.06–1.19 (m, 1 H), 1.20–1.77 (m, 5 H), 2.09 (ddd, $J=6, 12, 12\text{ Hz}$, 1 H), 2.16–2.45 (m, 4 H), 2.58–2.69 (m, 1 H), 2.72–2.91 (m, 1 H), 2.96 (d, $J=19\text{ Hz}$, 0.7 H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.3 H), 3.03 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.7 H), 3.06 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.3 H), 3.45 (ddd, $J=5, 11, 15\text{ Hz}$, 0.3 H), 3.58 (ddd, $J=4, 12, 15\text{ Hz}$, 0.7 H), 3.72–3.86 (m, 0.7 H), 3.77 (s, 1.4 H), 3.78 (s, 0.6 H), 4.04–4.08 (m, 0.3 H), 4.32 (ddd, $J=5, 5, 14\text{ Hz}$, 0.3 H), 4.47 (s, 0.7 H), 4.49 (s, 0.3 H), 4.51–4.57 (m, 0.7 H), 5.10 (br s, 0.7 H), 5.29 (br s, 0.3 H), 6.54 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7 H), 6.58 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3 H), 6.72 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7 H), 6.73 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3 H), 8.69 (s, 1.4 H), 8.70 (s, 0.6 H), 9.13 (s, 0.3 H), 9.15 (s, 0.3 H) .

40

50

7 H) .

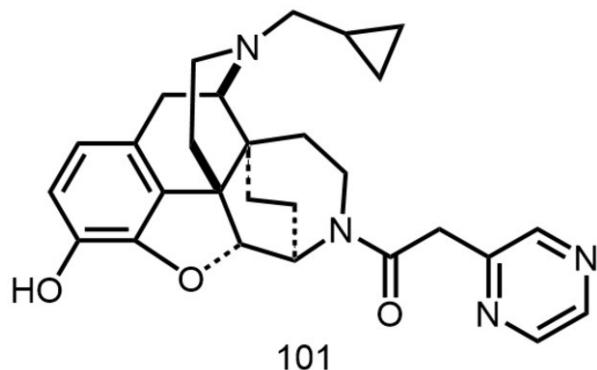
【0310】

(実施例81)

1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-2-(ピラジン-2-イル)エタン-1-オン(101)の合成

【0311】

【化114】



10

20

実施例45に記載した方法に従い、化合物60及び2-(ピラジン-2-イル)酢酸より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.06-0.14 (m, 2 H), 0.44-0.52 (m, 2 H), 0.73-0.80 (m, 1 H), 1.03-1.15 (m, 1 H), 1.19-1.29 (m, 1 H), 1.30-1.56 (m, 3 H), 1.60-1.75 (m, 1 H), 2.08 (ddd, J=6, 13, 13 Hz, 1 H), 2.20-2.43 (m, 4 H), 2.57-2.75 (m, 1.7 H), 2.81-2.90 (m, 0.3 H), 2.94 (d, J=18 Hz, 0.7 H), 2.97 (d, J=18 Hz, 0.3 H), 2.99 (d, J=6 Hz, 0.7 H), 3.05 (d, J=6 Hz, 0.3 H), 3.43 (ddd, J=4, 10, 14 Hz, 0.3 H), 3.55 (ddd, J=4, 12, 15 Hz, 0.7 H), 3.86-3.93 (m, 0.7 H), 4.01 (d, J=15 Hz, 1 H), 4.06 (d, J=15 Hz, 1 H), 4.20-4.23 (m, 0.3 H), 4.32 (ddd, J=5, 5, 15 Hz, 0.3 H), 4.48-4.52 (m, 0.7 H), 4.53-4.57 (m, 0.7 H), 4.58-4.61 (m, 0.3 H), 6.52 (d, J=8 Hz, 0.7 H), 6.56 (d, J=8 Hz, 0.3 H), 6.70 (d, J=8 Hz, 0.7 H), 6.71 (d, J=8 Hz, 0.3 H), 8.46-8.52 (m, 1.3 H), 8.53-8.55 (m, 0.7 H), 8.65-8.67 (m, 1 H) .

30

【0312】

(実施例82)

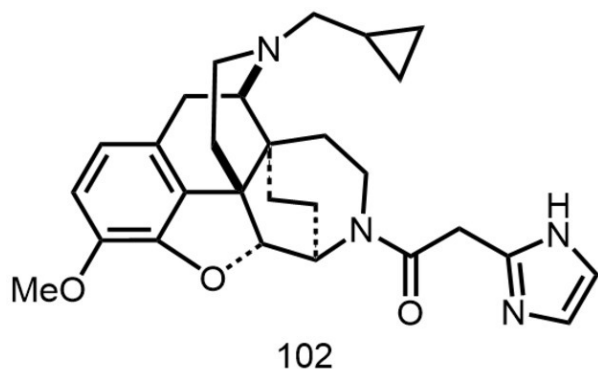
1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オン(102)の合成

【0313】

40

50

【化 1 1 5】



10

実施例 60 に記載した方法に従い、化合物 9 及び 2-（1H-イミダゾール-2-イル）酢酸塩酸塩より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2 H), 0.45–0.65 (m, 2 H), 0.70–0.85 (m, 1 H), 1.00–1.15 (m, 1 H), 1.20–2.00 (m, 6 H), 2.00–2.10 (m, 0.6 H), 2.10–2.45 (m, 4.4 H), 2.55–2.67 (m, 1 H), 2.67–2.88 (m, 1 H), 2.90–3.08 (m, 2 H), 3.30–3.40 (m, 0.4 H), 3.50–3.60 (m, 0.6 H), 3.70–4.00 (m, 5.6 H), 4.10–4.20 (s, 0.4 H), 4.30–4.43 (m, 0.4 H), 4.48 (s, 1 H), 4.60–4.65 (s, 0.6 H), 6.57 (d, $J=8$ Hz, 0.6 H), 6.62 (d, $J=8$ Hz, 0.4 H), 6.70–6.76 (m, 1 H), 6.93 (s, 0.4 H), 6.96 (s, 0.6 H), 7.58 (s, 0.4 H), 7.59 (s, 0.6 H).

20

【0314】

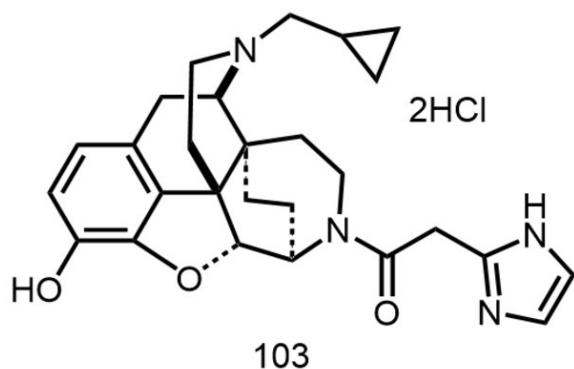
(実施例 83)

1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オン二塩酸塩 (103) の合成

30

【0315】

【化 1 1 6】



40

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 102 (11.0 mg, 0.023 mmol) より表題化合物のフリー体を得た。得られたフリー体をメタノール (1 mL) に溶解し、氷冷下 2 M 塩酸-メタノール溶液 (100 μL) を滴下し 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮後、濃縮残渣を凍結乾燥器にて乾燥し、表題化合物 (2.5 mg, 20 %

50

）を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 0.46–0.56 (m, 1 H), 0.58–0.68 (m, 1 H), 0.68–0.80 (m, 1 H), 0.80–1.00 (m, 2 H), 1.06–1.74 (m, 6 H), 1.74–1.96 (m, 1 H), 2.45–2.65 (m, 1 H), 2.75–2.85 (m, 0.7 H), 2.95–3.20 (m, 3 H), 3.20–3.50 (m, 3.3 H), 3.65–3.80 (m, 0.7 H), 4.00–4.20 (m, 3.6 H), 4.45–4.55 (m, 1.7 H), 6.50–6.80 (m, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H) .

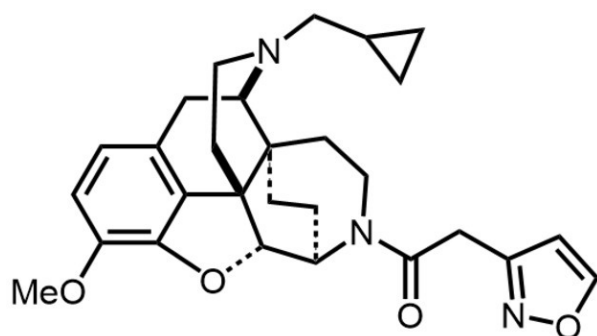
【0316】

(実施例84)

1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-2-(イソキサゾール-3-イル)エタン-1-オン(104)の合成

【0317】

【化117】



104

実施例42に記載した方法に従い、化合物9及び2-(イソキサゾール-3-イル)酢酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.16 (m, 2 H), 0.43–0.54 (m, 2 H), 0.72–0.85 (m, 1 H), 1.03–1.16 (m, 1 H), 1.18–1.82 (m, 5 H), 1.98–2.13 (m, 1 H), 2.17–2.46 (m, 4 H), 2.55–2.68 (m, 1 H), 2.69–2.79 (m, 0.6 H), 2.80–2.90 (m, 0.4 H), 2.92–3.03 (m, 1.6 H), 3.06 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.4 H), 3.35–3.45 (m, 0.4 H), 3.50–3.60 (m, 0.6 H), 3.78–3.97 (m, 2.6 H), 3.87 (s, 3 H), 4.11–4.16 (s, 0.4 H), 4.31–4.39 (m, 0.4 H), 4.48 (s, 0.6 H), 4.52 (s, 0.4 H), 4.59–4.64 (m, 0.6 H), 6.46 (s, 1 H), 6.57 (d, $J=9\text{ Hz}$, 0.6 H), 6.63 (d, $J=9\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.72 (d, $J=9\text{ Hz}$, 0.6 H), 6.75 (d, $J=9\text{ Hz}$, 0.4 H), 8.36 (s, 0.4 H), 8.40 (s, 0.6 H) .

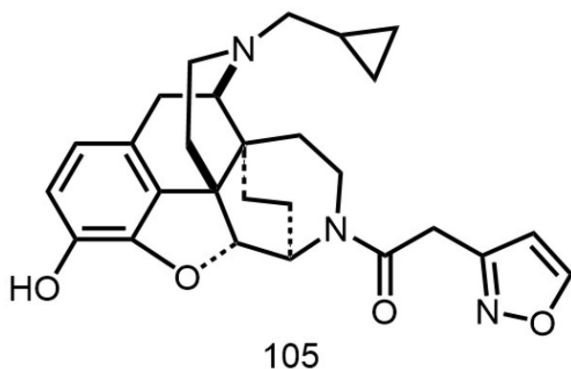
【0318】

(実施例85)

1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-2-(イソキサゾール-3-イル)エタン-1-オン(105)の合成

【0319】

【化 1 1 8】



10

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 104 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.18 (m, 2 H), 0.41–0.55 (m, 2 H), 0.71–0.84 (m, 1 H), 1.01–1.16 (m, 1 H), 1.16–1.54 (m, 4 H), 1.56–1.73 (m, 1 H), 2.01–2.12 (m, 0.8 H), 2.13–2.43 (m, 4.2 H), 2.51–2.66 (m, 1 H), 2.67–2.77 (m, 0.8 H), 2.78–2.89 (m, 0.2 H), 2.90–3.07 (m, 2 H), 3.40 (s, $J=4, 4, 10, 14\text{ Hz}$, 0.2 H), 3.54 (d, $J=3, 3, 11, 14\text{ Hz}$, 0.8 H), 3.79–3.99 (m, 2.8 H), 4.09–4.15 (m, 0.2 H), 4.28–4.38 (m, 0.2 H), 4.46 (s, 0.8 H), 4.48 (s, 0.2 H), 4.51–4.58 (m, 0.8 H), 6.43–6.58 (m, 2 H), 6.72 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 8.38 (s, 1 H).

20

【0320】

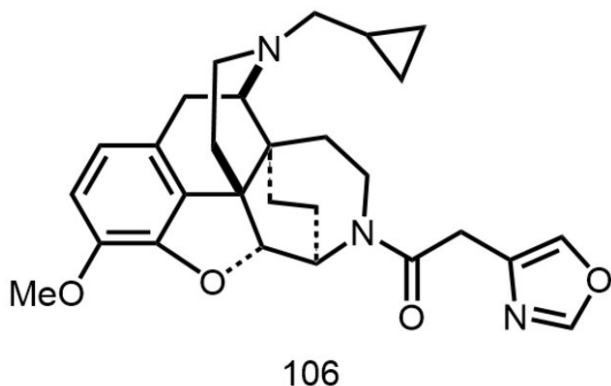
(実施例 86)

1-(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-2-(オキサゾール-4-イル)エタン-1-オン(106)の合成

30

【0321】

【化 1 1 9】



40

実施例 60 に記載した方法に従い、化合物 9 及び 2-(オキサゾール-4-イル)酢酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.17 (m, 2 H), 0.43–0.55 (m, 2 H), 0.73–0.90 (m, 1 H), 1.05–1.81 (m, 6 H), 1.96–2.51 (m, 5 H), 2.55–2.69 (m, 1 H), 2.75–2.89 (m, 1 H), 2.91–3.12 (m, 2 H), 3.30–3.96 (m, 6.6 H), 4.16–4.22 (m, 0.4 H), 4.33–4.67

50

(m, 2H), 6.54–6.65 (m, 1H), 6.69–6.78 (m, 1H), 7.67–7.75 (m, 1H), 7.79–7.88 (m, 1H).

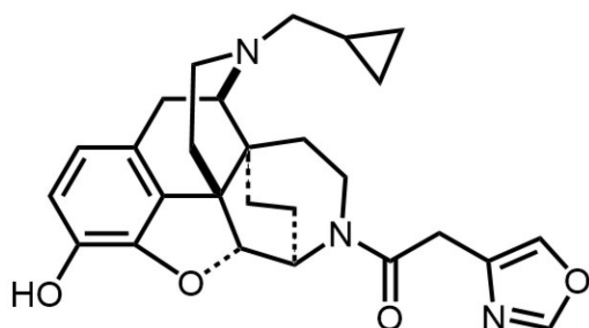
【0322】

(実施例87)

1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-2-(オキサゾール-4-イル)エタン-1-オン(107)の合成

【0323】

【化120】



107

実施例7に記載した方法に従い、化合物106より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.05–0.17 (m, 2H), 0.43–0.57 (m, 2H), 0.71–0.91 (m, 1H), 1.02–1.79 (m, 6H), 2.04–2.45 (m, 5H), 2.56–2.69 (m, 1H), 2.72–3.10 (m, 3H), 3.33–3.63 (m, 1H), 3.67–3.96 (m, 2.8H), 4.13–4.21 (m, 0.2H), 4.30–5.04 (m, 3H), 6.50–6.59 (m, 1H), 6.71 (d, J=8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.82–7.90 (m, 1H).

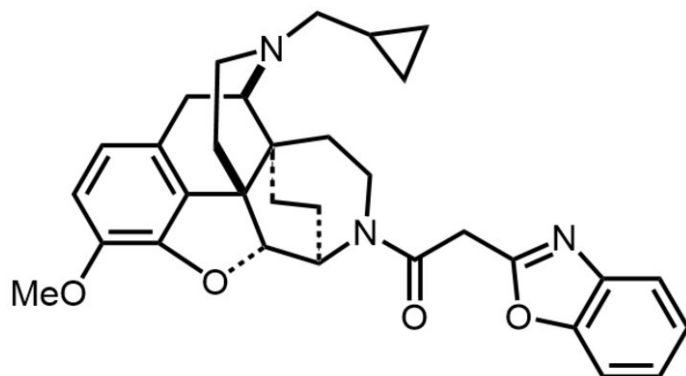
【0324】

(実施例88)

2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)エタン-1-オン(108)の合成

【0325】

【化121】



108

10

20

30

40

50

実施例 60 に記載した方法に従い、化合物 9 及び 2-（ベンゾ [d] オキサゾール-2-イル）酢酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.19 (m, 2 H), 0.40–0.55 (m, 2 H), 0.67–0.93 (m, 1 H), 1.04–1.82 (m, 6 H), 2.07–2.48 (m, 5 H), 2.53–3.12 (m, 4 H), 3.31–3.92 (m, 5 H), 4.04–4.44 (m, 2.4 H), 4.55–4.68 (m, 1.6 H), 6.57 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6 H), 6.64 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.69–6.76 (m, 1 H), 7.15–7.37 (m, 2 H), 7.48–7.57 (m, 1 H), 7.66–7.74 (m, 1 H) .

【0326】

10

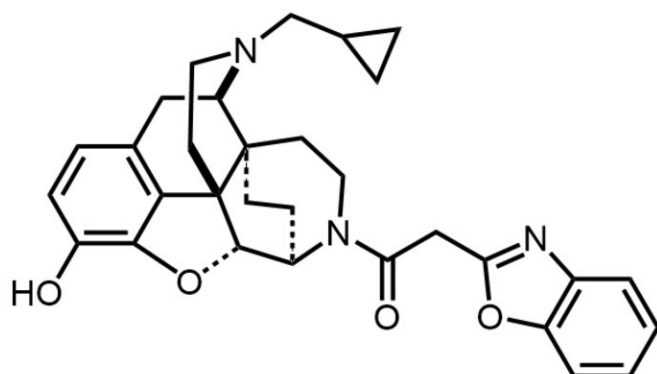
(実施例 89)

2-（ベンゾ [d] オキサゾール-2-イル）-1-（（4R, 4a S, 8R, 8a R, 13b S）-3-（シクロプロピルメチル）-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ [2, 3-c] ピリド [4, 3-d] アゼピン-7-イル）エタン-1-オン (109) の合成

【0327】

【化122】

20



109

30

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 108 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.02–0.17 (m, 2 H), 0.40–0.54 (m, 2 H), 0.65–0.95 (m, 1 H), 1.01–1.82 (m, 6 H), 2.06–2.45 (m, 5 H), 2.54–3.10 (m, 4 H), 3.36–3.64 (m, 1 H), 3.77–3.92 (m, 0.8 H), 4.07–4.80 (m, 5.2 H), 6.52 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.8 H), 6.57 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.2 H), 6.67–6.74 (m, 1 H), 7.26–7.37 (m, 2 H), 7.49–7.57 (m, 1 H), 7.67–7.74 (m, 1 H) .

【0328】

(実施例 90)

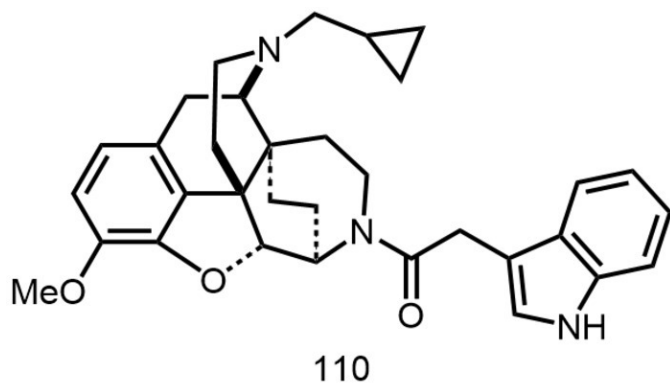
40

1-（（4R, 4a S, 8R, 8a R, 13b S）-3-（シクロプロピルメチル）-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ [2, 3-c] ピリド [4, 3-d] アゼピン-7-イル）-2-（1H-インドール-3-イル）エタン-1-オン (110) の合成

【0329】

50

【化 1 2 3】



10

実施例 60 に記載した方法に従い、化合物 9 及び 2-（1H-インドール-3-イル）酢酸より表題化合物を得た。

¹H-NMR（400MHz，CDCl₃）δ（ppm）：0.03-0.16（m，2H），0.38-0.54（m，2H），0.67-1.89（m，6H），2.13-2.68（m，7H），2.77-3.08（m，3H），3.22-3.51（m，1H），3.75-4.00（m，5.7H），4.18-4.25（m，0.3H），4.38-4.53（m，1.3H），4.65-4.72（m，0.7H），6.54（d，J=8Hz，0.7H），6.61（d，J=8Hz，0.3H），6.66-6.77（m，1H），7.06-7.39（m，4H），7.58-7.71（m，1H），7.99-8.33（m，1H）。

20

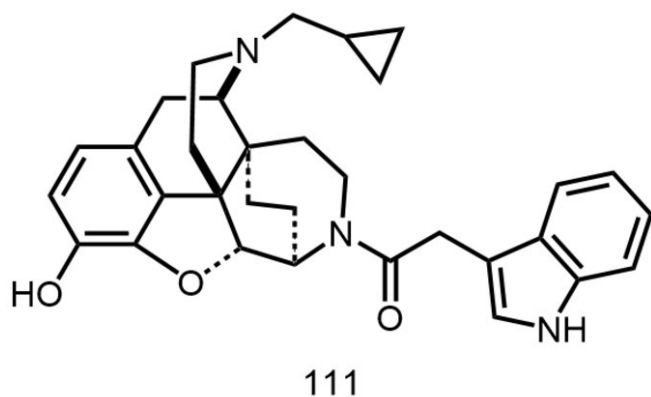
【0330】

（実施例 91）

1-（（4R，4aS，8R，8aR，13bS）-3-（シクロプロピルメチル）-10-ヒドロキシ-1，2，3，4，5，6，8，8a-オクタヒドロ-7H-4a，8-エタノ-4，13-メタノベンゾフロ[2，3-c]ピリド[4，3-d]アゼピン-7-イル）-2-（1H-インドール-3-イル）エタン-1-オン（111）の合成

【0331】

【化 1 2 4】



30

40

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 110 より表題化合物を得た。

¹H-NMR（400MHz，CDCl₃）δ（ppm）：0.02-0.18（m，2H），0.39-0.54（m，2H），0.65-1.79（m，8H），2.10-2.67（m，6H），2.75-3.10（m，2H），3.26-3.53（m，1H），3.78-4.01（m，3H），4.41-5.18（m，3H），6.45-6.58（m，1H），6.69（d，J=8Hz，1H），7.10-7.43（m，4H），7.64-7.73（m，1H），8.05-8.20（m，1H）。

【0332】

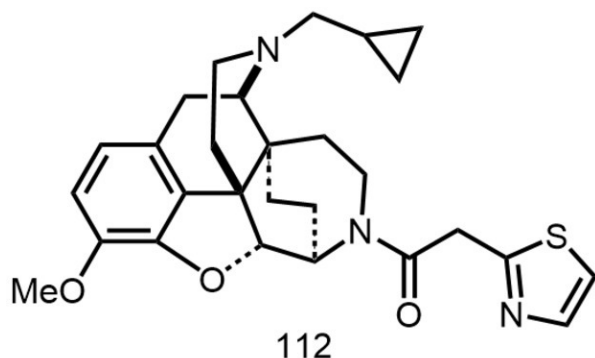
（実施例 92）

50

1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-2-(チアゾール-2-イル)エタン-1-オン(112)の合成

【0333】

【化125】



実施例60に記載した方法に従い、化合物9及び2-(チアゾール-2-イル)酢酸(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2010, 20, 7414に記載の方法により合成)より表題化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.07-0.14(m, 2H), 0.44-0.54(m, 2H), 0.73-0.84(m, 1H), 1.04-1.16(m, 1H), 1.19-1.76(m, 5H), 2.05(ddd, J=5, 12, 12Hz, 0.6H), 2.18-2.45(m, 4.4H), 2.57-2.75(m, 1.6H), 2.82-3.07(m, 2.4H), 3.45(ddd, J=4, 11, 14Hz, 0.4H), 3.57(ddd, J=4, 11, 14Hz, 0.6H), 3.85-3.93(m, 3.6H), 4.18-4.28(m, 2.4H), 4.33-4.39(m, 0.4H), 4.51-4.55(m, 1H), 4.62-4.65(m, 0.6H), 6.57(d, J=8Hz, 0.6H), 6.62(d, J=8Hz, 0.4H), 6.72(d, J=8Hz, 0.6H), 6.74(d, J=8Hz, 0.4H), 7.29(d, J=3Hz, 0.4H), 7.32(d, J=3Hz, 0.6H), 7.71(d, J=3Hz, 0.4H), 7.75(d, J=3Hz, 0.6H)。

【0334】

(実施例93)

1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-2-(チアゾール-2-イル)エタン-1-オン(113)の合成

【0335】

10

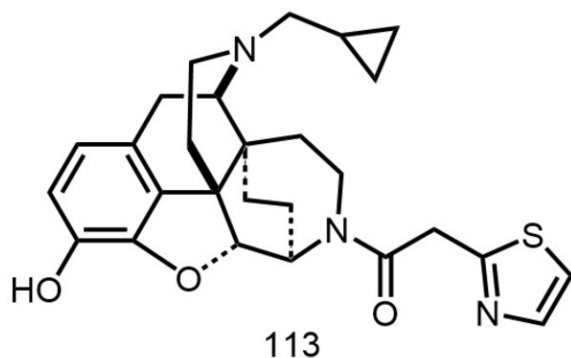
20

30

40

50

【化 1 2 6】



10

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 1 1 2 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06–0.13 (m, 2 H), 0.43–0.53 (m, 2 H), 0.72–0.82 (m, 1 H), 1.03–1.14 (m, 1 H), 1.19–1.72 (m, 5 H), 2.05 (ddd, $J=6, 13, 13$ Hz, 0.7 H), 2.13–2.41 (m, 4.3 H), 2.55–2.73 (m, 1.7 H), 2.80–3.05 (m, 2.3 H), 3.45 (ddd, $J=4, 11, 14$ Hz, 0.3 H), 3.56 (ddd, $J=4, 11, 14$ Hz, 0.7 H), 3.88–3.94 (m, 0.7 H), 4.18–4.36 (m, 2.6 H), 4.48–4.51 (m, 1 H), 4.54–4.57 (m, 0.7 H), 6.52 (d, $J=8$ Hz, 0.7 H), 6.54 (d, $J=8$ Hz, 0.3 H), 6.71 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J=3$ Hz, 0.3 H), 7.33 (d, $J=3$ Hz, 0.7 H), 7.73 (d, $J=3$ Hz, 0.3 H), 7.75 (d, $J=3$ Hz, 0.7 H)。

20

【0 3 3 6】

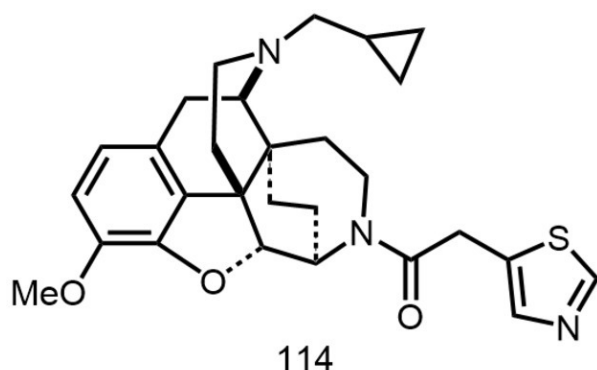
(実施例 9 4)

1-(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-2-(チアゾール-5-イル)エタン-1-オン (114) の合成

30

【0 3 3 7】

【化 1 2 7】



40

実施例 6 0 に記載した方法に従い、化合物 9 及び 2-(チアゾール-5-イル)酢酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.03–0.17 (m, 2 H), 0.42–0.56 (m, 2 H), 0.71–0.92 (m, 1 H), 1.03–1.79 (m, 5 H), 1.94–2.47 (m, 6 H), 2.55–3.09 (m, 4 H), 3.28–4.12 (m, 7 H), 4.39–4.66 (m, 2 H), 6.57 (d, $J=8$ Hz, 0.5 H), 6.64 (d, $J=0.5$ H), 6.68–6.80 (m

50

, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 8.71–8.79 (m, 1 H).

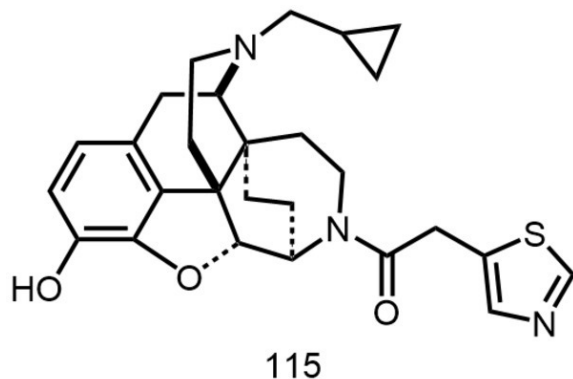
【0338】

(実施例95)

1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-2-(チアゾール-5-イル)エタン-1-オン(115)の合成

【0339】

【化128】



10

20

実施例7に記載した方法に従い、化合物114より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.03–0.17 (m, 2 H), 0.43–0.56 (m, 2 H), 0.70–0.95 (m, 1 H), 1.03–1.78 (m, 5 H), 1.97–2.45 (m, 6 H), 2.54–3.13 (m, 4 H), 3.34–3.63 (m, 1 H), 3.72–3.85 (m, 0.6 H), 3.96–4.10 (m, 2 H), 4.33–5.14 (m, 3.4 H), 6.49–6.61 (m, 1 H), 6.68–6.76 (m, 1 H), 7.70–7.78 (m, 1 H), 8.74–8.80 (m, 1 H).

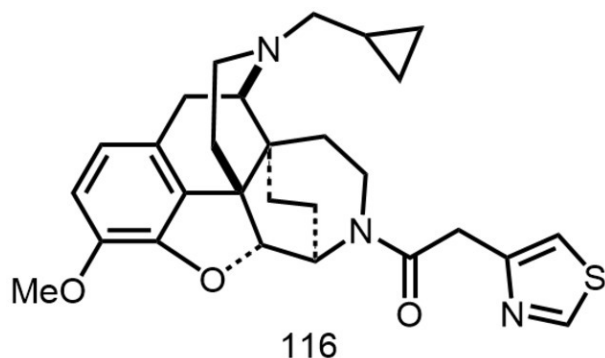
【0340】

(実施例96)

1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-2-(チアゾール-4-イル)エタン-1-オン(116)の合成

【0341】

【化129】



30

40

実施例60に記載した方法に従い、化合物9及び2-(チアゾール-4-イル)酢酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06–0.15 (m, 2 H), 0.44–0.52 (m, 2 H), 0.73–0.83 (m, 1 H), 1.04–

50

1. 90 (m, 6 H), 2. 04 (ddd, J = 6, 13, 13 Hz, 0. 6 H), 2. 20–2. 44 (m, 4. 4 H), 2. 57–2. 69 (m, 1. 6 H), 2. 80–3. 07 (m, 2. 4 H), 3. 35–3. 43 (m, 0. 4 H), 3. 51–3. 58 (m, 0. 6 H), 3. 87 (s, 3 H), 3. 89–4. 09 (m, 2. 6 H), 4. 24–4. 28 (m, 0. 4 H), 4. 37–4. 43 (m, 0. 4 H), 4. 51–4. 57 (m, 1 H), 4. 62–4. 65 (m, 0. 6 H), 6. 56 (d, J = 8 Hz, 0. 6 H), 6. 62 (d, J = 8 Hz, 0. 4 H), 6. 72 (d, J = 8 Hz, 0. 6 H), 6. 74 (d, J = 8 Hz, 0. 4 H), 7. 23 (s, 0. 4 H), 7. 27 (s, 0. 6 H), 8. 75 (d, J = 2 Hz, 0. 4 H), 8. 80 (d, J = 2 Hz, 0. 6 H).

10

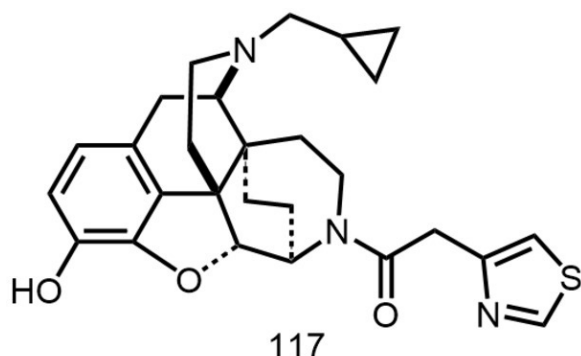
【0342】

(実施例97)

1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-2-(チアゾール-4-イル)エタン-1-オン(117)の合成

【0343】

【化130】



20

実施例7に記載した方法に従い、化合物116より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0. 05–0. 13 (m, 2 H), 0. 43–0. 52 (m, 2 H), 0. 73–0. 81 (m, 1 H), 1. 02–1. 12 (m, 1 H), 1. 18–1. 71 (m, 5 H), 2. 04 (ddd, J = 5, 13, 13 Hz, 0. 7 H), 2. 17–2. 41 (m, 4. 3 H), 2. 56–2. 67 (m, 1. 7 H), 2. 79–3. 05 (m, 2. 3 H), 3. 35–3. 42 (m, 0. 3 H), 3. 49–3. 56 (m, 0. 7 H), 3. 92–4. 15 (m, 2. 7 H), 4. 24–4. 27 (m, 0. 3 H), 4. 34–4. 41 (m, 0. 3 H), 4. 49–4. 58 (m, 1. 7 H), 6. 51 (d, J = 8 Hz, 0. 7 H), 6. 54 (d, J = 8 Hz, 0. 3 H), 6. 70 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7. 26–7. 29 (m, 1 H), 8. 77 (d, J = 2 Hz, 0. 3 H), 8. 80 (d, J = 2 Hz, 0. 7 H).

30

40

【0344】

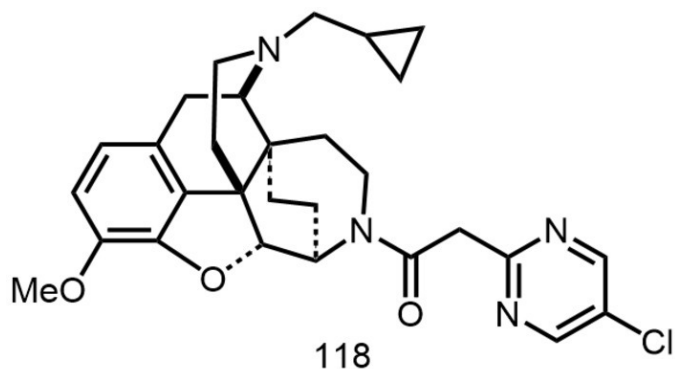
(実施例98)

2-(5-クロロピリミジン-2-イル)-1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)エタン-1-オン(118)の合成

【0345】

50

【化 1 3 1】



10

実施例 60 に記載した方法に従い、化合物 9 及び 2-（5-クロロピリミジン-2-イル）酢酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.17 (m, 2 H), 0.43–0.55 (m, 2 H), 0.71–0.92 (m, 1 H), 1.03–1.80 (m, 6 H), 2.11–2.48 (m, 5 H), 2.57–3.10 (m, 4 H), 3.33–3.62 (m, 1 H), 3.70–3.80 (m, 0.6 H), 3.87 (s, 3 H), 4.06–4.23 (m, 2.4 H), 4.34–4.46 (m, 0.4 H), 4.54–4.69 (m, 1.6 H), 6.57 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6 H), 6.63 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.68–6.77 (m, 1 H), 8.64–8.71 (m, 2 H).

20

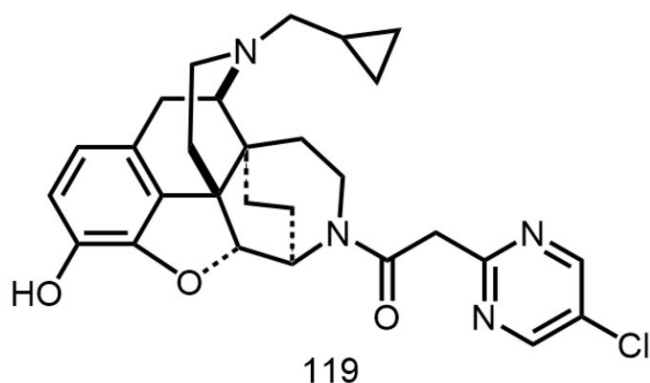
【0346】

(実施例 99)

2-（5-クロロピリミジン-2-イル）-1-（（4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS）-3-（シクロプロピルメチル）-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル）エタン-1-オン（119）の合成

【0347】

【化 1 3 2】



30

40

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 118 より表題化合物を得た。

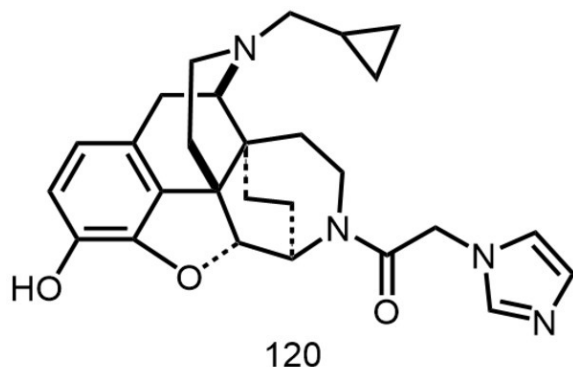
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.19 (m, 2 H), 0.43–0.55 (m, 2 H), 0.72–0.94 (m, 1 H), 1.01–1.90 (m, 6 H), 2.11–2.45 (m, 5 H), 2.58–3.11 (m, 4 H), 3.35–3.59 (m, 1 H), 3.70–3.82 (m, 0.8 H), 4.04–4.25 (m, 2 H), 4.30–4.42 (m, 0.2 H), 4.48–4.85 (m, 3 H), 6.50–6.58 (m, 1 H), 6.68–6.73 (m, 1 H), 8.67 (s, 0.4 H), 8.69 (s, 1.6 H).

【0348】

50

(実施例 100)

1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)エタン-1-オン(120)の合成
【0349】
【化133】



10

実施例 45 に記載した方法に従い、化合物 60 及び 2-(1H-イミダゾール-1-イル)酢酸より表題化合物を得た。

20

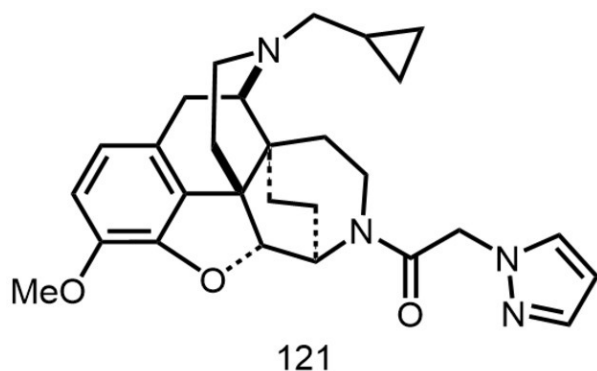
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.00-0.15 (m, 2H), 0.42-0.55 (m, 2H), 0.72-0.92 (m, 2H), 1.05-1.80 (m, 6H), 1.95-2.45 (m, 4H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.75-3.10 (m, 3H), 3.50-3.70 (m, 1.7H), 3.90 (s, 0.3H), 4.15-4.35 (m, 0.3H), 4.35-4.50 (m, 1.7H), 4.80-5.00 (m, 2H), 6.53 (d, J=8 Hz, 0.7H), 6.57 (d, J=8 Hz, 0.3H), 6.70-6.80 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.58 (s, 0.7H), 7.63 (s, 0.3H).

【0350】

30

(実施例 101)

1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オン(121)の合成
【0351】
【化134】



40

実施例 60 に記載した方法に従い、化合物 9 及び化合物 2-(1H-ピラゾール-1-イル)酢酸より表題化合物を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.70–0.85 (m, 1H), 1.00–1.80 (m, 4.3H), 2.00–2.15 (m, 0.7H), 2.15–2.45 (m, 5H), 2.55–2.75 (m, 2H), 2.80–3.10 (m, 3H), 3.40–3.60 (m, 1H), 3.75–3.83 (m, 0.7H), 3.86 (s, 0.9H), 3.88 (s, 2.1H), 4.08 (s, 0.3H), 4.20–4.32 (m, 0.3H), 4.48 (s, 0.7H), 4.55–4.65 (m, 1H), 5.04 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 5.10 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 6.30–6.38 (m, 1H), 6.57 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 6.63 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 6.70–6.78 (m, 1H), 7.50–7.60 (m, 2H)

10

【0352】

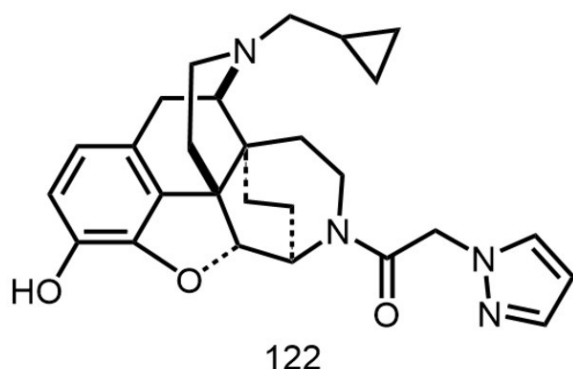
(実施例102)

1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) -3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オン(122)の合成

【0353】

【化135】

20



30

実施例7に記載した方法に従い、化合物121より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.20 (m, 2H), 0.40–0.55 (m, 2H), 0.70–0.85 (m, 1H), 1.00–1.80 (m, 6H), 2.00–2.45 (m, 5.3H), 2.55–2.75 (m, 1.7H), 2.75–3.05 (m, 2.3H), 3.40–3.55 (m, 0.7H), 3.75–3.85 (m, 0.7H), 4.07 (s, 0.3H), 4.20–4.35 (m, 0.3H), 4.40–4.55 (m, 1.7H), 5.04 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 5.16 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 6.30–6.38 (m, 1H), 6.51 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 6.55 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 6.66–6.74 (m, 1H), 7.52–7.58 (m, 2H).

40

【0354】

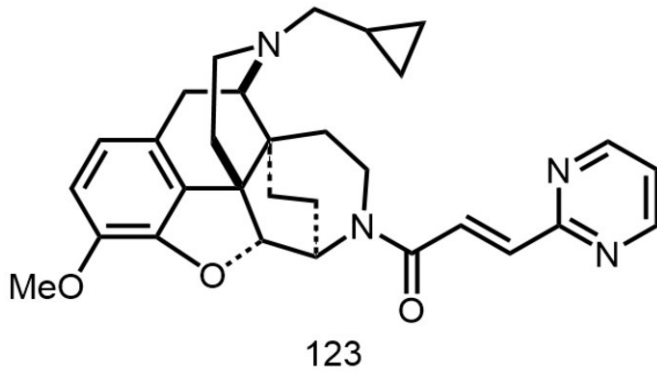
(実施例103)

(E)-1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) -3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-3-(ピリミジン-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン(123)の合成

【0355】

50

【化 1 3 6】



10

実施例 4 2 に記載した方法に従い、化合物 9 及び (E) - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) アクリル酸 (WO 2 0 1 8 0 5 0 6 5 6 に記載の方法により合成) より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07 - 0.15 (m, 2 H), 0.45 - 0.53 (m, 2 H), 0.75 - 0.85 (m, 1 H), 1.08 - 1.16 (m, 1 H), 1.22 - 1.38 (m, 2 H), 1.45 - 1.55 (m, 2 H), 1.68 - 1.79 (m, 1 H), 2.13 - 2.46 (m, 5 H), 2.59 - 2.68 (m, 1 H), 2.87 - 2.99 (m, 1.6 H), 3.00 - 3.09 (m, 1.4 H), 3.50 (ddd, $J = 4, 10, 14$ Hz, 0.6 H), 3.64 (ddd, $J = 4, 11, 14$ Hz, 0.4 H), 3.89 (s, 3 H), 3.98 - 4.05 (m, 0.4 H), 4.30 - 4.32 (m, 0.6 H), 4.40 - 4.48 (m, 0.6 H), 4.58 (s, 0.6 H), 4.61 (s, 0.4 H), 4.73 - 4.78 (m, 0.4 H), 6.58 (d, $J = 8$ Hz, 0.4 H), 6.63 (d, $J = 8$ Hz, 0.6 H), 6.74 (d, $J = 8$ Hz, 0.4 H), 6.75 (d, $J = 8$ Hz, 0.6 H), 7.17 - 7.21 (m, 1 H), 7.59 (d, $J = 15$ Hz, 0.4 H), 7.72 (d, $J = 15$ Hz, 0.6 H), 7.79 (d, $J = 15$ Hz, 0.4 H), 7.81 (d, $J = 15$ Hz, 0.6 H), 8.75 (d, $J = 4$ Hz, 1.2 H), 8.76 (d, $J = 4$ Hz, 0.8 H) .

20

30

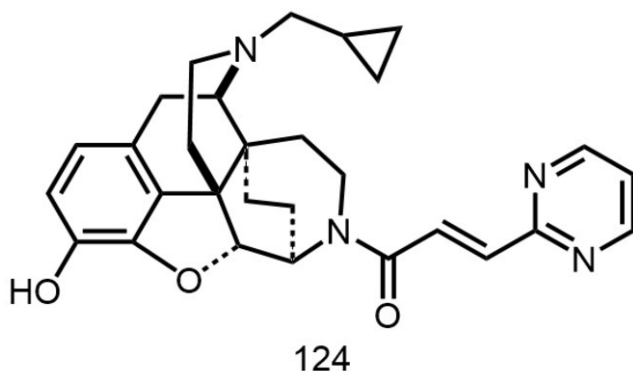
【0 3 5 6】

(実施例 1 0 4)

(E) - 1 - ((4 R, 4 a S, 8 R, 8 a R, 13 b S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 10 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8 a - オクタヒドロ - 7 H - 4 a, 8 - エタノ - 4, 13 - メタノベンゾフロ [2, 3 - c] ピリド [4, 3 - d] アゼピン - 7 - イル) - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (1 2 4) の合成

【0 3 5 7】

【化 1 3 7】



40

50

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 123 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.12 (m, 2 H), 0.45–0.53 (m, 2 H), 0.73–0.89 (m, 1 H), 1.07–1.15 (m, 2 H), 1.24–1.33 (m, 2 H), 1.39–1.51 (m, 2 H), 1.68–1.78 (m, 1 H), 2.14–2.43 (m, 5 H), 2.60–2.67 (m, 1 H), 2.85–2.93 (m, 1 H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.03 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.6 H), 3.06 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.4 H), 4.01–4.09 (m, 0.4 H), 4.25–4.29 (m, 0.6 H), 4.39–4.46 (m, 0.4 H), 4.57–4.60 (m, 1 H), 4.67–4.69 (m, 0.6 H), 6.54 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.56 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6 H), 6.71 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.73 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6 H), 7.21 (t, $J=5\text{ Hz}$, 1 H), 7.60 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.6 H), 7.73 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.4 H), 7.80 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.6 H), 7.81 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.4 H), 8.77 (d, $J=5\text{ Hz}$, 1.2 H), 8.78 (d, $J=5\text{ Hz}$, 0.8 H).

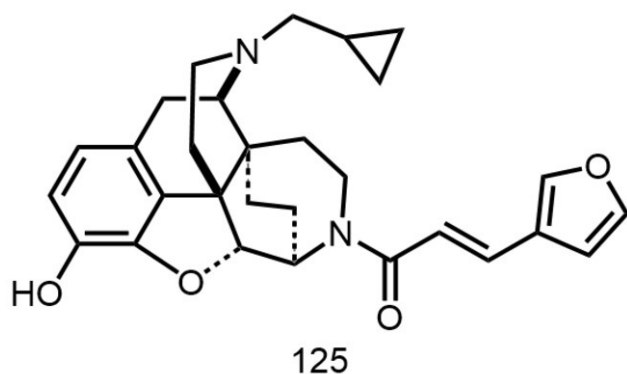
【0358】

(実施例 105)

(E)-1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-3-(フラン-3-イル)プロプ-2-エン-1-オン(125)の合成

【0359】

【化138】



実施例 44 に記載した方法に従い、化合物 9 及び (E)-3-(フラン-3-イル)アクリル酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.16 (m, 2 H), 0.42–0.55 (m, 2 H), 0.73–0.85 (m, 1 H), 1.06–1.15 (m, 1 H), 1.23–1.39 (m, 1 H), 1.40–1.57 (m, 3 H), 1.65–1.78 (m, 1 H), 2.11–2.43 (m, 5 H), 2.57–2.68 (m, 1 H), 2.81–2.91 (m, 1 H), 2.96 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.03–3.07 (m, 1 H), 3.39–3.49 (m, 0.5 H), 3.53–3.63 (m, 0.5 H), 3.93–4.01 (m, 0.5 H), 4.16–4.22 (m, 0.5 H), 4.41–4.48 (m, 0.5 H), 4.52–4.59 (m, 1 H), 4.66 (s, 0.5 H), 6.51–6.76 (m, 4 H), 7.43 (s, 1 H), 7.58 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.64 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 7.68 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5 H).

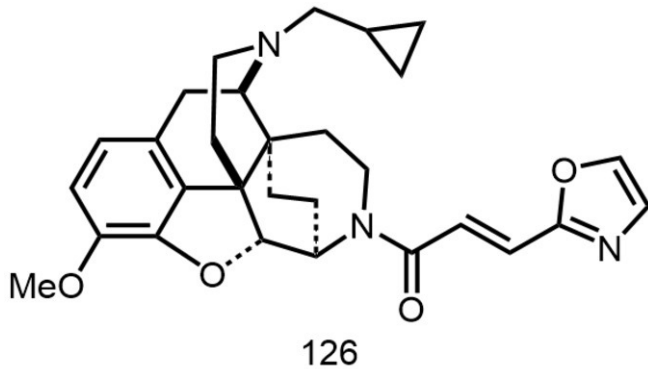
【0360】

(実施例 106)

(E)-1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-3-(オキサゾール-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン(126)の合成

【0361】

【化139】



10

実施例60に記載した方法に従い、化合物9及び(E)-3-(オキサゾール-2-イル)アクリル酸(US20070167426に記載の方法により合成)より表題化合物を得た。

20

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.07-0.15(m, 2H), 0.45-0.54(m, 2H), 0.75-0.85(m, 1H), 1.09-1.77(m, 6H), 2.12-2.45(m, 5H), 2.60-2.66(m, 1H), 2.86-2.94(m, 1H), 2.97-3.08(m, 2H), 3.44-3.67(m, 0.6H), 3.60-3.67(m, 0.4H), 3.89(s, 3H), 3.93-3.98(m, 0.4H), 4.22-4.25(m, 0.6H), 4.41-4.47(m, 0.6H), 4.53-4.58(m, 1H), 4.71-4.74(m, 0.4H), 6.59(d, J=8Hz, 0.4H), 6.63(d, J=8Hz, 0.6H), 6.74(d, J=8Hz, 0.4H), 6.76(d, J=8Hz, 0.6H), 7.23-7.69(m, 4H).

30

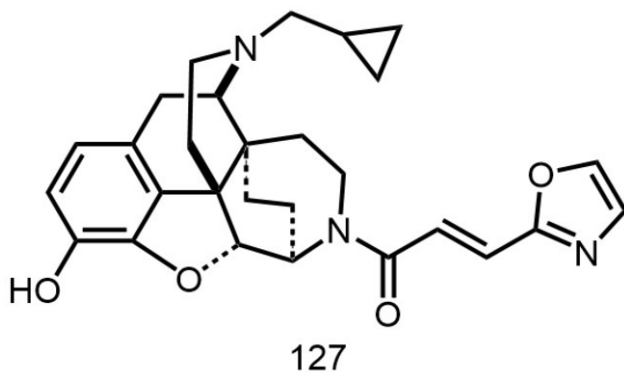
【0362】

(実施例107)

(E)-1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-3-(オキサゾール-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン(127)の合成

【0363】

【化140】



40

50

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 126 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.14 (m, 2 H), 0.45–0.53 (m, 2 H), 0.75–0.86 (m, 1 H), 1.09–1.15 (m, 1 H), 1.25–1.78 (m, 5 H), 2.12–2.43 (m, 5 H), 2.60–2.66 (m, 1 H), 2.84–2.92 (m, 1 H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.03 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.6 H), 3.06 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.4 H), 3.46–3.53 (m, 0.4 H), 3.58–3.66 (m, 0.6 H), 3.95–4.01 (m, 0.6 H), 4.18–4.21 (m, 0.4 H), 4.38–4.44 (m, 0.4 H), 4.52–4.56 (m, 1 H), 4.63–4.66 (m, 0.6 H), 6.54 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.56 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6 H), 6.72 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.73 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6 H), 7.26–7.27 (m, 1 H), 7.34 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.4 H), 7.37 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.4 H), 7.45 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.6 H), 7.56 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.6 H), 7.70 (s, 1 H).

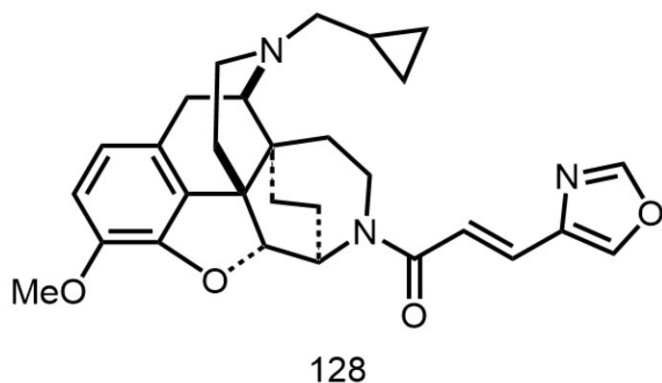
【0364】

(実施例 108)

(E)–1–((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a–オクタヒドロ–7H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–7–イル)–3–(オキサゾール–4–イル)プロプ–2–エン–1–オン (128)

【0365】

【化 141】



実施例 42 に記載した方法に従い、化合物 9 及び (E)–3–(オキサゾール–4–イル) アクリル酸 (WO2015191907 に記載の方法により合成) より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.16 (m, 2 H), 0.43–0.55 (m, 2 H), 0.72–0.85 (m, 1 H), 1.06–1.57 (m, 5 H), 1.66–1.90 (m, 1 H), 2.11–2.47 (m, 5 H), 2.58–2.68 (m, 1 H), 2.84–3.10 (m, 3 H), 3.53 (ddd, $J=4, 10, 15\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.62 (ddd, $J=4, 11, 15\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.89 (s, 3 H), 4.02 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.26–4.31 (m, 0.5 H), 4.37 (ddd, $J=5, 5, 14\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.57 (s, 0.5 H), 4.58 (s, 0.5 H), 4.72–4.77 (m, 0.5 H), 6.58 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.62 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.73 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.75 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.21 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.24 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.55 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.61 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.77 (s, 0.5 H), 7.78 (s, 0.5 H), 7.87

(s, 0.5 H), 7.90 (s, 0.5 H).

【0366】

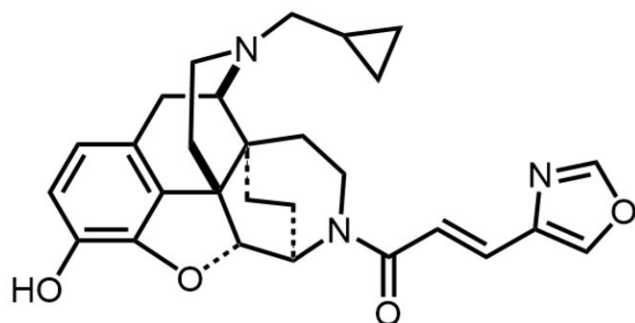
(実施例109)

(E)-1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-3-(オキサゾール-4-イル)プロプ-2-エン-1-オン(129)の合成

【0367】

【化142】

10



129

20

実施例7に記載した方法に従い、化合物128より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.06-0.15 (m, 2 H), 0.43-0.54 (m, 2 H), 0.73-0.83 (m, 1 H), 1.05-1.15 (m, 1 H), 1.23-1.78 (m, 5 H), 2.11-2.43 (m, 5 H), 2.58-2.66 (m, 1 H), 2.82-2.93 (m, 1 H), 2.96 (d, J=18 Hz, 1 H), 3.02 (d, J=6 Hz, 0.6 H), 3.05 (d, J=6 Hz, 0.4 H), 3.48 (ddd, J=5, 11, 15 Hz, 0.4 H), 3.60 (ddd, J=4, 12, 16 Hz, 0.6 H), 4.05 (ddd, J=3, 4, 15 Hz, 0.6 H), 4.22-4.27 (m, 0.4 H), 4.41 (ddd, J=5, 5, 14 Hz, 0.4 H), 4.53-4.59 (m, 1 H), 4.64-4.68 (m, 0.6 H), 5.15 (br s, 1 H), 6.53 (d, J=8 Hz, 0.6 H), 6.55 (d, J=8 Hz, 0.4 H), 6.72 (d, J=8 Hz, 0.4 H), 6.72 (d, J=8 Hz, 0.6 H), 7.23 (d, J=15 Hz, 0.4 H), 7.26 (d, J=15 Hz, 0.6 H), 7.55 (d, J=15 Hz, 0.6 H), 7.62 (d, J=15 Hz, 0.4 H), 7.79 (s, 0.6 H), 7.81 (s, 0.4 H), 7.91 (s, 0.6 H), 7.92 (s, 0.4 H).

【0368】

(実施例110)

(E)-1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)-3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-3-(チアゾール-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン(130)の合成

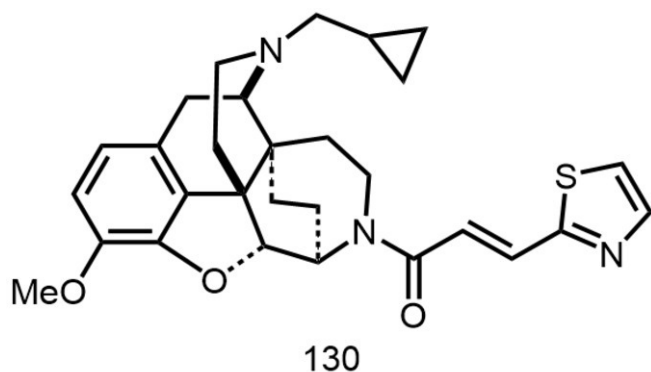
【0369】

30

40

50

【化 1 4 3】



10

実施例 60 に記載した方法に従い、化合物 9 及び (E)-3-(チアゾール-2-イル) アクリル酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.15 (m, 2 H), 0.45–0.53 (m, 2 H), 0.76–0.84 (m, 1 H), 1.10–1.76 (m, 6 H), 2.12–2.45 (m, 5 H), 2.60–2.67 (m, 1 H), 2.88–3.08 (m, 3 H), 3.52–3.68 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.96–4.03 (m, 0.5 H), 4.25–4.29 (m, 0.5 H), 4.34–4.40 (m, 0.5 H), 4.56–4.59 (m, 1 H), 4.72–4.76 (m, 0.5 H), 6.59 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.63 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.73 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.75 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.30–7.41 (m, 2 H), 7.63–7.90 (m, 2 H) .

20

【0370】

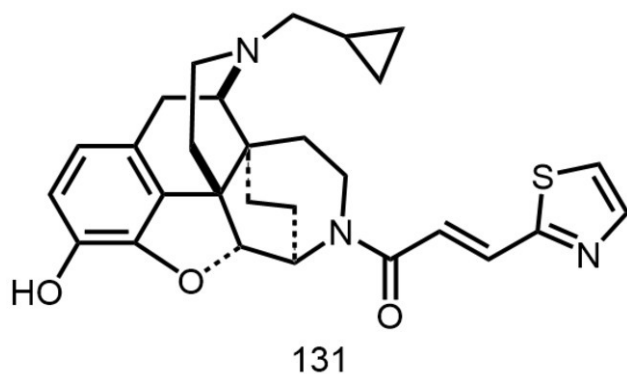
(実施例 111)

(E)-1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) -3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-3-(チアゾール-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン (131) の合成

30

【0371】

【化 1 4 4】



40

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 130 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.14 (m, 2 H), 0.45–0.53 (m, 2 H), 0.75–0.83 (m, 1 H), 1.09–1.15 (m, 1 H), 1.25–1.75 (m, 5 H), 2.12–2.42 (m, 5 H), 2.60–2.66 (m, 1 H), 2.84–2.93 (m, 1 H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.03 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.6 H), 3.06 (d, J

50

= 6 Hz, 0.4 H), 3.48–3.66 (m, 1 H), 3.99–4.05 (m, 0.6 H), 4.22–4.24 (m, 0.4 H), 4.36–4.42 (m, 0.4 H), 4.54–4.57 (m, 1 H), 4.65–4.68 (m, 0.6 H), 6.54 (d, J=8 Hz, 0.6 H), 6.55 (d, J=8 Hz, 0.4 H), 6.71 (d, J=8 Hz, 0.4 H), 6.72 (d, J=8 Hz, 0.6 H), 7.36–7.43 (m, 2 H), 7.74 (d, J=8 Hz, 0.6 H), 7.85 (d, J=8 Hz, 0.4 H), 7.91–7.93 (m, 1 H).

【0372】

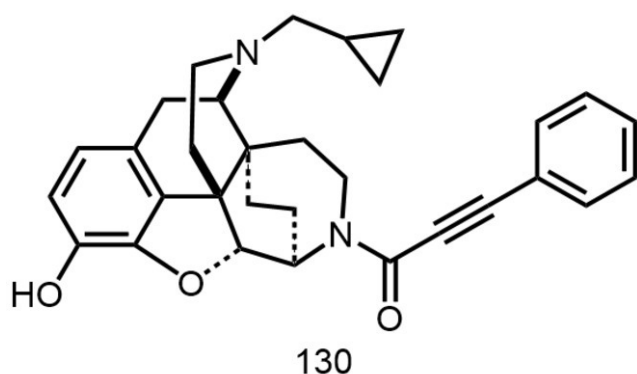
(実施例112)

1-((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) -3-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル)-3-フェニルプロプ-2-イン-1-オン(130)の合成

10

【0373】

【化145】



20

実施例44に記載した方法に従い、化合物9及び3-フェニルプロピオール酸より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.06–0.15 (m, 2 H), 0.43–0.54 (m, 2 H), 0.74–0.84 (m, 1 H), 1.08–1.17 (m, 1 H), 1.25–1.35 (m, 1 H), 1.40–1.58 (m, 2 H), 1.66–1.84 (m, 2 H), 2.16–2.42 (m, 5 H), 2.60–2.68 (m, 1 H), 2.82–2.98 (m, 1 H), 2.97 (d, J=18 Hz, 1 H), 3.06 (d, J=6 Hz, 1 H), 3.38 (ddd, J=5, 11, 15 Hz, 0.4 H), 3.70 (ddd, J=4, 11, 15 Hz, 0.6 H), 4.36–4.45 (m, 1 H), 4.54–4.59 (m, 1.6 H), 4.64–4.66 (m, 0.4 H), 6.54 (d, J=8 Hz, 0.6 H), 6.56 (d, J=8 Hz, 0.4 H), 6.73 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.36–7.46 (m, 3 H), 7.55–7.63 (m, 2 H).

30

【0374】

(実施例113)

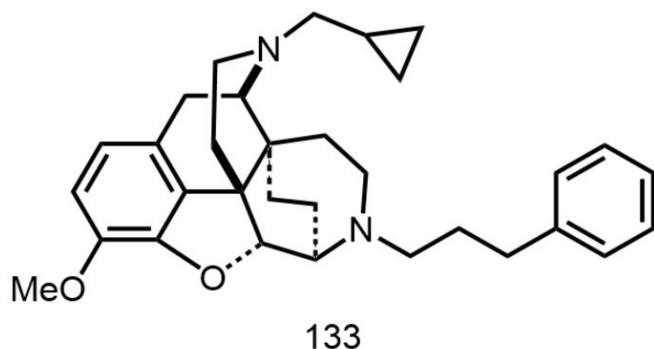
(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) -3-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-7-(3-フェニルプロピル)-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-5H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン(133)の合成

40

【0375】

50

【化 1 4 6】



化合物 9 (13.5 mg, 0.037 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、炭酸カリウム (25.7 mg, 0.19 mmol) 及び 3-フェニルプロピルブロミド (17 μ L, 0.11 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に、炭酸カリウム (26.9 mg, 0.19 mmol) 及び 3-フェニルプロピルブロミド (17 μ L, 0.11 mmol) を追加し、更に室温で 23 時間攪拌した。反応混合物に水 (2 mL) を加え、酢酸エチルで三回抽出した。合わせた抽出液を水で二回、飽和食塩水で一回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 95 : 5) で精製し、表題化合物 (6.2 mg, 35%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.15 (m, 2 H), 0.42–0.54 (m, 2 H), 0.74–0.85 (m, 1 H), 0.91–1.01 (m, 1 H), 1.16–1.36 (m, 3 H), 1.49–1.55 (m, 1 H), 1.56–1.69 (m, 1 H), 1.76–1.85 (m, 2 H), 2.21 (dd, $J=7, 13$ Hz, 1 H), 2.24–2.43 (m, 4 H), 2.53 (t, $J=7$ Hz, 2 H), 2.58–2.67 (m, 1 H), 2.64 (t, $J=7$ Hz, 2 H), 2.68–2.91 (m, 4 H), 2.95 (d, $J=18$ Hz, 1 H), 2.99 (d, $J=6$ Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.55 (s, 1 H), 6.55 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.14–7.22 (m, 3 H), 7.24–7.32 (m, 2 H) .

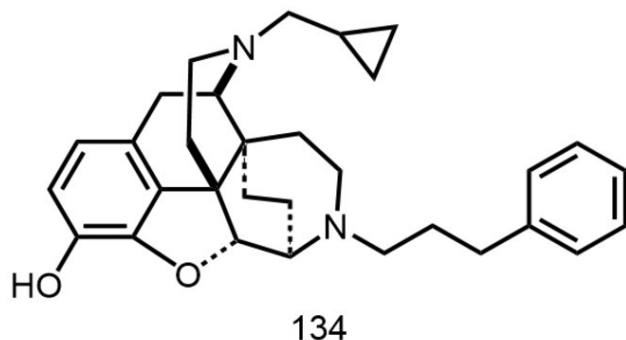
【0376】

(実施例 114)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 7 - (3-フェニルプロピル) - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-5H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-10-オール (134) の合成

【0377】

【化 1 4 7】



実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 133 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.16 (m, 2

H), 0.42–0.54 (m, 2H), 0.73–0.85 (m, 1H), 0.90–0.99 (m, 1H), 1.04–1.23 (m, 2H), 1.24–1.36 (m, 1H), 1.49–1.55 (m, 1H), 1.58–1.68 (m, 1H), 1.82 (tt, J=7, 7 Hz, 2H), 2.20 (dd, J=7, 13 Hz, 1H), 2.25–2.42 (m, 4H), 2.55 (t, J=7 Hz, 2H), 2.57–2.68 (m, 3H), 2.69–2.87 (m, 4H), 2.93 (d, J=18 Hz, 1H), 2.99 (d, J=6 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 6.50 (d, J=8 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8 Hz, 1H), 7.15–7.22 (m, 3H), 7.24–7.32 (m, 2H).

【0378】

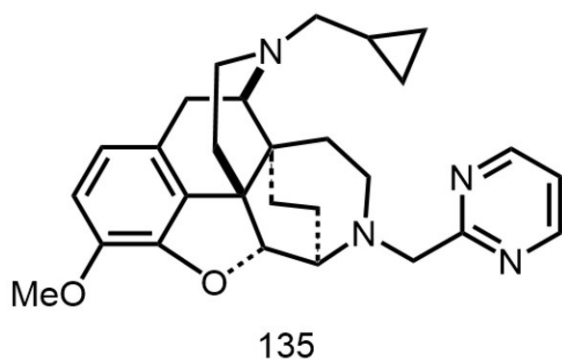
10

(実施例115)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–7–(ピリミジン–2–イルメチル)–1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a–オクタヒドロ–5H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン(135)の合成

【0379】

【化148】



20

化合物9 (14 mg, 0.038 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、ピリミジン–2–カルバルデヒド (20.6 mg, 0.19 mmol) 及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (40.5 mg, 0.19 mmol) を加え、室温で二時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで三回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0–5% メタノール/クロロホルム) で精製し、表題化合物 (15.3 mg, 87%) を淡黄色油状物質として得た。

30

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.06–0.14 (m, 2H), 0.43–0.52 (m, 2H), 0.75–0.85 (m, 1H), 0.94–1.14 (m, 2H), 1.20–1.29 (m, 1H), 1.34–1.45 (m, 1H), 1.52 (ddd, J=3, 13 Hz, 1H), 1.66–1.75 (m, 1H), 2.18–2.40 (m, 4H), 2.47 (ddd, J=6, 13, 13 Hz, 1H), 2.62 (dd, J=5, 11 Hz, 1H), 2.90–3.02 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.00 (d, J=15 Hz, 1H), 4.05 (d, J=15 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 6.55 (d, J=8 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8 Hz, 1H), 7.17 (t, J=5 Hz, 1H), 8.72 (d, J=5 Hz, 2H).

40

【0380】

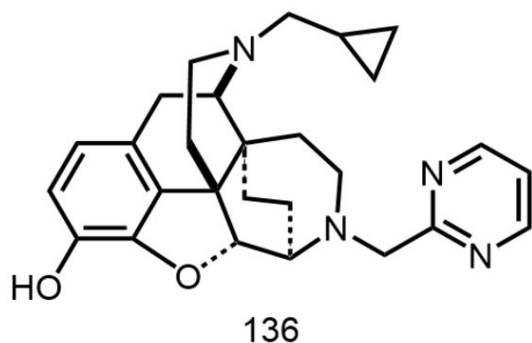
(実施例116)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–7–(ピリミジン–2–イルメチル)–1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a–オクタヒドロ–5H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–10–オール (136) の合成

50

【 0 3 8 1 】

【 化 1 4 9 】



10

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 135 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.14 (m, 2 H), 0.40–0.53 (m, 2 H), 0.73–0.83 (m, 1 H), 0.91–1.07 (m, 2 H), 1.16–1.29 (m, 1 H), 1.32–1.42 (m, 1 H), 1.46–1.54 (m, 1 H), 1.61–1.71 (m, 1 H), 2.18–2.47 (m, 5 H), 2.60 (dd, $J=5, 9\text{ Hz}$, 1 H), 2.82–3.01 (m, 6 H), 4.01 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1 H), 4.04 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 6.48 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.65 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.19 (t, $J=5\text{ Hz}$, 1 H), 8.73 (d, $J=5\text{ Hz}$, 2 H) .

20

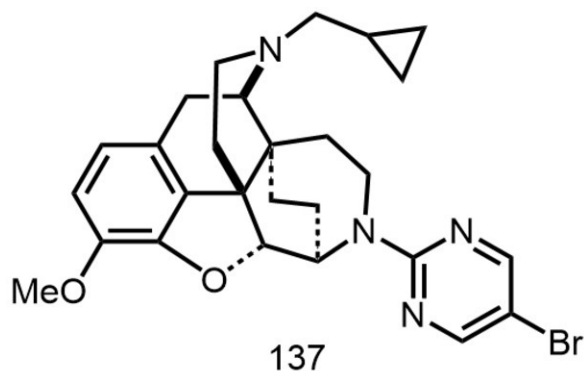
【 0 3 8 2 】

(実施例 117)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) – 7 – (5-ブロモピリミジン-2-イル) – 3 – (シクロプロピルメチル) – 10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-5H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン (137) の合成

【 0 3 8 3 】

【 化 1 5 0 】



30

化合物 9 (5.0 mg, 0.014 mmol) のアセトニトリル (0.5 mL) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (10.0 μL , 0.056 mmol) 及び 5-ブロモ-2-クロロピリミジン (8.0 mg, 0.042 mmol) を加え 80 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で三回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10–20 % 酢酸エチル / ヘプタン) で精製し、表題化合物 (6.6 mg, 93 %) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.20 (m, 2 H), 0.40–0.60 (m, 2 H), 0.70–0.90 (m, 1 H), 1.00–

40

50

1.20 (m, 1H), 1.20–1.80 (m, 5H), 2.00–2.50 (m, 5H), 2.59 (dd, J=6, 11 Hz, 1H), 2.70–2.90 (m, 1H), 2.98 (d, J=18 Hz, 1H), 3.04 (d, J=6 Hz, 1H), 3.40–3.55 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.47 (s, 1H), 4.60–4.70 (m, 2H), 6.58 (d, J=8 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H).

【0384】

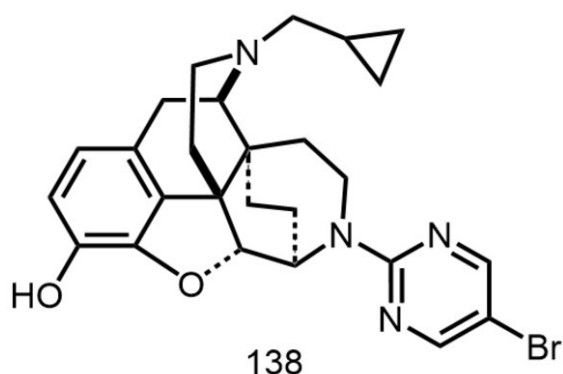
(実施例118)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–7–(5-ブロモピリミジン-2-イル)–3–(シクロプロピルメチル)–1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ–5H–4a, 8-エタノ–4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン–10-オール(138)の合成

10

【0385】

【化151】



20

実施例7に記載した方法に従い、化合物137より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.00–0.20 (m, 2H), 0.40–0.60 (m, 2H), 0.70–0.90 (m, 1H), 1.00–2.40 (m, 11H), 2.61 (dd, J=4, 11 Hz, 1H), 2.70–2.90 (m, 1H), 2.97 (d, J=18 Hz, 1H), 3.05 (d, J=6 Hz, 1H), 3.30–3.50 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.70–4.90 (m, 1H), 6.55 (d, J=8 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H).

30

【0386】

(実施例119)

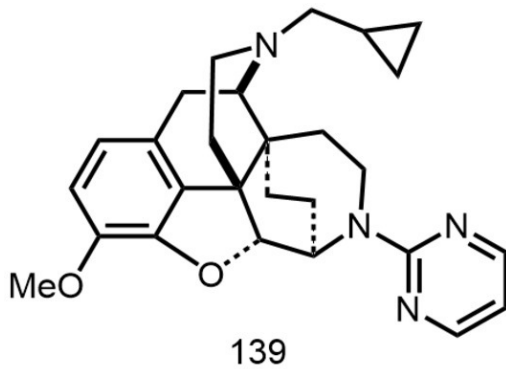
(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10-メトキシ–7–(ピリミジン-2-イル)–1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ–5H–4a, 8-エタノ–4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン(139)の合成

【0387】

40

50

【化 1 5 2】



10

実施例 1 1 7 に記載した方法に従い、化合物 9 及び 2-クロロピリミジンより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.20 (m, 2 H), 0.40–0.60 (m, 2 H), 0.70–0.90 (m, 1 H), 1.00–1.20 (m, 1 H), 1.20–1.90 (m, 5 H), 2.10–2.50 (m, 5 H), 2.50–2.65 (m, 1 H), 2.70–2.90 (m, 1 H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.04 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.51 (t, $J=12\text{ Hz}$, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.53 (s, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 6.45 (t, $J=5\text{ Hz}$, 1 H), 6.58 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.73 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 8.30 (d, $J=5\text{ Hz}$, 2 H).

20

【0 3 8 8】

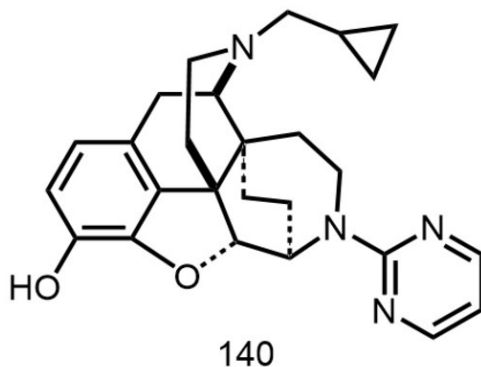
(実施例 1 2 0)

(4 R, 4 a S, 8 R, 8 a R, 13 b S) – 3 – (シクロプロピルメチル) – 7 – (ピリミジン – 2 – イル) – 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8 a – オクタヒドロ – 5 H – 4 a, 8 – エタノール – 4, 13 – メタノベンゾフロ [2, 3 – c] ピリド [4, 3 – d] アゼピン – 10 – オール (1 4 0) の合成

【0 3 8 9】

【化 1 5 3】

30



40

実施例 7 に記載した方法に従い、化合物 1 3 9 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.20 (m, 2 H), 0.40–0.60 (m, 2 H), 0.70–0.90 (m, 1 H), 1.12 (t, $J=12\text{ Hz}$, 1 H), 1.20–1.70 (m, 4 H), 1.79 (t, $J=11\text{ Hz}$, 1 H), 2.10–2.50 (m, 5 H), 2.60 (dd, $J=6, 10\text{ Hz}$, 1 H), 2.83 (dt, $J=5, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.96 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.05 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.40–3.50 (m, 1 H), 4.50–4.60 (m, 1 H), 4.65 (q, $J=3\text{ Hz}$, 1 H), 4.83 (dq, $J=3, 14\text{ Hz}$, 1 H), 6.48 (t, $J=5\text{ Hz}$, 1 H), 6.54 (d, $J=8\text{ Hz}$,

50

1 H), 6.71 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.35 (d, J = 5 Hz, 2 H).

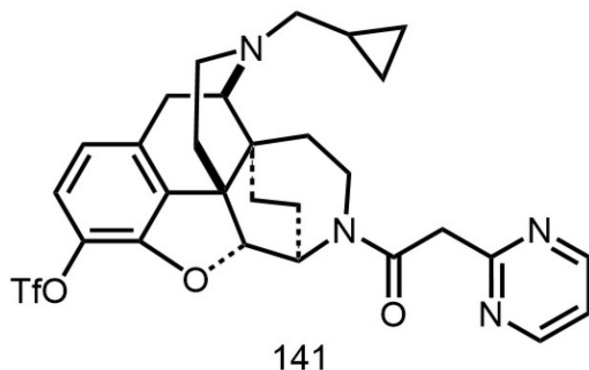
【0390】

(参考例21)

(4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 7 - (2 - (ピリジン-2-イル) アセチル) - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-5H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-10-イル トリフルオロメタンスルホネート (141) の合成

【0391】

【化154】



10

20

化合物98 (35 mg, 0.074 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.7 mL) 溶液に、炭酸カリウム (31 mg, 0.22 mmol) 及びN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (79 mg, 0.22 mmol) を加え、室温で30分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで三回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0-10% メタノール/クロロホルム) で精製し、表題化合物 (36 mg, 81%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.04-0.17 (m, 2 H), 0.42-0.58 (m, 2 H), 0.61-1.83 (m, 7 H), 2.09-3.14 (m, 9 H), 3.30-3.91 (m, 1.7 H), 4.00-4.49 (m, 2.3 H), 4.60-4.79 (m, 2 H), 6.64 (d, J = 8 Hz, 0.7 H), 6.69 (d, J = 8 Hz, 0.3 H), 6.98 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.12-7.41 (m, 1 H), 8.67-8.79 (m, 2 H).

30

【0392】

(実施例121)

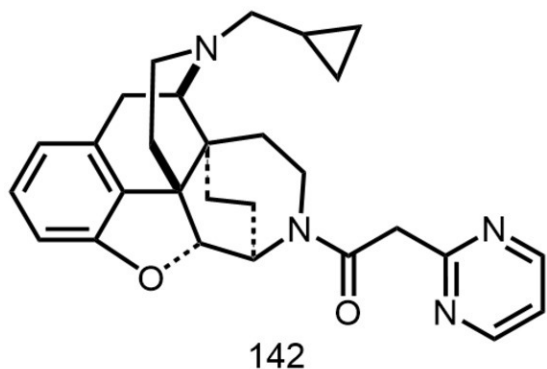
1 - ((4R, 4aS, 8R, 8aR, 13bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8a-オクタヒドロ-7H-4a, 8-エタノ-4, 13-メタノベンゾフロ[2, 3-c]ピリド[4, 3-d]アゼピン-7-イル) - 2 - (ピリジン-2-イル) エタン-1-オン (142) の合成

【0393】

40

50

【化 1 5 5】



10

化合物 141 (36 mg, 0.06 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(2.5 mg, 0.006 mmol)及び酢酸パラジウム(1.3 mg, 0.006 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.6 mL)溶液に、トリエチルシラン(24 μ L, 0.15 mmol)を加え、60℃で10分撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0-10%メタノール/クロロホルム)で精製した。得られた固体に1M塩酸を加え酢酸エチルで3回洗浄後、水層に炭酸カリウムを加えpH10とした。その後酢酸エチルにて3回抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:2Mアンモニア-メタノール溶液=95:5)で精製し、表題化合物(15.4 mg, 56%)を無色アモルファスとして得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.02-0.18 (m, 2H), 0.38-0.57 (m, 2H), 0.68-1.88 (m, 7H), 2.06-3.12 (m, 9H), 3.35-3.62 (m, 1H), 3.67-3.87 (m, 0.7H), 4.02-4.44 (m, 2.3H), 4.45-4.69 (m, 2H), 6.49-6.73 (m, 2H), 6.99-7.11 (m, 1H), 7.14-7.25 (m, 1H), 8.65-8.81 (m, 2H)。

30

【0394】

(参考例22)

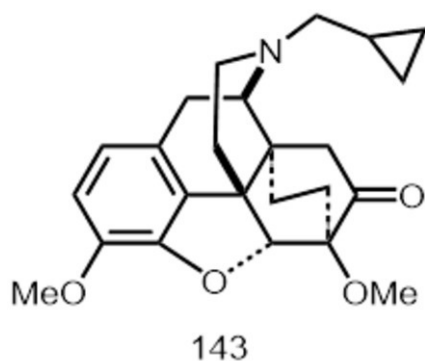
(4R, 4aS, 7S, 7aR, 12bS)-3-(シクロプロピルメチル)-7,9-ジメトキシ-1,2,3,4,7,7a-ヘキサヒドロ-4a,7-エタノ-4,12-メタノベンゾフロ[3,2-e]イソキノリン-6(5H)-オン(143)の合成

【0395】

40

50

【化 1 5 6】



10

20

化合物 1 (2.35 g, 5.97 mmol) のエタノール (60 mL) 溶液に、5 % パラジウム-活性炭素 (1.2 g) を加え、水素雰囲気下、70 °C で 19 時間攪拌した。反応液を放冷後、セライトろ過した。ろ液を減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0-2 % メタノール / クロロホルム) で精製し、表題化合物 (2.29 g, 97 %) を無色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.07-0.13 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.75-0.84 (m, 1H), 0.97-1.06 (m, 1H), 1.26 (ddd, J=6, 13, 13 Hz, 1H), 1.50-1.57 (m, 1H), 1.68 (dd, J=3, 13 Hz, 1H), 1.71-1.81 (m, 1H), 2.02 (ddd, J=6, 13, 13 Hz, 1H), 2.22 (d, J=20 Hz, 1H), 2.30-2.41 (m, 4H), 2.71 (dd, J=6, 12 Hz, 1H), 3.07 (d, J=18 Hz, 1H), 3.13 (d, J=7 Hz, 1H), 3.51 (dd, J=4, 20 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.60 (d, J=2 Hz, 1H), 6.63 (d, J=8 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8 Hz, 1H) .

30

【0396】

(参考例 23)

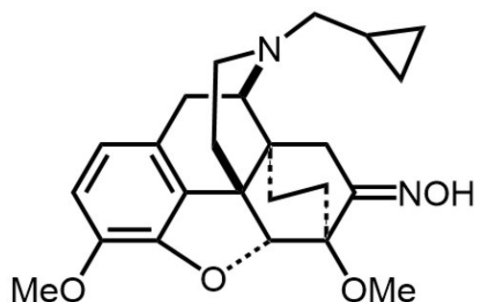
(4R, 4aS, 7R, 7aR, 12bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 7, 9 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 4a, 7 - エタノ - 4, 12 - メタノベンゾフロ [3, 2-e] イソキノリン - 6 (5H) - オン オキシム (144) の合成

40

【0397】

50

【化 1 5 7】



144

10

参考例 2 に記載した方法に従い、化合物 1 4 3 より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.08–0.15 (m, 2 H), 0.46–0.56 (m, 2 H), 0.80–0.95 (m, 2 H), 1.10–1.20 (m, 1 H), 1.55–1.74 (m, 3 H), 2.01 (ddd, $J=6, 13, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.26–2.38 (m, 5 H), 2.69 (dd, $J=6, 12\text{ Hz}$, 1 H), 3.04 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.15 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.70 (dd, $J=4, 21\text{ Hz}$, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 4.60 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 6.60 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.73 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 8.30 (br s, 1 H).

20

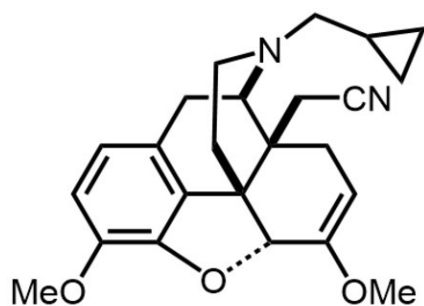
【0 3 9 8】

(参考例 2 4)

2-(4R, 4aS, 7aR, 12bS)-3-(シクロプロピルメチル)-7,9-ジメトキシ-1,2,3,4,5,7a-ヘキサヒドロ-4aH-4,12-メタノベンゾフロ[3,2-e]イソキノリン-4a-イル)アセトニトリル(145)の合成

【0 3 9 9】

【化 1 5 8】



145

30

氷冷下、化合物 1 4 4 (30 mg, 0.073 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、トリエチルアミン (20.4 μL , 0.15 mmol) 及び塩化メタンスルホニル (11.3 μL , 0.15 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで三回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (12–33% 酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、表題化合物 (27.5 mg, 96%) を無色アモルファスとして得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.08–0.18 (m, 2 H), 0.50–0.61 (m, 2 H), 0.86–0.95 (m, 1 H), 1.55–1.62 (m, 1 H), 1.90–2.01 (m, 2 H), 2.11 (dd, $J=6, 16\text{ Hz}$, 1 H), 2.20 (ddd, $J=4, 12, 12\text{ Hz}$, 1 H), 2.31 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.40 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.53 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.61 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1 H), 2.67 (d

50

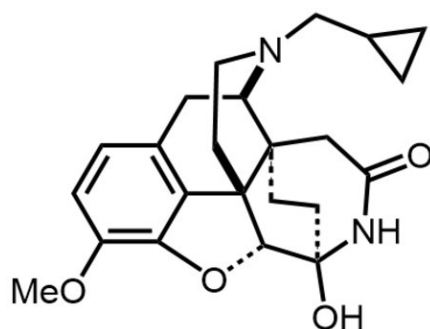
d, J = 5, 12 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 18 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.71 (dd, J = 2, 16 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.67–4.71 (m, 1H), 4.71 (d, J = 1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8 Hz, 1H).
【0400】

(実施例122)

(4R, 4aS, 8S, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–8–ヒドロキシ–10–メトキシ–1, 2, 3, 4, 8, 8a–ヘキサヒドロ–5H–4a, 8–エタノ–4, 13–メタノベンゾフロ[2, 3–c]ピリド[4, 3–d]アゼピン–6(7H)–オン(146)の合成

【0401】

【化159】



146

(方法a)

化合物4(219.6mg, 0.58mmol)の6M塩酸(5mL)溶液を、70℃で1時間攪拌した。反応混合物を放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ塩基性とし、酢酸エチルで三回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0–4%メタノール/クロロホルム)で精製し、表題化合物(120.9mg, 53%)を無色固体として得た。

(方法b)

化合物145(30mg, 0.076mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液に、濃塩酸(1mL)を加え、室温で1時間及び50℃で2時間攪拌した。反応混合物を放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ塩基性とし、酢酸エチルで三回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0–6%メタノール/クロロホルム)で精製し、表題化合物(24.8mg, 82%)を無色固体として得た。

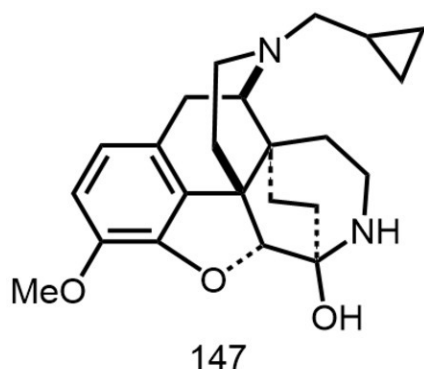
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.07–0.13(m, 2H), 0.47–0.54(m, 2H), 0.77–0.84(m, 1H), 1.23–1.50(m, 3H), 1.56–1.63(m, 1H), 1.79–1.87(m, 1H), 2.19–2.26(m, 2H), 2.27–2.30(m, 2H), 2.37(d, J = 19 Hz, 1H), 2.47(dd, J = 6, 18 Hz, 1H), 2.63–2.72(m, 1H), 2.98(d, J = 20 Hz, 1H), 3.01(d, J = 7 Hz, 1H), 3.36(s, 1H), 3.88(s, 3H), 4.03(dd, J = 3, 20 Hz, 1H), 4.41(d, J = 1 Hz, 1H), 6.12(br s, 1H), 6.66(d, J = 8 Hz, 1H), 6.77(d, J = 8 Hz, 1H).

【0402】

(実施例123)

(4R, 4aS, 8S, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–1, 2, 3, 4, 6, 7–ヘキサヒドロ–5H–4a, 8–エタノ–4, 13–

メタノベンゾフロ[2,3-c]ピリド[4,3-d]アゼピン-8(8aH)-オール
(147)の合成
【0403】
【化160】



10

化合物146(20mg, 0.050mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、0.94mol/Lボラン-テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液(319μL, 0.30mmol)を加え、4時間加熱還流した。反応混合物を放冷後減圧下にて濃縮し、得られた濃縮残渣に6M塩酸(3mL)を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で二回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=95：5)で精製し、表題化合物(13.5mg, 70%)を無色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.15 (m, 2H), 0.44–0.53 (m, 2H), 0.73–0.82 (m, 1H), 1.03–1.12 (m, 1H), 1.24–1.37 (m, 3H), 1.53–1.81 (m, 3H), 2.17–2.39 (m, 5H), 2.58–2.65 (m, 1H), 2.69–2.79 (m, 2H), 2.95 (d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 2.98–3.05 (m, 2H), 3.16–3.27 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.17 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6.60 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) .

30

【0404】

(試験例1)

オピオイド受容体機能試験

本発明化合物のκオピオイド受容体に対する機能活性を調べた。

方法：Lance Ultra cAMP kit (パーキンエルマー社)を用い、所定の方法に従って実施した。アゴニスト活性の評価では、ヒトオピオイドκ受容体発現CHO細胞(Catalog No. CT6606, accession No. NM_000912)と被験化合物を10μM フォルスコリン存在下にて、アッセイバッファー(1×HBSS, 5mM HEPES, pH7.4, 0.5mM IBMX (Isobutylmethylxanthine), 0.1% BSA)中で30分間反応させた。続けて、キット中のcAMP検出試薬を添加し、1時間後にEnVisionプレートリーダー(パーキンエルマー社)を用いて時間分解蛍光測定を行った。被験化合物の評価は、κオピオイド受容体機能試験は 10^{-14} ~ 10^{-7}M の濃度範囲で実施した。

40

【0405】

50

【表 1】

	EC ₅₀ 値 (nM)	実施例	EC ₅₀ 値 (nM)
実施例 7 (化合物 15)	0.23	実施例 55 (化合物 74)	0.12
実施例 9 (化合物 19)	0.41	実施例 57 (化合物 76)	0.42
実施例 10 (化合物 21)	0.11	実施例 61 (化合物 80)	0.15
実施例 11 (化合物 24)	0.15	実施例 63 (化合物 82)	0.33
実施例 12 (化合物 25)	0.36	実施例 65 (化合物 84)	0.32
実施例 15 (化合物 31)	0.69	実施例 66 (化合物 85)	0.16
実施例 16 (化合物 32)	0.35	実施例 67 (化合物 87)	0.11
実施例 18 (化合物 35)	0.22	実施例 68 (化合物 88)	0.10
実施例 20 (化合物 37)	0.80	実施例 69 (化合物 89)	0.037
実施例 22 (化合物 39)	0.20	実施例 71 (化合物 91)	0.14
実施例 24 (化合物 42)	0.26	実施例 75 (化合物 95)	0.19
実施例 27 (化合物 46)	0.054	実施例 78 (化合物 98)	0.35
実施例 28 (化合物 47)	0.25	実施例 81 (化合物 101)	1.0
実施例 32 (化合物 51)	0.18	実施例 85 (化合物 105)	0.83
実施例 34 (化合物 53)	1.0	実施例 87 (化合物 107)	0.42
実施例 36 (化合物 55)	0.29	実施例 91 (化合物 111)	0.53
実施例 39 (化合物 58)	0.12	実施例 93 (化合物 113)	0.17
実施例 43 (化合物 62)	0.26	実施例 97 (化合物 117)	0.11
実施例 44 (化合物 63)	0.37	実施例 99 (化合物 119)	0.25
実施例 45 (化合物 64)	0.24	実施例 102 (化合物 122)	0.45
実施例 47 (化合物 66)	0.10	実施例 105 (化合物 125)	0.14
実施例 48 (化合物 67)	0.31	実施例 107 (化合物 127)	0.66
実施例 49 (化合物 68)	0.77	実施例 109 (化合物 129)	0.25
実施例 51 (化合物 70)	0.091	実施例 111 (化合物 131)	0.18
実施例 53 (化合物 72)	0.058		

表 1 に示すとおり、本発明の化合物は、オピオイド κ 受容体に対して強力なアゴニスト活性を示すことが確認された。

【0406】

(試験例 2)

代謝安定性試験

(試験方法)

ヒト肝ミクロソームと被験物質を一定時間 (0~60 分) 反応させ、反応試料中の被験物質の未変化体残存量を測定し、残存率を求めた。反応時間 0 時間における未変化体残存率を 100% とし、インキュベーション後の残存率を時間に対して $\log$ -linear プロットし、回帰直線 ($y = 100e^{-kt}$ 、 k = 直線の傾き: 消失速度定数) を求め、以下の式を用いて代謝クリアランス CL_{int} (mL/min/kg) を算出した。また、比較化合物として段落番号 [0007] 記載の化合物 (C) を用い比較を行った。比較化合物 (C) は非特許文献 1 等に記載の方法により合成した。

$CL_{int} * = k (-\ln) \times 45 \text{ (mg MS protein/g liver)} \times 21 \text{ (g liver/kg)} / \text{MS protein (mg MS protein/mL)}$

*: Yamazaki S.; Skaptason J.; Romero D, Ve
kich S.; Jones HM.; Tan W.; Wilner KD.; Koud
riakova T. Drug Metab. Dispos. 2011 Mar; 39
(3): 383-93.

(試験結果)

試験結果を表 2 に示す。

【0407】

【表 2】

	$CL_{int} \text{ (mL/min/kg)}$
実施例 15 (化合物 31)	45.0
実施例 44 (化合物 63)	10.4
実施例 45 (化合物 64)	46.7
実施例 51 (化合物 70)	35.4
実施例 53 (化合物 72)	20.0
実施例 61 (化合物 80)	21.4
実施例 63 (化合物 82)	25.0
実施例 67 (化合物 87)	35.9
実施例 78 (化合物 98)	31.8
実施例 87 (化合物 107)	37.8
実施例 107 (化合物 127)	34.9
比較化合物	599.6

以上の結果より、本発明化合物は比較化合物に対し優れた代謝安定性を示した。以上のことより、本発明化合物の優れたオピオイド κ アゴニスト活性及び代謝安定性が確認された。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

ファ株式会社創薬研究所内

(72)発明者 山元 広平

埼玉県三郷市彦川戸 1-2-2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB23 MA01 MA04 NA14 ZA08 ZA89 ZC41