

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7678756号
(P7678756)

(45)発行日 令和7年5月16日(2025.5.16)

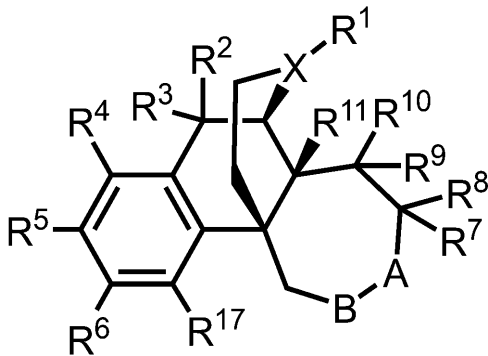
(24)登録日 令和7年5月8日(2025.5.8)

(51)国際特許分類	F I
C 0 7 D 471/08 (2006.01)	C 0 7 D 471/08 C S P
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 1 1
C 0 7 H 19/23 (2006.01)	C 0 7 H 19/23
A 6 1 K 31/7052(2006.01)	A 6 1 K 31/7052
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
請求項の数 14 (全330頁) 最終頁に続く	

(21)出願番号 特願2021-551303(P2021-551303)	(73)特許権者 000228590
(86)(22)出願日 令和2年9月29日(2020.9.29)	日本ケミファ株式会社
(86)国際出願番号 PCT/JP2020/036868	東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
(87)国際公開番号 WO2021/065898	(74)代理人 100106909
(87)国際公開日 令和3年4月8日(2021.4.8)	弁理士 棚井 澄雄
審査請求日 令和5年9月22日(2023.9.22)	(74)代理人 100147267
(31)優先権主張番号 特願2019-179727(P2019-179727)	弁理士 大槻 真紀子
(32)優先日 令和1年9月30日(2019.9.30)	(72)発明者 渡邊 義一
(33)優先権主張国・地域又は機関 日本国(JP)	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
	(72)発明者 齊藤 大祐
	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
	(72)発明者 林田 康平
	埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミ 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アゼパン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】
次の一般式（I）、
【化1】



(I)

10

（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C₆－10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

20

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、保護されていてもよいヒドロキシ基又は 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 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^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 C_{3-6} シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、保護されたアミノ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、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^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、保護されたアミノ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいテトラゾリルオキシ基、シアノ基、カルボキシ基、カルボン酸エステル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、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、 C_{6-10} アリールオキシ基又は糖類を示し、

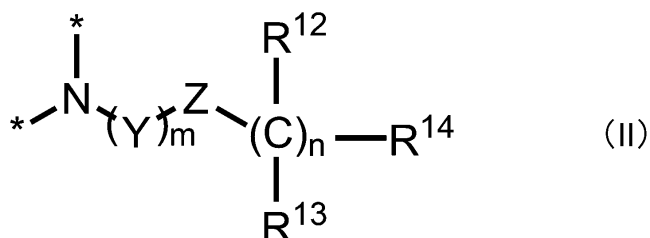
R^7 及び R^8 は同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基又は R^7 及び R^8 が一緒になってカルボニル基、チオカルボニル基を示すか R^7 及び R^8 が結合して置換基を有していてもよい C_{3-6} 飽和炭化水素環又は置換基を有していてもよい環状ケタールを示し、

R^9 及び R^{10} 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、保護されていてもよいヒドロキシ基又は R^9 及び R^{10} 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^9 及び R^{10} 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^{11} 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、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、保護されたアミノ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基又はシアノ基を示し、

A 及び B は異なって NR^{18} (R^{18} は水素原子又はアミノ保護基を示す。)、メチレン基、カルボニル基又は下記一般式 (II) :

【化 2】



(R^{12} 及び R^{13} は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子又は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、保護されたアミノ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、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飽和複素環基、置換基を有していてもよい環状アミノ基を示す。＊は結合手を示す。）で表される基を示し（ただし、A、Bのいずれか一方は式（II）を示す）、

Xは窒素原子又はN-オキッドを示し、

Yは置換基を有していてもよいメチレン基、カルボニル基又はチオカルボニル基を示し、

Zは NR^{15} 、酸素原子、結合手、置換基を有してもよいエテニレン基又はエチニレン基を示し（ただし、mが0の時はnは0及びZは NR^{15} を示さない。）

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、

R^{17} は水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシ基又は置換基を有していてもよいテトラゾリルオキシ基を示し、mは0～1の整数を示し、

nは0～3の整数を示し、

（ただし、Zが結合手の場合、mとnは同時に0を示さない。）

前記 R^1 及び R^{18} で示されるアミノ保護基、並びに前記 $R^4 \sim R^6$ 、 R^{11} 、及び R^{14} で示される保護されたアミノ基における保護基は、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-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-フルオレニルメチロキシカルボニル基、p-トルエンスルホニル基、2-ニトロベンゼンスルホニル基、フタロイル基又は C_{7-19} のアラルキル基であり、

前記 $R^2 \sim R^{11}$ 、 R^{14} 及び R^{17} で示される保護されていてもよいヒドロキシ基におけるヒドロキシ保護基は、置換基を有していてもよいアラルキル基、アルカノイル基、置換基を有するシリル基、メタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、又はトリフルオロメタンスルホニル基であり、

前記 R^6 で示される糖類はグルクロン酸である。）

で表されるアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^6 がヒドロキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基又は置換基を有していてもよいカルバモイル基である請求項1記載のアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R^6 がヒドロキシ基である請求項1又は2記載のアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R^1 が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} アルキル基である請求項1～3のいずれか一項に記載のアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

Zが結合手である請求項1～4のいずれか一項に記載のアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

nが1～3である請求項1～5のいずれか一項に記載のアゼパン誘導体及びその薬学的

10

20

30

40

50

【請求項 7】

【請求項 8】

【請求項 9】

10

【請求項 10】

20

30

40

50

ト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3
 -イル) メタノン、 ((5 a S, 6 R, 11 b S) -3-ベンジル-14- (シクロプロ
 ピルメチル) -10-メトキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b-
 (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a (1H) -オール、 ((5 a S,
 6 R, 11 b S) -3-ベンジル-14- (シクロプロピルメチル) -2, 3, 4, 5,
 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピ
 ン-5 a, 10 (1H) -ジオール二塩酸塩、 (5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シ
 クロプロピルメチル) -10-メトキシ-3- (ピリジン-2-イルメチル) -2, 3,
 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d]
 アゼピン-5 a (1H) -オール、 (5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピ
 ルメチル) -3- (ピリジン-2-イルメチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒド
 ロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H)
) -ジオール、 (5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -10-
 メトキシ-3- (ピリジン-4-イルメチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ
 -6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a (1H) -オール、
 (5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (ピリジン-
 4-イルメチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエ
 タノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、 (5 a S, 6 R,
 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -10-メトキシ-3- (ピリミジン-
 2-イルメチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエ
 タノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a (1H) -オール、 (5 a S, 6 R, 11 b
 S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (ピリミジン-2-イルメチル) -2, 3,
 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d]
] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、 1- ((5 a S, 6 R, 11 b R) -14-
 - (シクロプロピルメチル) -5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-
 ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4
 H) -イル) -2- (ピリミジン-2-イル) エタン-1-オン、 1- ((5 a S, 6 R,
 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a-ヒドロキシ-10-メトキシ-
 1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1,
 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (ピリジン-2-イル) エタン-1-オン、
 1- ((5 a S, 6 R, 11 b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a, 10-
 ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエ
 タノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (ピリジン-2-イル)
) エタン-1-オン、 1- ((5 a S, 6 R, 11 b R) -14- (シクロプロピルメチ
 ル) -5 a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-
 6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -
 2- (チオフェン-2-イル) エタン-1-オン、 (5 a S, 6 R, 11 b S) -14-
 (シクロプロピルメチル) -10-メトキシ-3- (2- (チオフェン-2-イル) エチ
 ル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト
 [1, 2-d] アゼピン-5 a (1H) -オール、 (5 a S, 6 R, 11 b S) -14-
 (シクロプロピルメチル) -3- (2- (チオフェン-2-イル) エチル) -2, 3, 4,
 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] ア
 ゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、 1- ((5 a S, 6 R, 11 b R) -14- (シ
 クロプロピルメチル) -5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキ
 サヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H)
 -イル) -2- (1H-ピラゾール-3-イル) エタン-1-オン、 (5 a S, 6 R, 1
 1 b S) -3- (2- (1H-ピラゾール-3-イル) エチル) -14- (シクロプロピ
 ルメチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ)
 ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、 (E) -1- ((5 a
 S, 6 R, 11 b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a, 10-ジヒドロキシ-

10

20

30

40

50

1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-3-(フラン-3-イル)プロプ-2-エン-1-オン、((5 a S, 6 R, 11 b R)-14-(シクロプロピルメチル)-5 a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)(フェニル)メタノン、((5 a S, 6 R, 11 b R)-14-(シクロプロピルメチル)-5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)(フェニル)メタノン、(5 a S, 6 R, 11 b S)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(チアゾール-2-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5 a, 10(1H)ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(フラン-2-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5 a, 10(1H)ジオール、1-((5 a S, 6 R, 11 b R)-14-(シクロプロピルメチル)-5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(チアゾール-4-イル)エタン-1-オン、(5 a S, 6 R, 11 b S)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(チアゾール-4-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5 a, 10(1H)-ジオール、1-((5 a S, 6 R, 11 b R)-14-(シクロプロピルメチル)-5 a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)エタン-1-オン、1-((5 a S, 6 R, 11 b R)-14-(シクロプロピルメチル)-5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)エタン-1-オン、(5 a S, 6 R, 11 b S)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5 a, 10(1H)-ジオール、1-((5 a S, 6 R, 11 b R)-14-(シクロプロピルメチル)-5 a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(1H-イミダゾール-4-イル)エタン-1-オン、1-((5 a S, 6 R, 11 b R)-14-(シクロプロピルメチル)-5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(1H-イミダゾール-4-イル)エタン-1-オン、1-((5 a S, 6 R, 11 b R)-14-(シクロプロピルメチル)-5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エタン-1-オン、(5 a S, 6 R, 11 b S)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5 a, 10(1H)-ジオール、1-((5 a S, 6 R, 11 b R)-14-(シクロプロピルメチル)-5 a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オン、1-((5 a S, 6 R, 11 b R)-14-(シクロプロピルメチル)-5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]

10

20

30

40

50

] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (1H-ピラゾール-1-イル) エタン-1-オン、 (5a S, 6 R, 11b S) -3- (2- (1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -14- (シクロプロピルメチル) -10-メトキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a (1H) -オール、 (5a S, 6 R, 11b S) -3- (2- (1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -14- (シクロプロピルメチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、 1- ((5a S, 6 R, 11b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エタン-1-オン、 (5a S, 6 R, 11b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (2- (3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、 1- ((5a S, 6 R, 11b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エタン-1-オン、 1- ((5a S, 6 R, 11b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エタン-1-オン、 (5a S, 6 R, 11b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、 1- ((5a S, 6 R, 11b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エタン-1-オン、 (5a S, 6 R, 11b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (2- (5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、 1- ((5a S, 6 R, 11b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) エタン-1-オン、 (5a S, 6 R, 11b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (2- (3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、 1- ((5a S, 6 R, 11b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エタン-1-オン、 (5a S, 6 R, 11b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、 2- (3, 5-ビス (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) -1- ((5a S, 6 R, 11b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) エタン-1-オン、 (5a S, 6 R, 11b S) -3- (2- (3, 5-ビス (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -14- (シクロプロピルメチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒ

10

20

30

40

50

ドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオール、2-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)エタン-1-オン、2-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)エタン-1-オン、(5aS, 6R, 11bS)-3-(2-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオール、1-(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)エタン-1-オン、(5aS, 6R, 11bS)-3-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオール、1-(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)エタン-1-オン、(5aS, 6R, 11bS)-3-(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)エチル)-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a(1H)-オール、(5aS, 6R, 11bS)-3-(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)エチル)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオール、1-(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-3-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-オン、(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-3-(3-(ピリジン-2-イル)プロピル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a(1H)-オール、(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(3-(ピリジン-2-イル)プロピル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオール、1-(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-3-(ピリジン-3-イル)プロパン-1-オン、(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-3-(3-(ピリジン-3-イル)プロピル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a(1H)-オール、(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(3-(ピリジン-3-イル)プロピル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオール、1-(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-3-(ピリジン-4-イル)プロパン-1-オン、(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)

10

20

30

40

50

) - 10 - メトキシ - 3 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5 a (1 H) - オール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5 a, 10 (1 H) - ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ - 3 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5 a (1 H) - オール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5 a, 10 (1 H) - ジオール、1 - ((5 a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a - ヒドロキシ - 10 - メトキシ - 1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4 H) - イル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ - 3 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5 a (1 H) - オール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5 a, 10 (1 H) - ジオール、1 - ((5 a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a - ヒドロキシ - 10 - メトキシ - 1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4 H) - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) エタン - 1 - オン、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5 a, 10 (1 H) - ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5 a, 10 (1 H) - ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (ピラジン - 2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5 a, 10 (1 H) - ジオール、1 - ((5 a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a, 10 - ジヒドロキシ - 1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4 H) - イル) - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オン、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5 a, 10 (1 H) - ジオール、1 - ((5 a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a, 10 - ジヒドロキシ - 1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4 H) - イル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オン、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5 a, 10 (1 H) - ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ - 3 - フェネチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5 a (1 H) - オール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - フェネチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピ

10

20

30

40

50

ン-5 a, 10 (1H) - ジオール、1 - ((5 a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a - ヒドロキシ-10 - メトキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4 H) - イル) - 3 - フェニルプロパン-1 - オン、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ-3 - (3 - フェニルプロピル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a (1H) - オール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - フェニルプロピル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) - ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - フルオロフェネチル) - 10 - メトキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a (1H) - オール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - フルオロフェネチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) - ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - メトキシフェネチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) - ジオール、1 - ((5 a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a, 10 - ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4 H) - イル) - 2 - (3 - メトキシピリジン-2 - イル) エタン-1 - オン、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (3 - メトキシピリジン-2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) - ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (3 - フルオロピリジン-2 - イル) エチル) - 10 - メトキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a (1H) - オール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (3 - フルオロピリジン-2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) - ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ-3 - (2 - (3 - メチルピリジン-2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a (1H) - オール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (3 - メチルピリジン-2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) - ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ-3 - (2 - (6 - メチルピリジン-2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a (1H) - オール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (4 - メチルピリジン-2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) - ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2, 2 - ジフルオロ-2 - (ピリジン-2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) - ジオール、((5 a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a, 10 - ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 1

10

20

30

40

50

1 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) (1 - (ピリジン-2-イル) シクロプロピル) メタノン、 ((5 a S, 6 R, 11 b S) -14 - (シクロプロピルメチル) -3 - ((1 - (ピリジン-2-イル) シクロプロピル) メチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、 1 - ((5 a S, 6 R, 11 b R) -14 - (シクロプロピルメチル) -5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2 - (1H-インドール-2-イル) エタン-1-オン、 1 - ((5 a S, 6 R, 11 b R) -14 - (シクロプロピルメチル) -5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2 - (1H-インドール-2-イル) エタン-1-オン、 3 - (2 - ((5 a S, 6 R, 11 b S) -14 - (シクロプロピルメチル) -5 a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) エチル) -1H-インダゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル、 ((5 a S, 6 R, 11 b S) -3 - (2 - (1H-インダゾール-3-イル) エチル) -14 - (シクロプロピルメチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、 ((5 a S, 6 R, 11 b S) -14 - (シクロプロピルメチル) -3 - (2 - (1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、 1 - ((5 a S, 6 R, 11 b R) -14 - (シクロプロピルメチル) -5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2 - (1H-インダゾール-3-イル) エタン-1-オン、 1 - ((5 a S, 6 R, 11 b R) -14 - (シクロプロピルメチル) -5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エタン-1-オン、 ((5 a S, 6 R, 11 b S) -14 - (シクロプロピルメチル) -3 - (2 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、 1 - ((5 a S, 6 R, 11 b R) -14 - (シクロプロピルメチル) -5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2 - (ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) エタン-1-オン、 ((5 a S, 6 R, 11 b S) -14 - (シクロプロピルメチル) -3 - (2 - (ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、 1 - ((5 a S, 6 R, 11 b R) -14 - (シクロプロピルメチル) -5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2 - (2H-インダゾール-2-イル) エタン-1-オン、 ((5 a S, 6 R, 11 b S) -3 - (2 - (2H-インダゾール-2-イル) エチル) -14 - (シクロプロピルメチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、 1 - ((5 a S, 6 R, 11 b R) -14 - (シクロプロピルメチル) -5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2 - (1H-インダゾール-1-イル) エタン-1-オン、 ((5 a S, 6 R, 11 b S) -3 - (2 - (1H-インダゾール-1-イル) エチル) -14 - (シクロプロピルメチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a

10

20

30

40

50

, 10 (1H) - ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (イソキノリン-3-イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) - ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (キノリン-2-イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) - ジオール、1 - ((5 a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a, 10 - ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) - イル) - 2 - (1H - インドール-1-イル) エタン-1-オン、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (インドリン-1-イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) - ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 3 - (2 - (ベンゾ [d] チアゾール-2-イル) エチル) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a (1H) - オール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 3 - (2 - (ベンゾ [d] チアゾール-2-イル) エチル) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) - ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ-3 - (2 - (ピペリジン-1-イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a (1H) - オール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (ピペリジン-1-イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) - ジオール、2 - ((5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a, 10 - ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) - イル) - 1 - (ピペリジン-1-イル) エタン-1-オン、1 - ((5 a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a, 10 - ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) - イル) - 2 - (4, 4 - ジメチル-1, 4 - アザシリナン-1-イル) エタン-1-オン、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (4, 4 - ジメチル-1, 4 - アザシリナン-1-イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) - ジオール、(5 a R, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-c] アゼピン-3 (4H) - オン、(5 a R, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ-3, 4, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-2 (1H) - オン、(5 a R, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 5 a, 6, 7 - オクタヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-c] アゼピン、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ-2 - (2 - (ピリジン-2-イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-c] アゼピン-5 a (1H) - オール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 - (ピリジン-2-イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-c] アゼピン-5 a, 10 (1H) - ジオール、1 - ((5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a - ヒドロキシ-10 - メトキシ-3, 4, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-c] アゼピン-2

10

20

30

40

50

(1H) - イル) - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) エタン - 1 - オン、1 - ((5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a, 10 - ジヒドロキシ - 3, 4, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - c] アゼピン - 2 (1H) - イル) - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) エタン - 1 - オン、(5 a S, 6 R, 11 b R) - 3 - ベンジル - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a - ヒドロキシ - 10 - メトキシ - 3, 4, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 2 (1H) - オン、(5 a S, 6 R, 11 b R) - 3 - ベンジル - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a, 10 - ジヒドロキシ - 3, 4, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 2 (1H) - オン、1 - ((5 a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a, 10 - ジヒドロキシ - 1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4H) - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エタン - 1 - オン、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5 a, 10 (1H) - ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b R) - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a - ヒドロキシ - 10 - メトキシ - 3, 4, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 2 (1H) - オン、(5 a S, 6 R, 11 b R) - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a, 10 - ジヒドロキシ - 3, 4, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 2 (1H) - オン、2 - クロロ - 1 - ((5 a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a, 10 - ジヒドロキシ - 1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4H) - イル) エタン - 1 - オン、2 - (4 - (tert - ブチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - ((5 a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a, 10 - ジヒドロキシ - 1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4H) - イル) エタン - 1 - オン、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 3 - (2 - (4 - (tert - ブチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5 a, 10 (1H) - ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a - ヒドロキシ - 10 - メトキシ - 1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4H) - カルボン酸 2, 2, 2 - トリクロロエチル、(5 a S, 6 R, 11 b R) - 5 a - アセトキシ - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ - 1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4H) - カルボン酸 2, 2, 2 - トリクロロエチル、(5 a S, 6 R, 11 b R) - 14 - アセチル - 5 a - ヒドロキシ - 10 - メトキシ - 1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4H) - カルボン酸 2, 2, 2 - トリクロロエチル、1 - ((5 a S, 6 R, 11 b S) - 5 a - ヒドロキシ - 10 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 5, 5 a, 6, 7 - オクタヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 14 - イル) エタン - 1 - オン、1 - ((5 a S, 6 R, 11 b S) - 5 a - ヒドロキシ - 10 - メトキシ - 3 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) - 1, 2, 3, 4, 5, 5 a, 6, 7 - オクタヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 14 - イル) エタン - 1 - オン、(5 a S, 6 R, 11 b R) - 10 - メトキシ - 3 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5 a (1H) - オール、(5 a S, 6 R,

10

20

30

40

50

11bR) - 3 - (2 - (ピリジン-2-イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) - ジオール、(5aS, 6R, 11bS) - 14-メチル-3 - (2 - (ピリジン-2-イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) - ジオール、1 - (5aS, 6R, 11bR) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) - イル) - 3 - (1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-1-オン、1 - (5aS, 6R, 11bR) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) - イル) - 2 - (チアゾール-2-イル) エタン-1-オン、(5aS, 6R, 11bS) - 14-プロピル-3 - (2 - (ピリジン-2-イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) - ジオール、2 - (4-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル) - 1 - (5aS, 6R, 11bR) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) - イル) エタン-1-オン、(5aS, 6R, 11bS) - 14 - (シクロブチルメチル) - 10-メトキシ-3 - (2 - (ピリジン-2-イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a (1H) - オール、(5aS, 6R, 11bS) - 14 - (シクロブチルメチル) - 3 - (2 - (ピリジン-2-イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) - ジオール、1 - (5aS, 6R, 11bR) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) - イル) - 2 - (4-メチル-3 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) エタン-1-オン、(5aS, 6R, 11bS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (4-メチル-3 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) - ジオール、1 - (5aS, 6R, 11bR) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) - イル) - 2 - (4-イソプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エタン-1-オン、(5aS, 6R, 11bS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (3-メチル-1H-ピロール-1-イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) - ジオール、1 - (5aS, 6R, 11bR) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) - イル) - 2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オン、1 - (5aS, 6R, 11bR) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) - イル) - 2 - (5-メチルイソチアゾール-3-イル) エタン-1-オン、1 - (5aS, 6R, 11bR) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-1-オン、(5aS, 6R, 11bR) - 5a - (ベンゾイロキシ) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフ

10

20

30

40

50

ト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -カルボン酸 2, 2, 2-トリクロロエチル、(5 a S, 6 R, 11 b R) -14-ベンゾイル-5 a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -カルボン酸 2, 2, 2-トリクロロエチル、(5 a S, 6 R, 11 b S) -5 a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 5 a, 6, 7-オクタヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-14-イル) (フェニル) メタノン、1- (5 a S, 6 R, 11 b S) -14-ベンゾイル-5 a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エタン-1-オン、(5 a S, 6 R, 11 b S) -14-ベンジル-10-メトキシ-3- (2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a (1H) -オール、(5 a S, 6 R, 11 b S) -14-ベンジル-3- (2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b R) -3- (2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (2- (5-メチルイソチアゾール-3-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (3- (4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロピル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、2-クロロ-1- (5 a S, 6 R, 11 b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) エタン-1-オン、1- (5 a S, 6 R, 11 b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) エタン-1-オン、(5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (2- (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) -3- (2- (4-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -14- (シクロプロピルメチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (2- (4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、1- (5 a S, 6 R, 11 b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) エタン-1-オン、1- (5 a S, 6 R, 11 b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -3- (ジメチルアミ

10

20

30

40

50

ノ) プロパン-1-オン、1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-3-メトキシプロパン-1-オン、(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオール、1-(2-((5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル、1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-3-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-オン、1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(5-エチルイソキサゾール-3-イル)エタン-1-オン、1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(4-エチル1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オン、(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(4-エチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオール、1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オン、(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオール、(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(5-エチルイソキサゾール-3-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオール、(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオール、(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(5-エチルイソキサゾール-3-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオール、1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン、(5aS, 6R, 11bR)-3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-2(1H)-オン、(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシプロピル)-10-メトキシ-3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-2(1H)-オン、メタンスルホン酸3-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-2-オキソ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)プロピル、(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-3-(3-(4-メチル-1H

10

20

30

40

50

-ピラゾール-1-イル) プロピル) -3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 1
 1b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-2 (1H) -オン、(5a S
 , 6 R, 11b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5a, 10-ジヒドロキシ-3
 - (3- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) プロピル) -3, 4, 5, 5a,
 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン
 -2 (1H) -オン、(5a S, 6 R, 11b R) -14- (シクロプロピルメチル) -
 5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-3- (3- (ピロリジン-1-イル) プロピル) -
 3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1
 , 2-d] アゼピン-2 (1H) -オン、(5a S, 6 R, 11b R) -14- (シクロ
 プロピルメチル) -5a, 10-ジヒドロキシ-3- (3- (ピロリジン-1-イル) プ
 ロピル) -3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ)
 ナフト [1, 2-d] アゼピン-2 (1H) -オン、(5a S, 6 R, 11b R) -3-
 (3- (4- (tert-ブチル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロピル) -14-
 (シクロプロピルメチル) -5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-3, 4, 5, 5a, 6
 , 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-
 2 (1H) -オン、(5a S, 6 R, 11b R) -3- (3- (4- (tert-ブチル)
) -1H-ピラゾール-1-イル) プロピル) -14- (シクロプロピルメチル) -5a
 , 10-ジヒドロキシ-3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピ
 ミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-2 (1H) -オン、1- ((5a S, 6 R
 , 11b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2,
 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d
] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (イソチアゾール-3-イル) エタン-1-オン
 、(5a S, 6 R, 11b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (2- (イソチ
 アゾール-3-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-
 (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、1
 - ((5a S, 6 R, 11b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5a, 10-ジヒ
 ドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ)
 ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -3- (チアゾール-2-イル) プ
 ロパン-1-オン、(5a S, 6 R, 11b S) -3- (3- (1H-ピラゾール-1-
 イル) プロピル) -14- (シクロプロピルメチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサ
 ヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (
 1H) -ジオール、(5a S, 6 R, 11b R) -3- (3- (1H-ピラゾール-1-
 イル) プロピル) -14- (シクロプロピルメチル) -5a-ヒドロキシ-10-メトキ
 シ-3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト
 [1, 2-d] アゼピン-2 (1H) -オン、(5a S, 6 R, 11b R) -3- (3-
 (1H-ピラゾール-1-イル) プロピル) -14- (シクロプロピルメチル) -5a,
 10-ジヒドロキシ-3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミ
 ノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-2 (1H) -オン、1- ((5a S, 6 R,
 11b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5
 , 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d]
 アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)
 エタン-1-オン、(E) -1- ((5a S, 6 R, 11b R) -14- (シクロプロピ
 ルメチル) -5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6
 , 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -3
 - (5-メチルイソチアゾール-3-イル) プロプ-2-エン-1-オン、(5a S, 6
 R, 11b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (3, 3, 3-トリフルオロ-
 2-フェニルプロピル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピ
 ミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、1- ((
 5a S, 6 R, 11b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5a, 10-ジヒドロキ
 シ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト

10

20

30

40

50

[1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -3- (5-メチルイソチアゾール-3-
 イル) プロパン-1-オン、(5a S, 6 R, 11b S) -14- ((2, 2-ジフルオ
 ロシクロプロピル) メチル) -3- (2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)
 エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナ
 フト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、(5a S, 6 R, 11b
 S) -14- ((1S, 2S) -2-フルオロシクロプロピル) メチル) -3- (2-
 (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキ
 サヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10
 (1H) -ジオール、1- ((5a S, 6 R, 11b S) -14- (シクロプロピルメチ
 ル) -5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11
 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -3- (4-
 メチル-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-1-オン、(5a S, 6 R, 11b
 S) -3- (2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -14- ((1-
 メチルシクロプロピル) メチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11
 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール
 、(S) -3- ((5a S, 6 R, 11b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5a-
 ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-
 (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -4, 4, 4-
 ートリフルオロブタン酸エチル、(R) -3- ((5a S, 6 R, 11b R) -14- (シ
 クロプロピルメチル) -5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6,
 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3
 (4H) -イル) -4, 4, 4-ートリフルオロブタン酸エチル、(5a S, 6 R, 11b
 R) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (1, 1, 1-トリフルオロ-4- (4-
 メチル-1H-ピラゾール-1-イル) ブタン-2-イル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-
 ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a,
 10 (1H) -ジオール、(5a S, 6 R, 11b R) -14- (シクロプロピルメチル)
) -3- (1, 1, 1-トリフルオロ-4- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)
) ブタン-2-イル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミ
 ノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、(5a S,
 6 R, 11b S) -3- (2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -
 14- (3-メチルブテ-2-エン-1-イル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒド
 ロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H)
) -ジオール、(5a S, 6 R, 11b S) -14- ((1-ヒドロキシシクロプロピル)
) メチル) -3- (2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -2, 3
 , 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d]
] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、(5a S, 6 R, 11b S) -14- ((
 1-フルオロシクロプロピル) メチル) -3- (2- (4-メチル-1H-ピラゾール-
 1-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノ
 エタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、(5a S, 6
 R, 11b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (3- (4-メチル-1H-ピ
 ラゾール-1-イル) シクロブチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 1
 1b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオー
 ル (5a S, 6 R, 11b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (3- (4-メ
 チル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロブチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサ
 ヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1
 H) -ジオール、(5a S, 6 R, 11b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3-
 - ((S) -1- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -
 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1,
 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、(5a S, 6 R, 11b S) -14-
 - (シクロプロピルメチル) -3- ((R) -1- (4-メチル-1H-ピラゾール-1

10

20

30

40

50

-イル) プロパン-2-イル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-
 (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、 (5a S, 6 R, 11b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (3- (4-メチル
 -1H-ピラゾール-1-イル) プロピル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-
 6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -
 ジオール、 (5a S, 6 R, 11b S) -3- ((R) -1- (ベンジロキシ) -3- (4-
 メチル-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -14- (シクロプロ
 ピルメチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ)
) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、 (5a S, 6 R, 1
 1b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- ((R) -1-ヒドロキシ-3- (4-
 メチル-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-
 ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5
 a, 10 (1H) -ジオール、 (5a S, 6 R, 11b S) -3- ((S) -1- (ベン
 ジロキシ) -3- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -
 14- (シクロプロピルメチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-
 (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、
 (5a S, 6 R, 11b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- ((S) -1-ヒ
 ドロキシ-3- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル) -2
 , 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2
 -d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、 (5a S, 6 R, 11b S) -14-
 (シクロプロピルメチル) -3- (2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エ
 チル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフ
 ト [1, 2-d] アゼピン-5a (1H) -オール、 (5a S, 6 R, 11b S) -14-
 (シクロプロピルメチル) -3- ((1R, 3S) -3- (4-メチル-1H-ピラゾ
 ール-1-イル) シクロペンチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11
 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール
 、 (5a S, 6 R, 11b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- ((1R, 3R)
) -3- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロペンチル) -2, 3, 4,
 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピ
 ン-5a, 10 (1H) -ジオール、 (5a S, 6 R, 11b S) -14- (シクロプロ
 ピルメチル) -3- ((1S, 3S) -3- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル
) シクロペンチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノ
 エタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、ピバル酸 (5
 a S, 6 R, 11b S) -14- (シクロプロピルメチル) -5a-ヒドロキシ-3- (2-
 (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -1, 2, 3, 4, 5, 5a
 , 6, 7-オクタヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピ
 ン-10-イル、 (5a S, 6 R, 11b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5a
 , 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピ
 ミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -カルボン酸tert-ブチル
 、 (5a S, 6 R, 11b R) -10- ((tert-ブトキシカルボニル) オキシ) -
 14- (シクロプロピルメチル) -5a-ヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキ
 サヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H)
 -カルボン酸tert-ブチル、 (5a S, 6 R, 11b R) -14- (シクロプロピル
 メチル) -5a-ヒドロキシ-10- ((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ
 -1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1,
 2-d] アゼピン-3 (4H) -カルボン酸tert-ブチル、 (5a S, 6 R, 1
 1b R) -10-シアノ-14- (シクロプロピルメチル) -5a-ヒドロキシ-1, 2
 , 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-
 d] アゼピン-3 (4H) -カルボン酸tert-ブチル、 (5a S, 6 R, 11b R)
 -10-カルバモイル-14- (シクロプロピルメチル) -5a-ヒドロキシ-1, 2,

10

20

30

40

50

5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d]
] アゼピン-3 (4 H) -カルボン酸 t e r t -ブチル、(5 a S, 6 R, 11 b S) -
 14- (シクロプロピルメチル) -5 a-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 5 a, 6,
 7-オクタヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-1
 0-カルボキサミド、(5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -
 5 a-ヒドロキシ-3- (2- (4-メチル-1 H-ピラゾール-1-イル) エチル) -
 1, 2, 3, 4, 5, 5 a, 6, 7-オクタヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナ
 フト [1, 2-d] アゼピン-10-カルボキサミド、トリ酢酸 (2 S, 3 R, 5 S, 6
 S) -2- ((5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a-
 ヒドロキシ-3- (2- (4-メチル-1 H-ピラゾール-1-イル) エチル) -1, 2
 , 3, 4, 5, 5 a, 6, 7-オクタヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-10-イル) オキシ) -6- (メトキシカルボニル) テトラヒド
 ロ-2 H-ピラン-3, 4, 5-トリイル、(2 S, 3 S, 5 R, 6 S) -6- ((5
 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a-ヒドロキシ-3- (2- (4-メチル-1 H-ピラゾール-1-イル) エチル) -1, 2, 3, 4, 5, 5 a
 , 6, 7-オクタヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピ
 ン-10-イル) オキシ) -3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2 H-ピラン-
 2-酢酸、(5 a S, 6 R, 11 b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a-ヒド
 ロキシ-3- (2- (ピリジン-2-イル) アセチル) -1, 2, 3, 4, 5, 5 a, 6
 , 7-オクタヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-
 10-カルボキサミド、(5 a S, 6 R, 11 b R) -10- (ベンジロキシ) -14-
 (シクロプロピルメチル) -5 a-ヒドロキシ-11-メトキシ-3, 4, 5, 5 a, 6
 , 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-
 2 (1 H) -オン、(5 a S, 6 R, 11 b S) -10- (ベンジロキシ) -14- (シ
 クロプロピルメチル) -5 a-ヒドロキシ-11-メトキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-
 ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-c] アゼピン-3 (4
 H) -オン、(5 a S, 6 R, 11 a R) -10- (ベンジロキシ) -14- (シクロ
 プロピルメチル) -5 a-ヒドロキシ-11-メトキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘ
 キサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4 H)
) -カルボン酸 t e r t -ブチル、(5 a S, 6 R, 11 b R) -14- (シクロプロピ
 ルメチル) -5 a-ヒドロキシ-11-メトキシ-10- ((トリフルオロメチル) ス
 ルホニル) オキシ) -1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミ
 ノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4 H) -カルボン酸 t e r t -ブチル、
 (5 a S, 6 R, 11 b R) -10-シアノ-14- (シクロプロピルメチル) -5 a-
 ヒドロキシ-11-メトキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b-
 (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4 H) -カルボン酸 t e r t -
 ブチル、(5 a S, 6 R, 11 b R) -10-カルバモイル-14- (シクロプロピルメ
 チル) -5 a-ヒドロキシ-11-メトキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ
 -6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4 H) -t e r
 t -ブチル、(5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a-ヒ
 ドロキシ-11-メトキシ-3- (2- (4-メチル-1 H-ピラゾール-1-イル) エ
 チル) -1, 2, 3, 4, 5, 5 a, 6, 7-オクタヒドロ-6, 11 b- (エピミノエ
 タノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-10-カルボキサミド、(5 a S, 6 R, 11 b
 R) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a-ヒドロキシ-3- (2- (イソチアゾー
 ル-3-イル) アセチル) -1, 2, 3, 4, 5, 5 a, 6, 7-オクタヒドロ-6, 1
 1 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-10-カルボキサミド、(5
 a ' S, 6 ' R, 11 b ' R) -14 ' - (シクロプロピルメチル) -5 a ' -ヒドロキシ-1
 0 ' -メトキシ-5 ' , 5 a ' , 6 ' , 7 ' -テトラヒドロ-1 ' H-スピロ [シクロペンタン-
 1, 4 ' - [6, 11 b] (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン] -2 ' (3 '
 H) -オン、(5 a ' S, 6 ' R, 11 b ' S) -14 ' - (シクロプロピルメチル) -10 '

10

20

30

40

50

-メトキシ-2', 3', 6', 7'-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタン-1, 4'-[6, 11b] (エピミノエタノ) ナフト[1, 2-d] アゼピン]-5a' (5'H) -オール、1-(5a'S, 6'R, 11b'R)-14'-(シクロプロピルメチル)-5a'-ヒドロキシ-10'-メトキシ-1', 2', 5', 5a'-6', 7'-ヘキサヒドロ-3'H-スピロ[シクロペンタン-1, 4'-[6, 11b] (エピミノエタノ) ナフト[1, 2-d] アゼピン]-3'-イル)-2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エタン-1-オン、(5a'S, 6'R, 11b'R)-14'-(シクロプロピルメチル)-10'-メトキシ-3'-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル)-2', 3', 6', 7'-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタン-1, 4'-[6, 11b] (エピミノエタノ) ナフト[1, 2-d] アゼピン]-5a' (5'H) -オール、(5a'S, 6'R, 11b'R)-9-プロモ-14-(シクロプロピルメチル)-5a'-ヒドロキシ-10'-メトキシ-3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト[1, 2-d] アゼピン-2(1H)-オン、(5a'S, 6'R, 11b'R)-14-(シクロプロピルメチル)-5a'-ヒドロキシ-10'-メトキシ-9-メチル-3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト[1, 2-d] アゼピン-2(1H)-オン、(5a'S, 6'R, 11b'S)-14-(シクロプロピルメチル)-10'-メトキシ-9-メチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト[1, 2-d] アゼピン-5a(1H)-オール、(5a'S, 6'R, 11b'S)-14-(シクロプロピルメチル)-9-メチル-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト[1, 2-d] アゼピン-5a, 10(1H)-ジオール、(5a'S, 6'R, 11b'S)-9-プロモ-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト[1, 2-d] アゼピン-5a, 10(1H)-ジオール、(5a'S, 6'R, 11b'R)-14-(シクロプロピルメチル)-5a'-ヒドロキシ-3-(3-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル) プロパノイル)-1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7-オクタヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト[1, 2-d] アゼピン-10-カルボキサミド、(5a'S, 6'R, 11b'R)-3-(2-(1H-インダゾール-3-イル) アセチル)-14-(シクロプロピルメチル)-5a'-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7-オクタヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト[1, 2-d] アゼピン-10-カルボキサミド、(5a'S, 6'R, 11b'R)-14-(シクロプロピルメチル)-5a'-ヒドロキシ-3-(2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル) アセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7-オクタヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト[1, 2-d] アゼピン-10-カルボキサミド、(5a'S, 6'R, 11b'R)-14-(シクロプロピルメチル)-5a'-ヒドロキシ-10'-メトキシ-4, 4-ジメチル-3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト[1, 2-d] アゼピン-2(1H)-オン、(5a'S, 6'R, 11b'S)-14-(シクロプロピルメチル)-10'-メトキシ-4, 4-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト[1, 2-d] アゼピン-5a(1H)-オール、1-(5a'S, 6'R, 11b'R)-14-(シクロプロピルメチル)-5a'-ヒドロキシ-10'-メトキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト[1, 2-d] アゼピン-3(4H)-イル)-2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エタン-1-オン、(5a'S, 6'R, 11b'R)-14-(シクロプロピルメチル)-4, 4-ジメチル-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト[1, 2-d] アゼピン-5a, 10(1H)-ジオール、(5a'S, 6'R, 11b'R)-14-(シクロプロピルメチル)-5a'-ヒドロキシ-10'-メトキシ-4-メチル-3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピ

10

20

30

40

50

ミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-2 (1H) -オン、(5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -10-メトキシ-4-メチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a (1H) -オール、(5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -10-メトキシ-4-メチル-3- (2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト

ト [1, 2-d] アゼピン-5 a (1H) -オール、(5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -4-メチル-3- (2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a, 11-ジヒドロキシ-3, 4, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-2 (1H) -オン、(5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 11 (1H) -ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 11 (1H) -ジオール、トリフルオロメタンスルホン酸 (5 a S, 6 R, 11 b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a-ヒドロキシ-3- (2- (ピリジン-2-イル) アセチル) -1, 2, 3, 4, 5, 5 a, 6, 7-オクタヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-10-イル、1- ((5 a S, 6 R, 11 b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a-ヒドロキシ-10- (6-メトキシピリジン-2-イル) -1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (ピリジン-2-イル) エタン-1-オン、1- ((5 a S, 6 R, 11 b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a-ヒドロキシ-10-メトキシ-4-メチル-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (ピリジン-2-イル) エタン-1-オン、1- ((5 a S, 6 R, 11 b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a, 10-ジヒドロキシ-4-メチル-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (ピリジン-2-イル) エタン-1-オン、(5 a R, 6 R, 11 b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a, 11-ジヒドロキシ-10-メトキシ-3, 4, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-2 (1H) -オン、(5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -10-メトキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 11 (1H) -ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -10-メトキシ-3- (2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 11 (1H) -ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -3- (2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) -11-フェノキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b R) -10- (ベンジロキシ) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a-ヒドロキシ-3, 4, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-2 (1H) -オン、(5 a S, 6 R, 11 b S) -10- (ベンジロキシ) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a-ヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-c] アゼピン-3 (

10

20

30

40

50

4 H) - オン、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 10 - (ベンジロキシ) - 14 - (シクロ
 プロピルメチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエ
 タノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5 a (1 H) - オール、(5 a S, 6 R, 11 b
 S) - 10 - (ベンジロキシ) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 4, 5, 6
 , 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - c] アゼピン -
 5 a (1 H) - オール、(5 a S, 6 R, 11 b R) - 10 - (ベンジロキシ) - 9 - ブ
 ロモ - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a - ヒドロキシ - 1, 2, 5, 5 a, 6, 7
 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4
 H) - カルボン酸 tert - ブチル、(5 a S, 6 R, 11 b R) - 10 - (ベンジロ
 キシ) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a - ヒドロキシ - 9 - メチル - 1, 2, 5
 , 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d]
 アゼピン - 3 (4 H) - カルボン酸 tert - ブチル、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 1
 4 - (シクロプロピルメチル) - 9 - メチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ -
 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5 a, 10 (1 H) -
 ジオール、1 - (5 a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a
 , 10 - ジヒドロキシ - 9 - メチル - 1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 1
 1 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4 H) - イル) - 2 - (ピ
 リジン - 2 - イル) エタン - 1 - オン、(5 a S, 6 R, 11 b R) - 10 - (ベンジ
 ロキシ) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a - ヒドロキシ - 9 - ヨード - 1, 2,
 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d]
] アゼピン - 3 (4 H) - カルボン酸 tert - ブチル、(5 a S, 6 R, 11 b R) -
 10 - (ベンジロキシ) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a - ヒドロキシ - 1, 2
 , 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 -
 d] アゼピン - 3, 9 (4 H) - ジカルボン酸 3 - (tert - ブチル) 9 - (2, 4,
 6 - トリクロロフェニル)、(5 a S, 6 R, 11 b R) - 10 - (ベンジロキシ) - 9
 - カルバモイル - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a - ヒドロキシ - 1, 2, 5, 5
 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼ
 ピン - 3 (4 H) - カルボン酸 tert - ブチル、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 -
 (シクロプロピルメチル) - 5 a, 10 - ジヒドロキシ - 3 - (2 - (4 - メチル - 1 H
 - ピラゾール - 1 - イル) エチル) - 1, 2, 3, 4, 5, 5 a, 6, 7 - オクタヒドロ
 - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 9 - カルボキサミド
 、(5 a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a, 10 - ジヒド
 ロキシ - 9 - ヨード - 3, 4, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミ
 ノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 2 (1 H) - オン、(5 a S, 6 R, 11 b
 S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 9 - ヨード - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサ
 ヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5 a, 10 (1
 H) - ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 9
 - ヨード - 3 - (2 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) - 2, 3,
 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d]
 アゼピン - 5 a, 10 (1 H) - ジオール、(5 a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シク
 ロプロピルメチル) - 5 a - ヒドロキシ - 10 - (6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジ
 ン - 2 - イル) - 1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエ
 タノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4 H) - カルボン酸 tert - ブチル、6 -
 (5 a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a - ヒドロキシ -
 3 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) アセチル) - 1, 2, 3, 4, 5, 5 a, 6, 7 - オ
 クタヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 10 - イ
 ル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、(5 a S, 6 R, 11 b R) - 10 - (ベンジロキシ)
) - 9 - シクロプロピル - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a - ヒドロキシ - 1, 2
 , 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 -
 d] アゼピン - 3 (4 H) カルボン酸 tert - ブチル、(5 a S, 6 R, 11 b S) -

10

20

30

40

50

9-シクロプロピル-14-(シクロプロピルメチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a,10(1H)-ジオール、1-(5aS,6R,11bR)-9-シクロプロピル-14-(シクロプロピルメチル)-5a,10-ジヒドロキシ-1,2,5,5a,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オン、(5aS,6R,11bS)-9-シクロプロピル-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a,10(1H)-ジオール、(5aS,6R,11bR)-9-クロロ-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-3,4,5,5a,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-2(1H)-オン、(5aS,6R,11bR)-11-クロロ-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-3,4,5,5a,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-2(1H)-オン、(5aS,6R,11bS)-9-クロロ-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a(1H)-オール、1-(5aS,6R,11bR)-9-クロロ-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1,2,5,5a,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オン、1-(5aS,6R,11bR)-9,11-ジブromo-14-(シクロプロピルメチル)-5a,10-ジヒドロキシ-1,2,5,5a,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オン、(5aS,6R,11bS)-9,11-ジブromo-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a(1H)-オール、(5aS,6R,11bS)-9,11-ジブromo-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a(1H)-オール、(5aS,6R,11bS)-9,11-ジブromo-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a,10(1H)-ジオール、(5aS,6R,11bS)-11-ブromo-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a,10(1H)-ジオール、1-(5aS,6R,11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a,10-ジヒドロキシ-9-メチル-1,2,5,5a,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エタン-1-オン、1-(5aS,6R,11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a,10-ジヒドロキシ-9-メチル-1,2,5,5a,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(R)-2-メチルピロリジン-1-イル)エタン-1-オン、(5aS,6R,11bR)-5a-アセトキシ-10-(ベンジロキシ)-14-(シクロプロピルメチル)-9-ヨード-1,2,5,5a,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1

10

20

30

40

50

, 2-d] アゼピン-3 (4H) -カルボン酸tert-ブチル、(5aS, 6R, 11bR) -5a-アセトキシ-10-(ベンジロキシ)-14-(シクロプロピルメチル)-9-(トリフルオロメチル)-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -カルボン酸tert-ブチル、(5aS, 6R, 11bS) -10-(ベンジロキシ)-14-(シクロプロピルメチル)-9-(トリフルオロメチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a (1H) -オール、(5aS, 6R, 11bS) -14-(シクロプロピルメチル)-9-(トリフルオロメチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、1-(5aS, 6R, 11bR) -14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-9-(トリフルオロメチル)-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル)-2-(ピリジン-2-イル) エタン-1-オン、(5aS, 6R, 11bS) -14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル)-9-(トリフルオロメチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、1-(5aS, 6R, 11bR) -14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル)-2-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) エタン-1-オン、1-(5aS, 6R, 11bR) -14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル)-2-(5-メチルイソチアゾール-3-イル) エタン-1-オン、1-(5aS, 6R, 11bR) -10-(ベンジロキシ)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オン、(5aS, 6R, 11bS) -9-クロロ-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、(5aS, 6R, 11bS) -11-クロロ-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、(5aS, 6R, 11bS) -9-クロロ-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール、1-(5aS, 6R, 11bR) -11-クロロ-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル)-2-(ピリジン-2-イル) エタン-1-オン、1-(5aS, 6R, 11bR) -14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル)-2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) エタン-1-オン、1-(5aS, 6R, 11bR) -14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル) エタン-1-オン、(5aS, 6R, 11bR) -14-(シクロプロピルメチル)-5a, 11-ジヒド

10

20

30

40

50

ロキシ-10-(メトキシメトキシ)-3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-2(1H)-オン、(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-11-メトキシ-10-(メトキシメトキシ)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a(1H)-オール、(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-11-メトキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオール、(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-11-メトキシ-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオール、1-(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-11-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オン、(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-(メチルカルバモイル)-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-カルボン酸tert-ブチル、(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-(ピリジン-2-イル)アセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7-オクタヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-10-カルボキサミド、1-(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(R)-3-メチルピロリジン-1-イル)エタン-1-オン、(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-9-メトキシ-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオール、(5a'S, 6'R, 11b'R)-14'-(シクロプロピルメチル)-5a'-ヒドロキシ-10'-メトキシ-5', 5a', 6', 7'-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-[6, 11b](エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン]-2'(3'H)-オン、(5a'S, 6'R, 11b'S)-14'-(シクロプロピルメチル)-10'-メトキシ-2', 3', 6', 7'-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-[6, 11b](エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン]-5a'(5'H)-オール、1-(5a'S, 6'R, 11b'R)-14'-(シクロプロピルメチル)-5a'-ヒドロキシ-10'-メトキシ-1', 2', 5', 5a', 6', 7'-ヘキサヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-[6, 11b](エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン]-3'-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オン、1-(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オン、1-(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オン、(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-4-エチル-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エ

10

20

30

40

50

ピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-2 (1H) -オン、(5 a S, 6 R, 1
 1 b S) -14- (シクロプロピルメチル) -4-エチル-10-メトキシ-2, 3, 4
 , 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] ア
 ゼピン-5 a (1H) -オール、1- ((5 a S, 6 R, 11 b R) -14- (シクロプ
 ロピルメチル) -4-エチル-5 a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5 a,
 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン
 -3 (4H) -イル) -2- (ピリジン-2-イル) エタン-1-オン、1- ((5 a S
 , 6 R, 11 b R) -14- (シクロプロピルメチル) -4-エチル-5 a, 10-ジヒ
 ドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ)
 ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (ピリジン-2-イル) エタ
 ン-1-オン、1- ((5 a S, 6 R, 11 b R) -9, 11-ジクロロ-14- (シク
 ロプロピルメチル) -5 a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒド
 ロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル
) -2- (ピリジン-2-イル) エタン-1-オン、(5 a S, 6 R, 11 b R) -11
 - (ベンジロキシ) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a-ヒドロキシ-10- (メ
 トキシメトキシ) -3, 4, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノ
 エタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-2 (1H) -オン、(5 a S, 6 R, 11 b S)
) -11- (ベンジロキシ) -14- (シクロプロピルメチル) -2, 3, 4, 5, 6,
 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5
 a, 10 (1H) -ジオール、トリフルオロメタンスルホン酸 (5 a S, 6 R, 11 b R)
) -11- (ベンジロキシ) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a-ヒドロキシ-3
 - (2- (ピリジン-2-イル) アセチル) -1, 2, 3, 4, 5, 5 a, 6, 7-オク
 タヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-10-イル
 , (5 a S, 6 R, 11 b R) -11- (ベンジロキシ) -14- (シクロプロピルメチ
 ル) -5 a-ヒドロキシ-3- (2- (ピリジン-2-イル) アセチル) -1, 2, 3,
 4, 5, 5 a, 6, 7-オクタヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2
 -d] アゼピン-10-カルボニトリル、(5 a S, 6 R, 11 b R) -14- (シクロ
 プロピルメチル) -5 a, 11-ジヒドロキシ-3- (2- (ピリジン-2-イル) アセ
 チル) -1, 2, 3, 4, 5, 5 a, 6, 7-オクタヒドロ-6, 11 b- (エピミノエ
 タノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-10-カルボキサミド、1- ((5 a S, 6 R,
 11 b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a-ヒドロキシ-10-メトキシ-9
 -メチル-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ)
 ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (4- (トリフルオロメチル)
) ピリジン-2-イル) エタン-1-オン、1- ((5 a S, 6 R, 11 b R) -14- (シ
 クロプロピルメチル) -5 a, 10-ジヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5 a,
 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピ
 ン-3 (4H) -イル) -2- (4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) エタ
 ン-1-オン、1- ((5 a S, 6 R, 11 b R) -14- (シクロプロピルメチル) -
 5 a-ヒドロキシ-10-メトキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒ
 ドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル
) -2- (1H-インダゾール-3-イル) エタン-1-オン、1- ((5 a S, 6 R,
 11 b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a, 10-ジヒドロキシ-9-メチ
 ル-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト
 [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (1H-インダゾール-3-イル)
 エタン-1-オン、1- ((5 a S, 6 R, 11 b R) -14- (シクロプロピルメチル)
) -5 a-ヒドロキシ-10-メトキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキ
 サヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H)
 -イル) -2- (3-フルオロピリジン-2-イル) エタン-1-オン、1- ((5 a S
 , 6 R, 11 b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5 a, 10-ジヒドロキシ-9
 -メチル-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b- (エピミノエタノ)

10

20

30

40

50

ナフト〔1, 2-d〕アゼピン-3 (4H)-イル)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)エタン-1-オン、(5a S, 6 R, 11b S)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7-オクタヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト〔1, 2-d〕アゼピン-10-カルボキサミド、(5a S, 6 R, 11b R)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト〔1, 2-d〕アゼピン-3 (4H)-カルボン酸フェニル、(5a S, 6 R, 11b R)-N-(4-クロロフェニル)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト〔1, 2-d〕アゼピン-3 (4H)-カルボキサミド、(5a S, 6 R, 11b R)-N-(4-クロロフェニル)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-N-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト〔1, 2-d〕アゼピン-3 (4H)-カルボキサミド、1-(5a S, 6 R, 11b R)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト〔1, 2-d〕アゼピン-3 (4H)-イル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オン、及び1-(5a S, 6 R, 11b R)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト〔1, 2-d〕アゼピン-3 (4H)-イル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オン、から選択されるアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

請求項1～10いずれか一項に記載のアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項12】

κオピオイド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11記載の医薬組成物。

【請求項13】

鎮痛薬である請求項11又は12記載の医薬組成物。

【請求項14】

止痒薬である請求項11又は12記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、κオピオイド受容体アゴニスト作用を有するアゼパン誘導体に関する。

本願は、2019年9月30日に日本に出願された、特願2019-179727号に基づき優先権主張し、その内容をここに援用する。

【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オピオイド受容体に対して高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、モルヒネを始めとしたμオピオイド受容体アゴニストは、μオピオイド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オピオイド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オピオイド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オピオイド受容体アゴニストとしてナルフラフィン(特許文献1)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

10

20

30

40

50

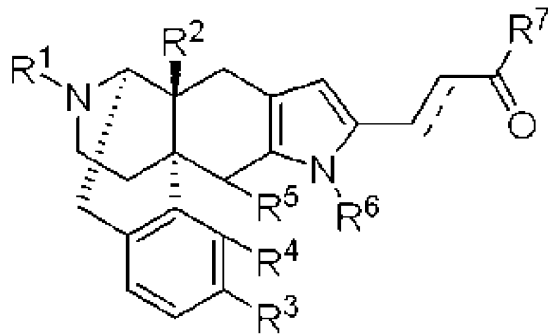
まり、鎮痛薬として承認を受けたκオピオイド受容体選択的なアゴニストはいまだ存在しない。

従って、鎮静作用や薬物嫌悪作用を示さないκオピオイド受容体選択的なアゴニストは、鎮痛薬をはじめとするκオピオイド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)

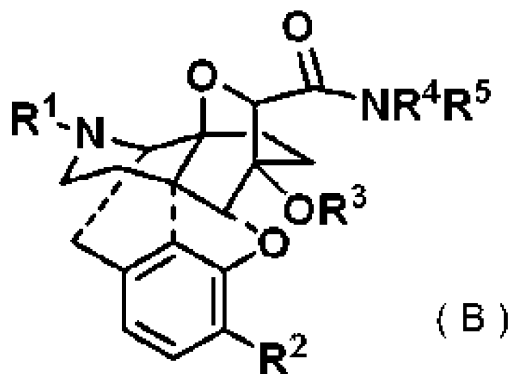
【0004】

で表される化合物がκオピオイド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κオピオイド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。

また特許文献4及び非特許文献1には、次式で表される化合物(C)：

【0007】

10

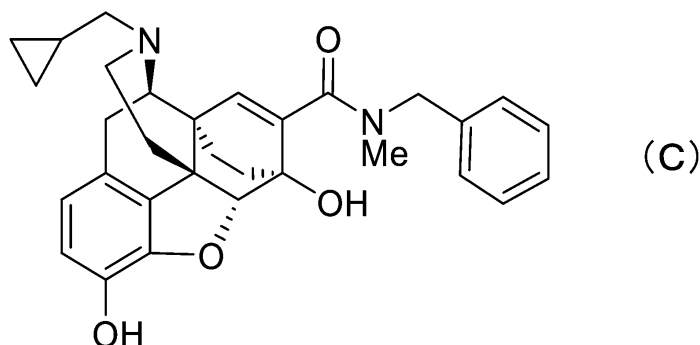
20

30

40

50

【化 3】



10

【0008】

が、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κオピオイド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、κオピオイド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鎮静作用や薬物嫌悪作用が乖離した化合物が望まれている。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【文献】国際公開第1993／5081号パンフレット

【文献】特開2008-179554号公報

【文献】特許第2525552号公報

【文献】米国特許第963460号公報

【非特許文献】

【0010】

【文献】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、κオピオイド受容体に関連する様々な疾患、症状の治療又は改善、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、特定のアゼパン誘導体がκオピオイド受容体に対し強力なアゴニスト活性と生体内における高い安定性を示すことを見出した。さらに、本アゼパン誘導体は強力な鎮痛作用を示すとともに、ナルフラフィン（特許文献1）より高い用量においても鎮静作用を発現しないことが明らかとなった。以上のように、鎮痛薬を志向した安全性の高いκオピオイド受容体アゴニストであるアゼパン誘導体を見出し、本発明を完成するに至った。

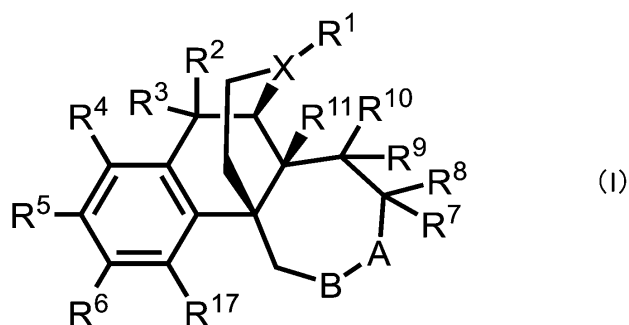
40

【1】即ち、本発明は、次の一般式（I）、

【0013】

50

【化 4】



(I)

(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 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 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、保護されていてもよいヒドロキシ基又は 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 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^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 C_{3-6} シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、保護されたアミノ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、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^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、保護されたアミノ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいテトラゾリルオキシ基、シアノ基、カルボキシ基、カルボン酸エステル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、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、 C_{6-10} アリールオキシ基又は糖類を示し、

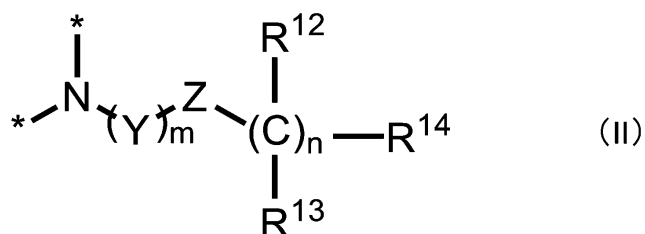
R^7 及び R^8 は同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基又は R^7 及び R^8 が一緒になってカルボニル基、チオカルボニル基を示すか R^7 及び R^8 が結合して置換基を有していてもよい C_{3-6} 飽和炭化水素環又は置換基を有していてもよい環状ケタールを示し、

R^9 及び R^{10} 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、保護されていてもよいヒドロキシ基又は R^9 及び R^{10} 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^9 及び R^{10} 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^{11} 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、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、保護されたアミノ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基又はシアノ基を示し、

A及びBは異なって NR^{18} (R^{18} は水素原子又はアミノ保護基を示す。)、メチレン基、カルボニル基又は下記一般式 (II) :

【化 5】



(R^{12} 及び R^{13} は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子又は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、保護されたアミノ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、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飽和複素環基、置換基を有していてもよい環状アミノ基を示す。*) は結合手を示す。) で表される基を示し (ただし、A、B のいずれか一方は式 (II) を示す)、

X は窒素原子又は N-オキシドを示し、

Y は置換基を有していてもよいメチレン基、カルボニル基又はチオカルボニル基を示し、

Z は NR^{15} 、酸素原子、結合手、置換基を有してもよいエテニレン基又はエチニレン基を示し (ただし、 m が 0 の時は n は 0 及び Z は NR^{15} を示さない。)、

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、

R^{17} は水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシ基又は置換基を有していてもよいテトラゾリルオキシ基を示し、

m は 0~1 の整数を示し、

n は 0~3 の整数を示す。

(ただし、Z が結合手の場合、 m と n は同時に 0 を示さない。))

で表されるアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩に関する。

[2] また本発明は、 R^6 がヒドロキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基又は置換基を有していてもよいカルバモイル基である前記 [1] 記載のアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩に関する。

[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] 記載のアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩に関する。

[4] また本発明は、 R^1 が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} アルキル基である前記 [1] ~ [3] 記載のアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩に関する。

[5] また本発明は、Z が結合手である前記 [1] ~ [4] 記載のアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩に関する。

[6] また本発明は、 n が 1~3 である前記 [1] ~ [5] 記載のアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩に関する。

[7] また本発明は、 R^{14} が置換基を有していてもよいヘテロアリール基である前記 [1] ~ [6] 記載のアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩に関する。

[8] また本発明は、A が請求項 1 記載の一般式 (II) で表される基を示し、B がメチレン基を示す前記 [1] ~ [7] 記載のアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩に

10

20

30

40

50

関する。

〔9〕また本発明は、 R^{11} がヒドロキシ基である前記〔1〕～〔8〕記載のアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩に関する。

〔10〕また本発明は、前記〔1〕～〔9〕いずれか1項記載のアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

〔11〕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〔10〕記載の医薬に関する。

〔12〕また本発明は、鎮痛薬である前記〔10〕又は〔11〕記載の医薬に関する。

〔13〕また本発明は、止痒薬である前記〔10〕又は〔11〕記載の医薬に関する。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】実施例22化合物（500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）経口投与による鎮静作用確認試験の結果を示す図である。

【図2】実施例50化合物（7000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）経口投与による鎮静作用確認試験の結果を示す図である。

【図3】Nalfurafine（30、100、300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）経口投与による鎮静作用確認試験の結果を示す図である。

【図4】実施例77化合物（400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）皮下投与による鎮静作用確認試験の結果を示す図である。

【図5】Nalfurafine（3、10、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）皮下投与による鎮静作用確認試験の結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

次に本発明をさらに詳しく説明する。

上記一般式（I）で表されるアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩には、互変異性体、立体異性体及びそれらの溶媒和物を含む。

$R^1 \sim R^5$ 、 $R^7 \sim R^{15}$ 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、ヘキシル基等の直鎖又は分岐のアルキル基が挙げられ、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。

置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基における置換基としては、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、アシルアミノ基等の置換基を有していてもよいアミノ基；保護されたアミノ基；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、カルボキシ基、カルボン酸エステル基（〔0032〕記載と同様）等が挙げられる。

【0016】

R^1 、 R^4 、 R^5 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。

R^1 、 R^4 、 R^5 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、アシルアミノ基等の置換基を有していてもよいアミノ基；保護されたアミノ基；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

10

20

30

40

50

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】

$R^2 \sim R^{11}$ 、 R^{14} 及び R^{17} で示される置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基における C_{1-6} 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、イソブトキシ基等の直鎖又は分岐のアルコキシ基が挙げられ、好ましくはメトキシ基が挙げられる。

置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基における置換基としては、メトキシ基、エトキシ基等の C_{1-6} 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、例えば、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】

R^1 、 R^6 及び R^{14} で示される置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、 R^6 で示される置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基における C_{6-10} 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】

R^1 、 R^6 及び R^{14} 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、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基等の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；キノリル基、イソキノリル基、キナゾリル基、キノキサリル基、インドリル基、インダゾリル基、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、イミダゾピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、インダ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。

30

好ましい R^1 としては、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が挙げられる。

好ましい R^{14} としては、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、トリアゾール基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、ピリミジル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、イミダゾピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、インダゾール基が挙げられ、より好ましくはフラン-2-イル基、チアゾール-2-イル基、チアゾール-4-イル基、1H-イミダゾール-4-イル基、1H-ピラゾール-3-イル基、1H-ピラゾール-1-イル基、2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリミジン-2-イル基、ピラジン-2-イル基、1H-インダゾール-3-イル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル基、ピラゾロ[1, 5-a]1H-インダゾール-1-イル基、キノリン-2-イル基、イソキノリン-3-イル基、インドリン-1-イル基、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル基が挙げられる。

40

【0020】

R^1 、 R^6 及び R^{14} で示される置換基を有していてもよい C_{6-10} 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、斯かる置換基としては、メチル基、エチル基、プロピル基等の直鎖又は分岐の C_{1-6} ア

50

ルキル基；フルオロメチル基、クロロメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基等の直鎖又は分岐のハロゲン化アルキル基；ヒドロキシメチル基；ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基等のヒドロキシアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等の C_3-6 シクロアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基等の直鎖又は分岐の C_1-6 アルコキシ基；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の直鎖または分岐のハロゲン化 C_1-6 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； C_1-6 アルキルアミノ基、ジ C_1-6 アルキルアミノ基、アシルアミノ基等の置換基を有していてもよいアミノ基；保護されたアミノ基；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。

【0021】

R^1 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 C_1-6 アルキル基における C_3-6 シクロアルキル C_1-6 アルキル基としては、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロプロピルプロピル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロペンチルプロピル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロヘキシルプロピル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基が挙げられ、より好ましくはシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、最も好ましくはシクロプロピルメチル基が挙げられる。

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 アルキル基における置換基としては、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。

【0022】

R^1 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 R^{11} で示される置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基におけるアラルキルとしては、アリール部分の炭素数が C_6-10 で、アルキレン部分の炭素数は C_1-5 のものが挙げられ、例えばベンジル基、フェニルエチル基、1-ナフチルメチル基等が挙げられ、好ましくはベンジル基が挙げられる。

【0023】

R^1 で示される置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基におけるヘテロアリール部分としては、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ールが挙げられ、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 C_1-6 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ールアルキル基、(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ールアルキル基等が挙げられる。

【0024】

R^{11} で示される置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基におけるアリール、 R^1 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ールアルキル基におけるアリール及びヘテロアリール上に置換基を有していてもよく、斯かる置換基としては段落【0020】記載の置換基を有していてもよい C_6-10 アリール基等における置換基と同様のものが挙げられる。

【0025】

R^1 及び R^{14} で示される置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基における C_{2-6} アルケニル基としては、 C_{2-6} 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。

【0026】

R^1 及び R^{14} で示される置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基における C_{2-6} アルキニル基としては、 C_{2-6} 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 C_{1-6} 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 C_{1-6} 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； C_{1-6} 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。

【0028】

R^1 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 C_{1-6} 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 C_{4-7} 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；フロイル基、チオフエンカルボニル基、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、 C_{1-6} アルカノイル基、 C_{4-7} シクロアルカノイル基における置換基としては、段落【0015】記載の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、段落【0020】記載の置換基と同様のものが挙げられる。

【0029】

$R^4 \sim R^6$ 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、 $R^4 \sim R^6$ 、 R^{11} 及び R^{14} 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、 R^6 及び R^{17} で示される置換基を有していてもよいテトラゾリルオキシ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置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、フェニル基等のアリール基が挙げられ、斯か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置換基としては、段落【0015】記載のものが挙げられ、これらの置換基を1又は2有してもよい。

【0030】

R^1 及び R^{18} で示されるアミノ保護基及び $R^4 \sim R^6$ 、 R^{11} 、 R^{14} で示される保護されたアミノ基における保護基としては、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-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-フルオレニルメチロ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シ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 C_{7-19} のアラルキル基が挙げられる。

【0031】

$R^2 \sim R^{14}$ 及び R^{17} 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、塩素原子が挙げられ、より好ましくはフッ素原子が挙げられる。

【0032】

$R^4 \sim R^6$ 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、ヘキシル基等の直鎖又は分岐の C_{1-6} 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 C_{2-6} 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 C_{1-6} アルカノイルオキシ C_{1-4} 低級アルキル基等が挙げられる。

【0033】

R^{14} 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、アゼパニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホニル基、チオモルホリニル基、オキサアザビシクロオクチル基、アザシリニル基、インドリニル基、イソインドリル基等が挙げられ、好ましくは、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、2-オキサー-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル基、3-オキサー-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル基、アザシリナン-1-イル基、1-インドリニル基が挙げられ、さらに好ましくは1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、アザシリナン-1-イル基、1-インドリニル基が挙げられる。

置換基としては、メチル基、エチル基等の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の置換基を有していてもよい C_{1-6} 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。

置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基における置換基としては、段落【0015】記載のものが挙げられ、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基における置換基としては段落【0017】記載の置換基が挙げられる。

【0034】

R^2 及び R^3 又は R^7 及び R^8 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、 R^9 及び R^{10} 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^{12} と R^{13} が結合又は 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} 飽和炭化水素環における 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^{12} と R^{13} 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^{12} 同士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及び R^{14} で示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、さらに直鎖又は分岐の C_{1-6} アルキル基、アシル基等の置換基又はアミノ保護基を窒素上に有していてもよい。これらの置換基等は段落【0015】、【0028】及び【0030】記載のものを示す。

【0036】

R^{14} と R^{15} 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環、飽和複素環、不飽和炭化水素環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。

これらの含窒素複素環において R^{15} 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、さらに直鎖又は分岐の C_{1-6} アルキル基及びアシル基等の置換基又はアミノ保護基を窒素原子上に有していてもよい。これらの置換基等は段落 [0015]、[0028] 及び [0030] 記載のものを示す。

[0037]

同一炭素上の R^{12} と R^{13} 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^{12} と R^{13} 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^{12} 同士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^{14} と R^{15} 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段落 [0033] 記載の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。

[0038]

R^2 と R^3 、 R^7 と R^8 及び R^9 と R^{10} 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サラン、ジオキササンが挙げられる。斯かる置換基としては、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]

$R^2 \sim R^{11}$ 、 R^{14} 及び R^{17} で示される保護されていてもよいヒドロキシ基におけるヒドロキシ保護基としては、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、トリチル基等の置換基を有していてもよいアルキル基、アセチル基等のアルカノイル基、メトキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、エトキシエチル基等のトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル等の置換基を有するシリル基等のアセタール系保護基、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等のスルホニル系保護基等が挙げられる。

[0040]

R^6 で示される糖類としては、グルクロン酸等が挙げられる。

[0041]

Xは窒素原子又はN-オキンドを示すが、窒素原子が好ましい。

[0042]

Yは置換基を有していてもよいメチレン基、カルボニル基又はチオカルボニル基示すが、好ましくは置換基を有していてもよいメチレン基、カルボニル基であり、特に好ましくはカルボニル基である。

置換基を有していてもよいメチレン基における置換基としては、 C_{1-6} アルキル基、保護されていてもよいヒドロキシ基（保護基としては [0039] のものが挙げられる）、ハロゲン原子、（例えば、フッ素原子等）、ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基（例えば、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、クロロメチル基、ジクロロメチル基等）等が挙げられる。

[0043]

Zは NR^{15} 、酸素原子、結合手、エテニレン基又はエチニレン基を示すが、好ましくは NR^{15} 、酸素原子、結合手又は置換基を有しても良いエテニレン基である。

置換基を有しても良いエテニレン基における置換基としては、段落 [0027] 記載のものが挙げられる。

[0044]

mは0~1の整数を示し、好ましくは1である。ただし、nが2の時はmは0が好ましい。

10

20

30

40

50

【0045】

nは0～3の整数を示し、好ましくは1又は2である。

【0046】

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 はヒドロキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基又は置換基を有していてもよいカルバモイル基であり、 R^7 及び R^8 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^9 及び R^{10} 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^{11} は水素原子又は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は置換基を有してもよいメチレン基又はカルボニル基であり、Zは NR^{15} 、酸素原子、結合手、置換基を有してもよいエテニレン基又はエチニレン基であり、 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、 R^{17} は水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基又は置換基を有していてもよいアルコキシ基であり、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。

【0047】

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 はヒドロキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基又は置換基を有していてもよいカルバモイル基であり、 R^7 及び R^8 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^9 及び R^{10} 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^{11} は水素原子又は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は置換基を有してもよいメチレン基又はカルボニル基であり、Zは NR^{15} 、酸素原子、結合手又は置換基を有してもよいエテニレン基であり、 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、 R^{17} は水素原子、保護されていてもよいヒドロキシ基又は置換基を有していてもよいアルコキシ基であり、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。

【0048】

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 はヒドロキシ基であり、 R^7 及び R^8 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^9 及び R^{10} 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^{11} は水素原子又は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ヘテロアリール基であり、 X は窒素原子であり、 Y は置換基を有しても良いメチレン基又はカルボニル基であり、 Z は結合手であり、 R^{17} は水素原子であり、 m は0であり、 n は1～2である場合が挙げられる。

【0049】

上記一般式(I)で表されるアゼパン誘導体及び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が挙げられる。

【0050】

上記一般式(I)で表されるアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩には互変異性体及びシス、トランス異性体、ラセミ体や光学活性体等の立体異性体が含まれる。

【0051】

上記一般式(I)で表されるアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩において、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物若しくは溶媒和物を含むものである。

【0052】

次に、上記一般式(I)で表されるアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩の製造方法を以下に示す。

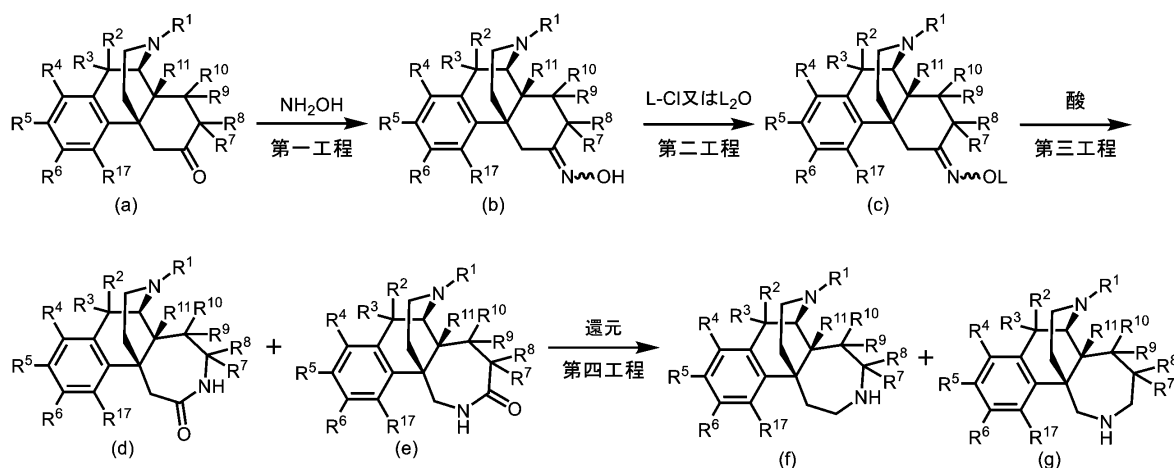
【0053】

(i) 上記一般式(I)において、 X が窒素原子を、 A 又は B のいずれかが NH を、他方が CH_2 を示す場合の製造方法

(A法) 化合物(a)を出発原料とし、以下に記載した方法により発明化合物(f)及び(g)を得ることができる。

【0054】

【化6】



(式中、 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示し、 $R^1 \sim R^{11}$ 及び R^{17} は前記と同じものを示す。)

(第一工程)

原料(a)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；メタ

ノール、エタノール等のアルコール類；ジクロロメタン、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；水、酢酸等のプロトン性溶媒；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、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）、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基；トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、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，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、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、酢酸ナトリウム等の無機塩基の存在下又は非存在下、ヒドロキシルアミン塩酸塩又は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で化合物（b）を合成することができる。

（第二工程）

化合物（b）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；ジクロロメタン、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）、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基；トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、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，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、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、上記L－C l又はL₂Oで表される試薬と、－78℃～加熱還流下で1～24時間反応させることで化合物（c）を合成することができる。

（第三工程）

化合物（c）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、エタノール等のアルコール類；ジクロロメタン、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；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又は無溶媒中、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸等のブレンステッド酸；三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウム、塩化鉄（III）、塩化亜鉛、塩化チタン（IV）等のルイス酸と、室温～加熱還流下で1～72時間反応させることで化合物（d）及び（e）をそれぞれ合成することができる。

（第四工程）

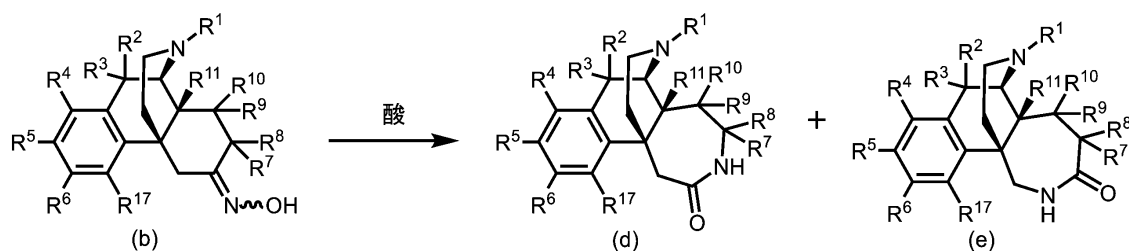
化合物（d）及び（e）それぞれに対し、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類中、水素化アルミニウムリチウム、ボラン－テトラヒドロフラン錯体、ボラン－ジメチルスルフィド錯体等の還元剤を、0℃～加熱還流下で1～24時間反応させることにより、発明化合物（f）及び（g）をそれぞれ合成することができる。

【0055】

（B法）A法に記載の合成中間体（d）及び（e）は、以下に記載するように、化合物（b）から一段階で合成することもできる。

【 0 0 5 6 】

【 化 7 】



(式中、 $R^1 \sim R^{11}$ 及び R^{17} は前記と同じものを示す。)

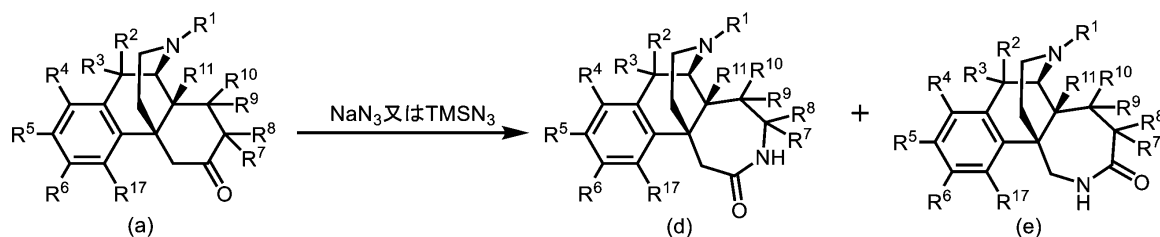
化合物 (b) を、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリム、ジグリム等のエーテル類；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン等の脂肪族炭化水素類；水、酢酸等の溶媒；アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒中又はこれらの混合溶媒中又は無溶媒中、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等のブレンステッド酸；三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウム、塩化鉄、塩化亜鉛等のルイス酸等の酸の存在下もしくは非存在下、室温～加熱還流下で1～72時間反応させることで化合物 (d) 及び (e) をそれぞれ合成することができる。

【 0 0 5 7 】

(C 法) A 法に記載の合成中間体 (d) 及び (e) は、以下に記載するように、アジ化ナトリウム又はトリメチルシリルアジドを用いることで、化合物 (a) から一段階で合成することもできる。

【 0 0 5 8 】

【 化 8 】



(式中、 $R^1 \sim R^{11}$ 及び R^{17} は前記と同じものを示す。)

原料 (a) 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；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジクロロメタン、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；水等の溶媒；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又は無溶媒中、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、ポリリン酸、Eaton 試薬、メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸等のブレンステッド酸；三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウム、塩化鉄、塩化亜鉛、塩化チタン (IV) 等のルイス酸の存在下又は非存在下、アジ化ナトリウム (NaN_3) 又はトリメチルシリルアジド (TMSN_3) と、 0°C ～加熱還流下で1～24時間反応させることで化合物 (d) 及び (e) をそれぞれ合成することができる。

【 0 0 5 9 】

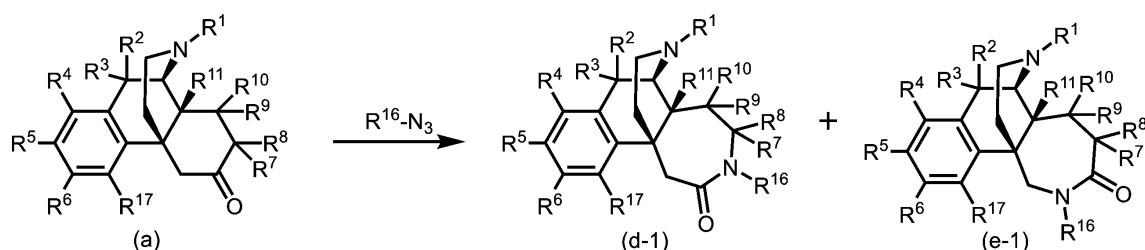
(ii) 上記一般式 (I) において、X が窒素原子を、A 又は B のいずれかが $\text{N}-R^{16}$

(R^{16} は置換基を有しても良い C_{1-10} アルキル基、アラルキル基（アリール部分の炭素数が C_{6-10} で、アルキレン部分の炭素数は C_{1-5} ）又はヘテロアリールアルキル基を、他方がカルボニル基を示す場合の製造方法

(D 法) 化合物 (a) を出発原料とし、以下に記載した方法により、発明化合物 (d-1) 及び (e-1) をそれぞれ合成することができる。

【0060】

【化9】



(式中、 R^{16} は置換基を有しても良い C_{1-10} アルキル基、アラルキル基（アリール部分の炭素数が C_{6-10} で、アルキレン部分の炭素数は C_{1-5} ）又はヘテロアリールアルキル基を示し、 $R^1 \sim R^{11}$ 及び R^{17} は前記と同じものを示す。)

原料 (a) 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；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジクロロメタン、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；水等の溶媒；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又は無溶媒中、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、ポリリン酸、Eaton 試薬、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のブレンステッド酸；三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウム、塩化鉄、塩化亜鉛、塩化チタン (IV) 等のルイス酸の存在下又は非存在下、 $R^{16}-N_3$ で表されるアジ化物と、 $0^\circ\text{C} \sim$ 加熱還流下で 1 ~ 24 時間反応させることで発明化合物 (d-1) 及び (e-1) をそれぞれ合成することができる。

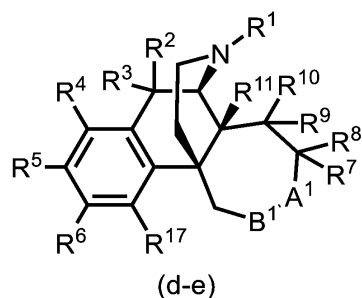
【0061】

(iii) 上記一般式 (I) において、X が窒素原子を、A 又は B のいずれかがカルボニル基を、m が 0 を、Z が結合手を示す場合の製造方法

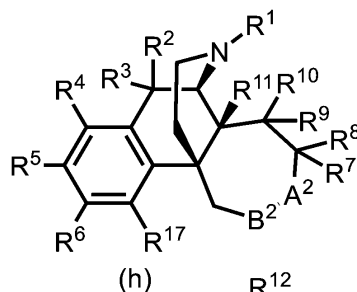
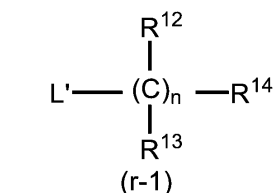
(E 法) 上記 (i) で得られた化合物 (d) 又は (e) (両者を合わせて (d-e) と表す) のアルキル化反応により、発明化合物 (h) を合成することができる。

【0062】

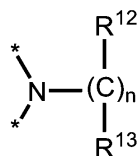
【化 10】



A¹又はB¹のいずれかがNHを示し、他方がカルボニル基を示す



A²又はB²のいずれかが
他方がカルボニル基を示す



(式中、L'はメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、ハロゲン等の脱離基を示し、R¹～R¹⁴、R¹⁷及びnは前記と同じものを示す。＊は結合手を示す。)

上記(i)で得られた化合物(d)又は(e)(両者を合わせて(d-e)と表す)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；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジクロロメタン、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)、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基；トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、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,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、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、ヨウ化カリウム又はヨウ化ナトリウム存在下又は非存在下、(r-1)で表されるアルキル化剤と、室温～加熱還流下で1～24時間反応させることで発明化合物(h)を合成することができる。

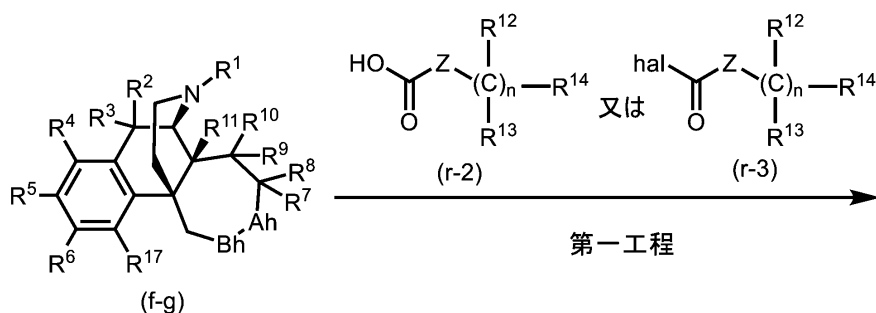
【0063】

(iv) 上記一般式(I)において、Xが窒素原子、Yがカルボニル基又はチオカルボニル基、Zが結合手又は置換基を有しても良いエチレン基又はエチニレン基及びmが1を示す場合の製造方法

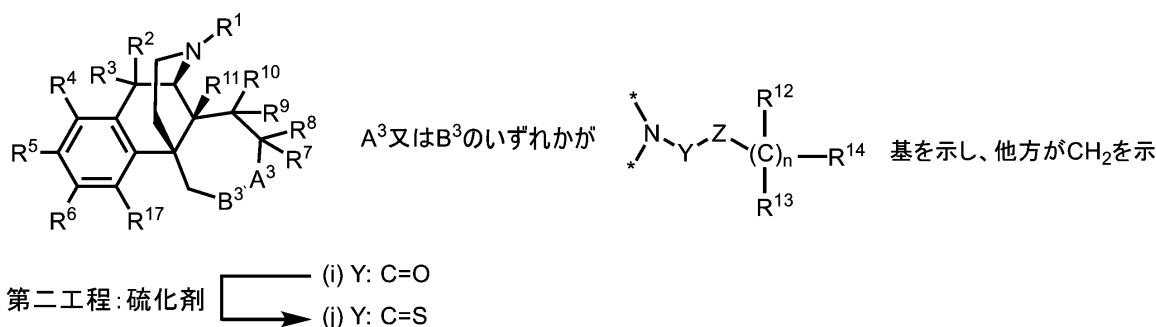
(F法) 上記(i)で得られた発明化合物(f)又は(g)(両者を合わせて(f-g)と表す)と(r-2)又は(r-3)の反応により、発明化合物(i)及び(j)を得ることができる。

【 0 0 6 4 】

【 化 1 1 】



10



20

(式中、A h 又は B h のいずれかは N H、他方は C H₂、h a l はハロゲン原子、Z は結合手及び置換基を有しても良いエテニレン基又はエチニレン基を示し、n、R¹～R¹⁴及び R¹⁷ は前記と同じものを示す。* は結合手を示す。)

(第一工程)

上記 (i) で得られた発明化合物 (f) 又は (g) (両者を合わせて (f-g) と表す) 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；ジクロロメタン、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、(r-2) で表されるカルボン酸又は (r-3) で表される酸ハロゲン化物を、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、(r-2) で表されるカルボン酸又は (r-3) で表される酸ハロゲン化物を、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 (i) を合成することができる。

30

40

(第二工程)

発明化合物 (i) 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、モノグリム、ジグリム等のエーテル類；ジクロロメタン、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

50

ビー試薬、ジャパニーズ試薬、ベレオー試薬等の硫化剤を用い、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(j)に変換することができる。

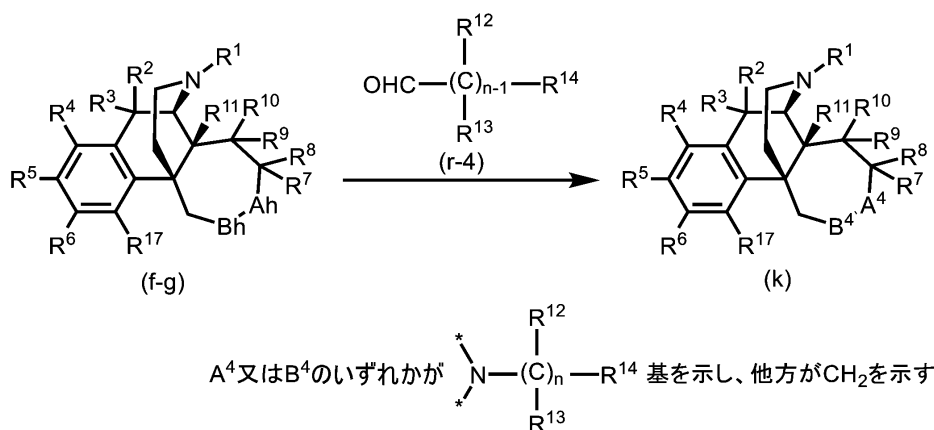
【0065】

(v) 上記一般式(I)において、Xが窒素原子、mが0及びZが結合手を示す場合の製造方法

(G法) 上記(i)で得られた発明化合物(f)又は(g) (両者を合わせて(f-g)と表す)とアルデヒド(r-4)との還元的アミノ化反応により、発明化合物(k)を得ることができる。

【0066】

【化12】



(式中、A^h又はB^hのいずれかはNH、他方はCH₂を示し、R¹～R¹⁴、R¹⁷及びnは前記と同じものを示す。*は結合手を示す。)

上記(i)で得られた発明化合物(f)又は(g) (両者を合わせて(f-g)と表す)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；ジクロロメタン、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、(r-4)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(k)を合成することができる。

【0067】

(H法) 上記(i)で得られた発明化合物(f)又は(g) (両者を合わせて(f-g)と表す)とアルキル化剤(r-1)とのS_N2反応により、発明化合物(k)を得ることができる。

【0068】

10

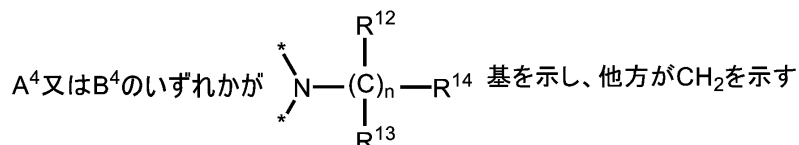
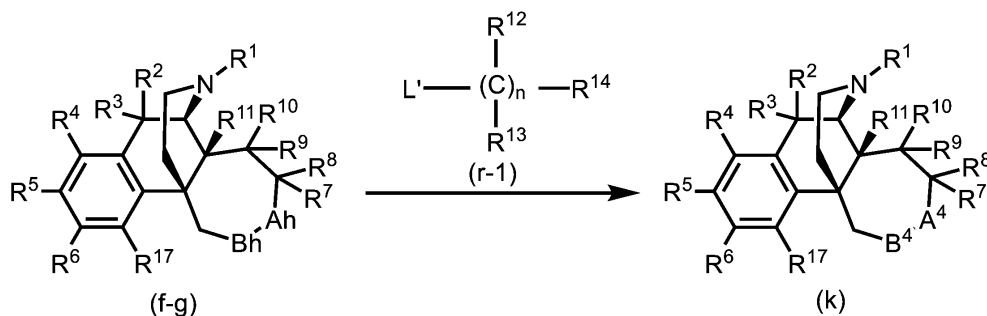
20

30

40

50

【化 1 3】



(式中、A^h又はB^hのいずれかはNH、他方はCHを示し、R¹～R¹⁴、R¹⁷、L'及びnは前記と同じものを示す。*は結合手を示す。)

上記(i)で得られた発明化合物(f)又は(g)(両者を合わせて(f-g)と表す)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；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジクロロメタン、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、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,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；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、ヨウ化カリウム又はヨウ化ナトリウム存在下又は非存在下、(r-1)で表されるアルキル化剤と、室温～加熱還流下で1～24時間反応させることで発明化合物(k)を合成することができる。

【0069】

(I法) 上記(iv)で得られた発明化合物(i)のアミド部分を還元することにより、発明化合物(k)を得ることができる。

【0070】

10

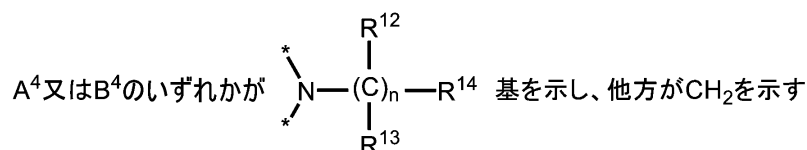
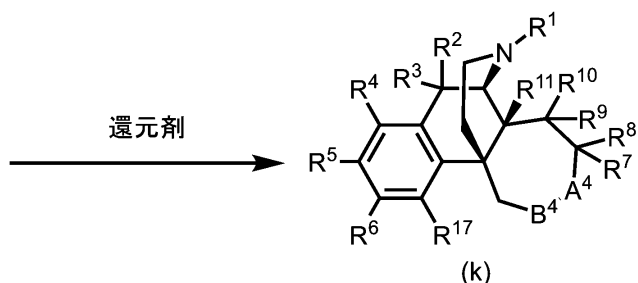
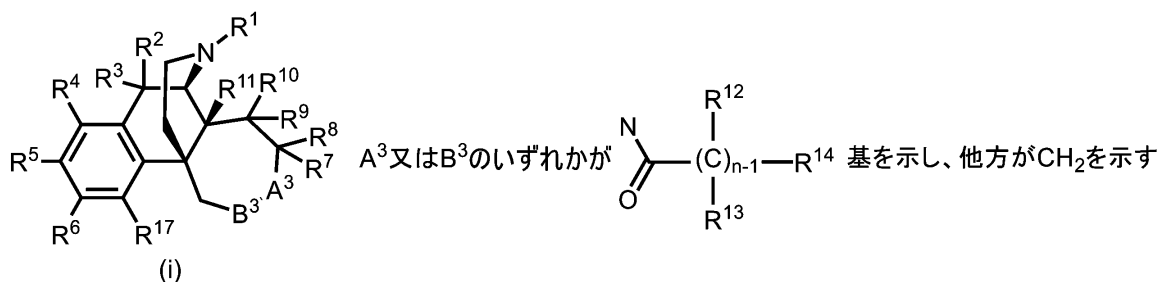
20

30

40

50

【化 1 4】



(式中、 $R^1 \sim R^{14}$ 、 R^{17} 又は n は前記と同じものを示す。＊は結合手を示す。)

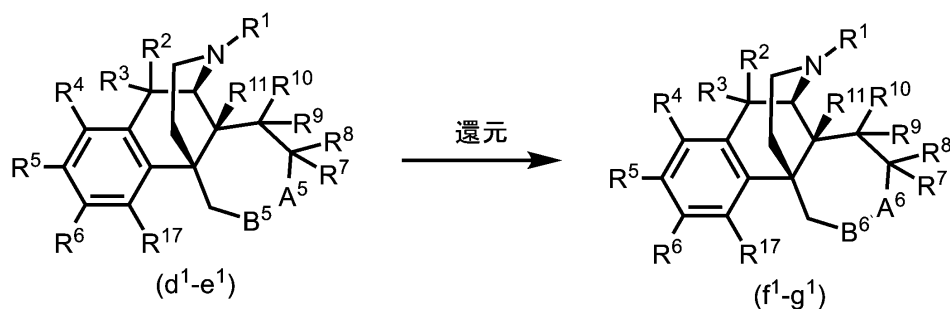
上記 (i v) で得られた発明化合物 (i) に対し、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリム、ジグリム等のエーテル類中、水素化アルミニウムリチウム、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ボラン-ジメチルスルフィド錯体等の還元剤を、 0°C ～加熱還流下で1～24時間反応させることにより、発明化合物 (k) を合成することができる。

【0071】

(J法) A 又は B が $\text{N}-R^{16}$ (R^{16} は置換基を有しても良い C_{1-10} アルキル基、アラルキル基(アリアル部分の炭素数が C_{6-10} で、アルキレン部分の炭素数は C_{1-5})を示す又はヘテロアリアル基)を、他方が CH_2 を示す場合、上記 (i i) で得られた発明化合物 (d-1) 又は (e-1) (両者を合わせて (d¹-e¹) と表す) の還元反応により、発明化合物 (f¹-g¹) を合成することもできる。

【0072】

【化 1 5】



A^5 又は B^5 のいずれかが $\text{N}-R^{16}$ を示し、他方がカルボニル基を示す

A^6 又は B^6 のいずれかが $\text{N}-R^{16}$ を示し、他方が CH_2 を示す

(式中、 $R^1 \sim R^{11}$ 、 R^{16} 及び、 R^{17} は前記と同じものを示す。)

【0073】

上記(i i)で得られた発明化合物(d-1)又は(e-1)(両者を合わせて(d¹-e¹)と表す)に対し、(A法)の第四工程と同様の反応を施すことにより、発明化合物(f¹-g¹)を合成することができる。

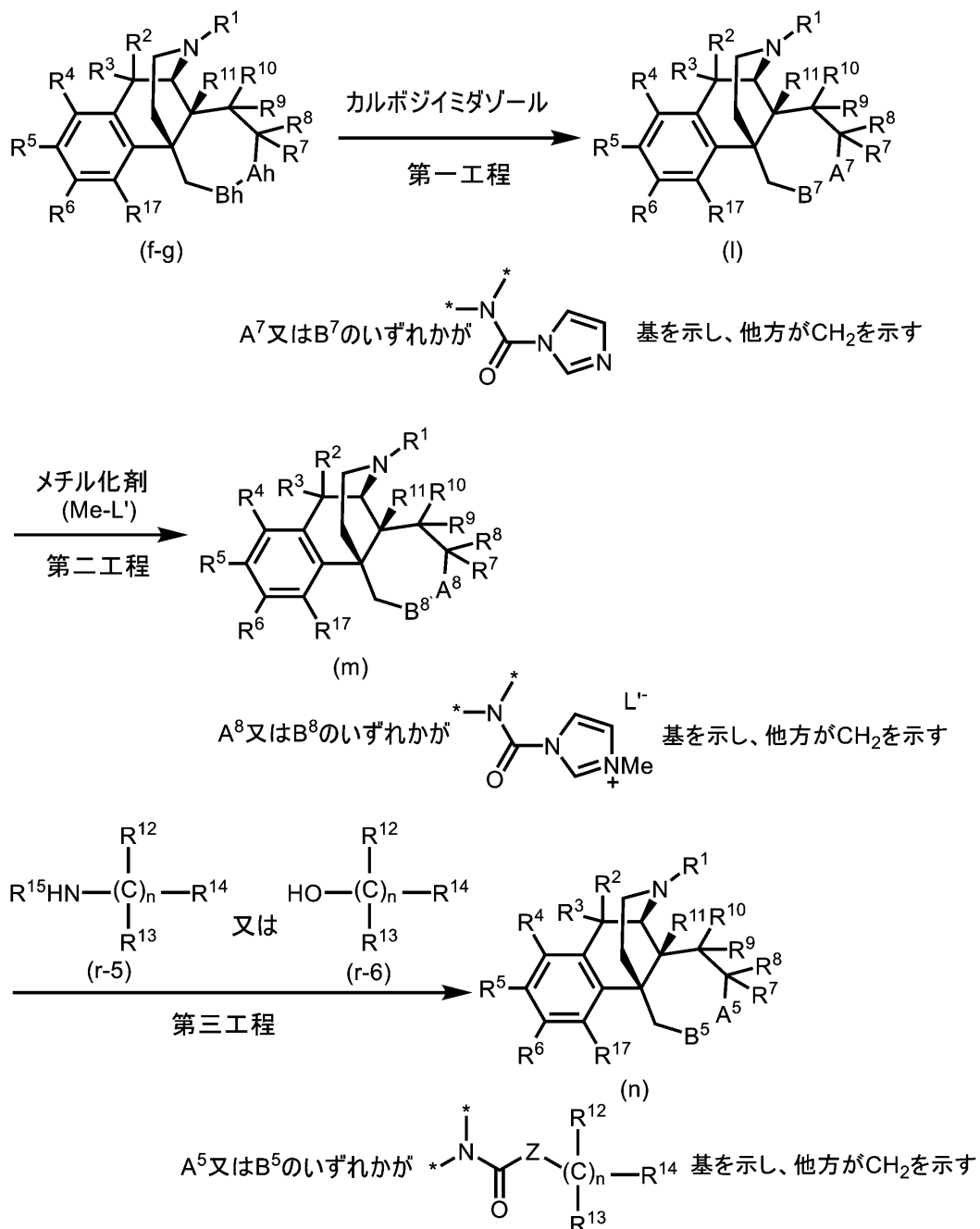
【0074】

(v i) 上記一般式(I)において、Xが窒素原子、Yがカルボニル基、ZがNR¹⁵又は酸素原子及びmが1を示す場合の製造方法

(K法) 上記(i)で得られた発明化合物(f)又は(g)(両者を合わせて(f-g)と表す)を用い、以下に記載した方法により、発明化合物(n)を得ることができる。

【0075】

【化16】



(式中、Ah又はBhのいずれかはNH、他方はCH₂、ZはNR¹⁵又は酸素原子を示し、R¹~R¹⁵、R¹⁷、L'及びnは前記と同じものを示し、L'はそのカウンターアニオンを示す。*は結合手を示す。)

(第一工程)

上記 (i) で得られた発明化合物 (f) 又は (g) (両者を合わせて (f-g) と表す) 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；ジクロロメタン、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 (l) を合成することができる。

10

(第二工程)

発明化合物 (l) 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；ジクロロメタン、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ニルメタン、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 (m) を合成することができる。

20

(第三工程)

発明化合物 (m) 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；ジクロロメタン、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、(r-5) で表されるアミン又は (r-6) 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 (n) を合成することができる。

30

【0076】

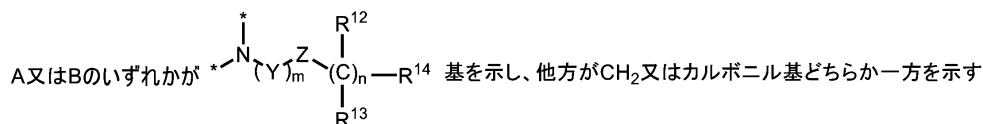
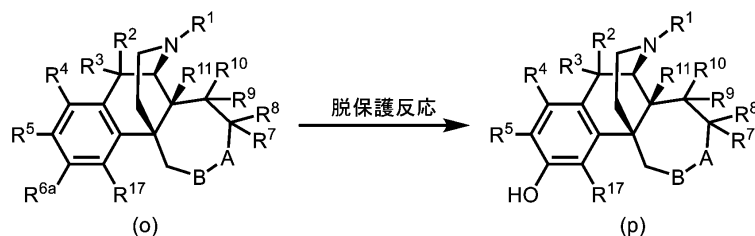
(vii) 一般式 (I) において、R⁶ がヒドロキシ基を示す場合の製造方法

40

(L 法) 上記 (i) ～ (vi) で得られた発明化合物 (o) の脱アルキル化反応により、発明化合物 (p) を合成することができる。

【0077】

【化 17】



(式中、 R^{6a} は C_{1-10} アルコキシ基を示し、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^{14}$ 、 R^{17} 、 n 、 m 、 Y 及び Z は前記と同じものを示す。*は結合手を示す。)

上記(i)～(vi)で得られた発明化合物(o)を、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；酢酸等のプロトン性有機溶媒；アセトニトリル、酢酸エチ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、 $-30 \sim 180^\circ\text{C}$ で30分～24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 $100^\circ\text{C} \sim 180^\circ\text{C}$ で30分～24時間反応させることにより、発明化合物(p)を合成することができる。

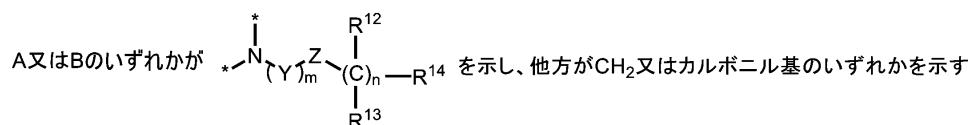
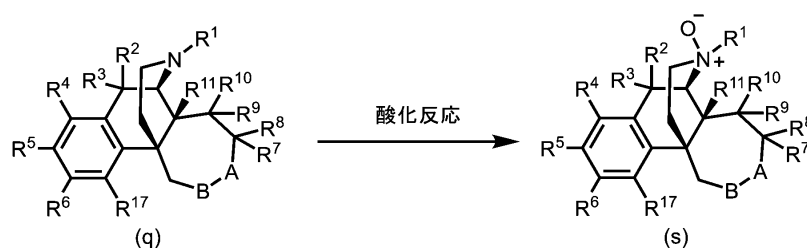
【0078】

(viii)一般式(I)において、XがN-オキシドを示す場合の製造方法

(M法)上記(i)～(vii)で得られた発明化合物(q)の酸化反応により、発明化合物(s)を合成することができる。

【0079】

【化 18】



(式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^{14}$ 、 R^{17} 、 n 、 m 、 Y 及び Z は前記と同じものを示す。*は結合手を示す。)

上記(i)～(vii)で得られた発明化合物(q)を、ジクロロメタン、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、 $0^\circ\text{C} \sim$ 室温で30分～24時間反応させることにより、発明化合物(s)を合成することができる。

【0080】

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、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。

【0081】

上記一般式（Ⅰ）で表されるアゼパン誘導体及びその薬学的に許容される塩は、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。

【0082】

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。

【0083】

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。

【0084】

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。

【0085】

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。

【0086】

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。

【0087】

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）で表されるアゼパン誘導体、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。

【0088】

κオピオイド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、掻痒

10

20

30

40

50

、虚血性脳疾患などが挙げられる。本発明化合物は、 κ オピオイド受容体選択性及び κ オピオイド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。

【実施例】

【0089】

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。

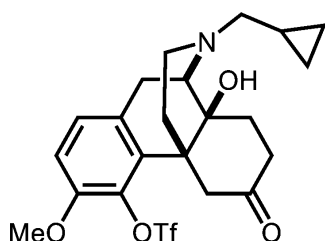
【0090】

(参考例1)

トリフルオロメタンスルホン酸(4bR, 8aS, 9R)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-オキソ-6, 7, 8, 8a, 9, 10-テトラヒドロ-5H-9, 4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-4-イルの合成

【0091】

【化19】



(4bR, 8aS, 9R)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-8, 8a, 9, 10-テトラヒドロ-5H-9, 4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン(Tetrahedron Lett., 2010, 51, 2359に記載の方法で合成)(17.87g, 50mmol)、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(35.73g, 100mmol)、炭酸カリウム(20.73g, 150mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(250mL)へ溶解し、室温で18時間攪拌した。反応液にクロロホルム(750mL)加え、1M水酸化ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、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酢酸エチルにて再結晶し、表題化合物(21.31g)を白色結晶として得た。再結晶母液(2.63g)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、酢酸エチルとヘプタンの混合溶媒にて再結晶し、表題化合物4(1.245g, 合計92%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.09-0.18 (m, 2H), 0.52-0.59 (m, 2H), 0.81-0.93 (m, 1H), 1.65-1.87 (m, 3H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.20 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.39 (d, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 2.66-2.73 (m, 1H), 2.77 (ddd, $J=8, 13, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.88 (dd, $J=7, 19\text{ Hz}$, 1H), 3.01-3.18 (m, 3H), 3.52 (dd, $J=2, 14\text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 6.85 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H)。

【0092】

(参考例2)

(4bR, 8aS, 9R)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-8, 8a, 9, 10-テトラヒドロ-5H-9, 4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オンの合成

【0093】

10

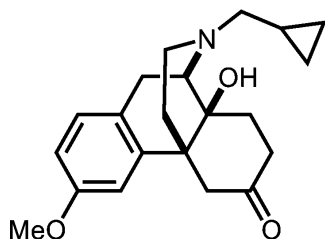
20

30

40

50

【化 20】



参考例 1 で得られた化合物 (22.55 g, 46 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (1.90 g, 4.6 mmol)、酢酸パラジウム (1.03 g, 4.6 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (230 mL) へ溶解し、ギ酸 (5.22 mL, 138 mmol)、トリエチルアミン (32.1 mL, 230 mmol) を加え 80℃ で 30 分攪拌した。反応液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えたのちに、クロロホルムで三回抽出し、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 (13.95 g, 合計 89%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.09-0.18 (m, 2H), 0.50-0.59 (m, 2H), 0.80-0.93 (m, 1H), 1.13-1.27 (m, 1H), 1.72-1.93 (m, 2H), 2.02-2.22 (m, 3H), 2.40 (d, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.70-2.86 (m, 3H), 3.01-3.17 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.87 (br s, 1H), 6.69 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.99 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H)。

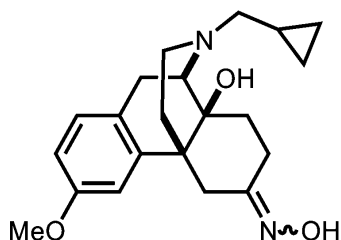
【0094】

(参考例 3)

(4bR, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-8, 8a, 9, 10-テトラヒドロ-5H-9, 4b- (エピミノエタノ) フェナントレン-6 (7H) -オン オキシムの合成

【0095】

【化 21】



参考例 2 で得られた化合物 (4.51 g, 13.2 mmol) のエタノール (111 mL) および水 (28 mL) の混合溶液に、ヒドロキシアミン塩酸塩 (1.84 g, 26.4 mmol) を加えて 4 時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で一回、飽和食塩水で二回洗浄した。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 (2-25% メタノール/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (4.1 g, 87%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.07-0.17 (m, 2H), 0.48-0.58 (m, 2H), 0.79-0.90 (m, 1H), 1.10-1.21 (m, 1H), 1.50-1.67 (m, 2.3H), 2.07-2.26 (m

, 2.7 H), 2.33–2.42 (m, 2.7 H), 2.53–2.81 (m, 3.3 H), 2.98–3.14 (m, 2.3 H), 3.73 (d, $J=16$ Hz, 0.7 H), 3.76 (s, 0.9 H), 3.77 (s, 2.1 H), 4.80 (br s, 1 H), 6.67–6.71 (m, 1 H), 6.84 (d, $J=3$ Hz, 0.3 H), 6.92–7.02 (m, 2 H), 7.10 (d, $J=3$ Hz, 0.7 H).

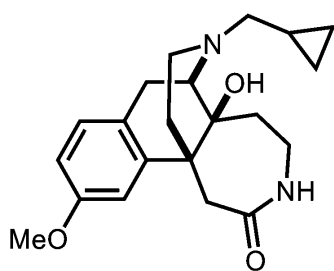
【0096】

(実施例1)

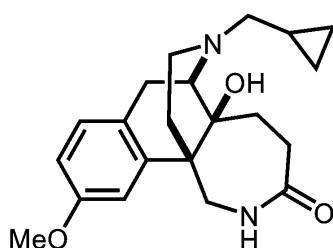
(5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–10–メトキシ–3, 4, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–2 (1H)–オン (異性体A) および (5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–10–メトキシ–1, 2, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–c]アゼピン–3 (4H)–オン (異性体B) の混合物の合成

【0097】

【化22】



異性体A



異性体B

参考例3で得られた化合物 (4.06 g, 11.4 mmol) のクロロホルム (120 mL) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (3.33 mL, 23.9 mmol) および塩化p-トルエンスルホニル (4.34 g, 22.8 mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。塩化p-トルエンスルホニル (2.0 g, 10.5 mmol) を加え、更に室温で3時間半攪拌した。反応液を減圧下濃縮し酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で1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。得られた濃縮残渣のテトラヒドロフラン (80 mL) 溶液に2 M塩酸 (40 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。減圧下にてテトラヒドロフランを留去後、炭酸カリウムで塩基性とし、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し、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、表題の異性体AおよびBの混合物 (2.95 g, 73%) を微褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06–0.19 (m, 2 H), 0.46–0.57 (m, 2 H), 0.77–0.90 (m, 1 H), 0.93–1.01 (m, 0.3 H), 1.11–1.18 (m, 0.7 H), 1.50–1.61 (m, 1 H), 1.68–1.84 (m, 1 H), 1.98–2.19 (m, 2.3 H), 2.30–2.45 (m, 2 H), 2.54–2.67 (m, 1.7 H), 2.73–3.23 (m, 4 H), 3.45–3.53 (m, 1 H), 3.76 (s, 0.9 H), 3.79 (s, 2.1 H), 3.82–3.89 (m, 0.7 H), 4.06–4.15 (m, 0.3 H), 5.99 (br s, 0.7 H), 6.20 (br s, 0.3 H), 6.52 (d, $J=3$ Hz, 0.3 H), 6.68–6.72 (m, 1 H), 6.96 (d, $J=8$ Hz, 0.7 H), 7.01 (d, $J=8$ Hz, 0.3 H), 7.14–7.16 (m, 0.7 H).

【0098】

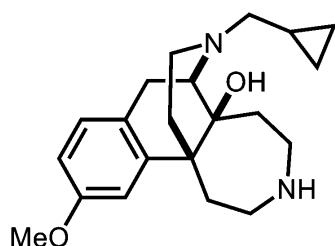
(実施例2)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–2,

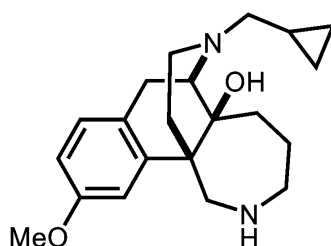
3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a(1H)-オール(異性体C)および(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-c]アゼピン-5a(1H)-オール(異性体D)の合成

【0099】

【化23】



異性体C



異性体D

実施例1で得られた異性体AおよびBの混合物(662mg, 1.86mmol)のテトラヒドロフラン(8mL)溶液に、0.91M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(20.4mL, 18.6mmol)を加え、14時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、減圧下にて濃縮した。濃縮残渣に6M塩酸(12mL)を加え、16時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、炭酸カリウムを加え塩基性とし、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(アミノ基担持シリカゲル、0-10%メタノール/クロロホルム)で精製し、表題の異性体C(283mg, 29%)および異性体D(236mg, 24%)をそれぞれ無色固体として得た。

(異性体C)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06-0.15 (m, 2H), 0.46-0.55 (m, 2H), 0.80-0.87 (m, 1H), 1.04-1.11 (m, 1H), 1.57 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.96-2.08 (m, 3H), 2.27-2.39 (m, 3H), 2.49-2.56 (m, 1H), 2.76-2.87 (m, 2H), 2.89-3.03 (m, 4H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.51 (br s, 1H), 6.69-6.74 (m, 2H), 7.02 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H)。

(異性体D)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06-0.16 (m, 2H), 0.45-0.56 (m, 2H), 0.77-0.91 (m, 1H), 0.94-1.01 (m, 1H), 1.46-1.72 (m, 3H), 1.91 (ddd, $J=5, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 1.98 (ddd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.19-2.32 (m, 1H), 2.34 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.38 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.70 (ddd, $J=7, 9, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.80 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.91 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.94-3.02 (m, 1H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.14 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.18 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.65 (br s, 1H), 6.73 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H)。

【0100】

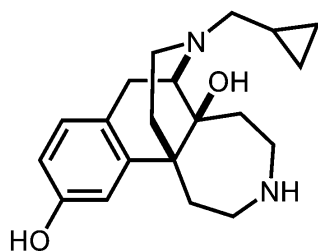
(実施例3)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 4, 5, 6,

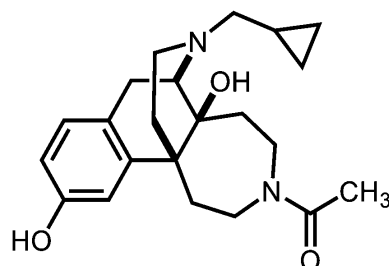
7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオール(化合物E)および1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)エタン-1-オン(化合物F)の合成

【0101】

【化24】



化合物E



化合物F

実施例2で得られた異性体C(2.38g, 6.9mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(70mL)溶液に、1-ドデカンチオール(16.6mL, 69mmol)及びカリウムtert-ブトキシド(7.80g, 69mmol)を加え、160℃で4時間撹拌した。放冷後、反応液を氷冷下1M塩酸に加えたのちヘプタンで洗浄した。その後炭酸カリウムを加えて塩基性とした後にクロロホルム/イソプロパノール(3/1)の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シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アミノ基担持シリカゲル、0-50%メタノール/クロロホルム)で精製し、表題化合物E(1.74g, 76%)および化合物F(606mg, 24%)をそれぞれ無色アモルファスとして得た。

(化合物E)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.07-0.14 (m, 2H), 0.47-0.55 (m, 2H), 0.75-0.88 (m, 1H), 1.04-1.14 (m, 1H), 1.47-1.58 (m, 1H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.92-2.14 (m, 3H), 2.15-2.27 (m, 1H), 2.34 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.48-2.59 (m, 1H), 2.67-2.86 (m, 3H), 2.89 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 2.97 (d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.07 (ddd, $J=4, 4, 14\text{Hz}$, 1H), 3.18 (ddd, $J=3, 13, 13\text{Hz}$, 1H), 4.54 (br s, 1H), 6.56 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6.63 (dd, $J=2, 8\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

(化合物F)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.04-0.18 (m, 2H), 0.45-0.58 (m, 2H), 0.75-2.41 (m, 13H), 2.49-3.07 (m, 5H), 3.22-3.98 (m, 2.3H), 4.35 (dd, $J=5, 15\text{Hz}$, 0.7H), 6.45 (dd, $J=3, 8\text{Hz}$, 0.3H), 6.60 (d, $J=3\text{Hz}$, 0.3H), 6.69 (dd, $J=3, 8\text{Hz}$, 0.7H), 6.86 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.3H), 6.95 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.7H), 7.00 (d, $J=2\text{Hz}$, 0.7H).

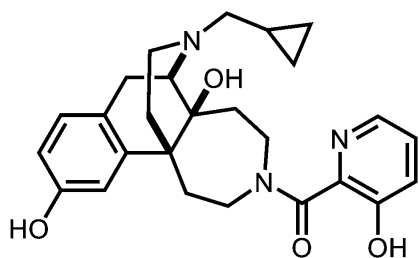
【0102】

(実施例4)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)メタノンの合成

【0103】

【化25】



実施例2で得られた異性体C (12.2 mg, 0.036 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、3-ヒドロキシピコリン酸 (14.9 mg, 0.11 mmol), N, N-ジメチル-4-アミノピリジン (2.2 mg, 0.018 mmol), N, N-ジイソプロピルエチルアミン (18.6 μ L, 0.11 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (16.4 mg, 0.11 mmol) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (20.5 mg, 0.11 mmol) を加え、室温で3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1回抽出した。有機層を飽和食塩水および水で洗浄し、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 (6 mg, 0.013 mmol) のクロロホルム (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 (65 μ L, 0.065 mmol) を加え、室温で25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=5:1) で精製し、表題化合物 (4.5 mg, 28%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 0.13–0.22 (m, 2 H), 0.50–0.61 (m, 2 H), 0.84–0.96 (m, 1 H), 0.98–1.05 (m, 0.5 H), 1.09–1.13 (m, 0.5 H), 1.49–1.56 (m, 0.5 H), 1.66–1.73 (m, 0.5 H), 1.93–2.23 (m, 4 H), 2.25–2.36 (m, 0.5 H), 2.38–2.59 (m, 2.5 H), 2.60–2.69 (m, 1 H), 2.78–2.89 (m, 1 H), 2.98–3.09 (m, 2 H), 3.31–3.45 (m, 1.5 H), 3.53–3.67 (m, 1 H), 3.74–3.83 (m, 0.5 H), 3.92–4.02 (m, 0.5 H), 4.07–4.15 (m, 0.5 H), 6.42 (d, $J=2$ Hz, 0.5 H), 6.58 (dd, $J=2, 8$ Hz, 0.5 H), 6.62 (dd, $J=2, 8$ Hz, 0.5 H), 6.68 (d, $J=2$ Hz, 0.5 H), 6.96 (d, $J=8$ Hz, 0.5 H), 6.98 (d, $J=8$ Hz, 0.5 H), 7.06–7.19 (m, 2 H), 7.69 (d, $J=4$ Hz, 0.5 H), 7.74 (d, $J=4$ Hz, 0.5 H)。

【0104】

(実施例5)

((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシー-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)(ピリミジン-2-イル)メタノンの合成

【0105】

10

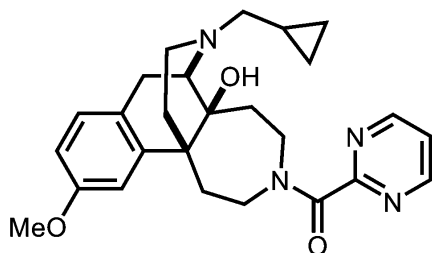
20

30

40

50

【化 2 6】



実施例 2 で得られた異性体 C (15 mg, 0.044 mmol) 及びピリミジン-2-カルボン酸 (8.2 mg, 0.066 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (22 μ L, 0.13 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 (20 mg, 0.053 mmol) を加え、室温で 2 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 (アミノ基担持シリカゲル、1-10% メタノール/クロロホルム) で精製し、表題化合物 (16 mg, 80%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.18 (m, 2 H), 0.41-0.58 (m, 2 H), 0.73-0.91 (m, 1 H), 0.98-1.16 (m, 1 H), 1.21-1.80 (m, 1 H), 1.84-2.12 (m, 4 H), 2.16-2.63 (m, 4 H), 2.71-3.07 (m, 3 H), 3.22-3.52 (m, 2 H), 3.60-3.83 (m, 3.5 H), 3.86-3.93 (m, 1 H), 4.24-4.34 (m, 0.5 H), 6.36 (d, $J=2$ Hz, 0.5 H), 6.65-6.78 (m, 1.5 H), 6.99-7.08 (m, 1 H), 7.26-7.35 (m, 1 H), 8.73-8.82 (m, 2 H) .

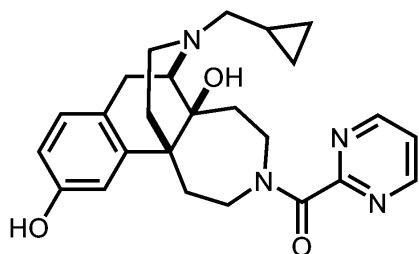
【0106】

(実施例 6)

((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)(ピリミジンピリジン-2-イル)メタノンの合成

【0107】

【化 2 7】



実施例 5 で得られた化合物 (16 mg, 0.035 mol) のクロロホルム (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 (211 μ L, 0.21 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に氷冷下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: 2 M アンモニア-メタノール溶液 = 10:1) で精製し、表題化合物 (11 mg, 71%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.18 (m, 2 H), 0.38–0.58 (m, 2 H), 0.71–0.94 (m, 1 H), 0.96–1.18 (m, 1 H), 1.19–1.80 (m, 1 H), 1.83–2.12 (m, 3.5 H), 2.14–2.66 (m, 4.5 H), 2.67–3.04 (m, 3 H), 3.24–3.52 (m, 2 H), 3.69–3.82 (m, 0.5 H), 3.83–3.93 (m, 1 H), 4.23–4.38 (m, 0.5 H), 6.33 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.67–6.69 (m, 1 H), 6.78–6.84 (m, 0.5 H), 6.91–7.00 (m, 1 H), 7.28–7.34 (m, 1 H), 8.75–8.83 (m, 2 H).

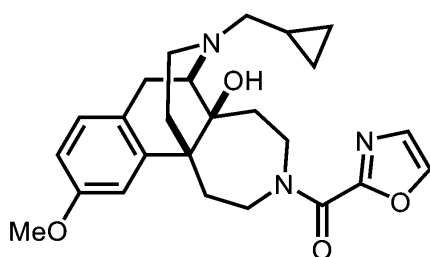
【0108】

(実施例7)

((5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–10–メトキシ–1, 2, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–3 (4H)–イル) (オキサゾール–2–イル)メタノンの合成

【0109】

【化28】



実施例2で得られた異性体C (13 mg, 0.038 mmol) をN, N–ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に溶解し、オキサゾール–2–カルボン酸 (7.0 mg, 0.062 mmol)、N, N–ジイソプロピルエチルアミン (33 μL , 0.19 mmol)、1–ヒドロキシベンゾトリアゾール–水和物 (10 mg, 0.076 mmol)、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 (14 mg, 0.075 mmol) およびN, N–ジメチル–4–アミノピリジン (1.0 mg, 0.0080 mmol) を加え、室温で22時間攪拌した。反応混合物に、氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて水及び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 (0–10% メタノール/クロロホルム) で精製し、表題化合物 (12 mg, 74%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.17 (m, 2 H), 0.45–0.56 (m, 2 H), 0.76–0.93 (m, 1 H), 1.03–1.15 (m, 1 H), 1.64–1.74 (m, 1 H), 1.93–2.14 (m, 3.6 H), 2.21 (dd, $J=5, 16\text{ Hz}$, 0.4 H), 2.28–2.68 (m, 4 H), 2.83 (ddd, $J=6, 12, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.91–3.05 (m, 2 H), 3.43 (dd, $J=12, 12\text{ Hz}$, 0.4 H), 3.64 (s, 1.8 H), 3.67–3.84 (m, 1 H), 3.79 (s, 1.2 H), 3.96–4.04 (m, 0.6 H), 4.06–4.23 (m, 2 H), 6.46–6.55 (m, 0.6 H), 6.60–6.67 (m, 0.6 H), 6.69–6.74 (m, 0.8 H), 7.00 (d, $J=7\text{ Hz}$, 0.6 H), 7.02 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4 H), 7.20 (s, 0.4 H), 7.22 (s, 0.6 H), 7.68 (s, 0.6 H), 7.71 (s, 0.4 H).

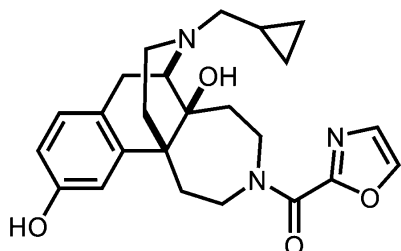
【0110】

(実施例8)

((5a S, 6 R, 11b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) (オキサゾール-2-イル) メタノンの合成

【0111】

【化29】



10

実施例6に記載した方法に従い、実施例7で得られた化合物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, 2H), 0.43–0.57 (m, 2H), 0.73–0.93 (m, 1H), 1.04–1.09 (m, 0.4H), 1.13–1.19 (m, 0.6H), 1.64–1.76 (m, 1H), 1.93–2.14 (m, 4H), 2.27–2.48 (m, 3H), 2.49–2.62 (m, 1H), 2.83 (dd, $J=6, 9\text{ Hz}$, 0.6H), 2.78 (dd, $J=6, 9\text{ Hz}$, 0.4H), 2.89–3.05 (m, 2H), 3.40 (dd, $J=12, 15\text{ Hz}$, 0.6H), 3.72–3.81 (m, 0.8H), 3.98 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 0.6H), 4.03–4.21 (m, 0.8H), 4.22–4.29 (m, 0.6H), 4.31–4.40 (m, 0.6H), 6.51 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.4H), 6.57 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.4H), 6.70 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.6H), 6.93 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6H), 7.00 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.6H), 7.22 (s, 0.4H), 7.24 (s, 0.6H), 7.71 (s, 0.4H), 7.77 (s, 0.6H).

20

【0112】

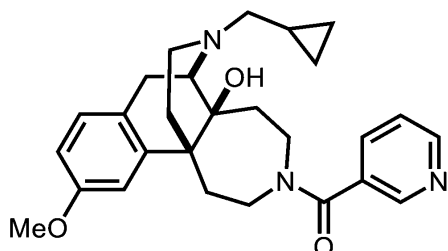
30

(実施例9)

((5a S, 6 R, 11b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) (ピリジン-3-イル) メタノンの合成

【0113】

【化30】



40

実施例2で得られた異性体C (9.5 mg, 0.029 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、トリエチルアミン (12.1 μL , 0.087 mmol) およびニコチン酸クロリド塩酸塩 (15.4 mg, 0.087 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、酢酸エチルで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

50

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＝１０：１）で精製し、表題化合物（１２．８ｍｇ，９９％）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， CDCl_3 ） δ （ppm）：０．０７－０．１５（m，２H），０．４８－０．５５（m，２H），０．７６－０．９０（m，１H），０．９７－１．０２（m，０．７H），１．１２－１．１６（m，０．３H），１．４９（ddd， $J=4, 4, 15\text{ Hz}$ ，０．３H），１．６８－１．９６（m，２．７H），２．０２－２．１２（m，２H），２．２０－２．４８（m，２．７H），２．５０－２．６０（m，１H），２．６７－２．８１（m，１H），２．８２－２．８７（m，０．３H），２．８８－２．９５（m，１H），２．９６－３．０４（m，１H），３．２３－３．３２（m，０．７H），３．４７（s，２．１H），３．４９－３．５４（m，１．３H），３．６０－３．６９（m，０．７H），３．７１－３．７９（m，０．３H），３．８０（s，０．９H），３．９５－４．０３（m，０．７H），４．１４－４．２１（m，０．３H），４．５３（br s，１H），６．２０（d， $J=3\text{ Hz}$ ，０．７H），６．７０（dd， $J=3, 8\text{ Hz}$ ，０．７H），６．７２－６．７７（m，０．６H），７．０３（d， $J=8\text{ Hz}$ ，０．７H），７．０５（d， $J=8\text{ Hz}$ ，０．３H），７．１５－７．２５（m，１．４H），７．２８－７．３２（m，０．３H），７．７１（ddd， $J=2, 2, 8\text{ Hz}$ ，０．３H），８．２７－８．２９（m，０．７H），８．５８－８．６１（m，１．３H）。

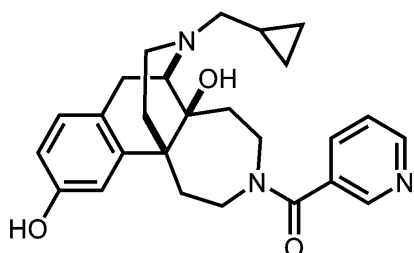
【０１１４】

（実施例１０）

（（５aS，６R，１１bR）－１４－（シクロプロピルメチル）－５a，１０－ジヒドロキシ－１，２，５，５a，６，７－ヘキサヒドロ－６，１１b－（エピミノエタノ）ナフト〔１，２－d〕アゼピン－３（４H）－イル）（ピリジン－３－イル）メタノンの合成

【０１１５】

【化３１】



実施例６に記載した方法に従い、実施例９で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， CDCl_3 ） δ （ppm）：０．０７－０．１６（m，２H），０．４７－０．５５（m，２H），０．７６－０．８６（m，１H），０．９７－１．０４（m，０．７H），１．１３－１．１８（m，０．３H），１．４９（ddd， $J=3, 3, 15\text{ Hz}$ ，０．３H），１．６９－１．７７（m，１．４H），１．８８－２．１６（m，３．３H），２．２０－２．４１（m，２．７H），２．４９－２．５９（m，１H），２．７０－２．８７（m，１．３H），２．８７－２．９４（m，１H），２．９５－３．０４（m，１H），３．２５－３．３３（m，０．７H），３．３８－３．４７（m，１．３H），３．６１－３．８０（m，１H），４．０５－４．１１（m，１H），４．５８（br s，１H），６．１９（d， $J=2\text{ Hz}$ ，０．７H），６．６７（dd， $J=2, 8\text{ Hz}$ ，０．７H），６．６８－６．７０（m，０．３H），６．８５（d， $J=2\text{ Hz}$ ，０．３H），６．９６（d， $J=8\text{ Hz}$ ，０．７H），６．９７（d， $J=8\text{ Hz}$ ，０．３H），７．２９－７．３４（m，１H），７．４１（ddd， $J=2, 2, 8\text{ Hz}$ ，０．７H），７．７３（ddd， $J=2, 2, 8\text{ Hz}$ ，０．３H），８．０１（d， $J=1\text{ Hz}$ ，０．７H），８．５０（dd， $J=1, 5\text{ Hz}$ ，０．７H），８．５９－８．６２（m，０．６H）。

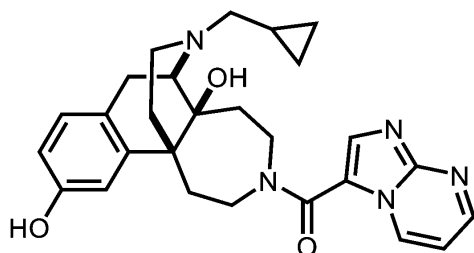
【０１１６】

(実施例 11)

((5aS, 6R, 11bR) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a, 10 - ジヒドロキシ - 1, 2, 5, 5a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン - 3 (4H) - イル) (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン - 3 - イル) メタノンの合成

【0117】

【化32】



10

実施例 5 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E およびイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - 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 - 0.19 (m, 2 H), 0.44 - 0.61 (m, 2 H), 0.76 - 0.93 (m, 1 H), 1.02 - 1.19 (m, 1 H), 1.58 - 1.78 (m, 2 H), 1.90 - 2.14 (m, 3 H), 2.24 - 2.44 (m, 3 H), 2.47 - 2.59 (m, 1 H), 2.81 - 3.08 (m, 4 H), 3.39 - 3.56 (m, 1 H), 3.73 - 3.87 (m, 1 H), 3.91 - 4.05 (m, 1 H), 4.70 - 4.93 (m, 1 H), 6.38 - 6.50 (m, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.86 - 7.02 (m, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 8.26 - 8.39 (m, 1 H), 8.61 (s, 1 H).

20

【0118】

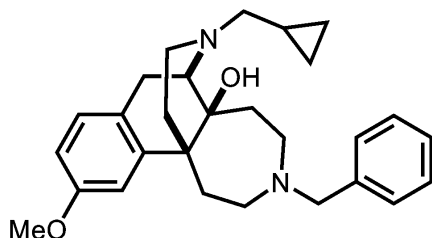
(実施例 12)

((5aS, 6R, 11bS) - 3 - ベンジル - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン - 5a (1H) - オールの合成

30

【0119】

【化33】



40

実施例 2 で得られた異性体 C (5 mg, 0.015 mmol) およびベンズアルデヒド (5 μL , 0.045 mmol) のジクロロメタン (0.5 mL) 溶液に、氷冷下、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (13 mg, 0.06 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び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 : 2 M アンモニア - メタノール溶液 = 90 : 10) で精製し、表題化合物 (5 mg, 77%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00 - 0.15 (m, 2 H), 0.45 - 0.60 (m, 2 H), 0.75 - 0.90 (m, 1 H), 1.03 (

50

d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 1.45–1.55 (m, 1H), 1.80–1.90 (m, 2H), 1.99 (ddd, $J=3, 11, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.10 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.30–2.70 (m, 6H), 2.75–2.90 (m, 2H), 2.90–3.00 (m, 2H), 3.00–3.10 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.80 (br s, 1H), 6.61 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.00–7.10 (m, 3H), 7.15–7.25 (m, 3H).

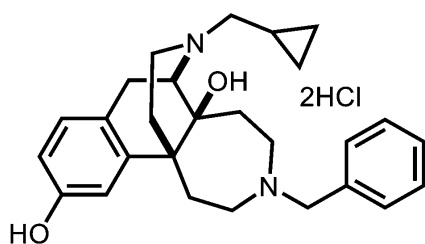
【0120】

(実施例13)

((5aS, 6R, 11bS)–3–ベンジル–14–(シクロプロピルメチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10 (1H)–ジオール二塩酸塩の合成

【0121】

【化34】



実施例6に記載した方法に従い、実施例12で得られた化合物より表題化合物のフリー体 (3.4 mg) を無色アモルファスとして得た。得られたフリー体をメタノール (0.5 mL) に溶解し、1 M 塩酸–ジエチルエーテル溶液 (50 μL) を加えた後、減圧下にて濃縮した。得られた濃縮残渣に水 (0.2 mL) を加え凍結後、凍結乾燥を行い、表題化合物 (4.0 mg, 54%) を白色個体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 0.40–0.60 (m, 2H), 0.70–1.00 (m, 4H), 1.00–1.15 (m, 1H), 1.20–1.45 (m, 2H), 1.80–2.70 (m, 4H), 2.80–3.00 (m, 1H), 3.00–3.60 (m, 6H), 3.60–3.90 (m, 2H), 4.10–4.50 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.77 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.40–7.60 (m, 5H).

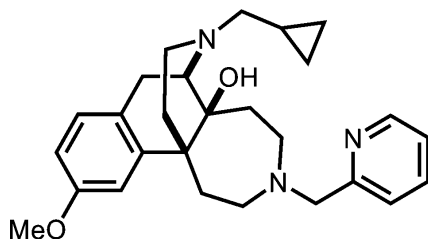
【0122】

(実施例14)

((5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–3–(ピリジン–2–イルメチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a (1H)–オール

【0123】

【化35】



実施例12に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体Cおよびピコリンアルデヒド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), 0.44–0.56 (m, 2 H), 0.78–0.91 (m, 1 H), 1.01–1.09 (m, 1 H), 1.51 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 1 H), 1.81–1.97 (m, 2 H), 1.98–2.03 (m, 1 H), 2.10 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.34 (dd, $J=6.13\text{ Hz}$, 1 H), 2.36 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.44–2.59 (m, 3 H), 2.68 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.79–2.95 (m, 2 H), 2.95 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 2.99 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.19 (ddd, $J=2, 12, 14\text{ Hz}$, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.70 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 3.74 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 6.62 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 6.72 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.92 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.02–7.06 (m, 1 H), 7.07 (ddd, $J=1, 5, 7\text{ Hz}$, 1 H), 7.47 (ddd, $J=2, 7, 7\text{ Hz}$, 1 H), 8.45 (ddd, $J=1, 2, 5\text{ Hz}$, 1 H).

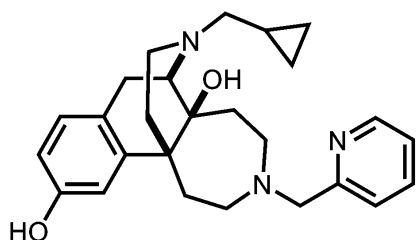
【0124】

(実施例15)

(5a S, 6 R, 11b S) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 3 – (ピリジン – 2 – イルメチル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 5a, 10 (1 H) – ジオールの合成

【0125】

【化36】



実施例6に記載した方法に従い、実施例14で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.15 (m, 2 H), 0.42–0.57 (m, 2 H), 0.76–0.89 (m, 1 H), 0.91–1.00 (m, 1 H), 1.46 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 1 H), 1.53 (ddd, $J=2, 5, 16\text{ Hz}$, 1 H), 1.85 (ddd, $J=3, 12, 14\text{ Hz}$, 1 H), 1.93–2.07 (m, 2 H), 2.28–2.40 (m, 3 H), 2.47–2.81 (m, 5 H), 2.88 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 2.93 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.22 (ddd, $J=1, 11, 13\text{ Hz}$, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 4.73 (br s, 1 H), 6.25 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 6.56 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.12 (ddd, $J=1, 5, 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.16–7.21 (m, 1 H), 7.57 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 1 H), 8.48 (ddd, $J=1, 2, 5\text{ Hz}$, 1 H).

【0126】

(実施例16)

(5a S, 6 R, 11b S) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 10 – メトキシ – 3 – (ピリジン – 4 – イルメチル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 5a (1 H) – オールの合成

【0127】

10

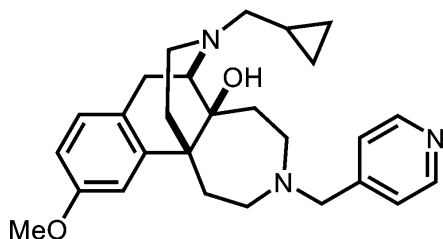
20

30

40

50

【化 3 7】



実施例 12 に記載した方法に従い、実施例 2 で得られた異性体 C およびイソニコチンアルデヒド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), 0.45–0.56 (m, 2 H), 0.78–0.91 (m, 1 H), 1.02–1.10 (m, 1 H), 1.49 (ddd, $J=2, 5, 14$ Hz, 1 H), 1.77–1.84 (m, 1 H), 1.88 (ddd, $J=3, 12, 15$ Hz, 1 H), 1.99 (ddd, $J=2, 13, 13$ Hz, 1 H), 2.03 (ddd, $J=4, 13, 13$ Hz, 1 H), 2.35 (dd, $J=6, 13$ Hz, 1 H), 2.35 (dd, $J=6, 13$ Hz, 1 H), 2.43 (ddd, $J=4, 4, 13$ Hz, 1 H), 2.47–2.60 (m, 3 H), 2.85–2.95 (m, 1 H), 2.86 (dd, $J=6, 18$ Hz, 1 H), 2.94 (d, $J=6$ Hz, 1 H), 3.00 (d, $J=18$ Hz, 1 H), 3.11 (ddd, $J=1, 11, 13$ Hz, 1 H), 3.51 (d, $J=15$ Hz, 1 H), 3.56 (d, $J=15$ Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 6.61 (d, $J=3$ Hz, 1 H), 6.75 (dd, $J=3, 8$ Hz, 1 H), 6.86–6.91 (m, 2 H), 7.06 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 8.35–8.41 (m, 2 H).

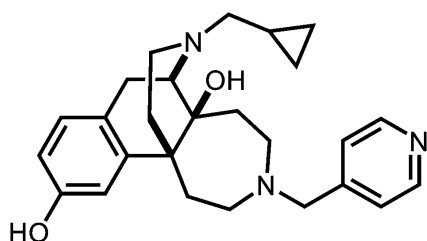
【0128】

(実施例 17)

(5a S, 6 R, 11b S) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 3 – (ピリジン – 4 – イルメチル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 5a, 10 (1 H) – ジオールの合成

【0129】

【化 3 8】



実施例 6 に記載した方法に従い、実施例 16 で得られた化合物より表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.17 (m, 2 H), 0.44–0.57 (m, 2 H), 0.78–0.88 (m, 1 H), 1.00–1.07 (m, 1 H), 1.54 (dd, $J=4, 14$ Hz, 1 H), 1.65 (ddd, $J=2, 5, 16$ Hz, 1 H), 1.98 (ddd, $J=3, 12, 14$ Hz, 1 H), 1.99–2.10 (m, 2 H), 2.32–2.40 (m, 1 H), 2.33 (dd, $J=6, 13$ Hz, 1 H), 2.36 (dd, $J=6, 13$ Hz, 1 H), 2.45–2.61 (m, 3 H), 2.81–2.91 (m, 2 H), 2.94 (d, $J=6$ Hz, 1 H), 2.97 (d, $J=18$ Hz, 1 H), 3.19 (dd, $J=12, 12$ Hz, 1 H), 3.52 (d, $J=15$ Hz, 1 H), 3.66 (d, $J=15$ Hz, 1 H), 6.48 (d, $J=2$ Hz, 1 H), 6.70 (dd, $J=2, 8$ Hz, 1 H), 6.

8.4–6.91 (m, 2H), 6.96 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.30–8.42 (m, 2H).

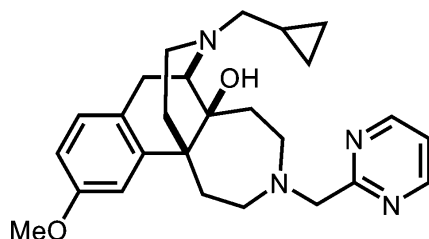
【0130】

(実施例18)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–3–(ピリミジン–2–イルメチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a (1H)–オール

【0131】

【化39】



10

実施例12に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体Cおよびピリミジン–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): 0.03–0.16 (m, 2H), 0.42–0.56 (m, 2H), 0.79–0.92 (m, 1H), 0.98–1.10 (m, 1H), 1.48 (ddd, $J=2, 5, 14$ Hz, 1H), 1.84–2.03 (m, 3H), 2.12 (ddd, $J=5, 13, 13$ Hz, 1H), 2.33–2.44 (m, 3H), 2.56 (ddd, $J=2, 5, 12$ Hz, 1H), 2.73–2.84 (m, 2H), 2.85–3.02 (m, 4H), 3.32 (ddd, $J=3, 11, 13$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.92 (d, $J=15$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J=15$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=3$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J=3, 8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J=5$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J=5$ Hz, 2H).

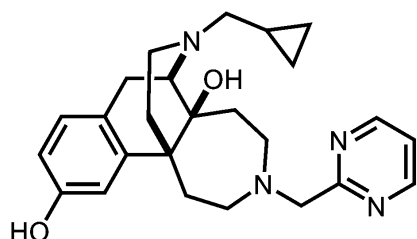
【0132】

(実施例19)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(ピリミジン–2–イルメチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10 (1H)–ジオール

【0133】

【化40】



40

実施例6に記載した方法に従い、実施例18で得られた化合物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, 2H), 0.46–0.53 (m, 2H), 0.78–0.92 (m, 1H), 0.96–1.03 (m, 1H), 1.47 (ddd, $J=2, 5, 15$ Hz, 1H), 1.75 (dd, $J=5, 15$ Hz, 1H), 1.87 (ddd, $J=3, 11, 14$ Hz, 1H), 1.98 (ddd, $J=3, 12, 12$ Hz, 1H), 2.08 (ddd, $J=4, 1$

50

2, 12 Hz, 1H), 2.29–2.40 (m, 3H), 2.55 (dd, J=3, 11 Hz, 1H), 2.74 (dd, J=5, 18 Hz, 1H), 2.80–2.98 (m, 5H), 3.32 (ddd, J=2, 11, 13 Hz, 1H), 3.95 (d, J=14 Hz, 1H), 4.00 (d, J=14 Hz, 1H), 6.44 (d, J=3 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=3, 8 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8 Hz, 1H), 7.15 (t, J=5 Hz, 1H), 8.69 (d, J=5 Hz, 2H).

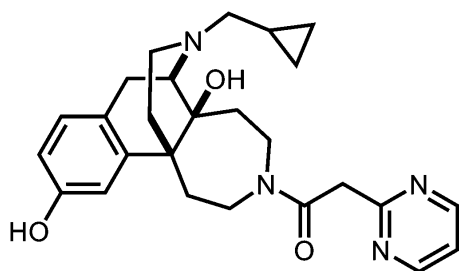
【0134】

(実施例20)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【0135】

【化41】



実施例4に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体Cおよび2-(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): 0.05–0.15 (m, 2H), 0.47–0.55 (m, 2H), 0.76–0.92 (m, 1H), 1.00–1.13 (m, 1H), 1.53–1.66 (m, 1H), 1.81 (ddd, J=3, 12, 15 Hz, 0.4H), 1.86–2.10 (m, 3.6H), 2.18–2.24 (m, 1H), 2.26–2.40 (m, 2H), 2.50–2.63 (m, 1H), 2.68–3.09 (m, 2.6H), 2.74 (ddd, J=6, 16, 16 Hz, 1H), 3.33–3.45 (m, 1.4H), 3.63–3.76 (m, 0.4H), 3.84 (d, J=15 Hz, 0.4H), 3.90–4.01 (m, 1H), 3.96 (d, J=15 Hz, 0.4H), 4.11 (s, 1.2H), 4.26–4.35 (m, 0.6H), 4.48 (br s, 1H), 6.57–6.64 (m, 1.4H), 6.83 (d, J=2 Hz, 0.6H), 6.91 (d, J=8 Hz, 1H), 7.17 (t, J=5 Hz, 0.4H), 7.18 (t, J=5 Hz, 0.6H), 8.67 (d, J=5 Hz, 0.8H), 8.70 (d, J=5 Hz, 1.2H).

【0136】

(実施例21)

1-((5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【0137】

10

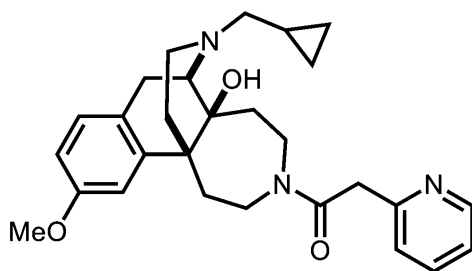
20

30

40

50

【化 4 2】



10

実施例 7 に記載した方法に従い、実施例 2 で得られた異性体 C 及び 2-（ピリジン-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) : 0.03–0.16 (m, 2 H), 0.43–0.56 (m, 2 H), 0.76–0.87 (m, 1 H), 1.00–1.12 (m, 1 H), 1.55 (ddd, $J=3, 4, 15\text{ Hz}$, 0.5 H), 1.63 (ddd, $J=2, 5, 15\text{ Hz}$, 0.5 H), 1.75 (ddd, $J=4, 12, 14\text{ Hz}$, 0.5 H), 1.82 (ddd, $J=2, 12, 14\text{ Hz}$, 0.5 H), 1.92–2.11 (m, 2.5 H), 2.12 (ddd, $J=2, 5, 16\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.24–2.40 (m, 2.5 H), 2.46 (ddd, $J=6, 10, 16\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.51–2.60 (m, 1 H), 2.70 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.80 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.86 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.92 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.96 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.23 (ddd, $J=2, 12, 14\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.48 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.53 (ddd, $J=2, 12, 14\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.57–3.67 (m, 1 H), 3.68 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.76 (s, 1.5 H), 3.78 (s, 1.5 H), 3.80–3.94 (m, 2.5 H), 4.10 (ddd, $J=3, 6, 15\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.47 (br s, 1 H), 6.63 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.66–6.73 (m, 1.5 H), 6.99 (d, $J=9\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.01 (d, $J=9\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.09–7.15 (m, 1.5 H), 7.18–7.22 (m, 0.5 H), 7.55 (ddd, $J=2, 6, 8\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.57 (ddd, $J=2, 6, 8\text{ Hz}$, 0.5 H), 8.49 (ddd, $J=1, 2, 5\text{ Hz}$, 0.5 H), 8.49 (ddd, $J=1, 2, 5\text{ Hz}$, 0.5 H).

20

30

【0138】

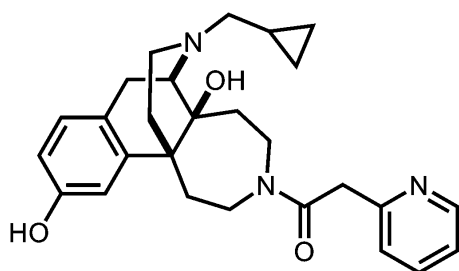
(実施例 22) :

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【0139】

40

【化 4 3】



実施例 6 に記載した方法に従い、実施例 21 で得られた化合物より表題化合物を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.15 (m, 2 H), 0.43–0.56 (m, 2 H), 0.75–0.88 (m, 1 H), 1.00–1.12 (m, 1 H), 1.53 (ddd, $J=4, 4, 15\text{ Hz}$, 0.5 H), 1.59 (ddd, $J=1, 5, 15\text{ Hz}$, 0.5 H), 1.72–2.07 (m, 3.5 H), 2.13 (ddd, $J=2, 6, 16\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.20–2.39 (m, 2.5 H), 2.47 (dd, $J=6, 12\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.49–2.58 (m, 1 H), 2.65 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.76 (dd, $J=6, 19\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.83 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.90 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.92 (d, $J=19\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.95 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.28 (ddd, $J=2, 12, 14\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.32–3.43 (m, 1 H), 3.48 (ddd, $J=3, 3, 14\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.69 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.72–3.81 (m, 0.5 H), 3.78 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.82–3.94 (m, 1 H), 3.88 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.93 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.08 (ddd, $J=2, 5, 15\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.44 (br s, 0.5 H), 4.51 (br s, 0.5 H), 6.63 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.64 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.71 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.81 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.13 (ddd, $J=1, 5, 8\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.15–7.21 (m, 1 H), 7.22–7.26 (m, 0.5 H), 7.57 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.62 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.5 H), 8.46–8.50 (m, 1 H).

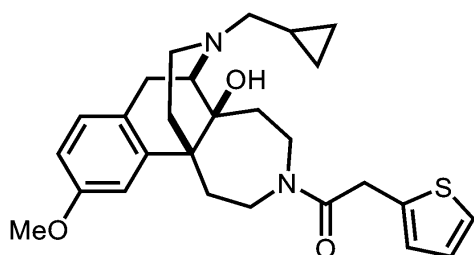
【0140】

(実施例23)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(チオフエン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【0141】

【化44】



実施例7に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体C及び2-(チオフエン-2-イル)酢酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3Cl) δ (ppm) : 0.06–0.17 (m, 2 H), 0.45–0.55 (m, 2 H), 0.76–0.89 (m, 1 H), 1.01–1.13 (m, 1 H), 1.57–1.67 (m, 1 H), 1.76–1.85 (m, 1 H), 1.92–2.40 (m, 6 H), 2.52–2.61 (m, 1.5 H), 2.68–3.03 (m, 2.5 H), 3.11–3.18 (m, 0.5 H), 3.36–3.53 (m, 1.5 H), 3.60 (dd, $J=1, 16\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.68–3.82 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.86–3.95 (m, 2 H), 4.11–4.20 (m, 0.5 H), 4.50 (br s, 1 H), 6.64 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.68–6.74 (m, 2 H), 6.78–6.80 (m, 0.5 H), 6.87–6.91 (m, 1 H), 6.99–7.02 (m, 1 H), 7.13–7

. 17 (m, 1H) .

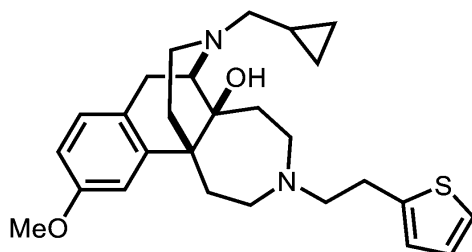
【0142】

(実施例24)

(5aS, 6R, 11bS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ - 3 - (2 - (チオフェン - 2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5a (1H) - オールの合成

【0143】

【化45】



10

実施例23で得られた化合物 (24.3mg, 0.052mmol) のテトラヒドロフラン (3mL) 溶液に、0.9M 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 (578.6μL, 0.52mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、減圧下にて濃縮した。濃縮残渣に2M塩酸 (3mL) を加え、2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 (アミノ基担持シリカゲル、0 - 2% メタノール / 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (21.1mg, 89%) を無色油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3Cl) δ (ppm) : 0.05 - 0.16 (m, 2H), 0.44 - 0.58 (m, 2H), 0.78 - 0.92 (m, 1H), 1.05 - 1.08 (m, 1H), 1.45 - 1.54 (m, 1H), 1.76 - 2.14 (m, 5H), 2.31 - 2.42 (m, 3H), 2.48 - 2.60 (m, 2H), 2.67 - 2.79 (m, 3H), 2.80 - 3.02 (m, 5H), 3.12 - 3.21 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.67 (br s, 1H), 6.66 - 6.74 (m, 3H), 6.82 - 6.87 (m, 1H), 6.97 - 7.06 (m, 2H) .

30

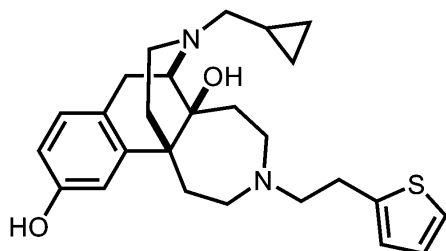
【0144】

(実施例25)

(5aS, 6R, 11bS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (チオフェン - 2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5a, 10 (1H) - ジオールの合成

【0145】

【化46】



40

実施例6に記載した方法に従い、実施例24で得られた化合物より表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3Cl) δ (ppm) : 0.04 - 0.15 (m, 2

50

H), 0.45–0.53 (m, 2H), 0.78–0.90 (m, 1H), 0.99–1.07 (m, 1H), 1.47–1.54 (d, $J=4$, 15 Hz, 1H), 1.77–1.87 (m, 2H), 1.97–2.08 (m, 2H), 2.30–2.39 (m, 3H), 2.48–2.58 (m, 1H), 2.68–3.08 (m, 10H), 3.21 (dd, $J=11$, 11 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 6.42 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J=2$, 8 Hz, 1H), 6.77 (d, $J=3$ Hz, 1H), 6.87–6.91 (m, 2H), 7.09 (dd, $J=1$, 5 Hz, 1H).

【0146】

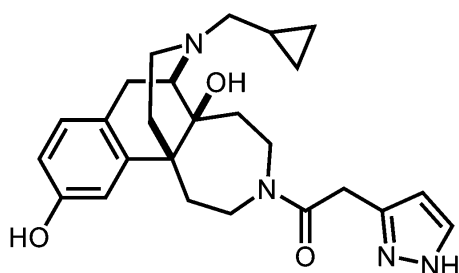
(実施例26)

1-(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)エタン-1-オンの合成

の合成

【0147】

【化47】



実施例3で得られた化合物E (20mg, 0.061mmol)、2-(1H-ピラゾール-3-イル)酢酸 (12mg, 0.17mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (31μL, 0.18mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.5mL) 溶液に、氷冷下、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 (24mg, 0.064mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム (83mg, 0.61mmol) およびメタノール (1mL) を加え、更に1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および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=10：1) で精製し、表題化合物 (27mg, 100%) を白色固体として得た。

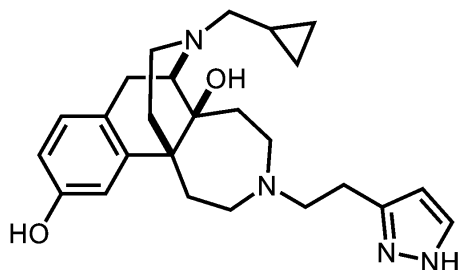
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.01 (d, $J=10$ Hz, 0.5H), 1.10 (d, $J=13$ Hz, 0.5H), 1.50–2.40 (m, 7.5H), 2.40–2.60 (m, 1.5H), 2.72 (ddd, $J=4$, 12, 12 Hz, 1H), 2.80–3.00 (m, 2H), 3.28 (t, $J=12$ Hz, 1H), 3.37 (t, $J=12$ Hz, 0.5H), 3.45–3.55 (m, 1H), 3.60–4.00 (m, 3.5H), 6.11 (s, 1H), 6.55–6.70 (m, 1.5H), 6.76 (s, 0.5H), 6.87 (d, $J=8$ Hz, 0.5H), 6.91 (d, $J=8$ Hz, 0.5H), 7.44 (s, 0.5H), 7.49 (s, 0.5H).

【0148】

(実施例27)

(5aS, 6R, 11bS)-3-(2-(1H-ピラゾール-3-イル)エチル)-1

4-(シクロプロピルメチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a,10(1H)-ジオールの合成
【0149】
【化48】



10

実施例24に記載した方法に従い、実施例26で得られた化合物より表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00-0.15 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.00-1.15 (m, 1H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.57 (d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 3H), 2.20-2.40 (m, 3H), 2.40-3.10 (m, 9H), 3.16 (ddd, $J=7, 19, 19\text{Hz}$, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.67 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.97 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H).
【0150】

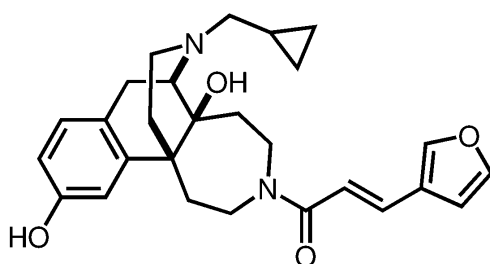
20

(実施例28)

(E)-1-((5aS,6R,11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a,10-ジヒドロキシ-1,2,5,5a,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-3-(フラン-3-イル)プロプ-2-エン-1-オンの合成

【0151】

【化49】



30

実施例4に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体C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。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05-0.18 (m, 2H), 0.43-0.58 (m, 2H), 0.76-0.90 (m, 1H), 1.04-1.09 (m, 0.2H), 1.16-1.23 (m, 0.8H), 1.61-1.71 (m, 1H), 1.83-2.48 (m, 7H), 2.55 (dd, $J=4, 12\text{Hz}$, 1H), 2.79 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 1H), 2.88-2.96 (m, 1.2H), 2.99-3.10 (m, 1.6H), 3.48 (ddd, $J=3, 3, 12\text{Hz}$, 0.8H), 3.52-3.68 (m, 0.4H), 3.76-3.85 (m, 0.2H), 3.91 (ddd, $J=3, 3, 14\text{Hz}$, 0.2H), 4.11 (ddd, $J=3, 12, 12\text{Hz}$, 0.8H), 4.51 (dd, $J=6, 14\text{Hz}$, 0.8H), 6.51 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.2H), 6.55 (dd, $J=3, 8\text{Hz}$, 0.2H), 6.57 (s, 0.8H), 6.64 (d, $J=15\text{Hz}$, 0.8H), 6.65-6

40

50

. 68 (m, 0.2 H), 6.71 (dd, $J=2, 8$ Hz, 0.8 H), 6.89 (d, $J=8$ Hz, 0.2 H), 6.97 (d, $J=8$ Hz, 0.8 H), 7.10–7.15 (m, 0.8 H), 7.24–7.32 (m, 0.4 H), 7.38 (s, 0.2 H), 7.40 (s, 0.8 H), 7.54 (d, $J=15$ Hz, 0.8 H), 7.55 (s, 0.2 H), 7.65 (s, 0.8 H).

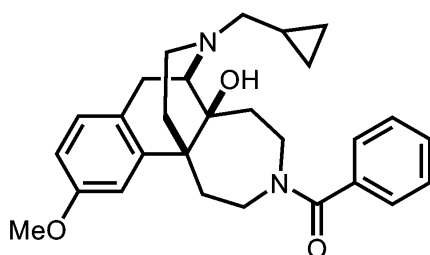
【0152】

(実施例29)

((5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–10–メトキシ–1, 2, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–3(4H)–イル)(フェニル)メタノンの合成

【0153】

【化50】



実施例2で得られた異性体C(14mg, 0.040mmol)のジクロロメタン(1.0mL)溶解を0°Cに冷却し、トリエチルアミン(17μL, 0.12mmol)および無水安息香酸(18mg, 0.079mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて反応を停止し、クロロホルムで二回抽出した。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、残渣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(17mg, 96%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06–0.17 (m, 2H), 0.45–0.58 (m, 2H), 0.75–0.91 (m, 1H), 0.96–1.02 (m, 0.7H), 1.10–1.16 (m, 0.3H), 1.46 (ddd, $J=3, 3, 14$ Hz, 0.3H), 1.71 (dd, $J=4, 14$ Hz, 0.7H), 1.74–2.14 (m, 3.7H), 2.21 (dd, $J=5, 15$ Hz, 0.3H), 2.27–2.61 (m, 3.3H), 2.69 (ddd, $J=6, 12, 17$ Hz, 0.7H), 2.76 (dd, $J=6, 18$ Hz, 0.3H), 2.83–3.04 (m, 2.7H), 3.26–3.36 (m, 0.6H), 3.40–3.67 (m, 2.1H), 3.42 (s, 2.1H), 3.71–3.82 (m, 0.3H), 3.80 (s, 0.9H), 4.01 (ddd, $J=2, 4, 14$ Hz, 0.7H), 4.17 (ddd, $J=1, 5, 14$ Hz, 0.3H), 6.20 (d, $J=2$ Hz, 0.7H), 6.66–6.78 (m, 1.3H), 6.92–6.98 (m, 1.3H), 7.02 (d, $J=8$ Hz, 0.7H), 7.04 (d, $J=8$ Hz, 0.3H), 7.24–7.40 (m, 3.7H).

【0154】

(実施例30)

((5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a, 10–ジヒドロキシ–1, 2, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–3(4H)–イル)(フェニル)メタノンの合成

【0155】

10

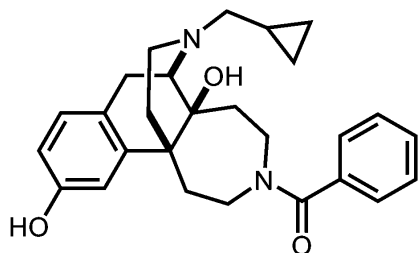
20

30

40

50

【化 5 1】



実施例 6 に記載した方法に従い、実施例 29 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.15 (m, 2 H), 0.42–0.55 (m, 2 H), 0.74–0.92 (m, 1 H), 0.93–1.00 (m, 0.4 H), 1.15–1.23 (m, 0.6 H), 1.48 (ddd, $J=4, 4, 15$ Hz, 0.6 H), 1.66–1.79 (m, 0.8 H), 1.88–2.13 (m, 3.4 H), 2.26–2.66 (m, 4.4 H), 2.73 (dd, $J=6, 18$ Hz, 0.6 H), 2.79–3.04 (m, 2.4 H), 3.24–3.36 (m, 1.2 H), 3.38–3.60 (m, 1 H), 3.81 (ddd, $J=4, 13, 13$ Hz, 0.6 H), 3.93–4.01 (m, 0.4 H), 4.29–4.38 (m, 0.6 H), 6.20 (d, $J=2$ Hz, 0.4 H), 6.61 (dd, $J=2, 8$ Hz, 0.4 H), 6.65 (dd, $J=2, 8$ Hz, 0.6 H), 6.94 (d, $J=8$ Hz, 0.6 H), 6.95 (d, $J=8$ Hz, 0.4 H), 6.97–7.02 (m, 0.6 H), 7.06 (d, $J=2$ Hz, 0.6 H), 7.29–7.45 (m, 4.4 H).

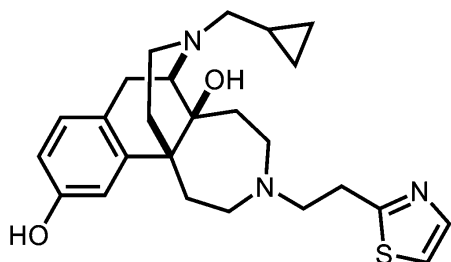
【0156】

(実施例 31)

(5a S, 6 R, 11b S) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 3 – (2 – (チアゾール – 2 – イル) エチル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 5a, 10 (1 H) ジオールの合成

【0157】

【化 5 2】



実施例 3 で得られた化合物 E (30 mg, 0.091 mmol) 及びメタンスルホン酸 2 – (チアゾール – 2 – イル) エチル (WO 2010105179 に記載の方法で合成) (23 mg, 0.11 mmol) をアセトニトリル (1 mL) に溶解し、N, N – ジイソプロピルエチルアミン (47 μL , 0.27 mmol) を加え、80°C で 12 時間攪拌し、その後室温で 4 日間攪拌した。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 : 2 M アンモニアメタノール溶液 = 85 : 15) で精製し、表題化合物 (26 mg, 65%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.17 (m, 2 H), 0.45–0.56 (m, 2 H), 0.77–0.92 (m, 1 H), 0.97–1.08 (m, 1 H), 1.17–1.73 (m, 1 H), 1.76–1.93 (m, 2

H), 1.94–2.11 (m, 2H), 2.28–3.00 (m, 12H), 3.01–3.23 (m, 3H), 4.64 (br s, 1H), 6.53–6.59 (m, 1H), 6.61 (dd, J=3, 8 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=3 Hz, 1H), 7.61 (d, J=4 Hz, 1H).

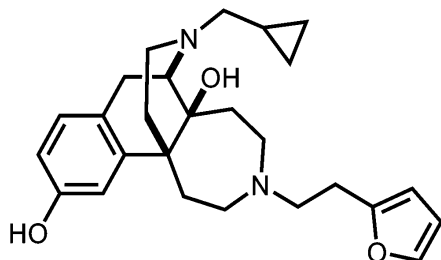
【0158】

(実施例32)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(2–(フラン–2–イル)エチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10 (1H) ジオールの合成

【0159】

【化53】



2–(フラン–2–イル)エタン–1–オール (7mg, 0.06mmol) のジクロロメタン (1mL) 溶液に、トリエチルアミン (18μL, 0.12mmol) を加えた後、氷冷下、無水メシル酸 (11mg, 0.066mmol) を加え、氷冷下にて1時間攪拌した。氷冷下、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムにて3回抽出し、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、メタンスルホン酸2–(フラン–2–イル)エチルの粗体を得た。得られた粗体のN, N–ジメチルホルムアミド (0.25mL) 溶液を、実施例3で得られた化合物E (10mg, 0.03mmol) およびN, N–ジイソプロピルエチルアミン (21μL, 0.12mmol) のN, N–ジメチルホルムアミド (0.5mL) 溶液に氷冷下滴下し、室温で16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および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：2Mアンモニア–メタノール溶液=90：10) で精製し、表題化合物 (2.1mg, 17%) を無色アモルファスとして得た。

¹H–NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.04 (d, J=11Hz, 1H), 1.40–1.60 (m, 1H), 1.80–1.95 (m, 2H), 1.95–2.10 (m, 3H), 2.20–2.40 (m, 3H), 2.50–2.60 (m, 1H), 2.70–3.00 (m, 10H), 3.20–3.45 (m, 1H), 5.96 (d, J=3Hz, 1H), 6.20–6.25 (m, 1H), 6.50–6.55 (m, 1H), 6.58 (dd, J=3, 8Hz, 1H), 6.90 (d, J=8Hz, 1H)

【0160】

(実施例33)

1–((5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a, 10–ジヒドロキシ–1, 2, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–3 (4H)–イル)–2–(チアゾール–4–イル)エタン–1–オンの合成

【0161】

10

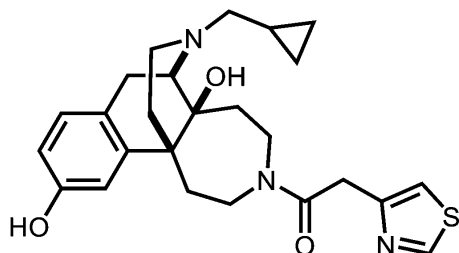
20

30

40

50

【化 5 4】



実施例 7 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E 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): 0.04–0.14 (m, 2 H), 0.43–0.56 (m, 2 H), 0.76–0.87 (m, 1 H), 1.01–1.15 (m, 1 H), 1.53–1.65 (m, 1 H), 1.77–2.10 (m, 3 H), 2.16–2.40 (m, 3 H), 2.48–2.60 (m, 1.4 H), 2.69 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.6 H), 2.77 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.4 H), 2.86 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.6 H), 2.91 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.4 H), 2.92 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.4 H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.6 H), 3.12–3.30 (m, 1.4 H), 3.37–3.46 (m, 0.6 H), 3.49 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 0.6 H), 3.67 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4 H), 3.72–3.83 (m, 0.4 H), 3.84 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4 H), 3.85–3.99 (m, 1 H), 3.90 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6 H), 4.00 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6 H), 4.11–4.19 (m, 0.6 H), 6.61 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.63–6.68 (m, 1 H), 6.85 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.6 H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.92 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6 H), 7.07–7.11 (m, 1 H), 8.73 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.6 H), 8.74 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.4 H).

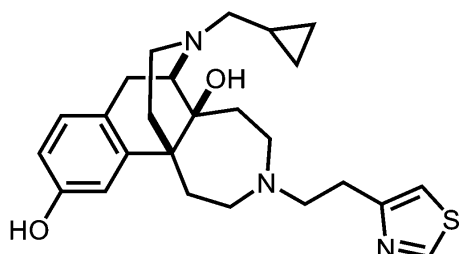
【0162】

(実施例 34)

(5a S, 6 R, 11b S)–14–（シクロプロピルメチル）–3–（2-（チアゾール-4-イル）エチル）–2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-（エピミノエタノ）ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10 (1 H)–ジオールの合成

【0163】

【化 5 5】



実施例 24 に記載した方法に従い、実施例 33 で得られた化合物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), 0.42–0.56 (m, 2 H), 0.76–0.88 (m, 1 H), 0.98–1.08 (m, 1 H), 1.49 (dd, $J=5, 14\text{ Hz}$, 1 H), 1.75–1.86 (m, 2 H), 1.94–2.08 (m, 2 H), 2.28–2.41 (m, 3 H), 2.49–2.58 (m, 1 H), 2.68–2.80 (m, 2 H), 2.73 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.85–3.05 (m, 7 H), 3.16 (dd, $J=12, 12\text{ Hz}$, 1 H), 4.72 (br s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 6.59

(d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8.68 (s, 1H).

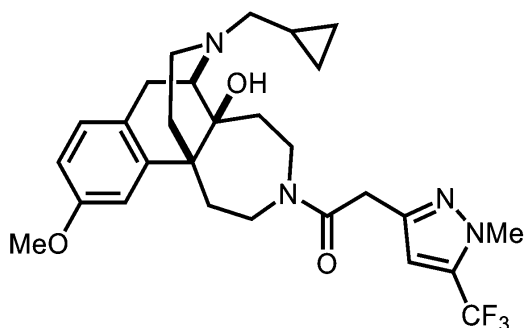
【0164】

(実施例35)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)エタン-1-オンの合成

【0165】

【化56】



10

実施例5に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体C及び2-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-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): 0.03–0.20 (m, 2H), 0.45–0.61 (m, 2H), 0.76–0.92 (m, 1H), 1.01–1.10 (m, 1H), 1.21–1.91 (m, 2.5H), 1.93–2.44 (m, 5.5H), 2.47–2.62 (m, 1.5H), 2.69–3.07 (m, 3H), 3.08–3.20 (m, 0.5H), 3.36–3.97 (m, 10.5H), 4.06–4.17 (m, 0.5H), 6.41 (s, 0.5H), 6.54 (s, 0.5H), 6.62–6.75 (m, 2H), 6.97–7.06 (m, 1H).

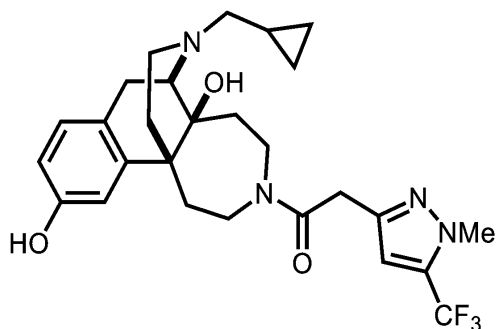
【0166】

(実施例36)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)エタン-1-オンの合成

【0167】

【化57】



40

実施例6に記載した方法に従い、実施例35で得られた化合物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, 2H), 0.47–0.59 (m, 2H), 0.75–0.94 (m, 1H), 0.99–

50

1. 17 (m, 1H), 1. 22–2. 40 (m, 8H), 2. 47–2. 64 (m, 1. 4H), 2. 66–2. 83 (m, 1H), 2. 84–3. 07 (m, 2H), 3. 09–3. 27 (m, 0. 6H), 3. 35–3. 59 (m, 2H), 3. 62–3. 81 (m, 1. 6H), 3. 83–4. 01 (m, 4H), 4. 07–4. 22 (m, 0. 4H), 4. 38–4. 57 (m, 1H), 6. 45 (s, 0. 4H), 6. 53 (s, 0. 6H), 6. 56–6. 67 (m, 1. 4H), 6. 79 (d, J=2 Hz, 0. 6H), 6. 88–6. 97 (m, 1H).

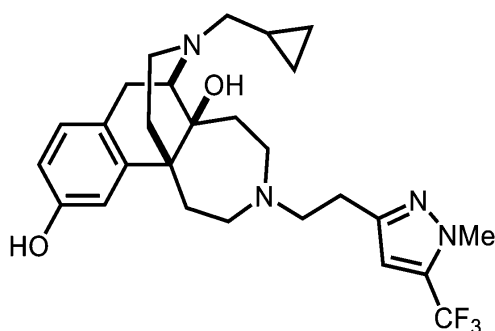
【0168】

(実施例37)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(2–(1–メチル–5–(トリフルオロメチル)–1H–ピラゾール–3–イル)エチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10(1H)–ジオールの合成

【0169】

【化58】



実施例24に記載した方法に従い、実施例36で得られた化合物より表題化合物を得た。
¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0. 03–0. 18 (m, 2H), 0. 41–0. 57 (m, 2H), 0. 74–0. 91 (m, 1H), 0. 97–2. 15 (m, 6H), 2. 26–2. 42 (m, 3H), 2. 45–2. 60 (m, 1H), 2. 67–3. 02 (m, 10H), 3. 10–3. 25 (m, 1H), 3. 88 (s, 3H), 4. 74 (br s, 1H), 6. 35 (s, 1H), 6. 45 (d, J=2 Hz, 1H), 6. 55 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 6. 89 (d, J=8 Hz, 1H).

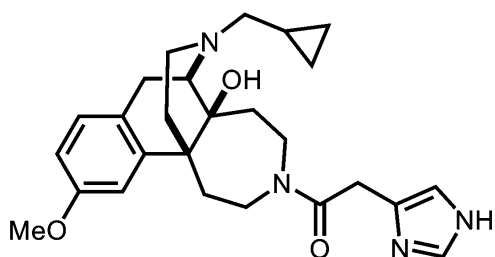
【0170】

(実施例38)

1–((5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–10–メトキシ–1, 2, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–3(4H)–イル)–2–(1H–イミダゾール–4–イル)エタン–1–オンの合成

【0171】

【化59】



実施例5に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体C及び2–(1H–イミダ

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) : 0.06–0.17 (m, 2 H), 0.46–0.58 (m, 2 H), 0.77–0.90 (m, 1 H), 1.01–1.17 (m, 1 H), 1.48–3.19 (m, 13 H), 3.36–4.82 (m, 8 H), 6.56–6.88 (m, 3 H), 6.97–7.09 (m, 1 H), 7.48–7.54 (m, 1 H) .

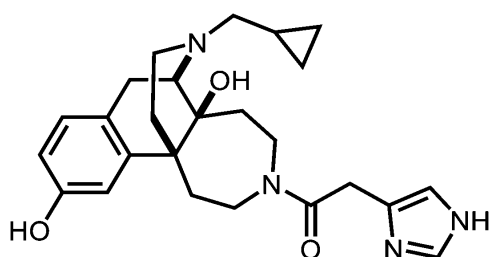
【0172】

(実施例39)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(1H-イミダゾール-4-イル)エタン-1-オンの合成

【0173】

【化60】



実施例6に記載した方法に従い、実施例38で得られた化合物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 H), 0.43–0.55 (m, 2 H), 0.72–0.89 (m, 1 H), 0.98–1.13 (m, 1 H), 1.51–1.64 (m, 1 H), 1.69–3.00 (m, 11 H), 3.23–3.91 (m, 6 H), 6.56–6.69 (m, 3 H), 6.85 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6 H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4 H), 7.37 (s, 0.6 H), 7.40 (s, 0.4 H) .

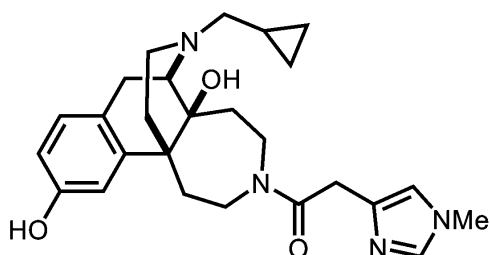
【0174】

(実施例40)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エタン-1-オンの合成

【0175】

【化61】



実施例5に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物E及び2-(1-メチル-1H-イミダゾール-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) : 0.04–0.15 (m, 2 H), 0.45–0.54 (m, 2 H), 0.73–0.92 (m, 1 H), 0.99–1.14 (m, 1 H), 1.51–1.65 (m, 1 H), 1.71–2.60 (m, 8 H)

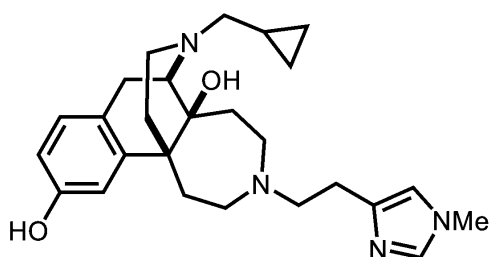
H), 2.73 (ddd, J=2, 8, 8 Hz, 1H), 2.82–3.03 (m, 2H), 3.14–3.25 (m, 0.4H), 3.28–3.99 (m, 8.2H), 4.04–4.17 (m, 0.4H), 6.63 (dd, J=3, 8 Hz, 0.6H), 6.67 (dd, J=3, 8 Hz, 0.4H), 6.70–6.77 (m, 1.6H), 6.82 (d, J=3 Hz, 0.4H), 6.87 (d, J=8 Hz, 0.6H), 6.91 (d, J=8 Hz, 0.4H), 7.31 (s, 0.4H), 7.36 (s, 0.6H).
【0176】

(実施例41)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(2–(1–メチル–1H–イミダゾール–4–イル)エチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10 (1H)–ジオールの合成

【0177】

【化62】



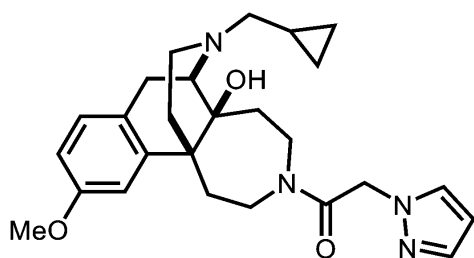
実施例24に記載した方法に従い、実施例40で得られた化合物より表題化合物を得た。
¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.04–0.15 (m, 2H), 0.41–0.58 (m, 2H), 0.72–1.56 (m, 3H), 1.74–2.12 (m, 4H), 2.24–2.39 (m, 3H), 2.47–2.58 (m, 1H), 2.66–3.02 (m, 10H), 3.17–3.30 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.60 (d, J=8 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H).
【0178】

(実施例42)

1–((5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–10–メトキシ–1, 2, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–3 (4H)–イル)–2–(1H–ピラゾール–1–イル)エタン–1–オンの合成

【0179】

【化63】



実施例5に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体C及び2–(1H–ピラゾール–1–イル)酢酸より表題化合物を得た。

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.00–1.15 (m, 1H), 1.50–1.70 (m, 2H), 1.75–1.90 (m, 1H)

H), 1.90–2.40 (m, 3H), 2.50–2.65 (m, 1.4H), 2.70–3.10 (m, 4.6H), 3.30–3.60 (m, 1.4H), 3.60–3.70 (m, 0.6H), 3.75–3.95 (m, 4.6H), 4.10–4.20 (m, 0.4H), 4.49 (br s, 1H), 4.59 (d, J=16Hz, 0.6H), 4.80–5.05 (m, 1.4H), 6.20–6.30 (m, 1H), 6.65–6.80 (m, 2H), 7.00–7.10 (m, 1H), 7.40–7.55 (m, 2H).

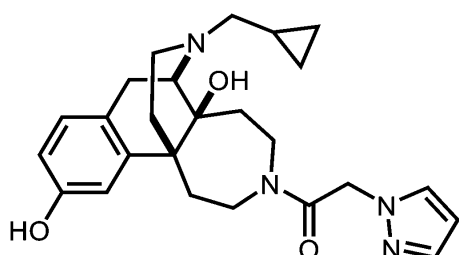
【0180】

(実施例43)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0181】

【化64】



実施例3で得られた化合物E (7.6mg, 0.023mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.0mL)溶液に、2-(1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(8.8mg, 0.069mmol)、N, N-ジイソプロプルエチルアミン(12.1μL, 0.069mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(10.6mg, 0.069mmol)、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(13.3mg, 0.069mmol)およびN, N-ジメチル-4-アミノピリジン(1.4mg, 0.012mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に2M水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで三回抽出した。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:2Mアンモニア-メタノール=10:1)で精製し、表題化合物(9.9mg, 98%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.06–0.13 (m, 2H), 0.47–0.54 (m, 2H), 0.76–0.86 (m, 1H), 1.03–1.10 (m, 1H), 1.52–1.63 (m, 1H), 1.76–2.25 (m, 4.5H), 2.26–2.39 (m, 2H), 2.50–2.65 (m, 1.5H), 2.68–2.79 (m, 1H), 2.86–2.95 (m, 1.5H), 2.98 (d, J=18Hz, 0.5H), 3.09–3.19 (m, 0.5H), 3.25–3.39 (m, 1.5H), 3.62–3.73 (m, 0.5H), 3.81–3.89 (m, 1H), 4.01–4.09 (m, 0.5H), 4.52 (br s, 1H), 4.66 (d, J=16Hz, 0.5H), 4.81 (d, J=16Hz, 0.5H), 4.95 (d, J=16Hz, 0.5H), 4.99 (d, J=16Hz, 0.5H), 6.26–6.29 (m, 1H), 6.62–6.68 (m, 2H), 6.90–6.95 (m, 1H), 7.33 (dd, J=2, 2Hz, 0.5H), 7.41 (d, J=2Hz, 0.5H), 7.55 (dd, J=2, 4Hz, 1H).

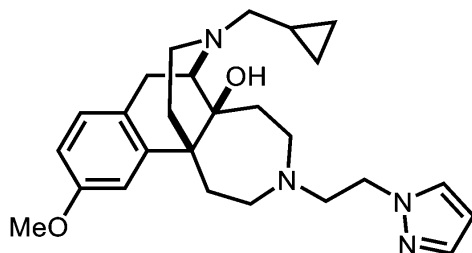
【0182】

(実施例44)

(5a S, 6 R, 11b S) - 3 - (2 - (1H-ピラゾール-1-イル) エチル) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン - 5a (1H) - オールの合成

【0183】

【化65】



10

実施例24に記載した方法に従い、実施例42で得られた化合物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), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.03 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.75 (ddd, $J=3, 11, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.86 (ddd, $J=4, 4, 12\text{ Hz}$, 1H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.34 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.64 (dt, $J=13, 4\text{ Hz}$, 1H), 2.70-2.90 (m, 3H), 2.90-3.00 (m, 3H), 3.14 (ddd, $J=1, 11, 12\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.00-4.10 (m, 2H), 4.59 (br s, 1H), 6.04 (t, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H).

20

【0184】

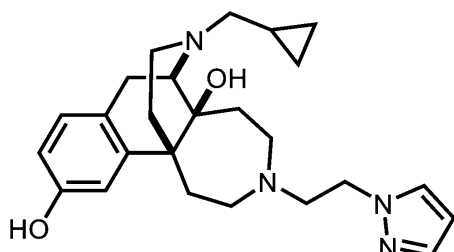
(実施例45)

(5a S, 6 R, 11b S) - 3 - (2 - (1H-ピラゾール-1-イル) エチル) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン - 5a, 10 (1H) - ジオールの合成

30

【0185】

【化66】



40

実施例6に記載した方法に従い、実施例44で得られた化合物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), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.75-0.85 (m, 1H), 1.00 (d, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 1.44 (dd, $J=3, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.70-1.85 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 3H), 2.30-2.45 (m, 3H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.61 (dt, $J=13, 4\text{ Hz}$, 1H), 2.75 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.80-3.00 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 6.09 (t, $J=2\text{ Hz}$

50

, 1 H), 6.55 (d, J=2 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J=2, 8 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=2 Hz, 1 H).

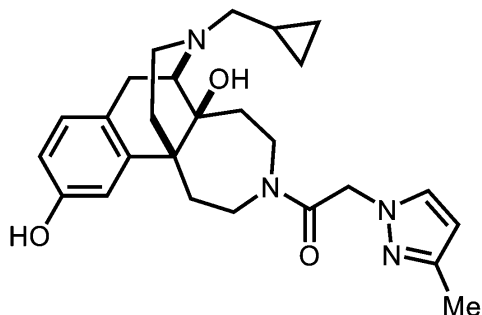
【0186】

(実施例46)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0187】

【化67】



実施例5に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物E及び及び2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸より、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00–0.15 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 1.07 (d, J=12 Hz, 1 H), 1.50–1.65 (m, 1 H), 1.70–2.40 (m, 9.4 H), 2.50–2.80 (m, 2.6 H), 2.80–3.15 (m, 2.6 H), 3.20–3.40 (m, 1.4 H), 3.60–3.75 (m, 0.6 H), 3.75–3.90 (m, 1 H), 4.00–4.15 (m, 0.4 H), 4.53 (br s, 1 H), 4.60 (d, J=16 Hz, 0.6 H), 4.70 (d, J=16 Hz, 0.6 H), 4.85 (d, J=16 Hz, 0.4 H), 4.90 (d, J=16 Hz, 0.4 H), 6.05 (s, 1 H), 6.60–6.70 (m, 2 H), 6.85–7.00 (m, 1 H), 7.20–7.35 (m, 1 H).

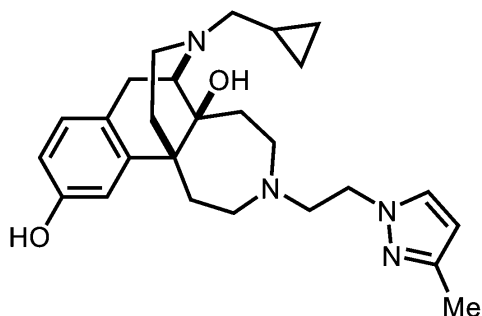
【0188】

(実施例47)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

【0189】

【化68】



実施例 24 に記載した方法に従い、実施例 46 で得られた化合物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), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 1.03 (d, $J=11\text{ Hz}$, 1 H), 1.48 (dd, $J=8.14\text{ Hz}$, 1 H), 1.70–1.85 (m, 2 H), 1.90–2.10 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.30–2.45 (m, 3 H), 2.50–2.70 (m, 3 H), 2.70–3.00 (m, 6 H), 3.10–3.25 (m, 1 H), 3.95–4.10 (m, 2 H), 5.88 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 6.55 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 6.62 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.93 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.99 (s, 1 H).

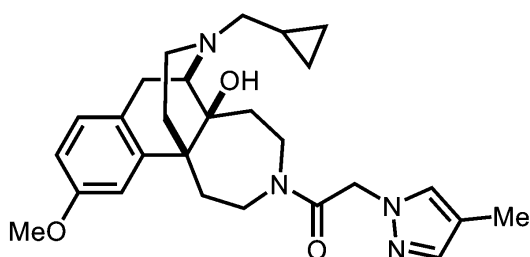
【0190】

(実施例 48)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0191】

【化 69】



実施例 5 に記載した方法に従い、実施例 2 で得られた異性体 C 及び 2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.15 (m, 2 H), 0.47–0.55 (m, 2 H), 0.77–0.88 (m, 1 H), 1.04–1.12 (m, 1 H), 1.56–1.63 (m, 1 H), 1.77–1.87 (m, 1 H), 1.92–2.02 (m, 1.5 H), 2.04 (s, 1.5 H), 2.07 (s, 1.5 H), 2.09–2.22 (m, 1.5 H), 2.27–2.40 (m, 2 H), 2.52–2.62 (m, 1 H), 2.713.00 (m, 3.5 H), 3.02–3.10 (m, 0.5 H), 3.35 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.39–3.47 (m, 0.5 H), 3.48–3.54 (m, 0.5 H), 3.59–3.72 (m, 0.5 H), 3.77 (s, 1.5 H), 3.79 (s, 1.5 H), 3.80–3.91 (m, 1.5 H), 4.10–4.17 (m, 0.5 H), 4.51 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.83 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.87 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.93 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.67 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.68 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.70–6.75 (m, 1 H), 7.01–7.05 (m, 1.5 H), 7.20 (s, 0.5 H), 7.27 (s, 0.5 H), 7.30 (s, 0.5 H).

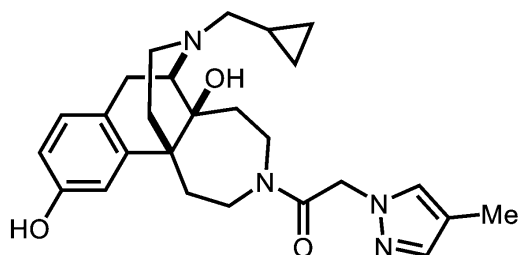
【0192】

(実施例 49)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0193】

【化 70】



実施例 6 に記載した方法に従い、実施例 48 で得られた化合物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), 0.48–0.54 (m, 2 H), 0.77–0.86 (m, 1 H), 1.02–1.11 (m, 1 H), 1.55–1.62 (m, 1 H), 1.75–1.88 (m, 1.5 H), 1.91–2.08 (m, 2.5 H), 2.04 (s, 1.5 H), 2.06 (s, 1.5 H), 2.10–2.40 (m, 3.5 H), 2.50–2.65 (m, 1.5 H), 2.85–3.00 (m, 2 H), 3.09–3.16 (m, 0.5 H), 3.22–3.30 (m, 1 H), 3.31–3.39 (m, 0.5 H), 3.64–3.74 (m, 0.5 H), 3.78–3.87 (m, 1 H), 4.00–4.07 (m, 0.5 H), 4.56 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.74 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.86 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.91 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.62–6.68 (m, 2 H), 6.90–6.95 (m, 1 H), 7.11 (s, 0.5 H), 7.16 (s, 0.5 H), 7.29 (m, 0.5 H), 7.30 (s, 0.5 H).

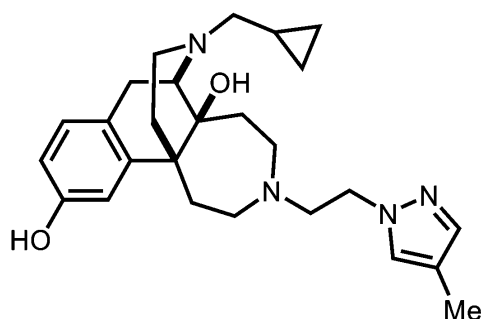
【0194】

(実施例 50)

(5a S, 6 R, 11b S) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 3 – (2 – (4 – メチル – 1H – ピラゾール – 1 – イル) エチル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 5a, 10 (1H) – ジオールの合成

【0195】

【化 71】



実施例 24 に記載した方法に従い、実施例 49 で得られた化合物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), 0.45–0.55 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 1.02 (d, $J=11\text{ Hz}$, 1 H), 1.45 (dd, $J=3, 14\text{ Hz}$, 1 H), 1.70–1.85 (m, 2 H), 1.90–2.10 (m, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 2.30–2.40 (m, 3 H), 2.50–2.70 (m, 3 H), 2.75 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.80–3.00 (m, 5 H), 3.13–3.25 (m, 1 H), 4.00–4.15 (m, 2 H), 6.54 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1 H), 6.61 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.85–6.95 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H)

)

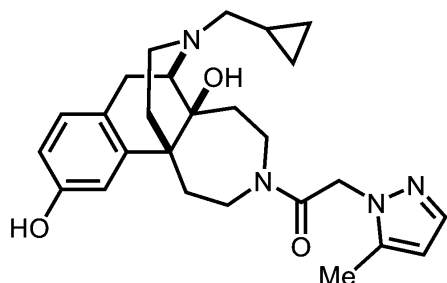
【0196】

(実施例51)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0197】

【化72】



10

実施例5に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物E及び2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-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): 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.80–0.90 (m, 1H), 1.06 (d, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 1.50–1.90 (m, 3H), 1.90–2.10 (m, 2H), 2.01 (s, 1.2H), 2.08 (s, 1.8H), 2.20–2.40 (m, 4H), 2.50–2.80 (m, 2H), 2.80–3.00 (m, 1.6H), 3.15–3.50 (m, 1.4H), 3.60–4.00 (m, 2H), 4.53 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6H), 4.72 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6H), 4.85 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4H), 4.90 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4H), 5.99 (s, 0.4H), 6.02 (s, 0.6H), 6.60–6.75 (m, 2H), 6.90–7.00 (m, 1H), 7.38 (s, 0.4H), 7.41 (s, 0.6H).

30

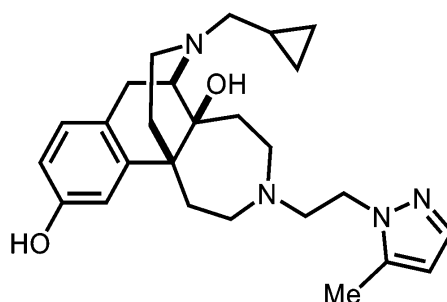
【0198】

(実施例52)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

【0199】

【化73】



40

実施例24に記載した方法に従い、実施例51で得られた化合物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

50

H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.02 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 1.40–1.50 (m, 1H), 1.75–1.90 (m, 2H), 1.95–2.10 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.20–2.40 (m, 3H), 2.50–2.80 (m, 4H), 2.80–3.00 (m, 4H), 3.15–3.35 (m, 1H), 4.07 (t, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.60–6.65 (m, 1H), 6.91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.36 (s, 1H).

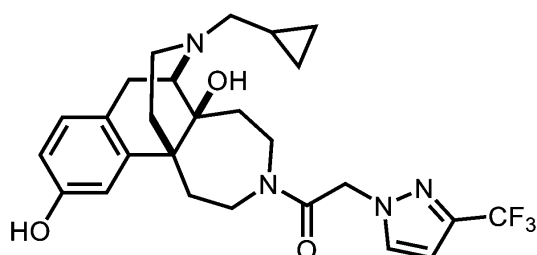
【0200】

(実施例53)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0201】

【化74】



実施例5に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物E及び2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸より表題化合物をとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.05–1.15 (m, 1H), 1.50–2.40 (m, 7H), 2.50–2.70 (m, 1.5H), 2.70–2.85 (m, 1.5H), 2.85–3.05 (m, 2H), 3.05–3.15 (m, 0.5H), 3.30–3.50 (m, 1.5H), 3.60–3.75 (m, 0.5H), 3.80–3.90 (m, 1H), 4.00–4.15 (m, 0.5H), 4.72 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 4.89 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 5.01 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 5.02 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 6.51 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5H), 6.54 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5H), 6.60–6.70 (m, 2H), 6.95 (s, 0.5H), 6.97 (s, 0.5H), 7.37 (d, $J=1\text{ Hz}$, 0.5H), 7.50 (d, $J=1\text{ Hz}$, 0.5H).

【0202】

(実施例54)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

【0203】

10

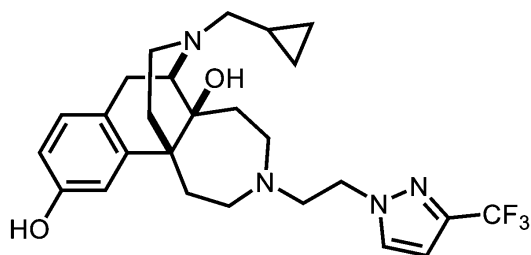
20

30

40

50

【化 7 5】



実施例 24 に記載した方法に従い、実施例 53 で得られた化合物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), 0.45–0.55 (m, 2 H), 0.70–1.00 (m, 1 H), 1.02 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1 H), 1.40–1.55 (m, 1 H), 1.65–1.85 (m, 2 H), 1.90–2.10 (m, 2 H), 2.30–2.65 (m, 6 H), 2.75–3.05 (m, 6 H), 3.05–3.20 (m, 1 H), 4.00–4.15 (m, 2 H), 6.26 (s, 1 H), 6.60–6.70 (m, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 6.98 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H).

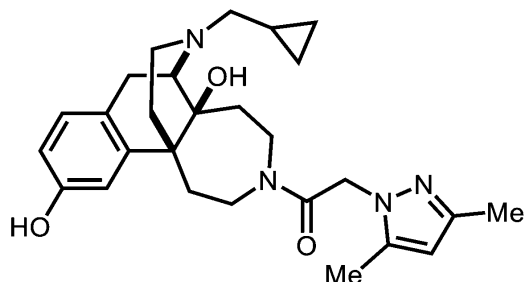
【0204】

(実施例 55)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタン)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0205】

【化 7 6】



実施例 5 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E 及び 2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸より表題化合物を得た。

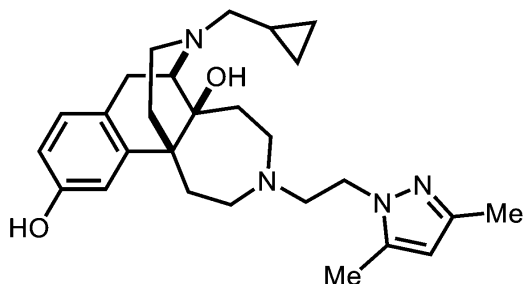
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2 H), 0.45–0.55 (m, 2 H), 0.80–0.90 (m, 1 H), 1.00–1.10 (m, 1 H), 1.45–1.70 (m, 1.6 H), 1.75–1.90 (m, 1.4 H), 1.90–2.40 (m, 4.6 H), 1.94 (s, 1.2 H), 2.01 (s, 1.8 H), 2.17 (s, 1.2 H), 2.22 (s, 1.8 H), 2.45–3.00 (m, 4.4 H), 3.15–3.45 (m, 2 H), 3.60–4.00 (m, 2 H), 4.47 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6 H), 4.62 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6 H), 4.75 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4 H), 4.82 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4 H), 5.77 (s, 0.4 H), 5.80 (s, 0.6 H), 6.60–6.70 (m, 2 H), 6.85–6.95 (m, 1 H).

【0206】

(実施例 56)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒ

ドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成
【0207】
【化77】



10

実施例24に記載した方法に従い、実施例55で得られた化合物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), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.70–0.90 (m, 1H), 1.00–1.10 (m, 1H), 1.40–1.50 (m, 1H), 1.70–1.90 (m, 2H), 1.95–2.10 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.20–2.40 (m, 3H), 2.50–2.60 (m, 1H), 2.60–3.00 (m, 8H), 3.20–3.30 (m, 1H), 4.00 (t, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.61 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

20

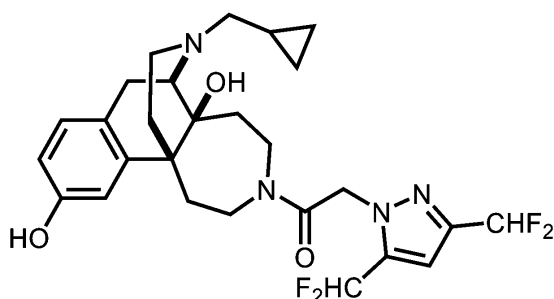
【0208】

(実施例57)

2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a,10-ジヒドロキシ-1,2,5,5a,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-3(4H)-イル)エタン-1-オンの合成

【0209】

【化78】



40

実施例5に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物E及び2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.10 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 1.75–1.90 (m, 1H), 1.90–2.40 (m, 6H), 2.50–3.10 (m, 5H), 3.15–3.25 (m, 0.5H), 3.30–3.55 (m, 1.5H), 3.65–3.75 (m, 0.5H), 3.80–3.90 (m, 1H), 3.95–4.05 (m, 0.5H), 4.72 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 4.98 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 5.00 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 5.15 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 6.40–6.80 (m

50

, 5 H), 6.90–7.00 (m, 1 H).

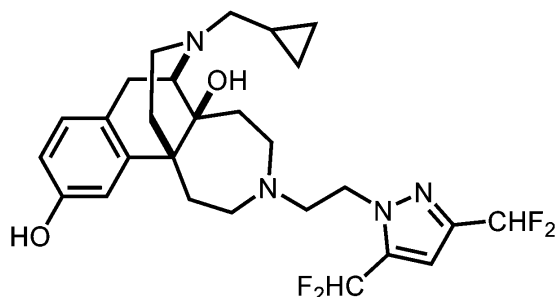
【0210】

(実施例58)

(5aS, 6R, 11bS)–3–(2–(3, 5–ビス(ジフルオロメチル)–1H–ピラゾール–1–イル)エチル)–14–(シクロプロピルメチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10 (1H)–ジオールの合成

【0211】

【化79】



10

実施例24に記載した方法に従い、実施例57で得られた化合物より表題化合物を得た。
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.00–0.15 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 1.00 (d, J=10 Hz, 1 H), 1.40–1.50 (m, 1 H), 1.65–2.10 (m, 4 H), 2.20–2.40 (m, 2 H), 2.45–2.60 (m, 2 H), 2.62 (ddd, J=4, 5, 13 Hz, 1 H), 2.75 (dd, J=6, 8 Hz, 1 H), 2.80–3.00 (m, 5 H), 3.18 (ddd, J=2, 12, 12 Hz, 1 H), 3.55–3.80 (m, 1 H), 4.16 (t, J=6 Hz, 2 H), 6.50–6.90 (m, 5 H), 6.93 (d, J=8 Hz, 1 H).

20

【0212】

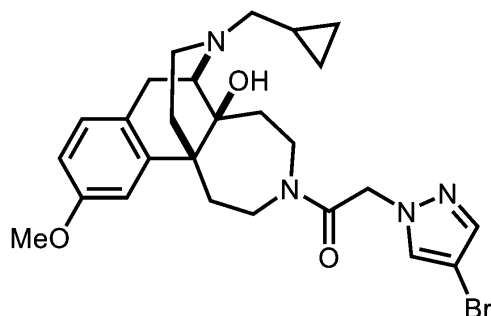
(実施例59)

2–(4–ブロモ–1H–ピラゾール–1–イル)–1–((5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–10–メトキシ–1, 2, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–3 (4H)–イル)エタン–1–オンの合成

30

【0213】

【化80】



40

実施例5に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体C及び2–(4–ブロモ–1H–ピラゾール–1–イル)酢酸より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.00–0.15 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 1.00–1.15 (m, 1 H), 1.55–1.65 (m, 1 H), 1.75–2.40 (m, 7

50

H), 2.50–3.10 (m, 4.5 H), 3.30–3.55 (m, 1.5 H), 3.60–3.75 (m, 0.5 H), 3.75–3.90 (m, 1 H), 3.78 (s, 1.5 H), 3.79 (s, 1.5 H), 4.10–4.20 (m, 0.5 H), 4.40–4.60 (br s, 1 H), 4.54 (d, J=16 Hz, 0.5 H), 4.84 (d, J=16 Hz, 0.5 H), 4.94 (d, J=16 Hz, 0.5 H), 4.94 (d, J=16 Hz, 0.5 H), 6.65–6.70 (m, 1 H), 6.70–6.75 (m, 1 H), 7.00–7.05 (m, 1 H), 7.25 (s, 0.5 H), 7.42 (s, 0.5 H), 7.45 (s, 0.5 H), 7.47 (s, 0.5 H).

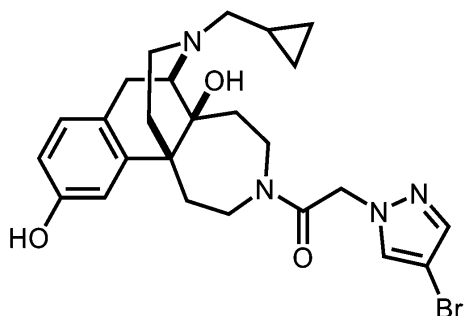
【0214】

(実施例60)

2-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)エタン-1-オンの合成

【0215】

【化81】



実施例5に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物E及び2-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.00–0.15 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 1.00–1.15 (m, 1 H), 1.50–1.70 (m, 1 H), 1.70–2.45 (m, 7 H), 2.50–2.85 (m, 2 H), 2.85–3.00 (m, 2 H), 3.12–3.22 (m, 0.5 H), 3.30–3.45 (m, 1.5 H), 3.65–3.75 (m, 0.5 H), 3.75–3.90 (m, 1 H), 3.95–4.05 (m, 0.5 H), 4.61 (d, J=16 Hz, 0.5 H), 4.79 (d, J=16 Hz, 0.5 H), 4.92 (s, 1 H), 6.60–6.70 (m, 2 H), 6.90–7.00 (m, 1 H), 7.33 (s, 0.5 H), 7.43 (s, 1 H), 7.46 (s, 0.5 H).

【0216】

(実施例61)

(5aS, 6R, 11bS)-3-(2-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

【0217】

10

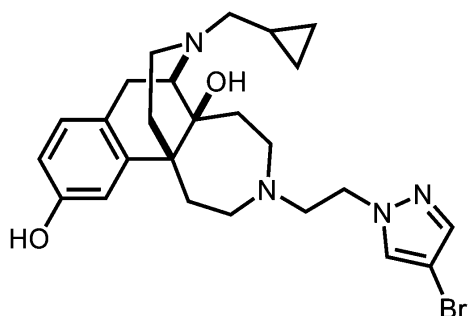
20

30

40

50

【化 8 2】



10

実施例 24 に記載した方法に従い、実施例 60 で得られた化合物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), 0.75–0.90 (m, 1 H), 1.02 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1 H), 1.40–1.50 (m, 1 H), 1.65–1.85 (m, 2 H), 1.90–2.10 (m, 2 H), 2.25–2.40 (m, 3 H), 2.40–2.60 (m, 3 H), 2.70–3.20 (m, 7 H), 3.80–3.95 (m, 1 H), 3.95–4.05 (m, 1 H), 6.60–6.70 (m, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 7.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.35 (s, 1 H).

【0218】

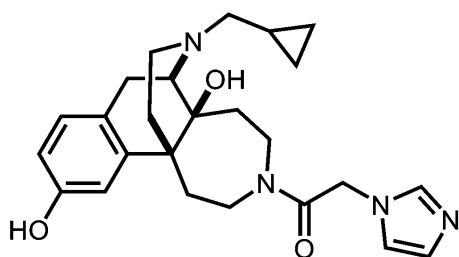
20

(実施例 62)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0219】

【化 8 3】



30

実施例 5 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E 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。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 1.10–1.25 (m, 2 H), 1.80–2.00 (m, 2.8 H), 2.00–2.15 (m, 2.2 H), 2.25–2.45 (m, 2 H), 2.50–2.65 (m, 0.8 H), 2.70–2.95 (m, 3.2 H), 3.00–3.10 (m, 0.2 H), 3.13–3.22 (m, 0.8 H), 3.25–3.35 (m, 0.2 H), 3.40 (dd, $J=8, 14\text{ Hz}$, 0.8 H), 3.70–3.80 (m, 0.2 H), 3.85–4.05 (m, 1.8 H), 4.43 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.8 H), 4.67 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.2 H), 4.75–4.90 (m, 1 H), 6.57 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.2 H), 6.65–6.75 (m, 1 H), 6.81 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.8 H), 6.85–6.95 (m, 1.8 H), 6.95–7.05 (m, 1.2 H), 7.35 (s, 0.8 H), 7.48 (s, 0.2 H).

40

【0220】

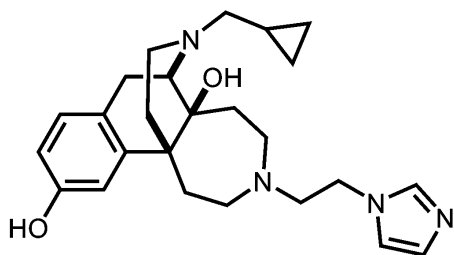
50

(実施例 63)

(5a S, 6 R, 11 b S) - 3 - (2 - (1H-イミダゾール-1-イル) エチル) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1H) -ジオールの合成

【0221】

【化84】



10

実施例 24 に記載した方法に従い、実施例 62 で得られた化合物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), 0.45-0.55 (m, 2 H), 0.70-0.90 (m, 1 H), 1.04 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1 H), 1.51 (dd, $J=5, 14\text{ Hz}$, 1 H), 1.65-1.75 (m, 1 H), 1.82 (ddd, $J=3, 11, 14\text{ Hz}$, 1 H), 1.95-2.05 (m, 2 H), 2.30-2.45 (m, 3 H), 2.45-2.55 (m, 3 H), 2.60-2.75 (m, 2 H), 2.80-3.00 (m, 4 H), 3.08-3.18 (m, 1 H), 3.78 (t, $J=6\text{ Hz}$, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 6.64 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1 H), 6.73 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.08 (s, 1 H).

20

【0222】

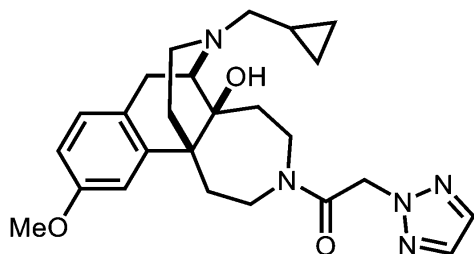
(実施例 64)

1 - ((5a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) - 2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) エタン-1-オンの合成

30

【0223】

【化85】



40

実施例 5 に記載した方法に従い、実施例 2 で得られた異性体 C 及び 2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-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) : 0.00-0.15 (m, 2 H), 0.45-0.55 (m, 2 H), 0.75-0.90 (m, 1 H), 1.00-1.10 (m, 1 H), 1.50-1.70 (m, 1 H), 1.75-1.85 (m, 0.4 H), 1.90-2.20 (m, 3.6 H), 2.25-2.45 (m, 2 H), 2.50-2.70 (m, 1.4 H), 2.70-3.10 (m, 4.6 H), 3.20-3.35 (m, 0.4 H), 3.35-3.50 (m, 0.6 H), 3.60-3.70 (m, 0.4 H), 3.76 (s, 1.8 H), 3.81 (s, 1.2 H), 3.85-

50

3.95 (m, 1H), 4.20–4.30 (m, 0.6H), 4.50 (br s, 1H), 4.94 (d, $J=16$ Hz, 0.4H), 5.19 (d, $J=16$ Hz, 0.4H), 5.28 (d, $J=16$ Hz, 0.6H), 5.38 (d, $J=16$ Hz, 0.6H), 6.60–6.80 (m, 2H), 7.00–7.10 (m, 1H), 7.61 (s, 0.8H), 7.66 (s, 1.2H).

【0224】

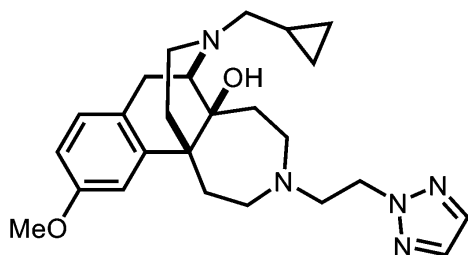
(実施例65)

(5aS, 6R, 11bS)–3–(2–(2H–1, 2, 3–トリアゾール–2–イル)エチル)–14–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a (1H)–オール

10

【0225】

【化86】



20

実施例24に記載した方法に従い、実施例64で得られた化合物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), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.02 (d, $J=11$ Hz, 1H), 1.40–1.50 (m, 1H), 1.70–2.10 (m, 4H), 2.20–2.40 (m, 3H), 2.50–2.60 (m, 2H), 2.65–3.10 (m, 7H), 3.11–3.23 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.35–4.50 (m, 2H), 6.63 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J=2, 8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.52 (s, 2H).

30

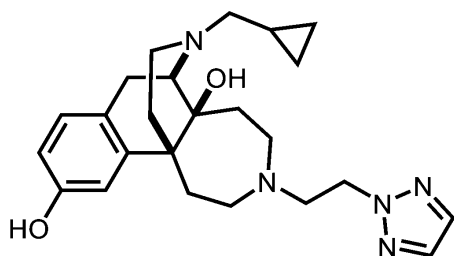
【0226】

(実施例66)

(5aS, 6R, 11bS)–3–(2–(2H–1, 2, 3–トリアゾール–2–イル)エチル)–14–(シクロプロピルメチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10 (1H)–ジオール

【0227】

【化87】



40

実施例6に記載した方法に従い、実施例65で得られた化合物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), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.03 (d, $J=11$ Hz, 1H), 1.20–1.30 (m, 1H), 1.40–1.50 (m

50

, 1 H), 1.70–1.90 (m, 2 H), 1.90–2.10 (m, 3 H), 2.20–2.40 (m, 4 H), 2.50–3.25 (m, 7 H), 4.40–4.60 (m, 2 H), 6.51 (d, J=2 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J=2, 8 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.54 (s, 2 H).

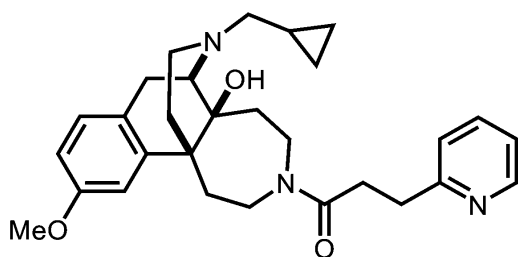
【0228】

(実施例67)

1-(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-3-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの合成

【0229】

【化88】



実施例7に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体C及び3-(ピリジン-2-イル)プロパン酸より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.05–0.16 (m, 2 H), 0.45–0.57 (m, 2 H), 0.76–0.88 (m, 1 H), 1.01–1.12 (m, 1 H), 1.54–1.65 (m, 1 H), 1.78 (ddd, J=2, 12, 15 Hz, 0.5 H), 1.87 (ddd, J=4, 12, 16 Hz, 0.5 H), 1.91–2.23 (m, 3.5 H), 2.29 (dd, J=6, 12 Hz, 0.5 H), 2.30–2.40 (m, 1.5 H), 2.41–2.60 (m, 2 H), 2.66–3.18 (m, 7 H), 3.34 (ddd, J=4, 4, 14 Hz, 0.5 H), 3.39–3.49 (m, 0.5 H), 3.50 (ddd, J=4, 4, 14 Hz, 0.5 H), 3.61–3.73 (m, 0.5 H), 3.70 (s, 1.5 H), 3.77 (s, 1.5 H), 3.80–3.92 (m, 1 H), 4.17 (ddd, J=3, 5, 15 Hz, 0.5 H), 4.48 (br s, 1 H), 6.63 (d, J=2 Hz, 0.5 H), 6.64–6.73 (m, 1.5 H), 7.00 (d, J=8 Hz, 0.5 H), 7.01 (d, J=8 Hz, 0.5 H), 7.04–7.10 (m, 1 H), 7.13 (d, J=8 Hz, 0.5 H), 7.20 (d, J=8 Hz, 0.5 H), 7.51–7.59 (m, 1 H), 8.46–8.51 (m, 1 H).

【0230】

(実施例68)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-3-(3-(ピリジン-2-イル)プロピル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a(1H)-オール

【0231】

10

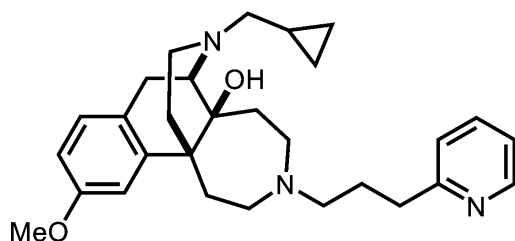
20

30

40

50

【化 8 9】



実施例 67 で得られた化合物 (14 mg, 0.030 mmol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) 溶液を -20°C に冷却し、水素化アルミニウムリチウム (3.1 mg, 0.082 mmol) を加え、 -20°C で 2 時間攪拌後、 0°C に昇温し 1 時間で攪拌した。その後、水素化アルミニウムリチウム (3.1 mg, 0.082 mmol) を追加し、 0°C で 25 時間攪拌後、さらに水素化アルミニウムリチウム (3.1 mg, 0.082 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0°C に冷却後、飽和ロッシェル塩水溶液を加えて反応を停止し、室温まで昇温後、一晚攪拌し、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 (18–60% 2 M アンモニア–メタノール溶液 / 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (3.0 mg, 22%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.16 (m, 2 H), 0.44–0.55 (m, 2 H), 0.79–0.91 (m, 1 H), 1.00–1.09 (m, 1 H), 1.50 (ddd, $J=3, 5, 15\text{ Hz}$, 1 H), 1.74–2.03 (m, 5 H), 2.09 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.29–2.52 (m, 6 H), 2.55 (ddd, $J=2, 6, 11\text{ Hz}$, 1 H), 2.59–2.69 (m, 3 H), 2.75–2.86 (m, 2 H), 2.95 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.09 (ddd, $J=2, 10, 13\text{ Hz}$, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 6.64–6.71 (m, 2 H), 6.97–7.01 (m, 1 H), 7.00 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.06 (ddd, $J=1, 5, 7\text{ Hz}$, 1 H), 7.54 (ddd, $J=2, 7, 7\text{ Hz}$, 1 H), 8.49 (ddd, $J=1, 2, 5\text{ Hz}$, 1 H)。

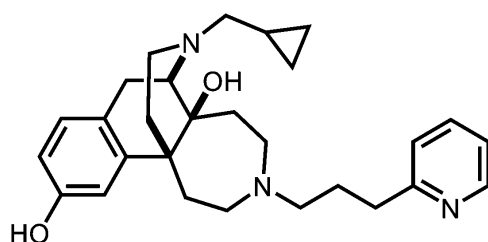
【0232】

(実施例 69)

(5a S, 6 R, 11b S) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 3 – (3 – (ピリジン – 2 – イル) プロピル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 5a, 10 (1 H) – ジオールの合成

【0233】

【化 9 0】



実施例 6 に記載した方法に従い、実施例 68 で得られた化合物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), 0.45–0.55 (m, 2 H), 0.77–0.88 (m, 1 H), 0.97–1.07 (m, 1 H), 1.47 (ddd, $J=1, 6, 14\text{ Hz}$, 1 H), 1.73–

1.90 (m, 4H), 1.95–2.09 (m, 3H), 2.32–2.68 (m, 9H), 2.76 (dd, J=6, 18Hz, 1H), 2.90 (d, J=6Hz, 1H), 2.94–3.08 (m, 2H), 2.95 (d, J=18Hz, 1H), 4.73 (br s, 1H), 6.59 (dd, J=2, 8Hz, 1H), 6.62 (d, J=2Hz, 1H), 6.89 (d, J=8Hz, 1H), 7.07–7.12 (m, 1H), 7.11 (dd, J=5, 8Hz, 1H), 7.58 (ddd, J=2, 8, 8Hz, 1H), 8.48–8.51 (m, 1H).

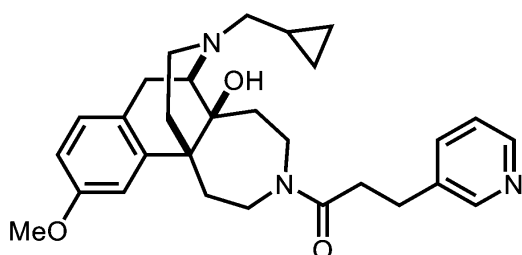
【0234】

(実施例70)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-3-(ピリジン-3-イル)プロパン-1-オンの合成

【0235】

【化91】



実施例7に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体C及び3-(ピリジン-3-イル)プロパン酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06–0.16 (m, 2H), 0.46–0.57 (m, 2H), 0.77–0.88 (m, 1H), 1.01–1.12 (m, 1H), 1.57 (ddd, J=3, 3, 14Hz, 0.5H), 1.63 (ddd, J=2, 5, 15Hz, 0.5H), 1.78 (ddd, J=2, 12, 14Hz, 0.5H), 1.84–2.23 (m, 4.5H), 2.24–2.86 (m, 7H), 2.87–3.05 (m, 3.5H), 3.24 (ddd, J=4, 4, 13Hz, 0.5H), 3.32–3.43 (m, 1H), 3.65–3.76 (m, 0.5H), 3.70 (s, 1.5H), 3.79 (s, 1.5H), 3.83 (ddd, J=3, 13, 13Hz, 0.5H), 3.91 (ddd, J=3, 4, 14Hz, 0.5H), 4.22 (ddd, J=2, 5, 14Hz, 0.5H), 6.62 (d, J=2Hz, 0.5H), 6.67 (dd, J=2, 8Hz, 0.5H), 6.69–6.74 (m, 1H), 7.01 (d, J=8Hz, 0.5H), 7.03 (d, J=8Hz, 0.5H), 7.18 (dd, J=5, 8Hz, 1H), 7.45 (ddd, J=2, 2, 8Hz, 0.5H), 7.53 (ddd, J=2, 2, 8Hz, 0.5H), 8.38–8.49 (m, 2H).

【0236】

(実施例71)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-3-(3-(ピリジン-3-イル)プロピル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a(1H)-オールの合成

【0237】

10

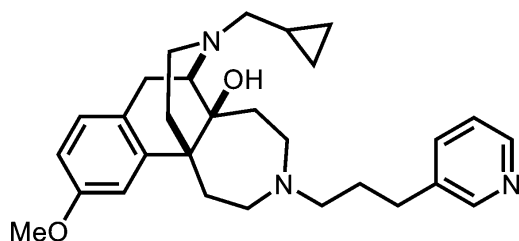
20

30

40

50

【化 9 2】



実施例 24 に記載した方法に従い、実施例 70 で得られた化合物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), 0.45–0.56 (m, 2 H), 0.79–0.91 (m, 1 H), 1.02–1.09 (m, 1 H), 1.51 (ddd, $J=3, 4, 14\text{ Hz}$, 1 H), 1.59–1.72 (m, 2 H), 1.84 (ddd, $J=4, 11, 14\text{ Hz}$, 1 H), 1.90 (ddd, $J=4, 4, 16\text{ Hz}$, 1 H), 1.98 (ddd, $J=3, 11, 12\text{ Hz}$, 1 H), 2.09 (ddd, $J=4, 12, 12\text{ Hz}$, 1 H), 2.32–2.46 (m, 8 H), 2.52–2.62 (m, 2 H), 2.78–2.90 (m, 2 H), 2.96 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 2.99 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.06 (ddd, $J=2, 12, 13\text{ Hz}$, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 6.67 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.71 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 7.01 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.16 (dd, $J=5, 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.35 (ddd, $J=2, 2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 8.29–8.31 (m, 1 H), 8.38–8.41 (m, 1 H).

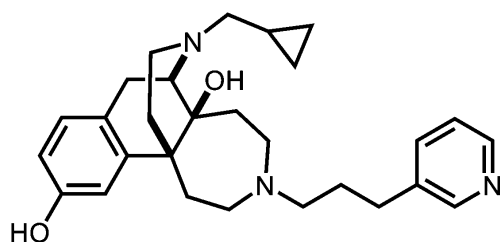
【0238】

(実施例 72)

(5a S, 6 R, 11 b S) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 3 – (3 – (ピリジン – 3 – イル) プロピル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11 b – (エビミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 5 a, 10 (1 H) – ジオールの合成

【0239】

【化 9 3】



実施例 6 に記載した方法に従い、実施例 71 で得られた化合物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), 0.44–0.55 (m, 2 H), 0.77–0.89 (m, 1 H), 0.98–1.06 (m, 1 H), 1.51 (dd, $J=5, 14\text{ Hz}$, 1 H), 1.59–1.77 (m, 3 H), 1.78–1.87 (m, 1 H), 1.96–2.07 (m, 2 H), 2.28–2.47 (m, 7 H), 2.49–2.58 (m, 3 H), 2.78 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.84–2.95 (m, 1 H), 2.90 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 2.95 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 2.98–3.07 (m, 1 H), 4.72 (br s, 1 H), 6.56–6.61 (m, 2 H), 6.91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.18 (dd, $J=5, 7\text{ Hz}$, 1 H), 7.41 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.38 (d, $J=5\text{ Hz}$, 1 H).

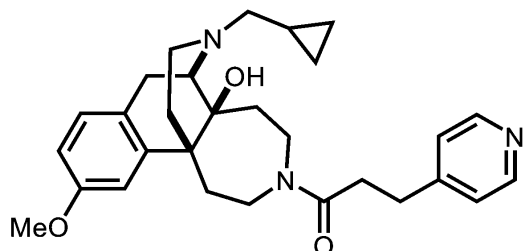
【0240】

(実施例 73)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-3-(ピリジン-4-イル)プロパン-1-オンの合成

【0241】

【化94】



10

実施例7に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体C及び3-(ピリジン-4-イル)プロパ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, 2H), 0.45–0.58 (m, 2H), 0.76–0.91 (m, 1H), 1.01–1.13 (m, 1H), 1.58 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 1.63 (ddd, $J=2, 5, 15\text{ Hz}$, 0.5H), 1.77 (ddd, $J=3, 12, 15\text{ Hz}$, 0.5H), 1.84–2.23 (m, 4H), 2.25–3.06 (m, 11H), 3.25 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 3.36 (ddd, $J=1, 12, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.41 (ddd, $J=3, 6, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.66–3.80 (m, 0.5H), 3.69 (s, 1.5H), 3.78 (s, 1.5H), 3.83 (ddd, $J=3, 13, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 3.91 (ddd, $J=3, 5, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 4.22 (ddd, $J=3, 5, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 6.63 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.5H), 6.67 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.69–6.75 (m, 1H), 6.99–7.06 (m, 2H), 7.11–7.14 (m, 1H), 8.44–8.48 (m, 2H).

20

【0242】

30

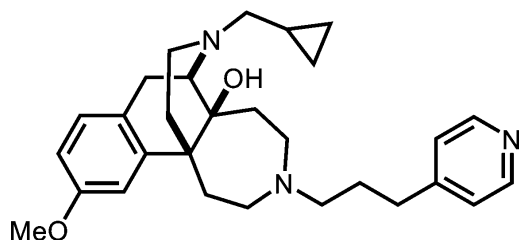
(実施例74)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-3-(3-(ピリジン-4-イル)プロピル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a(1H)-オール

の合成

【0243】

【化95】



40

実施例24に記載した方法に従い、実施例73で得られた化合物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, 2H), 0.45–0.56 (m, 2H), 0.78–0.90 (m, 1H), 1.01–1.09 (m, 1H), 1.51 (ddd, $J=3, 5, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.55–1.72 (m, 2H), 1.84 (ddd, $J=4, 11, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.89

50

(d d d, $J=4, 4, 16\text{ Hz}$, 1H), 1.98 (d d d, $J=3, 11, 11\text{ Hz}$, 1H), 2.09 (d d d, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.29–2.46 (m, 8H), 2.52–2.61 (m, 2H), 2.82 (d d, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.82–2.91 (m, 1H), 2.95 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.99 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.04 (d d d, $J=2, 12, 14\text{ Hz}$, 1H), 3.75 (s, 3H), 6.66 (d d, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.94–6.98 (m, 2H), 7.01 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8.41–8.45 (m, 2H).

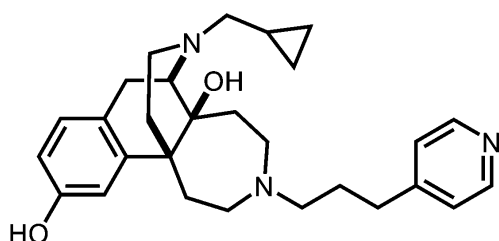
【0244】

(実施例75)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(3–(ピリジン–4–イル)プロピル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10 (1H)–ジオールの合成

【0245】

【化96】



実施例6に記載した方法に従い、実施例74で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.16 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.78–0.88 (m, 1H), 0.95–1.05 (m, 1H), 1.51 (d d, $J=5, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.63–1.81 (m, 3H), 1.83 (d d d, $J=3, 12, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.95–2.08 (m, 2H), 2.29–2.50 (m, 7H), 2.51–2.62 (m, 3H), 2.77 (d d, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.85–2.94 (m, 1H), 2.90 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.94 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 2.99–3.08 (m, 1H), 4.74 (br s, 1H), 6.53 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (d d, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.97–7.00 (m, 2H), 8.41–8.44 (m, 2H).

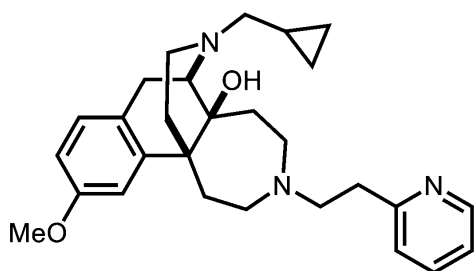
【0246】

(実施例76)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–3–(2–(ピリジン–2–イル)エチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a (1H)–オール合成

【0247】

【化97】



10

20

30

40

50

(方法1)

実施例31に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体C及び4-メチルベンゼンスルホン酸2-(ピリジン-2-イル)エチル(Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 58, 5842に記載の方法で合成)より表題化合物を得た。

(方法2)

実施例2で得られた異性体C(257.7mg, 0.75mmol)のエタノール(10mL)溶液に、酢酸(430.1μL, 7.52mmol)および2-ビニルピリジン(807.3μL, 7.52mmol)を加え、3.5時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧下濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アミノ基担持シリカゲル、0-3%メタノール/クロロホルム)で精製し、表題化合物(357.3mg, 定量的)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05-0.13 (m, 2H), 0.44-0.55 (m, 2H), 0.79-0.90 (m, 1H), 1.00-1.07 (m, 1H), 1.49 (ddd, $J=3, 4, 14\text{Hz}$, 1H), 1.81 (ddd, $J=4, 11, 15\text{Hz}$, 1H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.08 (ddd, $J=4, 12, 12\text{Hz}$, 1H), 2.28-2.40 (m, 3H), 2.50-2.61 (m, 2H), 2.71-2.91 (m, 7H), 2.94 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 2.97 (d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.20 (ddd, $J=3, 10, 13\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.68 (br s, 1H), 6.66-6.71 (m, 2H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.05 (dd, $J=5, 8\text{Hz}$, 1H), 7.50 (ddd, $J=2, 8, 8\text{Hz}$, 1H), 8.45-8.49 (m, 1H).

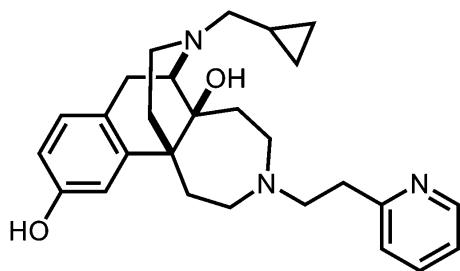
【0248】

(実施例77)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a,10(1H)-ジオールの合成

【0249】

【化98】



実施例6に記載した方法に従い、実施例76で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05-0.15 (m, 2H), 0.44-0.54 (m, 2H), 0.76-0.89 (m, 1H), 1.00-1.08 (m, 1H), 1.50 (ddd, $J=2, 6, 15\text{Hz}$, 1H), 1.78-1.89 (m, 2H), 1.96-2.08 (m, 2H), 2.25-2.39 (m, 3H), 2.48-2.58 (m, 1H), 2.72-2.84 (m, 2H), 2.73 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 1H), 2.86-3.00 (m, 7H), 3.21 (ddd, $J=2, 11, 11\text{Hz}$, 1H), 4.73 (br s, 1H), 6.48 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J=2, 8\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.56 (ddd, $J=2, 8, 8\text{Hz}$, 1H), 8.46-8.49 (m, 1H).

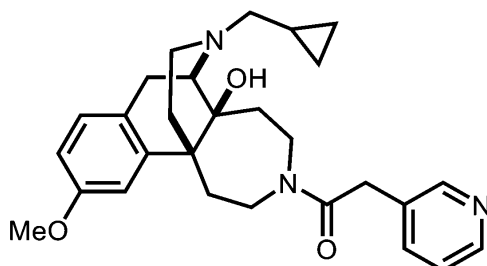
【0250】

(実施例 78)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-3-イル)エタン-1-オンの合成

【0251】

【化99】



10

実施例 5 に記載した方法に従い、実施例 2 で得られた異性体 C および 2-(ピリジン-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) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.03 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 1.45–1.55 (m, 1H), 1.80–1.90 (m, 2H), 1.99 (ddd, $J=4, 11, 11\text{ Hz}$, 1H), 2.10 (ddd, $J=3, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.30–2.70 (m, 6H), 2.70–2.90 (m, 2H), 2.90–3.00 (m, 2H), 3.07 (ddd, $J=3, 11, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.78 (br s, 1H), 6.62 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.00–7.10 (m, 3H), 7.10–7.25 (m, 2H).

20

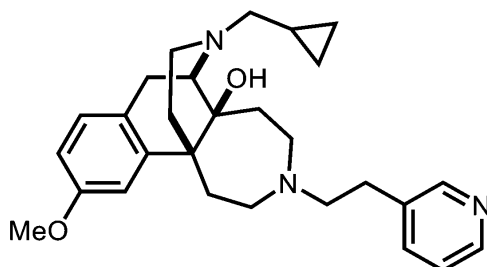
【0252】

(実施例 79)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-3-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a(1H)-オールの合成

【0253】

【化100】



40

実施例 24 に記載した方法に従い、実施例 78 で得られた化合物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), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.00–1.10 (m, 1H), 1.20–1.30 (m, 1H), 1.65–1.80 (m, 2H), 1.80–1.95 (m, 2H), 1.95–2.10 (m, 1H), 2.30–2.45 (m, 2H), 2.50–2.55 (m, 1H), 2.60–2.85 (m, 7H), 2.85–3.10 (m, 3H), 3.10–3.25 (m, 1H), 3.77 (

50

s, 3 H), 6.55–6.65 (m, 2 H), 7.00–7.05 (m, 2 H), 7.05–7.10 (m, 1 H), 7.10–7.15 (m, 1 H), 7.25–7.40 (m, 1 H).

【0254】

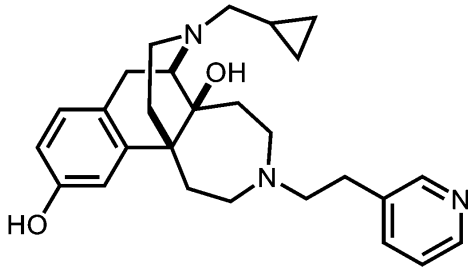
(実施例80)

(5a S, 6 R, 11b S)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(2–(ピリジン–3–イル)エチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10 (1 H)–ジオールの合成

【0255】

【化101】

10



実施例6に記載した方法に従い、実施例79で得られた化合物より表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00–0.15 (m, 2 H), 0.45–0.55 (m, 2 H), 0.80–0.90 (m, 1 H), 1.04 (d, $J=11\text{ Hz}$, 1 H), 1.50 (dd, $J=5, 14\text{ Hz}$, 1 H), 1.70–1.90 (m, 2 H), 1.95–2.10 (m, 3 H), 2.30–2.40 (m, 3 H), 2.50–2.60 (m, 1 H), 2.60–2.80 (m, 6 H), 2.85–3.00 (m, 3 H), 3.15–3.25 (m, 1 H), 6.56 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 6.63 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.93 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.16 (dd, $J=6, 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.42 (ddd, $J=2, 2, 6\text{ Hz}$, 1 H), 8.35 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 8.40 (dd, $J=2, 6\text{ Hz}$, 1 H).

【0256】

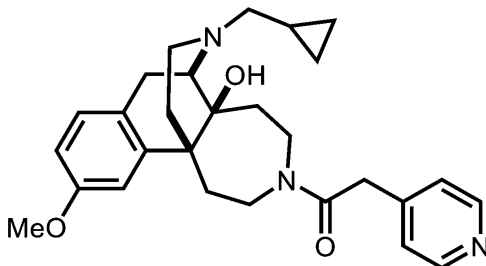
30

(実施例81)

1–((5a S, 6 R, 11b R)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–10–メトキシ–1, 2, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–3 (4 H)–イル)–2–(ピリジン–4–イル)エタン–1–オンの合成

【0257】

【化102】



40

実施例5に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体Cおよび2–(ピリジン–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): 0.00–0.15 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 1.00–

50

1.10 (m, 1H), 1.50–1.70 (m, 1H), 1.70–1.90 (m, 1H), 1.90–2.50 (m, 5H), 2.50–2.75 (m, 1.5H), 2.75–3.05 (m, 2.5H), 3.10–3.25 (m, 0.5H), 3.25–3.35 (m, 0.5H), 3.35–3.50 (m, 2H), 3.65–4.00 (m, 3.5H), 3.75 (s, 1.5H), 3.79 (s, 1.5H), 4.05–4.20 (m, 0.5H), 4.50 (br s, 1H), 6.61 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.5H), 6.65–6.75 (m, 1.5H), 6.90–7.00 (m, 1H), 7.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 8.40–8.50 (m, 2H).

【0258】

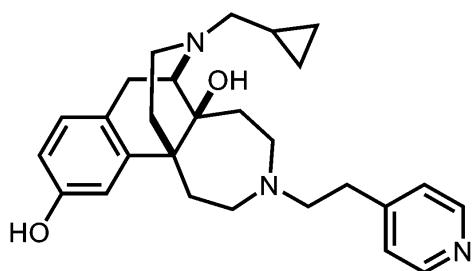
10

(実施例82)

(5a S, 6 R, 11 b S) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 3 – (2 – (ピリジン – 4 – イル) エチル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11 b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 5 a, 10 (1H) – ジオールの合成

【0259】

【化103】



20

実施例24に記載した方法に従い、実施例81で得られた化合物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), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.00–1.10 (m, 1H), 1.45–1.55 (m, 1H), 1.70–1.90 (m, 2H), 1.90–2.10 (m, 3H), 2.20–2.50 (m, 3H), 2.50–2.85 (m, 7H), 2.85–3.15 (m, 4H), 4.65 (br s, 1H), 6.52–6.65 (m, 2H), 6.93 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 8.37 (d, $J=5\text{ Hz}$, 2H).

【0260】

30

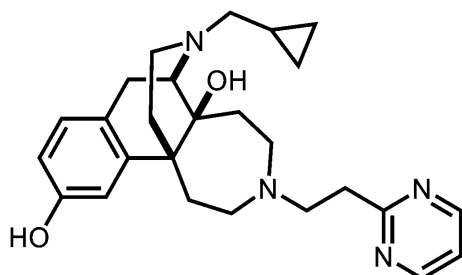
(実施例83)

(5a S, 6 R, 11 b S) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 3 – (2 – (ピリミジン – 2 – イル) エチル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11 b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 5 a, 10 (1H) – ジオールの合成

【0261】

【化104】

40



実施例32に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物E及び2 – (ピリミジン

50

－２－イル）エタン－１－オール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), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 1.05 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1 H), 1.51 (dd, $J=6, 15\text{ Hz}$, 1 H), 1.80–2.10 (m, 4 H), 2.25–2.40 (m, 3 H), 2.54 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1 H), 2.73 (dd, $J=6, 17\text{ Hz}$, 1 H), 2.80–3.00 (m, 5 H), 3.10–3.25 (m, 4 H), 3.25–3.40 (t, $J=11\text{ Hz}$, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 6.55 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.86 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.10 (t, $J=5\text{ Hz}$, 1 H), 8.62 (d, $J=5\text{ Hz}$, 2 H) .

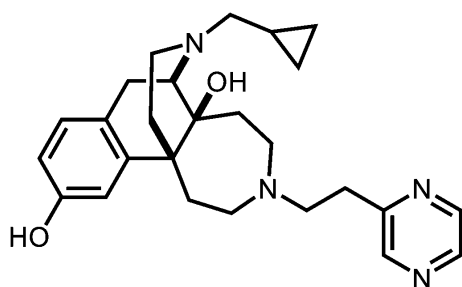
【0262】

(実施例84)

(5a S, 6 R, 11 b S)－14－(シクロプロピルメチル)－3－(2－(ピラジン－2－イル)エチル)－2, 3, 4, 5, 6, 7－ヘキサヒドロ－6, 11 b－(エピミノエタノ)ナフト[1, 2－d]アゼピン－5a, 10 (1 H)－ジオールの合成

【0263】

【化105】



実施例31に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物E及びメタンスルホン酸2－(ピラジン－2－イル)エチル(WO2017223239に記載の方法で合成)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), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 1.02 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1 H), 1.50 (dd, $J=4, 14\text{ Hz}$, 1 H), 1.70–1.90 (m, 2 H), 1.90–2.10 (m, 2 H), 2.30–2.40 (m, 3 H), 2.50–2.60 (m, 1 H), 2.70–2.85 (m, 3 H), 2.85–3.05 (m, 7 H), 3.24 (t, $J=12\text{ Hz}$, 1 H), 6.49 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 6.57 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 8.30–8.40 (m, 2 H), 8.40–8.50 (m, 1 H) .

【0264】

(実施例85)

1－((5a S, 6 R, 11 b R)－14－(シクロプロピルメチル)－5a, 10－ジヒドロキシ－1, 2, 5, 5a, 6, 7－ヘキサヒドロ－6, 11 b－(エピミノエタノ)ナフト[1, 2－d]アゼピン－3 (4 H)－イル)－2－(6－メトキシピリジン－2－イル)エタン－1－オンの合成

【0265】

10

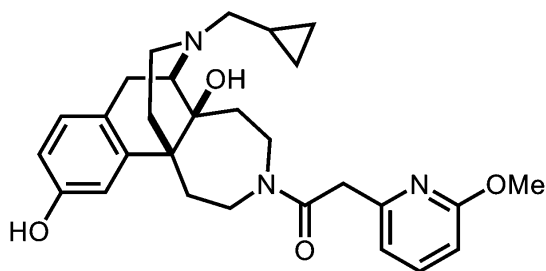
20

30

40

50

【化106】



実施例3で得られた化合物E (7.8 mg, 0.0237 mmol)、2-(6-メトキシピリジン-2-イル)酢酸 (10 mg, 0.0609 mmol)、N,N-ジメチルアミノピリジン (1.9 mg, 0.0152 mmol)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール-水合物 (6.0 mg, 0.0395 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (26 μ L, 0.152 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 (7.6 mg, 0.0395 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を室温で終夜攪拌した後に、炭酸カリウム (50 mg, 0.36 mmol) のメタノール懸濁液 (1 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで四回抽出後、合わせた抽出液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シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3-15%メタノール/クロロホルム) で精製し、表題化合物 (11 mg, 97%) を白色粉末として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04-0.18 (m, 2H), 0.43-0.58 (m, 2H), 0.75-0.93 (m, 1H), 0.98-1.15 (m, 1H), 1.17-2.21 (m, 5.5H), 2.24-3.04 (m, 6.5H), 3.25-3.34 (m, 0.5H), 3.40-3.99 (m, 7.5H), 4.02-4.18 (m, 1H), 6.51-6.84 (m, 4H), 6.88-6.98 (m, 1H), 7.39-7.50 (m, 1H).

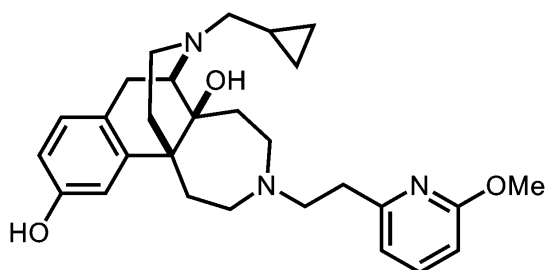
【0266】

(実施例86)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(6-メトキシピリジン-2-イル)エチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a,10(1H)-ジオールの合成

【0267】

【化107】



実施例24に記載した方法に従い、実施例85で得られた化合物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, 2H), 0.41-0.56 (m, 2H), 0.76-0.91 (m, 1H), 0.94-2.11 (m, 6H), 2.26-2.40 (m, 3H), 2.47-2.58 (m, 1H), 2.67-3.03 (m, 10H), 3.13-3.25 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.73 (br s, 1H), 6.44-6.53 (m, 2H), 6.5

6 (dd, $J=2$, 8 Hz, 1H) 6.65 (d, $J=7$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.37–7.45 (m, 1H).

【0268】

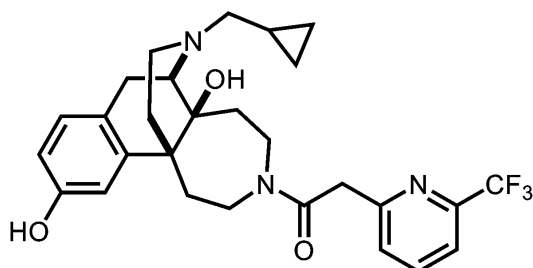
(実施例87)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【0269】

【化108】

10



実施例85に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物E及び2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-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): 0.04–0.17 (m, 2H), 0.44–0.57 (m, 2H), 0.74–0.93 (m, 1H), 1.01–1.13 (m, 1H), 1.19–1.69 (m, 1H), 1.70–1.89 (m, 1H), 1.90–2.19 (m, 3H), 2.22–2.42 (m, 2.6H), 2.45–2.59 (m, 1.4H), 2.61–3.02 (m, 3H), 3.24–3.48 (m, 1H), 3.49–3.61 (m, 1H), 3.64–4.08 (m, 4H), 4.28–4.60 (m, 1H), 6.58–6.68 (m, 1.4H), 6.73 (d, $J=2$ Hz, 0.6H), 6.87–6.97 (m, 1H), 7.37–7.45 (m, 1H), 7.49–7.56 (m, 1H), 7.75 (dd, $J=8$, 8 Hz, 1H).

30

【0270】

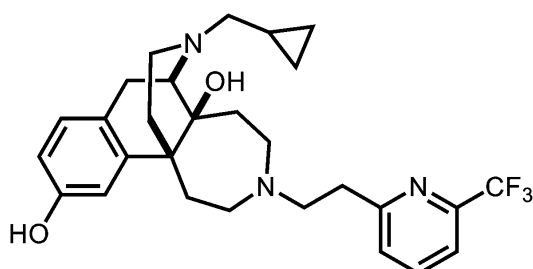
(実施例88)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

【0271】

【化109】

40



実施例24に記載した方法に従い、実施例87で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.02–0.16 (m, 2H), 0.41–0.56 (m, 2H), 0.75–0.91 (m, 1H), 0.95–

50

1.07 (m, 1H), 1.15–2.11 (m, 5H), 2.26–2.42 (m, 3H), 2.46–2.57 (m, 1H), 2.66 (ddd, $J=3, 5, 13$ Hz, 1H), 2.69–2.80 (m, 2H), 2.85–3.03 (m, 7H), 3.10–3.22 (m, 1H), 4.68 (br s, 1H), 6.48–6.60 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=8, 8$ Hz, 1H).

【0272】

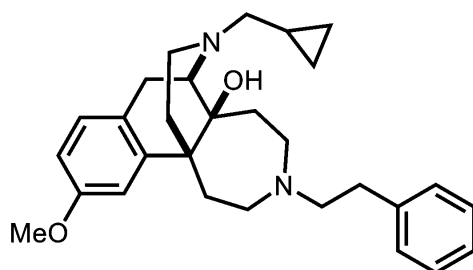
(実施例89)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–3–フェネチル–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a (1H)–オール

10

【0273】

【化110】



20

実施例31に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体C及び4–メチルベンゼンスルホン酸フェネチル (Journal of the American Chemical Society, 2012, 134, 11408に記載の方法で合成) より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.79–0.91 (m, 1H), 1.01–1.08 (m, 1H), 1.50 (ddd, $J=3, 5, 15$ Hz, 1H), 1.84 (ddd, $J=4, 12, 15$ Hz, 1H), 1.92–2.03 (m, 2H), 2.09 (ddd, $J=5, 13, 13$ Hz, 1H), 2.29–2.38 (m, 3H), 2.52–2.60 (m, 2H), 2.62–2.83 (m, 6H), 2.87 (ddd, $J=2, 11, 13$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J=6$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.21 (ddd, $J=3, 12, 13$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.72 (br s, 1H), 6.68–6.73 (m, 2H), 6.99–7.04 (m, 1H), 7.07–7.17 (m, 3H), 7.19–7.25 (m, 2H).

30

【0274】

(実施例90)

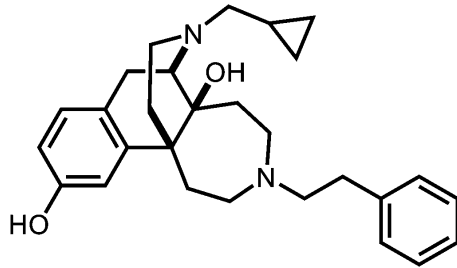
(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–3–フェネチル–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10 (1H)–ジオールの合成

40

【0275】

50

【化 1 1 1】



実施例 6 に記載した方法に従い、実施例 89 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.03–0.13 (m, 2 H), 0.43–0.54 (m, 2 H), 0.75–0.87 (m, 1 H), 0.97–1.06 (m, 1 H), 1.41–1.52 (m, 1 H), 1.70–1.85 (m, 2 H), 1.92–2.04 (m, 2 H), 2.16–2.37 (m, 3 H), 2.45–2.55 (m, 1 H), 2.62–2.97 (m, 10 H), 3.07–3.21 (m, 1 H), 4.79 (br s, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 6.53 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.84 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.10–7.19 (m, 3 H), 7.23 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2 H).

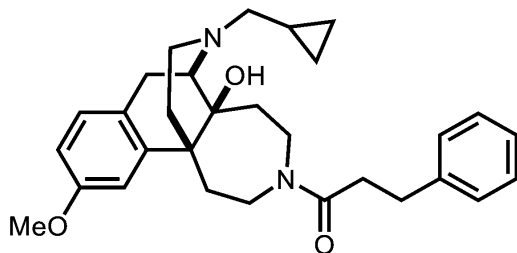
【0 2 7 6】

(実施例 91)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-3-フェニルプロパン-1-オンの合成

【0 2 7 7】

【化 1 1 2】



実施例 7 に記載した方法に従い、実施例 2 で得られた異性体 C 及び 3-フェニルプロパン酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.16 (m, 2 H), 0.46–0.56 (m, 2 H), 0.76–0.88 (m, 1 H), 1.01–1.12 (m, 1 H), 1.56 (ddd, $J=3, 3, 15\text{ Hz}$, 0.5 H), 1.63 (ddd, $J=2, 5, 15\text{ Hz}$, 0.5 H), 1.79 (ddd, $J=3, 12, 15\text{ Hz}$, 0.5 H), 1.83–2.03 (m, 2 H), 2.08 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.15–2.20 (m, 1 H), 2.26–2.66 (m, 5.5 H), 2.68 (ddd, $J=4, 6, 10\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.73–3.05 (m, 5.5 H), 3.25 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.34–3.45 (m, 1 H), 3.64–3.74 (m, 0.5 H), 3.69 (s, 1.5 H), 3.79 (s, 1.5 H), 3.83 (ddd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.91 (ddd, $J=2, 4, 14\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.21 (ddd, $J=3, 5, 14\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.62 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.68 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.70–6.74 (m, 1 H), 7.01 (d,

$J = 8 \text{ Hz}$, 0.5 H), 7.02 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 0.5 H), $7.12 - 7.32$ (m, 5 H).

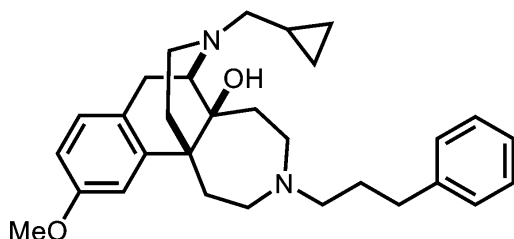
【0278】

(実施例92)

(5aS, 6R, 11bS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ - 3 - (3 - フェニルプロピル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン - 5a (1H) - オールの合成

【0279】

【化113】



10

実施例24に記載した方法に従い、実施例91で得られた化合物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), $0.45 - 0.54$ (m, 2 H), $0.80 - 0.91$ (m, 1 H), $1.01 - 1.09$ (m, 1 H), 1.50 (ddd, $J = 3, 4, 15 \text{ Hz}$, 1 H), $1.62 - 1.72$ (m, 2 H), 1.84 (ddd, $J = 4, 12, 15 \text{ Hz}$, 1 H), $1.89 - 2.02$ (m, 2 H), 2.10 (ddd, $J = 5, 13, 13 \text{ Hz}$, 1 H), $2.29 - 2.48$ (m, 8 H), 2.55 (ddd, $J = 2, 5, 11 \text{ Hz}$, 1 H), 2.62 (ddd, $J = 4, 4, 13 \text{ Hz}$, 1 H), $2.76 - 2.85$ (m, 2 H), 2.96 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1 H), 2.98 (d, $J = 18 \text{ Hz}$, 1 H), 3.07 (ddd, $J = 3, 11, 13 \text{ Hz}$, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.79 (br s, 1 H), 6.67 (dd, $J = 3, 8 \text{ Hz}$, 1 H), 6.70 (d, $J = 3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.00 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H), $7.06 - 7.10$ (m, 2 H), 7.14 (tt, $J = 2, 7 \text{ Hz}$, 1 H), $7.21 - 7.27$ (m, 2 H).

20

30

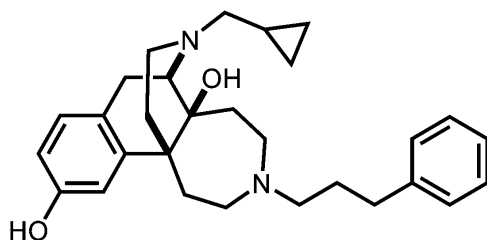
【0280】

(実施例93)

(5aS, 6R, 11bS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - フェニルプロピル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン - 5a, 10 (1H) - ジオールの合成

【0281】

【化114】



40

実施例6に記載した方法に従い、実施例92で得られた化合物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), $0.46 - 0.54$ (m, 2 H), $0.78 - 0.88$ (m, 1 H), $0.95 - 1.03$ (m, 1 H), 1.48 (ddd, $J = 2, 6, 15 \text{ Hz}$, 1 H), $1.71 - 1.88$ (m, 4 H), $1.98 - 2.04$ (m, 2 H), $2.25 - 2.39$ (m, 3

50

H), 2.48–2.64 (m, 5H), 2.66–2.77 (m, 3H), 2.83–2.92 (m, 1H), 2.88 (d, J=6 Hz, 1H), 2.93 (d, J=18 Hz, 1H), 3.05–3.15 (m, 1H), 4.80 (br s, 1H), 6.42 (d, J=3 Hz, 1H), 6.53 (dd, J=3, 8 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8 Hz, 1H), 7.11–7.18 (m, 3H), 7.21–7.28 (m, 2H).

【0282】

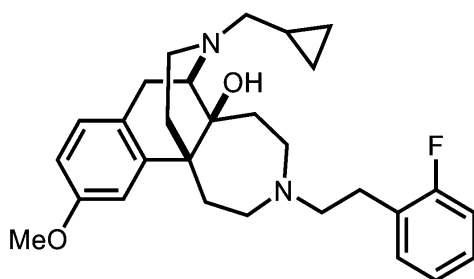
(実施例94)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(2-フルオロフェネチル)–10–メトキシ–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン–5a (1H)–オール

10

【0283】

【化115】



20

実施例32に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体C及び2-(2-フルオロフェニル)エタン–1–オール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), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.04 (d, J=14 Hz, 1H), 1.45–1.55 (m, 1H), 1.75–1.90 (m, 1H), 1.90–2.15 (m, 3H), 2.25–2.40 (m, 2H), 2.50–2.60 (m, 2H), 2.60–3.00 (m, 9H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.80–3.90 (m, 1H), 4.70 (br s, 1H), 6.65–6.75 (m, 2H), 6.90–7.20 (m, 5H).

30

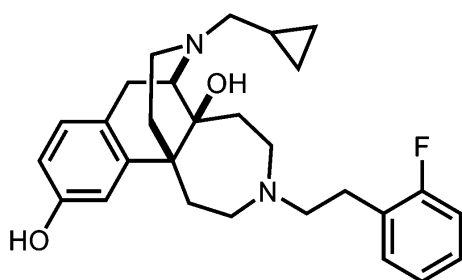
【0284】

(実施例95)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(2-フルオロフェネチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン–5a, 10 (1H)–ジオール

【0285】

【化116】



40

実施例6に記載した方法に従い、実施例94で得られた化合物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), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.04 (

50

d, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 1.52 (dd, $J=4, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.80–1.90 (m, 2H), 1.95–2.10 (m, 2H), 2.25–2.40 (m, 3H), 2.50–2.60 (m, 1H), 2.70–3.10 (m, 10H), 3.18–3.33 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 6.47 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.95–7.05 (m, 2H), 7.10–7.20 (m, 2H).

【0286】

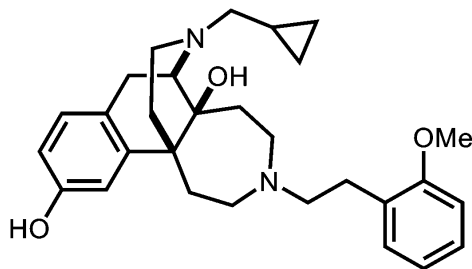
(実施例96)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(2-メトキシフェネチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン–5a, 10 (1H)–ジオールの合成

10

【0287】

【化117】



20

実施例31に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物E及び4-メチルベンゼンスルホン酸2-メトキシフェネチル(WO2010021149に記載の方法で合成)より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.15 (m, 2H), 0.45–0.54 (m, 2H), 0.77–0.88 (m, 1H), 1.00–1.07 (m, 1H), 1.52 (ddd, $J=2, 6, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.78–1.88 (m, 2H), 1.96–2.09 (m, 2H), 2.27–2.41 (m, 3H), 2.46–2.61 (m, 1H), 2.69–3.04 (m, 10H), 3.26 (dd, $J=12, 12\text{ Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.79 (br s, 1H), 6.47 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.79–6.90 (m, 3H), 7.10 (dd, $J=1, 7\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (ddd, $J=1, 8, 8\text{ Hz}$, 1H).

30

【0288】

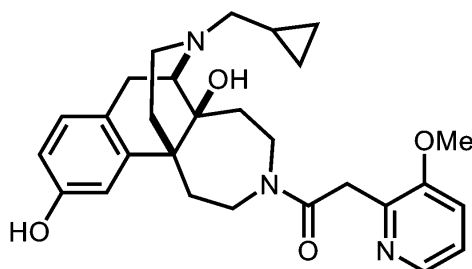
(実施例97)

1–((5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a, 10-ジヒドロキシ–1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン–3 (4H)–イル)–2–(3-メトキシピリジン–2-イル)エタン–1-オンの合成

40

【0289】

【化118】



50

実施例 7 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E 及び 2- (3-メトキシピリジン-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) : 0.04–0.16 (m, 2 H), 0.43–0.57 (m, 2 H), 0.76–0.87 (m, 1 H), 1.00–1.11 (m, 1 H), 1.52 (ddd, $J=4, 4, 15\text{ Hz}$, 0.6 H), 1.52–1.61 (m, 0.4 H), 1.76–1.90 (m, 1 H), 1.91–2.08 (m, 2.4 H), 2.09–2.18 (m, 0.6 H), 2.19–2.43 (m, 2.6 H), 2.47–2.59 (m, 1.4 H), 2.69 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.6 H), 2.76 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.4 H), 2.84 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.6 H), 2.88–2.95 (m, 0.8 H), 2.96 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.6 H), 3.08–3.23 (m, 0.6 H), 3.27–3.45 (m, 1.4 H), 3.64 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4 H), 3.64–3.76 (m, 0.4 H), 3.73 (s, 3 H), 3.80 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4 H), 3.85–3.98 (m, 2.2 H), 4.22 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 0.6 H), 6.59 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.6 H), 6.61 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.66 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.80 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.6 H), 6.88 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6 H), 7.07–7.17 (m, 2 H), 8.06–8.10 (m, 1 H).

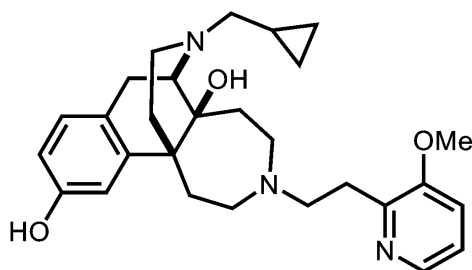
【0290】

(実施例 98)

(5a S, 6 R, 11b S) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 3 – (2- (3-メトキシピリジン-2-イル) エチル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1 H) – ジオールの合成

【0291】

【化119】



実施例 24 に記載した方法に従い、実施例 97 で得られた化合物より表題化合物を得た。

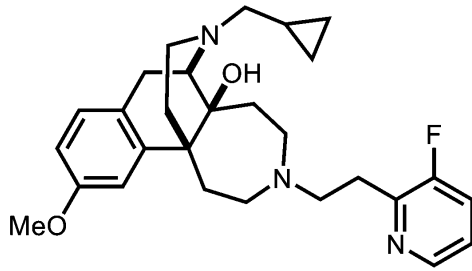
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.14 (m, 2 H), 0.44–0.54 (m, 2 H), 0.77–0.88 (m, 1 H), 1.01–1.07 (m, 1 H), 1.51 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 1 H), 1.80–1.92 (m, 2 H), 1.96–2.09 (m, 2 H), 2.26–2.39 (m, 3 H), 2.50–2.55 (m, 1 H), 2.72 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.81–3.10 (m, 9 H), 3.21–3.30 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 4.78 (br s, 1 H), 6.47 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 6.55 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.85 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.08 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.10 (dd, $J=4, 8\text{ Hz}$, 1 H), 8.07 (dd, $J=2, 4\text{ Hz}$, 1 H).

【0292】

(実施例 99)

(5a S, 6 R, 11b S) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 3 – (2- (3-フルオロピリジン-2-イル) エチル) – 10-メトキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサ

ヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a(1H)-オール
の合成
【0293】
【化120】



10

実施例31に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体C及び4-メチルベンゼンスルホン酸2-(3-フルオロピリジン-2-イル)エチルより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.04–0.14 (m, 2H), 0.44–0.55 (m, 2H), 0.78–0.90 (m, 1H), 0.98–1.07 (m, 1H), 1.51 (ddd, $J=3, 4, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.82 (ddd, $J=4, 12, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.92–2.01 (m, 2H), 2.08 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.25–2.40 (m, 3H), 2.54 (ddd, $J=2, 4, 11\text{ Hz}$, 1H), 2.61 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.72–3.02 (m, 9H), 3.20 (ddd, $J=3, 12, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.67 (br s, 1H), 6.65–6.69 (m, 2H), 6.98 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.09 (ddd, $J=4, 4, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (ddd, $J=1, 8, 10\text{ Hz}$, 1H), 8.29 (ddd, $J=1, 1, 4\text{ Hz}$, 1H).

20

【0294】

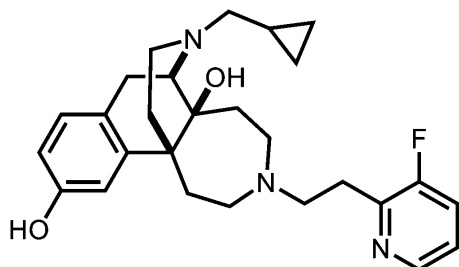
(実施例100)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(cyclopropylmethyl)-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a,10(1H)-ジオールの合成

30

【0295】

【化121】



40

実施例6に記載した方法に従い、実施例99で得られた化合物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, 2H), 0.43–0.54 (m, 2H), 0.77–0.88 (m, 1H), 0.99–1.09 (m, 1H), 1.51 (ddd, $J=2, 5, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.78–1.90 (m, 2H), 1.96–2.09 (m, 2H), 2.27–2.39 (m, 3H), 2.49–2.59 (m, 1H), 2.73 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.82 (ddd, $J=3, 6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.85–3.09 (m, 8H),

50

3.19–3.28 (m, 1H), 4.73 (br s, 1H), 6.45 (d, J=3 Hz, 1H), 6.54 (dd, J=3, 8 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J=4, 4, 8 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J=1, 8, 10 Hz, 1H), 8.29 (ddd, J=1, 1, 4 Hz, 1H).

【0296】

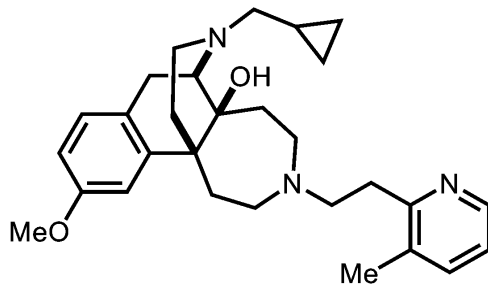
(実施例101)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–3–(2–(3–メチルピリジン–2–イル)エチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a(1H)–オール

の合成

【0297】

【化122】



実施例32に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体C及び2–(3–メチルピリジン–2–イル)エタン–1–オール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), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.79–0.90 (m, 1H), 1.01–1.09 (m, 1H), 1.50 (ddd, J=3, 5, 15 Hz, 1H), 1.84 (ddd, J=4, 12, 15 Hz, 1H), 1.93–2.03 (m, 2H), 2.10 (ddd, J=5, 13, 13 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.29–2.39 (m, 3H), 2.52–2.59 (m, 1H), 2.64 (ddd, J=4, 4, 13 Hz, 1H), 2.73–3.04 (m, 9H), 3.28 (ddd, J=3, 12, 13 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.75 (br s, 1H), 6.66–6.72 (m, 2H), 6.97–7.03 (m, 2H), 7.34–7.39 (m, 1H), 8.32 (dd, J=1, 5 Hz, 1H).

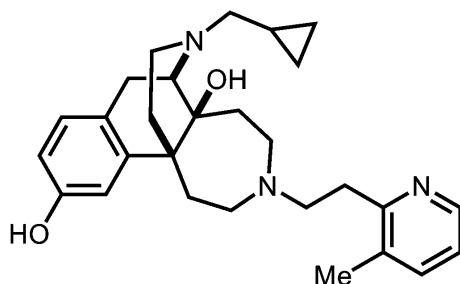
【0298】

(実施例102)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(2–(3–メチルピリジン–2–イル)エチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10(1H)–ジオールの合成

【0299】

【化123】



10

20

30

40

50

実施例 6 に記載した方法に従い、実施例 101 で得られた化合物より表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.16 (m, 2 H), 0.43–0.54 (m, 2 H), 0.77–0.89 (m, 1 H), 0.98–1.09 (m, 1 H), 1.51 (ddd, $J=2, 5, 15\text{ Hz}$, 1 H), 1.80–1.93 (m, 2 H), 1.95–2.11 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.26–2.40 (m, 3 H), 2.48–2.59 (m, 1 H), 2.73 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.83–3.04 (m, 9 H), 3.23–3.32 (m, 1 H), 4.76 (br s, 1 H), 6.49 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 6.58 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.77 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.05 (dd, $J=5, 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.38–7.43 (m, 1 H), 8.33 (dd, $J=1, 5\text{ Hz}$, 1 H).

10

【0300】

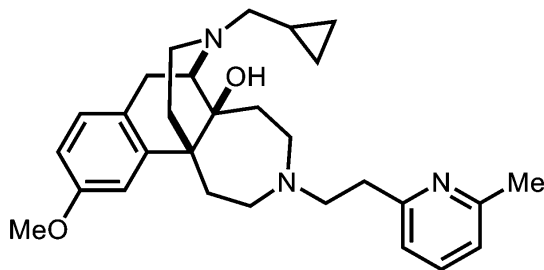
(実施例 103)

(5a S, 6 R, 11b S)–14–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–3–(2–(6–メチルピリジン–2–イル)エチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a (1H)–オール

【0301】

【化124】

20



実施例 31 に記載した方法に従い、実施例 2 で得られた異性体 C 及び 4–メチルベンゼンスルホン酸 2–(6–メチルピリジン–2–イル)エチル (WO9905095 に記載の方法で合成) より表題化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.14 (m, 2 H), 0.45–0.54 (m, 2 H), 0.79–0.90 (m, 1 H), 0.99–1.07 (m, 1 H), 1.49 (ddd, $J=3, 4, 15\text{ Hz}$, 1 H), 1.82 (ddd, $J=4, 11, 15\text{ Hz}$, 1 H), 1.90–2.03 (m, 2 H), 2.09 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.28–2.40 (m, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 2.51–2.61 (m, 2 H), 2.71–2.90 (m, 7 H), 2.94 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.18 (ddd, $J=3, 11, 13\text{ Hz}$, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.69 (br s, 1 H), 6.67–6.71 (m, 2 H), 6.82 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.98–7.02 (m, 1 H), 7.38 (dd, $J=8, 8\text{ Hz}$, 1 H).

40

【0302】

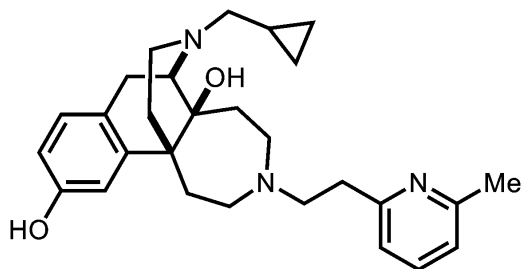
(実施例 104)

(5a S, 6 R, 11b S)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(2–(6–メチルピリジン–2–イル)エチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10 (1H)–ジオールの合成

【0303】

50

【化 1 2 5】



実施例 6 に記載した方法に従い、実施例 103 で得られた化合物より表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.16 (m, 2 H), 0.44–0.55 (m, 2 H), 0.77–0.89 (m, 1 H), 0.98–1.11 (m, 1 H), 1.49 (ddd, $J=2, 5, 14$ Hz, 1 H), 1.78–1.89 (m, 2 H), 1.96–2.09 (m, 2 H), 2.24–2.39 (m, 3 H), 2.49–2.56 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.65–2.97 (m, 10 H), 3.16–3.26 (m, 1 H), 4.73 (br s, 1 H), 6.48 (d, $J=2$ Hz, 1 H), 6.56 (dd, $J=2, 8$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.45 (dd, $J=8, 8$ Hz, 1 H).

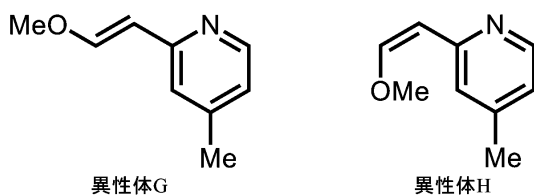
【0304】

(参考例 4)

(E)–2–(2–メトキシビニル)–4–メチルピリジン (異性体 G) 及び (Z)–2–(2–メトキシビニル)–4–メチルピリジン (異性体 H) の合成

【0305】

【化 1 2 6】



4–メチルピコリンアルデヒド (363.4 mg, 3.0 mmol) 及び (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド (3.09 g, 9.0 mmol) をテトラヒドロフラン (60 mL) へ溶解し、 -20°C で水素化ナトリウム (55% オイルディスパーション) (600 mg, 13.8 mmol) を加え、 -20°C で 30 分間及び室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで三回抽出した。合わせた抽出物を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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 (10–100% 酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、表題の異性体 G (70.2 mg, 16%) 及び H (73.9 mg, 17%) をそれぞれ得た。(異性体 G)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.29 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 5.83 (d, $J=13$ Hz, 1 H), 6.84 (dd, $J=1, 5$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J=1$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J=13$ Hz, 1 H), 8.29 (d, $J=5$ Hz, 1 H).

(異性体 H)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.33 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 5.47 (d, $J=7$ Hz, 1 H), 6.32 (d, $J=7$ Hz, 1 H), 6.85 (dd, $J=1, 5$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J=1$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J=5$ Hz, 1 H).

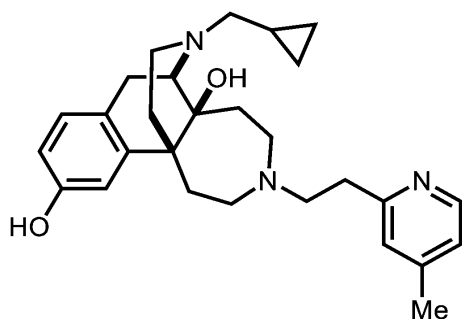
【0306】

(実施例105)

(5aS, 6R, 11bS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5a, 10 (1H) - ジオールの合成

【0307】

【化127】



10

参考例4で得られた異性体G (14.9 mg, 0.10 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に、2 M 塩酸 (1 mL) を加え8時間加熱還流した。反応液を放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、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、減圧下濃縮し2 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) アセトアルデヒドの粗体を得た。実施例12に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物E及び2 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) アセトアルデヒドの粗体より表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04 - 0.17 (m, 2 H), 0.42 - 0.56 (m, 2 H), 0.76 - 1.12 (m, 2 H), 1.42 - 2.11 (m, 5 H), 2.20 - 2.41 (m, 6 H), 2.46 - 2.60 (m, 1 H), 2.66 - 3.01 (m, 10 H), 3.17 - 3.27 (m, 1 H), 4.74 (br s, 1 H), 6.48 (d, $J=2$ Hz, 1 H), 6.57 (dd, $J=2, 8$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.90 - 6.97 (m, 2 H), 8.33 (d, $J=5$ Hz, 1 H) .

30

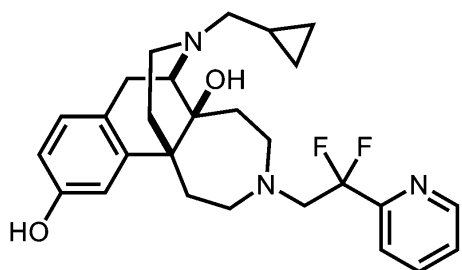
【0308】

(実施例106)

(5aS, 6R, 11bS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2, 2 - ジフルオロ - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5a, 10 (1H) - ジオールの合成

【0309】

【化128】



40

実施例31に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体C及びトリフルオロメタ

50

ンスルホン酸 2, 2-ジフルオロ-2-(ピリジン-2-イル)エチル (WO 2011 045383 に記載の方法で合成) より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.12 (m, 2 H), 0.45–0.51 (m, 2 H), 0.76–0.84 (m, 1 H), 0.94–1.00 (m, 1 H), 1.26–1.33 (m, 1 H), 1.46 (ddd, $J=3$, 11, 15 Hz, 1 H), 1.71 (ddd, $J=3$, 3, 16 Hz, 1 H), 1.90–2.02 (m, 2 H), 2.23–2.33 (m, 3 H), 2.46–2.52 (m, 1 H), 2.56 (ddd, $J=4$, 4, 13 Hz, 1 H), 2.62 (dd, $J=6$, 18 Hz, 1 H), 2.76–2.83 (m, 2 H), 2.90 (d, $J=18$ Hz, 1 H), 2.94–3.02 (m, 1 H), 3.13–3.21 (m, 1 H), 3.23–3.42 (m, 2 H), 4.64 (br s, 1 H), 6.51 (d, $J=2$ Hz, 1 H), 6.60 (dd, $J=2$, 8 Hz, 1 H), 6.89 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.24–7.30 (m, 2 H), 7.63 (ddd, $J=2$, 8, 8 Hz, 1 H), 8.57–8.62 (m, 1 H) .

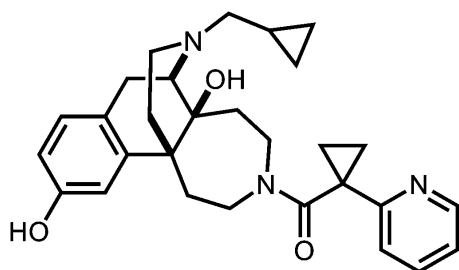
【0310】

(実施例 107)

((5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a, 10-ジヒドロキシ–1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン–3(4H)–イル)(1-(ピリジン–2–イル)シクロプロピル)メタノンの合成

【0311】

【化129】



実施例 85 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E 及び 1-(ピリジン–2–イル)シクロプロパン–1–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) : 0.03–0.15 (m, 2 H), 0.38–0.54 (m, 2.4 H), 0.74–0.97 (m, 1.8 H), 1.14–1.30 (m, 1.2 H), 1.38 (ddd, $J=3$, 3, 15 Hz, 0.6 H), 1.41–1.49 (m, 0.6 H), 1.52–1.80 (m, 2.8 H), 1.83–2.11 (m, 2.6 H), 2.19–2.58 (m, 4.6 H), 2.62 (dd, $J=6$, 18 Hz, 0.6 H), 2.76 (dd, $J=6$, 18 Hz, 0.4 H), 2.78 (d, $J=6$ Hz, 0.6 H), 2.87 (d, $J=6$ Hz, 0.4 H), 2.90 (d, $J=18$ Hz, 0.4 H), 2.94–3.04 (m, 0.4 H), 2.96 (d, $J=18$ Hz, 0.6 H), 3.08 (ddd, $J=4$, 4, 14 Hz, 0.6 H), 3.21 (dd, $J=12$, 14 Hz, 0.6 H), 3.40 (ddd, $J=2$, 12, 14 Hz, 0.4 H), 3.78 (ddd, $J=4$, 14, 14 Hz, 0.4 H), 3.90–4.01 (m, 1 H), 4.25–4.38 (m, 1 H), 4.51 (br s, 1 H), 6.55 (d, $J=3$ Hz, 0.4 H), 6.63 (dd, $J=3$, 8 Hz, 0.4 H), 6.69 (d, $J=2$, 8 Hz, 0.6 H), 6.89 (d, $J=8$ Hz, 0.4 H), 6.93 (d, $J=8$ Hz, 0.6 H), 7.01–7.09 (m, 1.2 H), 7.10 (d, $J=2$ Hz, 0.6 H), 7.13 (ddd, $J=1$, 5, 7 Hz, 0.4 H), 7.19–7.23 (m, 0.4 H), 7.48 (ddd, $J=2$, 8

, 8 Hz, 0.6 H), 7.60 (ddd, J=2, 8, 8 Hz, 0.4 H), 8.44 (ddd, J=1, 2, 5 Hz, 0.6 H), 8.45 (ddd, J=1, 2, 5 Hz, 0.4 H).

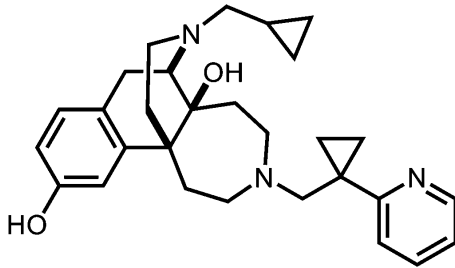
【0312】

(実施例108)

((5aS, 6R, 11bS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ((1 - (ピリジン-2-イル)シクロプロピル)メチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10 (1H) - ジオールの合成

【0313】

【化130】



実施例24に記載した方法に従い、実施例107で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.03–0.14 (m, 2 H), 0.45–0.51 (m, 2 H), 0.74–0.87 (m, 2 H), 0.92–0.98 (m, 1 H), 1.15–1.23 (m, 2 H), 1.38–1.45 (m, 1 H), 1.65–1.77 (m, 1 H), 1.90–2.04 (m, 2 H), 2.20–2.29 (m, 1 H), 2.31 (d, J=7 Hz, 2 H), 2.46–2.53 (m, 1 H), 2.62–2.73 (m, 3 H), 2.78 (d, J=13 Hz, 1 H), 2.78–2.84 (m, 1 H), 2.85 (d, J=5 Hz, 1 H), 2.88 (d, J=18 Hz, 1 H), 2.91 (d, J=13 Hz, 1 H), 2.95–3.04 (m, 1 H), 3.67–3.74 (m, 2 H), 6.33 (d, J=3 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J=3, 8 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.93 (ddd, J=1, 5, 8 Hz, 1 H), 7.23–7.28 (m, 1 H), 7.38 (ddd, J=2, 8, 8 Hz, 1 H), 8.35–8.38 (m, 1 H).

【0314】

(実施例109)

1 - ((5aS, 6R, 11bR) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3 (4H) - イル) - 2 - (1H-インドール-2-イル)エタン-1-オンの合成

【0315】

10

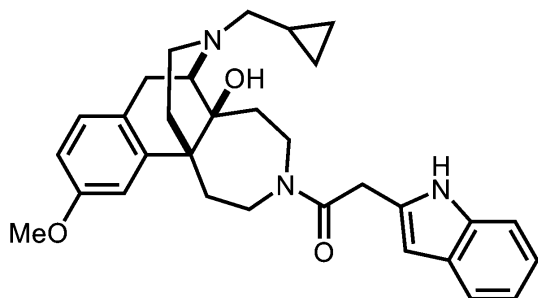
20

30

40

50

【化 1 3 1】



実施例 7 に記載した方法に従い、実施例 2 で得られた異性体 C 及び 2-（1H-インドール-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) : 0.07–0.15 (m, 2 H), 0.49–0.55 (m, 2 H), 0.78–0.90 (m, 1 H), 1.04–1.11 (m, 1 H), 1.56–1.67 (m, 1.4 H), 1.78–1.90 (m, 0.6 H), 1.91–2.08 (m, 3 H), 2.12–2.40 (m, 3 H), 2.46–2.58 (m, 1.4 H), 2.68 (dd, $J=6, 18$ Hz, 0.6 H), 2.81 (dd, $J=7, 19$ Hz, 0.4 H), 2.88–2.96 (m, 1.6 H), 2.97–3.00 (m, 0.4 H), 3.20 (ddd, $J=3, 11, 14$ Hz, 0.6 H), 3.49 (ddd, $J=4, 4, 13$ Hz, 0.6 H), 3.54–3.64 (m, 1 H), 3.65–3.72 (m, 0.4 H), 3.74–3.76 (m, 0.4 H), 3.76 (s, 1.2 H), 3.79 (s, 1.8 H), 3.80–3.90 (m, 1.6 H), 3.97 (ddd, $J=3, 12, 12$ Hz, 0.6 H), 4.06–4.14 (m, 0.4 H), 6.21–6.25 (m, 1 H), 6.62–6.70 (m, 2 H), 6.90 (d, $J=8$ Hz, 0.6 H), 6.99–7.13 (m, 2.4 H), 7.26–7.30 (m, 1 H), 7.49–7.53 (m, 1 H), 8.94 (br s, 0.4 H), 9.23 (br s, 0.6 H).

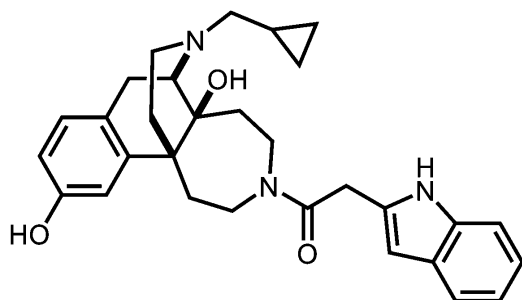
【0316】

(実施例 110)

1-（（5a S, 6 R, 11 b R）-14-（シクロプロピルメチル）-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b-（エピミノエタン）ナフト[1, 2-d]アゼピン-3（4H）-イル）-2-（1H-インドール-2-イル）エタン-1-オンの合成

【0317】

【化 1 3 2】



実施例 6 に記載した方法に従い、実施例 109 で得られた化合物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 H), 0.47–0.57 (m, 2 H), 0.78–0.90 (m, 1 H), 1.00–1.12 (m, 1 H), 1.56–1.67 (m, 1.2 H), 1.79–2.12 (m, 3.8 H), 2.13–2.40 (m, 3.8 H), 2.44–2.56 (m, 1.2 H), 2.62 (dd, $J=5, 18$ Hz, 0.8 H), 2.77 (dd, $J=6, 18$

H z, 0.2 H), 2.86–2.99 (m, 2 H), 3.12–3.30 (m, 0.8 H), 3.41–3.59 (m, 1.2 H), 3.65–3.75 (m, 0.2 H), 3.79–3.92 (m, 1.8 H), 3.96–4.17 (m, 1 H), 4.82 (br s, 1 H), 6.17 (s, 0.2 H), 6.27 (s, 0.8 H), 6.49 (d, J = 8 Hz, 0.2 H), 6.60–6.72 (m, 1 H), 6.73–6.81 (m, 0.8 H), 6.86–6.92 (m, 1 H), 6.99–7.13 (m, 2 H), 7.15–7.20 (m, 0.2 H), 7.21–7.29 (m, 0.8 H), 7.43–7.52 (m, 1 H), 8.83 (br s, 0.2 H), 9.49 (br s, 0.8 H).

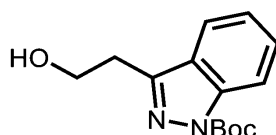
【0318】

(参考例5)

3-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【0319】

【化133】



2-(1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-オール(13 mg, 0.077 mmol)のクロロホルム(2 mL)溶液に、トリエチルアミン(32 μ L, 0.23 mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル(20 mg, 0.093 mmol)及びN,N-ジメチルアミノピリジン(1 mg, 0.0077 mmol)を加え、室温で17時間撹拌した。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(60–80%酢酸エチル/ヘプタン)で精製し、表題化合物(16 mg, 80%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.72 (s, 9 H), 2.63 (t, J = 6 Hz, 1 H), 3.23 (t, J = 6 Hz, 2 H), 4.13 (dt, J = 6, 6 Hz, 2 H), 7.32 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.51–7.56 (m, 1 H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 9 Hz, 1 H).

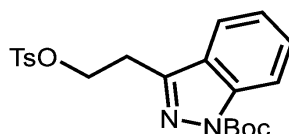
【0320】

(参考例6)

3-(2-(トシロキシ)エチル)-1H-インダゾール-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【0321】

【化134】



参考例5で得られた化合物(16 mg, 0.060 mmol)のクロロホルム(1 mL)溶液に、氷冷下トリエチルアミン(25 μ L, 0.18 mmol)及び塩化p-トルエンスルホニル(14 mg, 0.072 mmol)を加え、室温で17時間撹拌した。反応混合物に氷冷下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(15–35%酢酸エチル/ヘプタン)で精製し、表題化合物(25 mg, 99%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.72 (s, 9 H), 2.

10

20

30

40

50

4.1 (s, 3H), 3.56 (t, J=7 Hz, 2H), 4.47 (t, J=7 Hz, 2H), 7.17–7.34 (m, 3H), 7.52 (ddd, J=1, 7, 9 Hz, 1H), 7.61–7.68 (m, 3H), 8.05 (d, J=9 Hz, 1H).

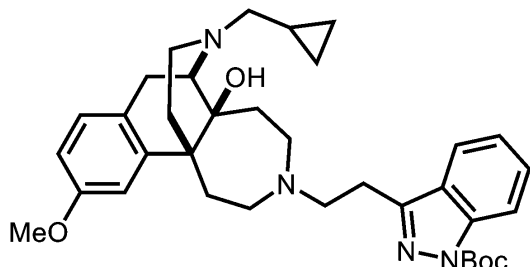
【0322】

(実施例111)

3-(2-((5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)エチル)-1H-インダゾール-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【0323】

【化135】



10

20

実施例5に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体C及び及び参考例6で得られた化合物より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.04–0.18 (m, 2H), 0.46–0.55 (m, 2H), 0.77–0.92 (m, 1H), 0.99–1.10 (m, 1H), 1.20–1.65 (m, 1H), 1.72 (s, 9H), 1.79–2.14 (m, 4H), 2.30–2.45 (m, 3H), 2.50–2.59 (m, 1H), 2.61–2.71 (m, 1H), 2.73–3.12 (m, 9H), 3.19–3.33 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 6.62–6.69 (m, 2H), 6.98 (d, J=9 Hz, 1H), 7.21–7.31 (m, 1H), 7.48 (ddd, J=1, 7, 8 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8 Hz, 1H).

30

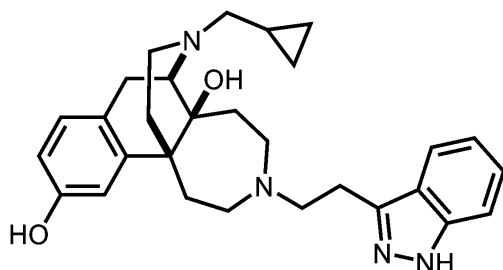
【0324】

(実施例112)

(5aS, 6R, 11bS)-3-(2-(1H-インダゾール-3-イル)エチル)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

【0325】

【化136】



40

実施例6に記載した方法に従い、実施例111で得られた化合物より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.05–0.17 (m, 2

50

H), 0.44–0.56 (m, 2H), 0.77–0.95 (m, 1H), 0.99–1.08 (m, 1H), 1.18–2.13 (m, 5H), 2.24–2.39 (m, 3H), 2.49–2.58 (m, 1H), 2.59–2.69 (m, 1H), 2.70–2.81 (m, 2H), 2.83–3.02 (m, 5H), 3.06–3.17 (m, 2H), 3.19–3.32 (m, 1H), 4.79 (br s, 1H), 6.56–6.66 (m, 2H), 6.93 (d, J=9 Hz, 1H), 7.07–7.14 (m, 1H), 7.30–7.38 (m, 1H), 7.43–7.52 (m, 1H), 7.66 (d, J=8 Hz, 1H).

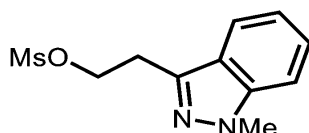
【0326】

(参考例7)

メタンスルホン酸2-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)エチルの合成

【0327】

【化137】



2-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-オール(6.9 mg, 0.039 mmol)のクロロホルム(1 mL)溶液に、氷冷下トリエチルアミン(16 μ L, 0.12 mmol)及びメタンスルホン酸無水物(10 mg, 0.059 mmol)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下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。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮し、表題化合物の粗体(8.9 mg, 89%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.92 (s, 3H), 3.43 (t, J=7 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.63 (t, J=7 Hz, 2H), 7.16 (ddd, J=1, 6, 8 Hz, 1H), 7.33–7.44 (m, 2H), 7.70 (d, J=8 Hz, 1H).

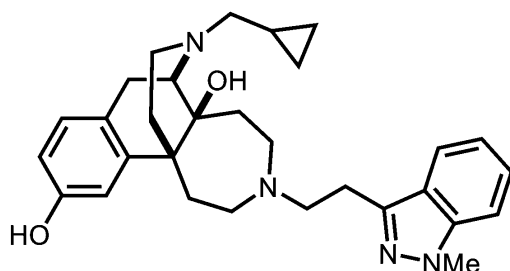
【0328】

(実施例113)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)エチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a,10(1H)-ジオールの合成

【0329】

【化138】



実施例31に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物E及び参考例7で得られた化合物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, 2H), 0.43–0.56 (m, 2H), 0.75–0.93 (m, 1H), 0.95–1.08 (m, 1H), 1.12–2.10 (m, 5H), 2.25–2.41 (m, 3

H), 2.45–2.59 (m, 1H), 2.74 (dd, $J=6, 18$ Hz, 1H), 2.80–3.07 (m, 7H), 3.10–3.33 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.75 (br s, 1H), 6.43–6.61 (m, 2H), 6.89 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.03–7.12 (m, 1H), 7.27–7.39 (m, 2H), 7.63 (d, $J=8$ Hz, 1H).

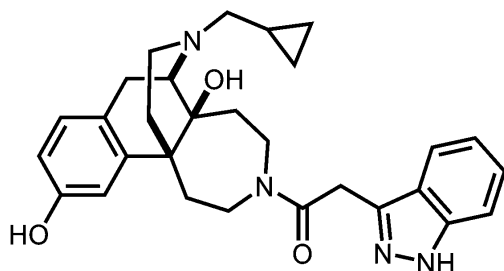
【0330】

(実施例114)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(1H-インダゾール-3-イル)エタン-1-オンの合成

【0331】

【化139】



実施例85に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物E及び2-(1H-インダゾール-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): 0.03–0.19 (m, 2H), 0.43–0.59 (m, 2H), 0.74–1.12 (m, 2H), 1.13–2.18 (m, 6H), 2.23–2.44 (m, 2H), 2.46–2.81 (m, 2H), 2.83–3.02 (m, 2H), 3.11–3.30 (m, 1H), 3.46–4.08 (m, 5H), 6.58–6.76 (m, 2H), 6.88 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.02–7.13 (m, 1H), 7.24–7.45 (m, 2H), 7.63 (d, $J=8$ Hz, 0.4H), 7.72 (d, $J=8$ Hz, 0.6H).

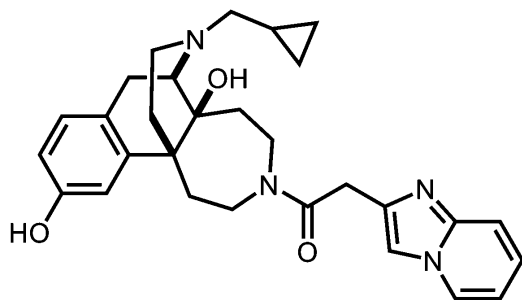
【0332】

(実施例115)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【0333】

【化140】



実施例5に記載した方法に従い、2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-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) : 0.03–0.18 (m, 2 H), 0.41–0.59 (m, 2 H), 0.71–0.92 (m, 1 H), 0.96–1.10 (m, 1 H), 1.49–1.66 (m, 1 H), 1.73–2.14 (m, 5 H), 2.23–2.97 (m, 6 H), 3.26–4.01 (m, 6 H), 4.52 (br s, 1 H), 6.59 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.6 H), 6.64 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.68–6.82 (m, 2.4 H), 6.86 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6 H), 7.07–7.19 (m, 1 H), 7.38 (s, 0.4 H), 7.43 (s, 0.6 H), 7.48 (d, $J=9\text{ Hz}$, 0.4 H), 7.52 (d, $J=9\text{ Hz}$, 0.6 H), 7.94–8.04 (m, 1 H).

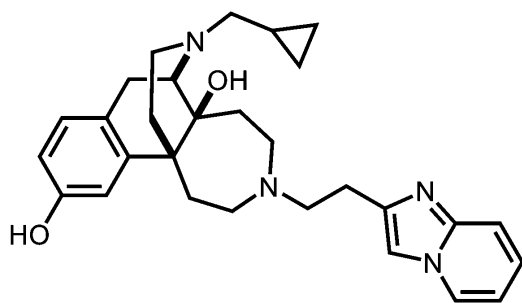
【0334】

(実施例116)

(5a S, 6 R, 11b S) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 3 – (2 – (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン – 2-イル) エチル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン – 5a, 10 (1 H) – ジオールの合成

【0335】

【化141】



実施例24に記載した方法に従い、実施例115で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.15 (m, 2 H), 0.42–0.53 (m, 2 H), 0.74–1.04 (m, 2 H), 1.42–1.54 (m, 1 H), 1.67–1.91 (m, 2 H), 1.92–2.09 (m, 2 H), 2.26–2.38 (m, 3 H), 2.43–2.99 (m, 11 H), 3.10–3.26 (m, 1 H), 6.54 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 6.65 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.70 (ddd, $J=1, 1, 7\text{ Hz}$, 1 H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.09 (ddd, $J=1, 7, 9\text{ Hz}$, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.47 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.98–8.04 (m, 1 H).

【0336】

(実施例117)

1 – ((5a S, 6 R, 11b R) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 5a, 10 – ジヒドロキシ – 1, 2, 5, 5a, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン – 3 (4 H) – イル) – 2 – (ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン – 2-イル) エタン – 1-オンの合成

【0337】

10

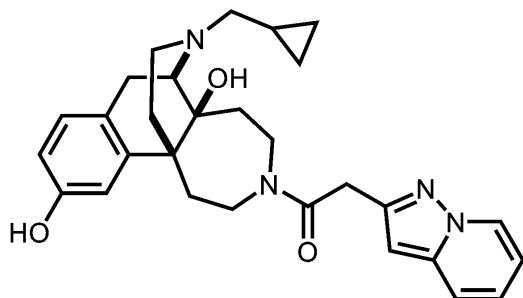
20

30

40

50

【化 1 4 2】



10

実施例 85 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E 及び 2-（ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-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) : 0.00–0.15 (m, 2 H), 0.45–0.55 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 0.95–1.10 (m, 1 H), 1.50–1.65 (m, 1 H), 1.70–1.90 (m, 3 H), 1.90–2.05 (m, 2 H), 2.20–2.40 (m, 3 H), 2.45–2.65 (m, 2 H), 2.70–3.00 (m, 2 H), 3.20–3.55 (m, 2 H), 3.60–4.00 (m, 3 H), 4.05–4.15 (m, 1 H), 6.32 (s, 0.5 H), 6.33 (s, 0.5 H), 6.50–6.75 (m, 2.5 H), 6.80–6.95 (m, 1.5 H), 7.00–7.10 (m, 1 H), 7.40 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1 H), 8.30–8.40 (m, 1 H).

20

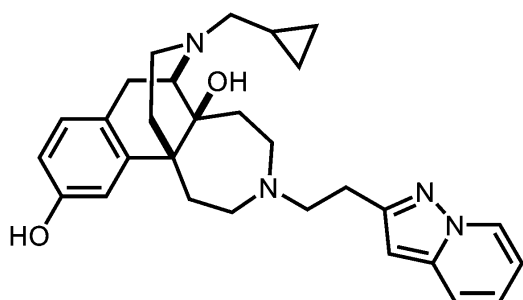
【0338】

(実施例 118)

(5a S, 6 R, 11b S) -14-（シクロプロピルメチル）-3-（2-（ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル）エチル）-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-（エピミノエタノ）ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1 H) -ジオールの合成

【0339】

【化 1 4 3】



30

実施例 24 に記載した方法に従い、実施例 117 で得られた化合物より表題化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.20 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 0.95–1.10 (m, 1 H), 1.40–1.60 (m, 1 H), 1.75–1.90 (m, 2 H), 1.95–2.05 (m, 2 H), 2.30–2.40 (m, 3 H), 2.45–2.55 (m, 1 H), 2.70–2.85 (m, 3 H), 2.85–3.05 (m, 7 H), 3.15–3.28 (m, 1 H), 4.74 (br s, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 6.51 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1 H), 6.57 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.65 (ddd, $J=1, 6, 6\text{ Hz}$, 1 H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.00–7.10 (m, 1 H), 7.39 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 8.33 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H).

50

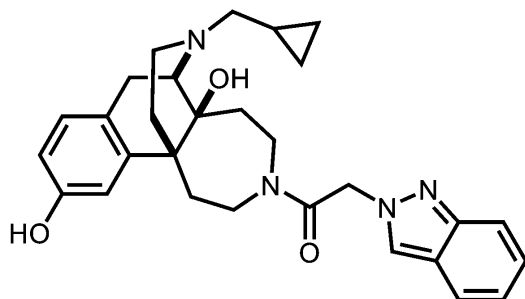
【0340】

(実施例119)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(2H-インダゾール-2-イル)エタン-1-オンの合成

【0341】

【化144】



10

実施例26に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物E及び2-(2H-インダゾール-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) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.04 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 1.50–1.90 (m, 2H), 1.90–2.10 (m, 2H), 2.20–2.40 (m, 2H), 2.50–2.70 (m, 2H), 2.70–3.00 (m, 2H), 3.10–3.25 (m, 2.6H), 3.37 (ddd, $J=4, 4, 12\text{ Hz}$, 0.4H), 3.77 (ddd, $J=5, 12, 12\text{ Hz}$, 0.6H), 3.80–4.00 (m, 2.4H), 4.80 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6H), 5.02 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6H), 5.19 (s, 0.8H), 6.50–6.75 (m, 2H), 6.88 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6H), 7.10–7.35 (m, 4H), 7.68 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

20

30

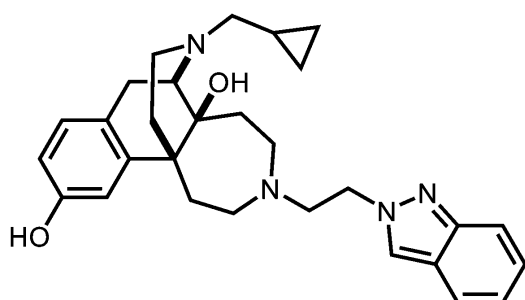
【0342】

(実施例120)

(5aS, 6R, 11bS)-3-(2-(2H-インダゾール-2-イル)エチル)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

【0343】

【化145】



40

実施例24に記載した方法に従い、実施例119で得られた化合物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

50

H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.80–0.90 (m, 1H), 1.01 (d, J=9 Hz, 1H), 1.35–1.45 (m, 1H), 1.60–1.80 (m, 2H), 1.90–2.10 (m, 3H), 2.30–2.65 (m, 5H), 2.77 (dd, J=6, 18 Hz, 1H), 2.85–3.10 (m, 5H), 3.10–3.20 (m, 1H), 4.20–4.40 (m, 2H), 6.60–6.70 (m, 2H), 7.00–7.10 (m, 2H), 7.20–7.30 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.56 (d, J=8 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8 Hz, 1H).

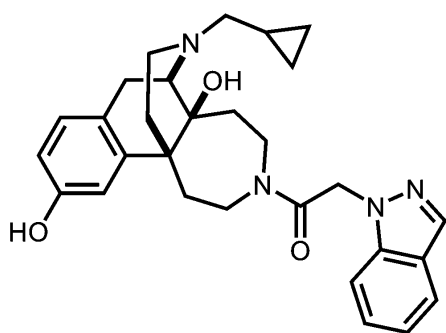
【0344】

(実施例121)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(1H-インダゾール-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0345】

【化146】



実施例26に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物E及び2-(1H-インダゾール-1-イル)酢酸より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.80–0.90 (m, 1H), 1.00–1.05 (m, 1H), 1.50–2.10 (m, 5H), 2.15–2.40 (m, 3H), 2.50–2.70 (m, 2H), 2.70–3.00 (m, 2.6H), 3.10–3.35 (m, 1.4H), 3.35–3.45 (m, 0.4H), 3.60–3.70 (m, 0.6H), 3.80–3.90 (m, 0.6H), 3.90–4.00 (m, 0.4H), 4.87 (d, J=16 Hz, 0.6H), 5.03 (d, J=16 Hz, 0.6H), 5.20 (d, J=16 Hz, 0.4H), 5.26 (d, J=16 Hz, 0.4H), 6.60–6.70 (m, 2H), 6.85–6.95 (m, 1H), 7.00–7.10 (m, 1H), 7.10–7.20 (m, 1H), 7.60–7.70 (m, 2H), 7.84 (s, 0.6H), 7.92 (s, 0.4H).

【0346】

(実施例122)

(5aS, 6R, 11bS)-3-(2-(1H-インダゾール-1-イル)エチル)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

【0347】

10

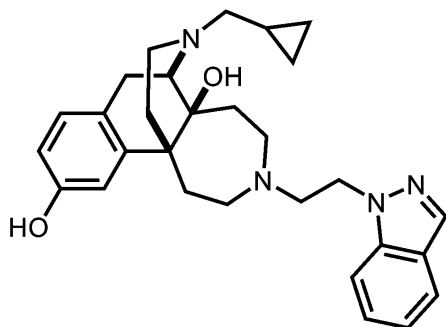
20

30

40

50

【化 1 4 7】



10

実施例 24 に記載した方法に従い、実施例 121 で得られた化合物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), 0.45–0.55 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 1.01 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1 H), 1.20–1.90 (m, 3 H), 1.90–2.10 (m, 3 H), 2.25–2.45 (m, 3 H), 2.50–2.80 (m, 3 H), 2.80–3.10 (m, 5 H), 3.15–3.30 (m, 1 H), 4.30–4.50 (m, 2 H), 6.50–6.70 (m, 2 H), 6.91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.11 (dd, $J=6, 6\text{ Hz}$, 1 H), 7.20–7.40 (m, 2 H), 7.69 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.96 (s, 1 H).

20

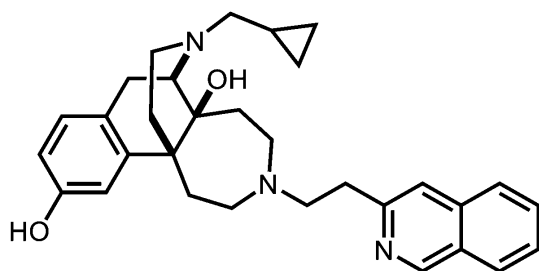
【0348】

(実施例 123)

(5a S, 6 R, 11b S) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 3 – (2 – (イソキノリン – 3 – イル) エチル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 5a, 10 (1 H) – ジオールの合成

【0349】

【化 1 4 8】



30

参考例 4 及び実施例 105 に記載した方法に従い、2 – (イソキノリン – 3 – イル) アセトアルデヒド及び実施例 3 で得られた化合物 E より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.15 (m, 2 H), 0.40–0.55 (m, 2 H), 0.74–0.92 (m, 1 H), 0.97–1.09 (m, 1 H), 1.51 (dd, $J=3, 15\text{ Hz}$, 1 H), 1.80–2.10 (m, 4 H), 2.26–2.40 (m, 3 H), 2.44–2.56 (m, 1 H), 2.72 (dd, $J=2, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.81–3.17 (m, 9 H), 3.22–3.33 (m, 1 H), 4.75 (br s, 1 H), 6.48 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1 H), 6.55 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.84 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.48–7.56 (m, 1 H), 7.60–7.68 (m, 1 H), 7.72 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 9.15 (s, 1 H).

40

【0350】

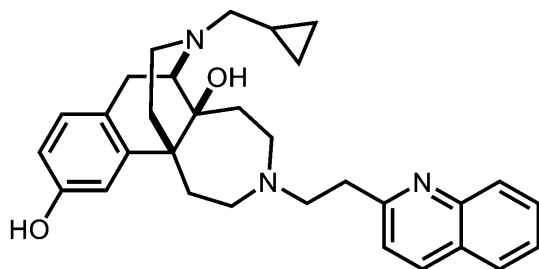
50

(実施例 124)

(5a S, 6 R, 11b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (キノリン - 2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン - 5a, 10 (1H) - ジオールの合成

【0351】

【化149】



10

参考例 4 及び実施例 105 に記載した方法に従い、2 - (キノリン - 2 - イル) アセトアルデヒド及び実施例 3 で得られた化合物 E より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03 - 0.15 (m, 2 H), 0.44 - 0.55 (m, 2 H), 0.75 - 0.90 (m, 1 H), 0.95 - 1.07 (m, 1 H), 1.42 - 1.60 (m, 1 H), 1.75 - 1.90 (m, 2 H), 1.94 - 2.09 (m, 2 H), 2.26 - 2.41 (m, 3 H), 2.49 - 2.59 (m, 1 H), 2.73 (dd, $J = 6, 18 \text{ Hz}$, 1 H), 2.77 - 3.18 (m, 9 H), 3.22 - 3.33 (m, 1 H), 6.51 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1 H), 6.59 (dd, $J = 3, 8 \text{ Hz}$, 1 H), 6.86 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.22 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 7.62 - 7.70 (m, 1 H), 7.77 (dd, $J = 1, 8 \text{ Hz}$, 1 H), 8.03 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 2 H).

20

【0352】

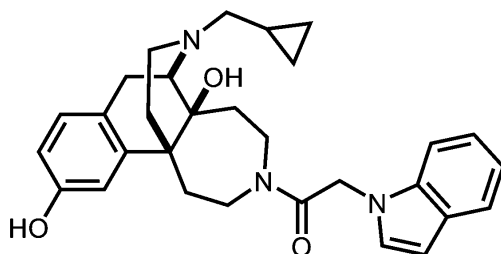
(実施例 125)

1 - ((5a S, 6 R, 11b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a, 10 - ジヒドロキシ - 1, 2, 5, 5a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン - 3 (4H) - イル) - 2 - (1H - インドール - 1 - イル) エタン - 1 - オンの合成

30

【0353】

【化150】



40

実施例 26 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E 及び 2 - (1H - インドール - 1 - イル) 酢酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00 - 0.15 (m, 2 H), 0.45 - 0.60 (m, 2 H), 0.75 - 0.90 (m, 1 H), 1.00 - 1.10 (m, 1 H), 1.40 - 1.50 (m, 1 H), 1.60 - 1.85 (m, 2 H), 1.90 - 2.15 (m, 2 H), 2.15 - 2.40 (m, 3 H), 2.50 - 3.00 (m, 4.4 H), 3.10 - 3.35 (m, 1.8 H), 3.72 (ddd,

50

$J = 6, 13, 13 \text{ Hz}, 0.4 \text{ H}$), 3.84 ($\text{ddd}, J = 3, 13, 13 \text{ Hz}, 0.4 \text{ H}$), $3.90 - 4.00$ ($\text{m}, 1 \text{ H}$), 4.51 ($\text{d}, J = 16 \text{ Hz}, 0.6 \text{ H}$), 4.64 ($\text{d}, J = 16 \text{ Hz}, 0.6 \text{ H}$), 4.82 ($\text{d}, J = 16 \text{ Hz}, 0.4 \text{ H}$), 4.90 ($\text{d}, J = 16 \text{ Hz}, 0.4 \text{ H}$), 6.48 ($\text{d}, J = 8 \text{ Hz}, 0.4 \text{ H}$), 6.50 ($\text{d}, J = 8 \text{ Hz}, 0.6 \text{ H}$), 6.54 ($\text{d}, J = 2 \text{ Hz}, 0.4 \text{ H}$), 6.59 ($\text{d}, J = 2 \text{ Hz}, 0.6 \text{ H}$), 6.65 ($\text{ddd}, J = 3, 8, 8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 6.88 ($\text{d}, J = 3 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), $6.90 - 7.00$ ($\text{m}, 2 \text{ H}$), $7.00 - 7.20$ ($\text{m}, 2 \text{ H}$), 7.59 ($\text{t}, J = 8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$).

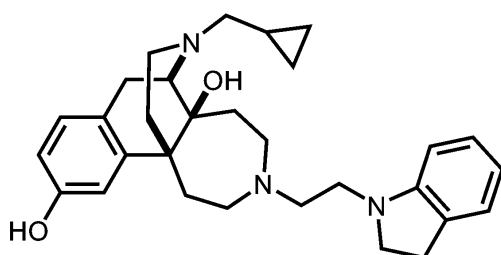
【0354】

(実施例126)

(5aS, 6R, 11bS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (インドリン-1-イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) - ジオールの合成

【0355】

【化151】



実施例24に記載した方法に従い、実施例125で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($400 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3$) δ (ppm): $0.00 - 0.15$ ($\text{m}, 2 \text{ H}$), $0.45 - 0.60$ ($\text{m}, 2 \text{ H}$), $0.75 - 1.00$ ($\text{m}, 2 \text{ H}$), $1.40 - 1.90$ ($\text{m}, 5 \text{ H}$), $1.90 - 2.05$ ($\text{m}, 2 \text{ H}$), $2.20 - 2.40$ ($\text{m}, 3 \text{ H}$), $2.45 - 2.60$ ($\text{m}, 1 \text{ H}$), $2.65 - 3.00$ ($\text{m}, 9 \text{ H}$), $3.10 - 3.40$ ($\text{m}, 4 \text{ H}$), 4.72 ($\text{br s}, 1 \text{ H}$), 6.45 ($\text{d}, J = 8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 6.50 ($\text{d}, J = 3 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 6.56 ($\text{dd}, J = 3, 8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 6.61 ($\text{dd}, J = 8, 8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 6.89 ($\text{d}, J = 8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), $7.00 - 7.05$ ($\text{m}, 2 \text{ H}$).

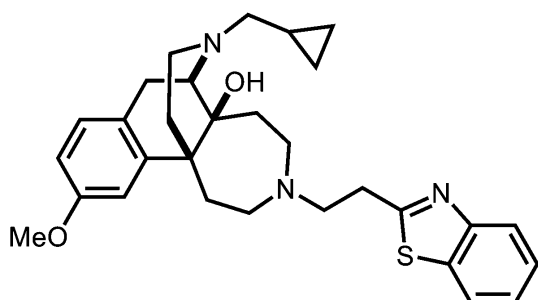
【0356】

(実施例127)

(5aS, 6R, 11bS) - 3 - (2 - (ベンゾ [d] チアゾール-2-イル) エチル) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a (1H) - オールの合成

【0357】

【化152】



10

20

30

40

50

実施例 32 に記載した方法に従い、実施例 2 で得られた異性体 C 及び 2-（ベンゾ [d] チアゾール-2-イル）エタン-1-オール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), 0.45–0.55 (m, 2 H), 0.78–0.90 (m, 1 H), 1.01–1.08 (m, 1 H), 1.55 (ddd, $J=2, 5, 14$ Hz, 1 H), 1.86–2.03 (m, 3 H), 2.09 (ddd, $J=5, 13, 13$ Hz, 1 H), 2.35 (dd, $J=6, 13$ Hz, 1 H), 2.367 (dd, $J=6, 13$ Hz, 1 H), 2.45–2.58 (m, 2 H), 2.61 (ddd, $J=3, 5, 13$ Hz, 1 H), 2.72 (ddd, $J=4, 4, 13$ Hz, 1 H), 2.78–2.91 (m, 3 H), 2.95 (d, $J=6$ Hz, 1 H), 2.98 (d, $J=18$ Hz, 1 H), 3.04 (ddd, $J=3, 12, 12$ Hz, 1 H), 3.12–3.21 (m, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 6.68–6.72 (m, 2 H), 6.99–7.03 (m, 1 H), 7.31 (ddd, $J=1, 7, 8$ Hz, 1 H), 7.40 (ddd, $J=1, 7, 8$ Hz, 1 H), 7.75–7.79 (m, 1 H), 7.88–7.92 (m, 1 H).

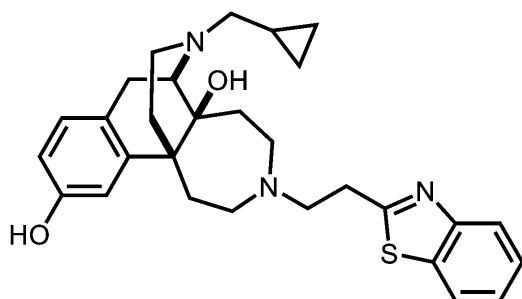
【0358】

(実施例 128)

(5a S, 6 R, 11b S) – 3 – (2-（ベンゾ [d] チアゾール-2-イル）エチル) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) – ジオールの合成

【0359】

【化153】



実施例 6 に記載した方法に従い、実施例 127 で得られた化合物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), 0.42–0.56 (m, 2 H), 0.76–0.88 (m, 1 H), 0.96–1.06 (m, 1 H), 1.51 (dd, $J=4, 14$ Hz, 1 H), 1.71–1.80 (m, 1 H), 1.89 (ddd, $J=3, 12, 14$ Hz, 1 H), 1.95–2.09 (m, 2 H), 2.34 (dd, $J=6, 12$ Hz, 1 H), 2.34 (dd, $J=6, 12$ Hz, 1 H), 2.42 (ddd, $J=4, 12, 16$ Hz, 1 H), 2.48–2.58 (m, 1 H), 2.59–2.70 (m, 2 H), 2.76 (dd, $J=6, 18$ Hz, 1 H), 2.83–2.98 (m, 5 H), 3.10–3.22 (m, 3 H), 4.70 (br s, 1 H), 6.55 (d, $J=2$ Hz, 1 H), 6.62 (dd, $J=2, 8$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.30 (dd, $J=8, 8$ Hz, 1 H), 7.39 (dd, $J=8, 8$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J=8$ Hz, 1 H).

【0360】

(実施例 129)

(5a S, 6 R, 11b S) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 10 – メトキシ – 3 – (2-（ピペリジン-1-イル）エチル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a (1H) – オールの合成

10

20

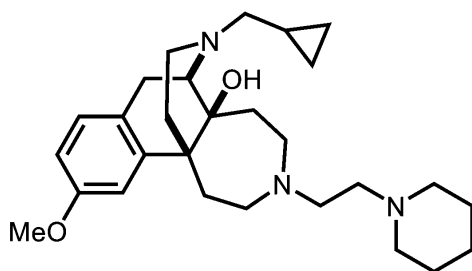
30

40

50

【0361】

【化154】



10

実施例31に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体C及び1-(2-クロロロエチル)ピペリジン塩酸塩より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.04–0.17 (m, 2H), 0.44–0.55 (m, 2H), 0.77–0.94 (m, 1H), 0.98–1.09 (m, 1H), 1.19–1.71 (m, 10H), 1.75–2.15 (m, 3H), 2.22–2.42 (m, 8H), 2.46–2.88 (m, 6H), 2.90–3.02 (m, 2H), 3.06–3.21 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 6.63–6.71 (m, 2H), 6.99 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

【0362】

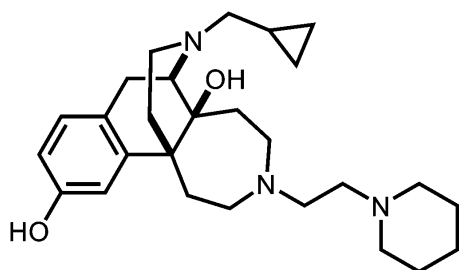
20

(実施例130)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a,10(1H)-ジオールの合成

【0363】

【化155】



30

実施例129で得られた化合物(5.3 mg, 0.0117 mmol)のクロロホルム(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(70 μL , 0.070 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下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メタノール(1 mL)に溶解し、10%パラジウム-活性炭素(55% wet)(3.4 mg)を加え、水素雰囲気下室温で15時間攪拌した。反応混合物をメンブレンフィルターでろ過し、ろ液を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: 2 Mアンモニア-メタノール溶液=4:1)で精製し、表題化合物(4.0 mg, 78%)を淡黄色固体物質として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.04–0.17 (m, 2H), 0.44–0.55 (m, 2H), 0.76–0.92 (m, 1H), 0.95–1.08 (m, 1H), 1.14–1.91 (m, 10H), 1.93–2.10 (m, 2H), 2.14–3.02 (m, 17H), 3.07–3.22 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 6.46 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.55 (dd, $J=2$,

50

8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8 Hz, 1H).

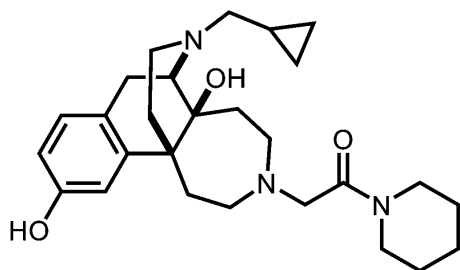
【0364】

(実施例131)

2-((5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0365】

【化156】



10

実施例31に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物E及び2-クロロ-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン(WO2018148576に記載の方法で合成)より表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.03–0.17 (m, 2H), 0.43–0.56 (m, 2H), 0.75–0.91 (m, 1H), 0.96–1.06 (m, 1H), 1.08–2.15 (m, 12H), 2.33 (d, J = 6 Hz, 1H), 2.42–2.61 (m, 4H), 2.72–2.84 (m, 1H), 2.85–3.20 (m, 6H), 3.15 (d, J = 13 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 13 Hz, 1H), 3.33–3.51 (m, 2H), 4.63 (br s, 1H), 6.57–6.70 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8 Hz, 1H).

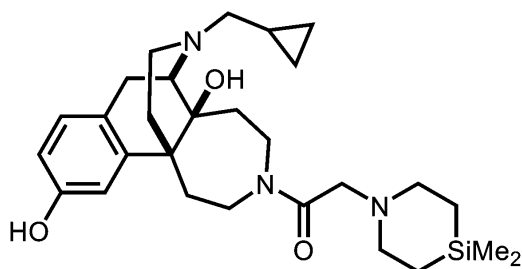
【0366】

(実施例132)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(4, 4-ジメチル-1, 4-アザシリナン-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0367】

【化157】



40

実施例3で得られた化合物E (10 mg, 0.030 mmol) のクロロホルム (1 mL) 溶液に、氷冷下N, N-ジイソプロピルエチルアミン (21 μL , 0.12 mmol) 及びクロロアセチルクロリド (4.8 μL , 0.061 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。次に、反応混合物に4, 4-ジメチル-1, 4-アザシリナン (16 mg, 0.12 mmol)、ヨウ化ナトリウム (10 mg, 0.061 mmol) 及びアセトニ

50

トリル（1 mL）を加え60℃で6時間攪拌した。その後、炭酸カリウム（28 mg，0.204 mmol）のメタノール（1 mL）懸濁液を加え、室温で18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（アミノ基担持シリカゲル、0-5%メタノール／クロロホルム）で精製し、表題化合物（14 mg，95%）を淡黄色固体物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz， CDCl_3 ） δ （ppm）：0.00-0.15（m，8 H），0.46-0.56（m，2 H），0.61-0.92（m，5 H），1.01-1.13（m，1 H），1.22-1.86（m，2 H），1.89-2.19（m，3 H），2.25-2.41（m，2.6 H），2.48-2.69（m，5.4 H），2.71-2.84（m，1 H），2.86-3.27（m，4 H），3.28-3.48（m，1 H），3.51-3.71（m，1.4 H），3.72-3.85（m，1 H），3.89-4.00（m，0.6 H），4.49-4.53 4.51（m，1 H），6.54-6.69（m，1.4 H），6.76-6.81（m，0.6 H），6.90-6.96（m，1 H）。

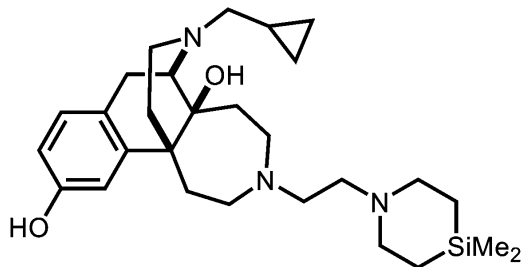
【0368】

（実施例133）

（5a S，6 R，11 b S）-14-（シクロプロピルメチル）-3-（2-（4，4-ジメチル-1，4-アザシリナン-1-イル）エチル）-2，3，4，5，6，7-ヘキサヒドロ-6，11 b-（エピミノエタノ）ナフト[1，2-d]アゼピン-5 a，10（1 H）-ジオールの合成

【0369】

【化158】



実施例24に記載した方法に従い、実施例132で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz， CDCl_3 ） δ （ppm）：0.00-0.19（m，8 H），0.43-0.55（m，2 H），0.66-0.90（m，5 H），0.95-1.07（m，1 H），1.16-2.11（m，5 H），2.23-2.41（m，3 H），2.45-2.98（m，15 H），3.09-3.22（m，1 H），4.76（br s，1 H），6.46（d， $J=2\text{ Hz}$ ，1 H），6.56（dd， $J=2，8\text{ Hz}$ ，1 H），6.89（d， $J=8\text{ Hz}$ ，1 H）。

【0370】

（実施例134）

（5a R，6 R，11 b S）-14-（シクロプロピルメチル）-10-メトキシ-1，2，5，5 a，6，7-ヘキサヒドロ-6，11 b-（エピミノエタノ）ナフト[1，2-c]アゼピン-3（4 H）-オン（異性体G）および（5a R，6 R，11 b S）-14-（シクロプロピルメチル）-10-メトキシ-3，4，5，5 a，6，7-ヘキサヒドロ-6，11 b-（エピミノエタノ）ナフト[1，2-d]アゼピン-2（1 H）-オン（異性体H）の混合物の合成

【0371】

10

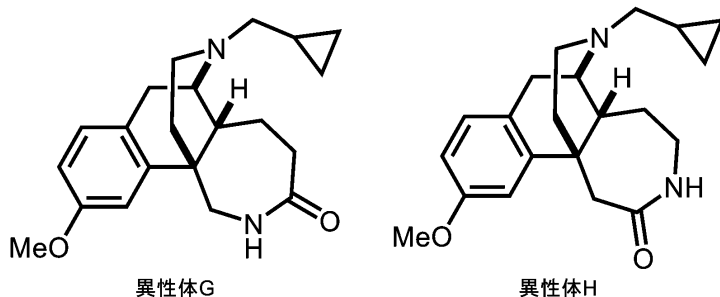
20

30

40

50

【化 1 5 9】



参考例 3 及び実施例 1 に記載した方法に従い、(4bS, 8aR, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 3 - メトキシ - 8, 8a, 9, 10 - テ트라ヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ) フェナントレン - 6 (7H) - オン (Bioorganic Medicinal Chemistry, 2012, 20, 949 に記載の方法で合成) を用いて、表題の異性体 G および H の混合物を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00 - 0.20 (m, 2H), 0.45 - 0.60 (m, 2H), 0.75 - 0.90 (m, 1H), 1.20 - 1.80 (m, 3H), 1.86 (ddd, $J=5, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 1.90 - 2.10 (m, 2H), 2.25 - 2.35 (m, 1H), 2.35 - 2.70 (m, 3H), 2.70 - 2.90 (m, 2.5H), 3.00 - 3.05 (m, 0.5H), 3.05 - 3.15 (m, 1.5H), 3.30 - 3.40 (m, 0.5H), 3.40 - 3.60 (m, 1H), 3.76 (s, 1.5H), 3.79 (s, 1.5H), 5.81 (br s, 0.5H), 5.92 (br s, 0.5H), 6.52 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.5H), 6.68 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.99 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.10 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.5H) .

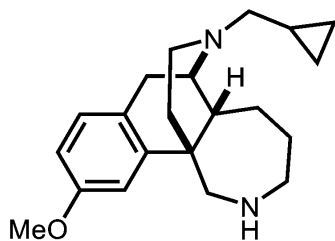
【0372】

(実施例 135)

(5aR, 6R, 11bS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7 - オクタヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-c] アゼピンの合成

【0373】

【化 1 6 0】



実施例 2 に記載した方法に従い、実施例に 134 に記載した異性体 G 及び H より表題化合物を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00 - 0.20 (m, 2H), 0.45 - 0.55 (m, 2H), 0.75 - 0.90 (m, 1H), 1.20 - 1.50 (m, 3H), 1.65 - 2.20 (m, 6H), 2.30 (dd, $J=7, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.55 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.60 - 2.70 (m, 2H), 2.70 - 2.90 (m, 3H), 3.04 (dd, $J=5, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.18 (br s, 1H), 3.45 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.50 - 6.70 (m, 2H), 7.02 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H) .

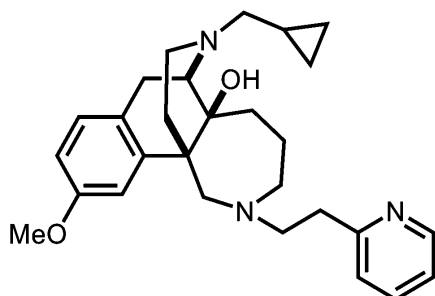
【0374】

(実施例136)

(5a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ - 2 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - c] アゼピン - 5 a (1 H) - オールの合成

【0375】

【化161】



10

実施例31に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体D及び4-メチルベンゼンスルホン酸2-(ピリジン-2-イル)エチル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), 0.43–0.55 (m, 2 H), 0.78–1.00 (m, 2 H), 1.45–1.69 (m, 3 H), 1.71–1.82 (m, 1 H), 1.91–2.14 (m, 3 H), 2.28–2.40 (m, 2 H), 2.51–2.85 (m, 5 H), 2.86–3.31 (m, 6 H), 3.73 (s, 3 H), 6.67 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.78 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1 H), 6.96 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.08 (dd, $J=5, 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.14–7.18 (m, 1 H), 7.54 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 1 H), 8.52 (ddd, $J=1, 2, 5\text{ Hz}$, 1 H).

20

【0376】

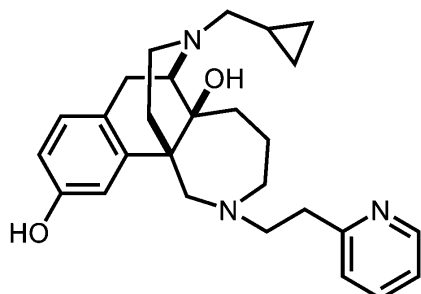
(実施例137)

(5a S, 6 R, 11 b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - c] アゼピン - 5 a, 10 (1 H) - ジオールの合成

30

【0377】

【化162】



40

実施例6に記載した方法に従い、実施例136で得られた化合物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), 0.44–0.55 (m, 2 H), 0.78–0.99 (m, 2 H), 1.39–1.47 (m, 1 H), 1.56–1.65 (m, 1 H), 1.69 (ddd, $J=2, 12, 13\text{ Hz}$, 1 H), 1.88 (ddd, $J=6, 13, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.14 (ddd, $J=4, 12, 12\text{ Hz}$, 1 H), 2.23–2.42 (m, 3 H), 2.54–2.81 (m, 6 H), 2.84–3.09 (m, 5 H), 3.44 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1 H), 6.72 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.88 (d, $J=2\text{ Hz}$

50

, 1 H), 6.93 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.08–7.13 (m, 1 H), 7.18 (ddd, $J=1, 5, 8$ Hz, 1 H), 7.63 (ddd, $J=2, 8, 8$ Hz, 1 H), 8.53–8.58 (m, 1 H).

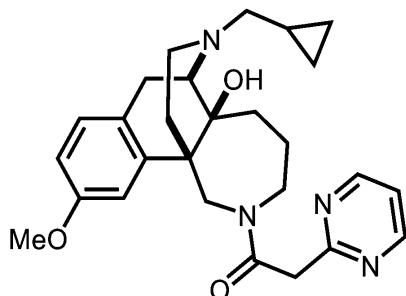
【0378】

(実施例138)

1-((5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-c]アゼピン-2(1H)-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【0379】

【化163】



実施例7に記載した方法に従い、実施例2で得られた異性体D及び2-(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), 0.45–0.57 (m, 2 H), 0.77–0.92 (m, 1 H), 1.06–1.13 (m, 1 H), 1.55–1.72 (m, 2 H), 1.76 (dd, $J=6, 13$ Hz, 1 H), 1.92–2.10 (m, 2 H), 2.23–2.42 (m, 3 H), 2.55–2.63 (m, 1 H), 2.79 (dd, $J=6, 18$ Hz, 1 H), 2.90–3.06 (m, 3 H), 3.64 (d, $J=15$ Hz, 1 H), 3.69–3.81 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.95 (d, $J=15$ Hz, 1 H), 4.09 (d, $J=15$ Hz, 1 H), 4.79 (d, $J=15$ Hz, 1 H), 6.69 (dd, $J=3, 8$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J=3$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.15 (t, $J=5$ Hz, 1 H), 8.65 (d, $J=5$ Hz, 2 H).

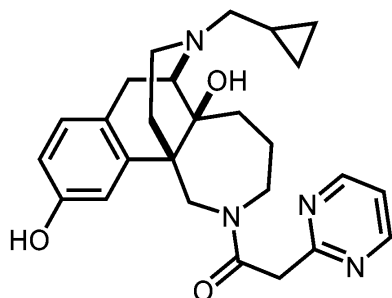
【0380】

(実施例139)

1-((5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-c]アゼピン-2(1H)-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【0381】

【化164】



実施例6に記載した方法に従い、実施例138で得られた化合物より表題化合物を得た。

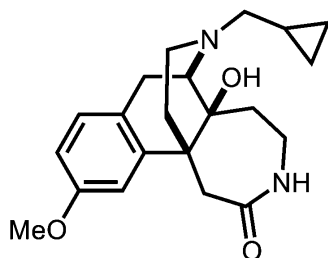
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06–0.17 (m, 2H), 0.45–0.58 (m, 2H), 0.78–0.93 (m, 1H), 1.10–1.17 (m, 1H), 1.52–1.63 (m, 1H), 1.65–1.74 (m, 1H), 1.78 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.02 (ddd, $J=4, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.11 (ddd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.19–2.32 (m, 1H), 2.35 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.36 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.55–2.63 (m, 1H), 2.65–2.74 (m, 1H), 2.78 (dd, $J=7, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.98 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 3.00 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.54 (dd, $J=4, 12\text{ Hz}$, 1H), 3.78 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.89 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 3.96 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 4.62 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J=5\text{ Hz}$, 1H), 8.76 (d, $J=5\text{ Hz}$, 2H).
【0382】

(実施例140)

(5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–10–メトキシ–3, 4, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–2 (1H)–オン (単一の異性体A) の合成

【0383】

【化165】



単一の異性体A

参考例3で得られた化合物 (14 g, 39.3 mmol) のクロロホルム (400 mL) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (16.4 mL, 117.8 mmol) および塩化p-トルエンスルホン (22.5 g, 117.8 mmol) を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた濃縮残渣のテトラヒドロフラン (250 mL) 溶液に2 M塩酸 (160 mL) を加え、室温で71時間攪拌した。反応液を、酢酸エチル／ヘプタン (2／1) 混合液で三回洗浄後、水層を炭酸カリウムで塩基性とした後酢酸エチルで二回、クロロホルムで一回抽出した。合わせた抽出液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酢酸エチル (50 mL) に懸濁させ一時間攪拌した後不溶物をろ取し、表題化合物の4–メチルベンゼンスルホン酸塩 (5.15 g, 25%) を無色固体として得た。続いて、表題化合物の4–メチルベンゼンスルホン酸塩に対し実施例24に記載した方法と同様の反応を行い、未反応の回収原料として表題化合物 (509.3 mg, 回収率10%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.08–0.16 (m, 2H), 0.50–0.57 (m, 2H), 0.78–0.92 (m, 1H), 1.10–1.18 (m, 1H), 1.23–1.33 (m, 1H), 1.78 (ddd, $J=2, 11, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.07–2.13 (m, 2H), 2.34–2.42 (m, 2H), 2.56–2.63 (m, 2H), 2.72–2.82 (m, 1H), 2.83–2.97 (m, 2H), 3.02 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.51 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (ddd, $J=3, 11, 15\text{ Hz}$, 1H), 5.62–5.71 (m, 1H), 6.71 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H).

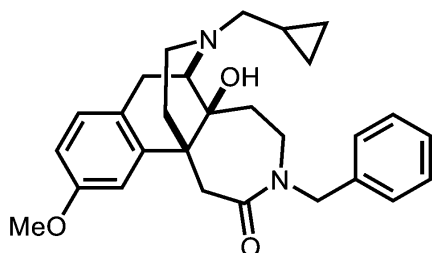
【0384】

(実施例141)

(5aS, 6R, 11bR) - 3-ベンジル-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-2(1H)-オンの合成

【0385】

【化166】



10

実施例140で得られた化合物(14.3mg, 0.04mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液に、水素化ナトリウム(55%オイルディスパーション, 16mg, 0.37mmol)を加え室温で10分撹拌した。その後臭化ベンジル(47.5μL, 0.4mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えたのちクロロホルムで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、表題化合物(14.4mg, 79%)を無色アモルファスとして得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.15 (m, 2H), 0.44-0.53 (m, 2H), 0.72-0.91 (m, 1H), 1.15-1.49 (m, 3H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.33 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.52-2.66 (m, 2H), 2.77 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 2.78-2.92 (m, 2H), 2.94 (d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.62 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3.82 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.06 (dd, $J=11, 15\text{Hz}$, 1H), 5.05 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 6.79 (dd, $J=3, 8\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.01 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.09 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H) .

30

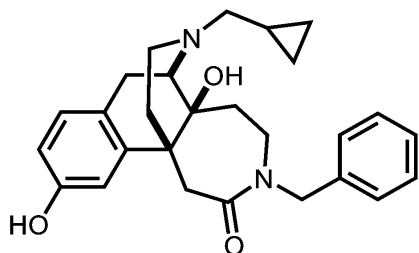
【0386】

(実施例142)

(5aS, 6R, 11bR) - 3-ベンジル-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-2(1H)-オンの合成

【0387】

【化167】



40

実施例6に記載した方法に従い、実施例141で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.12 (m, 2

50

H), 0.44–0.55 (m, 2H), 0.71–0.93 (m, 1H), 1.08–1.50 (m, 3H), 2.02–2.12 (m, 2H), 2.33 (d, J=6 Hz, 2H), 2.50–2.64 (m, 2H), 2.71 (d, J=15 Hz, 1H), 2.78–2.98 (m, 3H), 3.60 (d, J=15 Hz, 1H), 3.84 (d, J=15 Hz, 1H), 4.07 (dd, J=11, 15 Hz, 1H), 5.03 (d, J=14 Hz, 1H), 6.65 (d, J=8 Hz, 2H), 6.78 (dd, J=3, 8 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8 Hz, 1H), 7.03 (t, J=7 Hz, 2H), 7.11 (t, J=7 Hz, 1H), 7.18 (d, J=2 Hz, 1H).

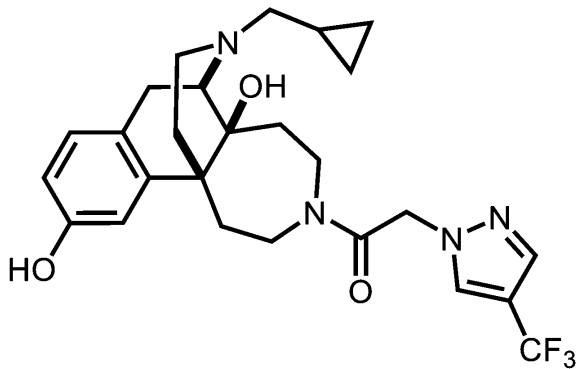
【0388】

(実施例143)

1-(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0389】

【化168】



【0390】

実施例26に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物Eより表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.05–1.15 (m, 1H), 1.30–2.50 (m, 7H), 2.50–2.85 (m, 2.5H), 2.90–3.15 (m, 2.5H), 3.30–3.40 (m, 1H), 3.40–3.50 (m, 1H), 3.70–3.80 (m, 0.5H), 3.80–3.95 (m, 1H), 4.05–4.15 (m, 0.5H), 4.66 (d, J=16 Hz, 0.5H), 4.86 (d, J=16 Hz, 0.5H), 4.94 (d, J=16 Hz, 0.5H), 5.00 (d, J=16 Hz, 0.5H), 6.60–6.70 (m, 2H), 6.90–7.00 (m, 1H), 7.59 (s, 0.5H), 7.66 (s, 0.5H), 7.69 (m, 0.5H), 7.78 (s, 0.5H).

【0391】

(実施例144)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

【0392】

10

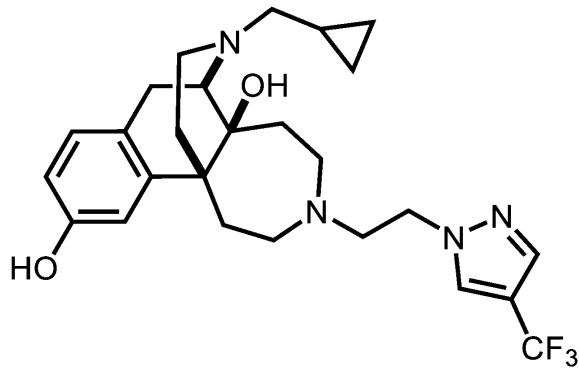
20

30

40

50

【化 1 6 9】



10

【 0 3 9 3】

実施例 2 4 に記載した方法に従い、実施例 1 4 3 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–1.00 (m, 1 H), 1.00–1.10 (m, 1 H), 1.40–2.20 (m, 4 H), 2.25–2.50 (m, 5 H), 2.50–2.70 (m, 2 H), 2.75–3.15 (m, 6 H), 3.15–3.30 (m, 1 H), 3.90–4.05 (m, 1 H), 4.10–4.20 (m, 1 H), 6.60–6.70 (m, 2 H), 6.99 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H).

20

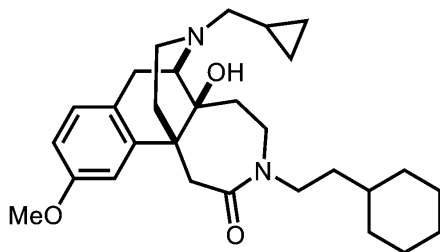
【 0 3 9 4】

(実施例 1 4 5)

(5 a S, 6 R, 11 b R) – 3 – (2-シクロヘキシルエチル) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 5 a – ヒドロキシ – 10 – メトキシ – 3, 4, 5, 5 a, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11 b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 2 (1 H) – オンの合成

【 0 3 9 5】

【化 1 7 0】



30

【 0 3 9 6】

実施例 1 4 1 に記載した方法に従い、実施例 1 4 0 で得られた化合物及び (2-ブロモエチル) シクロヘキサン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 H), 0.45–0.55 (m, 2 H), 0.65–1.77 (m, 17 H), 1.99–2.12 (m, 2 H), 2.35 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.36 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.53–2.61 (m, 1 H), 2.66 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1 H), 2.74 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.83–2.97 (m, 3 H), 3.01 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.46–3.64 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.06 (dd, $J=11, 15\text{ Hz}$, 1 H), 6.68 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.20 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1 H).

40

50

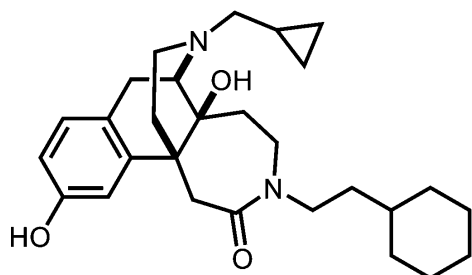
【0397】

(実施例146)

(5aS, 6R, 11bR) - 3 - (2-シクロヘキシルエチル) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a, 10-ジヒドロキシ-3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-2 (1H) - オンの合成

【0398】

【化171】



10

【0399】

実施例6に記載した方法に従い、実施例145で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.14 (m, 2H), 0.46-0.55 (m, 2H), 0.64-0.90 (m, 4H), 0.97-1.30 (m, 6H), 1.35-1.46 (m, 1H), 1.47-1.65 (m, 5H), 1.67-1.79 (m, 1H), 1.96-2.12 (m, 2H), 2.35 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.36 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.51-2.61 (m, 1H), 2.66 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 2.73 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.84-3.04 (m, 4H), 3.44-3.58 (m, 2H), 4.07 (dd, $J=11, 15\text{ Hz}$, 1H), 6.68 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H).

20

【0400】

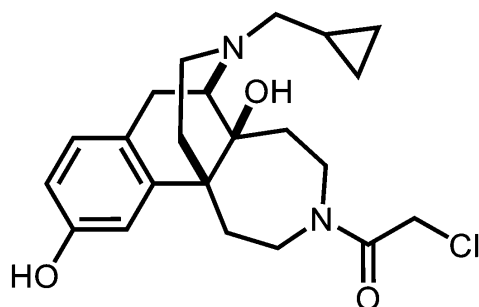
(実施例147)

2-クロロ-1- ((5aS, 6R, 11bR) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) エタン-1-オンの合成

30

【0401】

【化172】



40

【0402】

実施例3で得られた化合物E (40mg, 0.12mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (125 μL , 0.73mmol) をテトラヒドロフラン (1.5mL) へ溶解し、氷冷下、クロロアセチルクロリド (32 μL , 0.40mmol) を加え、窒素雰囲気下、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、得られ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

50

。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（アミノ基担持シリカゲル、1－20％メタノール／クロロホルム）で精製し、表題化合物（40mg，81％）を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， CDCl_3 ） δ （ppm）：0.05－0.20（m，2H），0.45－0.60（m，2H），0.75－1.00（m，1H），1.08（d， $J=12\text{Hz}$ ，0.3H），1.16（d， $J=12\text{Hz}$ ，0.7H），1.40－2.50（m，8H），2.55－2.70（m，1.3H），2.75－2.85（m，1H），2.90－3.15（m，2.7H），3.30－4.00（m，4.3H），4.17（s，1H），4.20－4.30（m，0.7H），6.55－6.65（m，0.6H），6.71（dd， $J=3$ ，8Hz，0.7H），6.90（d， $J=3\text{Hz}$ ，0.7H），6.94（d， $J=8\text{Hz}$ ，0.3H），6.98（d， $J=8\text{Hz}$ ，0.7H）。

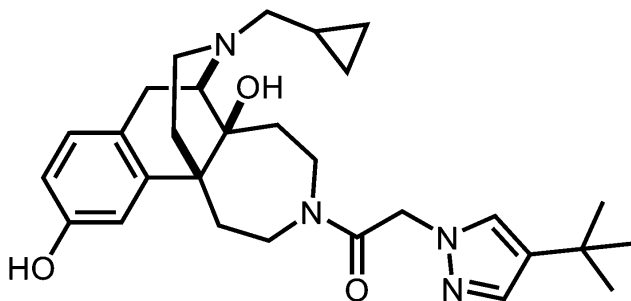
【0403】

（実施例148）

2－（4－（tert－ブチル）－1H－ピラゾール－1－イル）－1－（（5aS，6R，11bR）－14－（シクロプロピルメチル）－5a，10－ジヒドロキシ－1，2，5，5a，6，7－ヘキサヒドロ－6，11b－（エピミノエタノ）ナフト[1，2－d]アゼピン－3（4H）－イル）エタン－1－オンの合成

【0404】

【化173】



【0405】

実施例147で得られた化合物（20mg，0.049mmol）、炭酸カリウム（102mg，0.735mmol）、4－tert－ブチルピラゾール（61mg，0.490mmol）、ヨウ化ナトリウム（9mg，0.059mmol）をアセトニトリル（1mL）へ溶解し、窒素雰囲気下、60℃で16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、得られ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（アミノ基担持シリカゲル、1－20％メタノール／クロロホルム）で精製し、表題化合物（10mg，41％）を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， CDCl_3 ） δ （ppm）：0.05－0.20（m，2H），0.45－0.60（m，2H），0.75－1.00（m，1H），1.00－1.10（m，1H），1.22（s，6.3H），1.24（s，2.7H），1.40－2.20（m，8H），2.25－2.50（m，1.3H），2.50－2.70（m，1H），2.70－2.90（m，0.7H），2.90－3.30（m，3H），3.30－3.40（m，0.3H），3.70－3.80（m，0.7H），3.80－3.95（m，0.7H），4.05－4.15（m，0.3H），4.57（d， $J=16\text{Hz}$ ，0.7H），4.69（d， $J=16\text{Hz}$ ，0.7H），4.88（s，0.6H），6.60－6.70（m，2H），6.94（d， $J=8\text{Hz}$ ，0.7H），6.98（d， $J=8\text{Hz}$ ，0.3H），7.16（s，0.7H），7.24（s，0.3H），7.36（s，0.7H），7.37（s，0.3H）。

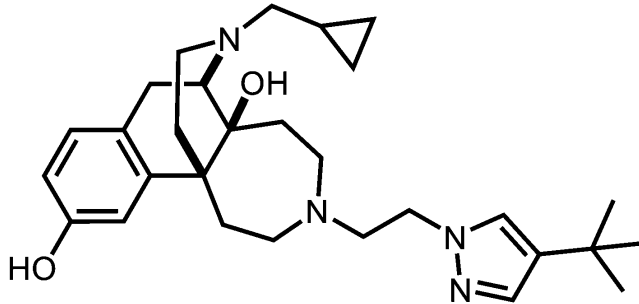
【0406】

(実施例 149)

(5a S, 6 R, 11 b S) - 3 - (2 - (4 - (tert-ブチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) エチル) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1 H) - ジオールの合成

【0407】

【化174】



10

【0408】

実施例 24 に記載した方法に従い、実施例 148 で得られた化合物より表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–1.00 (m, 1 H), 1.03 (d, $J=11$ Hz, 1 H), 1.21 (s, 9 H), 1.40–2.10 (m, 5 H), 2.20–2.40 (m, 3 H), 2.50–2.70 (m, 3 H), 2.74 (dd, $J=6, 18$ Hz, 1 H), 2.80–3.00 (m, 5 H), 3.10–3.30 (m, 1 H), 4.00–4.10 (m, 2 H), 6.54 (d, $J=3$ Hz, 1 H), 6.60 (dd, $J=3, 8$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H).

【0409】

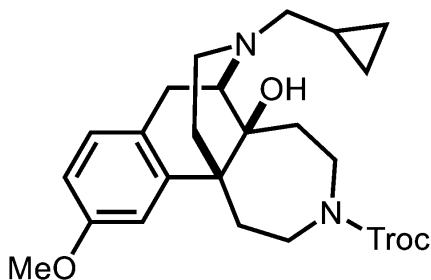
(実施例 150)

30

(5a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5 a - ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5 a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4 H) - カルボン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルの合成

【0410】

【化175】



40

【0411】

実施例 2 で得られた異性体 C (342 mg, 1.0 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (348 μL , 2.0 mmol) 及びクロロギ酸 2, 2, 2-トリクロロエチル (165 μL , 1.2 mmol) を加え、室温で 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、クロロホ

50

ルムで三回抽出した。有機層を合わせて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（0–20%メタノール／クロロホルム）で精製し、表題化合物（481mg, 93%）を無色アモルファスとして得た。¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）δ（ppm）：0.04–0.17（m, 2H）, 0.45–0.55（m, 2H）, 0.76–0.88（m, 1H）, 0.96–2.12（m, 6H）, 2.26–2.59（m, 4H）, 2.73–3.05（m, 3H）, 3.51–3.77（m, 4H）, 3.77（s, 1.5H）, 3.79（s, 1.5H）, 4.47（d, J=12Hz, 0.5H）, 4.52（br s, 1H）, 4.62（s, 1H）, 4.79（d, J=12Hz, 0.5H）, 6.64–6.71（m, 2H）, 6.95–7.02（m, 1H）。

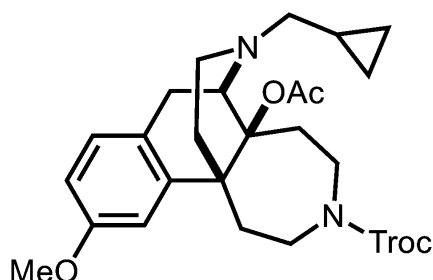
【0412】

（実施例151）

（5aS, 6R, 11bR）-5a-アセトキシ-14-（シクロプロピルメチル）-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-（エピミノエタノ）ナフト[1, 2-d]アゼピン-3（4H）-カルボン酸2, 2, 2-トリクロロエチルの合成

【0413】

【化176】



【0414】

実施例150で得られた化合物（481mg, 0.93mmol）に無水酢酸（10mL）を加え、30分間加熱還流した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、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。有機層を合わせて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（0–20%メタノール／クロロホルム）で精製し、表題化合物（410mg, 79%）を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）δ（ppm）：0.02–0.11（m, 2H）, 0.38–0.52（m, 2H）, 0.68–0.91（m, 1H）, 1.05–3.80（m, 15H）, 2.09（s, 1.5H）, 2.13（s, 1.5H）, 3.79（s, 3H）, 3.86–3.99（m, 1H）, 4.22（d, J=6Hz, 0.5H）, 4.27（d, J=6Hz, 0.5H）, 4.62（d, J=12Hz, 0.5H）, 4.69（d, J=12Hz, 0.5H）, 4.71（d, J=12Hz, 0.5H）, 4.90（d, J=12Hz, 0.5H）, 6.69–6.76（m, 2H）, 6.97–7.07（m, 1H）。

【0415】

（実施例152）

（5aS, 6R, 11bR）-14-アセチル-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-（エピミノエタノ）ナフト[1, 2-d]アゼピン-3（4H）-カルボン酸2, 2, 2-トリクロロエチルの合成

【0416】

10

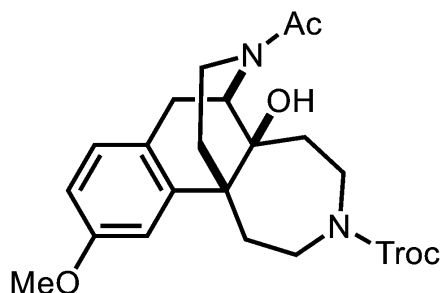
20

30

40

50

【化 1 7 7】



【0 4 1 7】

実施例 1 5 1 で得られた化合物 (4 1 0 m g , 0 . 7 3 m m o l) のトルエン (7 m L) 溶液にアゾジカルボン酸ジイソプロピル (4 0 % トルエン溶液, 約 1 . 9 m o l / L , 7 6 8 μ L , 1 . 4 6 m m o l) を加え、1 0 0 ° C で 9 0 分間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、エタノール (1 4 m L) 及びピリジン塩酸塩 (8 8 8 m g , 7 . 7 m m o l) を加え 4 0 ° C で 1 8 時間攪拌した。反応混合物に水及び炭酸カリウムを加えて p H 1 1 とし、クロロホルムで三回抽出した。有機層を合わせて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 (5 0 - 1 0 0 % 酢酸エチル / ヘプタン) で精製し、表題化合物 (3 4 6 m g , 9 3 %) を無色アモルファスとして得た。

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

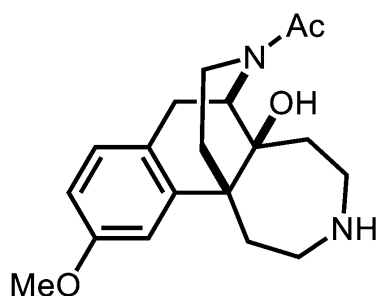
【0 4 1 8】

(実施例 1 5 3)

1 - ((5 a S , 6 R , 1 1 b S) - 5 a - ヒドロキシ - 1 0 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 5 a , 6 , 7 - オクタヒドロ - 6 , 1 1 b - (エピミノエタノ) ナフト [1 , 2 - d] アゼピン - 1 4 - イル) エタン - 1 - オンの合成

【0 4 1 9】

【化 1 7 8】



【0 4 2 0】

実施例 1 5 2 で得られた化合物 (3 4 6 m g , 0 . 6 8 m m o l) の酢酸 (3 0 m L) 溶液に亜鉛粉末 (8 9 5 m g , 1 3 . 7 m m o l) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過して亜鉛を除き、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成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。有機層を合わせて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 (アミノ基担持シリカゲル、0 - 5 0 % メタノール / クロロホルム) で精製し、表題化合物 (1 8 7 m g , 8 3 %) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ (p p m) : 1 . 0 4 - 1 . 1 4 (m, 1 H) , 1 . 5 0 - 2 . 4 7 (m, 6 H) , 2 . 1 1 (s, 1 . 5 H) , 2 . 2 0 (s, 1 . 5 H) , 2 . 5 3 - 3 . 0 0 (m, 4 H) , 3 . 0 2 - 3 . 1 4 (m, 1 H) , 3 . 2

4-3.36 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 0.5H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (d, J=7 Hz, 0.5H), 4.33-4.40 (m, 0.5H), 4.87 (d, J=6 Hz, 0.5H), 6.76 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H), 7.05 (d, J=8 Hz, 0.5H), 7.06 (d, J=8 Hz, 0.5H).

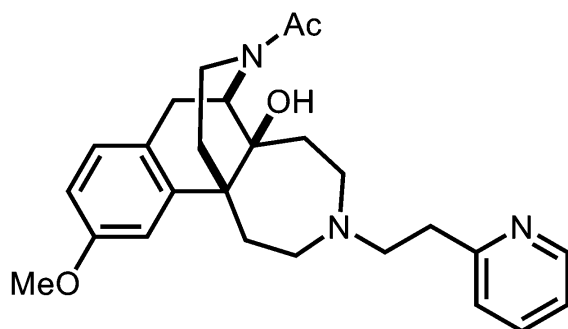
【0421】

(実施例154)

1-((5aS, 6R, 11bS)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-3-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1,2,3,4,5,5a,6,7-オクタヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-14-イル)エタン-1-オンの合成

【0422】

【化179】



【0423】

実施例76(方法1)に記載した方法に従い、実施例153で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.97-1.11 (m, 1H), 1.50-3.15 (m, 15H), 2.09 (s, 1.5H), 2.18 (s, 1.5H), 3.19-3.33 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 0.5H), 3.79 (s, 1.5H), 3.79 (s, 1.5H), 3.85 (d, J=6 Hz, 0.5H), 4.31-4.38 (m, 0.5H), 4.87 (d, J=6 Hz, 0.5H), 6.71-6.77 (m, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.57-7.65 (m, 1H), 8.49-8.56 (m, 1H).

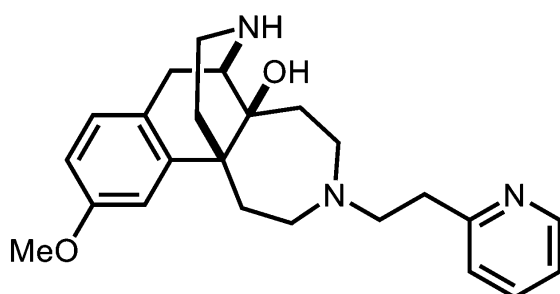
【0424】

(実施例155)

((5aS, 6R, 11bR)-10-メトキシ-3-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a(1H)-オール)の合成

【0425】

【化180】



10

20

30

40

50

【0426】

実施例154で得られた化合物(87.0mg, 0.20mmol)のエタノール(5mL)溶液に2M水酸化ナトリウム水溶液(5mL, 10mmol)を加え、40時間加熱還流した。放冷後水を加え、クロロホルムで三回抽出した。有機層を合わせて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(アミノ基担持シリカゲル、0-50%メタノール/クロロホルム)で精製し、表題化合物(69.3mg, 88%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.92-1.00 (m, 1H), 1.48 (dd, $J=7$, 14Hz, 1H), 1.72-1.93 (m, 3H), 2.28 (dd, $J=4$, 15Hz, 1H), 2.40-2.71 (m, 5H), 2.82-3.00 (m, 7H), 3.19 (dd, $J=7$, 18Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.81 (br s, 1H), 6.72 (dd, $J=3$, 8Hz, 1H), 6.75 (d, $J=3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.63 (ddd, $J=2$, 7, 7Hz, 1H), 8.54-8.57 (m, 1H) .

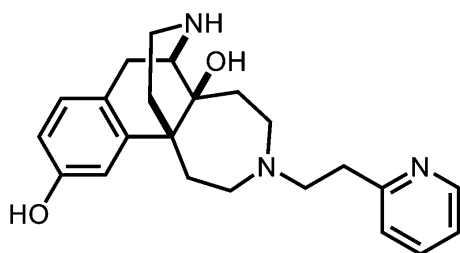
【0427】

(実施例156)

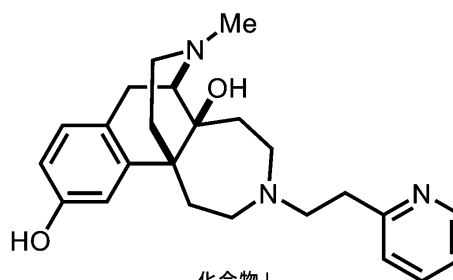
(5aS, 6R, 11bR) - 3 - (2 - (ピリジン-2-イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール (化合物I) 及び (5aS, 6R, 11bS) - 14-メチル-3 - (2 - (ピリジン-2-イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール (化合物J) の合成

【0428】

【化181】



化合物I



化合物J

【0429】

実施例6に記載した方法に従い、実施例155で得られた化合物より表題化合物IおよびJをそれぞれ得た。

【0430】

(化合物I)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.93-1.03 (m, 1H), 1.47 (dd, $J=7$, 15Hz, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.77-1.92 (m, 2H), 2.19 (dd, $J=4$, 15Hz, 1H), 2.32-2.63 (m, 5H), 2.75-3.01 (m, 7H), 3.18 (dd, $J=7$, 18Hz, 1H), 6.64 (dd, $J=2$, 8Hz, 1H), 6.69 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.66 (ddd, $J=2$, 8, 8Hz, 1H), 8.53-8.58 (m, 1H) .

【0431】

(化合物J)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.96-1.08 (m, 1H), 1.41-1.54 (m, 1H), 1.76-2.09 (m, 4H), 2.16-

2.38 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.61 (d, J=6 Hz, 1H), 2.63–2.96 (m, 8H), 3.03 (d, J=18 Hz, 1H), 3.11–3.23 (m, 1H), 4.58 (br s, 1H), 6.53 (d, J=2 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8 Hz, 1H), 7.07–7.14 (m, 2H), 7.56 (ddd, J=2, 7, 7 Hz, 1H), 8.46–8.51 (m, 1H).

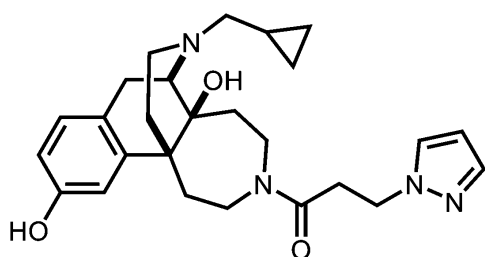
【0432】

(実施例157)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オンの合成

【0433】

【化182】



【0434】

実施例26に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物Eおよび3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸塩酸塩より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.07–0.15 (m, 2H), 0.48–0.53 (m, 2H), 0.78–0.88 (m, 1H), 1.06–1.14 (m, 1H), 1.52–1.65 (m, 1.3H), 1.78–1.93 (m, 1.7H), 1.94–2.20 (m, 2.3H), 2.26–2.48 (m, 2.7H), 2.50–2.58 (m, 1H), 2.68–2.81 (m, 1.3H), 2.82–2.99 (m, 3.7H), 3.00–3.22 (m, 1.3H), 3.26–3.33 (m, 0.7H), 3.67–3.82 (m, 1H), 3.86–3.99 (m, 1.3H), 4.07 (br s, 0.3H), 4.20–4.29 (m, 0.7H), 4.40–4.48 (m, 1H), 4.53 (br s, 0.7H), 6.17 (s, 0.3H), 6.22 (s, 0.7H), 6.65–6.76 (m, 1.3H), 6.77–6.81 (m, 0.7H), 6.91–6.98 (m, 1H), 7.37 (s, 0.7H), 7.42 (s, 0.3H), 7.47 (s, 0.3H), 7.56 (s, 0.7H), 7.89 (br s, 0.7H).

【0435】

(実施例158)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(チアゾール-2-イル)エタン-1-オンの合成

【0436】

10

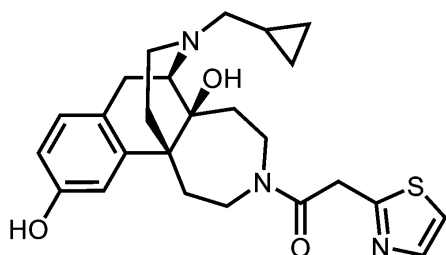
20

30

40

50

【化 1 8 3】



【0 4 3 7】

実施例 5 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E および 2-（チアゾール-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) : 0.08–0.12 (m, 2 H), 0.49–0.53 (m, 2 H), 0.77–0.88 (m, 1 H), 1.05–1.10 (m, 1 H), 1.23–1.28 (m, 1 H), 1.60–1.64 (m, 1 H), 1.79–2.15 (m, 4 H), 2.24–2.39 (m, 2 H), 2.52–2.64 (m, 1 H), 2.69–2.80 (m, 1 H), 2.88–3.00 (m, 2 H), 3.25–3.50 (m, 2 H), 3.82–4.15 (m, 4 H), 6.60 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.6 H), 6.65 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.69 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.6 H), 6.72 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.88–6.92 (m, 1 H), 7.25–7.28 (m, 1 H), 7.67–7.69 (m, 1 H).

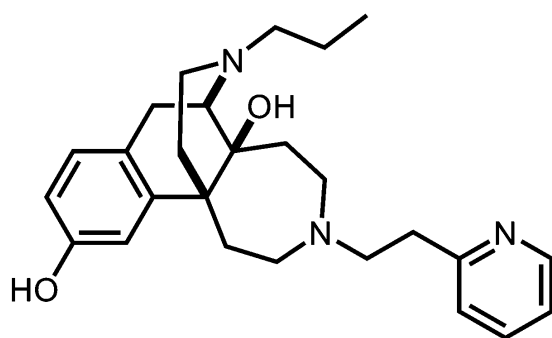
【0 4 3 8】

(実施例 1 5 9)

(5 a S, 6 R, 1 1 b S) – 14-プロピル-3-（2-（ピリジン-2-イル）エチル）-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b-（エピミノエタノ）ナフト[1, 2-d]アゼピン-5 a, 10 (1 H) – ジオールの合成

【0 4 3 9】

【化 1 8 4】



【0 4 4 0】

実施例 1 5 6 で得られた化合物 I (10 mg, 0.026 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、1-プロモプロパン (4.6 μL , 0.051 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (13.2 μL , 0.076 mmol) を加え、室温で 18 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。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた。

得られた粗生成物のクロロホルム (2 mL) 溶液に、氷冷下 1 M 三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 (500 μL , 0.50 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に氷冷下 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。有機層を合わせて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＝１０：１）で精製し、表題化合物（４．９ｍｇ，４５％）を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００ＭＨｚ， CDCl_3 ） δ （ｐｐｍ）：０．９０（ｔ， $J=7\text{Hz}$ ，３Ｈ），０．９８－１．０５（ｍ，１Ｈ），１．４１－１．５２（ｍ，３Ｈ），１．７９－２．０５（ｍ，４Ｈ），２．２７－２．４４（ｍ，４Ｈ），２．６６（ｄ， $J=6\text{Hz}$ ，１Ｈ），２．７５（ｄｄ， $J=6$ ，１８Ｈｚ，１Ｈ），２．８０－３．０２（ｍ，８Ｈ），３．３２（ｄｄ， $J=11$ ，１１Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄ， $J=3\text{Hz}$ ，１Ｈ），６．５８（ｄｄ， $J=3$ ，８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ， $J=8\text{Hz}$ ，１Ｈ），７．０７－７．１４（ｍ，２Ｈ），７．５５（ｄｄｄ， $J=2$ ，８，８Ｈｚ，１Ｈ），８．４５－８．４８（ｍ，１Ｈ）。

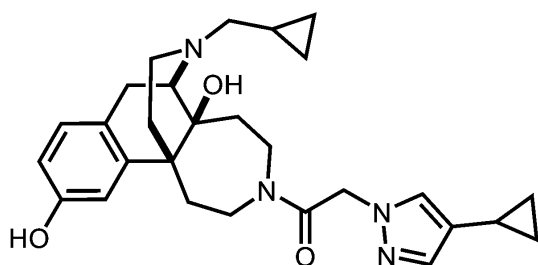
【０４４１】

（実施例１６０）

２－（４－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（（５ａＳ，６Ｒ，１１ｂＲ）－１４－（シクロプロピルメチル）－５ａ，１０－ジヒドロキシ－１，２，５，５ａ，６，７－ヘキサヒドロ－６，１１ｂ－（エピミノエタノ）ナフト〔１，２－ｄ〕アゼピン－３（４Ｈ）－イル）エタン－１－オンの合成

【０４４２】

【化１８５】



【０４４３】

実施例２６に記載した方法に従い、実施例３で得られた化合物Ｅおよび２－（４－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００ＭＨｚ， CDCl_3 ） δ （ｐｐｍ）：０．０５－０．２０（ｍ，２Ｈ），０．４５－０．６０（ｍ，４Ｈ），０．７５－０．９５（ｍ，３Ｈ），１．００－１．１５（ｍ，１Ｈ），１．５０－２．４０（ｍ，８．４Ｈ），２．５０－２．６５（ｍ，１．６Ｈ），２．６５－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．８５－３．０５（ｍ，２Ｈ），３．０５－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．７５（ｍ，０．６Ｈ），３．７５－３．９０（ｍ，１Ｈ），４．００－４．１０（ｍ，０．４Ｈ），４．５５（ｄ， $J=16\text{Hz}$ ，０．６Ｈ），４．７０（ｄ， $J=16\text{Hz}$ ，０．６Ｈ），４．８５（ｄ， $J=16\text{Hz}$ ，０．４Ｈ），４．８９（ｄ， $J=16\text{Hz}$ ，０．４Ｈ），６．６０－６．７０（ｍ，２Ｈ），６．８５－７．００（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｓ，０．６Ｈ），７．１６（ｓ，０．４Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ）。

【０４４４】

（実施例１６１）

（５ａＳ，６Ｒ，１１ｂＳ）－１４－（シクロブチルメチル）－１０－メトキシ－３－（２－（ピリジン－２－イル）エチル）－２，３，４，５，６，７－ヘキサヒドロ－６，１１ｂ－（エピミノエタノ）ナフト〔１，２－ｄ〕アゼピン－５ａ（１Ｈ）－オールの合成

【０４４５】

10

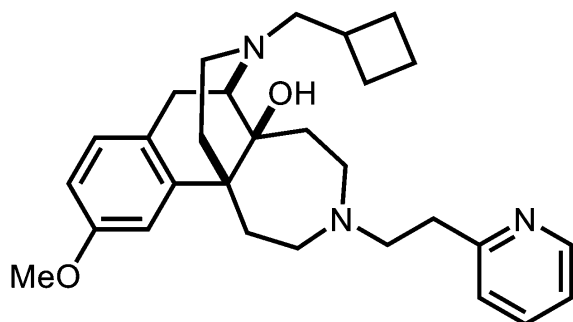
20

30

40

50

【化 186】



10

【0446】

実施例 155 で得られた化合物 (10 mg, 0.025 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に、(ブロモメチル)シクロブタン (4.6 μ L, 0.042 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (13.2 μ L, 0.076 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した後 80 °C で 6 時間攪拌した。放冷後、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。有機層を合わせて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 : 2 M アンモニア-メタノール溶液 = 10 : 1) で精製し、表題化合物 (7.1 mg, 62%) 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) : 0.94–1.07 (m, 1 H), 1.20–1.32 (m, 1 H), 1.40–1.51 (m, 1 H), 1.58–2.11 (m, 10 H), 2.27–2.68 (m, 7 H), 2.71–2.95 (m, 6 H), 3.01 (d, $J=18$ Hz, 1 H), 3.14–3.26 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.63 (br s, 1 H), 6.66 (d, $J=2$ Hz, 1 H), 6.69 (dd, $J=3, 8$ Hz, 1 H), 6.98–7.08 (m, 3 H), 7.49 (ddd, $J=2, 8, 8$ Hz, 1 H), 8.44–8.47 (m, 1 H) .

【0447】

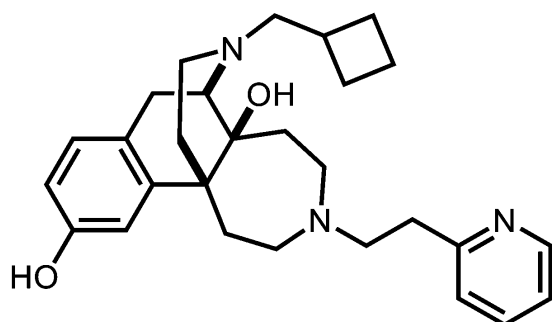
(実施例 162)

(5a S, 6 R, 11b S) – 14 – (シクロブチルメチル) – 3 – (2 – (ピリジン – 2 – イル) エチル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 5a, 10 (1 H) – ジオールの合成

30

【0448】

【化 187】



40

【0449】

実施例 6 に記載した方法に従い、実施例 161 で得られた化合物より表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.96–1.03 (m, 1 H), 1.20–1.28 (m, 1 H), 1.41–1.52 (m, 1 H), 1.56–1.69 (m, 2 H), 1.75–2.10 (m, 8 H), 2.28–2.50 (m, 5 H), 2.60 (d, $J=6$ Hz, 1 H), 2.73 (dd, $J=6, 18$ Hz, 1 H)

50

, 2.80–3.04 (m, 7H), 3.31 (dd, J=12, 12 Hz, 1H), 6.47 (d, J=2 Hz, 1H), 6.58 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8 Hz, 1H), 7.07–7.15 (m, 2H), 7.56 (ddd, J=2, 8, 8 Hz, 1H), 8.44–8.47 (m, 1H).

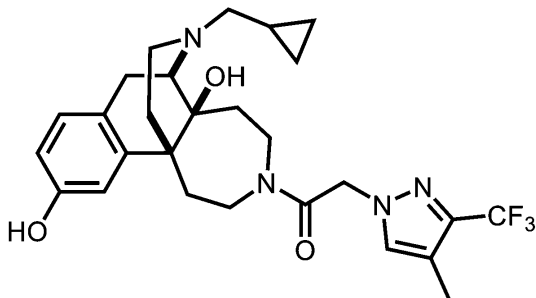
【0450】

(実施例163)

1-(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0451】

【化188】



【0452】

実施例26に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物Eおよび2-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.08–0.13 (m, 2H), 0.49–0.54 (m, 2H), 0.79–0.84 (m, 1H), 1.07–1.10 (m, 1H), 1.23–1.28 (m, 1H), 1.56–2.07 (m, 5H), 2.11 (s, 1.5H), 2.14 (s, 1.5H), 2.20–2.39 (m, 2H), 2.53–2.67 (m, 1H), 2.75 (ddd, J=6, 19, 19 Hz, 1H), 2.88–3.02 (m, 2H), 3.12–3.18 (m, 0.5H), 3.32–3.42 (m, 1.5H), 3.65–3.75 (m, 0.5H), 3.79–3.86 (m, 1H), 4.02–4.07 (m, 0.5H), 4.64 (d, J=16 Hz, 0.5H), 4.79 (d, J=16 Hz, 0.5H), 4.90 (d, J=16 Hz, 0.5H), 4.95 (d, J=16 Hz, 0.5H), 5.90 (br s, 0.5H), 6.62–6.67 (m, 2H), 6.95 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 7.16 (s, 0.5H).

【0453】

(実施例164)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

【0454】

10

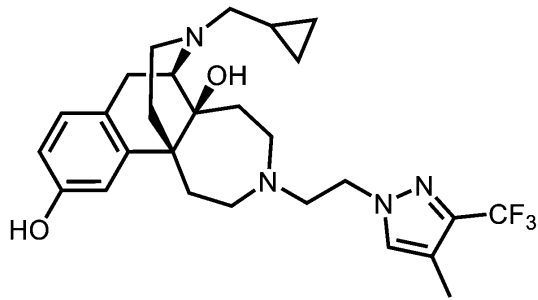
20

30

40

50

【化 189】



10

【0455】

実施例 24 に記載した方法に従い、実施例 163 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.09–0.13 (m, 2 H), 0.49–0.53 (m, 2 H), 0.81–0.89 (m, 1 H), 1.01–1.04 (m, 1 H), 1.22–1.28 (m, 1 H), 1.46 (dd, $J=4$, 1.4 Hz, 1 H), 1.72–1.85 (m, 2 H), 2.00–2.05 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 2.37–3.03 (m, 11 H), 3.20 (dd, $J=12$, 12 Hz, 1 H), 3.99–4.13 (m, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 6.62 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.97 (d, $J=8$ Hz, 1 H) .

20

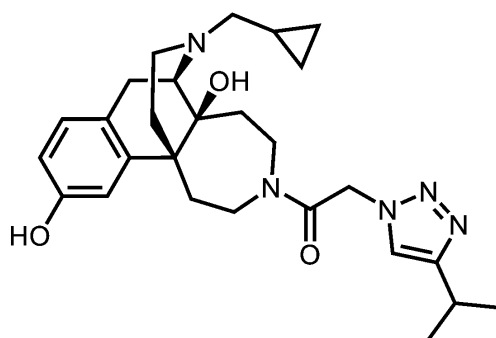
【0456】

(実施例 165)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(4-イソプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0457】

【化 190】



30

【0458】

実施例 26 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E および 2-(4-イソプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)酢酸 (Journal of Medicinal Chemistry 2018, 61, 8797 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) : 0.09–0.14 (m, 2 H), 0.49–0.55 (m, 2 H), 0.79–0.87 (m, 1 H), 1.09–1.12 (m, 1 H), 1.20–1.28 (m, 6 H), 1.58–1.66 (m, 1 H), 1.81–2.11 (m, 4 H), 2.22–2.39 (m, 2.2 H), 2.54–2.80 (m, 3 H), 2.90–3.07 (m, 3.2 H), 3.30–3.42 (m, 1.6 H), 3.85–3.97 (m, 1.6 H), 4.12–4.15 (m, 0

50

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

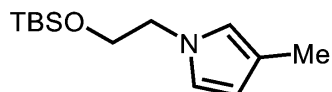
【0 4 5 9】

(参考例 8)

1 – (2 – ((t e r t – ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) – 3 – メチル – 1 H – ピロールの合成

【0 4 6 0】

【化 1 9 1】



3 – メチル – 1 H – ピロール (9 7 m g, 1. 2 0 m m o l) を N, N – ジメチルホルムアミド (3 m L) へ溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (5 5 % オイルディスパージョン) (1 5 6. 5 m g, 3. 5 9 m m o l) および (2 – ブロモエトキシ) (t e r t – ブチル) ジメチルシラン (7 6 5. 6 μ L, 3. 5 9 m m o l) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した。反応液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後、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 – 1 2 % 酢酸エチル / ヘプタン) で精製し、表題化合物 (3 1 4 m g, 定量的) を黄色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z, C D C l₃) δ (p p m) : 0. 9 0 (s, 9 H), 0. 9 3 (s, 3 H), 1. 5 9 (s, 3 H), 2. 1 0 (s, 3 H), 3. 7 8 – 3. 8 5 (m, 2 H), 3. 8 9 – 3. 9 5 (m, 2 H), 5. 9 4 – 5. 9 8 (m, 1 H), 6. 4 3 – 6. 4 7 (m, 1 H), 6. 5 6 – 6. 5 9 (m, 1 H).

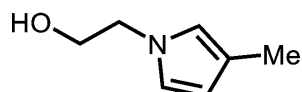
【0 4 6 1】

(参考例 9)

2 – (3 – メチル – 1 H – ピロール – 1 – イル) エタン – 1 – オールの合成

【0 4 6 2】

【化 1 9 2】



【0 4 6 3】

参考例 8 で得られた化合物 (3 0 4. 9 m g, 1. 2 7 m m o l) をテトラヒドロフラン (1 m L) へ溶解し、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド – テトラヒドロフラン溶液 (3. 8 2 m L, 3. 8 2 m m o l) を加え、室温で 1 0 分間攪拌した。反応液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一回、飽和食塩水で二回、水で一回洗浄後、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 4 – 5 4 % 酢酸エチル / ヘプタン) で精製し、表題化合物 (6 9. 5 m g, 4 4 %) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z, C D C l₃) δ (p p m) : 2. 1 0 (s, 3 H), 3. 8 3 (t, J = 5 H z, 2 H), 3. 9 5 (t, J = 5 H z, 2 H), 5. 9 8 – 6. 0 2 (m, 1 H), 6. 4 6 – 6. 4 9 (m, 1 H), 6. 5 8 – 6. 6 1 (m, 1 H).

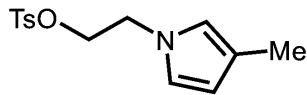
【0 4 6 4】

(参考例 1 0)

4-メチルベンゼンスルホン酸 2-(3-メチル-1H-ピロール-1-イル)エチルの合成

【0465】

【化193】



【0466】

参考例6に記載した方法に従い、参考例9で得られた化合物より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.04 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.05 (t, J=6 Hz, 2H), 4.20 (t, J=6 Hz, 2H), 5.90-5.94 (m, 1H), 6.30-6.33 (m, 1H), 6.44-6.48 (m, 1H), 7.29 (d, J=8 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8 Hz, 2H).

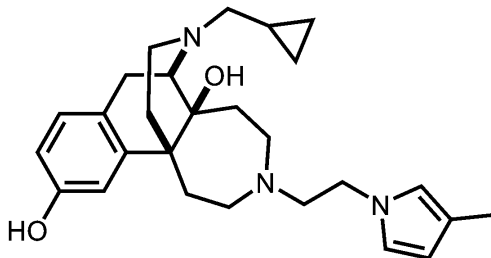
【0467】

(実施例166)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(3-メチル-1H-ピロール-1-イル)エチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a,10(1H)-ジオールの合成

【0468】

【化194】



【0469】

実施例31に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物Eおよび参考例10で得られた化合物より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.06-0.16 (m, 2H), 0.46-0.54 (m, 2H), 0.76-0.90 (m, 1H), 0.98-1.07 (m, 1H), 1.42-1.51 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.95-2.06 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.28-2.39 (m, 3H), 2.49-2.57 (m, 1H), 2.62-2.98 (m, 8H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.85 (t, J=7 Hz, 2H), 4.72 (br s, 1H), 5.89 (dd, J=2, 2 Hz, 1H), 6.30-6.34 (m, 1H), 6.42-6.45 (m, 1H), 6.45-6.48 (m, 1H), 6.58 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8 Hz, 1H).

【0470】

(実施例167)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a,10-ジヒドロキシ-1,2,5,5a,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノ-1-オンの合成

【0471】

10

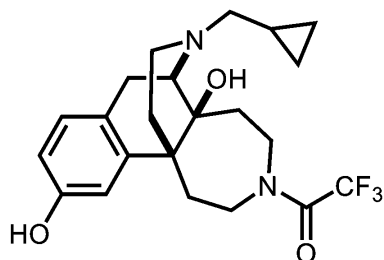
20

30

40

50

【化 195】



【0472】

実施例3で得られた化合物E (20mg, 0.061mmol) のクロロホルム (1mL) 溶液に、氷冷下でN, N-ジイソプロピルエチルアミン (49μL, 0.29mmol) 及びトリフルオロ酢酸無水物 (16μL, 0.12mmol) を加え、室温で23時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム (60mg, 0.43mmol) 及びメタノール (1mL) を加え、更に1時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。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クロマトグラフィー (1-10%メタノール/クロロホルム) で精製し、表題化合物 (14mg, 54%) を淡黄色ガム状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.03-0.19 (m, 2H), 0.43-0.60 (m, 2H), 0.75-0.95 (m, 1H), 1.01-1.78 (m, 3H), 1.79-2.24 (m, 4H), 2.27-2.47 (m, 3H), 2.48-2.66 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 1H), 2.86-3.06 (m, 2H), 3.27-3.36 (m, 0.5H), 3.42-3.69 (m, 1.5H), 3.69-3.89 (m, 1H), 3.91-4.09 (m, 1H), 6.58 (d, $J=2\text{Hz}$, 0.5H), 6.60-6.70 (m, 1.5H), 6.91-7.02 (m, 1H)。

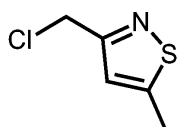
【0473】

(参考例11)

3-(クロロメチル)-5-メチルイソチアゾールの合成

【0474】

【化196】



【0475】

(5-メチルイソチアゾール-3-イル)メタノール (103mg, 0.797mmol) のトルエン (3mL) 溶液に、塩化チオニル (0.12mL, 1.7mmol) を加え、80℃で5時間攪拌した。室温まで放冷後、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3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クロマトグラフィー (4-25%酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、表題化合物 (69.7mg, 59%) を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.58 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 7.05 (s, 1H)。

【0476】

(参考例12)

2-(5-メチルイソチアゾール-3-イル)アセトニトリルの合成

【0477】

10

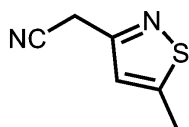
20

30

40

50

【化197】



【0478】

参考例11で得られた化合物(69.7mg, 0.472mmol)のジメチルスルホキシド(1.5mL)溶液に、シアン化ナトリウム(69.4mg, 1.42mmol)を加え、室温で1.5時間、50℃で17時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、tert-ブチルメチルエーテルで3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(19-40%酢酸エチル/ヘプタン)で精製し、表題化合物(42.9mg, 66%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.59 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 7.01 (s, 1H).

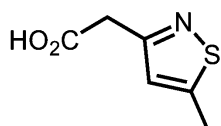
【0479】

(参考例13)

2-(5-メチルイソチアゾール-3-イル)酢酸の合成

【0480】

【化198】



(YM1911191 crude)

【0481】

参考例12で得られた化合物(42.9mg, 0.310mmol)の酢酸(1mL)溶液に6M塩酸(0.5mL)を加え、90℃で4.5時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで3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、表題化合物(42.9mg, 88%)を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.59 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 6.91 (s, 1H).

【0482】

(実施例168)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(5-メチルイソチアゾール-3-イル)エタン-1-オンの合成

【0483】

10

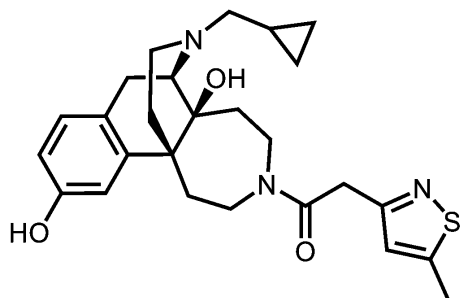
20

30

40

50

【化 1 9 9】



10

【0 4 8 4】

実施例 26 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E および参考例 13 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.08–0.12 (m, 2 H), 0.48–0.53 (m, 2 H), 0.78–0.85 (m, 1 H), 1.02–1.10 (m, 1 H), 1.53–1.62 (m, 1 H), 1.72–2.15 (m, 4 H), 2.26–2.38 (m, 2.6 H), 2.47–2.54 (m, 4.4 H), 2.67 (dd, $J=6$, 18 Hz, 0.6 H), 2.77 (dd, $J=6$, 18 Hz, 0.4 H), 2.85–2.98 (m, 2 H), 3.33–3.41 (m, 1.4 H), 3.45–3.49 (m, 1.2 H), 3.57 (d, $J=15$ Hz, 0.4 H), 3.72 (d, $J=15$ Hz, 0.4 H), 3.73–3.78 (m, 0.4 H), 3.78 (d, $J=15$ Hz, 0.6 H), 3.85–3.88 (m, 1 H), 3.89 (d, $J=15$ Hz, 0.6 H), 3.99–4.02 (m, 0.4 H), 4.46–4.52 (m, 0.6 H), 6.61–6.68 (m, 1.5 H), 6.79–6.83 (m, 1.5 H), 6.89–6.92 (m, 1 H).

20

【0 4 8 5】

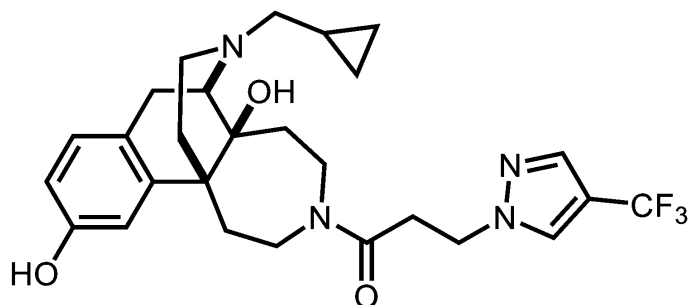
(実施例 169)

1-((5aS, 6R, 11bR) -14-(シクロプロピルメチル) -5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -3-(4-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-1-オンの合成

30

【0 4 8 6】

【化 2 0 0】



40

【0 4 8 7】

実施例 85 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E 及び 3-(4-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.15 (m, 2 H), 0.48–0.56 (m, 2 H), 0.76–0.89 (m, 1 H), 1.04–1.15 (m, 1 H), 1.55–1.63 (m, 1 H), 1.78 (ddd, $J=3$, 12, 14 Hz, 0.5 H), 1.87–2.25 (m, 3.5 H), 2.29 (dd, $J=6$, 13 Hz, 0.5 H), 2.32–2.39 (m, 1.5 H), 2.51–3.

50

0.9 (m, 7H), 3.24 (ddd, $J=4, 4, 13$ Hz, 0.5H), 3.26–3.34 (m, 0.5H), 3.36 (ddd, $J=2, 6, 14$ Hz, 0.5H), 3.63–3.90 (m, 1.5H), 4.03–4.18 (m, 1.5H), 4.32 (ddd, $J=7, 7, 14$ Hz, 0.5H), 4.47 (t, $J=7$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J=2, 8$ Hz, 0.5H), 6.64–6.69 (m, 1H), 6.75–6.80 (m, 0.5H), 6.91 (d, $J=8$ Hz, 0.5H), 6.96 (d, $J=8$ Hz, 0.5H), 7.66 (s, 0.5H), 7.69 (s, 0.5H), 7.73 (s, 0.5H), 7.81 (s, 0.5H).

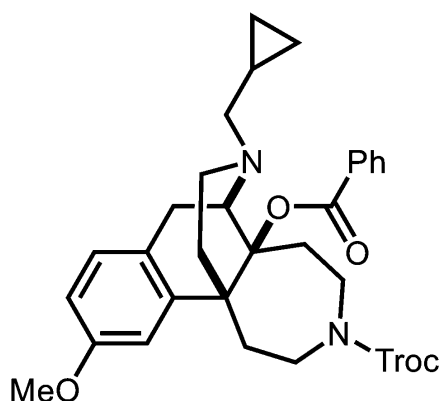
【0488】

(実施例170)

(5aS, 6R, 11bR)–5a–(ベンゾイロキシ)–14–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–1, 2, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–3(4H)–カルボン酸2, 2, 2–トリクロロエチルの合成

【0489】

【化201】



【0490】

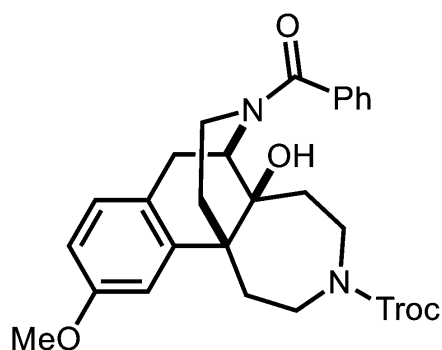
実施例150で得られた化合物(270mg, 0.52mmol)のキシレン(10mL)溶液に、無水安息香酸(236mg, 1.04mmol)、4–ジメチルアミノピリジン(127mg, 1.04mmol)及びN,N–ジイソプロピルエチルアミン(182μL, 1.04mmol)を加え、140℃で18時間攪拌した。その後キシレン(10mL)、無水安息香酸(236mg, 1.04mmol)、4–ジメチルアミノピリジン(127mg, 1.04mmol)及びN,N–ジイソプロピルエチルアミン(182μL, 1.04mmol)を加え、140℃で42時間攪拌した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロ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(25–100%酢酸エチル/ヘプタン)で精製し、表題化合物(213mg, 66%)を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): –0.18–0.00 (m, 2H), 0.29–0.43 (m, 2H), 0.58–0.70 (m, 1H), 0.83–2.84 (m, 11H), 3.02–3.35 (m, 3H), 3.63–3.78 (m, 1H), 3.81 (s, 1.2H), 3.81 (s, 1.8H), 3.88–4.03 (m, 1.6H), 4.40–4.51 (m, 1.4H), 4.53 (d, $J=12$ Hz, 0.6H), 4.63 (d, $J=12$ Hz, 0.4H), 6.72–6.79 (m, 2H), 7.05–7.11 (m, 1H), 7.28–7.60 (m, 3H), 8.01–8.08 (m, 2H).

【0491】

(実施例171)

(5a S, 6 R, 11 b R) - 14 - ベンゾイル - 5 a - ヒドロキシ - 10 - メトキシ - 1, 2, 5, 5 a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4 H) - カルボン酸 2, 2, 2 - トリクロロエチルの合成
 【0492】
 【化202】



10

【0493】

実施例 152 に記載した方法に従い、実施例 170 で得られた化合物より表題化合物を得た

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.88 - 1.39 (m, 1 H), 1.60 - 3.02 (m, 9 H), 3.30 - 3.90 (m, 5 H), 3.79 (s, 1.2 H), 3.80 (s, 1.8 H), 4.37 - 4.96 (m, 3 H), 6.67 - 6.78 (m, 2 H), 6.99 - 7.12 (m, 1 H), 7.34 - 7.51 (m, 5 H).

20

【0494】

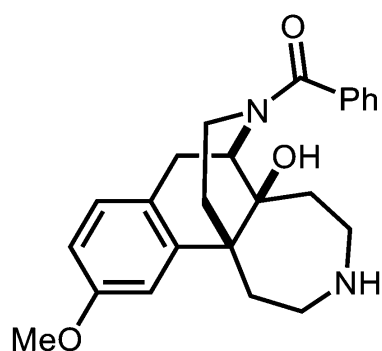
(実施例 172)

((5a S, 6 R, 11 b S) - 5 a - ヒドロキシ - 10 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 5, 5 a, 6, 7 - オクタヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 14 - イル) (フェニル) メタノンの合成

【0495】

【化203】

30



40

【0496】

実施例 153 に記載した方法に従い、実施例 171 で得られた化合物より表題化合物を得た

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.80 - 1.50 (m, 1 H), 1.55 - 3.28 (m, 11 H), 3.30 - 3.42 (m, 1 H), 3.73 - 4.00 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 4.38 - 4.49 (m, 0.5 H), 4.92 - 5.00 (m, 0.5 H), 6.70 - 6.86 (m, 2 H), 7.04 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.11 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.32 - 7.61 (m, 5 H).

【0497】

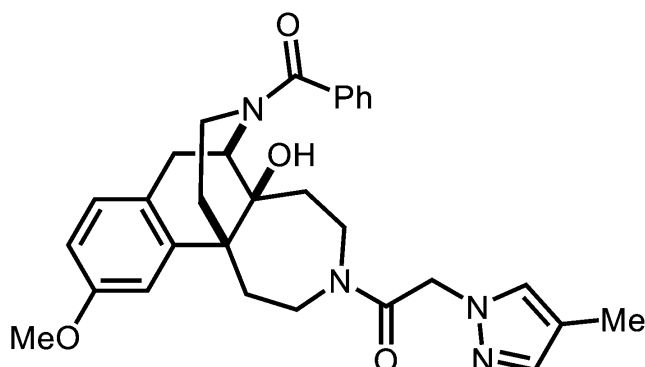
50

(実施例 173)

1-((5aS, 6R, 11bS)-14-ベンゾイル-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0498】

【化204】



10

【0499】

実施例 5 に記載した方法に従い、実施例 172 で得られた化合物及び 2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-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): 0.80–4.60 (m, 15H), 2.04 (s, 1.5H), 2.07 (s, 1.5H), 3.79 (s, 1.5H), 3.81 (s, 1.5H), 4.76–4.96 (m, 2H), 6.66–6.74 (m, 1H), 6.76–6.83 (m, 1H), 6.98–7.20 (m, 2H), 7.26–7.33 (m, 1H), 7.34–7.50 (m, 5H).

【0500】

(実施例 174)

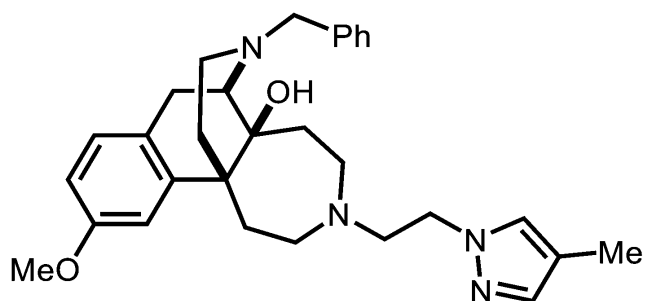
(5aS, 6R, 11bS)-14-ベンジル-10-メトキシ-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a(1H)-オール

30

の合成

【0501】

【化205】



40

【0502】

実施例 24 に記載した方法に従い、実施例 173 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.96–1.06 (m, 1H), 1.34–1.43 (m, 1H), 1.73 (ddd, $J=3, 11, 11\text{ Hz}$, 1H), 1.84 (ddd, $J=4, 4, 16\text{ Hz}$, 1H), 1.95–2.10 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.31–2.48 (m, 3H), 2.64 (ddd,

50

$J = 4, 4, 13 \text{ Hz}$, 1 H), 2.73 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1 H), $2.76 - 2.88$ (m, 3 H), $2.94 - 3.04$ (m, 1 H), $3.09 - 3.20$ (m, 2 H), 3.59 (d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1 H), 3.64 (d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1 H), 3.77 (s, 3 H), $3.86 - 4.05$ (m, 2 H), 4.51 (br s, 1 H), 6.69 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1 H), $6.70 - 6.76$ (m, 2 H), 7.09 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H), $7.17 - 7.35$ (m, 6 H).

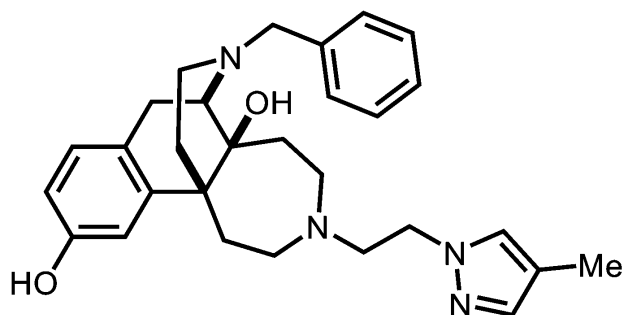
【0503】

(実施例175)

(5aS, 6R, 11bS) - 14-ベンジル-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

【0504】

【化206】



【0505】

実施例6に記載した方法に従い、実施例174で得られた化合物より表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ (ppm): $0.95 - 1.05$ (m, 1 H), $1.33 - 1.44$ (m, 1 H), $1.68 - 1.82$ (m, 2 H), $1.91 - 2.13$ (m, 2 H), 1.99 (s, 3 H), $2.28 - 2.42$ (m, 2 H), $2.48 - 2.68$ (m, 2 H), 2.70 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1 H), 2.79 (dd, $J = 6, 18 \text{ Hz}$, 1 H), $2.83 - 2.99$ (m, 3 H), $3.05 - 3.23$ (m, 2 H), 3.58 (d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1 H), 3.64 (d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1 H), $3.99 - 4.11$ (m, 2 H), 6.53 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1 H), 6.63 (dd, $J = 2, 8 \text{ Hz}$, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.97 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H), $7.20 - 7.38$ (m, 6 H).

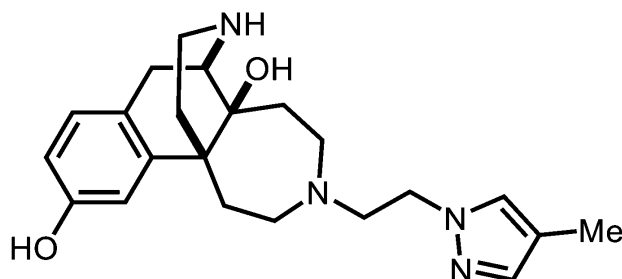
【0506】

(実施例176)

(5aS, 6R, 11bR) - 3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

【0507】

【化207】



10

20

30

40

50

【0508】

実施例175で得られた化合物(4.7mg, 0.010mmol)に10%パラジウム-活性炭素(4.7mg)及びメタノール(500μL)を加え、水素雰囲気下室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過してパラジウムを除き、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=5:1)で精製し、表題化合物(2.2mg, 58%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.92–1.00 (m, 1H), 1.47 (dd, $J=7, 15\text{Hz}$, 1H), 1.63–2.05 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.16 (dd, $J=5, 15\text{Hz}$, 1H), 2.31–2.64 (m, 5H), 2.82–2.98 (m, 5H), 3.17 (dd, $J=7, 18\text{Hz}$, 1H), 4.08–4.15 (m, 2H), 6.62–6.68 (m, 2H), 6.98 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.35 (s, 1H).

10

【0509】

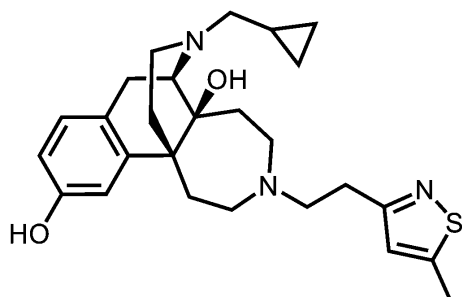
(実施例177)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(2–(5–メチルイソチアゾール–3–イル)エチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10(1H)–ジオールの合成

【0510】

20

【化208】



30

【0511】

実施例24に記載した方法に従い、実施例168で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.07–0.13 (m, 2H), 0.47–0.52 (m, 2H), 0.79–0.86 (m, 1H), 1.00–1.07 (m, 1H), 1.47–1.51 (m, 1H), 1.78–1.85 (m, 2H), 1.96–2.07 (m, 2H), 2.30–2.35 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.50–2.54 (m, 1H), 2.71–2.80 (m, 3H), 2.87–2.96 (m, 7H), 3.15–3.23 (m, 1H), 4.74 (br s, 1H), 6.44–6.49 (m, 1H), 6.57 (dd, $J=2, 8\text{Hz}$, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.89 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

40

【0512】

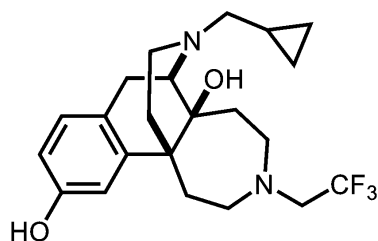
(実施例178)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(2, 2, 2–トリフルオロエチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10(1H)–ジオールの合成

【0513】

50

【化 2 0 9】



【 0 5 1 4】

実施例 2 4 に記載した方法に従い、実施例 1 6 7 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.18 (m, 2 H), 0.42–0.58 (m, 2 H), 0.75–0.91 (m, 1 H), 0.98–1.13 (m, 1 H), 1.19–1.90 (m, 3 H), 1.92–2.11 (m, 2 H), 2.25–2.42 (m, 3 H), 2.48–2.63 (m, 1 H), 2.72–2.85 (m, 2 H), 2.86–3.18 (m, 6 H), 3.23–3.31 (m, 1 H), 4.64 (br s, 1 H), 6.54–6.66 (m, 2 H), 6.96 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H) .

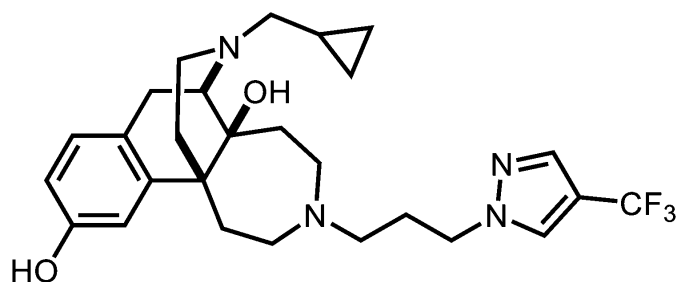
【 0 5 1 5】

(実施例 1 7 9)

(5 a S, 6 R, 1 1 b S) – 1 4 – (シクロプロピルメチル) – 3 – (3 – (4 – (トリフルオロメチル) – 1 H – ピラゾール – 1 – イル) プロピル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 1 1 b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 5 a, 1 0 (1 H) – ジオールの合成

【 0 5 1 6】

【化 2 1 0】



【 0 5 1 7】

実施例 2 4 に記載した方法に従い、実施例 1 6 9 で得られた化合物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), 0.46–0.56 (m, 2 H), 0.77–0.89 (m, 1 H), 1.02–1.08 (m, 1 H), 1.46–1.53 (m, 1 H), 1.75–1.89 (m, 4 H), 1.96–2.10 (m, 2 H), 2.16–2.43 (m, 6 H), 2.49–2.60 (m, 2 H), 2.84 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.91–3.04 (m, 4 H), 3.76 (ddd, $J=7, 7, 14\text{ Hz}$, 1 H), 3.82 (ddd, $J=7, 7, 14\text{ Hz}$, 1 H), 4.65 (br s, 1 H), 6.58 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.72 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H) .

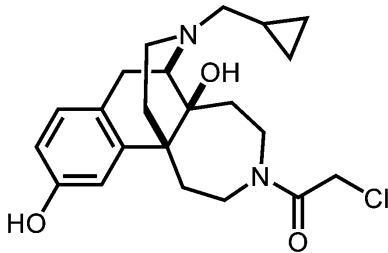
【 0 5 1 8】

(実施例 1 8 0)

2-クロロ-1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)エタン-1-オンの合成

【0519】

【化211】



10

【0520】

実施例3で得られた化合物E(50mg, 0.15mmol)のクロロホルム(1mL)溶液に、氷冷下N,N-ジイソプロピルエチルアミン(77μL, 0.45mmol)及びクロロアセチルクロリド(18μL, 0.23mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。その後、炭酸カリウム(207mg, 1.5mmol)及びメタノール(1mL)を加え、室温で1時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで三回抽出した。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(アミノ基担持シリカゲル、1-100%メタノール/クロロホルム)で精製し、表題化合物(30mg, 50%)を淡黄色アモルファスとして得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.03-0.19 (m, 2H), 0.42-0.61 (m, 2H), 0.75-0.92 (m, 1H), 1.02-1.18 (m, 1H), 1.21-2.43 (m, 8H), 2.46-3.12 (m, 5H), 3.33-4.01 (m, 3H), 4.06-4.32 (m, 2H), 6.51-6.78 (m, 1.4H), 6.79-7.04 (m, 1.6H)。

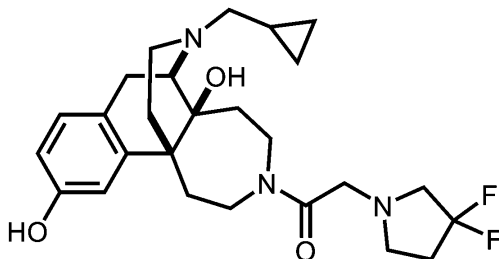
【0521】

(実施例181)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0522】

【化212】



40

【0523】

実施例180で得られた化合物(15.3mg, 0.038mmol)のアセトニトリル(1mL)溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(65μL, 0.38mmol)及び3, 3-ジフルオロピロリジン(16mg, 0.11mmol)を加え、室温で42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。合わせた抽出液を

50

硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧化にて濃縮した。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（アミノ基担持シリカゲル、0-5%メタノール／クロロホルム）で精製し、表題化合物（16.6mg, 92%）を淡黄色ガム状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.19 (m, 2H), 0.41-0.59 (m, 2H), 0.74-0.92 (m, 1H), 0.99-1.18 (m, 1H), 1.19-2.43 (m, 10H), 2.46-3.12 (m, 8.3H), 3.17-3.28 (m, 1H), 3.30-3.54 (m, 2.7H), 3.60-3.72 (m, 0.3H), 3.73-3.88 (m, 1H), 3.90-4.05 (m, 0.7H), 6.51-6.73 (m, 1.3H), 6.79-7.02 (m, 1.7H) .

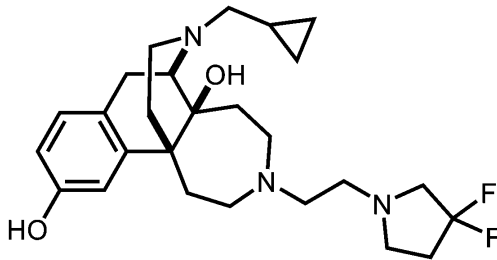
【0524】

（実施例182）

（5aS, 6R, 11bS）-14-（シクロプロピルメチル）-3-（2-（3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル）エチル）-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-（エピミノエタノ）ナフト[1,2-d]アゼピン-5a,10（1H）-ジオールの合成

【0525】

【化213】



【0526】

実施例24に記載した方法に従い、実施例181で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.18 (m, 2H), 0.43-0.57 (m, 2H), 0.76-0.92 (m, 1H), 0.96-1.08 (m, 1H), 1.17-1.91 (m, 3H), 1.94-2.09 (m, 2H), 2.11-2.26 (m, 2H), 2.27-2.41 (m, 3H), 2.46-3.00 (m, 15H), 3.01-3.16 (m, 1H), 4.73 (br s, 1H), 6.48 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6.56 (dd, $J=2, 8\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) .

【0527】

（実施例183）

（5aS, 6R, 11bS）-3-（2-（4-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル）エチル）-14-（シクロプロピルメチル）-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-（エピミノエタノ）ナフト[1,2-d]アゼピン-5a,10（1H）-ジオールの合成

【0528】

10

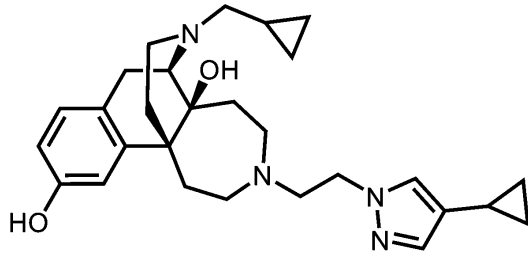
20

30

40

50

【化 2 1 4】



【0 5 2 9】

実施例 68 に記載した方法に従い、実施例 160 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 4 H), 0.70–0.95 (m, 3 H), 1.00–1.10 (m, 1 H), 1.20–1.40 (m, 1 H), 1.40–1.50 (m, 2 H), 1.50–2.20 (m, 3 H), 2.20–2.45 (m, 4 H), 2.50–2.60 (m, 2 H), 2.60–2.80 (m, 2 H), 2.85–3.10 (m, 4 H), 3.15–3.30 (m, 1 H), 4.00–4.20 (m, 2 H), 6.56 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1 H), 6.63 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H).

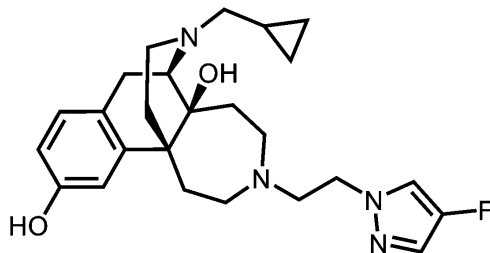
【0 5 3 0】

(実施例 184)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(2–(4–フルオロ–1H–ピラゾール–1–イル)エチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10 (1H)–ジオールの合成

【0 5 3 1】

【化 2 1 5】



【0 5 3 2】

実施例 181 及び 182 に記載した方法に従い、実施例 180 で得られた化合物及び 4–フルオロ–1H–ピラゾールより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–1.00 (m, 1 H), 0.95–1.05 (m, 1 H), 1.40–1.90 (m, 3 H), 1.90–2.10 (m, 3 H), 2.25–2.65 (m, 6 H), 2.70–2.85 (m, 3 H), 2.85–3.05 (m, 2 H), 3.05–3.15 (m, 1 H), 3.80–4.00 (m, 2 H), 6.60–6.70 (m, 3 H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.19 (d, $J=4\text{ Hz}$, 1 H).

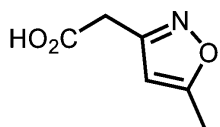
【0 5 3 3】

(参考例 14)

2–(5–メチルイソキサゾール–3–イル)酢酸の合成

【0 5 3 4】

【化 2 1 6】



【0 5 3 5】

参考例 1 3 に記載した方法に従い、2-(5-メチルイソキサゾール-3-イル) アセトニトリルより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.43 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 6.06 (s, 1H).

10

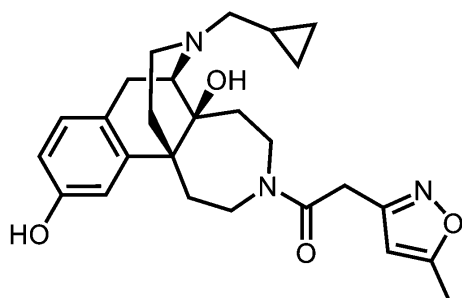
【0 5 3 6】

(実施例 1 8 5)

1-((5aS, 6R, 11bR) -14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2-(5-メチルイソキサゾール-3-イル) エタン-1-オンの合成

【0 5 3 7】

【化 2 1 7】



20

【0 5 3 8】

実施例 2 6 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E および参考例 1 4 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.08-0.13 (m, 2H), 0.50-0.54 (m, 2H), 0.78-0.85 (m, 1H), 1.04-1.13 (m, 1H), 1.55-1.64 (m, 1H), 1.78-2.08 (m, 3.4H), 2.16-2.38 (m, 6.6H), 2.51-2.60 (m, 1.4H), 2.72 (dd, $J=7, 19\text{ Hz}$, 0.6H), 2.77 (dd, $J=6, 20\text{ Hz}$, 0.4H), 2.87-3.01 (m, 2H), 3.16-3.22 (m, 0.6H), 3.36-3.48 (m, 2H), 3.59 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.4H), 3.67 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.6H), 3.63-3.97 (m, 2H), 4.48 (br s, 0.6H), 5.90 (s, 0.4H), 5.97 (s, 0.6H), 6.61-6.68 (m, 1.4H), 6.82-6.84 (m, 0.6H), 6.90-6.94 (m, 1H), 7.60 (br s, 0.4H).

30

40

【0 5 3 9】

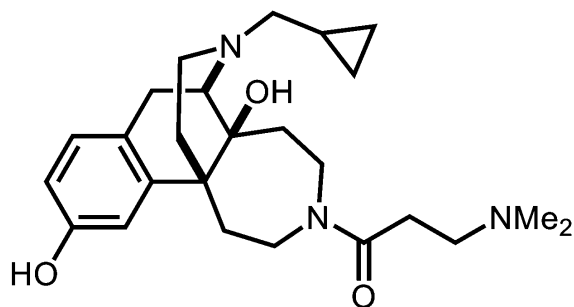
(実施例 1 8 6)

1-((5aS, 6R, 11bR) -14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -3-(ジメチルアミノ) プロパン-1-オンの合成

【0 5 4 0】

50

【化 2 1 8】



10

【0 5 4 1】

実施例 85 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E 及び 3-（ジメチルアミノ）プロパン酸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), 0.43–0.57 (m, 2 H), 0.76–0.88 (m, 1 H), 1.02–1.14 (m, 1 H), 1.52–1.65 (m, 1 H), 1.77 (ddd, $J=2, 12, 14$ Hz, 0.5 H), 1.86–2.11 (m, 3 H), 2.13–2.47 (m, 5.5 H), 2.23 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.49–2.81 (m, 4 H), 2.88 (d, $J=6$ Hz, 0.5 H), 2.92 (d, $J=19$ Hz, 0.5 H), 2.92 (d, $J=6$ Hz, 0.5 H), 3.00 (d, $J=18$ Hz, 0.5 H), 3.12–3.27 (m, 1 H), 3.37 (ddd, $J=3, 3, 14$ Hz, 0.5 H), 3.40 (ddd, $J=2, 6, 14$ Hz, 0.5 H), 3.80–3.98 (m, 1.5 H), 4.07–4.16 (m, 0.5 H), 4.47 (br s, 0.5 H), 4.53 (br s, 0.5 H), 6.58–6.63 (m, 0.5 H), 6.65 (dd, $J=2, 8$ Hz, 0.5 H), 6.68–6.71 (m, 0.5 H), 6.81 (d, $J=2$ Hz, 0.5 H), 6.90 (d, $J=8$ Hz, 0.5 H), 6.94 (d, $J=8$ Hz, 0.5 H).

20

【0 5 4 2】

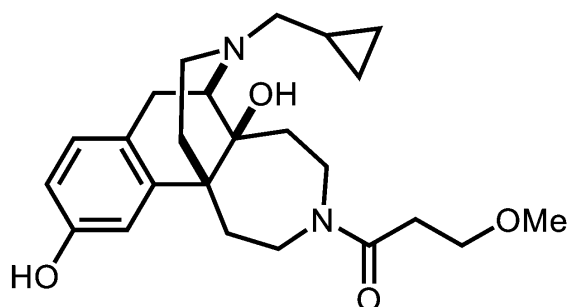
(実施例 187)

1-（(5aS, 6R, 11bR)-14-（シクロプロピルメチル）-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-（エピミノエタノ）ナフト[1, 2-d]アゼピン-3（4H）-イル）-3-メトキシプロパン-1-オンの合成

30

【0 5 4 3】

【化 2 1 9】



40

【0 5 4 4】

実施例 85 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E 及び 3-メトキシプロパン酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.17 (m, 2 H), 0.44–0.57 (m, 2 H), 0.74–0.90 (m, 1 H), 0.91–

50

0.98 (m, 0.3 H), 1.02–1.11 (m, 0.7 H), 1.53–1.63 (m, 1 H), 1.72–2.12 (m, 4 H), 2.23–2.57 (m, 6 H), 2.74 (dd, J=6, 18 Hz, 1 H), 2.83–2.92 (m, 1.3 H), 2.98 (d, J=18 Hz, 0.7 H), 3.27 (s, 2.1 H), 3.29 (s, 0.9 H), 3.30–3.88 (m, 6 H), 4.49 (br s, 1 H), 6.61 (dd, J=2, 8 Hz, 0.3 H), 6.65 (d, J=2 Hz, 0.3 H), 6.69 (dd, J=2, 8 Hz, 0.7 H), 6.77–6.82 (m, 0.7 H), 6.86 (d, J=8 Hz, 0.3 H), 6.89 (d, J=8 Hz, 0.7 H).

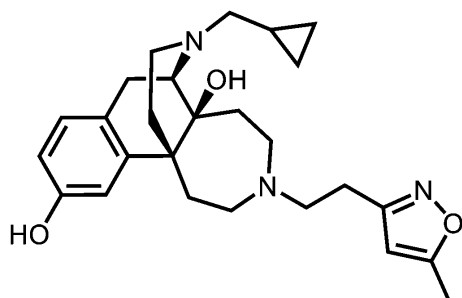
【0545】

(実施例188)

(5a S, 6 R, 11b S) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 3 – (2 – (5 – メチルイソキサゾール – 3 – イル) エチル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 5a, 10 (1 H) – ジオールの合成

【0546】

【化220】



【0547】

実施例24に記載した方法に従い、実施例185で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.08–0.11 (m, 2 H), 0.47–0.52 (m, 2 H), 0.78–0.86 (m, 1 H), 1.03–1.05 (m, 1 H), 1.49 (dd, J=4, 14 Hz, 1 H), 1.68–1.71 (m, 1 H), 1.78–1.84 (m, 2 H), 1.99–2.03 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.32–2.35 (m, 2 H), 2.52–2.54 (m, 1 H), 2.71–2.96 (m, 9 H), 3.13–3.19 (m, 1 H), 3.69–3.71 (m, 2 H), 4.71 (br s, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 6.54–6.59 (m, 1 H), 6.89 (d, J=8 Hz, 1 H).

【0548】

(実施例189)

1 – (2 – ((5a S, 6 R, 11b S) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 5a, 10 – ジヒドロキシ – 1, 2, 5, 5a, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 3 (4 H) – イル) エチル) – 1H – ピラゾール – 4 – カルボニトリルの合成

【0549】

10

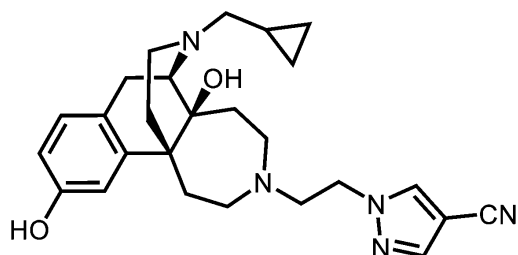
20

30

40

50

【化 2 2 1】



【0 5 5 0】

参考例 6 及び実施例 31 に記載した方法に従い、1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル及び実施例 3 で得られた化合物 E より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.20 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 1.03 (d, $J=12$ Hz, 1 H), 1.15–1.25 (m, 1 H), 1.77 (dd, $J=5$, 15 Hz, 1 H), 1.90–2.10 (m, 2 H), 2.15–2.25 (m, 1 H), 2.25–2.40 (m, 2 H), 2.45–2.70 (m, 3 H), 2.70–3.05 (m, 5 H), 3.05–3.20 (m, 2 H), 3.65–3.80 (m, 1 H), 3.85–4.05 (m, 2 H), 6.65–6.80 (m, 3 H), 7.12 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H).

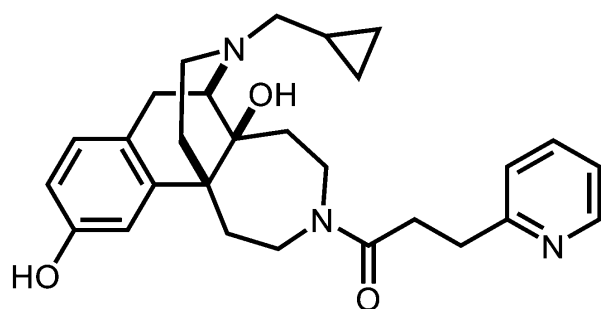
【0 5 5 1】

(実施例 190)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-3-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの合成

【0 5 5 2】

【化 2 2 2】



【0 5 5 3】

実施例 85 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E 及び 3-(ピリジン-2-イル)プロパン酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06–0.17 (m, 2 H), 0.44–0.57 (m, 2 H), 0.76–0.90 (m, 1 H), 1.07–1.16 (m, 1 H), 1.52–1.63 (m, 1 H), 1.77–2.43 (m, 8 H), 2.50–2.59 (m, 1 H), 2.65–3.20 (m, 7 H), 3.25–3.37 (m, 1 H), 3.88 (ddd, $J=3$, 13, 13 Hz, 0.3 H), 3.94–4.07 (m, 1.4 H), 4.22 (dd, $J=4$, 15 Hz, 0.3 H), 4.43 (br s, 0.3 H), 4.55 (br s, 0.7 H), 6.69 (dd, $J=2$, 8 Hz, 0.3 H), 6.71–6.76 (m, 0.7 H), 6.83 (dd, $J=2$, 2 Hz, 0.7 H), 6.88–6.97 (m, 1.3 H), 7.09 (dd, $J=$

5, 8 Hz, 0.3 H), 7.16–7.23 (m, 1.7 H), 7.56 (ddd, J = 2, 8, 8 Hz, 0.3 H), 7.65 (ddd, J = 2, 8, 8 Hz, 0.7 H), 8.47–8.53 (m, 1 H).

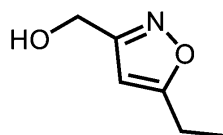
【0554】

(参考例15)

(5-エチルイソキサゾール-3-イル)メタノールの合成

【0555】

【化223】



10

【0556】

5-エチルイソキサゾール-3-カルボン酸エチル (WO2016040515に記載の方法により合成) (410 mg, 2.42 mmol) のテトラヒドロフラン (4.8 mL) 溶液に、氷冷下、4 M 水素化ホウ素リチウム-テトラヒドロフラン溶液 (1.21 mL, 4.84 mmol) を加え、室温で 24.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 3 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、表題化合物 (195 mg, 63%) を淡黄色油状物として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.30 (t, J = 8 Hz, 3 H), 2.77 (q, J = 8 Hz, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 6.03 (s, 1 H).

20

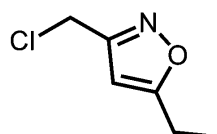
【0557】

(参考例16)

3-(クロロメチル)-5-エチルイソキサゾールの合成

【0558】

【化224】



30

【0559】

参考例11に記載した方法に従い、参考例15で得られた化合物より表題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.31 (t, J = 8 Hz, 3 H), 2.77 (q, J = 8 Hz, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 6.10 (s, 1 H).

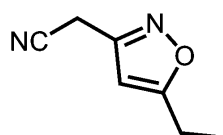
【0560】

(参考例17)

2-(5-エチルイソキサゾール-3-イル)アセトニトリルの合成

【0561】

【化225】



40

【0562】

参考例12に記載した方法に従い、参考例16で得られた化合物より表題化合物を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.31 (t, $J=8\text{ Hz}$, 3H), 2.79 (q, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 3.78 (s, 2H), 6.10 (s, 1H).

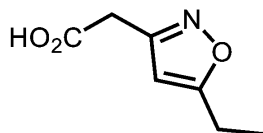
【0563】

(参考例18)

2-(5-エチルイソキサゾール-3-イル)酢酸の合成

【0564】

【化226】



10

【0565】

参考例13に記載した方法に従い、参考例17で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.30 (t, $J=8\text{ Hz}$, 3H), 2.77 (q, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 3.77 (s, 2H), 6.05 (s, 1H).

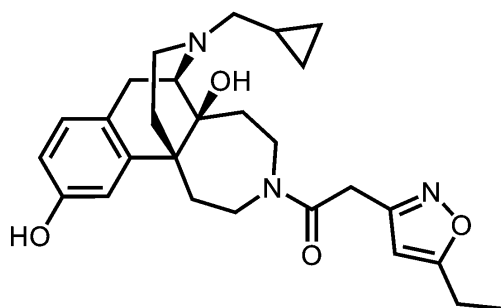
【0566】

(実施例191)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(5-エチルイソキサゾール-3-イル)エタン-1-オンの合成

【0567】

【化227】



30

【0568】

実施例26に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物Eおよび参考例18で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.08-0.13 (m, 2H), 0.48-0.54 (m, 2H), 0.80-0.86 (m, 1H), 1.04-1.13 (m, 1H), 1.23-1.32 (m, 3H), 1.59-1.63 (m, 1H), 1.70-2.10 (m, 3.4H), 2.20-2.23 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 2H), 2.52-2.60 (m, 1.4H), 2.68-2.81 (m, 3H), 2.89-3.02 (m, 2H), 3.16 (ddd, $J=4, 9, 13\text{ Hz}$, 0.6H), 3.37-3.49 (m, 2H), 3.59 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.4H), 3.68 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.6H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.83-3.88 (m, 0.4H), 3.93 (ddd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 0.6H), 4.12-4.18 (m, 0.6H), 5.92 (s, 0.4H), 5.99 (s, 0.6H), 6.61-6.67 (m, 1.4H), 6.80-6.82 (m, 0.6H), 6.91-6.95 (m, 1H).

40

50

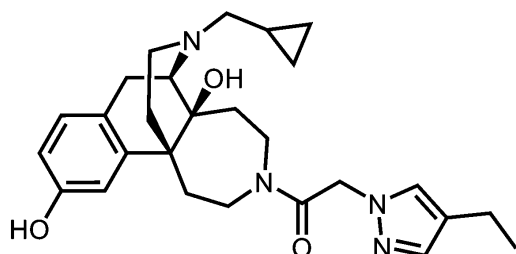
【0569】

(実施例192)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(4-エチル1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0570】

【化228】



10

【0571】

実施例181に記載した方法に従い、実施例180で得られた化合物および4-エチル-1H-ピラゾールより表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.05-0.20 (m, 2H), 0.45-0.60 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.00-1.10 (m, 1H), 1.10-1.30 (m, 3H), 1.50-2.10 (m, 3H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.40-2.70 (m, 3H), 2.70-2.85 (m, 1H), 2.85-3.15 (m, 2.4H), 3.20-3.60 (m, 1.6H), 3.60-3.75 (m, 0.6H), 3.80-4.00 (m, 1.4H), 4.05-4.25 (m, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.60 (d, J=16 Hz, 0.6H), 4.73 (d, J=16 Hz, 0.6H), 4.88 (d, J=16 Hz, 0.4H), 4.93 (d, J=16 Hz, 0.4H), 6.60-6.80 (m, 2H), 6.90-7.00 (m, 1H), 7.14 (s, 0.6H), 7.21 (s, 0.4H), 7.34 (s, 0.6H), 7.42 (s, 0.4H).

20

30

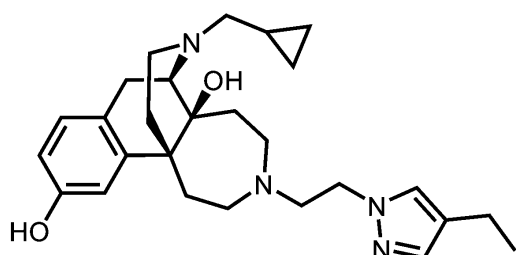
【0572】

(実施例193)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(4-エチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

【0573】

【化229】



40

【0574】

実施例24に記載した方法に従い、実施例192で得られた化合物より表題化合物を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 1.03 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1 H), 1.15 (t, $J=8\text{ Hz}$, 3 H), 1.40–1.50 (m, 1 H), 1.70–1.85 (m, 2 H), 1.90–2.10 (m, 2 H), 2.30–2.40 (m, 3 H), 2.41 (q, $J=8\text{ Hz}$, 2 H), 2.50–2.70 (m, 3 H), 2.70–2.80 (m, 1 H), 2.80–3.00 (m, 5 H), 3.15–3.30 (m, 1 H), 4.00–4.15 (m, 2 H), 6.55 (s, 1 H), 6.61 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.92 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H).

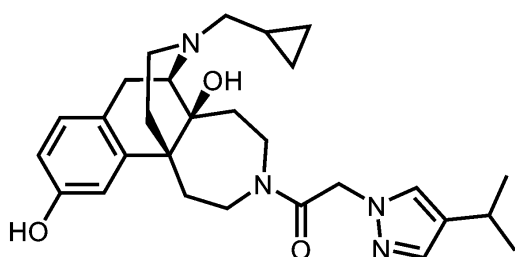
【0575】

(実施例194)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0576】

【化230】



【0577】

実施例181に記載した方法に従い、実施例180で得られた化合物および4-イソプロピル-1H-ピラゾールより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 1.00–1.10 (m, 1 H), 1.17 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3.6 H), 1.18 (d, $J=7\text{ Hz}$, 2.4 H), 1.50–1.70 (m, 1 H), 1.70–1.90 (m, 2 H), 1.90–2.10 (m, 3 H), 2.20–2.40 (m, 2 H), 2.50–3.05 (m, 5 H), 3.15–3.30 (m, 1 H), 3.30–3.45 (m, 1 H), 3.70–3.95 (m, 2 H), 4.55 (br s, 1 H), 4.57 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6 H), 4.74 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6 H), 4.78 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4 H), 4.86 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.60–6.70 (m, 2 H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6 H), 6.93 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4 H), 7.15 (s, 0.4 H), 7.16 (s, 0.6 H), 7.34 (s, 0.4 H), 7.36 (s, 0.6 H).

【0578】

(実施例195)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

【0579】

10

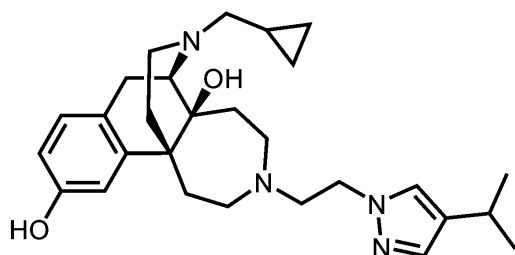
20

30

40

50

【化 2 3 1】



【0 5 8 0】

実施例 24 に記載した方法に従い、実施例 194 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 1.03 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1 H), 1.16 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3 H), 1.17 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3 H), 1.44 (dd, $J=2, 15\text{ Hz}$, 1 H), 1.70–1.85 (m, 2 H), 1.95–2.05 (m, 2 H), 2.20–2.40 (m, 2 H), 2.50–2.85 (m, 6 H), 2.85–3.00 (m, 5 H), 3.15–3.30 (m, 1 H), 4.00–4.15 (m, 2 H), 6.50 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 6.60 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H).

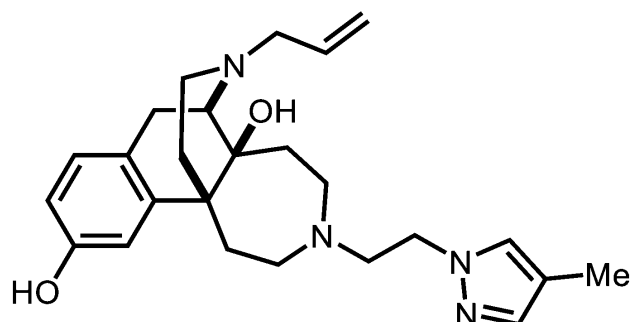
【0 5 8 1】

(実施例 196)

(5a S, 6 R, 11b S) – 14 – アリル – 3 – (2 – (4 – メチル – 1H – ピラゾール – 1 – イル) エチル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 5a, 10 (1 H) – ジオールの合成

【0 5 8 2】

【化 2 3 2】



【0 5 8 3】

実施例 161 に記載した方法に従い、実施例 176 で得られた化合物及び臭化アリルより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.95–1.10 (m, 1 H), 1.35–1.50 (m, 1 H), 1.70–1.85 (m, 2 H), 1.95–2.08 (m, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 2.28–2.53 (m, 3 H), 2.54–2.62 (m, 1 H), 2.68–3.02 (m, 6 H), 3.07–3.19 (m, 3 H), 3.94–4.08 (m, 2 H), 5.08–5.21 (m, 2 H), 5.72–5.85 (m, 1 H), 6.56 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 6.62 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.95 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.23 (s, 1 H).

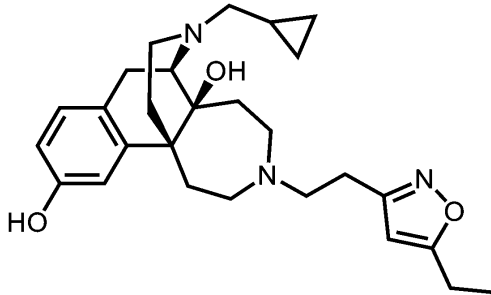
【0 5 8 4】

(実施例 197)

(5a S, 6 R, 11b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (5 - エチルイソキサゾール - 3 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5a, 10 (1H) - ジオールの合成

【0585】

【化233】



10

【0586】

実施例 24 に記載した方法に従い、実施例 191 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.08 - 0.11 (m, 2H), 0.48 - 0.52 (m, 2H), 0.80 - 0.87 (m, 1H), 1.03 - 1.05 (m, 1H), 1.23 (t, $J=8\text{ Hz}$, 3H), 1.46 - 1.49 (m, 1H), 1.77 - 1.87 (m, 2H), 1.96 - 2.08 (m, 2H), 2.31 - 2.38 (m, 3H), 2.53 - 2.55 (m, 1H), 2.65 - 2.83 (m, 9H), 2.88 - 2.97 (m, 3H), 3.13 - 3.19 (m, 1H), 4.69 (br s, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.50 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

20

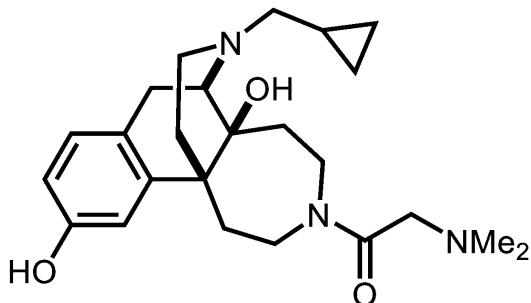
【0587】

(実施例 198)

1 - ((5a S, 6 R, 11b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a, 10 - ジヒドロキシ - 1, 2, 5, 5a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4H) - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) エタン - 1 - オンの合成

【0588】

【化234】



40

【0589】

実施例 85 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E 及びジメチルグリシン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, 2H), 0.46 - 0.54 (m, 2H), 0.77 - 0.87 (m, 1H), 1.01 - 1.07 (m, 0.3H), 1.09 - 1.15 (m, 0.7H), 1.56 - 1.64

50

(m, 1H), 1.78–2.12 (m, 3H), 2.16–2.39 (m, 3.7H), 2.21 (s, 4.2H), 2.25 (s, 1.8H), 2.49–2.62 (m, 1.3H), 2.76 (dd, J=6, 18Hz, 0.7H), 2.77 (dd, J=6, 18Hz, 0.3H), 2.84–3.17 (m, 4H), 3.20–3.29 (m, 0.7H), 3.30–3.39 (m, 0.3H), 3.41–3.51 (m, 1H), 3.76 (ddd, J=4, 12, 14Hz, 0.3H), 3.81–3.91 (m, 1H), 4.09–4.17 (m, 0.7H), 4.52 (br s, 1H), 6.54 (dd, J=3, 8Hz, 0.3H), 6.65–6.70 (m, 1H), 6.87 (d, J=8Hz, 0.3H), 6.92 (d, J=8Hz, 0.7H), 6.95 (d, J=2Hz, 0.7H).

10

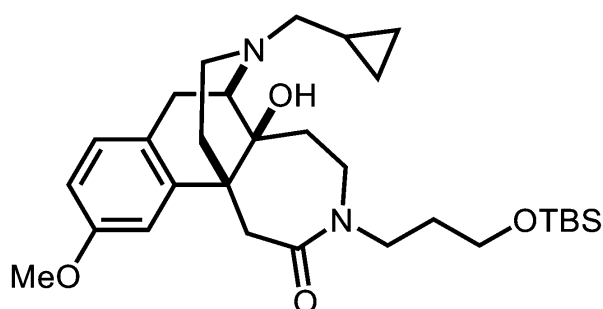
【0590】

(実施例199)

(5aS, 6R, 11bR)–3–(3–(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–10–メトキシ–3, 4, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–2 (1H)–オンの合成

【0591】

【化235】



20

【0592】

実施例141に記載した方法に従い、実施例140で得られた化合物及び(3-ブロモプロポキシ)(tert-ブチル)ジメチルシランより表題化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): -0.04 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), 0.02–0.16 (m, 2H), 0.46–0.55 (m, 2H), 0.80–0.95 (m, 1H), 0.84 (s, 9H), 1.08–1.18 (m, 1H), 1.33–1.82 (m, 4H), 1.99–2.12 (m, 2H), 2.28–2.45 (m, 2H), 2.53–2.60 (m, 1H), 2.64 (d, J=15Hz, 1H), 2.73 (dd, J=6, 18Hz, 1H), 2.88–2.99 (m, 2H), 3.00 (d, J=18Hz, 1H), 3.06–3.21 (m, 2H), 3.33–3.56 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.10 (dd, J=11, 15Hz, 1H), 4.72 (br s, 1H), 6.68 (dd, J=2, 8Hz, 1H), 6.93 (d, J=9Hz, 1H), 7.19 (d, J=2Hz, 1H).

40

【0593】

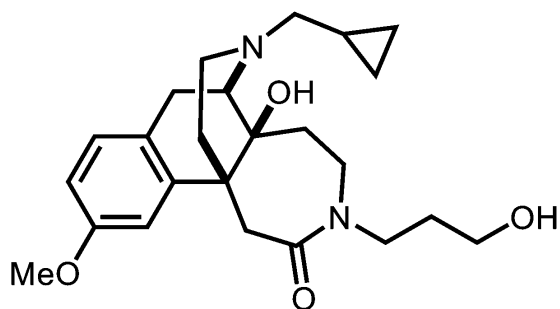
(実施例200)

(5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–3–(3–ヒドロキシプロピル)–10–メトキシ–3, 4, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–2 (1H)–オンの合成

【0594】

50

【化 2 3 6】



10

【0 5 9 5】

実施例 199 で得られた化合物 (138 mg, 0.26 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 (2.6 mL, 2.6 mmol) を加え、室温で 3 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。有機層を合わせて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 (アミノ基担持シリカゲル、0-50% メタノール/クロロホルム) で精製し、表題化合物 (99.5 mg, 92%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07-0.18 (m, 2H), 0.46-0.58 (m, 2H), 0.77-0.90 (m, 1H), 1.10-1.39 (m, 2H), 1.44-1.80 (m, 3H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.35 (dd, $J=6, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.37 (dd, $J=6, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.53-2.67 (m, 2H), 2.71 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 2.74 (dd, $J=7, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.84-2.96 (m, 2H), 3.00 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.01-3.18 (m, 2H), 3.56 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.68-3.88 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.17 (dd, $J=10, 15\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H) .

20

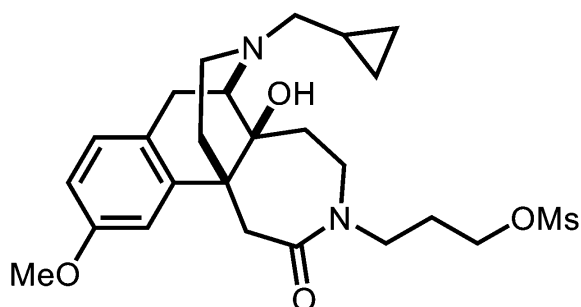
【0 5 9 6】

(実施例 201)

メタンスルホン酸 3-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-2-オキソ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)プロピルの合成

【0 5 9 7】

【化 2 3 7】



40

【0 5 9 8】

参考例 7 に記載した方法に従い、実施例 200 で得られた化合物より表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06-0.18 (m, 2H), 0.46-0.58 (m, 2H), 0.76-0.92 (m, 1H), 1.08-

50

1. 21 (m, 1H), 1. 55–3. 18 (m, 16H), 2. 94 (s, 3H), 3. 26–3. 86 (m, 3H), 3. 80 (s, 3H), 4. 15 (dd, J=11, 15 Hz, 1H), 6. 69 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 6. 97 (d, J=9 Hz, 1H), 7. 16 (d, J=2 Hz, 1H).

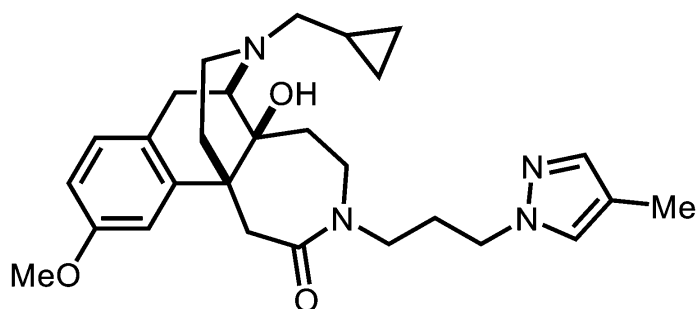
【0599】

(実施例202)

(5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–10–メトキシ–3–(3–(4–メチル–1H–ピラゾール–1–イル)プロピル)–3, 4, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–2(1H)–オンの合成

【0600】

【化238】



【0601】

実施例201で得られた化合物(9.8mg, 0.020mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液に、4–メチルピラゾール(16.5μL, 0.20mmol)及び水素化ナトリウム(55%オイルディスパーション, 7.0mg, 0.16mmol)を加え、室温で4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(アミノ基担持シリカゲル、0–20%メタノール/クロロホルム)で精製し、表題化合物(8.0mg, 84%)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), 0.48–0.56(m, 2H), 0.76–0.90(m, 1H), 1.10–1.20(m, 1H), 1.56–1.77(m, 3H), 1.83–1.96(m, 1H), 2.00–2.14(m, 2H), 2.04(s, 3H), 2.35(dd, J=7, 12 Hz, 1H), 2.36(dd, J=7, 12 Hz, 1H), 2.53–2.62(m, 1H), 2.68(d, J=15 Hz, 1H), 2.76(dd, J=6, 18 Hz, 1H), 2.83–2.95(m, 3H), 3.01(d, J=18 Hz, 1H), 3.44(t, J=7 Hz, 2H), 3.55(d, J=15 Hz, 1H), 3.58–3.69(m, 1H), 3.78(s, 3H), 4.09(dd, J=11, 15 Hz, 1H), 4.68(br s, 1H), 6.63(dd, J=3, 8 Hz, 1H), 6.94(d, J=9 Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.24(d, J=3 Hz, 1H).

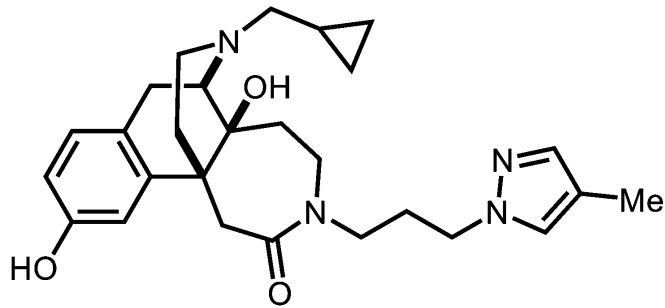
【0602】

(実施例203)

(5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a, 10–ジヒドロキシ–3–(3–(4–メチル–1H–ピラゾール–1–イル)プロピル)–3, 4, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–2(1H)–オンの合成

【0603】

【化 2 3 9】



10

【0 6 0 4】

実施例 6 に記載した方法に従い、実施例 2 0 2 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.08–0.19 (m, 2H), 0.46–0.58 (m, 2H), 0.82–0.92 (m, 1H), 1.06–1.38 (m, 1H), 1.58–1.89 (m, 4H), 1.99–2.19 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.28–2.45 (m, 2H), 2.52–2.62 (m, 2H), 2.75–2.88 (m, 2H), 2.94–3.07 (m, 3H), 3.26–3.36 (m, 1H), 3.37–3.46 (m, 1H), 3.56 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.61–3.72 (m, 1H), 4.09 (dd, $J=11$, 15 Hz, 1H), 6.52 (dd, $J=2$, 8 Hz, 1H), 6.93 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.20 (s, 1H).

20

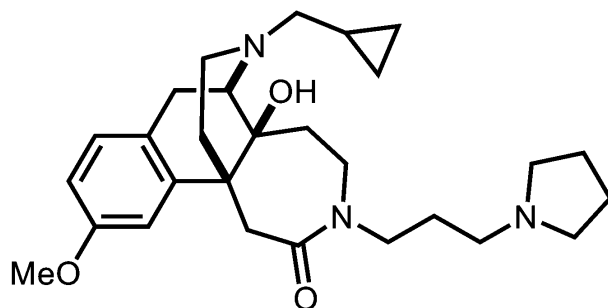
【0 6 0 5】

(実施例 2 0 4)

(5 a S, 6 R, 11 b R) – 1 4 – (シクロプロピルメチル) – 5 a – ヒドロキシ – 1 0 – メトキシ – 3 – (3 – (ピロリジン – 1 – イル) プロピル) – 3, 4, 5, 5 a, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11 b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 2 (1 H) – オンの合成

【0 6 0 6】

【化 2 4 0】



40

【0 6 0 7】

実施例 2 0 1 で得られた化合物 (9.8 mg, 0.020 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、ピロリジン (16.4 μL , 0.20 mmol) を加え、60°C 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、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 (アミノ基担持シリカゲル、0–20% メタノール/クロロホルム) で精製し、表題化合物 (5.0 mg, 53%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.16 (m, 2H), 0.46–0.56 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.06–

50

1.18 (m, 1H), 1.34–1.89 (m, 9H), 1.99–2.16 (m, 3H), 2.17–2.42 (m, 6H), 2.50–2.77 (m, 3H), 2.86–3.04 (m, 4H), 3.52 (d, J=15 Hz, 1H), 3.60–3.75 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.10 (dd, J=11, 15 Hz, 1H), 4.70 (br s, 1H), 6.66 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8 Hz, 1H), 7.21 (d, J=2 Hz, 1H).

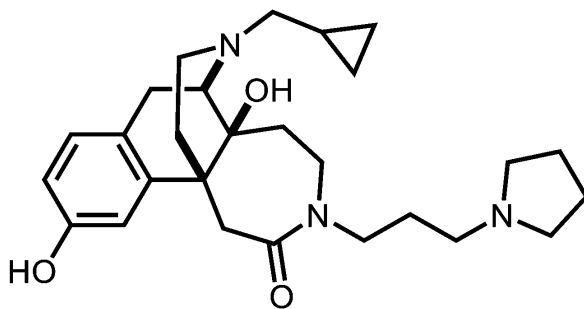
【0608】

(実施例205)

(5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a, 10–ジヒドロキシ–3–(3–(ピロリジン–1–イル)プロピル)–3, 4, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–2(1H)–オンの合成

【0609】

【化241】



【0610】

実施例6に記載した方法に従い、実施例204で得られた化合物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, 2H), 0.47–0.55 (m, 2H), 0.72–0.96 (m, 1H), 1.03–1.90 (m, 10H), 1.97–2.20 (m, 3H), 2.22–2.41 (m, 6H), 2.52–2.59 (m, 1H), 2.64 (d, J=15 Hz, 1H), 2.71 (dd, J=6, 18 Hz, 1H), 2.86–3.03 (m, 4H), 3.51 (d, J=15 Hz, 1H), 3.64–3.75 (m, 1H), 4.09 (dd, J=11, 15 Hz, 1H), 4.72 (br s, 1H), 6.64 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2 Hz, 1H).

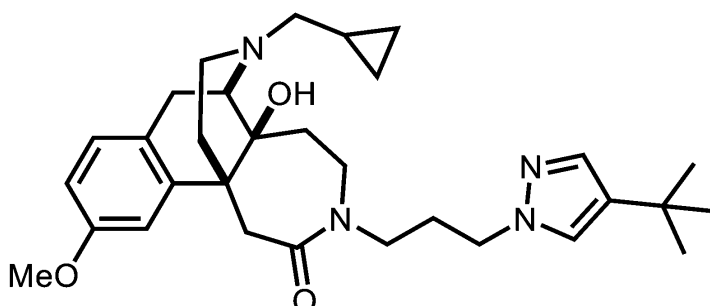
【0611】

(実施例206)

(5aS, 6R, 11bR)–3–(3–(4–(tert-ブチル)–1H–ピラゾール–1–イル)プロピル)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–10–メトキシ–3, 4, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–2(1H)–オンの合成

【0612】

【化242】



10

20

30

40

50

【0613】

実施例202に記載した方法に従い、実施例201で得られた化合物及び4-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール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), 0.48–0.56 (m, 2 H), 0.77–0.90 (m, 1 H), 1.06–1.35 (m, 1 H), 1.24 (s, 9 H), 1.55–1.78 (m, 3 H), 1.86–2.15 (m, 3 H), 2.35 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.36 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.52–2.61 (m, 1 H), 2.70 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1 H), 2.76 (dd, $J=6, 19\text{ Hz}$, 1 H), 2.83–2.97 (m, 3 H), 3.01 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.34–3.53 (m, 2 H), 3.55 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1 H), 3.61–3.72 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 4.10 (dd, $J=11, 15\text{ Hz}$, 1 H), 4.74 (br s, 1 H), 6.65 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.25 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 7.30 (s, 1 H).

10

【0614】

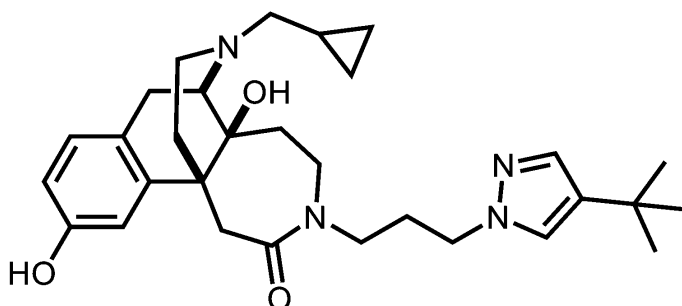
(実施例207)

(5aS, 6R, 11bR)–3–(3–(4–(tert-ブチル)–1H-ピラゾール–1-イル)プロピル)–14–(シクロプロピルメチル)–5a, 10-ジヒドロキシ–3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン–2 (1H)–オンの合成

20

【0615】

【化243】



30

【0616】

実施例6に記載した方法に従い、実施例206で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.15 (m, 2 H), 0.46–0.57 (m, 2 H), 0.74–0.92 (m, 1 H), 1.08–1.33 (m, 1 H), 1.23 (s, 9 H), 1.56–1.82 (m, 3 H), 1.89–2.15 (m, 3 H), 2.28–2.42 (m, 2 H), 2.50–2.64 (m, 1 H), 2.66 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1 H), 2.74 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.84–3.04 (m, 4 H), 3.38–3.72 (m, 4 H), 4.10 (dd, $J=11, 15\text{ Hz}$, 1 H), 6.64 (dd, $J=1, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.22 (d, $J=1\text{ Hz}$, 1 H), 7.31 (s, 1 H).

40

【0617】

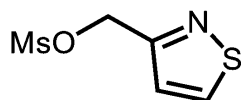
(参考例19)

メタンスルホン酸イソチアゾール–3-イルメチルの合成

【0618】

50

【化 2 4 4】



【0 6 1 9】

イソチアゾール-3-イルメタノール (WO 2 0 1 8 1 6 0 8 7 8 に記載の方法により合成) (61.4 mg, 0.533 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液にメタンスルホン酸無水物 (141 mg, 0.809 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (183 μ L, 1.06 mmol) を加え、室温で 1.5 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、酢酸エチルで 3 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 (49-70% 酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、表題化合物 (71.0 mg, 69%) を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.06 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 7.39 (d, $J=5$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J=5$ Hz, 1H) .

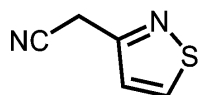
【0 6 2 0】

(参考例 20)

2- (イソチアゾール-3-イル) アセトニトリルの合成

【0 6 2 1】

【化 2 4 5】



【0 6 2 2】

参考例 19 で得られた化合物 (71.0 mg, 0.367 mmol) のジメチルスルホキシド (2 mL) 溶液に、シアン化ナトリウム (53.4 mg, 1.09 mmol) を加え、70°C で 18.5 時間撹拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、tert-ブチルメチルエーテルで 3 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、表題化合物 (30.0 mg, 66%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.98 (s, 2H), 7.32 (d, $J=5$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J=5$ Hz, 1H) .

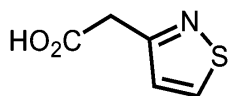
【0 6 2 3】

(参考例 21)

2- (イソチアゾール-3-イル) 酢酸の合成

【0 6 2 4】

【化 2 4 6】



【0 6 2 5】

参考例 13 に記載した方法に従い、参考例 20 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.00 (s, 2H), 7.22 (d, $J=5$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J=5$ Hz, 1H) .

【0 6 2 6】

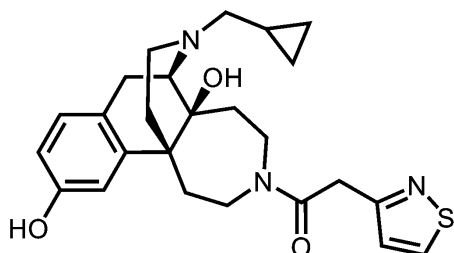
(実施例 208)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(イソチアゾール-3-イル)エタン-1-オンの合成

の合成

【0627】

【化247】



10

【0628】

実施例5に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物Eおよび参考例21で得られた化合物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, 2H), 0.49–0.53 (m, 2H), 0.79–0.86 (m, 1H), 1.04–1.12 (m, 1H), 1.55–1.63 (m, 1H), 1.75–2.10 (m, 3.6H), 2.14–2.40 (m, 3H), 2.44–2.57 (m, 1.4H), 2.69 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.6H), 2.78 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.4H), 2.88–2.99 (m, 2H), 3.24–3.31 (m, 0.6H), 3.39–3.48 (m, 1.4H), 3.70–3.77 (m, 0.4H), 3.71 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4H), 3.83–3.95 (m, 2H), 4.02 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6H), 4.06–4.12 (m, 0.6H), 6.61–6.66 (m, 1.4H), 6.81 (s, 0.6H), 6.91–6.93 (m, 1H), 7.12–7.13 (m, 1H), 8.54–8.56 (m, 1H).

20

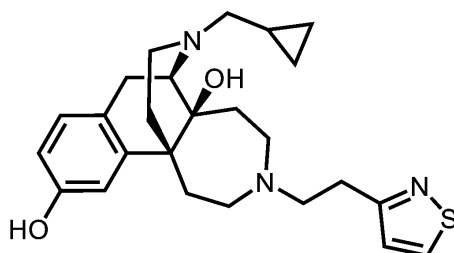
【0629】

(実施例209)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(イソチアゾール-3-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

【0630】

【化248】



40

【0631】

実施例24に記載した方法に従い、実施例208で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.07–0.09 (m, 2H), 0.47–0.49 (m, 2H), 0.78–0.94 (m, 2H), 1.26–1.39 (m, 2H), 1.65–1.77 (m, 2H), 1.87–2.18 (m, 2

50

H), 2.29–2.31 (m, 2H), 2.45–3.68 (m, 13H), 6.37–6.44 (m, 2H), 6.68–6.73 (m, 1H), 6.89 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 4 Hz, 1H).

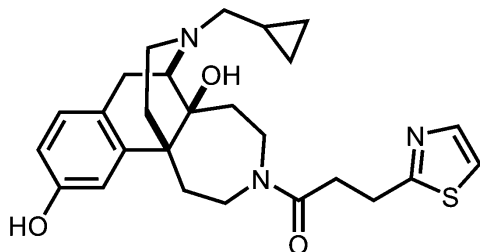
【0632】

(実施例210)

1-(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-3-(チアゾール-2-イル)プロパン-1-オンの合成

【0633】

【化249】



【0634】

実施例26に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物E及び3-(チアゾール-2-イル)プロパン酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.03–0.17 (m, 2H), 0.42–0.60 (m, 2H), 0.75–0.94 (m, 1H), 1.03–2.45 (m, 9H), 2.49–3.46 (m, 10H), 3.80–4.06 (m, 1.7H), 4.13–4.27 (m, 0.3H), 6.61–7.03 (m, 3H), 7.16 (d, J = 3 Hz, 0.3H), 7.21 (d, J = 3 Hz, 0.7H), 7.65 (d, J = 3 Hz, 0.3H), 7.72 (d, J = 3 Hz, 0.7H).

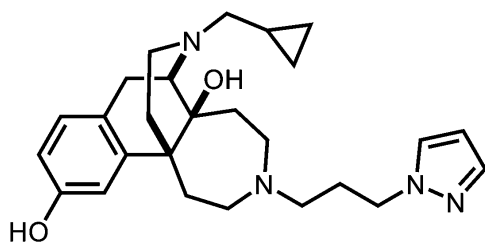
【0635】

(実施例211)

(5aS, 6R, 11bS)-3-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

【0636】

【化250】



【0637】

実施例24に記載した方法に従い、実施例157で得られた化合物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), 0.44–0.54 (m, 2H), 0.77–0.92 (m, 1H), 0.99–1.08 (m, 1H), 1.45–1.52 (m, 1H), 1.67–1.95 (m, 4

10

20

30

40

50

H), 2.00–2.06 (m, 2H), 2.27–2.57 (m, 8H), 2.79 (dd, J=6, 18 Hz, 1H), 2.87–3.02 (m, 4H), 3.77–3.94 (m, 2H), 4.69 (br s, 1H), 6.18 (dd, J=1, 2 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 6.61 (d, J=2 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8 Hz, 1H), 7.15 (d, J=2 Hz, 1H), 7.48 (d, J=1 Hz, 1H).

【0638】

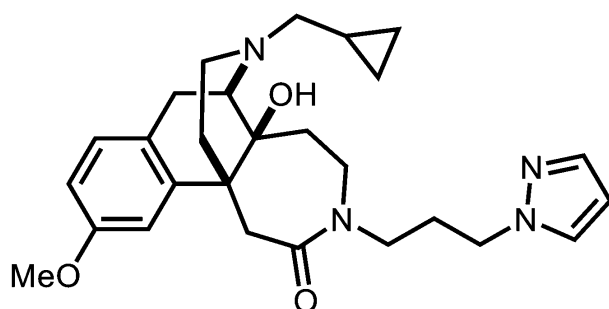
(実施例212)

(5aS, 6R, 11bR)–3–(3–(1H–ピラゾール–1–イル)プロピル)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–10–メトキシ–3, 4, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–2(1H)–オンの合成

10

【0639】

【化251】



20

【0640】

実施例202に記載した方法に従い、実施例201で得られた化合物及びピラゾールより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.04–0.17 (m, 2H), 0.46–0.57 (m, 2H), 0.76–0.94 (m, 1H), 1.10–1.21 (m, 1H), 1.58–1.78 (m, 2H), 1.87–1.99 (m, 1H), 2.02–2.14 (m, 2H), 2.35 (dd, J=6, 13 Hz, 1H), 2.36 (dd, J=6, 13 Hz, 1H), 2.53–2.63 (m, 1H), 2.69 (d, J=15 Hz, 1H), 2.77 (dd, J=6, 18 Hz, 1H), 2.83–2.96 (m, 3H), 3.01 (d, J=18 Hz, 1H), 3.43–3.60 (m, 3H), 3.62–3.72 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.11 (dd, J=11, 15 Hz, 1H), 6.13–6.17 (m, 1H), 6.63 (dd, J=2, 9 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8 Hz, 1H), 7.20–7.26 (m, 2H), 7.42–7.46 (m, 1H).

30

【0641】

(実施例213)

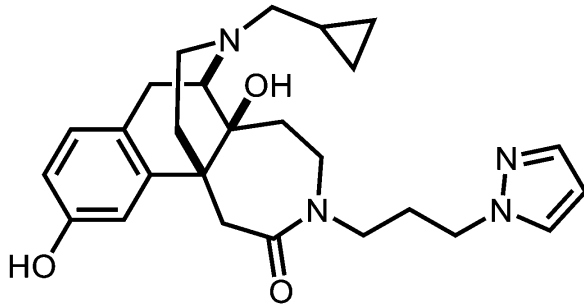
(5aS, 6R, 11bR)–3–(3–(1H–ピラゾール–1–イル)プロピル)–14–(シクロプロピルメチル)–5a, 10–ジヒドロキシ–3, 4, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–2(1H)–オンの合成

40

【0642】

50

【化 2 5 2】



10

【0 6 4 3】

実施例 6 に記載した方法に従い、実施例 2 1 2 で得られた化合物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), 0.46–0.56 (m, 2 H), 0.76–0.92 (m, 1 H), 1.10–1.25 (m, 1 H), 1.62 (dd, $J=6, 14\text{ Hz}$, 1 H), 1.66–1.82 (m, 2 H), 1.90–2.16 (m, 3 H), 2.35 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.36 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.52–2.62 (m, 1 H), 2.67 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1 H), 2.76 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.85–2.95 (m, 3 H), 3.00 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.48–3.70 (m, 4 H), 4.10 (dd, $J=11, 15\text{ Hz}$, 1 H), 6.11–6.15 (m, 1 H), 6.62 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.23–7.28 (m, 2 H), 7.42–7.46 (m, 1 H).

20

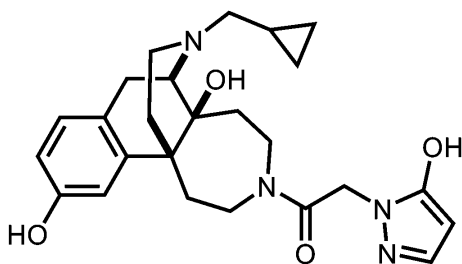
【0 6 4 4】

(実施例 2 1 4)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0 6 4 5】

【化 2 5 3】



30

【0 6 4 6】

実施例 1 3 2 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E 及び 2, 4-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.20 (m, 2 H), 0.41–0.59 (m, 2 H), 0.74–2.43 (m, 8 H), 2.46–3.04 (m, 5 H), 3.06–3.45 (m, 2 H), 3.55–4.19 (m, 2.7 H), 4.23–4.49 (m, 1 H), 4.59–4.93 (m, 1.3 H), 5.70–5.77 (m, 1 H), 6.50–7.02 (m, 3 H), 7.22–7.38 (m, 1 H).

40

【0 6 4 7】

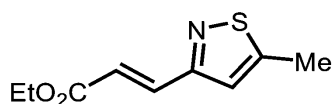
(参考例 2 2)

50

(E) - 3 - (5 - メチルイソチアゾール - 3 - イル) アクリル酸エチルの合成

【0648】

【化254】



【0649】

カリウム *tert*-ブトキシド (106 mg, 0.94 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 懸濁液に、氷冷下ホスホノ酢酸トリエチル (189 μ L, 0.94 mmol) を滴下し、30分間0℃で撹拌した。その後、5-メチルイソチアゾール-3-カルバルデヒド (100 mg, 0.79 mmol) のTHF (1 mL) 溶液を滴下し、室温で5時間撹拌した。氷冷下、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、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 (1-10% 酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、表題化合物 (143 mg, 92%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.33 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.27 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 6.56 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.65 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H) .

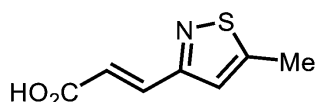
【0650】

(参考例23)

(E) - 3 - (5 - メチルイソチアゾール - 3 - イル) アクリル酸の合成

【0651】

【化255】



参考例22で得られた化合物 (143 mg, 0.73 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.73 mL, 1.45 mmol) を加え、室温で5時間撹拌した。反応混合物に2 M 塩酸 (0.73 mL, 1.45 mmol) を加え、酢酸エチルで三回抽出した。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、表題化合物 (122 mg, 99%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.57 (s, 3H), 6.61 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 12.71 (br s, 1H) .

【0652】

(実施例215)

(E) - 1 - ((5a S, 6 R, 11b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a, 10 - ジヒドロキシ - 1, 2, 5, 5a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4H) - イル) - 3 - (5 - メチルイソチアゾール - 3 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの合成

【0653】

10

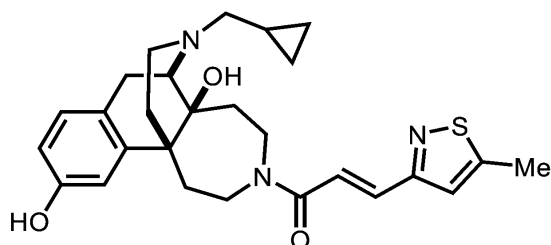
20

30

40

50

【化 2 5 6】



【0 6 5 4】

実施例 26 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E 及び参考例 23 で得られた化合物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), 0.75–0.93 (m, 1 H), 1.02–2.16 (m, 5.6 H), 2.18–2.42 (m, 3 H), 2.46–3.08 (m, 7.4 H), 3.11–3.24 (m, 0.6 H), 3.38–3.62 (m, 1.4 H), 3.85–4.00 (m, 0.6 H), 4.04–4.17 (m, 0.8 H), 4.29–4.40 (m, 0.6 H), 6.58 (dd, $J=2$, 8 Hz, 0.4 H), 6.65–6.73 (m, 1 H), 6.84–7.12 (m, 3 H), 7.13–7.24 (m, 1 H), 7.55 (d, $J=16$ Hz, 0.6 H).

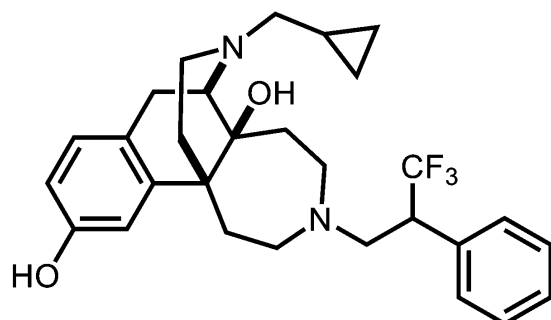
【0 6 5 5】

(実施例 216)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(3, 3, 3–トリフルオロ–2–フェニルプロピル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10 (1H)–ジオールの合成

【0 6 5 6】

【化 2 5 7】



【0 6 5 7】

実施例 5 および実施例 24 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E 及び 3, 3, 3–トリフルオロ–2–フェニルプロパン酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.11 (m, 2 H), 0.44–0.52 (m, 2 H), 0.75–0.86 (m, 1 H), 0.94–1.01 (m, 1 H), 1.23–1.33 (m, 1 H), 1.48 (ddd, $J=4$, 11, 14 Hz, 1 H), 1.73 (ddd, $J=4$, 4, 15 Hz, 1 H), 1.90–2.06 (m, 2 H), 2.20–2.38 (m, 4 H), 2.48–2.54 (m, 1 H), 2.59–2.68 (m, 2 H), 2.83 (d, $J=6$ Hz, 1 H), 2.86–2.97 (m, 1 H), 2.90 (d, $J=18$ Hz, 1 H), 2.96 (dd, $J=9$, 13 Hz, 1 H), 3.09 (ddd, $J=2$, 11, 13 Hz, 1 H), 3.15 (dd, $J=5$, 13 Hz, 1 H), 3.26 (ddq, $J=5$, 9, 9 Hz, 1 H)

, 6.52 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J=2, 8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.02–7.08 (m, 2H), 7.21–7.31 (m, 3H).

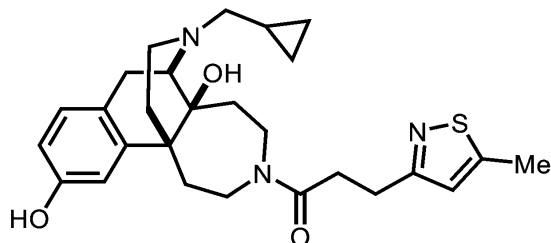
【0658】

(実施例217)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-3-(5-メチルイソチアゾール-3-イル)プロパン-1-オンの合成

【0659】

【化258】



【0660】

実施例215で得られた化合物(14mg, 0.029mmol)のメタノール(1mL)溶液に、10%パラジウム-活性炭素(55%wet, 8.5mg)を加え、水素雰囲気下、室温で10日間攪拌した。反応混合物をメンブレンフィルターでろ過し、ろ液を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=10:1)で精製し、表題化合物および原料化合物(実施例215記載の化合物)(6.6mg)を無色ガム状物質として得た。得られた生成物をメタノール(1mL)溶液に溶解させ、10%パラジウム-活性炭素(55%wet, 13.2mg)を加え、水素雰囲気下、室温で19時間攪拌した。反応混合物をメンブレンフィルターでろ過し、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(アミノ基担持シリカゲル、0-5%メタノール/クロロホルム)で精製し、表題化合物(5.4mg, 39%)を白色個体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.04–0.19 (m, 2H), 0.43–0.59 (m, 2H), 0.76–3.27 (m, 22H), 3.28–3.44 (m, 1H), 3.80–4.04 (m, 1.4H), 4.16–4.33 (m, 0.6H), 6.57–7.11 (m, 4H).

【0661】

(実施例218)

(5aS, 6R, 11bS)-14-((2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

【0662】

10

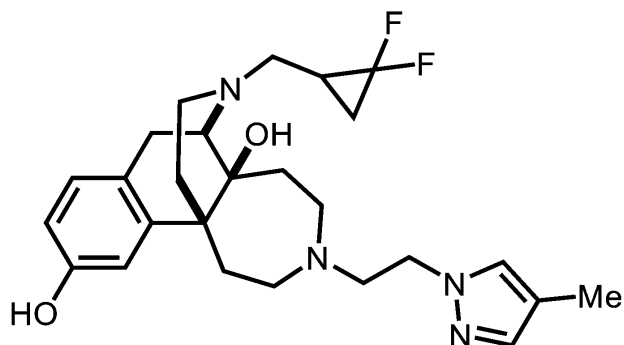
20

30

40

50

【化 2 5 9】



10

【0 6 6 3】

実施例 1 6 1 に記載した方法に従い、実施例 1 7 6 で得られた化合物及び 2-（ブロモメチル）-1, 1-ジフルオロシクロプロパンより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.95–1.10 (m, 2 H), 1.38–1.53 (m, 2 H), 1.58–1.86 (m, 3 H), 1.96–2.20 (m, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 2.28–3.02 (m, 12 H), 3.09–3.19 (m, 1 H), 3.95–4.09 (m, 2 H), 6.57 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1 H), 6.63 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.86–6.88 (m, 1 H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.95 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.24 (s, 1 H).

20

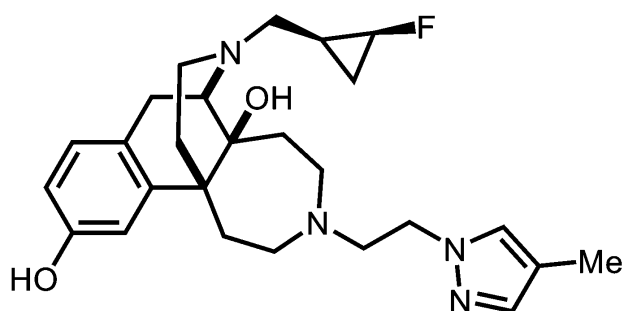
【0 6 6 4】

(実施例 2 1 9)

(5 a S, 6 R, 1 1 b S) – 1 4 – ((1 S, 2 S) – 2-フルオロシクロプロピル)メチル) – 3 – (2 – (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 1 1 b – (エピミノエタノ)ナフト [1, 2-d]アゼピン-5 a, 1 0 (1 H) – ジオールの合成

【0 6 6 5】

【化 2 6 0】



30

【0 6 6 6】

実施例 1 7 6 で得られた化合物 (15.3 mg, 0.040 mmol) に (1 S, 2 S) – 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 (5.0 mg, 0.048 mmol)、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) (18.3 mg, 0.048 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (17 μL , 0.10 mmol) を加え、室温で 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、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。得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた。

40

得られた粗生成物のテトラヒドロフラン (0.5 mL) 溶液に、0.91 M 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 (0.44 mL, 0.40 mmol) を加え、6 時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、減圧下にて濃縮した。濃縮残渣に 6 M 塩

50

酸（2 mL）を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、水及び炭酸カリウムを加え塩基性とし、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分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：2 Mアンモニアメタノール溶液＝10：1）で精製し、表題化合物（9.0 mg, 49%）を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.60 (dddd, $J=3, 7, 7, 23\text{ Hz}$, 1H), 0.73–0.85 (m, 1H), 0.90–1.10 (m, 2H), 1.38–1.48 (m, 1H), 1.72–1.85 (m, 2H), 1.96–2.09 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.29–2.40 (m, 1H), 2.49–2.66 (m, 4H), 2.68 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.75–3.04 (m, 6H), 3.16 (dd, $J=11, 11\text{ Hz}$, 1H), 3.95–4.09 (m, 2H), 4.55 (dddd, $J=3, 6, 6, 65\text{ Hz}$, 1H), 6.53 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.93 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H).

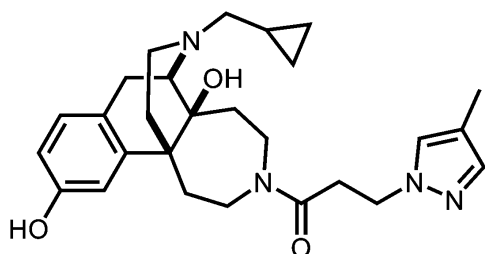
【0667】

(実施例220)

1-((5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-3-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オンの合成

【0668】

【化261】



【0669】

実施例26に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物および3-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸塩酸塩より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.14 (m, 2H), 0.47–0.53 (m, 2H), 0.76–0.88 (m, 1H), 1.05–1.13 (m, 1H), 1.51–1.61 (m, 1H), 1.76–1.99 (m, 2H), 2.00–2.23 (m, 2.3H), 2.03 (s, 0.9H), 2.04 (s, 2.1H), 2.27–2.45 (m, 2.7H), 2.49–2.59 (m, 1H), 2.66–3.02 (m, 5H), 3.10–3.23 (m, 1.3H), 3.27–3.33 (m, 0.7H), 3.60–3.69 (m, 0.7H), 3.70–3.79 (m, 0.3H), 3.85–4.06 (m, 1.7H), 4.11–4.20 (m, 0.6H), 4.31–4.37 (m, 0.7H), 4.43 (br s, 0.3H), 4.53 (br s, 0.7H), 6.67 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 0.3H), 6.72 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 0.7H), 6.75 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.3H), 6.79 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.7H), 6.92 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 6.93 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 7.15 (s, 0.7H), 7.19 (s, 0.3H), 7.25–7.28 (m, 0.3H), 7.34 (s, 0.7H).

【0670】

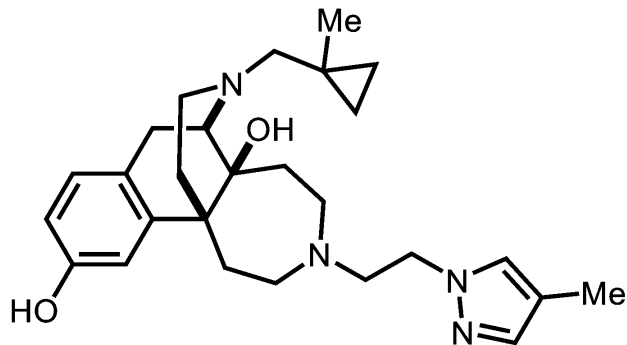
(実施例221)

(5aS, 6R, 11bS)-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)

エチル) - 14 - ((1-メチルシクロプロピル) メチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7-
ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a,
10 (1H) -ジオールの合成

【0671】

【化262】



10

【0672】

実施例219に記載した方法に従い、実施例176で得られた化合物及び1-メチルシクロプロパン-1-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) : 0.02–0.32 (m, 4 H), 0.99–1.10 (m, 1 H), 1.07 (s, 3 H), 1.39–1.49 (m, 1 H), 1.70–1.81 (m, 2 H), 1.90–2.08 (m, 2 H), 1.99 (s, 3 H), 2.21 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1 H), 2.35–2.45 (m, 1 H), 2.38 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1 H), 2.48–2.65 (m, 3 H), 2.70–3.00 (m, 6 H), 3.11–3.21 (m, 1 H), 3.95–4.09 (m, 2 H), 6.54 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1 H), 6.61 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.92 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.23 (s, 1 H).

20

【0673】

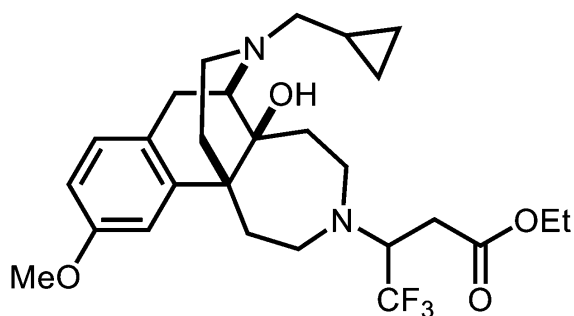
(実施例222)

(S) - 3 - ((5aS, 6R, 11bR) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a-
ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b -
(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) - 4, 4, 4-
トリフルオロブタン酸エチルおよび (R) - 3 - ((5aS, 6R, 11bR) - 14 -
(シクロプロピルメチル) - 5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6,
7-ヘキサヒドロ-6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-
3 (4H) -イル) - 4, 4, 4-トリフルオロブタン酸エチルのジアステレオマー混合
物 (1:1) の合成

30

【0674】

【化263】



40

【0675】

実施例2で得られた化合物C (98.2 mg, 0.287 mmol) のアセトニトリル

50

(3.0 mL) 溶液に、(E)-4,4,4-トリフルオロクロトン酸エチル (210 μ L, 1.46 mmol) および炭酸セシウム (467 mg, 1.43 mmol) を加え、85°Cで2時間撹拌した。氷冷下、反応混合物に水 (10 mL) を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて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 (5-20%メタノール/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (154 mg, 定量的) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.14 (m, 2H), 0.44-0.56 (m, 2H), 0.76-0.89 (m, 1H), 0.97-1.04 (m, 1H), 1.15-1.37 (m, 2H), 1.46-1.56 (m, 1H), 1.73 (ddd, $J=3, 11, 14$ Hz, 0.5H), 1.79 (ddd, $J=3, 10, 14$ Hz, 0.5H), 1.84-2.11 (m, 3H), 2.28-2.73 (m, 6.5H), 2.74-3.10 (m, 6H), 3.24 (dd, $J=11, 11$ Hz, 0.5H), 3.34 (dd, $J=12, 12$ Hz, 0.5H), 3.55-3.75 (m, 1H), 3.78 (s, 1.5H), 3.78 (s, 1.5H), 3.81-4.07 (m, 1.5H), 4.16-4.25 (m, 1H), 6.62-6.65 (m, 1H), 6.67 (dd, $J=3, 8$ Hz, 0.5H), 6.68 (dd, $J=2, 8$ Hz, 0.5H), 6.98 (d, $J=8$ Hz, 0.5H), 6.99 (d, $J=8$ Hz, 0.5H)。

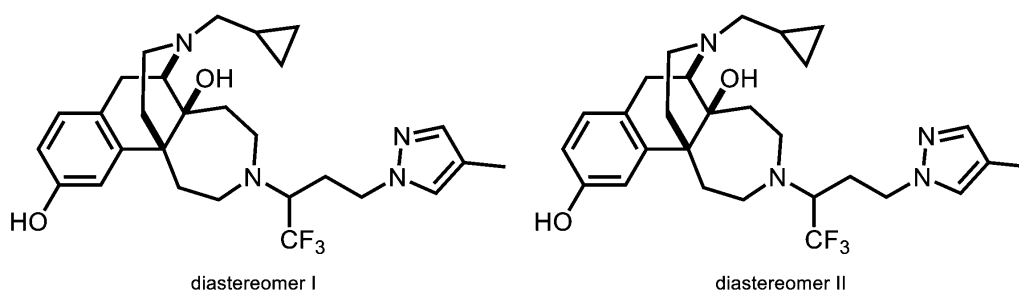
【0676】

(実施例223)

(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(1,1,1-トリフルオロ-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2-イル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a,10(1H)-ジオール (ジアステレオマーI) および (5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(1,1,1-トリフルオロ-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2-イル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a,10(1H)-ジオール (ジアステレオマーII) の合成

【0677】

【化264】



【0678】

実施例222で得られた化合物 (154 mg, 0.301 mmol) のテトラヒドロフラン (3.0 mL) 溶液に、水素化ホウ素リチウム (4Mテトラヒドロフラン溶液, 380 μ L, 1.52 mmol) を加え、室温で5時間撹拌した。その後、水素化ホウ素リチウム (4Mテトラヒドロフラン溶液, 380 μ L, 1.52 mmol) を加え、室温で2時間撹拌した。氷冷下、反応混合物に水 (10 mL) を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて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。得られた粗生成物のテトラヒドロフラン (3.0 mL) 溶液に、水素化ホウ素リチウム (4Mテトラヒドロフラン溶液, 800 μ L, 3.20 mmol) を加え、室温で18時間撹拌した。氷冷下、反応混合物に水 (3 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (1

0 mL) を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて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。

得られた粗生成物のクロロホルム (1.0 mL) 溶液に、0 °C で N, N-ジイソプロピルエチルアミン (31.2 μ L, 179 μ mol) 及びメタンスルホン酸無水物 (16.0 mg, 91.9 μ mol) を加え、0 °C で 2.5 時間攪拌した。その後、メタンスルホン酸無水物 (6.0 mg, 34.4 μ mol) を加え、0 °C で 40 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 (3 mL) 及び水 (2 mL) を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて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。

得られた粗生成物のアセトニトリル (1.0 mL) 溶液に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (15.6 μ L, 89.6 μ mol) 及び 4-メチル-1H-ピラゾール (5.6 μ L, 67.7 μ mol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。その後、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (15.6 μ L, 89.6 μ mol) 及び 4-メチルピラゾール (6.0 μ L, 72.6 μ mol) を加え、70 °C で 6.5 時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて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。

実施例 6 に記載した方法に従い、得られた粗生成物より表題化合物 (ジアステレオマー I (4.3 mg, 4 段階 16 %) およびジアステレオマー II (1.8 mg, 4 段階 7 %) をそれぞれ得た。

【0679】

(ジアステレオマー I)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.16 (m, 2 H), 0.46–0.57 (m, 2 H), 0.77–0.89 (m, 1 H), 1.03–1.10 (m, 1 H), 1.53 (dd, $J=4, 13$ Hz, 1 H), 1.74–2.12 (m, 6 H), 2.04 (s, 3 H), 2.33 (dd, $J=7, 13$ Hz, 1 H), 2.34 (dd, $J=6, 13$ Hz, 1 H), 2.43–2.68 (m, 3 H), 2.69–2.81 (m, 2 H), 2.85 (dd, $J=6, 18$ Hz, 1 H), 2.96 (d, $J=6$ Hz, 1 H), 3.00 (d, $J=18$ Hz, 1 H), 3.05–3.20 (m, 2 H), 3.34–3.45 (m, 2 H), 4.55 (br s, 1 H), 6.52 (dd, $J=2, 8$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J=2$ Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.93 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H) .

【0680】

(ジアステレオマー II)

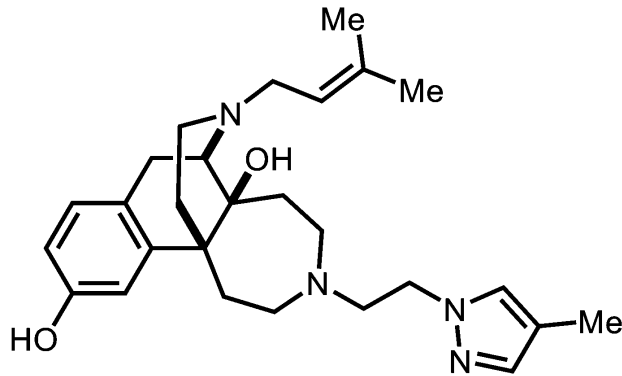
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.17 (m, 2 H), 0.48–0.54 (m, 2 H), 0.78–0.89 (m, 1 H), 1.02–1.12 (m, 1 H), 1.51–1.72 (m, 2 H), 1.82 (ddd, $J=2, 6, 16$ Hz, 1 H), 1.87–1.97 (m, 1 H), 1.98–2.09 (m, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 2.34 (dd, $J=7, 13$ Hz, 1 H), 2.34 (dd, $J=7, 13$ Hz, 1 H), 2.49–2.68 (m, 3 H), 2.78–2.89 (m, 2 H), 2.92–3.07 (m, 2 H), 2.94 (d, $J=6$ Hz, 1 H), 3.00 (d, $J=18$ Hz, 1 H), 3.18–3.26 (m, 1 H), 3.34 (ddd, $J=5, 10, 19$ Hz, 1 H), 3.46–3.54 (m, 1 H), 4.53 (br s, 1 H), 6.61 (dd, $J=2, 8$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J=2$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H) .

【0681】

(実施例 224)

(5a S, 6 R, 11b S) – 3 – (2 – (4 – メチル – 1H – ピラゾール – 1 – イル)エチル) – 14 – (3 – メチルブテ – 2 – エン – 1 – イル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7 –

ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a,
10(1H)-ジオールの合成
【0682】
【化265】



10

【0683】

実施例31に記載した方法に従い、実施例176で得られた化合物及び1-ブロモ-3-メチルブテ-2-エンより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.96–1.04 (m, 1H), 1.38–1.46 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.67–1.81 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.93–2.06 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.29–2.43 (m, 2H), 2.46–2.63 (m, 2H), 2.67–3.08 (m, 8H), 3.09–3.19 (m, 1H), 3.94–4.07 (m, 2H), 4.56 (br s, 1H), 5.12–5.19 (m, 1H), 6.54 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.92 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H).

20

【0684】

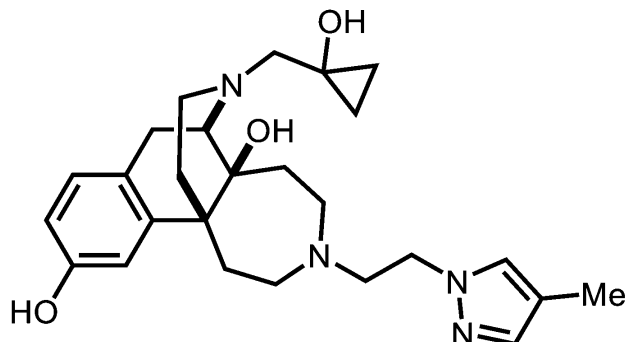
(実施例225)

(5aS, 6R, 11bS)-14-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

30

【0685】

【化266】



40

【0686】

実施例219に記載した方法に従い、実施例176で得られた化合物及び1-ヒドロキシシクロプロパン-1-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) : 0.35–0.42 (m, 2H), 0.78–0.84 (m, 2H), 1.02–1.09 (m, 1H), 1.46–1.55 (m, 1H), 1.76–1.89 (m, 1H), 1.90–2.23 (m, 4

50

H), 1.99 (s, 3H), 2.42–3.00 (m, 11H), 3.09 (ddd, J=4, 12, 12 Hz, 1H), 4.00–4.09 (m, 2H), 6.58–6.66 (m, 2H), 6.94 (d, J=8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.25–7.28 (m, 1H).

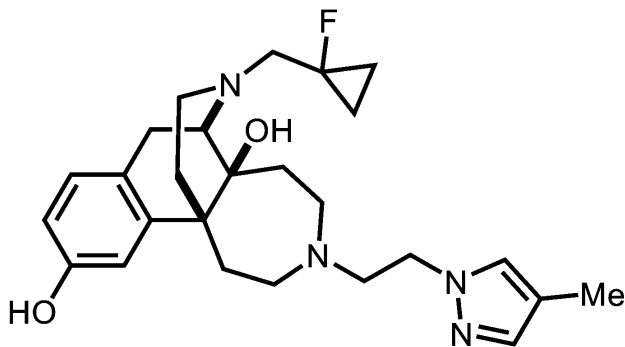
【0687】

(実施例226)

(5aS, 6R, 11bS)–14–((1-フルオロシクロプロピル)メチル)–3–(2–(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)–2,3,4,5,6,7–ヘキサヒドロ–6,11b–(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン–5a,10(1H)–ジオールの合成

【0688】

【化267】



【0689】

実施例219に記載した方法に従い、実施例176で得られた化合物及び1-フルオロシクロプロパン–1–カルボン酸より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.52–0.67 (m, 2H), 0.97–1.13 (m, 3H), 1.40–1.52 (m, 1H), 1.71–1.82 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.06 (ddd, J=5, 13, 13 Hz, 1H), 2.17 (ddd, J=3, 12, 12 Hz, 1H), 2.37 (ddd, J=4, 11, 11 Hz, 1H), 2.42–2.65 (m, 3H), 2.68–3.05 (m, 8H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.95–4.09 (m, 2H), 4.52 (br s, 1H), 6.55 (d, J=2 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.95 (d, J=8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H).

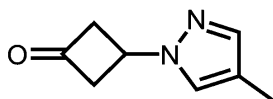
【0690】

(参考例24)

3–(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタン–1–オンの合成

【0691】

【化268】



【0692】

4-メチルピラゾール (81.9 mg, 0.997 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.5 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (55%オイルディスパーション, 43.8 mg, 1.00 mmol) を加え、70℃で1時間攪拌した。室温まで放冷後、3-ブromoシクロブタン–1–オン (175 mg, 1.17 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3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

10

20

30

40

50

で乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.09 (s, 3H), 3.48–3.57 (m, 2H), 3.71–3.80 (m, 2H), 4.92–4.99 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.39 (s, 1H) .

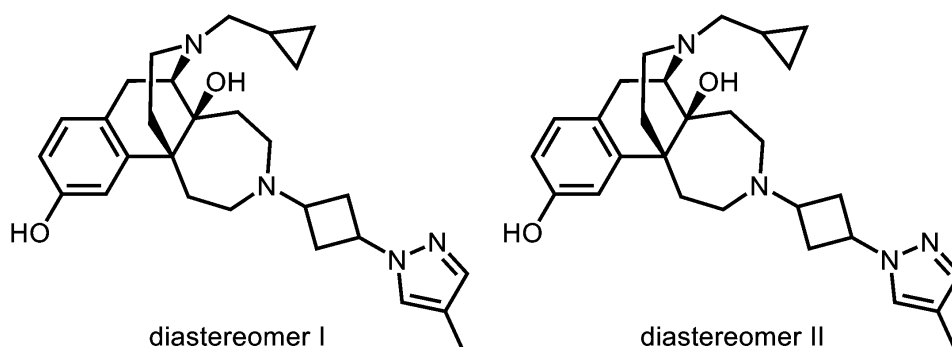
【0693】

(実施例227)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(3–(4–メチル–1H–ピラゾール–1–イル)シクロブチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10(1H)–ジオール(ジアステレオマーI)および(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(3–(4–メチル–1H–ピラゾール–1–イル)シクロブチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10(1H)–ジオール(ジアステレオマーII)の合成

【0694】

【化269】



【0695】

実施例12に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物Eおよび参考例24で得られた化合物より表題化合物を得た。

【0696】

(ジアステレオマーI)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.12 (m, 2H), 0.47–0.52 (m, 2H), 0.78–0.88 (m, 1H), 0.99–1.03 (m, 1H), 1.46–1.52 (m, 1H), 1.76–1.85 (m, 2H), 1.94–2.09 (m, 5H), 2.17–2.39 (m, 4H), 2.51–2.55 (m, 1H), 2.58–2.79 (m, 6H), 2.88–3.00 (m, 3H), 3.05–3.11 (m, 1H), 4.35–4.43 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 6.54 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.25 (s, 1H) .

【0697】

(ジアステレオマーII)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.11 (m, 2H), 0.47–0.52 (m, 2H), 0.79–0.90 (m, 3H), 1.01–1.04 (m, 1H), 1.48 (dd, $J=4, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.78–1.83 (m, 2H), 1.96–2.08 (m, 5H), 2.28–2.37 (m, 3H), 2.42–2.55 (m, 2H), 2.59–2.68 (m, 2H), 2.72–2.79 (m, 2H), 2.89 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.95 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.03–3.09 (m, 1H), 3.45–3.52 (m, 1H), 4.52–4.58 (m, 1H), 4.76 (br s, 1H), 6.55 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H)

), 6.59 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.34 (s, 1H).

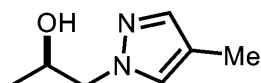
【0698】

(参考例25)

(R)-1-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール

【0699】

【化270】



10

【0700】

水素化ナトリウム (55%オイルディスパーション, 79 mg, 1.8 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 懸濁液に、氷冷下、(R)-2-メチルオキシラン (71 μ L, 1.0 mmol) を滴下し、室温で30分間攪拌した。その後、氷冷下で4-メチル-1H-ピラゾール (100 μ L, 1.2 mmol) を滴下し、室温で18時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで三回抽出した。合わせた抽出液を水および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 (20-40% 酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、表題化合物 (35 mg, 25%) を淡黄色油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.21 (d, J = 6 Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.57 (d, J = 3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 8, 14 Hz, 1H), 4.05-4.23 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.33 (s, 1H).

【0701】

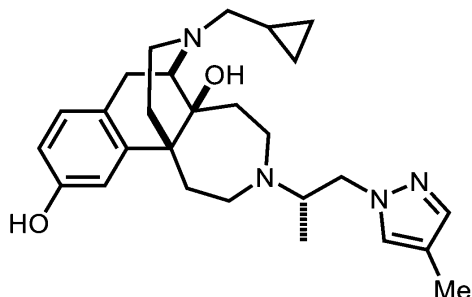
(実施例228)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-((S)-1-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a,10(1H)-ジオールの合成

30

【0702】

【化271】



40

【0703】

実施例32に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物E及び参考例25で得られた化合物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, 2H), 0.42-0.57 (m, 2H), 0.75-0.93 (m, 4H), 0.97-1.07 (m, 1H), 1.45-1.56 (m, 1H), 1.74 (ddd, J = 3, 11, 14 Hz, 1H), 1.82-2.12 (m, 6H), 2.24-2.40 (m, 3H), 2.43-2.59 (m, 2H), 2.62-3.23 (m, 7H), 3.77

50

(d d, $J=7$, 14 Hz, 1 H), 3.98 (d d, $J=6$, 14 Hz, 1 H), 6.57–6.66 (m, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 6.95 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H).

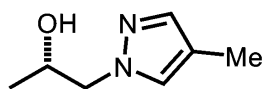
【0704】

(参考例26)

(S)–1–(4–メチル–1H–ピラゾール–1–イル)プロパン–2–オールの合成

【0705】

【化272】



10

【0706】

参考例25に記載した方法に従い、(S)–2–メチルオキシラン及び4–メチル–1H–ピラゾールより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.20 (d, $J=6$ Hz, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 3.58 (br s, 1 H), 3.92 (d d, $J=8$, 14 Hz, 1 H), 4.05–4.22 (m, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H).

【0707】

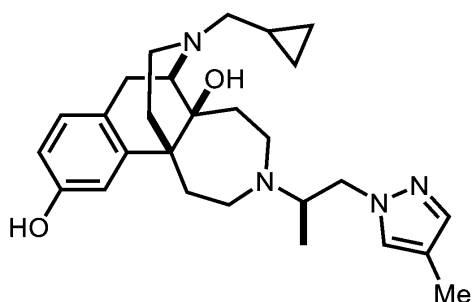
20

(実施例229)

(5a S, 6 R, 11 b S)–14–(シクロプロピルメチル)–3–((R)–1–(4–メチル–1H–ピラゾール–1–イル)プロパン–2–イル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11 b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5 a, 10 (1 H)–ジオールの合成

【0708】

【化273】



30

【0709】

実施例32に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物E及び参考例26で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.04–0.18 (m, 2 H), 0.44–0.57 (m, 2 H), 0.76–0.93 (m, 4 H), 0.97–1.06 (m, 1 H), 1.49–1.83 (m, 2 H), 1.88–2.13 (m, 6 H), 2.21–2.41 (m, 3 H), 2.47–2.61 (m, 2 H), 2.68–2.85 (m, 3 H), 2.88–3.17 (m, 4 H), 3.79 (d d, $J=7$, 14 Hz, 1 H), 4.02 (d d, $J=7$, 14 Hz, 1 H), 4.61 (br s, 1 H), 6.56–6.69 (m, 2 H), 6.89–7.02 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H).

【0710】

(実施例230)

(5a S, 6 R, 11 b S)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(3–(4–メチ

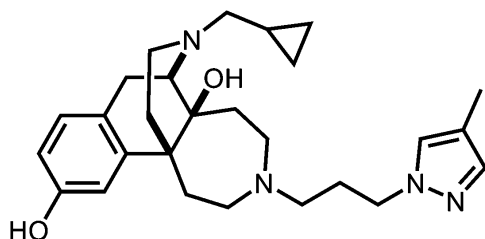
40

50

ル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a,10(1H)-ジオールの合成

【0711】

【化274】



10

【0712】

実施例24に記載した方法に従い、実施例220で得られた化合物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), 0.44–0.54 (m, 2H), 0.77–0.92 (m, 1H), 0.99–1.08 (m, 1H), 1.48 (dd, $J=4, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.70–1.92 (m, 4H), 1.99–2.06 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.29–2.57 (m, 8H), 2.78 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.88–3.04 (m, 4H), 3.67–3.76 (m, 1H), 3.77–3.86 (m, 1H), 4.68 (br s, 1H), 6.59 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.27 (s, 1H).

20

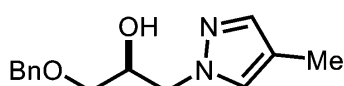
【0713】

(参考例27)

(S)-1-(ベンジロキシ)-3-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールの合成

【0714】

【化275】



30

【0715】

参考例25に記載した方法に従い、(S)-2-((ベンジロキシ)メチル)オキシラン及び4-メチル-1H-ピラゾールより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.06 (s, 3H), 3.34 (dd, $J=6, 9\text{ Hz}$, 1H), 3.46 (dd, $J=5, 9\text{ Hz}$, 1H), 3.67 (br s, 1H), 4.08–4.30 (m, 3H), 4.51 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 4.55 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.26–7.42 (m, 6H).

40

【0716】

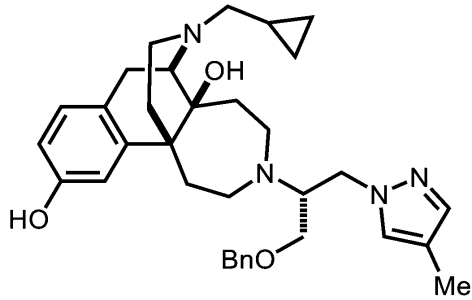
(実施例231)

(5aS,6R,11bS)-3-((R)-1-(ベンジロキシ)-3-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-14-(シクロプロピルメチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a,10(1H)-ジオールの合成

【0717】

50

【化 2 7 6】



10

【0 7 1 8】

実施例 3 2 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E 及び参考例 2 7 で得られた化合物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), 0.42–0.55 (m, 2 H), 0.76–0.93 (m, 1 H), 0.94–1.05 (m, 1 H), 1.39–1.74 (m, 2 H), 1.77–1.88 (m, 1 H), 1.92–2.11 (m, 5 H), 2.28–2.43 (m, 3 H), 2.46–2.61 (m, 2 H), 2.68–2.83 (m, 2 H), 2.85–3.01 (m, 3 H), 3.03–3.25 (m, 2 H), 3.35 (d, $J=6$ Hz, 2 H), 3.91 (dd, $J=7, 14$ Hz, 1 H), 4.01 (dd, $J=6, 14$ Hz, 1 H), 4.37 (d, $J=12$ Hz, 1 H), 4.40 (d, $J=12$ Hz, 1 H), 6.53–6.71 (m, 3 H), 6.95 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.17–7.39 (m, 6 H).

20

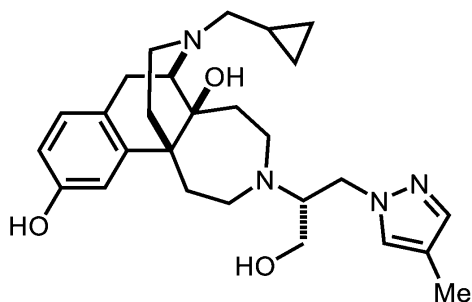
【0 7 1 9】

(実施例 2 3 2)

(5 a S, 6 R, 1 1 b S) – 1 4 – (シクロプロピルメチル) – 3 – ((R) – 1 – ヒドロキシ – 3 – (4 – メチル – 1 H – ピラゾール – 1 – イル) プロパン – 2 – イル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 1 1 b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 5 a, 1 0 (1 H) – ジオールの合成

【0 7 2 0】

【化 2 7 7】



40

【0 7 2 1】

実施例 6 に記載した方法に従い、実施例 2 3 1 で得られた化合物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), 0.43–0.57 (m, 2 H), 0.74–0.92 (m, 1 H), 0.96–1.12 (m, 1 H), 1.50–1.84 (m, 3 H), 1.90–2.12 (m, 5 H), 2.24–2.68 (m, 6 H), 2.76–3.23 (m, 8 H), 3.81 (dd, $J=6, 14$ Hz, 1 H), 4.07 (dd, $J=6, 14$ Hz, 1 H), 6.59 (dd, $J=2, 8$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J=2$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H).

【0 7 2 2】

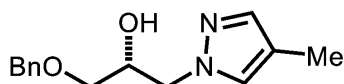
50

(参考例 28)

(R) - 1 - (ベンジロキシ) - 3 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オールの合成

【0723】

【化278】



【0724】

参考例 25 に記載した方法に従い、(R) - 2 - ((ベンジロキシ) メチル) オキシラン及び 4 - メチル - 1 H - ピラゾールより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.06 (s, 3H), 3.34 (dd, $J=6, 9\text{ Hz}$, 1H), 3.46 (dd, $J=5, 9\text{ Hz}$, 1H), 3.67 (br s, 1H), 4.08–4.28 (m, 3H), 4.51 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 4.55 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.26–7.41 (m, 6H).

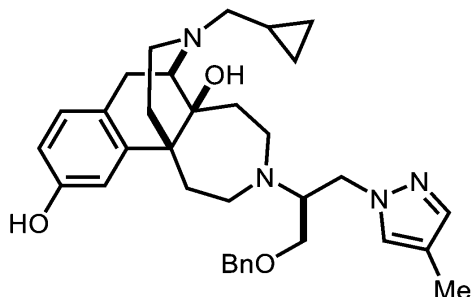
【0725】

(実施例 233)

(5aS, 6R, 11bS) - 3 - ((S) - 1 - (ベンジロキシ) - 3 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン - 5a, 10 (1H) - ジオールの合成

【0726】

【化279】



【0727】

実施例 32 に記載した方法に従い、実施例 3 で得られた化合物 E 及び参考例 28 で得られた化合物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, 2H), 0.43–0.55 (m, 2H), 0.76–0.92 (m, 1H), 0.94–1.05 (m, 1H), 1.40–1.79 (m, 2H), 1.81–2.11 (m, 6H), 2.27–2.41 (m, 3H), 2.46–2.67 (m, 2H), 2.69–3.20 (m, 7H), 3.24–3.40 (m, 2H), 4.01 (dd, $J=8, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.10 (dd, $J=6, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.33–4.45 (m, 2H), 6.54–6.63 (m, 2H), 6.89–6.98 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.20–7.38 (m, 5H).

【0728】

(実施例 234)

(5aS, 6R, 11bS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ((S) - 1 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2

10

20

30

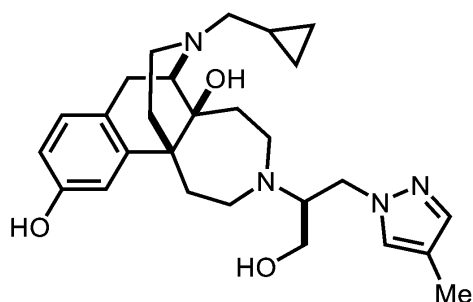
40

50

－d] アゼピン－5a, 10 (1H)－ジオールの合成

【0729】

【化280】



10

【0730】

実施例6に記載した方法に従い、実施例233で得られた化合物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), 0.43–0.56 (m, 2 H), 0.74–0.91 (m, 1 H), 0.96–1.11 (m, 1 H), 1.43–1.60 (m, 1 H), 1.73–2.10 (m, 7 H), 2.23–2.38 (m, 3 H), 2.41–2.65 (m, 3 H), 2.71–3.07 (m, 5 H), 3.15–3.42 (m, 3 H), 3.82 (dd, $J=6$, 14 Hz, 1 H), 4.10 (dd, $J=8$, 14 Hz, 1 H), 6.55–6.68 (m, 2 H), 6.95 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H).

20

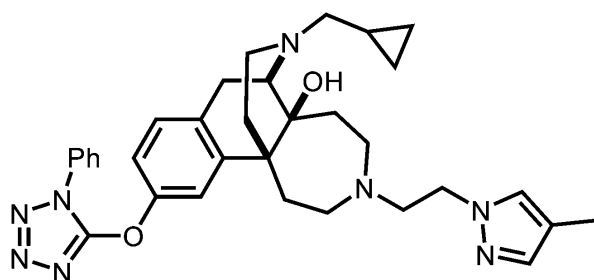
【0731】

(参考例29)

(5a S, 6 R, 11b S)－14－(シクロプロピルメチル)－3－(2－(4－メチル－1H－ピラゾール－1－イル)エチル)－10－((1－フェニル－1H－テトラゾール－5－イル)オキシ)－2, 3, 4, 5, 6, 7－ヘキサヒドロ－6, 11b－(エピミノエタノ)ナフト[1, 2－d]アゼピン－5a (1H)－オール

【0732】

【化281】



30

【0733】

実施例50で得られた化合物 (25.2 mg, 0.058 mmol) を N, N－ジメチルホルムアミド (1 mL) へ溶解し、炭酸カリウム (23.9 mg, 0.17 mmol) および 5－クロロ－1－フェニル－1H－テトラゾール (31.3 mg, 0.17 mmol) を加え、室温で 19 時間攪拌した。反応液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。有機層を飽和食塩水で三回洗浄後、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＝95：5) で精製し、表題化合物 (15.3 mg, 46%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.16 (m, 2 H), 0.46–0.58 (m, 2 H), 0.78–0.91 (m, 1 H), 0.99–1.06 (m, 1 H), 1.42–1.51 (m, 1 H), 1.68 (ddd, $J=3$,

50

1.3, 1.3 Hz, 1H), 1.81 (ddd, J=3, 3, 16 Hz, 1H), 1.92–2.01 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 2.04–2.14 (m, 1H), 2.30–2.42 (m, 3H), 2.50 (ddd, J=5, 14, 14 Hz, 1H), 2.57 (dd, J=4, 12 Hz, 1H), 2.61–2.68 (m, 1H), 2.81–2.86 (m, 2H), 2.87–3.21 (m, 4H), 3.94–4.08 (m, 2H), 4.58 (br s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.11–7.26 (m, 4H), 7.49–7.62 (m, 3H), 7.78–7.84 (m, 2H).

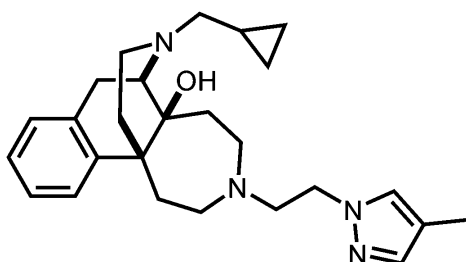
【0734】

(実施例235)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(2–(4–メチル–1H–ピラゾール–1–イル)エチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a(1H)–オール
の合成

【0735】

【化282】



【0736】

参考例29で得られた化合物(14.9 mg, 0.026 mmol)をメタノール(1 mL)に溶解し、10%パラジウム–活性炭素(55% wet)(20 mg)を加え、水素雰囲気下室温で15時間攪拌した。反応混合物をメンブレンフィルターでろ過し、ろ液を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=15：1)で精製し、表題化合物(4.3 mg, 40%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.06–0.15 (m, 2H), 0.46–0.53 (m, 2H), 0.77–0.90 (m, 1H), 0.98–1.04 (m, 1H), 1.45 (ddd, J=2, 5, 14 Hz, 1H), 1.74 (ddd, J=3, 3, 13 Hz, 1H), 1.91 (ddd, J=4, 4, 16 Hz, 1H), 1.94–2.00 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.08 (ddd, J=5, 13, 13 Hz, 1H), 2.30–2.49 (m, 4H), 2.51–2.58 (m, 1H), 2.63 (ddd, J=4, 4, 13 Hz, 1H), 2.74–3.01 (m, 5H), 3.04 (d, J=18 Hz, 1H), 3.17 (ddd, J=2, 12, 12 Hz, 1H), 3.85–4.01 (m, 2H), 4.63 (br s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.10–7.17 (m, 4H), 7.20 (s, 1H).

【0737】

(参考例30)

(1S, 3S)–3–(4–メチル–1H–ピラゾール–1–イル)シクロペンタン–1–オールの合成

【0738】

10

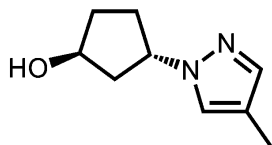
20

30

40

50

【化 2 8 3】



【0 7 3 9】

4-メチルピラゾール (136 mg, 1.66 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (55% オイルディスパーション, 76.4 mg, 1.75 mmol) を加え、60℃で10分間撹拌した。室温まで放冷後、酢酸 (1 S, 3 R) - 3 - ((メチルスルホニル) オキシ) シクロペンチル (Journal of Medicinal Chemistry 1996, 39, 2615 に記載の方法により合成, 196 mg, 0.882 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液を加え、60℃で19時間撹拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3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、表題化合物の粗生成物 (173 mg) を黄色油状物として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.83-0.90 (m, 1 H), 1.68-1.76 (m, 1 H), 1.97-2.05 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 2.14-2.41 (m, 3 H), 4.57-4.61 (m, 1 H), 4.81-4.88 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H).

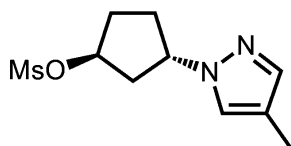
【0 7 4 0】

(参考例 3 1)

メタンスルホン酸 (1 S, 3 S) - 3 - (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロペンチルの合成

【0 7 4 1】

【化 2 8 4】



【0 7 4 2】

参考例 3 0 で得られた化合物 (84.2 mg, 0.395 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に氷冷下、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (136 μL, 0.789 mmol) およびメタンスルホン酸無水物 (105 mg, 0.603 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。再度、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (34.0 μL, 0.197 mmol) およびメタンスルホン酸無水物 (35.0 mg, 0.201 mmol) を加え、室温で1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、酢酸エチルで3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 (58-100% 酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、表題化合物 (47.6 mg, 49%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.04-2.13 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.31-2.43 (m, 2 H), 2.45-2.57 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 4.79-4.86 (m, 1 H), 5.35-5.39 (m, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H).

【0 7 4 3】

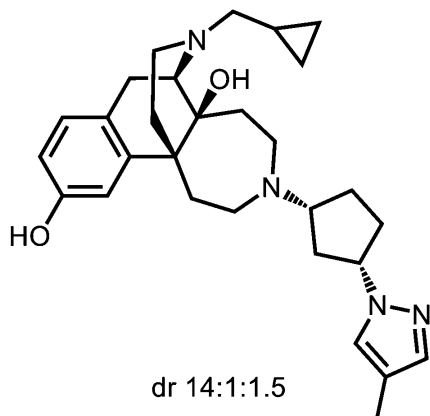
(実施例 2 3 6)

(5 a S, 6 R, 1 1 b S) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ((1 R, 3 S) - 3 - (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロペンチル) - 2, 3, 4, 5

， 6 ， 7 -ヘキサヒドロ-6， 11b-（エピミノエタノ）ナフト[1， 2-d]アゼピン-5a， 10（1H）-ジオールのジアステレオマー混合物の合成

【0744】

【化285】



10

【0745】

実施例31に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物Eおよび参考例31で得られた化合物より表題化合物を14：1：1.5のジアステレオマー混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， CDCl_3 ） δ （ppm）：0.07-0.12（m，2H），0.46-0.54（m，2H），0.78-0.88（m，1H），0.97-1.00（m，1H），1.49-1.53（m，1H），1.76-2.00（m，6H），2.01（s，3H），2.06-2.30（m，2H），2.34（d， $J=6\text{ Hz}$ ，2H），2.40-2.51（m，2H），2.70-2.81（m，3H），2.84-2.96（m，4H），3.11-3.21（m，2H），4.51-4.59（m，1H），4.82（br s，1H），6.50（d， $J=2\text{ Hz}$ ，1H），6.60（dd， $J=2，8\text{ Hz}$ ，1H），6.90（d， $J=8\text{ Hz}$ ，1H），7.11（s，1H），7.25（s，1H）。

20

【0746】

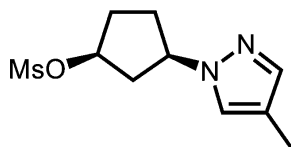
（参考例32）

メタンスルホン酸（1SR，3RS）-3-（4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）シクロペンチルの合成

30

【0747】

【化286】



【0748】

3-（4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）シクロペンタン-1-オン（Bulletin of the Korean Chemical Society 2012，33，3535に記載の方法により合成，136mg，1.66mmol）のエタノール（2.8mL）溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（64.4mg，1.70mmol）を加え、室温で2.5時間攪拌した。再度、水素化ホウ素ナトリウム（63.4mg，1.67mmol）を加え、室温で19時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで3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。得られた無色油状物（120mg）のテトラヒドロフラン（3.5mL）溶液に氷冷下、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（373 μL ，2.16mmol）およびメタンスルホン酸無水物（189mg，1.08mmol）を加え、室温

40

50

で2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3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（67-100% 酢酸エチル／ヘプタン）で精製し、表題化合物（83.2mg, 40%）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.02-2.12 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.21-2.29 (m, 3H), 2.36-2.43 (m, 1H), 2.69 (ddd, $J=7, 9, 15\text{ Hz}$, 1H), 3.02 (s, 3H), 4.62-4.70 (m, 1H), 5.18-5.23 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.31 (s, 1H).

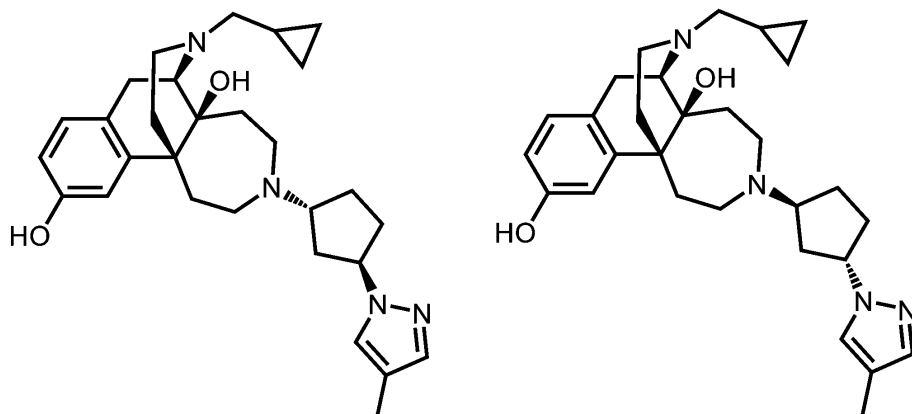
【0749】

(実施例237)

(5aS, 6R, 11bS) -14- (シクロプロピルメチル) -3- ((1R, 3R) -3- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロペンチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオールおよび (5aS, 6R, 11bS) -14- (シクロプロピルメチル) -3- ((1S, 3S) -3- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) シクロペンチル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオールの合成

【0750】

【化287】



【0751】

実施例31に記載した方法に従い、実施例3で得られた化合物Eおよび参考例32で得られた化合物より、表題化合物を1:1のジアステレオマー混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06-0.13 (m, 2H), 0.47-0.52 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 0.98-1.05 (m, 1H), 1.46-1.52 (m, 1H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.76-1.82 (m, 2H), 1.87-2.37 (m, 12H), 2.49-2.57 (m, 1H), 2.70-2.96 (m, 6H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 0.5H), 3.39-3.47 (m, 0.5H), 4.53-4.60 (m, 0.5H), 4.61-4.68 (m, 0.5H), 4.79 (br s, 1H), 6.48 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5H), 6.53 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5H), 6.55 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.58 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.87-6.89 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.30 (s, 0.5H), 7.31 (s, 0.5H).

【0752】

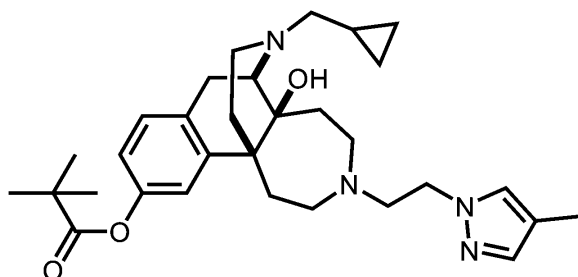
(実施例238)

ピバル酸 (5aS, 6R, 11bS) -14- (シクロプロピルメチル) -5a-ヒドロ

キシ-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-1,2,3,4,5,5a,6,7-オクタヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-10-イルの合成

【0753】

【化288】



10

【0754】

実施例50で得られた化合物(11mg, 0.025mmol)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、トリエチルアミン(10.5μL, 0.076mmol)及び塩化ピバロイル(9.3μL, 0.076mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液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=95:5)で精製し、表題化合物(13.9mg, 定量的)を得た。

20

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.05-0.13(m, 2H), 0.45-0.52(m, 2H), 0.78-0.88(m, 1H), 0.99-1.06(m, 1H), 1.35(s, 9H), 1.38-1.46(m, 1H), 1.66(ddd, J=3, 13, 13Hz, 1H), 1.82(ddd, J=4, 4, 16Hz, 1H), 1.92-2.01(m, 1H), 1.98(s, 3H), 2.02-2.12(m, 1H), 2.32-2.39(m, 3H), 2.45(ddd, J=5, 13, 13Hz, 1H), 2.51-2.57(m, 1H), 2.65(ddd, J=4, 13, 13Hz, 1H), 2.78-2.86(m, 3H), 2.90-3.04(m, 3H), 3.12-3.20(m, 1H), 3.88-4.00(m, 2H), 4.58(br s, 1H), 6.64(s, 1H), 6.82(d, J=2Hz, 1H), 6.83-6.85(m, 1H), 7.12(d, J=9Hz, 1H), 7.20(s, 1H)。

30

【0755】

(実施例239)

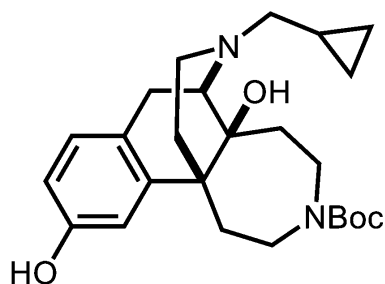
(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a,10-ジヒドロキシ-1,2,5,5a,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-3(4H)-カルボン酸tert-ブチル(化合物K)および(5aS, 6R, 11bR)-10-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-1,2,5,5a,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-3(4H)-カルボン酸tert-ブチル(化合物L)の合成

40

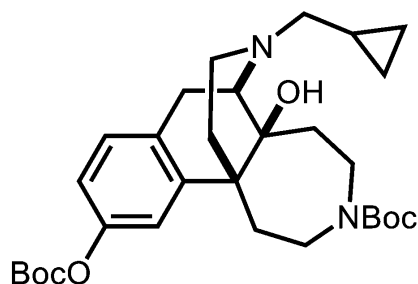
【0756】

50

【化 2 8 9】



化合物K



化合物L

10

【0 7 5 7】

実施例 3 で得られた化合物 E (299 mg, 0.911 mmol) のテトラヒドロフラン (3.0 mL) 溶液に、氷冷下二炭酸ジ-tert-ブチル (1.0 mL, 4.35 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせて水および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 (アミノ基担持シリカゲル, 50-100% 酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、表題化合物 K (176 mg, 36%) 及び表題化合物 L (190 mg, 49%) をそれぞれ無色アモルファスとして得た。

20

【0 7 5 8】

(化合物 K)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06-0.14 (m, 2H), 0.47-0.55 (m, 2H), 0.76-0.88 (m, 1H), 0.99-1.09 (m, 1H), 1.29 (s, 4.5H), 1.31 (s, 4.5H), 1.44-1.67 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 1.5H), 1.91-2.11 (m, 2.5H), 2.29 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 2.32-2.43 (m, 2H), 2.47-2.57 (m, 1.5H), 2.74-2.85 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 1.5H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5H), 3.31-3.41 (m, 1.5H), 3.46-3.63 (m, 2H), 3.75 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 4.51 (br s, 0.5H), 4.95 (br s, 0.5H), 5.75 (br s, 0.5H), 6.59 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.61-6.67 (m, 1.5H), 6.92 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.94 (d, $J=7\text{ Hz}$, 0.5H) .

30

【0 7 5 9】

(化合物 L)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.14 (m, 2H), 0.42-0.55 (m, 2H), 0.77-0.90 (m, 1H), 1.00-1.11 (m, 1H), 1.30 (s, 4.5H), 1.39 (s, 4.5H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.69-2.12 (m, 4H), 2.17-2.40 (m, 2.5H), 2.44-2.58 (m, 1.5H), 2.78-2.94 (m, 1.5H), 2.93 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5H), 2.97 (d, $J=19\text{ Hz}$, 0.5H), 3.00-3.11 (m, 0.5H), 3.04 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5H), 3.26 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.36-3.48 (m, 1H), 3.54-3.65 (m, 1H), 3.70 (ddd, $J=3, 14, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.83-3.89 (m, 0.5H), 4.50 (br s, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.97 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.09 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H) .

40

【0 7 6 0】

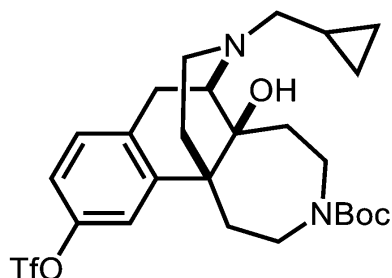
50

(実施例 240)

(5a S, 6 R, 11b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a - ヒドロキシ - 10 - (((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) - 1, 2, 5, 5a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン - 3 (4H) - カルボン酸 tert - ブチルの合成

【0761】

【化290】



10

【0762】

実施例 239 で得られた化合物 K (320 mg, 0.746 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (5.0 mL) に溶解し、氷冷下、炭酸カリウム (520 mg, 3.76 mmol) および N - フェニルビス (トリフルオロメタンスルホニイミド) (804 mg, 2.25 mmol) を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで三回抽出した。有機層を合わせて水および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 (アミノ基担持シリカゲル, 20 - 50 % 酢酸エチル / ヘプタン) で精製し、表題化合物 (359 mg, 86 %) 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) : 0.07 - 0.14 (m, 2H), 0.49 - 0.56 (m, 2H), 0.77 - 0.89 (m, 1H), 0.97 - 1.07 (m, 1H), 1.30 (s, 5.4H), 1.35 (s, 3.6H), 1.50 - 1.81 (m, 2.2H), 1.82 - 1.97 (m, 1.4H), 1.99 - 2.18 (m, 1.4H), 2.30 (dd, $J=7, 13$ Hz, 0.6H), 2.32 - 2.41 (m, 1.8H), 2.54 - 2.65 (m, 1.6H), 2.83 - 2.98 (m, 2H), 3.02 (d, $J=19$ Hz, 0.6H), 3.07 (d, $J=19$ Hz, 0.4H), 3.16 (ddd, $J=2, 12, 14$ Hz, 0.4H), 3.31 (ddd, $J=4, 4, 14$ Hz, 0.4H), 3.36 - 3.44 (m, 1.2H), 3.55 - 3.68 (m, 1.6H), 3.77 (ddd, $J=4, 5, 15$ Hz, 0.4H), 4.47 (br s, 1H), 7.00 - 7.07 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8$ Hz, 0.6H), 7.17 (d, $J=8$ Hz, 0.4H) .

30

【0763】

(実施例 241)

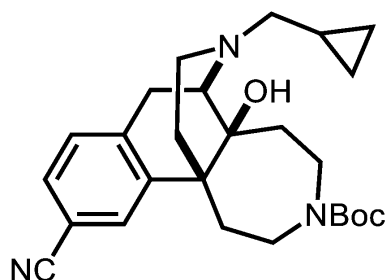
(5a S, 6 R, 11b R) - 10 - シアノ - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a - ヒドロキシ - 1, 2, 5, 5a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン - 3 (4H) - カルボン酸 tert - ブチルの合成

【0764】

40

50

【化 2 9 1】



【0 7 6 5】

実施例 2 4 0 で得られた化合物 (2 9 9 m g , 0 . 5 3 3 m m o l) 、 シアン化亜鉛 (1 9 0 m g , 1 . 6 2 m m o l) 、 トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (4 8 . 8 m g , 5 3 . 3 μ m o l) および (±) - B I N A P (6 6 . 9 m g , 0 . 1 0 7 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (3 . 0 m L) に溶解し、1 5 0 ° C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、セライトろ過した。ろ液を水、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 (5 0 - 1 0 0 % 酢酸エチル / ヘプタン) で精製し、表題化合物 (1 8 4 m g , 7 9 %) を淡黄色アモルファスとして得た。

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

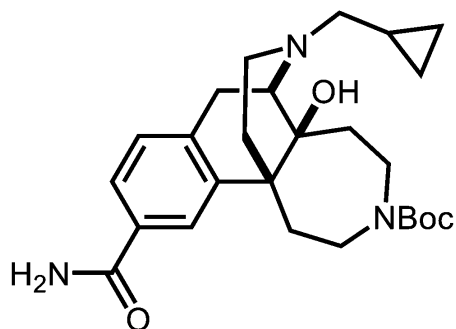
【0 7 6 6】

(実施例 2 4 2)

(5 a S , 6 R , 1 1 b R) - 1 0 - カルバモイル - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 5 a - ヒドロキシ - 1 , 2 , 5 , 5 a , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 6 , 1 1 b - (エピミノエタノ) ナフト [1 , 2 - d] アゼピン - 3 (4 H) - カルボン酸 tert - ブチルの合成

【0 7 6 7】

【化 2 9 2】



【0 7 6 8】

実施例 241 で得られた化合物 (222 mg, 0.507 mmol)、酢酸パラジウム (24.0 mg, 0.107 mmol) およびトリフェニルホスフィン (53.5 mg, 0.204 mmol) をトルエン (3.0 mL) に溶解し、アセトアルドキシム (93.0 μ L, 1.52 mmol) を加え、80℃に加熱し、1時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、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 (6–50% 10%アンモニア水–メタノール/50%酢酸エチル–ヘプタン) で精製し、表題化合物 (210 mg, 91%) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.17 (m, 2 H), 0.46–0.58 (m, 2 H), 0.77–0.89 (m, 1 H), 0.98–1.13 (m, 1 H), 1.06 (s, 7.2 H), 1.22 (s, 1.8 H), 1.48 (dd, $J=4, 14$ Hz, 0.8 H), 1.60 (dd, $J=4, 14$ Hz, 0.2 H), 1.69–2.21 (m, 4.2 H), 2.26–2.41 (m, 0.2 H), 2.29 (dd, $J=6, 12$ Hz, 0.2 H), 2.35 (dd, $J=7, 12$ Hz, 0.8 H), 2.35 (dd, $J=6, 12$ Hz, 0.8 H), 2.48–2.65 (m, 1.2 H), 2.72 (ddd, $J=9, 11, 16$ Hz, 0.8 H), 2.86 (dd, $J=6, 19$ Hz, 0.8 H), 2.93–3.23 (m, 2 H), 3.01 (d, $J=6$ Hz, 0.8 H), 3.12 (d, $J=19$ Hz, 0.8 H), 3.30–3.38 (m, 0.4 H), 3.47–3.63 (m, 1 H), 3.77 (ddd, $J=4, 13, 13$ Hz, 0.2 H), 4.28–4.39 (m, 0.8 H), 4.49 (br s, 0.2 H), 4.58 (br s, 0.8 H), 5.58 (br s, 1 H), 5.82 (br s, 0.2 H), 6.20 (br s, 0.8 H), 7.13 (d, $J=8$ Hz, 0.8 H), 7.14 (d, $J=8$ Hz, 0.2 H), 7.39–7.49 (m, 1.8 H), 7.73–7.75 (m, 0.2 H) .

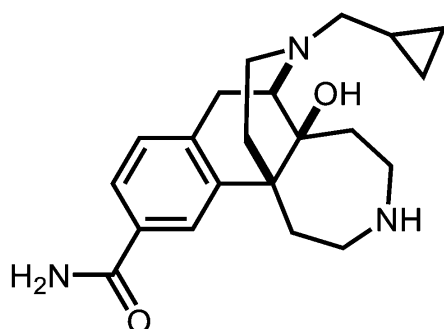
【0769】

(実施例 243)

(5a S, 6 R, 11b S) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 5a – ヒドロキシー – 1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7 – オクタヒドロ – 6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン – 10 – カルボキサミドの合成

【0770】

【化293】



【0771】

実施例 242 で得られた化合物 (210 mg, 0.461 mmol) をジクロロメタン (3.0 mL) に溶解し、冷却下、トリフルオロ酢酸 (0.6 mL) を加え、0℃で30分間、室温で1時間攪拌した。反応混合物に冷却下、水を加えて反応を停止し、有機層を分離した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロホルム/メタノール (10/1)、およびクロロホルム/メタノール (5/1) で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮し、表題化合物 (119 mg, 73%) 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) : 0.06–0.18 (m, 2 H), 0.46–0.59 (m, 2 H), 0.79–0.90 (m, 1 H), 1.07–

1.14 (m, 1H), 1.60 (ddd, J=5, 5, 15 Hz, 1H), 1.69 (ddd, J=4, 11, 15 Hz, 1H), 1.92 (ddd, J=3, 13, 13 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J=5, 13, 13 Hz, 1H), 2.17 (ddd, J=3, 3, 16 Hz, 1H), 2.30-2.41 (m, 3H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.80 (ddd, J=4, 4, 14 Hz, 1H), 2.80-2.91 (m, 1H), 2.92 (dd, J=6, 19 Hz, 1H), 2.99 (d, J=6 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J=4, 4, 15 Hz, 1H), 3.10 (d, J=19 Hz, 1H), 3.15 (ddd, J=3, 11, 14 Hz, 1H), 4.52 (br s, 1H), 5.56 (br s, 1H), 6.08 (br s, 1H), 7.19 (d, J=8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 7.71 (d, J=2 Hz, 1H).

10

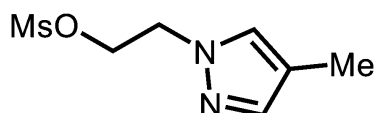
【0772】

(参考例33)

メタンスルホン酸2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチルの合成

【0773】

【化294】



20

【0774】

参考例31に記載した方法に従い、2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オールより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.07 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 4.37 (t, J=5 Hz, 2H), 4.58 (t, J=5 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.36 (s, 1H).

【0775】

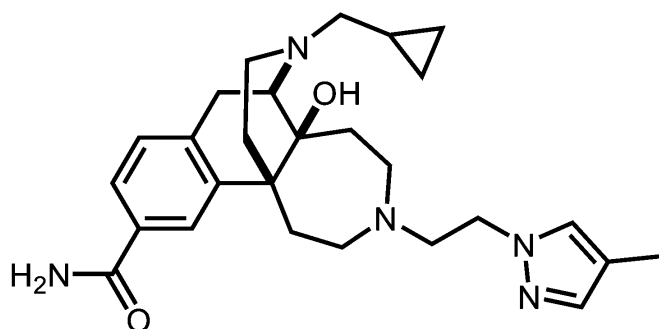
(実施例244)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-1,2,3,4,5,5a,6,7-オクタヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-10-カルボキサミドの合成

30

【0776】

【化295】



40

【0777】

実施例31に記載した方法に従い、実施例243及び参考例33で得られた化合物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, 2H), 0.46-0.56 (m, 2H), 0.78-0.89 (m, 1H), 1.00-1.08 (m, 1H), 1.47 (ddd, J=2, 4, 14 Hz, 1H), 1.68 (

50

ddd, J=3, 11, 14 Hz, 1H), 1.89 (ddd, J=3, 13, 13 Hz, 1H), 1.93–2.01 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.10 (ddd, J=5, 13, 13 Hz, 1H), 2.34 (d, J=6 Hz, 2H), 2.40 (ddd, J=4, 4, 13 Hz, 1H), 2.49 (ddd, J=5, 12, 16 Hz, 1H), 2.53–2.59 (m, 1H), 2.65 (ddd, J=4, 4, 13 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J=6, 6, 13 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J=6, 6, 13 Hz, 1H), 2.89 (dd, J=6, 19 Hz, 1H), 2.92–3.01 (m, 1H), 2.97 (d, J=6 Hz, 1H), 3.07 (d, J=19 Hz, 1H), 3.14 (ddd, J=2, 11, 13 Hz, 1H), 3.90 (ddd, J=6, 6, 14 Hz, 1H), 3.93 (ddd, J=6, 6, 14 Hz, 1H), 4.60 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 6.14 (br s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.19 (d, J=8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 7.69 (d, J=2 Hz, 1H).

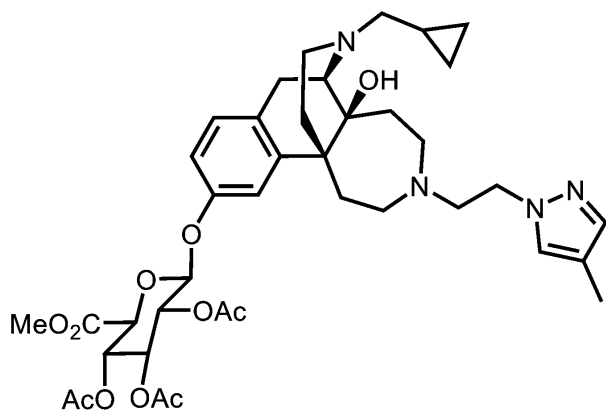
【0778】

(実施例245)

トリ酢酸(2S, 3R, 5S, 6S)–2–((5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–3–(2–(4–メチル–1H–ピラゾール–1–イル)エチル)–1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7–オクタヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–10–イル)オキシ)–6–(メトキシカルボニル)テトラヒドロ–2H–ピラン–3, 4, 5–トリイルの合成

【0779】

【化296】



【0780】

実施例50で得られた化合物(31.2mg, 0.0717mmol)および2, 3, 4–トリ–O–アセチル–α–D–グルクロン酸メチルエステルトリクロロアセトイミダート(68.6mg, 0.143mmol)のジクロロメタン(1.5mL)溶液に、モレキュラーシーブス4 Å(157mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合液に三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(36.0μL, 0.287mmol)を加え、室温で18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3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:2Mアンモニア–メタノール=95:5, 2回)で精製し、表題化合物(22.8mg, 42%)を淡黄色油状物として得た。

¹H–NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.07–0.11 (m, 2H), 0.48–0.52 (m, 2H), 0.78–0.86 (m, 1H), 0.97–1.00 (m, 1H), 1.42–1.46 (m, 1H), 1.66–1.73 (m, 1H), 1.80 (ddd, J=4, 4, 16 Hz, 1H), 1.90–2.11 (m, 15H), 2.33 (d, J=7 Hz, 2H), 2.37–2.48 (m, 2H), 2.5

4 (dd, $J=4, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.60 (ddd, $J=4, 4, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.76–2.83 (m, 3H), 2.91–3.00 (m, 3H), 3.10–3.16 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.85–4.01 (m, 2H), 4.11–4.13 (m, 1H), 5.07 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 5.22–5.36 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.79–6.81 (m, 2H), 7.04 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H).

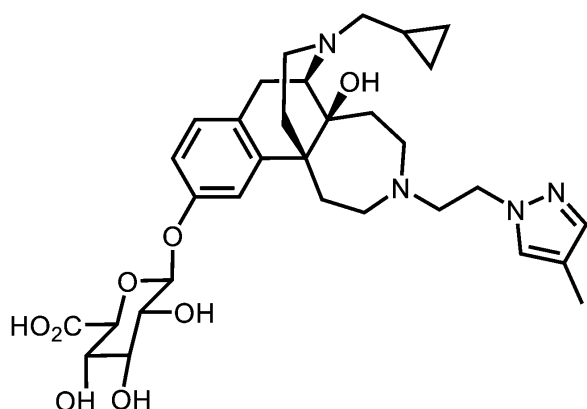
【0781】

(実施例246)

(2S, 3S, 5R, 6S)–6–((5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–3–(2–(4–メチル–1H–ピラゾール–1–イル)エチル)–1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7–オクタヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–10–イル)オキシ)–3, 4, 5–トリヒドロキシテトラヒドロ–2H–ピラン–2–酢酸の合成

【0782】

【化297】



【0783】

実施例245で得られた化合物(8.3mg, 0.011mmol)のテトラヒドロフラン/水($v/v=2/1$, 1mL)混合溶液に、水酸化リチウム(9.3mg, 0.22mmol)を加え、60℃で4時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物を減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0–100%メタノール/水)で精製し、表題化合物(8.1mg, 100%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ (ppm): 0.35–0.45 (m, 2H), 0.64–0.80 (m, 2H), 1.00–1.09 (m, 1H), 1.36–1.39 (m, 1H), 1.62–1.66 (m, 1H), 1.81–1.90 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.23–2.35 (m, 3H), 2.59 (ddd, $J=4, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.68–3.30 (m, 9H), 3.57–3.63 (m, 3H), 3.81–3.86 (m, 2H), 4.18–4.21 (m, 2H), 5.10 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.32 (s, 1H).

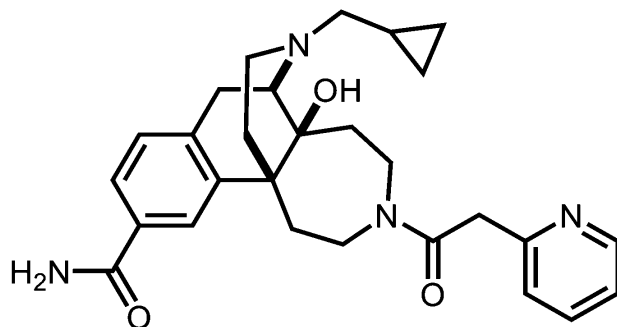
【0784】

(実施例247)

(5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–3–(2–(ピリジン–2–イル)アセチル)–1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7–オクタヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–10–カルボキサミドの合成

【0785】

【化 2 9 8】



10

【0 7 8 6】

実施例 5 に記載した方法に従い、実施例 2 4 3 で得られた化合物及び 2 - (ピリジン-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) : 0.05–0.17 (m, 2 H), 0.45–0.59 (m, 2 H), 0.76–0.89 (m, 1 H), 1.01–1.11 (m, 1 H), 1.52–2.15 (m, 5.4 H), 2.30 (dd, $J=7$, 13 Hz, 0.4 H), 2.33 (d, $J=6$ Hz, 1.2 H), 2.37 (dd, $J=7$, 13 Hz, 0.4 H), 2.50–2.73 (m, 2.6 H), 2.86–2.99 (m, 0.4 H), 2.95 (d, $J=7$ Hz, 0.6 H), 2.97 (d, $J=6$ Hz, 0.4 H), 3.04 (d, $J=20$ Hz, 1 H), 3.27–3.39 (m, 1.4 H), 3.46–3.84 (m, 3.8 H), 3.88–3.97 (m, 0.4 H), 4.36 (br s, 0.6 H), 4.51 (br s, 0.4 H), 5.75 (br s, 1 H), 6.88 (d, $J=8$ Hz, 0.6 H), 7.00 (d, $J=8$ Hz, 0.4 H), 7.08–7.18 (m, 2 H), 7.09 (br s, 1 H), 7.39–7.44 (m, 0.6 H), 7.45–7.53 (m, 1.6 H), 7.54–7.61 (m, 0.4 H), 7.65–7.68 (m, 0.4 H), 8.39–8.46 (m, 1 H).

20

【0 7 8 7】

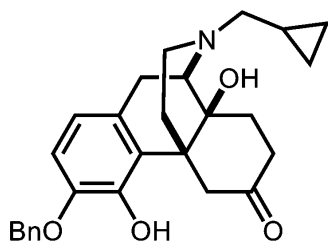
(参考例 3 4)

(4 b R, 8 a S, 9 R) - 3 - (ベンジロキシ) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 4, 8 a - ジヒドロキシ - 8, 8 a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - 9, 4 b - (エピミノエタノ) フェナントレン - 6 (7 H) - オン の 合 成

30

【0 7 8 8】

【化 2 9 9】



40

【0 7 8 9】

(4 R, 4 a S, 7 a R, 12 b S) - 9 - (ベンジロキシ) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 4 a - ヒドロキシ - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - 4, 12 - メタノベンゾフロ [3, 2 - e] イソキノリン - 7 (7 a H) - オン (Tetrahedron Letters, 2007, 48, 7413 に記載の方法により合成) (1.66 g, 3.85 mmol) をエタノール (165 mL) に溶解し、塩化アンモニウム (2.06 g, 38.5 mmol) を加え、次に亜鉛粉末 (2.52 g, 38.5 mmol) を 5 回に分けて加え、1 時間加熱還流した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減

50

圧下にて濃縮した。得られた残渣に 28% アンモニア水溶液を加え、酢酸エチルで一回抽出した。有機層を飽和食塩水および水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物は精製することなく、次反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.09–0.15 (m, 2H), 0.49–0.58 (m, 2H), 0.80–0.92 (m, 1H), 1.49–1.63 (m, 1H), 1.78–1.86 (m, 1H), 1.97 (ddd, $J=6, 14, 14$ Hz, 1H), 2.03–2.09 (m, 2H), 2.11–2.19 (m, 1H), 2.30–2.41 (m, 2H), 2.57–2.62 (m, 1H), 2.73–2.89 (m, 2H), 2.92–3.03 (m, 2H), 3.11 (d, $J=6$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J=2, 14$ Hz, 1H), 4.72 (br s, 1H), 5.01 (d, $J=11$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J=11$ Hz, 1H), 6.19 (br s, 1H), 6.55 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.32–7.42 (m, 5H).

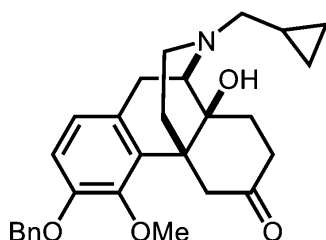
【0790】

(参考例 35)

(4bR, 8aS, 9R)–3–(ベンジロキシ)–11–(シクロプロピルメチル)–8a–ヒドロキシ–4–メトキシ–8, 8a, 9, 10–テトラヒドロ–5H–9, 4b–(エピミノエタノ)フェナントレン–6(7H)–オンの合成

【0791】

【化300】



【0792】

参考例 34 で得られた化合物 (98.2 mg, 0.23 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、炭酸カリウム (62.6 mg, 0.45 mmol) 及びヨウ化メチル (17 μL , 0.27 mmol) を加え、室温で 40 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、酢酸エチルで一回抽出した。有機層を水で三回洗浄後、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0–5% メタノール/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (68.6 mg, 68%) を無色アモルファスとして得た。

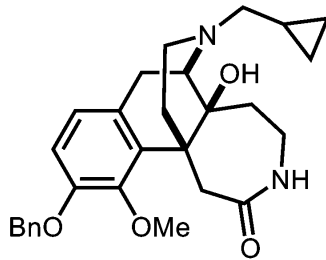
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.17 (m, 2H), 0.49–0.59 (m, 2H), 0.80–0.91 (m, 1H), 1.50–1.60 (m, 1H), 1.81 (dd, $J=7, 13$ Hz, 1H), 1.92–2.20 (m, 4H), 2.30–2.41 (m, 2H), 2.57–2.64 (m, 1H), 2.74–2.89 (m, 2H), 2.97 (d, $J=19$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J=14$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J=14$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J=6$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J=14$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.71 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.28–7.47 (m, 5H).

【0793】

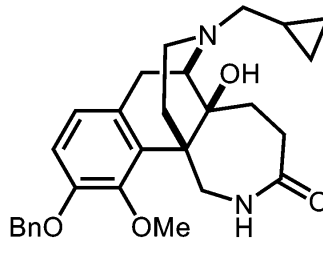
(実施例 248)

(5aS, 6R, 11bR)–10–(ベンジロキシ)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–11–メトキシ–3, 4, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン–2(1H)–オン (M)

および (5a S, 6 R, 11 b S) - 10 - (ベンジロキシ) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a - ヒドロキシ - 11 - メトキシ - 1, 2, 5, 5a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - c] アゼピン - 3 (4 H) - オン (N) の合成
 【0794】
 【化301】



化合物M



化合物N

【0795】

参考例3及び実施例1に記載した方法に従い、参考例35で得られた化合物より表題化合物 (M) 及び (N) をそれぞれ得た。

【0796】

(化合物M)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.13 (m, 2 H), 0.45–0.56 (m, 2 H), 0.75–0.88 (m, 1 H), 1.53–1.62 (m, 2 H), 1.84–1.94 (m, 1 H), 1.96–2.11 (m, 2 H), 2.26–2.38 (m, 2 H), 2.57–2.66 (m, 1 H), 2.78–2.92 (m, 4 H), 3.20 (dd, $J=2, 14$ Hz, 1 H), 3.34 (d, $J=14$ Hz, 1 H), 3.80 (ddd, $J=3, 3, 13$ Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.50 (br s, 1 H), 4.97 (d, $J=12$ Hz, 1 H), 5.10 (d, $J=12$ Hz, 1 H), 5.49–5.56 (m, 1 H), 6.67 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.27–7.46 (m, 5 H).

【0797】

(化合物N)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.16 (m, 2 H), 0.46–0.58 (m, 2 H), 0.77–0.88 (m, 1 H), 1.10–1.26 (m, 1 H), 1.49–1.57 (m, 1 H), 1.81 (dd, $J=14, 14$ Hz, 1 H), 2.00 (ddd, $J=5, 13, 13$ Hz, 1 H), 2.07–2.17 (m, 2 H), 2.29–2.40 (m, 2 H), 2.65 (dd, $J=4, 11$ Hz, 1 H), 2.82 (dd, $J=6, 18$ Hz, 1 H), 2.87 (d, $J=6$ Hz, 1 H), 2.96 (d, $J=18$ Hz, 1 H), 3.20 (dd, $J=14, 14$ Hz, 1 H), 3.46 (dd, $J=7, 15$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.12 (dd, $J=7, 15$ Hz, 1 H), 4.66 (br s, 1 H), 5.00 (d, $J=11$ Hz, 1 H), 5.07 (d, $J=11$ Hz, 1 H), 6.10 (dd, $J=6, 6$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.30–7.47 (m, 5 H).

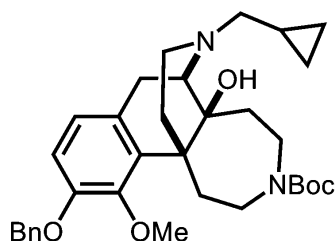
【0798】

(実施例249)

(5a S, 6 R, 11 a R) - 10 - (ベンジロキシ) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a - ヒドロキシ - 11 - メトキシ - 1, 2, 5, 5a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4 H) - カルボン酸 tert - ブチルの合成

【0799】

【化 3 0 2】



【 0 8 0 0】

実施例 2 及び実施例 2 3 9 に記載した方法に従い、実施例 2 4 8 で得られた化合物 M より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.12 (m, 2 H), 0.48–0.53 (m, 2 H), 0.78–0.86 (m, 1 H), 1.24 (s, 6.3 H), 1.31 (s, 2.7 H), 1.32–1.66 (m, 4 H), 1.73–1.90 (m, 1 H), 1.94–2.13 (m, 2 H), 2.22–2.43 (m, 3.3 H), 2.46–2.62 (m, 2 H), 2.81–2.95 (m, 2.7 H), 3.22–3.35 (m, 1.3 H), 3.42–3.53 (m, 0.7 H), 3.55–3.62 (m, 0.3 H), 3.66–3.76 (m, 1 H), 3.81 (s, 2.1 H), 3.84 (s, 0.9 H), 4.45 (br s, 0.7 H), 5.00 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.7 H), 5.07 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.7 H), 5.09 (d, $J=12\text{ Hz}$, 0.3 H), 5.13 (d, $J=12\text{ Hz}$, 0.3 H), 6.69 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3 H), 6.72 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7 H), 6.77 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3 H), 6.80 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7 H), 7.30–7.49 (m, 5 H).

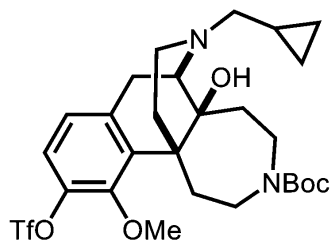
【 0 8 0 1】

(実施例 2 5 0)

(5 a S, 6 R, 11 b R) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 5 a – ヒドロキシ – 11 – メトキシ – 10 – ((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ) – 1, 2, 5, 5 a, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11 b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 3 (4 H) – カルボン酸 tert – ブチルの合成

【 0 8 0 2】

【化 3 0 3】



【 0 8 0 3】

実施例 2 4 9 で得られた化合物 (64 mg, 0.12 mmol) をメタノール (4 mL) に溶解し、10%パラジウム – 活性炭素 (55% wet) (93 mg) を加え、水素雰囲気下室温で100分間攪拌した。反応混合物をセライトろ過後、ろ液を減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物より、実施例 2 4 0 に記載した方法に従い、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), 0.49–0.56 (m, 2 H), 0.78–0.90 (m, 1 H), 1.30–1.38 (m, 0.7 H), 1.34 (s, 6.3 H), 1.37 (s, 2.7 H), 1.45–1.84 (m, 2.3 H), 1.93 (ddd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 1 H

), 2.00–2.06 (m, 0.3 H), 2.15 (ddd, $J=5, 13, 13$ Hz, 0.7 H), 2.25–2.39 (m, 3 H), 2.48–2.68 (m, 2 H), 2.88–3.06 (m, 3.3 H), 3.25–3.34 (m, 0.7 H), 3.39–3.49 (m, 1.7 H), 3.56–3.65 (m, 0.3 H), 3.81–3.89 (m, 1 H), 3.84 (s, 2.1 H), 3.87 (s, 0.9 H), 6.89 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.04–7.09 (m, 1 H).

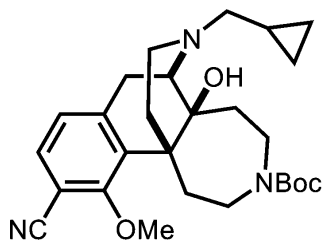
【0804】

(実施例251)

(5aS, 6R, 11bR)–10–シアノ–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–11–メトキシ–1, 2, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–3(4H)–カルボン酸tert–ブチルの合成

【0805】

【化304】



【0806】

実施例241に記載した方法に従い、実施例250で得られた化合物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), 0.49–0.55 (m, 2 H), 0.76–0.88 (m, 1 H), 1.26 (s, 6.3 H), 1.28 (s, 2.7 H), 1.32–1.79 (m, 3.7 H), 1.86 (ddd, $J=3, 12, 12$ Hz, 1 H), 1.99–2.17 (m, 1.4 H), 2.23–2.39 (m, 2.3 H), 2.43–2.53 (m, 0.3 H), 2.59–2.70 (m, 1.7 H), 2.87–3.04 (m, 3 H), 3.11–3.23 (m, 1.3 H), 3.37–3.56 (m, 1 H), 3.69–3.80 (m, 1.3 H), 4.08 (s, 2.1 H), 4.14 (s, 0.9 H), 6.81–6.86 (m, 1 H), 7.29–7.34 (m, 1 H).

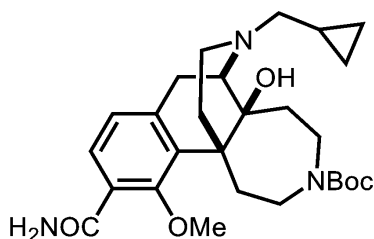
【0807】

(実施例252)

(5aS, 6R, 11bR)–10–カルバモイル–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–11–メトキシ–1, 2, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–3(4H)–tert–ブチルの合成

【0808】

【化305】



10

20

30

40

50

【0809】

実施例242に記載した方法に従い、実施例251で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.14 (m, 2H), 0.48–0.55 (m, 2H), 0.78–0.89 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 1.30–1.37 (m, 1H), 1.43 (dd, $J=4$, 14Hz, 1H), 1.55–1.83 (m, 1H), 1.94–2.14 (m, 3H), 2.26–2.40 (m, 2H), 2.53–2.79 (m, 2H), 2.86–3.02 (m, 4H), 3.07–3.16 (m, 1H), 3.47–3.55 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.43 (ddd, $J=7$, 13, 13Hz, 1H), 5.62–5.82 (m, 1H), 6.82 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

10

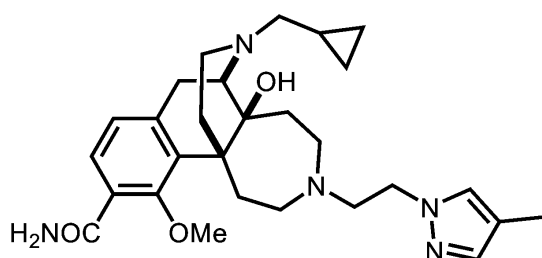
【0810】

(実施例253)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–11–メトキシ–3–(2–(4–メチル–1H–ピラゾール–1–イル)エチル)–1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7–オクタヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–10–カルボキサミドの合成

【0811】

【化306】



20

【0812】

実施例243および実施例31に記載した方法に従い、実施例252で得られた化合物より表題化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.16 (m, 2H), 0.45–0.56 (m, 2H), 0.77–0.92 (m, 1H), 1.30–1.37 (m, 1H), 1.44 (dd, $J=5$, 14Hz, 1H), 1.60–1.73 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.98–2.04 (m, 1H), 2.06–2.18 (m, 2H), 2.27–2.42 (m, 3H), 2.53 (ddd, $J=5$, 13, 13Hz, 1H), 2.60–2.68 (m, 2H), 2.69–2.79 (m, 2H), 2.89–3.03 (m, 4H), 3.09–3.18 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.84–3.97 (m, 2H), 4.53 (br s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.96 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

40

【0813】

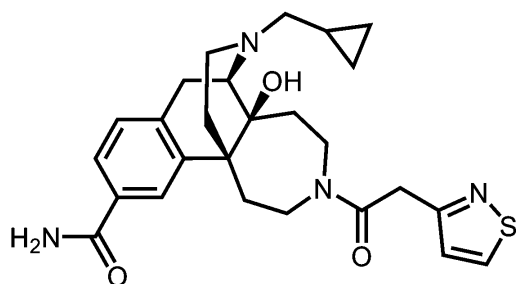
(実施例254)

(5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–3–(2–(イソチアゾール–3–イル)アセチル)–1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7–オクタヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–10–カルボキサミドの合成

【0814】

50

【化 3 0 7】



10

【0 8 1 5】

実施例 5 に記載した方法に従い、実施例 2 4 3 で得られた化合物および参考例 2 1 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 0.11–0.17 (m, 2 H), 0.49–0.57 (m, 2 H), 0.83–0.92 (m, 1 H), 1.07–1.10 (m, 1 H), 1.60–1.65 (m, 1 H), 1.78–1.97 (m, 2 H), 2.04–2.63 (m, 5.5 H), 2.84 (dd, $J=6$, 19 Hz, 0.5 H), 2.95 (dd, $J=6$, 19 Hz, 0.5 H), 2.99–3.18 (m, 2 H), 3.43–3.55 (m, 2 H), 3.59–3.71 (m, 2 H), 3.78–3.86 (m, 2 H), 3.94 (d, $J=16$ Hz, 0.5 H), 6.98 (d, $J=4$ Hz, 0.5 H), 7.00 (d, $J=4$ Hz, 0.5 H), 7.23 (d, $J=8$ Hz, 0.5 H), 7.27 (d, $J=8$ Hz, 0.5 H), 7.64 (dd, $J=2$, 8 Hz, 0.5 H), 7.69 (dd, $J=2$, 8 Hz, 0.5 H), 7.73 (d, $J=2$ Hz, 0.5 H), 7.78 (d, $J=2$ Hz, 0.5 H), 8.77 (d, $J=4$ Hz, 0.5 H), 8.78 (d, $J=4$ Hz, 0.5 H).

20

【0 8 1 6】

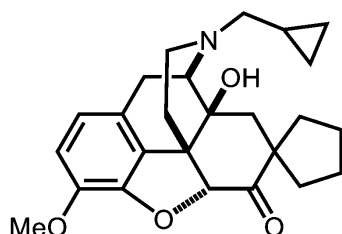
(参考例 3 6)

(4' R, 4 a' S, 7 a' R, 12 b' S) – 3' – (シクロプロピルメチル) – 4 a' – ヒドロキシ – 9' – メトキシ – 1', 2', 3', 4', 4 a', 5' – ヘキサヒドロスピロ [シクロペンタン – 1, 6' – [4, 12] メタノベンゾフロ [3, 2 – e] イソキノリン] – 7' (7 a' H) – オンの合成

30

【0 8 1 7】

【化 3 0 8】



40

【0 8 1 8】

(4 R, 4 a S, 7 a R, 12 b S) – 3 – (シクロプロピルメチル) – 4 a – ヒドロキシ – 9 – メトキシ – 2, 3, 4, 4 a, 5, 6 – ヘキサヒドロ – 1 H – 4, 12 – メタノベンゾフロ [3, 2 – e] イソキノリン – 7 (7 a H) – オン (Organic Letters 2009, 11, 539 に記載の方法により合成) (1.50 g, 4.22 mmol)、1, 4 – ジブロモブタン (1.50 mL, 12.7 mmol) をトルエン (42 mL) に溶解し、tert-ブトキシナトリウム (2.37 g, 21.1 mmol) を加え、窒素雰囲気下、24 時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、セライトろ過し、得られ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

50

トグラフィー（０－１００％酢酸エチル／クロロホルムおよび０－１０％メタノール／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（６５０ｍｇ，３８％）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， CDCl_3 ） δ （ppm）：０．０５－０．２０（m，２H），０．４５－０．６０（m，２H），０．９０－１．００（m，１H），１．２０－１．８０（m，８H），２．００－２．１０（m，３H），２．１５－２．２５（m，１H），２．３０－２．５０（m，３H），２．５０－２．６０（m，１H），２．６０－２．７０（m，１H），３．０３（d， $J=18\text{ Hz}$ ，１H），３．０９（d， $J=14\text{ Hz}$ ，１H），３．３５－３．５０（m，１H），３．９２（s，３H），４．８６（s，１H），６．５８（d， $J=8\text{ Hz}$ ，１H），６．６８（d， $J=8\text{ Hz}$ ，１H）。

【０８１９】

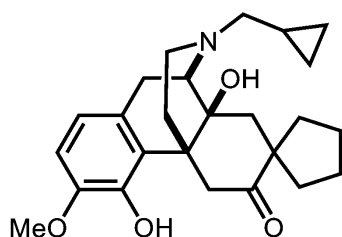
10

（参考例３７）

（４b' R，８a' S，９' R）－１１'－（シクロプロピルメチル）－４'，８a'－ジヒドロキシ－３'－メトキシ－８'，８a'，９'，１０'－テトラヒドロスピロ〔シクロペンタン－１，７'－〔９，４b〕（エピミノエタノ）フェナントレン〕－６'（５' H）－オンの合成

【０８２０】

【化３０９】



20

【０８２１】

参考例３４に記載した方法に従い、参考例３６で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， CDCl_3 ） δ （ppm）：０．０５－０．２０（m，２H），０．４５－０．６０（m，２H），０．９０－１．００（m，１H），１．２０－１．８０（m，８H），１．８０－２．２５（m，４H），２．２５－２．５０（m，３H），２．５０－２．６５（m，１H），２．７０－２．９０（m，１H），２．９６（d， $J=18\text{ Hz}$ ，１H），３．００－３．１０（m，１H），３．２１（d， $J=13\text{ Hz}$ ，１H），３．７４（d， $J=13\text{ Hz}$ ，１H），３．８２（s，３H），６．０６（s，１H），６．５３（d， $J=8\text{ Hz}$ ，１H），６．６５（d， $J=8\text{ Hz}$ ，１H）。

30

【０８２２】

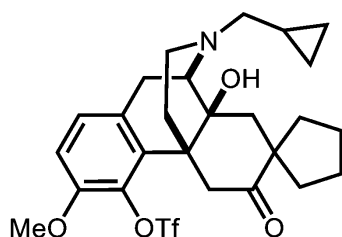
（参考例３８）

トリフルオロメタンスルホン酸（４b' R，８a' S，９' R）－１１'－（シクロプロピルメチル）－８a'－ヒドロキシ－３'－メトキシ－６'－オキソ－５'，６'，８'，８a'，９'，１０'－テトラヒドロスピロ〔シクロペンタン－１，７'－〔９，４b〕（エピミノエタノ）フェナントレン〕－４'－イルの合成

【０８２３】

40

【化３１０】



【０８２４】

50

参考例 1 に記載した方法に従い、参考例 37 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.90–1.00 (m, 1 H), 1.20–1.80 (m, 8 H), 1.90–2.00 (m, 1 H), 2.00–2.15 (m, 3 H), 2.15–2.25 (m, 1 H), 2.30–2.45 (m, 2 H), 2.60–2.70 (m, 1 H), 2.80–2.90 (m, 1 H), 3.02 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.09 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.38 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 3.42 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 6.83 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H) .

【0825】

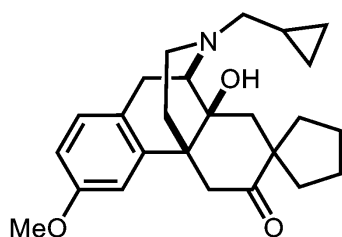
10

(参考例 39)

(4b' R, 8a' S, 9' R) – 11' – (シクロプロピルメチル) – 8a' – ヒドロキシ – 3' – メトキシ – 8', 8a', 9', 10' – テトラヒドロスピロ [シクロペンタン – 1, 7' – [9, 4b] (エピミノエタノ) フェナントレン] – 6' (5' H) – オン の合成

【0826】

【化311】



20

【0827】

参考例 2 に記載した方法に従い、参考例 38 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 2 H), 1.10–1.20 (m, 1 H), 1.35–1.70 (m, 4 H), 1.67 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 1.79 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 1.85–1.95 (m, 1 H), 2.00–2.20 (m, 4 H), 2.37 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2 H), 2.50–2.60 (m, 1 H), 2.65–2.80 (m, 2 H), 2.95–3.10 (m, 2 H), 3.32 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 6.66 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.80 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1 H), 6.93 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H) .

30

【0828】

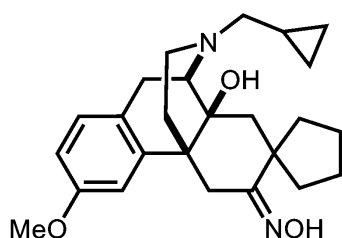
(参考例 40)

(4b' R, 8a' S, 9' R) – 11' – (シクロプロピルメチル) – 8a' – ヒドロキシ – 3' – メトキシ – 8', 8a', 9', 10' – テトラヒドロスピロ [シクロペンタン – 1, 7' – [9, 4b] (エピミノエタノ) フェナントレン] – 6' (5' H) – オン オキシムの合 成

40

【0829】

【化312】



50

【0830】

参考例3に記載した方法に従い、参考例39で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 0.90–1.00 (m, 1 H), 1.00–1.20 (m, 1 H), 1.40–1.80 (m, 6 H), 1.80–2.20 (m, 5 H), 2.25–2.45 (m, 2 H), 2.50 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 2.50–2.60 (m, 1 H), 2.60–2.80 (m, 1 H), 2.90–3.10 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.69 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 6.69 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.09 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1 H), 8.39 (br s, 1 H).

10

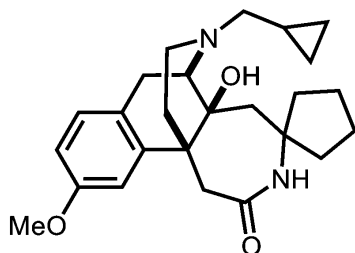
【0831】

(実施例255)

(5a' S, 6' R, 11b' R)–14'–(シクロプロピルメチル)–5a'–ヒドロキシ–10'–メトキシ–5', 5a', 6', 7'–テトラヒドロ–1'H–スピロ[シクロペンタン–1, 4'–[6, 11b]](エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン]–2' (3' H)–オンの合成

【0832】

【化313】



20

【0833】

実施例1に記載した方法に従い、参考例40で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 1.00–1.15 (m, 1 H), 1.40–1.85 (m, 8 H), 2.00–2.25 (m, 4 H), 2.30–2.40 (m, 2 H), 2.55–2.60 (m, 1 H), 2.66 (dd, $J=2, 15\text{ Hz}$, 1 H), 2.78 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.87 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.00 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.57 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.82 (br s, 1 H), 5.40 (s, 1 H), 6.70 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.12 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1 H).

30

【0834】

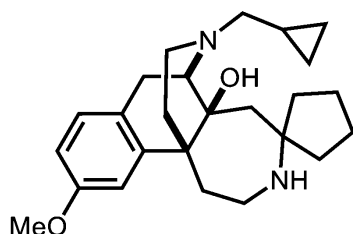
(実施例256)

(5a' S, 6' R, 11b' S)–14'–(シクロプロピルメチル)–10'–メトキシ–2', 3', 6', 7'–テトラヒドロ–1'H–スピロ[シクロペンタン–1, 4'–[6, 11b]](エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン]–5a' (5' H)–オール
の合成

【0835】

50

【化 3 1 4】



【0 8 3 6】

10

実施例 2 に記載した方法に従い、実施例 2 5 5 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 1.00–1.15 (m, 2 H), 1.40–1.70 (m, 5 H), 1.70–1.85 (m, 2 H), 1.85–2.10 (m, 3 H), 2.25–2.45 (m, 3 H), 2.50–2.65 (m, 2 H), 2.76 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.85 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 2.95–3.10 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 4.46 (br s, 1 H), 6.65–6.70 (m, 2 H), 7.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H) .

【0 8 3 7】

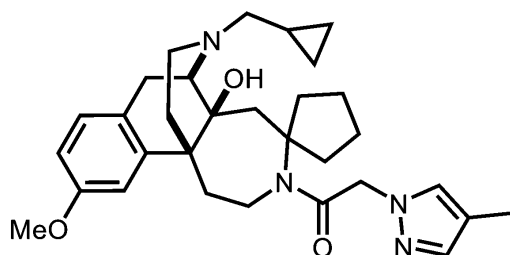
20

(実施例 2 5 7)

1 – ((5a' S, 6' R, 11b' R) – 14' – (シクロプロピルメチル) – 5a' – ヒドロキシ – 10' – メトキシ – 1', 2', 5', 5a' – 6', 7' – ヘキサヒドロ – 3' H – スピロ [シクロペンタン – 1, 4' – [6, 11b] (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン] – 3' – イル) – 2 – (4 – メチル – 1H – ピラゾール – 1 – イル) エタン – 1 – オンの合成

【0 8 3 8】

【化 3 1 5】



30

【0 8 3 9】

実施例 1 3 2 に記載した方法に従い、実施例 2 5 6 で得られた化合物及び 4 – メチルピラゾールより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 1.00–1.10 (m, 1 H), 1.30–2.60 (m, 21 H), 2.80–3.00 (m, 3 H), 3.30–3.60 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.60–4.80 (m, 2 H), 6.70–6.80 (m, 2 H), 7.00–7.10 (m, 2 H), 7.20–7.30 (m, 1 H) .

40

【0 8 4 0】

(実施例 2 5 8)

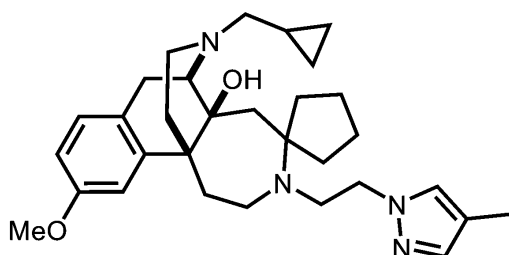
((5a' S, 6' R, 11b' R) – 14' – (シクロプロピルメチル) – 10' – メトキシ – 3' – (2 – (4 – メチル – 1H – ピラゾール – 1 – イル) エチル) – 2', 3', 6' 7' – テトラヒドロ – 1' H – スピロ [シクロペンタン – 1, 4' – [6, 11b] (エピミノエ

50

タノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン] - 5a' (5' H) - オールの合成

【0841】

【化316】



10

【0842】

実施例24に記載した方法に従い、実施例257で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.30 (m, 2H), 0.50–0.70 (m, 2H), 0.80–1.00 (m, 1H), 1.00–1.30 (m, 2H), 1.30–2.10 (m, 18H), 2.09 (s, 3H), 2.10–2.30 (m, 1H), 2.30–2.45 (m, 1H), 2.45–2.70 (m, 2H), 2.70–2.90 (m, 2H), 3.00–3.15 (m, 1H), 4.11 (br s, 1H), 6.66 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.93 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.52 (s, 1H).

20

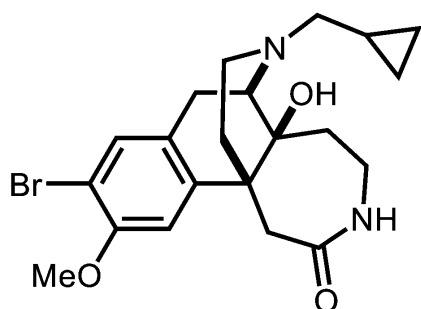
【0843】

(実施例259)

(5a S, 6 R, 11b R) - 9-ブromo-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-2 (1H) - オンの合成

【0844】

【化317】



30

【0845】

実施例140で得られた化合物 (356 mg, 0.999 mmol) を水 (10 mL) に懸濁し、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加えて溶解した。氷冷下、N-ブロモスクシンイミド (356 mg, 1.99 mmol) を加え、0°Cで16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と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の混合溶液 (v/v = 4/1, 10 mL) を加え、酢酸エチルで三回抽出した。有機層を合わせて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 (アミノ基担持シリカゲル, 0–10% メタノール/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (368 mg, 85%) を白色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.07–0.18 (m, 2H), 0.46–0.59 (m, 2H), 0.76–0.88 (m, 1H), 1.05–1.14 (m, 1H), 1.50–1.69 (m, 2H), 2.00–2.12 (m, 2H), 2.34 (dd, $J=6, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.35 (dd, $J=6, 14\text{ Hz}$

50

, 1 H), 2.51–2.65 (m, 2 H), 2.74 (dd, J=6, 18 Hz, 1 H), 2.79–2.88 (m, 1 H), 2.91 (d, J=6 Hz, 1 H), 2.98 (d, J=18 Hz, 1 H), 3.50 (d, J=14 Hz, 1 H), 3.79–3.94 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.69 (br s, 1 H), 6.04 (br s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H).

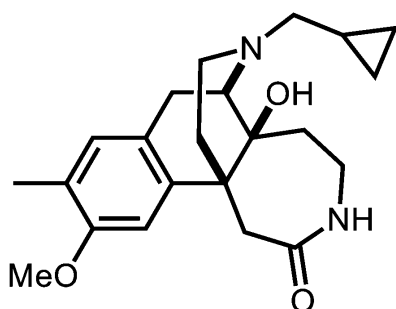
【0846】

(実施例260)

(5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–10–メトキシ–9–メチル–3, 4, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–2(1H)–オンの合成

【0847】

【化318】



【0848】

実施例259で得られた化合物(368mg, 0.846mmol)、炭酸カリウム(351mg, 2.54mmol), [1, 1'–ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(345mg, 0.423mmol)及びトリメチルボロキシシ(0.590mL, 4.22mmol)をN, N–ジメチルホルムアミド(8.0mL)に懸濁し、80℃で15時間攪拌した。室温まで放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで三回抽出した。有機層を合わせて水及び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(0–20%メタノール/酢酸エチル及びアミノ基担持シリカゲル, 1–30%メタノール/酢酸エチル)で精製し、表題化合物(244mg, 78%)を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H–NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.05–0.18 (m, 2 H), 0.45–0.56 (m, 2 H), 0.77–0.89 (m, 1 H), 1.08–1.17 (m, 1 H), 1.53 (dd, J=6, 14 Hz, 1 H), 1.77 (ddd, J=2, 12, 14 Hz, 1 H), 2.02–2.13 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.35 (dd, J=6, 13 Hz, 1 H), 2.36 (dd, J=6, 13 Hz, 1 H), 2.51–2.63 (m, 1 H), 2.60 (dd, J=2, 15 Hz, 1 H), 2.72 (dd, J=6, 18 Hz, 1 H), 2.81–2.92 (m, 1 H), 2.90 (d, J=6 Hz, 1 H), 2.98 (d, J=18 Hz, 1 H), 3.50 (d, J=15 Hz, 1 H), 3.81–3.91 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.73 (br s, 1 H), 5.63–5.72 (m, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H).

【0849】

(実施例261)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–10–メトキシ–9–メチル–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a(1H)–オールの合成

【0850】

10

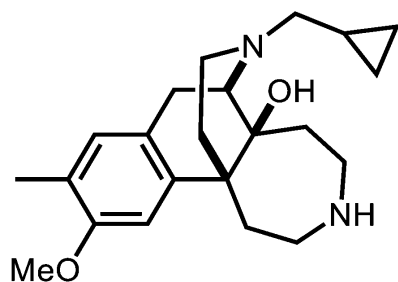
20

30

40

50

【化 3 1 9】



【0 8 5 1】

実施例 2 に記載した方法に従い、実施例 260 で得られた化合物より表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.17 (m, 2 H), 0.43–0.57 (m, 2 H), 0.78–0.90 (m, 1 H), 1.00–1.11 (m, 1 H), 1.56 (ddd, $J=3, 3, 15\text{ Hz}$, 1 H), 1.75 (ddd, $J=4, 12, 15\text{ Hz}$, 1 H), 1.95–2.08 (m, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.25–2.40 (m, 3 H), 2.47–2.58 (m, 1 H), 2.74–2.82 (m, 2 H), 2.89–3.00 (m, 1 H), 2.91 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1 H), 2.95 (d, $J=19\text{ Hz}$, 1 H), 3.00 (ddd, $J=3, 6, 14\text{ Hz}$, 1 H), 3.07 (ddd, $J=3, 12, 14\text{ Hz}$, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.52 (br s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H) .

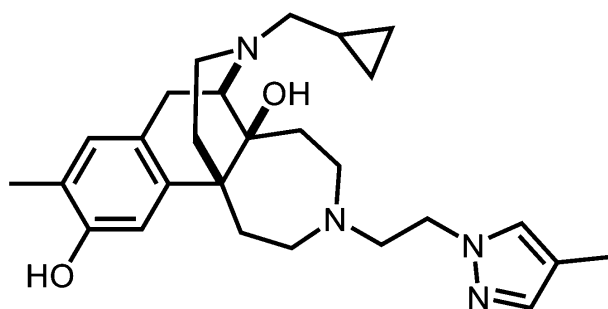
【0 8 5 2】

(実施例 262)

(5a S, 6 R, 11 b S) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 9 – メチル – 3 – (2 – (4 – メチル – 1 H – ピラゾール – 1 – イル) エチル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11 b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 5 a, 10 (1 H) – ジオールの合成

【0 8 5 3】

【化 3 2 0】



【0 8 5 4】

実施例 31 及び実施例 6 に記載した方法に従い、実施例 261 で得られた化合物及び参考例 33 で得られた化合物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), 0.46–0.55 (m, 2 H), 0.76–0.88 (m, 1 H), 0.95–1.05 (m, 1 H), 1.39–1.46 (m, 1 H), 1.72–1.82 (m, 2 H), 1.95–2.07 (m, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.28–2.40 (m, 3 H), 2.45–2.61 (m, 3 H), 2.73 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.78–2.99 (m, 5 H), 3.11–3.20 (m, 1 H), 3.96–4.08 (m, 2 H), 4.62 (br s, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H) .

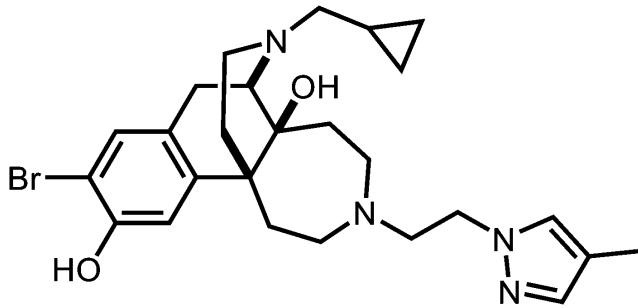
【0855】

(実施例263)

(5aS, 6R, 11bS) - 9-ブromo-14-(シクロプロピルメチル) - 3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

【0856】

【化321】



10

【0857】

実施例2, 実施例31及び実施例6に記載した方法に従い、実施例259で得られた化合物より表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.16 (m, 2H), 0.43-0.57 (m, 2H), 0.76-0.88 (m, 1H), 0.96-1.03 (m, 1H), 1.45 (ddd, $J=2, 5, 14\text{Hz}$, 1H), 1.72 (ddd, $J=3, 11, 14\text{Hz}$, 1H), 1.77 (ddd, $J=4, 4, 16\text{Hz}$, 1H), 1.92-2.09 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.31-2.38 (m, 1H), 2.34 (dd, $J=7, 13\text{Hz}$, 1H), 2.39 (ddd, $J=4, 11, 16\text{Hz}$, 1H), 2.45 (ddd, $J=3, 5, 14\text{Hz}$, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.59 (ddd, $J=4, 4, 13\text{Hz}$, 1H), 2.76 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 1H), 2.80-2.95 (m, 3H), 2.89 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 2.94 (d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.13 (ddd, $J=2, 11, 13\text{Hz}$, 1H), 3.97 (ddd, $J=6, 6, 14\text{Hz}$, 1H), 4.01 (ddd, $J=6, 6, 14\text{Hz}$, 1H), 4.58 (br s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.22 (s, 1H).

30

【0858】

(実施例264)

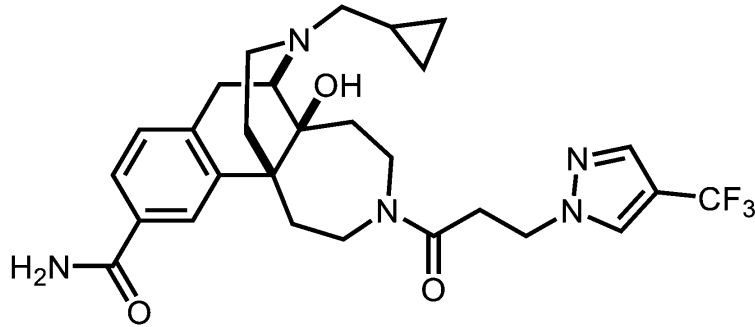
(5aS, 6R, 11bR) - 14-(シクロプロピルメチル) - 5a-ヒドロキシ-3-(3-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノイル) - 1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7-オクタヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-10-カルボキサミドの合成

40

【0859】

50

【化 3 2 2】



10

【0 8 6 0】

実施例 5 に記載した方法に従い、実施例 2 4 3 で得られた化合物及び 3 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04 - 0.18 (m, 2 H), 0.46 - 0.58 (m, 2 H), 0.76 - 0.88 (m, 1 H), 1.04 - 1.13 (m, 1 H), 1.57 - 1.76 (m, 1.5 H), 1.85 (ddd, $J = 4, 12, 12$ Hz, 0.5 H), 1.91 - 2.20 (m, 2.5 H), 2.25 - 2.38 (m, 2.5 H), 2.41 - 2.73 (m, 3 H), 2.77 - 2.90 (m, 1.5 H), 2.95 - 3.00 (m, 0.5 H), 2.98 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 2.99 (d, $J = 19$ Hz, 0.5 H), 3.11 (d, $J = 19$ Hz, 0.5 H), 3.23 - 3.40 (m, 1.5 H), 3.56 - 3.72 (m, 1.5 H), 3.79 (ddd, $J = 4, 11, 15$ Hz, 0.5 H), 3.89 (ddd, $J = 3, 3, 14$ Hz, 0.5 H), 4.15 - 4.24 (m, 1 H), 4.25 - 4.34 (m, 1 H), 4.47 (br s, 1 H), 5.40 (br s, 0.5 H), 5.70 (br s, 0.5 H), 6.55 (br s, 0.5 H), 6.68 (br s, 0.5 H), 7.02 (d, $J = 8$ Hz, 0.5 H), 7.14 (d, $J = 8$ Hz, 0.5 H), 7.23 (dd, $J = 2, 8$ Hz, 0.5 H), 7.45 (dd, $J = 2, 8$ Hz, 0.5 H), 7.53 (s, 0.5 H), 7.54 (d, $J = 2$ Hz, 0.5 H), 7.63 (s, 1 H), 7.69 (s, 0.5 H), 7.74 (s, 0.5 H).

20

30

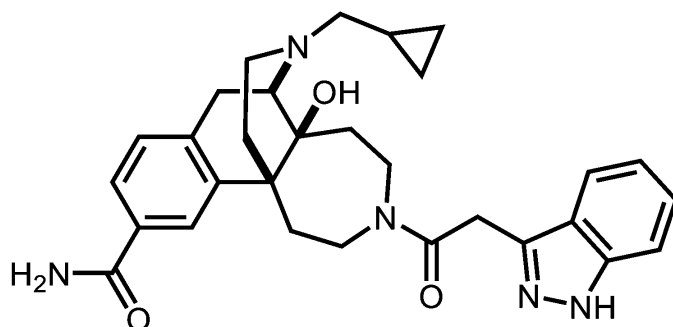
【0 8 6 1】

(実施例 2 6 5)

(5 a S, 6 R, 11 b R) - 3 - (2 - (1 H - インダゾール - 3 - イル) アセチル) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 5 a - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4, 5, 5 a, 6, 7 - オクタヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 10 - カルボキサミドの合成

【0 8 6 2】

【化 3 2 3】



40

【0 8 6 3】

実施例 5 に記載した方法に従い、実施例 2 4 3 で得られた化合物及び 2 - (1 H - イン

50

ダゾール-3-イル) 酢酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 0.08–0.20 (m, 2 H), 0.46–0.58 (m, 2 H), 0.81–0.92 (m, 1 H), 1.02–1.12 (m, 1 H), 1.53–1.66 (m, 1.4 H), 1.84 (ddd, $J=3, 12, 15\text{ Hz}$, 0.6 H), 1.92 (ddd, $J=3, 12, 15\text{ Hz}$, 0.6 H), 2.02–2.27 (m, 1.4 H), 2.29–2.65 (m, 3.6 H), 2.70 (dd, $J=6, 19\text{ Hz}$, 0.4 H), 2.92–3.01 (m, 1 H), 3.06 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.6 H), 3.08 (d, $J=19\text{ Hz}$, 0.4 H), 3.16 (d, $J=19\text{ Hz}$, 0.6 H), 3.27–3.39 (m, 2 H), 3.44–3.79 (m, 3 H), 3.68 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6 H), 3.85 (ddd, $J=7, 7, 15\text{ Hz}$, 0.4 H), 3.93 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4 H), 3.94 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6 H), 4.05 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4 H), 6.99–7.12 (m, 1.4 H), 7.26–7.38 (m, 1.6 H), 7.41–7.50 (m, 2 H), 7.52 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.4 H), 7.69 (dd, $J=2, 7\text{ Hz}$, 0.6 H), 7.71 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.4 H), 7.81 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.6 H) .

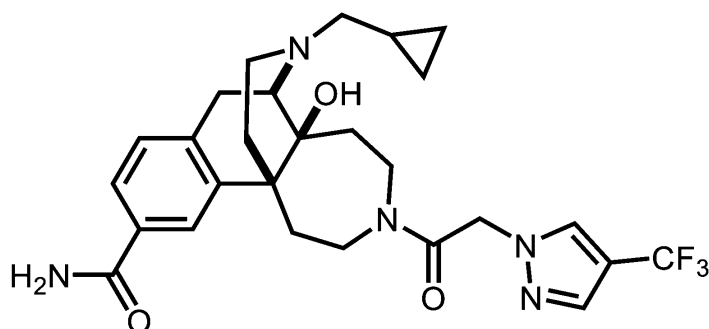
【0864】

(実施例266)

(5a S, 6 R, 11 b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a - ヒドロキシ - 3 - (2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセチル) - 1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7 - オクタヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 10 - カルボキサミドの合成

【0865】

【化324】



【0866】

実施例5に記載した方法に従い、実施例243で得られた化合物及び2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.19 (m, 2 H), 0.50–0.59 (m, 2 H), 0.78–0.90 (m, 1 H), 1.07–1.17 (m, 1 H), 1.59–1.83 (m, 2 H), 1.91 (ddd, $J=4, 12, 12\text{ Hz}$, 0.5 H), 1.95–2.17 (m, 2 H), 2.21 (ddd, $J=4, 4, 16\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.31 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.36 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 2.38 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.47 (ddd, $J=5, 11, 16\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.54–2.64 (m, 1 H), 2.74–2.85 (m, 0.5 H), 2.86–2.90 (m, 0.5 H), 2.91–2.97 (m, 0.5 H), 2.99 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.00 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.05 (d, $J=19\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.13 (d, $J=19\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.26–3.50 (m, 1.5 H), 3.66 (ddd, $J=4, 12, 15\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.71–3.82 (m, 1.5 H), 3.90 (ddd, $J=3, 4, 14\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.50 (br s, 1 H), 4.5

8 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.75 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.78 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.87 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5 H), 5.64 (br s, 1 H), 6.44 (br s, 1 H), 7.17 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.19 (d, $J=7\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.44 (d, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.45–7.52 (m, 0.5 H), 7.49 (s, 0.5 H), 7.55 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.58 (s, 0.5 H), 7.62 (s, 0.5 H), 7.64 (s, 0.5 H), 7.76 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5 H).

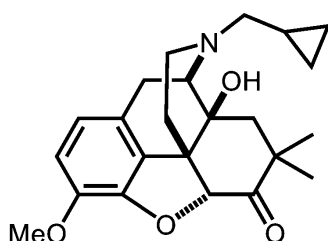
【0867】

(参考例 41)

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

【0868】

【化325】



【0869】

(4R, 4aS, 7aR, 12bS)–3–(シクロプロピルメチル)–4a–ヒドロキシ–9–メトキシ–2, 3, 4, 4a, 5, 6–ヘキサヒドロ–1H–4, 12–メタノベンゾフロ[3, 2–e]イソキノリン–7(7aH)–オン (Organic Letters 2009, 11, 539に記載の方法により合成) (1.50 g, 4.22 mmol) のテトラヒドロフラン (37 mL) 溶液を -78°C に冷却し、1.08 M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド–テトラヒドロフラン溶液 (11.7 mL, 12.6 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応混合液にヨウ化メチル (1.58 mL, 25.4 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を加え、 -78°C で1時間、室温で18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3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 (47–68% 酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、表題化合物 (574 mg, 36%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.12–0.16 (m, 2 H), 0.53–0.57 (m, 2 H), 0.82–0.88 (m, 1 H), 0.95 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.52–1.62 (m, 2 H), 1.73 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 2.09 (ddd, $J=4, 12, 12\text{ Hz}$, 1 H), 2.32–2.50 (m, 3 H), 2.57 (dd, $J=6, 19\text{ Hz}$, 1 H), 2.63–2.71 (m, 1 H), 3.02 (d, $J=19\text{ Hz}$, 1 H), 3.11 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 4.87 (s, 1 H), 5.45 (br s, 1 H), 6.60 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.69 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H).

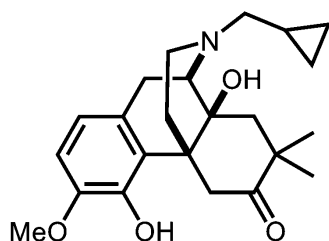
【0870】

(参考例 42)

(4bR, 8aS, 9R)–11–(シクロプロピルメチル)–4, 8a–ジヒドロキシ–3–メトキシ–7, 7–ジメチル–8, 8a, 9, 10–テトラヒドロ–5H–9, 4b–(エピミノエタノ)フェナントレン–6(7H)–オンの合成

【0871】

【化 3 2 6】



【0 8 7 2】

10

参考例 3 4 に記載した方法に従い、参考例 4 1 で得られた化合物より表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.09–0.13 (m, 2 H), 0.50–0.54 (m, 2 H), 0.82 (s, 3 H), 0.82–0.88 (m, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.65 (d, $J=14$ Hz, 1 H), 1.81 (d, $J=14$ Hz, 1 H), 1.97–2.11 (m, 2 H), 2.31 (dd, $J=6$, 13 Hz, 1 H), 2.37 (dd, $J=6$, 13 Hz, 1 H), 2.56–2.60 (m, 1 H), 2.83 (dd, $J=6$, 19 Hz, 1 H), 2.96 (d, $J=19$ Hz, 1 H), 3.06 (d, $J=6$ Hz, 1 H), 3.23 (d, $J=13$ Hz, 1 H), 3.73 (d, $J=13$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.87 (br s, 1 H), 6.06 (s, 1 H), 6.54 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.64 (d, $J=8$ Hz, 1 H).

20

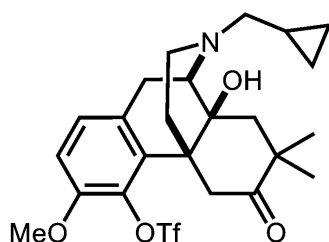
【0 8 7 3】

(参考例 4 3)

トリフルオロメタンスルホン酸 (4 b R, 8 a S, 9 R) – 11 – (シクロプロピルメチル) – 8 a – ヒドロキシ – 3 – メトキシ – 7, 7 – ジメチル – 6 – オキソ – 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 – ヘキサヒドロ – 5 H – 9, 4 b – (エピミノエタノ) フェナントレン – 4 – イルの合成

【0 8 7 4】

【化 3 2 7】



30

【0 8 7 5】

参考例 1 に記載した方法に従い、参考例 4 2 で得られた化合物より表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.10–0.14 (m, 2 H), 0.52–0.57 (m, 2 H), 0.78 (s, 3 H), 0.81–0.89 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H), 1.61–1.70 (m, 3 H), 2.06 (ddd, $J=3$, 12, 12 Hz, 1 H), 2.21 (ddd, $J=5$, 12, 12 Hz, 1 H), 2.33 (dd, $J=6$, 12 Hz, 1 H), 2.39 (dd, $J=6$, 12 Hz, 1 H), 2.66–2.69 (m, 1 H), 2.87 (dd, $J=6$, 18 Hz, 1 H), 3.02 (d, $J=18$ Hz, 1 H), 3.11 (d, $J=6$ Hz, 1 H), 3.37 (d, $J=14$ Hz, 1 H), 3.44 (d, $J=14$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 6.83 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.03 (d, $J=8$ Hz, 1 H).

40

【0 8 7 6】

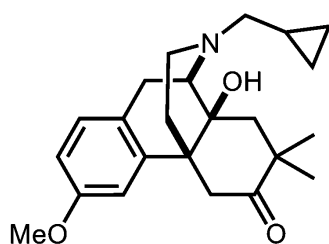
(参考例 4 4)

50

(4bR, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 -
メトキシ - 7, 7 - ジメチル - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (

【0877】

【化328】



10

【0878】

参考例2に記載した方法に従い、参考例43で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.11 - 0.15 (m, 2 H), 0.51 - 0.56 (m, 2 H), 0.79 (s, 3 H), 0.80 - 0.91 (m, 1 H), 1.14 - 1.17 (m, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.64 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 1.71 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 2.07 (ddd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 1 H), 2.16 (ddd, $J=4, 13, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.34 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.41 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.56 - 2.60 (m, 1 H), 2.72 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 2.75 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1 H), 3.04 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.09 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.36 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 6.68 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.79 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 6.96 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H).

20

【0879】

(参考例45)

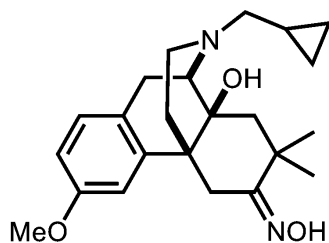
(4bR, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 -
メトキシ - 7, 7 - ジメチル - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (

30

エピミノエタノ) フェナントレン - 6 (7H) - オン オキシムの合成

【0880】

【化329】



40

【0881】

参考例3に記載した方法に従い、参考例44で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.09 - 0.13 (m, 2 H), 0.49 - 0.53 (m, 2 H), 0.80 - 0.89 (m, 1 H), 0.90 (s, 3 H), 1.12 - 1.15 (m, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.43 - 1.60 (m, 2 H), 2.04 - 2.17 (m, 2 H), 2.32 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.39 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.53 - 2.59 (m, 2 H), 2.71 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.99 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.01 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.69 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 3.7

50

4 (s, 3H), 6.68 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8 Hz, 1H), 6.99 (br s, 1H), 7.08 (d, J=2 Hz, 1H).

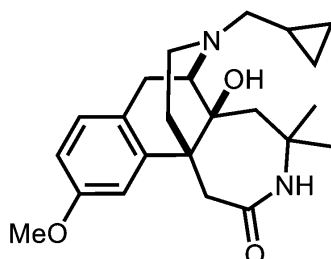
【0882】

(実施例267)

(5aS, 6R, 11bR) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-4, 4-ジメチル-3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-2 (1H) - オンの合成

【0883】

【化330】



【0884】

実施例1に記載した方法に従い、参考例45で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.09–0.13 (m, 2H), 0.50–0.54 (m, 2H), 0.78–0.88 (m, 1H), 1.06–1.14 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.55 (d, J=14 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.86 (d, J=14 Hz, 1H), 2.00–2.09 (m, 2H), 2.32 (dd, J=6, 13 Hz, 1H), 2.34 (dd, J=6, 13 Hz, 1H), 2.52–2.61 (m, 1H), 2.72 (dd, J=2, 15 Hz, 1H), 2.78 (dd, J=6, 18 Hz, 1H), 2.87 (d, J=6 Hz, 1H), 3.00 (d, J=18 Hz, 1H), 3.57 (d, J=15 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.90 (br s, 1H), 5.39 (s, 1H), 6.71 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8 Hz, 1H), 7.10 (d, J=2 Hz, 1H).

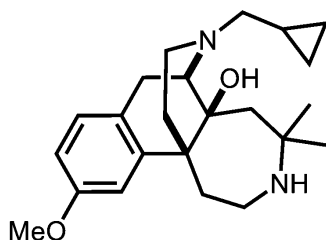
【0885】

(実施例268)

(5aS, 6R, 11bS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10-メトキシ-4, 4-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a (1H) - オールの合成

【0886】

【化331】



【0887】

実施例2に記載した方法に従い、実施例267で得られた化合物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, 2H), 0.50–0.53 (m, 2H), 0.81–0.90 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 1.04–1.10 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.43 (d,

$J = 15 \text{ Hz}$, 1 H), $1.57 - 1.76$ (m, 2 H), $1.92 - 2.01$ (m, 2 H), $2.26 - 2.39$ (m, 3 H), $2.51 - 2.60$ (m, 2 H), 2.74 (dd, $J = 6, 18 \text{ Hz}$, 1 H), 2.82 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1 H), $2.85 - 2.91$ (m, 1 H), 2.98 (d, $J = 18 \text{ Hz}$, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.41 (s, 1 H), 6.71 (dd, $J = 2, 8 \text{ Hz}$, 1 H), 6.74 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.02 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H).

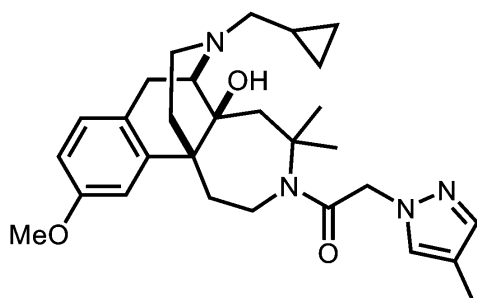
【0888】

(実施例269)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-4,4-ジメチル-1,2,5,5a,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0889】

【化332】



【0890】

実施例268で得られた化合物 (24.0 mg , 0.0648 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン ($55.1 \mu\text{L}$, 0.324 mmol) および塩化クロロアセチル ($12.9 \mu\text{L}$, 0.162 mmol) を加え、室温で1.5時間撹拌した。反応混合液にヨウ化ナトリウム (23.9 mg , 0.159 mmol) および4-メチルピラゾール ($13.4 \mu\text{L}$, 0.162 mmol) を加え、 60°C で17時間撹拌した。室温まで放冷後、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3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 = 95 : 5, 2回) で精製し、表題化合物 (9.7 mg , 30%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ (ppm) : $0.07 - 0.13$ (m, 2 H), $0.49 - 0.54$ (m, 2 H), $0.79 - 0.88$ (m, 1 H), $1.04 - 1.07$ (m, 1 H), 1.14 (s, 3 H), 1.39 (d, $J = 15 \text{ Hz}$, 1 H), 1.88 (s, 3 H), $1.92 - 2.15$ (m, 4 H), 2.09 (s, 3 H), $2.28 - 2.40$ (m, 3 H), $2.55 - 2.62$ (m, 1 H), 2.76 (dd, $J = 6, 18 \text{ Hz}$, 1 H), 2.81 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1 H), $2.92 - 2.98$ (m, 1 H), 3.01 (d, $J = 18 \text{ Hz}$, 1 H), $3.57 - 3.63$ (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.44 (s, 1 H), 4.82 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1 H), 4.99 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1 H), 6.68 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1 H), 6.74 (dd, $J = 2, 8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.05 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H).

【0891】

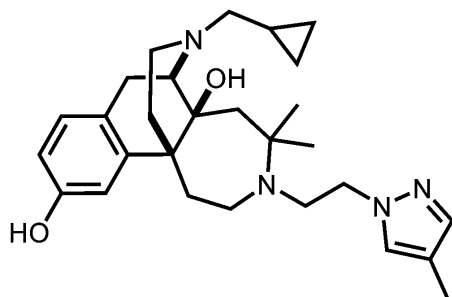
(実施例270)

(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-4,4-ジメチル-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5

a, 10 (1H) -ジオールの合成

【0892】

【化333】



10

【0893】

実施例269で得られた化合物(9.7mg, 0.020mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、0.9M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(0.22mL, 0.20mmol)を加え、18時間加熱還流した。室温まで放冷後、2M塩酸(3mL)を加え、100℃で1時間撹拌した。室温まで放冷後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで3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(4.5mg)のジクロロメタン(1.5mL)溶液に、氷冷下、1M三臭素化ホウ素-ジクロロメタン溶液(0.050mL, 0.050mmol)を加え、室温で17時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3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:2M NH₃-メタノール=95:5, 2回)で精製し、表題化合物(5.6mg, 60%)を無色油状物として得た。

20

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.03-0.09(m, 2H), 0.43-0.49(m, 2H), 0.67(s, 3H), 0.85-0.93(m, 1H), 0.99-1.03(m, 1H), 1.25(s, 3H), 1.36(d, J=15Hz, 1H), 1.72(d, J=15Hz, 1H), 1.86-1.92(m, 1H), 1.97(ddd, J=3, 12, 12Hz, 1H), 2.08(s, 3H), 2.14(ddd, J=5, 12, 12Hz, 1H), 2.28(dd, J=5, 15Hz, 1H), 2.34-2.40(m, 3H), 2.55-2.65(m, 3H), 2.76(dd, J=12, 14Hz, 1H), 2.95-2.99(m, 2H), 3.04-3.11(m, 1H), 4.04-4.17(m, 2H), 4.74(br s, 1H), 6.61(d, J=2, 8Hz, 1H), 6.71(d, J=2Hz, 1H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.33(s, 1H)。

30

【0894】

(参考例46)

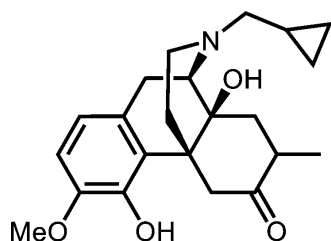
(4bR, 8aS, 9R)-11-(シクロプロピルメチル)-4,8a-ジヒドロキシ-3-メトキシ-7-メチル-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オンの合成

40

【0895】

50

【化 3 3 4】



【0896】

(4R, 4aS, 7aR, 12bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 4a - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1H - 4, 12 - メタノベンゾフロ [3, 2-e] イソキノリン - 7 (7aH) - オン (Organic Letters 2009, 11, 539 に記載の方法により合成) (1.50 g, 4.22 mmol) のテトラヒドロフラン (37 mL) 溶液を -78℃ に冷却し、1.08 M リチウムビス (トリメチルシリル) アミド - テトラヒドロフラン溶液 (11.7 mL, 12.6 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (1.58 mL, 25.4 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を加え、-78℃ で 1 時間、室温で 18 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 3 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 (47 - 68 % 酢酸エチル / ヘプタン) で精製した。得られた淡黄色結晶 (460 mg) のクロロホルム / 水 (3 : 2, 2.5 mL) 混合溶液に、濃塩酸 (1.5 mL) を加え、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、クロロホルムで 2 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。得られた淡黄色油状物 (307 mg) の酢酸 (8 mL) 溶液に亜鉛粉末 (550 mg) を加え、20.5 時間加熱還流した。室温まで放冷後、再度、亜鉛粉末 (555 mg) を加え、8.5 時間加熱還流した。室温まで放冷後、再度、亜鉛粉末 (555 mg) を加え、7 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷後、セライトろ過し、ろ液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 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 (20 - 100 % 酢酸エチル / ヘプタン) で精製し、表題化合物 (219 mg, 14 %) を淡黄色結晶として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.10 - 0.14 (m, 2H), 0.51 - 0.55 (m, 2H), 0.83 - 0.89 (m, 1H), 0.88 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.63 (dd, J = 13, 14 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 6, 13 Hz, 1H), 1.98 - 2.13 (m, 3H), 2.32 - 2.41 (m, 2H), 2.58 - 2.62 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 7, 18 Hz, 1H), 2.89 - 3.01 (m, 3H), 3.09 (d, J = 7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.93 (d, J = 13 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.54 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8 Hz, 1H) .

【0897】

(参考例 47)

トリフルオロメタンスルホン酸 (4bR, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ) フェナントレン - 4 - イルの合成

【0898】

10

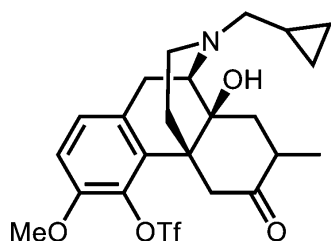
20

30

40

50

【化 3 3 5】



【0 8 9 9】

参考例 1 に記載した方法に従い、参考例 4 6 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.11–0.15 (m, 2 H), 0.53–0.57 (m, 2 H), 0.83 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3 H), 0.83–0.90 (m, 1 H), 1.44 (dd, $J=14, 14\text{ Hz}$, 1 H), 1.65–1.69 (m, 1 H), 1.89 (dd, $J=7, 14\text{ Hz}$, 1 H), 2.09 (dd, $J=3, 12\text{ Hz}$, 1 H), 2.21 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.38 (d, $J=7\text{ Hz}$, 2 H), 2.67–2.71 (m, 1 H), 2.85 (dd, $J=7, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.87–2.96 (m, 1 H), 3.04 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.13 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1 H), 3.14 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 3.53 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 6.83 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H).

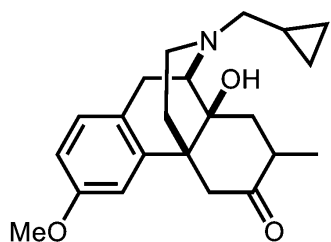
【0 9 0 0】

(参考例 4 8)

(4 b R, 8 a S, 9 R) – 11 – (シクロプロピルメチル) – 8 a – ヒドロキシ – 3 – メトキシ – 7 – メチル – 8, 8 a, 9, 10 – テトラヒドロ – 5 H – 9, 4 b – (エピミノエタノ) フェナントレン – 6 (7 H) – オンの合成

【0 9 0 1】

【化 3 3 6】



【0 9 0 2】

参考例 2 に記載した方法に従い、参考例 4 7 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.12–0.16 (m, 2 H), 0.52–0.57 (m, 2 H), 0.83–0.91 (m, 1 H), 0.87 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3 H), 1.16–1.20 (m, 1 H), 1.54 (dd, $J=13, 13\text{ Hz}$, 1 H), 1.85 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.05–2.20 (m, 2 H), 2.36–2.44 (m, 2 H), 2.57–2.61 (m, 1 H), 2.74 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.83 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 2.88–2.98 (m, 1 H), 3.05 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.08 (dd, $J=1, 14\text{ Hz}$, 1 H), 3.12 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 6.68 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.81 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H).

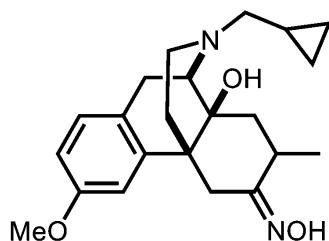
【0 9 0 3】

(参考例 4 9)

(4bR, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 3 -
メトキシ - 7 - メチル - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミ
ノエタノ) フェナントレン - 6 (7H) - オン オキシムの合成

【0904】

【化337】



10

【0905】

参考例3に記載した方法に従い、参考例48で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.10 - 0.15 (m, 2 H), 0.50 - 0.55 (m, 2 H), 0.82 - 0.90 (m, 1 H), 0.94 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3 H), 1.15 - 1.18 (m, 1 H), 1.39 (dd, $J=13$, 13 Hz, 1 H), 1.66 (dd, $J=5$, 13 Hz, 1 H), 2.06 - 2.16 (m, 2 H), 2.33 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 2.33 - 2.42 (m, 2 H), 2.55 - 2.60 (m, 1 H), 2.71 (dd, $J=6$, 18 Hz, 1 H), 2.81 - 2.90 (m, 1 H), 3.03 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.04 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.78 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 6.69 (dd, $J=2$, 8 Hz, 1 H), 6.87 (br s, 1 H), 6.95 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.11 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H).

20

【0906】

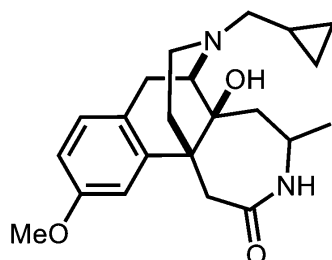
(実施例271)

(5aS, 6R, 11bR) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a - ヒドロキシ - 1
0 - メトキシ - 4 - メチル - 3, 4, 5, 5a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エ
ピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン - 2 (1H) - オンの合成

30

【0907】

【化338】



40

【0908】

実施例1に記載した方法に従い、参考例49で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.10 - 0.13 (m, 2 H), 0.50 - 0.55 (m, 2 H), 0.78 - 0.88 (m, 1 H), 1.09 - 1.14 (m, 1 H), 1.11 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3 H), 1.48 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 1.68 (dd, $J=10$, 14 Hz, 1 H), 2.03 - 2.11 (m, 2 H), 2.35 - 2.37 (m, 2 H), 2.56 - 2.63 (m, 2 H), 2.75 (dd, $J=6$, 18 Hz, 1 H), 2.90 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.01 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.50 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.06 - 4.15 (m, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 6.71 (dd, $J=2$,

50

8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2 Hz, 1H).

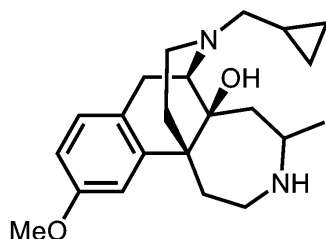
【0909】

(実施例272)

(5aS, 6R, 11bS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ - 4 - メチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン - 5a (1H) - オールの合成

【0910】

【化339】



10

【0911】

実施例2に記載した方法に従い、実施例271で得られた化合物より表題化合物を得た。
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.07-0.13 (m, 2H), 0.47-0.55 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 0.96 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.03-1.07 (m, 1H), 1.51-1.60 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 3H), 2.30-2.38 (m, 3H), 2.50-2.53 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 6, 18 Hz, 1H), 2.88-3.00 (m, 4H), 3.28-3.37 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.55 (br s, 1H), 6.71 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9 Hz, 1H).

20

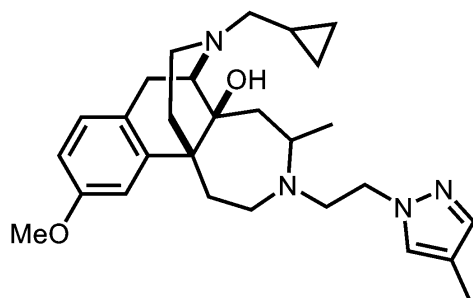
【0912】

(実施例273)

(5aS, 6R, 11bS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - (2 - (4 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン - 5a (1H) - オールの合成

【0913】

【化340】



40

【0914】

実施例31に記載した方法に従い、実施例272で得られた化合物および参考例33で得られた化合物より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.06-0.13 (m, 2H), 0.46-0.54 (m, 2H), 0.78-0.87 (m, 1H), 0.81 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.00-1.08 (m, 1H), 1.40 (dd, J = 4,

50

1.5 Hz, 1H), 1.65 (dd, J=12, 15 Hz, 1H), 1.86 (dd, J=6, 16 Hz, 1H), 1.99–2.02 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.14 (dd, J=10, 16 Hz, 1H), 2.32 (dd, J=6, 13 Hz, 1H), 2.38 (dd, J=6, 13 Hz, 1H), 2.49–2.57 (m, 1H), 2.62 (dd, J=6, 15 Hz, 1H), 2.74 (dd, J=6, 18 Hz, 1H), 2.83–2.89 (m, 2H), 2.98 (d, J=19 Hz, 1H), 2.98–3.11 (m, 2H), 3.16–3.24 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.03–4.15 (m, 2H), 4.69 (br s, 1H), 6.67 (d, J=2 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.28 (s, 1H).

10

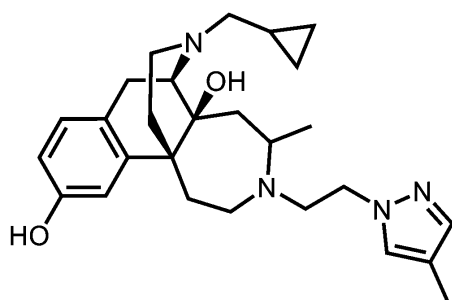
【0915】

(実施例274)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–4–メチル–3–(2–(4–メチル–1H–ピラゾール–1–イル)エチル)–2,3,4,5,6,7–ヘキサヒドロ–6,11b–(エピミノエタノ)ナフト[1,2–d]アゼピン–5a,10(1H)–ジオールの合成

【0916】

【化341】



20

【0917】

実施例6に記載した方法に従い、実施例273で得られた化合物より表題化合物を得た。
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.05–0.13 (m, 2H), 0.45–0.53 (m, 2H), 0.78–0.90 (m, 1H), 0.84 (d, J=6 Hz, 3H), 1.00–1.07 (m, 1H), 1.38 (dd, J=4, 15 Hz, 1H), 1.67 (dd, J=12, 15 Hz, 1H), 1.82 (dd, J=6, 15 Hz, 1H), 1.99–2.01 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.13 (dd, J=10, 15 Hz, 1H), 2.32 (dd, J=6, 12 Hz, 1H), 2.37 (dd, J=6, 12 Hz, 1H), 2.48–2.56 (m, 1H), 2.62 (dd, J=6, 15 Hz, 1H), 2.72 (dd, J=6, 18 Hz, 1H), 2.85 (d, J=19 Hz, 1H), 2.87 (d, J=13 Hz, 1H), 2.95 (d, J=19 Hz, 1H), 2.95–3.12 (m, 2H), 3.17–3.25 (m, 1H), 4.04–4.16 (m, 2H), 4.71 (br s, 1H), 6.61 (d, J=2 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.30 (s, 1H).

30

40

【0918】

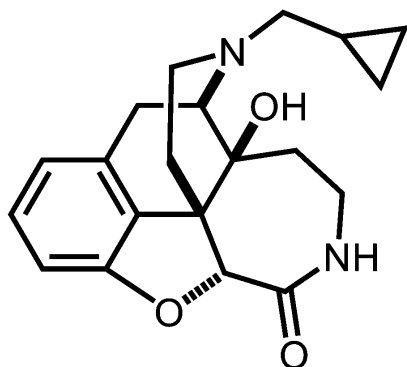
(参考例50)

(4R, 4aS, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–4a–ヒドロキシ–1,2,3,4,4a,5,6,7–オクタヒドロ–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)–オンの合成

【0919】

50

【化 3 4 2】



10

【0920】

(4R, 4aS, 8aR, 13bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 4a - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7 - オクタヒドロ - 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) - オン (Journal of Medicinal Chemistry 2004, 47, 1070に記載の方法により合成) (4.88 g, 15 mmol) をポリリン酸 (100 mL) に懸濁後、内温 60 - 80 °C に加熱しアジドトリメチルシラン (3.95 mL, 30 mmol) を加え、内温 60 - 80 °C で 30 分間攪拌した。内温 60 - 80 °C でアジドトリメチルシラン (7.89 mL, 60 mmol) を加え、内温 60 - 80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を氷冷した 28 % アンモニア水溶液 (300 mL) に注ぎ、水 (1.0 L) 及びクロロホルム (500 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。混合物を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 % 2 M アンモニア - メタノール溶液 / クロロホルム) で精製し、表題化合物 (2.63 g, 52 %) を無色アモルファスとして得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.10 - 0.17 (m, 2H), 0.52 - 0.59 (m, 2H), 0.80 - 0.92 (m, 1H), 1.27 - 1.36 (m, 1H), 1.57 - 1.66 (m, 1H), 1.87 - 1.98 (m, 1H), 2.27 - 2.44 (m, 3H), 2.46 (ddd, J = 6, 13, 13 Hz, 1H), 2.63 - 2.77 (m, 2H), 2.82 - 2.90 (m, 2H), 3.11 (d, J = 7 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 19 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.94 (br s, 1H), 5.93 - 6.02 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H) .

30

【0921】

(実施例 275)

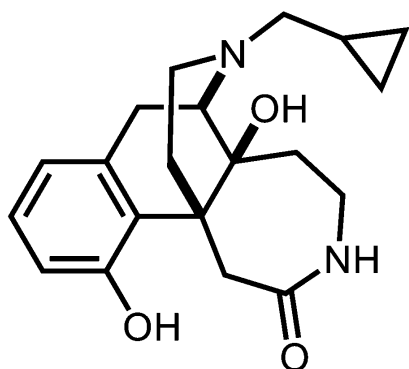
(5aS, 6R, 11bR) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a, 11 - ジヒドロキシ - 3, 4, 5, 5a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト[1, 2 - d]アゼピン - 2 (1H) - オンの合成

40

【0922】

50

【化 3 4 3】



10

【0 9 2 3】

参考例 50 で得られた化合物 (250 mg, 0.73 mmol) のエチレンジアミン (10 mL) 溶液に氷冷下、ナトリウムシリカゲル ステージ I (1 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、テトラヒドロフラン (100 mL) を加えた後、そのままの温度でゆっくりと水 (150 mL) を加えて攪拌した。混合液を室温へ戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えたのち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 (50–100% 酢酸エチル/ヘプタン、0–5% メタノール/酢酸エチル)

20

で精製し、表題化合物 (234 mg, 93%) 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), 0.48–0.55 (m, 2H), 0.75–0.87 (m, 1H), 1.40–1.62 (m, 3H), 1.87–2.01 (m, 2H), 2.30 (dd, $J=7$, 13 Hz, 1H), 2.35 (dd, $J=6$, 12 Hz, 1H), 2.50–2.62 (m, 1H), 2.77–2.90 (m, 3H), 2.92–3.04 (m, 2H), 3.55 (d, $J=14$ Hz, 1H), 3.78–3.90 (m, 1H), 4.66 (br s, 1H), 6.71 (d, $J=7$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.83–6.92 (m, 1H), 7.01 (dd, $J=8$, 8 Hz, 1H), 8.53 (br s, 1H).

30

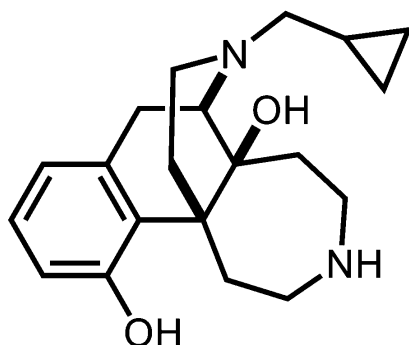
【0 9 2 4】

(実施例 276)

(5a S, 6 R, 11b S)–14–(シクロプロピルメチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 11 (1H)–ジオールの合成

【0 9 2 5】

【化 3 4 4】



40

【0 9 2 6】

実施例 2 に記載した方法に従い、実施例 275 で得られた化合物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

50

H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.76–0.91 (m, 1H), 1.48–1.82 (m, 3H), 1.88–2.04 (m, 2H), 2.27–2.34 (m, 2H), 2.40–2.60 (m, 3H), 2.77–3.04 (m, 6H), 3.12–3.23 (m, 1H), 4.53 (br s, 1H), 5.93 (br s, 1H), 6.31 (d, J=8 Hz, 1H), 6.57 (d, J=7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=8, 8 Hz, 1H).

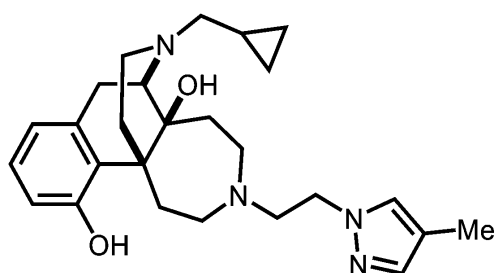
【0927】

(実施例277)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–3–(2–(4–メチル–1H–ピラゾール–1–イル)エチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 11(1H)–ジオールの合成

【0928】

【化345】



【0929】

実施例31に記載した方法に従い、実施例276で得られた化合物及び参考例33で得られた化合物より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.04–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.76–0.91 (m, 1H), 1.18–2.07 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 2.24–2.64 (m, 6H), 2.74–3.00 (m, 7H), 3.32 (dd, J=12, 12 Hz, 1H), 3.98–4.16 (m, 2H), 4.61 (br s, 1H), 6.47 (d, J=8 Hz, 1H), 6.65 (d, J=7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.92 (dd, J=8, 8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H).

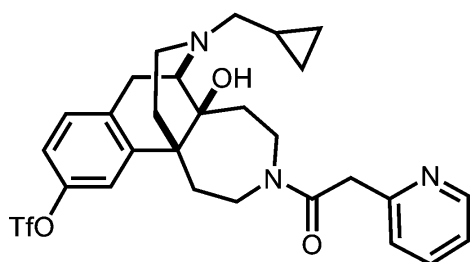
【0930】

(実施例278)

トリフルオロメタンスルホン酸(5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–3–(2–(ピリジン–2–イル)アセチル)–1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7–オクタヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–10–イルの合成

【0931】

【化346】



【0932】

実施例 22 で得られた化合物 (26 mg, 0.058 mmol) および N-フェニルピス (トリフルオロメタンスルホンイミド) (62 mg, 0.174 mmol) をジメチルホルムアミド (1 mL) へ溶解し、炭酸カリウム (32 mg, 0.232 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温にて 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。得られ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 (アミノ基担持シリカゲル、1-20% メタノール/クロロホルム) で精製し、表題化合物 (32 mg, 95%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.20 (m, 2H), 0.45-0.60 (m, 2H), 0.70-0.90 (m, 1H), 1.00-1.10 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.80-2.20 (m, 3H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.45-2.65 (m, 1H), 2.70-3.15 (m, 2.5H), 3.40-3.60 (m, 1.5H), 3.65-3.80 (m, 1H), 3.80-4.00 (m, 2.5H), 4.10-4.25 (m, 0.5H), 4.30-4.50 (m, 1H), 6.95-7.10 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2.5H), 7.20-7.30 (m, 0.5H), 7.50-7.60 (m, 1H), 8.40-8.55 (m, 1H).

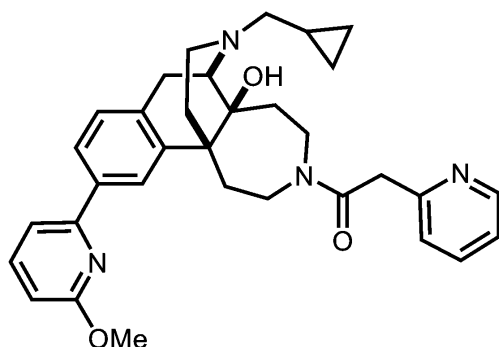
【0933】

(実施例 279)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,2,5,5a,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【0934】

【化347】



【0935】

実施例 278 で得られた化合物 (16 mg, 0.028 mmol)、2-メトキシ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジン (20 mg, 0.084 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (6 mg, 0.0056 mmol) をトルエン/エタノール (v/v = 5/1, 0.6 mL) に溶解し、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (168 μL , 0.336 mmol) を加え、窒素雰囲気下、100°C で 16 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。得られ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: 2 M アンモニア-メタノール溶液 = 10:1) で精製し、表題化合物 (11 mg, 73%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.20 (m, 2H), 0.45-0.60 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.05-1.20 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 1.4H), 1.70-1.90 (m, 1.6H), 1.95-2.20 (m, 2H), 2.25-2.45 (m, 3H), 2

. 50-2.70 (m, 1.4 H), 2.70-2.85 (m, 0.6 H), 2.90-3.15 (m, 3 H), 3.20-3.35 (m, 0.4 H), 3.40-3.70 (m, 1 H), 3.74 (d, J=16 Hz, 0.6 H), 3.80-4.00 (m, 2.6 H), 4.00 (s, 1.8 H), 4.02 (s, 1.2 H), 4.15-4.20 (m, 0.4 H), 6.66 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=8 Hz, 0.6 H), 7.01 (dd, J=2, 3 Hz, 0.6 H), 7.03 (dd, J=2, 3 Hz, 0.4 H), 7.15-7.25 (m, 1.4 H), 7.25-7.30 (m, 1 H), 7.46 (dt, J=2, 7 Hz, 0.6 H), 7.56 (dt, J=2, 7 Hz, 0.4 H), 7.60-7.70 (m, 1 H), 7.73 (dd, J=2, 8 Hz, 0.6 H), 7.78 (dd, J=2, 8 Hz, 0.4 H), 7.80-7.90 (m, 1 H), 8.39 (dd, J=1, 4 Hz, 0.6 H), 8.49 (dd, J=1, 4 Hz, 0.4 H).

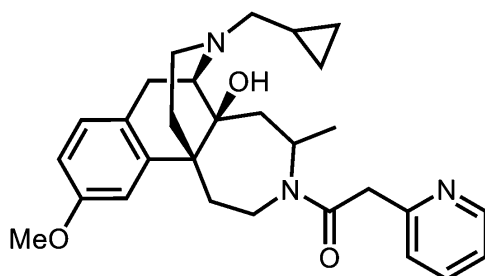
【0936】

(実施例280)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-4-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【0937】

【化348】



【0938】

実施例5に記載した方法に従い、実施例272で得られた化合物および2-(ピリジン-2-イル)酢酸塩酸塩より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3D) δ (ppm): 0.10-0.18 (m, 2 H), 0.48-0.57 (m, 2 H), 0.83-0.92 (m, 1 H), 0.92 (d, J=6 Hz, 1.5 H), 0.97 (d, J=6 Hz, 1.5 H), 1.06-1.09 (m, 1 H), 1.63-1.80 (m, 2 H), 1.88-2.09 (m, 3 H), 2.28 (dd, J=6, 15 Hz, 0.5 H), 2.33-2.46 (m, 2.5 H), 2.52-2.58 (m, 1 H), 2.62-2.68 (m, 0.5 H), 2.80 (dd, J=6, 19 Hz, 1 H), 2.92-3.10 (m, 2.5 H), 3.76 (s, 3 H), 3.90-4.12 (m, 3 H), 4.27-4.37 (m, 0.5 H), 4.58-4.66 (m, 0.5 H), 6.75-6.78 (m, 2 H), 7.08 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.23-7.32 (m, 1 H), 7.43 (d, J=8 Hz, 0.5 H), 7.45 (d, J=8 Hz, 0.5 H), 7.77-7.81 (m, 1 H), 8.45-8.49 (m, 1 H).

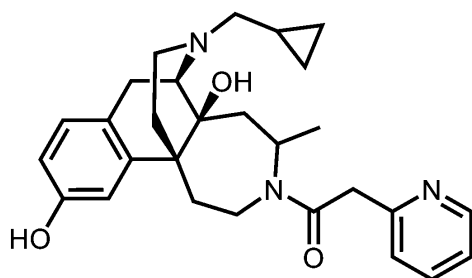
【0939】

(実施例281)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-4-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【0940】

【化349】



10

【0941】

実施例6に記載した方法に従い、実施例280で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.08–0.11 (m, 2 H), 0.49–0.52 (m, 2 H), 0.76–0.81 (m, 1.9 H), 0.90 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2.1 H), 1.05–1.13 (m, 1 H), 1.52–1.68 (m, 2 H), 1.75–1.81 (m, 0.6 H), 1.85–1.95 (m, 1 H), 2.02–2.15 (m, 1.4 H), 2.29–2.39 (m, 3 H), 2.47–2.51 (m, 1 H), 2.65–2.75 (m, 1.6 H), 2.83–3.02 (m, 2.4 H), 3.79 (dd, $J=6, 16\text{ Hz}$, 0.3 H), 3.86 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.3 H), 3.98–4.20 (m, 2.4 H), 4.35–4.41 (m, 0.7 H), 4.67–4.73 (m, 0.3 H), 6.61–6.69 (m, 1.3 H), 6.91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3 H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7 H), 7.02–7.03 (m, 0.7 H), 7.15–7.22 (m, 1 H), 7.45 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7 H), 7.49 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3 H), 7.64–7.71 (m, 1 H), 8.52 (d, $J=4\text{ Hz}$, 0.3 H), 8.55 (d, $J=4\text{ Hz}$, 0.7 H).

20

【0942】

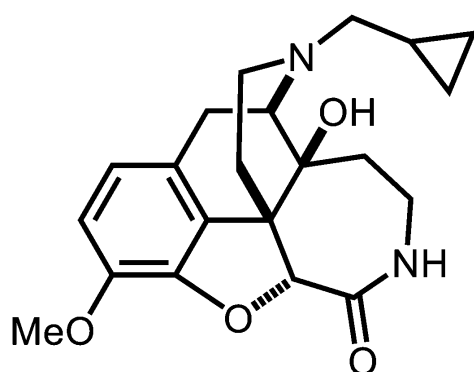
(参考例51)

(4R, 4aS, 8aR, 13bS)–3–(シクロプロピルメチル)–4a–ヒドロキシ–10–メトキシ–1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7–オクタヒドロ–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)–オンの合成

30

【0943】

【化350】



40

【0944】

(4R, 4aS, 7aR, 12bS)–3–(シクロプロピルメチル)–4a–ヒドロキシ–9–メトキシ–2, 3, 4, 4a, 5, 6–ヘキサヒドロ–1H–4, 12–メタノベンゾフロ[3, 2–e]イソキノリン–7(7aH)–オン (Organic Letters 2009, 11, 539に記載の方法により合成) (5.00 g, 14 m

50

mol) をポリリン酸 (100 mL) に懸濁後、内温 60–80 °C に加熱しアジドトリメチルシラン (5.55 mL, 42 mmol) を加え、内温 60–80 °C で 30 分間撹拌した。内温 60–80 °C でアジドトリメチルシラン (5.55 mL, 42 mmol) を加え、内温 60–80 °C で 90 分間撹拌した。反応混合物を氷冷した 28 % アンモニア水溶液 (500 mL) に注ぎ、クロロホルム (500 mL) を加え、室温で 3 時間撹拌した。混合物を分離後、クロロホルムで二回抽出した。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 (アミノ基担持シリカゲル、0–10 % メタノール / クロロホルム) で精製し、表題化合物 (2.86 g, 55 %) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.09–0.17 (m, 2 H), 0.51–0.57 (m, 2 H), 0.80–0.91 (m, 1 H), 1.28–1.36 (m, 1 H), 1.59–1.67 (m, 1 H), 1.92 (ddd, $J=6, 14, 14$ Hz, 1 H), 2.28–2.42 (m, 3 H), 2.46 (ddd, $J=6, 13, 13$ Hz, 1 H), 2.64 (dd, $J=7, 19$ Hz, 1 H), 2.72 (dd, $J=5, 11$ Hz, 1 H), 2.80–2.99 (m, 2 H), 3.06–3.17 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.86 (s, 1 H), 4.95 (br s, 1 H), 5.95 (t, $J=7$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J=8$ Hz, 1 H) .

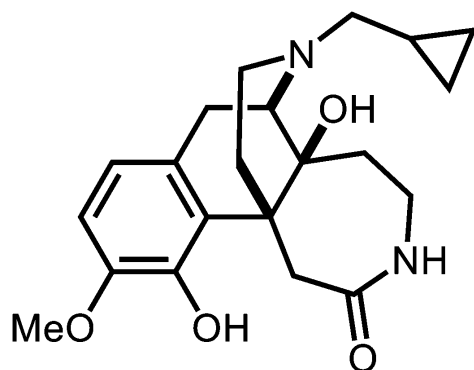
【0945】

(実施例 282)

(5aR, 6R, 11bR) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 5a, 11 – ジヒドロキシ – 10 – メトキシ – 3, 4, 5, 5a, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 2 (1H) – オンの合成

【0946】

【化351】



【0947】

実施例 275 に記載した方法に従い、参考例 51 で得られた化合物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), 0.47–0.55 (m, 2 H), 0.75–0.88 (m, 1 H), 1.43–1.71 (m, 2 H), 1.80–2.05 (m, 3 H), 2.32 (dd, $J=6, 13$ Hz, 1 H), 2.34 (dd, $J=6, 13$ Hz, 1 H), 2.54–2.63 (m, 1 H), 2.80–3.00 (m, 4 H), 3.15 (dd, $J=2, 14$ Hz, 1 H), 3.52 (d, $J=14$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.84–3.96 (m, 1 H), 4.63 (s, 1 H), 5.85 (br s, 1 H), 6.66 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J=8$ Hz, 1 H) .

【0948】

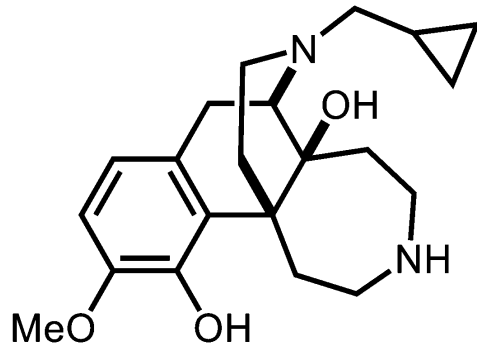
(実施例 283)

(5aS, 6R, 11bS) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 10 – メトキシ – 2,

3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 11(1H)-ジオールの合成

【0949】

【化352】



10

【0950】

実施例2に記載した方法に従い、実施例282で得られた化合物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, 2H), 0.45–0.54 (m, 2H), 0.76–0.89 (m, 1H), 1.44–1.80 (m, 3H), 1.86–2.04 (m, 2H), 2.26–2.58 (m, 5H), 2.72–2.80 (m, 1H), 2.87–3.02 (m, 5H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.47 (br s, 1H), 6.59 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

20

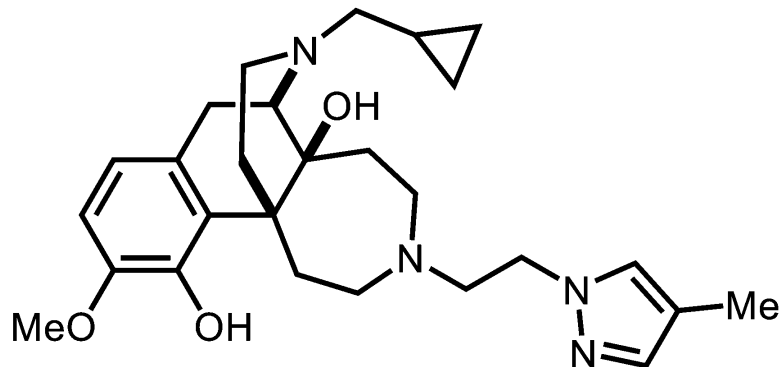
【0951】

(実施例284)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 11(1H)-ジオールの合成

【0952】

【化353】



40

【0953】

実施例31に記載した方法に従い、実施例283で得られた化合物及び参考例33で得られた化合物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, 2H), 0.45–0.53 (m, 2H), 0.76–0.88 (m, 1H), 1.38–1.50 (m, 2H), 1.79–2.02 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.24–2.58 (m, 6H), 2.68–2.96 (m, 7H), 3.27 (dd, $J=11, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.92–4.06 (m, 2H), 4.54 (br s, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.60 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H)

50

, 6.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.20 (s, 1H).
38 / 38 H

【0954】

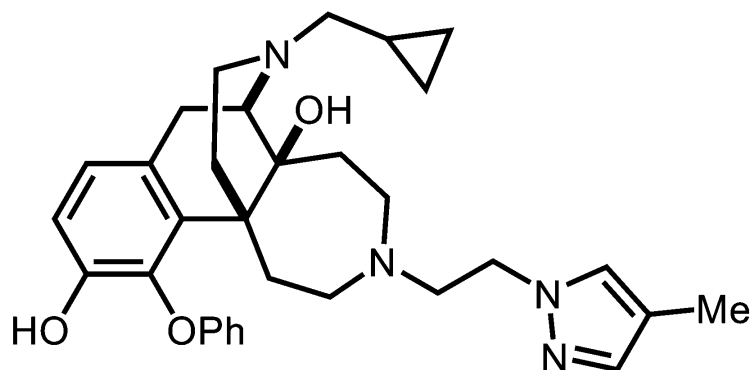
(実施例285)

(5aS, 6R, 11bS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 - (4 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) - 11 - フェノキシ - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5a, 10 (1H) - ジオールの合成

の合成

【0955】

【化354】



【0956】

実施例284で得られた化合物 (23.3 mg, 0.050 mmol)、銅粉末 (9.5 mg, 0.15 mmol) 及び炭酸カリウム (34.6 mg, 0.25 mmol) をピリジン (2 mL) に懸濁し、ブロモベンゼン (26.2 μL, 0.25 mmol) を加え、18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を加え、クロロホルムで三回抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた。

得られた粗生成物のメタノール (2 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (18.9 mg, 0.50 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。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた。

得られた粗生成物のクロロホルム (2 mL) 溶液に、氷冷下1 M三臭化ホウ素 - ジクロロメタン溶液 (0.5 mL, 0.5 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に氷冷下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 : 2 Mアンモニア - メタノール溶液 = 10 : 1) で精製し、表題化合物 (2.4 mg, 9%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.05 - 0.12 (m, 2H), 0.44 - 0.52 (m, 2H), 0.73 - 0.92 (m, 2H), 1.22 - 1.86 (m, 5H), 1.92 - 2.10 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.26 - 2.51 (m, 4H), 2.68 - 3.21 (m, 7H), 3.95 - 4.01 (m, 2H), 6.65 - 6.73 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 2H).

【0957】

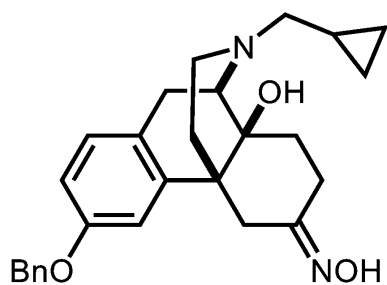
(参考例52)

(4bR, 8aS, 9R) - 3 - (ベンジロキシ) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 8a - ヒドロキシ - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエ

タノ) フェナントレン-6 (7H) -オン オキシムの合成

【0958】

【化355】



10

【0959】

参考例3に記載した方法に従い、(4bR, 8aS, 9R)-3-(ベンジロキシ)-11-(シクロプロピルメチル)-8a-ヒドロキシ-8,8a,9,10-テトラヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン(WO2015097545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): 0.04-0.20 (m, 2H), 0.45-0.60 (m, 2H), 0.79-0.93 (m, 1H), 1.07-1.20 (m, 1H), 1.54-1.65 (m, 2H), 2.07-2.24 (m, 3H), 2.31-2.45 (m, 2.7H), 2.54-2.66 (m, 1.7H), 2.68-2.80 (m, 0.6H), 2.72 (dd, J=7, 19Hz, 1H), 2.98-3.11 (m, 2.3H), 3.70 (d, J=14Hz, 0.7H), 5.02 (s, 0.6H), 5.04 (s, 1.4H), 6.76 (dd, J=3, 8Hz, 0.3H), 6.77 (dd, J=3, 8Hz, 0.7H), 6.92 (d, J=3Hz, 0.3H), 6.96 (d, J=8Hz, 0.7H), 6.97 (d, J=8Hz, 0.3H), 7.17 (d, J=3Hz, 0.7H), 7.24-7.45 (m, 5H).

20

【0960】

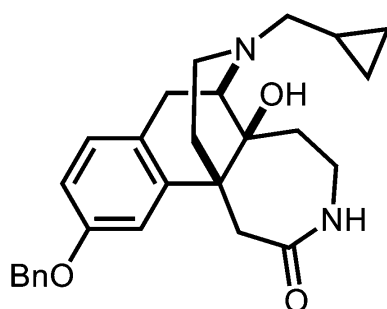
(実施例286)

(5aS, 6R, 11bR)-10-(ベンジロキシ)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-3,4,5,5a,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-2(1H)-オン(異性体O)及び(5aS, 6R, 11bS)-10-(ベンジロキシ)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-1,2,5,5a,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-c]アゼピン-3(4H)-オン(異性体P)の混合物の合成

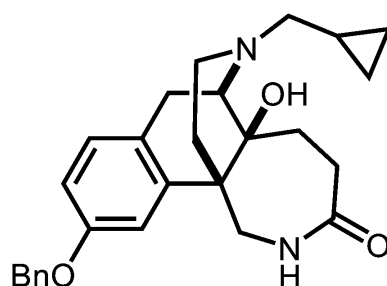
30

【0961】

【化356】



異性体O



異性体P

40

【0962】

実施例1に記載した方法に従い、参考例52で得られた化合物より表題の異性体O及びPの混合物を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.18 (m, 2 H), 0.45–0.59 (m, 2 H), 0.76–0.89 (m, 1 H), 0.90–0.97 (m, 0.3 H), 1.04–1.15 (m, 0.7 H), 1.54–1.59 (m, 1 H), 1.75–1.84 (m, 0.3 H), 1.79 (ddd, $J=2, 11, 14$ Hz, 0.7 H), 1.92–2.21 (m, 2.3 H), 2.29–2.41 (m, 2 H), 2.52–2.64 (m, 1.7 H), 2.72–2.81 (m, 0.3 H), 2.76 (dd, $J=6, 19$ Hz, 0.7 H), 2.84–2.94 (m, 1 H), 2.92 (d, $J=6$ Hz, 0.7 H), 2.95–3.05 (m, 0.6 H), 3.02 (d, $J=19$ Hz, 0.7 H), 3.11–3.20 (m, 0.3 H), 3.51 (d, $J=14$ Hz, 0.7 H), 3.87 (ddd, $J=4, 12, 15$ Hz, 0.7 H), 4.08 (dd, $J=6, 16$ Hz, 0.3 H), 5.01 (d, $J=11$ Hz, 0.3 H), 5.03 (d, $J=11$ Hz, 0.3 H), 5.06 (d, $J=12$ Hz, 0.7 H), 5.06 (d, $J=12$ Hz, 0.7 H), 5.57–5.63 (m, 0.3 H), 5.66–5.73 (m, 0.7 H), 6.53 (d, $J=3$ Hz, 0.3 H), 6.76–6.80 (m, 0.3 H), 6.78 (dd, $J=2, 8$ Hz, 0.7 H), 6.97 (d, $J=8$ Hz, 0.7 H), 7.01 (d, $J=8$ Hz, 0.3 H), 7.25–7.26 (m, 0.7 H), 7.27–7.49 (m, 5 H).

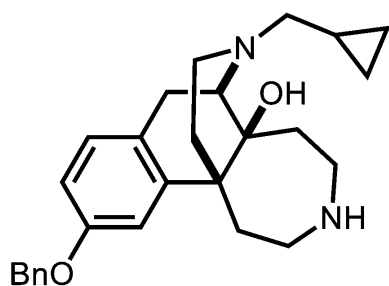
【0963】

(実施例287)

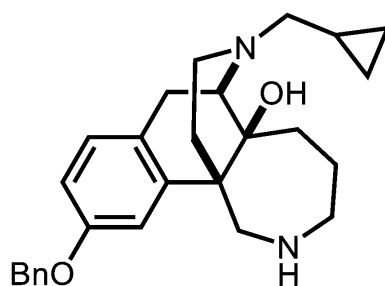
(5aS, 6R, 11bS)–10–(ベンジロキシ)–14–(シクロプロピルメチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a (1H)–オール(異性体Q)及び(5aS, 6R, 11bS)–10–(ベンジロキシ)–14–(シクロプロピルメチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–c]アゼピン–5a (1H)–オール(異性体R)の合成

【0964】

【化357】



異性体Q



異性体R

【0965】

実施例2に記載した方法に従い、実施例286で得られた化合物より表題の異性体Q及びRをそれぞれ得た。

【0966】

(異性体Q)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.17 (m, 2 H), 0.44–0.56 (m, 2 H), 0.78–0.89 (m, 1 H), 1.00–1.12 (m, 1 H), 1.56 (ddd, $J=3, 3, 14$ Hz, 1 H), 1.73 (ddd, $J=4, 12, 15$ Hz, 1 H), 1.95 (ddd, $J=3, 3, 15$ Hz, 1 H), 1.99–2.07 (m, 2 H), 2.28 (ddd, $J=5, 12, 16$ Hz, 1 H), 2.34 (dd, $J=7, 13$ Hz, 1 H), 2.34 (dd, $J=7, 13$ Hz, 1 H), 2.47–2.59 (m, 1 H), 2.71–2.85 (m, 3 H), 2.91 (ddd, $J=4, 4, 14$ Hz, 1 H), 2.92 (d, $J=7$ Hz, 1 H)

, 2.99 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H) 3.08 (ddd, $J=3, 12, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.06 (br s, 1H), 5.02 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 5.03 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.79 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.29–7.44 (m, 5H).

【0967】

(異性体 R)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.04–0.17 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.78–0.90 (m, 1H), 0.92–0.97 (m, 1H), 1.47–1.67 (m, 2H), 1.90 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 1.94–2.06 (m, 2H), 2.19–2.32 (m, 1H), 2.33 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.38 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.54–2.60 (m, 1H), 2.67 (ddd, $J=7, 9, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.80 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.90 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.92–3.01 (m, 1H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.13 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.16 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 4.64 (br s, 1H), 5.03 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 5.04 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 6.80 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.29–7.46 (m, 5H).

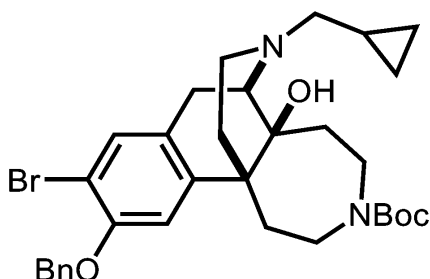
【0968】

(実施例 288)

(5a S, 6 R, 11b R) – 10 – (ベンジロキシ) – 9 – ブロモ – 14 – (シクロプロピルメチル) – 5a – ヒドロキシ – 1, 2, 5, 5a, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン – 3 (4H) – カルボン酸 tert – ブチルの合成

【0969】

【化 358】



【0970】

実施例 287 で得られた異性体 Q (151 mg, 0.361 mmol) を水 (2.0 mL) に懸濁し、トリフルオロ酢酸 (400 μL , 5.23 mmol) を加えて溶解した。0°C に冷却後、N – ブロモスクシンイミド (129 mg, 0.724 mmol) を加え、0°C で 17 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 / 飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 = 4 / 1 (v / v) の混合溶液 (3 mL) 及び水 (2 mL) を加え、クロロホルム / イソプロパノール = 4 / 1 (v / v) の混合溶液で 5 回抽出した。有機層を合わせて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クロロホルム (1.5 mL) 溶液に 0°C でトリエチルアミン (250 μL , 1.79 mmol) 及び二炭酸ジ – tert – ブチル (170 μL , 0.740 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。0°C に冷却後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) 及び水 (2 mL) を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせて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 / 酢酸エチ

ル)で精製し、表題化合物(119mg, 55%)を淡黄色のアモルファスとして得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.16 (m, 2H), 0.43–0.58 (m, 2H), 0.75–0.86 (m, 1H), 0.90–0.99 (m, 1H), 1.29 (s, 4.5H), 1.31 (s, 4.5H), 1.43–1.60 (m, 2H), 1.74–2.10 (m, 3H), 2.28 (dd, $J=6$, 12Hz, 0.5H), 2.30–2.41 (m, 2H), 2.45–2.59 (m, 1.5H), 2.73–2.85 (m, 1H), 2.87–2.95 (m, 1.5H), 2.96 (d, $J=18$ Hz, 0.5H), 3.27–3.42 (m, 2H), 3.46–3.61 (m, 2H), 5.10 (d, $J=12$ Hz, 0.5H), 5.12 (d, $J=12$ Hz, 0.5H), 5.16 (d, $J=12$ Hz, 0.5H), 5.20 (d, $J=12$ Hz, 0.5H), 6.66 (s, 0.5H), 6.69 (s, 0.5H), 7.27 (s, 1H), 7.29–7.51 (m, 5H).

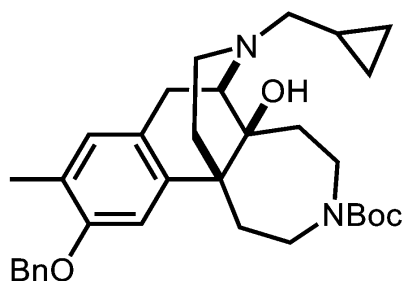
【0971】

(実施例289)

(5aS, 6R, 11bR)–10–(ベンジロキシ)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–9–メチル–1, 2, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–3(4H)–カルボン酸 tert–ブチルの合成

【0972】

【化359】



【0973】

実施例260に記載した方法に従い、実施例288で得られた化合物より表題の化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.04–0.16 (m, 2H), 0.44–0.55 (m, 2H), 0.75–0.89 (m, 1H), 0.96–1.03 (m, 1H), 1.27 (s, 4.5H), 1.34 (s, 4.5H), 1.42–1.64 (m, 1H), 1.78–2.09 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.24–2.40 (m, 2.5H), 2.43–2.57 (m, 1.5H), 2.70–2.83 (m, 1H), 2.85–3.00 (m, 2H), 3.22–3.45 (m, 2H), 3.50–3.69 (m, 2H), 4.50 (br s, 1H), 5.02 (d, $J=12$ Hz, 0.5H), 5.05 (d, $J=12$ Hz, 0.5H), 5.07 (s, 1H), 6.59 (s, 0.5H), 6.61 (s, 0.5H), 6.85 (s, 0.5H), 6.86 (s, 0.5H), 7.27–7.47 (m, 5H).

【0974】

(実施例290)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–9–メチル–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10(1H)–ジオールの合成

【0975】

10

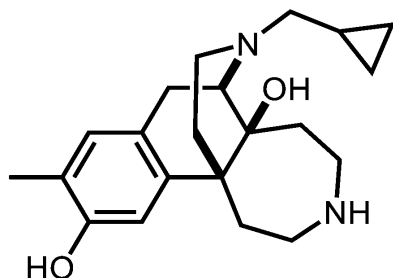
20

30

40

50

【化 3 6 0】



【0 9 7 6】

実施例 289 で得られた化合物 (88.1 mg, 0.165 mmol) のメタノール (1.5 mL) 溶液に 20% 水酸化パラジウム-活性炭素 (50% wet) (24.4 mg, 1.0 mmol%) を加え、水素雰囲気下室温で 17 時間攪拌した。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。

得られた粗生成物のクロロホルム (2.0 mL) 溶液に 0℃ でトリフルオロ酢酸 (0.30 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。0℃ に冷却後、反応混合物に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) 及び水 (2 mL) を加え、クロロホルム/メタノール = 10/1 (v/v) で 10 回及びクロロホルム/イソプロパノール = 4/1 (v/v) 3 回抽出した。有機層を合わせて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 (アミノ基担持シリカゲル, 30-55% メタノール/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (45.3 mg, 80%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.03–0.16 (m, 2H), 0.42–0.57 (m, 2H), 0.77–0.88 (m, 1H), 1.03–1.11 (m, 1H), 1.48 (ddd, $J=3, 3, 15$ Hz, 1H), 1.79 (ddd, $J=5, 12, 15$ Hz, 1H), 1.94 (ddd, $J=5, 13, 13$ Hz, 1H), 2.03–2.16 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.34 (d, $J=6$ Hz, 2H), 2.48–2.56 (m, 1H), 2.70 (dd, $J=6, 18$ Hz, 1H), 2.74–2.82 (m, 2H), 2.87 (d, $J=6$ Hz, 1H), 3.03–3.12 (m, 1H), 3.08 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.19 (ddd, $J=3, 3, 13$ Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 5.69 (br s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.80 (s, 1H)。

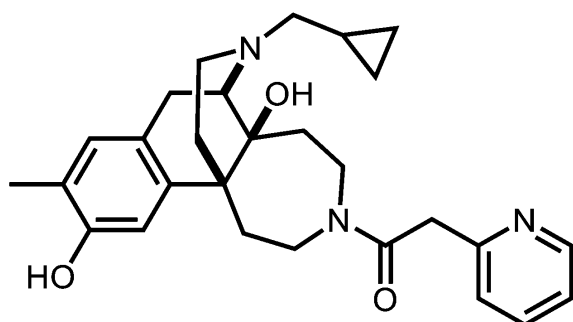
【0 9 7 7】

(実施例 291)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【0 9 7 8】

【化 3 6 1】



【0979】

実施例26に記載した方法に従い、実施例290で得られた化合物及び2-(ピリジン-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) : 0.04–0.16 (m, 2 H), 0.44–0.55 (m, 2 H), 0.75–0.87 (m, 1 H), 0.99–1.12 (m, 1 H), 1.49–1.61 (m, 1 H), 1.76–2.09 (m, 4 H), 2.15–2.22 (m, 0.5 H), 2.16 (s, 1.5 H), 2.17 (s, 1.5 H), 2.25–2.39 (m, 2 H), 2.47–2.58 (m, 1.5 H), 2.65 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.73 (dd, $J=7, 18\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.83 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.89 (d, $J=7\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.90 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.94 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.12–3.21 (m, 0.5 H), 3.25–3.34 (m, 1 H), 3.44 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.71 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.74 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.78–3.98 (m, 1.5 H), 3.90 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.95 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.14–4.22 (m, 0.5 H), 4.42 (br s, 0.5 H), 4.51 (br s, 0.5 H), 6.66 (s, 0.5 H), 6.77 (s, 0.5 H), 6.79 (s, 0.5 H), 6.79 (s, 0.5 H), 7.11–7.19 (m, 1 H), 7.21–7.25 (m, 1 H), 7.59 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.5 H), 7.61 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.5 H), 8.45–8.51 (m, 1 H).

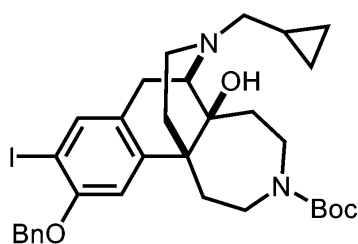
【0980】

(実施例292)

(5a S, 6 R, 11 b R) - 10 - (ベンジロキシ) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a-ヒドロキシ-9-ヨード-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-カルボン酸 tert-ブチルの合成

【0981】

【化362】



【0982】

実施例288に記載した方法に従い、実施例287で得られた異性体Q及びN-ヨードスクシンイミドより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.12 (m, 2 H), 0.47–0.54 (m, 2 H), 0.75–0.85 (m, 1 H), 0.85–0.99 (m, 1 H), 1.27 (s, 5 H), 1.31 (s, 4 H), 1.41–1.56 (m, 1 H), 1.71–2.12 (m, 4 H), 2.23–2.41 (m, 2.5 H), 2.45–2.58 (m, 1.5 H), 2.69–2.85 (m, 1 H), 2.86–3.00 (m, 2 H), 3.25–3.65 (m, 4 H), 4.45 (br s, 1 H), 5.00–5.24 (m, 2 H), 6.58 (s, 0.5 H), 6.61 (s, 0.5 H), 7.28–7.35 (m, 1 H), 7.35–7.45 (m, 2 H), 7.46–7.55 (m, 3 H).

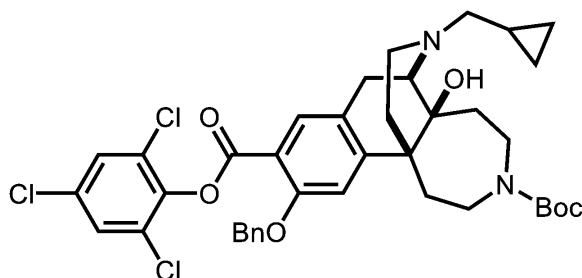
【0983】

(実施例 293)

(5a S, 6 R, 11 b R) - 10 - (ベンジロキシ) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a - ヒドロキシ - 1, 2, 5, 5a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3, 9 (4 H) - ジカルボン酸 3 - (tert - ブチル) 9 - (2, 4, 6 - トリクロロフェニル)

【0984】

【化363】



10

【0985】

実施例 292 で得られた化合物 (40.0 mg, 0.062 mmol) をトルエン (1 mL) へ溶解し、トリエチルアミン (18.0 μ L, 0.12 mmol)、ギ酸 2, 4, 6 - トリクロロフェニル、Xantphos (14.4 mg, 0.025 mmol) および酢酸パラジウム (2.8 mg, 0.012 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液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。有機層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 = 20 : 1) で精製し、表題化合物 (25.6 mg, 56%) を茶褐色アモルファスとして得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06 - 0.16 (m, 2 H), 0.49 - 0.56 (m, 2 H), 0.77 - 0.90 (m, 1 H), 0.97 - 1.06 (m, 1 H), 1.27 (s, 4.5 H), 1.29 (s, 4.5 H), 1.50 - 1.66 (m, 1 H), 1.75 - 2.20 (m, 4 H), 2.27 - 2.53 (m, 2.5 H), 2.54 - 2.68 (m, 1.5 H), 2.83 - 2.97 (m, 1 H), 2.98 - 3.12 (m, 2 H), 3.26 - 3.64 (m, 3.5 H), 3.73 (ddd, $J = 4, 14, 14$ Hz, 0.5 H), 5.17 (d, $J = 12$ Hz, 0.5 H), 5.23 (d, $J = 12$ Hz, 0.5 H), 5.25 (d, $J = 12$ Hz, 0.5 H), 5.32 (d, $J = 12$ Hz, 0.5 H), 6.83 (s, 0.5 H), 6.86 (s, 0.5 H), 7.25 - 7.31 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 2 H), 7.40 (s, 2 H), 7.46 - 7.52 (m, 2 H), 7.85 (s, 0.5 H), 7.86 (s, 0.5 H) .

30

【0986】

(実施例 294)

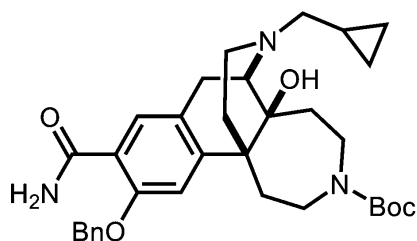
(5a S, 6 R, 11 b R) - 10 - (ベンジロキシ) - 9 - カルバモイル - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a - ヒドロキシ - 1, 2, 5, 5a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11 b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4 H) - カルボン酸 tert - ブチル

40

【0987】

50

【化 3 6 4】



【0988】

実施例 292 で得られた化合物 (62.9 mg, 0.098 mmol) をトルエン (2 mL) へ溶解し、トリエチルアミン (27 μ L, 0.20 mmol)、ギ酸 2, 4, 6-トリクロロフェニル (44 mg, 0.20 mmol)、Xantphos (22.6 mg, 0.039 mmol) および酢酸パラジウム (4.4 mg, 0.020 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70-100% 酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、表題化合物および原料化合物 (実施例 292 記載の化合物) の混合物 (58.8 mg) を茶褐色アモルファスとして得た。

この混合物をテトラヒドロフラン (1 mL) へ溶解し、28% アンモニア水溶液 (1 mL) を加え、45°C で 1 時間攪拌した。反応液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 = 20:1) で精製し、表題化合物 (19.5 mg, 36%) および原料化合物 (実施例 292 記載の化合物) (32.3 mg, 51%) をそれぞれ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), 0.45-0.57 (m, 2H), 0.76-0.89 (m, 1H), 0.95-1.05 (m, 1H), 1.25 (s, 6.3H), 1.30 (s, 2.7H), 1.51 (ddd, $J=3, 3, 15$ Hz, 0.7H), 1.57-1.64 (m, 0.3H), 1.71-2.14 (m, 5H), 2.23-2.42 (m, 2H), 2.46-2.61 (m, 2H), 2.79-3.11 (m, 3H), 3.31-3.49 (m, 2.7H), 3.51-3.76 (m, 1.3H), 5.14 (d, $J=11$ Hz, 0.3H), 5.18 (d, $J=11$ Hz, 0.3H), 5.23 (d, $J=11$ Hz, 0.7H), 5.33 (d, $J=11$ Hz, 0.7H), 5.63-5.75 (m, 1H), 6.79 (s, 0.3H), 6.82 (s, 0.7H), 7.34-7.49 (m, 5H), 7.66-7.77 (m, 1H), 7.93 (s, 0.7H), 7.95 (s, 0.3H).

【0989】

(実施例 295)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7-オクタヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-9-カルボキサミド

【0990】

10

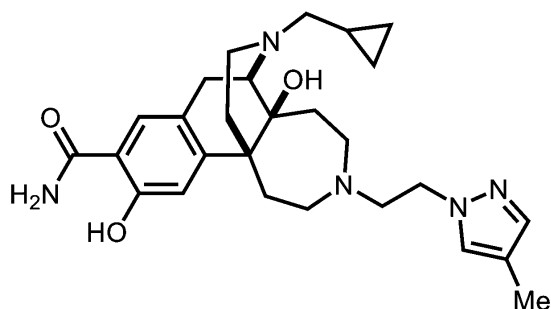
20

30

40

50

【化 3 6 5】



10

【0 9 9 1】

実施例 294 で得られた化合物 (19 mg, 0.034 mmol) をメタノール (5 mL) へ溶解し、20%水酸化パラジウム-活性炭素 (50% wet, 24 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 21 時間撹拌した。反応混合物をメンブレンフィルターでろ過し、ろ液を減圧下にて濃縮した。得られた濃縮残渣をクロロホルム (2 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.4 mL) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮した。得られた濃縮残渣をアセトニトリル (2 mL) へと溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (35.4 μ L, 0.20 mmol), 参考例 33 で得られた化合物 (10.4 mg, 0.051 mmol) を加え、60°C で 13 時間撹拌した。反応液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。有機層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: 10%アンモニア水-メタノール溶液 = 20:1) で精製し、表題化合物 (8.2 mg, 51%) 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): 0.06–0.12 (m, 2 H), 0.48–0.55 (m, 2 H), 0.77–0.89 (m, 1 H), 1.01–1.08 (m, 1 H), 1.48 (ddd, $J=2, 4, 14$ Hz, 1 H), 1.70 (ddd, $J=3, 11, 14$ Hz, 1 H), 1.85 (ddd, $J=3, 3, 16$ Hz, 1 H), 1.92–2.01 (m, 1 H), 1.99 (s, 3 H), 2.08 (ddd, $J=4, 13, 13$ Hz, 1 H), 2.35 (d, $J=6$ Hz, 2 H), 2.36–2.47 (m, 2 H), 2.53–2.60 (m, 1 H), 2.63 (ddd, $J=4, 4, 13$ Hz, 1 H), 2.74–2.88 (m, 3 H), 2.89–3.02 (m, 3 H), 3.07–3.18 (m, 1 H), 3.90–4.06 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H).

30

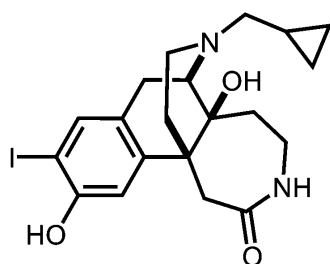
【0 9 9 2】

(実施例 296)

(5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a, 10–ジヒドロキシ–9–ヨード–3, 4, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン–2(1H)–オンの合成

【0 9 9 3】

【化 3 6 6】



【0 9 9 4】

50

実施例 6 及び実施例 259 に記載した方法に従い、実施例 140 で得られた化合物及び N-ヨードスクシンイミドより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.70–0.90 (m, 1 H), 0.95–1.10 (m, 1 H), 1.50–2.20 (m, 4 H), 2.20–2.40 (m, 2 H), 2.40–2.65 (m, 2 H), 2.65–2.80 (m, 1 H), 2.80–3.00 (m, 3 H), 3.40–3.60 (m, 1 H), 3.70–3.90 (m, 1 H), 6.14 (br s, 0.1 H), 6.39 (br s, 0.9 H), 6.98 (s, 0.1 H), 7.10 (s, 0.9 H), 7.36 (s, 0.9 H), 7.45 (s, 0.1 H), 8.94 (br s, 1 H).

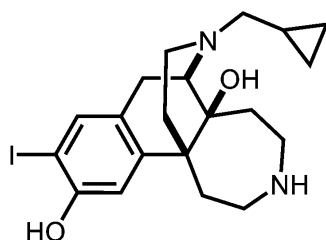
【0995】

(実施例 297)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–9–ヨード–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10 (1 H)–ジオールの合成

【0996】

【化367】



【0997】

実施例 2 に記載した方法に従い、実施例 296 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2 H), 0.45–0.60 (m, 2 H), 0.70–0.85 (m, 1 H), 1.00–1.10 (m, 1 H), 1.30–1.50 (m, 1 H), 1.50–1.65 (m, 2 H), 1.65–1.90 (m, 1 H), 1.90–2.25 (m, 4 H), 2.25–2.40 (m, 2 H), 2.45–2.60 (m, 1 H), 2.65–3.40 (m, 5 H), 6.63 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H).

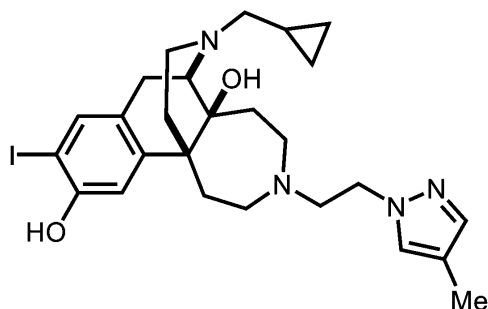
【0998】

(実施例 298)

(5aS, 6R, 11bS)–14–(シクロプロピルメチル)–9–ヨード–3–(2–(4–メチル–1H–ピラゾール–1–イル)エチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10 (1 H)–ジオール

【0999】

【化368】



10

20

30

40

50

【1000】

実施例31に記載した方法に従い、実施例297で得られた化合物及び参考例33で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.16 (m, 2H), 0.44–0.56 (m, 2H), 0.76–0.88 (m, 1H), 0.95–1.03 (m, 1H), 1.42–1.50 (m, 1H), 1.69–1.81 (m, 2H), 1.92–2.09 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.28–2.42 (m, 3H), 2.47–2.57 (m, 2H), 2.60 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.76 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.82–2.98 (m, 5H), 3.11–3.20 (m, 1H), 3.98–4.10 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.41 (s, 1H).

10

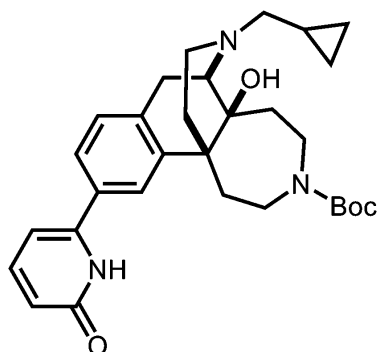
【1001】

(実施例299)

(5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–10–(6–オキソ–1, 6–ジヒドロピリジン–2–イル)–1, 2, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–3 (4H)–カルボン酸tert–ブチルの合成

【1002】

【化369】



20

【1003】

実施例279に記載した方法に従い、実施例240で得られた化合物及び6–(4, 4, 5, 5–テトラメチル–1, 3, 2–ジオキサボラン–2–イル)ピリジン–2 (1H)–オンより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.50–0.70 (m, 2H), 0.80–1.00 (m, 1H), 1.08 (s, 6.3H), 1.16 (s, 2.7H), 1.40–2.20 (m, 10H), 2.30–2.40 (m, 2H), 2.50–2.65 (m, 1H), 2.80–3.10 (m, 1.7H), 3.10–3.30 (m, 1.3H), 3.30–3.40 (m, 0.3H), 3.50–3.60 (m, 0.7H), 4.25–4.40 (m, 1H), 6.20–6.35 (m, 1H), 6.50–6.65 (m, 2H), 7.10–7.30 (m, 2H), 7.30–7.40 (m, 1H).

40

【1004】

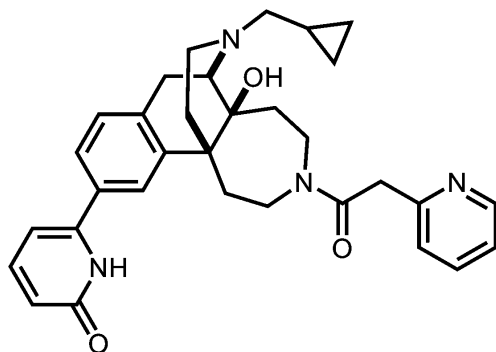
(実施例300)

6–((5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–3–(2–(ピリジン–2–イル)アセチル)–1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7–オクタヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–10–イル)ピリジン–2 (1H)–オンの合成

【1005】

50

【化 3 7 0】



10

【1 0 0 6】

実施例 299 で得られた化合物 (11 mg, 0.022 mmol) に 2 M 塩酸 (1 mL) を加え、室温にて、3 時間攪拌した。氷冷下、1 M 水酸化ナトリウム水溶液で反応液を中和した後、水層をクロロホルムで三回抽出した。得られ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 N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に、2-(ピリジン-2-イル) 酢酸塩酸塩 (5 mg, 0.033 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (15 μ L, 0.088 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) (9 mg, 0.023 mmol) を加え、室温で 16 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: 2 M アンモニア-メタノール溶液 = 10:1) で精製し、表題化合物 (1.0 mg, 8%) を淡黄色油状物として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.05–0.30 (m, 2 H), 0.50–0.70 (m, 2 H), 0.80–1.00 (m, 1 H), 1.00–1.90 (m, 5 H), 1.90–2.20 (m, 2.5 H), 2.20–2.50 (m, 2.5 H), 2.50–2.80 (m, 2 H), 2.80–3.20 (m, 3 H), 3.20–3.80 (m, 4 H), 3.80–4.00 (m, 1 H), 4.20–4.50 (m, 1 H), 6.31 (d, J = 7 Hz, 0.5 H), 6.40–6.60 (m, 1.5 H), 7.00–7.30 (m, 4 H), 7.30–7.55 (m, 2.5 H), 7.60 (dt, J = 2, 8 Hz, 0.5 H), 8.35–8.45 (m, 0.5 H), 8.75–8.80 (m, 0.5 H).

20

30

【1 0 0 7】

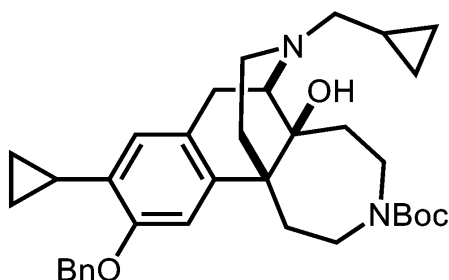
(実施例 301)

(5aS, 6R, 11bR)-10-(ベンジロキシ)-9-シクロプロピル-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) カルボン酸 tert-ブチルの合成

40

【1 0 0 8】

【化 3 7 1】



50

【1009】

実施例260に記載した方法に従い、実施例288で得られた化合物及びシクロプロピルボロン酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.13 (m, 2 H), 0.46–0.60 (m, 3 H), 0.63–0.72 (m, 1 H), 0.76–0.91 (m, 3 H), 0.94–1.02 (m, 1 H), 1.28 (s, 4.5 H), 1.33 (s, 4.5 H), 1.42–1.50 (m, 0.5 H), 1.76–1.89 (m, 1.5 H), 1.90–2.09 (m, 3 H), 2.13–2.23 (m, 1 H), 2.24–2.39 (m, 2.5 H), 2.42–2.57 (m, 1.5 H), 2.68–2.81 (m, 1 H), 2.84–2.92 (m, 1.5 H), 2.93 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.24–3.45 (m, 2 H), 3.49–3.67 (m, 2 H), 4.48 (br s, 1 H), 5.05 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.5 H), 5.08 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.5 H), 5.11 (s, 1 H), 6.52 (s, 0.5 H), 6.53 (s, 0.5 H), 6.61 (s, 0.5 H), 6.63 (s, 0.5 H), 7.28–7.51 (m, 5 H).

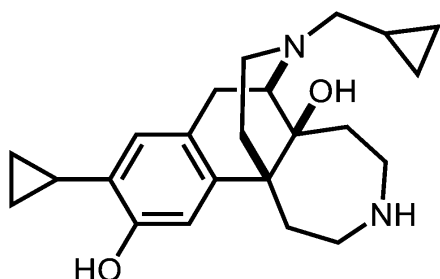
【1010】

(実施例302)

(5aS, 6R, 11bS)–9–シクロプロピル–14–(シクロプロピルメチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10 (1 H)–ジオールの合成

【1011】

【化372】



【1012】

実施例290に記載した方法に従い、実施例301で得られた化合物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), 0.47–0.54 (m, 2 H), 0.56–0.67 (m, 2 H), 0.77–0.97 (m, 3 H), 1.02–1.11 (m, 1 H), 1.49 (ddd, $J=3, 3, 15\text{ Hz}$, 1 H), 1.77 (ddd, $J=5, 12, 15\text{ Hz}$, 1 H), 1.95 (ddd, $J=5, 12, 12\text{ Hz}$, 1 H), 1.99–2.21 (m, 4 H), 2.33 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2 H), 2.47–2.56 (m, 1 H), 2.69 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.72–2.85 (m, 2 H), 2.89 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 2.92 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.06 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 1 H), 3.17 (ddd, $J=3, 13, 13\text{ Hz}$, 1 H), 4.50 (br s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H).

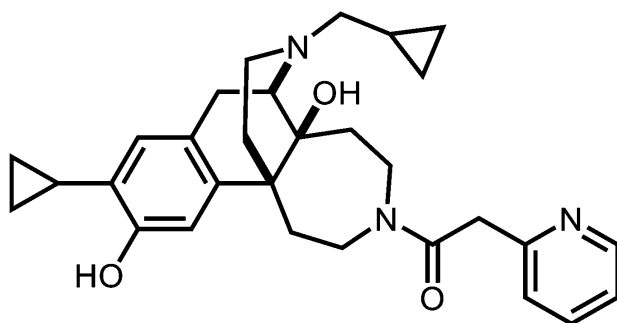
【1013】

(実施例303)

1–((5aS, 6R, 11bR)–9–シクロプロピル–14–(シクロプロピルメチル)–5a, 10–ジヒドロキシ–1, 2, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–3 (4 H)–イル)–2–(ピリジン–2–イル)エタン–1–オンの合成

【1014】

【化373】



10

【1015】

実施例26に記載した方法に従い、実施例302で得られた化合物及び2-(ピリジン-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): 0.05–0.15 (m, 2H), 0.44–0.54 (m, 2H), 0.55–0.70 (m, 2H), 0.75–0.98 (m, 3H), 0.99–1.09 (m, 1H), 1.49–1.62 (m, 1H), 1.74–2.06 (m, 4.6H), 2.08–2.26 (m, 1H), 2.27–2.38 (m, 0.8H), 2.30 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 0.6H), 2.34 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 0.6H), 2.44–2.56 (m, 1.6H), 2.64 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.4H), 2.73 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.6H), 2.82 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.4H), 2.89 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.6H), 2.89 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.6H), 2.92 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.4H), 3.12–3.22 (m, 0.4H), 3.31–3.41 (m, 1H), 3.45 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 0.4H), 3.68 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.6H), 3.73–3.82 (m, 0.4H), 3.78 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.6H), 3.84–3.95 (m, 1.2H), 3.90 (s, 0.8H), 4.09–4.17 (m, 0.4H), 4.43 (br s, 0.4H), 4.52 (br s, 0.6H), 6.64 (s, 0.4H), 6.65 (s, 0.6H), 6.71 (s, 0.6H), 6.72 (s, 0.4H), 7.11–7.17 (m, 1H), 7.20 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6H), 7.22 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4H), 7.58 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.4H), 7.60 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.6H), 8.46–8.50 (m, 1H).

20

30

【1016】

(実施例304)

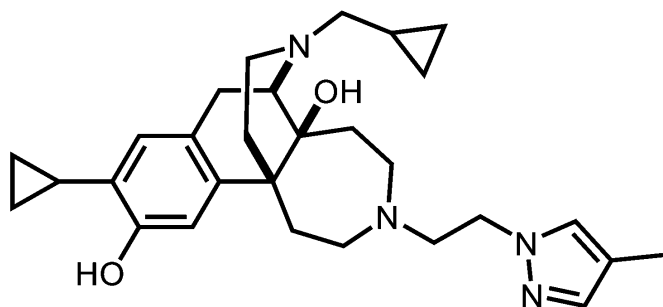
(5aS, 6R, 11bS)-9-シクロプロピル-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-5a,10(1H)-ジオールの合成

40

【1017】

50

【化 3 7 4】



10

【1018】

実施例 31 に記載した方法に従い、実施例 302 で得られた化合物及び参考例 33 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.02–0.15 (m, 2H), 0.43–0.54 (m, 2H), 0.58–0.67 (m, 2H), 0.76–1.05 (m, 4H), 1.41 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.75 (ddd, $J=3, 11, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.77–1.86 (m, 2H), 1.94–2.08 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.29–2.39 (m, 1H), 2.33 (d, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 2.44 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.49–2.54 (m, 1H), 2.61 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.72 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.82 (ddd, $J=6, 6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.84 (ddd, $J=6, 6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.86–2.98 (m, 1H), 2.88 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.92 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.17 (ddd, $J=2, 11, 14\text{ Hz}$, 1H), 3.98 (ddd, $J=6, 6, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.01 (ddd, $J=6, 6, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.60 (br s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.22 (s, 1H).

20

【1019】

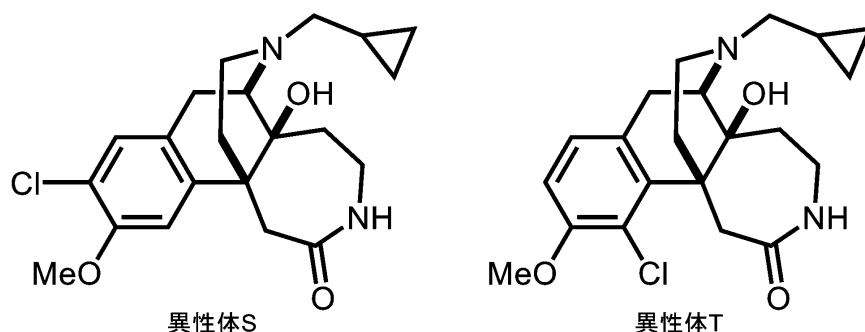
(実施例 305)

(5a S, 6 R, 11 b R) – 9 – クロロ – 14 – (シクロプロピルメチル) – 5 a – ヒドロキシ – 10 – メトキシ – 3, 4, 5, 5 a, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11 b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 2 (1H) – オン (異性体 S) および (5a S, 6 R, 11 b R) – 11 – クロロ – 14 – (シクロプロピルメチル) – 5 a – ヒドロキシ – 10 – メトキシ – 3, 4, 5, 5 a, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11 b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 2 (1H) – オン (異性体 T) の合成

30

【1020】

【化 3 7 5】



40

【1021】

実施例 140 で得られた化合物 (300 mg, 0.84 mmol) を 0.2 M トリフル

50

オロ酢酸水溶液（20 mL）へ溶解し、N-クロロスクシンイミド（225 mg, 1.68 mmol）を加え、80℃で4時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム（380 mg）および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。有機層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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（アミノ基担持シリカゲル、0-20%メタノール／酢酸エチル）で精製し、異性体S（151 mg, 46%）および異性体T（109 mg, 33%）をそれぞれ白色固体として得た。

【1022】

（異性体S）

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ （ppm）：0.07-0.16（m, 2H）, 0.48-0.57（m, 2H）, 0.76-0.87（m, 1H）, 1.02-1.11（m, 1H）, 1.29-1.44（m, 1H）, 1.48-1.58（m, 1H）, 1.95-2.12（m, 2H）, 2.29-2.40（m, 2H）, 2.46-2.60（m, 2H）, 2.67-2.82（m, 2H）, 2.86-2.99（m, 2H）, 3.44-3.51（m, 1H）, 3.74-3.85（m, 1H）, 3.87（s, 3H）, 4.66（br s, 1H）, 6.61-6.91（m, 1H）, 7.03（s, 1H）, 7.15（s, 1H）.

【1023】

（異性体T）

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ （ppm）：0.05-0.15（m, 2H）, 0.45-0.57（m, 2H）, 0.76-0.88（m, 1H）, 1.53-1.63（m, 1H）, 1.78-2.07（m, 4H）, 2.26-2.38（m, 2H）, 2.58-3.02（m, 5H）, 3.37-3.59（m, 2H）, 3.71-3.85（m, 1H）, 3.81（s, 3H）, 4.54（br s, 1H）, 5.74-6.04（m, 1H）, 6.75（d, $J=8\text{ Hz}$, 1H）, 6.94（d, $J=8\text{ Hz}$, 1H）.

【1024】

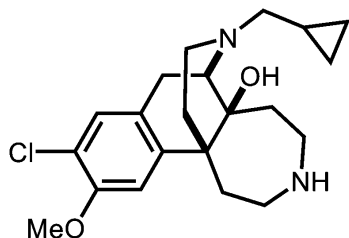
（実施例306）

（5aS, 6R, 11bS）-9-クロロ-14-（シクロプロピルメチル）-10-メトキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-（エピミノエタノ）ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a（1H）-オール

の合成

【1025】

【化376】



【1026】

実施例2に記載した方法に従い、実施例305で得られた異性体S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, 2H）, 0.47-0.56（m, 2H）, 0.77-0.89（m, 1H）, 1.02-1.10（m, 1H）, 1.58（ddd, $J=3, 3, 15\text{ Hz}$, 1H）, 1.66-1.76（m, 1H）, 1.94-2.10（m, 3H）, 2.28-2.44（m, 3H）, 2.52-2.59（m, 1H）, 2.74-3.14（m, 7H）, 3.86（s, 3H）, 4.49（br s, 1H）, 6.72（s, 1H）, 7.11（s, 1H）.

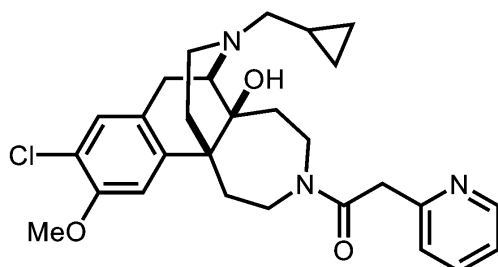
【1027】

(実施例307)

1-((5aS, 6R, 11bR)-9-クロロ-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【1028】

【化377】



10

【1029】

実施例5に記載した方法に従い、実施例306で得られた化合物及び2-(ピリジン-2-イル)酢酸塩酸塩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), 0.47–0.55 (m, 2H), 0.75–0.86 (m, 1H), 0.96–1.09 (m, 1H), 1.51–1.59 (m, 0.5H), 1.61–1.80 (m, 1.5H), 1.87–2.12 (m, 3H), 2.25–2.46 (m, 2.5H), 2.48–2.58 (m, 1.5H), 2.62 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.5H), 2.77 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.5H), 2.84–2.95 (m, 2H), 3.44–3.67 (m, 2H), 3.74–3.96 (m, 3H), 3.81 (s, 1.5H), 3.88 (s, 1.5H), 4.40–4.51 (m, 1H), 6.53 (s, 0.5H), 6.67 (s, 0.5H), 7.03 (s, 0.5H), 7.08 (s, 0.5H), 7.09–7.16 (m, 2H), 7.52 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.57 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 8.40–8.50 (m, 1H).

30

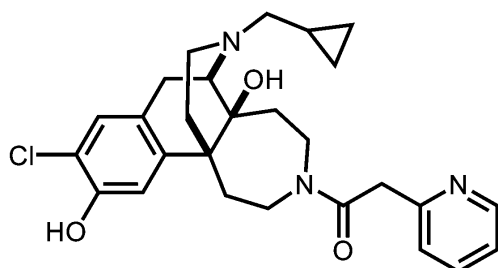
【1030】

(実施例308)

1-((5aS, 6R, 11bR)-9-クロロ-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【1031】

【化378】



40

【1032】

50

実施例 307 で得られた化合物 (18.7 mg, 0.038 mmol) をクロロホルム (2 mL) に溶解し、1 M 三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 (0.57 mL, 0.57 mmol) を加え、室温で 6 時間撹拌した。反応液に 28% アンモニア水溶液および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。有機層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: 10% アンモニア水-メタノール溶液 = 15:1) で精製し、表題化合物 (15.8 mg, 87%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.04–0.12 (m, 2H), 0.45–0.54 (m, 2H), 0.72–0.84 (m, 1H), 0.87–0.96 (m, 1H), 1.42–1.62 (m, 1.5H), 1.70–2.04 (m, 3.5H), 2.23–2.38 (m, 2.5H), 2.40–2.54 (m, 2H), 2.67–2.91 (m, 2.5H), 3.27–3.57 (m, 2H), 3.61–3.95 (m, 4H), 6.75 (s, 0.5H), 6.76 (s, 0.5H), 6.86 (s, 0.5H), 6.96–7.03 (m, 1H), 7.06–7.18 (m, 1.5H), 7.51–7.60 (m, 1H), 8.39–8.47 (m, 1H).

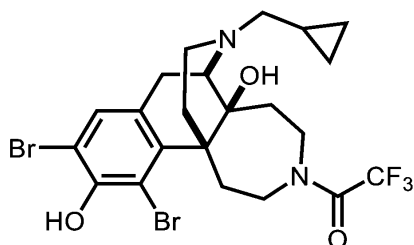
【1033】

(実施例 309)

1-((5aS, 6R, 11bR)-9, 11-ジブromo-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オンの合成

【1034】

【化 379】



【1035】

実施例 3 で得られた化合物 E (65.7 mg, 0.2 mmol) のクロロホルム (2 mL) 溶液に、無水トリフルオロ酢酸 (141 μL , 1.0 mmol) 及びトリエチルアミン (139 μL , 1.0 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物に氷冷下メタノール (2 mL) を加え、室温で 1 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たのち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。得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた。

得られた粗生成物のメタノール (1 mL) 溶液に、10% 臭化水素酸 (1 mL) 及びヨードベンゼンジアセテート (257 mg, 0.80 mmol) を加え、室温で 18 時間撹拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で 30 分撹拌した後、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。有機層を合わせて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 (アミノ基担持シリカゲル、0–10% メタノール/クロロホルム) で精製し、表題化合物 (66.1 mg, 53%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06–0.14 (m, 2H), 0.49–0.57 (m, 2H), 0.76–0.90 (m, 1H), 1.62–2.06 (m, 5H), 2.24–2.40 (m, 2H), 2.58–3.10 (m, 6H), 3.31–4.04 (m, 5H), 7.23 (s, 1H).

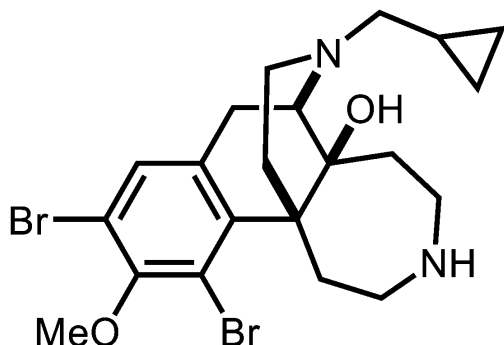
【1036】

(実施例 310)

(5a S, 6 R, 11 b S) - 9, 11-ジブロモ-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a(1H)-オール

【1037】

【化380】



10

【1038】

実施例 309 で得られた化合物 (58.2 mg, 0.10 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、ヨウ化メチル (7.5 μ L, 0.12 mmol) 及び炭酸カリウム (69.1 mg, 0.50 mmol) を加え、室温で 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、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。得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた。

20

得られた粗生成物のエタノール (2 mL) 溶液に、炭酸カリウム (69.1 mg, 0.50 mmol) を加え、80°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を放冷後、水を加え、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 (アミノ基担持シリカゲル、0-50% メタノール/クロロホルム) で精製し、表題化合物 (44.2 mg, 88%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06-0.14 (m, 2H), 0.48-0.56 (m, 2H), 0.76-0.90 (m, 1H), 1.55-1.73 (m, 2H), 1.84-2.04 (m, 3H), 2.25-2.38 (m, 2H), 2.52-2.80 (m, 4H), 2.82-3.13 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.47 (br s, 1H), 7.29 (s, 1H).

30

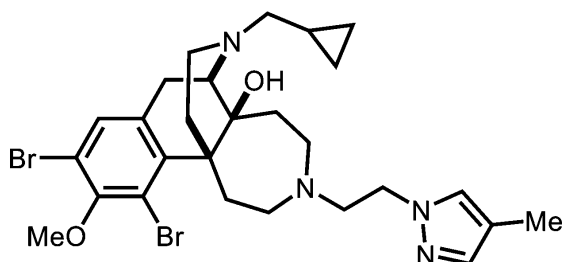
【1039】

(実施例 311)

(5a S, 6 R, 11 b S) - 9, 11-ジブロモ-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a(1H)-オール

【1040】

【化381】



40

50

【1041】

実施例31に記載した方法に従い、実施例310で得られた化合物及び参考例33で得られた化合物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), 0.46–0.56 (m, 2H), 0.75–0.87 (m, 1H), 1.46 (dd, $J=6, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.63–2.05 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 2.29 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.31 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.33–3.03 (m, 11H), 3.08–3.20 (m, 1H), 3.76–4.06 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.30 (s, 1H).

10

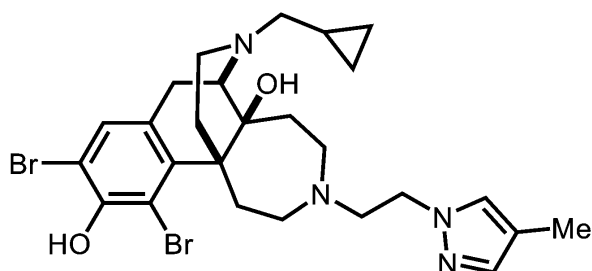
【1042】

(実施例312)

(5aS, 6R, 11bS)–9, 11–ジブromo–14–(シクロプロピルメチル)–3–(2–(4–メチル–1H–ピラゾール–1–イル)エチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10 (1H)–ジオールの合成

【1043】

【化382】



20

【1044】

実施例6に記載した方法に従い、実施例311で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.12 (m, 2H), 0.47–0.54 (m, 2H), 0.74–0.85 (m, 1H), 1.51 (dd, $J=6, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.73–1.99 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.23–2.46 (m, 3H), 2.55–3.03 (m, 10H), 3.15–3.25 (m, 1H), 4.06–4.26 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.25 (s, 1H).

30

【1045】

(実施例313)

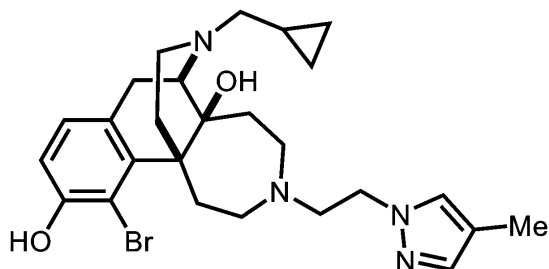
(5aS, 6R, 11bS)–11–ブromo–14–(シクロプロピルメチル)–3–(2–(4–メチル–1H–ピラゾール–1–イル)エチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10 (1H)–ジオールの合成

40

【1046】

50

【化 3 8 3】



【1047】

実施例 310 で得られた化合物 (15 mg, 0.030 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液にギ酸カリウム (126 mg, 1.5 mmol) 及び 10% パラジウム-活性炭素 (1.5 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、10% パラジウム-活性炭素 (3.0 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液に 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。有機層を合わせて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: 2 M アンモニア-メタノール溶液 = 10:1) で精製したものの、副生成物との分離が困難だったため、それ以上の精製をせずに次の反応に用いた。

得られた粗体のアセトニトリル (1 mL) 溶液に、参考例 33 で得られた化合物 (12.1 mg, 0.060 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (15.7 µL, 0.090 mmol) を加え、60°C で 18 時間攪拌した。放冷後、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。得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた。

得られた粗生成物のクロロホルム (2 mL) 溶液に、氷冷下 1 M 三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 (0.50 mL, 0.50 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に氷冷下 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: 2 M アンモニア-メタノール溶液 = 10:1) で精製し、表題化合物 (2.3 mg, 15%) 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, 2H), 0.46–0.55 (m, 2H), 0.76–0.90 (m, 1H), 1.40–2.04 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 2.25–2.40 (m, 3H), 2.49–3.00 (m, 10H), 3.14 (dd, $J=11, 14$ Hz, 1H), 3.82–3.99 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.87 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H)。

【1048】

(実施例 314)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【1049】

10

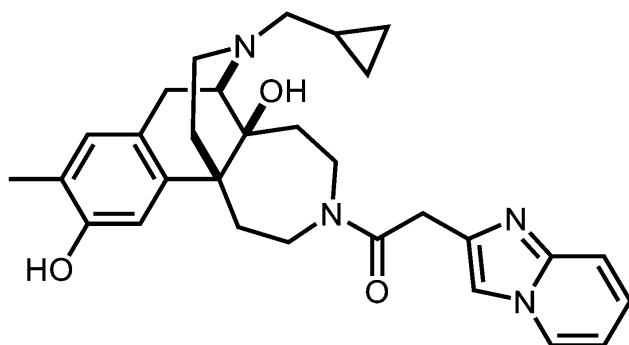
20

30

40

50

【化 3 8 4】



10

【1 0 5 0】

実施例 26 に記載した方法に従い、実施例 290 で得られた化合物及び 2-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-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) : 0.02–0.15 (m, 2 H), 0.41–0.56 (m, 2 H), 0.74–0.91 (m, 1 H), 0.95–1.08 (m, 1 H), 1.50–1.61 (m, 1 H), 1.75–2.24 (m, 5 H), 2.11 (s, 3 H), 2.25–2.39 (m, 2 H), 2.46–2.62 (m, 1 H), 2.61 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.66 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.82 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.88 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.89 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.91 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.10–3.30 (m, 1.5 H), 3.45–3.55 (m, 0.5 H), 3.68 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.71 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.87 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.89–4.03 (m, 1.5 H), 3.93 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.06–4.16 (m, 0.5 H), 4.51 (br s, 1 H), 6.70–6.80 (m, 3 H), 7.07–7.18 (m, 1 H), 7.42–7.54 (m, 1.5 H), 7.45 (s, 0.5 H), 7.98–8.04 (m, 1 H).

20

【1 0 5 1】

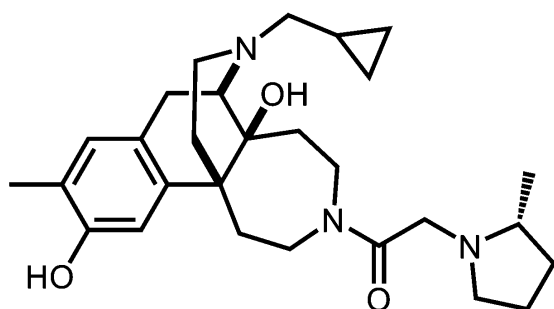
(実施例 315)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)エタン-1-オンの合成

30

【1 0 5 2】

【化 3 8 5】



40

【1 0 5 3】

実施例 132 に記載した方法に従い、実施例 290 で得られた化合物及び (R)-2-メチルピロリジン塩酸塩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), 0.45–0.56 (m, 2 H), 0.76–0.90 (m, 1 H), 0.99–

50

1.13 (m, 1.6 H), 1.05 (d, $J=6$ Hz, 2.4 H), 1.22–1.44 (m, 1 H), 1.50–2.20 (m, 9 H), 2.17 (s, 3 H), 2.21–2.40 (m, 4 H), 2.42–2.65 (m, 2 H), 2.72 (dd, $J=6, 18$ Hz, 0.8 H), 2.75–2.83 (m, 0.2 H), 2.79 (d, $J=13$ Hz, 0.8 H), 2.85–2.93 (m, 0.4 H), 2.87 (d, $J=6$ Hz, 0.8 H), 2.96 (d, $J=18$ Hz, 0.8 H), 2.97–3.06 (m, 0.2 H), 3.36–3.52 (m, 1.2 H), 3.53–3.65 (m, 0.2 H), 3.61 (dddd, $J=4, 4, 14$ Hz, 0.8 H), 3.66–3.84 (m, 1.2 H), 3.69 (d, $J=13$ Hz, 0.8 H), 3.93–4.04 (m, 0.8 H), 4.40–4.67 (m, 1 H), 6.61 (s, 0.2 H), 6.79 (s, 0.8 H), 6.81 (s, 0.2 H), 6.85 (s, 0.8 H).

10

【1054】

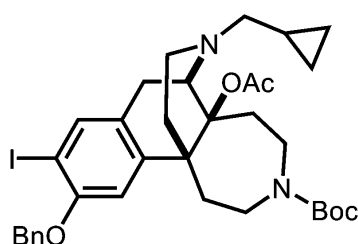
(実施例316)

(5a S, 6 R, 11b R)–5a–アセトキシ–10–(ベンジロキシ)–14–(シクロプロピルメチル)–9–ヨード–1, 2, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–3(4H)–カルボン酸 tert–ブチルの合成

【1055】

【化386】

20



【1056】

実施例292で得られた化合物(106 mg, 0.16 mmol)を無水酢酸(2.5 mL)へ溶解し、1.5時間加熱還流した。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。有機層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シリカゲルカラムクロマトグラフィー(30–100%酢酸エチル/ヘプタン)で精製し、表題化合物(79.4 mg, 70%)を無色アモルファスとして得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.01–0.09 (m, 2 H), 0.39–0.51 (m, 2 H), 0.68–0.79 (m, 1 H), 0.93–1.03 (m, 1 H), 1.41 (s, 3.6 H), 1.44 (s, 5.4 H), 1.80–1.90 (m, 1 H), 1.92–2.07 (m, 2 H), 2.08–2.18 (m, 2 H), 2.10 (s, 1 H), 2.12 (s, 2 H), 2.19–2.45 (m, 3 H), 2.48–2.56 (m, 1 H), 2.60–2.78 (m, 2 H), 2.92–3.16 (m, 2 H), 3.42 (ddd, $J=4, 13, 13$ Hz, 0.4 H), 3.50 (ddd, $J=2, 5, 15$ Hz, 0.6 H), 3.60 (ddd, $J=4, 13, 13$ Hz, 0.6 H), 3.74 (ddd, $J=2, 5, 15$ Hz, 0.4 H), 4.18 (d, $J=6$ Hz, 0.4 H), 4.26 (d, $J=6$ Hz, 0.6 H), 5.00–5.20 (m, 2 H), 6.58 (s, 0.4 H), 6.59 (s, 0.6 H), 7.28–7.35 (m, 1 H), 7.36–7.43 (m, 2 H), 7.44–7.51 (m, 2 H), 7.54 (s, 0.4 H), 7.55 (s, 0.6 H).

40

【1057】

(実施例317)

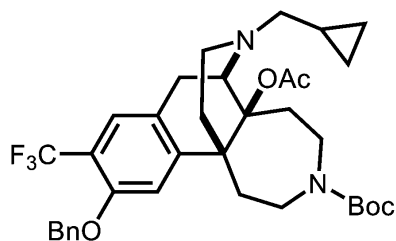
(5a S, 6 R, 11b R)–5a–アセトキシ–10–(ベンジロキシ)–14–(シ

50

クロプロピルメチル) - 9 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 5, 5a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4H) - カルボン酸 tert - ブチルの合成

【1058】

【化387】



10

【1059】

実施例316で得られた化合物 (78 mg, 0.11 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (2.5 mL) へ溶解し、ヨウ化銅 (I) (38.2 mg, 0.20 mmol) および 2, 2 - ジフルオロ 2 - (フルオロスルホニル) 酢酸メチル (73 μL, 0.58 mmol) を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。反応液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シリカゲルカラムクロマトグラフィー (26 - 47 % 酢酸エチル / ヘプタン) で精製し、表題化合物 (51.0 mg, 71 %) を白色アモルファスとして得た。

20

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.01 - 0.10 (m, 2H), 0.41 - 0.51 (m, 2H), 0.68 - 0.80 (m, 1H), 0.94 - 1.04 (m, 1H), 1.39 (s, 3.6H), 1.43 (s, 5.4H), 1.75 - 1.86 (m, 1H), 1.95 (ddd, J = 3, 12, 12 Hz, 1H), 1.98 - 2.09 (m, 1H), 2.11 (s, 1.2H), 2.13 (s, 1.8H), 2.14 - 2.34 (m, 4H), 2.35 - 2.49 (m, 1H), 2.50 - 2.58 (m, 1H), 2.64 - 2.84 (m, 2H), 2.97 - 3.18 (m, 2H), 3.40 (ddd, J = 4, 13, 13 Hz, 0.4H), 3.49 (ddd, J = 3, 5, 15 Hz, 0.6H), 3.58 (ddd, J = 4, 13, 13 Hz, 0.6H), 3.69 (ddd, J = 3, 5, 15 Hz, 0.4H), 4.23 (d, J = 6 Hz, 0.6H), 4.30 (d, J = 6 Hz, 0.4H), 5.08 - 5.24 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.28 - 7.50 (m, 6H) .

30

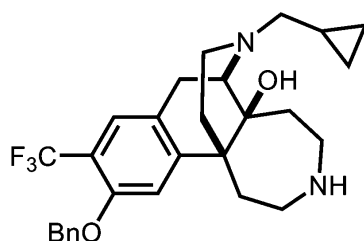
【1060】

(実施例318)

(5aS, 6R, 11bS) - 10 - (ベンジロキシ) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 9 - (トリフルオロメチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5a (1H) - オールの合成

【1061】

【化388】



40

【1062】

50

実施例 3 1 7 で得られた化合物 (22.3 mg, 0.036 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解し、6 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、80℃で1.5時間撹拌した。反応液に2 M 塩酸および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。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて濃縮した。得られた濃縮残渣をクロロホルム (1.5 mL) へと溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、室温で2.5時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム／イソプロパノール (4／1) の混合溶媒で抽出した。有機層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：10%アンモニア水－メタノール溶液＝8：1) で精製し、表題化合物 (12.5 mg, 72%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.14 (m, 2 H), 0.47–0.56 (m, 2 H), 0.76–0.88 (m, 1 H), 0.95–1.03 (m, 1 H), 1.51–1.68 (m, 2 H), 1.84 (ddd, $J=3, 3, 16$ Hz, 1 H), 1.89–2.09 (m, 2 H), 2.26–2.39 (m, 3 H), 2.44–2.58 (m, 2 H), 2.74 (ddd, $J=4, 4, 14$ Hz, 1 H), 2.78–2.86 (m, 2 H), 2.87–3.10 (m, 3 H), 4.47 (br s, 1 H), 5.12 (d, $J=13$ Hz, 1 H), 5.21 (d, $J=13$ Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 7.28–7.48 (m, 6 H) .

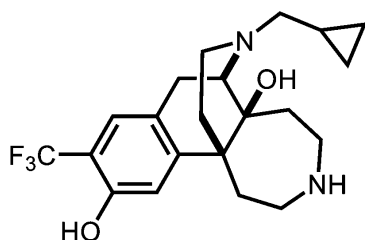
【1063】

(実施例 3 1 9)

(5 a S, 6 R, 11 b S) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 9 – (トリフルオロメチル) – 2, 3, 4, 5, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11 b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 5 a, 10 (1 H) – ジオールの合成

【1064】

【化 3 8 9】



【1065】

実施例 3 1 8 で得られた化合物 (21.4 mg, 0.044 mmol) をメタノール (2.5 mL) に溶解し、20%水酸化パラジウム－活性炭素 (50% wet, 21.4 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で6時間撹拌した。反応混合物をメンブレンフィルターでろ過し、ろ液を減圧下にて濃縮することで、表題化合物 (13.4 mg, 77%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.14 (m, 2 H), 0.46–0.56 (m, 2 H), 0.75–0.87 (m, 1 H), 0.98–1.07 (m, 1 H), 1.47–1.57 (m, 1 H), 1.69–1.81 (m, 1 H), 1.88–2.07 (m, 2 H), 2.10–2.18 (m, 2 H), 2.34 (d, $J=6$ Hz, 2 H), 2.48–2.57 (m, 1 H), 2.62–2.76 (m, 2 H), 2.79–3.02 (m, 3 H), 3.08–3.20 (m, 1 H), 3.23–3.36 (m, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H) .

【1066】

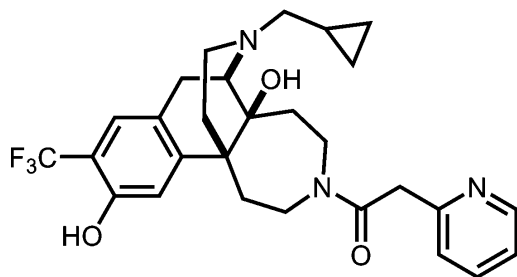
(実施例 3 2 0)

1 – ((5 a S, 6 R, 11 b R) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 5 a, 10 – ジヒドロキシ – 9 – (トリフルオロメチル) – 1, 2, 5, 5 a, 6, 7 – ヘキサヒドロ –

6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【1067】

【化390】



10

【1068】

実施例26に記載した方法に従い、実施例319で得られた化合物及び2-(ピリジン-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): 0.06–0.13 (m, 2H), 0.47–0.54 (m, 2H), 0.75–0.86 (m, 1H), 0.96–1.09 (m, 1H), 1.49–1.85 (m, 2H), 1.88–2.15 (m, 3H), 2.25–2.39 (m, 2H), 2.47–2.67 (m, 1.7H), 2.76 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.3H), 2.83–2.99 (m, 2.3H), 3.10–3.21 (m, 0.7H), 3.46–3.72 (m, 2.7H), 3.77–4.04 (m, 3.3H), 6.88 (s, 0.3H), 6.98 (s, 0.7H), 7.07–7.18 (m, 2.7H), 7.24–7.28 (m, 0.3H), 7.57 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.7H), 7.62 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.3H), 8.36–8.40 (m, 0.3H), 8.42–8.46 (m, 0.7H).

20

【1069】

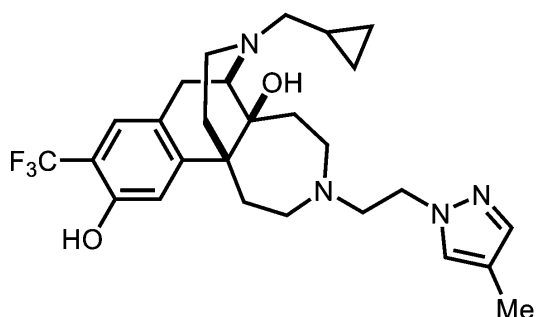
(実施例321)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

30

【1070】

【化391】



40

【1071】

実施例31に記載した方法に従い、実施例319で得られた化合物および参考例33で得られた化合物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, 2H), 0.47–0.54 (m, 2H), 0.75–0.86 (m, 1H), 0.95–1.03 (m, 1H), 1.42–1.51 (m, 1H), 1.61–1.79 (m, 2

50

H), 1.90–2.04 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.27–2.39 (m, 3H), 2.47–2.57 (m, 2H), 2.62 (ddd, J=2, 5, 13 Hz, 1H), 2.69–2.82 (m, 2H), 2.86–3.03 (m, 4H), 3.05–3.15 (m, 1H), 4.03–4.11 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.24 (s, 1H).

【1072】

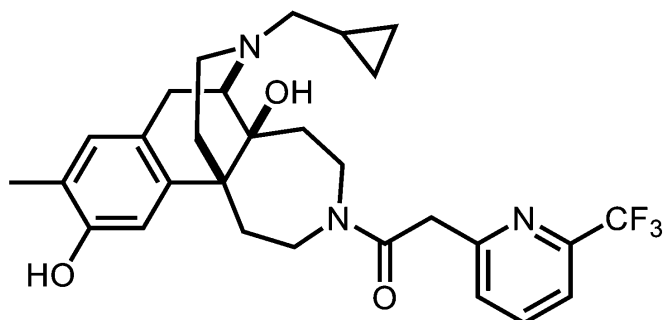
(実施例322)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

10

【1073】

【化392】



20

【1074】

実施例26に記載した方法に従い、実施例290で得られた化合物及び2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-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): 0.05–0.16 (m, 2H), 0.43–0.56 (m, 2H), 0.76–0.87 (m, 1H), 0.99–1.12 (m, 1H), 1.53–1.63 (m, 0.7H), 1.79–2.09 (m, 4H), 2.12 (s, 2.1H), 2.16–2.23 (m, 1.4H), 2.18 (s, 0.9H), 2.26–2.39 (m, 2H), 2.46 (ddd, J=5, 12, 16 Hz, 0.3H), 2.48–2.56 (m, 1H), 2.66 (dd, J=6, 18 Hz, 0.7H), 2.75 (dd, J=6, 18 Hz, 0.3H), 2.84 (d, J=6 Hz, 0.7H), 2.90 (d, J=6 Hz, 0.3H), 2.91 (d, J=18 Hz, 0.3H), 2.94 (d, J=18 Hz, 0.7H), 3.12–3.21 (m, 0.7H), 3.38–3.54 (m, 1.3H), 3.67–3.77 (m, 0.3H), 3.73 (d, J=15 Hz, 0.3H), 3.82 (ddd, J=3, 4, 14 Hz, 0.3H), 3.87 (d, J=15 Hz, 0.3H), 3.90–4.01 (m, 0.3H), 3.96 (d, J=15 Hz, 0.7H), 4.02 (d, J=15 Hz, 0.7H), 4.15 (ddd, J=4, 4, 14 Hz, 0.7H), 4.41 (br s, 0.7H), 4.51 (br s, 0.3H), 6.58 (s, 0.3H), 6.77 (s, 1.4H), 6.83 (s, 0.3H), 7.38 (d, J=8 Hz, 0.3H), 7.46 (d, J=8 Hz, 0.7H), 7.52–7.56 (m, 0.3H), 7.54 (d, J=8 Hz, 0.7H), 7.75 (dd, J=8, 8 Hz, 0.3H), 7.77 (dd, J=8, 8 Hz, 0.7H).

30

40

【1075】

(実施例323)

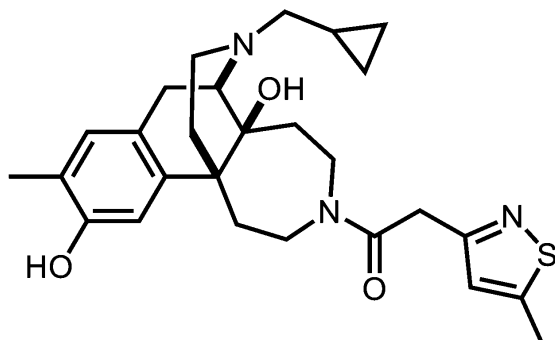
1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(5-メチル

50

イソチアゾール-3-イル) エタン-1-オンの合成

【1076】

【化393】



10

【1077】

実施例26に記載した方法に従い、実施例290で得られた化合物及び2-(5-メチルイソチアゾール-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): 0.04–0.17 (m, 2 H), 0.45–0.55 (m, 2 H), 0.76–0.88 (m, 1 H), 1.00–1.12 (m, 1 H), 1.51–1.61 (m, 1 H), 1.76–2.10 (m, 3.4 H), 2.14–2.23 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.28 (dd, $J=6, 12\text{ Hz}$, 0.6 H), 2.32–2.39 (m, 0.8 H), 2.36 (dd, $J=6, 12\text{ Hz}$, 0.6 H), 2.45–2.59 (m, 1.6 H), 2.51 (s, 1.2 H), 2.52 (s, 1.8 H), 2.67 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.6 H), 2.73 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.4 H), 2.84 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.6 H), 2.89 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.4 H), 2.90 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.4 H), 2.95 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.6 H), 3.19 (ddd, $J=4, 10, 14\text{ Hz}$, 0.6 H), 3.30–3.42 (m, 0.8 H), 3.42 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 0.6 H), 3.63 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.4 H), 3.69 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.4 H), 3.73–3.97 (m, 1.4 H), 3.83 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6 H), 3.91 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6 H), 4.11–4.19 (m, 0.6 H), 4.44 (br s, 0.6 H), 4.52 (br s, 0.4 H), 6.64 (s, 0.4 H), 6.79 (s, 0.6 H), 6.81 (s, 1 H), 6.83 (s, 0.4 H), 6.87 (s, 0.6 H).

20

30

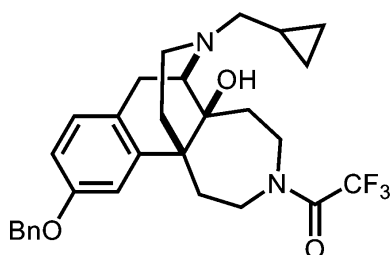
【1078】

(実施例324)

1-((5aS, 6R, 11bR)-10-(ベンジロキシ)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オン

【1079】

【化394】



40

【1080】

50

実施例 287 で得られた化合物 Q (99.8 mg, 0.24 mmol) をクロロホルム (4 mL) に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (250 μ L, 1.44 mmol) および無水トリフルオロ酢酸 (152 μ L, 1.08 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液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。有機層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シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5-20% メタノール/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (100.1 mg, 81%) 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): 0.05-0.15 (m, 2 H), 0.47-0.56 (m, 2 H), 0.76-0.86 (m, 1 H), 1.01-1.13 (m, 1 H), 1.66 (ddd, $J=4, 4, 15$ Hz, 1 H), 1.82-1.93 (m, 1 H), 1.96-2.15 (m, 3 H), 2.27-2.41 (m, 3 H), 2.52-2.62 (m, 1 H), 2.74-2.84 (m, 1 H), 2.88-2.94 (m, 1 H), 2.97-3.05 (m, 1 H), 3.13-3.23 (m, 0.5 H), 3.28-3.38 (m, 0.5 H), 3.46-3.56 (m, 1 H), 3.59-3.67 (m, 0.5 H), 3.78-4.06 (m, 1.5 H), 4.98-5.08 (m, 2 H), 6.66 (d, $J=2$ Hz, 0.5 H), 6.72 (d, $J=2$ Hz, 0.5 H), 6.77-6.83 (m, 1 H), 7.03 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.30-7.45 (m, 5 H).

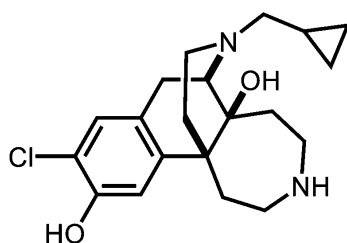
【1081】

(実施例 325)

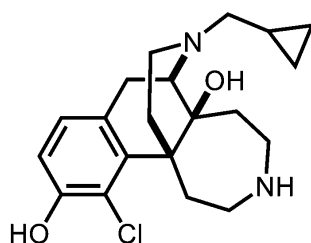
(5a S, 6 R, 11 b S) -9-クロロ-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1 H) -ジオール (化合物 U)、(5a S, 6 R, 11 b S) -11-クロロ-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1 H) -ジオール (化合物 V) および (5a S, 6 R, 11 b S) -9, 11-ジクロロ-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11 b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5 a, 10 (1 H) -ジオール (化合物 UV) の合成

【1082】

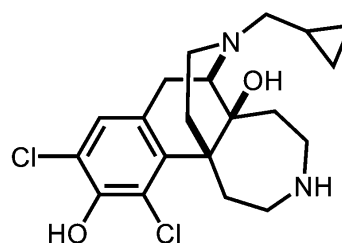
【化395】



化合物U



化合物V



化合物UV

【1083】

実施例 324 で得られた化合物 (100 mg, 0.19 mmol) を 2 M トリフルオロ酢酸水溶液 (4 mL) に溶解し、N-クロロスクシンイミド (200 mg, 1.50 mmol) を加え、室温で 18.5 時間攪拌した。反応液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。得られた濃縮残渣をエタノール (6 mL) へと溶解し、炭酸カリウム (300 mg, 2.17 mmol) を加え、80°C で 4 時間攪拌した。反応混合物をメンブレンフィルターでろ過し、ろ液を減圧下にて濃縮することで得られた残渣に、6 M 塩酸 (6 mL) を加え、80°C で 15.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム/イソプロパノール (4/1) の混合溶媒で抽出した。有機層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：１０％アンモニア水－メタノール溶液＝５：１）で精製し、異性体Ｕ（６．１ｍｇ，８％）、異性体Ｖ（４．２ｍｇ，６％）および異性体ＵＶ（７．１ｍｇ，９％）をそれぞれ白色アモルファスとして得た。

【１０８４】

（化合物Ｕ）

$^1\text{H-NMR}$ （４００ＭＨｚ， CD_3OD ） δ （ｐｐｍ）：０．０９－０．１８（ｍ，２Ｈ），０．４６－０．５６（ｍ，２Ｈ），０．８１－０．９１（ｍ，１Ｈ），１．０４－１．１２（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．１４（ｍ，３Ｈ），２．１７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．５３－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｄｄ， $J=6$ ，１８Ｈｚ，１Ｈ），２．７９－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．９０－３．０６（ｍ，４Ｈ），３．２４－３．３４（ｍ，１Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ）．

10

【１０８５】

（化合物Ｖ）

$^1\text{H-NMR}$ （４００ＭＨｚ， CD_3OD ） δ （ｐｐｍ）：０．０７－０．１７（ｍ，２Ｈ），０．４６－０．５５（ｍ，２Ｈ），０．８０－０．９２（ｍ，１Ｈ），１．６０－２．０５（ｍ，５Ｈ），２．２９－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．８８－３．１１（ｍ，５Ｈ），３．２６－３．３３（ｍ，１Ｈ），６．６６（ｄ， $J=8$ Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ， $J=8$ Ｈｚ，１Ｈ）．

20

【１０８６】

（化合物ＵＶ）

$^1\text{H-NMR}$ （４００ＭＨｚ， CD_3OD ） δ （ｐｐｍ）：０．０７－０．１７（ｍ，２Ｈ），０．４４－０．５５（ｍ，２Ｈ），０．７８－０．９０（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．８６－２．０４（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．４９（ｍ，４Ｈ），２．５６－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．９４（ｍ，５Ｈ），３．０１（ｄｄ， $J=6$ ，１３Ｈｚ，１Ｈ），３．１０－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．５０（ｍ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ）．

【１０８７】

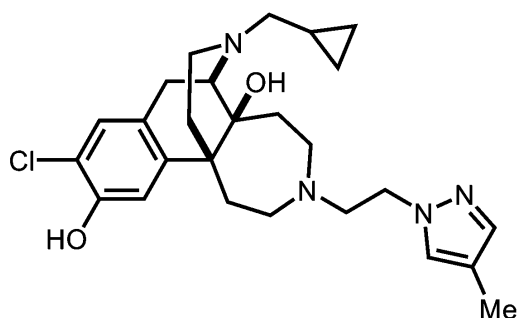
（実施例３２６）

（５ａＳ，６Ｒ，１１ｂＳ）－９－クロロ－１４－（シクロプロピルメチル）－３－（２－（４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）－２，３，４，５，６，７－ヘキサヒドロ－６，１１ｂ－（エピミノエタノ）ナフト〔１，２－ｄ〕アゼピン－５ａ，１０（１Ｈ）－ジオール

30

【１０８８】

【化３９６】



40

【１０８９】

実施例３１に記載した方法に従い、実施例３２５で得られた化合物Ｕ及び参考例３３で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００ＭＨｚ， CDCl_3 ） δ （ｐｐｍ）：０．０５－０．１２（ｍ，２

50

H), 0.46–0.52 (m, 2H), 0.75–0.85 (m, 1H), 0.92–1.00 (m, 1H), 1.40–1.48 (m, 1H), 1.66–1.77 (m, 2H), 1.92–2.05 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.27–2.40 (m, 3H), 2.41–2.60 (m, 3H), 2.68–2.96 (m, 6H), 3.07–3.16 (m, 1H), 3.92–4.06 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.21 (s, 1H).

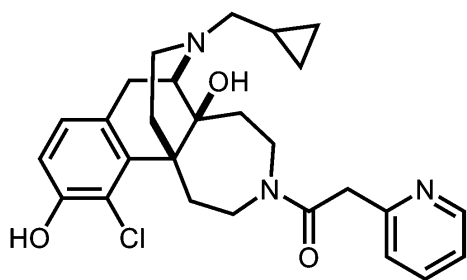
【1090】

(実施例327)

1-((5aS, 6R, 11bR)-11-クロロ-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オン

【1091】

【化397】



【1092】

実施例26に記載した方法に従い、実施例325で得られた化合物V及び2-(ピリジン-2-イル)酢酸塩酸塩より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.12 (m, 2H), 0.47–0.54 (m, 2H), 0.74–0.86 (m, 1H), 1.49–1.55 (m, 0.3H), 1.58–1.73 (m, 1.7H), 1.76–2.06 (m, 2.7H), 2.17–2.39 (m, 2.3H), 2.48–2.75 (m, 2.7H), 2.76–2.97 (m, 3.3H), 3.16–3.26 (m, 0.7H), 3.40 (ddd, $J=3, 5, 13\text{ Hz}$, 0.7H), 3.48 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.7H), 3.58–3.81 (m, 3.2H), 4.18 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 0.7H), 4.49 (br s, 1H), 6.80–6.85 (m, 1.3H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 7.03–7.14 (m, 2H), 7.50–7.57 (m, 1H), 8.44–8.48 (m, 1H).

【1093】

(実施例328)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オン

【1094】

10

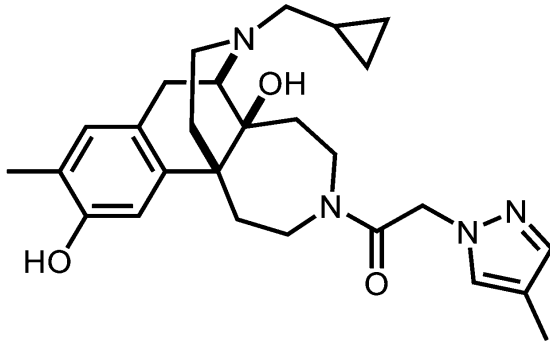
20

30

40

50

【化 3 9 8】



10

【1 0 9 5】

実施例 26 に記載した方法に従い、実施例 290 で得られた化合物及び 2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) 酢酸より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.16 (m, 2 H), 0.44–0.57 (m, 2 H), 0.75–0.88 (m, 1 H), 0.99–1.11 (m, 1 H), 1.50–1.61 (m, 1 H), 1.78–2.11 (m, 4 H), 2.04 (s, 1.5 H), 2.07 (s, 1.5 H), 2.11–2.21 (m, 0.5 H), 2.18 (s, 1.5 H), 2.19 (s, 1.5 H), 2.28 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.28–2.39 (m, 1 H), 2.35 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.48–2.77 (m, 2.5 H), 2.86 (d, $J=7\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.89 (d, $J=19\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.90 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.96 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.06 (ddd, $J=3, 13, 14\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.17–3.28 (m, 1 H), 3.33 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.73 (ddd, $J=5, 12, 14\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.80–3.90 (m, 1 H), 4.07–4.16 (m, 0.5 H), 4.45 (br s, 0.5 H), 4.53 (br s, 0.5 H), 4.66 (s, 1 H), 4.91 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5 H), 4.92 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.65 (s, 1 H), 6.81 (s, 0.5 H), 6.83 (s, 0.5 H), 7.10 (s, 0.5 H), 7.19 (s, 0.5 H), 7.28 (s, 0.5 H), 7.30 (s, 0.5 H).

20

30

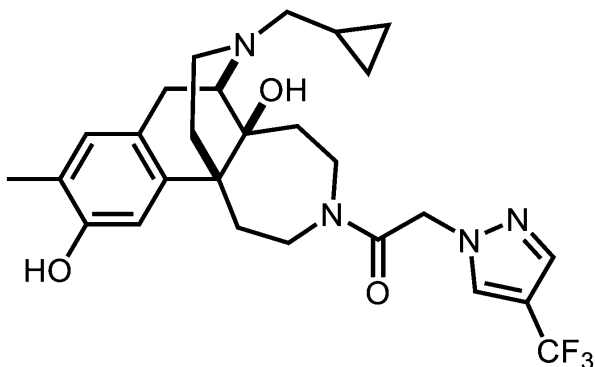
【1 0 9 6】

(実施例 329)

1- ((5a S, 6 R, 11b R) -14- (シクロプロピルメチル) -5a, 10-ジヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) エタン-1-オンの合成

【1 0 9 7】

【化 3 9 9】



40

50

【1098】

実施例26に記載した方法に従い、実施例290で得られた化合物及び2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-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): 0.05–0.18 (m, 2H), 0.47–0.57 (m, 2H), 0.76–0.89 (m, 1H), 1.04–1.13 (m, 1H), 1.55–1.65 (m, 1H), 1.83 (ddd, $J=2, 12, 15\text{ Hz}$, 0.4H), 1.88–2.24 (m, 4.2H), 2.17 (s, 1.8H), 2.19 (s, 1.2H), 2.29 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 0.4H), 2.35 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1.2H), 2.36 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 0.4H), 2.49–2.59 (m, 1H), 2.61–2.80 (m, 1.4H), 2.86–2.93 (m, 1.4H), 2.96–3.03 (m, 0.6H), 2.99 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.6H), 3.30–3.40 (m, 1H), 3.44 (ddd, $J=2, 6, 14\text{ Hz}$, 0.4H), 3.72 (ddd, $J=5, 11, 14\text{ Hz}$, 0.4H), 3.81–3.91 (m, 1H), 4.17 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 0.6H), 4.76 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4H), 4.81 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4H), 4.99 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6H), 5.04 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6H), 6.62 (s, 0.4H), 6.65 (s, 0.6H), 6.84 (s, 0.6H), 6.85 (s, 0.4H), 7.55 (s, 0.4H), 7.66 (s, 0.4H), 7.71 (s, 0.6H), 7.80 (s, 0.6H).

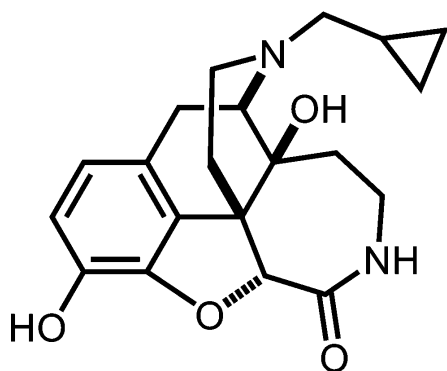
【1099】

(参考例53)

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

【1100】

【化400】



【1101】

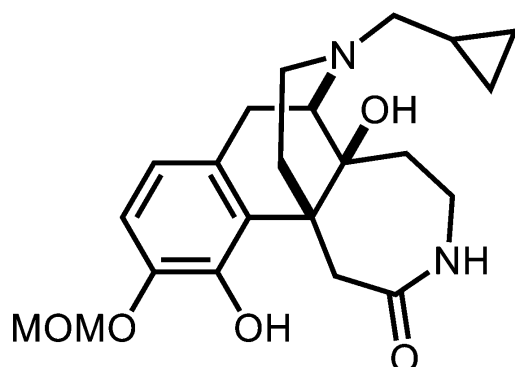
実施例6に記載した方法に従い、参考例51で得られた化合物より表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 0.13–0.20 (m, 2H), 0.50–0.59 (m, 2H), 0.84–0.95 (m, 1H), 1.35–1.43 (m, 1H), 1.55–1.62 (m, 1H), 1.79–1.90 (m, 1H), 2.29–2.47 (m, 4H), 2.67 (dd, $J=7, 19\text{ Hz}$, 1H), 2.69–2.75 (m, 1H), 2.80–2.91 (m, 2H), 3.11 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 3.15 (d, $J=5\text{ Hz}$, 1H), 4.71 (s, 1H), 6.60 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

【1102】

(実施例330)

(5aS, 6R, 11bR) - 14-(シクロプロピルメチル) - 5a, 11-ジヒドロキシ-10-(メトキシメトキシ) - 3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 1

1b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-2 (1H) -オンの合成
 【1103】
 【化401】



10

【1104】

参考例53で得られた化合物 (107mg, 0.30mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (6mL) 溶液に、炭酸カリウム (249mg, 1.8mmol) 及びクロロメチルメチルエーテル (91.1μL, 1.2mmol) を加え、40℃で6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。得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた。

20

得られた粗生成物のエチレンジアミン (10mL) 溶液に、氷冷下ナトリウムシリカゲル ステージI (1g) を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に、氷冷下テトラヒドロフラン (50mL) を加えた後、そのままの温度でゆっくりと水 (100mL) を加えて撹拌した。反応混合物を室温へ戻し、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 (アミノ基担持シリカゲル、0-30%メタノール/クロロホルム) で精製し、表題化合物 (93.0mg, 77%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.06-0.13 (m, 2H), 0.47-0.55 (m, 2H), 0.76-0.88 (m, 1H), 1.52-1.68 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.93-2.05 (m, 2H), 2.32 (dd, J=6, 12Hz, 1H), 2.34 (dd, J=7, 13Hz, 1H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 4H), 3.11 (dd, J=2, 14Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.54 (d, J=14Hz, 1H), 3.86-3.96 (m, 1H), 4.65 (br s, 1H), 5.15 (d, J=12Hz, 1H), 5.16 (d, J=12Hz, 1H), 5.83-5.92 (m, 1H), 6.64 (d, J=8Hz, 1H), 6.95 (d, J=9Hz, 1H), 7.61 (s, 1H).

30

【1105】

(実施例331)

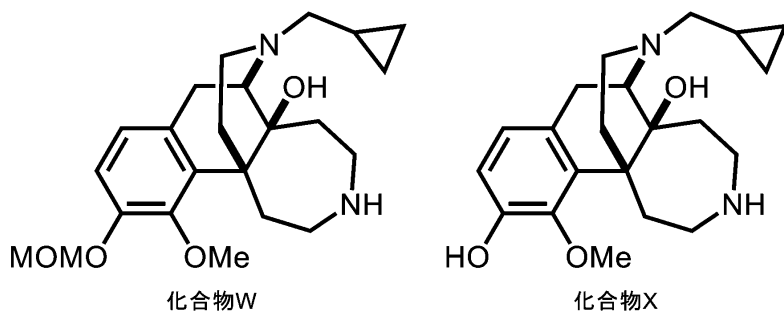
(5aS, 6R, 11bS) -14- (シクロプロピルメチル) -11-メトキシ-10- (メトキシメトキシ) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a (1H) -オール (化合物W) 及び (5aS, 6R, 11bS) -14- (シクロプロピルメチル) -11-メトキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b- (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-5a, 10 (1H) -ジオール (化合物X) の合成

40

【1106】

50

【化 4 0 2】



10

【1 1 0 7】

実施例 3 3 0 で得られた化合物 (40.2 mg, 0.10 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、ヨウ化メチル (7.5 μ L, 0.12 mmol) 及び炭酸カリウム (69.1 mg, 0.50 mmol) を加え、室温で 1 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。得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた。

得られた粗生成物のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、0.91 M 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 (1.0 mL, 0.91 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、減圧下にて濃縮した。残渣に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 1 時間撹拌した。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 (アミノ基担持シリカゲル、0-50% メタノール/クロロホルム) で精製し、表題の化合物 W (12.1 mg, 30%) 及び、粗精製品をそれぞれ無色アモルファスとして得た。

20

得られた粗生成品に 2 M 塩酸 (5.0 mL, 10 mmol) を加え、室温で 30 分間撹拌した。反応混合物に氷冷下 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。有機層を合わせて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: 2 M アンモニア-メタノール溶液 = 5:1) で精製し、表題化合物 X (21.0 mg, 59%) を無色アモルファスとして得た。

30

【1 1 0 8】

(化合物 W)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05-0.14 (m, 2H), 0.46-0.55 (m, 2H), 0.76-0.90 (m, 1H), 1.31-1.40 (m, 1H), 1.55-1.85 (m, 2H), 1.94-2.14 (m, 2H), 2.25-2.39 (m, 3H), 2.41-2.51 (m, 1H), 2.54-2.63 (m, 1H), 2.71-2.80 (m, 1H), 2.86-3.02 (m, 5H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.47 (br s, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.77 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9$ Hz, 1H) .

40

【1 1 0 9】

(化合物 X)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06-0.13 (m, 2H), 0.47-0.54 (m, 2H), 0.77-0.88 (m, 1H), 1.29-1.38 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 2H), 2.02-2.14 (m, 2H), 2.20-2.63 (m, 6H), 2.75-3.02 (m, 5H), 3.06-3.16 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.53 (br s, 1H), 6.69 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8$ Hz, 1H) .

【1 1 1 0】

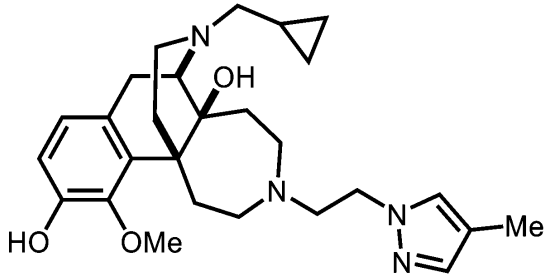
50

(実施例 332)

(5a S, 6 R, 11b S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 11 - メトキシ - 3 - (2 - (4 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 5a, 10 (1H) - ジオールの合成

【1111】

【化 403】



10

【1112】

実施例 331 で得られた化合物 W (10 mg, 0.025 mmol) のアセトニトリル (0.5 mL) 溶液に、参考例 33 で得られた化合物 (10.2 mg, 0.050 mmol) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (13.1 µL, 0.075 mmol) を加え、70 °C で 18 時間攪拌した。放冷後、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。得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた。

20

得られた粗生成物に 2 M 塩酸 (2.0 mL, 4.0 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に氷冷下 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。有機層を合わせて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 : 2 M アンモニア - メタノール溶液 = 10 : 1) で精製し、表題化合物 (3.5 mg, 30 %) を無色アモルファスとして得た。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.07 - 0.13 (m, 2H), 0.47 - 0.53 (m, 2H), 0.77 - 0.89 (m, 1H), 1.29 - 1.44 (m, 2H), 1.70 - 1.80 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.02 - 2.24 (m, 3H), 2.27 - 2.49 (m, 4H), 2.55 - 2.97 (m, 8H), 3.14 - 3.24 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.89 - 4.05 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.21 (s, 1H) .

30

【1113】

(実施例 333)

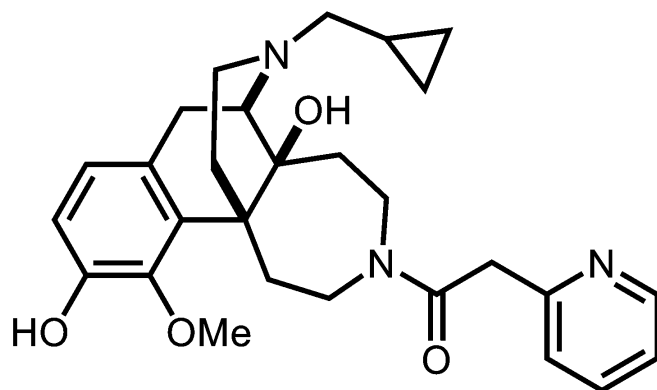
1 - ((5a S, 6 R, 11b R) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a, 10 - ジヒドロキシ - 11 - メトキシ - 1, 2, 5, 5a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 - d] アゼピン - 3 (4H) - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オンの合成

40

【1114】

50

【化 4 0 4】



10

【1115】

実施例 5 に記載した方法に従い、実施例 331 で得られた化合物 X 及び 2-（ピリジン-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): 0.06–0.15 (m, 2 H), 0.47–0.55 (m, 2 H), 0.77–0.89 (m, 1 H), 1.20–1.60 (m, 2 H), 1.72–1.88 (m, 0.7 H), 2.00–4.10 (m, 16.3 H), 3.71 (s, 0.9 H), 3.80 (s, 2.1 H), 4.48 (br s, 1 H), 6.65–6.70 (m, 0.3 H), 6.69 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7 H), 6.76 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7 H), 6.80 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3 H), 7.04–7.16 (m, 2 H), 7.51–7.60 (m, 1 H), 8.42–8.46 (m, 1 H).

20

【1116】

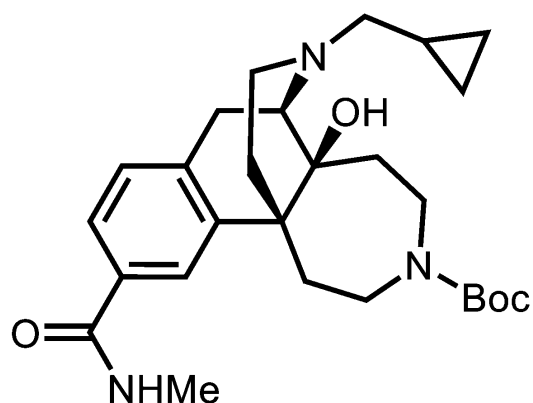
(実施例 334)

(5a S, 6 R, 11b R)–14–（シクロプロピルメチル）–5a–ヒドロキシ–10–（メチルカルバモイル）–1, 2, 5, 5a, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–（エピミノエタノ）ナフト[1, 2-d]アゼピン–3（4 H）–カルボン酸 tert-ブチルの合成

30

【1117】

【化 4 0 5】



40

【1118】

実施例 241 で得られた化合物 (24 mg, 0.055 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、16 時間加熱還流下、撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、氷冷下、2 M 塩酸 (2 mL) で中和した後、反応液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣を凍結乾燥した。得られた粗生成物の N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に、メチルアミン塩酸塩 (19 mg, 0.27 mmol)

50

ol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(77 μ L, 0.44 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)(22 mg, 0.058 mmol)を加え、室温で16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、酢酸エチルで三回抽出した。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:2Mアンモニアメタノール溶液=10:1)で精製し、表題化合物(26 mg, 定量的)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.30 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.80–1.00 (m, 1H), 1.00–1.10 (m, 9H), 1.30–2.10 (m, 5H), 2.30–2.40 (m, 2H), 2.50–2.60 (m, 1H), 2.60–2.80 (m, 1H), 2.80–3.30 (m, 10H), 3.50–3.60 (m, 1H), 4.25–4.40 (m, 1H), 7.05–7.15 (m, 1H), 7.20–7.30 (m, 1H), 7.35–7.45 (m, 1H).

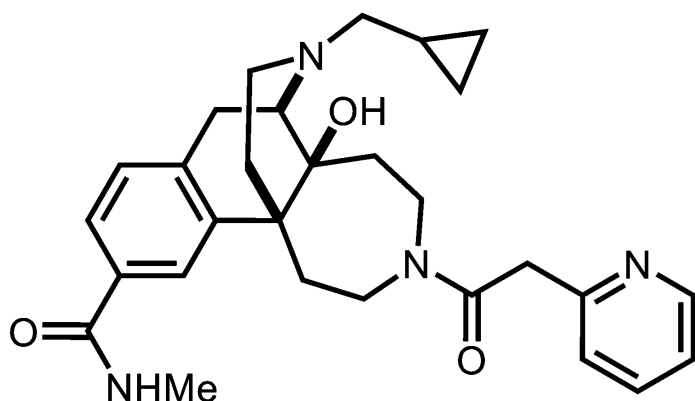
【1119】

(実施例335)

(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-(ピリジン-2-イル)アセチル)-1,2,3,4,5,5a,6,7-オクタヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-10-カルボキサミドの合成

【1120】

【化406】



【1121】

実施例334にて得られた化合物(26 mg, 0.055 mmol)に、トリフルオロ酢酸(0.5 mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アミノ基担持シリカゲル、0–20%メタノール/クロロホルム)にて粗精製した。得られた粗生成物(13 mg, 64%)の半量(6.5 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液に、2-(ピリジン-2-イル)酢酸塩酸塩(5 mg, 0.019 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(12 μ L, 0.070 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)(7 mg, 0.019 mmol)を加え、室温で16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、酢酸エチルで三回抽出した。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:2Mアンモニアメタノール溶液=10:1)で精製し、表題化合物(1.9 mg, 22%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.30 (m, 2

H), 0.50–0.70 (m, 2H), 0.80–1.00 (m, 1H), 1.00–1.30 (m, 2H), 1.30–2.10 (m, 3H), 2.20–2.45 (m, 3H), 2.45–2.80 (m, 3H), 2.80–3.10 (m, 5H), 3.20–3.40 (m, 2H), 3.45–4.00 (m, 4H), 4.20–4.60 (m, 1H), 5.00–5.50 (m, 1H), 6.85 (d, J=7 Hz, 0.5H), 7.00–7.70 (m, 5.5H), 8.30–8.50 (m, 1H).

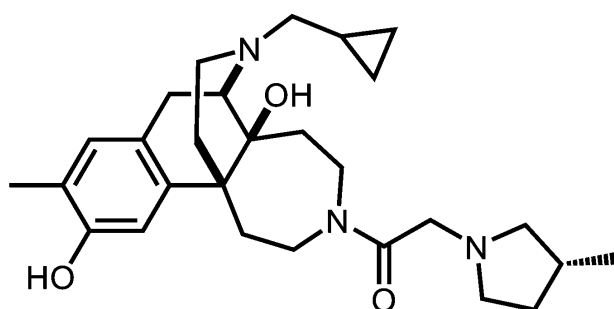
【1122】

(実施例336)

1-(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(R)-3-メチルピロリジン-1-イル)エタン-1-オンの合成

【1123】

【化407】



【1124】

実施例132に記載した方法に従い、実施例290で得られた化合物及び(R)-3-メチルピロリジン塩酸塩より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.04–0.16 (m, 2H), 0.44–0.56 (m, 2H), 0.76–0.89 (m, 1H), 0.96–1.12 (m, 1H), 0.99 (d, J=6 Hz, 3H), 1.19–1.38 (m, 1H), 1.53–1.62 (m, 1H), 1.82 (ddd, J=2, 12, 15 Hz, 0.3H), 1.90–2.39 (m, 10.3H), 2.17 (s, 3H), 2.45–2.57 (m, 1.4H), 2.59–2.80 (m, 3H), 2.85–2.93 (m, 0.6H), 2.87 (d, J=6 Hz, 0.7H), 2.96 (d, J=18 Hz, 0.7H), 3.15 (d, J=15 Hz, 0.3H), 3.18 (d, J=14 Hz, 0.7H), 3.20 (d, J=15 Hz, 0.3H), 3.32 (d, J=14 Hz, 0.7H), 3.35–3.50 (m, 1.7H), 3.55 (ddd, J=4, 5, 14 Hz, 0.3H), 3.63 (ddd, J=4, 11, 14 Hz, 0.3H), 3.72–3.83 (m, 1H), 3.96–4.03 (m, 0.7H), 4.51 (brs, 1H), 6.61 (s, 0.3H), 6.80 (s, 0.7H), 6.81 (s, 0.3H), 6.84 (s, 0.7H).

【1125】

(実施例337)

(5aS, 6R, 11bS)-14-(シクロプロピルメチル)-9-メトキシ-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-5a, 10(1H)-ジオールの合成

【1126】

10

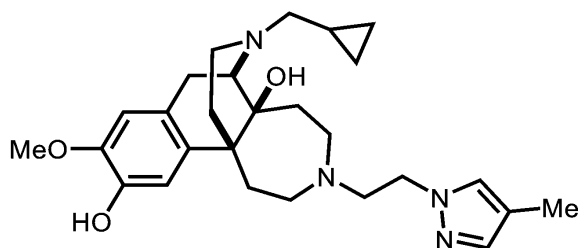
20

30

40

50

【化 4 0 8】



【1 1 2 7】

実施例 292 で得られた化合物 (32.2 mg, 0.050 mmol) 及び銅粉末 (3.2 mg, 0.050 mmol) をピリジン (1 mL) に懸濁し、5 M ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (200 μ L, 1.0 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。その後、銅粉末 (3.2 mg, 0.050 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。その後、銅粉末 (3.2 mg, 0.050 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、セライトろ過し、ろ液に 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。有機層を合わせて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 (アミノ基担持シリカゲル、0-10 % メタノール/クロロホルム) で精製したものの、副生成物との分離が困難だったため、それ以上の精製をせずに次の反応に用いた。

得られた粗体にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、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。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた。

得られた粗生成物のアセトニトリル (1 mL) 溶液に、参考例 33 で得られた化合物 (20.4 mg, 0.10 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (26.1 μ L, 0.15 mmol) を加え、70 °C で 18 時間攪拌した。放冷後、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。得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた。

得られた粗生成物のメタノール (1 mL) 溶液に 10 % パラジウム-活性炭素 (32.2 mg) 及びギ酸カリウム (84.1 mg, 1.0 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液に 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。有機層を合わせて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: 2 M アンモニア-メタノール溶液 = 10:1) で精製し、表題化合物 (3.5 mg, 13 %) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06-0.14 (m, 2 H), 0.46-0.54 (m, 2 H), 0.77-0.90 (m, 1 H), 0.96-1.04 (m, 1 H), 1.38-1.48 (m, 1 H), 1.76-1.88 (m, 2 H), 1.94-2.10 (m, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 2.27-2.41 (m, 3 H), 2.48-2.59 (m, 2 H), 2.64-2.72 (m, 1 H), 2.77 (dd, $J=6, 18$ Hz, 1 H), 2.85-2.99 (m, 5 H), 3.18-3.26 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.98-4.18 (m, 2 H), 6.57 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H)。

【1 1 2 8】

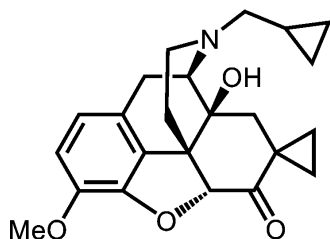
(参考例 54)

(4' R, 4a' S, 7a' R, 12b' S) - 3' - (シクロプロピルメチル) - 4a' - ヒドロキシ - 9' - メトキシ - 1', 2', 3', 4', 4a', 5' - ヘキサヒドロスピロ [シクロプロパン - 1, 6' - [4a, 12] メタノベンゾフロ [3, 2-e] イソキノリン] - 7'

(7a'H) - オンの合成

【1129】

【化409】



10

【1130】

(4R, 4aS, 7aR, 12bS) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 4a - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1H - 4, 12 - メタノベンゾフロ [3, 2-e] イソキノリン - 7 (7aH) - オン (Organic Letters 2009, 11, 539 に記載の方法により合成) (1.00 g, 2.81 mmol) の tert - ブタノール (28 mL) 溶液に、カリウム tert - ブトキシド (1.20 g, 10.7 mmol) および (2 - クロロエチル) ジメチルスルホニウムヨージド (WO2007092681 に記載の方法により合成) (854 mg, 3.38 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 3 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 (28 - 100 % 酢酸エチル / ヘプタン) で精製し、表題化合物 (843 mg, 79 %) を淡黄色結晶として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.13 - 0.17 (m, 2H), 0.43 - 0.48 (m, 1H), 0.53 - 0.58 (m, 2H), 0.82 - 0.91 (m, 1H), 1.08 - 1.19 (m, 3H), 1.57 - 1.62 (m, 2H), 2.14 (d, $J = 14 \text{ Hz}$, 1H), 2.25 (ddd, $J = 3, 12, 12 \text{ Hz}$, 1H), 2.33 - 2.47 (m, 3H), 2.58 (dd, $J = 6, 18 \text{ Hz}$, 1H), 2.71 (dd, $J = 5, 12 \text{ Hz}$, 1H), 3.10 (d, $J = 18 \text{ Hz}$, 1H), 3.15 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.53 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H) .

30

【1131】

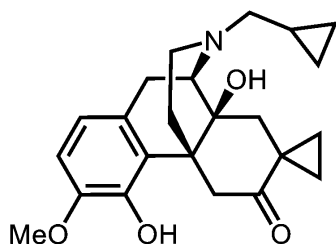
(参考例 55)

(4b'R, 8a'S, 9'R) - 11' - (シクロプロピルメチル) - 4', 8a' - ジヒドロキシ - 3' - メトキシ - 8', 8a', 9', 10' - テトラヒドロスピロ [シクロプロパン - 1, 7' - [9, 4b] (エピミノエタノ) フェナントレン] - 6' (5'H) - オン (化合物 Y) および (4bR, 8aS, 9R) - 11 - (シクロプロピルメチル) - 7 - エチル - 4, 8a - ジヒドロキシ - 3 - メトキシ - 8, 8a, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - 9, 4b - (エピミノエタノ) フェナントレン - 6 (7H) - オン (化合物 Z) の合成

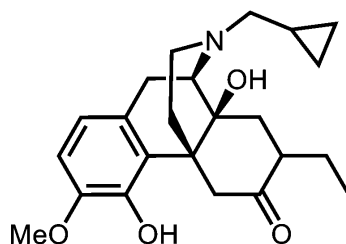
40

【1132】

【化410】



化合物 Y



化合物 Z

50

【1133】

参考例34に記載した方法に従い、参考例54で得られた化合物より表題の化合物YおよびZをそれぞれ得た。

【1134】

(化合物Y)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.10–0.14 (m, 2H), 0.20–0.25 (m, 1H), 0.50–0.55 (m, 2H), 0.82–0.88 (m, 2H), 0.93–0.98 (m, 1H), 1.29 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 1.37–1.42 (m, 1H), 1.59–1.62 (m, 1H), 2.06–2.09 (m, 2H), 2.32–2.41 (m, 3H), 2.61–2.64 (m, 1H), 2.85 (dd, $J=6, 19\text{ Hz}$, 1H), 3.00–3.09 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.98 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 4.71 (br s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.58 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

10

【1135】

(化合物Z)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.10–0.14 (m, 2H), 0.51–0.56 (m, 2H), 0.82 (t, $J=8\text{ Hz}$, 3H), 0.82–0.89 (m, 2H), 0.94–1.05 (m, 1H), 1.53–1.60 (m, 1H), 1.67–1.78 (m, 1H), 1.92 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 1.99–2.12 (m, 2H), 2.33–2.41 (m, 2H), 2.58–2.61 (m, 1H), 2.67–2.75 (m, 1H), 2.82 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.96 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.10 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.91 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 4.77 (br s, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.53 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

20

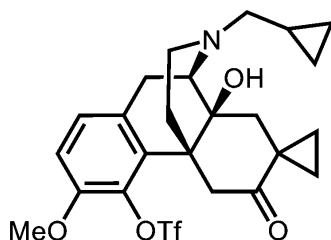
【1136】

(参考例56)

トリフルオロメタンスルホン酸(4b'R, 8a'S, 9'R)–11'–(シクロプロピルメチル)–8a'–ヒドロキシ–3'–メトキシ–6'–オキソ–5', 6', 8', 8a', 9, 10'–ヘキサヒドロスピロ[シクロプロパン–1, 7'–[9, 4b](エピミノエタノ)フェナントレン]–4'–イルの合成

【1137】

【化411】



40

【1138】

参考例1に記載した方法に従い、参考例55で得られた化合物Yより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.11–0.19 (m, 3H), 0.53–0.57 (m, 2H), 0.79–0.89 (m, 2H), 0.94–0.99 (m, 1H), 1.30–1.35 (m, 1H), 1.36 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 1.70–1.73 (m, 1H), 2.10–2.24 (m, 3H), 2.33–2.43 (m, 2H), 2.68–2.72 (m, 1H), 2.90 (dd, $J=7, 18\text{ Hz}$, 1H), 3.08 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.13 (d, $J=7\text{ Hz}$

50

, 1 H), 3.23 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.60 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 6.87 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=8 Hz, 1 H).

【1139】

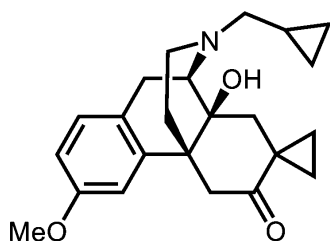
(参考例57)

(4b' R, 8a' S, 9' R) - 11' - (シクロプロピルメチル) - 8a' - ヒドロキシ - 3' - メトキシ - 8', 8a', 9', 10' - テトラヒドロスピロ [シクロプロパン - 1, 7' - [9, 4b] (エピミノエタノ) フェナントレン] - 6' (5' H) - オン の合成

【1140】

【化412】

10



【1141】

参考例2に記載した方法に従い、参考例56で得られた化合物より表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.11–0.15 (m, 2 H), 0.20–0.25 (m, 1 H), 0.52–0.56 (m, 2 H), 0.83–0.93 (m, 3 H), 1.17–1.28 (m, 2 H), 1.43–1.48 (m, 1 H), 2.10–2.19 (m, 2 H), 2.27 (d, J=14 Hz, 1 H), 2.37 (dd, J=6, 12 Hz, 1 H), 2.42 (dd, J=6, 12 Hz, 1 H), 2.60–2.62 (m, 1 H), 2.77 (dd, J=7, 19 Hz, 1 H), 2.92 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.04–3.14 (m, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 6.71 (dd, J=2, 8 Hz, 1 H), 6.77 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=8 Hz, 1 H).

【1142】

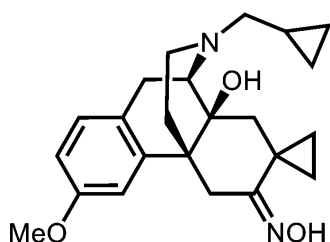
30

(参考例58)

(4b' R, 8a' S, 9' R) - 11' - (シクロプロピルメチル) - 8a' - ヒドロキシ - 3' - メトキシ - 8', 8a', 9', 10' - テトラヒドロスピロ [シクロプロパン - 1, 7' - [9, 4b] (エピミノエタノ) フェナントレン] - 6' (5' H) - オン オキシムの合成

【1143】

【化413】



40

【1144】

参考例3に記載した方法に従い、参考例57で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.10–0.17 (m, 3 H), 0.50–0.54 (m, 2 H), 0.59–0.63 (m, 1 H), 0.82–0.88 (m, 2 H), 0.93 (d, J=14 Hz, 1 H), 1.18–1.29 (m

50

, 2 H), 2.10–2.18 (m, 3 H), 2.34 (dd, J=6, 13 Hz, 1 H), 2.40 (dd, J=6, 13 Hz, 1 H), 2.55 (d, J=14 Hz, 1 H), 2.59–2.61 (m, 1 H), 2.70 (dd, J=6, 18 Hz, 1 H), 3.01 (d, J=6 Hz, 1 H), 3.04 (d, J=18 Hz, 1 H), 3.74 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 6.69 (dd, J=3, 8 Hz, 1 H), 6.73 (br s, 1 H), 6.96 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=3 Hz, 1 H).

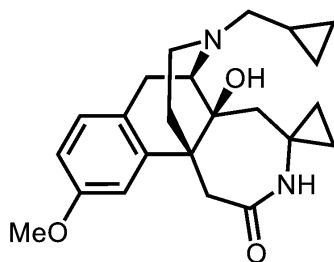
【1145】

(実施例338)

(5a'S, 6'R, 11b'R)–14'–(シクロプロピルメチル)–5a'–ヒドロキシ 10–10'–メトキシ–5', 5a', 6', 7'–テトラヒドロ–1'H–スピロ [シクロプロパン–1, 4'–[6, 11b] (エピミノエタノ) ナフト [1, 2–d] アゼピン]–2' (3'H)–オンの合成

【1146】

【化414】



20

【1147】

実施例1に記載した方法に従い、参考例58で得られた化合物より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.09–0.12 (m, 2 H), 0.47–0.55 (m, 4 H), 0.78–0.85 (m, 1 H), 0.90–0.95 (m, 1 H), 0.98 (d, J=14 Hz, 1 H), 1.14–1.17 (m, 1 H), 1.43–1.49 (m, 1 H), 2.01–2.17 (m, 2 H), 2.30–2.39 (m, 2 H), 2.40 (dd, J=2, 14 Hz, 1 H), 2.57–2.61 (m, 2 H), 2.77 (dd, J=6, 18 Hz, 1 H), 2.85 (d, J=6 Hz, 1 H), 3.00 (d, J=18 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=15 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.73 (br s, 1 H), 5.42 (br s, 1 H), 6.71 (dd, J=2, 8 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=2 Hz, 1 H).

30

【1148】

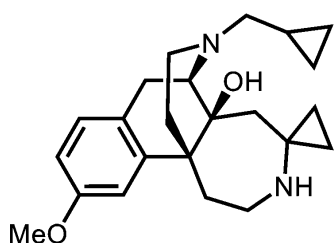
(実施例339)

(5a'S, 6'R, 11b'S)–14'–(シクロプロピルメチル)–10'–メトキシ–2', 3', 6', 7'–テトラヒドロ–1'H–スピロ [シクロプロパン–1, 4'–[6, 11b] (エピミノエタノ) ナフト [1, 2–d] アゼピン]–5a' (5'H)–オールの合成

40

【1149】

【化415】



50

【1150】

実施例2に記載した方法に従い、実施例338で得られた化合物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, 3 H), 0.34–0.39 (m, 1 H), 0.48–0.53 (m, 2 H), 0.72–0.76 (m, 2 H), 0.79–0.87 (m, 1 H), 1.06–1.13 (m, 2 H), 2.00–2.06 (m, 3 H), 2.27–2.45 (m, 4 H), 2.51–2.54 (m, 1 H), 2.79 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1 H), 2.84–3.02 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 4.52 (br s, 1 H), 6.72 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.77 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 7.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H) .

10

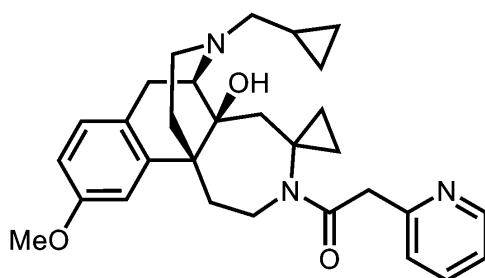
【1151】

(実施例340)

1-((5a'S, 6'R, 11b'R)-14'-(シクロプロピルメチル)-5a'-ヒドロキシ-10'-メトキシ-1', 2', 5', 5a', 6', 7'-ヘキサヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-[6, 11b](エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン]-3'-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【1152】

【化416】



20

【1153】

実施例5に記載した方法に従い、実施例339で得られた化合物および2-(ピリジン-2-イル)酢酸塩酸塩より表題化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.10 (m, 2 H), 0.46–0.53 (m, 2 H), 0.66–1.18 (m, 6 H), 1.48–1.54 (m, 0.7 H), 1.78–1.86 (m, 1 H), 1.90–1.97 (m, 1 H), 2.07–2.17 (m, 1 H), 2.25–2.36 (m, 2.3 H), 2.48–2.60 (m, 2 H), 2.72 (dd, $J=6, 19\text{ Hz}$, 0.7 H), 2.83–2.90 (m, 3 H), 2.98–3.24 (m, 1.3 H), 3.54 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.3 H), 3.68 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.7 H), 3.78–3.86 (m, 4 H), 3.95–4.03 (m, 0.3 H), 4.71–4.79 (m, 0.7 H), 6.55 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 0.7 H), 6.63–6.82 (m, 3.3 H), 7.03–7.09 (m, 1 H), 7.42 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.7 H), 7.51 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.3 H), 8.37–8.40 (m, 0.7 H), 8.42–8.45 (m, 0.3 H) .

40

【1154】

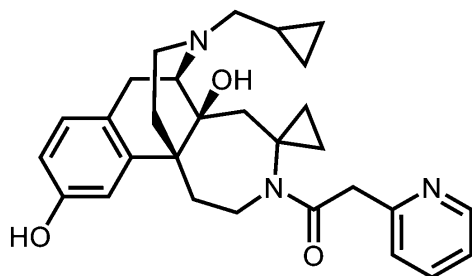
(実施例341)

1-((5a'S, 6'R, 11b'R)-14'-(シクロプロピルメチル)-5a', 10'-ジヒドロキシ-1', 2', 5', 5a', 6', 7'-ヘキサヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-[6, 11b](エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン]-3'-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【1155】

50

【化 4 1 7】



10

【1 1 5 6】

実施例 6 に記載した方法に従い、実施例 3 4 0 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.09 (m, 2 H), 0.46–0.51 (m, 2 H), 0.66–0.82 (m, 2 H), 0.92–1.06 (m, 3 H), 1.14–1.26 (m, 1 H), 1.52–1.55 (m, 0.7 H), 1.68–1.81 (m, 1 H), 1.94–2.13 (m, 2.3 H), 2.23–2.35 (m, 2 H), 2.45–2.71 (m, 2.6 H), 2.82–3.04 (m, 4.4 H), 3.38 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.3 H), 3.61 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.3 H), 3.71 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.7 H), 3.83 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.7 H), 3.95–4.04 (m, 0.3 H), 4.72–4.80 (m, 0.7 H), 6.50 (dd, $J=3, 9\text{ Hz}$, 0.7 H), 6.61–6.68 (m, 2.4 H), 6.80 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.3 H), 6.91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3 H), 7.00–7.05 (m, 1 H), 7.14–7.17 (m, 0.3 H), 7.40 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.7 H), 7.59 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.3 H), 8.37–8.40 (m, 0.7 H), 8.45–8.47 (m, 0.3 H).

20

【1 1 5 7】

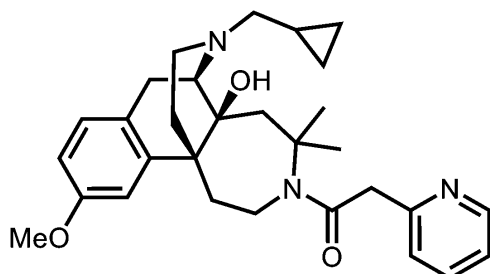
(実施例 3 4 2)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

30

【1 1 5 8】

【化 4 1 8】



40

【1 1 5 9】

実施例 5 に記載した方法に従い、実施例 2 6 8 で得られた化合物および 2-(ピリジン-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) : 0.07–0.13 (m, 2 H), 0.48–0.54 (m, 2 H), 0.80–0.87 (m, 1 H), 1.02–1.05 (m, 1 H), 1.14 (s, 3 H), 1.38 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1 H), 1.91 (s, 3 H), 1.95–1.98 (m, 2 H), 2.11 (dd, $J=10$,

50

1.5 Hz, 1H), 2.27–2.40 (m, 3H), 2.58–2.60 (m, 1H), 2.73–2.90 (m, 3H), 3.00 (d, J=18 Hz, 1H), 3.72–3.78 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (d, J=15 Hz, 1H), 3.99 (d, J=15 Hz, 1H), 4.46 (br s, 1H), 6.67 (d, J=3 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=3, 8 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J=1, 5, 8 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J=2, 8, 8 Hz, 1H), 8.52–8.56 (m, 1H).

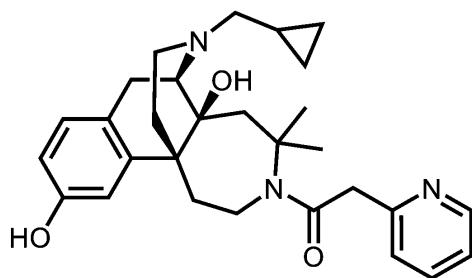
【1160】

(実施例343)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【1161】

【化419】



【1162】

実施例6に記載した方法に従い、実施例342で得られた化合物より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.06–0.13 (m, 2H), 0.47–0.53 (m, 2H), 0.78–0.87 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 1.05–1.08 (m, 1H), 1.34 (d, J=15 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.90–2.08 (m, 4H), 2.29 (dd, J=6, 12 Hz, 1H), 2.36 (dd, J=6, 12 Hz, 1H), 2.42 (dd, J=7, 15 Hz, 1H), 2.57 (dd, J=4, 12 Hz, 1H), 2.71 (dd, J=6, 18 Hz, 1H), 2.78 (d, J=6 Hz, 1H), 2.86 (dd, J=10, 16 Hz, 1H), 2.97 (d, J=18 Hz, 1H), 3.82 (d, J=14 Hz, 1H), 3.85 (dd, J=7, 17 Hz, 1H), 4.12 (d, J=14 Hz, 1H), 4.49 (br s, 1H), 6.67 (d, J=2, 8 Hz, 1H), 6.80 (d, J=2 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J=1, 5, 8 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J=2, 8, 8 Hz, 1H), 8.51–8.53 (m, 1H).

【1163】

(参考例59)

トリフルオロメタンスルホン酸(4bR, 8aS, 9R)-11-(シクロプロピルメチル)-7-エチル-8a-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-オキソ-6, 7, 8, 8a, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-9, 4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-4-イルの合成

【1164】

10

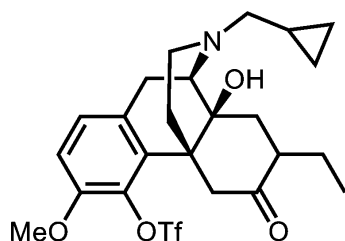
20

30

40

50

【化 4 2 0】



【1165】

10

参考例 1 に記載した方法に従い、参考例 55 で得られた化合物 Z より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.12–0.15 (m, 2 H), 0.53–0.58 (m, 2 H), 0.80 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3 H), 0.83–1.00 (m, 2 H), 1.39 (dd, $J=13, 13\text{ Hz}$, 1 H), 1.60–1.71 (m, 2 H), 1.92 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.08 (ddd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 1 H), 2.21 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.38–2.40 (m, 2 H), 2.68–2.75 (m, 2 H), 2.86 (dd, $J=7, 19\text{ Hz}$, 1 H), 3.04 (d, $J=19\text{ Hz}$, 1 H), 3.13–3.17 (m, 2 H), 3.50 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 6.83 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H) .

20

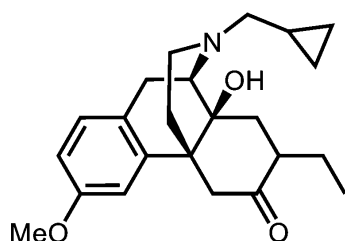
【1166】

(参考例 60)

(4bR, 8aS, 9R)–11–(シクロプロピルメチル)–7–エチル–8a–ヒドロキシ–3–メトキシ–8, 8a, 9, 10–テトラヒドロ–5H–9, 4b–(エピミノエタノ) フェナントレン–6 (7H)–オンの合成

【1167】

【化 4 2 1】



30

【1168】

参考例 2 に記載した方法に従い、参考例 59 で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.11–0.18 (m, 2 H), 0.51–0.59 (m, 2 H), 0.79 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3 H), 0.84–1.04 (m, 2 H), 1.17–1.21 (m, 1 H), 1.48 (dd, $J=13, 13\text{ Hz}$, 1 H), 1.64–1.74 (m, 1 H), 1.91 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1 H), 2.06–2.21 (m, 2 H), 2.41–2.42 (m, 2 H), 2.58–2.63 (m, 1 H), 2.68–2.78 (m, 2 H), 2.81 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 3.05 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1 H), 3.09 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1 H), 3.16 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 6.68 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1 H), 6.82 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H) .

40

【1169】

(参考例 61)

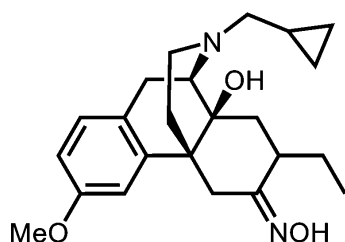
(4bR, 8aS, 9R)–11–(シクロプロピルメチル)–7–エチル–8a–ヒド

50

ロキシ-3-メトキシ-8, 8a, 9, 10-テトラヒドロ-5H-9, 4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-6(7H)-オン オキシムの合成

【1170】

【化422】



10

【1171】

参考例3に記載した方法に従い、参考例60で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.11–0.16 (m, 2H), 0.49–0.57 (m, 2H), 0.81–0.90 (m, 1H), 0.87 (t, $J=8\text{ Hz}$, 3H), 0.99–1.10 (m, 1H), 1.15–1.18 (m, 1H), 1.30 (dd, $J=13, 13\text{ Hz}$, 1H), 1.71–1.80 (m, 2H), 2.07–2.16 (m, 2H), 2.32 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 2.37–2.39 (m, 2H), 2.55–2.67 (m, 2H), 2.72 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 3.03 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.05 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 6.68 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H).

20

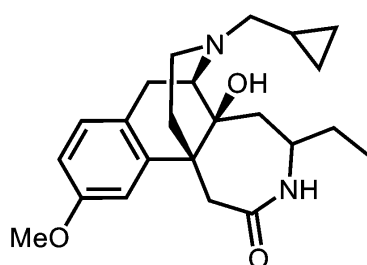
【1172】

(実施例344)

(5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-4-エチル-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-3, 4, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-2(1H)-オンの合成

【1173】

【化423】



30

【1174】

実施例1に記載した方法に従い、参考例61で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.10–0.13 (m, 2H), 0.50–0.55 (m, 2H), 0.80–0.86 (m, 1H), 0.94 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 1.12–1.14 (m, 1H), 1.34–1.46 (m, 1H), 1.49 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 1.57–1.66 (m, 2H), 2.02–2.11 (m, 2H), 2.34–2.36 (m, 2H), 2.56–2.63 (m, 2H), 2.75 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.89 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.01 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.49 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.82–3.89 (m, 1H), 5.22 (br s, 1H), 6.70 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.

40

50

16 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H) .

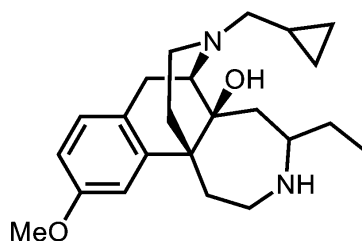
【1175】

(実施例345)

(5aS, 6R, 11bS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 4 - エチル - 10 - メトキシ - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン - 5a (1H) - オールの合成

【1176】

【化424】



10

【1177】

実施例2に記載した方法に従い、実施例344で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.09 - 0.12 (m, 2H), 0.47 - 0.55 (m, 2H), 0.79 - 0.89 (m, 1H), 0.87 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H), 1.04 - 1.08 (m, 1H), 1.24 - 1.35 (m, 3H), 1.48 - 1.61 (m, 2H), 1.95 - 2.08 (m, 3H), 2.31 - 2.39 (m, 3H), 2.49 - 2.58 (m, 1H), 2.81 (dd, $J = 6, 18 \text{ Hz}$, 1H), 2.89 - 3.04 (m, 4H), 3.08 - 3.15 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.59 (br s, 1H), 6.70 - 6.73 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H) .

20

【1178】

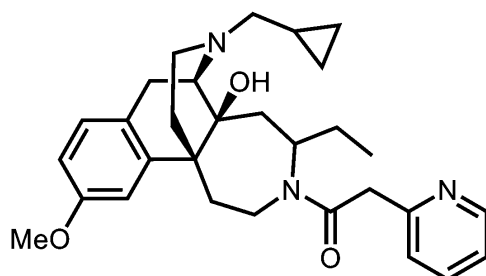
(実施例346)

1 - ((5aS, 6R, 11bR) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 4 - エチル - 5a - ヒドロキシ - 10 - メトキシ - 1, 2, 5, 5a, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 6, 11b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン - 3 (4H) - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オンの合成

30

【1179】

【化425】



40

【1180】

実施例5に記載した方法に従い、実施例345で得られた化合物および2 - (ピリジン - 2 - イル) 酢酸塩酸塩より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07 - 0.12 (m, 2H), 0.48 - 0.55 (m, 2H), 0.71 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 1.5H), 0.80 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 1.5H), 0.80 - 0.85 (m, 1H), 1.06 - 1.09 (m, 1H), 1.16 - 1.37 (m, 2.5H), 1.55 - 1.76 (m, 2

50

. 5 H), 1.88–2.24 (m, 3.5 H), 2.32–2.37 (m, 2.5 H), 2.49–2.58 (m, 1.5 H), 2.74–2.92 (m, 2.5 H), 3.03 (dd, J=6, 18 Hz, 1 H), 3.78 (s, 1.5 H), 3.79 (s, 1.5 H), 3.79–3.86 (m, 0.5 H), 3.91–4.16 (m, 3 H), 4.58–4.66 (m, 0.5 H), 6.68–6.77 (m, 2 H), 7.05 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.13–7.17 (m, 1 H), 7.43 (d, J=8 Hz, 0.5 H), 7.47 (d, J=8 Hz, 0.5 H), 7.61–7.66 (m, 1 H), 8.52–8.54 (m, 1 H).

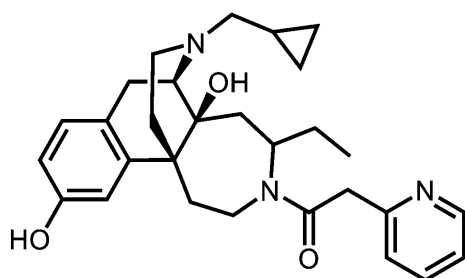
【1181】

(実施例347)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-4-エチル-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【1182】

【化426】



【1183】

実施例6に記載した方法に従い、実施例346で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.08–0.12 (m, 2 H), 0.48–0.52 (m, 2 H), 0.63 (t, J=7 Hz, 0.9 H), 0.78 (t, J=7 Hz, 2.1 H), 0.82–0.91 (m, 1 H), 1.07–1.34 (m, 3 H), 1.50–1.77 (m, 2 H), 1.85–1.98 (m, 1 H), 2.03–2.17 (m, 2 H), 2.29–2.40 (m, 3 H), 2.47–2.51 (m, 1 H), 2.63–2.86 (m, 3 H), 2.95–3.02 (m, 1 H), 3.83 (d, J=14 Hz, 0.3 H), 3.87 (dd, J=5, 16 Hz, 0.3 H), 3.98–4.27 (m, 3.1 H), 4.49–4.57 (m, 0.3 H), 6.59 (dd, J=2, 8 Hz, 0.3 H), 6.64 (dd, J=2, 8 Hz, 0.7 H), 6.70 (d, J=2 Hz, 0.3 H), 6.89 (d, J=8 Hz, 0.3 H), 6.94 (d, J=8 Hz, 0.7 H), 7.00 (d, J=2 Hz, 0.7 H), 7.15–7.18 (m, 0.7 H), 7.21–7.24 (m, 0.3 H), 7.43 (d, J=8 Hz, 0.7 H), 7.54 (d, J=8 Hz, 0.3 H), 7.66 (ddd, J=2, 8, 8 Hz, 0.7 H), 7.71 (ddd, J=2, 8, 8 Hz, 0.3 H), 7.85 (br s, 0.7 H), 8.04 (br s, 0.3 H), 8.51–8.56 (m, 1 H).

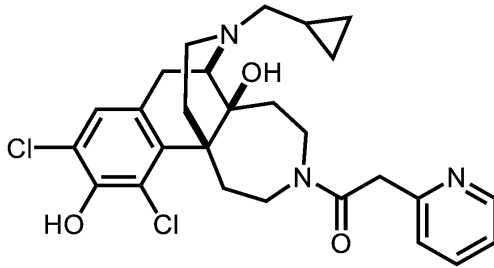
【1184】

(実施例348)

1-((5aS, 6R, 11bR)-9, 11-ジクロロ-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【1185】

【化 4 2 7】



10

【1186】

実施例 26 に記載した方法に従い、実施例 325 で得られた化合物 UV より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.10 (m, 2 H), 0.45–0.53 (m, 2 H), 0.73–0.85 (m, 1 H), 1.43–1.58 (m, 1 H), 1.61–1.97 (m, 3 H), 2.04–2.34 (m, 4 H), 2.38–2.91 (m, 5.7 H), 3.07–3.20 (m, 0.3 H), 3.33–3.49 (m, 2 H), 3.53–3.74 (m, 1.7 H), 3.79–3.94 (m, 0.3 H), 4.08–4.17 (m, 0.3 H), 4.44 (br s, 1 H), 4.60–4.75 (m, 0.7 H), 6.69 (s, 0.7 H), 6.74 (s, 0.3 H), 6.79–7.02 (m, 1.7 H), 7.09–7.15 (m, 0.3 H), 7.36–7.45 (m, 0.7 H), 7.50–7.57 (m, 0.3 H), 8.26–8.32 (m, 1 H).

20

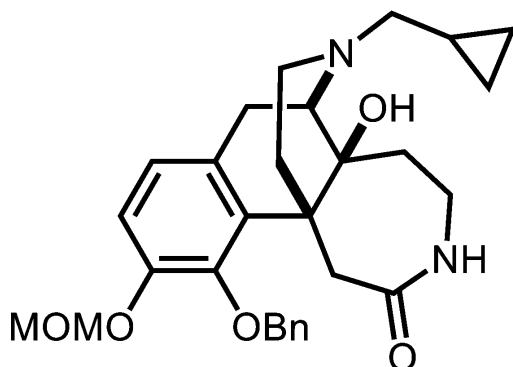
【1187】

(実施例 349)

(5a S, 6 R, 11 b R) – 11 – (ベンジロキシ) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 5a – ヒドロキシ – 10 – (メトキシメトキシ) – 3, 4, 5, 5a, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11 b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 2 (1 H) – オンの合成

【1188】

【化 4 2 8】



40

【1189】

参考例 35 に記載した方法に従い、実施例 330 で得られた化合物及び臭化ベンジル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), 0.47–0.54 (m, 2 H), 0.74–0.86 (m, 1 H), 1.36–1.62 (m, 3 H), 1.82–2.04 (m, 3 H), 2.25–2.38 (m, 2 H), 2.52–2.64 (m, 1 H), 2.75–2.97 (m, 3 H), 3.16–3.28 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.72–3.83 (m, 1 H), 4.

50

9.8 (d, $J=12$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J=6$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J=6$ Hz, 1H), 5.42–5.49 (m, 1H), 5.56 (d, $J=12$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.22–7.40 (m, 3H), 7.55–7.60 (m, 2H).

【1190】

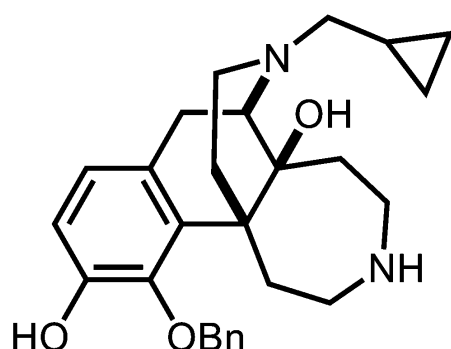
(実施例350)

(5aS, 6R, 11bS)–11–(ベンジロキシ)–14–(シクロプロピルメチル)–2, 3, 4, 5, 6, 7–ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–5a, 10 (1H)–ジオールの合成

の合成

【1191】

【化429】



【1192】

実施例2に記載した方法に従い、実施例349で得られた化合物より表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.06–0.12 (m, 2H), 0.46–0.53 (m, 2H), 0.74–0.86 (m, 1H), 1.23–1.32 (m, 1H), 1.45–1.55 (m, 1H), 1.57–1.69 (m, 1H), 1.95 (ddd, $J=5, 12, 12$ Hz, 1H), 2.04–2.22 (m, 2H), 2.26–2.38 (m, 3H), 2.54 (dd, $J=3, 12$ Hz, 1H), 2.67–2.95 (m, 6H), 3.04 (dd, $J=12, 12$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=11$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J=11$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.32–7.44 (m, 5H).

【1193】

(実施例351)

トリフルオロメタンスルホン酸 (5aS, 6R, 11bR)–11–(ベンジロキシ)–14–(シクロプロピルメチル)–5a–ヒドロキシ–3–(2–(ピリジン–2–イル)アセチル)–1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7–オクタヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2–d]アゼピン–10–イルの合成

【1194】

10

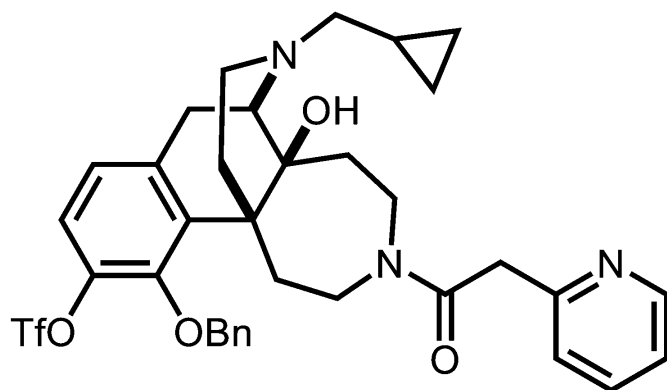
20

30

40

50

【化 4 3 0】



10

【1195】

実施例 350 で得られた化合物 (43.5 mg, 0.10 mmol)、2-(ピリジン-2-イル)酢酸塩酸塩 (20.8 mg, 0.12 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 (45.6 mg, 0.12 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (52.3 μ L, 0.30 mmol) を加え、室温で 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、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。得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた。

20

得られた粗生成物の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に炭酸カリウム (55.3 mg, 0.40 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) (143 mg, 0.40 mmol) を加え、室温で 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、クロロホルムで三回抽出した。有機層を合わせて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 (アミノ基担持シリカゲル、0-30% メタノール/クロロホルム) で精製し、表題化合物 (56.1 mg, 82%) を無色の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, 2 H), 0.46-0.56 (m, 2 H), 0.75-0.90 (m, 1 H), 1.20-1.30 (m, 1 H), 1.45-1.68 (m, 2 H), 1.90-2.23 (m, 3 H), 2.25-2.42 (m, 2 H), 2.43-2.55 (m, 1 H), 2.56-2.70 (m, 1 H), 2.71-3.46 (m, 5 H), 3.50-3.90 (m, 3 H), 3.92-4.02 (m, 0.3 H), 4.15-4.24 (m, 0.7 H), 4.65 (d, $J=11$ Hz, 0.7 H), 4.74 (d, $J=11$ Hz, 0.3 H), 5.26 (d, $J=11$ Hz, 0.3 H), 5.37 (d, $J=11$ Hz, 0.7 H), 6.90 (d, $J=9$ Hz, 0.3 H), 6.97 (d, $J=9$ Hz, 0.7 H), 7.06-7.20 (m, 3 H), 7.30-7.44 (m, 5 H), 7.53 (ddd, $J=2, 8, 8$ Hz, 0.3 H), 7.55 (ddd, $J=2, 8, 8$ Hz, 0.7 H), 8.44-8.51 (m, 1 H)。

30

40

【1196】

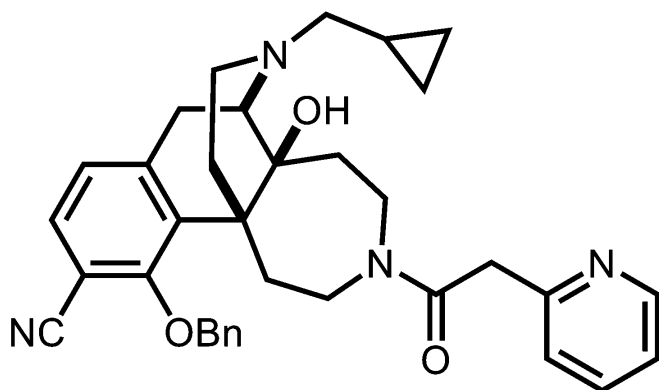
(実施例 352)

(5aS, 6R, 11bR)-11-(ベンジロキシ)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-3-(2-(ピリジン-2-イル)アセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7-オクタヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-10-カルボニトリルの合成

【1197】

50

【化 4 3 1】



10

【1198】

実施例 241 に記載した方法に従い、実施例 351 で得られた化合物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, 2H), 0.46–0.56 (m, 2H), 0.75–0.92 (m, 1H), 1.20–4.40 (m, 19H), 5.01 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.7H), 5.12 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.3H), 5.52 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.3H), 5.54 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.7H), 6.85 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 6.93 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 7.00–7.22 (m, 2H), 7.32–7.60 (m, 7H), 8.42–8.54 (m, 1H).

20

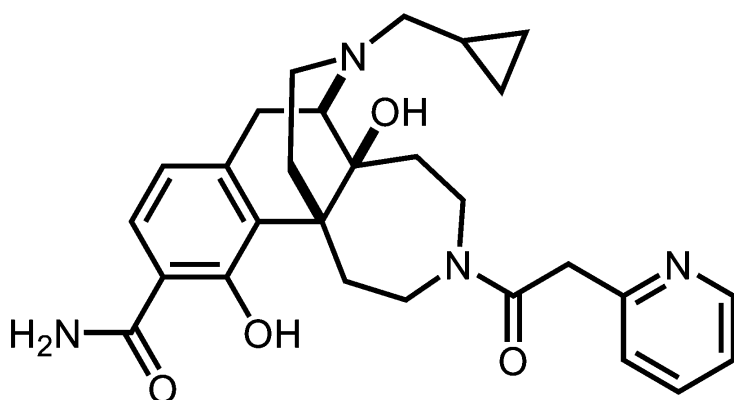
【1199】

(実施例 353)

(5a S, 6 R, 11b R) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 5a, 11 – ジヒドロキシ – 3 – (2 – (ピリジン – 2 – イル) アセチル) – 1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 7 – オクタヒドロ – 6, 11b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 10 – カルボキサミドの合成

【1200】

【化 4 3 2】



40

【1201】

実施例 352 で得られた化合物 (5.0 mg, 0.0089 mmol)、酢酸パラジウム (2.0 mg, 0.0089 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (2.3 mg, 0.0089 mmol) をトルエン (200 μL) に溶解し、アセトアルドキシム (1.6 μL , 0.0267 mmol) を加え、80°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を放冷後、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。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用い

50

た。

得られた粗生成物のメタノール（0.5 mL）溶液に、10%パラジウム-活性炭素（15.0 mg）及びギ酸カリウム（15.0 mg, 0.178 mmol）を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液に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。有機層を合わせて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：2 Mアンモニア-メタノール溶液=10：1）で精製し、表題化合物（1.7 mg, 39%）を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.15 (m, 2 H), 0.45–0.56 (m, 2 H), 0.75–0.92 (m, 1 H), 1.01–2.08 (m, 6 H), 2.20–3.00 (m, 8 H), 3.20–4.85 (m, 5.3 H), 4.10–4.61 (m, 1.7 H), 6.54 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3 H), 6.60 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7 H), 6.98–7.21 (m, 3 H), 7.35–7.79 (m, 2 H), 8.40–8.48 (m, 1 H).

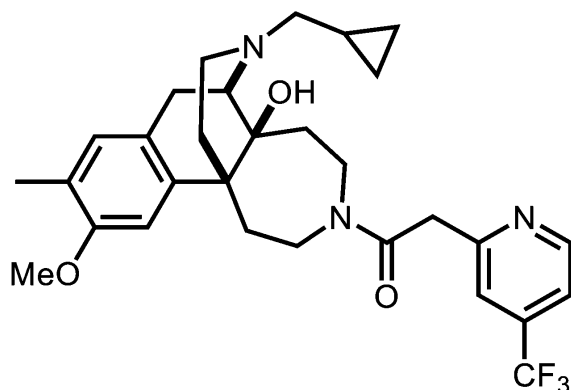
【1202】

(実施例354)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【1203】

【化433】



【1204】

実施例5に記載した方法に従い、実施例261で得られた化合物及び2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-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) : 0.04–0.17 (m, 2 H), 0.44–0.56 (m, 2 H), 0.75–0.91 (m, 1 H), 1.01–1.11 (m, 1 H), 1.59 (ddd, $J=4, 4, 15\text{ Hz}$, 0.5 H), 1.60–1.67 (m, 0.5 H), 1.83 (ddd, $J=3, 12, 15\text{ Hz}$, 0.5 H), 1.89–2.11 (m, 3 H), 2.15 (s, 1.5 H), 2.15 (s, 1.5 H), 2.17–2.25 (m, 1 H), 2.26–2.40 (m, 2 H), 2.50–2.60 (m, 1.5 H), 2.72 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.77 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.87 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.90 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.91 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5 H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.11 (ddd, $J=2, 10, 14\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.46 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.52 (ddd, $J=2, 12, 14\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.62 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 0.5 H), 3.67–3.98 (m, 1.5 H), 3.73 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5 H)

), 3.78 (s, 1.5H), 3.80 (s, 1.5H), 3.84 (d, J=15 Hz, 0.5H), 3.93 (d, J=15 Hz, 0.5H), 3.99 (d, J=15 Hz, 0.5H), 4.20 (ddd, J=2, 6, 14 Hz, 0.5H), 6.49 (s, 0.5H), 6.55 (s, 0.5H), 6.85 (s, 1H), 7.32–7.38 (m, 1.5H), 7.56–7.59 (m, 0.5H), 8.64 (d, J=5 Hz, 0.5H), 8.68 (d, J=5 Hz, 0.5H).

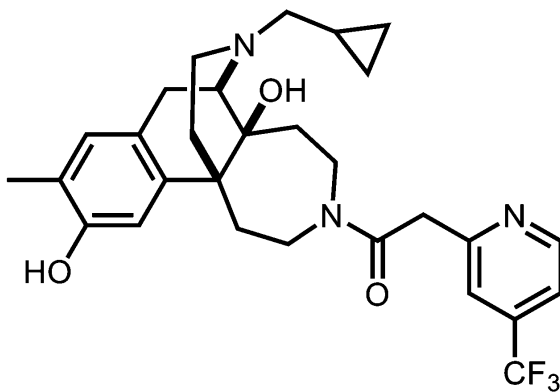
【1205】

(実施例355)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【1206】

【化434】



【1207】

実施例6に記載した方法に従い、実施例354で得られた化合物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), 0.43–0.56 (m, 2H), 0.75–0.88 (m, 1H), 1.01–1.15 (m, 1H), 1.51–1.63 (m, 1H), 1.77–1.86 (m, 1H), 1.87–1.96 (m, 0.3H), 1.92 (ddd, J=4, 13, 13 Hz, 0.7H), 1.98–2.19 (m, 2H), 2.10 (s, 2.1H), 2.17 (s, 0.9H), 2.23–2.39 (m, 2.7H), 2.49–2.62 (m, 1.3H), 2.70 (dd, J=6, 18 Hz, 0.7H), 2.71–2.78 (m, 0.3H), 2.84 (d, J=6 Hz, 0.7H), 2.90 (d, J=6 Hz, 0.3H), 2.91 (d, J=18 Hz, 0.3H), 2.94–3.02 (m, 0.7H), 2.96 (d, J=18 Hz, 0.7H), 3.32–3.48 (m, 1.3H), 3.77–3.86 (m, 0.3H), 3.78 (d, J=15 Hz, 0.3H), 3.81 (d, J=15 Hz, 0.3H), 3.89 (ddd, J=3, 5, 14 Hz, 0.3H), 3.97 (ddd, J=4, 13, 13 Hz, 0.7H), 4.01 (d, J=15 Hz, 0.7H), 4.03 (d, J=15 Hz, 0.7H), 4.27–4.34 (m, 0.7H), 4.42 (br s, 0.7H), 4.52 (br s, 0.3H), 6.63 (s, 0.3H), 6.79 (s, 1.4H), 6.81 (s, 0.3H), 7.35–7.43 (m, 1.3H), 7.58–7.61 (m, 0.7H), 8.64 (d, J=5 Hz, 0.3H), 8.70 (d, J=5 Hz, 0.7H).

【1208】

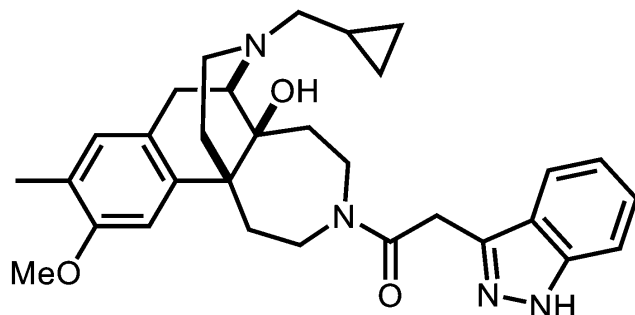
(実施例356)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11

b - (エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2- (1H-インダゾール-3-イル) エタン-1-オンの合成

【1209】

【化435】



10

【1210】

実施例5に記載した方法に従い、実施例261で得られた化合物及び2-(1H-インダゾール-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) : 0.03–0.15 (m, 2H), 0.44–0.57 (m, 2H), 0.75–0.91 (m, 1H), 0.99–1.11 (m, 1H), 1.50–1.64 (m, 1H), 1.76 (ddd, $J=3, 9, 12$ Hz, 0.5H), 1.80 (ddd, $J=3, 8, 11$ Hz, 0.5H), 1.91–2.19 (m, 3H), 2.15 (s, 1.5H), 2.16 (s, 1.5H), 2.26–2.35 (m, 1.5H), 2.28 (dd, $J=6, 13$ Hz, 0.5H), 2.35 (dd, $J=6, 13$ Hz, 0.5H), 2.45–2.56 (m, 1.5H), 2.64 (dd, $J=6, 18$ Hz, 0.5H), 2.73 (dd, $J=6, 18$ Hz, 0.5H), 2.85 (d, $J=6$ Hz, 0.5H), 2.88 (d, $J=18$ Hz, 0.5H), 2.89 (d, $J=6$ Hz, 0.5H), 2.92 (d, $J=18$ Hz, 0.5H), 3.27 (ddd, $J=2, 12, 14$ Hz, 0.5H), 3.44–3.56 (m, 1H), 3.60 (ddd, $J=4, 4, 14$ Hz, 0.5H), 3.72–3.84 (m, 0.5H), 3.77 (s, 1.5H), 3.81 (s, 1.5H), 3.85–3.98 (m, 1H), 3.85 (d, $J=15$ Hz, 0.5H), 3.92 (d, $J=15$ Hz, 0.5H), 4.03 (d, $J=16$ Hz, 0.5H), 4.06 (d, $J=16$ Hz, 0.5H), 4.07–4.14 (m, 0.5H), 4.50 (br s, 1H), 6.52 (s, 0.5H), 6.53 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.5H), 7.06 (ddd, $J=1, 6, 6$ Hz, 0.5H), 7.07 (ddd, $J=1, 6, 6$ Hz, 0.5H), 7.27–7.37 (m, 2H), 7.62–7.69 (m, 1H), 10.1 (br s, 1H).

20

30

【1211】

(実施例357)

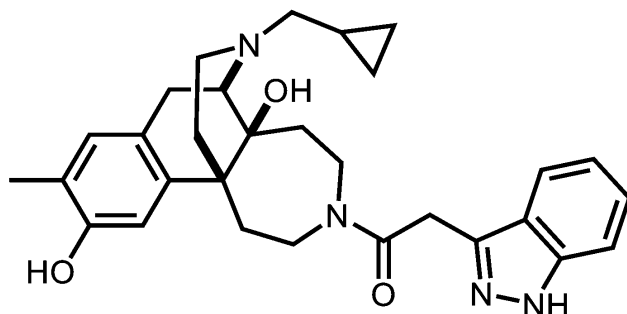
1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ) ナフト [1, 2-d] アゼピン-3 (4H) -イル) -2-(1H-インダゾール-3-イル) エタン-1-オンの合成

40

【1212】

50

【化 4 3 6】



10

【1 2 1 3】

実施例 6 に記載した方法に従い、実施例 3 5 6 で得られた化合物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), 0.40–0.56 (m, 2 H), 0.73–1.00 (m, 2 H), 1.47–2.06 (m, 5.5 H), 2.17 (s, 1.5 H), 2.21 (s, 1.5 H), 2.22–2.40 (m, 1 H), 2.26 (dd, $J=7, 13$ Hz, 0.5 H), 2.31 (d, $J=6$ Hz, 1 H), 2.33 (dd, $J=7, 13$ Hz, 0.5 H), 2.42–2.52 (m, 1 H), 2.59 (dd, $J=6, 18$ Hz, 0.5 H), 2.68 (dd, $J=6, 18$ Hz, 0.5 H), 2.81–2.89 (m, 1 H), 2.83 (d, $J=6$ Hz, 0.5 H), 2.90 (d, $J=18$ Hz, 0.5 H), 2.97–3.10 (m, 0.5 H), 3.13–3.27 (m, 0.5 H), 3.40–3.59 (m, 1 H), 3.70–4.00 (m, 3.5 H), 4.54 (br s, 1 H), 6.63 (s, 0.5 H), 6.69 (s, 0.5 H), 6.74 (s, 0.5 H), 6.76 (s, 0.5 H), 6.93–7.06 (m, 1 H), 7.16–7.35 (m, 2 H), 7.49–7.57 (m, 0.5 H), 7.60–7.69 (m, 0.5 H).

20

【1 2 1 4】

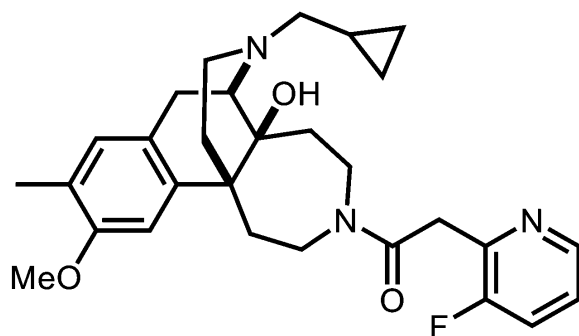
(実施例 3 5 8)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a-ヒドロキシ-10-メトキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

30

【1 2 1 5】

【化 4 3 7】



40

【1 2 1 6】

実施例 5 に記載した方法に従い、実施例 2 6 1 で得られた化合物及び 2-(3-フルオロピリジン-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), 0.46–0.54 (m, 2 H), 0.76–0.88 (m, 1 H), 1.03–1.11 (m, 1 H), 1.56–1.65 (m, 1 H), 1.84 (ddd, $J=2,$

50

1.2, 1.5 Hz, 0.4 H), 1.91–2.39 (m, 5.4 H), 2.16 (s, 1.8 H), 2.18 (s, 1.2 H), 2.37 (dd, $J=7$, 13 Hz, 0.6 H), 2.50–2.59 (m, 0.8 H), 2.61 (ddd, $J=4$, 12, 16 Hz, 0.6 H), 2.73–2.82 (m, 0.4 H), 2.74 (dd, $J=6$, 18 Hz, 0.6 H), 2.89 (d, $J=6$ Hz, 0.6 H), 2.91 (d, $J=6$ Hz, 0.4 H), 2.91 (d, $J=18$ Hz, 0.4 H), 2.98 (d, $J=18$ Hz, 0.6 H), 3.04–3.13 (m, 0.6 H), 3.44 (ddd, $J=4$, 4, 13 Hz, 0.6 H), 3.45–3.54 (m, 0.4 H), 3.57 (ddd, $J=4$, 4, 14 Hz, 0.4 H), 3.67 (dd, $J=2$, 16 Hz, 0.4 H), 3.68–3.82 (m, 0.6 H), 3.77 (s, 1.8 H), 3.80 (s, 1.2 H), 3.81 (dd, $J=2$, 16 Hz, 0.4 H), 3.88–4.01 (m, 1 H), 3.89 (dd, $J=2$, 16 Hz, 0.6 H), 3.98 (dd, $J=2$, 16 Hz, 0.6 H), 4.24 (ddd, $J=2$, 6, 15 Hz, 0.6 H), 6.52 (s, 0.4 H), 6.55 (s, 0.6 H), 6.86 (s, 1 H), 7.16 (ddd, $J=4$, 4, 9 Hz, 0.4 H), 7.19 (ddd, $J=4$, 4, 8 Hz, 0.6 H), 7.32 (ddd, $J=1$, 9, 10 Hz, 0.4 H), 7.34 (ddd, $J=1$, 8, 10 Hz, 0.6 H), 8.29 (ddd, $J=1$, 1, 4 Hz, 0.4 H), 8.33 (ddd, $J=1$, 1, 4 Hz, 0.6 H).

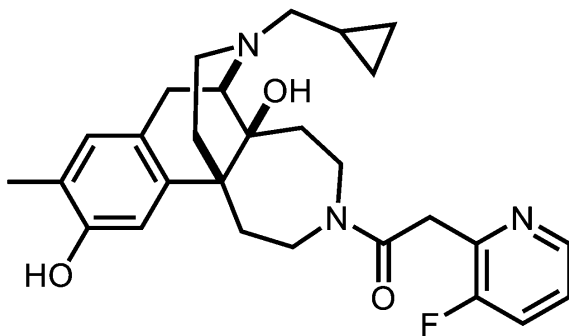
【1217】

(実施例359)

1-((5aS, 6R, 11bR)-14-(シクロプロピルメチル)-5a, 10-ジヒドロキシ-9-メチル-1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ-6, 11b-(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン-3(4H)-イル)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

【1218】

【化438】



【1219】

実施例6に記載した方法に従い、実施例358で得られた化合物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), 0.44–0.57 (m, 2 H), 0.76–0.90 (m, 1 H), 1.01–1.11 (m, 1 H), 1.52–1.64 (m, 1 H), 1.79–2.07 (m, 2.7 H), 2.08–2.26 (m, 2 H), 2.09 (s, 2.1 H), 2.19 (s, 0.9 H), 2.29 (dd, $J=6$, 12 Hz, 0.3 H), 2.32–2.39 (m, 0.3 H), 2.34 (d, $J=6$ Hz, 1.4 H), 2.48–2.56 (m, 1 H), 2.59 (ddd, $J=5$, 11, 16 Hz, 0.3 H), 2.70 (dd, $J=6$, 18 Hz, 0.7 H), 2.74 (dd, $J=6$, 18 Hz, 0.3 H), 2.86 (d, $J=6$ Hz, 0.7 H), 2.90 (d, $J=6$ Hz, 0.3 H), 2.90 (d, $J=18$ Hz, 0.3 H), 2.94–3.03 (m, 0.7 H), 2.95 (d, $J=18$ Hz, 0.7 H), 3.30–3.47 (m, 1.3 H), 3.74 (dd, $J=2$, 16 Hz, 0.3 H), 3.78 (dd, $J=2$, 16 Hz, 0.3 H), 3.79

- 3.92 (m, 1H), 3.93-3.99 (m, 0.3H), 3.94 (dd, J=2, 16Hz, 0.7H), 4.01 (dd, J=2, 16Hz, 0.7H), 4.30 (ddd, J=2, 6, 14Hz, 0.7H), 4.48 (br s, 1H), 6.64 (s, 0.3H), 6.75 (s, 0.7H), 6.78 (s, 0.7H), 6.82 (s, 0.3H), 7.19 (ddd, J=4, 4, 8Hz, 0.3H), 7.21 (ddd, J=4, 4, 8Hz, 0.7H), 7.34 (ddd, J=1, 8, 10Hz, 0.3H), 7.37 (ddd, J=1, 8, 10Hz, 0.7H), 8.29 (ddd, J=1, 1, 4Hz, 0.3H), 8.35 (ddd, J=1, 1, 4Hz, 0.7H).

【1220】

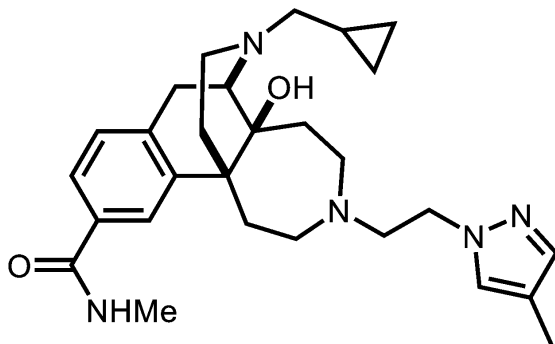
(実施例360)

(5aS, 6R, 11bS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a-ヒドロキシ-N-メチル-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-1,2,3,4,5,5a,6,7-オクタヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-10-カルボキサミドの合成

の合成

【1221】

【化439】



【1222】

実施例243および実施例31に記載した方法に従い、実施例334で得られた化合物より表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05-0.20 (m, 2H), 0.45-0.60 (m, 2H), 0.80-1.00 (m, 2H), 1.00-1.10 (m, 1H), 1.20-1.40 (m, 1H), 1.40-1.55 (m, 1H), 1.55-2.20 (m, 7H), 2.20-2.65 (m, 5H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.80-3.15 (m, 7H), 3.15-3.30 (m, 1H), 3.90-4.10 (m, 2H), 6.20-6.40 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.17 (d, J=8Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.43 (dd, J=2, 8Hz, 1H), 7.60 (d, J=2Hz, 1H).

【1223】

(実施例361)

(5aS, 6R, 11bR) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 5a, 10-ジヒドロキシ-1,2,5,5a,6,7-ヘキサヒドロ-6,11b-(エピミノエタノ)ナフト[1,2-d]アゼピン-3(4H)-カルボン酸フェニルの合成

【1224】

10

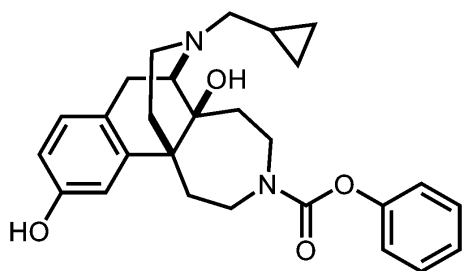
20

30

40

50

【化 4 4 0】



【1 2 2 5】

実施例 3 で得られた化合物 E (10 mg, 0.030 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、トリエチルアミン (20 μ L, 0.14 mmol) およびクロロギ酸フェニル (14 μ L, 0.11 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。その後反応液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、更に室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで三回抽出した。有機層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シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アミノ基担持シリカゲル、40–100% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (12.2 mg, 89%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.16 (m, 2 H), 0.48–0.55 (m, 2 H), 0.77–0.88 (m, 1 H), 1.02–1.11 (m, 1 H), 1.56–1.66 (m, 1 H), 1.86–2.12 (m, 4 H), 2.28–2.49 (m, 2.5 H), 2.51–2.64 (m, 1.5 H), 2.76–2.85 (m, 1 H), 2.91–3.03 (m, 2 H), 3.50–3.74 (m, 3 H), 3.76–3.96 (m, 1 H), 6.60–6.68 (m, 2 H), 6.85–6.91 (m, 2 H), 6.92–6.98 (m, 1 H), 7.09–7.17 (m, 1 H), 7.24–7.32 (m, 2 H) .

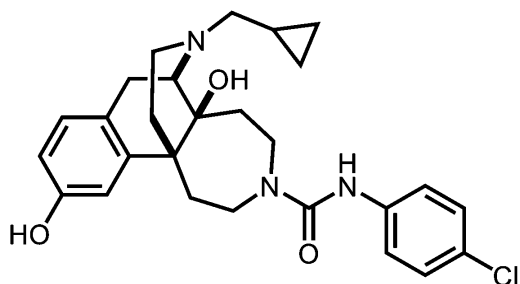
【1 2 2 6】

(実施例 3 6 2)

(5 a S, 6 R, 11 b R) – N – (4-クロロフェニル) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 5 a, 10 – ジヒドロキシ – 1, 2, 5, 5 a, 6, 7 – ヘキサヒドロ – 6, 11 b – (エピミノエタノ) ナフト [1, 2 – d] アゼピン – 3 (4 H) – カルボキサミドの合成

【1 2 2 7】

【化 4 4 1】



【1 2 2 8】

実施例 3 で得られた化合物 E (30 mg, 0.091 mmol) をクロロホルム (2 mL) に溶解し、トリエチルアミン (25 μ L, 0.18 mmol) およびイソシアン酸 4-クロロフェニル (28 mg, 0.18 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液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。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて濃縮した。得られた濃縮残渣をテトラヒドロフラン (3

mL)へ溶解し、2 M水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)を加え、室温で16時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層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:10%アンモニア水-メタノール溶液=12:1)で精製し、表題化合物(36.4 mg, 83%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.14 (m, 2H), 0.46–0.55 (m, 2H), 0.75–0.87 (m, 1H), 0.97–1.05 (m, 1H), 1.53–1.62 (m, 1H), 1.85–2.07 (m, 4H), 2.16–2.40 (m, 3H), 2.47–2.57 (m, 1H), 2.69–2.79 (m, 1H), 2.85–3.00 (m, 2H), 3.11–3.31 (m, 1H), 3.38–3.55 (m, 1H), 3.60–3.92 (m, 2H), 6.49 (br s, 1H), 6.58–6.68 (m, 2H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.11–7.20 (m, 4H).

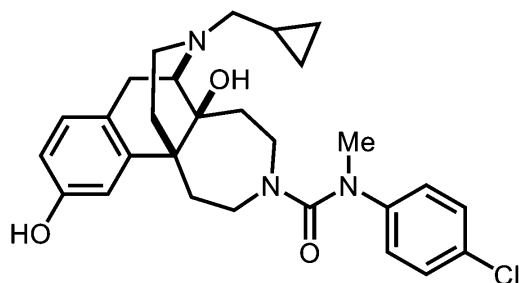
【1229】

(実施例363)

(5aS, 6R, 11bR)–N–(4-クロロフェニル)–14–(シクロプロピルメチル)–5a, 10-ジヒドロキシ–N–メチル–1, 2, 5, 5a, 6, 7-ヘキサヒドロ–6, 11b–(エピミノエタノ)ナフト[1, 2-d]アゼピン–3(4H)–カルボキサミドの合成

【1230】

【化442】



【1231】

実施例362で得られた化合物(29 mg, 0.060 mmol)をテトラヒドロフラン(2 mL)へ溶解し、ヨウ化メチル(15 μL , 0.24 mmol)および水素化ナトリウム(55%オイルディスパーション)(11 mg, 0.24 mmol)を加え、室温で17時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで三回抽出した。有機層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:10%アンモニア水-メタノール溶液=12:1)で精製し、表題化合物(3.3 mg, 11%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.05–0.12 (m, 2H), 0.45–0.52 (m, 2H), 0.74–0.85 (m, 1H), 1.05–1.15 (m, 1H), 1.27–1.36 (m, 1H), 1.64–1.76 (m, 1H), 1.93–2.13 (m, 3H), 2.26–2.36 (m, 2H), 2.44–2.57 (m, 2H), 2.66 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.77–2.83 (m, 1H), 2.89–3.00 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.21–3.33 (m, 2H), 3.51–3.63 (m, 1H), 4.46 (br s, 1H), 6.66 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.79–6.88 (m, 3H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.16–7.22 (m, 2H).

【1232】

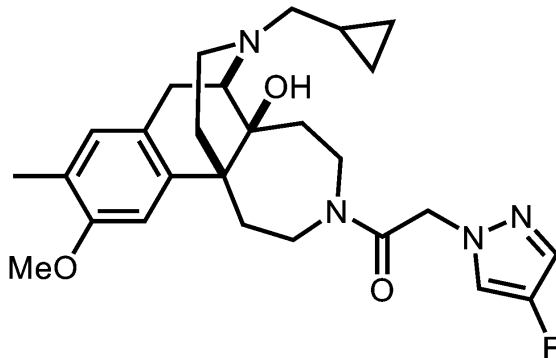
(実施例364)

1–((5aS, 6R, 11bR)–14–(シクロプロピルメチル)–5a-ヒドロキ

シー１０－メトキシ－９－メチル－１，２，５，５ａ，６，７－ヘキサヒドロ－６，１１
 ｂ－（エピミノエタノ）ナフト〔１，２－ｄ〕アゼピン－３（４Ｈ）－イル）－２－（４
 －フルオロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタン－１－オンの合成

【１２３３】

【化４４３】



10

【１２３４】

実施例１３２に記載した方法に従い、実施例２６１で得られた化合物及び４－フルオロ
 －１Ｈ－ピラゾール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), 0.45–0.59 (m, 2 H), 0.76–0.90 (m, 1 H), 1.03–1.12 (m, 1 H), 1.55–1.65 (m, 1 H), 1.80–1.91 (m, 1 H), 1.92–2.09 (m, 2.4 H), 2.10–2.29 (m, 1.2 H), 2.17 (s, 1.8 H), 2.17 (s, 1.2 H), 2.30–2.40 (m, 2 H), 2.49–2.61 (m, 1.4 H), 2.71 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.6 H), 2.77 (dd, $J=6, 19\text{ Hz}$, 0.4 H), 2.88 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.6 H), 2.91 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.4 H), 2.91 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.4 H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.6 H), 3.16 (ddd, $J=2, 11, 14\text{ Hz}$, 0.6 H), 3.34 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 0.6 H), 3.46–3.55 (m, 0.8 H), 3.64 (ddd, $J=4, 12, 14\text{ Hz}$, 0.4 H), 3.76–3.88 (m, 1.2 H), 3.79 (s, 1.8 H), 3.82 (s, 1.2 H), 4.10 (ddd, $J=3, 6, 14\text{ Hz}$, 0.4 H), 4.52 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4 H), 4.77 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4 H), 4.86 (s, 1.2 H), 6.51 (s, 0.4 H), 6.55 (s, 0.6 H), 6.87 (s, 0.6 H), 6.87 (s, 0.4 H), 7.16 (dd, $J=1, 4\text{ Hz}$, 0.4 H), 7.27–7.29 (m, 0.6 H), 7.31 (dd, $J=1, 4\text{ Hz}$, 0.4 H), 7.32–7.34 (m, 0.6 H).

20

30

【１２３５】

(実施例３６５)

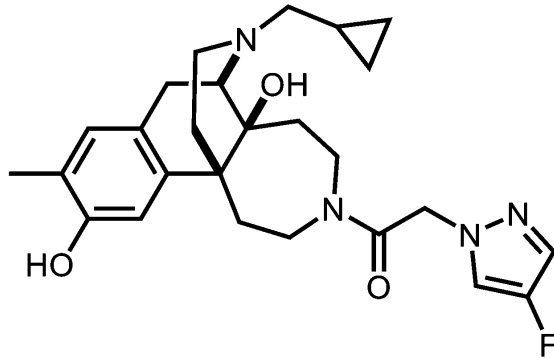
１－（（５ａＳ，６Ｒ，１１ｂＲ）－１４－（シクロプロピルメチル）－５ａ，１０－ジ
 ヒドロキシ－９－メチル－１，２，５，５ａ，６，７－ヘキサヒドロ－６，１１ｂ－（エ
 ピミノエタノ）ナフト〔１，２－ｄ〕アゼピン－３（４Ｈ）－イル）－２－（４－フルオ
 ロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタン－１－オンの合成

40

【１２３６】

50

【化 4 4 4】



10

【1 2 3 7】

実施例 6 に記載した方法に従い、実施例 3 6 4 で得られた化合物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), 0.43–0.57 (m, 2 H), 0.76–0.90 (m, 1 H), 1.02–1.11 (m, 1 H), 1.54–1.62 (m, 1 H), 1.78–2.24 (m, 4 . 6 H), 2.18 (s, 1.8 H), 2.19 (s, 1.2 H), 2.29 (dd, $J=6$, 13 Hz, 0.4 H), 2.30–2.39 (m, 1.2 H), 2.39 (dd, $J=6$, 12 Hz, 0.4 H), 2.51–2.70 (m, 1.4 H), 2.70 (dd, $J=6$, 18 Hz, 0.6 H), 2.74 (dd, $J=6$, 19 Hz, 0.4 H), 2 . 89 (d, $J=6$ Hz, 0.6 H), 2.90 (d, $J=19$ Hz, 0.4 H), 2 . 91 (d, $J=6$ Hz, 0.4 H), 2.97 (d, $J=18$ Hz, 0.6 H), 3.08–3.17 (m, 0.6 H), 3.27–3.39 (m, 1.4 H), 3.71 (ddd, $J=5$, 12, 14 Hz, 0.4 H), 3.79–3.89 (m, 1 H), 4.08 (ddd, $J=2$, 5, 14 Hz, 0.6 H), 4.46 (br s, 0.4 H), 4 . 52 (br s, 0.6 H), 4.65 (d, $J=16$ Hz, 0.4 H), 4.67 (d, $J=16$ Hz, 0.4 H), 4.87 (d, $J=17$ Hz, 0.6 H), 4.87 (d, $J=17$ Hz, 0.6 H), 6.11 (br s, 0.4 H), 6.26 (br s, 0 . 6 H), 6.62 (s, 0.4 H), 6.64 (s, 0.6 H), 6.83 (s, 0 . 4 H), 6.84 (s, 0.6 H), 7.19 (d, $J=5$ Hz, 0.4 H), 7.30 (d, $J=5$ Hz, 0.6 H), 7.31 (d, $J=5$ Hz, 0.4 H), 7.34 (d, $J=5$ Hz, 0.6 H) .

20

30

【1 2 3 8】

(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 κ オピオイド受容体発現 CHO 細胞 (Catalog No. CT6606, accession No. NM_000912) と被験化合物を $10\text{ }\mu\text{M}$ フォルスコリン存在下にて、アッセイバッファー ($1\times$ HBSS, 5mM HEPES, pH 7.4, 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 $10^{-14}\sim 10^{-7}\text{ M}$ の濃度範囲で実施した。

40

【1 2 3 9】

50

【表 1】

実施例	EC ₅₀ 値 (nM)	実施例	EC ₅₀ 値 (nM)
実施例 3	0. 8 3	実施例 8 4	0. 4 7
実施例 2 2	0. 1 3	実施例 8 8	0. 7 5
実施例 2 7	0. 1 3	実施例 9 0	0. 8 7
実施例 3 1	0. 1 1	実施例 1 0 0	0. 2 6
実施例 3 2	0. 1 3	実施例 1 0 2	0. 1 3
実施例 3 3	0. 9 2	実施例 1 0 5	0. 0 8 8
実施例 3 4	0. 0 4 0	実施例 1 0 8	0. 0 6 6
実施例 3 6	0. 0 2 5	実施例 1 1 2	0. 0 3 7
実施例 3 7	0. 0 5 1	実施例 1 1 3	0. 5 6
実施例 4 1	0. 1 3	実施例 1 1 4	0. 0 4 3
実施例 4 5	0. 1 7	実施例 1 1 5	0. 1 5
実施例 4 7	0. 2 3	実施例 1 1 6	0. 0 2 1
実施例 4 9	0. 0 8 9	実施例 1 1 7	0. 4 0
実施例 5 0	0. 0 2 7	実施例 1 1 8	0. 0 1 6
実施例 5 2	0. 1 5	実施例 1 2 0	0. 0 5 3
実施例 5 4	0. 3 6	実施例 1 2 2	0. 1 5
実施例 5 6	0. 9 7	実施例 1 2 3	0. 0 6 4
実施例 5 8	0. 1 4	実施例 1 2 4	0. 0 4 0
実施例 6 0	0. 0 5 6	実施例 1 2 6	0. 7 4
実施例 6 1	0. 0 2 8	実施例 1 2 8	0. 1 0
実施例 6 6	0. 1 4	実施例 1 3 0	0. 3 6
実施例 6 9	0. 2 8	実施例 1 3 2	0. 1 6
実施例 7 7	0. 0 2 6	実施例 1 3 3	0. 0 3 3
実施例 8 3	0. 3 7	実施例 1 3 7	0. 1 4

10

20

30

【1 2 4 0】

40

50

【表 2】

実施例	EC ₅₀ 値 (nM)	実施例	EC ₅₀ 値 (nM)
実施例 1 4 3	0. 0 3 3	実施例 2 2 5	0. 1 1
実施例 1 4 4	0. 0 1 9	実施例 2 2 6	0. 0 1 7
実施例 1 4 9	0. 0 2 3	実施例 2 2 7 (I)	0. 0 1 5
実施例 1 5 9	0. 7 7	実施例 2 2 7 (II)	0. 1 6
実施例 1 6 0	0. 0 4 5	実施例 2 2 8	0. 0 1 0
実施例 1 6 2	0. 3 9	実施例 2 2 9	0. 0 2 5
実施例 1 6 3	0. 0 7 6	実施例 2 3 0	0. 0 6 6
実施例 1 6 4	0. 2 6	実施例 2 3 2	0. 1 7
実施例 1 6 5	0. 2 8	実施例 2 3 4	0. 0 8 7
実施例 1 6 6	0. 3 1	実施例 2 3 6	0. 0 1 2
実施例 1 6 8	0. 0 4 7	実施例 2 3 7	0. 2 9
実施例 1 6 9	0. 0 9 4	実施例 2 3 8	0. 4 5
実施例 1 7 7	0. 0 1 9	実施例 2 4 4	0. 4 7
実施例 1 7 9	0. 0 2 4	実施例 2 4 6	2. 6
実施例 1 8 1	0. 3 2	実施例 2 6 2	0. 0 8 5
実施例 1 8 2	0. 2 2	実施例 2 6 3	0. 8 9
実施例 1 8 3	0. 0 3 0	実施例 2 6 4	0. 2 9
実施例 1 8 4	0. 0 9 5	実施例 2 6 5	0. 1 2
実施例 1 8 5	0. 3 9	実施例 2 6 6	0. 0 7 4
実施例 1 8 6	0. 9 9	実施例 2 7 0	0. 0 5 2
実施例 1 8 8	0. 6 9	実施例 2 7 4	0. 0 7 0
実施例 1 8 9	0. 3 9	実施例 2 8 1	0. 1 4
実施例 1 9 0	0. 3 2	実施例 2 9 1	0. 5 5
実施例 1 9 1	0. 4 8	実施例 3 0 8	0. 6 0
実施例 1 9 3	0. 0 3 5	実施例 3 1 4	0. 2 7
実施例 1 9 5	0. 0 2 3	実施例 3 2 3	0. 1 8
実施例 1 9 6	0. 2 2	実施例 3 2 6	0. 1 8
実施例 1 9 8	0. 5 9	実施例 3 2 8	0. 3 3
実施例 2 0 9	0. 0 5 0	実施例 3 2 9	0. 0 8 4
実施例 2 1 0	0. 7 2	実施例 3 3 2	0. 6 4
実施例 2 1 4	0. 1 3	実施例 3 3 6	0. 1 8
実施例 2 1 7	0. 1 8	実施例 3 4 3	0. 5 6
実施例 2 1 8	0. 1 6	実施例 3 4 7	0. 1 2
実施例 2 1 9	0. 2 3	実施例 3 5 5	0. 1 1
実施例 2 2 0	0. 2 6	実施例 3 5 7	0. 0 6 2
実施例 2 2 1	0. 0 3 4		

【1 2 4 1】

表 1 及び表 2 に示すとおり、本発明の化合物はκオピオイド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。

【1 2 4 2】

(試験例 2)

代謝安定性試験

ヒト肝ミクロソームと被験化合物を所定時間 (0 ~ 30 分) 反応させ、反応試料中の被験化合物の未変化体残存率を求めた。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 $\log - \text{linear}$ 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。

$CL_{int} * = k (-\min) \times 45 \text{ (mg MS protein/g liver)} \times 21 \text{ (g liver/kg)} / \text{MS protein (mg MS protein/mL)}$
 * : Yamazaki S. ; Skaptason J. ; Romero D, Vekich S. ; Jones HM. ; Tan W. ; Wilner KD. ; Koudriakova T. Drug Metab. Dispos. 2011 Mar ; 39 (3) : 383-393.

【1243】

【表3】

被験化合物 ¹⁾	CL_{int} (mL/min/kg)
実施例20	3.9
実施例22	7.2
実施例31	7.5
実施例45	4.5
実施例50	8.7
実施例61	26.0
実施例77	6.7
実施例90	11.6
実施例124	14.3
実施例139	29.7
実施例176	8.2
実施例177	9.5
実施例229	5.1
実施例244	7.7
実施例247	4.8
実施例262	5.8
実施例263	18.0
実施例266	4.4
実施例277	6.4
実施例281	13.7
実施例291	8.0
実施例295	17.2
実施例298	22.5
実施例308	9.0
実施例320	22.9
実施例322	6.6
実施例326	10.9
実施例332	9.2
実施例353	7.9

¹⁾ 塩酸塩を用いた。

【1244】

表3に示すとおり、本発明の化合物は優れた代謝安定性を示した。

【1245】

(試験例 3)

マウス酢酸ライジング試験

被験化合物の鎮痛作用は、酢酸ライジング試験により評価した。実験には、ICR系雄性マウスを用い、試験開始前にプラスチック製オープンフィールドへ30分間馴化させた。馴化後、マウスは、被験化合物（30～3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）あるいは注射用水を皮下あるいは経口にて投与され、一度オープンフィールドへ戻された。被験化合物投与30分後、0.6%酢酸水溶液を腹腔内投与で同じマウスに追加投与した。0.6%酢酸水溶液投与10分後より、マウスにおいて誘発されるライジング反応（腹腔を床に押し付けて伸びをするような身もだえ反応）回数を10分間計測し、このライジング反応回数を対照群（注射用水投与群）と比較して、被験化合物の鎮痛効果を評価した。その結果を表4に記載する。

【1246】

【表4】

被験化合物 ¹⁾	投与経路	投与量	ライジング抑制作用	
			ライジング抑制率 ²⁾	ED ₅₀ 値 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
実施例22	経口	30	+	15.2
		300	++	
実施例34	皮下	30	++	N. C. ³⁾
実施例45	皮下	30	++	N. C. ³⁾
実施例50	経口	300	+	210
		1000	+++	
実施例77	皮下	30	+	12.5
		300	+++	
実施例308	経口	1000	+	1420
		3000	++	

¹⁾ 塩酸塩を用いた。²⁾ ライジング抑制作用は、抑制率に従って以下のように分類した。

40 ≤ % < 60 : +, 60 ≤ % < 80 : ++, 80 ≤ % : +++

³⁾ N. C. : not calculated

【1247】

表4に示す通り、本発明の化合物は強力な鎮痛作用を示すことが確認された。

【1248】

(試験例 4)

ロータロッド試験

被験化合物の鎮静作用（運動協調性障害作用）は、ロータロッド試験により評価した。実験には、ICR系雄性マウスを用い、事前にロータロッド訓練により運動課題を習得したマウスを使用した。ロータロッド訓練は、マウスが、3rpmで回転する回転軸棒上（直径3cm、KN-75、夏目製作所）に60秒間馴化して運動学習を獲得するまで、適度な休息時間を設けながら繰り返し訓練し、その後、3rpm 180秒間、4rpm 180秒間、および5rpm 180秒間の計三回のトレーニングを設けた。すべての訓練の後、90分から120分間の休息を設け、マウスの負担を軽減させた。なお、訓練によっても運動学習を獲得できなかったマウスは、実験には使用しなかった。

ロータロッド試験では、被験化合物投与前にプレ値として5rpm 300秒間（カットオフ値300秒）における落下回数を測定した。プレ値の測定後、被験化合物（3～500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）もしくは注射用水をマウスに皮下投与（s.c.）あるいは経口投与（p.o.）で処置し、被験化合物投与後30分、60分、90分、120分の4時点で、プレ値の測定と同様にそれぞれ5rpm 300秒間における落下回数を測定した。こ

の4時点における落下回数の合計を総落下回数 (Total falls) として、被験化合物の鎮静作用を評価した。その結果を図1～5に記載する。なお、被験化合物は塩酸塩を用いた。また、図1～5中、Mean±SEM ns; not significant (Welch's t test)、Mean±SEM *; $p < 0.05$, ***; $p < 0.001$ (Bonferroni's test) である。

【1249】

図1～5に示すとおり、本発明の化合物は比較化合物であるナルフラフィンより高い用量においても鎮静作用を示さず、その用量はマウス酢酸ライジング試験におけるED₅₀値 (試験例3) の30倍以上高い用量であるため、治療域が広いことが確認された。

【1250】

以上、本発明の好ましい実施例を説明したが、本発明はこれら実施例に限定されることはない。本発明の趣旨を逸脱しない範囲で、構成の付加、省略、置換、およびその他の変更が可能である。本発明は前述した説明によって限定されることはなく、添付のクレームの範囲によってのみ限定される。

10

20

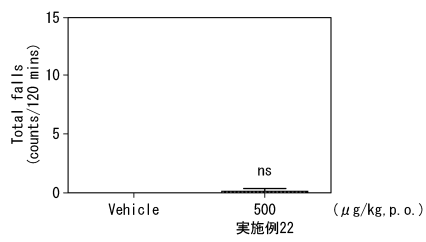
30

40

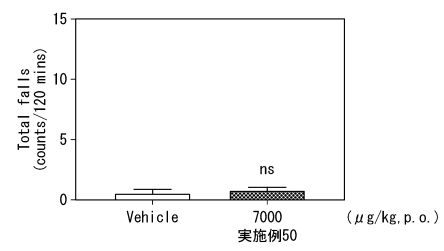
50

【図面】

【図 1】

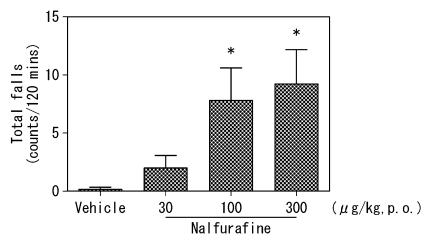


【図 2】

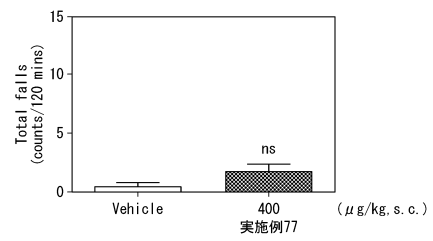


10

【図 3】

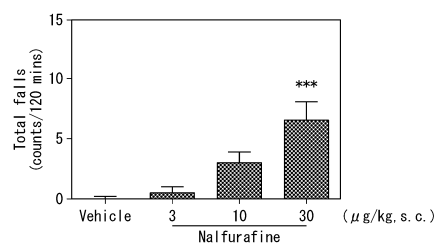


【図 4】



20

【図 5】



30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/36 (2006.01)	A 6 1 P	25/36	
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 K	31/695 (2006.01)	A 6 1 K	31/695	
C 0 7 F	7/10 (2006.01)	C 0 7 F	7/10	Q

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1-22 日本ケミファ株式会社 創薬研究所内

(72)発明者 並木 真悠

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 谷田 誠浩

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

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表2015-500245 (JP, A)

特表2010-511717 (JP, A)

国際公開第2020/085234 (WO, A1)

国際公開第2008/143263 (WO, A1)

SUZUKI, Shinya et al., Discovery of highly selective kappa-opioid receptor agonists: 10 alpha-hydroxy TRK-820 derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2017年, 27, 3920-3924

ISHIKAWA, Kyoko et al., C-homomorphinan derivatives as lead compounds to obtain safer and more clinically useful analgesics, Chem. Pharm. Bull., 2017年, 65, 920-929

Bioorg. Med. Chem., 2016年, 24, 2199-2205

Chem. Pharm. Bull., 1970年, 18, 1269-1273

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C 0 7 H

A 6 1 K 31/

A 6 1 P

C 0 7 F

CAplus/REGISTRY (STN)