(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6400592号
(P6400592)

(45)発行日　平成30年10月3日(2018.10.3)　(24)登録日　平成30年9月14日(2018.9.14)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 221/26	(2006.01)	C07D	221/26	CSP
C07D 401/12	(2006.01)	C07D	401/12	
C07D 401/06	(2006.01)	C07D	401/06	
C07D 401/04	(2006.01)	C07D	401/04	
C07D 405/12	(2006.01)	C07D	405/12	

請求項の数 10　(全 230 頁)　最終頁に続く

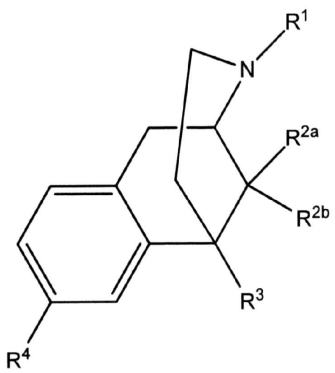
(21)出願番号	特願2015-541249 (P2015-541249)
(86)(22)出願日	平成25年11月8日 (2013.11.8)
(65)公表番号	特表2015-536972 (P2015-536972A)
(43)公表日	平成27年12月24日 (2015.12.24)
(86)国際出願番号	PCT/IB2013/002511
(87)国際公開番号	WO2014/072809
(87)国際公開日	平成26年5月15日 (2014.5.15)
審査請求日	平成27年6月30日 (2015.6.30)
(31)優先権主張番号	61/724,786
(32)優先日	平成24年11月9日 (2012.11.9)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	61/788,618
(32)優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　508150854
パーデュー、ファーマ、リミテッド、パートナーシップ
アメリカ合衆国，コネチカット州　０６９０１－３４３１，スタンフォード，トレッサー　ブーラバード　２０１，ワン　スタンフォード　フォーラム
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100110663
弁理士　杉山　共永
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ベンゾモルファン類似体およびその使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ”の化合物：
【化１１２】



I”

（式中、
R^1は、－（C_1～C_{10}）アルキル、（C_3～C_{12}）シクロアルキル－（C_1～C_6）アルキル－、（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、ジフェニル（C_1～C_6）アルキル－、および（（３から１２員の）複素環）－（C_1～C_6）ア

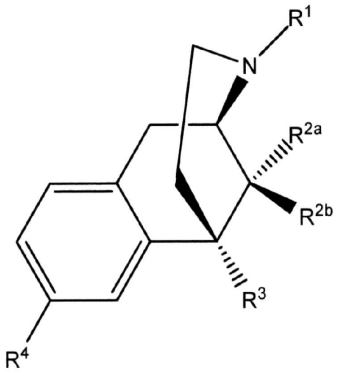
ルキル－からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、１または２つの独立して選択されるＲ^{12}基で場合によって置換されており、
Ｒ^{2a}は水素、ＯＨであるか、または存在せず、
Ｒ^{2b}は、
１）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
Ｒ^{5}は、水素または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルであり、
Ｒ^{6}は、アミノスルホニルアルキルで置換されていてもよいアリール、カルボキシアルキル、アリールアルキル（該アリール基が、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはアミノスルホニルで置換されていてもよい）、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、およびアルコキシカルボニルアミノアルキルから選択され、
または、Ｒ^{5}及びＲ^{6}は、窒素原子と共にピロリジル又はピペリジルを形成し、ピロリジル又はピペリジル環は、アミノまたはカルボキシルで置換されていてもよく、
２）ＮＲ^{5}－ＣＯＲ^{7}、
Ｒ^{7}は、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル（該アリール基が、アルキルスルホニルで置換されていてもよい）、ハロアルキルで置換されていてもよいヘテロアリール、カルボキシルで置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、アルキル、およびカルボキシアルキルから選択され、
３）ＮＲ^{5}－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ^{8}、
Ｒ^{8}は、アリール（アルキル、アミノカルボニル、カルボキシル、シアノ、またはアミノアルキルで置換されていてもよい）、ハロゲンで置換されていてもよいヘテロアリール、およびカルボキシアルキルから選択され、
４）ＮＲ^{5}－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、
Ｒ^{9}は、ハロアルキルで置換されていてもよいアリール、
５）アルキレン－Ｒ^{10}、
Ｒ^{10}は、ヘテロアリールオキシ（該ヘテロアリール基は、アミノカルボニル、カルボキシル、ハロゲン、またはヒドロキシアルキルで置換されていてもよい）、アリールオキシ（該アリール基は、アミノカルボニルまたはカルボキシルで置換されていてもよい）、アリールアミノカルボニル（該アリール基は、カルボキシルで置換されていてもよい）、アリールアルキルカルボニルアミノ（該アリール基は、ハロゲンで置換されていてもよい）、およびヘテロシクリルカルボニル（該ヘテロシクリル基は、カルボキシで置換されていてもよい）から選択され、
６）アリール－Ｒ^{11}、
Ｒ^{11}は、シアノ、カルボキシ、アミノカルボニル、ヘテロアリール、およびアリールアルキルオキシから選択され、
７）ＣＯ－ＮＨ－アリーレン－ＣＯ$_{2}$Ｈ、および
８）Ｏ－アルキレン－ＣＯ－ＮＨ$_{2}$、
から選択され、
または、Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は一緒になって、
＝Ｎ－ＯＨ、＝Ｎ－Ｏ－アルキル、＝Ｎ－Ｏ－アルキレン－ＮＲ^{5}Ｒ^{5}、＝Ｎ－Ｏ－アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｈ、＝ＣＨ－アルキル、＝ＣＨ－ＣＯ$_{2}$－アルキル、または＝Ｎ－ＮＨ－ＣＯ－アリール（該アリール基は、ハロゲンで置換されていてもよい）を形成し、
Ｒ^{3}は、ｂ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、および－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニルから選択され、
Ｒ^{4}は、
ａ）－ＯＨ、および
ｂ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$）アルコキシ
から選択され、
Ｒ^{12}は、独立して、ハロおよびＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{5}から選択され、
ヘテロアリールは、Ｎ，Ｓ，Ｏを環構成原子として含む５～８員の芳香族環であり、
ヘテロシクリルは、Ｎ，Ｓ，Ｏを環構成原子として含む５～８員の非芳香族環である。）

または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項２】

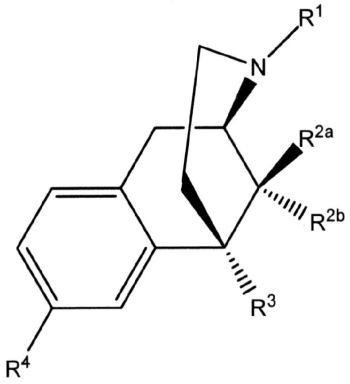
式ＩＡ”、ＩＢ”、ＩＣ”またはＩＤ”：

【化１１３】



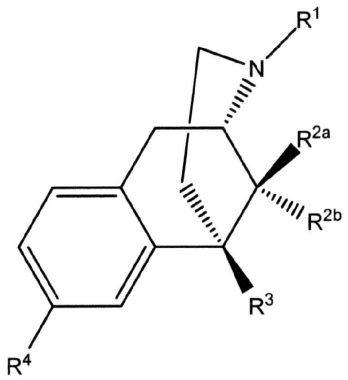
IA’’

【化１１４】



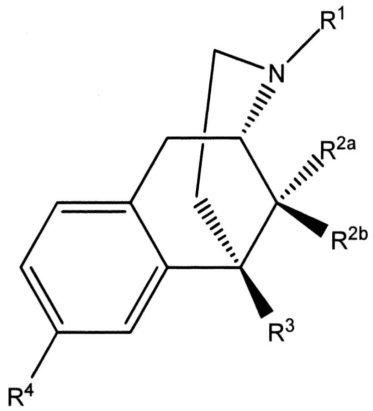
IB’’

【化１１５】



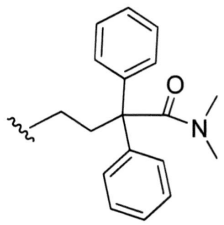
IC’’

【化１１６】



ID''

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{3}、およびＲ^{4}は請求項１で定義された通りである）を有する請求項１に記載の化合物、
または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。
【請求項３】
Ｒ^{1}が、i)－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキルであり、
Ｒ^{1}が、ii)（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－であり、
Ｒ^{1}が、iii)（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－であり、または、
Ｒ^{1}が、iv)
【化１１７】



である、請求項１または２に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。
【請求項４】
Ｒ^{4}が－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$）アルコキシである、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。
【請求項５】
Ｒ^{4}がＯＨである、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。
【請求項６】
２－（（（８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イリデン）アミノ）オキシ）酢酸；
８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オンオキシム；
２－（（（６Ｒ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）オキシ）アセトアミド；

２－（（（６Ｒ，１１Ｓ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）オキシ）アセトアミド；
８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オン－Ｏ－（２－（ジエチルアミノ）エチル）オキシム；
８－メトキシ－３，６－ジメチル－１１－プロピリデン－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン；
４－（１１，１１－ジヒドロキシ－８－メトキシ－６－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－３（４Ｈ）－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニルブタンアミド；
（６Ｒ，１１Ｓ）－８－メトキシ－Ｎ，３，６－トリメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－アミン；
（６Ｒ，１１Ｒ）－８－メトキシ－Ｎ，３，６－トリメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－アミン；
３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オンＯ－メチルオキシム；
（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メタノール；
（Ｚ）－エチル２－（８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イリデン）アセタート；
（Ｚ）－２－（８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イリデン）酢酸；
エチル２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アセテート；
２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）酢酸；
（Ｅ）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－（（６Ｒ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド；
４－（（６Ｒ，１１Ｓ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－６－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－３（４Ｈ）－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニルブタンアミド；
８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オンオキシム；
４－（１１－（ヒドロキシイミノ）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－３（４Ｈ）－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニルブタンアミド；
（Ｅ）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－（（６Ｒ，１１Ｓ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド；
４－（（６Ｒ，１１Ｒ）－８，１１－ジヒドロキシ－６－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－３（４Ｈ）－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニルブタンアミド；
４－（（６Ｒ，１１Ｓ）－８，１１－ジヒドロキシ－６－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－３（４Ｈ）－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニルブタンアミド；
（Ｅ）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］

アゾシン－１１－イル）アクリルアミド；
（Ｅ）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド；
（Ｅ）－Ｎ－エチル－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アクリルアミド；
４－フルオロ－Ｎ’－（（２Ｓ，６Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イリデン）ベンゾヒドラジド；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－２－（４－（メチルスルホニル）フェニル）アセトアミド）；
４－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）アミノ）－４－オキソブタン酸；
（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３，６－ジメチル－１１－（メチル（フェネチル）アミノ）－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
４－（２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アセトアミド）安息香酸；
５－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）ニコチン酸；
５－（（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）ニコチン酸；
２－（２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アセトアミド）安息香酸；
３－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンゾニトリル；
３－（（６Ｒ，１１Ｓ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンゾニトリル；
３－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）安息香酸；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルベンズアミド；
３－（（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）安息香酸；

３－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）安息香酸；
（６Ｓ，１１Ｒ）－１１－（３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン；
（１Ｓ）－１－（５－クロロ－６－（（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）ピリジン－３－イル）エタン－１，２－ジオール；
４－（（（６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）ベンズアミド；
４－（３－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－メチルウレイド）安息香酸；
４－（３－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－メチルウレイド）安息香酸；
３－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）カルバモイル）安息香酸；
３－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）カルバモイル）安息香酸；
２－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）カルバモイル）安息香酸；
２－（４－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）フェニル）エタンスルホンアミド；
２－（４－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）アミノ）フェニル）エタンスルホンアミド；
４－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－カルボキサミド）安息香酸；
２－（（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）イソニコチンアミド；
３－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンズアミド；
（２Ｓ）－１－（２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アセチル）ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－Ｎ，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－アミン；
（Ｅ）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド；

２－（４－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）フェニル）エタンスルホンアミド；
４－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）カルバモイル）安息香酸；
３－（（６Ｒ，１１Ｒ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンゾニトリル；
（６Ｓ，１１Ｒ）－１１－（３－（ベンジルオキシ）フェニル）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン；
メチル３－（（６Ｒ，１１Ｒ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンゾエート；
３－（（６Ｒ，１１Ｓ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンズアミド；
メチル３－（（６Ｒ，１１Ｓ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンゾエート；
（６Ｒ，１１Ｒ）－１１－（３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オール；
（６Ｒ，１１Ｓ）－１１－（３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オール；
３－（（６Ｒ，１１Ｒ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンズアミド；
３－（３－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－メチルウレイド）プロパン酸；
（６Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１１－（ピロリジン－１－イル）－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン；
１－（（６Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ピペリジン－４－アミン；
３－（（６Ｒ，１１Ｓ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）安息香酸；
１－（２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アセチル）ピペリジン－４－カルボン酸；
２－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）アミノ）酢酸；
１－（（６Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ピペリジン－３－カルボン酸；
２－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（（６Ｓ，１１Ｓ）－８－メトキシ－３，

６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メチル）アセトアミド；
２－（３－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－メチルウレイド）－４－メチルペンタン酸；
（Ｅ）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｒ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素；
４－（３－（（６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－メチルウレイド）ベンズアミド；
（Ｅ）－Ｎ－（（６Ｒ，１１Ｒ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド；
４－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－１１－（３－（４－シアノフェニル）－１－メチルウレイド）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－３（４Ｈ）－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニルブタンアミド；
（Ｅ）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド；
（Ｚ）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－６－メチル－３－フェネチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｒ）－３－（シクロブチルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素’
３－（４－シアノフェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｒ）－３－（２，３－ジフルオロベンジル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（フラン－３－イルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素；
３－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３，４

－ジヒドロキナゾリン－２（１Ｈ）－オン；
４－（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（２－（（（２Ｓ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（２－（（（２Ｓ，６Ｒ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド；
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－１１－（（３，４－ジクロロフェネチル）アミノ）－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール；
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－１１－（（３，４－ジクロロフェネチル）アミノ）－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール；
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－１１－（（４－メトキシフェネチル）アミノ）－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール；
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－１１－（（４－フルオロフェネチル）アミノ）－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール；
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－６－メチル－１１－（（ピペリジン－４－イルメチル）アミノ）－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール；
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３，６－ジメチル－１１－（（２－（ピリジン－４－イル）エチル）アミノ）－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール；
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－３，６－ジメチル－１１－（（２－（チオフェン－２－イル）エチル）アミノ）－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール；
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－１１－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェネチル）アミノ）－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメ

チル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
４－（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド；
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－１１－（（２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エチル）アミノ）－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール；
ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）プロピル）カルバメート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）カルバメート；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）チオフェン－３－カルボキサミド；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルチオフェン－３－カルボキサミド；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルベンズアミド；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ，４－ジメチルペンタンアミド；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－２－フェニルアセトアミド；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－２－フェニルアセトアミド；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルベンズアミド；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルシクロヘキサンカルボキサミド；
（Ｅ）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－３－（ピリジン－３－イル）アクリルアミド；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－２－（チオフェン－３－イル）アセトアミド；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルチオフェン－３－カルボキサミド；

Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルチオフェン－３－カルボキサミド；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－５－（トリフルオロメチル）ピコリンアミド；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）チオフェン－３－カルボキサミド；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－３－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－３－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－３－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド；
３－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－１－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素；
１－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１－メチル尿素；
１－（（６Ｒ，１１Ｒ）－６－アリル－８－メトキシ－３－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（４－シアノフェニル）－１－メチル尿素；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３－メチル－６－プロピル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３－メチル－６－プロピル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素；
３－（４－（アミノメチル）フェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｓ）－８－メトキシ－３－メチル－６－プロピル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素；
１－（５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－３－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）尿素；及び
３－（５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素からなる群から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項７】
請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、もしくは溶媒和物の有効量と、薬学的に許容される担体または添加剤とを含む、医薬組成物。
【請求項８】
細胞におけるオピオイド受容体機能を調節するためのインビトロでの方法であって、オピオイド受容体を発現することが可能な細胞を、請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物の有効量、または薬学的に許容されるその塩、もしくは溶媒和物と接触させる、前記インビトロ方法。
【請求項９】
組成物を調製する方法であって、請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、もしくは溶媒和物を、薬学的に許容される担体または添加剤と混和するステップを含む方法。
【請求項１０】
状態を治療または予防するために有用な薬物の製造における、請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、もしくは溶媒和物の使用であって、前記状態が疼痛または便秘である、前記使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、薬化学の分野である。本発明は、オピオイド受容体アゴニストおよび／またはアンタゴニストとしての活性を有する新規なベンゾモルファン類似体に関する。特定の実施形態において、本発明の化合物は、オピオイドアゴニストおよびＯＲＬ－１受容体アンタゴニストとして二重活性を有する。
【背景技術】
【０００２】
疼痛は、患者が医師の忠告や治療を求める最も一般的な症状である。急性疼痛が通常自己限定性であるのに対して、慢性疼痛は３カ月以上続く可能性があり、患者の人格、ライフスタイル、機能的能力および全体の生活の質に著しい変化をもたらす可能性がある（K.M.Foley、Pain、Cecil Textbook of Medicine、100-107、J.C.BennettおよびF.Plum編、第20版、1996年）。
【０００３】
疼痛は従来より、非オピオイド性鎮痛剤（例えばアセチルサリチル酸、コリンマグネシウムトリサリチル酸、アセトアミノフェン、イブプロフェン、フェノプロフェン、ジフルニサルまたはナプロキセン）、またはオピオイド性鎮痛剤（例えばモルヒネ、ヒドロモルホン、メサドン、レボルファノール、フェンタニル、オキシコドンまたはオキシモルホン）のいずれかを投与することにより対処されてきた。
【０００４】
「麻薬」という用語は、オピオイドを指すために使用されることが多いにもかかわらず、この用語は、オピオイドに特異的に適用されることはない。「麻薬」という用語は、「昏迷」というギリシャ語の単語に由来し、睡眠を誘導する任意の薬剤を本来指すものであったが、後になってオピオイドに関連するものになった（Gutstein Howard B.、Akil Huda、「第21章Opioid Analgesics」(第21章)、Brunton LL、Lazo JS、Parker Kl:Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics、第11版:http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=940653）。合法的文脈において、「麻薬」という用語は、乱用または常習の可能性のある、機構的に無関係な様々な物質を指す（Gutstein Howard B.、Akil Huda、「第21章Opioid Analgesics」(第21章)、Brunton LL、Lazo JS、Parker Kl:Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics、第11版:http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=940653）。したがって、「麻薬」という用語は、オピオイドを指すばかりでなく、オピオイドと異なる受容体を介してその薬理学的な

効果を発揮する薬剤、例えばコカイン、メタンフェタミン、エクスタシーなども指す。さらに、「麻薬」という用語は、このような広範囲の無関係な薬剤を指し、これらの多くは、鎮痛特性を所有していないので、「麻薬」特性を有する薬剤は、必ずしも鎮痛性を有すると想定することはできない。例えば、エクスタシーおよびメタンフェタミンなどの薬剤は、鎮痛性がないので、疼痛を治療するために使用されていない。

【０００５】

最近まで、中枢神経系（ＣＮＳ）の中に、各種類がサブタイプ受容体を有する、３つの主要な種類のオピオイド受容体が存在するという証拠があった。これらの受容体の種類は、μ、δおよびκとして知られている。オピエートは、これらの受容体に対する親和性が高い一方、体内で生じるものではないので、これらの受容体の内因性リガンドを同定および単離するための研究が追随した。これらのリガンドはそれぞれ、エンドルフィン、エンケファリンおよびダイノルフィンとして同定された。追加の実験は、オピオイド受容体様（ＯＲＬ－１）受容体の同定へとつながるが、この受容体は、既知のオピオイド受容体の種類と高い相同性を有する。新しく発見されたこの受容体は、この受容体が薬理学的な相同性を示さなかったことから、構造上の根拠のみに基づきオピオイド受容体と分類された。μ、δおよびκ受容体に対して高い親和性を有する非選択的リガンドは、ＯＲＬ－１受容体に対して低い親和性を有していたことが最初に実証された。内因性リガンドが依然として発見されていなかったという事実と共に、この特徴から、ＯＲＬ－１受容体を「オーファンレセプター」として指定するに至った。

【０００６】

その後の研究により、ＯＲＬ－１受容体の内因性リガンドの単離および組立へと展開した。このリガンド、ノシセプチン（オルファニンＦＱ（ＯＦＱ）としても知られている）は、オピオイドペプチドファミリーのメンバーと構造が似ている１７のアミノ酸ペプチドである（C.Altierら、「ORL1 receptor-mediated internalization of N-type calcium channels.」Nature Neuroscience、2005年、9:31）。

【０００７】

ＯＲＬ－１受容体、およびその内因性リガンドの発見は、疼痛対策またはこの受容体により影響を受ける他の症候群のために投与することができる新規な化合物を発見する機会を意味する。

【０００８】

ＯＲＬ－１／ノシセプチン分野での多くの出版物が、脳内でのＯＲＬ－１受容体の活性化により、オピオイド媒介による鎮痛性を阻害することができるという証拠を提供している（例えば、D.Barloccoら、「The opioid-receptor-like 1 (ORL-1) as a potential target for new analgesics.」Eur.J.Med.Chem.、2000年、35:275、J.S.Mogilら、「Orphanin FQ is a functional anti-opioid peptide.」Neurosci.、1996年、75:333、K.Lutfyら、「Tolerance develops to the inhibitory effect of orphanin FQ on morphine-induced antinociception in the rat.」NeuroReport、1999年、10:103、M.M.Morganら、「Antinociception mediated by the periaqueductal gray is attenuated by orphanin FQ.」NeuroReport、1997年、8:3431およびJ.Tianら、「Involvement of endogenous Orphanin FQ in electroacupuncture-induced analgesia.」NeuroReport、1997年、8:497）。

【０００９】

μ受容体の作用に対するＯＲＬ－１のより全般的な制御的役割を支持する証拠はますます増大しており、おそらく、古典的オピエートで治療を行っている患者におけるμ－アゴニスト耐性の発生に貢献している（例えば、J.Tianら、「Functional studies using antibodies against orphanin FQ/nociceptin.」Peptides、2000年、21:1047、およびH.Uedaら、「Enhanced Spinal Nociceptin Receptor Expression Develops Morphine Tolerance and Dependence.」J.Neurosci.、2000年、20:7640）。さらに、ＯＲＬ－１活性化は、μアゴニストを含めたいくつかの依存性薬物の報酬特性の抑制効果を有するようにみえる。

【００１０】

オピオイド鎮痛剤の使用は、多くの場合副作用として便秘をもたらす。オピオイド鎮痛

剤の使用に伴う便秘は、主におよび機構的に、μオピオイドアゴニスト作用の結果として、腸内に位置するμオピオイド受容体に直接起こると推定される（Wood & Galligan (2004), Function of opioids in the enteric nervous system. Neurogastroenterology & Motility 16(Suppl.2): 17-28）。腸内のμオピオイド受容体の刺激が、正常な消化管（消化器系）自発運動の阻害を引き起こし、便秘をもたらす。腸内のμオピオイド受容体に対するμオピオイドアゴニズムの作用は、ロペラミド（イモジウム（商標））の下痢を治療する作用を介して観察することができる。ロペラミドは、経口的に投与される強力なμオピオイドアゴニストであるが、血流への吸収が皆無かそれに近い。その結果、ロペラミドは、腸内のμオピオイド受容体に対して局在的にその作用を発揮し、これが消化器系の自発運動の阻害を生じ、下痢を治療する。

【００１１】

オピオイド誘発性便秘を制限するために機能し得る規定された生体内分布特性を有するμ受容体アゴニストおよびアンタゴニストの組合せを開発することに最近関心がもたれている。例えば、経口的に生物が利用可能なμオピオイド受容体アゴニスト（例えばモルヒネ、コデイン、オキシコドンまたはヒドロモルホン（hydormorphone）など）を、経口的に生物が利用可能ではない強力なμオピオイド受容体アンタゴニスト（例えばＮ－メチルナロキソンまたはＮ－メチルナルトレキソン）と一緒に同時投与することによって、さもなければμオピオイド受容体アゴニスト療法に伴って生じていたであろう便秘を阻止または低減させるために機能することができる。この原理によると、結果として所望の無痛が生じ、アンタゴニスト成分が腸にとどまり、腸の中でさもなければ起こっていたであろういかなるアゴニスト誘発性便秘も阻止または低減させながら、その一方でアゴニスト成分が、周囲の神経系および中枢神経系（ＣＮＳ）全体にわたり吸収され、分布することになる。

【００１２】

鎮痛活性を有するベンゾモルファン類似体化合物、例えば、３，１１，１１－トリメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－６，８－ジオールおよび８－メトキシ－３，１１，１１－トリメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－６－オールが記載されている（例えばＵＳ４，４２５，３５３；ＵＳ４，４０６，９０４；およびＵＳ４，３６６，３２５を参照されたい）。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１３】

本発明は、疼痛、特に慢性疼痛および便秘を含めた様々な状態を治療するのに有用な新規なベンゾモルファン類似体化合物を提供する。より具体的には、本発明は、１つまたは複数のＯＲＬ－１、μ、δおよびκオピオイド受容体に対して親和性を示す、以下の式Ｉ”、式Ｉ’、および式Ｉの化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物を提供する。このような化合物、塩、プロドラッグおよび溶媒和物は、以下、まとめて「本発明の化合物（Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｉｎｖｅｎｔｉｏｎ）」と称する（それぞれを、以下、個々に「本発明の化合物（Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｉｎｖｅｎｔｉｏｎ）」と称する）。

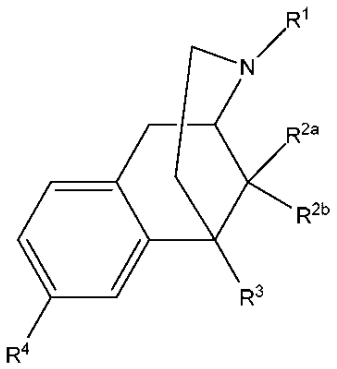
【課題を解決するための手段】

【００１４】

本発明は、式Ｉ”：

【００１５】

【化１】



I"

（式中、
R^1は、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{10}）アルケニル、－（C_2～C_{10}）アルキニル、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、（C_3～C_{12}）シクロアルキル－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_3～C_{12}）シクロアルケニル、（C_3～C_{12}）シクロアルケニル－（C_1～C_6）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、ジフェニル（C_1～C_6）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（C_1～C_6）アルキル－、－（$OCH_2CH_2)_s$－O－（C_1～C_6）アルキル、－（$CH_2CH_2O)_s$－（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_{10}）アルコキシ、C（ハロ）$_3$、CH（ハロ）$_2$、CH_2（ハロ）、C（O）R^5、－C（O）O－（C_1～C_{10}）アルキル、および－（$CH_2)_n$－N（$R^6)_2$からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、１、２または３つの独立して選択されるR^9基で場合によって置換されており、
R^{2a}は水素、OHであるか、または存在せず、
R^{2b}は、
ａ）（（６から１４員の）アリール）、－（（５から１２員の）ヘテロアリール）、もしくは（（３から１２員の）複素環）（これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている）、または
ｂ）－Z－G－R^{10}（ただし、－Z－G－R^{10}は水素以外である）
であるか、
またはR^{2a}およびR^{2b}は一緒になって、＝Oを形成し、
Zは、存在しないか、または－（$CH_2)_m$－（１または２つの－（C_1～C_6）アルキルで場合によって置換されている）であり、
Gは、
ａ）結合、－（C_1～C_6）アルキレン、－（C_2～C_6）アルケニレン、
ｂ）O、－OCO－、－C（＝O）、＝CH、
ｃ）NR^8、＝N－O、＝N－NH、
ｄ）S、SO、SO_2、および
ｅ）－NH－SO_2
からなる群から選択され、
Zが存在せず、Gが＝CH、＝N－O、または＝N－NHである場合、R^{2a}は存在せず、
R^{10}は、水素、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{12}）アルケニル、－C（＝O）、－C（＝O）－（C_1～C_6）アルキル、－C（＝O）－（C_2～C_6）アルケニル、－C（＝O）－（６から１４員の）アリール、－C（＝O）－（C_1～C_6）アルキル－（６から１４員の）アリール、－（C_2～C_{12}）アルキニル、－（C_1～C_{10}）アルコキシ、－（$OCH_2CH_2)_s$－O（C_1～C_6）アルキル、－（$CH_2CH_2O)_s$－（C_1～C_6）アルキル、－NH_2、－NH（C_1～C_6）アルキル、CN、N

R^5R^6、－（C_1～C_6）アルキル－NR^5R^6、－$CONR^5R^6$、－（C_1～C_6）アルキル－CO－NR^5R^6、－$COOR^7$、－（C_1～C_6）アルキル－CO－OR^7、－（C_1～C_6）アルコキシ－$COOR^7$、－CO－（CH_2）$_n$－$COOR^7$、－CO－（CH_2）$_n$－CO－NR^5R^6、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_4～C_{12}）シクロアルケニル、（（C_4～C_{12}）シクロアルケニル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_6～C_{14}）ビシクロアルキル、（（C_6～C_{14}）ビシクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_8～C_{20}）トリシクロアルキル、（（C_8～C_{20}）トリシクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_7～C_{14}）ビシクロアルケニル、（（C_7～C_{14}）ビシクロアルケニル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_8～C_{20}）トリシクロアルケニル、（（C_8～C_{20}）トリシクロアルケニル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、－SO_2－（C_1～C_6）アルキル、－SO_2－（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）、－SO_2－（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル、－SO_2－（（５から１２員の）ヘテロアリール）、－SO_2－（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキル、－C（＝O）－NH－（（５から１２員の）ヘテロアリール）、－C（＝O）－NH－（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキル、－C（＝O）－NH－（（３から１２員の）複素環）、－C（＝O）－NH－（（３から１２員の）複素環）－（C_1～C_6）アルキル、－SO_2－（（６から１４員の）アリール）、－SO_2－（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル、－（７から１２員の）二環式環系、（（７から１２員の）二環式環系）－（C_1～C_6）アルキル－、－（７から１２員の）二環式アリール、（（７から１２員の）二環式アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、－（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（C_1～C_6）アルキル－、－（７から１２員の）ビシクロ複素環、（（７から１２員の）ビシクロ複素環）－（C_1～C_6）アルキル－、フェニル、ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、－OH、（＝O）、ハロ、－C（ハロ）$_3$、－CH（ハロ）$_2$、－CH_2（ハロ）、－（C_1～C_6）アルキル、ハロ（C_1～C_6）アルキル－、－（C_2～C_6）アルケニル、－（C_2～C_6）アルキニル、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキル－、ジヒドロキシ（C_1～C_6）アルキル－、－（C_1～C_6）アルコキシ、（（C_1～C_6）アルコキシ）CO（C_1～C_6）アルコキシ－、フェニル、ベンジル、－NH_2、－NH（C_1～C_6）アルキル、－（C_1～C_6）アルキル－NH（C_1～C_6）アルキル－R^{14}、－CN、－SH、－OR^{11}、－$CONR^5R^6$、－（C_1～C_6アルキル）－CO－NR^5R^6、－$COOR^7$、－（C_1～C_6）アルキル－CO－OR^7、－（C_1～C_6）アルコキシ－$COOR^7$、－（OCH_2CH_2）$_s$－O（C_1～C_6）アルキル、－（CH_2CH_2O）$_s$－（C_1～C_6）アルキル、－SO_2－$NR^{5a}R^{6a}$、（C_1～C_6）アルキル）スルホニル、（（C_1～C_6）アルキル）スルホニル（C_1～C_6）アルキル－、－NH－SO_2（C_1～C_6）アルキル、NH_2－SO_2（C_1～C_6）アルキル－、－N（SO_2（C_1～C_6）アルキル）$_2$、－C（＝NH）NH_2、－NH－CO－（C_1～C_6）アルキル、－NH－CO－NH_2、－NH－C（＝O）－NH－（C_1～C_6）アルキル、－NH－C（＝O）－（６から１４員の）アリール、－NH－C（＝O）－（C_1～C_6）アルキル－（６から１４員の）アリール、－NH－（C_1～C_6）アルキル－CO－OR^7、－NH－C（＝O）－（C_1～C_6）アルキル－CO－OR^7、－NH－C（＝O）－CH（NH_2）－（C_1～C_6）アルキル－CO－OR^7、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、－（６から１４員の）アリールオキシ、－（C_1～C_6）アルコキシ－C（O）NR^5R^6、－NH－（C_1～C_6）アルキル－C（O）－NR^5R^6、－C（O）NH－（C_1～C_6）アルキル－$COOR^7$、（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、－（５から１２員の）ヘ

テロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（７から１２員の）ビシクロ複素環、および（（７から１２員の）ビシクロ複素環）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－からなる群から独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されており、

Ｒ^{3}は、

ａ）－Ｈ、または

ｂ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル、もしくは－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニル

から選択され、

Ｒ^{4}は、

ａ）－Ｈ、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$（ハロ）、ＣＯＯＨ、もしくはＣＯＮＨ$_{2}$、または

ｂ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$）アルキニル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＨ$_{3}$、もしくは－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるＲ^{9}基で場合によって置換されている）

から選択され、

Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、

ａ）水素、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$（ハロ）、

ｂ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$）アルキニル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＨ$_{3}$、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、－ＯＨ、ハロ、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、ＣＨ$_{2}$（ハロ）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＨ$_{3}$、フェニル、またはＣＯＮＲ^{5a}Ｒ^{6a}

から独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されている）、

ｃ）－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$）シクロアルキル、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－ＣＯＯＲ^{7}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＯＲ^{7}、－ＣＯＮＨ$_{2}$、または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＮＨ－；

ｄ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている（（６から１４員の）アリール）、

ｅ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている－（（５から１２員の）ヘテロアリール）

から選択されるか、または

ｆ）Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている（３から１２員の）複素環を形成し、

Ｒ^{5a}およびＲ^{6a}は、それぞれ独立して、

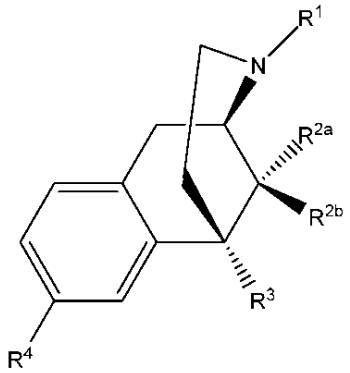
ａ）水素、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、および－ＣＨ$_{2}$（ハロ）、

ｂ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＨ$_{3}$、および－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、－ＯＨ、ハロ、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{12}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{12}$）アルキニル、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、ＣＨ$_{2}$（ハロ）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＨ$_{3}$、およびフェニルから独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されている）、

ｃ）－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$）シクロアルキル、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－ＣＯＯＲ^{7}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＯＲ^{7}、－ＣＯＮＨ$_{2}$、および（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＮＨ－；
ｄ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている－（６から１４員の）アリール、
ｅ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている－（（５から１２員の）ヘテロアリール）
からなる群から選択されるか、または
ｆ）Ｒ^{5a}およびＲ^{6a}は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている（３から１２員の）複素環を形成し、
各Ｒ^{7}は、独立して、水素、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニル、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、および（（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－からなる群から選択され、
各Ｒ^{8}は、独立して、Ｈ、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニル、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルまたはＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルから選択され、
各Ｒ^{9}は、独立して、－ＯＨ、ハロ、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、ＣＨ$_{2}$（ハロ）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＨ$_{3}$、フェニル、またはＣＯＮＲ^{5a}Ｒ^{6a}から選択され、
各Ｒ^{11}は、独立して、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$（ハロ）、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$）アルキニル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＨ$_{3}$、（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、または（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－から選択され、これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるＲ^{9}基で場合によって置換されており、
各Ｒ^{14}は、独立して、－ＣＯＯＲ^{7}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＯＲ^{7}、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＯＲ^{7}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＯＲ^{7}、ＣＯＮＨ$_{2}$、または－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＮＨから選択され、
各Ｒ^{30}は、独立して、ＣＯＯＲ^{7}、ＣＯＮＲ^{5a}Ｒ^{6a}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）、ＣＮ、－（３から１２員の）ヘテロアリール、（（３から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、ＮＨ$_{2}$、ハロ、および（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ－から選択され、
ｍは、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ｎは、０、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ｓは、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ただし、Ｒ^{4}が－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$）アルコキシである場合、
ａ）Ｒ^{2a}およびＲ^{2b}は、一緒になって、＝Ｏを形成することができない、または
ｂ）Ｒ^{2b}が－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}である場合、Ｒ^{2a}はＯＨであることができず、－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}は、
ａ．ＯＨ、
ｂ．－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、

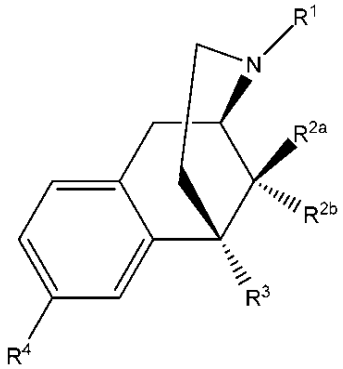
ｃ．２－プロペニル、
ｄ．２－プロピニル
のいずれかである、または
ｃ）組合せ－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}が、
ａ．ＯＨ、
ｂ．－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、もしくは
ｃ．－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ２～Ｃ６）アルケニル
のいずれかである場合、Ｒ^{2a}はＨであることができず、
ただし、Ｒ^{4}がＯＨである場合、
ａ）Ｒ^{2b}が－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}である場合、Ｒ^{2a}はＯＨであることができず、－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}は、
ａ．メチル、
ｂ．エチル、
ｃ．２－プロペニル、または
ｄ．２－プロピニルである、
ｂ）Ｒ^{2b}が－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}である場合、Ｒ^{2a}はＨであることができず、－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}は、
ａ．ＯＨ、
ｂ．－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、または
ｃ．－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルケニル
のいずれかであり、
ただし、Ｒ^{3}が（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルまたは（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルケニルであり、Ｒ^{4}がＨ、ＯＨ、または（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルコキシである場合、Ｒ^{2b}は、
ａ）場合によって置換されている（５から１２員の）ヘテロアリール、
ｂ）場合によって置換されている（３から１２員の）複素環、または
ｃ）非置換のフェニルまたはＦもしくはＣｌで置換されているフェニル、メチル、ＣＦ$_3$、ヒドロキシ、メトキシ、（３から１２員の）複素環、もしくはＮＨ$_2$、
ではなく、
ただし、Ｒ^{4}がＯＨであり、Ｒ^{1}が（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルキルである場合、Ｒ^{2a}およびＲ^{2b}は、一緒になって、選択された＝Ｏであることはできず、
ただし、Ｒ^{4}が水素であり、Ｒ^{1}およびＲ^{3}が両方ともメチルである場合、
ａ）Ｒ^{2a}およびＲ^{2b}は一緒になって、＝Ｏもしくは＝Ｎ－ＯＨを形成することはできない、または
ｂ）Ｒ^{2a}が水素である場合、Ｒ^{2b}は、ＮＨ$_2$もしくはＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$となり得ず、
ただし、Ｒ^{2a}がＨである場合、Ｒ^{2b}は－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}となり得ず、ここで－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}は、
ａ）－ＣＨ$_2$－ＣＨＲ^{20}－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{21}（式中、
Ｒ^{20}はＨ、または－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルであり、
Ｒ^{21}は、Ｈ、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、（（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、フェニル、およびフェニル－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルからなる群から選択される）、または
ｂ）－ＣＨ$_2$－ＣＨＲ^{20}－ＣＲ^{22}Ｒ^{23}ＯＨ（式中、
Ｒ^{20}は上で定義された通りであり、
Ｒ^{22}およびＲ^{23}は、それぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルキル、（（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、フェニル、およびフェニル－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルからなる群から選択される）、または
ｃ）－ＣＨ$_2$－ＣＲ^{20}＝ＣＲ^{23}Ｒ^{24}（式中、
Ｒ^{20}およびＲ^{23}は上で定義された通りであり、
Ｒ^{24}は、Ｈ、および－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルからなる群から選択される）

である）
の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。
【００１６】
一実施形態では、本発明は、式ＩＡ”：
【００１７】
【化２】



IA"

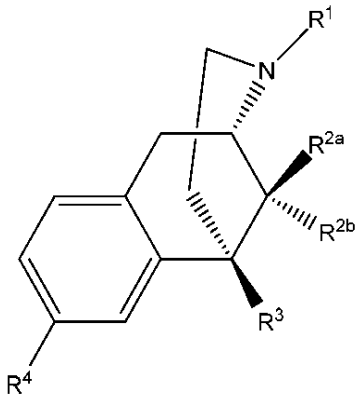
（式中、R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^3およびR^4は、式Ｉ”に対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。
【００１８】
別の実施形態では、本発明は、式ＩＢ”：
【００１９】
【化３】



IB"

（式中、R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^3およびR^4は、式Ｉ”に対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。
【００２０】
別の実施形態では、本発明は、式ＩＣ”：
【００２１】

【化４】



IC"

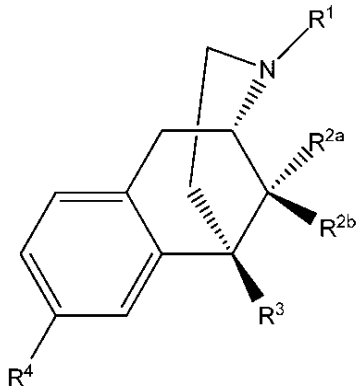
（式中、Ｒ１、Ｒ２ａ、Ｒ２ｂ、Ｒ３およびＲ４は、式Ｉ”に対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【００２２】

別の実施形態では、本発明は、式ＩＤ”：

【００２３】

【化５】



ID"

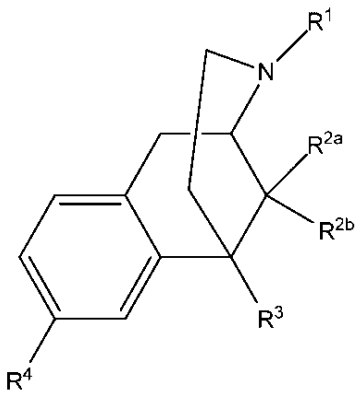
（式中、Ｒ１、Ｒ２ａ、Ｒ２ｂ、Ｒ３およびＲ４は、式Ｉ”に対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【００２４】

一実施形態では、本発明は、式Ｉ”：

【００２５】

【化６】



I''

（式中、
R^1は、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{10}）アルケニル、－（C_2～C_{10}）アルキニル、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、（C_3～C_{12}）シクロアルキル－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_3～C_{12}）シクロアルケニル、（C_3～C_{12}）シクロアルケニル－（C_1～C_6）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、ジフェニル（C_1～C_6）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（C_1～C_6）アルキル－、－（$OCH_2CH_2)_s$－O－（C_1～C_6）アルキル、－（$CH_2CH_2O)_s$－（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_{10}）アルコキシ、C（ハロ）$_3$、CH（ハロ）$_2$、CH_2（ハロ）、C（O）R^5、－C（O）O－（C_1～C_{10}）アルキル、および－（$CH_2)_n$－N（$R^6)_2$からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、１、２または３つの独立して選択されるR^9基で場合によって置換されており、
R^{2a}は水素、OHであるか、または存在せず、
R^{2b}は、
ａ）（（６から１４員の）アリール）、－（（５から１２員の）ヘテロアリール）、もしくは（（３から１２員の）複素環）（これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている）、または
ｂ）－Z－G－R^{10}（ただし、－Z－G－R^{10}は水素以外である）
であるか、
またはR^{2a}およびR^{2b}は一緒になって、＝Oを形成し、
Zは、存在しないか、または－（$CH_2)_m$－（１または２つの－（C_1～C_6）アルキルで場合によって置換されている）であり、
Gは、
ａ）結合、－（C_1～C_6）アルキレン、－（C_2～C_6）アルケニレン、
ｂ）O、－OCO－、－C（＝O）、＝CH、
ｃ）NR^8、＝N－O、＝N－NH、
ｄ）S、SO、SO_2、および
ｅ）－NH－SO_2
からなる群から選択され、
Zが存在せず、Gが＝CH、＝N－O、または＝N－NHである場合、R^{2a}は存在せず、
R^{10}は、水素、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{12}）アルケニル、－C（＝O）、－C（＝O）－（C_1～C_6）アルキル、－C（＝O）－（C_2～C_6）アルケニル、－C（＝O）－（６から１４員の）アリール、－C（＝O）－（C_1～C_6）アルキル－（６から１４員の）アリール、－（C_2～C_{12}）アルキニル、－（C_1～C_{10}）アルコキシ、－（$OCH_2CH_2)_s$－O（C_1～C_6）アルキル、－（CH_2CH_2

Ｏ）$_s$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、ＣＮ、ＮＲ^{5}Ｒ^6、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＣＯＮＲ^{5}Ｒ^6、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯ－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＣＯＯＲ^7、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯ－ＯＲ^7、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ－ＣＯＯＲ^7、－ＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＯＯＲ^7、－ＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＯ－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、（（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_4$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル、（（Ｃ$_4$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルキル、（（Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_8$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルキル、（（Ｃ$_8$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_7$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルケニル、（（Ｃ$_7$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルケニル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_8$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルケニル、（（Ｃ$_8$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルケニル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_2$－（（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）、－ＳＯ$_2$－（（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_2$－（（５から１２員の）ヘテロアリール）、－ＳＯ$_2$－（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（（５から１２員の）ヘテロアリール）、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（（３から１２員の）複素環）、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（（３から１２員の）複素環）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、ＳＯ$_2$－（（６から１４員の）アリール）、ＳＯ$_2$－（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（７から１２員の）二環式環系、（（７から１２員の）二環式環系）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（７から１２員の）二環式アリール、（（７から１２員の）二環式アリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（７から１２員の）ビシクロ複素環、（（７から１２員の）ビシクロ複素環）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、フェニル、ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、－ＯＨ、（＝Ｏ）、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、－ＣＨ$_2$（ハロ）、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、ハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルケニル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルキニル、ヒドロキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、ジヒドロキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ）ＣＯ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ－、フェニル、ベンジル、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－Ｒ^{14}、－ＣＮ、－ＳＨ、－ＯＲ^{11}、－ＣＯＮＲ^{5}Ｒ^6、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）－ＣＯ－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＣＯＯＲ^7、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯ－ＯＲ^7、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ－ＣＯＯＲ^7、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_s$－Ｏ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_s$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_2$－ＮＲ^{5a}Ｒ^{6a}、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）スルホニル、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）スルホニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－ＮＨ－ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、ＮＨ$_2$－ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（６から１４員の）アリール、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－（６から１４員の）アリール、－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯ－ＯＲ^7、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯ－ＯＲ^7、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ（ＮＨ$_2$）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯ－ＯＲ^7、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、（（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、－（６から１４員の）アリールオキシ、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯＯＲ^7、（（

６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（７から１２員の）ビシクロ複素環、および（（７から１２員の）ビシクロ複素環）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－からなる群から独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されており、

Ｒ^{3}は、

ａ）－Ｈ、または

ｂ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルケニル、もしくは－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルキニル

から選択され、

Ｒ^{4}は、

ａ）－Ｈ、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、－ＣＨ$_2$（ハロ）、ＣＯＯＨ、もしくはＣＯＮＨ$_2$、または

ｂ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_5$）アルケニル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_5$）アルキニル、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＨ$_3$、もしくは－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるＲ^{9}基で場合によって置換されている）

から選択され、

Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、

ａ）水素、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、－ＣＨ$_2$（ハロ）、

ｂ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_5$）アルケニル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_5$）アルキニル、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＨ$_3$、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、－ＯＨ、ハロ、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、ＣＨ$_2$（ハロ）、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＨ$_3$、フェニル、またはＣＯＮＲ^{5a}Ｒ^{6a}

から独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されている）、

ｃ）－（Ｃ$_3$～Ｃ$_8$）シクロアルキル、（（Ｃ$_3$～Ｃ$_8$）シクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－ＣＯＯＲ^7、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯＯＲ^7、－ＣＯＮＨ$_2$、または（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯＮＨ－；

ｄ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている（（６から１４員の）アリール）、

ｅ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている－（（５から１２員の）ヘテロアリール）

から選択されるか、または

ｆ）Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている（３から１２員の）複素環を形成し、

Ｒ^{5a}およびＲ^{6a}は、それぞれ独立して、

ａ）水素、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、および－ＣＨ$_2$（ハロ）、

ｂ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルケニル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルキニル、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＨ$_3$、および－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、－ＯＨ、ハロ、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{12}$）アルケニル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{12}$）アルキニル、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、ＣＨ$_2$（ハロ）、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＨ$_3$、およびフェニルから独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されている）

、
ｃ）－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$）シクロアルキル、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－ＣＯＯＲ^{7}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＯＲ^{7}、－ＣＯＮＨ$_{2}$、および（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＮＨ－；
ｄ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている－（６から１４員の）アリール、
ｅ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている－（（５から１２員の）ヘテロアリール）
からなる群から選択されるか、または
ｆ）Ｒ^{5a}およびＲ^{6a}は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている（３から１２員の）複素環を形成し、
各Ｒ^{7}は、独立して、水素、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニル、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、および（（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－からなる群から選択され、
各Ｒ^{8}は、独立して、Ｈ、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニル、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルまたはＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルから選択され、
各Ｒ^{9}は、独立して、－ＯＨ、ハロ、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、ＣＨ$_{2}$（ハロ）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＨ$_{3}$、フェニル、またはＣＯＮＲ^{5a}Ｒ^{6a}から選択され、
各Ｒ^{11}は、独立して、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$（ハロ）、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$）アルキニル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＨ$_{3}$、（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、または（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－から選択され、これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるＲ^{9}基で場合によって置換されており、
各Ｒ^{14}は、独立して、－ＣＯＯＲ^{7}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＯＲ^{7}、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＯＲ^{7}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＯＲ^{7}、ＣＯＮＨ$_{2}$、または－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＮＨから選択され、
各Ｒ^{30}は、独立して、ＣＯＯＲ^{7}、ＣＯＮＲ^{5a}Ｒ^{6a}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）、ＣＮ、－（３から１２員の）ヘテロアリール、（（３から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、ＮＨ$_{2}$、ハロ、および（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ－から選択され、
ｍは、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ｎは、０、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ｓは、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ただし、Ｒ^{4}が－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$）アルコキシである場合、
ａ）Ｒ^{2a}およびＲ^{2b}は、一緒になって、＝Ｏを形成することができない、または
ｂ）Ｒ^{2b}が－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}である場合、Ｒ^{2a}はＯＨであることができず、－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}は、
ａ．ＯＨ、

ｂ．－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、
ｃ．－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル、もしくは
ｄ．－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニル
のいずれかである、または
ｃ）組合せ－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}が、
ａ．ＯＨ、
ｂ．－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、もしくは
ｃ．－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル
のいずれかである場合、Ｒ^{2a}はＨであることができず、
ただし、Ｒ^{4}がＯＨである場合、
ａ）Ｒ^{2b}が－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}である場合、Ｒ^{2a}はＯＨであることができず、－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}は、
ａ．－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、
ｂ．－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル、
ｃ．または－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニルである、
ｂ）Ｒ^{2b}が－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}である場合、Ｒ^{2a}はＨであることができず、－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}は、
ａ．ＯＨ、
ｂ．－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、または
ｃ．－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル
のいずれかであり、
ただし、Ｒ^{3}が（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルまたは（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニルであり、Ｒ^{4}がＨ、ＯＨ、または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$）アルコキシである場合、Ｒ^{2b}は、
ａ）場合によって置換されている（５から１２員の）ヘテロアリール、
ｂ）場合によって置換されている（３から１２員の）複素環、または
ｃ）非置換のフェニルまたはハロ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、ヒドロキシ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ、（３から１２員の）複素環、もしくはＮＨ$_{2}$で置換されているフェニル、
ではなく、
ただし、Ｒ^{4}がＯＨであり、Ｒ^{1}が（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキルである場合、Ｒ^{2a}およびＲ^{2b}は、一緒になって、選択された＝Ｏであることはできず、
ただし、Ｒ^{4}が水素であり、Ｒ^{1}およびＲ^{3}が両方ともメチルである場合、
ａ）Ｒ^{2a}およびＲ^{2b}は一緒になって、＝Ｏもしくは＝Ｎ－ＯＨを形成することはできない、または
ｂ）Ｒ^{2a}が水素である場合、Ｒ^{2b}は、ＮＨ$_{2}$もしくはＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$となり得ず、
ただし、Ｒ^{2a}がＨである場合、Ｒ^{2b}は－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}となり得ず、ここで－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}は、
ａ）－ＣＨ$_{2}$－ＣＨＲ^{20}－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{21}（式中、
Ｒ^{20}はＨ、または－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルであり、
Ｒ^{21}は、Ｈ、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、および（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－からなる群から選択される）、または
ｂ）－ＣＨ$_{2}$－ＣＨＲ^{20}－ＣＲ^{22}Ｒ^{23}ＯＨ（式中、
Ｒ^{20}は上で定義された通りであり、
Ｒ^{22}およびＲ^{23}は、それぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、および（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－からなる群から選択される）、または

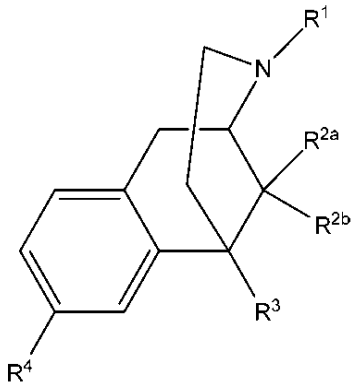
ｃ）－ＣＨ$_2$－ＣＲ^{20}＝ＣＲ^{23}Ｒ^{24}（式中、
Ｒ^{20}およびＲ^{23}は上で定義された通りであり、
Ｒ^{24}は、Ｈ、および－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルからなる群から選択される）
である）
の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【００２６】

別の態様では、本発明は、式Ｉ’：

【００２７】

【化７】



Ｉ'

（式中、
Ｒ^{1}は、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル、（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、ジフェニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_s$－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_s$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、Ｃ（ハロ）$_3$、ＣＨ（ハロ）$_2$、ＣＨ$_2$（ハロ）、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルキル、および－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｎ（Ｒ^{6}）$_2$からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、１、２または３つの独立して選択されるＲ^{9}基で場合によって置換されており、
Ｒ^{2a}は存在しないか、またはＯＨであり、
Ｒ^{2b}は、
ａ）（（６から１４員の）アリール）もしくは（（３から１２員の）複素環）（これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている）、または
ｂ）－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}（ただし、－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}は水素以外である）
であるか、
またはＲ^{2a}およびＲ^{2b}は一緒になって、＝Ｏを形成し、
Ｚは、存在しないか、または－（ＣＨ$_2$）$_m$－（１または２つの－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルで場合によって置換されている）であり、
Ｇは、
ａ）結合、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキレン、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルケニレン、
ｂ）Ｏ、－ＯＣＯ－、－Ｃ（＝Ｏ）、＝ＣＨ、
ｃ）ＮＲ^{8}、＝Ｎ－Ｏ、＝Ｎ－ＮＨ、
ｄ）Ｓ、ＳＯ、およびＳＯ$_2$、
からなる群から選択され、
Ｒ^{10}は、水素、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{12}$）アルケニル、－Ｃ（

＝Ｏ）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル、－Ｃ（＝Ｏ）－（６から１４員の）アリール、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－（６から１４員の）アリール、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{12}$）アルキニル、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{s}$－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{s}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、ＣＮ、ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯ－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＣＯＯＲ^{7}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯ－ＯＲ^{7}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ－ＣＯＯＲ^{7}、－ＣＯ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＯＯＲ^{7}、－ＣＯ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＯ－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル、（（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルキル、（（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{8}$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルキル、（（Ｃ$_{8}$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{7}$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルケニル、（（Ｃ$_{7}$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルケニル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{8}$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルケニル、（（Ｃ$_{8}$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルケニル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（７から１２員の）二環式環系、（（７から１２員の）二環式環系）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（７から１２員の）二環式アリール、（（７から１２員の）二環式アリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（７から１２員の）ビシクロ複素環、（（７から１２員の）ビシクロ複素環）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、フェニル、ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、－ＯＨ、（＝Ｏ）、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$（ハロ）、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニル、ヒドロキシ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、ジヒドロキシ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ、（（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ）ＣＯ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ－、フェニル、ベンジル、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｒ^{14}、－ＣＮ、－ＳＨ、－ＯＲ^{11}、－ＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）－ＣＯ－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＣＯＯＲ^{7}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯ－ＯＲ^{7}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ－ＣＯＯＲ^{7}、－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{s}$－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{s}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル）スルホニル、（（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル）スルホニル（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－ＮＨ－ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、ＮＨ$_{2}$－ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｎ（ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル）$_{2}$、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（６から１４員の）アリール、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－（６から１４員の）アリール、－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯ－ＯＲ^{7}、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯ－ＯＲ^{7}、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ（ＮＨ$_{2}$）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯ－ＯＲ^{7}、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、－（６から１４員の）アリールオキシ、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＯＲ^{7}、（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（７から１２員の）ビシクロ複素環、および（（７から１２員の）ビシクロ複素環）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－か

らなる群から独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されており、
R^3は、
ａ）－Ｈ、または
ｂ）－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_6）アルケニル、もしくは－（C_2～C_6）アルキニル
から選択され、
R^4は、
ａ）－Ｈ、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、－CH_2（ハロ）、ＣＯＯＨ、もしくは$CONH_2$、または
ｂ）－（C_1～C_5）アルキル、－（C_2～C_5）アルケニル、－（C_2～C_5）アルキニル、－（CH_2）$_n$－Ｏ－（CH_2）$_n$－CH_3、もしくは－（C_1～C_5）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるR^9基で場合によって置換されている）
から選択され、
R^5およびR^6は、それぞれ独立して、
ａ）水素、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、－CH_2（ハロ）、
ｂ）－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_5）アルケニル、－（C_2～C_5）アルキニル、－（CH_2）$_n$－Ｏ－（CH_2）$_n$－CH_3、－（C_1～C_6）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、－ＯＨ、ハロ、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{10}）アルケニル、－（C_2～C_{10}）アルキニル、－（C_1～C_{10}）アルコキシ、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、CH_2（ハロ）、－（CH_2）$_n$－Ｏ－（CH_2）$_n$－CH_3、フェニル、または$CONR^5R^6$
から独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されている）、
ｃ）－（C_3～C_8）シクロアルキル、（（C_3～C_8）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－ＣＯＯＲ^7、－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯＲ^7、－$CONH_2$、または（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＮＨ－；
ｄ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている（（６から１４員の）アリール）
から選択されるか、または
ｅ）R^5およびR^6は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、１、２、もしくは３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている（４から８員の）複素環を形成し、
R^{5a}およびR^{6a}は、それぞれ独立して、
ａ）水素、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、および－CH_2（ハロ）、
ｂ）－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_6）アルケニル、－（C_2～C_6）アルキニル、－（CH_2）$_n$－Ｏ－（CH_2）$_n$－CH_3、および－（C_1～C_6）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、－ＯＨ、ハロ、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{12}）アルケニル、－（C_2～C_{12}）アルキニル、－（C_1～C_{10}）アルコキシ、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、CH_2（ハロ）、－（CH_2）$_n$－Ｏ－（CH_2）$_n$－CH_3、およびフェニルから独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されている）、
ｃ）－（C_3～C_8）シクロアルキル、（（C_3～C_8）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－ＣＯＯＲ^7、－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯＲ^7、－$CONH_2$、および（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＮＨ－；
ｄ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている－（６から１４員の）アリール

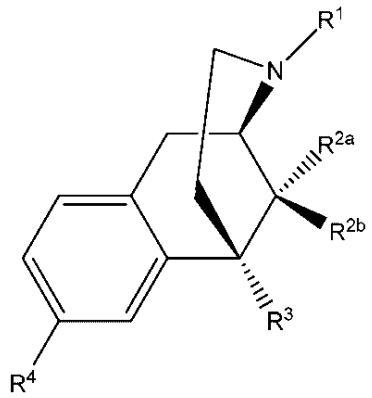
からなる群から選択されるか、または
ｅ）R^{5a}およびR^{6a}は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、１、２、もしくは３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている（４から８員の）複素環を形成し、
各R^{7}は、独立して、水素、－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_6）アルケニル、－（C_2～C_6）アルキニル、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、－（C_4～C_{12}）シクロアルケニル、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、および（（C_4～C_{12}）シクロアルケニル）－（C_1～C_6）アルキル－からなる群から選択され、
各R^{8}は、独立して、Ｈ、－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_6）アルケニル、－（C_2～C_6）アルキニル、－（C_1～C_{10}）アルコキシ、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、－（C_3～C_{12}）シクロアルケニル、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、（（C_3～C_{12}）シクロアルケニル）－（C_1～C_6）アルキル－、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1～C_6）アルキルまたはSO_2（C_1～C_6）アルキルから選択され、
各R^{9}は、独立して、－ＯＨ、ハロ、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{10}）アルケニル、－（C_2～C_{10}）アルキニル、－（C_1～C_{10}）アルコキシ、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、CH_2（ハロ）、－（CH_2）$_n$－Ｏ－（CH_2）$_n$－CH_3、フェニル、または$CONR^{5a}R^{6a}$から選択され、
各R^{11}は、独立して、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、－CH_2（ハロ）、－（C_2～C_5）アルケニル、－（C_2～C_5）アルキニル、－（CH_2）$_n$－Ｏ－（CH_2）$_n$－CH_3、（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、または（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキル－から選択され、これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるR^{9}基で場合によって置換されており、
各R^{14}は、独立して、－ＣＯＯR^{7}、－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯR^{7}、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯR^{7}、－（C_1～C_6）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯR^{7}、$CONH_2$、または－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＮＨから選択され、
各R^{30}は、独立して、ＣＯＯR^{7}、$CONR^{5a}R^{6a}$、－（C_1～C_6）アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）、ＣＮ、－（３から１２員の）ヘテロアリール、（（３から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキル－、NH_2、ハロ、および（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルコキシ－から選択され、
ｍは、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ｎは、０、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ｓは、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ただし、R^{4}が－（C_1～C_5）アルコキシである場合、
ａ）R^{2a}およびR^{2b}は、一緒になって、＝Ｏを形成することができない、または
ｂ）R^{2b}が－Ｚ－Ｇ－R^{10}である場合、R^{2a}はＯＨであることができず、－Ｚ－Ｇ－R^{10}は、
　ａ．ＯＨ、もしくは
　ｂ．－（C_1～C_6）アルキル、
　のいずれかである、または
ｃ）組合せ－Ｚ－Ｇ－R^{10}がＯＨである場合、R^{2a}はＨであることができない
）
の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【００２８】

一実施形態では、本発明は、式ＩＡ’：

【００２９】

【化８】



IA'

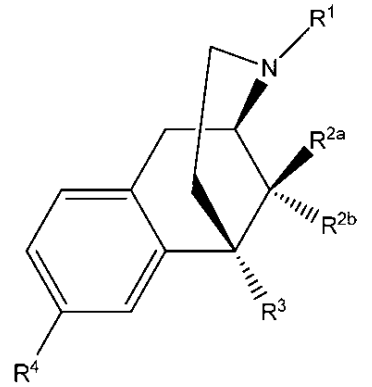
（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、式Ｉ’に対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【００３０】

別の実施形態では、本発明は、式ＩＢ’：

【００３１】

【化９】



IB'

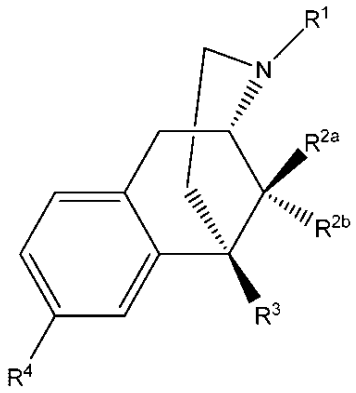
（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、式Ｉ’に対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【００３２】

別の実施形態では、本発明は、式ＩＣ’：

【００３３】

【化１０】



IC'

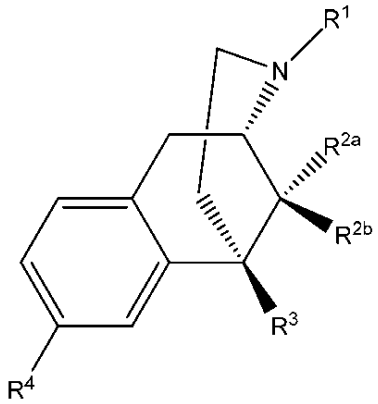
（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2a]、Ｒ[2b]、Ｒ[3]およびＲ[4]は、式Ｉ’に対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【００３４】

別の実施形態では、本発明は、式ＩＤ’：

【００３５】

【化１１】



ID'

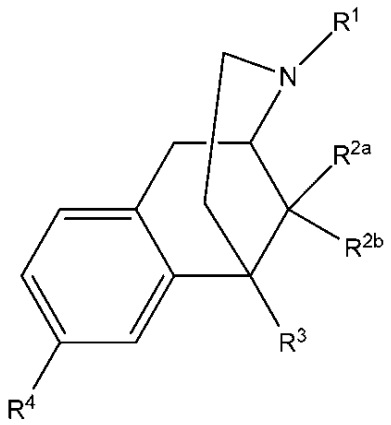
（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2a]、Ｒ[2b]、Ｒ[3]およびＲ[4]は、式Ｉ’に対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【００３６】

本発明は、式Ｉ：

【００３７】

【化１２】



I

（式中、
R^1は、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{10}）アルケニル、－（C_2～C_{10}）アルキニル、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、（C_3～C_{12}）シクロアルキル－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_3～C_{12}）シクロアルケニル、（C_3～C_{12}）シクロアルケニル－（C_1～C_6）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、ジフェニル（C_1～C_6）アルキル－、－（OCH_2CH_2）$_s$－O－（C_1～C_6）アルキル、－（CH_2CH_2O）$_s$－（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_{10}）アルコキシ、C（ハロ）$_3$、CH（ハロ）$_2$、CH_2（ハロ）、C（O）R^5、－C（O）O－（C_1～C_{10}）アルキル、および－（CH_2）$_n$－N（R^6）$_2$からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、１、２または３つの独立して選択されるR^9基で場合によって置換されており、
R^{2a}は水素またはOHであり、
R^{2b}は、
ａ）（（６から１４員の）アリール）もしくは（（３から１２員の）複素環）（これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている）、または
ｂ）－Z－G－R^{10}（ただし、－Z－G－R^{10}は水素以外である）
であるか、
またはR^{2a}およびR^{2b}は一緒になって、＝Oを形成し、
Zは、存在しないか、または－（CH_2）$_m$－（１または２つの－（C_1～C_6）アルキルで場合によって置換されている）であり、
Gは、
ａ）結合、－（C_1～C_6）アルキレン、－（C_2～C_6）アルケニレン、
ｂ）O、－OCO－、－C（＝O）、＝CH、
ｃ）NR^8、＝N－O、＝N－NH、
ｄ）S、SO、およびSO_2、
からなる群から選択され、
R^{10}は、水素、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{12}）アルケニル、－C（＝O）、－C（＝O）－（C_1～C_6）アルキル、－C（＝O）－（C_2～C_6）アルケニル、－C（＝O）－（６から１４員の）アリール、－C（＝O）－（C_1～C_6）アルキル－（６から１４員の）アリール、－（C_2～C_{12}）アルキニル、－（C_1～C_{10}）アルコキシ、－（OCH_2CH_2）$_s$－O（C_1～C_6）アルキル、－（CH_2CH_2O）$_s$－（C_1～C_6）アルキル、－NH_2、－NH（C_1～C_6）アルキル、CN、NR^5R^6、－（C_1～C_6）アルキル－NR^5R^6、－$CONR^5R^6$、－（C_1～C_6）アルキル－CO－NR^5R^6、－$COOR^7$、－（C_1～C_6）アルキル－CO－OR

^{7}、－（C_1～C_6）アルコキシ－COOR^7、－CO－（CH_2）$_n$－COOR^7、－CO－（CH_2）$_n$－CO－NR^5R^6、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_4～C_{12}）シクロアルケニル、（（C_4～C_{12}）シクロアルケニル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_6～C_{14}）ビシクロアルキル、（（C_6～C_{14}）ビシクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_8～C_{20}）トリシクロアルキル、（（C_8～C_{20}）トリシクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_7～C_{14}）ビシクロアルケニル、（（C_7～C_{14}）ビシクロアルケニル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_8～C_{20}）トリシクロアルケニル、（（C_8～C_{20}）トリシクロアルケニル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、－（７から１２員の）二環式環系、（（７から１２員の）二環式環系）－（C_1～C_6）アルキル－、－（７から１２員の）二環式アリール、（（７から１２員の）二環式アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、－（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（C_1～C_6）アルキル－、－（７から１２員の）ビシクロ複素環、（（７から１２員の）ビシクロ複素環）－（C_1～C_6）アルキル－、フェニル、ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、－OH、（＝O）、ハロ、－C（ハロ）$_3$、－CH（ハロ）$_2$、－CH_2（ハロ）、－（C_1～C_6）アルキル、ハロ（C_1～C_6）アルキル－、－（C_2～C_6）アルケニル、－（C_2～C_6）アルキニル、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキル－、ジヒドロキシ（C_1～C_6）アルキル－、－（C_1～C_6）アルコキシ、（（C_1～C_6）アルコキシ）CO（C_1～C_6）アルコキシ－、フェニル、ベンジル、－NH_2、－NH（C_1～C_6）アルキル、－（C_1～C_6）アルキル－NH（C_1～C_6）アルキル－R^{14}、－CN、－SH、－OR^{11}、－CONR^{5}R^6、－（C_1～C_6アルキル）－CO－NR^5R^6、－COOR^7、－（C_1～C_6）アルキル－CO－OR^7、－（C_1～C_6）アルコキシ－COOR^7、－（OCH_2CH_2）$_s$－O（C_1～C_6）アルキル、－（CH_2CH_2O）$_s$－（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルキル）スルホニル、（（C_1～C_6）アルキル）スルホニル（C_1～C_6）アルキル－、－NH－SO_2（C_1～C_6）アルキル、NH_2－SO_2（C_1～C_6）アルキル－、－N（SO_2（C_1～C_6）アルキル）$_2$、－C（＝NH）NH_2、－NH－CO－（C_1～C_6）アルキル、－NH－CO－NH_2、－NH－C（＝O）－NH－（C_1～C_6）アルキル、－NH－C（＝O）－（６から１４員の）アリール、－NH－C（＝O）－（C_1～C_6）アルキル－（６から１４員の）アリール、－NH－（C_1～C_6）アルキル－CO－OR^7、－NH－C（＝O）－（C_1～C_6）アルキル－CO－OR^7、－NH－C（＝O）－CH（NH_2）－（C_1～C_6）アルキル－CO－OR^7、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、－（６から１４員の）アリールオキシ、－（C_1～C_6）アルコキシ－C（O）NR^5R^6、－NH－（C_1～C_6）アルキル－C（O）－NR^5R^6、－C（O）NH－（C_1～C_6）アルキル－COOR^7、（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、－（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（C_1～C_6）アルキル－、－（７から１２員の）ビシクロ複素環、および（（７から１２員の）ビシクロ複素環）－（C_1～C_6）アルキル－からなる群から独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されており、

R^3は、

ａ）－H、または

ｂ）－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_6）アルケニル、もしくは－（C_2～C_6）アルキニル

から選択され、

R^4は、
ａ）－Ｈ、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、－ＣＨ$_2$（ハロ）、ＣＯＯＨ、もしくはＣＯＮＨ$_2$、または
ｂ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_5$）アルケニル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_5$）アルキニル、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＨ$_3$、もしくは－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるR^9基で場合によって置換されている）
から選択され、
R^5およびR^6は、それぞれ独立して、
ａ）水素、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、－ＣＨ$_2$（ハロ）、
ｂ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_5$）アルケニル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_5$）アルキニル、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＨ$_3$、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、－ＯＨ、ハロ、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、ＣＨ$_2$（ハロ）、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＨ$_3$、フェニル、またはＣＯＮ$R^5$$R^6$
から独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されている）、
ｃ）－（Ｃ$_3$～Ｃ$_8$）シクロアルキル、（（Ｃ$_3$～Ｃ$_8$）シクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－ＣＯＯR^7、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯＯR^7、－ＣＯＮＨ$_2$、または（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯＮＨ－；
ｄ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている（（６から１４員の）アリール）
から選択されるか、または
ｅ）R^5およびR^6は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、１、２、もしくは３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている（４から８員の）複素環を形成し、
各R^7は、独立して、水素、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルケニル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルキニル、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_4$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル、（（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、および（（Ｃ$_4$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－からなる群から選択され、
各R^8は、独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルケニル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルキニル、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル、（（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、（（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルまたはＳＯ$_2$（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルから選択され、
各R^9は、独立して、－ＯＨ、ハロ、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、ＣＨ$_2$（ハロ）、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＨ$_3$、フェニル、またはＣＯＮ$R^5$$R^6$から選択され、
各R^{11}は、独立して、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、－ＣＨ$_2$（ハロ）、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_5$）アルケニル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_5$）アルキニル、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＨ$_3$、（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、または（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－から選択され、これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるR^9基で場合によって置換されており、
各R^{14}は、独立して、－ＣＯＯR^7、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯＯR^7、－Ｃ（

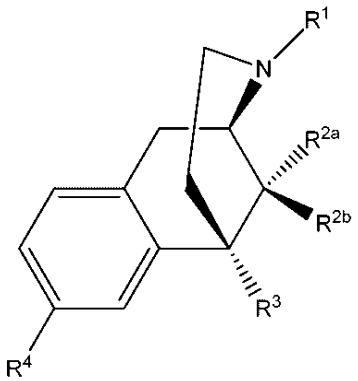
＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＯＲ^{7}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＯＲ^{7}、ＣＯＮＨ$_{2}$、または－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＮＨから選択され、
各Ｒ^{30}は、独立して、ＣＯＯＲ^{7}、ＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、ＣＮ、－（３から１２員の）ヘテロアリール、（（３から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、ＮＨ$_{2}$、ハロ、および（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ－から選択され、
ｍは、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ｎは、０、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ｓは、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ただし、Ｒ^{4}が－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$）アルコキシである場合、
ａ）Ｒ^{2a}およびＲ^{2b}は、一緒になって、＝Ｏを形成することができない、または
ｂ）Ｒ^{2b}が－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}である場合、Ｒ^{2a}はＯＨであることができず、－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}は、
ａ．ＯＨ、もしくは
ｂ．－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、
のいずれかである、または
ｃ）組合せ－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}がＯＨである場合、Ｒ^{2a}はＨであることができない
）
の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物をさらに提供する。

【００３８】

一実施形態では、本発明は、式ＩＡ：

【００３９】

【化１３】



IA

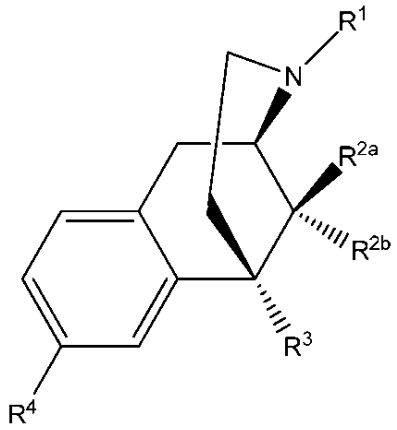
（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、式Ｉに対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物を提供する。

【００４０】

別の実施形態では、本発明は、式ＩＢ：

【００４１】

【化１４】



IB

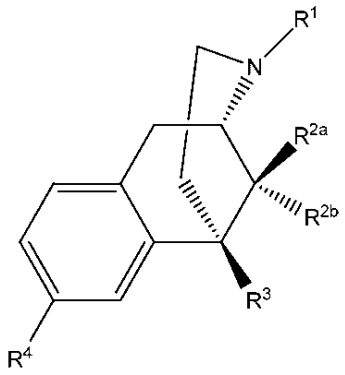
（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、式Ｉに対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物を提供する。

【００４２】

別の実施形態では、本発明は、式ＩＣ：

【００４３】

【化１５】



IC

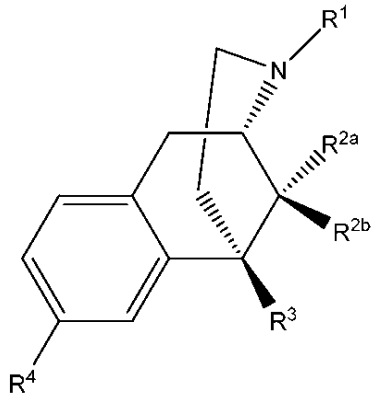
（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、式Ｉに対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物を提供する。

【００４４】

別の実施形態では、本発明は、式ＩＤ：

【００４５】

【化１６】



ID

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2a]、Ｒ[2b]、Ｒ[3]およびＲ[4]は、式Ｉに対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物を提供する。

【００４６】

本発明のある特定の実施形態の目的は、現在利用可能な化合物、例えば、ＪＴＣ－８０１（ＷＯ９９／４８４９２およびShinkaiら、「4-aminoquinolines:Novel nociceptin antagonists with analgesic activity」、J.Med.Chem.、2000年、43:4667-4677に記載）およびＪ－１１３３９７（ＷＯ９８／５４１６８およびKawamotoら、「Discovery of the first potent and selective small molecule opioid receptor-like (ORL1)antagonist:1-[(3R,4R)-1-cyclooctylmethyl-3-hydroxymethyl-4-piperidyl]-3-ethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one(J-113397)」、J.Med.Chem.、1999年、42:5061-6063に記載）などよりも高いアンタゴニスト活性をＯＲＬ－１受容体において有する新しい本発明の化合物を提供することである。

【００４７】

本発明のある特定の化合物は、現在利用可能な化合物、例えば、モルヒネなどよりも高いアゴニスト活性をμ、δおよび／またはκ受容体において有する。

【００４８】

本発明のある特定の化合物は、（ｉ）ＯＲＬ－１受容体でのアンタゴニスト活性と、（ｉｉ）１つまたは複数のμ、δおよび／またはκオピオイド受容体におけるアゴニスト活性の両方を有する。本発明のある化合物は、（ｉ）ＯＲＬ－１受容体でのアンタゴニスト活性と、（ｉｉ）μオピオイド受容体でのアゴニスト活性の両方を有する。本発明の特定の化合物は、（ｉ）μオピオイド受容体でのアンタゴニスト活性と、（ｉｉ）κ受容体でのアゴニスト活性の両方を有することになる。本発明の特定の化合物は、（ｉ）ＯＲＬ－１受容体でのアンタゴニスト活性（ｉｉ）μオピオイド受容体でのアンタゴニスト活性と、（ｉｉｉ）κオピオイド受容体でのアゴニスト活性を有することになる。本発明の特定の化合物は、（ｉ）μオピオイド受容体でのアンタゴニスト活性と、（ｉｉ）κオピオイド受容体でのアゴニスト活性と、（ｉｉｉ）δオピオイド受容体でのアンタゴニスト活性を有することになる。

【００４９】

本発明の化合物は、鎮痛剤、抗炎症剤、利尿剤、麻酔剤、神経保護剤、抗高血圧剤、抗不安剤、食欲制御のための薬剤、聴覚調整剤、鎮咳剤、抗喘息剤、抗てんかん剤、抗痙攣剤、自発運動活性のモジュレーター、学習および記憶のモジュレーター、神経伝達物質放出のレギュレーター、ホルモン放出のモジュレーター、腎機能モジュレーター、抗うつ剤、アルツハイマー病もしくは他の認知症による記憶損失を治療するための薬剤、アルコールの禁止および／もしくは薬剤中毒を治療するための薬剤、または水分平衡、ナトリウム排出を制御するための薬剤、動脈圧障害、または以下のうちのいずれかを治療するための

薬剤として有用であり得る：ＵＩ、潰瘍、ＩＢＤ、ＩＢＳ、下痢、便秘、嗜癖障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、てんかん、脳卒中、発作、掻痒状態、精神病、認知障害、記憶欠損、制限された脳機能、ハンチントン舞踏病、ＡＬＳ、認知症、網膜症、筋痙攣、片頭痛、嘔吐、ジスキネジーおよび／またはうつ病（それぞれが「状態」である）。

【００５０】

本発明は、状態を治療するための方法であって、本発明の化合物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む方法をさらに提供する。特定の実施形態において、この状態は、疼痛（慢性疼痛または急性疼痛）である。本発明の化合物は、慢性疼痛を治療するのに特に有用である。特定の実施形態において、本発明の化合物は、ＯＲＬ－１受容体アンタゴニストである。他の実施形態では、本発明の化合物は、１つまたは複数のμ、δおよび／またはκオピオイド受容体においてアゴニストである。他の実施形態では、本発明の化合物は、ＯＲＬ－１受容体アンタゴニストと、１つまたは複数のμ、δおよび／またはκオピオイド受容体でのアゴニストの両方である。他の実施形態では、本発明の化合物は、ＯＲＬ－１受容体アンタゴニストと、μオピオイド受容体でのアゴニストの両方である。ある非限定的実施形態において、本発明の化合物は、鎮痛性および／または抗痛覚過敏性と同等のレベルをもたらす用量を投与した場合、現在利用可能な鎮痛剤オピオイド化合物よりも、生じる副作用が少なくおよび／または副作用の重症度が低い。

【００５１】

ある非制限的実施形態において、本発明の化合物は、実質的に直線的な用量反応曲線を示し、よって大部分のオピオイド鎮痛剤に観察されるベルシェープ型の用量反応曲線（すなわち、低用量および高用量では、有意な鎮痛性が生じない一方、中間範囲の用量では鎮痛性が生じる）は、本発明の化合物では観察されない。したがって、患者において、本発明の化合物の有効量まで調整することは、従来のオピオイド鎮痛剤の場合よりも簡単であることが予想される。本発明の化合物は、従来のオピオイドに対する耐性ができた患者、および従来のオピオイドがもはや有効な治療法ではない患者において、有効な鎮痛性および／または抗痛覚過敏性をもたらすことがさらに予想される。治療を有効にするために必要とされる高用量での従来のオピオイドが、呼吸抑制などの重大な副作用をも誘発している患者において、本発明の化合物は、呼吸抑制などの副作用を誘発しない用量で、有効な鎮痛性および／または抗痛覚過敏性をもたらすことがさらに予想される。

【００５２】

本発明は、状態を予防するための方法であって、それを必要とする対象に、状態の予防のための、本発明の化合物の有効量を投与することを含む方法をさらに提供する。

【００５３】

本発明の別の目的は、便秘、好ましくはμオピオイド受容体誘発性便秘を治療または阻止するのに対して有用なベンゾモルファン類似体化合物を提供する。より具体的には、本発明は、μオピオイド受容体アンタゴニストとしての活性を有する、本発明の化合物を提供する。特定の実施形態において、本発明の化合物は、μオピオイド受容体アンタゴニストとκオピオイド受容体アゴニストとしての二重活性を有することが見込まれる。他の実施形態において、本発明の化合物は、これらがμオピオイド受容体アンタゴニスト、κオピオイド受容体アゴニスト、δオピオイド受容体アンタゴニストであり、ＯＲＬ－１受容体において不活性であることが見込まれる。さらに他の実施形態では、本発明の特定の化合物は、これらがμオピオイド受容体アンタゴニスト、κオピオイド受容体アゴニスト、δオピオイド受容体アンタゴニストおよびＯＲＬ－１受容体アンタゴニストであることが見込まれる。他の実施形態において、本発明の特定の化合物は、これらがμオピオイド受容体アンタゴニスト、κオピオイド受容体アゴニスト、δオピオイド受容体アンタゴニストおよびＯＲＬ－１受容体部分アゴニストであることが見込まれる。特定の実施形態では、本発明の化合物は、δオピオイド受容体において不活性である。本発明の特定の化合物は、消化管に実質的に限定されることが見込まれる。

【００５４】

μオピオイド受容体アンタゴニスト活性を有し、消化管に実質的に限定される本発明の化合物は、さもなければμオピオイド受容体アゴニストを用いた治療の結果として患者に起こっていたであろう便秘を有意に低減または阻止することになる。一実施形態において、便秘の低減または予防は、μアゴニストの所望の鎮痛効果を低減することなしに得られる。κオピオイド受容体アゴニスト活性も示す本発明の化合物は、非μ受容体調整メカニズムを介して消化器系の自発運動をさらに刺激するはずである。

【００５５】

本発明は、対象における状態を治療または予防するための方法を提供する。特定の実施形態において、治療する状態は、疼痛（急性または慢性疼痛）である。本発明は、このような治療または予防を必要とする患者に本発明の化合物の有効量を投与することによって、便秘、好ましくはμ－オピオイドアゴニスト療法に伴う便秘を治療または阻止するための方法をさらに提供する。一実施形態において、本発明の化合物は、実質的に消化管に限定されるμアンタゴニストである。別の実施形態では、本発明の化合物は、μアンタゴニストとκアゴニストの両方であり、消化管に実質的に限定されている。別の実施形態では、本方法は、μアンタゴニストであり、消化管に実質的に限定される本発明の化合物の有効量と、μアゴニストの鎮痛有効量の両方を患者に同時投与することを含む。別の実施形態では、本方法は、μアンタゴニストとκアゴニストの両方であり、実質的に消化管に限定される本発明の化合物の有効量と、μアゴニストの鎮痛有効量との両方を患者に同時投与することを含む。

【００５６】

本発明は、薬学的に許容される担体または添加剤と混和された本発明の化合物の治療有効量を含む医薬組成物をさらに提供する。このような組成物は、対象における状態を治療または予防するのに有用である。本発明の医薬組成物は、即放性製剤として、徐放性または持続放出性製剤として配合し得る。本発明の医薬組成物は、当分野で知られているいくつかの異なる経路のいずれかによる投与のために配合することができ、これらの経路として、経口、皮内、筋肉内、腹腔内、非経口、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、舌下、脳内、膣内、経皮、経粘膜、直腸、吸入による投与、または局所（特に、耳、鼻、眼または皮膚）投与が挙げられるが、これらだけに限らない。

【００５７】

本発明は、組成物を調製するための方法であって、本発明の化合物と、医薬組成物を形成するための薬学的に許容される担体または添加剤とを混和するステップを含む方法をさらに提供する。

【００５８】

本発明は、対象における状態を治療または予防するのに有用な薬物の製造における本発明の化合物の使用をさらに提供する。

【００５９】

本発明は、本発明の化合物の有効量を含有する容器（無菌が好ましい）を含むキットにさらに関する。

【発明を実施するための形態】

【００６０】

本発明の化合物は、新規なベンゾモルファン類似体である。これらは、１つまたは複数の状態、例えば疼痛または便秘などを治療または予防するのに有用である。本発明の化合物は、鎮痛剤への耐性および身体依存を発症する傾向を軽減させることができる。

【００６１】

本発明の化合物は、ＯＲＬ－１受容体からの薬力学的反応を中心からまたは末梢からのいずれかにより、またはこれら両方から調節するのに有用である。本発明の化合物はまた、１つまたは複数のオピオイド受容体（μ、δ、κ）の薬力学的反応を、中心からまたは末梢からのいずれかにより、またはこれら両方から調節するのに有用であり得る。薬力学的反応は、化合物が、１つまたは複数の受容体を刺激（作用する）または阻害する（拮抗する）ことに起因し得る。本発明のある特定の化合物は、ＯＲＬ－１受容体を阻害する（

または拮抗する）一方、１つまたは複数の他のオピオイド受容体（例えばμ、δおよび／またはκアゴニストなど）も刺激し得る（または作用する）。アゴニスト活性を有する本発明の化合物は、完全または部分アゴニストのいずれかであってよい。

【００６２】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも１種の他の治療薬と組み合わせて使用することができる。もう一方の治療薬は、μ－オピオイドアゴニスト、非オピオイド鎮痛剤、非ステロイド性抗炎症剤、Ｃｏｘ－ＩＩ阻害剤、抗催吐剤、β－アドレナリン遮断剤、抗痙攣剤、抗うつ剤、Ca^{2+}チャネル遮断剤、抗癌剤、またはこれらの混合物であってよいが、これらに限らない。

【００６３】

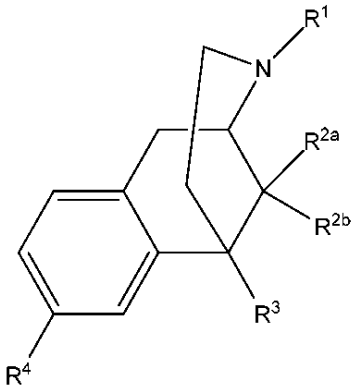
本発明の様々な目的および利益が、以下の詳細な説明から明らかとなる。

【００６４】

本発明は、式Ｉ”：

【００６５】

【化１７】



I"

（式中、

R^1は、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{10}）アルケニル、－（C_2～C_{10}）アルキニル、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、（C_3～C_{12}）シクロアルキル－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_3～C_{12}）シクロアルケニル、（C_3～C_{12}）シクロアルケニル－（C_1～C_6）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、ジフェニル（C_1～C_6）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（C_1～C_6）アルキル－、－（OCH_2CH_2）$_s$－O－（C_1～C_6）アルキル、－（CH_2CH_2O）$_s$－（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_{10}）アルコキシ、C（ハロ）$_3$、CH（ハロ）$_2$、CH_2（ハロ）、C（O）R^5、－C（O）O－（C_1～C_{10}）アルキル、および－（CH_2）$_n$－N（R^6）$_2$からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、１、２または３つの独立して選択されるR^9基で場合によって置換されており、

R^{2a}は水素、ＯＨであるか、または存在せず、

R^{2b}は、

ａ）（（６から１４員の）アリール）、－（（５から１２員の）ヘテロアリール）、もしくは（（３から１２員の）複素環）（これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている）、または

ｂ）－Ｚ－Ｇ－R^{10}（ただし、－Ｚ－Ｇ－R^{10}は水素以外である）

であるか、

またはR^{2a}およびR^{2b}は一緒になって、＝Ｏを形成し、

Ｚは、存在しないか、または－（CH_2）$_m$－（１または２つの－（C_1～C_6）アルキルで場合によって置換されている）であり、

Ｇは、

ａ）結合、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニレン、
ｂ）Ｏ、－ＯＣＯ－、－Ｃ（＝Ｏ）、＝ＣＨ、
ｃ）ＮＲ^{8}、＝Ｎ－Ｏ、＝Ｎ－ＮＨ、
ｄ）Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_{2}$、および
ｅ）－ＮＨ－ＳＯ$_{2}$
からなる群から選択され、
Ｚが存在せず、Ｇが＝ＣＨ、＝Ｎ－Ｏ、または＝Ｎ－ＮＨである場合、Ｒ^{2a}は存在せず、
Ｒ^{10}は、水素、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{12}$）アルケニル、－Ｃ（＝Ｏ）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル、－Ｃ（＝Ｏ）－（６から１４員の）アリール、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－（６から１４員の）アリール、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{12}$）アルキニル、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{s}$－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{s}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、ＣＮ、ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯ－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＣＯＯＲ^{7}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯ－ＯＲ^{7}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ－ＣＯＯＲ^{7}、－ＣＯ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＯＯＲ^{7}、－ＣＯ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＯ－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル、（（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルキル、（（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{8}$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルキル、（（Ｃ$_{8}$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{7}$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルケニル、（（Ｃ$_{7}$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルケニル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{8}$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルケニル、（（Ｃ$_{8}$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルケニル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－ＳＯ$_{2}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－ＳＯ$_{2}$－（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）、－ＳＯ$_{2}$－（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－ＳＯ$_{2}$－（（５から１２員の）ヘテロアリール）、－ＳＯ$_{2}$－（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（（５から１２員の）ヘテロアリール）、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（（３から１２員の）複素環）、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（（３から１２員の）複素環）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、ＳＯ$_{2}$－（（６から１４員の）アリール）、ＳＯ$_{2}$－（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－（７から１２員の）二環式環系、（（７から１２員の）二環式環系）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（７から１２員の）二環式アリール、（（７から１２員の）二環式アリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（７から１２員の）ビシクロ複素環、（（７から１２員の）ビシクロ複素環）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、フェニル、ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、－ＯＨ、（＝Ｏ）、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$（ハロ）、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニル、ヒドロキシ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、ジヒドロキシ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ、（（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ）ＣＯ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ－、フェニル、ベンジル、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－Ｒ^{14}、－ＣＮ、－ＳＨ、－ＯＲ^{11}、－ＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）－ＣＯ－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、－ＣＯＯＲ^{7}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯ－ＯＲ^{7}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ－ＣＯＯＲ^{7}、－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{s}$－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、

－（CH_2CH_2O）$_s$－（C_1～C_6）アルキル、－SO_2－$NR^{5a}R^{6a}$、（C_1～C_6）アルキル）スルホニル、（（C_1～C_6）アルキル）スルホニル（C_1～C_6）アルキル－、－NH－SO_2（C_1～C_6）アルキル、NH_2－SO_2（C_1～C_6）アルキル－、－N（SO_2（C_1～C_6）アルキル）$_2$、－C（＝NH）NH_2、－NH－CO－（C_1～C_6）アルキル、－NH－CO－NH_2、－NH－C（＝O）－NH－（C_1～C_6）アルキル、－NH－C（＝O）－（６から１４員の）アリール、－NH－C（＝O）－（C_1～C_6）アルキル－（６から１４員の）アリール、－NH－（C_1～C_6）アルキル－CO－OR^7、－NH－C（＝O）－（C_1～C_6）アルキル－CO－OR^7、－NH－C（＝O）－CH（NH_2）－（C_1～C_6）アルキル－CO－OR^7、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、－（６から１４員の）アリールオキシ、－（C_1～C_6）アルコキシ－C（O）NR^5R^6、－NH－（C_1～C_6）アルキル－C（O）－NR^5R^6、－C（O）NH－（C_1～C_6）アルキル－$COOR^7$、（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、－（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（C_1～C_6）アルキル－、－（７から１２員の）ビシクロ複素環、および（（７から１２員の）ビシクロ複素環）－（C_1～C_6）アルキル－からなる群から独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されており、

R^3は、

ａ）－Ｈ、または

ｂ）－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_6）アルケニル、もしくは－（C_2～C_6）アルキニル

から選択され、

R^4は、

ａ）－Ｈ、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、－CH_2（ハロ）、ＣＯＯＨ、もしくはＣＯNH_2、または

ｂ）－（C_1～C_5）アルキル、－（C_2～C_5）アルケニル、－（C_2～C_5）アルキニル、－（CH_2）$_n$－Ｏ－（CH_2）$_n$－CH_3、もしくは－（C_1～C_5）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるR^9基で場合によって置換されている）

から選択され、

R^5およびR^6は、それぞれ独立して、

ａ）水素、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、－CH_2（ハロ）、

ｂ）－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_5）アルケニル、－（C_2～C_5）アルキニル、－（CH_2）$_n$－Ｏ－（CH_2）$_n$－CH_3、－（C_1～C_6）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、－ＯＨ、ハロ、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{10}）アルケニル、－（C_2～C_{10}）アルキニル、－（C_1～C_{10}）アルコキシ、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、CH_2（ハロ）、－（CH_2）$_n$－Ｏ－（CH_2）$_n$－CH_3、フェニル、または$CONR^{5a}R^{6a}$

から独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されている）、

ｃ）－（C_3～C_8）シクロアルキル、（（C_3～C_8）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－$COOR^7$、－（C_1～C_6）アルキル－$COOR^7$、－$CONH_2$、または（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＮＨ－；

ｄ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている（（６から１４員の）アリール）、

ｅ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている－（（５から１２員の）ヘテロアリール）

から選択されるか、または

ｆ）R^5およびR^6は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、１、２、もしくは３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている（３から１２員の）複素環を形成し、
R^{5a}およびR^{6a}は、それぞれ独立して、
ａ）水素、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、および－CH_2（ハロ）、
ｂ）－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_6）アルケニル、－（C_2～C_6）アルキニル、－（CH_2）$_n$－Ｏ－（CH_2）$_n$－CH_3、および－（C_1～C_6）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、－ＯＨ、ハロ、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{12}）アルケニル、－（C_2～C_{12}）アルキニル、－（C_1～C_{10}）アルコキシ、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、CH_2（ハロ）、－（CH_2）$_n$－Ｏ－（CH_2）$_n$－CH_3、およびフェニルから独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されている）、
ｃ）－（C_3～C_8）シクロアルキル、（（C_3～C_8）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－ＣＯＯＲ^7、－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯＲ^7、－$CONH_2$、および（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＮＨ－；
ｄ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている－（６から１４員の）アリール、
ｅ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている－（（５から１２員の）ヘテロアリール）
からなる群から選択されるか、または
ｆ）R^{5a}およびR^{6a}は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、１、２、もしくは３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている（３から１２員の）複素環を形成し、
各R^7は、独立して、水素、－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_6）アルケニル、－（C_2～C_6）アルキニル、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、－（C_4～C_{12}）シクロアルケニル、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、および（（C_4～C_{12}）シクロアルケニル）－（C_1～C_6）アルキル－からなる群から選択され、
各R^8は、独立して、Ｈ、－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_6）アルケニル、－（C_2～C_6）アルキニル、－（C_1～C_{10}）アルコキシ、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、－（C_3～C_{12}）シクロアルケニル、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、（（C_3～C_{12}）シクロアルケニル）－（C_1～C_6）アルキル－、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1～C_6）アルキルまたはSO_2（C_1～C_6）アルキルから選択され、
各R^9は、独立して、－ＯＨ、ハロ、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{10}）アルケニル、－（C_2～C_{10}）アルキニル、－（C_1～C_{10}）アルコキシ、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、CH_2（ハロ）、－（CH_2）$_n$－Ｏ－（CH_2）$_n$－CH_3、フェニル、または$CONR^{5a}R^{6a}$から選択され、
各R^{11}は、独立して、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、－CH_2（ハロ）、－（C_2～C_5）アルケニル、－（C_2～C_5）アルキニル、－（CH_2）$_n$－Ｏ－（CH_2）$_n$－CH_3、（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、または（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキル－から選択され、これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるR^9基で場合によって置換されており、
各R^{14}は、独立して、－ＣＯＯＲ^7、－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯＲ^7、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯＲ^7、－（C_1～C_6）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯＲ^7、$CONH_2$、または－（C_1～C_6）アルキル

－ＣＯＮＨから選択され、
各R^{30}は、独立して、ＣＯＯＲ^{7}、ＣＯＮＲ^{5a}Ｒ^{6a}、－（C_1～C_6）アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）、ＣＮ、－（３から１２員の）ヘテロアリール、（（３から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキル－、NH_2、ハロ、および（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルコキシ－から選択され、
ｍは、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ｎは、０、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ｓは、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ただし、R^4が－（C_1～C_5）アルコキシである場合、
ａ）R^{2a}およびR^{2b}は、一緒になって、＝Ｏを形成することができない、または
ｂ）R^{2b}が－Ｚ－Ｇ－R^{10}である場合、R^{2a}はＯＨであることができず、－Ｚ－Ｇ－R^{10}は、
ａ．ＯＨ、
ｂ．－（C_1～C_6）アルキル、
ｃ．２－プロペニル、
ｄ．２－プロピニル
のいずれかである、または
ｃ）組合せ－Ｚ－Ｇ－R^{10}が、ＯＨ、
ａ．ＯＨ、
ｂ．－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル、もしくは
ｃ．－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2～C_6）アルケニル
のいずれかである場合、R^{2a}はＨであることができず、
ただし、R^4がＯＨである場合、
ａ）R^{2b}が－Ｚ－Ｇ－R^{10}である場合、R^{2a}はＯＨであることができず、－Ｚ－Ｇ－R^{10}は、
ｅ．メチル、
ｆ．エチル、
ｇ．２－プロペニル、または
ｈ．２－プロピニルである、
ｂ）R^{2b}が－Ｚ－Ｇ－R^{10}である場合、R^{2a}はＨであることができず、－Ｚ－Ｇ－R^{10}は、
ａ．ＯＨ、
ｂ．－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル、または
ｃ．－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2～C_6）アルケニル
のいずれかであり、
ただし、R^3が（C_1～C_6）アルキルまたは（C_2～C_6）アルケニルであり、R^4がＨ、ＯＨ、または（C_1～C_5）アルコキシである場合、R^{2b}は、
ａ）場合によって置換されている（５から１２員の）ヘテロアリール、
ｂ）場合によって置換されている（３から１２員の）複素環、または
ｃ）非置換のフェニルまたはＦもしくはＣｌで置換されているフェニル、メチル、CF_3、ヒドロキシ、メトキシ、（３から１２員の）複素環、もしくはNH_2、
ではなく、
ただし、R^4がＯＨであり、R^1が（C_1～C_{10}）アルキルである場合、R^{2a}およびR^{2b}は、一緒になって、選択された＝Ｏであることはできず、
ただし、R^4が水素であり、R^1およびR^3が両方ともメチルである場合、
ａ）R^{2a}およびR^{2b}は一緒になって、＝Ｏもしくは＝Ｎ－ＯＨを形成することはできない、または
ｂ）R^{2a}が水素である場合、R^{2b}は、NH_2もしくはＮＨＣ（Ｏ）CH_3となり得ず、
ただし、R^{2a}がＨである場合、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}となり得ず、ここで－Ｚ－Ｇ

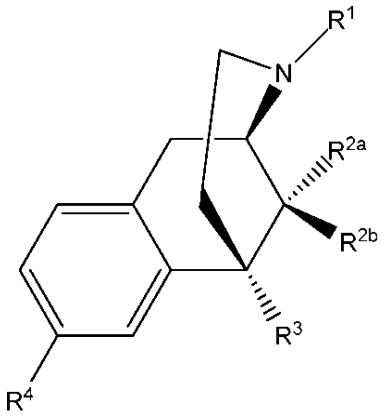
－Ｒ^{10}は、
ａ）－ＣＨ$_2$－ＣＨＲ^{20}－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{21}（式中、
Ｒ^{20}はＨ、または－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルであり、
Ｒ^{21}は、Ｈ、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、（（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、フェニル、およびフェニル－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルからなる群から選択される）、または
ｂ）－ＣＨ$_2$－ＣＨＲ^{20}－ＣＲ^{22}Ｒ^{23}ＯＨ（式中、
Ｒ^{20}は上で定義された通りであり、
Ｒ^{22}およびＲ^{23}は、それぞれ独立して、Ｈ、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルキル、（（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、フェニル、およびフェニル－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルからなる群から選択される）、または
ｃ）－ＣＨ$_2$－ＣＲ^{20}＝ＣＲ^{23}Ｒ^{24}（式中、
Ｒ^{20}およびＲ^{23}は上で定義された通りであり、
Ｒ^{24}は、Ｈ、および－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルからなる群から選択される）
である）
の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【００６６】

一実施形態では、本発明は、式ＩＡ”：

【００６７】

【化１８】



IA"

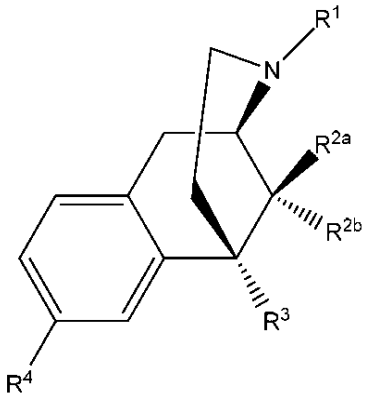
（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、式Ｉ”に対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【００６８】

別の実施形態では、本発明は、式ＩＢ”：

【００６９】

【化１９】



IB"

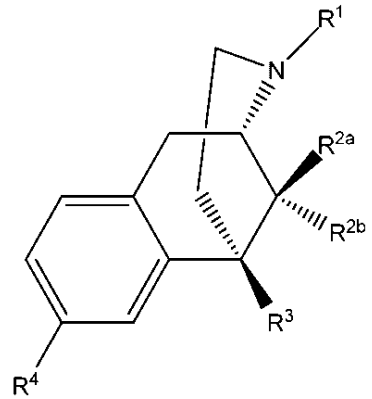
（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2a]、Ｒ[2b]、Ｒ[3]およびＲ[4]は、式Ｉ”に対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【００７０】

別の実施形態では、本発明は、式ＩＣ”：

【００７１】

【化２０】



IC"

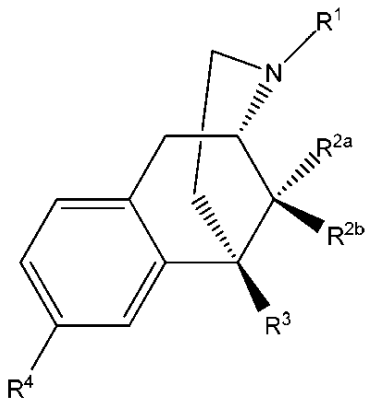
（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2a]、Ｒ[2b]、Ｒ[3]およびＲ[4]は、式Ｉ”に対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【００７２】

別の実施形態では、本発明は、式ＩＤ”：

【００７３】

【化２１】



ID"

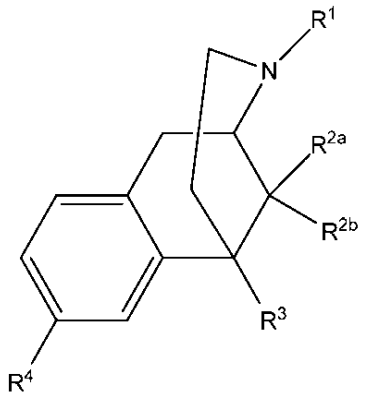
（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2a]、Ｒ[2b]、Ｒ[3]およびＲ[4]は、式Ｉ”に対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【００７４】

一実施形態では、本発明は、式Ｉ”：

【００７５】

【化２２】



I"

（式中、
Ｒ[1]は、－（Ｃ[1]～Ｃ[10]）アルキル、－（Ｃ[2]～Ｃ[10]）アルケニル、－（Ｃ[2]～Ｃ[10]）アルキニル、－（Ｃ[3]～Ｃ[12]）シクロアルキル、（Ｃ[3]～Ｃ[12]）シクロアルキル－（Ｃ[1]～Ｃ[6]）アルキル－、－（Ｃ[3]～Ｃ[12]）シクロアルケニル、（Ｃ[3]～Ｃ[12]）シクロアルケニル－（Ｃ[1]～Ｃ[6]）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ[1]～Ｃ[6]）アルキル－、ジフェニル（Ｃ[1]～Ｃ[6]）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（Ｃ[1]～Ｃ[6]）アルキル－、－（ＯＣＨ[2]ＣＨ[2]）[s]－Ｏ－（Ｃ[1]～Ｃ[6]）アルキル、－（ＣＨ[2]ＣＨ[2]Ｏ）[s]－（Ｃ[1]～Ｃ[6]）アルキル、（Ｃ[1]～Ｃ[10]）アルコキシ、Ｃ（ハロ）[3]、ＣＨ（ハロ）[2]、ＣＨ[2]（ハロ）、Ｃ（Ｏ）Ｒ[5]、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ[1]～Ｃ[10]）アルキル、および－（ＣＨ[2]）[n]－Ｎ（Ｒ[6]）[2]からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、１、２または３つの独立して選択されるＲ[9]基で場合によって置換されており、
Ｒ[2a]は水素、ＯＨであるか、または存在せず、
Ｒ[2b]は、
ａ）（（６から１４員の）アリール）、－（（５から１２員の）ヘテロアリール）、もしくは（（３から１２員の）複素環）（これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるＲ[30]基で場合によって置換されている）、または

ｂ）－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}（ただし、－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}は水素以外である）
であるか、
またはＲ^{2a}およびＲ^{2b}は一緒になって、＝Ｏを形成し、
Ｚは、存在しないか、または－（ＣＨ$_2$）$_m$－（１または２つの－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルで場合によって置換されている）であり、
Ｇは、
ａ）結合、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキレン、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルケニレン、
ｂ）Ｏ、－ＯＣＯ－、－Ｃ（＝Ｏ）、＝ＣＨ、
ｃ）ＮＲ^8、＝Ｎ－Ｏ、＝Ｎ－ＮＨ、
ｄ）Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、および
ｅ）－ＮＨ－ＳＯ$_2$
からなる群から選択され、
Ｚが存在せず、Ｇが＝ＣＨ、＝Ｎ－Ｏ、または＝Ｎ－ＮＨである場合、Ｒ^{2a}は存在せず、
Ｒ^{10}は、水素、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{12}$）アルケニル、－Ｃ（＝Ｏ）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルケニル、－Ｃ（＝Ｏ）－（６から１４員の）アリール、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－（６から１４員の）アリール、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{12}$）アルキニル、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_s$－Ｏ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_s$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、ＣＮ、ＮＲ^{5}Ｒ^6、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＣＯＮＲ^{5}Ｒ^6、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯ－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＣＯＯＲ^7、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯ－ＯＲ^7、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ－ＣＯＯＲ^7、－ＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＯＯＲ^7、－ＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＯ－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、（（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_4$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル、（（Ｃ$_4$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルキル、（（Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_8$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルキル、（（Ｃ$_8$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_7$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルケニル、（（Ｃ$_7$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルケニル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_8$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルケニル、（（Ｃ$_8$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルケニル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_2$－（（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）、－ＳＯ$_2$－（（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_2$－（（５から１２員の）ヘテロアリール）、－ＳＯ$_2$－（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（（５から１２員の）ヘテロアリール）、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（（３から１２員の）複素環）、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（（３から１２員の）複素環）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、ＳＯ$_2$－（（６から１４員の）アリール）、ＳＯ$_2$－（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（７から１２員の）二環式環系、（（７から１２員の）二環式環系）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（７から１２員の）二環式アリール、（（７から１２員の）二環式アリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（７から１２員の）ビシクロ複素環、（（７から１２員の）ビシクロ複素環）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、フェニル、ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、－ＯＨ、（＝Ｏ）、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、－ＣＨ$_2$（ハロ）、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、ハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルケニル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルキニル、ヒドロキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、ジ

ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキル－、－（C_1～C_6）アルコキシ、（（C_1～C_6）アルコキシ）CO（C_1～C_6）アルコキシ－、フェニル、ベンジル、－NH_2、－NH（C_1～C_6）アルキル、－（C_1～C_6）アルキル－NH（C_1～C_6）アルキル－R^{14}、－CN、－SH、－OR^{11}、－$CONR^5R^6$、－（C_1～C_6アルキル）－CO－NR^5R^6、－$COOR^7$、－（C_1～C_6）アルキル－CO－OR^7、－（C_1～C_6）アルコキシ－$COOR^7$、－$(OCH_2CH_2)_s$－O（C_1～C_6）アルキル、－$(CH_2CH_2O)_s$－（C_1～C_6）アルキル、－SO_2－$NR^{5a}R^{6a}$、（C_1～C_6）アルキル）スルホニル、（（C_1～C_6）アルキル）スルホニル（C_1～C_6）アルキル－、－NH－SO_2（C_1～C_6）アルキル、NH_2－SO_2（C_1～C_6）アルキル－、－N（SO_2（C_1～C_6）アルキル）$_2$、－C（＝NH）NH_2、－NH－CO－（C_1～C_6）アルキル、－NH－CO－NH_2、－NH－C（＝O）－NH－（C_1～C_6）アルキル、－NH－C（＝O）－（６から１４員の）アリール、－NH－C（＝O）－（C_1～C_6）アルキル－（６から１４員の）アリール、－NH－（C_1～C_6）アルキル－CO－OR^7、－NH－C（＝O）－（C_1～C_6）アルキル－CO－OR^7、－NH－C（＝O）－CH（NH_2）－（C_1～C_6）アルキル－CO－OR^7、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、－（６から１４員の）アリールオキシ、－（C_1～C_6）アルコキシ－C（O）NR^5R^6、－NH－（C_1～C_6）アルキル－C（O）－NR^5R^6、－C（O）NH－（C_1～C_6）アルキル－$COOR^7$、（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、－（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（C_1～C_6）アルキル－、－（７から１２員の）ビシクロ複素環、および（（７から１２員の）ビシクロ複素環）－（C_1～C_6）アルキル－からなる群から独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されており、

R^3は、

ａ）－H、または

ｂ）－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_6）アルケニル、もしくは－（C_2～C_6）アルキニル

から選択され、

R^4は、

ａ）－H、－OH、ハロ、－C（ハロ）$_3$、－CH（ハロ）$_2$、－CH_2（ハロ）、COOH、もしくは$CONH_2$、または

ｂ）－（C_1～C_5）アルキル、－（C_2～C_5）アルケニル、－（C_2～C_5）アルキニル、－$(CH_2)_n$－O－$(CH_2)_n$－CH_3、もしくは－（C_1～C_5）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるR^9基で場合によって置換されている）

から選択され、

R^5およびR^6は、それぞれ独立して、

ａ）水素、－OH、ハロ、－C（ハロ）$_3$、－CH（ハロ）$_2$、－CH_2（ハロ）、

ｂ）－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_5）アルケニル、－（C_2～C_5）アルキニル、－$(CH_2)_n$－O－$(CH_2)_n$－CH_3、－（C_1～C_6）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、－OH、ハロ、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{10}）アルケニル、－（C_2～C_{10}）アルキニル、－（C_1～C_{10}）アルコキシ、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、－CHO、－C（O）OH、－C（ハロ）$_3$、－CH（ハロ）$_2$、CH_2（ハロ）、－$(CH_2)_n$－O－$(CH_2)_n$－CH_3、フェニル、または$CONR^{5a}R^{6a}$

から独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されている）、

ｃ）－（C_3～C_8）シクロアルキル、（（C_3～C_8）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－$COOR^7$、－（C_1～C_6）アルキル－$COOR^7$、－$CONH_2$

、または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＮＨ－；
ｄ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている（（６から１４員の）アリール）、
ｅ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている－（（５から１２員の）ヘテロアリール）
から選択されるか、または
ｆ）Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている（３から１２員の）複素環を形成し、
Ｒ^{5a}およびＲ^{6a}は、それぞれ独立して、
ａ）水素、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、および－ＣＨ$_{2}$（ハロ）、
ｂ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＨ$_{3}$、および－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、－ＯＨ、ハロ、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{12}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{12}$）アルキニル、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、ＣＨ$_{2}$（ハロ）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＨ$_{3}$、およびフェニルから独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されている）、
ｃ）－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$）シクロアルキル、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－ＣＯＯＲ^{7}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＯＲ^{7}、－ＣＯＮＨ$_{2}$、および（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＮＨ－；
ｄ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている－（６から１４員の）アリール、
ｅ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている－（（５から１２員の）ヘテロアリール）
からなる群から選択されるか、または
ｆ）Ｒ^{5a}およびＲ^{6a}は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている（３から１２員の）複素環を形成し、
各Ｒ^{7}は、独立して、水素、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニル、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、および（（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－からなる群から選択され、
各Ｒ^{8}は、独立して、Ｈ、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニル、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルまたはＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルから選択され、
各Ｒ^{9}は、独立して、－ＯＨ、ハロ、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、ＣＨ$_{2}$（ハロ）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＨ$_{3}$、フェニル、またはＣＯＮＲ^{5a}Ｒ^{6a}から選択され、
各Ｒ^{11}は、独立して、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$（ハロ）、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$）アルキニル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＨ$_{3}$、（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_{1}$～

C_6）アルキル－、または（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキル－から選択され、これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるR^9基で場合によって置換されており、
各R^{14}は、独立して、－ＣＯＯR^7、－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯR^7、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯR^7、－（C_1～C_6）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯR^7、ＣＯＮH_2、または－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＮＨから選択され、
各R^{30}は、独立して、ＣＯＯR^7、ＣＯＮ$R^{5a}R^{6a}$、－（C_1～C_6）アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）、ＣＮ、－（３から１２員の）ヘテロアリール、（（３から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキル－、NH_2、ハロ、および（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルコキシ－から選択され、
ｍは、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ｎは、０、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ｓは、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ただし、R^4が－（C_1～C_5）アルコキシである場合、
ａ）R^{2a}およびR^{2b}は、一緒になって、＝Ｏを形成することができない、または
ｂ）R^{2b}が－Ｚ－Ｇ－R^{10}である場合、R^{2a}はＯＨであることができず、－Ｚ－Ｇ－R^{10}は、
　ａ．ＯＨ、
　ｂ．－（C_1～C_6）アルキル、
　ｃ．－（C_2～C_6）アルケニル、もしくは
　ｄ．－（C_2～C_6）アルキニル
　のいずれかである、または
ｃ）組合せ－Ｚ－Ｇ－R^{10}が、
　ａ．ＯＨ、
　ｂ．－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル、もしくは
　ｃ．－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2～C_6）アルケニル
　のいずれかである場合、R^{2a}はＨであることができず、
ただし、R^4がＯＨである場合、
ａ）R^{2b}が－Ｚ－Ｇ－R^{10}である場合、R^{2a}はＯＨであることができず、－Ｚ－Ｇ－R^{10}は、
　ａ．－（C_1～C_6）アルキル、
　ｂ．－（C_2～C_6）アルケニル、
　ｃ．または－（C_2～C_6）アルキニルである、
ｂ）R^{2b}が－Ｚ－Ｇ－R^{10}である場合、R^{2a}はＨであることができず、－Ｚ－Ｇ－R^{10}は、
　ａ．ＯＨ、
　ｂ．－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル、または
　ｃ．－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2～C_6）アルケニル
　であり、
ただし、R^3が（C_1～C_6）アルキルまたは（C_2～C_6）アルケニルであり、R^4がＨ、ＯＨ、または（C_1～C_5）アルコキシである場合、R^{2b}は、
ａ）場合によって置換されている（５から１２員の）ヘテロアリール、
ｂ）場合によって置換されている（３から１２員の）複素環、または
ｃ）非置換のフェニルまたはハロ、（C_1～C_6）アルキル、Ｃ（ハロ）$_3$、ヒドロキシ、（C_1～C_6）アルコキシ、（３から１２員の）複素環、もしくはNH_2で置換されているフェニル、
ではなく、
ただし、R^4がＯＨであり、R^1が（C_1～C_{10}）アルキルである場合、R^{2a}およびR^{2b}は、一緒になって、選択された＝Ｏであることはできず、

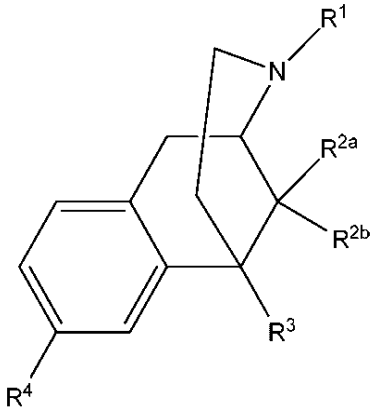
ただし、R^4が水素であり、R^1およびR^3が両方ともメチルである場合、
ａ）R^{2a}およびR^{2b}は一緒になって、＝Ｏもしくは＝Ｎ－ＯＨを形成することはできない、または
ｂ）R^{2a}が水素である場合、R^{2b}は、NH_2もしくはＮＨＣ（Ｏ）CH_3となり得ず、
ただし、R^{2a}がＨである場合、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}となり得ず、ここで－Ｚ－Ｇ－R^{10}は、
ａ）－CH_2－ＣＨR^{20}－Ｃ（＝Ｏ）R^{21}（式中、
R^{20}はＨ、または－（C_1～C_6）アルキルであり、
R^{21}は、Ｈ、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、および（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－からなる群から選択される）、または
ｂ）－CH_2－ＣＨR^{20}－Ｃ$R^{22}R^{23}$ＯＨ（式中、
R^{20}は上で定義された通りであり、
R^{22}およびR^{23}は、それぞれ独立して、Ｈ、－（C_1～C_{10}）アルキル、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、および（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－からなる群から選択される）、または
ｃ）－CH_2－ＣR^{20}＝Ｃ$R^{23}R^{24}$（式中、
R^{20}およびR^{23}は上で定義された通りであり、
R^{24}は、Ｈ、および－（C_1～C_6）アルキルからなる群から選択される）
である）
の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【００７６】

本発明は、式Ｉ’：

【００７７】

【化２３】



I'

（式中、
R^1は、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{10}）アルケニル、－（C_2～C_{10}）アルキニル、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、（C_3～C_{12}）シクロアルキル－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_3～C_{12}）シクロアルケニル、（C_3～C_{12}）シクロアルケニル－（C_1～C_6）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、ジフェニル（C_1～C_6）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（C_1～C_6）アルキル－、－（ＯＣH_2ＣH_2）$_s$－Ｏ－（C_1～C_6）アルキル、－（ＣH_2ＣH_2Ｏ）$_s$－（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_{10}）アルコキシ、Ｃ（ハロ）$_3$、ＣＨ（

ハロ）$_2$、CH_2（ハロ）、C（O）R^5、－C（O）O－（C_1～C_{10}）アルキル、および－（CH_2）$_n$－N（R^6）$_2$からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、１、２または３つの独立して選択されるR^9基で場合によって置換されており、
R^{2a}は存在しないか、またはOHであり、
R^{2b}は、
ａ）（（６から１４員の）アリール）もしくは（（３から１２員の）複素環）（これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている）、または
ｂ）－Z－G－R^{10}（ただし、－Z－G－R^{10}は水素以外である）
であるか、
またはR^{2a}およびR^{2b}は一緒になって、＝Oを形成し、
Ｚは、存在しないか、または－（CH_2）$_m$－（１または２つの－（C_1～C_6）アルキルで場合によって置換されている）であり、
Ｇは、
ａ）結合、－（C_1～C_6）アルキレン、－（C_2～C_6）アルケニレン、
ｂ）O、－OCO－、－C（＝O）、＝CH、
ｃ）NR^8、＝N－O、＝N－NH、
ｄ）S、SO、およびSO_2、
からなる群から選択され、
R^{10}は、水素、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{12}）アルケニル、－C（＝O）、－C（＝O）－（C_1～C_6）アルキル、－C（＝O）－（C_2～C_6）アルケニル、－C（＝O）－（６から１４員の）アリール、－C（＝O）－（C_1～C_6）アルキル－（６から１４員の）アリール、－（C_2～C_{12}）アルキニル、－（C_1～C_{10}）アルコキシ、－（OCH_2CH_2）$_s$－O（C_1～C_6）アルキル、－（CH_2CH_2O）$_s$－（C_1～C_6）アルキル、－NH_2、－NH（C_1～C_6）アルキル、CN、NR^5R^6、－（C_1～C_6）アルキル－NR^5R^6、－$CONR^5R^6$、－（C_1～C_6）アルキル－CO－NR^5R^6、－$COOR^7$、－（C_1～C_6）アルキル－CO－OR^7、－（C_1～C_6）アルコキシ－$COOR^7$、－CO－（CH_2）$_n$－$COOR^7$、－CO－（CH_2）$_n$－CO－NR^5R^6、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_4～C_{12}）シクロアルケニル、（（C_4～C_{12}）シクロアルケニル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_6～C_{14}）ビシクロアルキル、（（C_6～C_{14}）ビシクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_8～C_{20}）トリシクロアルキル、（（C_8～C_{20}）トリシクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_7～C_{14}）ビシクロアルケニル、（（C_7～C_{14}）ビシクロアルケニル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_8～C_{20}）トリシクロアルケニル、（（C_8～C_{20}）トリシクロアルケニル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、－（７から１２員の）二環式環系、（（７から１２員の）二環式環系）－（C_1～C_6）アルキル－、－（７から１２員の）二環式アリール、（（７から１２員の）二環式アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、－（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（C_1～C_6）アルキル－、－（７から１２員の）ビシクロ複素環、（（７から１２員の）ビシクロ複素環）－（C_1～C_6）アルキル－、フェニル、ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、－OH、（＝O）、ハロ、－C（ハロ）$_3$、－CH（ハロ）$_2$、－CH_2（ハロ）、－（C_1～C_6）アルキル、ハロ（C_1～C_6）アルキル－、－（C_2～C_6）アルケニル、－（C_2～C_6）アルキニル、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキル－、ジヒドロキシ（C_1～C_6）アルキル－、－（C_1～C_6）アルコキシ、（（C_1～C_6）アルコキシ）CO（C_1～C_6）アルコキシ－、フェニル、ベンジル、－NH_2、－NH（C_1～C_6）アルキル、－（C_1～C_6）アルキル－NH（C_1～C_6）アルキル－

R^{14}、－ＣＮ、－ＳＨ、－OR^{11}、－$CONR^5R^6$、－（C_1～C_6アルキル）－ＣＯ－NR^5R^6、－$COOR^7$、－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯ－OR^7、－（C_1～C_6）アルコキシ－$COOR^7$、－（$OCH_2CH_2)_s$－Ｏ（C_1～C_6）アルキル、－（$CH_2CH_2O)_s$－（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルキル）スルホニル、（（C_1～C_6）アルキル）スルホニル（C_1～C_6）アルキル－、－ＮＨ－SO_2（C_1～C_6）アルキル、NH_2－SO_2（C_1～C_6）アルキル－、－Ｎ（SO_2（C_1～C_6）アルキル）$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－ＣＯ－（C_1～C_6）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－NH_2、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（C_1～C_6）アルキル、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（６から１４員の）アリール、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル－（６から１４員の）アリール、－ＮＨ－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯ－OR^7、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯ－OR^7、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ（NH_2）－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯ－OR^7、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、－（６から１４員の）アリールオキシ、－（C_1～C_6）アルコキシ－Ｃ（Ｏ）NR^5R^6、－ＮＨ－（C_1～C_6）アルキル－Ｃ（Ｏ）－NR^5R^6、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（C_1～C_6）アルキル－$COOR^7$、（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、－（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（C_1～C_6）アルキル－、－（７から１２員の）ビシクロ複素環、および（（７から１２員の）ビシクロ複素環）－（C_1～C_6）アルキル－からなる群から独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されており、

R^3は、

ａ）－Ｈ、または

ｂ）－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_6）アルケニル、もしくは－（C_2～C_6）アルキニル

から選択され、

R^4は、

ａ）－Ｈ、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、－CH_2（ハロ）、ＣＯＯＨ、もしくは$CONH_2$、または

ｂ）－（C_1～C_5）アルキル、－（C_2～C_5）アルケニル、－（C_2～C_5）アルキニル、－（$CH_2)_n$－Ｏ－（$CH_2)_n$－CH_3、もしくは－（C_1～C_5）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるR^9基で場合によって置換されている）

から選択され、

R^5およびR^6は、それぞれ独立して、

ａ）水素、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、－CH_2（ハロ）、

ｂ）－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_5）アルケニル、－（C_2～C_5）アルキニル、－（$CH_2)_n$－Ｏ－（$CH_2)_n$－CH_3、－（C_1～C_6）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、－ＯＨ、ハロ、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{10}）アルケニル、－（C_2～C_{10}）アルキニル、－（C_1～C_{10}）アルコキシ、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、CH_2（ハロ）、－（$CH_2)_n$－Ｏ－（$CH_2)_n$－CH_3、フェニル、または$CONR^5R^6$

から独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されている）、

ｃ）－（C_3～C_8）シクロアルキル、（（C_3～C_8）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－$COOR^7$、－（C_1～C_6）アルキル－$COOR^7$、－$CONH_2$、または（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＮＨ－；

ｄ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている（（６から１４員の）アリール）

から選択されるか、または
ｅ）R^5およびR^6は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、１、２、もしくは３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている（４から８員の）複素環を形成し、
R^{5a}およびR^{6a}は、それぞれ独立して、
ａ）水素、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、および－CH_2（ハロ）、
ｂ）－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_6）アルケニル、－（C_2～C_6）アルキニル、－（CH_2）$_n$－Ｏ－（CH_2）$_n$－CH_3、および－（C_1～C_6）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、－ＯＨ、ハロ、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{12}）アルケニル、－（C_2～C_{12}）アルキニル、－（C_1～C_{10}）アルコキシ、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、CH_2（ハロ）、－（CH_2）$_n$－Ｏ－（CH_2）$_n$－CH_3、およびフェニルから独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されている）、
ｃ）－（C_3～C_8）シクロアルキル、（（C_3～C_8）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、－ＣＯＯＲ^7、－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯＲ^7、－$CONH_2$、および（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＮＨ－；
ｄ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている－（６から１４員の）アリール
からなる群から選択されるか、または
ｅ）R^{5a}およびR^{6a}は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、１、２、もしくは３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている（４から８員の）複素環を形成し、
各R^7は、独立して、水素、－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_6）アルケニル、－（C_2～C_6）アルキニル、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、－（C_4～C_{12}）シクロアルケニル、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、および（（C_4～C_{12}）シクロアルケニル）－（C_1～C_6）アルキル－からなる群から選択され、
各R^8は、独立して、Ｈ、－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_6）アルケニル、－（C_2～C_6）アルキニル、－（C_1～C_{10}）アルコキシ、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、－（C_3～C_{12}）シクロアルケニル、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、（（C_3～C_{12}）シクロアルケニル）－（C_1～C_6）アルキル－、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1～C_6）アルキルまたはSO_2（C_1～C_6）アルキルから選択され、
各R^9は、独立して、－ＯＨ、ハロ、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{10}）アルケニル、－（C_2～C_{10}）アルキニル、－（C_1～C_{10}）アルコキシ、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、CH_2（ハロ）、－（CH_2）$_n$－Ｏ－（CH_2）$_n$－CH_3、フェニル、または$CONR^{5a}R^{6a}$から選択され、
各R^{11}は、独立して、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、－CH_2（ハロ）、－（C_2～C_5）アルケニル、－（C_2～C_5）アルキニル、－（CH_2）$_n$－Ｏ－（CH_2）$_n$－CH_3、（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、または（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキル－から選択され、これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるR^9基で場合によって置換されており、
各R^{14}は、独立して、－ＣＯＯＲ^7、－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯＲ^7、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯＲ^7、－（C_1～C_6）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯＲ^7、$CONH_2$、または－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＮＨから選択され、

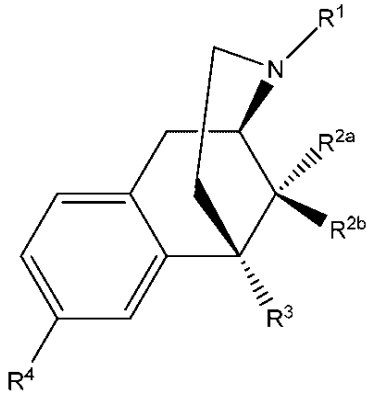
各R^{30}は、独立して、$COOR^{7}$、$CONR^{5a}R^{6a}$、－（C_1～C_6）アルキル、－C（＝O）、CN、－（3から12員の）ヘテロアリール、（（3から12員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキル－、NH_2、ハロ、および（（6から14員の）アリール）－（C_1～C_6）アルコキシ－から選択され、
mは、1、2、3、4、5、または6の整数であり、
nは、0、1、2、3、4、5、または6の整数であり、
sは、1、2、3、4、5、または6の整数であり、
ただし、R^4が－（C_1～C_5）アルコキシである場合、
a）R^{2a}およびR^{2b}は、一緒になって、＝Oを形成することができない、または
b）R^{2b}が－Z－G－R^{10}である場合、R^{2a}はOHであることができず、－Z－G－R^{10}は、
　a．OH、もしくは
　b．－（C_1～C_6）アルキル、
　のいずれかである、または
c）組合せ－Z－G－R^{10}がOHである場合、R^{2a}はHであることができない
）
の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【００７８】

一実施形態では、本発明は、式ＩＡ’：

【００７９】

【化２４】



IA'

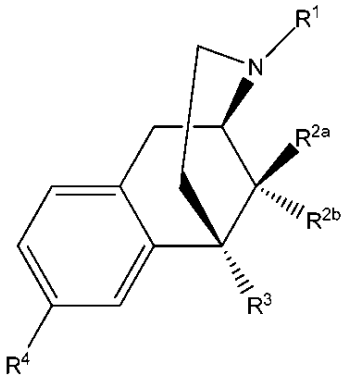
（式中、R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^3およびR^4は、式Ｉ’に対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【００８０】

別の実施形態では、本発明は、式ＩＢ’：

【００８１】

【化２５】



IB'

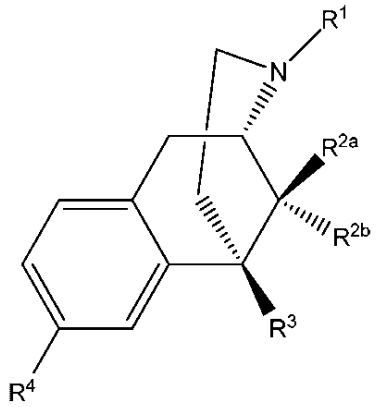
（式中、Ｒ１、Ｒ２ａ、Ｒ２ｂ、Ｒ３およびＲ４は、式Ｉ’に対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【００８２】

別の実施形態では、本発明は、式ＩＣ’：

【００８３】

【化２６】



IC'

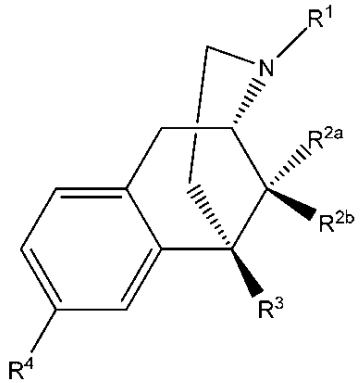
（式中、Ｒ１、Ｒ２ａ、Ｒ２ｂ、Ｒ３およびＲ４は、式Ｉ’に対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【００８４】

別の実施形態では、本発明は、式ＩＤ’：

【００８５】

【化２７】



ID'

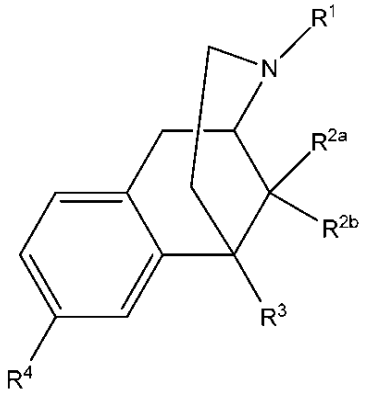
（式中、R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^3およびR^4は、式Ｉ’に対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【００８６】

本発明は、式Ｉ：

【００８７】

【化２８】



Ｉ

（式中、

R^1は、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{10}）アルケニル、－（C_2～C_{10}）アルキニル、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、（C_3～C_{12}）シクロアルキル－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_3～C_{12}）シクロアルケニル、（C_3～C_{12}）シクロアルケニル－（C_1～C_6）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、ジフェニル（C_1～C_6）アルキル－、－（$OCH_2CH_2)_s$－Ｏ－（C_1～C_6）アルキル、－（$CH_2CH_2O)_s$－（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_{10}）アルコキシ、Ｃ（ハロ）$_3$、ＣＨ（ハロ）$_2$、CH_2（ハロ）、Ｃ（Ｏ）R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1～C_{10}）アルキル、および－（$CH_2)_n$－Ｎ（$R^6)_2$からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、１、２または３つの独立して選択されるR^9基で場合によって置換されており、

R^{2a}は水素またはＯＨであり、

R^{2b}は、

ａ）（（６から１４員の）アリール）もしくは（（３から１２員の）複素環）（これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるR^{30}基で場合によって置換されている）、または

ｂ）－Ｚ－Ｇ－R^{10}（ただし、－Ｚ－Ｇ－R^{10}は水素以外である）

であるか、

またはR^{2a}およびR^{2b}は一緒になって、＝Ｏを形成し、

Ｚは、存在しないか、または－（$CH_2)_m$－（１または２つの－（C_1～C_6）アルキルで場合によって置換されている）であり、

Ｇは、

ａ）結合、－（C_1～C_6）アルキレン、－（C_2～C_6）アルケニレン、

ｂ）Ｏ、－ＯＣＯ－、－Ｃ（＝Ｏ）、＝ＣＨ、

ｃ）NR^8、＝Ｎ－Ｏ、＝Ｎ－ＮＨ、

ｄ）Ｓ、ＳＯ、およびSO_2、

からなる群から選択され、

R^{10}は、水素、－（C_1～C_{10}）アルキル、－（C_2～C_{12}）アルケニル、－Ｃ（＝Ｏ）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2～C_6）アルケニル、－Ｃ（＝Ｏ）－（６から１４員の）アリール、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル－（６から１４員の）アリール、－（C_2～C_{12}）アルキニル、－（C_1～C_{10}

）アルコキシ、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_s$－Ｏ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_s$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、ＣＮ、ＮＲ^{5}Ｒ^6、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＣＯＮＲ^{5}Ｒ^6、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯ－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＣＯＯＲ^7、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯ－ＯＲ^7、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ－ＣＯＯＲ^7、－ＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＯＯＲ^7、－ＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＯ－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、（（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_4$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル、（（Ｃ$_4$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルキル、（（Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_8$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルキル、（（Ｃ$_8$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_7$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルケニル、（（Ｃ$_7$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルケニル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_8$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルケニル、（（Ｃ$_8$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルケニル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（７から１２員の）二環式環系、（（７から１２員の）二環式環系）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（７から１２員の）二環式アリール、（（７から１２員の）二環式アリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（７から１２員の）ビシクロ複素環、（（７から１２員の）ビシクロ複素環）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、フェニル、ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、－ＯＨ、（＝Ｏ）、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_3$、－ＣＨ（ハロ）$_2$、－ＣＨ$_2$（ハロ）、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、ハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルケニル、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルキニル、ヒドロキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、ジヒドロキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ）ＣＯ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ－、フェニル、ベンジル、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－Ｒ^{14}、－ＣＮ、－ＳＨ、－ＯＲ^{11}、－ＣＯＮＲ^{5}Ｒ^6、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）－ＣＯ－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＣＯＯＲ^7、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯ－ＯＲ^7、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ－ＣＯＯＲ^7、－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_s$－Ｏ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_s$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）スルホニル、（（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）スルホニル（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－ＮＨ－ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、ＮＨ$_2$－ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－Ｎ（ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（６から１４員の）アリール、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－（６から１４員の）アリール、－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯ－ＯＲ^7、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯ－ＯＲ^7、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ（ＮＨ$_2$）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯ－ＯＲ^7、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、（（Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（６から１４員の）アリール、－（６から１４員の）アリールオキシ、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{5}Ｒ^6、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－ＣＯＯＲ^7、（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、－（７から１２員の）ビシクロ複素環、および（（７から１２員の）ビシクロ複素環）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－からなる群から独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されており、

Ｒ^{3}は、

ａ）－Ｈ、または
ｂ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$）アルケニル、もしくは－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$）アルキニル
から選択され、
Ｒ^{4}は、
ａ）－Ｈ、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$（ハロ）、ＣＯＯＨ、もしくはＣＯＮＨ$_{2}$、または
ｂ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$）アルキニル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＨ$_{3}$、もしくは－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるＲ^{9}基で場合によって置換されている）
から選択され、
Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、
ａ）水素、－ＯＨ、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$（ハロ）、
ｂ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$）アルキニル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＨ$_{3}$、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、－ＯＨ、ハロ、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、ＣＨ$_{2}$（ハロ）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＨ$_{3}$、フェニル、またはＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{6}
から独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されている）、
ｃ）－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$）シクロアルキル、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－ＣＯＯＲ^{7}、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＯＲ^{7}、－ＣＯＮＨ$_{2}$、または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＮＨ－；
ｄ）１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている（（６から１４員の）アリール）
から選択されるか、または
ｅ）Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、１、２、もしくは３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている（４から８員の）複素環を形成し、
各Ｒ^{7}は、独立して、水素、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニル、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、および（（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－からなる群から選択され、
各Ｒ^{8}は、独立して、Ｈ、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニル、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、（（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルまたはＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル
から選択され、
各Ｒ^{9}は、独立して、－ＯＨ、ハロ、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ、－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、ＣＨ$_{2}$（ハロ）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＨ$_{3}$、フェニル、またはＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{6}から選択され、
各Ｒ^{11}は、独立して、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$（ハロ）、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$）アルキニル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＨ$_{3}$、（６から１４員の）アリール、（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_{1}$～

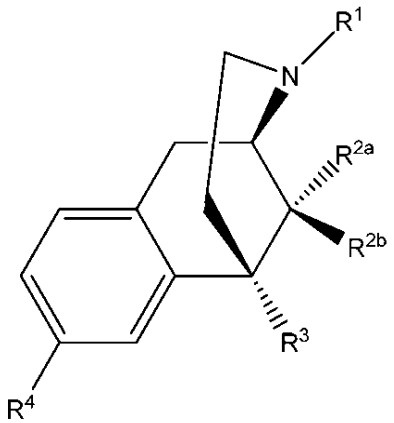
C_6）アルキル－、（５から１２員の）ヘテロアリール、または（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキルから選択され、これらのうちのそれぞれは、１、２、または３つの独立して選択されるR^9基で場合によって置換されており、
各R^{14}は、独立して、－ＣＯＯR^7、－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯR^7、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯR^7、－（C_1～C_6）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯR^7、ＣＯＮH_2、または－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＮＨから選択され、
各R^{30}は、独立して、ＣＯＯR^7、ＣＯＮR^5R^6、－（C_1～C_6）アルキル、ＣＮ、－（３から１２員の）ヘテロアリール、（（３から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキル－、NH_2、ハロ、および（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルコキシ－から選択され、
ｍは、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ｎは、０、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ｓは、１、２、３、４、５、または６の整数であり、
ただし、R^4が－（C_1～C_5）アルコキシである場合、
ａ）R^{2a}およびR^{2b}は、一緒になって、＝Ｏを形成することができない、または
ｂ）R^{2b}が－Ｚ－Ｇ－R^{10}である場合、R^{2a}はＯＨであることができず、－Ｚ－Ｇ－R^{10}は、
ａ．ＯＨ、もしくは
ｂ．－（C_1～C_6）アルキル、
のいずれかである、または
ｃ）組合せ－Ｚ－Ｇ－R^{10}がＯＨである場合、R^{2a}はＨであることができない
）
の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物をさらに提供する。

【００８８】

一実施形態では、本発明は、式ＩＡ：

【００８９】

【化２９】



IA

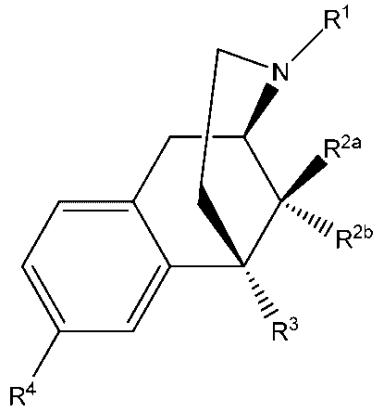
（式中、R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^3およびR^4は、式Ｉに対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物を提供する。

【００９０】

別の実施形態では、本発明は、式ＩＢ：

【００９１】

【化３０】



IB

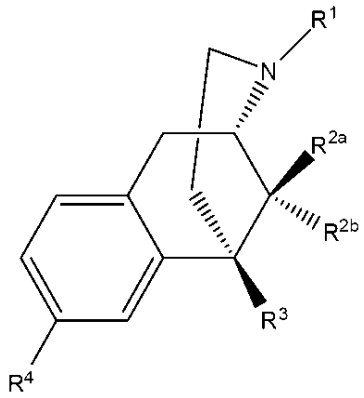
（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2a]、Ｒ[2b]、Ｒ[3]およびＲ[4]は、式Ｉに対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物を提供する。

【００９２】

別の実施形態では、本発明は、式ＩＣ：

【００９３】

【化３１】



IC

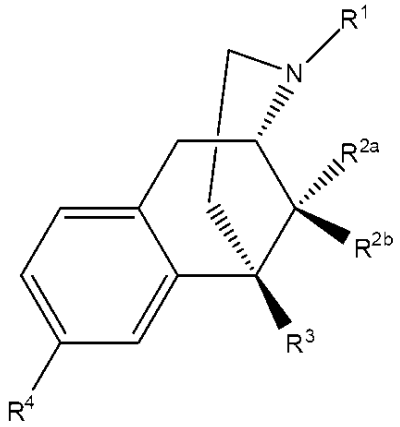
（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2a]、Ｒ[2b]、Ｒ[3]およびＲ[4]は、式Ｉに対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物を提供する。

【００９４】

別の実施形態では、本発明は、式ＩＤ：

【００９５】

【化３２】



ID

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2ａ]、Ｒ[2ｂ]、Ｒ[3]およびＲ[4]は、式Ｉに対して上で定義された通りである）の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物を提供する。

【００９６】

以下の実施形態を、上に示されている式のいずれかに対して選択することができる。

項目１．特定の実施形態において、Ｒ[2ａ]は存在しない。

項目２．特定の実施形態において、Ｒ[2ａ]は水素である。

項目３．特定の実施形態において、Ｒ[2ａ]はＯＨである。

項目４．特定の実施形態において、Ｒ[2ａ]およびＲ[2ｂ]は一緒になって、＝Ｏを形成する。

項目５．項目１から３のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、Ｒ[2ｂ]は、（（６から１４員の）アリール）または（（３から１２員の）複素環）であり、これらのうちのそれぞれが１つまたは複数のＲ[30]で場合によって置換されている。

項目６．項目１から３のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、Ｒ[2ｂ]は－Ｚ－Ｇ－Ｒ[10]であるが、ただし、－Ｚ－Ｇ－Ｒ[10]は水素以外とする。

項目７．項目１から６のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、Ｚは存在しない。

項目８．項目１から３、または６のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、ＺはＣＨ$_2$である。

項目９．項目１から３、または６から７のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、ＧはＮＲ[8]である。

項目１０．項目９に記載の特定の実施形態において、ＧはＮＲ[8]であり、Ｒ[8]は水素である。

項目１１．項目９に記載の他の実施形態において、ＧはＮＲ[8]であり、Ｒ[8]は（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルである。

項目１２．項目１１に記載の他の実施形態において、ＧはＮＲ[8]であり、Ｒ[8]はメチルまたはエチルである。

項目１３．項目１から３、または６から８のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、Ｇは結合である。

項目１４．項目１から３、または６から８のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、ＧはＯである。

項目１５．項目１から３、または６から８のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、Ｇは－ＯＣＯ－である。

項目１６．項目１から３、または６から８のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、Ｇは－Ｃ（＝Ｏ）である。

項目１７．項目１から３、または６から８のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、Ｇは＝ＣＨである。
項目１８．項目１から３、または６から８のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、Ｇは＝Ｎ－Ｏである。
項目１９．項目１から３、または６から８のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、ＧはＳである。
項目２０．項目１から３、または６から８のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、ＧはＳＯである。
項目２１．項目１から３、または６から８のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、Ｇは$ＳＯ_{2}$である。
項目２２．項目１から３、または６から２１のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、$Ｒ^{１０}$は、－（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルキル、ハロ、－Ｃ（ハロ）$_{3}$、－ＣＨ（ハロ）$_{2}$、－$ＣＨ_{2}$（ハロ）、－（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルキル－ＣＯ－$ＮＲ^{５}Ｒ^{６}$、$ＮＨ_{2}$－$ＳＯ_{2}$（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルキル－、または－$ＳＯ_{2}$－$ＮＲ^{５ａ}Ｒ^{６ａ}$からなる群から独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されている、－（６から１４員の）アリールまたは（（６から１４員の）アリール）－（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルキル－である。
特定の実施形態において、$Ｒ^{１０}$は、－（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルキルで置換されている。
項目２３．項目２２に記載の特定の実施形態において、$Ｒ^{１０}$は－$ＳＯ_{2}$－$ＮＲ^{５ａ}Ｒ^{６ａ}$で置換されている。
項目２４．項目２３に記載の特定の実施形態において、$Ｒ^{５ａ}$または$Ｒ^{６ａ}$のうちの少なくとも１つは水素である。
項目２５．項目２２または２３のいずれかに記載の特定の実施形態において、$Ｒ^{５ａ}$および$Ｒ^{６ａ}$の両方は水素である。
項目２６．項目２２に記載の特定の実施形態において、$Ｒ^{１０}$は、場合によって置換されているフェニルまたはベンジルである。
項目２７．特定の実施形態において、$Ｒ^{１０}$は、－（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール－（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルキル－、（７から１２員の）ビシクロ複素環、または（（７から１２員の）ビシクロ複素環）－（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルキル－であり、これらのうちのそれぞれは場合によって置換されている。
項目２８．項目２７に記載の特定の実施形態において、$Ｒ^{１０}$は、－（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルキル、－（$Ｃ_{3～12}$）シクロアルキル、－（６から１４員の）アリール、および－（５から１２員の）ヘテロアリールからなる群から独立して選択される１、２または３つの置換基で場合によって置換されている。
項目２９．項目２７に記載の特定の実施形態において、$Ｒ^{１０}$はＣＯＯ$Ｒ^{７}$で置換されている。
項目３０．項目２７に記載の特定の実施形態において、$Ｒ^{７}$は－（Ｃ１～$Ｃ_{6}$）アルキルである。
項目３１．項目２７に記載の特定の実施形態において、$Ｒ^{１０}$は、ＣＯＯ$Ｒ^{７}$または$ＮＨ_{2}$で場合によって置換されているピペリジニルである。
項目３２．項目２７に記載の特定の実施形態において、$Ｒ^{１０}$はピロリジニルである。
項目３３．項目２７に記載の特定の実施形態において、$Ｒ^{１０}$は場合によって置換されているピリジニルである。
項目３４．項目２７に記載の他の実施形態において、$Ｒ^{１０}$はフラニルである。
項目３５．特定の実施形態において、$Ｒ^{１０}$は場合によって置換されている－Ｃ（＝Ｏ）－（（６から１４員の）アリール）である。
項目３６．特定の実施形態において、$Ｒ^{１０}$は場合によって置換されている－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（４から１２員の）ヘテロアリールである。
項目３７．他の実施形態において、$Ｒ^{１０}$は、－（$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{12}$）シクロアルキル、－（６から１４員の）アリールまたは－（５から１２員の）ヘテロアリールで場合によって置

換されている－Ｃ（＝Ｏ）または－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニルである。
項目３８．項目３７に記載の特定の実施形態において、Ｒ^{10}は－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキルで置換されている。
項目３９．特定の実施形態において、Ｒ^{10}は、ハロで場合によって置換されている、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－（６から１４員の）アリールである。
項目４０．特定の実施形態において、Ｒ^{10}は、ＮＲ^{5}Ｒ^{6}または－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＮＲ^{5}ＮＲ^{6}であり、これらのうちのそれぞれは場合によって置換されている。
項目４１．項目４０に記載の特定の実施形態において、Ｒ^{5}またはＲ^{6}のうちの少なくとも１つは水素である。
項目４２．項目４０または４１のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、Ｒ^{5}またはＲ^{6}のうちの少なくとも１つは－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルである。
項目４３．項目４０に記載の特定の実施形態において、Ｒ^{5}またはＲ^{6}のうちの少なくとも１つは－（６から１４員の）アリールである。
項目４４．項目４０に記載の特定の実施形態において、Ｒ^{5}またはＲ^{6}のうちの少なくとも１つは－（５から１２員の）ヘテロアリールである。
項目４５．項目４０または４１のいずれか一項に記載の他の実施形態において、Ｒ^{5}またはＲ^{6}のうちの少なくとも１つは水素であり、他方は－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル－ＣＯＯＲ^{7}である。
項目４６．項目４５に記載の特定の実施形態において、Ｒ^{7}は水素である。
項目４７．項目４５に記載の特定の実施形態において、Ｒ^{7}は－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルである。
項目４８．特定の実施形態において、Ｒ^{10}はＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{6}である。
項目４９．項目４８に記載の特定の実施形態において、Ｒ^{5}またはＲ^{6}のうちの少なくとも１つは場合によって置換されている－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルである。
項目５０．項目４８または４９のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、Ｒ^{5}またはＲ^{6}のうちの少なくとも１つはフェニルで置換されている。
項目５１．項目４８に記載の他の実施形態において、Ｒ^{5}またはＲ^{6}のうちの少なくとも１つは、１、２または３つの独立して選択されるＲ^{30}基で場合によって置換されている－（６から１４員の）アリールである。
項目５２．項目４８に記載の他の実施形態において、Ｒ^{5}またはＲ^{6}のうちの少なくとも１つは、１つのＲ^{30}基で置換されている－（６から１４員の）アリールである。
項目５３．項目５２に記載の特定の実施形態において、Ｒ^{30}は－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルである。
項目５４．項目５２に記載の特定の実施形態において、Ｒ^{30}はＣＯＯＲ^{7}である。
項目５５．項目５４に記載の他の実施形態において、Ｒ^{7}は水素である。
項目５６．項目４８に記載の特定の実施形態において、Ｒ^{5}またはＲ^{6}のうちの少なくとも１つは、－（５から１２員の）ヘテロアリールまたは－（３から１２員の）複素環である。
項目５７．項目４８に記載の特定の実施形態において、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、これらが結合している窒素と一緒になって、場合によって置換されている－（３から１２員の）複素環を形成する。
項目５８．項目５７に記載の特定の実施形態において、－（３から１２員の）複素環は、１、２または３つの独立して選択されるハロ、Ｃ（ハロ）$_{3}$、ＣＨ（ハロ）$_{2}$、またはＣＨ$_{2}$（ハロ）で置換されている。
項目５９．特定の実施形態において、Ｒ^{10}は、場合によって置換されている－ＳＯ$_{2}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルである。
項目６０．特定の実施形態において、Ｒ^{10}は、場合によって置換されている－ＳＯ$_{2}$－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキルである。
項目６１．特定の実施形態において、Ｒ^{10}は、場合によって置換されている－ＳＯ$_{2}$－（５から１２員の）ヘテロアリールである。

項目６２．特定の実施形態において、R^{10}は、場合によって置換されている－SO_2－（（６から１４員の）アリール）または－SO_2－（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキルである。
項目６３．項目６０に記載の特定の実施形態において、R^{10}は、１、２または３つの独立して選択されるハロ、C（ハロ）$_3$、CH（ハロ）$_2$、またはCH_2（ハロ）で置換されている。
項目６４．特定の実施形態において、R^{10}は、場合によって置換されている－（C_1～C_6）アルキル－NR^5R^6である。
項目６５．項目６４に記載の特定の実施形態において、R^5およびR^6のうちの少なくとも１つは水素である。
項目６６．項目６４または６５のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、R^5およびR^6のうちの少なくとも１つはCOOR^7である。
項目６７．項目６６に記載の特定の実施形態において、R^7は－（C_1～C_6）アルキルである。
項目６８．特定の実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Z－G－R^{10}であり、ここで、Zは存在せず、GはNR^8であり（式中、R^8は水素である）、R^{10}は－（５から１２員の）ヘテロアリールで置換されている－C（＝O）－（C_2～C_6）アルケニルである。
項目６９．他の実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Z－G－R^{10}であり、ここで、Zは存在せず、GはNR^8であり（式中、R^8は（C_1～C_6）アルキルである）、R^{10}は（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－である。
項目７０．他の実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Z－G－R^{10}であり、ここで、ZはCH_2であり、Gは結合であり、R^{10}はCONR^5R^6であり、R^5またはR^6のうちの１つは水素であり、他方は１つのR^{30}で置換されている（６から１４員の）アリールであり、R^{30}はCOOR^7であり、R^7は水素である。
項目７１．他の実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Z－G－R^{10}であり、ここで、Zは存在せず、GはNR^8であり（式中、R^8は（C_1～C_6）アルキルである）、R^{10}は（６から１４員の）アリールで置換されている－C（＝O）である。
項目７２．特定の実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Z－G－R^{10}であり、ここで、ZはCH_2であり、Gは酸素であり、R^{10}は－（C_1～C_6）アルキル－CO－NR^5R^6で置換されている（６から１４員の）アリールであり、R^5およびR^6は両方とも水素である。
項目７３．他の実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Z－G－R^{10}であり、ここで、Zは存在せず、GはNR^8であり（式中、R^8は水素である）、R^{10}はNH_2－SO_2（C_1～C_6）アルキル－で置換されている（６から１４員の）アリールである。
項目７４．他の実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Z－G－R^{10}であり、ここで、Zは存在せず、GはNR^8であり（式中、R^8は（C_1～C_6）アルキルである）、R^{10}はNH_2－SO_2（C_1～C_6）アルキル－で置換されている－（６から１４員の）アリールである。
項目７５．他の実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Z－G－R^{10}であり、ここで、Zは存在せず、GはNR^8であり（式中、R^8は（C_1～C_6）アルキルである）、R^{10}は－（５から１２員の）ヘテロアリールまたは－（３から１２員の）複素環で置換されている－C（＝O）－（C_2～C_6）アルケニルである。
項目７６．他の実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Z－G－R^{10}であり、ここで、Zは存在せず、GはNR^8であり（式中、R^8は水素である）、R^{10}はNH_2－SO_2（C_1～C_6）アルキル－で置換されている－（６から１４員の）アリールである。
項目７７．他の実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Z－G－R^{10}であり、ここで、Zは存在せず、GはNR^8であり（式中、R^8は（C_1～C_6）アルキルで

ある）、R^{10}はＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{6}であり、R^{5}またはR^{6}のうちの１つは水素であり、他方は－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯＲ^{7}である。
項目７８．他の実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、Ｇは結合であり、R^{10}は－ＣＯＯＲ^{7}で置換されている－（３から１２員の）複素環であり、R^{7}は水素である。
項目７９．他の実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}であり、ここで、ＺはＣＨ$_2$であり、ＧはＮＲ^{8}であり（式中、R^{8}は水素である）、R^{10}は２つのハロで置換されている－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル－（６から１４員の）アリールである。
項目８０．他の実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮＲ^{8}であり（式中、R^{8}は（C_1～C_6）アルキルである）、R^{10}はＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{6}であり、R^{5}またはR^{6}のうちの１つは水素であり、他方は－（C_1～C_6）アルキル－ＣＯＯＲ^{7}である。
項目８１．他の実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮＲ^{8}であり（式中、R^{8}は（C_1～C_6）アルキルである）、R^{10}は－（３から１２員の）複素環で置換されている－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2～C_6）アルケニルである。
項目８２．一実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮＲ^{8}であり（式中、R^{8}は－（C_1～C_6）アルキルである）、R^{10}はＣＯＯＲ^{7}で置換されている（（３から１２員の）複素環）－（C_1～C_6）アルキル－である。
項目８３．項目８２に記載の一実施形態において、R^{7}は－（C_1～C_6）アルキルである。
項目８４．特定の実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮＲ^{8}であり（式中、R^{8}は水素である）、R^{10}は、場合によって置換されている－ＳＯ$_2$－（（６から１４員の）アリール）である。
項目８５．特定の実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、Ｇは－Ｎ－ＳＯ$_2$であり、R^{10}は、－（６から１４員の）アリールまたは（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－であり、これらのうちのそれぞれは場合によって置換されている。

項目８６．特定の実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮＲ^{8}であり（式中、R^{8}は－（C_1～C_6）アルキルである）、R^{10}は－ＳＯ$_2$－ＮＲ^{5a}Ｒ^{6a}で置換されている－（６から１４員の）アリールである。
項目８７．一実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮＲ^{8}であり（式中、R^{8}は水素である）、R^{10}は－（C_1～C_6）アルキル－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}である。
項目８８．項目８７に記載の一実施形態において、R^{5}およびR^{6}のうちの少なくとも１つが水素である。
項目８９．項目８７または８８のいずれか一項に記載の一実施形態において、R^{5}およびR^{6}のうちの少なくとも１つは－ＣＯＯＲ^{7}である。
項目９０．項目８９に記載の一実施形態において、R^{7}は－（C_1～C_6）アルキルである。
項目９１．一実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮＲ^{8}であり（式中、R^{8}は－（C_1～C_6）アルキルである）、R^{10}はＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{6}である。
項目９２．項目９１に記載の一実施形態において、R^{5}およびR^{6}は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、場合によって置換されている－（３から１２員の）複素環を形成する。

項目９３．項目９２に記載の一実施形態において、－（３から１２員の）複素環は１つのＲ^{30}基で置換されている。
項目９４．項目９３に記載の一実施形態において、Ｒ^{30}は、ハロ、Ｃ（ハロ）$_3$、ＣＨ（ハロ）$_2$、およびＣＨ$_2$（ハロ）からなる群から選択される。
項目９５．一実施形態において、Ｒ^{2a}は水素であり、Ｒ^{2b}は－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮＲ^{8}であり（式中、Ｒ^{8}は水素である）、Ｒ^{10}は場合によって置換されている－ＳＯ$_2$－（（６から１４員の）アリール）である。
項目９６．項目９５に記載の一実施形態において、Ｒ^{10}は、ハロ、Ｃ（ハロ）$_3$、ＣＨ（ハロ）$_2$、およびＣＨ$_2$（ハロ）からなる群から独立して選択される１、２または３つの置換基で置換されている。
項目９７．一実施形態において、Ｒ^{2a}は水素であり、Ｒ^{2b}は－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、Ｇは－Ｎ－ＳＯ$_2$であり、Ｒ^{10}は、場合によって置換されている－（６から１４員の）アリールである。
項目９８．項目９７に記載の一実施形態において、Ｒ^{10}は、ハロ、Ｃ（ハロ）$_3$、ＣＨ（ハロ）$_2$、およびＣＨ$_2$（ハロ）からなる群から独立して選択される１、２または３つの置換基で場合によって置換されている。
項目９９．一実施形態において、Ｒ^{2a}は水素であり、Ｒ^{2b}は－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮＲ^{8}であり、Ｒ^{10}は－ＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{6}である。
項目１００．項目９９に記載の一実施形態において、Ｒ^{8}は－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルである。
項目１０１．項目９９または１００のいずれか一項に記載の一実施形態において、Ｒ^{5}およびＲ^{6}のうちの少なくとも１つは水素である。
項目１０２．項目９９から１０１のいずれか一項に記載の一実施形態において、Ｒ^{5}およびＲ^{6}のうちの少なくとも１つは、場合によって置換されている－（６から１４員の）アリールである。
項目１０３．項目１０２に記載の一実施形態において、－（６から１４員の）アリールは１つのＲ^{30}基で置換されている。
項目１０４．項目１０３に記載の一実施形態において、Ｒ^{30}は－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルである。
項目１０５．一実施形態において、Ｒ^{2a}は水素であり、Ｒ^{2b}は－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮＲ^{8}であり、Ｒ^{10}は場合によって置換されている（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－である。
項目１０６．項目１０５に記載の一実施形態において、Ｒ^{8}は水素である。
項目１０７．項目１０５または１０６のいずれか一項に記載の一実施形態において、Ｒ^{10}は－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルで置換されている。
項目１０８．一実施形態において、Ｒ^{2a}は水素であり、Ｒ^{2b}は－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮＲ^{8}であり、Ｒ^{10}は、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－、（７から１２員の）ビシクロ複素環、または（（７から１２員の）ビシクロ複素環）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－であり、これらのうちのそれぞれは場合によって置換されている。
項目１０９．項目１０８に記載の一実施形態において、Ｒ^{8}は水素である。
項目１１０．項目１０８または１０９のいずれか一項に記載の一実施形態において、Ｒ^{10}は－ＣＯＯＲ^{7}で置換されている。
項目１１１．項目１１０に記載の一実施形態において、Ｒ^{7}は－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルである。
項目１１２．一実施形態において、Ｒ^{2a}は水素であり、Ｒ^{2b}は－Ｚ－Ｇ－Ｒ^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮＲ^{8}であり、Ｒ^{10}は場合によって置換されている－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（（３から１２員の）複素環）である。
項目１１３．項目１１２に記載の一実施形態において、Ｒ^{8}は－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルである。

項目１１４．項目１１２または１１３のいずれか一項に記載の一実施形態において、R^{10}は、１、２または３つの独立して選択されるハロ、Ｃ（ハロ）$_3$、ＣＨ（ハロ）$_2$、およびＣＨ$_2$（ハロ）で置換されている。
項目１１５．一実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮR^8であり、R^{10}は場合によって置換されている（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－である。
項目１１６．項目１１５に記載の一実施形態において、R^8は水素である。
項目１１７．項目１１５または１１６のいずれか一項に記載の一実施形態において、R^{10}は－ＳＯ$_2$－Ｎ$R^{5a}R^{6a}$で置換されている。
項目１１８．項目１１７に記載の一実施形態において、R^{5a}およびR^{6a}のうちの少なくとも１つは水素である。
項目１１９．項目１１７または１１８のいずれか一項に記載の一実施形態において、R^{5a}およびR^{6a}の両方は水素である。
項目１２０．一実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮR^8であり、R^{10}は場合によって置換されている－Ｃ（＝Ｏ）である。
項目１２１．項目１２０に記載の一実施形態において、R^8は－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルである。
項目１２２．項目１２０または１２１のいずれか一項に記載の一実施形態において、R^{10}は－（６から１４員の）アリールで置換されている。
項目１２３．項目１２２に記載の一実施形態において、R^{10}はフェニルまたはベンジルで置換されている。
項目１２４．項目１２０または１２１のいずれか一項において、R^{10}は－（３から１２員の）複素環または（５から１２員の）ヘテロアリールで置換されている。
項目１２５．一実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮR^8であり、R^{10}は、（６から１４員の）アリールまたは（（６から１４員の）アリール）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル－であり、これらのうちのそれぞれは場合によって置換されている。
項目１２６．項目１２５に記載の一実施形態において、R^8は水素である。
項目１２７．項目１２５または１２６のいずれか一項に記載の一実施形態において、R^{10}は、１、２または３つの独立して選択されるハロ、Ｃ（ハロ）$_3$、ＣＨ（ハロ）$_2$、またはＣＨ$_2$（ハロ）で置換されている。
項目１２８．一実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮR^8であり、R^{10}は場合によって置換されている－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ６）アルキルである。
項目１２９．一実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮR^8であり、R^{10}はＮR^5R^6である。
項目１３０．項目１２９に記載の一実施形態において、R^8は水素である。
項目１３１．項目１２９または１３０のいずれか一項において、R^5またはR^6のうちの少なくとも１つは水素である。
項目１３２．項目１２９から１３１のいずれか一項において、R^5またはR^6のうちの少なくとも１つは－ＣＯＯR^7である。
項目１３３．項目１３２に記載の一実施形態において、R^7は－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルである。
項目１３４．一実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮR^8であり、R^{10}は場合によって置換されている－ＳＯ$_2$－（（６から１４員の）アリール）である。
項目１３５．項目１３４に記載の一実施形態において、R^8は水素である。
項目１３６．項目１３４または１３５のいずれか一項に記載の一実施形態において、R^{10}は、１、２または３つの独立して選択されるハロ、Ｃ（ハロ）$_3$、ＣＨ（ハロ）$_2$、ま

たはCH_2（ハロ）で置換されている。
項目１３７．一実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮR^8であり、R^{10}は場合によって置換されている（（６から１４員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキルである。
項目１３８．項目１３７に記載の一実施形態において、R^8は－（C_1～C_6）アルキルである。
項目１３９．項目１３７または１３８のいずれか一項に記載の一実施形態において、R^{10}は－SO_2－Ｎ$R^{5a}$$R^{6a}$で置換されている。
項目１４０．項目１３９に記載の一実施形態において、R^{5a}およびR^{6a}のうちの少なくとも１つは水素である。
項目１４１．項目１３９または１４０のいずれか一項に記載の一実施形態において、R^{5a}およびR^{6a}の両方は水素である。
項目１４２．一実施形態において、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は－Ｚ－Ｇ－R^{10}であり、ここで、Ｚは存在せず、ＧはＮR^8であり、R^{10}は場合によって置換されている－（C_1～C_6）アルキル－Ｎ$R^5$$R^6$である。
項目１４３．項目１４２に記載の一実施形態において、R^5およびR^6のうちの少なくとも１つは水素である。
項目１４４．項目１４２または１４３のいずれか一項に記載の一実施形態において、R^5およびR^6のうちの少なくとも１つは－ＣＯＯR^7である。
項目１４５．項目１４４に記載の一実施形態において、R^7は－（C_1～C_6）アルキルである。
【００９７】
特定の本発明の化合物は、
２－（（（８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イリデン）アミノ）オキシ）酢酸（化合物１）；
８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オンオキシム（化合物２）；
２－（（（６Ｒ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）オキシ）アセトアミド（化合物３）；
２－（（（６Ｒ，１１Ｓ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）オキシ）アセトアミド（化合物４）；
８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オン－Ｏ－（２－（ジエチルアミノ）エチル）オキシム（化合物５）；
８－メトキシ－３，６－ジメチル－１１－プロピリデン－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン（化合物６）；
４－（１１，１１－ジヒドロキシ－８－メトキシ－６－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－３（４Ｈ）－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニルブタンアミド（化合物７）；
（６Ｒ，１１Ｓ）－８－メトキシ－Ｎ，３，６－トリメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－アミン（化合物８）；
（６Ｒ，１１Ｒ）－８－メトキシ－Ｎ，３，６－トリメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－アミン（化合物９）；
３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オンＯ－メチルオキシム（化合物１０）；
（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキ

サヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メタノール（化合物１１）；
（Ｚ）－エチル２－（８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イリデン）アセテート（化合物１２）；
（Ｚ）－２－（８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イリデン）酢酸（化合物１３）；
エチル２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アセテート（化合物１４）；
２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）酢酸（化合物１５）；
（Ｅ）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－（（６Ｒ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（化合物１６）；
４－（（６Ｒ，１１Ｓ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－６－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－３（４Ｈ）－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニルブタンアミド（化合物１７）；
８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オンオキシム（化合物１８）；
４－（１１－（ヒドロキシイミノ）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－３（４Ｈ）－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニルブタンアミド（化合物１９）；
（Ｅ）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－（（６Ｒ，１１Ｓ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（化合物２０）；
４－（（６Ｒ，１１Ｒ）－８，１１－ジヒドロキシ－６－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－３（４Ｈ）－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニルブタンアミド（化合物２１）；
４－（（６Ｒ，１１Ｓ）－８，１１－ジヒドロキシ－６－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－３（４Ｈ）－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニルブタンアミド（化合物２２）；
（Ｅ）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アクリルアミド（化合物２３）；
（Ｅ）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（化合物２４）；
（Ｅ）－Ｎ－エチル－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アクリルアミド（化合物２５）；
４－フルオロ－Ｎ’－（（２Ｓ，６Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イリデン）ベンゾヒドラジド（化合物２６）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－２－（４－（メチルスルホニル）フェニル）アセトアミド（化合物２７）；
４－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチ

ル）アミノ）－４－オキソブタン酸（化合物２８）；
（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３，６－ジメチル－１１－（メチル（フェネチル）アミノ）－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物２９）；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物３０）；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物３１）；
４－（２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アセトアミド）安息香酸（化合物３２）；
５－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）ニコチン酸（化合物３３）；
５－（（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）ニコチン酸（化合物３４）；
２－（２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アセトアミド）安息香酸（化合物３５）；
３－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンゾニトリル（化合物３６）；
３－（（６Ｒ，１１Ｓ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンゾニトリル（化合物３７）；
３－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）安息香酸（化合物３８）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルベンズアミド（化合物３９）；
３－（（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）安息香酸（化合物４０）；
３－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）安息香酸（化合物４１）；
（６Ｓ，１１Ｒ）－１１－（３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン（化合物４２）；
（１Ｓ）－１－（５－クロロ－６－（（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）ピリジン－３－イル）エタン－１，２－ジオール（化合物４３）；
４－（（（６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）ベ

ンズアミド（化合物４４）；
４－（３－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－メチルウレイド）安息香酸（化合物４５）；
４－（３－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－メチルウレイド）安息香酸（化合物４６）；
３－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）カルバモイル）安息香酸（化合物４７）；
３－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）カルバモイル）安息香酸（化合物４８）；
２－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）カルバモイル）安息香酸（化合物４９）；
２－（４－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）フェニル）エタンスルホンアミド（化合物５０）；
２－（４－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）アミノ）フェニル）エタンスルホンアミド（化合物５１）；
４－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－カルボキサミド）安息香酸（化合物５２）；
２－（（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）イソニコチンアミド（化合物５３）；
３－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンズアミド（化合物５４）；
（２Ｓ）－１－（２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アセチル）ピロリジン－２－カルボン酸（化合物５５）；
（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－Ｎ，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－アミン（化合物５６）；
（Ｅ）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（化合物５７）；
２－（４－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）フェニル）エタンスルホンアミド（化合物５８）；
４－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）カルバモイル）安息香酸（化合物５９）；
３－（（６Ｒ，１１Ｒ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンゾニトリル（化合物６０）；

（６Ｓ，１１Ｒ）－１１－（３－（ベンジルオキシ）フェニル）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン（化合物６１）；
メチル３－（（６Ｒ，１１Ｒ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンゾエート（化合物６２）；
３－（（６Ｒ，１１Ｓ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンズアミド（化合物６３）；
メチル３－（（６Ｒ，１１Ｓ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンゾエート（化合物６４）；
（６Ｒ，１１Ｒ）－１１－（３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オール（化合物６５）；
（６Ｒ，１１Ｓ）－１１－（３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オール（化合物６６）；
３－（（６Ｒ，１１Ｒ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンズアミド（化合物６７）；
３－（３－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－メチルウレイド）プロパン酸（化合物６８）；
（６Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１１－（ピロリジン－１－イル）－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン（化合物６９）；
１－（（６Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ピペリジン－４－アミン（化合物７０）；
３－（（６Ｒ，１１Ｓ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）安息香酸（化合物７１）；
１－（２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アセチル）ピペリジン－４－カルボン酸（化合物７２）；
２－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）アミノ）酢酸（化合物７３）；
１－（（６Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ピペリジン－３－カルボン酸（化合物７４）；
２－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（（６Ｓ，１１Ｓ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メチル）アセトアミド（化合物７５）；
２－（３－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－メチルウレイド）－４－メチルペンタン酸（化合物７６）；
（Ｅ）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］

アゾシン－１１－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（化合物７７）；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物７８）；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物７９）；および
薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を含む。

【００９８】

好ましい本発明の化合物は、
（Ｅ）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（化合物２４）；
（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３，６－ジメチル－１１－（メチル（フェネチル）アミノ）－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物２９）；
４－（２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アセトアミド）安息香酸（化合物３２）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルベンズアミド（化合物３９）；
４－（（（６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）ベンズアミド（化合物４４）；
２－（４－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）フェニル）エタンスルホンアミド（化合物５０）；
２－（４－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）アミノ）フェニル）エタンスルホンアミド（化合物５１）；
（Ｅ）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（化合物５７）；
２－（４－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）フェニル）エタンスルホンアミド（化合物５８）；
３－（３－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－メチルウレイド）プロパン酸（化合物６８）；
１－（（６Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ピペリジン－３－カルボン酸（化合物７４）；
２－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（（６Ｓ，１１Ｓ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メチル）アセトアミド（化合物７５）；
２－（３－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－

３－メチルウレイド）－４－メチルペンタン酸（化合物７６）；
（Ｅ）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（化合物７７）；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物７８）；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物７９）
ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を含む。
【００９９】
本発明の特定の化合物はまた、
３－（４－シアノフェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｒ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物８０）；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物８１）；
４－（３－（（６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－メチルウレイド）ベンズアミド（化合物８２）；
（Ｅ）－Ｎ－（（６Ｒ，１１Ｒ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（化合物８３）；
４－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－１１－（３－（４－シアノフェニル）－１－メチルウレイド）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－３（４Ｈ）－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニルブタンアミド（化合物８４）；
（Ｅ）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（化合物８５）；
（Ｚ）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（化合物８６）；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－６－メチル－３－フェネチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物８７）；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｒ）－３－（シクロブチルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物８８）；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｒ）－３－（２，３－ジフルオロベンジル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物８９）；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（フラン－３－イルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２

，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物９０）；
３－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－２（１Ｈ）－オン（化合物９１）
ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物も含む。
【０１００】
本発明の特定の化合物は、
４－（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物９２）；
４－（２－（（（２Ｓ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物９３）；
４－（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物９４）；
４－（２－（（（２Ｓ，６Ｒ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物９５）；
４－（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物９６）；
４－（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物９７）；
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－１１－（（３，４－ジクロロフェネチル）アミノ）－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物９８）；
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－１１－（（３，４－ジクロロフェネチル）アミノ）－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物９９）；
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－１１－（（４－メトキシフェネチル）アミノ）－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物１００）；
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－１１－（（４－フルオロフェネチル）アミノ）－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物１０１）；
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－６－メチル－１１－（（ピペリジン－４－イルメチル）アミノ）－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物１０２）；
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３，６－ジメチル－１１－（（２－（ピリジン－４－イル）エチル）アミノ）－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物１０３）；
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－３，６－ジメチル－１１－（（２－（チオフェン－２－イル）エチル）アミノ）－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物１０４）；
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－１１－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェネチル）アミノ）－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物１０５）；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメ

チル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物１０６）；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物１０７）；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物１０８）；
４－（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物１０９）；
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－１１－（（２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エチル）アミノ）－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物１１０）；
ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）プロピル）カルバメート（化合物１１１）；
ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）カルバメート（化合物１１２）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）チオフェン－３－カルボキサミド（化合物１１３）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルチオフェン－３－カルボキサミド（化合物１１４）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルベンズアミド（化合物１１５）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ，４－ジメチルペンタンアミド（化合物１１６）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－２－フェニルアセトアミド（化合物１１７）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－２－フェニルアセトアミド（化合物１１８）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルベンズアミド（化合物１１９）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルシクロヘキサンカルボキサミド（化合物１２０）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルシクロヘキサンカルボキサミド（化合物１２１）；
（Ｅ）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－

Ｎ－メチル－３－（ピリジン－３－イル）アクリルアミド（化合物１２２）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－２－（チオフェン－３－イル）アセトアミド（化合物１２３）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルチオフェン－３－カルボキサミド（化合物１２４）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルチオフェン－３－カルボキサミド（化合物１２５）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－５－（トリフルオロメチル）ピコリンアミド（化合物１２６）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）チオフェン－３－カルボキサミド（化合物１２７）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物１２８）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物１２９）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－３－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物１３０）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－３－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物１３１）；
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－３－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物１３２）；
３－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－１－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物１３３）；
１－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１－メチル尿素（化合物１３４）；
１－（（６Ｒ，１１Ｒ）－６－アリル－８－メトキシ－３－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（４－シアノフェニル）－１－メチル尿素（化合物１３５）；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３－メチル－６－プロピル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物１３６）；
３－（４－シアノフェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３－メチル－６－プロピル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］

アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物１３７）；
３－（４－（アミノメチル）フェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｓ）－８－メトキシ－３－メチル－６－プロピル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物１３８）；
１－（５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－３－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）尿素（化合物１３９）；
３－（５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物１４０）
ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物をさらに含む。

【０１０１】
本明細書で使用する場合、「－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル」という用語は、１から１０個の炭素原子を有する直鎖および分枝の非環式飽和炭化水素を指す。代表的な直鎖－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル基として、メチル、－エチル、－ｎ－プロピル、－ｎ－ブチル、－ｎ－ペンチル、－ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニルおよびｎ－デシルが挙げられる。代表的な分枝の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル基として、イソプロピル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、１－メチルブチル、２－メチルブチル、３－メチルブチル、１，１－ジメチルプロピル、１，２－ジメチルプロピル、１－メチルペンチル、２－メチルペンチル、３－メチルペンチル、４－メチルペンチル、１－エチルブチル、２－エチルブチル、３－エチルブチル、１，１－ジメチルブチル、１，２－ジメチルブチル、１，３－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、２，３－ジメチルブチル、３，３－ジメチルブチル、５－メチルヘキシル、６－メチルヘプチルなどが挙げられる。

【０１０２】
本明細書で使用する場合、「－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル」という用語は、１から６個の炭素原子を有する直鎖および分枝の非環式飽和炭化水素を指す。代表的な直鎖－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル基として、メチル、－エチル、－ｎ－プロピル、－ｎ－ブチル、－ｎ－ペンチルおよび－ｎ－ヘキシルが挙げられる。代表的な分枝鎖の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル基として、イソプロピル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、１－メチルブチル、２－メチルブチル、３－メチルブチル、１，１－ジメチルプロピル、および１，２－ジメチルプロピル、メチルペンチル、２－メチルペンチル、３－メチルペンチル、４－メチルペンチル、１－エチルブチル、２－エチルブチル、３－エチルブチル、１，１－ジメチルブチル、１，２－ジメチルブチル、１，３－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、２，３－ジメチルブチル、３，３－ジメチルブチルなどが挙げられる。

【０１０３】
本明細書で使用する場合、「－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルケニル」という用語は、２から１０個の炭素原子を有し、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含む、直鎖および分枝の非環式炭化水素を指す。代表的な直鎖および分枝の－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルケニル基として、－ビニル、アリル、－１－ブテニル、－２－ブテニル、－イソブチルエニル、－１－ペンテニル、－２－ペンテニル、－３－メチル－１－ブテニル、－２－メチル－２－ブテニル、－２，３－ジメチル－２－ブテニル、－１－ヘキセニル、－２－ヘキセニル、３－ヘキセニルなどが挙げられる。

【０１０４】
本明細書で使用する場合、「－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル」という用語は、２から６個の炭素原子を有し、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含む、直鎖および分枝の非環式炭化水素を指す。代表的な直鎖および分枝の－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル基として、－ビニル、アリル、－１－ブテニル、－２－ブテニル、－イソブチルエニル、－１－ペンテニル、－２－ペンテニル、－３－メチル－１－ブテニル、－２－メチル－２－ブテニルな

どが挙げられる。

【０１０５】

本明細書で使用する場合、「－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキニル」という用語は、２から１０個の炭素原子を有し、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含む、直鎖および分枝の非環式炭化水素を指す。代表的な直鎖および分枝の－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキニル基として、－アセチレニル、－プロピニル、－１ブチニル、－２－ブチニル、－１－ペンチニル、－２－ペンチニル、－３－メチル－１－ブチニル、－４－ペンチニル、－１－ヘキシニル、－２－ヘキシニル、－５－ヘキシニルなどが挙げられる。

【０１０６】

本明細書で使用する場合、「－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニル」という用語は、２から６個の炭素原子を有し、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含む、直鎖および分枝の非環式炭化水素を指す。代表的な直鎖および分枝の－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニル基として、－アセチレニル、－プロピニル、－１ブチニル、－２－ブチニル、－１－ペンチニル、－２－ペンチニル、－３－メチル－１－ブチニル、－４－ペンチニルなどが挙げられる。

【０１０７】

本明細書で使用する場合、「－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルコキシ」は、１つまたは複数のエーテル基および１から１０個の炭素原子を有する直鎖または分枝の非環式の炭化水素を意味する。代表的な直鎖および分枝の（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルコキシとして、－メトキシ、－エトキシ、－プロポキシ、－ブチルオキシ、－ペンチルオキシ、－ヘキシルオキシ、－ヘプチルオキシ、－メトキシメチル、－２－メトキシエチル、－５－メトキシペンチル、－３－エトキシブチルなどが挙げられる。

【０１０８】

本明細書で使用する場合、「－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ」は、１つまたは複数のエーテル基および１から６個の炭素原子を有する、直鎖または分枝の非環式の炭化水素を意味する。代表的な直鎖および分枝の（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$）アルコキシとして、－メトキシ、－エトキシ、－プロポキシ、－ブチルオキシ、－ペンチルオキシ、－ヘキシルオキシ、－メトキシメチル、－２－メトキシエチル、－５－メトキシペンチル、－３－エトキシブチルなどが挙げられる。

【０１０９】

本明細書で使用する場合、「－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$）アルコキシ」は、１つまたは複数のエーテル基および１から５個の炭素原子を有する直鎖または分枝の非環式の炭化水素を意味する。代表的な直鎖および分枝の（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$）アルコキシとして、－メトキシ、－エトキシ、－プロポキシ、－ブチルオキシ、－ペンチルオキシ、－メトキシメチル、－２－メトキシエチル、－５－メトキシペンチル、－３－エトキシブチルなどが挙げられる。

【０１１０】

本明細書で使用する場合、「－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキル」という用語は、３から１２個の炭素原子を有する環式飽和炭化水素を指す。代表的な（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルキルとして、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルおよびシクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシルなどが挙げられる。

【０１１１】

本明細書で使用する場合、「－（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルキル」は、６から１４個の炭素原子および少なくとも１つの飽和した環式アルキル環を有する二環式炭化水素環系を意味する。代表的な－（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルキルとして、－インダニル、－ノルボルニル、－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレニル、－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレニル、－パーヒドロナフタレニルなどが挙げられる。

【０１１２】

本明細書で使用する場合、「－（Ｃ$_{8}$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルキル」は、８から２０個の炭素原子および少なくとも１つの飽和した環式アルキル環を有する三環式系炭化水素環系を意味する。代表的な－（Ｃ$_{8}$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルキルとして、－ピレニル、

－アダマンチル、－１，２，３，４－テトラヒドロアントラセニル、－ペルヒドロアントラセニル　－アセアントレニル、－１，２，３，４－テトラヒドロペナントレニル、－５，６，７，８－テトラヒドロフェナントレニル、－ペルヒドロフェナントレニル、テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロヘプタ［ａ］ナフタレニル、テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロオクタ［ｅ］インデニル、テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロヘプタ［ｅ］アズレニル、ヘキサデカヒドロシクロオクタ［ｂ］ナフタレニル、ヘキサデカヒドロシクロヘプタ［ａ］ヘプタレニル、トリシクロ－ペンタデカニル、トリシクロ－オクタデカニル、トリシクロ－ノナデカニル、トリシクロ－イコサニルなどが挙げられる。

【０１１３】

本明細書で使用する場合、「－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニル」という用語は、４から１２個の炭素原子を有し、少なくとも１つの炭素間二重結合を含む環式炭化水素を指す。代表的な－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{12}$）シクロアルケニルとして、－シクロブテニル、－シクロペンテニル、－シクロペンタジエニル、－シクロヘキセニル、－シクロヘキサジエニル、－シクロヘプテニル、－シクロヘプタジエニル、－シクロヘプタトリエニル、－シクロオクテニル、－シクロオクタジエニル、－シクロオクタトリエニル、－シクロオクタテトラエニル、－シクロノネニル、－シクロノナジエニル、－シクロデセニル、－シクロデカジエニル、－ノルボルネニルなどが挙げられる。

【０１１４】

本明細書で使用する場合、「－（Ｃ$_{7}$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルケニル」は、環のうちの少なくとも１つの中に少なくとも１つの炭素間二重結合を有し、７から１４個の炭素原子を有する二環式炭化水素環系を意味する。代表的な－（Ｃ$_{7}$～Ｃ$_{14}$）ビシクロアルケニルとして、－ビシクロ［３．２．０］ヘプト－２－エンイル、－インデニル、－ペンタレニル、－ナフタレニル、－アズレニル、－ヘプタレニル、－１，２，７，８－テトラヒドロナフタレニルなどが挙げられる。

【０１１５】

本明細書で使用する場合、「－（Ｃ$_{8}$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルケニル」は、環の１つの中に少なくとも１つの炭素間二重結合を有し、８から２０個の炭素原子を有する三環式炭化水素環系を意味する。代表的な－（Ｃ$_{8}$～Ｃ$_{20}$）トリシクロアルケニルとして、－アントラセニル、－フェナントレニル、－フェナレニル、－アセナフタレニル、ａｓ－インダセニル、ｓ－インダセニル、２，３，６，７，８，９，１０，１１－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロオクタ［ｅ］インデニル、２，３，４，７，８，９，１０，１１－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロヘプタ［ａ］ナフタレニル、８，９，１０，１１－テトラヒドロ－７Ｈ－シクロヘプタ［ａ］ナフタレニル、２，３，４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３－ドデカヒドロ－１Ｈ－シクロヘプタ［ａ］ヘプタレニル、１，２，３，４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４－テトラデカヒドロ－ジシクロヘプタ［ａ，ｃ］シクロオクテニル、２，３，４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３－ドデカヒドロ－１Ｈ－ジベンゾ［ａ，ｄ］シクロノネニルなどが挙げられる。

【０１１６】

本明細書で使用する場合、「－（３から１２員の）複素環」または「－（３から１２員の）ヘテロシクロ」は、飽和もしくは部分的飽和、または非芳香族のいずれかである、３から１２員の単環式複素環式環を意味する。３員の複素環は、１個までのヘテロ原子を含有でき、４員の複素環は、２個までのヘテロ原子を含有でき、５員の複素環は、４個までのヘテロ原子を含有でき、６員の複素環は、４個までのヘテロ原子を含有でき、７員の複素環は、５個までのヘテロ原子を含有できる。各ヘテロ原子は、窒素（四級化されていてもよい）、酸素および硫黄（スルホキシドおよびスルホンを含む）から独立して選択される。－（３から１２員の）複素環は、窒素または炭素原子を介して結合することができる。代表的な－（３から１２員の）複素環として、アジリジニル、チアゾリジニル、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、２，３－ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テト

ラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、オキセパニル、チエピニル、３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピニル、１，４－チアゼピニル、アゾシニル、チオカニルなどが挙げられる。

【０１１７】

本明細書で使用する場合、「－（５から１２員の）複素環」または「－（５から１２員の）ヘテロシクロ」は、飽和もしくは不飽和、または非芳香族のいずれかである、５から１２員の単環式複素環式環を意味する。５員の複素環は、４個までのヘテロ原子を含有することができ；６員の複素環は、４個までのヘテロ原子を含有することができ；７員の複素環は、５個までのヘテロ原子を含有することができる。代表的な（５から１２員の）複素環として、チアゾリジニル、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、２，３－ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、オキセパニル、チエピニル、３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピニル、１，４－チアゼピニル、アゾシニル、チオカニルなどが挙げられる。

【０１１８】

本明細書で使用する場合、「－（４から８員の）複素環」または「－（４から８員の）ヘテロシクロ」は、飽和もしくは不飽和、または非芳香族である４から８員の単環式複素環式環を意味する。４員の複素環は、２個までのヘテロ原子を含有することができ、５員の複素環は、４個までのヘテロ原子を含有することができ、６員の複素環は、４個までのヘテロ原子を含有することができ、７員の複素環は、５個までのヘテロ原子を含有することができる。各ヘテロ原子は、独立して、窒素（四級化していてもよい）、酸素、および硫黄（スルホキシドおよびスルホンを含む）から選択される。－（４から８員の）複素環は、窒素または炭素原子を介して結合していてもよい。代表的な－（４から８員の）複素環として、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、２，３－ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニルなどが挙げられる。

【０１１９】

本明細書で使用する場合、「－（７から１２員の）ビシクロ複素環」または「－（７から１２員の）ビシクロヘテロシクロ」は、飽和、不飽和または非芳香族のいずれかである、７から１２員の二環式複素環式環を意味する。ビシクロ複素環のうちの少なくとも１つの環は、少なくとも１個のヘテロ原子を含有する。－（７から１２員の）ビシクロ複素環は、窒素（四級化されていてもよい）、酸素および硫黄（スルホキシドおよびスルホンを含む）から独立して選択される１から４個のヘテロ原子を含有する。－（７から１２員の）ビシクロ複素環は、窒素または炭素原子を介して結合することができる。代表的な－（７から１０員の）ビシクロ複素環として、－キノリニル、－イソキノリニル、－クロモニル、－クマリニル、－インドリル、－インドリジニル、－ベンゾ［ｂ］フラニル、－ベンゾ［ｂ］チオフェニル、－ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソリル、－インダゾリル、－プリニル、－４Ｈ－キノリジニル、－イソキノリル、－キノリル、－フタラジニル、－ナフチリジニル、－カルバゾリル、－β－カルボリニル、－インドリニル、イソインドリニル、－１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、ピロロピロリルなどが挙げられる。

【０１２０】

本明細書で使用する場合、「－（６から１４員の）アリール」は、単環式および二環式の両環系を含めた、６から１４個の炭素原子を含有する芳香族炭素環を意味する。代表的な－（５から１４員の）アリール基として、－インデニル、－フェニル、－ナフチルなどが挙げられる。

【０１２１】

本明細書で使用する場合、「－（７から１２員の）二環式アリール」は、７から１２個の炭素原子を含有する二環式芳香族炭素環を意味する。代表的な－（７から１２員の）二環式アリール基として、－インデニル、－ナフチルなどが挙げられる。

【０１２２】

本明細書で使用する場合、「－（６から１４員の）アリールオキシ」は、単環式と二環式環系の両方を含めた、６から１４個の炭素原子を含有する芳香族炭素環で置換されている酸素を意味する。代表的な－（６から１４員の）アリールオキシ基として、フェノキシおよび４－フルオロフェノキシなどが挙げられる。

【０１２３】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキル」は、１つまたは複数のヒドロキシ基で置換された上述の$C_{1\sim6}$アルキル基のうちのいずれかを意味する。代表的なヒドロキシ（C_1～C_6）アルキル基として、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピルおよびヒドロキシブチル基および特にヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシエチル、１，２－ジヒドロキシエチル、２－ヒドロキシプロピル、３－ヒドロキシプロピル、３－ヒドロキシブチル、４－ヒドロキシブチル、２－ヒドロキシ－１－メチルプロピル、および１，３－ジヒドロキシプロパ－２－イルが挙げられる。

【０１２４】

本明細書で使用する場合、「ジヒドロキシ（C_1～C_6）アルキル」は、２つのヒドロキシ基で置換された上述の$C_{1\sim6}$アルキル基のうちのいずれかを意味する。代表的なジヒドロキシ（C_1～C_6）アルキル基として、ジヒドロキシエチル、ジヒドロキシプロピルおよびジヒドロキシブチル基、特に１，２－ジヒドロキシエチル、１，３－ジヒドロキシプロピル、２，３－ジヒドロキシプロピル、１，３－ジヒドロキシブチル、１，４－ジヒドロキシブチル、および１，３－ジヒドロキシプロパ－２－イルが挙げられる。

【０１２５】

本明細書で使用する場合、「－（５から１２員の）炭素環」は、飽和、不飽和、非芳香族または芳香族のいずれかである、５から１２個の炭素原子を有する単環式または二環式炭化水素環系を意味する。代表的な－（５から１２員の）炭素環として、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル、－インダニル、－ノルボルニル、－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレニル、－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレニル、－ペルヒドロナフタレニル、アダマンチル、シクロペンテニル、－シクロペンタジエニル、－シクロヘキセニル、－シクロヘキサジエニル、－シクロヘプテニル、－シクロヘプタジエニル、－シクロヘプタトリエニル、－シクロオクテニル、－シクロオクタジエニル、－シクロオクタトリエニル、－シクロオクタテトラエニル、－シクロノネニル、－シクロノナジエニル、－シクロデセニル、－シクロデカジエニル、－ノルボルネニル、ヘプタレニルなどが挙げられる。

【０１２６】

本明細書で使用する場合、「－（７から１２員の）二環式環系」は、７から１２員の炭素環式または複素環式環を意味し、不飽和、飽和、非芳香族または芳香族のいずれであってもよい。代表的な－（７から１２員の）二環式環系として、アズレニル、－ノルボルニル、－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレニル、－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレニル、－ペルヒドロナフタレニル、ビシクロ［３．２．０］ヘプタ－２－エニル、－インデニル、ナフチル、－ペンタレニル、－ナフタレニル、－アズレニル、－ヘプタレニル、－１，２，７，８－テトラヒドロナフタレニル、－キノリニル、－イソキノリニル、－クロモニル、－クマリニル、－インドリル、－インドリジニル、－ベンゾ［ｂ］フラニル、－ベンゾ［ｂ］チオフェニル、－ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソリル、－インダゾリル、－プリニル、－４Ｈ－キノリジニル、－イソキノリル、－キノリル、－フタラジニル、－ナフチリジニル、－カルバゾリル、－β－カルボリニル、－インドリニル、イソインドリニル、－１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、－１，２，３，４－テトラ

ヒドロイソキノリニル、ピロロピロリルなどが挙げられる。

【０１２７】

本明細書で使用する場合、「－（５から１２員の）ヘテロアリール」は、単環式および二環式の両環系を含めた、５から１２員の芳香族複素環式環を意味し、この中で、少なくとも１個の炭素原子（環のうちの１つまたは両方の炭素原子）は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択されるヘテロ原子で置き換えられているか、または環のうちの１つまたは両方の、少なくとも２個の炭素原子は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択されるヘテロ原子で置き換えられている。一実施形態では、二環式－（５から１２員の）ヘテロアリール環のうちの１つが、少なくとも１個の炭素原子を含有する。別の実施形態では、二環式－（５から１２員の）ヘテロアリール環の両方が、少なくとも１個の炭素原子を含有する。代表的な－（５から１２員の）ヘテロアリールとして、ピリジル、フリル、ベンゾフラニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、ピロリル、インドリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジル、ピリミジニル、ピラジニル、チアジアゾリル、トリアジニル、チエニル、チアジアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニルなどが挙げられる。

【０１２８】

本明細書で使用する場合、「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを指す。

【０１２９】

本明細書で使用する場合、「－CH_2（ハロ）」は、メチル基の水素のうちの１個が、ハロゲンで置き換えられているメチル基を意味する。代表的な－CH_2（ハロ）基として、－CH_2F、－CH_2Cl、－CH_2Brおよび－CH_2Iが挙げられる。

【０１３０】

本明細書で使用する場合、「－CH（ハロ）$_2$」は、メチル基の水素のうちの２個が、ハロゲンで置き換えられているメチル基を意味する。代表的な－CH（ハロ）$_2$基として、－CHF_2、－$CHCl_2$、－$CHBr_2$、－CHBrCl、－CHClIおよび－CHI_2が挙げられる。

【０１３１】

本明細書で使用する場合、「－C（ハロ）$_3$」は、メチル基の各水素が、ハロゲンで置き換えられているメチル基を意味する。代表的な－C（ハロ）$_3$基として、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3および－CI_3が挙げられる。

【０１３２】

本明細書で使用する場合、「場合によって置換されている」という用語は、置換されていないか、または置換されているかのいずれかである基を指す。

【０１３３】

場合によって置換されている基の上の、任意選択の置換基は、他に明示されていない限り、－（C_1～C_6）アルキル、OH、ハロ、－C（ハロ）$_3$、－CH（ハロ）$_2$、－CH_2（ハロ）、NH_2、－NH（C_1～C_6）アルキル、CN、SH、－（５から１２員の）炭素環、－（５から１２員の）複素環、フェニル、ベンジル、（＝O）、ハロ（C_1～C_6）アルキル－、－（C_2～C_6）アルケニル、－（C_2～C_6）アルキニル、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキル－、OR^{4a}（例えば－OC（ハロ）$_3$および－O（C_1～C_6）アルキルなど）、$CONR^{5b}R^{6B}$および$COOR^{7a}$：（式中、R^{4a}は、－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_6）アルケニル、－（C_2～C_6）アルキニル、－C（ハロ）$_3$、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキル－、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、－（C_6～C_{14}）ビシクロアルキル、－（C_8～C_{20}）トリシクロアルキル、－（C_4～C_{12}）シクロアルケニル、－（C_7～C_{14}）ビシクロアルケニル、－（C_8～C_{20}）トリシクロアルケニル、－（５から１２員の）アリール、－（５から１２員の）ヘテロアリール、－（３から１２員の）複素環および－（７から１２員の）ビシク

ロ複素環からなる群からそれぞれ独立して選択される１、２または３つの基を含み、R^{5b}およびR^{6b}は、それぞれ独立して、－（C_1～C_6）アルキル、－（C_3～C_8）シクロアルキル、（（C_3～C_8）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－からなる群から選択されるか、またはこれらが結合している窒素原子と一緒になって、両方が（４から８員の）複素環を形成し得、R^{7a}は、水素、－（C_1～C_6）アルキル、－（C_2～C_6）アルケニル、－（C_2～C_6）アルキニル、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、－（C_4～C_{12}）シクロアルケニル、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、（（C_4～C_{12}）シクロアルケニル）－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_1～C_6）アルコキシ－COOR^7、－NH－C（＝O）－NH－（C_1～C_6）アルキル、－NH－C（＝O）－（５から１２員の）アリール、－NH－C（＝O）－（C_1～C_6）アルキル－（５から１２員の）アリール、－NH－（C_1～C_6）アルキル－COOR^7、－NH－C（＝O）－（C_1～C_6）アルキル－COOR^7、－NH－C（＝O）－CH（NH_2）－（C_1～C_6）アルキル－COOR^7、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、－（５から１２員の）アリール、－（５から１２員の）アリールオキシ、－（C_1～C_6）アルコキシ－CONR^{5}R^6、－NH－（C_1～C_6）アルキル－CONR^{5}R^6、－C（O）NH－（C_1～C_6）アルキル－COOR^7、－（C_1～C_6）アルキル－C（＝O）－（C_1～C_6）アルコキシ、－（C_1～C_6）アルコキシ－C（＝O）－（C_1～C_6）アルキル、－（C_1～C_6）アルキル－CN、－（C_1～C_6）アルキル－COOR^7、－（C_1～C_6）アルコキシ－COOR^7、－（C_3～C_{12}）シクロアルキル、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルキル－、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルコキシ－、（（C_3～C_{12}）シクロアルキル）－（C_1～C_6）アルコキシ－（C_1～C_6）アルキル－、－（C_4～C_{12}）シクロアルケニル、（（C_4～C_{12}）シクロアルケニル）－（C_1～C_6）アルキル－、（（C_4～C_{12}）シクロアルケニル）－（C_1～C_6）アルコキシ－、（（C_4～C_{12}）シクロアルケニル）－（C_1～C_6）アルコキシ－（C_1～C_6）アルキル－、－（５から１２員の）アリール、（（５から１２員の）アリール）－（C_1～C_6）アルキル－、（（５から１２員の）アリール）－（C_1～C_6）アルコキシ－、（（５から１２員の）アリール）－（C_1～C_6）アルコキシ－（C_1～C_6）アルキル－、－（５から１２員の）ヘテロアリール、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルキル－、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルコキシ－、（（５から１２員の）ヘテロアリール）－（C_1～C_6）アルコキシ－（C_1～C_6）アルキル－、－（３から１２員の）複素環、（（３から１２員の）複素環）－（C_1～C_6）アルキル－、（（３から１２員の）複素環）－（C_1～C_6）アルコキシ－、および（（３から１２員の）複素環）－（C_1～C_6）アルコキシ－（C_1～C_6）アルキル－からなる群から選択され；式中、R^5、R^6およびR^7は式Ｉに対して上で定義された通りである。

【０１３４】

本明細書で使用する場合、「Ｚは非置換である」という用語は、Ｚは「－（CH_2）$_m$－」であり、ｍは１、２、３、４、５、または６から選択されることを意味する。

【０１３５】

本明細書で使用する場合、「Ｚは置換されている」という用語は、Ｚは、「－（CH_2）$_m$－」であり、ｍは１、２、３、４、５、または６から選択され、水素原子のうちの１つまたは２つは、独立して－（C_1～C_6）アルキル基で代替されていることを意味する。

【０１３６】

本明細書で使用する場合、受容体に結合し、内因性リガンドの制御効果を模倣する化合物は、「アゴニスト」として定義される。受容体に結合し、アゴニストとして部分的にしか有効でない化合物は、「部分的アゴニスト」として定義される。受容体に結合するが、制御効果は発揮せず、むしろリガンドの受容体への結合を遮断する化合物は、「アンタゴニスト」として定義される（RossおよびKenakin、「Ch.2:Pharmacodynamics:Mechanisms

of Drug Action and the Relationship Between Drug Concentration and Effect」、pp. 31-32、in Goodman & Gilman’s the Pharmacological Basis of Therapeutics、第10版(J.G.Hardman、L.E.LimbirdおよびA.Goodman-Gilman編、2001年）。

【０１３７】

本発明の化合物は、式Ｉ”、式ＩＡ”、式ＩＢ”、式ＩＣ”、式ＩＤ”；式Ｉ’、式ＩＡ’、式ＩＢ’、式ＩＣ’、または式ＩＤ’；式Ｉ、式ＩＡ、式ＩＢ、式ＩＣ、または式ＩＤの化合物のプロドラッグの形態であることができる。プロドラッグは式Ｉ”、式ＩＡ”、式ＩＢ”、式ＩＣ”、式ＩＤ”；式Ｉ’、式ＩＡ’、式ＩＢ’、式ＩＣ’、または式ＩＤ’；式Ｉ、式ＩＡ、式ＩＢ、式ＩＣ、または式ＩＤの活性化合物をインビボで放出する共有結合担体分子である。プロドラッグの非限定的例は通常、体内で酵素の作用により代謝されて活性化合物になり得る本発明の化合物のエステルを含む。このようなプロドラッグは、式Ｉ”、式ＩＡ”、式ＩＢ”、式ＩＣ”、式ＩＤ”；式Ｉ’、式ＩＡ’、式ＩＢ’、式ＩＣ’、または式ＩＤ’；式Ｉ、式ＩＡ、式ＩＢ、式ＩＣ、または式ＩＤの化合物を、コハク酸無水物などの無水物と反応させることによって調製することができる。

【０１３８】

本発明の化合物は、同位体標識（すなわち、放射標識）されていてもよい。開示した化合物へ取り込むことができる同位体の例として、水素、炭素、窒素、酸素、亜リン酸、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆおよび^{36}Ｃｌなどが挙げられ、^{3}Ｒ、^{11}Ｃおよび^{14}Ｃが好ましい。同位体標識された本発明の化合物は、本開示を考慮して、当分野で知られている方法で調製することができる。例えば、トリチウム標識した本発明の化合物は、トリチウムでの触媒の脱ハロゲン化により、特定の化合物にトリチウムを導入することによって調製することができる。この方法は、塩基の存在下、Ｐｄ／Ｃなどの適切な触媒の存在下で、本発明の化合物の適切なハロゲン置換前駆体をトリチウム気体と反応させることを含み得る。トリチウム標識した化合物を調製するための他の適切な方法は、Filer、Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences、Vol.1、Labeled Compounds (Part A)、第6章(1987年)に全般的に記載されている。^{14}Ｃ標識化合物は、^{14}Ｃ炭素を有する出発物質を使用することによって調製できる。

【０１３９】

同位体により標識された本発明の化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物は、化合物のオピオイドまたはＯＲＬ－１受容体への結合について試験するための放射リガンドとして使用することができる。例えば、放射標識された本発明の化合物は、試験化合物または候補化合物の受容体への特異結合を特徴づけるために使用することができる。このような放射標識した化合物を利用した結合実験は、化学構造と活性の関係を評価するための動物試験の代替になり得る。非限定的な実施形態では、本発明は、オピオイドまたはＯＲＬ－１受容体への結合能力について候補化合物をスクリーニングするための方法であって、ａ）放射標識した化合物の受容体への結合を可能にする条件下で、固定濃度の放射標識した化合物を受容体に導入することによって錯体を形成するステップと、ｂ）候補化合物を用いてこの錯体を滴定するステップと、ｃ）候補化合物の前記受容体への結合を測定するステップとを含む方法を提供する。

【０１４０】

本明細書中に開示される本発明の化合物は、１つまたは複数の不斉中心を含有し得るので、鏡像異性体、ジアステレオマーおよび他の立体異性の形態を生じることができる。本発明は、このようなすべての可能な形態、さらにそのラセミ形態および分離形態ならびにこれらの混合物、さらにこれらの使用を包含する。本開示を考慮して、個々の鏡像異性体を、当業者に知られた方法に従って分離してもよい。本明細書中に記載されている化合物が、オレフィン二重結合または他の幾何学的不斉中心を含有する場合、特に指定のない限り、これら化合物は、ＥとＺの両幾何異性体を含む。すべての互変異性体もまた、本発明に包含されることを意図する。

【０１４１】

本明細書で使用する場合、「立体異性体」という用語は、空間においてこれらの原子の幾何学的配置のみが異なる個々の分子のすべての異性体に対する一般的用語である。立体異性体は、互いにミラーイメージではない２つ以上のキラル中心を有する化合物の鏡像異性体および異性体を含む（ジアステレオ異性体）。

【０１４２】

「キラル中心」という用語は、４つの異なる基が結合している炭素原子を指す。

【０１４３】

「鏡像異性体」および「鏡像異性の」という用語は、ミラーイメージ上に重ね合わせることができず、それ故、鏡像異性体が偏光面を一方向に回転させ、そのミラーイメージの化合物が、偏光面を反対方向に回転させるように、光学活性がある分子を指す。

【０１４４】

「ラセミ」という用語は、鏡像異性体の等しい部分の混合物であり、光学的に不活性である混合物を指す。ラセミ化合物は、キラルクロマトグラフィーによりそれらのエナンチオマーに分離することができる。

【０１４５】

「分割」という用語は、１つの分子の２つの鏡像異性形態のうちの１つの分離または集中または除去を指す。

【０１４６】

「ａ」および「ａｎ」という用語は、１つまたは複数を指す。

【０１４７】

本発明の化合物は、式Ｉ”、式ＩＡ”、式ＩＢ”、式ＩＣ”、式ＩＤ”；式Ｉ’、式ＩＡ’、式ＩＢ’、式ＩＣ’または式ＩＤ’；式Ｉ、式ＩＡ、式ＩＢ、式ＩＣまたは式ＩＤの開示した化合物のすべての塩を包含する。本発明は、開示した化合物の、任意のおよびすべての無毒性、薬学的に許容される塩を含むことが好ましい。薬学的に許容される塩の例として、無機酸および有機酸の付加塩ならびに塩基性の塩が挙げられる。薬学的に許容される塩として、金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩など、アルカリ土類金属、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など、有機アミン塩、例えばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシロヘキシルアミン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩など、無機の酸性塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩など、有機酸塩、例えばクエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、ギ酸塩など、スルホン酸塩、例えばメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩など、およびアミノ酸塩、例えばアルギニン塩、グルタミン酸塩などが挙げられるが、これらに限らない。

【０１４８】

酸付加塩は、本発明の特定の化合物の溶液と、薬学的に許容される無毒性の酸、例えば塩酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、リン酸、シュウ酸、ジクロロ酢酸などの溶液とを混合することによって形成することができる。塩基性塩は、本発明の特定の化合物の溶液と、薬学的に許容される無毒性の塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウムなどとを混合することによって形成することができる。

【０１４９】

本発明の化合物はまた、式Ｉ”、式ＩＡ”、式ＩＢ”、式ＩＣ”、式ＩＤ”；式Ｉ’、式ＩＡ’、式ＩＢ’、式ＩＣ’または式ＩＤ’；式Ｉ、式ＩＡ、式ＩＢ、式ＩＣまたは式ＩＤの開示した化合物の溶媒和物も包含する。「溶媒和物」という用語は、本明細書で使用する場合、式Ｉ”、式ＩＡ”、式ＩＢ”、式ＩＣ”、式ＩＤ”；式Ｉ’、式ＩＡ’、式ＩＢ’、式ＩＣ’または式ＩＤ’；式Ｉ、式ＩＡ、式ＩＢ、式ＩＣまたは式ＩＤの化合物と、溶媒分子との組合せ、物理的結合および／または溶媒和、例えば二溶媒和物、一溶媒和物または半溶媒和物などであり、この中で、溶媒分子の式Ｉ”、式ＩＡ”、式ＩＢ”、式ＩＣ”、式ＩＤ”；式Ｉ’、式ＩＡ’、式ＩＢ’、式ＩＣ’または式ＩＤ’；式Ｉ、式

ＩＡ、式ＩＢ、式ＩＣまたは式ＩＤの化合物に対する割合は、それぞれ２：１、１：１または１：２である。この物理的結合には、水素結合を含めた、異なる程度のイオン結合および共有結合が含まれる。ある特定の例において、溶媒和物は、例えば１つまたは複数の溶媒分子が、結晶性固体の結晶格子に取り込まれる場合などに単離することができる。したがって、「溶媒和物」は、溶液相と単離可能な溶媒和物の両方を包含する。式Ｉ”、式ＩＡ”、式ＩＢ”、式ＩＣ”、式ＩＤ”；式Ｉ’、式ＩＡ’、式ＩＢ’、式ＩＣ’または式ＩＤ’；式Ｉ、式ＩＡ、式ＩＢ、式ＩＣまたは式ＩＤの化合物は、または、薬学的に許容される溶媒、例えば水、メタノール、エタノールなどとの溶媒和した形態として存在することができ、本発明は、式Ｉ”、式ＩＡ”、式ＩＢ”、式ＩＣ”、式ＩＤ”；式Ｉ’、式ＩＡ’、式ＩＢ’、式ＩＣ’または式ＩＤ’；式Ｉ、式ＩＡ、式ＩＢ、式ＩＣまたは式ＩＤの化合物の溶媒和した形態および溶媒和されていない形態の両方を含むことを意図する。溶媒和物の１つの種類が水和物である。「水和物」は、溶媒分子が水である溶媒和物のある特定のサブグループに関する。溶媒和物は通常、薬理学的同等物として作用することができる。溶媒和物の調製は、当分野で知られている。例えば、フルコナゾールと酢酸エチルおよび水との溶媒和物の調製について記載されている、M.Cairaら、J.Pharmaceut.Sci.、93(3):601-611(2004年)を参照されたい。溶媒和物、半溶媒和物、水和物などの同様の調製が、E.C.van Tonderら、AAPSPharm.Sci.Tech.、5(1):Article 12(2004年)、およびA.L.Binghamら、Chem.Commun.、603-604(2001年)に記載されている。溶媒和物を調製する、典型的、非限定的方法であれば、約２０℃から約２５℃を超える温度で式Ｉ”、式ＩＡ”、式ＩＢ”、式ＩＣ”、式ＩＤ”；式Ｉ’、式ＩＡ’、式ＩＢ’、式ＩＣ’または式ＩＤ’；式Ｉ、式ＩＡ、式ＩＢ、式ＩＣまたは式ＩＤの化合物を所望の溶媒（有機物、水、またはこれらの混合物）に溶解するステップと、次いで結晶を形成するのに十分な速度でこの溶液を冷却するステップと、既知の方法、例えば、濾過などで結晶を単離するステップとを含むことになる。赤外分光法などの分析技術を使用することによって、溶媒和物の結晶内の溶媒の存在を確認することができる。

【０１５０】

本発明はまた、状態を治療または予防するための薬物の製造における本発明の化合物の使用を提供する。一実施形態では、状態は、疼痛、例えば急性または慢性疼痛などである。一実施形態では、本発明の化合物は、μ、δおよび／またはκ受容体においてアゴニスト活性を有する。別の実施形態において、本発明の化合物は、μ受容体においてアゴニスト活性を有する。別の実施形態において、本発明の化合物は、ＯＲＬ－１受容体においてアンタゴニスト活性を有する。別の実施形態において、本発明のある特定の化合物は、１つの受容体を刺激することができ（例えば、μ、δおよび／またはκアゴニスト）、異なる受容体を阻害することができる（例えば、ＯＲＬ－１アンタゴニスト）。別の実施形態において、本発明の化合物は、μ受容体においてアゴニストであり、ＯＲＬ－１受容体においてアンタゴニストである。別の実施形態では、本発明の化合物は、μ受容体においてアンタゴニストであり、κ受容体においてアゴニストである。

【０１５１】

略語のリスト；

ＡＣＮ　アセトニトリル
ＡｃＯＨ　酢酸
ＡＩＢＮ　２，２－アゾビスイソブチロニトリル
Ａｌｌｏｃ　アリルオキシカルボニル
ａｑ．　水性
ａｔｍ　大気
Ｂｎ　ベンジル
Ｂｏｃ　ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル
Boc_2O　二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル
Ｂｚ　ベンゾイル
℃　摂氏度

ＣＡＮ　硝酸セリウムアンモニウム
Ｃｂｚ　ベンジルオキシカルボニル
ＣＳＡ　１０－カンファースルホン酸
ｄ　日
ＤＡＢＣＯ　１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン
ＤＢＵ　１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ＤＤＱ　２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－１，４－ベンゾキノン
ＤＥＡＤ　アゾジカルボン酸ジエチル
ＤＩＡＤ　アゾジカルボン酸ジイソプロピル
ＤＩＢＡＬ　水素化ジイソブチルアルミニウム
ＤＩＰＥＡ　ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡＣ　ジメチルアセトアミド
ＤＭＡＰ　４－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＥ　１，２－ジメトキシエタン
ＤＭＦ　ジメチルホルムアミド
ＤＭＰＵ　Ｎ，Ｎ－ジメチルプロピレン尿素
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ＥＤＣＩ　１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド）
Et_2O　ジエチルエーテル
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
ＥｔＯＨ　エタノール
ＦＭＯＣ　９－フルオレニルメチルオキシカルボニル
ｈ　時間
ＨＡＴＵ　２－（７－アザ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
ＨＰＬＣ　高圧液体クロマトグラフィー
ｉ－ＰｒＯＨ　イソ－プロパノール
ＬＡＨ　水素化リチウムアルミニウム
ＬＤＡ　リチウムジイソプロピルアミド
ｍＣＰＢＡ　メタクロロ過安息香酸
ＭＥＭ　β－メトキシエトキシメチル
ＭｅＯＨ　メタノール
ｍｉｎ　分（分間）
ＭＯＭ　メトキシメチル
ＭＰＬＣ　中圧液体クロマトグラフィー
Ｍｓ　メタンスルホニル
ＭｓＣｌ　塩化メタンスルホニル
ＮａＨＭＤＳ　ヘキサメチルジシラジドナトリウム
ＮＢＳ　Ｎ－ブロモスクシンイミド
ＮＭＯ　Ｎ－メチルモルホリンＮ－酸化物
ＮＭＰ　Ｎ－メチル－２－ピロリドン
ＰＣＣ　クロロクロム酸ピリジニウム
Ｐｄ／Ｃ　パラジウム担持炭素
$Pd(dppf)Cl_2$　［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）
$Pd(Ph_3P)_2Cl_2$　ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド
$(Ph)_3P$　トリフェニルホスフィン
Ｐｉｖ　ピバロイル

ＰＭＢ　ｐ－メトキシベンジル
ＰＴＳＡ　ｐ－トルエンスルホン酸
ＰｙＢＯＰ　ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
ＲＴ　室温
ＴＢＡＦ　フッ化テトラブチルアンモニウム
ＴＢＤＭＳ　ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル
ｔ－ＢｕＯＨ　ｔｅｒｔ－ブチルアルコール
ＴＥＡ　トリエチルアミン
Ｔｆ　トリフルオロメタンスルホニル
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
ＴＦＡＡ　トリフルオロ酢酸無水物
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
ＴＨＰ　２－テトラヒドロピラニル
ＴＭＳ　トリメチルシリル
ＴＭＥＤＡ　Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミン

【０１５２】

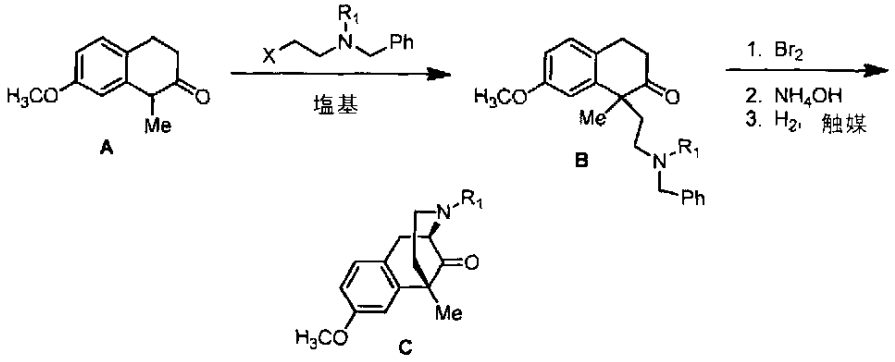
化合物の合成

式Ｉ”、Ｉ’およびＩの化合物は、本開示を考慮して、従来の有機物の合成を用いて、または以下のスキームで示された例示的方法により、生成することができる。

【０１５３】

【化３３】

スキームA

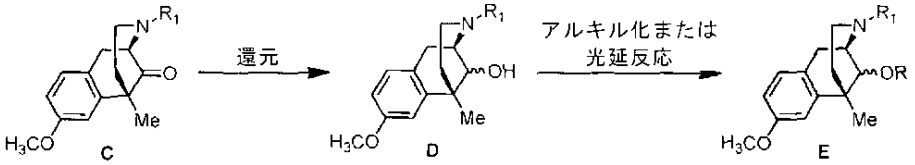


ケトンＣを米国特許第３９５６３３６Ａ号に全般的に記載されているように調製する。化合物Ａ［Ｊ．Ａｍｅｒ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．、1961年、83、1492］を、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、ベンゼンなどの溶媒中、ハロエチルアミンでアルキル化することによって、化合物Ｂを得る。化合物Ｂを、酢酸などの適切な溶媒中で、臭素で処理することによって、アルファ－ブロモケトンを得る。これを、水酸化アンモニウムなどの適切な塩基での処理により環化することによって、第四級塩を得る。水素およびパラジウム担持炭素などの適切な触媒の存在下、酢酸などの適切な溶媒中での第四級塩の水素化分解により、アミノケトンＣを得る。

【０１５４】

【化３４】

スキームB

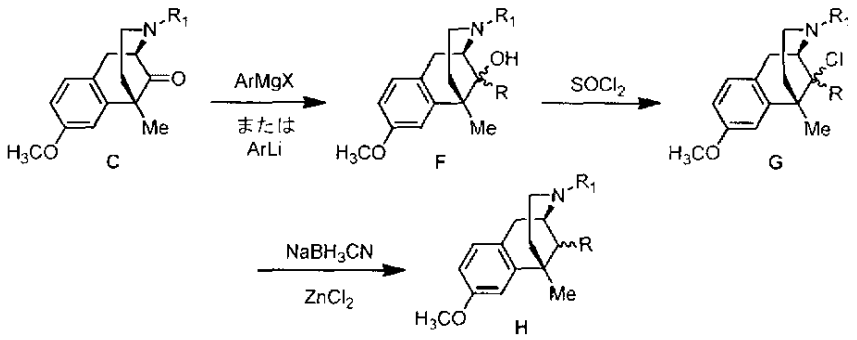


メタノール（ＭｅＯＨ）などの適切な溶媒中で、水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤を用いてケトンＣを還元することによって、アルコールＤを得る。ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）などの適切な溶媒中で、水素化ナトリウムなどの適切な塩基を使用してアルキル化することにより、化合物Ｄをエーテル Ｅに変換することができる。エーテル形成の交互の方法は、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）などの適切な溶媒中で、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ）などの適当なフェノールおよび適切な試薬を使用する光延反応（例えば、Hughes、D.L. Org. Prep. 1996年、28、127）を介する。

【０１５５】

【化３５】

スキームC

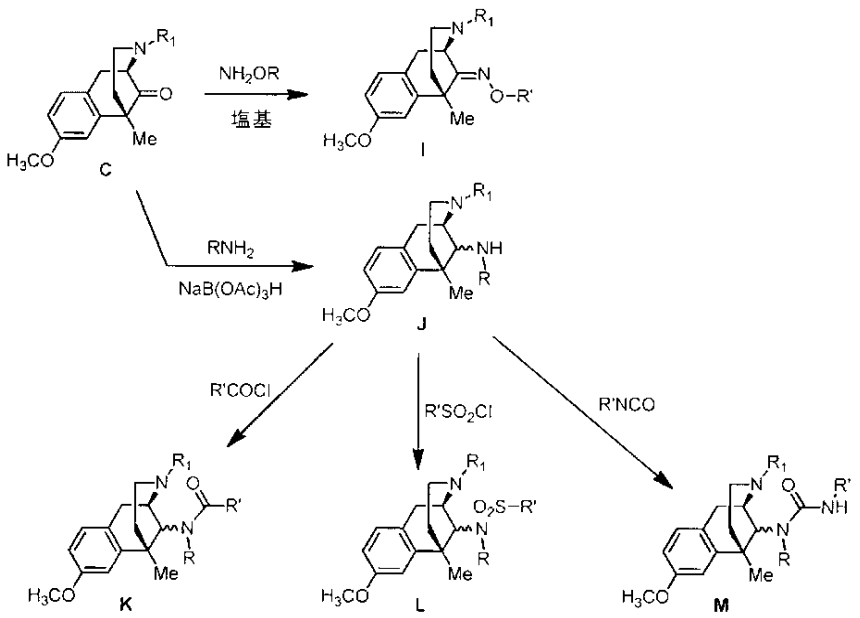


ＴＨＦなどの適切な溶媒中でケトンＣを有機金属試薬（オルガノマグネシウムまたは有機リチウム）と反応させることによって、アルコールＦを得る。アルコールの塩化物Ｇへの変換は、塩化チオニルまたは他の適切な試薬を用いて達成する。化合物Ｈへの変換は、ＴＨＦなどの適切な溶媒中での、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤および塩化亜鉛などのルイス酸による処理により達成する。

【０１５６】

【化３６】

スキームD



酢酸ナトリウムなどの適切な塩基の存在下、エタノール（ＥｔＯＨ）などの適切な溶媒中でケトンＣをヒドロキシルアミンと反応させることによって、オキシムＩを形成する。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤を用いた還元的アミノ化条件下、アセトニトリル（ＡｃＣＮ）などの適切な溶媒中でケトンＣをアミンと反応させることによって、アミンＪを得る。これを、トリエチルアミン（ＴＥＡ）などの適切な塩基の存在下、ジクロロメタン（ＤＣＭ）などの適切な溶媒中、酸塩化物、塩化スルホニルおよびイソシアネートなどの適切な試薬で官能化することによって、化合物Ｋ、Ｌ、またはＭを得る。

【０１５７】

【化３７】

スキームE

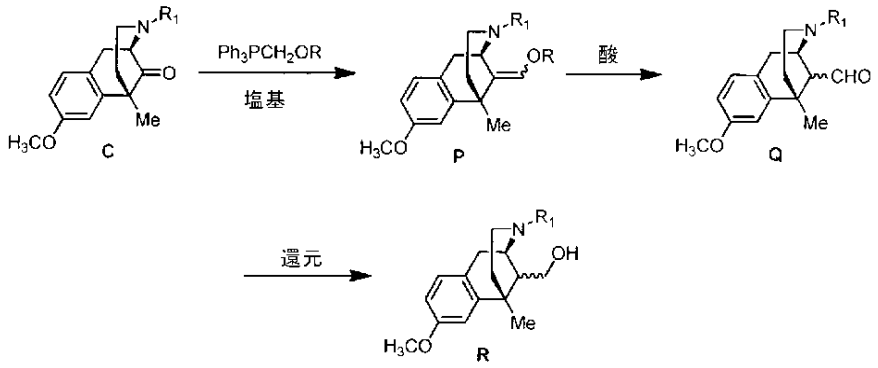


トリエチルアミン（ＴＥＡ）などの適切な塩基の存在下、ＤＣＭなどの適切な溶媒中、塩化メタンスルホニルで処理することにより、アルコールを塩化物Ｎに変換する。ＴＥＡなどの適切な塩基の存在下、ＤＣＭなどの適切な溶媒中、化合物Ｎのアミンとの反応により、化合物Ｏを得る。

【０１５８】

【化３８】

スキームF

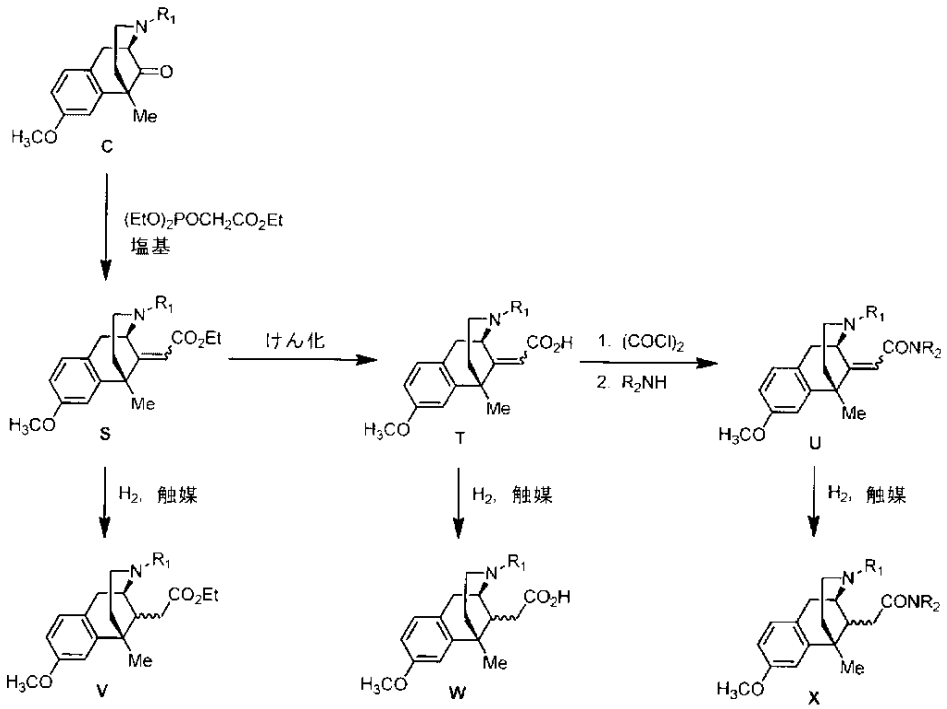


カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（ＫＯｔＢｕ）などの適切な塩基の存在下、ＴＨＦなどの適切な溶媒中、適切なホスホニウム塩との反応によりケトンＣをアルデヒドＰに変換する。化合物Ｐの酸での処理により、アルデヒドＱを得る。これを、ＥｔＯＨなどの適切な溶媒中、$NaBH_4$などの適切な還元剤での処理によりアルコールＲに変換することができる。

【０１５９】

【化３９】

スキームG



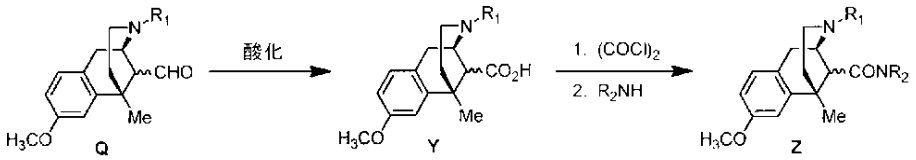
ヘキサメチルシラジドナトリウム（ＮａＨＭＤＳ）などの適切な塩基の存在下、ＴＨＦなどの適切な溶媒中での適当なホスホネートエステルとの反応によりケトンＣをエステルＳに変換する。ＭｅＯＨ／水など適切な溶媒中での水酸化カリウム（ＫＯＨ）などの適切な塩基との反応により、エステルＳを酸Ｔにけん化する。塩化オキサリルなどの適切な塩素化剤での処理による酸塩化物への変換、それに続く、ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）などの適切な塩基の存在下、ＤＣＭなどの適切な溶媒中での適当なアミンとの

反応により酸Ｔをアミド Ｕに変換する。Ｐｄ／Ｃなどの適切な触媒の存在下、ＭｅＯＨなどの適切な溶媒中での水素を用いた還元により不飽和化合物のそれぞれ（Ｓ、ＴおよびＵ）をこれらの飽和した類似体に変換することができる。

【０１６０】

【化４０】

スキームH

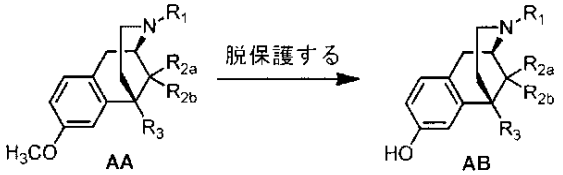


水とＡｃＣＮの混合物などの適切な溶媒中での、亜塩素酸ナトリウムおよび硫酸水素ナトリウムなどの適切な酸化剤を用いた反応によりアルデヒドＱを酸Ｙに酸化する。塩化オキサリルなどの適切な塩素化剤を用いた処理による酸塩化物への変換およびそれに続く、ＤＩＰＥＡなどの適切な塩基の存在下、ＤＣＭなどの適切な溶媒中での適当なアミンを用いた反応により、酸Ｙをアミド Ｚに変換する。

【０１６１】

【化４１】

スキームI

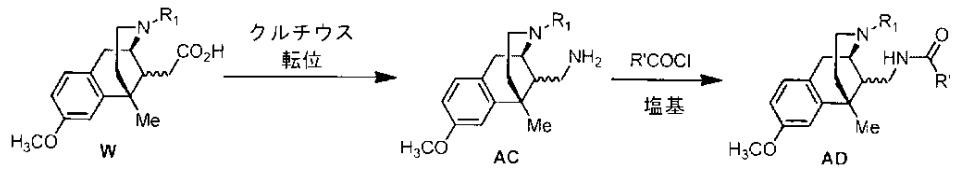


ＤＣＭなどの適切な溶媒中、三臭化ホウ素（ＢＢｒ３）などの適切な試薬を用いた処理により、アリールエーテルＡＡを切断してフェノールＡＢにする（例えばGreene、T.W.「Protective Groups in Organic Synthesis」、J. Wiley & Sons、NY、1981年）。

【０１６２】

【化４２】

スキームJ

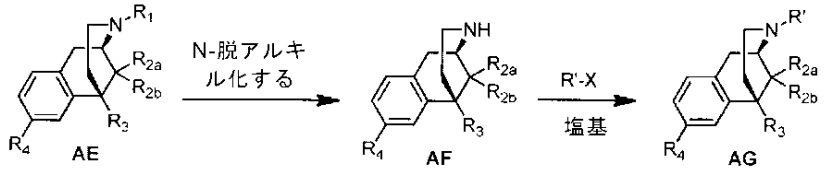


ＴＥＡなどの塩基の存在下、トルエンなどの適切な溶媒中で、ジフェニルホスホリルアジド（ＤＰＰＡ）などの適切な試薬を使用してクルチウス転位を行い、続いて水性のワークアップを行うことにより酸Ｗをアミン ＡＣに変換する。ＴＥＡなどの適切な塩基の存在下、ＤＣＭなどの適切な溶媒中での適切な酸塩化物とのカップリングにより、アミドＡＤを得る。

【０１６３】

【化４３】

スキームK

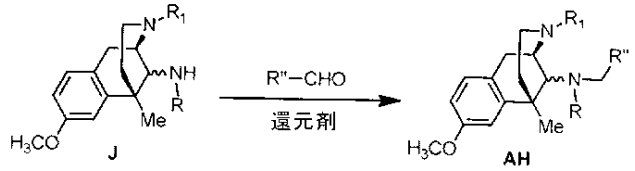


塩化鉄（ＩＩ）（$FeCl_2$）の存在下でのｍ－クロロ過安息香酸（ＭＣＰＢＡ）での処理など、当業者に公知の任意の数の異なる方法により、アミンＡＥをＮ－脱アルキル化することによって第二級アミンＡＦを得る（Monkovicら、Secondary Amines from the Iron(II) Ion-Catalyzed Reaction of Amine Oxides：A General Method for the Dealkylation of Tertiary Amines. Synthesis、1985年、770）。ＴＥＡなどの適切な塩基の存在下、ＤＣＭなどの適切な溶媒中での適当なハロゲン化アルキルでの処理により、アミンＡＦをアルキル化することによってアミンＡＧを得る。

【０１６４】

【化４４】

スキームL



還元的アミノ化の条件下、ＡＣＮなどの適切な溶媒中で、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤を用いて、化合物Ｊをアルデヒドと反応させることによって、化合物ＡＨを得る。

【０１６５】

化合物の試験

μ－オピオイド受容体結合実験の手順：μ－オピオイド受容体に対する放射リガンド投与置換結合実験では、最終容量５００μｌの結合緩衝液（１０ｍＭ $MgCl_2$、１ｍＭ ＥＤＴＡ、５％ＤＭＳＯ、５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４）中の５ｍｇ膜タンパク質／穴と共に、０．３ｎＭ［^3H］－ジプレノルフィン（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）を使用した。反応は、非標識ナロキソンの不在下または増加濃度での非標識ナロキソンの存在下で行った。すべての反応は、９６穴深底ポリプロピレンプレートの中で、室温で２時間行った。９６穴組織ハーベスター（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）を用いて０．５％ポリエチレンイミン中に予浸させておいた、９６穴Ｕｎｉｆｉｌｔｅｒ ＧＦ／Ｃ濾過プレート（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）への急速濾過により結合反応を終了させ、続いて５００μｌの氷冷した結合緩衝液で３回濾過洗浄を実施した。濾過プレートを、続いて５０℃で２～３時間乾燥させた。ＢｅｔａＳｃｉｎｔシンチレーション反応混液（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）を加え（５０μｌ／穴）、Ｐａｃｋａｒｄ Ｔｏｐ－Ｃｏｕｎｔを用いて、１分／穴の間、プレートをカウントした。ＧｒａｐｈＰａｄ ＰＲＩＳＭ（商標）ｖ．３．０以上（Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、Ｃａｌｉｆ．）の、ワンサイト競合カーブフィッティング機能を用いて、またはワンサイト競合カーブフィッティング用の自社機能を用いて、データを解析した。

【０１６６】
μ－オピオイド受容体結合データ：一般的に、Ｋｉ値が低いほど、本発明の化合物は、疼痛または別の状態を治療または予防するのに有効となる。通常は、本発明の化合物は、μ－オピオイド受容体への結合に対して約１０００以下のＫｉ（ｎＭ）を有することになる。一実施形態では、本発明の化合物は、μ－オピオイド受容体への結合に対して約３００以下のＫｉ（ｎＭ）を有することになる。一実施形態では、本発明の化合物は、約１００以下のＫｉ（ｎＭ）を有することになる。別の実施形態では、本発明の化合物は、約１０以下のＫｉ（ｎＭ）を有することになる。さらに他の実施形態において、本発明の化合物は、約１以下のＫｉ（ｎＭ）を有することになる。さらに他の実施形態において、本発明の化合物は、約０．１以下のＫｉ（ｎＭ）を有することになる。

【０１６７】
μオピオイド受容体機能アッセイ手順：［^{35}Ｓ］ＧＴＰγＳ機能アッセイを、ＨＥＫ－２９３、ＣＨＯまたはＵ－２ＯＳ細胞バックグラウンドで組換え型μオピオイド受容体を発現する細胞株から自社で調製した、または販売元（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ；またはＤｉｓｃｏｖＲｘ、Ｆｒｅｍｏｎｔ、ＣＡ）から購入した、解凍したばかりのμ受容体膜を用いて行った。以下の試薬：膜タンパク質（０．０２６ｍｇ／ｍＬ）、サポニン（１０ｍｇ／ｍＬ）、ＧＤＰ（３ｍＭ）および［^{35}Ｓ］ＧＴＰγＳ（０．２０ｎＭ、Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）を、結合緩衝液（１００ｍＭ　ＮａＣｌ、１０ｍＭ　$MgCl_2$、２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４）に、氷上で逐次添加することによって、アッセイ反応物を調製した（最終濃度を示す）。調製した膜溶液（１９０μｌ／穴）を、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）中で調製したアゴニスト［Ｄ－Ａｌａ^{2}、Ｎ－メチル－Ｐｈｅ^{4}Ｇｌｙ－ｏｌ^{5}］－エンケファリン（ＤＡＭＧＯ）の２０×濃縮保存液１０μｌを含有する９６穴浅底ポリプロピレンプレートに移した。プレートを振盪しながら約２５℃で３０分間インキュベートした。９６穴組織ハーベスター（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）を用いて、９６穴Ｕｎｉｆｉｌｔｅｒ　ＧＦ／Ｂ濾過プレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）への急速な濾過により反応を終了させ、続いて２００μｌの氷冷洗浄緩衝液（１０ｍＭ　NaH_2PO_4、１０ｍＭ　Na_2HPO_4、ｐＨ７．４）で３回濾過洗浄した。続いて濾過プレートを５０℃で２～３時間乾燥させた。ＢｅｔａＳｃｉｎｔシンチレーション反応混液（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）を加え（５０μｌ／穴）、Ｐａｃｋａｒｄ　Ｔｏｐ－Ｃｏｕｎｔを用いて、１分／穴の間、プレートをカウントした。ＧｒａｐｈＰａｄ　ＰＲＩＳＭ　ｖ．３．０のシグモイド用量反応曲線フィッティング機能を用いて、または非線形シグモイド用量反応曲線フィッティング用の自社機能を用いて、データを解析した。

【０１６８】
μ－オピオイド受容体機能データ：μＧＴＰ　EC_{50}は、μ－オピオイド受容体において、化合物に対して５０％の最大反応をもたらす化合物の濃度である。本発明の化合物は通常は、約５０００以下のμＧＴＰ　EC_{50}（ｎＭ）を有することになる。特定の実施形態において、本発明の化合物は、約２０００以下、または約１０００以下、または約１００以下、または約１０以下、または約１以下、または約０．１以下のμＧＴＰ　EC_{50}（ｎＭ）を有することになる。

【０１６９】
μＧＴＰ　E_{max}（％）は、標準的なμアゴニストであるＤＡＭＧＯにより誘発される効果と比較して、化合物により誘発される最大の効果である。一般的に、μＧＴＰ　E_{max}（％）は、疼痛または他の状態を治療または予防するための化合物の効力を測定する。通常、本発明の化合物は、約１０％を超える、または約２０％を超えるμＧＴＰ　E_{max}（％）を有することになる。特定の実施形態において、本発明の化合物は、約５０％を超える、または約６５％を超える、または約７５％を超える、または約８５％を超える、または約１００％を超える、μＧＴＰ　E_{max}（％）を有することになる。

【０１７０】

κ－オピオイド受容体結合実験の手順：ヒトの組換えκオピオイド受容体を発現する組換え型ＨＥＫ－２９３細胞、ＣＨＯまたはＵ－２　ＯＳ細胞（κ）からの膜を、氷冷した低浸透圧性緩衝液（２．５ｍＭ　$MgCl_2$、５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４）（１０ｍＬ／１０ｃｍシャーレ）に細胞を溶解することにより調製し、続いて組織粉砕機／テフロン（登録商標）乳棒で均質化した。カッパオピオイド受容体を天然に発現する細胞株由来の膜もまた使用することができる。３０，０００×ｇで、４℃で１５分間遠心分離することにより膜を収集し、１～３ｍｇ／ｍＬの最終濃度へと、ペレットを低浸透圧性緩衝液中に再懸濁させた。ウシ血清卵白を有するＢｉｏＲａｄタンパク質アッセイ試薬を標準として用いて、タンパク質濃度を測定した。κ受容体膜のアリコートを－８０℃で保存した。

【０１７１】

放射リガンド投与置換アッセイでは、０．４ｎＭ［^3H］－Ｕ６９，５９３（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ、ＮＪ、４０Ｃｉ／ｍｍｏｌｅ）を、最終容量２００μｌの結合緩衝液（５％ＤＭＳＯ、５０ｍＭ　Ｔｒｉｚｍａ塩基、ｐＨ７．４）中の１５μｇの膜タンパク質（ＨＥＫ２９３細胞内で発現する組換え型κオピオイド受容体、自社で調製）と共に使用した。１０μＭ非標識ナロキソンまたはＵ６９，５９３の存在下で非特異的結合を測定した。すべての反応は、約２５℃の温度で、１時間９６穴ポリプロピレンプレート内で実施した。０．５％ポリエチレンイミン（Ｓｉｇｍａ）中に予浸させた９６穴Ｕｎｉｆｉｌｔｅｒ　ＧＦ／Ｃ濾過プレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）上での急速濾過によって、結合反応を終了させた。９６穴組織ハーベスター（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）を用いて収集を実施し、続いて２００μｌの氷冷した結合緩衝液で５回濾過洗浄した。続いて濾過プレートを５０℃で１～２時間乾燥させた。５０μｌ／穴のシンチレーション反応混液（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）を加え、１分／穴の間、Ｐａｃｋａｒｄ　Ｔｏｐ－Ｃｏｕｎｔ内でプレートをカウントした。

【０１７２】

κ－オピオイド受容体結合データ：特定の実施形態において、本発明の化合物は、κ受容体に対して約１０，０００以上のＫｉ（ｎＭ）を有することになる（これは、本発明の目的においては、κ受容体への結合はないと解釈される）。本発明のある特定の化合物は、κ受容体に対して約２０，０００以下のＫｉ（ｎＭ）を有することになる。特定の実施形態において、本発明の化合物は、約１０，０００以下、または約５０００以下、または約１０００以下、または約５００以下、または約４５０以下、または約３５０以下、または約２００以下、または約１００以下、または約５０以下、または約１０以下、または約１以下、または約０．１以下、のＫｉ（ｎＭ）を有することになる。

【０１７３】

κ－オピオイド受容体機能アッセイ手順：機能的［^{35}S］ＧＴＰγＳ結合実験を以下の通り行った。最終濃度０．０２６μｇ／μｌのκ膜タンパク質（自社で生成）、１０μｇ／ｍＬサポニン、３μＭ　ＧＤＰおよび０．２０ｎＭ［^{35}S］ＧＴＰγＳを、氷上で、結合緩衝液（１００ｍＭ　ＮａＣｌ、１０ｍＭ　$MgCl_2$、２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４）に順次添加することにより、κオピオイド受容体の膜溶液を調製した。この調製した膜溶液（１９０μｌ／穴）を、ＤＭＳＯ中で調製したアゴニストの２０×濃縮保存液１０μｌを含有する９６穴浅底ポリプロピレンプレートに移した。プレートを、振盪しながら、３０分間約２５℃の温度でインキュベートした。９６穴組織ハーベスター（Ｐａｃｋａｒｄ）を用いて、９６穴Ｕｎｉｆｉｌｔｅｒ　ＧＦ／Ｂ濾過プレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）上での急速濾過によって反応を終了させ、続いて２００μｌの氷冷した結合緩衝液（１０ｍＭ　NaH_2PO_4、１０ｍＭ　Na_2HPO_4、ｐＨ７．４）を用いて、３回濾過洗浄した。続いて濾過プレートを５０℃で２～３時間乾燥させた。５０μｌ／穴のシンチレーション反応混液（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）を加え、１分／穴の間、Ｐａｃｋａｒｄ　Ｔｏｐ－Ｃｏｕｎｔ内でプレートをカウントした。

【０１７４】
κ－オピオイド受容体機能データ：κＧＴＰ　ＥＣ$_{50}$は、κ受容体において化合物に対して５０％の最大反応をもたらす化合物の濃度である。本発明のある特定の化合物は、κオピオイド受容体機能を刺激するために約２０，０００以下のκＧＴＰ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）を有することになる。特定の実施形態において、本発明の化合物は、約１０，０００以下、または約５０００以下、または約２０００以下、または約１５００以下、または約１０００以下、または約６００以下、または約１００以下、または約５０以下、または約２５以下、または約１０以下、または約１以下、または約０．１以下のκＧＴＰ　ＥＣ$_{50}$（ｎＭ）を有することになる。
【０１７５】
κＧＴＰ　Ｅ$_{max}$（％）は、Ｕ６９，５９３により誘発される効果と比較して、化合物により誘発される最大の効果である。本発明のある特定の化合物は、約１％を超える、または約５％を超える、または約１０％を超える、または約２０％を超える、κＧＴＰ　Ｅ$_{m3x}$（％）を有することになる。特定の実施形態において、本発明の化合物は、約５０％を超える、または約７５％を超える、または約９０％を超える、または約１００％を超えるκＧＴＰ　Ｅ$_{max}$（％）を有することになる。
【０１７６】
δ－オピオイド受容体結合実験手順：δ－オピオイド受容体結合実験手順を以下の通り行うことができる。放射リガンド投与置換アッセイでは、０．３ｎＭ　［^{3}Ｈ］－ナルトリンドール（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ、３３．０Ｃｉ／ｍｍｏｌｅ）を、最終容量５００μｌの結合緩衝液（５ｍＭ　ＭｇＣｌ$_{2}$、５％ＤＭＳＯ、５０ｍＭ　Ｔｒｉｚｍａ塩基、ｐＨ７．４）中の５μｇ膜タンパク質（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）と共に使用する。２５μＭ非標識ナロキソンの存在下、非特異的結合を測定する。すべての反応は、約２５℃の温度で１時間、９６穴深底ポリプロピレンプレート内で実施する。０．５％ポリエチレンイミン（Ｓｉｇｍａ）中に予浸させた９６穴Ｕｎｉｆｉｌｔｅｒ　ＧＦ／Ｃ濾過プレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）上での急速濾過によって、結合反応を終了させる。９６穴組織ハーベスター（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）を用いて収集を実施し、続いて５００μｌの氷冷した結合緩衝液で５回濾過洗浄する。続いて濾過プレートを５０℃で１～２時間乾燥させる。５０μｌ／穴シンチレーション反応混液（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）を加え、１分／穴の間、Ｐａｃｋａｒｄ　Ｔｏｐ－Ｃｏｕｎｔ内でプレートをカウントする。
【０１７７】
δ－オピオイド受容体結合データ：特定の実施形態において、本発明の化合物は、δ受容体に対して約１０，０００以上のＫｉ（ｎＭ）を有することになる（これは、本発明の目的において、δ受容体への結合はないと解釈される）。本発明のある特定の化合物は、δ受容体に対して、約２０，０００以下のＫｉ（ｎＭ）を有することになる。一実施形態では、本発明の化合物は、約１０，０００以下、または約９０００以下のＫｉ（ｎＭ）を有することになる。別の実施形態において、本発明の化合物は、約７５００以下、または約６５００以下、または約５０００以下、または約３０００以下、または約２５００以下のＫｉ（ｎＭ）を有することになる。別の実施形態において、本発明の化合物は、約１０００以下、または約５００以下、または約３５０以下、または約２５０以下、または約１００以下、または約１０以下のＫｉ（ｎＭ）を有することになる。
【０１７８】
δ－オピオイド受容体機能アッセイ手順：機能的［^{35}Ｓ］ＧＴＰγＳ結合実験を以下の通り行うことができる。最終濃度０．０２６μｇ／μｌのδ膜タンパク質（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）、１０μｇ／ｍＬサポニン、３μＭ　ＧＤＰおよび０．２０ｎＭ［^{35}Ｓ］ＧＴＰγＳを、氷上で、結合緩衝液（１００ｍＭ　ＮａＣｌ、１０ｍＭ　ＭｇＣｌ$_{2}$、２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４）に順次添加することによって、δオピオイド受容体膜溶液を調製する。この調製した膜溶液（１９０μｌ／穴）を

、ＤＭＳＯ中で調製したアゴニストの２０×濃縮保存液１０μｌを含有する９６穴浅底ポリプロピレンプレートに移す。プレートを、振盪しながら約２５℃の温度で３０分間、インキュベートする。９６穴組織ハーベスター（Ｐａｃｋａｒｄ）を用いて、９６穴Ｕｎｉｆｉｌｔｅｒ　ＧＦ／Ｂ濾過プレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）上での急速濾過によって反応を終了させ、続いて、２００μｌの氷冷した結合緩衝液（１０ｍＭ　NaH_2PO_4、１０ｍＭ　Na_2HPO_4、ｐＨ７．４）で３回濾過洗浄する。続いて濾過プレートを５０℃で１～２時間乾燥させる。５０μｌ／穴シンチレーション反応混液（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）を加え、プレートを、１分／穴の間、Ｐａｃｋａｒｄ　Ｔｏｐ－Ｃｏｕｎｔ内でプレートをカウントする。

【０１７９】

δ－オピオイド受容体機能データ：δＧＴＰ　EC_{50}は、δ受容体において化合物に対して５０％の最大反応をもたらす化合物の濃度である。本発明のある特定の化合物は、約２０，０００以下、または約１０，０００以下のδＧＴＰ　EC_{50}（ｎＭ）を有することになる。特定の実施形態において、本発明の化合物は、約３５００以下、または約１０００以下、または約５００以下、または約１００以下、または約９０以下、または約５０以下、または約２５以下、または約１０以下のδＧＴＰ　EC_{50}（ｎＭ）を有することになる。

【０１８０】

δＧＴＰ　E_{max}（％）は、ｍｅｔ－エンケファリンにより誘発される効果と比較して、化合物により誘発される最大効果である。発明の本発明のある特定の化合物は、約１％を超える、または約５％を超える、または約１０％を超えるδＧＴＰ　E_{max}（％）を有することになる。一実施形態では、本発明の化合物は、約３０％を超えるδＧＴＰ　E_{max}（％）を有することになる。他の実施形態では、本発明の化合物は、約５０％を超える、または約７５％を超える、または約９０％を超える、δＧＴＰ　E_{max}（％）を有することになる。別の実施形態において、本発明の化合物は、約１００％以上のδＧＴＰ　E_{max}（％）を有することになる。

【０１８１】

ＯＲＬ－１受容体結合アッセイ手順：ヒトオピオイド受容体様受容体（ＯＲＬ－１）（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）を発現する組換え型ＨＥＫ－２９３細胞からの膜を、氷冷した低浸透圧性緩衝液（２．５ｍＭ　$MgCl_2$、５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４）（１０ｍｌ／１０ｃｍシャーレ）に細胞を溶解することにより調製し、続いて組織粉砕機／テフロン（登録商標）乳棒で均質化する。３０，０００×ｇ、４℃で１５分間遠心分離することにより膜を収集し、１～３ｍｇ／ｍｌの最終濃度へと、ペレットを低浸透圧性緩衝液中に再懸濁させる。ウシ血清卵白を有するＢｉｏＲａｄタンパク質アッセイ試薬を標準として用いて、タンパク質濃度を測定する。ＯＲＬ－１受容体のアリコートを－８０℃で保存する。

【０１８２】

放射リガンド結合実験（スクリーニングおよび投与置換）では、０．１ｎＭ［^3H］－ノシセプチン（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ、８７．７Ｃｉ／ｍｍｏｌｅ）を、最終容量５００μｌの結合緩衝液（１０ｍＭ　$MgCl_2$、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、５％ＤＭＳＯ、５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４）中の１２μｇの膜タンパク質と共に使用する。１０ｎＭ非標識ノシセプチン（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｃｏｍｐａｎｙ）の存在下、非特異的結合を測定する。すべての反応は、室温で１時間、９６穴深底ポリプロピレンプレート内で実施する。０．５％ポリエチレンイミン（Ｓｉｇｍａ）中に予浸させた９６穴Ｕｎｉｆｉｌｔｅｒ　ＧＦ／Ｃ濾過プレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）上での急速濾過によって、結合反応を終了させる。９６穴組織ハーベスター（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）を用いて収集を実施し、続いて５００μｌの氷冷した結合緩衝液で３回濾過洗浄する。続いて濾過プレートを５０℃で２～３時間乾燥させる。５０μｌ／穴のシンチレーション反応混液（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）を加え、１分／穴の間、Ｐａｃｋａｒ

ｄ　Ｔｏｐ－Ｃｏｕｎｔ内でプレートをカウントする。Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ　ＥｘｃｅｌおよびｇｒａｐｈＰａｄ　ＰＲＩＳＭ（商標）、ｖ．３．０以上、カーブフィッティング機能をそれぞれ用いて、またはワンサイト競合カーブフィッティング用の自社機能を用いて、スクリーニングおよび投与置換実験からのデータを解析する。

【０１８３】

ＯＲＬ－１受容体結合データ：本発明のある特定の化合物は、約１０００以下のＫｉ（ｎＭ）を有することになる。ある実施形態において、本発明の化合物は、約５００以下のＫｉ（ｎＭ）を有することになる。他の実施形態では、本発明の化合物は、約３００以下、または約１００以下、または約５０以下、または約２０以下のＫｉ（ｎＭ）を有することになる。さらに他の実施形態において、本発明の化合物は、約１０以下、または約１以下、または約０．１以下のＫｉ（ｎＭ）を有することになる。

【０１８４】

ＯＲＬ－１受容体機能アッセイ手順：ヒトオピオイド受容体様（ＯＲＬ－１）（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）を発現する組換え型ＨＥＫ－２９３細胞からの膜を、氷冷した低浸透圧性緩衝液（２．５ｍＭ　$MgCl_2$、５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４）（１０ｍｌ／１０ｃｍシャーレ）に細胞を溶解することにより調製し、続いて組織粉砕機／テフロン（登録商標）乳棒で均質化する。３０，０００×ｇで、４℃で１５分間遠心分離することにより膜を収集し、１～３ｍｇ／ｍｌの最終濃度へと、ペレットを低浸透圧性緩衝液中に再懸濁させる。ウシ血清卵白を有するＢｉｏＲａｄタンパク質アッセイ試薬を標準として用いて、タンパク質濃度を測定した。ＯＲＬ－１受容体膜のアリコートを－８０℃で保存する。

【０１８５】

機能的［^{35}S］ＧＴＰγＳ結合実験を以下の通り行う。氷上で、最終濃度０．０２６μｇ／μｌのＯＲＬ－１膜タンパク質、１０μｇ／ｍｌサポニン、３μＭ　ＧＤＰおよび０．２０ｎＭ［^{35}S］ＧＴＰγＳを、結合緩衝液（１００ｍＭ　ＮａＣｌ、１０ｍＭ　$MgCl_2$、２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４）に順次添加することによって、ＯＲＬ－１膜溶液を調製する。この調製した膜溶液（１９０μｌ／穴）を、ＤＭＳＯ中で調製したアゴニスト／ノシセプチンの２０×濃縮保存液１０μｌを含有する９６穴浅底ポリプロピレンプレートに移す。プレートを、振盪しながら室温で３０分間インキュベートする。９６穴組織ハーベスター（Ｐａｃｋａｒｄ）を用いて、９６穴Ｕｎｉｆｉｌｔｅｒ　ＧＦ／Ｂ濾過プレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）上での急速濾過によって反応を終了させ、続いて２００μｌの氷冷した結合緩衝液（１０ｍＭ　NaH_2PO_4、１０ｍＭ　Na_2HPO_4、ｐＨ７．４）で３回濾過洗浄する。続いて濾過プレートを５０℃で２～３時間乾燥させる。５０μｌ／穴シンチレーション反応混液（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｓｈｅｌｔｏｎ、ＣＴ）を加え、１分／穴の間、Ｐａｃｋａｒｄ　Ｔｏｐ－Ｃｏｕｎｔ内でプレートをカウントする。ＧｒａｐｈＰａｄ　ＰＲＩＳＭ　ｖ．３．０以上のシグモイド用量反応曲線フィッティング機能、または非線形シグモイド用量反応曲線フィッティング用の自社機能を用いて、データを解析する。

【０１８６】

ＯＲＬ－１受容体機能データ：ＯＲＬ－１　ＧＴＰ　EC_{50}は、ＯＲＬ－１受容体において化合物に対して５０％の最大反応をもたらす化合物の濃度である。特定の実施形態において、高い結合親和性（すなわち低いＫｉ値）を有する本発明の化合物は、約１０，０００を超えるＯＲＬ－１　ＧＴＰ　EC_{50}（ｎＭ）を有することになる（すなわち、治療濃度では刺激しない）。特定の実施形態において、本発明の化合物は、約２０，０００以下のＯＲＬ－１　ＧＴＰ　EC_{50}（ｎＭ）を有することになる。一実施形態では、本発明の化合物は、約１０，０００以下の、または約５０００以下の、または約１０００以下のＯＲＬ－１　ＧＴＰ　EC_{50}（ｎＭ）を有することになる。さらに他の実施形態において、本発明の化合物は、約１００以下の、または約１０以下の、または約１以下の、または約０．１以下のＯＲＬ－１　ＧＴＰ　EC_{50}（ｎＭ）を有することになる。

【０１８７】

ＯＲＬ－１　ＧＴＰ　E_{max}％は、標準的ＯＲＬ－１アゴニストであるノシセプチンにより誘発される効果と比較して、化合物により誘発される最大効果である。ある実施形態において、本発明の化合物は、１０％未満のＯＲＬ－１　ＧＴＰ　E_{max}を有することになる（これは、本発明の目的においては、ＯＲＬ－１受容体でアンタゴニスト活性を有すると解釈される）。本発明のある特定の化合物は、１％を超える、または５％を超える、または１０％を超えるＯＲＬ－１　ＧＴＰ　E_{max}（％）を有することになる。他の実施形態において、本発明の化合物は、２０％を超える、または５０％を超える、または７５％を超える、または８８％を超える、または１００％を超えるＯＲＬ－１　ＧＴＰ　E_{max}を有することになる。

【０１８８】

疼痛の予防または治療に関するインビボアッセイ

試験動物：各実験では、実験の開始時に体重が２００～２６０ｇのラットを用いる。これらのラットは、群で収容し、投薬より約１６時間前に飼料を撤去する本発明の化合物の経口投与前を除いては、飼料および水を常時自由摂取させる。対照群は、本発明の化合物で治療したラットとの比較の役割を果たす。対照群には、本発明の化合物用の担体を投与する。対照群に投与した担体の量は、試験群に投与した担体と本発明の化合物の量と同じである。

【０１８９】

急性疼痛：急性疼痛を治療または予防するための本発明の化合物の作用を評価するため、ラットテールフリック試験を使用し得る。ラットを手で穏やかに拘束し、テールフリックユニット（Ｍｏｄｅｌ７３６０、イタリアのＵｇｏ　Ｂａｓｉｌｅより市販）を用いて、先端部から５ｃｍの点で尾を放射熱の集束ビームに曝露する。テールフリック反応潜時とは、熱的刺激の開始から尾を振るまでの間の間隔として定義する。２０秒以内に反応しない動物は、テールフリックユニットから除外され、足引っ込め反応潜時２０秒が割り当てられる。テールフリック反応潜時は、本発明の化合物の投与の直前（治療前）ならびに本発明の化合物の投与から１、３および５時間後に測定する。データは、テールフリック反応潜時（複数可）として表され、最大可能な効果（％ＭＰＥ）、すなわち２０秒のパーセンテージを以下の通り計算する：

【０１９０】

【数１】

$$\%\,MPE = \frac{[\quad (\text{投与後の反応潜時}) - (\text{投与前の反応潜時}) \quad]}{(20\text{秒} - \text{投与前の反応潜時}} \times 100$$

【０１９１】

ラットのテールフリック試験は、F.E.D’Amourら、「A Method for Determining Loss of Pain Sensation」、J.Pharmacol.Exp.Ther.72:74-79(1941年)に記載されている。

【０１９２】

急性疼痛の治療または予防に対する本発明の化合物の作用を評価するために、ラットのホットプレート試験も使用し得る。４８～５２℃の温度で維持された加熱した金属床を有する透明なプレキシグラスシリンダーからなるホットプレート装置（モデル７２８０、イタリアのＵｇｏ　Ｂａｓｉｌｅから市販）を使用してラットを試験する。ラットをホットプレート装置上のシリンダーに置き、最大３０秒が経過したら、またはラットが生体防御行動を示した時点で（挙動エンドポイント）、ホットプレートから取り出し、反応潜時を記録する。ホットプレート反応潜時は、直前に（予備処置）および本発明の化合物の投与から１、３、および５時間後に測定する。生体防御行動エンドポイントは、以下のうちのいずれかとして定義される：１）足を引っ込める、持続して持ち上げるか、または身震いしながらまたはなめながら、２）足を交互に持ち上げる、３）試験デバイスから脱出または脱出しようと試みる、または４）声を出す。データは、反応潜時（秒）として表現され

、テールフリック試験に対して上に記載のように、最大可能な効果のパーセンテージを計算する。このホットプレート試験は、G. WoolfeおよびA.D. Macdonald, J. Pharmacol. Exp. Ther. 80:300-307 (1944)に記載されている。

【０１９３】

炎症性疼痛：炎症性疼痛の治療または予防に対する、本発明の化合物の作用を評価するため、Ｆｒｅｕｎｄ’ｓ ｃｏｍｐｌｅｔｅ ａｄｊｕｖａｎｔ（「ＦＣＡ」）の炎症性疼痛モデルを使用することができる。ＦＣＡ誘導による、ラット後足の炎症は、持続的な炎症性の機械的痛覚過敏の発生に伴うもので、これにより臨床的に有用な鎮痛剤の抗痛覚過敏作用の信頼できる予測が得られる（L.Barthoら、「Involvement of Capsaicin-sensitive Neurones in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation」、Naunyn-Schmiedeberg’s Archives of Pharmacol. 342:666-670(1990年)）。各動物の左後足に、５０μＬの５０％ＦＣＡを足底内注射により投与する。ＦＣＡの注入前（ベースライン）および注射から２４時間後、以下に記載の通りＰＷＴを測定することにより、侵害性の機械的刺激に対する反応について動物を評価する。次いでラットに、１、３または１０ｍｇ／ｋｇの本発明の化合物、Ｃｅｌｅｂｒｅｘ、インドメタシンもしくはナプロキセンから選択される３０ｍｇ／ｋｇの対照薬剤、または担体のいずれかの単回投与を行う。侵害性の機械的刺激に対する反応を投与から１、３、５および２４時間後に測定する。各動物に対する痛覚過敏の逆転のパーセントを以下のように定義する。

【０１９４】

【数２】

$$\%\text{逆転} = \frac{[\ (\text{投与後PWT}) - (\text{投与前PWT})\ ]}{[\ (\text{ベースラインPWT}) - (\text{投与前PWT})\ ]} \times 100$$

【０１９５】

神経障害性疼痛：神経障害性疼痛の治療または予防のための本発明の化合物の作用を評価するため、Ｓｅｌｔｚｅｒモデルまたは Ｃｈｕｎｇモデルのいずれかを使用することができる。

【０１９６】

Ｓｅｌｔｚｅｒモデルにおいて、神経障害性疼痛の部分的な坐骨神経結紮モデルを使用することによって、ラットにおいて神経因性痛覚過敏を発生させる（Z.Seltzerら、「A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury」、Pain 43:205-218(1990年)）。左坐骨神経の部分的結紮をイソフルラン／O_2吸入麻酔下で実施する。麻酔の誘導後、ラットの左大腿部を剪毛し、小さな切り込みを介して大腿部の上部に坐骨神経を露出させ、後部二頭筋半腱様筋神経が、共通の坐骨神経から分岐する点からちょうど遠位の転子付近の部位を取り囲む結合組織を慎重に除去する。７－０絹縫合糸を、湾曲した、逆カッティングの３／８ミニニードルで神経に挿入し、背側から神経厚さの１／３から１／２が結紮内に保持されるよう強く結紮する。一重の筋肉縫合糸（４－０ナイロン（Ｖｉｃｒｙｌ））およびｖｅｔｂｏｎｄ組織接着剤を用いてこの創傷を閉じる。術後、創傷部位に抗生物質の散剤を振りかける。偽処置のラットには、坐骨神経を操作しないこと以外は、同一の外科手術を施す。術後、動物を秤量し、麻酔から回復するまで加温パッド上に置く。次いで動物を挙動試験が開始するまでホームケージに戻す。以下に記載の通り、手術前（ベースライン）、次いで薬剤投与直前、ならびに薬剤投与から１、３および５時間後のＰＷＴを測定することにより動物の侵害性の機械的刺激に対する反応を評価する。神経因性痛覚過敏の逆転のパーセンテージは、以下の通り定義される：

【０１９７】

【数３】

$$\%\text{逆転} = \frac{[\ (\text{投与後PWT}) - (\text{投与前PWT})\ ]}{[\ (\text{ベースラインPWT}) - (\text{投与前PWT})\ ]} \times 100$$

【０１９８】

Ｃｈｕｎｇモデルでは、神経障害性疼痛の脊髄神経結紮モデルを使用して、ラットにおける機械的痛覚過敏、温熱性痛覚過敏および触覚異痛症を引き起こす。イソフルラン／O_2吸入麻酔下で手術を実施する。麻酔誘導後、３ｃｍ切開し、L_4-S_2のレベルで、棘突起から左のパラ棘筋を分離する。１対の小さな骨鉗子を用いてL_6横突起を慎重に取り除くことによって、L_4-L_6脊髄神経を視覚的に確認する。左のL_5（またはL_5およびL_6）脊髄神経（複数可）を単離し、絹針できつく結紮する。完全にうっ血したことを確認し、非吸収性の縫合糸、例えばナイロン縫合糸など、またはステンレススチールステープルを用いて創傷を縫合する。偽処置のラットには、脊髄神経（複数可）を操作しないこと以外は、同一の外科手術を施す。術後、動物を秤量し、生理食塩水またはリンガー乳酸溶液を皮下（ｓ．ｃ．）注射で投与し、創傷部位に抗生物質の散剤を振りかけ、麻酔から回復するまで加温パッド上に保持する。次いで動物を挙動試験が開始するまでホームケージに戻す。以下に記載の通り、手術前（ベースライン）、次いで本発明の化合物の投与直前、ならびに本発明の化合物の投与から１、３および５時間後のＰＷＴを測定することによって、動物の侵害性の機械的刺激に対する反応を評価する。以下に記載の通り、動物の侵害性の熱的刺激または触覚異痛症に対する反応を評価することもできる。神経障害性疼痛のためのＣｈｕｎｇモデルは、S.H.Kim、「An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat」、Pain 50(3):355-363(1992年)に記載されている。

【０１９９】

機械的痛覚過敏の評価としての機械的刺激に対する反応：

足圧力アッセイを使用して、機械的痛覚過敏を評価することができる。このアッセイでは、C.Stein、「Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation:Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds」、Pharmacol.Biochem.and Behavior 31:451-455(1988年)に記載の通り、アナルゲシメーター（モデル７２００、イタリアのＵｇｏ　Ｂａｓｉｌｅから市販）を用いて、侵害性の機械的刺激に対する後足引っ込め閾値（ＰＷＴ）を測定する。後足にかかる最大重量を２５０ｇに設定し、足の完全な引っ込みとしてエンドポイントを取る。各時間点で、各ラットに対して一度ずつＰＷＴを測定し、影響のあった（同側、つまり傷と同じ側）後足のみを試験するか、または同側と反対側（非傷害の、つまり傷の反対側）の両方の後足を試験する。

【０２００】

温熱性痛覚過敏の評価としての熱的刺激に対する反応：足底試験を使用して、温熱性痛覚過敏を評価することができる。この試験では、K.Hargreavesら、「A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia」、Pain 32(1):77-88(1988年)に記載の技法に従い、足底試験装置（イタリアのＵｇｏ　Ｂａｓｉｌｅから市販）を用いて、侵害性の熱的刺激に対する後足引っ込め反応潜時を測定する。最大曝露時間を３２秒に設定することによって、組織の損傷を回避し、あらゆる意図された、熱源からの足の引っ込めをエンドポイントとして取る。各時間点で、３つの反応潜時を測定し、平均する。影響のあった（同側の）足のみを試験するか、または同側と反対側の（非傷害の）の両方の足を試験する。

【０２０１】

触覚異痛症の評価：触覚異痛症を評価するため、ワイヤーメッシュフロアの透明なプレキシグラス隔室にラットを配置し、少なくとも１５分間の間慣らした。慣らした後、各ラ

ットの影響のあった（同側の）足の足底表面に向けて、一連のｖｏｎ　Ｆｒｅｙモノフィラメントを差し出す。この一連のｖｏｎ　Ｆｒｅｙモノフィラメントは、直径が増加する６つのモノフィラメントからなり、一番小さい直径の繊維を最初に差し出す。各フィラメントを用いて、５回の試験を行うが、各試験は、約２分間離す。各差出しは、４～８秒の間または侵害受容の引っ込め挙動が観察されるまで続ける。尻込みする、足を引っ込める、または足をなめることは、侵害受容の挙動反応と考えられる。

【０２０２】

呼吸抑制の評価：呼吸抑制を評価するため、大腿動脈カニューレを移植することによってラットを準備することができ、カニューレを介して血液試料を取る。薬剤投与前、次いで治療から１、３、５および２４時間後、血液試料を取る。動脈血液ガス分析装置（例えば、Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ／Ｂｌｏｏｄ　Ｇａｓ試験カートリッジ付きのＩＤＥＸＸ　ＶｅｔＳｔａｔ）を用いて、血液試料を処理する。同等のデバイスは、血液ガス分析の標準的装置（例えば、Ｄ．Ｔｏｒｂａｔｉら、２０００　Ｉｎｔｅｎｓｉｖｅ　Ｃａｒｅ　Ｍｅｄ．（２６）５８５～５９１）である。

【０２０３】

胃の運動性の評価：１０ｍＬ／ｋｇの容量のビヒクル、対照化合物または被験物質を、強制経口投与で動物に与える。投与から１時間後、１０ｍＬ／ｋｇの容量のｃｈａｒｃｏａｌ　ｍｅａｌ溶液（水中の１％カルボキシメチルセルロース溶液中の５％非活性炭粉末）をすべての動物に与える。投与から２時間後（炭末摂取から１時間後）、二酸化炭素吸入またはイソフルランの過剰摂取により動物を屠殺し、ｃｈａｒｃｏａｌ　ｍｅａｌの通過を確認する。胃および小腸を慎重に取り除き、生理食塩水を浸漬させた吸収剤表面上に、それぞれを置く。幽門とｃｈａｒｃｏａｌ　ｍｅａｌが最も遠くに進行した位置との間の距離を測定し、幽門と回盲接合点との間の距離と比較する。ｃｈａｒｃｏａｌ　ｍｅａｌの通過を、移動した小腸の長さのパーセンテージとして表す。

【０２０４】

医薬組成物

本発明の化合物は、その活性により、ヒトのおよび獣医薬において好都合に有用である。上述のように、本発明の化合物は、それを必要とする対象において、ある状態を治療または予防するために有用である。本発明の化合物は、オピオイドおよび／またはＯＲＬ－１受容体の調節を必要とする任意の動物に投与することができる。

【０２０５】

対象に投与する場合、本発明の化合物は、薬学的に許容される担体または添加剤を含む組成物の成分として投与することができる。本発明の化合物は、医者によって決定された通りの任意の適切な経路により投与することができる。投与の方法として、皮内、筋肉内、腹腔内、非経口、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、経口、舌下、口腔内、脳内、膣内、経皮、経粘膜、直腸、吸入による投与、または局所（特に、耳、鼻、眼または皮膚）投与を挙げることができる。送達は、局部または全身のいずれかであってよい。特定の実施形態において、投与により、本発明の化合物は血流へと放出されることになる。

【０２０６】

本発明の医薬組成物は、溶液剤、懸濁剤、乳剤、錠剤、丸剤、ペレット、多重顆粒剤、カプセル剤、液体を含有するカプセル剤、粉末を含有するカプセル剤、多重顆粒剤を含有するカプセル剤、ロゼンジ、徐放性製剤、薄膜、坐剤、煙霧剤、スプレー剤の形態または使用に適した任意の他の形態を取ることができる。一実施形態では、組成物は、カプセル剤の形態である（例えば、米国特許第５，６９８，１５５号を参照）。適切な薬学的添加剤の他の例は、本明細書に参照により組み込まれているRemington’s Pharmaceutical Sciences、1447-1676(Alfonso R.Gennaro編、第19版、1995年)に記載されている。

【０２０７】

本発明の医薬組成物は、適切な量の薬学的に許容される添加剤を含むことによって、対象への適切な投与のための形態を提供することが好ましい。このような薬学的添加剤は、賦形剤、懸濁剤、可溶化剤、結合剤、崩壊剤、保存剤、着色剤、滑沢剤などであってよい

。薬学的添加剤は、水または油などの液体であってよく、これには、石油、動物、植物もしくは合成由来のもの、例えばピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などが含まれる。薬学的添加剤は、生理食塩水、ゴムアカシア、ゼラチン、デンプンのり、タルク、ケラチン、コロイド性シリカ、ウレアなどであってよい。加えて、助剤、安定化剤、増粘剤、滑沢剤および着色剤を使用することができる。一実施形態では、動物に投与する場合、薬学的に許容される添加剤は、無菌である。本発明の化合物が静脈内に投与される場合、水は、特に有用な添加剤である。生理食塩水溶液ならびにブドウ糖およびグリセロール水溶液も、液体の添加剤、特に注射用溶液剤に使用することができる。適切な薬学的添加剤はまた、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、イネ、粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールなども含む。本発明の組成物は、必要に応じて、微量な量の湿潤剤または乳化剤、またはｐＨ緩衝剤も含有することができる。経口単位剤形を配合するために使用することができる薬学的に許容される担体および添加剤の特定の例は、Handbook of Pharmaceutical Excipients、American Pharmaceutical Association (1986年)に記載されている。

【０２０８】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、経口投与用に配合される。経口的に送達される本発明の化合物は、例えば、錠剤、カプセル剤、ゲルキャップ、カプレット、ロゼンジ、水性または油性溶液剤、懸濁剤、顆粒剤、散剤、乳剤、シロップ剤またはエリキシル剤の形態であってよい。本発明の化合物が経口の錠剤に取り込まれる場合、このような錠剤は、圧縮する、錠剤粉末にする、腸溶性にする、糖コーティングする、薄膜コーティングする、多重圧縮するまたは多層状にすることができる。

【０２０９】

本発明の経口投与された化合物は、１種または複数の追加の薬剤、例えば、甘味剤、例えばフルクトース、アスパルテームまたはサッカリンなど、香味剤、例えばハッカ、冬緑油、またはサクランボなど、着色剤および保存料、ならびに安定剤などを含有することによって、安定した、医薬として味のよい剤形を提供することができる。固体経口剤形を作製するための技法および組成物が、Marcel Dekker,Inc.から出版されているPharmaceutical Dosage Forms:Tablets(Lieberman、LachmanおよびSchwartz編、第2版)に記載されている。錠剤（圧縮および成型されたもの）、カプセル剤（硬質ゼラチンおよび軟質ゼラチン）および丸剤を作製するための技法および組成物はまた、Remington’s Pharmaceutical Sciences 1553-1593(Arthur Osol編、第16版、Mack Publishing、Easton、PA 1980年)にも記載されている。液体経口剤形として、水性および非水性の溶液剤、乳剤、懸濁剤および溶液剤、ならびに／または非発泡性顆粒剤から再構成された懸濁剤が挙げられ、これらは場合によって１種または複数の適切な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁剤、賦形剤、甘味料、着色剤、香味剤などを含有する。液体経口剤形を作製するための技法および組成物は、Marcel Dekker,Inc.から出版されているPharmaceutical Dosage Forms:Disperse Systems、(Lieberman、RiegerおよびBanker編)に記載されている。

【０２１０】

本発明の化合物が、注射（例えば、連続した点滴または大量瞬時投与）による非経口投与用に配合される場合、製剤は、油性または水性の媒体中の懸濁剤、溶液剤、または乳剤の形態であってよく、そのような製剤は、薬学的に必要な添加剤、例えば１種または複数の安定化剤、懸濁剤、分散剤などをさらに含むことができる。本発明の化合物が、非経口的に注射される場合、これは、例えば、等圧の無菌の溶液剤の形態であってよい。本発明の化合物はまた、注射用製剤として再構成するための散剤の形態であってもよい。

【０２１１】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、静脈内投与のための医薬組成物に配合される。通常は、このような組成物は、無菌、等圧の水性緩衝液を含む。必要な場合、この組成物は、可溶化剤も含むことができる。静脈内投与用の本発明の化合物は、ベンゾカインまたはプリロカインなどの局所麻酔薬を場合によって含むことによって、注射部位の疼

痛を和らげることができる。一般的に、これら成分は、例えば、活性薬剤の含量を示したアンプルまたはサシェなどの密閉した容器内の凍結乾燥した乾燥粉末または水を含まない濃縮物として、単位剤形内に別々または一緒に混合して供給される。本発明の化合物を点滴で投与する場合、これは、例えば、無菌の医薬品グレードの水または生理食塩水を含有する点滴ビンを用いて投薬することができる。本発明の化合物を注射で投与する場合、投与前に成分が混合できるように、注射用滅菌水または生理食塩水のアンプルを提供することができる。

【０２１２】

本発明の化合物が吸入により投与される場合、これは、乾性煙霧剤、または水性または部分的に水性の溶液剤に配合することができる。

【０２１３】

別の実施形態において、本発明の化合物は、ベシクル、特にリポソームに入れて送達することができる（Langer、Science、249:1527-1533(1990年)、およびTreatら、Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer、317-327および353-365(1989年)を参照されたい）。

【０２１４】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、局所投与される。これは、例えば、手術中の局所注入により、局所への塗布により（例えば、手術後の創傷包帯と関連させて）、注射により、カテーテルを用いて、坐剤または浣腸を用いて、またはインプラントを用いて達成することができ、前記インプラントとして、多孔性、非多孔性、またはゼラチン状物質、例えば膜、例えばシアラスティック膜など、または繊維のものが挙げられる。

【０２１５】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、即放性の形態で送達することができる。他の実施形態では、本発明の化合物は、徐放性のシステムまたは持続放出性のシステムで送達することができる。徐放性または持続放出性の医薬組成物は、これらの非徐放性または非持続放出性の対応物により達成される結果よりも、さらに良い薬物治療を達成するという共通の目的を有することができる。一実施形態では、徐放性または持続放出性の組成物は、最短の時間で、状態（またはその症状）を治療または予防するための本発明の化合物の最小量を含む。徐放性または持続放出性の組成物の利点として、薬剤活性の延長、投与回数の削減、およびコンプライアンスの増加が挙げられる。加えて、徐放性または持続放出性の組成物は、作用の開始時間または他の特徴、例えば、本発明の化合物の血中濃度に有利な影響を与えることができ、したがって、有害な副作用の発生を低下させることができる。

【０２１６】

徐放性または持続放出性の組成物は、所望の治療効果または予防効果を迅速に生じる本発明の化合物の量を最初に放出し、治療効果または予防効果のレベルを長時間に亘り維持する本発明の化合物の他の量を徐々におよび継続的に放出することができる。本発明の化合物は、体内で本発明の化合物の一定の濃度を維持するよう、代謝され、体から排泄される本発明の化合物の量に取って代わるような速度で、剤形から放出されることが可能である。有効成分の徐放または持続放出は、これだけに限らないが、ｐＨの変化、温度の変化、酵素の濃度もしくは利用可能性、水の濃度もしくは利用可能性、または他の生理的状態もしくは化合物などを含めた様々な状態により刺激される可能性がある。

【０２１７】

本発明による使用のための徐放性または持続放出性の手段は、当分野で知られているものから選択し得る。例として、それぞれが本明細書に参照により組み込まれている、米国特許第３，８４５，７７０号、第３，９１６，８９９号、第３，５３６，８０９号、第３，５９８，１２３号、第４，００８，７１９号、第５，６７４，５３３号、第５，０５９，５９５号、第５，５９１，７６７号、第５，１２０，５４８号、第５，０７３，５４３号、第５，６３９，４７６号、第５，３５４，５５６号および第５，７３３，５６６号に記載のものが挙げられるがこれらに限らない。このような剤形を使用することによって、

異なる割合で所望の放出プロファイルを得るために、例えば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、浸透性膜、浸透圧系、多層コーティング、微小粒子、多重顆粒剤、リポソーム、ミクロスフェアまたはこれらの組合せを使用して、徐放性または持続放出性の、１種または複数の有効成分を提供することができる。当分野で知られている、適切な徐放性または持続放出性の製剤は、本明細書中に記載されているものを含めて、本開示を考慮して、本発明の有効成分と共に使用するために容易に選択することができる。Medical Applications of Controlled Release、Vol.2、Applications and Evaluation、R.S.LangerおよびD.L.Wise編、CRC Press(1984年)のGoodson、「Dental Applications」(pp.115-138)も参照されたい。Langer、Science 249:1527-1533(1990年)による概説で考察されている他の徐放性または持続放出性のシステムを、本発明による使用のために選択することができる。一実施形態では、ポンプを使用することができる（Langer、Science 249:1527-1533(1990年)、Sefton、CRC Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201(1987年)、Buchwaldら、Surgery 88:507(1980年)およびSaudekら、N.Engl.J.Med.321:574(1989年)）。別の実施形態では、ポリマー性物質を使用することができる（Medical Applications of Controlled Release(LangerおよびWise編、1974年)、Controlled Drug Bioavailability、Drug Product Design and Performance(SmolenおよびBall編、1984年)、RangerおよびPeppas、J.Macromol.Sci.Rev.Macromol.Chem.23:61(1983年)、Levyら、Science 228:190(1985年)、Duringら、Ann.Neurol.25:351(1989年)およびHowardら、J.Neurosurg.71:105(1989年)）。さらに別の実施形態において、徐放性または持続放出性のシステムは、本発明の化合物の標的、例えば、脊柱、脳または消化管の近くに配置することもでき、したがって全身投与量のほんの一部しか必要としない。

【０２１８】

錠剤または丸剤の形態の場合、本発明の医薬組成物を、消化管での分解および吸収を遅らせるようにコーティングを行うことによって、長時間に亘る持続作用を提供することができる。浸透圧活性推進化合物（osmotically active driving compound）を包み込んでいる選択的透過膜もまた、経口投与の組成物に適切である。これら最近のプラットフォームでは、カプセル剤を取り囲む環境からの流体をこの推進化合物が吸収し、膨潤して開口から薬剤または薬剤組成物を押し出す。これらの送達プラットフォームは、即放性製剤のスパイク型プロファイルに対して、基本的に０次の送達プロファイルを提供することができる。時間遅延物質、例えばモノステアリン酸グリセロールまたはステアリン酸グリセロールなども使用することができる。経口用の組成物は、標準的添加剤、例えばマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロースおよび炭酸マグネシウムなどを含むことができる。一実施形態では、これらの添加剤は、医薬品のグレードである。

【０２１９】

本発明の医薬組成物は、経口投与に適した単一の単位剤形、例えば、これだけに限らないが、徐放性または持続放出性に適応させた錠剤、カプセル剤、ゲルキャップおよびカプレット剤などを含む。

【０２２０】

状態の治療または予防に有効な本発明の化合物の量は、標準的な臨床上の技法により決定することができる。加えて、インビトロおよび／またはインビボのアッセイを場合によって使用することにより、最適な投与量の範囲の特定に役立つことができる。使用する正確な投与量はまた、例えば、投与経路および治療する状態の程度に応じて決まることになり、医師の判断および／または各動物の状況に従い決定することができる。典型的な要素、例えば、中でも、治療している動物の体重、年齢、性別および健康状態（例えば、肝臓および腎機能）、治療すべき苦痛、症状の重症度、投与間隔の頻度、任意の有害な副作用の存在および使用している特定の化合物などに応じて、投与は変わり得る。

【０２２１】

適切な有効投与量は、一日につき動物の体重１ｋｇあたり約０．０１ｍｇから約３０００ｍｇの範囲とすることができるが、これらは通常、一日につき動物の体重１ｋｇあたり

約０．０１ｍｇから約２５００ｍｇ、または一日につき動物の体重１ｋｇあたり約０．０１ｍｇから約１０００ｍｇである。一実施形態では、有効投与量は、一日につき動物の体重１ｋｇあたり約１００ｍｇ以下である。別の実施形態では、有効投与量は、一日につき動物の体重１ｋｇあたり約０．０１ｍｇから約１００ｍｇの本発明の化合物の範囲であり、別の実施形態では、一日につき動物の体重１ｋｇあたり約０．０２ｍｇから約５０ｍｇであり、別の実施形態では、一日につき動物の体重１ｋｇあたり約０．０２５ｍｇから約２０ｍｇである。

【０２２２】

投与は、単一用量または分割した用量とすることができる。一実施形態では、状態が寛解するまで、約２４時間おきに有効投与量を投与する。別の実施形態では、状態が寛解まで約１２時間おきに有効投与量を投与する。別の実施形態では、状態が寛解するまで、約８時間おきに有効投与量を投与する。別の実施形態では、状態が寛解するまで、約６時間おきに有効投与量を投与する。別の実施形態では、状態が寛解するまで、約４時間おきに有効投与量を投与する。本明細書中に記載されている有効投与量は、投与される総量を指し、すなわち、２つ以上の本発明の化合物が投与される場合、有効投与量は、投与される総量に相当する。

【０２２３】

ＯＲＬ－１受容体を発現することが可能な細胞を、本発明の化合物とインビトロで接触させる場合、細胞内のＯＲＬ－１受容体機能を阻害または活性化するために有効な量は通常、薬学的に許容される担体または添加剤中の化合物の溶液剤または懸濁剤、約10^{-12}モル／Ｌから約10^{-4}モル／Ｌ、または約10^{-12}モル／Ｌから約10^{-5}モル／Ｌ、または約10^{-12}モル／Ｌから約10^{-6}モル／Ｌ、または約10^{-12}モル／Ｌから約10^{-9}モル／Ｌの範囲となる。ある実施形態では、本発明の化合物を含む溶液剤または懸濁剤の容量は、約０．０１μＬから約１ｍＬとなる。別の実施形態では、溶液剤または懸濁剤の容量は、約２００μＬとなる。

【０２２４】

μ－オピオイド受容体を発現することが可能な細胞を、本発明の化合物とインビトロで接触させる場合、細胞内のμ－オピオイド受容体機能を阻害または活性化するために有効な量は通常、薬学的に許容される担体または添加剤中の本発明の化合物の溶液剤または懸濁剤、約10^{-12}モル／Ｌから約10^{-4}モル／Ｌ、または約10^{-12}モル／Ｌから約10^{-5}モル／Ｌ、または約10^{-12}モル／Ｌから約10^{-6}モル／Ｌ、または約10^{-12}モル／Ｌから約10^{-9}モル／Ｌの範囲となる。ある実施形態では、本発明の化合物を含む溶液剤または懸濁剤の容量は、約０．０１μＬから約１ｍＬとなる。別の実施形態では、溶液剤または懸濁剤の容量は、約２００μＬとなる。

【０２２５】

δ－オピオイド受容体を発現することが可能な細胞を、本発明の化合物とインビトロで接触させる場合、細胞内のδ－オピオイド受容体機能を阻害または活性化するために有効な量は通常、薬学的に許容される担体または添加剤中の本発明の化合物の溶液剤または懸濁剤、約10^{-12}モル／Ｌから約10^{-4}モル／Ｌ、または約10^{-12}モル／Ｌから約10^{-5}モル／Ｌ、または約10^{-12}モル／Ｌから約10^{-6}モル／Ｌ、または約10^{-12}モル／Ｌから約10^{-9}モル／Ｌの範囲となる。ある実施形態では、本発明の化合物を含む溶液剤または懸濁剤の容量は、約０．０１μＬから約１ｍＬとなる。別の実施形態では、溶液剤または懸濁剤の容量は、約２００μＬとなる。

【０２２６】

κ－オピオイド受容体を発現することが可能な細胞を、本発明の化合物とインビトロで接触させる場合、細胞内のκ－オピオイド受容体機能を阻害または活性化するために有効な量は通常、薬学的に許容される担体または添加剤中の本発明の化合物の溶液剤または懸濁剤、約10^{-12}モル／Ｌから約10^{-4}モル／Ｌ、または約10^{-12}モル／Ｌから約10^{-5}モル／Ｌ、または約10^{-12}モル／Ｌから約10^{-6}モル／Ｌ、または約10^{-12}モル／Ｌから約10^{-9}モル／Ｌの範囲となる。ある実施形態では、本発明の化

合物を含む溶液剤または懸濁剤の容量は、約０．０１μＬから約１ｍＬとなる。別の実施形態では、溶液剤または懸濁剤の容量は、約２００μＬとなる。

【０２２７】

本発明の化合物は、ヒトで使用する前に、所望の治療または予防のための活性について、インビトロまたはインビボでアッセイすることができる。動物モデル系を使用することによって、安全性および効力を実証することができる。本発明のある特定の化合物は、約０．５ｍｇ／ｋｇから約２０ｍｇ／ｋｇの範囲の、疼痛の治療のためのED_{50}を有することになる。本発明のある特定の化合物は、呼吸抑制を誘発しない用量で、有意な鎮痛性および／または抗痛覚過敏を生じることになる。対照的に、モルヒネなどの従来のオピオイドの有効量を与えたラットからの血液試料では、酸素圧、酸素飽和およびｐＨが有意に減少する一方、二酸化炭素が有意に増加する。

【０２２８】

本発明によると、それを必要とする動物において状態を治療または予防するための方法は、本発明の化合物（すなわち、第１の治療薬）に加えて第２の治療薬の有効量を動物に同時投与することをさらに含む。第２の治療薬の有効量は、既知であるか、または本開示および出版されている臨床研究を考慮して開業医により決定されることになる。本発明の一実施形態において、状態（例えば、疼痛）の治療のために第２治療薬が動物に投与される場合、本発明の化合物（すなわち、第１治療薬）の最小有効量は、第２の治療薬が投与されない状況での最小有効量よりも少ないことになる。この実施形態では、本発明の化合物および第２の治療薬は、追加的または相乗的に作用することによって、状態を治療または予防することができる。あるいは、第２の治療薬を使用することによって、第１の治療薬の投与の対象の状態とは異なる障害を治療または予防することができ、この障害は、本明細書中の上記に定義された状態であってもなくてもよい。一実施形態では、本発明の化合物は、本発明の化合物の有効量と、第２の治療薬の有効量とを含む単一組成物として、第２の治療薬と共に同時に投与される。あるいは、本発明の化合物の有効量を含む組成物および第２の治療薬の有効量を含む第２の組成物が同時に投与される。別の実施形態では、本発明の化合物の有効量は、第２の治療薬の有効量の投与の前または後に投与される。この実施形態では、第２の治療薬がその治療効果を発揮している間に、本発明の化合物が投与され、または本発明の化合物が、状態を治療または予防するためにその治療効果を発揮している間に、第２の治療薬が投与される。

【０２２９】

第２の治療薬は、これらに限定されないが、オピオイドアゴニスト、非オピオイド鎮痛剤、非ステロイド性抗炎症剤、抗片頭痛剤、Ｃｏｘ－ＩＩ阻害剤、５－リポキシゲナーゼ阻害剤、抗催吐剤、β－アドレナリン遮断薬、抗痙攣剤、抗うつ剤、Ca^{2+}チャネル遮断剤、抗癌剤、ＵＩを治療もしくは予防するための薬剤、不安を治療もしくは予防するための薬剤、記憶障害を治療もしくは予防するための薬剤、肥満を治療もしくは予防するための薬剤、便秘を治療もしくは予防するための薬剤、咳を治療もしくは予防するための薬剤、下痢を治療もしくは予防するための薬剤、高血圧を治療もしくは予防するための薬剤、てんかんを治療もしくは予防するための薬剤、食欲不振症／悪液質を治療もしくは予防するための薬剤、薬物乱用を治療もしくは予防するための薬剤、潰瘍を治療もしくは予防するための薬剤、ＩＢＤを治療もしくは予防するための薬剤、ＩＢＳを治療もしくは予防するための薬剤、嗜癖障害を治療もしくは予防するための薬剤、パーキンソン病およびパーキンソニズムを治療もしくは予防するための薬剤、脳卒中を治療もしくは予防するための薬剤、てんかんを治療もしくは予防するための薬剤、掻痒状態を治療もしくは予防するための薬剤、精神病を治療もしくは予防するための薬剤、ハンチントン舞踏病を治療もしくは予防するための薬剤、ＡＬＳを治療もしくは予防するための薬剤、認知障害を治療もしくは予防するための薬剤、片頭痛を治療もしくは予防するための薬剤、嘔吐を治療、予防もしくは阻害するための薬剤、ジスキネジーを治療もしくは予防するための薬剤、うつ病を治療もしくは予防するための薬剤、またはこれらの任意の混合物であってよい。

【０２３０】

有用なオピオイドアゴニストの例として、これらに限らないが、アルフェントアニル、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルヒネ、デキストロモルアミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェプタノール、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘプタジン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、オピウム、オキシコドン、オキシモルホン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロヘプタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロポキシフェン、スフェンタニル、チリジン、トラマドール、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

【０２３１】

特定の実施形態において、オピオイドアゴニストは、コデイン、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、モルヒネ、トラマドール、オキシモルホン、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物から選択される。

【０２３２】

有用な非オピオイド鎮痛剤の例として、これらに限らないが、非ステロイド性抗炎症剤、例えばアスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラモプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロキス酸、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、オキスピナク、メフェナム酸、メクロフェンアミド酸、フルフェンアミド酸、ニフルム酸、トルフェナム酸、ジフルリサール、フルフェニサール、ピロキシカム、スドキシカム、イソキシカム、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。他の適切な非オピオイド鎮痛剤として、以下の、非限定的な化学的種類の鎮痛性、解熱性、非ステロイド性抗炎症剤が挙げられる：サリチル酸誘導体、例えば、アスピリン、ナトリウムサリチル酸、コリンマグネシウムトリサリチル酸、サルサレート、ジフルニサル、サリチルサリチル酸、スルファサラジンおよびオルサラジンなど、パラ－アミノフェノール誘導体、例えばアセトアミノフェンおよびフェナセチンなど、インドール酢酸およびインデン酢酸、例えばインドメタシン、スリンダクおよびエトドラクなど、ヘテロアリール酢酸、例えばトルメチン、ジクロフェナクおよびケトロラックなど、アントラニル酸（フェナム酸）、例えばメフェナム酸およびメクロフェナム酸など、エノール酸、例えばオキシカム（ピロキシカム、テノキシカム）およびピラゾリジンジオン（フェニルブタゾン、オキシフェナンタータゾン）など、アルカノン、例えばナブメトンなど、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物。ＮＳＡＩＤのより詳細な記述については、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる、Paul A.Insel、Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout、in Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57(Perry B. MolinhoffおよびRaymond W. Ruddon編、第9版、1996年)、およびGlen R.Hanson、Analgesic,Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington:The Science and Practice of Pharmacy Vol IA、1196-1221(A.R.Gennaro編、第19版、1995年)を参照されたい。

【０２３３】
有用なＣｏｘ－ＩＩ阻害剤および５－リポキシゲナーゼ阻害剤ならびにこれらの組合せの例が、その全体が参照により本明細書に組み込まれている米国特許第６，１３６，８３９号に記載されている。有用なＣｏｘ－ＩＩ阻害剤の例として、これらに限らないが、セレコキシブ、ＤＵＰ－６９７、フロスリド、メロキシカム、６－ＭＮＡ、Ｌ－７４５３３７、ロフェコキシブ、ナブメトン、ニメスリド、ＮＳ－３９８、ＳＣ－５７６６、Ｔ－６１４、Ｌ－７６８２７７、ＧＲ－２５３０３５、ＪＴＥ－５２２、ＲＳ－５７０６７－０００、ＳＣ－５８１２５、ＳＣ－０７８、ＰＤ－１３８３８７、ＮＳ－３９８、フロスリド、Ｄ－１３６７、ＳＣ－５７６６、ＰＤ－１６４３８７、エトリコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

【０２３４】
有用な抗片頭痛剤の例として、これらに限らないが、アルピロプリド、ブロモクリプチン、ジヒドロエルゴタミン、ドラセトロン、エルゴコルニン、エルゴコルニニン、エルゴクリプチン、エルゴノビン、エルゴット、エルゴタミン、フルメドロキソンアセテート、ホナジン、ケタンセリン、リスリド、ロメリジン、メチルエルゴノビン、メチセルギド、メトプロロール、ナラトリプタン、オキセトロン、ピゾチリン、プロプラノロール、リスペリドン、リザトリプタン、スマトリプタン、チモロール、トラゾドン、ゾルミトリプタン、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

【０２３５】
有用な抗痙攣剤の例として、これらに限らないが、アセチルフェネトライド、アルブトイン、アロキシドン、アミノグルテチミド、４－アミノ－３－ヒドロキシ酪酸、アトロラクトアミド、ベクラミド、ブラメート、臭化カルシウム、カルバマゼピン、シンロミド、クロメチアゾール、クロナゼパム、デシメミド、ジエタジオン、ジメタジオン、ドキセニトロイン、エテロバルブ、エタジオン、エトスクシミド、エトトイン、フェルバメート、フルオレソン、ガバペンチン、５－ヒドロキシトリプトファン、ラモトリギン、臭化マグネシウム、硫酸マグネシウム、メフェニトイン、メホバルビタール、メタルビタール、メテトイン、メトスクシミド、５－メチル－５－（３－フェナントリル）－ヒダントイン、３－メチル－５－フェニルヒダントイン、ナルコバルビタール、ニメタゼパム、ニトラゼパム、オキスカルバゼピン、パラメタジオン、フェナセミド、フェネタルビタール、フェネトリド、フェノバルビタール、フェンスクシミド、フェニルメチルバルビツール酸、フェニトイン、フェテニレートナトリウム、臭化カリウム、プレガバリン、プリミドン、プロガビド、臭化ナトリウム、ソラヌム、臭化ストロンチウム、スクロフェニド、スルチアム、テトラントイン、チアガビン、トピラメート、トリメタジオン、バルプロ酸、バルプロミド、ビガバトリン、ゾニサミド、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

【０２３６】
有用なＣａ$^{2+}$－チャネル遮断剤の例として、これらに限らないが、ベプリジル、クレンチアゼム、ジルチアゼム、フェンジリン、ガロパミル、ミベフラジル、プレニラミン、セモチアジル、テロジリン、ベラパミル、アムロジピン、アラニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シルニジピン、エホニジピン、エルゴジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、シンナリジン、フルナリジン、リドフラジン、ロメリジン、ベンシクラン、エタフェノン、ファントファロン、ペルヘキシリン、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

【０２３７】
ＵＩを治療または予防するための有用な治療薬の例として、これらに限らないが、プロパンセリン、イミプラミン、ヒヨスシアミン、オキシブチニン、ジサイクロミン、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

【０２３８】

不安を治療または予防するための有用な治療薬の例として、これらに限らないが、ベンゾジアゼピン、例えばアルプラゾラム、ブロチゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼプ酸、デモキセパム、ジアゼパム、エスタゾラム、フルマゼニル、フルラゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、テマゼパムおよびトリアゾラムなど、非ベンゾジアゼピン剤、例えばブスピロン、ゲピロン、イプサピロン、チオスピロン、ゾルピコン、ゾルピデムおよびザレプロンなど、精神安定剤、例えばバルビツレート、例えば、アモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタルビタール、メホバルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタールおよびチオペンタールなど、プロパンジオールカルバメート、例えばメプロバメートおよびチバメートなど、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

【０２３９】

下痢を治療または予防するための有用な治療薬の例として、これらに限らないが、ジフェノキシラート、ロペラミド、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

【０２４０】

てんかんを治療または予防するための有用な治療薬の例として、これらに限らないが、カルバマゼピン、エトサクシミド、ギャバペンチン、ラモトリジン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、バルプロ酸、トリメタジオン、ベンゾジアゼピン、γビニルＧＡＢＡ、アセタゾラミド、フェルバメート、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

【０２４１】

薬物乱用を治療または予防するための有用な治療薬の例として、これらに限らないが、メサドン、デシプラミン、アマンタジン、フルオキセチン、ブプレノルフィン、オピエートアゴニスト、３－フェノキシピリジン、塩酸レボメタジルアセテート、セロトニンアンタゴニスト、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

【０２４２】

非ステロイド性抗炎症剤、５－リポキシゲナーゼ阻害剤、抗嘔吐剤、βアドレナリン遮断剤、抗うつ剤および抗癌剤の例は、当分野で既知であり、当業者により選択できる。記憶障害、肥満、便秘、咳、高血圧、食欲不振症／悪液質、潰瘍、ＩＢＤ、ＩＢＳ、嗜癖障害、パーキンソン病およびパーキンソニズム、脳卒中、てんかん、掻痒状態、精神病、ハンチントン舞踏病、ＡＬＳ、認知障害、片頭痛、ジスキネジー、うつ病を治療もしくは予防するための、および／または嘔吐を治療、予防もしくは阻害するための有用な治療薬の例として、当分野で知られているものが挙げられ、当業者により選択することができる。

【０２４３】

本発明の組成物は、本発明の化合物（または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物）を、薬学的に許容される担体または添加剤と混和するステップを含む方法により調製される。混和は、化合物（または誘導体）と薬学的に許容される担体または添加剤を混和するための既知の方法を用いて達成することができる。一実施形態では、本発明の化合物（または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物）は、有効量で組成物中に存在する。

（実施例）

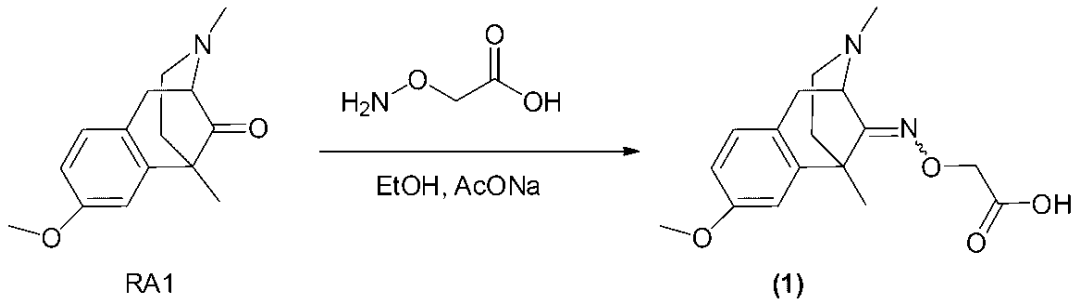
【実施例１】

【０２４４】

２－（（（８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イリデン）アミノ）オキシ）酢酸（化合物１）

【０２４５】

【化４５】



RA1　　(1)

ＲＡ１（９０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、（アミノオキシ）酢酸ヘミヒドロクロリド（０．５６ｍｍｏｌ、Ａｌｄｒｉｃｈ）、ＮａＯＡｃ（１．２ｍｍｏｌ）およびＥｔＯＨ（２ｍＬ）の混合物を４０℃で２ｈ振盪させた。ＲＴへ冷却後、反応混合物を水（４ｍＬ）でクエンチし、$CHCl_3$（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、化合物１を得た（ＴＦＡ塩、８５ｍｇ、６５％）。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.6および8.3 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 1.1Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.35 - 3.40 (m, 2H), 2.95 (br., 4H), 2.1 - 2.2 (m, 1H), 1.78 - 1.82 (m, 2H), 1.53 (s, 3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３１９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３１８．４）。

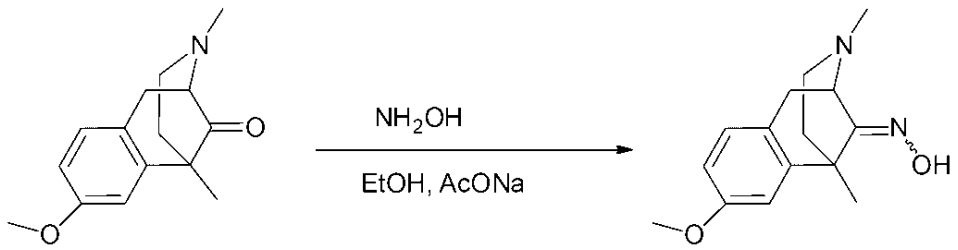
【実施例２】

【０２４６】

８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オンオキシム（化合物２）

【０２４７】

【化４６】



RA1　　(2)

化合物１に対する手順に従い、同様の方式でＲＡ１（０．３７ｍｍｏｌ）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（０．５６ｍｍｏｌ、Ａｌｄｒｉｃｈ）から化合物２を調製した。白色の固体として化合物２を得た（７０％）。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.43 (br., 1H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.6および8.3 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 6.1Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 6.1および17.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.56 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08 - 2.15 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.5 - 1.54 (m, 1H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２６１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：２６０．３）。

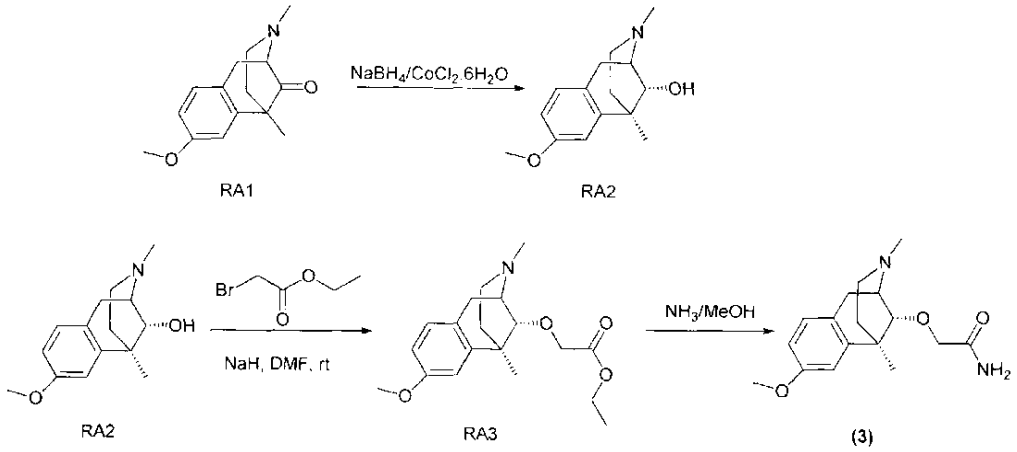
【実施例３】

【０２４８】

２－（（（６Ｒ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）オキシ）アセトアミド（化合物３）

【０２４９】

【化４７】



文献の手順に従い（T. A. MontzkaおよびJ. D. Matiskella、ＵＳ３９５６３３６、１９７６年5月１１日）、ＲＡ１からＲＡ２を調製し（０．５ｇ、２．０ｍｍｏｌ）、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル）で精製した。

【０２５０】

ＲＡ２(ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ　１０／０．５、白色の個体、０．３５ｇ)：
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.05 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.6および8.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 - 3.78 (m, 1H), 3.19 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 5.9および18.2Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.32 - 2.37 (m, 1H), 2.04 (dt, J = 3.1および12.2 Hz, 1H), 1.85 (dt, J = 4.8および12.9 Hz, 1H), 1.74 (br., s, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.41 - 1.46 (m, 1H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２４８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：２４７．３）。

【０２５１】

ＮａＨ（１ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を、窒素下０℃で、ＲＡ２（０．２８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に添加した。反応混合物を０℃で１ｈ撹拌し、次いでエチル２－ブロモアセテート（１ｍＬのＤＭＦ中６０ｍｇ）溶液を添加した。反応混合物を２４ｈ、ＲＴに温めた。水性のワークアップ後、粗生成物ＲＡ３、ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３３４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３３３．４）を０℃で、アンモニア（ＭｅＯＨ中約７Ｎ、４ｍＬ）で処理した。反応混合物をＲＴで４８ｈ振盪させ、次いで濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、化合物３を生成した（ＴＦＡ塩、白色の固体、３０ｍｇ、３６％）。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.14 - 7.18 (m, 1H), 6.89 - 6.93 (m, 1H), 6.83 - 6.87 (m, 1H), 4.88 - 4.90 (m, 1H), 4.1 - 4.25 (m, 3H), 3.7 - 3.82 (m, 4H), 3.12 - 3.26 (m, 2H), 2.97 - 3.02 (m, 3H), 2.62 - 2.70 (m, 1H), 1.9 - 2.2 (m, 1H), 1.7 - 1.76 (m, 1H), 1.54 - 1.64 (m, 3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３０５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３０４．４）。

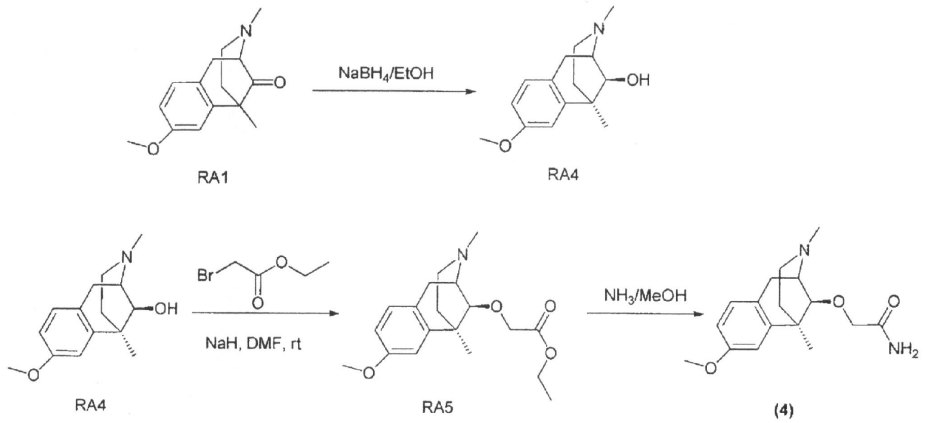
【実施例４】

【０２５２】

２－（（（６Ｒ，１１Ｓ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）オキシ）アセトアミド（化合物４）

【０２５３】

【化４８】



文献手順に従い（T. A. MontzkaおよびJ. D. Matiskella、米国特許第３９５６３３６号、１９７６年５月１１日）、ＲＡ１からＲＡ４を調製し（０．５ｇ、２．０ｍｍｏｌ）、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル）で精製した。

【０２５４】

ＲＡ４：（$CHCl_3$／ＭｅＯＨ　１０／０．３、白色の固体、０．４ｇ）：^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.02 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.6および8.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.57 - 3.59 (m, 1H), 3.4 - 3.5 (br, 1H), 3.19 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 3.11 - 3.14 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 6.4および18.4Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.31 - 2.36 (m, 1H), 1.98 - 2.14 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.12 - 1.16 (m, 1H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２４８．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：２４７．３）。

【０２５５】

化合物３に対する手順に従い、同様の方式で、ＲＡ４から化合物４を調製した（ＴＦＡ塩、白色の固体、２５ｍｇ、３０％）。

【０２５６】

化合物４：^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.03 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.78 - 6.81 (m, 1H), 6.3 (dd, J = 2.4および8.3Hz, 1H), 4.74 - 4.75 (m, 1H), 4.06 - 4.44 (m, 4H), 3.67 (s, 1H), 3.34 - 3.46 (m, 4H), 2.97 - 3.02 (m, 3H), 3.02 - 3.12 (m, 1H), 2.74 - 2.84 (m, 1H), 2.08 - 2.22 (m, 1H), 1.44 - 1.54 (m, 4H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３０５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３０４．４）。

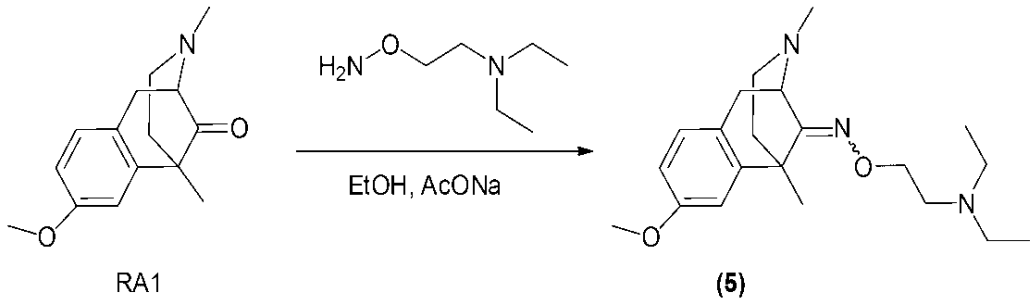
【実施例５】

【０２５７】

８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オンＯ－（２－（ジエチルアミノ）エチル）オキシム（化合物５）

【０２５８】

【化４９】



化合物３に対する手順に従い、同様の方式で、ＲＡ１およびＯ－（２－ジエチルアミノ－エチル）ヒドロキシルアミン（Ｈｕｌｕ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）から化合物５を調製した（ＴＦＡ塩、黄色の油、５７％）。

【０２５９】

化合物５：^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.4および8.6 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.4 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.4 - 3.48 (m, 3H), 3.24 - 3.31 (m, 1H), 3.14 - 3.18 (m, 5H), 2.9 - 2.94 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.12 - 2.18 (m, 1H), 1.79 - 1.83 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.2 (t, J = 7.1 Hz, 6H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３６０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３５９．５）。

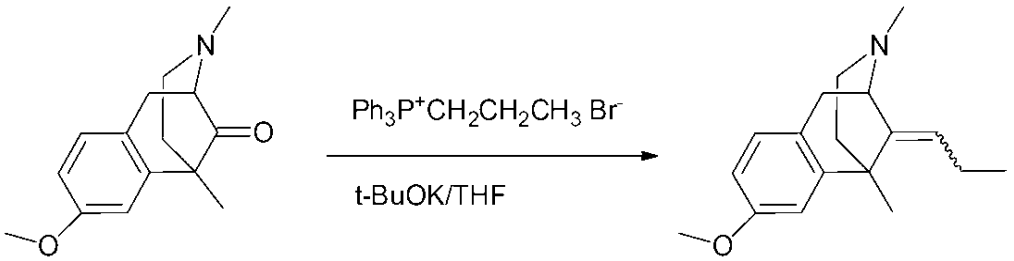
【実施例６】

【０２６０】

８－メトキシ－３，６－ジメチル－１１－プロピリデン－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン（化合物６）

【０２６１】

【化５０】



RA1　　(6)

ｔ－ＢｕＯＫ（ＴＨＦ中１Ｍ）を、ＲＡ１（０．１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）と臭化プロピルトリフェニルホスホニウム（０．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中混合物にｒｔで添加した。ＲＴで１２ｈ撹拌後、反応を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で抽出し、濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、黄色の油として化合物６を生成した（ＴＦＡ塩、８０ｍｇ、５０％）。

【０２６２】

化合物６：^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.02 (dd, J = 8.5および8.6 Hz, 1H), 6.7 - 6.8 (m, 2H), 5.58 (dd, J = 7.2および7.4 Hz, 1H), 3.86 - 3.96 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.3 - 3.36 (m, 1H), 3.06 - 3.14 (m, 2H), 2.7 - 2.84 (m, 4H), 1.98 - 2.4 (m, 3H), 1.74 - 1.78 (m, 3H), 1.36 - 1.56 (m, 1H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：２７１．４）。

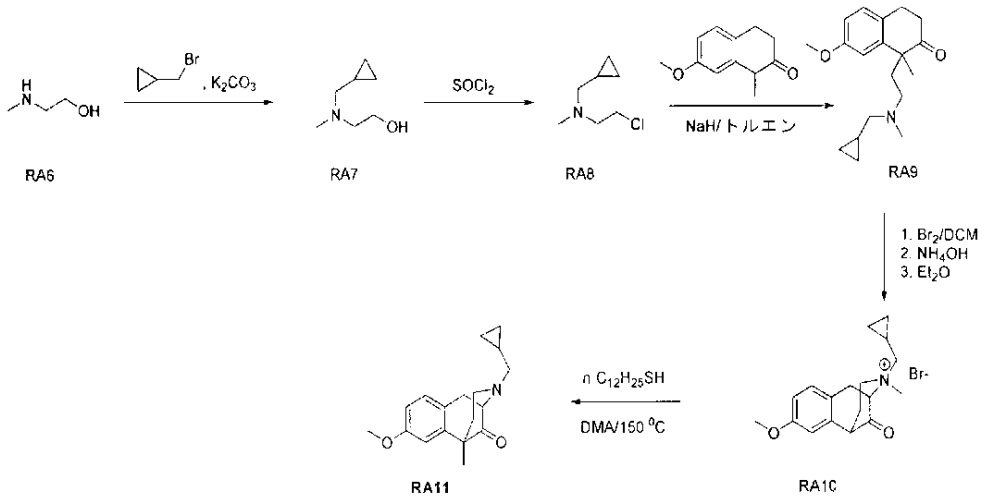
【実施例７】

【０２６３】

３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オン（ＲＡ１１）

【０２６４】

【化５１】



（ブロモメチル）シクロプロパン（８０ｇ、０．５９ｍｏｌ、Ｃｏｍｂｉ＿Ｂｌｏｃｋｓ）を、窒素下、ＲＴで３０ｍｉｎにわたり、化合物ＲＡ６（１．１ｍｏｌ、Ａｌｄｒｉｃｈ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（０．５８ｍｏｌ）のＣＨ$_3$ＣＮ／水（４００ｍＬ／１ｍＬ）中懸濁液に滴加した。反応混合物を５０℃で２４ｈ加熱した。ＲＴに冷却後、反応混合物を真空下で濃縮して（２５℃未満）、溶媒の大部分を除去し、次いで水（４００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し（１００ｍＬ）、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ／ＮＨ$_4$ＯＨ　１０／１．５／０．１）で精製することによって、無色の油としてＲＡ７を得た（６０ｇ、８０％）：^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 3.45 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.19 (br., 1H), 2.44 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.2 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.73 - 0.81 (m, 1H), 0.38 - 0.43 (m, 2H), -0.08 - 0.1 (m, 2H).

【０２６５】

塩化チオニル（０．６８ｍｏｌ、１００ｍＬのＣＨＣｌ$_3$中５０ｍＬ）を０℃で２ｈにわたり、ＲＡ７（０．４７ｍｏｌ、４００ｍＬのＣＨＣｌ$_3$中６０ｇ）溶液に添加した。反応混合物をＲＴに温め、ＲＴで１６ｈ撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮することによって、黄色の油を得た。これを、Ｅｔ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）、およびトルエン（１００ｍＬ）で洗浄した。固体をアルゴン下で収集し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させることによって、ＲＡ８を得た（ＨＣｌ塩、黄色の固体、７５ｇ）：^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 4.02 (dd, J = 1.1および6.1Hz, 2H), 3.75 (dt, J = 6.3および13.8 Hz, 1H), 3.56 (dt, J = 5.7および13.8 Hz), 3.22 (dd, J = 7.4および13.5 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 7.3および13.4 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.15 - 1.22 (m, 1H), 0.78 - 0.82 (m, 2H), 0.46 - 0.52 (m, 2H).ＨＣｌ塩（５０ｇ）を窒素下でＣＨＣｌ$_3$（２００ｍＬ）中に懸濁させ、氷水で冷却し、ＮＨ$_4$ＯＨ（１４％水性）で約ｐＨ９に中和した。ＣＨＣｌ$_3$層を分離し、ブラインで洗浄し、真空下で濃縮することによって（１５℃未満）、無色の油としてＲＡ８を得た（４０ｇを直ちに使用）。

【０２６６】

７－メトキシ－１－メチル－２－テトラロン（１００ｍＬのトルエン中０．１６ｍｏｌ）を、８０℃で１ｈにわたりＮａＨ（６０％、８ｇ、０．２ｍｏｌ）のトルエン（３００ｍＬ）中懸濁液に添加した。８０℃で１ｈ後、この反応混合物をＲＡ８（０．１８ｍｏｌ、６０ｍＬのトルエン中２６ｇ）で処理し、８０℃で５ｈ継続した。反応混合物をＲＴに冷却し、氷水（３００ｇ）上に注入した。水層をトルエン（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせたトルエン層をブラインで洗浄し、真空下で約３００ｍＬに濃縮し、氷水で０℃に冷却し、６Ｎ　ＨＣｌ（６０ｍＬ水性）で処理した。反応混合物をＲＴで３０ｍｉｎ撹拌した。水層を分離し、氷水で冷却し、ＮＨ$_4$ＯＨ（１４％水溶液）で約ｐＨ９に中和した。トルエン層を分離し、ブラインで洗浄し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリ

カゲル、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ１０／０．８）で精製することによって、無色の油としてＲＡ９を得た（３０ｇ、６２％）：^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 2.6および8.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.06 (dt, J = 7.3および15.5 Hz, 1H), 2.96 (dt, J = 6.1および15.6 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 6.1および7.6 Hz, 2H), 2.5 (dt, J = 8.3および13.8 Hz, 1H), 2.1 - 2.14 (m, 4H), 1.98 - 2.05 (m, 3H), 1.76 - 1.82 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.64 - 0.72 (m, 1H), 0.39 - 0.43 (m, 2H), -0.01 - 0.02 (m, 2H).

【０２６７】

臭素（０．１１ｍｏｌ、２０ｍＬのＤＣＭおよび８ｍＬのＡｃＯＨ中１７ｇ）を、０℃で３０ｍｉｎにわたり、ＲＡ９（Ｙａｏ－０１２ｄ）（０．１ｍｏｌ、２００ｍＬのＤＣＭおよび１０ｍＬのＡｃＯＨ中３０ｇ）溶液に添加した。反応混合物を４ｈにわたりＲＴに温め、ＲＴで２４ｈ撹拌した。反応混合物を氷水（４０ｇ）上に注入し、NH_4OH（１４％水溶液）で約ｐＨ９に中和した。有機層をブラインで洗浄し、真空下で濃縮することによって（２０℃未満）、茶色の油を得た。エーテル（１００ｍＬ）を茶色の油に添加し、混合物を窒素下、ＲＴで４ｈ撹拌した。固体を窒素下で収集し、Et_2Oで洗浄し、真空下で乾燥させることによって、黄色の固体としてＲＡ１０を得た（１５ｇ、４０％）：^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.2 - 7.4 (m, 1H), 6.93 - 6.97 (m, 1H), 6.89 - 6.91 (m, 1H), 4.42 (dt, J = 1.3および5.9 Hz, 0.3H), 4.27 (dt, J = 1.3および5.9 Hz, 0.7H), 3.94 - 3.98 (m, 1H), 3.78 - 3.81 (m, 1H), 3.45 - 3.65 (3H), 3.35 - 3.42 (m, 1.7H), 3.27 (m, 2.3H), 2.53 - 2.63 (m, 1H), 2.02 - 2.14 (m, 1H), 1.62 (s, 2.2H), 1.59 (s, 0.8H), 1.2 - 1.26 (m, 1H), 0.82 - 0.94 (m, 2H), 0.51 - 0.64 (m, 2H).

【０２６８】

１－ドデカンチオール（２５ｍｍｏｌ、６ｍＬ、Ａｌｄｒｉｃｈ）を、窒素下、１５０℃で２ｍｉｎにわたりＲＡ１０（３２ｍｍｏｌ、３０ｍＬのＤＭＡ中１２ｇ）の懸濁液に添加した。３０分後、反応混合物をＲＴに冷却し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、水（１５０ｍＬ、および２Ｎ　ＮａＯＨ、２５ｍＬ）で洗浄した。有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　２／１１）で精製することによって、ＲＡ１１を生成した（黄色の固体、４．１ｇ、４０％）。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 6.91 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.6および8.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.53 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 17.6Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 6.4および17.8 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J = 1.5, 5.2および12.9 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.03 - 2.11 (m, 1H), 1.56 - 1.61 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 0.68 - 0.74 (m, 1H), 0.38 - 0.42 (m, 2H), -0.04 - 0.05 (m, 2H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３０４．２［Ｍ＋H_2O＋Ｈ］$^{+}$（計算値：２８５．４）。

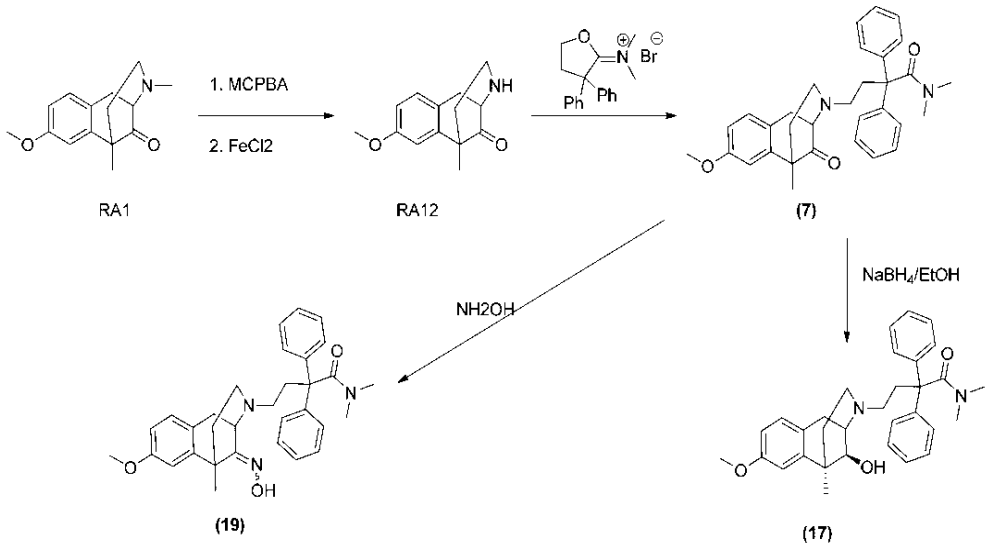
【実施例８】

【０２６９】

４－（１１，１１－ジヒドロキシ－８－メトキシ－６－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－３（４Ｈ）－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニルブタンアミド（化合物７）；４－（（６Ｒ，１１Ｓ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－６－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－３（４Ｈ）－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニルブタンアミド（化合物１７）；および４－（１１－（ヒドロキシイミノ）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－３（４Ｈ）－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニルブタンアミド（化合物１９）

【０２７０】

【化５２】



ＭＣＰＢＡ（２ｍｍｏｌ、純度８５％、５ｍＬのＤＣＭ中）を、－５～０℃でＲＡ１（０．２５ｇ、２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）中溶液に添加した。３０分後、$FeCl_2$（水性１Ｍ、０．２ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を０℃で１ｈ、およびＲＴで２ｈ撹拌した。反応をＮａＯＨ（水性２Ｎ、２ｍＬ）でクエンチした。有機層を分離し、濃縮することによって、黄色の油として粗製のＲＡ１２を生成した｛ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２３２．４［Ｍ＋H_2O＋Ｈ］$^+$（計算値：２３１．３）｝。

【０２７１】

ジヒドロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，３－ジフェニル－２（３Ｈ）－フランイミニウムブロミド（０．２ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を０℃でＲＡ１２（０．１ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１ｍｍｏｌ）の$CHCl_3$（２ｍＬ）中溶液に添加した。反応混合物をＲＴに温め、ＲＴで４８ｈ撹拌した。ＮａＯＨ（水性０．５Ｎ、４ｍＬ）で反応をクエンチした。有機層を分離し、濃縮し、ＨＰＬＣで精製することによって、化合物７を得た（ＴＦＡ塩、白色の固体、２０ｍｇ、２ステップで８％）。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3CN) 10.2 (br., 1H), 7.24 - 7.38 (m, 10H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 0.2H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 0.8H), 6.62 - 6.78 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.42 (d, J = 6.0Hz, 1H), 2.18 - 3.05 (m, 15H), 1.3 - 1.42 (m, 4H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝５１５．２［Ｍ＋H_2O＋Ｈ］$^+$（計算値：４９６．６）。

【０２７２】

$NaBH_4$（０．１ｇ、３３ｍｍｏｌ）を０℃で化合物７（０．１ｇ、０．２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（４ｍＬ）中溶液に添加した。反応混合物をＲＴで１ｈ撹拌し、水でクエンチし、$CHCl_3$で抽出し、ＨＰＬＣで精製することによって、化合物１７を生成した（ＴＦＡ塩、白色の固体、４０ｍｇ）。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.28 - 7.46 (m, 10H), 6.9 - 6.94 (m, 1H), 6.66 - 6.8 (m, 2H), 3.7 - 3.75 (m, 1H), 3.64 - 3.66 (m, 3H), 3.44 - 3.48 (m, 1H), 2.93 - 3.15 (m, 6H), 2.3 - 2.75 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.23 - 1.45 (m, 4H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４９９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４９８．７）。

【０２７３】

化合物１に対する手順に従い、同様の方式で、化合物７（０．２ｍｍｏｌ）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（０．３ｍｍｏｌ、Ａｌｄｒｉｃｈ）から化合物１９を調製した。逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で化合物１９を精製した（白色の固体、ＴＦＡ塩、４０ｍｇ）。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.22 - 7.42 (m, 10H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 0.6H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 0.4H), 6.67 - 6.8 (m, 2H), 5.02 - 5.07 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.22 - 3.25 (m, 1H), 3.0 - 3.05 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.4 - 2.8 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 1.56 - 1.

96 (m, 2H), 1.52 (s, 1.2H), 1.42 (s, 1.8H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝５１２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：５１１．７）。

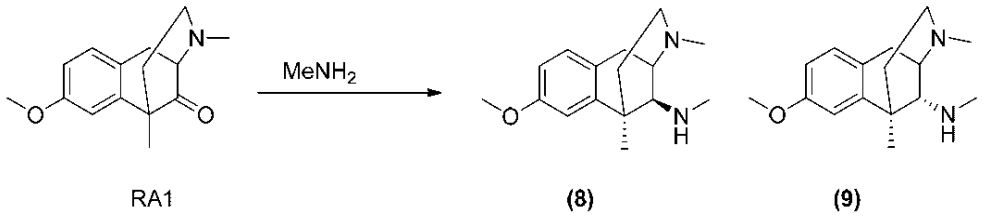
【実施例９】

【０２７４】

（６Ｒ，１１Ｓ）－８－メトキシ－Ｎ，３，６－トリメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－アミン（化合物８）；および（６Ｒ，１１Ｒ）－８－メトキシ－Ｎ，３，６－トリメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－アミン（化合物９）

【０２７５】

【化５３】



ＲＡ１（０．１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、ＭｅＮＨ$_2$（ＴＨＦ中２Ｎ、０．５ｍＬ、１ｍｍｏｌ）、および４ＡモレキュラーシーブのCH_3CN（１ｍＬ）中混合物をＲＴで振盪させた。２ｈ後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をＲＴで１６ｈ振盪させた。反応をＮａＯＨ（水性１Ｎ、２ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出し、濃縮し、ＨＰＬＣで精製することによって、化合物８および化合物９を生成した。

【０２７６】

化合物８（白色の固体、ＴＦＡ塩、１５％、ＲＴ　０．８６５ｍｉｎ）：^{1}H NMR δ_H(400 MHz, CD_3OD) 7.55 (d, J = 8.9Hz, 1H), 6.95 - 6.99 (m, 2H), 4.38 (dd, J = 3.7および5.9 Hz, 1H), 3.8 - 3.86 (m, 4H), 3.48 (d, J = 20.1 Hz, 1H), 3.22 - 3.3 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.72 - 2.81 (m, 1H), 2.18 - 2.22 (m, 1H), 1.8 - 1.85 (m, 1H), 1.72 (m, 3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：２６０．４）。

【０２７７】

化合物９（白色の固体、ＴＦＡ塩、４０％、ＲＴ　１．７１７ｍｉｎ）：^{1}H NMR δ_H(400 MHz, CD_3OD) 7.05 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.86 (d, J - 2.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 2.6および8.3 Hz, 1H), 3.78 - 3.8 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.28 - 3.38 (m, 2H), 3.04 (dd, J = 5.1および19.5 Hz, 1H), 2.74 - 2.8 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.32 - 2.4 (m, 1H), 2.02 - 2.1 (m, 1H), 1.48 (m, 3H), 1.4 - 1.43 (m, 1H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：２６０．４）。

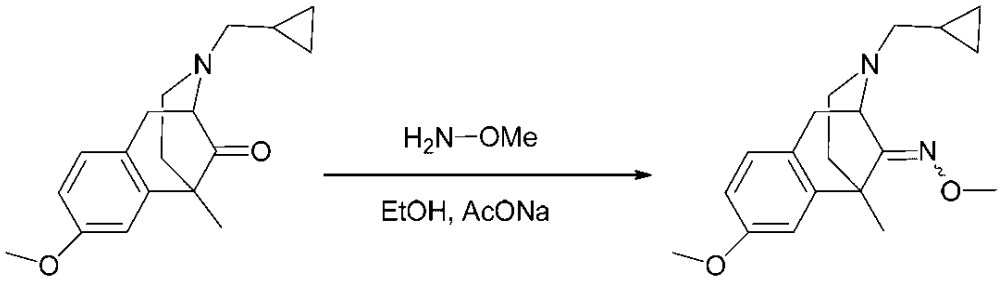
【実施例１０】

【０２７８】

３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オンＯ－メチルオキシム（化合物１０）

【０２７９】

【化５４】



RA11 (10)

化合物１に対する同一の手順に従い、同様の方式でＲＡ１１（０．１ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）およびｏ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩（０．５ｍｍｏｌ、Ａｌｄｒｉｃｈ）から化合物１０を調製した。化合物１０を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製した（ＴＦＡ塩、白色の固体、８０％）。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.05 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.6および8.3 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.0 - 3.38 (m, 5H), 2.6 - 2.8 (m, 1H), 2.0 - 2.18 (m, 1H), 1.7 - 1.82 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.0 - 1.04 (m, 1H), 0.66 - 0.71 (m, 2H), 0.36 - 0.41 (m, 2H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３１５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３１４．４）。

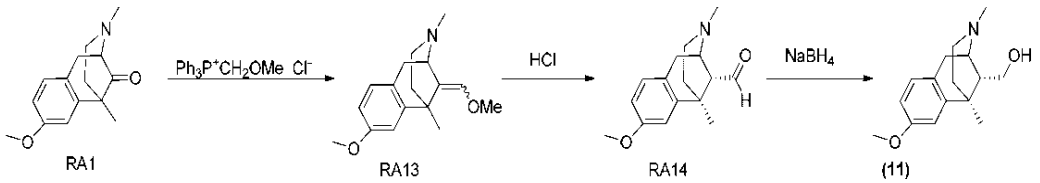
【実施例１１】

【０２８０】

（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メタノール（化合物１１）

【０２８１】

【化５５】



RA1 RA13 RA14 (11)

ｔ－ＢｕＯｋ（ＴＨＦ中１Ｍ、２．２ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）を、ＲＴでＲＡ１（０．３ｇ、１．２ｍｍｏｌ）および（メトキシメチル）トリフェニルホスホニウムクロリド（０．６ｇ、１．７ｍｍｏｌ、Ａｌｄｒｉｃｈ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に添加した。反応混合物をＲＴで１６ｈ撹拌した。水性のワークアップ後、生成した混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、カラム（シリカゲル、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ　１０／０．３）で精製することによって、ＲＡ１３を生成した［黄色の油、０．２５ｇ、ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２７４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：２７３．４）］。

【０２８２】

ＲＡ１３（０．１２ｇ、０．４ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．１５ｇ、０．８ｍｍｏｌ）の１，４－ジ－オキサン（５ｍＬ）中混合物をＲＴで２ｈ振盪させ、次いで１００℃で１４ｈ振盪させた。０℃に冷却後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$で中和した。有機層を濃縮して、粗製のＲＡ１４を生成し［ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２６０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：２５９．３）］、これを、ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中に溶解し、ＲＴで３０ｍｉｎ、$NaBH_4$（５０ｍｇ）で処理した。反応を水でクエンチし、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、化合物１０を生成した（ＴＦＡ塩、白色の固体、６０ｍｇ、４２％）。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 6.92 (d, J

= 8.5Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.6および8.5 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 5.2および13.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.2 - 3.4 (m, 1H), 3.35 (dd, J = 10.5および11.8 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 5.9および18.6 Hz, 1H), 2.34 - 2.39 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.0 - 2.07 (m, 1H), 1.89 - 1.95 (m, 1H), 1.72 - 1.78 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.19 - 1.24 (m, 1H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２６２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：２６１．４）。

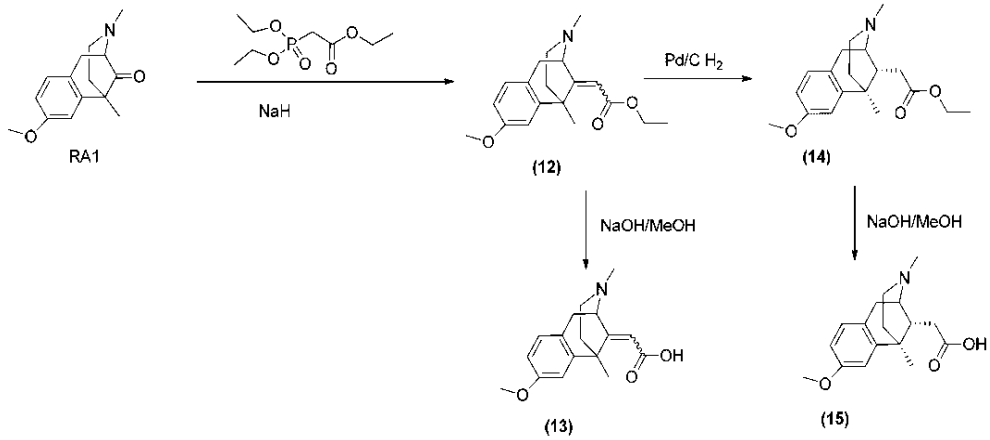
【実施例１２】

【０２８３】

（Ｚ）－エチル２－（８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イリデン）アセテート（化合物１２）；（Ｚ）－２－（８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イリデン）酢酸（化合物１３）；エチル２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アセテート（化合物１４）；および２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）酢酸（化合物１５）

【０２８４】

【化５６】



ＲＡ１（０．８ｍｍｏｌ、０．２ｇ、３ｍＬのＴＨＦ中）を、アルゴン下、ＲＴでホスホノ酢酸トリエチル（triethyl phosphanoacetate）（１．３ｍｍｏｌ、１０ｍＬのＴＨＦ中０．３ｇ）およびＮａＨ（５ｍｍｏｌ、０．２ｇ、鉱油中６０％）の混合物に添加した。反応混合物をＲＴで１６ｈ撹拌した。これを０℃に冷却後、反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、化合物１２を生成した（ＴＦＡ塩、白色の固体、０．２ｇ、５８％）。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.12 (s, 1H), 6.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.6および8.5 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 42.2 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.18 - 4.25 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.4 - 3.6 (m, 2H), 3.1 - 3.21 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.8 - 2.3 (m, 2H), 1.67(s, 3H), 1.27 - 1.31 (m, 3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３１６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３１５．４）。

【０２８５】

ＮａＯＨ（１ｍｍｏｌ、水中２Ｎ、０．５ｍＬ）を０℃で化合物１２（０．０５ｍｍｏｌ、２０ｍｇ、ＴＦＡ塩）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）中溶液に添加した。反応混合物をＲＴで５ｈ振盪させた。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を$CHCl_3$（４ｍＬ）中に溶解し、１Ｎ　ＨＣｌで約ｐＨ２に中和した。有機層を分離し、濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、ＴＦＡ塩として化合物１３を得た（白色の固体、１５ｍｇ、８０％）。^{1}H NMR δ_H (

400 MHz, CD_3OD) 7.04 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.2および8.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 35.3 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.24 - 3.5 (m, 2H), 3.0 - 3.16 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.8 - 2.2 (m, 2H), 1.58(s, 3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２８８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：２８７．４）。

【０２８６】

化合物１２（０．１ｍｍｏｌ、５０ｍｇ、ＴＦＡ塩）およびＰｄ／Ｃ（１０％、０．２ｇ）のＥｔＯＨ／ＣＨＣｌ$_3$（２ｍＬ／６ｍＬ）中混合物を水素（１０ＰＳＩ）下で１２ｈ振盪させた。触媒を濾過し、生成物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、化合物１４を得た（白色の固体、ＴＦＡ塩、３０ｍｇ）。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.75 - 6.77 (m, 2H), 4.04 - 4.07 (m, 2H), 3.74 - 3.77 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.03 - 3.15 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.59 - 2.66 (m, 1H), 2.41 - 2.46 (m, 2H), 1.89 - 2.07 (m, 2H), 1.58 - 1.63 (m, 1H), 1.37(s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３１７．４）。

【０２８７】

化合物１３に対する同一の手順に従い、同様の方式で化合物１４（０．０５ｍｍｏｌ）から化合物１５を調製した（ＴＦＡ塩、白色の固体）。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.74 - 6.78 (m, 2H), 3.77 - 3.8 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.03 - 3.15 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.58 - 2.64 (m, 1H), 2.39 - 2.45 (m, 2H), 1.88 - 2.02 (m, 2H), 1.56 - 1.63 (m, 1H), 1.38(s, 3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２９０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：２８９．４）。

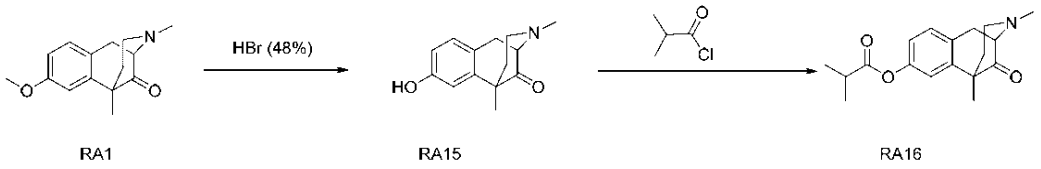
【実施例１３】

【０２８８】

３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８，１１，１１－トリオール（ＲＡ１５）；および１１，１１－ジヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－イルイソブチレート（ＲＡ１６）

【０２８９】

【化５７】



ＨＢｒ（１．５ｍＬ、４８％水性）を、ＲＴでＲＡ１（０．８ｍｍｏｌ、０．２ｇ）に添加した。混合物をアルゴン下、１００℃で１６ｈ撹拌した。反応混合物を氷水上に注入し、NH_4OH（１４％水性）で約ｐＨ９に中和し、$CHCl_3$で抽出した。有機層を濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、ＲＡ１５を生成した（ＴＦＡ塩、１２０ｍｇ、白色の固体）。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 0.6H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 0.4H), 6.54 - 6.68 (m, 2H), 3.28 - 3.8 (m, 3H), 2.58 - 3.18 (m, 5H), 2.16 - 2.24 (m, 1H), 1.28 - 1.96 (m, 4H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２５０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：２４９．３）。

【０２９０】

塩化イソブチリル（０．５５ｍｍｏｌ、６０ｍｇ）を、０℃で粗製のＲＡ１５（０．５ｍｍｏｌ、１２０ｍｇ）およびトリエチルアミン（１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中溶

液に添加した。反応混合物をＲＴに終夜温めた。水性のワークアップ後、生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン７／３）で精製することによって、白色の固体として１００ｍｇのＲＡ１６を生成した（５３％）。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.3および8.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 6.4および18.2 Hz, 1H), 2.72 - 2.83 (m, 2H), 2.52 - 2.57 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.2 - 2.28 (m, 1H), 1.71 - 1.76 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３１９．４）。

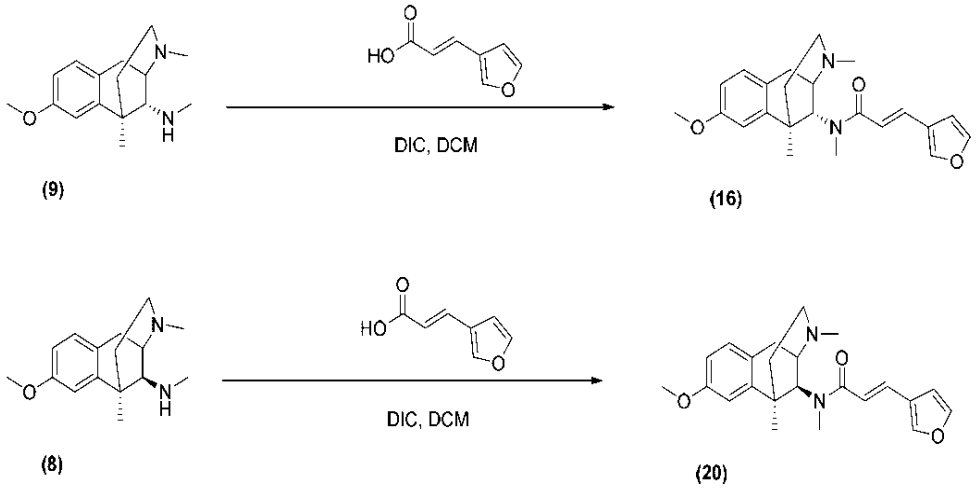
【実施例１４】

【０２９１】

（Ｅ）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－（（６Ｒ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（化合物１６）；および（Ｅ）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－（（６Ｒ，１１Ｓ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（化合物２０）

【０２９２】

【化５８】



１，３－ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ、０．１２ｍｍｏｌ、Ａｌｄｒｉｃｈ）を、０℃で化合物９（０．１ｍｍｏｌ、２５ｍｇ）、３－（３－フリル）アクリル酸（０．１２ｍｍｏｌ）および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）中溶液に添加した。反応混合物をＲＴで４８ｈ振盪させた。固体を濾過し、濾液をＮａＯＨ（１Ｎ　１ｍＬ）で洗浄し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、１５ｍｇの化合物１６を生成した（ＴＦＡ塩、白色の固体）。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.75 (s, 1H), 7.48 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.8 (dd, J = 2.4および8.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69 - 6.71 (m, 2H), 3.66 - 3.74 (m, 4H), 3.24 - 3.32 (m, 1H), 3.02 - 3.16 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.56 - 2.64 (m, 1H), 1.98 - 2.06 (m, 1H), 1.62 - 1.68 (m, 1H), 1.45 (s, 3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３８１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３８０．５）。

【０２９３】

同様の方式で、化合物８（０．１ｍｍｏｌ）および３－（３－フリル）アクリル酸（０．１２ｍｍｏｌ）から化合物２０を調製した。逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で生成物を精製した（ＴＦＡ塩、白色

の固体、１０ｍｇ）。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.8 (s, 1H), 7.62 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 - 6.84 (m, 4H), 4.01 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.36 - 3.39 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.15 - 3.19 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.64 - 2.72 (m, 1H), 2.08 - 2.36 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.4 - 1.46 (m, 1H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３８１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３８０．５）。

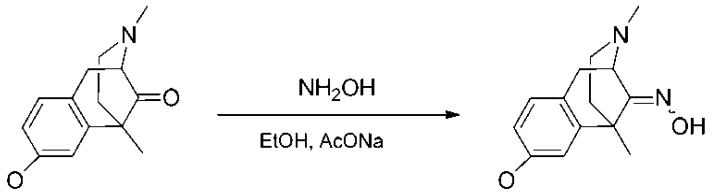
【実施例１５】

【０２９４】

８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オンオキシム（化合物１８）

【０２９５】

【化５９】



RA15　　(18)

化合物１に対する手順に従い、同様の方式でＲＡ１５（０．４ｍｍｏｌ）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（０．６ｍｍｏｌ、Ａｌｄｒｉｃｈ）から化合物１８を調製した。逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で化合物１８を精製することによって、茶色の油を得た（ＴＦＡ塩、４０％）。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.4および8.3 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.24 - 3.28 (m, 1H), 3.04 - 3.18 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.68 - 2.08 (m, 2H), 1.52 (s, 3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２４７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：２４６．３）。

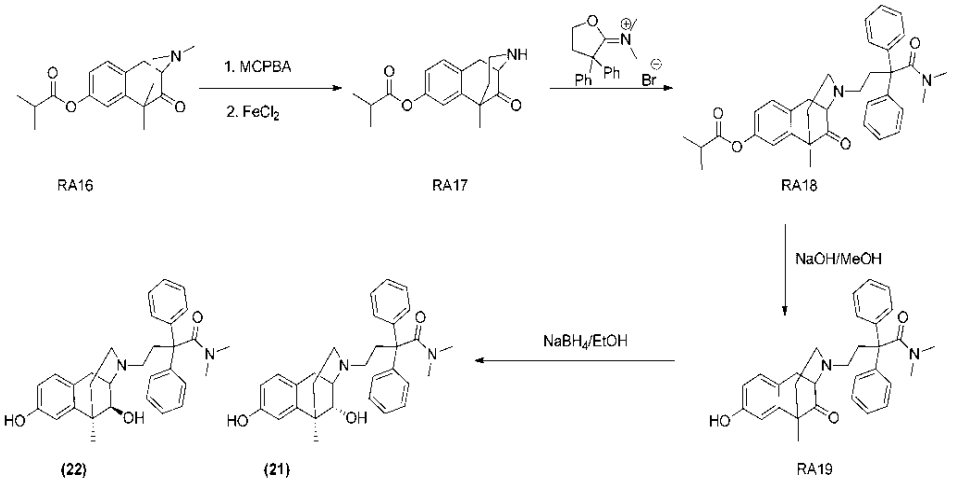
【実施例１６】

【０２９６】

４－（（６Ｒ，１１Ｒ）－８，１１－ジヒドロキシ－６－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－３（４Ｈ）－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニルブタンアミド（化合物２１）；および４－（（６Ｒ，１１Ｓ）－８，１１－ジヒドロキシ－６－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－３（４Ｈ）－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニルブタンアミド（化合物２２）

【０２９７】

【化６０】



化合物７に対する手順に従い、同様の方式でＲＡ１６から化合物ＲＡ１８を調製した。粗生成物ＲＡ１８｛０．０９ｍｍｏｌ、５０ｍｇ、ＬＣ／ＭＳ　ｍ／ｚ＝５７１．３［Ｍ＋Ｈ$_2$Ｏ＋Ｈ］$^+$（計算値：５５２．７）｝をＭｅＯＨ／水（１ｍＬ／１ｍＬ）中に溶解し、６５℃で４ｈ、ＨＢｒ（４８％水性、０．１ｍＬ）で処理した。ＲＴに冷却後、生成物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、ＲＡ１９を生成した｛ＴＦＡ塩、３０ｍｇ、ＬＣ／ＭＳ　ｍ／ｚ＝５０１．５［Ｍ＋Ｈ$_2$Ｏ＋Ｈ］$^+$（計算値：４８２．６）｝。

【０２９８】

ＮａＢＨ$_4$（４０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を、０℃でＲＡ１９（０．０５ｍｍｏｌ、３０ｍｇ）のＣＨＣｌ$_3$／ＥｔＯＨ（４ｍＬ／２ｍＬ）中溶液に添加した。反応混合物を０℃～ＲＴで２ｈ撹拌した。水性のワークアップ後、生成物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、化合物２１および化合物２２を生成した。

【０２９９】

化合物２１（白色の固体、１２ｍｇ、ＲＴ　２．７３４ｍｉｎ）：^{1}H NMR δ_H(400 MHz, CD_3OD) 7.22 - 7.42 (m, 10H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 0.1H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 0.9H), 6.63 - 6.65 (m, 1H), 6.52 (dd, J = 2.3および8.1 Hz, 1H), 3.7 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.0 - 3.08 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.62 - 2.72 (m, 3H), 2.32 - 2.48 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.8 - 1.9 (m, 2H), 1.48 - 1.54 (m, 1H), 1.4 (s, 2.7 H), 1.33 (s, 0.3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４８５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４８４．６）。

【０３００】

化合物２２（白色の固体、８ｍｇ、ＲＴ　２．９０１ｍｉｎ）：^{1}H NMR δ_H(400 MHz, CD_3OD) 7.23 - 7.42 (m, 10H), 6.8 - 6.84 (m, 1H), 6.53 - 6.62 (m, 2H), 3.69 - 3.74 (m, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 2.88 - 3.08 (m, 6H), 2.52 - 2.72 (m, 3H), 2.3 - 2.42 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.5 - 1.9 (m, 2H), 1.3 - 1.4 (m, 3H), 1.18 - 1.25 (m, 1H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４８５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４８４．６）。

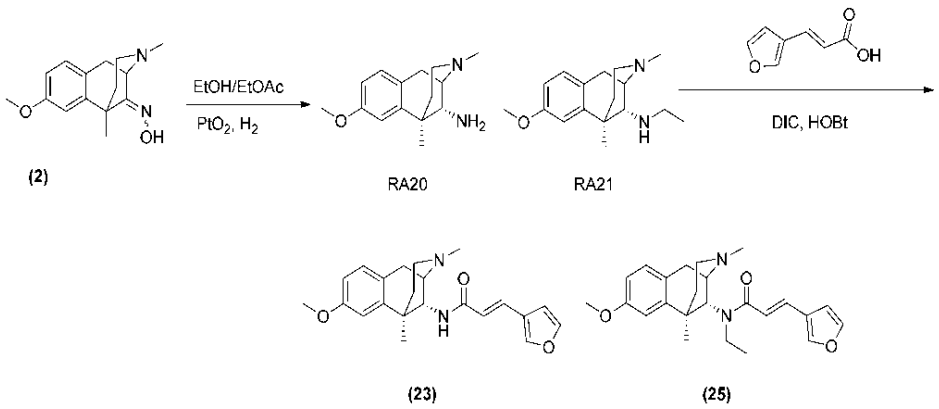
【実施例１７】

【０３０１】

（Ｅ）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アクリルアミド（化合物２３）；および（Ｅ）－Ｎ－エチル－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アクリルアミド（化合物２５）

【０３０２】

【化６１】



化合物２（０．２ｇ、０．７ｍｍｏｌ）およびPtO_2（２５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（１０ｍＬ）中混合物をH_2（３０ＰＳＩ）下で３０ｈ振盪させた。$CHCl_3$（１００ｍＬ）を添加し、触媒を濾過した。濾液をNH_4OH（２８％水性）で約ｐＨ９に中和した。$CHCl_3$層を真空下で濃縮することによって、粗生成物ＲＡ２０を生成した。ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２４７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：２４６．４）；およびＲＡ２１、ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２７５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：２７４．４）］。

【０３０３】

１，３－ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ、０．１２ｍＬ、０．８ｍｍｏｌ）を、０℃でＤＣＭ（４ｍＬ）中の上記粗生成物、３－（３－フリル）アクリル酸（０．１１ｇ、０．８ｍｍｏｌ）および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０７ｍｍｏｌ）に添加した。反応混合物をＲＴで１４ｈ振盪させた。固体を濾過し、濾液をＮａＯＨ（１Ｎ１ｍＬ）で洗浄し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、化合物２３および化合物２５を生成した。

【０３０４】

化合物２３（ＴＦＡ塩、白色の固体、２０ｍｇ）：^1H NMR δ_H(400 MHz, CD_3OD) 7.68 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.4および8.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.04 - 3.18 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.56 - 2.62 (m, 1H), 1.96 - 2.03 (m, 1H), 1.64 - 1.71 (m, 1H), 1.42 (s, 3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３６７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３６６．４）。

【０３０５】

化合物２５（ＴＦＡ塩、白色の固体、３０ｍｇ）：）：^1H NMR δ_H(400 MHz, CD_3OD) 7.76 (s, 1H), 7.52 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.8 - 6.91 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.63 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.85 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.24 - 3.36 (m, 2H), 2.94 - 3.16 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.6 - 2.68 (m, 1H), 1.96 - 2.04 (m, 1H), 1.62 - 1.68 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.92 (t, J = 7.1Hz, 3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３９５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３９４．５）。

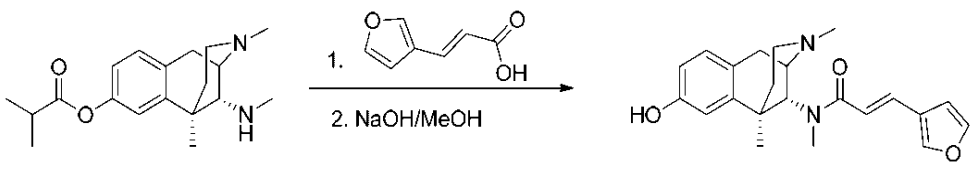
【実施例１８】

【０３０６】

（Ｅ）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（化合物２４）

【０３０７】

【化６２】



RA22 (24)

１，３－ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ、０．１ｇ、０．８ｍｍｏｌ）を、０℃でＲＡ２２（０．２５ｇ、０．８ｍｍｏｌ）、３－（３－フリル）アクリル酸（０．２ｇ、１．４ｍｍｏｌ）および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．１４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）中溶液に添加した。反応混合物をＲＴで１４ｈ振盪させた。固体を濾過し、濾液をＮａＯＨ（１Ｎ１ｍＬ）で洗浄し、真空下で濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（４ｍＬ）中に溶解し、ＲＴで１４ｈ、０．５ｍＬのＮａＯＨ（水性２Ｎ）で処理した。真空下で濃縮した後、残渣を$CHCl_3$（１０ｍＬ）中に溶解し、１Ｎ　ＨＣｌで約ｐＨ３に中和した。有機層を濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、化合物２４を生成した（ＴＦＡ塩、白色の固体、６０ｍｇ）^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.76 (s, 0.1H), 7.74 (s, 0.9H), 7.47 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.68 - 6.76 (m, 3H), 6.64 (dd, J = 2.2および8.3 Hz, 1H), 4.76 - 4.8 (m, 1H), 3.68 - 3.72 (m, 1H), 2.98 - 3.16 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.58 - 2.64 (m, 1H), 1.98 - 2.05 (m, 1H), 1.58 - 1.64 (m, 1H), 1.41 (s, 3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３６７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３６６．４）。

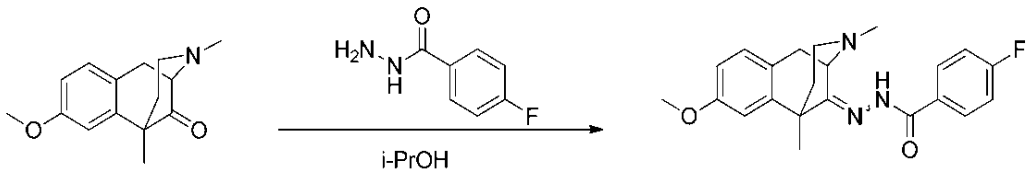
【実施例１９】

【０３０８】

４－フルオロ－Ｎ’－（（２Ｓ，６Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イリデン）ベンゾヒドラジド（化合物２６）

【０３０９】

【化６３】



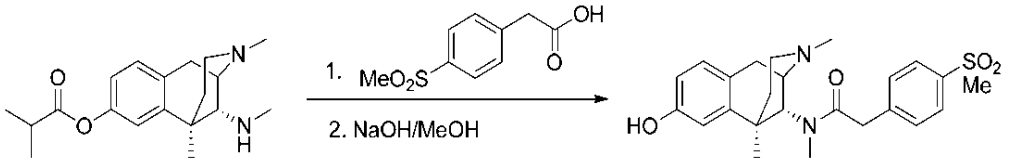
RA1 (26)

ＲＡ１（１２０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）と４－フルオロベンズヒドラジド（０．５２ｍｍｏｌ、８０ｍｇ、Ｏａｋｗｏｏｄ）のｉ－ＰｒＯＨ／ＡｃＯＨ（２ｍＬ／０．２ｍＬ）中混合物を６０℃で３ｈ振盪させた。溶媒を真空下で除去し、生成物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製した。

【０３１０】

化合物２６（ＴＦＡ塩、白色の固体、３０ｍｇ）：^{1}H NMR δ_H(400 MHz, CD_3OD) 7.8 (dd, J = 5.2および8.5 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 2.6および8.3 Hz, 1H), 4.2 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.24 - 3.3 (m, 1H), 2.98 - 3.04 (m, 1H), 2.44 - 2.48 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.0 - 2.08 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.2 - 1.54 (m, 1H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３８２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３８１．４）。

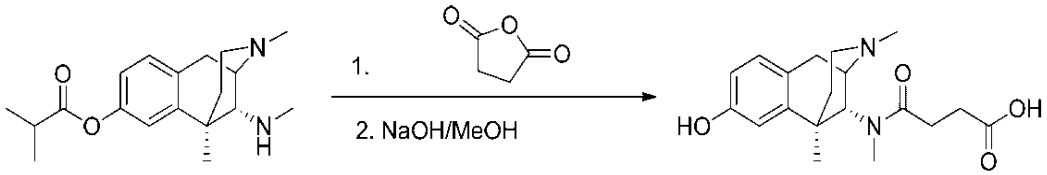
【実施例２０】
【０３１１】
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－２－（４－（メチルスルホニル）フェニル）アセトアミド（化合物２７）
【０３１２】
【化６４】



RA22 (27)

３－（３－フリル）アクリル酸の代わりに４－（メチルスルホニル）フェニル酢酸（Ａｌｄｒｉｃｈ）を使用して、化合物２４に対する手順に従い、同様の方式で化合物２７を調製した。逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で化合物２７を精製した（ＴＦＡ塩、３０ｍｇ、白色の固体）。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.8 - 7.86 (m, 2H), 7.5 (d, J = 8.5 Hz, 0.5H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1.5H), 6.96 - 7.01 (m, 1H), 6.68 - 6.74 (m, 1H), 6.6 - 6.65 (m, 1H), 4.6 - 4.9 (m, 1H), 3.64 - 3.96 (m, 3H), 3.24 - 3.32 (m, 1H), 3.0 - 3.1 (m, 6H), 2.6 - 2.86 (m, 6H), 1.94 - 2.2 (m, 1H), 1.58 - 1.62 (m, 1H), 1.38 - 1.44 (m, 3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４４３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４４２．６）。

【実施例２１】
【０３１３】
４－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）アミノ）－４－オキソブタン酸（化合物２８）
【０３１４】
【化６５】



RA22 (28)

コハク酸無水物（５０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を、０℃でＲＡ２２（０．１ｇ、０．３ｍｍｏｌ）の$CHCl_3$（２ｍＬ）中溶液に添加した。反応混合物をＲＴで２４ｈ振盪させた。水性のワークアップ後、粗生成物をＭｅＯＨ（４ｍＬ）中に溶解し、ＲＴで１４ｈ、０．５ｍＬのＮａＯＨ（水性２Ｎ）で処理した。溶媒を真空下で除去した。残渣を$CHCl_3$（１０ｍＬ）中に溶解し、１Ｎ　ＨＣｌで約ｐＨ３に中和した。有機層を濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、ＴＦＡ塩として化合物２８を生成した（白色の固体、３０ｍｇ）。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.4および8.3 Hz, 1H), 4.62 - 4.9 (m, 1H), 3.58 - 3.82 (m, 1H), 2.9 - 3.18 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.5 - 2.57 (m, 4H), 1.92 - 2.02 (m, 1H), 1.57 - 1.62 (m, 1H), 1.36 - 1.45 (m, 3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３４

７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３４６．４）。

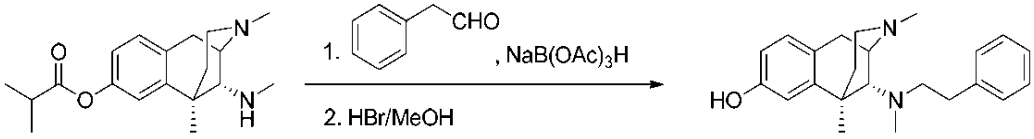
【実施例２２】

【０３１５】

（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３，６－ジメチル－１１－（メチル（フェネチル）アミノ）－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物２９）

【０３１６】

【化６６】



RA22 (29)

ＲＡ２２（０．１５ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、フェニルアセトアルデヒド（０．１ｇ、０．８ｍｍｏｌ）、および４Ａ　ＭＳ（０．２ｇ）のCH_3CN（１ｍＬ）中混合物を、ＲＴで２ｈ振盪させた。次いで、$NaB(OAc)_3H$（０．２ｇ、０．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をＲＴで１６ｈ振盪させた。固体を濾過し、$CHCl_3$（１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を水で洗浄し、濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（４ｍＬ）／ＨＢｒ（水性４８％、０．４ｍＬ）中に溶解し、混合物を６０℃で１４ｈ加熱した。溶媒を真空下で蒸発させ、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、ＴＦＡ塩として化合物２９を生成した（３２ｍｇ、白色の固体）。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.12 - 7.17 (m, 2H), 7.04 - 7.09 (m, 1H), 6.99 - 7.02 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.6 (dd, J = 2.6および8.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.88 - 3.18 (m, 6H), 2.84 (s, 3H), 2.6 - 2.76 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.84 - 1.88 (m, 1H), 1.43 - 1.46 (m, 1H), 1.38 (s, 3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３５０．５）。

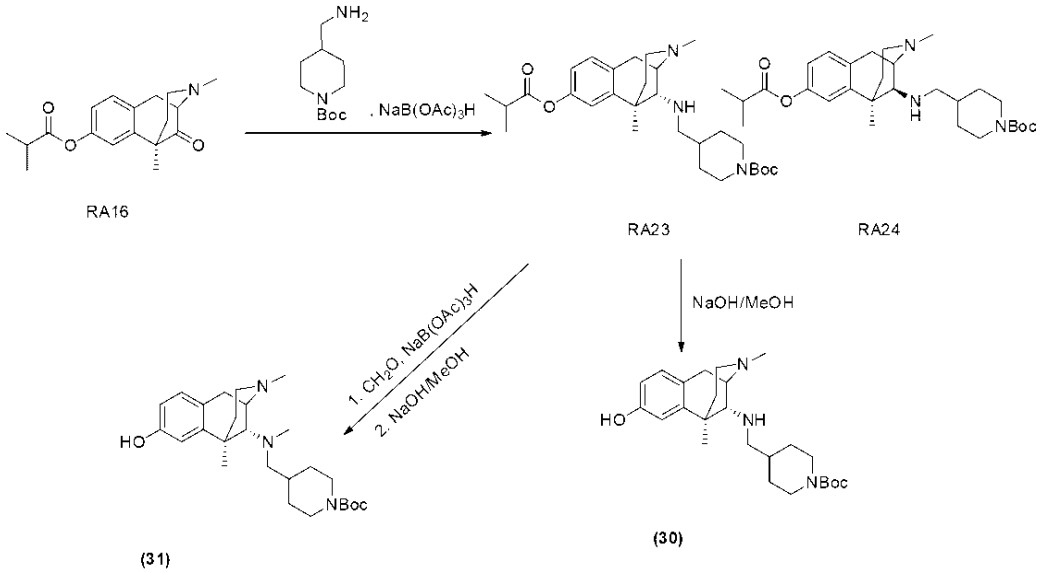
【実施例２３】

【０３１７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物３０）；およびｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物３１）

【０３１８】

【化６７】



ＲＡ１６（０．２ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、１－Ｂｏｃ－４－（アミノメチル）ピペリジン（２００ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）、および４Ａ　ＭＳのＣＨ$_3$ＣＮ（１ｍＬ）中混合物をＲＴで２ｈ振盪させ、次いでＮａＢ（ＯＡｃ）$_3$Ｈ（０．３ｇ、１．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をＲＴで１６ｈ振盪させた。固体を濾過し、ＣＨＣｌ$_3$（１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を水で洗浄し、濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、ＴＦＡ塩として所望の生成物ＲＡ２３を得た（１００ｍｇ、ＲＴ　０．９０７ｍｉｎ、および９０ｍｇのＲＡ２４、ＲＴ　１．２０１ｍｉｎ）。

【０３１９】

ＲＡ２３（２０ｍｇ、１ｍＬのＭｅＯＨ中０．０４ｍｍｏｌ）および水性２ＮのＮａＯＨ（０．１ｍＬ）の混合物をＲＴで２４ｈ振盪させた。反応をＴＦＡ（ＣＨ$_3$ＣＮ、０．１ｍＬ中２Ｎ）でクエンチした後、生成物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、ＴＦＡ塩として化合物３０を生成した（白色の固体、１０ｍｇ）。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.4および8.3 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.99 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.24 - 3.3 (m, 1H), 3.1 - 3.18 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.9 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 8.6および12.5 Hz, 1H), 2.62 - 2.72 (m, 3H), 2.06 - 2.13 (m, 1H), 1.82 - 1.88 (m, 1H), 1.62 - 1.68 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 0.99 - 1.09 (m, 2H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４２９．６）。

【０３２０】

ＮａＢ（ＯＡｃ）$_3$Ｈ（８０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を、ＲＴでＲＡ２３（２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド（３６％水性、０．０５ｍＬ、０．６ｍｍｏｌ）のＣＨ$_3$ＣＮ（０．４ｍＬ）中溶液に添加した。反応混合物をＲＴで１２ｈ振盪させた。反応をＭｅＯＨ（２ｍＬ）およびＮａＯＨ（水性２Ｎ、０．４ｍＬ）でクエンチした。生成した混合物をＲＴで２４ｈ振盪させた。溶媒を真空下で蒸発させた後、残渣をＣＨＣｌ$_3$（６ｍＬ）中に溶解し、ＴＦＡ（ＣＨ$_3$ＣＮ中２Ｎ）で約ｐＨ２に中和した。有機層を濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、ＴＦＡ塩として化合物３１を生成した（白色の固体、６ｍｇ）。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 2.4および8.3 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.02 - 3.18 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.56 - 2.68 (m, 3H), 2.36 - 2.42 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.82 - 1.86 (m, 1H), 1.56 - 1.65 (m, 3H), 1.46 - 1.52 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 0.76 - 0.88 (m, 2H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝

４４４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４４３．６）。

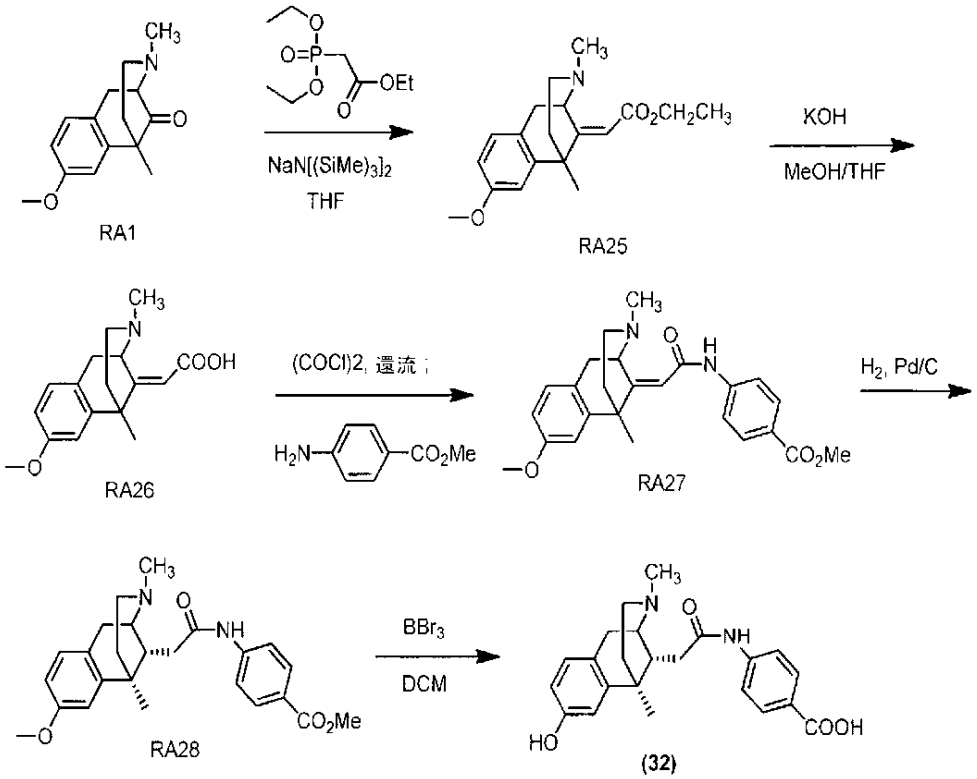
【実施例２４】

【０３２１】

４－（２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アセトアミド）安息香酸（化合物３２）；および２－（２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アセトアミド）安息香酸（化合物３５）

【０３２２】

【化６８】



トリエチルホスホノアセテート（１１２ｍｇ、１．２当量、０．５４ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２ｍＬ）中氷冷溶液に、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（ＴＨＦ中１．０Ｍ、０．６８ｍＬ、１．５当量、０．６８ｍｍｏｌ）を滴加した。１５ｍｉｎ撹拌後、ＴＨＦ（１ｍＬ）中化合物ＲＡ１（１０４ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。生成した混合物をＲＴで終夜撹拌し、水（２ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製することによって、油として８９ｍｇのＲＡ２５を得た。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.05 (d, J = 8.55 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.85 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.85および8.55 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.23 (d, J = 5.92 Hz, 1H), 4.18 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 6.36および18.20 Hz, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.02 Hz, 3H).

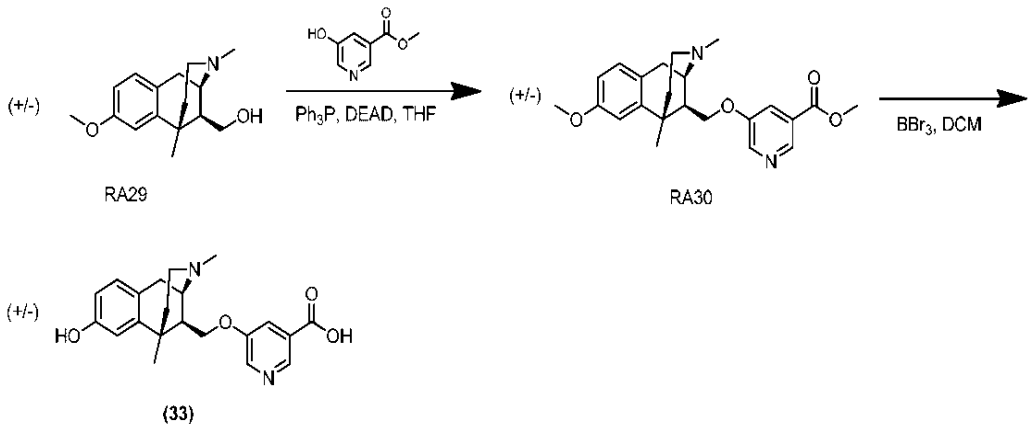
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３１５）。

【０３２３】

化合物ＲＡ２５（３２０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ（２ｍＬ、１：１）中溶液に、ＫＯＨ（２ｍＬ、水中２Ｎ）を添加した。生成した混合物をＲＴで３ｈ撹拌し、ＭｅＯＨを蒸発させた。０℃に冷却後、１Ｎ　ＨＣｌを使用して溶液をｐＨ＝４に中和し

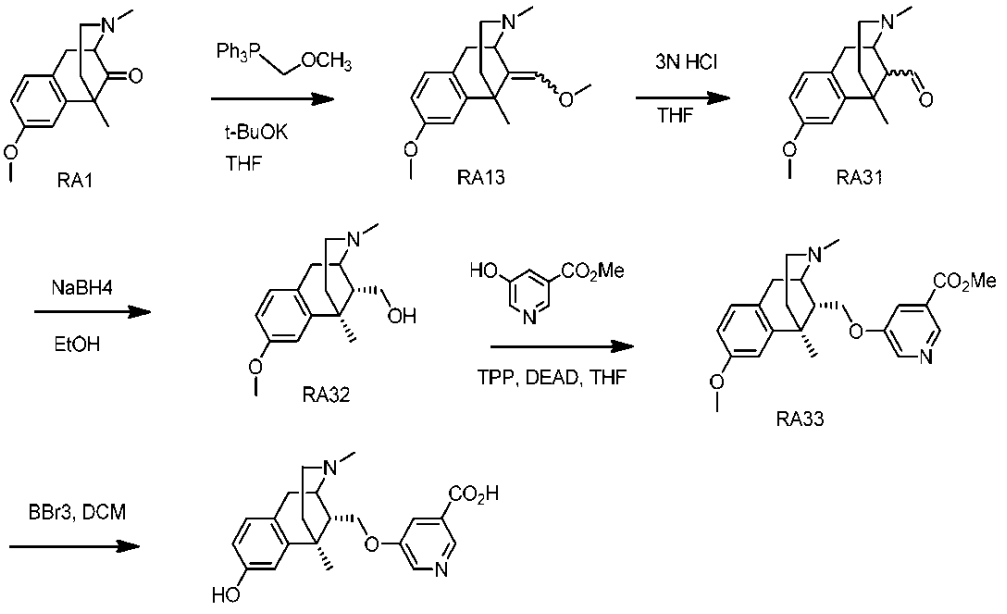
た。沈殿物を濾過し、Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄し、乾燥させることによって、白色の固体として２４４ｍｇのＲＡ２６を得た。
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 12.90 (br s, 1H), 7.11 (d, J = 8.55 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.55 Hz, 1H), 6.07 (br s, 1H), 5.59 (d, J = 6.36 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.20-3.40 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.58 (s, 3H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２８８［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：２８７）。
【０３２４】
丸底フラスコに、ＲＡ２６（２００ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、塩化オキサリル（２ｍＬ）および１～２滴のＤＭＦを添加した。生成した混合物を３０ｍｉｎ加熱還流させ、次いで塩化オキサリルを減圧下で除去した。残渣を無水ＤＣＭ（４ｍＬ）およびメチル４－アミノ安息香酸（８８ｍｇ、１．２当量、０．８４ｍｍｏｌ）中に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＥＡ、１ｍＬ）を添加した。混合物をＲＴで終夜撹拌し、次いで濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、０～５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製することによって、茶色の発泡体として、２２２ｍｇのＲＡ２７を得た。
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４２０）。
【０３２５】
ＲＡ２７（２００ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）中溶液に、木炭（５０ｍｇ）中１０％Ｐｄを添加した。反応ボトルを密封し、脱気し、次いでＨ$_2$バルーンに曝した。ＲＴで終夜撹拌後、溶液を濾過し、濃縮することによって、ＲＡ２８を得た。粗材料を次のステップで、さらなる精製なしでそのまま使用した。
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 10.41 (br s, 1H), 7.91 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 2.93-3.25 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.39-2.57 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.56 (d, J = 14.25 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４２２）。
【０３２６】
ＲＡ２８（２００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）中のドライアイス冷却溶液（－７８℃）に、ＢＢｒ$_3$（ＤＣＭ中０．５ｍＬ）を添加した。反応混合物を３ｈにわたりゆっくりと室温に温め、次いで飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（１ｍＬ）でクエンチした。ＤＣＭの蒸発後、残渣をＭｅＯＨ（２ｍＬ）中に溶解し、逆相カラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、０．１％ＴＦＡを加えたＡＣＮ／水、０～９５％）で精製することによって、白色の粉末として７９ｍｇの化合物３２のＴＦＡ塩を得た。
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, MeOD) 10.02 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.41 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.41および8.33 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.03-3.16 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.95 (dt, J = 4.82および14.25 Hz, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.40 (s, 3H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３９４）。
【０３２７】
メチル４－アミノ安息香酸ではなく、メチル２－アミノ安息香酸を使用して、同様の方式で、ＲＡ２６から２－（２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アセトアミド）安息香酸（化合物３５）を調製した。逆相カラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、０．１％ＴＦＡを加えたＡＣＮ／水、０～９５％）での精製により、白色粉末として化合物３５のＴＦＡ塩を得た。
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, MeOD) 8.37 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.53および8.11 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 1.53および7.23 Hz, 1H), 7.07 (dt, J = 1.10および7.23 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.63および8.33 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.06-3.18 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.49-2.70 (m,

3H), 2.12 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.59 (d, J = 13.81 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３９４）。
【実施例２５】
【０３２８】
５－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）ニコチン酸（化合物３３）；３－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）安息香酸（化合物４１）
【０３２９】
【化６９】



Ｐｈ$_3$Ｐ（０．２６２ｇ、１．００ｍｍｏｌ、１．５当量）のＴＨＦ（５ｍＬ）中混合物に、アゾジカルボン酸ジエチル（ＤＥＡＤ）（トルエン中４０％、０．４５ｍＬ、０．９９ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。これを２ｍｉｎ撹拌し、次いでメチル５－ヒドロキシニコチネート（０．１０６ｇ、０．６９２ｍｍｏｌ、１．０５当量）を添加した。さらに２ｍｉｎ後、化合物ＲＡ２９（０．１７２ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液を添加した。終夜撹拌後、反応混合物をヘキサン中０～２５％ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲル上でのクロマトグラフにかけた。生成物画分を減圧下で蒸発させることによって、黄褐色固体として、生成物ＲＡ３０を得た（０．１４１ｇ）。ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３９６）。
【０３３０】
化合物ＲＡ３０（０．１４１ｇ、０．３５６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）中に懸濁させ、氷塩槽内で冷却した。ＢＢｒ３（０．３２ｍＬ、３．３ｍｍｏｌ、９当量）を添加した。１０分後氷塩槽を除去し、反応物を３日間撹拌した。反応混合物をさらに１０ｍＬのＤＣＭで希釈し、５ｍＬの５Ｎ　ＮａＯＨでクエンチした。層を分離し、水性部分をもう一度１０ｍＬのＤＣＭで洗浄した。合わせた有機物を５ｍＬの水で一度逆抽出し、第２の水性部分を第１の水性部分と合わせた。水性部分を５Ｎ　ＨＣｌで約ｐＨ７に調整し、次いで減圧下で蒸発させた。残渣を１５ｍＬのＡＣＮと共に粉砕し、濾過し、１０ｍＬのＡＣＮで逐次的に洗浄し、次いで１０ｍＬのＭｅＯＨで２回洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて残渣を得て、ＴＦＡで酸性化し、逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．１％ＴＦＡを加えたＡＣＮ／水、０～５０％）を介して精製した。生成物画分を凍結し、凍結乾燥させることによって、クリーム色の粉末として生成物化合物３３のＴＦＡ塩を得た（０．０４６ｇ）。
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 13.57 (br s, 1H), 9.32 (br s, 1H), 9.17 (br s, 1H), 8.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 2.9, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 2H), 4.14 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.57-2.43 (m, 2H),

2.11 (dt, J = 14.0, 3.9 Hz, 1H), 1.46-1.38 (m, 4H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３６８）。
【０３３１】
メチル５－ヒドロキシニコチネートではなくメチル３－ヒドロキシベンゾエートを使用して、同様の方式でＲＡ２９から３－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）安息香酸（化合物４１）を調製した。逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８、０．１％ＴＦＡを加えたＡＣＮ／水、０～６０％）での精製により、白色粉末として化合物４１のＴＦＡ塩を得た。
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 13.08 (br s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.43-4.34 (m, 2H), 4.13 (br d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.87 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.09 (dt, J = 13.8, 4.6 Hz, 1H), 1.46-1.37 (m, 4H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３６７）。
【実施例２６】
【０３３２】
５－（（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）ニコチン酸（化合物３４）
【０３３３】
【化７０】



(34)

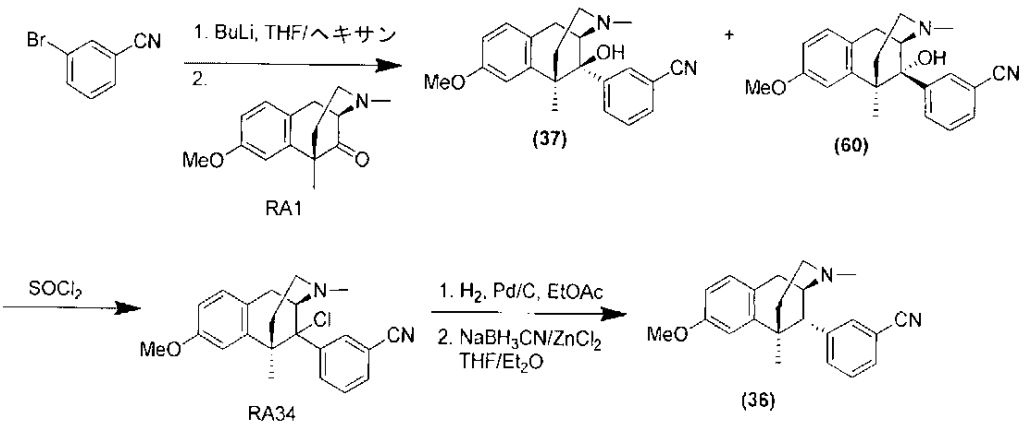
氷浴中で冷却した、化合物ＲＡ１（５．００ｇ、２０．４１ｍｍｏｌ、１当量）および（メトキシメチル）トリフェニルホスホニウムクロリド（９．７９ｇ、２８．５７ｍｍｏｌ、１．４当量）のＴＨＦ（１４８ｍＬ）中溶液に、カリウムｔ－ブトキシド（ＴＨＦの１Ｍ溶液、３６．７ｍＬ、３６．７ｍｍｏｌ）を添加した。氷浴を除去し、混合物を室温で５ｈ撹拌した。
【０３３４】
反応混合物を冷たいH_2O上に注入し、ＥｔＯＡｃで２回抽出し、ブラインで洗浄し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中５０～１００％ＥｔＯＡｃ、続いてＤＣＭ中１０～３０％のＭｅＯＨ）で精製することによってシロップとして

４．０８ｇのＲＡ１３を生成した。
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２７４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：２７３）。
【０３３５】
ＲＡ１３（２．７８ｇ、１０．１８ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（２５ｍｌ）中溶液に、３Ｎ　ＨＣｌ（３４ｍＬ、１０１．８ｍｍｏｌ、１０．０当量）を添加した。混合物を５０℃で６ｈ撹拌し、次いでこれを冷たいH_2O（５０ｍＬ）上に注入し、２Ｍ　ＮａＯＨ（５０ｍＬ）を添加することによって、ｐＨを８に調整した。混合物をＤＣＭで２回抽出し、Na_2SO_4で脱水し、濃縮することによって、異性体混合物として２．１ｇのＲＡ１４を生成した。ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：２５９）。
【０３３６】
ＲＡ１４（３．３４ｇ、１２．８５ｍｍｏｌ、１．０当量）のＥｔＯＨ（３６ｍＬ）中溶液に、０℃で$NaBH_4$（０．５３ｇ、１４．１３ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を１０ｍｉｎ撹拌し、H_2O（１０ｍＬ）を添加し、ＥｔＯＨを減圧下で除去し、有機部分をＤＣＭで抽出し、Na_2SO_4で脱水し、ジアステレオマー混合物としての２．６ｇの淡黄色の固体に濃縮した。これを、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５～２５％ＭｅＯＨ（１Ｎ　NH_3）／ＤＣＭ）で精製することによって、さらに極性の異性体として１．４８ｇｍのＲＡ３２を生成した。
^{1}H NMR δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.69-6.65 (m, 2H), 4.39 (t, J = 4.82Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.88 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.30(m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.70 (td, J = 4.4, 12.3 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.18 (d, J = 13.4 Hz, 1H)
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：２６１）。
【０３３７】
ＲＡ３２（０．３１９ｇ、１．２２ｍｍｏｌ、１．０当量）、メチル－５－ヒドロキシ－３－ピリジンカルボキシレート（０．４６ｇ、３．６３ｍｍｏｌ、３．０当量）、およびトリフェニルホスフィン（０．８０ｇ、３．６３ｍｍｏｌ、３．０当量）のＴＨＦ（６．４ｍＬ）中混合物に、０℃でＤＥＡＤ（１．５８ｇ、３．６３ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。氷浴を除去し、混合物を１６ｈ撹拌した。H_2Oを添加し、有機部分をＥｔＯＡｃで２回抽出し、Na_2SO_4で脱水し、２．２ｇの粗製の混合物に濃縮した。これを、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ中５～２５％のＭｅＯＨ（１Ｎ　ＮＨ３））で精製することによって、０．０９０ｇのＲＡ３３を生成した。ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３９６）。
【０３３８】
ＲＡ３３（０．０４２ｇ、０．１０６ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（０．４ｍＬ）中溶液を、０℃で三臭化ホウ素（０．０４１ｍＬ）のＤＣＭ（０．１５ｍＬ）中溶液に添加した。５ｈ後、追加の三臭化ホウ素（０．０２０ｍＬ）をＤＣＭ（０．１０ｍＬ）で希釈し、反応物に添加した。これを室温で１６ｈ撹拌し、氷浴中で冷却し、飽和$NaHCO_3$でゆっくりと中和した。有機部分を分離し、濃縮し、ＤＣＭ中５～２５％ＭｅＯＨ（１Ｎ　ＮＨ３）を用いてシリカゲル上で精製することによって、８．０ｍｇの化合物３４を生成した。
^{1}H NMR δ_H (300 MHz, CD3OD) 8.66 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 2.6および8.3 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.82(t, J = 10.1 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.10-2.00 (td, J = 4.6および15.6 Hz, 1H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.56 (s, 3H)、ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３６８）。
【実施例２７】
【０３３９】
３－（（６Ｒ，１１Ｓ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２

，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンゾニトリル（化合物３７）；３－（（６Ｒ，１１Ｒ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンゾニトリル（化合物６０）；３－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンゾニトリル（化合物３６）；および（６Ｓ，１１Ｒ）－１１－（３－（ベンジルオキシ）フェニル）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン（化合物６１）

【０３４０】

【化７１】



ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ、４．２ｍＬ、１０．５ｍｍｏｌ、１．０５当量）を、－７８℃で、ＴＨＦ（２４ｍＬ）中３－ブロモベンゾニトリル（１．８２ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）にゆっくりと添加し、溶液を－７８℃で１０分間撹拌した。ＲＡ１（１．２３ｇ、５ｍｍｏｌ、０．５当量）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液を添加し、溶液を－７８℃からＲＴまで温めた。９０分後、ＥｔＯＡｃを添加し、溶液を飽和ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濃縮した。生成した物質を中圧液体クロマトグラフィー（ＭＰＬＣ）（０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、４０ｇ）で精製することによって、黄色の油として、化合物６０、５５０ｍｇおよび化合物３７、１．１８ｇを得た。

【０３４１】

化合物６０：^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 8.77 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.26 (bs, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.86-6.75 (m, 2H), 6.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.32 (bs, 1H), 4.0 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.34 (ABq, J = 65.8, 18.4 Hz, 2H), 3.18-2.87 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.08 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３４８）。

【０３４２】

化合物３７：^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 9.36 (bs, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.26 (d, J = 19.7 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 4.6 Hz, 3 H), 2.46-2.27 (m, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.33 (d, J = 12.0 Hz, 1H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３４８）。

【０３４３】

塩化チオニル（３５ｍＬ、過剰量）を、化合物３７と化合物６０（２．２４ｇ、１当量）の混合物に添加し、溶液を７０℃で９０ｍｉｎ加熱した。溶液を濃縮し、ＥｔＯＡｃを

添加した。溶液を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濃縮し、ＭＰＬＣ（０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、４０ｇ）で精製することによって、黄色の油として、ＲＡ３４、１．０ｇを得た。ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を添加し、１０バールで、１ｍＬ／ｍｉｎでの再循環形式で、Ｈ－Ｃｕｂｅ［ＴｈａｌｅｓＮａｎｏ、モデルＨＣ－２．ＳＳ］上のＰｄ／Ｃカートリッジに溶液を流した。４５分後、圧力を３０バールに増加させ、３．５ｈ後、圧力を６０バールに増加させ、流量を０．５ｍＬ／ｍｉｎに低下させた。６ｈ後反応を停止すると、極めてわずかな生成物への変換が観察された。回収したＲＡ３４（７００ｍｇ、１当量）を８ｍＬのＴＨＦ中に溶解し、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（ＴＨＦ中１Ｍ、１当量）およびＺｎＣｌ$_2$（Ｅｔ$_2$Ｏ中１Ｍ、０．５当量）の予備混合溶液を添加した。溶液をＲＴで撹拌し、３日後、８ｍＬのＥｔ$_2$Ｏを添加し、続いてＮａＢＨ$_3$ＣＮ（ＴＨＦ中１Ｍ、１当量）およびＺｎＣｌ$_2$（Ｅｔ$_2$Ｏ中１Ｍ、０．５当量）の予備混合溶液を添加した。８日後、ＥｔＯＡｃを添加し、溶液を飽和ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濃縮した。生成した物質をＭＰＬＣ（０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、１２ｇ）で精製することによって、薄黄色の固体として、化合物３６、２３５ｍｇを生成した。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 9.39 (bs, 1H), 8.56 (bs, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.83 (td, J = 7.0, 2.4 Hz, 3H), 6.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.63 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 3.49-3.30 (m, 6H), 3.29-3.09 (m, 4H), 2.93 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.83-2.67 (m, 3H), 2.66 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 2.62-2.38 (m, 2H), 1.91 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 1.83-1.68 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３３２）。

【０３４４】

３－ブロモベンゾニトリルではなく、３－ベンジルオキシブロモベンゼンを使用して、同様の方式で、ＲＡ１から化合物６１を合成した。物質を分取ＨＰＬＣ［０～６０％のＭｅＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（０．０１％ＴＦＡ）］で精製することによって、化合物６１のＴＦＡ塩を生成した。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 9.21 (bs, 1H), 8.38 (bs, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 7.39-7.33 (m, 6H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.91-6.76 (m, 5H), 6.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.93 (dd, J = 13.8, 10.5 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 23.9 Hz, 6H), 3.59 (d, J = 16.0 Hz, 3H), 3.45-3.19 (m, 6H), 3.08 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.81-2.67 (m, 2H), 2.65 (d, J = 4.6 Hz, 5H), 1.8 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 0.99 (d, J = 55.4 Hz, 6H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４１３）。

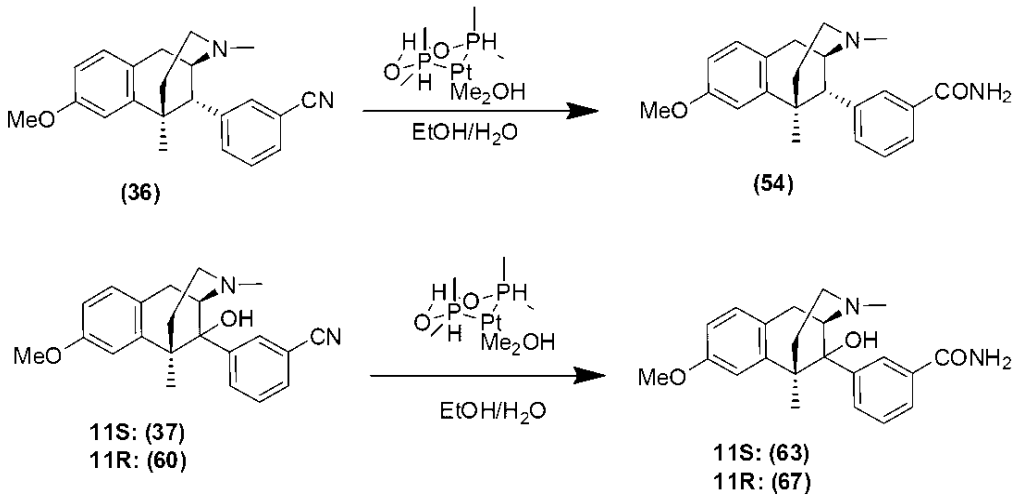
【実施例２８】

【０３４５】

３－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンズアミド（化合物５４）；３－（（６Ｒ，１１Ｓ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンズアミド（化合物６３）；および３－（（６Ｒ，１１Ｒ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンズアミド（化合物６７）。

【０３４６】

【化７２】



ＥｔＯＨ：Ｈ$_2$Ｏの４：１混合物を化合物３６（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、１当量）およびヒドリド（ジメチル亜ホスフィン酸－ｋＰ）［水素ビス（ジメチルホスフィニト－ｋＰ）］白金（ＩＩ）［Ｓｔｒｅｍ］（１３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、１０モル％）に添加した。溶液を８０℃で１６ｈ加熱し、次いで濃縮した。ＭＰＬＣ（０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）での精製により白色の泡として化合物５４を生成した。ほんの一部を分取ＨＰＬＣ［０～６０％のＭｅＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（０．０１％ＴＦＡ）］でさらに精製することによって、化合物５４のＴＦＡ塩を生成した。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 9.26 (bs, 1H), 8.49 (bs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 15.4, 8.3, 2.4 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 29.8 Hz, 6 H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.48-3.26 (m, 6H), 3.16 (dd, J = 16.7, 5.0 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.84-2.66 (m, 3H), 2.65-2.57 (m, 6H), 1.89 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 32.2 Hz, 6H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３５０）。

【０３４７】

同様の方式で、化合物３７および化合物６０からそれぞれ化合物６３および化合物６７を調製した。

【０３４８】

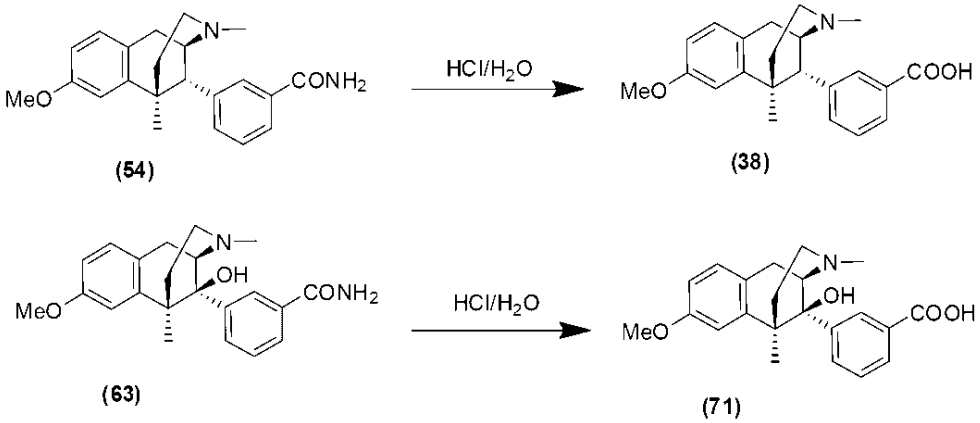
化合物６３：^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 9.32 (bs, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.24 (d, J = 18.9 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 2.48-2.43 (m, 6H), 1.75 (s, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.31 (d, J = 11.4 Hz, 1H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３６６）。

【０３４９】

化合物６７：^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 8.64-8.58 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (bs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.36-7.14 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.67-6.59 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.64 (s, 1H), 3.39 (dd, J = 19.3, 5.3 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.7

4 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.66-2.46 (m, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.61 (s, 3H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３６６）。
【実施例２９】
【０３５０】
３－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）安息香酸（化合物３８）；および３－（（６Ｒ，１１Ｓ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）安息香酸（化合物７１）
【０３５１】
【化７３】

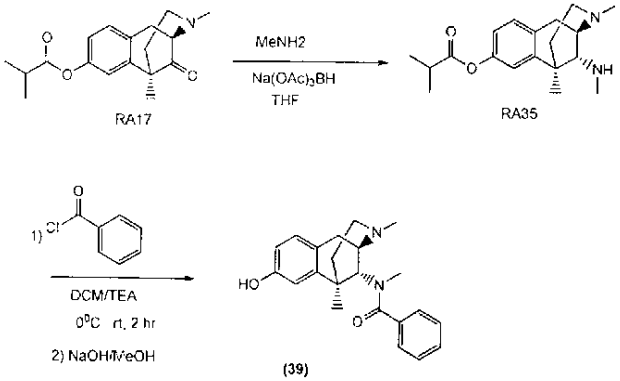


化合物５４（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を、１．５ｍＬの６Ｍ　ＨＣｌ中、７０℃で２１ｈ加熱した。濃縮、それに続く分取ＨＰＬＣの精製［０～６０％ＭｅＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（０．０１％ＴＦＡ）］により、化合物３８のＴＦＡ塩を得た。
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 13.13 (bs, 1H), 13.03 (bs, 1H), 9.30 (bs, 1H), 8.55 (bs, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 11.8, 2.2 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 28.9 Hz, 6 H), 3.67 (dd, J = 15.0, 12.2 Hz, 2H), 3.44-3.27 (m, 6H), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.96 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.84-2.63 (m, 4H), 1.89 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.0 (d, J = 28.7 Hz, 6H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３５１）。
【０３５２】
同様の方式で、化合物６３から化合物７１を調製した。ＭＰＬＣ（０～２０％（１０％ＮＨ$_4$ＯＨ／ＭｅＯＨ）／ＤＣＭ、１２ｇ）での精製により、透明な油として、そのカルボン酸アンモニウム塩としての化合物７１を得た。
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 8.11 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38-7.08 (m, 5H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.10 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.39-2.08 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.23-1.07 (m, 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３６７）。
【実施例３０】
【０３５３】
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルベンズアミド（化合物３９）；３－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］

アゾシン－１１－イル）（メチル）カルバモイル）安息香酸（化合物４７）；３－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）カルバモイル）安息香酸（化合物４８）；および４－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）カルバモイル）安息香酸（化合物５９）

【０３５４】

【化７４】



ＲＡ１７（５００ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）、ＭｅＮＨ$_2$（ＴＨＦ中２Ｍ、１ｍＬ、２ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラーシーブ（０．１ｇ）の無水ＡＣＮ（５ｍＬ）中混合物をＲＴで２ｈ撹拌した。Ｎａ（ＯＡｃ）$_3$ＢＨ［７０４ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ］を添加し、生成した混合物をＲＴで終夜撹拌した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$を使用して、反応混合物を塩基性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。ＥｔＯＡｃ溶液をＭｇＳＯ$_4$で脱水し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗製の化合物ＲＡ３５を次のステップでさらなる精製なしに使用した。

【０３５５】

粗製のＲＡ３５（３６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）中に溶解し、ＴＥＡ（０．２ｍＬ、１．４３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を氷浴で０℃に冷却し、次いでシリンジを介して塩化ベンゾイル（０．０３８ｍＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を滴加した。添加完了後、反応混合物を２ｈにわたりゆっくりとＲＴまで温めた。ヘキサン／アセトン（５：１）を溶離液として使用するシリカゲルカラムに反応混合物を充填して、エステル中間体を得た。これを、２Ｎ　ＮａＯＨ／ＭｅＯＨ（２ｍＬ／２ｍＬ）の混合物中で、５０℃で１ｈ撹拌した。生成した混合物を氷浴で冷却し、１Ｎ　ＨＣｌを使用して、ｐＨを７に調整し、次いでＥｔＯＡｃで抽出した。ＥｔＯＡｃ溶液をＭｇＳＯ$_4$で脱水し、溶媒を減圧下で蒸発させた。溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９５：５）を使用するフラッシュカラムに粗材料をかけることによって、白色の固体として２０ｍｇの化合物３９を得た。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.30-7.60 (m, 5H), 7.10 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.50-3.50 (m, 10H), 1.70-2.10 (m, 2H), 1.55 (s, 3H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３５０）。

【０３５６】

塩化ベンゾイルではなく、メチル３－（クロロカルボニル）ベンゾエートを使用して、同様の方式で、ＲＡ３５から化合物４７を調製した。逆相カラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、０．１％ＴＦＡを加えたＡＣＮ／水、０～９５％）での精製により、白色の固体として化合物４７のＴＦＡ塩を得た。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 8.10 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.30-3.30 (m, 8H), 1.60 (s, 3H), 1.40 (m, 1H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３９４）。

【０３５７】

塩化ベンゾイルではなく、メチル３－（クロロカルボニル）ベンゾエートを使用して、同様の方式で、ＲＡ３５から化合物４８を調製した。逆相カラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、０．１％ＴＦＡを加えたＡＣＮ／水、０～９５％）での精製により、白色の固体として化合物４８のＴＦＡ塩を得た。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.90-8.00 (m, 2H), 7.40-7.60 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.30-3.30 (m, 9H), 2.10 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.50 (s, 3H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３９４）。

【０３５８】

塩化ベンゾイルではなく、メチル４－（クロロカルボニル）ベンゾエートを使用して、同様の方式で、ＲＡ３５から化合物５９を調製した。逆相カラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、０．１％ＴＦＡを加えたＡＣＮ／水、０～９５％）での精製により、白色の固体として化合物５９のＴＦＡ塩を得た。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.95 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.30-3.30 (m, 9H), 2.10 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.50 (s, 3H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３９４）。

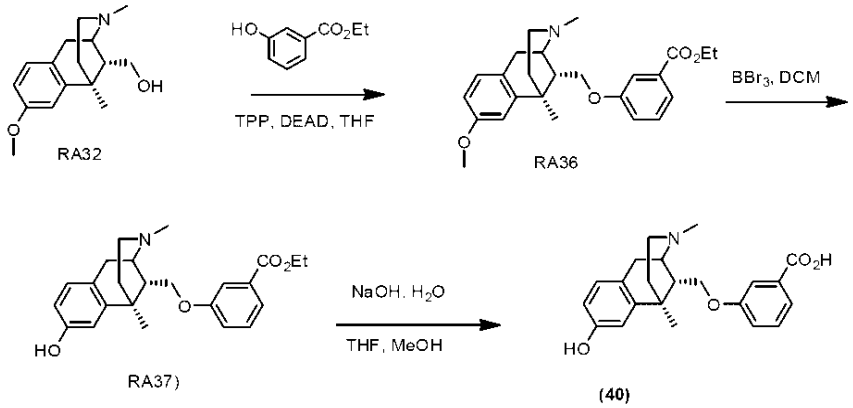
【実施例３１】

【０３５９】

３－（（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）安息香酸（化合物４０）

【０３６０】

【化７５】



ＲＡ３２（０．３１６ｇ、１．２１ｍｍｏｌ、１．０当量）、エチル－３－ヒドロキシベンゾエート（０．５０ｇ、３．０２ｍｍｏｌ、２．５当量）、およびトリフェニルホスフィン（０．７９ｇ、３．０２ｍｍｏｌ、２．５当量）のＴＨＦ（５．１ｍＬ）中混合物に、０℃でＤＥＡＤ（１．４０ｍＬ、３．０２ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加した。氷浴を除去し、混合物を１６ｈ撹拌した。H_2Oを添加し、有機部分をＥｔＯＡｃで２回抽出し、Na_2SO_4で脱水し、濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中０～９０％ＥｔＯＡｃおよびＤＣＭ中０～１５％のＭｅＯＨ）で精製することによって、４６ｍｇのＲＡ３６を生成した。ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４０９）。

【０３６１】

ＲＡ３６（０．０４６ｇ、０．１１２ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）中溶液に、０℃で三臭化ホウ素（０．０４３ｍＬ）のＤＣＭ（０．１０ｍＬ）中溶液を添加した。氷浴を除去し、混合物を室温で１６ｈ撹拌した。これを氷浴中で冷却し、飽和$NaHCO_3$でゆっくりと中和し、濃縮乾燥させて、粗製のＲＡ３７を生成し、これを、「

そのまま」次のステップにおいて反応させた。ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３９５）。

【０３６２】

以前のステップからの粗製ＲＡ３７のＴＨＦ（０．５ｍＬ）中混合物を、ＮａＯＨ（０．１８ｇ、０．４４８ｍｍｏｌ、４．０当量）のH_2O（０．５ｍＬ）中溶液に添加した。ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）を添加し、混合物を室温で１６ｈ撹拌した。追加のＮａＯＨ（０．１８ｇ、０．４４８ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加し、混合物を室温で６ｈ撹拌した。これを希釈塩酸で中和し、シリカゲル上で濃縮乾燥させ、ＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ（１Ｎ　NH_3）を用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、固体を生成した。これを、ＭｅＯＨと共に粉砕し、乾燥することによって、白色の固体として、１４．７ｍｇの化合物４０のアンモニウム塩を生成した。

^{1}H NMR δ_H (300 MHz, D2O) 7.32-7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.64 (d, 8.3 Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.95-3.91(m, 1H), 3.59-3.52 (t, 10.1 Hz, 1H), 3.04-2.95(m, 3H), 2.78(s, 3H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.46-2.39(m, 1H), 1.91 (t, J = 16.9 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H)、ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３６７）。

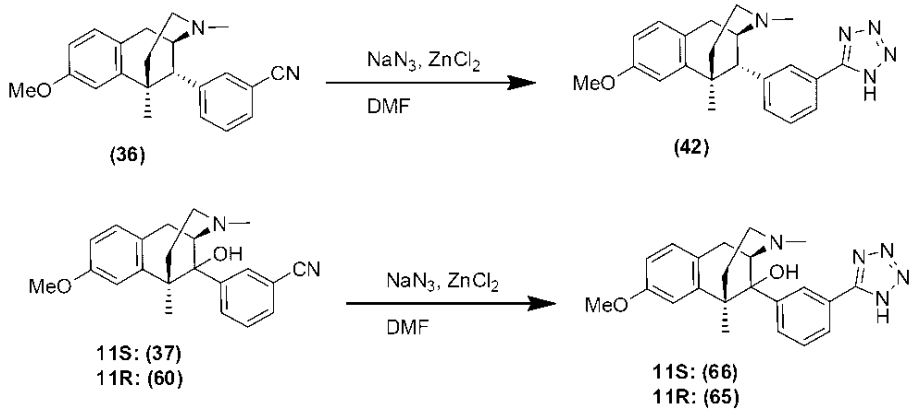
【実施例３２】

【０３６３】

（６Ｓ，１１Ｒ）－１１－（３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン（化合物４２）；（６Ｒ，１１Ｒ）－１１－（３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オール（化合物６５）；および（６Ｒ，１１Ｓ）－１１－（３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オール（化合物６６）

【０３６４】

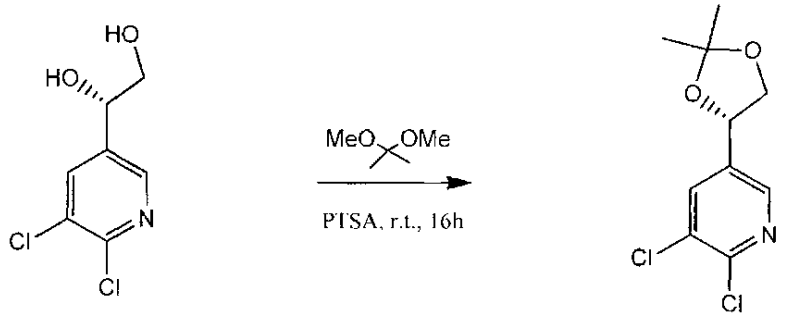
【化７６】



化合物３６（３３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１当量）、NaN_3（１０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１．５当量）、および$ZnCl_2$（２０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１．５当量）のＤＭＦ（０．４ｍＬ）中溶液を１４０℃で１８ｈ加熱した。溶液をＲＴに冷却し、２ｍＬの水を添加した。生成した固体を濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥することによって、白色の固体として化合物４２を生成した。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, ACN-d3) 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.67 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 13.4 H

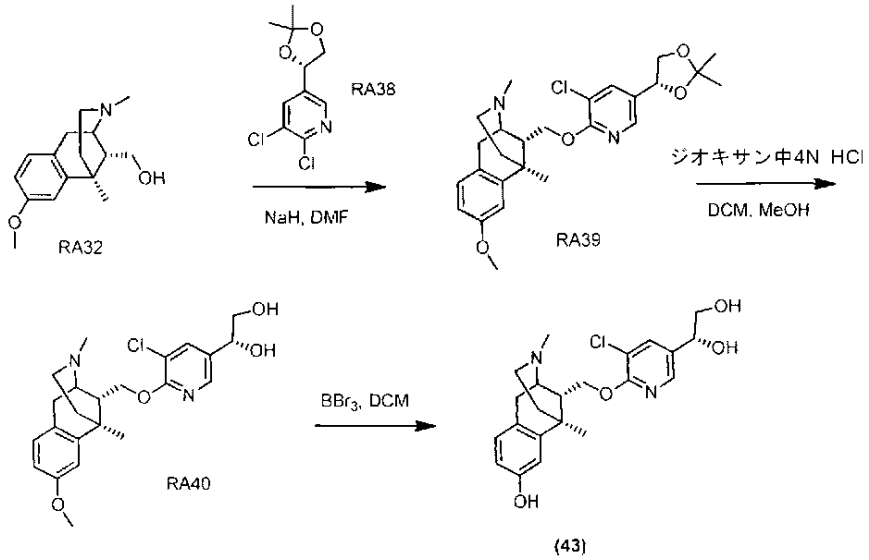
z, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.62 (td, J = 14.5, 3.8 Hz, 1H), 2.57-2.49 (m, 1H), 0.99 (s, 3H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３７６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３７５）。
【０３６５】
同様の方式で、化合物３７および化合物６０からそれぞれ化合物６６および化合物６５を調製した。
【０３６６】
化合物６６
^{1}H NMR δ_{H} (400 MHz, ACN-d3) 8.45 (s, 1H), 7.98-7.67 (m, 2H), 7.28 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.19 (d, J = 19.5 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.79-2.49 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (d, J = 11.0 Hz, 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３９１）。
【０３６７】
化合物６５
^{1}H NMR δ_{H} (400 MHz, ACN-d3) 8.53 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 3.95 (bs, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 21.0, 6.8 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 18.9 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.78-2.67 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.68 (s, 3H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３９１）。
【実施例３３】
【０３６８】
（１Ｓ）－１－（５－クロロ－６－（（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）ピリジン－３－イル）エタン－１，２－ジオール（化合物４３）
【０３６９】
【化７７】



RA38a　　RA38

ＲＡ３８ａ（（１．００ｇｍ、４．８１ｍｍｏｌ）の２，２－ジメトキシプロパン（９．８ｍｌ）中混合物を含有するフラスコに、室温でパラトルエンスルホン酸一水和物（０．０９ｇｍ、０．４８１ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を室温で１６時間撹拌し、次いで氷浴を用いて冷却し、重炭酸ナトリウム飽和水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮することによって、油としてＲＡ３８を生成した（９９％収率、１．１８ｇｍ）。
【０３７０】

【化７８】



ＲＡ３２（０．０５ｇ、０．１９２ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（０．４ｍＬ）中溶液に、室温で鉱油中６０％水素化ナトリウム（０．０１１ｇ、０．２８７ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を室温で４５ｍｉｎ撹拌し、次いでこれを氷浴で冷却し、ＲＡ３８（０．０９５ｇ、０．３８４ｍｍｏｌ、２．０当量）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）中溶液を添加し、混合物を室温で１６ｈ撹拌した。H_2Oを添加し、有機部分をＥｔＯＡｃで２回抽出し、Na_2SO_4で脱水し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ中０～７％のＭｅＯＨ）で精製することによって、７０ｍｇのＲＡ３９を生成した。ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４７２）。

【０３７１】

ＲＡ３９（０．０２５ｇ、０．０５２９ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（０．１２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．０２ｍＬ）中溶液に、ジオキサン（０．０７ｍＬ、０．２６５ｍｍｏｌ、５．０当量）中４Ｎ　ＨＣｌを添加した。溶液を室温で１６ｈ撹拌し、次いで濃縮乾燥させて、ＲＡ４０を生成した。これを、「そのまま」次のステップで使用した。ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４３２）。

【０３７２】

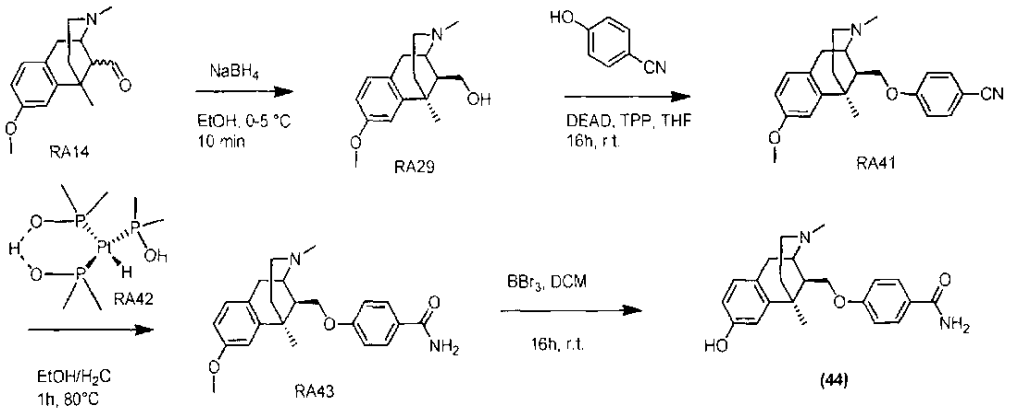
ＲＡ４０（０．０２３ｇｍ、０．０４５ｍｍｏｌ、１．０当量）溶液をＤＣＭ（０．２ｍＬ）中に溶解し、氷浴で冷却し、三臭化ホウ素（０．０１８ｍＬ、０．１８２ｍｍｏｌ、４．０当量）で処理した。氷浴を除去し、混合物を室温で１６ｈ撹拌した。これをH_2Oでクエンチし、固体$NaHCO_3$で中和し、濃縮乾燥させて、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨ（１Ｎ　NH_3））で精製することによって、４．３ｍｇの化合物４３を生成した：^{1}H NMR δ_H (300 MHz, CD_3OD) 7.88 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 2.6, 8.3 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 3.92(t, J=10.7 Hz,1H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.30-3.27(m, 1H), 3.25(s, 1H), 2.97 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 2.59(dd, J = 5.9, 18.4 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 5.3, 12.1 Hz, 1H), 2.33(s, 3H), 2.31(m, 1H), 2.09 (td, J = 3.1, 12.5 Hz, 1H), 1.80 (td, J = 4.6, 12.7 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (d, 14.2 Hz, 1H)ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４１８）。

【実施例３４】

【０３７３】

４－（（（６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）ベンズアミド（化合物４４）

【０３７４】
【化７９】



ＲＡ１４（３．３４ｇ、１２．８５ｍｍｏｌ、１．０当量）のＥｔＯＨ（３６ｍＬ）中溶液に、０℃で$NaBH_4$（０．５３ｇ、１４．１３ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を１０ｍｉｎ撹拌し、H_2O（１０ｍＬ）を添加し、ＥｔＯＨを減圧下で除去し、有機部分をＤＣＭで抽出し、Na_2SO_4で脱水し、ジアステレオマー混合物として２．６ｇの淡黄色の固体に濃縮した。これを、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５～２５％ＭｅＯＨ（１Ｎ　NH_3）／ＤＣＭ）で精製することによって、あまり極性のない異性体として０．８ｇのＲＡ２９を生成した。
^{1}H NMR δ_H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$) 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 2.6, 8.3 Hz, 1H), 4.63 (brs, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.74 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.09 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.57-2.49(m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.92-1.77 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.08 (d, J = 11.2 Hz, 1H)、ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：２６１）。

【０３７５】
ＲＡ２９（０．１００ｇ、０．３８３ｍｍｏｌ、１．０当量）、４－シアノフェノール（０．１１４ｇ、０．９５８ｍｍｏｌ、２．５当量）、およびトリフェニルホスフィン（０．２５１ｇ、０．９５８ｍｍｏｌ、２．５当量）のＴＨＦ（１．３ｍＬ）中混合物に、０℃でＤＥＡＤ（０．１７ｇ、０．９５８ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加した。氷浴を除去し、混合物を１６ｈ撹拌した。H_2Oを添加し、有機部分をＥｔＯＡｃで２回抽出し、Na_2SO_4で脱水し、０．７２ｇの粗製の混合物に濃縮した。これを、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中５～６０％のＥｔＯＡｃ）で精製することによって、０．０３８ｇのＲＡ４１を生成した。
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３６３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３６２）。

【０３７６】
ＲＡ４１（０．０１５ｇ、０．０４１４ｍｍｏｌ、１．０当量）のエタノール（０．４ｍＬ）中懸濁液に、ＲＡ４２（０．００２ｇ、０．００４１ｍｍｏｌ、０．１０当量）およびH_2O（０．１ｍＬ）を添加した。混合物を８０℃で１ｈ撹拌し、濃縮乾燥させて、ＲＡ４３を生成した。ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３８０）。

【０３７７】
氷浴で冷却したＲＡ４３（０．０１５ｇ、０．０３９ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（０．１６ｍＬ）中溶液を、三臭化ホウ素（０．０１５ｍＬ、０．１５６ｍｍｏｌ、４．０当量）で処理した。氷浴を除去し、混合物を室温で１６ｈ撹拌した。これを、H_2Oでクエンチし、固体$NaHCO_3$を用いて中和し、濃縮乾燥させて、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨ（１Ｎ　ＮＨ３））で精製することによって、４．０ｍｇの化合物４４を生成した。^{1}H NMR δ_H (300 MHz, CD3OD) 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (d,

J = 2.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 2.6, 8.3 Hz, 1H), 4.38-4.28 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.14 (d, J=17.8 Hz, 1H), 2.68 (dd, J= 6.1, 18.8 Hz, 1H), 2.40(m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.91 (td, J = 4.6, 13.2 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.18(d, J = 12.1 Hz, 1H)、ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３６６）。

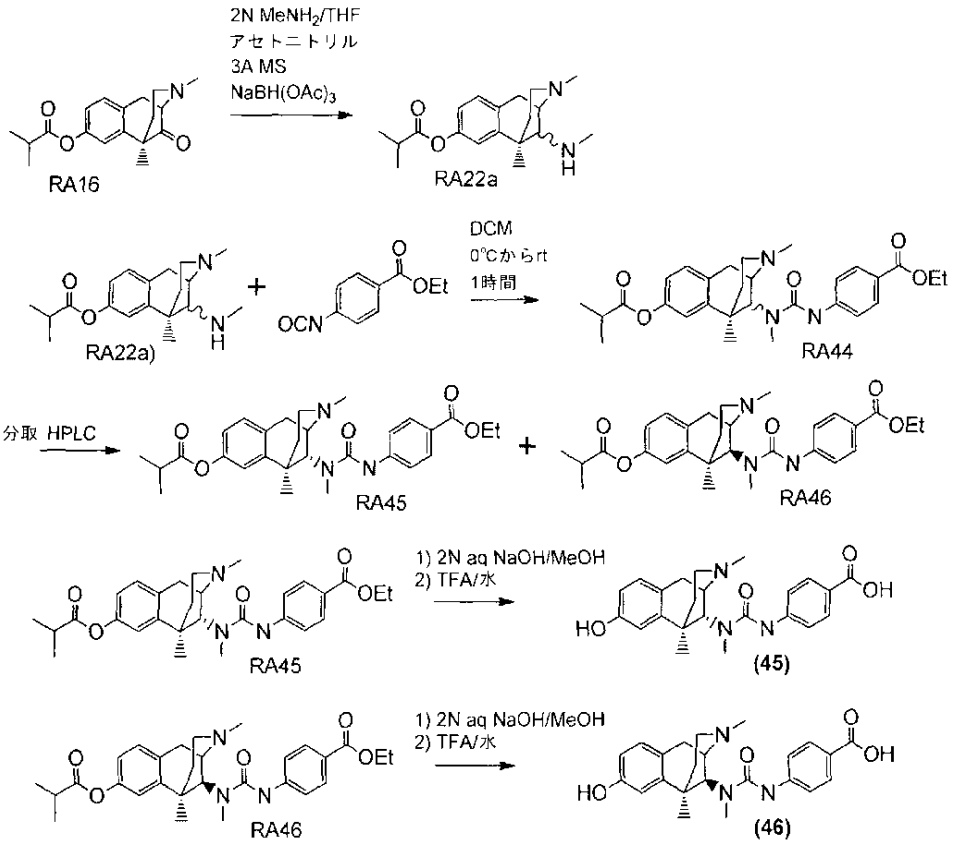
【実施例３５】

【０３７８】

４－（３－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－メチルウレイド）安息香酸（化合物４５）；４－（３－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－メチルウレイド）安息香酸（化合物４６）；および３－（３－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－メチルウレイド）プロパン酸（化合物６８）

【０３７９】

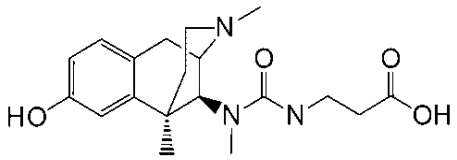
【化８０】



１１，１１－ジヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－イルイソブチレート（ＲＡ１６）（０．３００ｇ、０．９４０ｍｍｏｌ、１当量）を乾燥ＡＣＮ（３ｍＬ）中に溶解し、ＴＨＦ（１．４１ｍＬ、２．８２ｍｍｏｌ、３当量）中２Ｎメチルアミンを室温で溶液に滴加した。３Åモレキュラーシーブを用いて混合物を室温で２ｈ振盪させた。次いで、固体トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．８３７ｇ、３．９５ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を室温で１６ｈ振盪させた。反応混合物を１ｍＬの水でクエンチし、２×６ｍＬのＤＣＭで抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で脱水し、減圧下で濃縮することによって、暗色のガムとして２７０ｍｇの粗製のＲＡ２２ａを得た。

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３１６）。

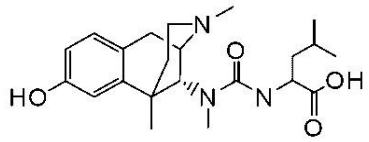
【０３８０】
ＲＡ２２ａ（５０ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３ｍＬ）中に溶解し、ブライン／氷浴中で冷却した。エチル４－イソシアナトベンゾエート（３０ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１ｍＬ）中に溶解し、冷却溶液に滴加した。槽を除去し、反応混合物を１ｈ撹拌した。混合物を水（１ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で脱水し、濃縮することによって、５２ｍｇのＲＡ４４を得た。粗残渣を分取ＨＰＬＣでクロマトグラフにかけることによって、ＲＡ４５およびＲ４６を得た。ＲＡ４５およびＲＡ４６をＭｅＯＨ（３ｍＬ）中にそれぞれ溶解し、２Ｎのａｑ　ＮａＯＨ（０．５ｍＬ）を溶液に添加することによって加水分解し、室温で１６ｈ撹拌した。反応混合物を濃縮乾燥させ、２ｍＬの水中に再溶解した。溶液を氷浴中で冷却し、滴加したＴＦＡ（２ｍＬ）で酸性化した。酸溶液を分取ＨＰＬＣでクロマトグラフにかけることによって、茶色の油として、化合物４５のＴＦＡ塩および化合物４６のＴＦＡ塩を得た。
【０３８１】
化合物４５のＴＦＡ塩
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.98-7.90 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.89-6.81 (m, 1H), 6.78-6.70 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.56 (s, 3H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４０９）；
【０３８２】
化合物４６のＴＦＡ塩
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 8.01-7.93 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.38-3.20 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.51-2.39 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.55-1.46 (m, 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４０９）。
【０３８３】
３－（３－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－メチルウレイド）プロパン酸（化合物６８）
【０３８４】
【化８１】



(68)

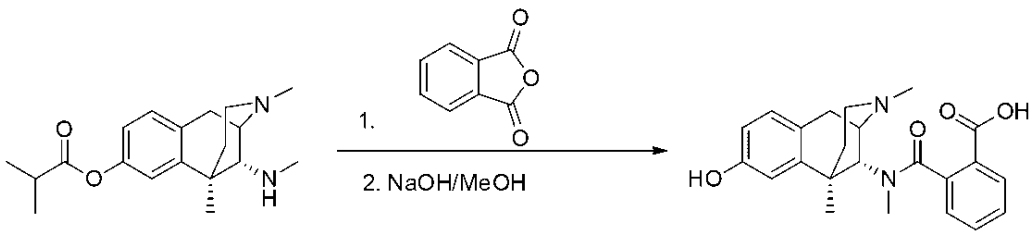
エチル４－イソシアナトベンゾエートではなく、エチル３－イソシアナトプロピオネート（３９ｍｇ、０．２７２ｍｍｏｌ）を使用して、同様の方式で、ＲＡ２２ａ（８６ｍｇ、０．２７２ｍｍｏｌ）から３－（３－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－メチルウレイド）プロパン酸（化合物６８）を調製した。分取ＨＰＬＣでの精製により、茶色の油として化合物６８のＴＦＡ塩を得た。
【０３８５】
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.12-7.03 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.76-6.68 (m, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.52-3.37 (m, 2H), 3.29-2.99 (m, 4H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.75-2.61 (m, 1H), 2.59-2.48 (m, 5H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.7

3-1.60 (m, 1H), 1.46 (s, 3H)
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３６１）。
【０３８６】
２－（３－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－メチルウレイド）－４－メチルペンタン酸（化合物７６）
【０３８７】
【化８２】



(76)

エチル４－イソシアナト－ベンゾエートではなく、エチル２－イソシアナト－４－メチルバレレート（２７８ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を使用して、同様の方式で、ＲＡ２２ａ（３９６ｍｇｓ、１．２５ｍｍｏｌ）から化合物７６を調製した。分取ＨＰＬＣでの精製により、茶色の油として、化合物７６のＴＦＡ塩を得た。
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD3OD) 7.04-6.95 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 1H), 6.67-6.60 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.23-3.19 (m, 2H), 3.11-2.98 (m, 3H), 2.86-2.81 (m, 3H), 2.59-2.49 (m, 4H), 1.71-1.50 (m, 1H), 1.43-1.34 (m, 3H), 0.92-0.81 (m, 6H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４０３）。
【実施例３６】
【０３８８】
２－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）カルバモイル）安息香酸（化合物４９）
【０３８９】
【化８３】



RA22 (49)

コハク酸無水物の代わりにフタル酸無水物（Ａｌｄｒｉｃｈ）を使用して、化合物２４に対する手順に従い、同様の方式で化合物４９を調製した。逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）により、ＴＦＡ塩として化合物４９を精製した（２０ｍｇ、白色の固体）。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 1.3および7.9 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 1.3および7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.4および8.3 Hz, 1H), 3.96 - 4.01 (m, 1H), 3.23 - 3.31 (m, 1H), 2.98 - 3.18 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.64 - 2.72 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.02 - 2.08 (m, 1H), 1.64 - 1.68 (m, 1H), 1.52 (s, 3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３９５

．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３９４．５）。

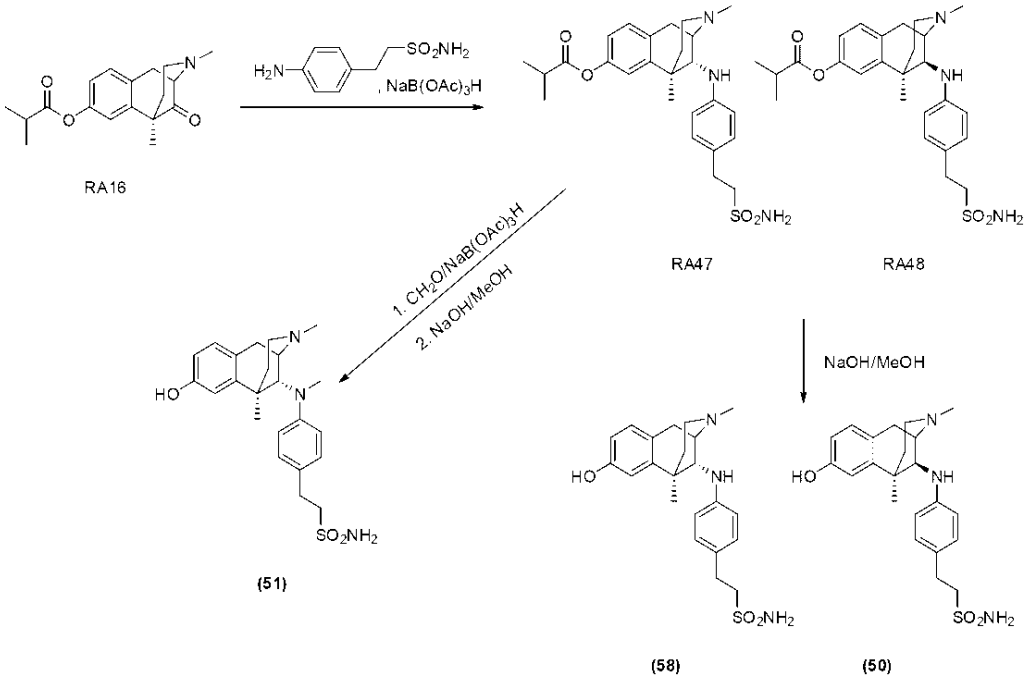
【実施例３７】

【０３９０】

２－（４－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）フェニル）エタンスルホンアミド（化合物５８）；２－（４－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）フェニル）エタンスルホンアミド（化合物５０）；および２－（４－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）アミノ）フェニル）エタンスルホンアミド（化合物５１）

【０３９１】

【化８４】



１－Ｂｏｃ－４－（アミノメチル）ピペリジンの代わりに４－（２－アミノエチル）ベンゼンスルホンアミド（０．９ｍｍｏｌ、Ａｌｄｒｉｃｈ）を使用して、化合物３０に対する手順に従い、同様の方式で化合物５８および化合物５０を調製した。

【０３９２】

化合物５８（白色の固体、１５ｍｇ、ＲＴ　０．８４５ｍｉｎ）：^{1}H NMR δ_H(400 MHz, CD_3OD) 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.7 (dd, J = 2.4および8.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.22 - 3 .28 (m, 3H), 3.0 - 3.16 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.64 - 2 .72 (m, 1H), 2.02 - 2.08 (m, 1H), 1.65 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４１６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４１５．６）。

【０３９３】

化合物５０（白色の固体、１２ｍｇ、ＲＴ　２．０８１ｍｉｎ）：^{1}H NMR δ_H(400 MHz, CD_3OD) 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 2.4および8.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.24 - 3 .28 (m, 1H), 2.88 - 3.16 (m, 7H), 2.69 (s, 3H), 2.52 - 2.56 (m, 1H), 2.08 - 2.36 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (d, J = 13.5 Hz, 1H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４１６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４１５．６）。

【０３９４】

化合物３１に対する手順に従い、同様の方式で化合物５１を調製した。逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で化合物５１を精製し、ＴＦＡ塩として白色の固体１０ｍｇを得た。

【０３９５】

化合物５１：^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 2.4および8.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.24 - 3 .28 (m, 1H), 2.88 - 3.16 (m, 7H), 2 .69 (s, 3H), 2.52 - 2.56 (m, 1H), 2.08 - 2.36 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (d, J = 13.5 Hz, 1H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４２９．６）。

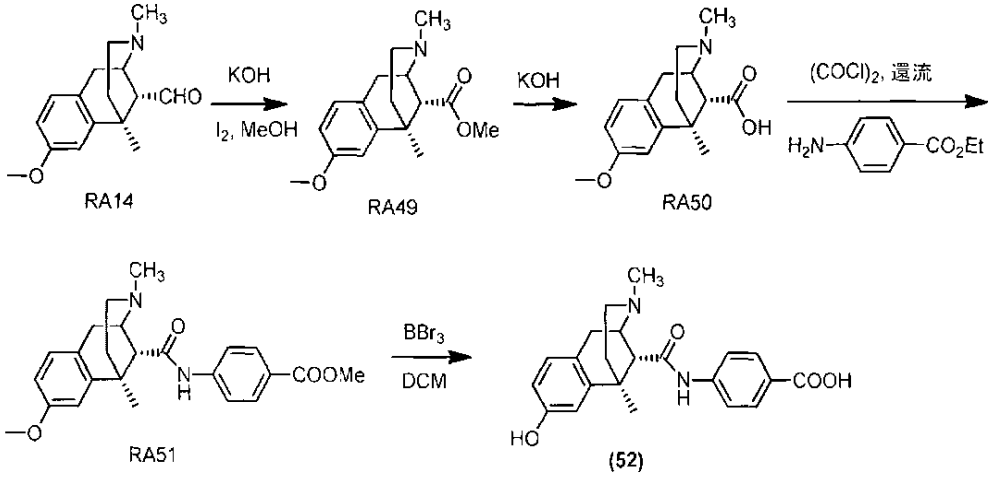
【実施例３８】

【０３９６】

４－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－カルボキサミド）安息香酸（化合物５２）

【０３９７】

【化８５】



化合物ＲＡ１４（（６００ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中に溶解し、ＫＯＨ（２．６当量、３３６ｍｇ、６．０ｍｍｏｌ）およびヨウ素（１．３当量、７６６ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（それぞれ２ｍＬ）中溶液をＲＴで逐次的に添加した。２ｈ後、ＡｃＯＨを使用して溶液をｐＨ＝７に中和した。混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、１０％$Na_2S_2O_3$（２０ｍＬ）およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製することによって、油として５３６ｍｇのＲＡ４９を得た。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, MeOD) 7.04 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 2.63および8.33 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 3.73および12.28 Hz, 1H), 2.44 (dt, J = 3.51および12.93 Hz, 1H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.47 (m, 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：２８９）。

【０３９８】

化合物ＲＡ４９（２００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（４ｍＬ）中に溶解し、次いでａｑ．ＫＯＨ（２Ｎ、２ｍＬ）を添加した。生成した混合物をＲＴで２ｈ撹拌し、ａｑ　ＨＣｌ（１Ｎ）でｐＨ＝３に中和し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濃縮することによって、ＲＡ５０を得た。残渣を次のステップでそのまま使用した。

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２７６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：２７５）。

【０３９９】

ＲＡ２６ではなくＲＡ５０を使用して、化合物３２と同様の方式で化合物５２を調製した。逆相カラムクロマトグラフィーでの精製（Ｃ１８、０．１％ＴＦＡを加えたＡＣＮ／水、０～９５％）により、白色の粉末として化合物５２のＴＦＡ塩を得た。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, MeOD) 7.85 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 6.69 (d, J = 2.41 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 2.41および8.55 Hz, 2H), 4.02 (m, 1H), 2.91-3.17 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.57 (d, J = 14.25 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３８０）。

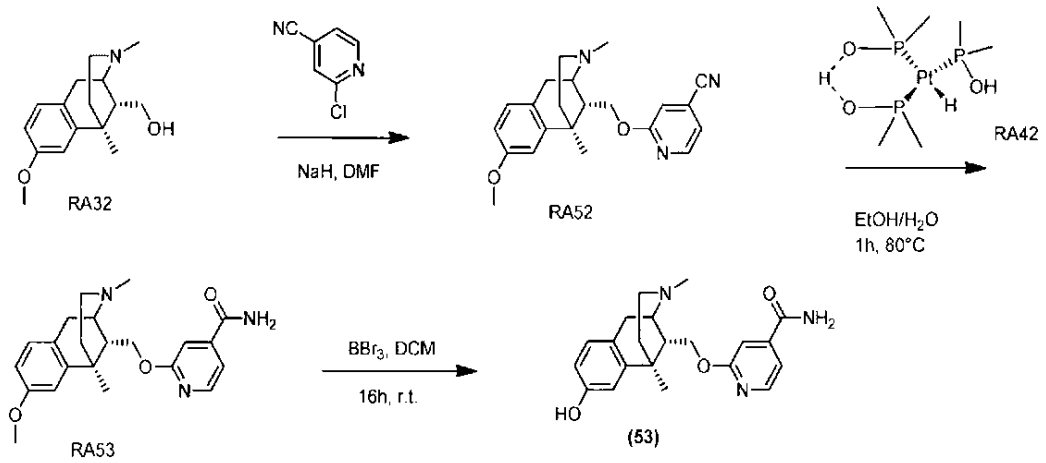
【実施例３９】

【０４００】

２－（（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メトキシ）イソニコチンアミド（化合物５３）

【０４０１】

【化８６】



ＲＡ３２（０．０５ｇ、０．１９２ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（０．４ｍＬ）中溶液に、室温で、鉱油中６０％水素化ナトリウム（０．０１１ｇ、０．２８７ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を室温で４５ｍｉｎ撹拌し、次いでこれを氷浴で冷却し、２－クロロイソニコチノニトリル（０．０５３ｇ、０．３８４ｍｍｏｌ、２．０当量）のＤＭＦ（０．４ｍＬ）中溶液を添加し、混合物を室温で１ｈ撹拌した。H_2Oを添加し、有機部分をＥｔＯＡｃで２回抽出し、Na_2SO_4で脱水し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨ）で精製することによって、５８ｍｇのＲＡ５２を生成した。ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３６４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３６３）。

【０４０２】

ＲＡ５２（０．０４２ｇ、０．１１６ｍｍｏｌ、１．０当量）のエタノール（１．１ｍＬ）中懸濁液に、ＲＡ４２（０．００５ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、０．１０当量）およびH_2O（０．３ｍＬ）を添加した。混合物を８０℃で１．５ｈ撹拌し、濃縮乾燥させて、ＲＡ５３を生成した。ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３８１）。

【０４０３】

氷浴中で冷却したＲＡ５３（０．０４４ｇ、０．１１５ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（０．８０ｍＬ）中溶液を三臭化ホウ素（０．０４５ｍＬ、０．４６１ｍｍｏｌ、４．０当量）で処理した。氷浴を除去し、混合物を室温で１６ｈ撹拌した。これを、H_2Oでクエンチし、固体$NaHCO_3$で中和し、濃縮乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨ（１Ｎ　ＮＨ３））で精製することによっ

て、１５ｍｇの化合物５３を生成した。^{1}H NMR δ_H (300 MHz, CD_3OD) 8.08 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 1.3, 5.3 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.89 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.96(d, J = 18.6 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 5.9, 18.6 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 3.3, 12.3 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.32-2.27 (m,1H), 2.09 (td, J = 3.1, 12.5 Hz, 1H), 1.79 (td, J = 5.9, 14.0 Hz, 1H), 1.38(s, 3H), 1.27(d, J = 11.8 Hz, 1H)、ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３６７）。

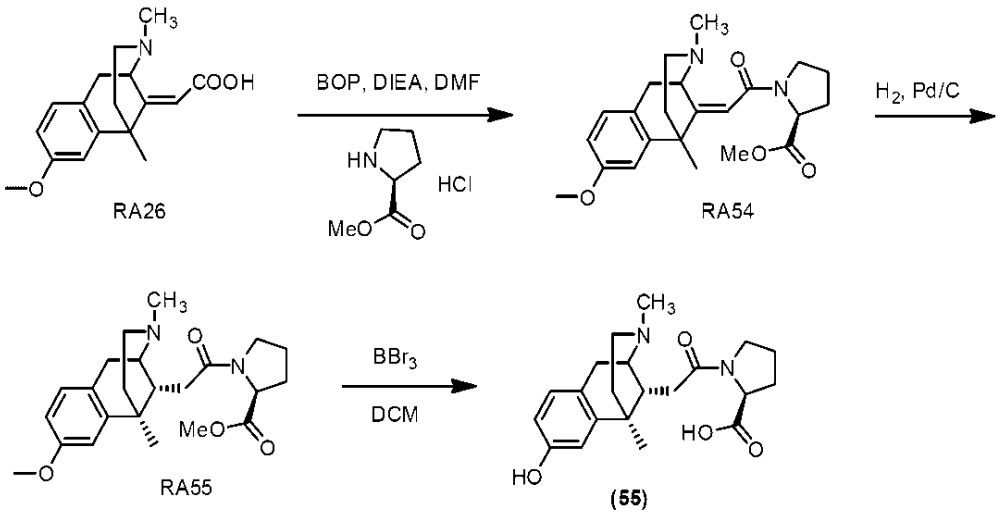
【実施例４０】

【０４０４】

（２Ｓ）－１－（２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アセチル）ピロリジン－２－カルボン酸（化合物５５）；および１－（２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アセチル）ピペリジン－４－カルボン酸（化合物７２）

【０４０５】

【化８７】



ＲＡ２６（２００ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中溶液に、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリ（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＢＯＰ、３５４ｍｇ、１．２当量、０．８４ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１ｍＬ）および（Ｓ）－メチルピロリジン－２－カルボキシレート塩酸塩（１１６ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を添加した。生成した混合物を室温で一晩撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（２０ｍＬ×２）、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濃縮させた。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、０－５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製することによって、薄黄色の発泡体として１６７ｍｇのＲＡ５４を得た。これを次のステップでそのまま使用した。

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３９８）。

【０４０６】

ＲＡ５４（１５０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）中溶液に、木炭（５０ｍｇ）中１０％Ｐｄを添加した。反応ボトルを密封し、脱気し、次いでH_2バルーンに曝した。ＲＴで終夜撹拌後、溶液を濾過し、濃縮することによって、ＲＡ５５を得た。粗材料ＲＡ５５を次のステップで、さらなる精製なしでそのまま使用した。

【０４０７】

ＲＡ５５（１５０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）中ドライアイス冷却溶

液（－７８℃）に、BBr_3（ＤＣＭ中０．５ｍＬ）を添加した。反応混合物を３ｈにわたりゆっくりと室温に温め、次いで、飽和NH_4Cl（１ｍＬ）でクエンチした。ＤＣＭの蒸発後、残渣をＭｅＯＨ（２ｍＬ）中に溶解し、逆相カラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、０．１％ＴＦＡを加えたＡＣＮ／水、０～９５％）で精製することによって、白色の粉末として、２１ｍｇの化合物５５のＴＦＡ塩を得た。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, MeOD) 6.97 (t, J = 8.55 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.29-3.44 (m, 2H), 2.98-3.12 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.40-2.71 (m, 3H), 1.77-2.21 (m, 6H), 1.57 (m, 1H), 1.35 (d, J = 8.77 Hz, 3H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３７２）。

【０４０８】

（Ｓ）－メチルピロリジン－２－カルボキシレート塩酸塩ではなくエチルピペリジン－４－カルボキシレートを使用して、同様の方式で、ＲＡ２６から１－（２－（（６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アセチル）ピペリジン－４－カルボン酸（化合物７２）を調製した。逆相カラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、０．１％ＴＦＡを加えたＡＣＮ／水、０～９５％）での精製により、白色粉末として化合物７２のＴＦＡ塩を得た。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, MeOD) 6.97 (dd, J = 3.51および8.33 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 2.41 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 2.41および8.33 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.91-3.11 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.41-2.78 (m, 5H), 1.75-2.08 (m, 4H), 1.38-1.60 (m, 3H), 1.35 (d, J = 9.43 Hz, 1H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３８６）。

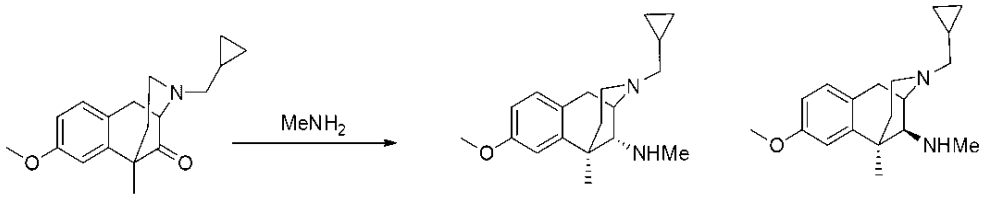
【実施例４１】

【０４０９】

（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－Ｎ，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－アミン（化合物５６）

【０４１０】

【化８８】



ＲＡ１１（０．１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、$MeNH_2$（ＴＨＦ中２Ｎ、２ｍＬ、４ｍｍｏｌ）および４Ａ　ＭＳの混合物をＲＴで２４ｈ振盪させた。溶媒を真空下で蒸発させ、次いでCH_3CN（１ｍＬ）および$NaB(OAc)_3H$（０．２ｇ、０．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をＲＴで２４ｈ振盪させた。固体を濾過し、$CHCl_3$（６ｍＬ）で洗浄した。濾液を水性０．２ＮのＮａＯＨ（１ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、ＲＡ５６および化合物５６を生成した。

【０４１１】

ＲＡ５６（ＴＦＡ塩、２０ｍｇ、１０％、ＲＴ　１．１０１ｍｉｎ）：^{1}H NMR δ_H(400 MHz, DMSO-d_6) 10.5 (br., 1H), 9.0 (br., 1H), 8.6 (br., 1H), 6.96 - 7.0 (m, 1H), 688 - 6.96 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 - 3.75 (m, 1H), 3.2 - 3.2 (m, 5H), 2.7 (s, 3H), 2.38 - 2.46 (m, 1H), 1.98 - 2.08 (m, 1H), 1.7 (d, J = 13.8

Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.06 - 1.12 (m, 1H), 0.632 - 0.68 (m, 2H), 0.36 - 0.42 (m, 2H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３０１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３００．４）。

【０４１２】

化合物５６（ＴＦＡ塩、７０ｍｇ、４０％、１．３６３ｍｉｎ）：^{1}H NMR δ_H(400 MHz, CD_3CN,) 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.6および8.5 Hz, 1H), 4.2 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.0 - 3.22 (m, 4H), 2.69 - 2.72 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.36 - 2.43 (m, 1H), 2.16 - 2.24 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.44 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 0.98 - 1.03 (m, 1H), 0.54 - 0.66 (m, 2H), 0.28 - 0.34 (m, 2H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３０１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３００．４）。

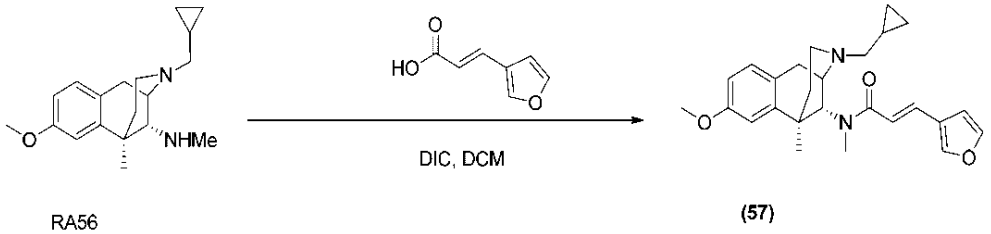
【実施例４２】

【０４１３】

（Ｅ）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（化合物５７）

【０４１４】

【化８９】



RA56 (57)

化合物１６に対する手順に従い、同様の方式で化合物５７を調製した。生成物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、ＴＦＡ塩、白色の固体として化合物５７を得た。^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.74 (s, 1H), 7.48 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.8 (dd, J = 2.4および8.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.68 - 6.74 (m, 2H), 4.96 (s, 0.2H), 4.84 (s, 0.8H), 3.96 (s, 1H), 7.72 (s, 3H), 3.2 - 3.34 (m, 3H), 2.94 - 3.12 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.52 - 2.6 (m, 1H), 2.02 - 2.12 (m, 1H), 1.64 - 1.68 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.0 - 1.08 (m, 1H), 0.67 - 0.72 (m, 2H), 0.36 - 0.4 (m, 2H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４２１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４２０．５）。

【０４１５】

同様の方式で、（Ｅ）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（化合物８５）を調製した。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 - 6.84 (m, 4H), 4.21 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.32 - 3.66 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.98 - 3.12 (m, 2H), 2.61 - 2.68 (m, 1H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.01 - 1.13 (m, 1H), 0.62 - 0.73 (m, 2H), 0.35 - 0.45 (m, 2H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４２１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４２０．５）。

【実施例４３】

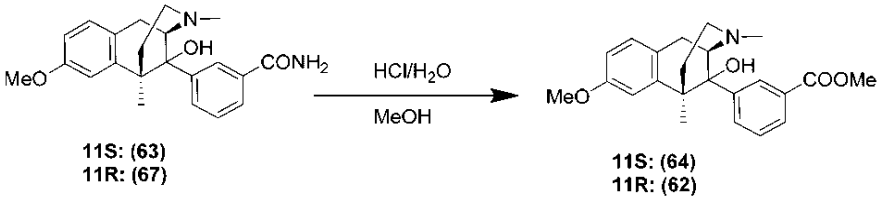
【０４１６】

メチル３－（（６Ｒ，１１Ｓ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－

１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンゾエート（化合物６４）；およびメチル３－（（６Ｒ，１１Ｒ）－１１－ヒドロキシ－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ベンゾエート（化合物６２）

【０４１７】

【化９０】



化合物６３（７０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）に、１ｍＬの６Ｍ　ＨＣｌを添加し、生成した懸濁液を８０℃で撹拌した。９０分後、数滴のＭｅＯＨを添加することによって、化合物６３の可溶化を助けた。３ｈ後、１ｍＬの$Ｈ_{2}Ｏ$を添加した。６ｈ後、溶液をＲＴに冷却し、濃縮した。生成した残渣に、０．５ｍＬのＭｅＯＨおよび０．５ｍＬの１Ｍ　ＮａＯＨ（０．５ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加した。溶液をＲＴで１６ｈ撹拌し、３ｈ還流させた。過剰のＨＣｌ／$Ｅｔ_{2}Ｏ$を添加し、溶液を濃縮した。生成した物質を分取ＨＰＬＣ［０～６０％ＭｅＣＮ／$Ｈ_{2}Ｏ$（０．０１％ＴＦＡ）］で精製することによって、化合物６４のＴＦＡ塩を生成した。

^{1}H NMR δ_{H} (400 MHz, ACN-d3) 8.38 (bs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.22-3.09 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.72-2.47 (m, 4H), 1.84 (s, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.40 (dd, J = 15.1, 3.0 Hz, 1H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３８１）。

【０４１８】

同様の方式で、化合物６７から化合物６２のＴＦＡ塩を同様に合成した。

^{1}H NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO-d6) 8.91 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.23-8.12 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.99 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 1.5 H), 3.85 (s, 1.5H), 3.75 (s, 1.5H), 3.70 (s, 1.5H), 3.45 (dd, J = 20.2, 6.6 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.81 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.10 (td, J = 12.4, 3.9 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.08-1.01 (m, 1H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３８１）。

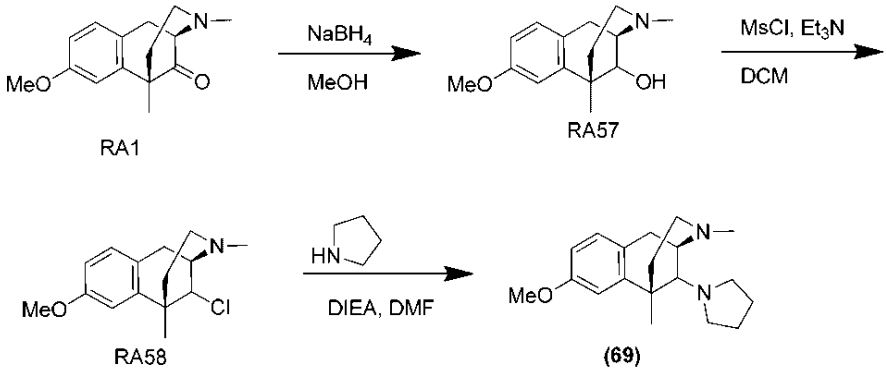
【実施例４４】

【０４１９】

（６Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１１－（ピロリジン－１－イル）－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン（化合物６９）

【０４２０】

【化９１】



ＮａＢＨ$_4$（８３ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ、１．２当量）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のＲＡ１（４５０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ、１当量）に添加し、溶液をＲＴで９０ｍｉｎ撹拌した。ＥｔＯＡｃを添加し、溶液を飽和ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濃縮することによって、透明な油としてＲＡ５７を生成した。

【０４２１】

ＤＣＭ（１２ｍＬ）中ＲＡ５７（６３０ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ、１当量）およびＥｔ$_3$Ｎ（１．１ｍＬ、７．９ｍｍｏｌ、３当量）に、ＭｓＣｌ（０．２４ｍＬ、３．１ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加し、溶液をＲＴで撹拌した。９０分後、追加のＭｓＣｌ（０．２４ｍＬ、３．１ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。３ｈ後、追加のＭｓＣｌ（０．２４ｍＬ、３．１ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。１９ｈ後、ＤＣＭを添加し、溶液を飽和ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濃縮した。生成した残渣をＭＰＬＣ（０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、１２ｇ）で精製することによって、黄色の油として、ＲＡ５８、２６０ｍｇを生成した。

【０４２２】

ピロリジン（１３μＬ、０．１６ｍｍｏｌ、１．２当量）を、ＲＡ５８（３５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＭＦ（０．５ｍＬ）中ＤＩＥＡ（６９μＬ、０．３９ｍｍｏｌ、３当量）に添加し、溶液を６０℃で２ｈ加熱した。温度を１ｈ１２０℃に上昇させ、次いで再度６０℃に低下させた。４６ｈ後、反応を濃縮し、ＭＰＬＣ（０～２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ、１２ｇ）で精製し、分取ＨＰＬＣ［０～６０％のＭｅＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（０．０１％ＴＦＡ）］でさらに精製することによって、化合物６９のＴＦＡ塩を生成した。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, MeOH-d4) 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66-3.61 (m, 1H). 3.60-3.52 (m, 1H), 3.35-3.23 (m, 5H), 3.11-3.05 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 4H), 1.57 (s, 3H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３００）。

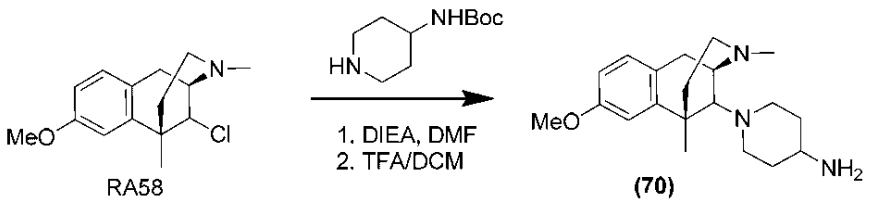
【実施例４５】

【０４２３】

１－（（６Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ピペリジン－４－アミン（化合物７０）

【０４２４】

【化９２】



RA58 (70)

４－Ｂｏｃ－アミノピペリジン（４５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、１．２当量）を、ＲＡ５８（４０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＭＦ（０．５ｍＬ）中ＤＩＥＡ（７９μＬ、０．４５ｍｍｏｌ、３当量）に添加し、溶液を６０℃で４０ｈ加熱した。反応物を濃縮し、ＭＰＬＣ（０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、１２ｇ）で精製した。精製した残渣を０．５ｍＬの１：１ＴＦＡ：ＤＣＭに添加した。反応物をＲＴで１ｈ撹拌し、濃縮した。生成した物質を分取ＨＰＬＣ［０～６０％ＭｅＣＮ／H_2O（０．０１％ＴＦＡ）］で精製することにより、化合物７０のＴＦＡ塩を生成した。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, MeOH-d4) 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.46 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.33 (td, J = 13.5, 5.7 Hz, 1H), 3.13-3.02 (m, 5H), 2.82-2.67 (m, 4H), 2.56-2.42 (m, 2H), 2.27 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.09 (td, J = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.65 (qd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 1.49 (qd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３２９）。

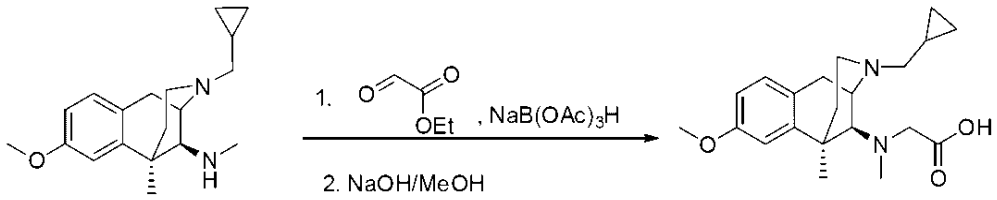
【実施例４６】

【０４２５】

２－（（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）アミノ）酢酸（化合物７３）

【０４２６】

【化９３】



(56) (73)

化合物５６（ＴＦＡ塩、５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、グリオキシル酸エチルエステル（０．１ｇ、１ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．０５ｍＬ、０．４ｍｍｏｌ）および４Ａ ＭＳのCH_3CN（０．５ｍＬ）中混合物を２ｈ振盪させ、次いでＮａＢ（ＯＡｃ）$_3$Ｈ（０．３ｇ、１．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をＲＴで１６ｈ振盪させた。固体を濾過し、$CHCl_3$（１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を水で洗浄し、濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（１ｍＬ）中に溶解し、ＲＴで２４ｈ、０．２ｍＬのＮａＯＨ（水性２Ｎ）で処理した。水性のワークアップ後、生成物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、ＴＦＡ塩として化合物７３を生成した（１５ｍｇ、白色の固体）。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.15 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.6および8.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 3.32 - 3.45 (m, 4H), 3.19 - 3.24 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 7.8および13.4 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.66 (dt, J = 3.5および13.2 Hz, 1H), 2.4 (dt, J = 4.6および14.5 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.54 (d, J

= 14.7 Hz), 1.16 - 1.23 (m, 1H), 0.75 - 0.84 (m, 2H), 0.49 - 0.53 (m, 2H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３５８．５）。

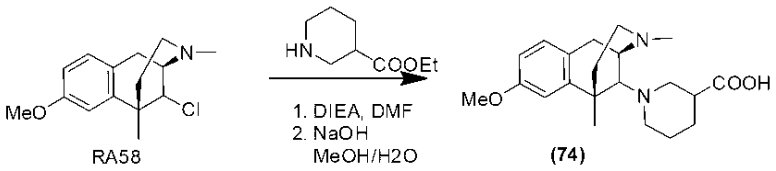
【実施例４７】

【０４２７】

１－（（６Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）ピペリジン－３－カルボン酸（化合物７４）

【０４２８】

【化９４】



ニペコチン酸エチル（ethyl nipecolate）（３５μＬ、０．１８ｍｍｏｌ、１．２当量）をＲＡ５８（４０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＭＦ（０．５ｍＬ）中ＤＩＥＡ（７９μＬ、０．４５ｍｍｏｌ、３当量）に添加し、溶液を６０℃で４０ｈ加熱した。反応物を濃縮し、ＭＰＬＣ（０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、１２ｇ）で精製した。精製した残渣に、０．４ｍＬのＭｅＯＨおよび０．２ｍＬの１０％ＮａＯＨを添加した。反応物を８０℃で１ｈ撹拌し、濃縮した。生成した物質を分取ＨＰＬＣ［０～６０％ＭｅＣＮ／H_2O（０．０１％ＴＦＡ）］で精製することによって、化合物７４のＴＦＡ塩を生成した。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, MeOH-d4) 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.47 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.01 (dt, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 2.79 (dd , J = 14.5, 2.9 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 11.1, 3.0, 2H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.53 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 13.4, 5.5 Hz, 1H), 2.35-2.18 (m, 2H), 2.07 (td, J = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 1.97-01.82 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.56 (q, J = 11.0 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３５８）。

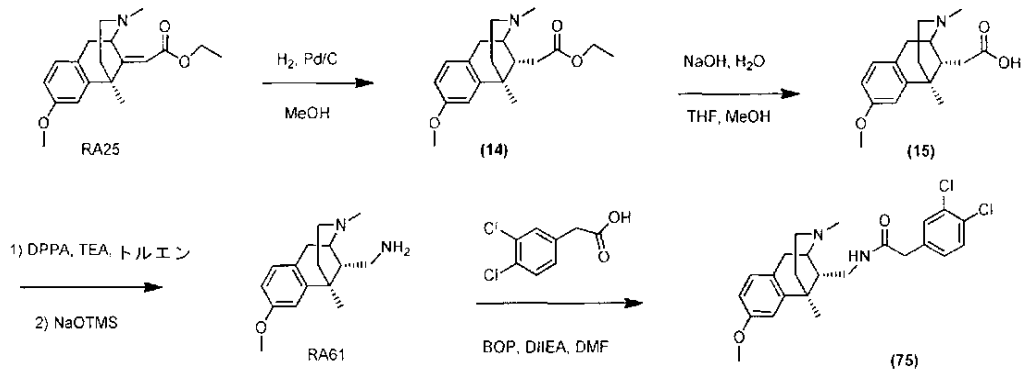
【実施例４８】

【０４２９】

２－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（（（６Ｓ，１１Ｓ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）メチル）アセトアミド（化合物７５）

【０４３０】

【化９５】



ＲＡ２５（３．０ｇ、９．５１ｍｍｏｌ、１．０当量）のＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中溶液

に、湿式１０％パラジウム担持炭素（０．５０ｇ）を添加した。水素のバルーン下で混合物を室温で１６ｈ撹拌し、セライトを介して濾過し、濃縮乾燥させて、化合物１４を生成した。ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３１７）。

【０４３１】

化合物１４のＴＨＦ（３０ｍＬ）中溶液に、室温で、水酸化ナトリウム（１．０６ｇ、２６．５ｍｍｏｌ、３．０当量）のH_2O（２０ｍＬ）中溶液を添加し、続いてＭｅＯＨ（１３ｍＬ）を添加した。溶液を２ｈ撹拌し、ＴＨＦおよびＭｅＯＨを減圧下で除去し、ｐＨを７．０に調整し、水溶液を濃縮乾燥させた。固体の残渣をＭｅＯＨと共に撹拌し、固体を濾過で除去し、廃棄した。濾液を濃縮することによって化合物１５を生成した。ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：２８９）。

【０４３２】

化合物１５（０．２５ｇ、０．８６５ｍｍｏｌ、１．０当量）のトルエン（１０ｍＬ）中溶液に、トリエチルアミン（０．１２ｍＬ、０．８６５ｍｍｏｌ、１．０当量）およびジフェニルホスホリルアジド（０．１８６ｍＬ、０．８６５ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。混合物を２ｈ加熱還流し、氷浴で冷却し、ＴＨＦ中１．０Ｍナトリウムトリメチルシラノレート（１．７５ｍＬ、１．７３ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。混合物を室温で３０ｍｉｎ撹拌し、氷浴で冷却し、１０％クエン酸でクエンチし、$NaHCO_3$で中和し、ＥｔＯＡｃおよびＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮乾燥させて、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＥｔＯＡｃ次いでＤＣＭ中０～２５％のＭｅＯＨ（１Ｎ　NH_3））で精製することによって、０．０４２ｇのＲＡ６１を生成した。^{1}H NMR δ_H (300 MHz, CDCl3) 6.94 (d, J = 8.3 Hz 1H), 6.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.6, 8.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.95 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 4.4, 12.9 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 5.9, 18.2 Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25-2.17(t, J = 12.7, 1H), 2.06-1.98 (td, J = 3.3, 12.5 Hz, 1H),), 1.84-1.76 (td, J = 4.8, 12.7 Hz, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.28(m, 1H), 1.24(m, 1H)、ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：２６０）。

【０４３３】

ＲＡ６１（０．４２ｇ、０．１６２ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（０．９ｍＬ）中溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（０．０６３ｇ、０．４８５ｍｍｏｌ、３．０当量）、３，４－ジクロロフェニル酢酸（０．０４０ｇ、０．１９４ｍｍｏｌ、１．２当量）、およびベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－（ジメチルアミノ）－ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（０．０８６ｇ、０．１９４ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を室温で１６ｈ撹拌し、ブラインを添加し、混合物をＤＣＭで抽出した。有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ中０～２５％のＭｅＯＨ）で精製することによって、０．０１８ｇの化合物７５を生成した。^{1}H NMR δ_H (300 MHz, CD_3OD) 7.40-7.36 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 2.0, 8.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75-6.71 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.41 (m, 3H), 3.29 (dd, J = 4.8, 14.0 Hz 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.85-2.78(dd, J = 10.1, 14.0 Hz, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.54 (d, J = 9.4, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.89-1.79 (td, J = 5.0, 13.8 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H)、ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４４６）。

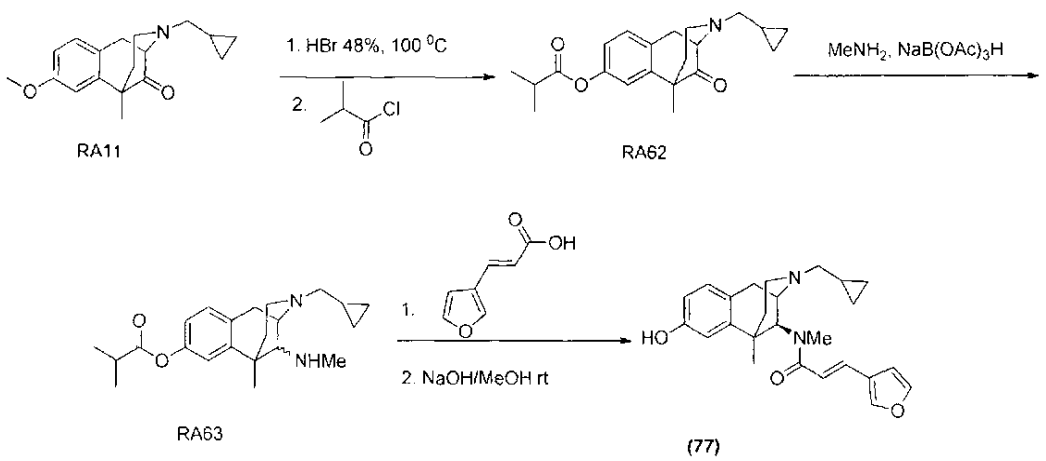
【実施例４９】

【０４３４】

（Ｅ）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（化合物７７）

【０４３５】

【化９６】



ＲＡ１６に対する手順に従い、同様の方式で化合物ＲＡ６２を調製した。生成物をカラム（シリカゲル、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン２／１）で精製することによって、無色の油としてＲＡ６２、１５０ｍｇ、４０％を生成した：^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.0 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.8 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.6および5.4 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 7.0および18.8 Hz), 2.58 - 2.68 (m, 3H), 2.36 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.04 - 2.12 (m, 1H), 1.56 - 1.62 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.9Hz, 6H), 0.68 - 0.73 (m, 1H), 0.39 - 0.42 (m, 2H), -0.08 - 0.02 (m, 2H).

【０４３６】

ＲＡ６２（０．１５ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、メチルアミン（ＴＨＦ中２Ｎ、２ｍＬ、４ｍｍｏｌ）および４Ａ　ＭＳのCH_3CN中混合物を１２ｈ振盪させ、次いでＮａＢ（ＯＡｃ）$_3$Ｈ（０．４ｇ、１．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をＲＴで２４ｈ振盪させた。固体を濾過し、$CHCl_3$（１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を２Ｎ　ＮａＯＨ（２ｍＬ、水性）で洗浄した。有機層を濃縮することによって、０．２ｇの粗製ＲＡ６３を生成した｛（ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３５７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３５６．５）｝。

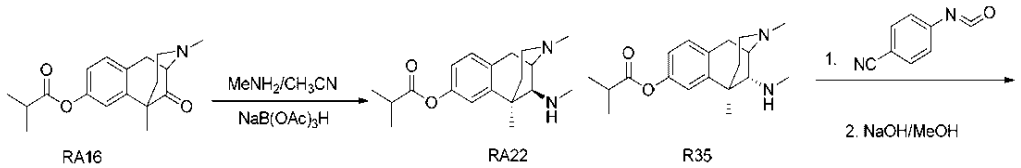
【０４３７】

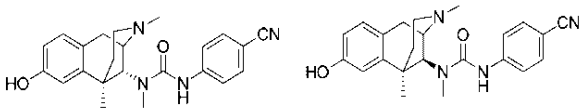
Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ、Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏ、０．２２ｇ、０．６ｍｍｏｌ）を、ＲＴでＲＡ６３（０．２ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、３－（３－フリル）アクリル酸（１００ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．１ｍＬ、０．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中溶液に添加した。反応混合物をＲＴで２４ｈ振盪させた。水性のワークアップ後、生成物をＭｅＯＨ（１ｍＬ）中に溶解し、ＲＴで２４ｈ、０．２ｍＬのＮａＯＨ（水性２Ｎ）で処理した。水性のワークアップ後、生成物を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、ＴＦＡ塩として化合物７７（主要な異性体）を生成した（３０ｍｇ、黄色の固体）：^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.8 (s, 1H), 7.62 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.6および8.3 Hz, 1H), 4.2 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.3 - 3.36 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.98 - 3.08 (m, 2H), 2.62 - 2.7 (m, 1H), 2.28 - 2.36 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.41 - 1.43 (m, 1H), 1.04 - 1.12 (m, 1H), 0.65 - 0.7 (m, 2H), 0.38 - 0.42 (m, 2H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４０７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４０６．５）。

【０４３８】

同様の方式で、（Ｅ）－Ｎ－（（６Ｒ，１１Ｒ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルア

ミド（化合物８３）を調製した。
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.74 (s, 1H) 7.48 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 - 6.74 (m, 4H), 4.82 - 4.93 (m, 1H), 3.85 - 3.97 (m, 1H), 3.16 - 3.23 (m, 1H), 2.91 - 3.12 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.53 - 2.63 (m, 1H), 2.02 - 2.31 (m, 1H), 1.64 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.96 - 1.13 (m, 1H), 0.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 0.38 - 0.51 (m, 2H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４０６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４０７．３）。
【実施例５０】
【０４３９】
３－（４－シアノフェニル）－１－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチルウレア（化合物７８）；および３－（４－シアノフェニル）－１－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチルウレア（化合物７９）
【０４４０】
【化９７】





ＲＡ１６（０．８５ｇ、２．７ｍｍｏｌ）、ＭｅＮＨ$_2$（ＥｔＯＨ中３３％、１ｍＬ、Ａｌｄｒｉｃｈ、１０ｍｍｏｌ）および４Ａ　ＭＳ（０．４ｇ）のＣＨ$_3$ＣＮ（１ｍＬ）中混合物をＲＴで４ｈ振盪させた。溶媒を真空下で除去した。残渣をＣＨ$_3$ＣＮ（３ｍＬ）およびＮａＢ（ＯＡｃ）$_3$Ｈ（３．４ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物をＲＴで１４ｈ撹拌した。固体を濾過した。濾液を水（２ｍＬおよび２Ｎ　ＮａＯＨ、２ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出し、濃縮することによって、０．５ｇの粗製ＲＡ２２／ＲＡ３５を生成した｛ｍ／ｚ＝３１７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３１６．４）｝。
【０４４１】
４－イソシアナトベンゾニトリル（１．４ｍｍｏｌ、０．２ｇ、Ａｌｄｒｉｃｈ）を、０℃でＲＡ２２／ＲＡ３５（０．５ｇ、１．６ｍｍｏｌ）のＣＨＣｌ$_3$（４ｍＬ）中溶液に添加した。反応混合物を４ｈにわたりＲＴに温め、ＲＴで２日間振盪させた。反応混合物を水（１ｍＬ）でクエンチし、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をＭｅＯＨ（６ｍＬ）中に溶解し、ＮａＯＨ（水中２Ｎ、０．５ｍＬ）で処理した。反応混合物をＲＴで１４ｈ振盪させた。真空下で濃縮した後、残渣をＣＨＣｌ$_3$（１０ｍＬ）中に溶解し、１Ｎ　ＨＣｌで約ｐＨ３に中和した。有機層を濃縮し、カラム（ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ　１０／１）で精製することによって、化合物７８および化合物７９を生成した。
【０４４２】
化合物７８（白色の固体、１１０ｍｇ、２２％、ＲＴ　１．６５０ｍｉｎ）：^{1}H NMR δ_H(400 MHz, $CDCl_3$) 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 2.4および8.1 Hz, 1H), 3.8 - 4.1 (m, 1H), 3.08 - 3.17 (m, 2H), 2.64 - 2.72 (m, 4H), 2.5 - 2.56 (m, 1H),

2.46 (s, 3H), 2.04 - 2.22 (m, 1H), 1.94 - 2.02 (m, 1H), 1.48 - 1.52 (m, 1H), 1.47 (s, 3H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３９０．５）。

【０４４３】

化合物７９（白色の固体、８０ｍｇ、１６％、ＲＴ　１．８０５ｍｉｎ）：^{1}H NMR δ_H(400 MHz, $CDCl_3$) 7.57 (dd, J = 1.9および8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.0 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.4および8.1 Hz, 1H), 3.64 - 3.69 (m, 1H), 3.52 - 3.56 (m, 1H), 3.24 - 3.26 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.96 - 3.04 (m, 1H), 2.6 - 2.66 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.36 - 2.44 (m, 1H), 2.16 - 2.22 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.24 - 1.32 (m, 1H)；ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３９０．５）。

【０４４４】

同様の方式で、以下の化合物を調製した。

３－（４－シアノフェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物８１）

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.58 (s, 4H) 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.8および7.6 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.27 - 3.40 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.00 - 3.11 (m, 1H), 2.62 - 2.70 (m, 1H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.04 - 1.13 (m, 1H), 0.66 - 0.71 (m, 2H), 0.38 - 0.44 (m, 2H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４３０．５）。

３－（４－シアノフェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｒ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物８０）

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.52 - 7.59 (m, 4H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.63 - 6.67 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.91 - 3.98 (m, 1H), 2.94 - 3.13 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.52 - 2.66 (m, 1H), 2.02 - 2.29 (m, 1H), 1.62 (d, J = 14.0 Hz), 1.45 (s, 3H), 0.97 - 1.23 (m, 1H), 0.68 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 0.37 - 0.44 (m, 2H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４３０．５）。

【実施例５１】

【０４４５】

以下の表は、化合物構造、ならびにＯＲＬ１、μ－、およびκ－オピオイド受容体における、例示された本発明の化合物の結合および活性応答の効果についての結果を提供する。

【０４４６】

表１では、ＯＲＬ－１、μ－、およびκ－オピオイド受容体に対する本発明のある化合物の結合親和力を、上に記載の通りＨＥＫ－２９３またはＣＨＯ細胞において測定した。

【０４４７】

表２では、ＨＥＫ－２９３細胞を使用して、μ－およびκ－オピオイド受容体に対する本発明のある化合物の活性応答を機能アッセイに対して上に記載の通り測定した。

【０４４８】

表２Ａでは、Ｕ－２　ＯＳ細胞を使用して、μ－およびκ－オピオイド受容体に対する本発明のある化合物の活性応答を機能アッセイに対して上に記載の通り測定した。

【０４４９】

表３では、例示された化合物の構造が示されている。

【０４５０】

【表１】

表1: ベンゾモルファン類似体化合物の結合親和力

参照番号	Ki (nM)		
	ORL-1	オピオイド受容体	
		μ	κ
1		> 20 μM	12098.38
2		> 20 μM	2581.00 ± 121.72
3		> 20 μM	> 20 μM
4		> 20 μM	> 20 μM
5		> 20 μM	10692.95 ±
6		> 20 μM	3163.34 ± 1240.16
7			278.94 ± 39.80
8			> 20 μM
9			18852.90 ± 3125.86
10			2140.72 ± 150.62
11			> 20 μM
12			> 20 μM
13			> 20 μM
14			14295.63
15			> 20 μM
16			186.49 ± 33.99
17			89.91 ± 14.68
18			5576.32 ± 1014.93
19			8516.26 ± 604.62
20			1946.74 ± 537.74
21			1220.02 ± 331.89
22			25.71 ± 8.74
23			13246.68
24			1.17 ± 0.09
25			147.19 ± 18.37
26			> 20 μM
27			35.22 ± 9.38
28			18223.59
29			30.07 ± 11.75
30			7.66 ± 1.96
31			0.34 ± 0.09
32			12741.18 ± 2092.19
33			2835.01 ± 341.97
34			5985.04 ±603.94

参照番号	Ki (nM)		
	ORL-1	オピオイド受容体	
		μ	κ
35			> 20 μM
36			4187.46 ± 1054.00
37			> 20 μM
38			17400.63 ± 5983.60
39			81.98 ± 10.36
40			3121.28 ± 482.94
41			1884.11 ± 279.98
42			> 20 μM
43			515.84 ± 126.06
44			166.02 ± 62.34
45			> 20 μM
46			> 20 μM
47			19990.58
48			> 20 μM
49			> 20 μM
50			58.34 ± 10.09
51			7.83 ± 0.95
52			> 20 μM
53			700.52 ± 57.96
54			258.53 ± 33.55
55			> 20 μM
56			169.98 ± 51.94
57		235.73 ± 70.22	4.61 ± 1.43
58			336.27 ± 87.49
59			> 20 μM
60			> 20 μM
61			2774.49 ± 850.38
62			> 20 μM
63			340.14 ± 90.93
64			12412.96
65			> 20 μM
66			> 20 μM
67			> 20 μM
68			799.12 ± 98.16
69			19844.43
70			4716.93 ± 29.55

参照番号	Ki (nM)		
	ORL-1	オピオイド受容体	
		μ	κ
71			> 20 μM
72			14756.49
73			> 20 μM
74		229.98 ± 43.79	24.14 ± 5.93
75			184.78 ± 51.34
76			106.69 ± 1.33
77			4.30 ± 0.91
78			17.88 ± 4.33
79			3138.90 ± 804.72
80			1.19 ±0.32
81			36.57 ± 4.94
82			10157.61
83		1.78 ± 0.38	0.15 ± 0.02
84			269.27 ± 27.74
85			701.28 ± 94.11
86			978.95 ± 146.23
87			1.21 ± 0.24
88			4.74 ± 1.55
89			9.20 ± 0.90
90			1.74 ± 0.45
91			174.45 ± 25.67
92	> 20 μM	54.50 ± 17.3	163.50 ± 3.83
93	> 20 μM	3702.00 ± 91.40	5353.00 ± 540.70
94	> 20 μM	36.80 ± 12.10	16.80 ± 2.51
95	> 20 μM	1759.00 ± 324.20	4602.00 ± 764.20

【０４５１】

【表２】

表2: HEK-293またはCHO細胞におけるベンゾモルファン類似体化合物の活性応答

参照番号	GTPγS (EC_{50}: nM, E_{max}: %)			
	μ		κ	
	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}
7			> 20 μM	-0.33 ± 0.67
16			1052.05 ± 262.24	15.00 ± 1.53
17			> 20 μM	
22			> 20 μM	
24			178.37 ± 25.08	30.67 ± 2.60
25			> 20 μM	-1.00 ± 0.00
27			> 20 μM	
29			233.45 ± 74.94	28.25 ± 4.66
30	270.32 ± 33.89	49.67 ± 3.67	> 20 μM	0.33 ± 0.67
31	12.33 ± 0.95	61.00 ± 3.00	> 20 μM	1.00 ± 0.00
32	335.55 ± 92.84	23.00 ± 1.53		
33	2451.89 ± 166.69	49.00 ± 3.67		
34	3640.47 ± 372.93	16.00 ± 3.46		
35	2568.62 ± 783.31	23.00 ± 0.58		
36	> 20 μM			
37	> 20 μM			
38	> 20 μM			
39	321.13 ± 22.21	89.75 ± 5.39	> 20 μM	-1.00 ± 0.00
40	3068.01 ± 468.81	25.67 ± 3.76		
41	1224.96 ± 234.71	46.00 ± 3.79		
42	> 20 μM			
43	3389.03 ± 63.44	24.67 ± 3.28	> 20 μM	
44	718.03 ± 249.07	65.00 ± 2.52	393.84 ± 88.38	17.67 ± 1.20
45	3845.14 ± 838.61	17.00 ± 3.06		
46	13356.09 ± 2991.11	36.67 ± 3.18		
47	8893.34 ± 654.64	58.67 ± 5.24		
48	5187.29 ± 549.08	26.00 ± 4.16		
49	> 20 μM	31.33 ± 5.36		
50	189.38 ± 13.68	93.75 ± 2.17	> 20 μM	
51	1.44 ± 0.44	100.40 ± 7.22	> 20 μM	
52	1029.16 ± 73.07	72.33 ± 3.48		
53	1109.86 ± 209.60	82.67 ± 1.20		
54	> 20 μM		> 20 μM	

参照番号	GTPγS (EC_{50}: nM, E_{max}: %)			
	μ		κ	
	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}
55	5911.18 ± 422.16	71.00 ± 8.08		
56	3811.28 ± 725.51	36.67 ± 7.22	2583.28 ± 721.00	25.67 ± 1.67
57	314.67 ± 47.88	111.67 ± 7.22	351.43 ± 115.38	85.67 ± 3.93
58	750.70 ± 43.35	110.00 ± 7.55		
59	3443.33 ± 183.49	76.33 ± 10.17		
60	6093.08 ± 528.96	38.33 ± 0.88		
61	5758.65 ± 1554.16	26.67 ± 0.88		
62	7450.91 ± 470.09	24.00 ± 2.97		
63	> 20 μM		> 20 μM	
64	> 20 μM			
65	5062.97 ± 1146.61	21.67 ± 2.85		
66	6605.36 ± 198.95	20.67 ± 1.33		
67	> 20 μM			
68	549.95 ± 31.63	98.00 ± 1.73		
69	> 20 μM	24.33 ± 2.96		
70	9380.74 ± 500.59	24.67 ± 0.88		
71	13019.30 ± 1144.67	23.00 ± 4.58		
72	4893.25 ± 508.01	70.33 ± 8.33		
73	18050.23 ± 2716.99	25.00 ± 2.52		
74	639.16 ± 147.03	31.67 ± 0.67	636.58 ± 65.05	53.00 ± 2.31
75	62.33 ± 13.71	111.50 ± 2.40	> 20 μM	0.33 ± 0.67
76	810.87 ± 52.98	79.33 ± 3.48	> 20 μM	-0.33 ± 0.67
77	144.40 ± 11.00	56.50 ± 2.02	> 20 μM	-1.00 ± 0.00
78			> 20 μM	
80	216.09 ± 38.74	92.40 ± 3.23	>20 μM	
81	1225.90 ± 172.97	31.20 ± 2.87	>20 μM	
82				
83	10.55 ± 1.18	92.67 ± 5.21	2.67 ± 0.84	77.67 ± 1.76
87	5.29 ± 1.10	96.33 ± 2.96	24.02 ± 1.94	10.75 ± 1.49
88	7.58 ± 1.06	74.67 ± 1.86	24.67 ± 5.35	18.50 ± 2.84
89	>20 μM		>20 μM	
90	5.92 ± 1.82	32.67 ± 5.78	>20 μM	1.00 ± 0.00

参照番号	GTPγS (EC_{50}: nM, E_{max}: %)			
	μ		κ	
	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}
91	408.78 ± 19.46	89.67 ± 5.90	2811.03 ± 128.63	34.67 ± 5.93
92	68.90 ± 16.00	100.50 ± 3.12	> 20 μM	3.50 ± 1.71
93	3137.00 ± 790.20	92.00 ± 4.30		
94	40.80 ± 2.76	85.30 ± 4.98	> 20 μM	4.60 ± 0.40
95	2120.00 ± 204.30	78.00 ± 3.06		
128	7.67 ± 0.79	53.50 ± 3.52	0.35 ± 0.15	40.30 ± 2.19

【０４５２】

【表３】

表2A: U-2OS細胞におけるベンゾモルファン類似体化合物の活性応答

参照番号	GTPγS (EC_{50}: nM, E_{max}: %)			
	μ		κ	
	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}
22	299.80 ± 45.80	71.00 ± 3.46		
25	49.80 ± 12.10	101.70 ± 1.67		
26	1194.00 ± 93.90	91.00 ± 7.09		
27	1.51 ± 0.24	102.70 ± 2.33		
28	1562.00 ± 106.10	74.70 ± 4.63		
29	0.044 ± 0.00	100.30 ± 1.45		
30	33.60 ± 8.17	91.70 ± 4.33		
31	0.41 ± 0.38	94.30 ± 3.18		
32	232.90 ± 58.20	39.80 ± 2.46		
39	18.30 ± 1.22	100.70 ± 3.76		
50	42.00 ± 10.90	86.50 ± 4.14	> 20 μM	9.78 ± 2.97
51	0.21 ±0.021	113.00 ± 2.65		
75	12.70 ± 1.52	103.70 ± 2.67		
77	29.00 ± 0.86	77.70 ± 0.88		
78	6.09 ± 0.45	109.30 ± 3.28		
79	2198.00 ± 668.50	49.00 ± 3.46		
80	0.20 ± 0.013	112.70 ± 3.53		
82	> 20 μM	31.70 ± 5.36		
84	83.90 ± 13.30	90.70 ± 1.86		
85	3238.00 ± 770.50	19.30 ± 2.33		
86	2152.00 ± 210.50	14.70 ± 0.88		
87	2.08 ± 0.12	99.30 ± 2.03		
88	1.67 ± 0.16	85.70 ± 2.33		
89	> 20 μM	1.17 ± 1.01		
90	7.02 ± 1.89	14.00 ± 1.00		
91	377.80 ± 61.90	71.30 ± 3.53		
92	149.30 ± 25.50	97.30 ± 3.53	> 20 μM	1.00 ± 0.00
93	4559.00 ± 743.20	80.70 ± 4.48	> 20 μM	2.00 ± 0.00
94	27.40 ± 4.20	85.30 ± 5.93	> 20 μM	0.00
95	1437.00 ± 44.70	79.70 ± 8.41	> 20 μM	-1.00
96	6.01 ± 0.51	32.30 ± 0.88	6.41 ± 1.67	
97	> 20 μM	2.50 ± 0.00	> 20 μM	0.00
98	0.30 ± 0.027	103.70 ± 3.76	28.60 ± 3.21	95.30 ± 3.84
99	0.13 ± 0.01	71.00 ± 2.00	1.44 ± 0.053	72.30 ± 4.67

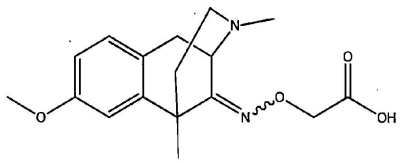
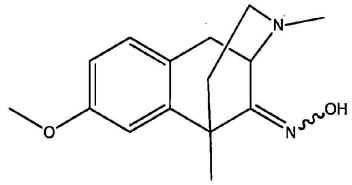
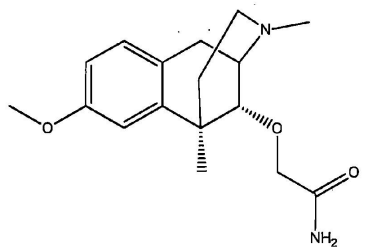
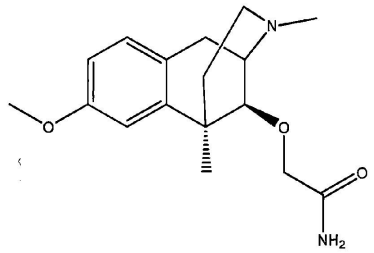
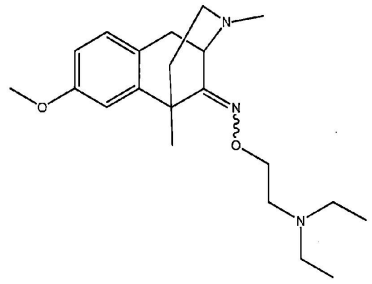
参照番号	GTPγS (EC_{50}: nM, E_{max}: %)			
	μ		κ	
	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}
100	40.00 ± 3.25	102.30 ± 1.45	1757.00 ± 364.50	45.00 ± 2.08
101	3.73 ± 0.21	104.00 ± 2.08	1083.00 ± 112.90	66.70 ± 1.20
102	> 20 μM	2.50 ± 0.00	> 20 μM	-1.00
103	116.80 ± 2.82	77.50 ± 1.26	287.10 ± 62.00	83.00 ± 8.02
104	51.30 ± 5.26	105.30 ± 0.88	1260.00 ± 229.00	79.70 ± 5.90
105	0.22 ± 0.052	32.70 ± 1.76	> 20 μM	1.00
106	> 20 μM	2.50	> 20 μ	1.00
107	46.20 ± 0.35	58.30 ± 0.33	> 20 μM	1.00
108	0.39 ± 0.11	80.80 ± 2.50	3.27 ± 0.69	18.80 ± 1.25
109	29.00 ± 1.36	100.30 ± 3.18	191.50 ± 41.60	36.70 ± 0.67
110	11.60 ± 1.55	92.30 ± 2.03	25.40 ± 3.38	37.70 ± 2.03
111	2.23 ± 0.12	64.00 ± 4.00	42.60 ± 7.64	22.70 ± 2.33
112	7.56 ± 0.45	83.70 ± 1.45	23.40 ± 7.81	26.30 ± 0.88
113	0.45 ± 0.036	68.70 ± 3.71	0.052 ± 0.013	99.20 ± 1.65
114	152.10 ± 16.80	20.70 ± 0.67	18.90 ± 2.01	107.00 ± 4.36
115	159.30 ± 15.40	37.70 ± 1.67	53.40 ± 7.28	76.00 ± 6.66
116	3.12 ± 0.15	104.30 ± 2.96	69.40 ± 5.37	56.30 ± 3.93
117	822.40 ± 93.90	93.70 ± 5.36	3394.00 ± 439.20	79.70 ± 5.46
118	1.32 ± 0.04	101.00 ± 2.52	90.80 ± 7.63	75.20 ± 4.33
119	32.20 ± 3.26	100.30 ± 2.73	382.80 ± 21.90	96.70 ± 5.36
120	2938.00 ± 481.00	76.30 ± 3.48	2865.00 ± 231.10	62.30 ± 4.91
121	126.00 ± 15.40	91.70 ± 4.18	604.50 ± 68.10	18.30 ± 0.88
122	0.36 ± 0.01	101.70 ± 1.20	15.20 ± 2.63	94.50 ± 0.65
123	1.85.00 ± 0.16	104.00 ± 3.06	112.50 ± 5.80	74.00 ± 3.06
124	14.10 ± 0.48	98.00 ± 3.06	679.70 ± 67.70	77.30 ± 4.63
125	2620.00 ± 396.50	70.70 ± 2.33	443.40 ± 73.20	102.00 ± 5.69
126	146.90 ± 9.47	103.30 ± 2.40	1465.00 ± 91.30	63.70 ± 3.93
127	> 20 μ	3.67 ± 1.20	947.10 ± 68.00	93.00 ± 3.51
128	0.18 ± 0.069	47.80 ± 1.25	0.74 ± 0.13	90.70 ± 1.45
129	9.14 ± 1.19	20.00 ± 1.15	0.78 ± 0.070	97.30 ± 1.86
130	373.00 ± 104.60	29.00 ± 2.00	22.80 ± 3.38	71.00 ± 3.11
131	290.00 ± 5.32	69.00 ± 1.00	> 20 μM	0.00
132	3.03 ± 0.17	95.30 ± 2.60	11.40 ± 1.58	89.00 ± 5.69
133	3.90 ± 0.74	22.30 ± 1.20	21.70 ± 3.16	42.00 ± 4.02
134	1.47 ± 0.58	16.00 ± 0.71	> 20 μM	90.00
135	1700.00 ± 112.20	92.00 ± 2.65	2810.00 ± 397.20	22.00 ± 2.52

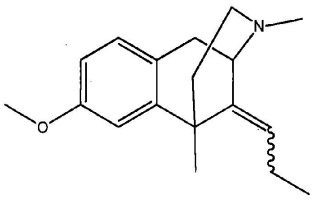
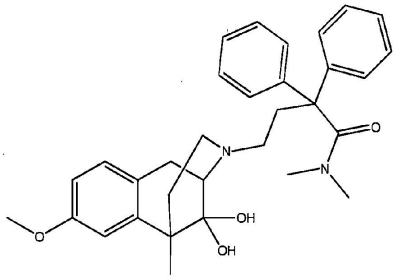
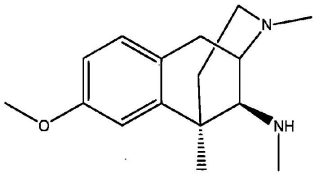
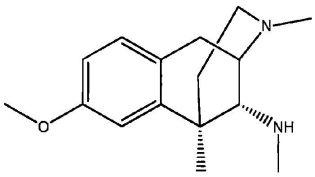
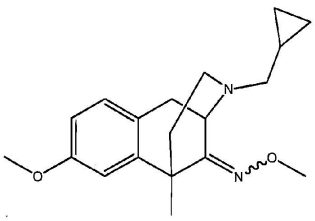
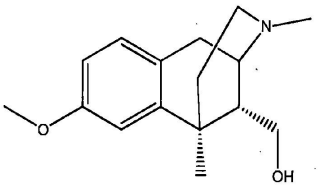
参照番号	GTPγS (EC_{50}: nM, E_{max}: %)			
	μ		κ	
	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}
136	2332.00 ± 236.30	62.30 ± 3.84	3835.00 ± 540.80	22.30 ± 3.71
137	1322.00 ± 177.50	50.30 ± 1.76	3373.00 ± 753.00	30.00 ± 2.31
138	> 20 μM	45.30 ± 2.33	> 20 μM	35.50 ± 2.06
139	12.50 ± 2.18	87.00 ± 3.08	91.80 ± 4.88	48.00 ± 5.13
140	0.10 ± 0.01	82.00 ± 0.91	4.68 ± 0.40	107.20 ± 4.40

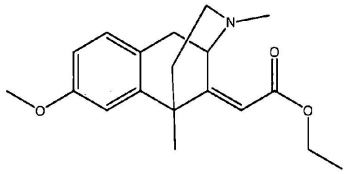
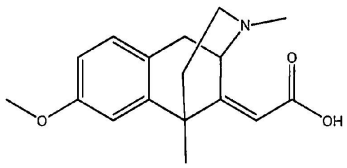
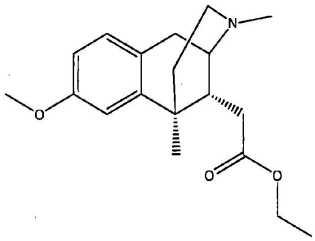
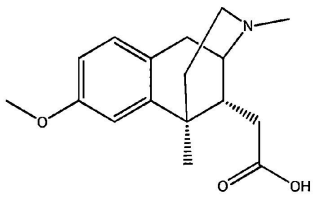
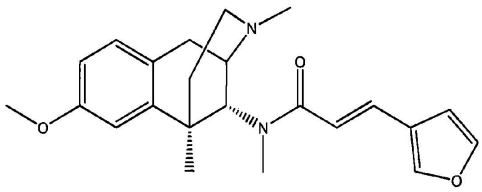
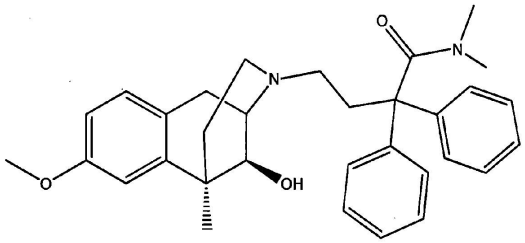
【０４５３】

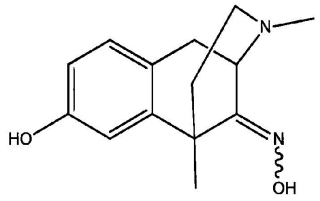
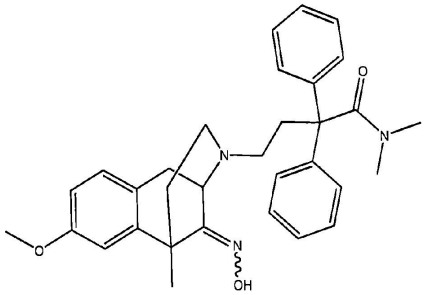
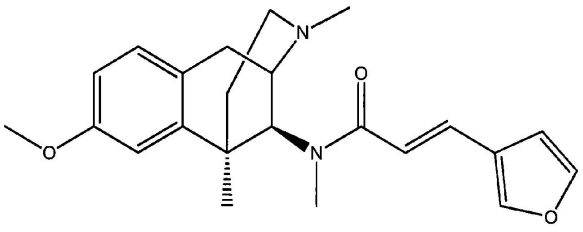
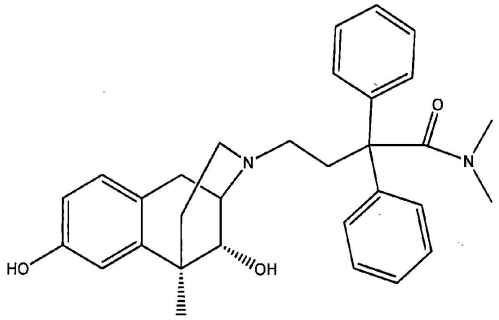
【表４】

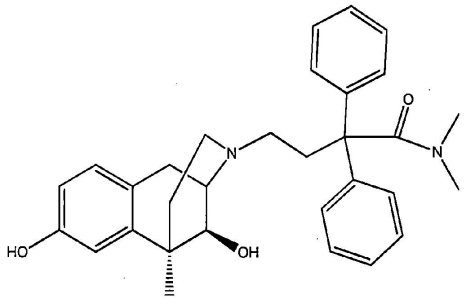
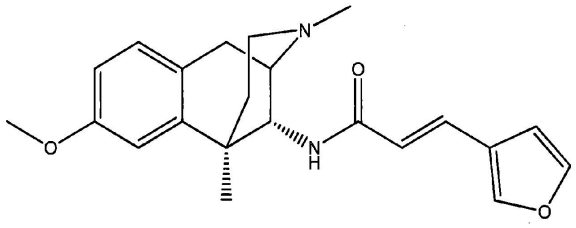
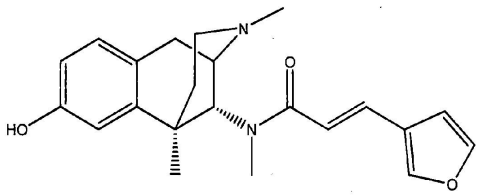
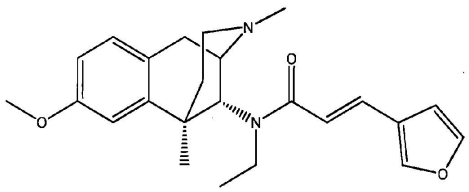
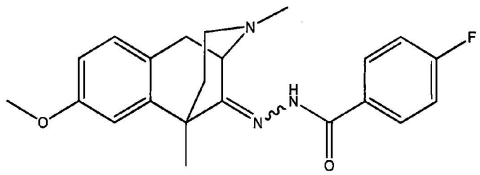
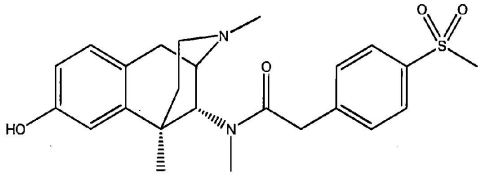
表3: 例示された化合物の構造

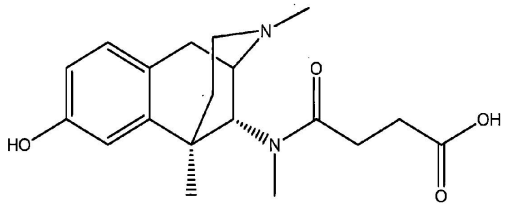
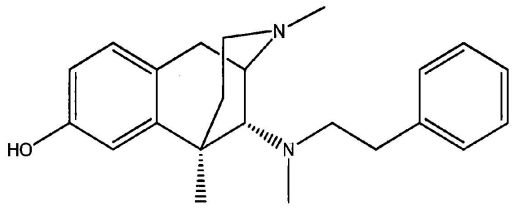
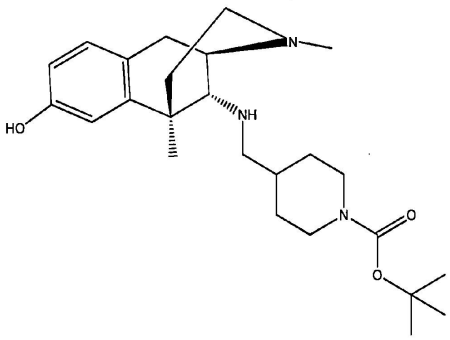
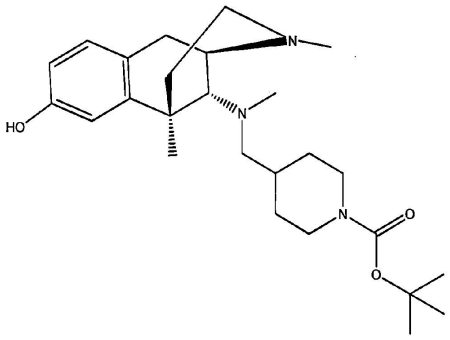
参照番号	化合物
1	
2	
3	
4	
5	

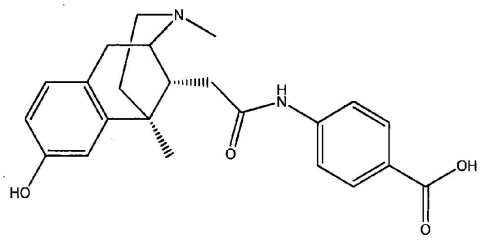
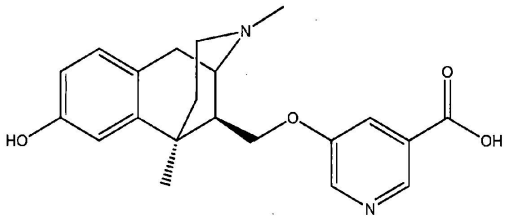
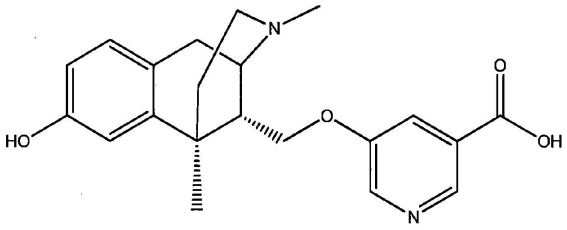
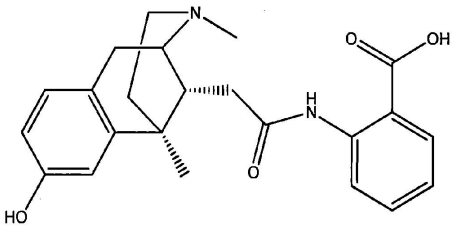
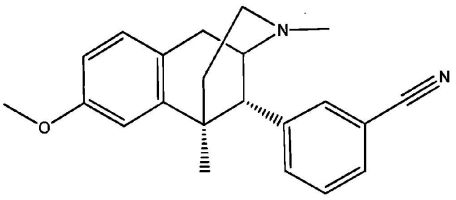
参照番号	化合物
6	
7	
8	
9	
10	
11	

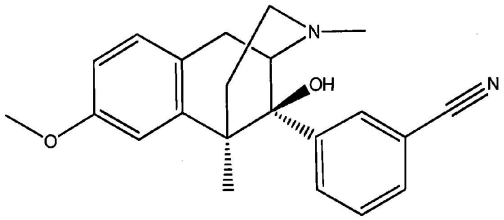
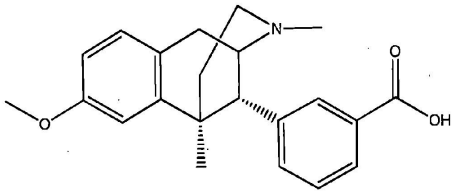
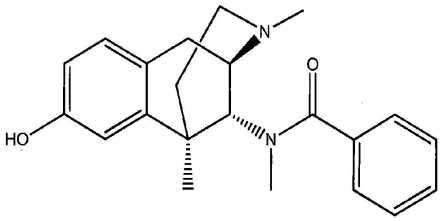
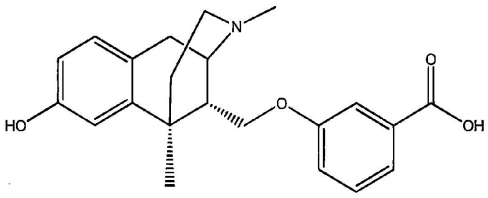
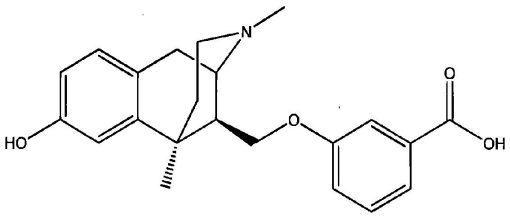
参照番号	化合物
12	
13	
14	
15	
16	
17	

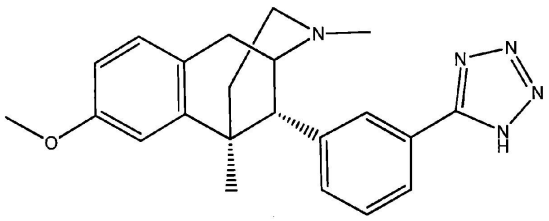
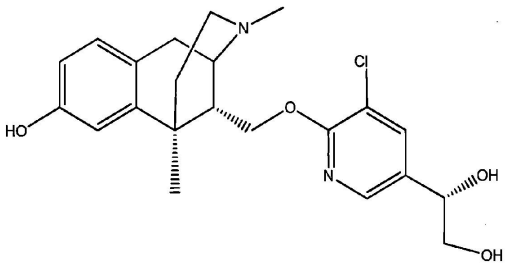
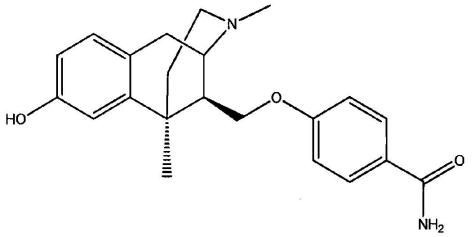
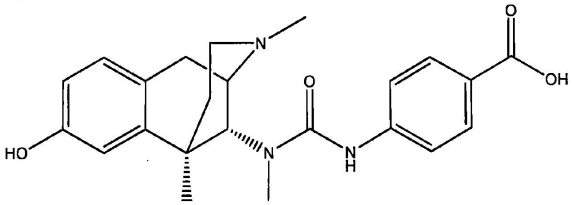
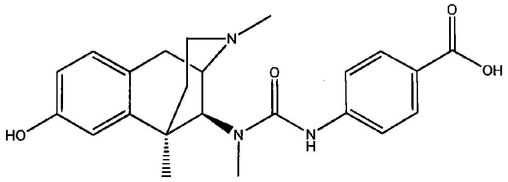
参照番号	化合物
18	
19	
20	
21	

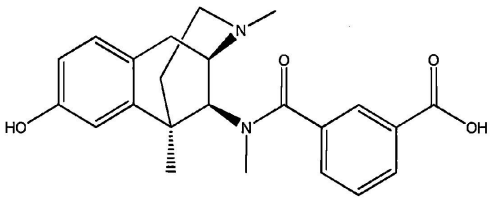
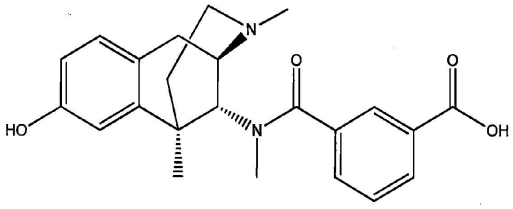
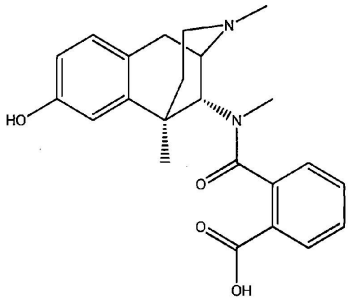
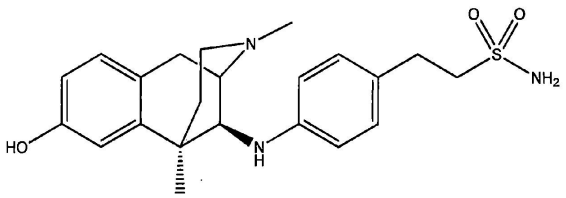
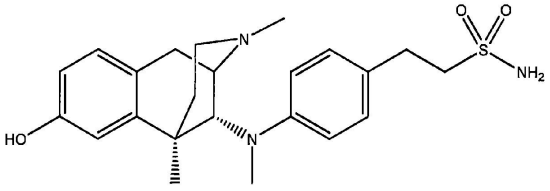
参照番号	化合物
22	
23	
24	
25	
26	
27	

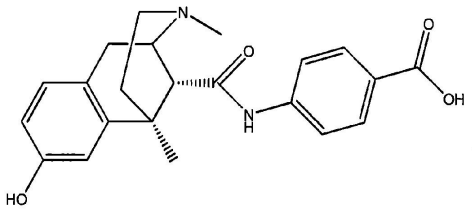
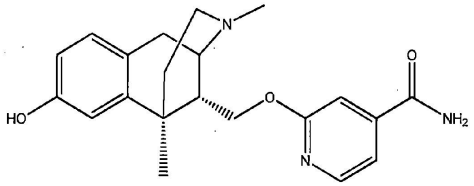
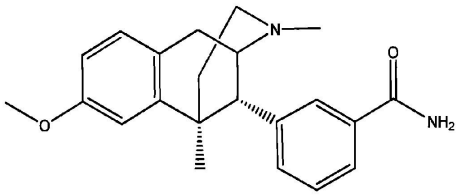
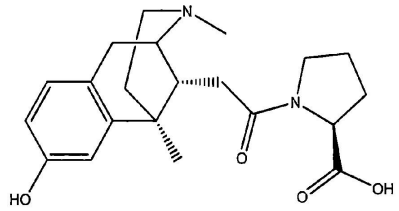
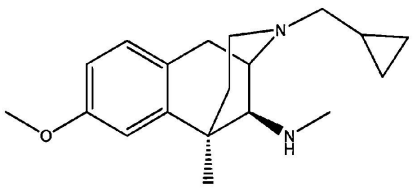
参照番号	化合物
28	
29	
30	
31	

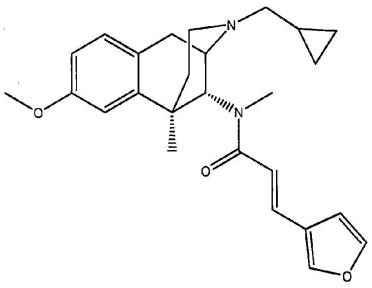
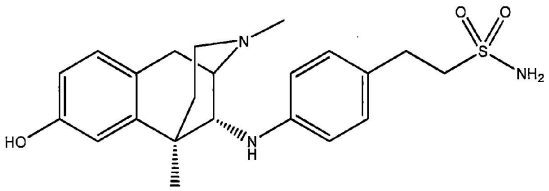
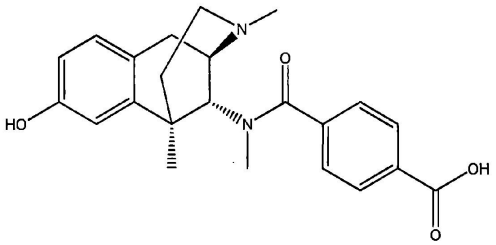
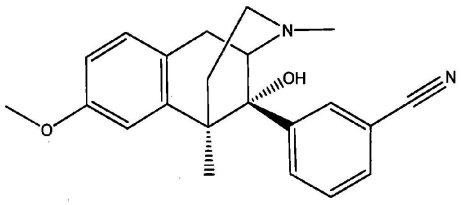
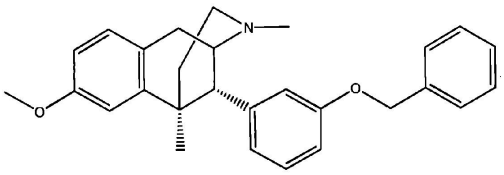
参照番号	化合物
32	
33	
34	
35	
36	

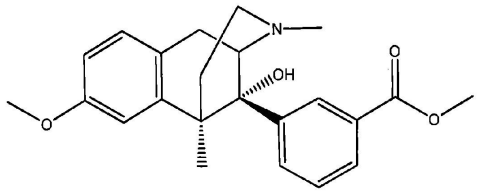
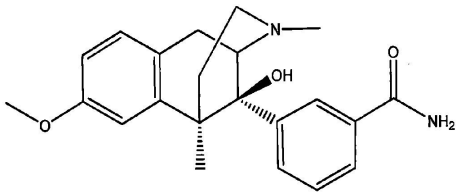
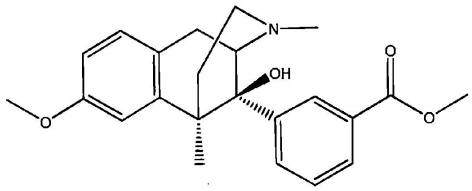
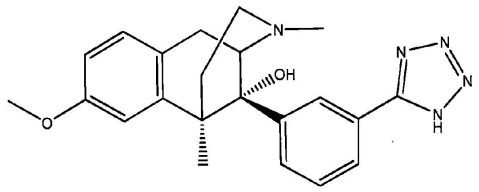
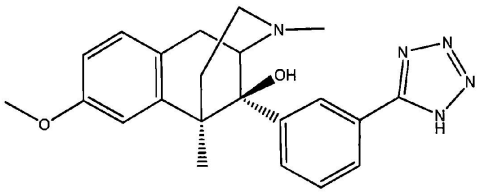
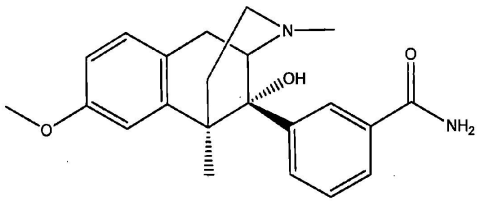
参照番号	化合物
37	
38	
39	
40	
41	

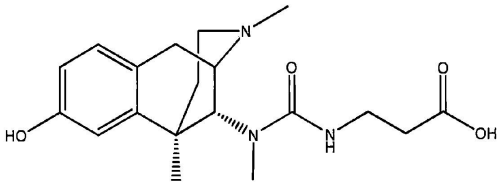
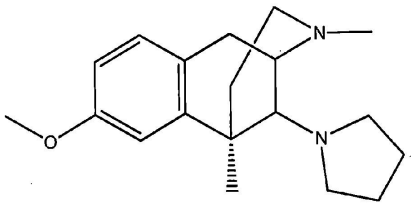
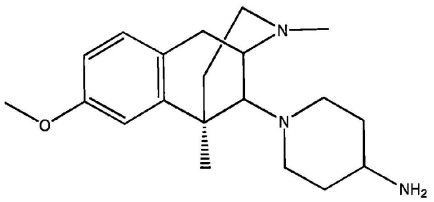
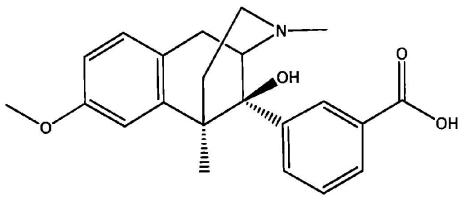
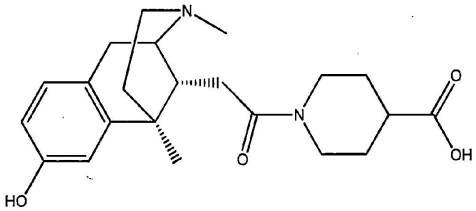
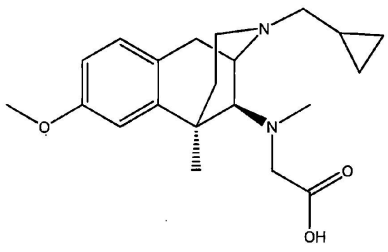
参照番号	化合物
42	
43	
44	
45	
46	

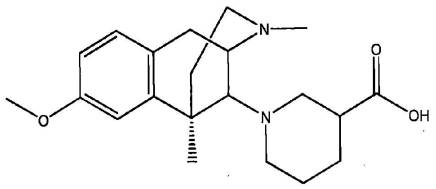
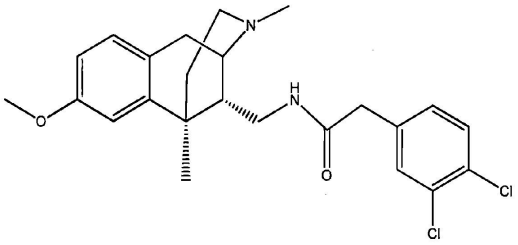
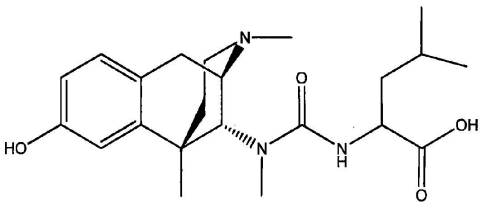
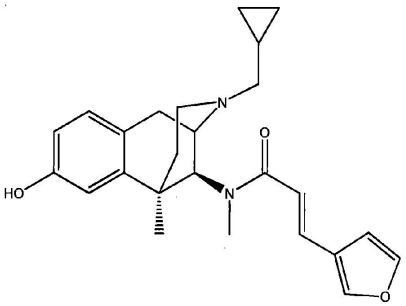
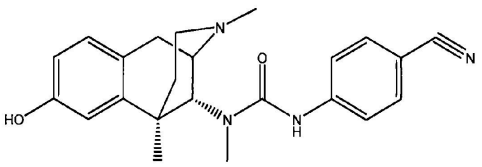
参照番号	化合物
47	
48	
49	
50	
51	

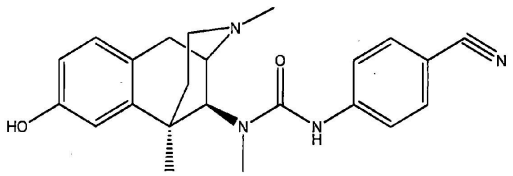
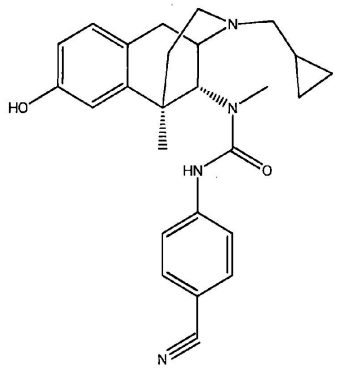
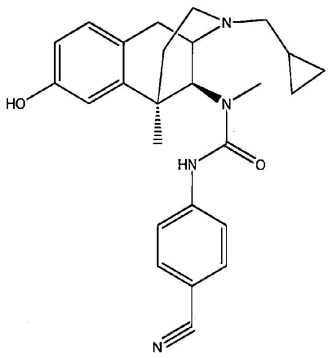
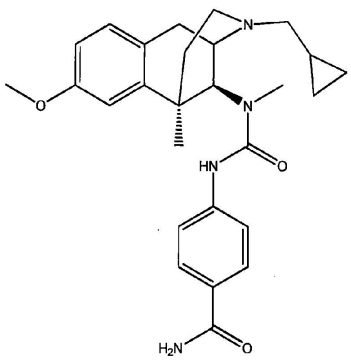
参照番号	化合物
52	
53	
54	
55	
56	

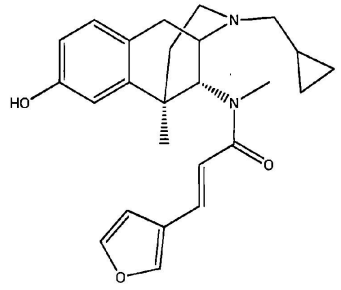
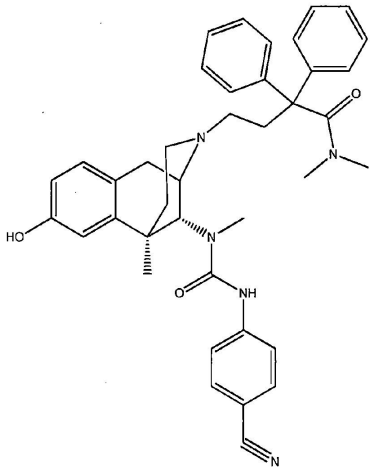
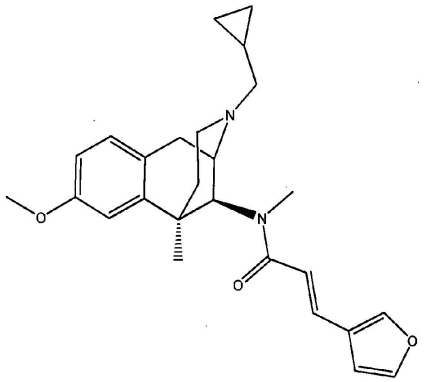
参照番号	化合物
57	
58	
59	
60	
61	

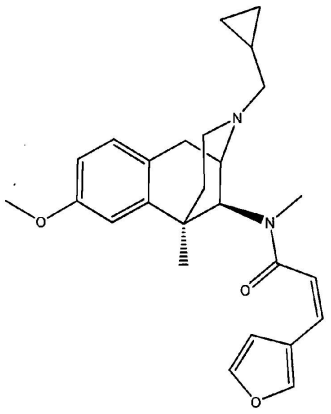
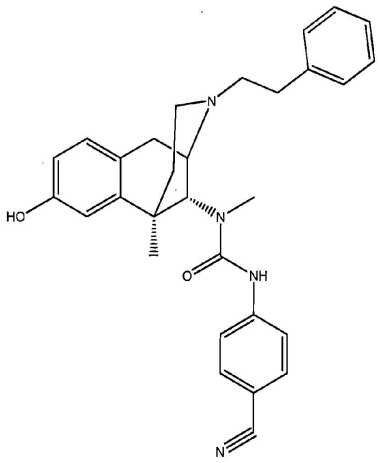
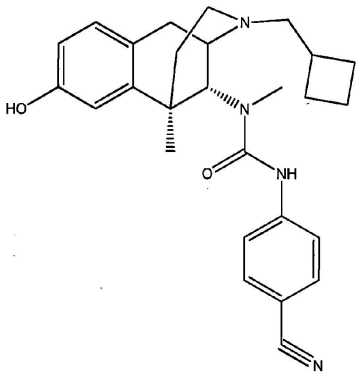
参照番号	化合物
62	
63	
64	
65	
66	
67	

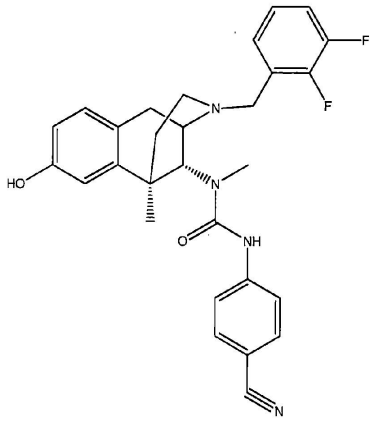
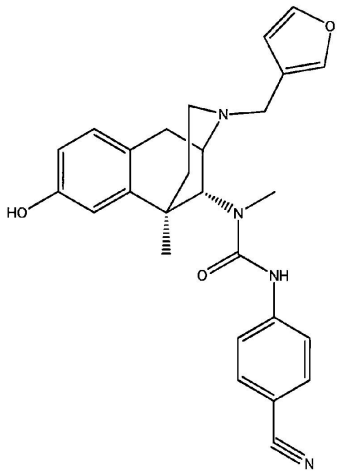
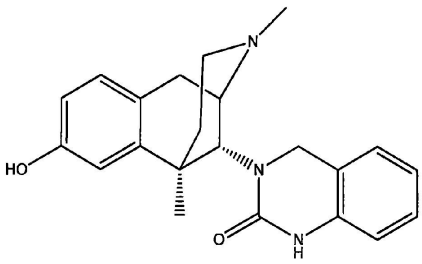
参照番号	化合物
68	
69	
70	
71	
72	
73	

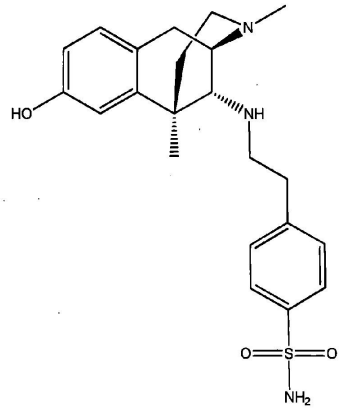
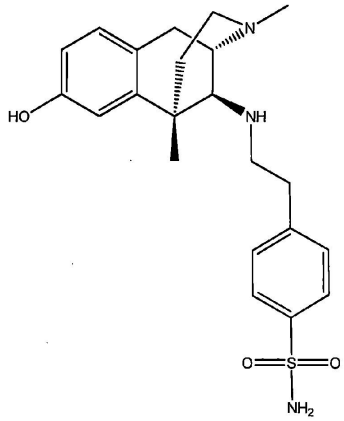
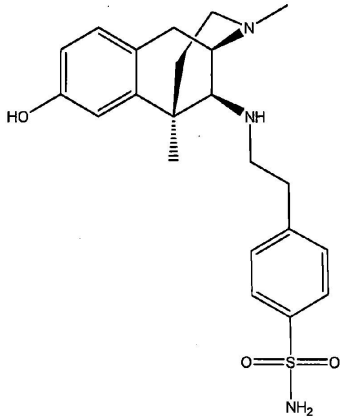
参照番号	化合物
74	
75	
76	
77	
78	

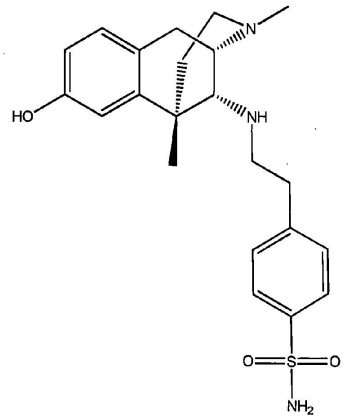
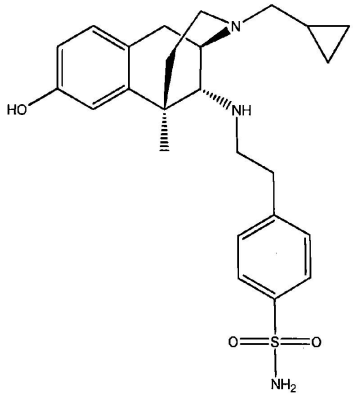
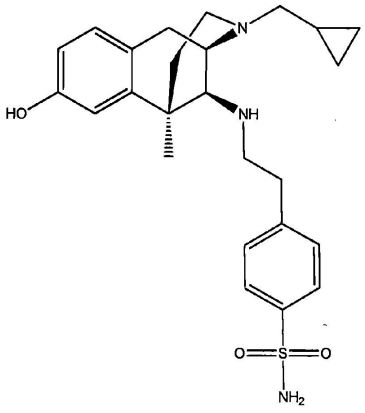
参照番号	化合物
79	
80	
81	
82	

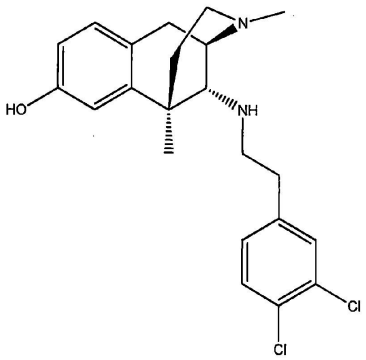
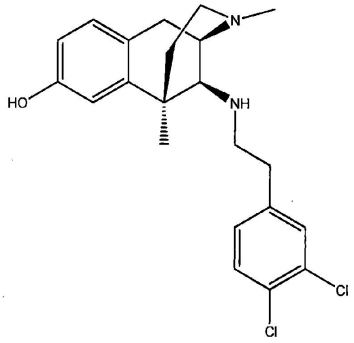
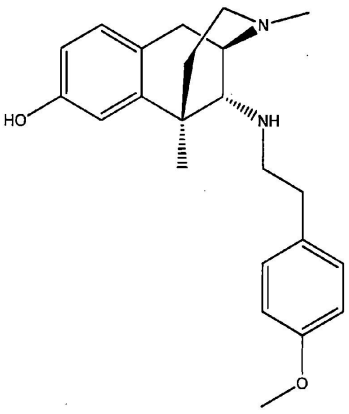
参照番号	化合物
83	
84	
85	

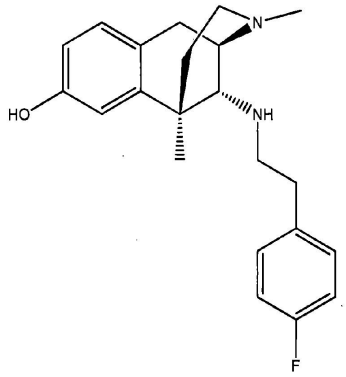
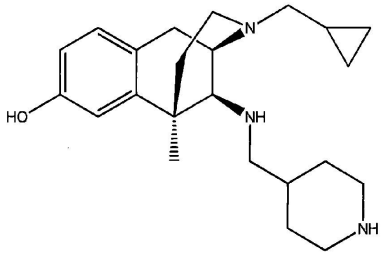
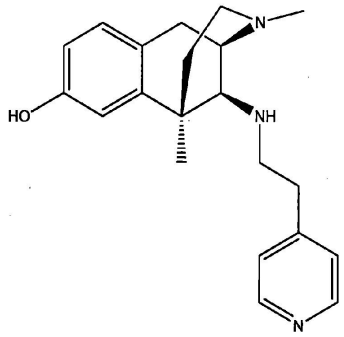
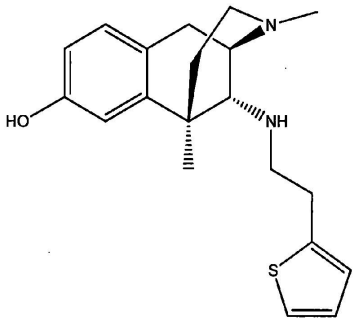
参照番号	化合物
86	
87	
88	

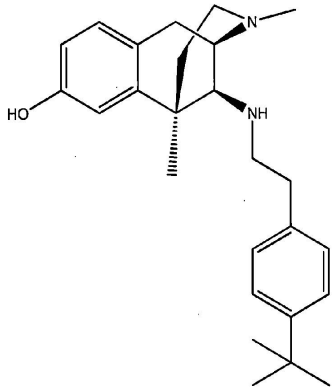
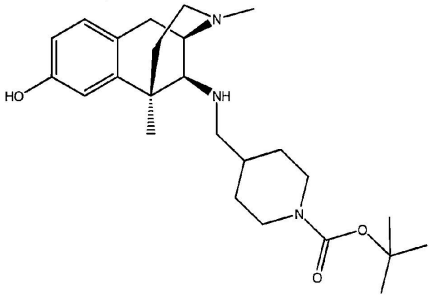
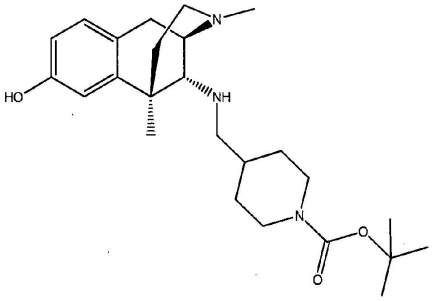
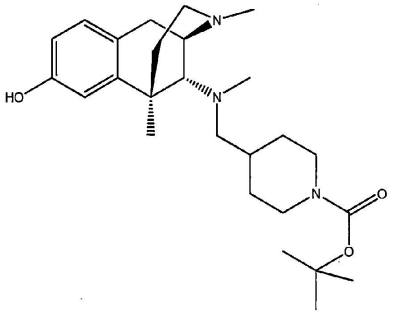
参照番号	化合物
89	
90	
91	

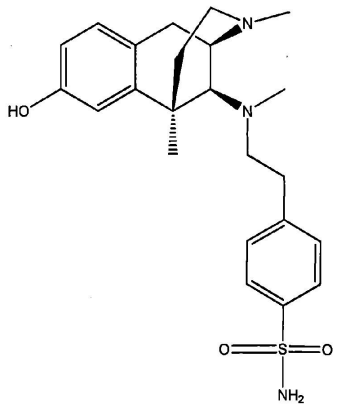
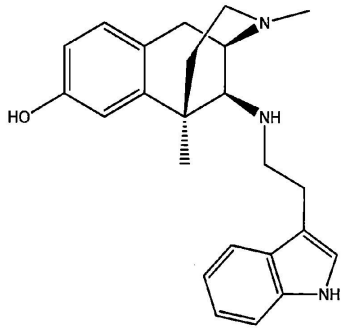
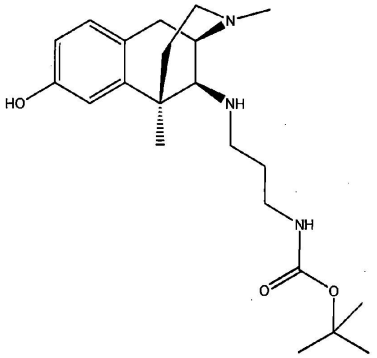
参照番号	化合物
92	
93	
94	

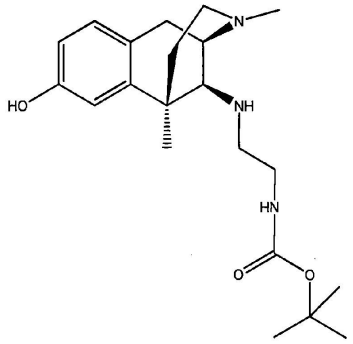
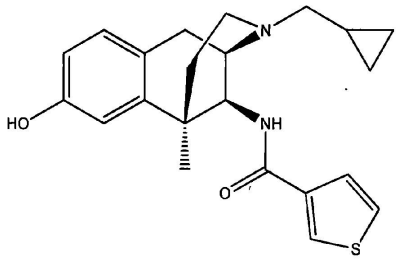
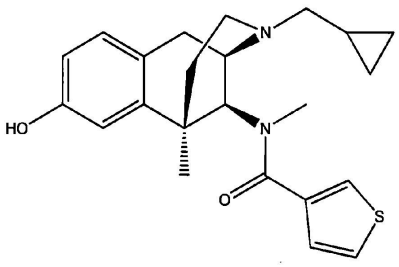
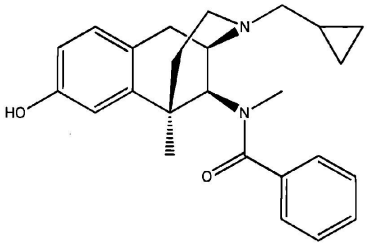
参照番号	化合物
95	
96	
97	

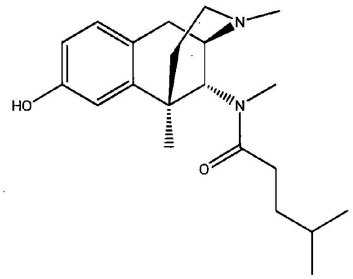
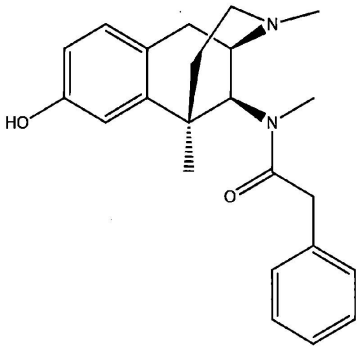
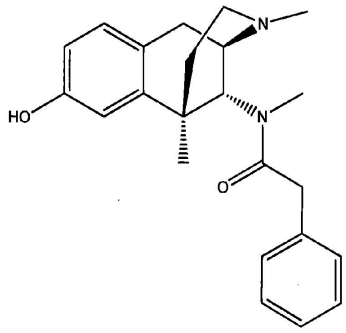
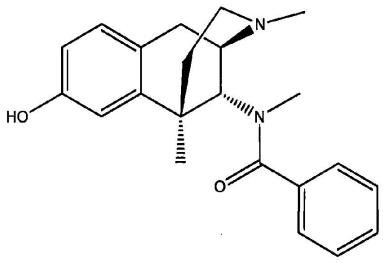
参照番号	化合物
98	
99	
100	

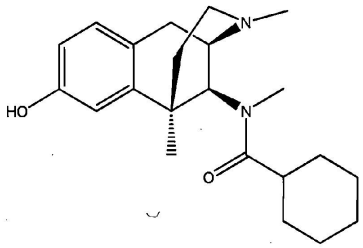
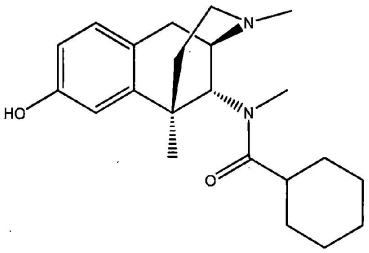
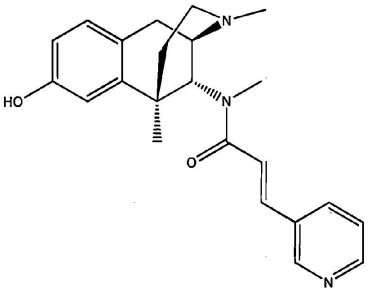
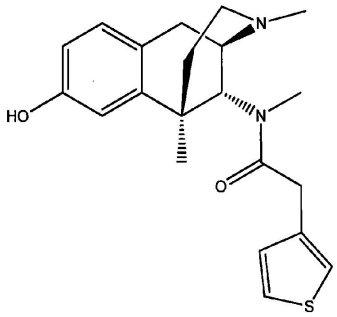
参照番号	化合物
101	
102	
103	
104	

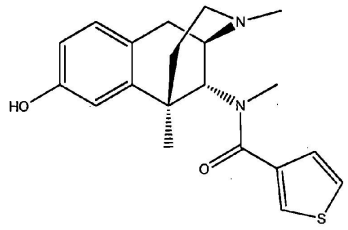
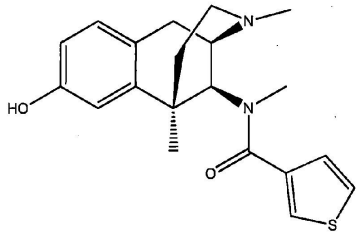
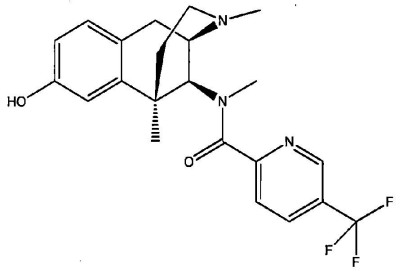
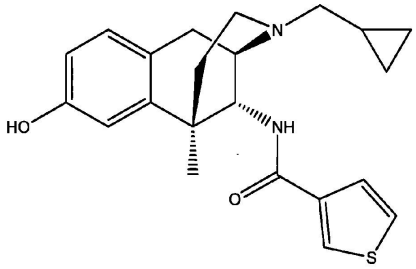
参照番号	化合物
105	
106	
107	
108	

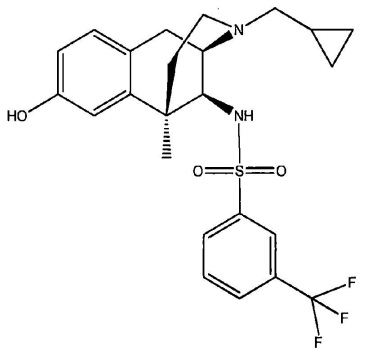
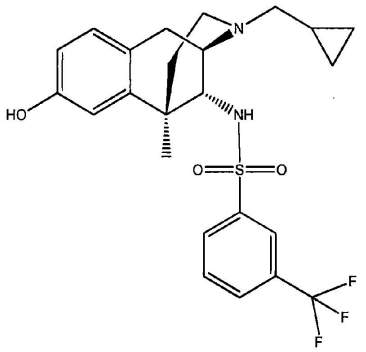
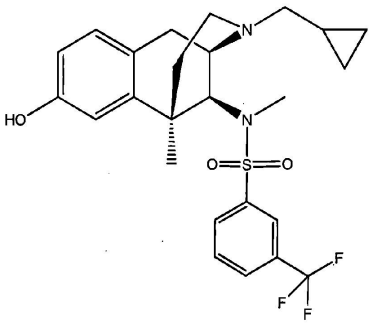
参照番号	化合物
109	
110	
111	

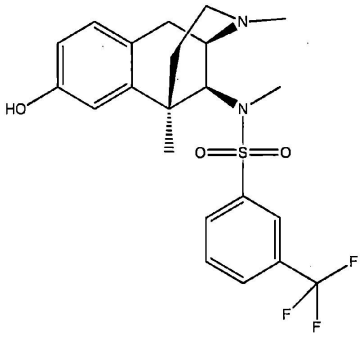
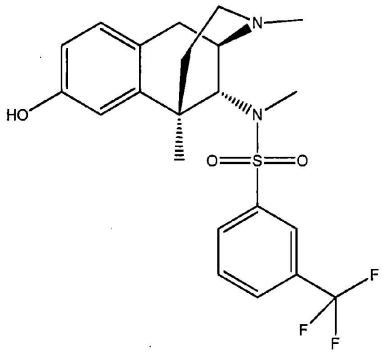
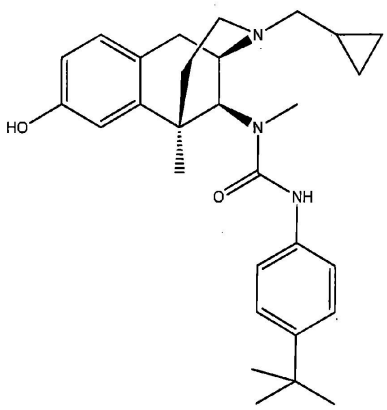
参照番号	化合物
112	
113	
114	
115	

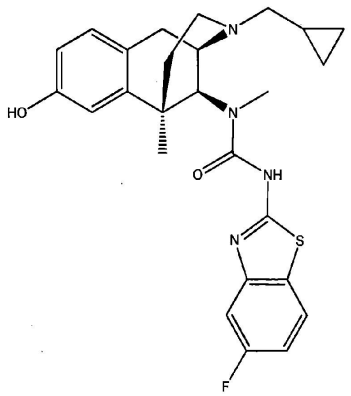
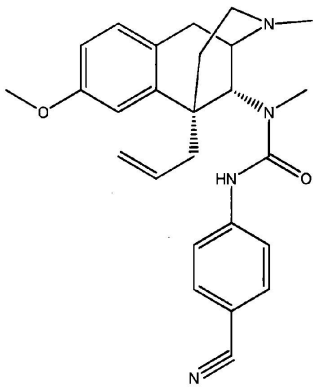
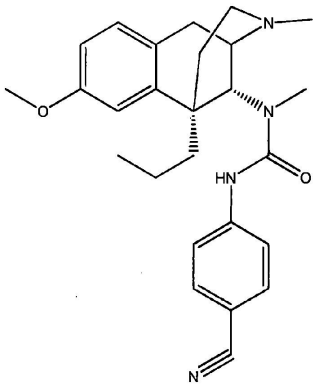
参照番号	化合物
116	
117	
118	
119	

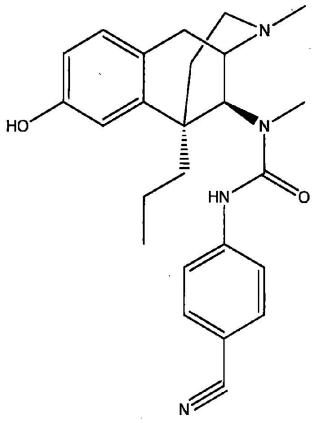
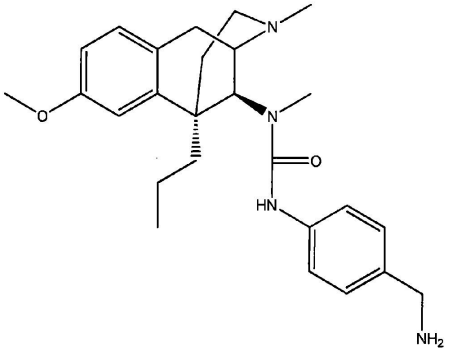
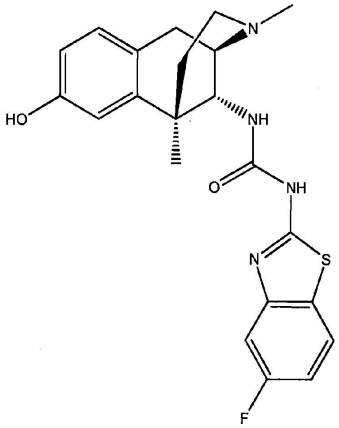
参照番号	化合物
120	
121	
122	
123	

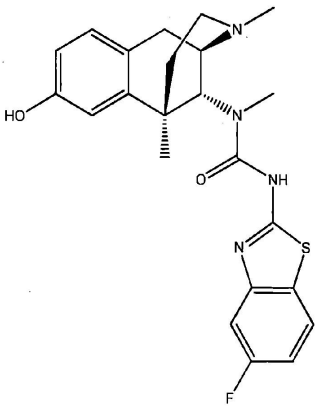
参照番号	化合物
124	
125	
126	
127	

参照番号	化合物
128	
129	
130	

参照番号	化合物
131	
132	
133	

参照番号	化合物
134	
135	
136	

参照番号	化合物
137	
138	
139	

参照番号	化合物
140	

【０４５４】

表１、２、および２Ａのインビトロの試験結果は、代表的な本発明の化合物がオピオイド受容体に対して全般的に高い結合親和力を有し、これらの化合物は部分的アルゴニストからフルアゴニストとしてこれらの受容体を活性化することを示している。したがって、本発明の化合物は、１種または複数のオピオイド受容体の活性化に応答する状態、特に疼痛を治療するのに有用であることが予想される。

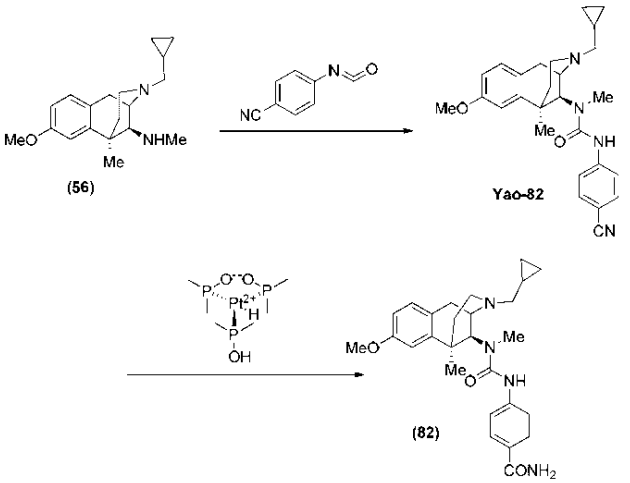
【実施例５２】

【０４５５】

４－（３－（（６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－メチルウレイド）ベンズアミド（化合物８２）

【０４５６】

【化９８】



４－イソシアナトベンゾニトリル（０．４ｇ、１．６７ｍｍｏｌ、Ａｌｄｒｉｃｈ）を、０℃で化合物５６（０．５ｇ、１．６７ｍｍｏｌ）の$CHCl_3$（４ｍＬ）中溶液に添加した。反応混合物をＲＴに温め、ＲＴで２４ｈ撹拌した。反応物を２ｍＬの水および０．２ｍＬの濃NH_4OHでクエンチし、$CHCl_3$で抽出した。$CHCl_3$層を分離し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、１０％$CHCl_3$／ヘキサン）で精

製することによって、無色の油として化合物Ｙａｏ－８２を得た（０．６ｇ、８１％）。ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４４５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４４４．６）。

【０４５７】

化合物Ｙａｏ－８２（５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）およびビス（ジメチルオキシドホスホラニル）（ヒドロキシジメチルホスホラニル）白金（ＶＩ）水素化物（５ｍｇ、ＳＴＲＥＭ　ＣＨＥＭ．Ｉｎｃ．）のＥｔＯＨ／水（３／１）（１ｍＬ）中混合物を８５℃で３ｈ振盪させた。反応物を水でクエンチし、$CHCl_3$で抽出した。$CHCl_3$層を分離し、濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、ＴＦＡ塩として化合物８２を生成した（白色の固体、１５ｍｇ、３６％）。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H) 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.8および7.6 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.27 - 3.40 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.00 - 3.11 (m, 1H), 2.62 - 2.70 (m, 1H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.04 - 1.13 (m, 1H), 0.66 - 0.71 (m, 2H), 0.38 - 0.44 (m, 2H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４３０．５）。

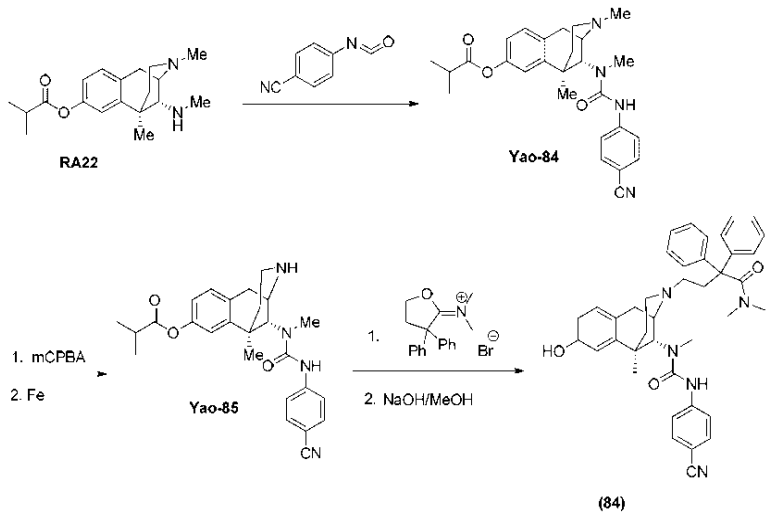
【実施例５３】

【０４５８】

４－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－１１－（３－（４－シアノフェニル）－１－メチルウレイド）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－３（４Ｈ）－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニルブタンアミド（化合物８４）

【０４５９】

【化９９】



４－イソシアナトベンゾニトリル（０．４０ｇ、２．８ｍｍｏｌ）を、０℃で化合物ＲＡ２２（０．８ｇ、２．５３ｍｍｏｌ）の$CHCl_3$（４ｍＬ）中溶液に添加した。反応混合物をＲＴに温め、ＲＴで２４ｈ撹拌した。反応物を水（２ｍＬ）および濃NH_4OH（０．２ｍＬ）でクエンチし、$CHCl_3$で抽出した。$CHCl_3$層を分離し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、１０％$CHCl_3$／ヘキサン）で精製することによって、オレンジ色の固体として化合物Ｙａｏ－８４を得た（０．８５ｇ、７３％）。

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４６０．５）。

【０４６０】

ｍＣＰＢＡ（８０ｍｇ、８５％）を、０℃で化合物Ｙａｏ－０８４（０．２０ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の$CHCl_3$（４ｍＬ）中溶液に添加した。１０分後、３０μＬのＨＣｌ

（５Ｎ）および１００ｍｇの鉄粉末を添加した。反応混合物をＲＴに温め、ＲＴで１６ｈ撹拌した。Na_2SO_4の層を介して反応物を濾過し、次いで水でクエンチし、$CHCl_3$で抽出した。$CHCl_3$層を飽和ａｑ．亜硫酸ナトリウム（１ｍＬ）で洗浄し、濃縮することによって、粗生成物化合物Ｙａｏ－８５を得た（０．２０ｇ）。ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４４７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４４６．５）。

【０４６１】

ジヒドロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，３－ジフェニル－２（３Ｈ）－フランイミニウムブロミド（６０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を、０℃で化合物Ｙａｏ－０８５（０．１５ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）およびＴＥＡ（３０μＬ）中溶液に添加した。反応混合物を３６℃に温め、３６℃で２ｈ振盪させた。反応物を、水（１ｍＬ）および飽和$NaHCO_3$（１ｍＬ）でクエンチした。有機層を分離し、真空下で濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（２ｍＬ）中に再溶解し、次いで０．１ｍＬのＮａＯＨ（２Ｎ）を添加した。混合物を３６℃で２ｈ振盪させた。反応混合物を真空下で濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、ＴＦＡ塩として化合物８４を生成した（白色の固体、１５ｍｇ）。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.52 - 7.60 (m, 4H), 7.28 - 7.42 (m, 10H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 0.8H), 4.34 (s, 0.2H, TFA塩のジアステレオ異性体), 3.49 (br, 1H), 2.90 - 3.10 (m, 6H), 2.82 - 2.84 (m, 2H), 2.58 - 2.71 (m, 4H), 2.35 - 2.48 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.00 - 2.08 (m, 1H), 1.58 (d, J = 15.6 Hz), 1.41 (s, 2.4H), 1.36 (3, 0.6H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝６４２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：６４１．８）。

【０４６２】

同様の方式で以下の化合物を調製した。

３－（４－シアノフェニル）－１－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－６－メチル－３－フェネチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物８７）

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.55 - 7.60 (m, 4H), 7.18 - 7.28 (m, 5H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.75 (s, 0.2H), 4.59 (s, 0.8H, TFA塩のジアステレオ異性体), 3.94 (s, 1H), 3.23 - 3.59 (m, 3H), 2.92 - 3.14 (m, 4H), 2.62 - 2.73 (m, 4H), 1.91 - 2.08 (m, 1H), 1.64 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４８１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４８０．６）。

３－（４－シアノフェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｒ）－３－（シクロブチルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物８８）

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.52 - 7.60 (m, 4H), 6.95 - 7.02 (m, 2H), 6.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 2.8および8.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.56 - 3.58 (m, 1H), 3.44 - 3.47 (m, 1H), 3.22 - 3.28 (m, 1H), 3.05 - 3.13 (m, 1H), 2.92 - 3.04 (m, 2H), 2.58 - 2.73 (m, 5H), 1.73 - 2.18 (m, 7H), 1.43 - 1.61 (m, 4H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４４５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４４４．６）。

３－（４－シアノフェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｒ）－３－（２，３－ジフルオロベンジル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物８９）

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.50 - 7.57 (m, 4H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.16 - 7.24 (m, 1H), 7.00 - 7.08 (m, 1H), 6.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 2.4および8.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.56 (m, 2H), 3.84 - 3.91 (m, 1H), 3.56 - 3.58 (m, 1H), 3.44 - 3.47 (m, 1H), 3.05 - 3.19 (m, 2H), 2.76 - 2.85 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.98 - 2.11 (m, 1H), 1.62 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝５０３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：５０２．６）。

３－（４－シアノフェニル）－１－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（フラン－３－イルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物９０）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.67 - 7.73 (m, 4H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.8および8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.23 (br, 1H), 3.46 - 3.56 (m, 3H), 3.05 - 3.12 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.46 - 2.52 (m, 1H), 1.85 - 2.05 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (d, J = 12.4 Hz, 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４５６．５）。

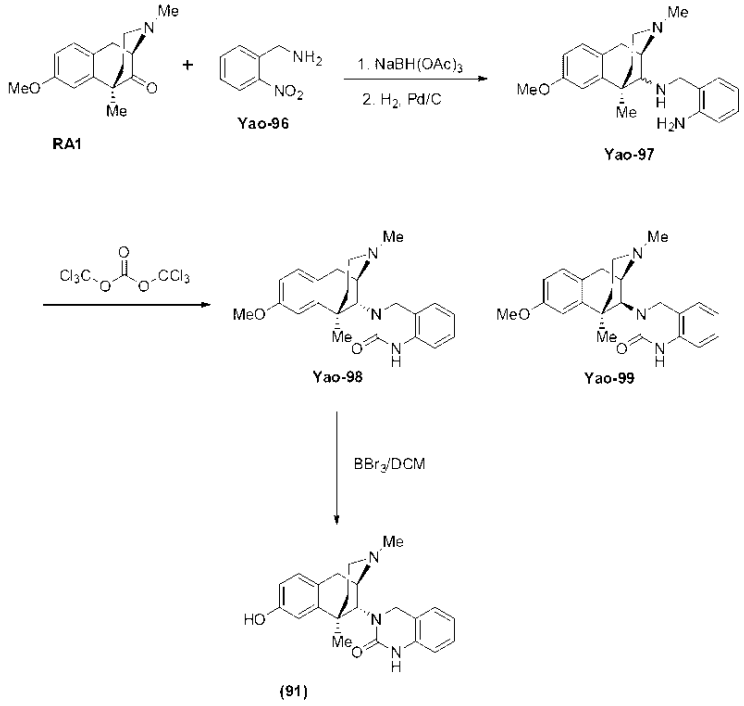
【実施例５４】

【０４６３】

３－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－２（１Ｈ）－オン（化合物９１）

【０４６４】

【化１００】



化合物ＲＡ１（０．３６ｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、（２－ニトロフェニル）メタンアミン、ＨＣｌ（化合物Ｙａｏ－９６、０．４８ｇ、２．５ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．４ｇ、４ｍｍｏｌ）およびNa_2SO_4（０．５ｇ）のＡＣＮ（４ｍＬ）中混合物を４０℃で１６ｈ振盪させ、次いで$NaBH(OAc)_3$（０．６ｇ、２．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をＲＴで２ｈ振盪させた。反応を水（３ｍＬ）でクエンチし、$CHCl_3$（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を１Ｎ　ＮａＯＨ（６ｍＬ）で洗浄し、濃縮することによって、油を得た。これを、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）およびＡｃＯＨ（２ｍＬ）中に溶解した。ＲＴで１ｈ、ＭｅＯＨ／ＡｃＯＨ溶液をＨ－ｃｕｂｅ（５ａｔｍ、７．５ｍＬ／ｍｉｎ、Ｐｄ／Ｃ１０％）に通した。溶媒を真空下で除去した。残渣を$CHCl_3$（５０ｍＬ）中に溶解し、氷水で冷却し、２Ｎ　ＮａＯＨで約ｐＨ９に中和した。$CHCl_3$層をNa_2SO_4で脱水し、濾過することによって、クロロホルム中で粗製の化合物Ｙａｏ－９７を生成した（約５０ｍＬ）。
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３５２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３５１．５）。

【０４６５】

トリホスゲン（５ｍＬの$CHCl_3$中０．７５ｇ）を、０℃で粗製の化合物Ｙａｏ－９

７のＣＨＣｌ$_3$（５０ｍＬ）およびＴＥＡ（０．５ｍＬ）中溶液に添加した。反応混合物を２ｈにわたりＲＴに温めた。反応物を０℃で、水でクエンチし、１Ｎ　ＮａＯＨで中和した。有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製することによって、化合物Ｙａｏ－９８（１２０ｍｇ）および化合物Ｙａｏ－９９（５５ｍｇ）を得た。化合物Ｙａｏ－９８および化合物Ｙａｏ－９９の構造を２ＤＮＭＲで確認した。

【０４６６】

化合物Ｙａｏ－０９８：

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.0および8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.8および8.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.78 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.86 - 3.98 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.44 - 3.58 (m, 1H), 3.30 (d, J = 19.8 Hz, 1H), 3.10 - 3.15 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.60 - 2.66 (m, 1H), 1.97 - 2.06 (m, 1H), 1.66 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H).

【０４６７】

ＢＢｒ$_3$（ＤＣＭ中１Ｍ、２ｍＬ、２ｍｍｏｌ）を、－７８℃で化合物Ｙａｏ－０９８（０．１０ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）中溶液に添加した。－７８℃で２ｈ後、反応混合物を０℃で３０ｍｉｎ温めた。反応物を水（２ｍＬ）でクエンチし、飽和ａｑ．ＮａＨＣＯ$_3$で中和した。有機層を分離し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、ＴＦＡ塩として化合物９１を生成した（白色の固体、２５ｍｇ）。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.03 - 7.07 (m, 2H), 6.75 - 6.79 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.82 - 4.00 (m, 4H), 3.04 - 3.14 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.60 - 2.66 (m, 1H), 1.97 - 2.03 (m, 1H), 1.63 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３６４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３６３．４）。

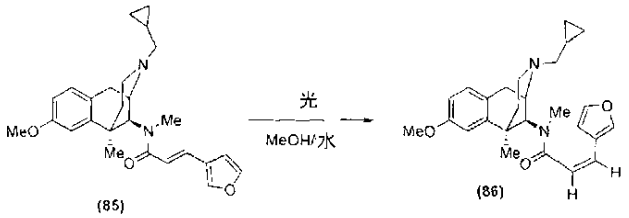
【実施例５５】

【０４６８】

（Ｚ）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（化合物８６）

【０４６９】

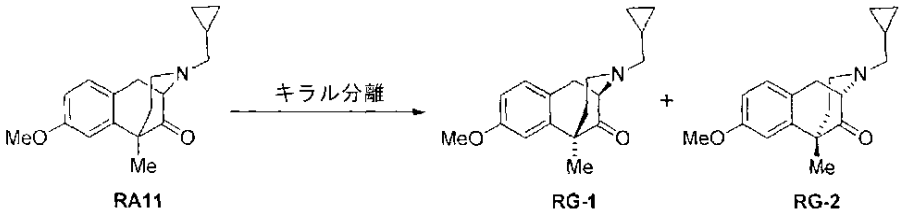
【化１０１】



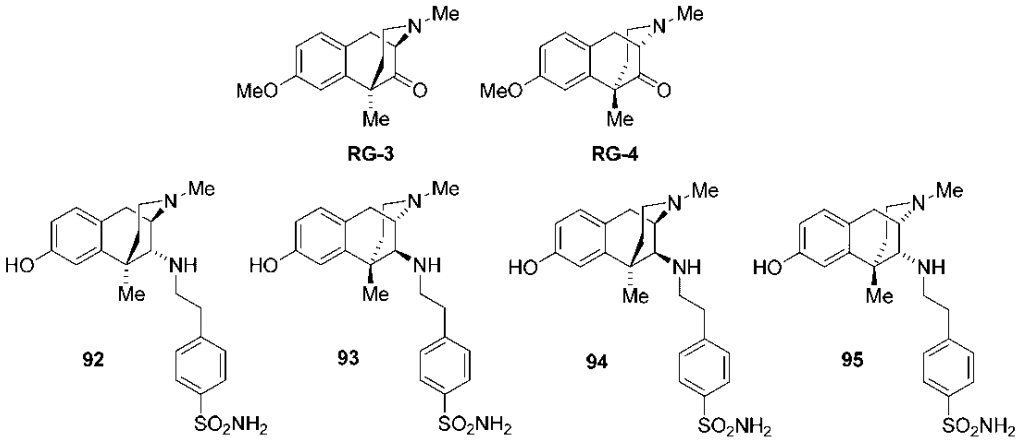
化合物８５（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／水（７／１）（１６ｍＬ）中溶液を、周囲の蛍光灯の下、石英フラスコ内で、ＲＴで２４ｈ撹拌した。溶媒を真空下で除去した後、残渣を逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０～１００％、水中０．１％ＴＦＡ／ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ）で精製することによって、ＴＦＡ塩として化合物８６を生成した（白色の固体、２５ｍｇ）。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.79 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 3.2および9.2 Hz, 1H), 6.65 (d, 1H, J = 12.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.15 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.07 - 3.18 (m, 5H), 2.61 - 2.68 (m, 1H), 2.28 - 2.37 (m, 1H),

1.54 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.01 - 1.13 (m, 1H), 0.62 - 0.73 (m, 2H), 0.35 - 0.41 (m, 2H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４２１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４２０．５）。
【実施例５６】
【０４７０】
キラルカラムクロマトグラフィーによるラセミ中間体の分割。
【０４７１】
【化１０２】

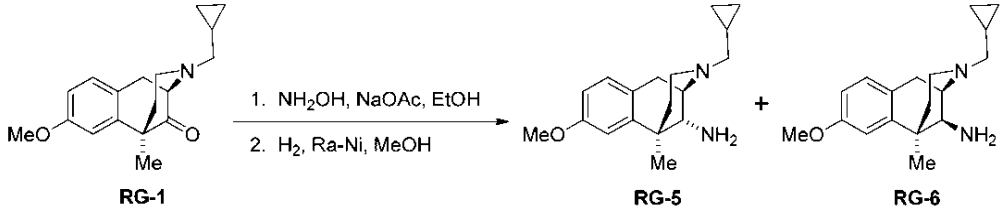


２０：８０ＥｔＯＨ／CO_2で溶出するＲｅｇｉｓＰａｃｋ５カラム（２５０ｍｍｘ５０ｍｍｘ５μｍ）を使用して、ラセミ化合物ＲＡ１１に対してキラルクロマトグラフィーを実施することによって、光学的に純粋な化合物ＲＧ－１および化合物ＲＧ－２を生成した。
【０４７２】
同様の方式で以下の化合物をキラルカラムクロマトグラフィーにより単離した。
【０４７３】
【化１０３】



（２Ｒ，６Ｓ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オン（化合物ＲＧ－３）
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２４６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：２４５．３）。
（２Ｓ，６Ｒ）－８－メトキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－オン（化合物ＲＧ－４）
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２４６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：２４５．３）。
４－（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物９２）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.85 (s, 1H, -OH), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H, -NH2), 6.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.41 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 2.94-3.04 (m, 1H), 2.77-2.91 (m, 1H), 2.56-2.76 (m, 4H), 2.44-2.54 (m, 2H), 2.09-2.32 (m, 4H), 1.82 (td, J=11.9, 2.8 Hz, 1H),

1.64 (td, J=12.5, 4.7 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.12 (d, J=12.1 Hz, 1H), 0.99 (br. s., 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４１６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４１５．６）。
４－（２－（（（２Ｓ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物９３）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.86 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.76 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.50 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 3.00 (br., 1H), 2.76-2.90 (m, 1H), 2.46-2.75 (m, 6H), 2.21 (br. s., 4H), 1.83 (t, J=10.8 Hz, 1H), 1.64 (td, J=12.5, 4.4 Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.13 (d, J=11.9 Hz, 1H), 0.99 (br. s., 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４１６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４１５．６）。
４－（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物９４）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.88 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.79 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.38-6.50 (m, 1H), 2.86-3.16 (m, 3H), 2.73 (d, J=7.3 Hz, 3H), 2.45-2.58 (m, 1H), 2.31 (br. s., 1H), 2.09-2.20 (m, 4H), 1.61-1.98 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.84 (d, J=11.7 Hz, 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４１６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４１５．６）。
４－（２－（（（２Ｓ，６Ｒ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物９５）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.96 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 6.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 2.95-3.21 (m, 3H), 2.66-2.89 (m, 3H), 2.58 (dd, J=17.8, 5.7 Hz, 1H), 2.38 (br. s., 1H), 2.11-2.27 (m, 4H), 1.69-2.01 (m, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.92 (d, J=11.9 Hz, 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４１６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４１５．６）。
【実施例５７】
【０４７４】
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－アミン（化合物ＲＧ－５）および（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－アミン（化合物ＲＧ－６）
【０４７５】
【化１０４】



化合物ＲＧ－１（０．９４２ｇ、３．３０ｍｍｏｌ）、酢酸ナトリウム（０．５４ｇ、６．５９ｍｍｏｌ）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（０．４６ｇ、６．５９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中混合物を４５℃で１６ｈ加熱した。混合物を濃縮し、次いで水

（１５ｍＬ）の添加によりクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で抽出し、有機抽出物を濃縮することによって、粘着性の固体として粗製のオキシムを得た。これを次のステップでそのまま使用した。

【０４７６】

粗製のオキシムをＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中に溶解し、４０ａｔｍおよび４０℃で４ｈ、Ｒａ－Ｎｉ上で水素化した。混合物を濾過し、濾液を濃縮することによって、残渣を得た。これを、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ中１０％（ＭｅＯＨ中１０％のNH_4OH））で精製することによって、無色の油として化合物ＲＧ－５（０．３０ｇ、３２％）および無色の油として化合物ＲＧ－６（０．２５ｇ、２７％）を得た

（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－アミン（化合物ＲＧ－５）

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２８７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：２８６．４）。

（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－アミン（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－アミン（化合物ＲＧ－６）

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝２８７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：２８６．４）。

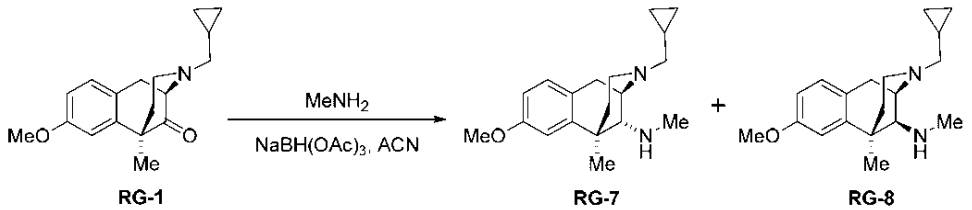
【実施例５８】

【０４７７】

（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－Ｎ，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－アミン（化合物ＲＧ－７）および（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－Ｎ，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－アミン（化合物ＲＧ－８）

【０４７８】

【化１０５】



ラセミ化合物ＲＡ１１に対して実施例４１に記載されている同一の手順に従い、キラルケトン化合物ＲＧ－１を、キラルアミン化合物ＲＧ－７および化合物ＲＧ－８に変換する

.

（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－Ｎ，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－アミン（化合物ＲＧ－７）

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３０１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３００．４）。

（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－メトキシ－Ｎ，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－アミン（化合物ＲＧ－８）

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３０１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３００．４）。

【実施例５９】

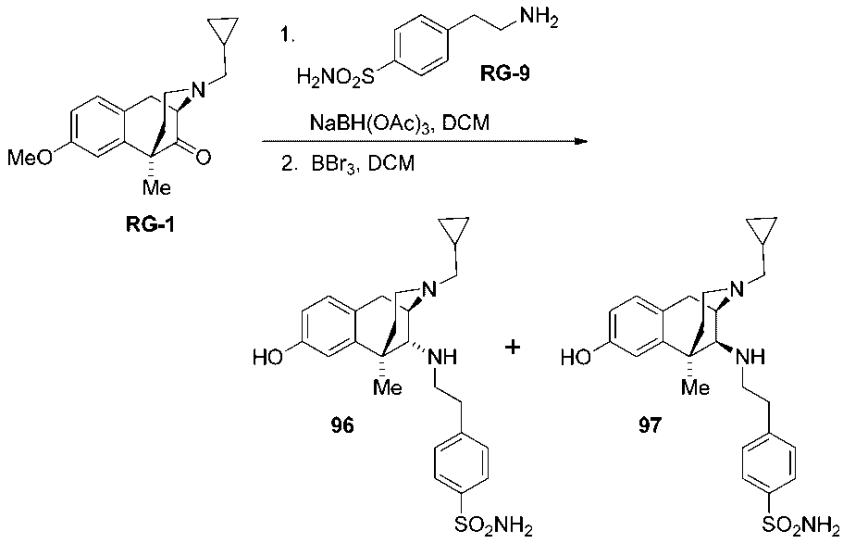
【０４７９】

４－（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］

アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物９６）および４－（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物９７）

【０４８０】

【化１０６】



化合物ＲＧ－１（０．５０ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）、化合物ＲＧ－９（０．５０ｇ、２．４７ｍｍｏｌ）およびｐＴＳＡ（０．０３ｇ）のトルエン（４０ｍＬ）中混合物を４ｈ加熱還流し、濃縮することによって、茶色の油を得た。この油に、ＡＣＮ（２０ｍＬ）を添加し、続いてＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１．０５ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をＲＴで２４ｈ撹拌し、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）を添加し、混合物を濃縮した。水（１０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、ｐＨを、濃NH_4OHで約９に調整した。層を分離し、有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ中１０％（ＭｅＯＨ中１０％のNH_4OH））で精製することによって、異性体混合物として生成物を得た。

【０４８１】

この物質をＤＣＭ（４ｍＬ）中に溶解し、－７８℃に冷却し、ＤＣＭ中１Ｍ　BBr_3（２．０ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を－７８℃で１ｈ撹拌し、０℃に温めておき、さらに３０ｍｉｎ撹拌した。水（２ｍＬ）の添加により反応をクエンチし、濃NH_4OHでｐＨを約８に調整した。層を分離し、有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ中１０％（ＭｅＯＨ中１０％のNH_4OH））で精製することによって、白色の固体として化合物９６（０．０２０ｇ、３％）および白色の固体として化合物９７（０．０５０ｇ、７％）を得た。

４－（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物９６）

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.77 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.92 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 6.70 - 6.76 (m, 2H), 3.18 - 3.52 (m, 6H), 2.84 - 3.04 (m, 4H), 1.98 - 2.03 (m, 1H), 1.60 - 1.64 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.04 - 1.12 (m, 1H), 0.62 - 0.69 (m, 2H), 0.36 - 0.41 (m, 2H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４５５．６）。

４－（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物９７）

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.90 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.21 (s, 2H), 6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 2.88-3.08 (m, 2H), 2.62-2.84 (m, 3H), 2.53 (dd, J=17.9, 5.8 Hz, 1H), 2.29-2.40 (m, 2H), 2.21 (ddt, J=19.5, 12.8, 6.4 Hz, 2H), 1.91-2.05 (m, 1H), 1.66-1.89 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 0.87 (d, J=12.1 Hz, 1H), 0.52-0.69 (m, 1H), 0.28-0.47 (m, 2H), -0.15-0.10 (m, 2H).

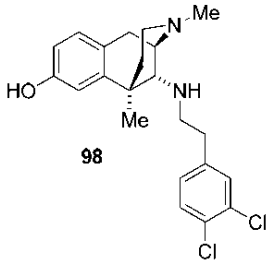
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４５５．６）。

【０４８２】

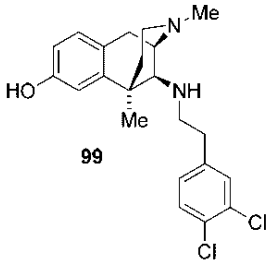
同様の方式で、適当なキラルケトンから以下のキラル化合物を調製した。

【０４８３】

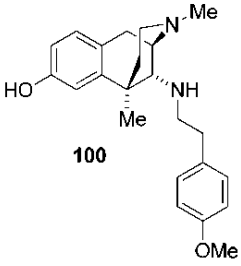
【化１０７】



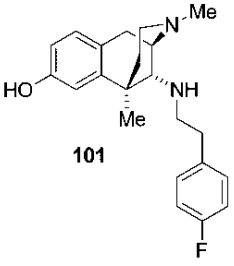
98



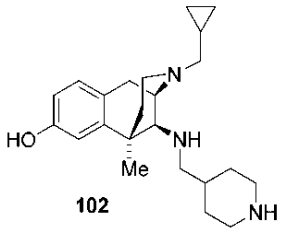
99



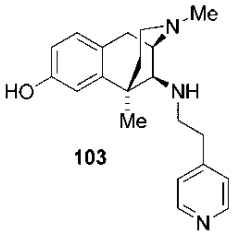
100



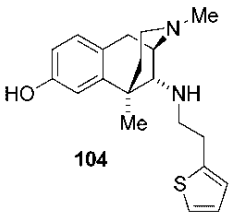
101



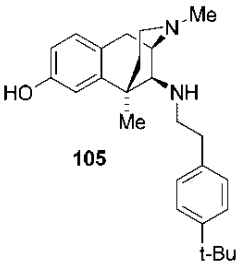
102



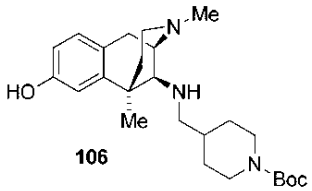
103



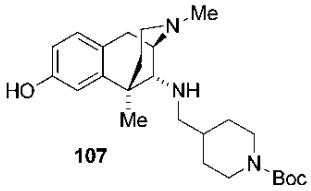
104



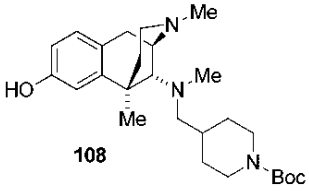
105



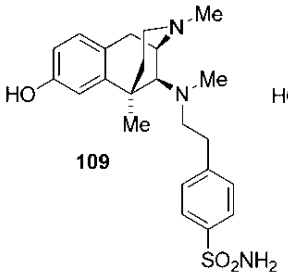
106



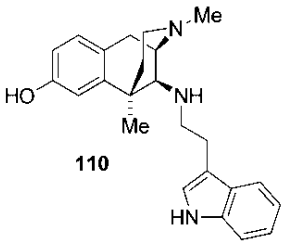
107



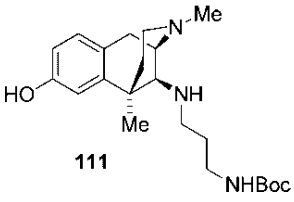
108



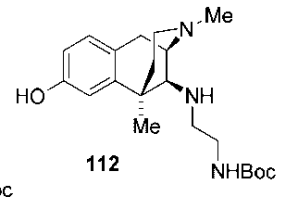
109



110



111



112

（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－１１－（（３，４－ジクロロフェネチル）アミノ）－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物９８）

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.22-7.33 (m, 2H), 7.01 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.47 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 3.11

(br. s., 1H), 2.79-2.93 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.62 (d, J=3.5 Hz, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.23-2.31 (m, 1H), 1.96-2.08 (m, 1H), 1.73 (td, J=12.9, 4.7 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.18-1.26 (m, 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４０５．１／４０７．１［Ｍ／Ｍ＋２］$^{+}$（計算値：４０５．４）。
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－１１－（（３，４－ジクロロフェネチル）アミノ）－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物９９）
^{1}H NMR δ_{H} (400 MHz, CD_3OD) 7.36 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=8.3, 2.5 Hz, 1H), 3.03-3.18 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.54-2.75 (m, 4H), 2.42 (br. s., 1H), 2.19-2.27 (m, 4H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.81 (td, J=12.9, 4.6 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.97 (d, J=12.8 Hz, 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４０５．１／４０７．１［Ｍ／Ｍ＋２］$^{+}$（計算値：４０５．４）。
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－１１－（（４－メトキシフェネチル）アミノ）－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物１００）
^{1}H NMR δ_{H} (400 MHz, CD_3OD) 6.96 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.54 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.43-6.50 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.99-3.16 (m, 1H), 2.39-2.92 (m, 7H), 2.22 - 2.35 (m, 4H), 1.89-2.11 (m, 1H), 1.72 (d, J=4.8 Hz, 1H), 1.10-1.33 (m, 4H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３６７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３６６．５）。
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－１１－（（４－フルオロフェネチル）アミノ）－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物１０１）
^{1}H NMR δ_{H} (400 MHz, CD_3OD) 7.17 (dd, J=8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.94 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.72 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.07 (br. s., 1H), 3.47 (br. s., 1H), 3.05-3.20 (m, 5H), 2.85-2.97 (m, 4H), 2.65 - 2.8 (m, 2H), 1.94-2.11 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.52 (s, 3H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３５４．５）。
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－６－メチル－１１－（（ピペリジン－４－イルメチル）アミノ）－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物１０２）
^{1}H NMR δ_{H} (400 MHz, CD_3OD) 7.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.20 (br. s., 1H), 3.32-3.51 (m, 3H), 3.27 (br. s., 1H), 2.93-3.11 (m, 4H), 2.85 (dd, J=13.4, 8.1 Hz, 1H), 2.75 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.56-2.71 (m, 2H), 2.24 (br., 2H), 1.97-2.09 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 1H), 1.49-1.57 (m, 3H), 1.34-1.48 (m, 3H), 1.05-1.19 (m, 1H), 0.81 (d, J=4.2 Hz, 1H), 0.72 (br. s., 1H), 0.40-0.58 (m, 2H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３７０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３６９．５）。
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３，６－ジメチル－１１－（（２－（ピリジン－４－イル）エチル）アミノ）－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物１０３）
^{1}H NMR δ_{H} (400 MHz, CD_3OD) 8.78 (d, J=5.7 Hz, 2H), 8.03 (d, J=6.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 3.87-3.96 (m, 1H), 3.35 - 3.41 (m, 1H), 3.20 - 3.25 (m, 4H), 3.07-3.16 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.65-2.76 (m, 1H), 2.23-2.39 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (d, J=12.8 Hz, 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３３８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３３７．５）。

（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－３，６－ジメチル－１１－（（２－（チオフェン－２－イル）エチル）アミノ）－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物１０４）

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.15 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.65 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.02 (d, J=2.9 Hz, 1H), 3.35 (br. s., 1H), 2.98-3.17 (m, 7H), 2.90 (s, 3H), 2.64 (br. s., 1H), 1.89-2.10 (m, 1H), 1.61 (d, J=13.4 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３４３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３４２．５）。

（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－１１－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェネチル）アミノ）－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物１０５）

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.20-7.24 (m, J=8.1 Hz, 2H), 7.05-7.09 (m, J=8.1 Hz, 2H), 6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.46 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.07 (d, J=18.0 Hz, 1H), 2.99 (br. s., 1H), 2.86-2.95 (m, 1H), 2.63-2.77 (m, 3H), 2.56 (dd, J=17.9, 5.4 Hz, 1H), 2.43 (br. s., 1H), 2.15-2.26 (m, 4H), 1.79-2.01 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 9H), 0.97 (d, J=12.5 Hz, 1H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３９３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３９２．６）。

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物１０６）

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.3, 2.5 Hz, 1H), 4.01 (d, J=13.4 Hz, 2H), 3.66 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.13 (d, J=6.2 Hz, 1H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.49-2.71 (m, 5H), 2.14 (td, J=13.9, 5.1 Hz, 1H), 1.60-1.88 (m, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.31 (d, J=13.0 Hz, 1H), 0.96-1.13 (m, 2H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４２９．６）。

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物１０７）

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.00 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.91-4.07 (m, 3H), 3.34 (br. s., 1H), 3.18 (br. s., 1H), 3.10 (d, J=10.1 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.58-2.84 (m, 5H), 1.95-2.11 (m, 1H), 1.58-1.79 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.3 - 1.36 (m, 10H), 0.92-1.10 (m, 2H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４３０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４２９．６）。

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物１０８）

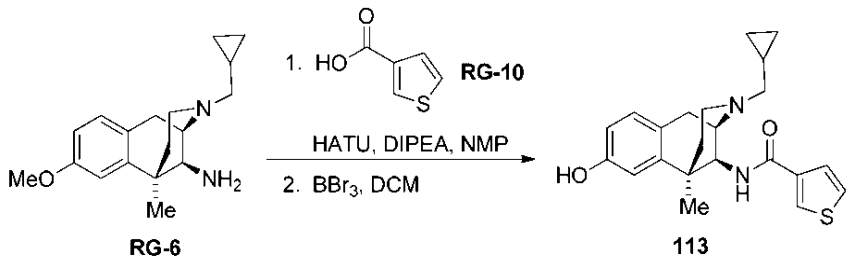
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 6.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 3.95 (br. s., 2H), 3.08 (dd, J=5.4, 2.3 Hz, 1H), 3.00 (d, J=18.5 Hz, 1H), 2.69-2.75 (m, 1H), 2.45-2.64 (m, 3H), 2.24 -2.37 (m, 6H), 1.90-2.06 (m, 4H), 1.79 (td, J=12.7, 5.1 Hz, 2H), 1.44 - 1.67 (m, 1H), 1.34-1.39 (m, 12H), 1.06-1.29 (m, 2H), 0.75-0.94 (m, 2H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４４４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４４３．６）。

４－（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）（メチル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物１０９）

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.75-7.79 (m, J=8.4 Hz, 2H), 7.36-7.40 (m, J=8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.65 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.23-3.44 (m, 4H), 3.03-3.11 (m, 5H), 2.86 (dd, J=18

.4, 5.8 Hz, 1H), 2.60 (dd, J=11.7, 3.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.11-2.32 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.32 (d, J=13.9 Hz, 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４２９．６）。
（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－１１－（（２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エチル）アミノ）－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－８－オール（化合物１１０）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.54 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.86-7.10 (m, 4H), 6.68 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.40 (br. s., 1H), 3.12-3.20 (m, 2H), 3.03-3.10 (m, 4H), 2.85-2.93 (m, 1H), 2.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.26-2.36 (m, 4H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.21-1.32 (m, 4H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３７６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３７５．５）。
ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）プロピル）カルバメート（化合物１１１）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.39 (s, 1H), 3.12-3.29 (m, 4H), 2.87-3.05 (m, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.58 (td, J=12.7, 3.4 Hz, 1H), 2.21-2.30 (m, 1H), 1.82 (五重線, J=6.6 Hz, 2H), 1.52-1.59 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.42-1.45 (m, 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３８９．５）。
ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）アミノ）エチル）カルバメート（化合物１１２）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=8.3, 2.5 Hz, 1H), 3.77-3.82 (m, 1H), 3.32 - 3.38 (m, 1H), 3.27-3.31 (m, 1H), 3.13-3.26 (m, 2H), 2.98-3.07 (m, 2H), 2.87-2.92 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.61-2.71 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.41 (d, J=14.3 Hz, 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３７６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３７５．５）。
【実施例６０】
【０４８４】
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）チオフェン－３－カルボキサミド（化合物１１３）
【０４８５】
【化１０８】



RG-6　　113

化合物ＲＧ－６（０．１０ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、化合物ＲＧ－１０（０．０５４ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０４５ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（１ｍＬ）中混合物に、ＲＴでＨＡＴＵ（０．１６ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をＲＴで１６ｈ撹拌し、水の添加によりクエンチし、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ中１０％（Ｍ

ｅＯＨ中１０％のＮＨ$_4$ＯＨ））で精製することによって、所望の生成物を得た。

【０４８６】

この物質をＤＣＭ（８ｍＬ）中に溶解し、－７８℃に冷却し、ＤＣＭ中１Ｍ　ＢＢｒ$_3$（２．０ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を－７８℃で２ｈ撹拌し、０℃に温めておき、さらに３０ｍｉｎ撹拌した。水（２ｍＬ）の添加により反応をクエンチし、濃ＮＨ$_4$ＯＨでｐＨを約８に調整した。層を分離し、有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ中１０％（ＭｅＯＨ中７％のＮＨ$_4$ＯＨ））で精製することによって、白色の固体として化合物１１３を得た（０．０４０ｇ、２９％）。

^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.95 (s, 1H), 8.13 (dd, J=2.6, 1.1 Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.38 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.46 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 4.00 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.14-3.20 (m, 1H), 2.91 (d, J=18.0 Hz, 1H), 2.62 (dd, J=18.0, 6.2 Hz, 1H), 2.47 (d, J=7.0 Hz, 1H), 2.15-2.34 (m, 2H), 1.86-2.01 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.99 (d, J=10.1 Hz, 1H), 0.73 (t, J=6.2 Hz, 1H), 0.27-0.39 (m, 2H), 0.01 (d, J=4.6 Hz, 2H).

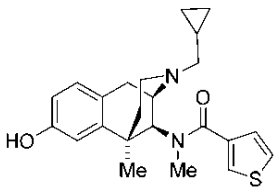
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３８３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３８２．５）。

【０４８７】

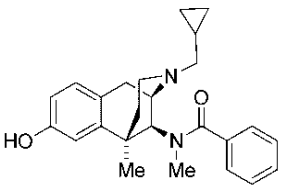
同様の方式で、適当なキラルアミンから以下のキラル化合物を調製した。

【０４８８】

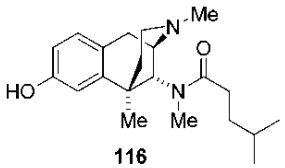
【化１０９】



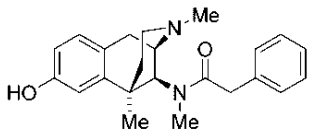
114



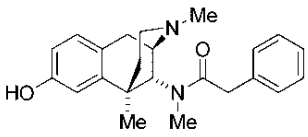
115



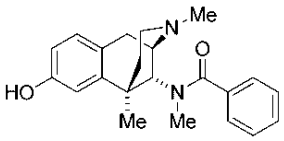
116



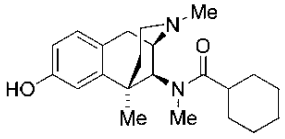
117



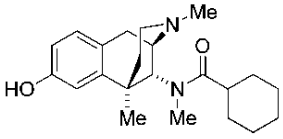
118



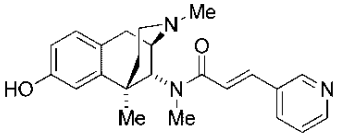
119



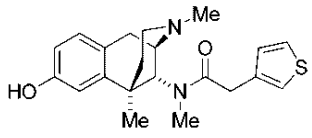
120



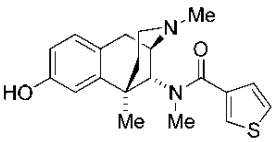
121



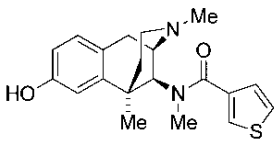
122



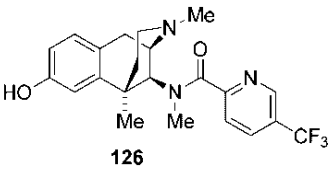
123



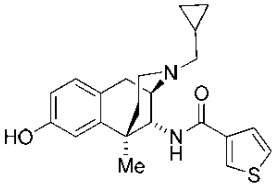
123



125



126



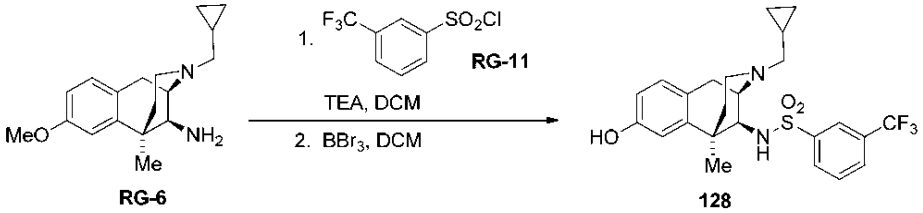
127

Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－

メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルチオフェン－３－カルボキサミド（化合物１１４）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 6.90 - 7.70 (m, 3H), 6.37 - 6.82 (m, 3H), 4.88 (s, 0.6H), 3.99 (s, 0.4H), 3.58 - 3.60 (m, 3H), 3.41 - 3.52 (m, 1H), 2.95 - 3.1 (m, 1H), 2.34 - 2.72 (m, 3H), 2.08 - 2.22 (m, 3H), 1.09 - 1.29 (m, 4H), 0.72 - 0.82 (m, 1H), 0.35 - 0.42 (m, 2H), -0.04 - 0.04 (m, 2H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３９７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３９６．６）。
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルベンズアミド（化合物１１５）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.16 - 7.35 (m, 5H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 0.6H), 6.63 - 6.65 (m, 1H), 6.33 - 6.49 (m, 1.4H), 4.9 (s, 0.6H), 3.85 (s, 0.4H), 3.45 - 3.65 (m, 4H), 2.92 - 3.1 (m, 1H), 2.63 - 2.74 (m, 1.6H), 2.34 - 2.42 (m, 1.4H), 2.0 - 2.22 (m, 3H), 1.08 - 1.34 (m, 4H), 0.65 - 0.8 (m, 1H), 0.35 - 0.43 (m, 2H), -0.04 - 0.04 (m, 2H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３９０．５）。
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ，４－ジメチルペンタンアミド（化合物１１６）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 6.86 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.50-6.54 (m, 1H), 4.65 (d, J = 2.6 Hz, 0.6H), 3.85 (d, J = 2.6Hz, 0.4H), 2.93-3.11 (m, 2H), 2.39-2.64 (m, 4H), 2.23-2.40 (m, 6H), 1.99-2.13 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.34-1.56 (m, 3H), 1.24-1.32 (m, 4H), 0.79-0.89 (m, 6H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３４４．５）。
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－２－フェニルアセトアミド（化合物１１７）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.97 (s, 1H), 6.92-7.32 (m, 5H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.40-6.62 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.70 (d, J=2.9 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.69-3.10 (m, 2H), 2.51-2.64 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.10-2.23 (m, 3H), 1.82-2.07 (m, 2H), 0.92-1.16 (m, 4H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３６４．５）。
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－２－フェニルアセトアミド（化合物１１８）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 9.04 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.00-7.39 (m, 5H), 6.76-6.90 (m, 1H), 6.36-6.63 (m, 2H), 4.52 (d, J=2.6 Hz, 0.6H), 3.86 (d, J =2.6Hz, 0.4H), 3.57-3.74 (m, 2H), 2.87 - 2.92 (m, 1H), 2.76 - 2.78 (m, 1H), 2.52 (s, 1.8H), 2.38 (s, 1.2H), 2.30 -2.35 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.55-1.91 (m, 2H), 1.18 (s, 1.8H), 1.03-1.15 (m, 1H), 0.94 (s, 1.2H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３６４．５）。
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルベンズアミド（化合物１１９）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.94-9.19 (m, 1H), 7.15-7.54 (m, 5H), 6.86 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.55-6.69 (m, 1H), 6.36-6.53 (m, 1H), 4.70 (br. 0.5H), 3.68 (br., 0.5H), 2.88-3.09 (m, 2H), 2.59-2.66 (m, 1H), 2.55 (s, 1.5H), 2.39 (s, 1.5H), 2.24 (br., 2H), 2.05 (br., 2H), 1.80 - 1.87 (m, 1.5H), 1.06-1.43 (m, 4.5H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３５０．５）。
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，

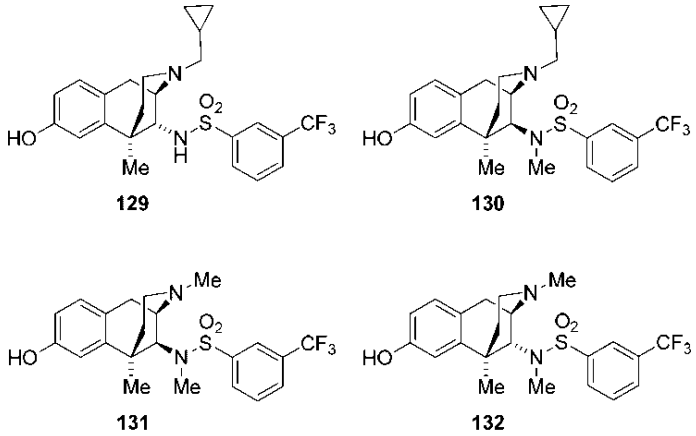
５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルシクロヘキサンカルボキサミド（化合物１２０）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.96 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.05 (d, J=17.4 Hz, 1H), 2.96 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.50-2.69 (m, 2H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.15-2.28 (m, 3H), 1.90 - 2.05 (m, 2H), 1.55 - 1.85 (m, 5H), 1.06-1.36 (m, 6H), 1.03 (s, 3H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３５６．５）。
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルシクロヘキサンカルボキサミド（化合物１２１）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 6.87-7.08 (m, 1H), 6.72 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 4.87 (br. s., 0.3H), 4.66 (br., 0.7H), 3.58 (br. s., 1H), 2.90-3.14 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.43-2.74 (m, 5H), 1.90 - 2.00 (m, 1H), 1.49-1.79 (m, 6H), 1.06-1.45 (m, 8H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３５７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３５６．５）。
（Ｅ）－Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－３－（ピリジン－３－イル）アクリルアミド（化合物１２２）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.94-9.31 (m, 1H), 8.69-8.87 (m, 1H), 8.47 (dd, J=4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.10-7.55 (m, 3H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J=2.6 Hz, 0.7H), 4.11 (d, J = 2.4 Hz, 0.3H), 2.79-3.11 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.18-2.30 (m, 4H), 1.72-1.95 (m, 2H), 1.23-1.35 (m, 3H), 1.19 (d, J=11.7 Hz, 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３７８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３７７．５）。
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－２－（チオフェン－３－イル）アセトアミド（化合物１２３）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 9.05 (s, 1H), 7.39 (dd, J=5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.87-6.98 (m, 1H), 6.83 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.56 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.51 (br. s., 0.6H), 3.88 (br. s., 0.4H), 3.62-3.81 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 2.89 - 2.95 (m, 1H), 2.72-2.84 (m, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.15-2.29 (m, 4H), 1.63-1.93 (m, 2H), 0.94-1.26 (m, 4H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３７１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３７０．５）。
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルチオフェン－３－カルボキサミド（化合物１２４）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 9.07 (s, 1H), 7.41-7.80 (m, 2H), 7.13 (dd, J=5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.36-6.68 (m, 2H), 4.66 (br. s., 0.5H), 3.84 (br. s., 0.5H), 2.90 - 2.95 (m, 2H), 2.56 2.6 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.05-2.35 (m, 4H), 1.69-1.96 (m, 1.5H), 1.34-1.48 (m, 0.5H), 1.03-1.33 (m, 4H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：３５６．５）。
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチルチオフェン－３－カルボキサミド（化合物１２５）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.78-7.93 (m, 1H), 7.48 (dd, J=5.1, 2.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.07-4.27 (m, 1H), 3.92 (br. s., 1H), 3.38 (d, J=3.5 Hz, 2H), 3.21-3.21 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.74 (td, J=13.0, 3.4 Hz, 1H), 2.38 (td,

J=13.9, 4.7 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.47 (d, J=14.3 Hz, 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３５６．５）。
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－５－（トリフルオロメチル）ピコリンアミド（化合物１２６）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 8.92 (s, 1H), 8.25 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.21 (br. s., 1H), 4.00 (br. s., 1H), 3.41 (d, J=3.5 Hz, 2H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.76 (td, J=13.0, 3.5 Hz, 1H), 2.40 (td, J=13.9, 4.6 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.51 (d, J=14.5 Hz, 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４２０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４１９．４）。
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）チオフェン－３－カルボキサミド（化合物１２７）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.96 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J=3.3 Hz, 1H), 4.12 (br. s., 1H), 3.25-3.70 (m, 2H), 3.07-3.21 (m, 2H), 2.81-3.06 (m, 1H), 2.60 (td, J=13.3, 3.4 Hz, 1H), 2.07 (td, J=13.9, 4.5 Hz, 1H), 1.70 (dd, J=14.5, 1.5 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 0.96-1.26 (m, 1H), 0.64-0.78 (m, 2H), 0.28-0.62 (m, 2H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝３８３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：３８２．５）。
【実施例６１】
【０４８９】
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物１２８）
【０４９０】
【化１１０】



化合物ＲＧ－６（０．１０ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０３５ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中混合物に、０℃で化合物ＲＧ－１１（０．１０２ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をＲＴで１６ｈ撹拌し、水の添加によりクエンチし、混合物を$CHCl_3$で抽出した。有機層を濃縮することによって、粗生成物を得た。これを次のステップでそのまま使用した。
【０４９１】
この物質をＤＣＭ（８ｍＬ）中に溶解し、－７８℃に冷却し、ＤＣＭ中１Ｍ　BBr_3（２．０ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を－７８℃で２ｈ撹拌し、０℃に温めておき、さらに３０ｍｉｎ撹拌した。水（２ｍＬ）の添加により、反応をクエンチし、ｐＨを濃NH_4OHで約８に調整した。層を分離し、有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ中１０％（ＭｅＯＨ中１０％のNH_4OH））で精製することによって、白色の固体として化合物１２８を得た（０．１００ｇ、６０％）。
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 9.12 (br. s., 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.79-7.95 (m, 1H), 7.56-7.80 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 3.46 (br. s.,

1H), 2.87 (d, J=17.8 Hz, 1H), 2.77 (dd, J=5.5, 2.9 Hz, 1H), 2.45 (td, J=17.0, 5.4 Hz, 3H), 1.86-2.03 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.09 (d, J=9.7 Hz, 1H), 0.44-0.63 (m, 1H), 0.25-0.39 (m, 1H), -0.15-0.16 (m, 3H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４８１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４８０．５）。
【０４９２】
同様の方式で、適当なキラルアミンから以下のキラル化合物を調製した。
【０４９３】
【化１１１】



Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物１２９）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.75-7.93 (m, 1H), 7.01-7.21 (m, 1H), 6.65-6.87 (m, 2H), 3.88-4.18 (m, 1H), 3.54-3.85 (m, 2H), 3.38 (d, J=6.8 Hz, 1H), 2.99-3.31 (m, 3H), 2.36-2.73 (m, 1H), 1.93 (td, J=14.0, 4.6 Hz, 1H), 1.43-1.73 (m, 1H), 0.93-1.26 (m, 5H), 0.67-0.87 (m, 2H), 0.34-0.62 (m, 2H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４８１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４８０．５）。
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－３－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物１３０）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 8.18 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.86-7.96 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.09 (d, J=17.6 Hz, 1H), 2.99 (br. s., 1H), 2.53-2.70 (m, 2H), 2.08-2.41 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.27-1.41 (m, 1H), 0.58 (br. s., 1H), 0.18-0.42 (m, 2H), -0.10 - 0.10 (m, 2H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４９５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４９４．６）。
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－３－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物１３１）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.93-8.11 (m, 2H), 7.82-7.91 (m, 1H), 7.72 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.32-7.55 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.75 (br. s., 1H), 6.62 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.09 (d, J=15.6 Hz, 1H), 2.46-2.71 (m, 2H), 2.39 (d, J=9.9 Hz, 1H), 1.97-2.24 (m, 5H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (d, J=10.6 Hz, 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４５４．５）。
Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，

５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－Ｎ－メチル－３－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物１３２）
^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.99-8.16 (m, 2H), 7.90 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.64-7.80 (m, 1H), 6.84 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.34-6.59 (m, 2H), 3.90 (d, J=2.6 Hz, 1H), 2.86-3.08 (m, 2H), 2.57 (dd, J=18.9, 5.9 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.19-2.38 (m, 4H), 1.97 (td, J=12.5, 3.4 Hz, 1H), 1.70 (td, J=12.8, 4.7 Hz, 1H), 1.20 (d, J=11.7 Hz, 1H), 0.87 (s, 3H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４５４．５）。
【実施例６２】
【０４９４】
上記実施例に記載されているのと同様の方法を使用して、以下の化合物も作製した。
３－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－１－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物１３３）；
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8.93 (br. s., 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.26 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.54 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 4.44 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 3H), 3.34 (br. s., 1H), 2.97 (d, J=17.4 Hz, 1H), 2.53 - 2.59 (m, 2H), 2.33 (dd, J=12.2, 6.5 Hz, 1H), 2.13 - 2.25 (m, 1H), 1.94 - 2.07 (m, 2H), 1.00-1.22 (m, 13H), 0.64-0.87 (m, 1H), 0.26-0.49 (m, 2H), -0.09-0.11 (m, 2H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４６２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４６１．６４）
１－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－８－ヒドロキシ－６－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１－メチル尿素（化合物１３４）；
^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ: 7.73 (dd, J=8.6, 5.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=10.1, 2.4 Hz, 1H), 6.90-7.07 (m, 2H), 6.77 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.10 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.02-3.14 (m, 2H), 2.77 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.28-2.52 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.3 - 1.35 (m, 2H), 1.17-1.29 (m, 1H), 0.42-0.71 (m, 2H), 0.11-0.33 (m, 2H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４８１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４８０．６）
１－（（６Ｒ，１１Ｒ）－６－アリル－８－メトキシ－３－メチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－３－（４－シアノフェニル）－１－メチル尿素（化合物１３５）；
^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4, TFA塩) δ: 7.45-7.65 (m, 4H), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.74-5.94 (m, 1H), 5.20 (d, J=17.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 3.67-3.81 (m, 4H), 3.24-3.35 (m, 1H), 3.03-3.16 (m, 2H), 2.81-2.94 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.47-2.66 (m, 2H), 2.27 (td, J=13.9, 4.6 Hz, 1H), 1.50 (d, J=14.3 Hz, 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（計算値：４３０．５４）
３－（４－シアノフェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｒ）－８－メトキシ－３－メチル－６－プロピル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物１３６）；
^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4, TFA塩) δ: 7.44-7.65 (m, 4H), 7.11 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.65-3.81 (m, 4H), 3.24-3.33 (m, 1H), 3.03-3.16 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.60 (td, J=13.2, 3.5 Hz, 1H), 2.28 (td, J=13.8, 4.6 Hz, 1H), 2.08 (td, J=13.1, 3.9 Hz, 1H), 1.75 (td, J=13.3, 4.4 Hz, 1H), 1.35-1.56 (m, 2H), 1.17-1.33 (m, 1H), 0.92-1.03 (m, 3H).

ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４３３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４３２．５６）
３－（４－シアノフェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｓ）－８－ヒドロキシ－３－メチル－６－プロピル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物１３７）；
^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4, TFA塩) δ: 7.47-7.68 (m, 4H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.52-6.70 (m, 2H), 4.05 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.29-3.45 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.13 (dd, J=12.3, 4.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.63 (td, J=12.9, 3.7 Hz, 1H), 2.40 (td, J=13.8, 4.8 Hz, 1H), 1.85-2.01 (m, 1H), 1.58-1.73 (m, 1H), 1.12-1.49 (m, 3H), 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４１９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４１８．５３）
３－（４－（アミノメチル）フェニル）－１－（（６Ｒ，１１Ｓ）－８－メトキシ－３－メチル－６－プロピル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物１３８）；
^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4, TFA塩) δ: 7.48 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.04 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.28-3.45 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.11 (dd, J=12.4, 4.3 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.60 (td, J=12.9, 3.5 Hz, 1H), 2.40 (td, J=13.6, 4.7 Hz, 1H), 1.89-2.10 (m, 1H), 1.55-1.75 (m, 1H), 1.31-1.48 (m, 2H), 1.15-1.29 (m, 1H), 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４３７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４３６．５９）
１－（５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－３－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）尿素（化合物１３９）；
^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4, TFA塩) δ: 7.66 (dd, J=8.6, 5.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=9.8, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (td, J=9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.12 (d, J=18.0 Hz, 1H), 2.99 (br. s., 1H), 2.70 (dd, J=17.9, 5.8 Hz, 1H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.06 (td, J=12.1, 3.1 Hz, 1H), 1.86 (td, J=12.9, 4.8 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.13 (d, J=13.2 Hz, 1H).
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４２７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４２６．５１）
３－（５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１－（（２Ｒ，６Ｓ，１１Ｒ）－８－ヒドロキシ－３，６－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノベンゾ［ｄ］アゾシン－１１－イル）－１－メチル尿素（化合物１４０）
^{1}HNMR (CD_3OD) δ : 7.60 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 4.47 (br, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.73-2.56 (m, 4H), 2.43-2.33 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 4H) ppm
ＬＣ／ＭＳ、ｍ／ｚ＝４４１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（計算値：４４０．５３）

【０４９５】

本発明の他の実施形態は、本明細書中に開示されている本発明の明細および実施を考察することによって、当業者には明白となろう。本明細書および実施例は、例示的なものにすぎないとみなし、本発明の実際の範囲および趣旨は、以下の特許請求の範囲により示されるものとする。

【０４９６】

本明細書中に引用されたすべての特許および出版物は、その全体が参照により完全に組み込まれている。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
C07D 409/12	*(2006.01)*	C07D	409/12
C07D 417/12	*(2006.01)*	C07D	417/12
A61K 31/485	*(2006.01)*	A61K	31/485
A61P 25/04	*(2006.01)*	A61P	25/04
A61P 1/10	*(2006.01)*	A61P	1/10

(31)優先権主張番号 61/899,002
(32)優先日 平成25年11月1日(2013.11.1)
(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ロックマン, ジェフリー
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０８５５０, プリンストン ジャンクション, ダンバー ドライブ ２６
(72)発明者 タフェッセ, レイキア
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０８６９０, ロビンスビル, ウィンドワード ウェイ ８
(72)発明者 ヤオ, ジアンチャオ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０８５４０, プリンストン, ベルフラワー シーティー １０,
(72)発明者 ユ, ジエンミン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０８５３６, プレインズボーロー, マリオン ドライブ １００

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特開昭５２－１５６８６９（ＪＰ, Ａ）
特開昭５６－０８６１６４（ＪＰ, Ａ）
米国特許第０３９５６３３６（ＵＳ, Ａ）
国際公開第９８／０５４１６８（WO, Ａ１）
特開昭４９－０９３３６９（ＪＰ, Ａ）
米国特許第０４０１６１６７（ＵＳ, Ａ）
米国特許第０４１００１６４（ＵＳ, Ａ）
米国特許第０４１１９６２８（ＵＳ, Ａ）
米国特許第０４２１４０８５（ＵＳ, Ａ）
特表２００４－５２２７０６（ＪＰ, Ａ）
特表２００３－５１９６８７（ＪＰ, Ａ）
特開平０２－１９３９２２（ＪＰ, Ａ）
Journal of Medicinal Chemistry, １９６５年, 8, p.235-238
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, １９６４年, 12(10), p.1163-1166
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, １９６４年, 12(10), p.1166-1171
Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions １, １９９０年, 4, p.1091-1095

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ２２１／００
Ａ６１Ｋ ３１／００
Ｃ０７Ｄ ４０１／００
Ｃ０７Ｄ ４０５／００
Ｃ０７Ｄ ４０９／００

C07D 417/00
CAplus/REGISTRY(STN)