

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016年9月22日(22.09.2016)



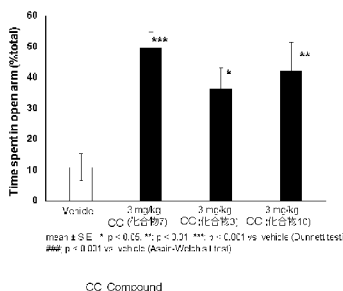
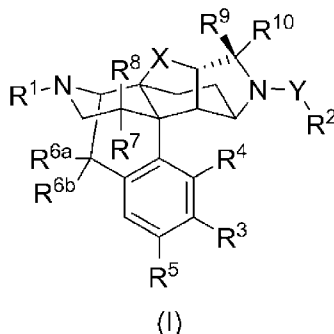
(10) 国際公開番号
WO 2016/148232 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 471/08 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/058475
- (22) 国際出願日: 2016年3月17日(17.03.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-054079 2015年3月17日(17.03.2015) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人 筑波大学 (UNIVERSITY OF TSUKUBA) [JP/JP]; 〒3058577 茨城県つくば市天王台1-1-1 Ibaraki (JP). 学校法人北里研究所 (SCHOOL JURIDICAL PERSON KITASATO INSTITUTE) [JP/JP]; 〒1088641 東京都港区白金5丁目9番1号 Tokyo (JP). 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター (NATIONAL CENTER OF NEUROLOGY AND PSYCHIATRY) [JP/JP]; 〒1878551 東京都小平市小川東町4丁目1番1号 Tokyo (JP). 日本ケミファ株式会社 (NIPPON CHEMPHAR CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1010032 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

- (72) 発明者: 長瀬博 (NAGASE, Hiroshi); 〒3058575 茨城県つくば市天王台1-1-1 筑波大学睡眠医学研究棟内 Ibaraki (JP). 藤井秀明 (FUJII, Hideaki); 〒1088641 東京都港区白金5丁目9番1号 学校法人北里研究所内 Tokyo (JP). 斎藤顕宜 (SAITOH, Akiyoshi); 〒1878551 東京都小平市小川東町4丁目1番1号 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター内 Tokyo (JP). 中田恵理子 (NAKATA, Eriko); 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内 Saitama (JP). 廣瀬雅朗 (HIROSE, Masaaki); 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内 Saitama (JP). 大井勲 (OOI, Isao); 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内 Saitama (JP). 林田康平 (HAYASHIDA, Kohei); 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内 Saitama (JP).
- (74) 代理人: 千草新一, 外 (CHIGUSA, Shinichi et al.); 〒1010032 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 日本ケミファ株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,

[続葉有]

- (54) Title: MORPHINAN DERIVATIVE
- (54) 発明の名称: モルヒナン誘導体



(57) Abstract: The morphinan derivatives represented by general formula (I) (wherein R¹ represents hydrogen, a C₁₋₁₀alkyl, a cycloalkylalkyl in which the cycloalkyl moiety has 3-6 carbon atoms and the alkylene moiety has 1-5 carbon atoms, or the like; R² represents a heterocycle including at least one carbon atom and 1-4 heteroatoms selected from among N, O and S as constituent annular atoms, with at least one set of adjacent constituent annular atoms having a double bond, said heterocycle also including at least one oxo group as a substituent; Y is bonded to a carbon atom that is a constituent annular atom of R²; R³, R⁴ and R⁵ represent hydrogen, hydroxy or the like; R^{6a} and R^{6b} represent hydrogen or the like; R⁷ and R⁸ represent hydrogen or the like; R⁹ and R¹⁰ are the same or different, and represent hydrogen or the like; X represents O or CH₂; and Y represents C(=O)), variants and stereoisomers of the derivatives, pharmaceutically acceptable salts thereof, and solvates thereof according to the present invention are used as antianxiety drugs, antidepressants and the like.

(57) 要約: 次の一般式 (I) (式中、R¹は、水素、C₁₋₁₀アルキル、シクロアルキル部分の炭素原子数が3~6で、アルキレン部分の炭素原子数が1~5であるシクロアルキルアルキル他を表し、R²は、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子と少なくとも1つの炭素原子を環構成原子として含み、そして隣接する環構成原子の少なくとも1組は2重結合を有し、さらに少なくとも1つのオキシ基で置換されているヘテロ環を表し、ここで、YはR²の環構成原子である炭素原子と結合し、R³、R⁴及びR⁵は、水素、ヒドロキシ他を表し、R^{6a}及びR^{6b}は、水素他を表し、R⁷及びR⁸は、水素他を表し、R⁹及びR¹⁰は同一又は異なって、水素他を表し、XはO又はCH₂を表し、そして、Yは

C (=O) を表す。) で表されるモルヒナン誘導体、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を抗不安薬、抗うつ薬等として用いる。



CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨー

ロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正を受理した際には再公開される。(規則 48.2(h))

明 細 書

発明の名称：モルヒナン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、オピオイド δ 受容体アゴニスト作用を有するモルヒナン誘導体に関する。

背景技術

[0002] オピオイドは、オピオイド受容体に結合して効果を発揮し、オピオイド受容体には、 μ 、 δ 、 κ の3つのサブタイプが存在する。 μ 、 δ 、 κ の3つのサブタイプのいずれも、そのアゴニストが鎮痛作用を有することが知られている。

しかし、オピオイド μ 受容体に対する親和性の高いアゴニストであるモルヒネは、強力な鎮痛作用を有する一方で、依存性、薬物乱用、耐性、呼吸抑制、消化管の運動抑制による便秘、悪心嘔吐、血圧低下、除脈、咳嗽反射抑制、眠気、等の副作用がある。

オピオイド κ 受容体の選択的なアゴニストであるエプタゾシンは、強い鎮痛作用を有するが、依存性、耐性、眠気、便秘、呼吸抑制は軽度ではあるが、発汗、悪心嘔吐、口渇が認められる。

一方、オピオイド δ 受容体を活性化すると、鎮痛、抗うつ、及び抗不安効果をもたらすことが知られている。例えば、オピオイド δ 受容体の内因性リガンドであるエンケファリンは鎮痛作用を有することが知られている。また、受容体欠損マウスにおいて不安様およびうつ様行動の増加が起きること（非特許文献1）、エンケファリン- δ 受容体システムの亢進が情動調節に関与することが知られている（非特許文献2）。さらにラットやマウスの各種不安およびうつモデルにおいて様々な δ 受容体アゴニストの抗うつ・抗不安様作用が δ 受容体アンタゴニストによって拮抗されることから、 δ 受容体の選択的なアゴニストの抗うつ・抗不安薬としての有用性が示されている（非特許文献3～7、特許文献1、特許文献2）。オピオイド δ 受容体を選択的に

活性化するアゴニストは、オピオイド μ 受容体やオピオイド κ 受容体の活性化を通じて現れる副作用を有さないかほとんど有さないことが期待されている。

その他、 δ 受容体の活性化は、パーキンソン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患、虚血や脳卒中、排尿障害、HIV感染、アルコール依存症、糖尿病などに対する改善効果が示唆されている（非特許文献8）。これまでに、オピオイド δ アゴニストとしては、様々な化合物が報告されており、その鎮痛作用、抗うつ作用及び抗不安作用が実証されている（特許文献1～6、非特許文献9）。なお、SNC80、BW373U86などの一部のオピオイド δ アゴニストは痙攣を誘発することが報告されている（非特許文献5、6及び10）。

抗うつ薬としては、古典的な三環系抗うつ薬及びモノアミン酸化酵素阻害薬に加えて、四環系抗うつ薬、トリアゾロピリジン系抗うつ薬が開発され、近年は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitors : SSRI）やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor : SNRI）、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬（Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant : NaSSA）が繁用されている。しかしながら、いずれの抗うつ薬も寛解率で見た場合の有効性は決して高くない。また、服用開始後早期における攻撃性の亢進や、若年齢患者で自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するなど、その有用性は限定的である。

抗不安薬としては、ベンゾジアゼピン系薬物が広く用いられるが、この系統の薬物には常用量における依存性、催眠作用、筋弛緩、鎮静、認知機能低下などの有害作用のため、高齢者や全身状態の悪い患者には使用しにくいなどの未解決の問題がある。最近では、抗うつ薬として開発されたSSRIやSNRIが種々の不安障害にも適応を拡大しているが、即効性はなく、有害作用も出現する。また、バルビツール酸などの麻酔薬にも抗不安作用はあるが、作用量と致死量が近いので危険な薬剤である。

よって、現在使用されている薬剤とは異なる作用機序で効果を発揮し、副作用及び安全性がより改善された抗不安薬、抗うつ薬の開発が望まれている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特表2006-522775

特許文献2：W0 2001/046192

特許文献3：W0 2008/001859

特許文献4：W0 2013/035833

特許文献5：W0 2014/021273

特許文献6：W0 2014/136305

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Nature Genetics 2000, 25, 195

非特許文献2：Neuroscience 2005, 135, 305

非特許文献3：J. Pharmacol. Exp. Ther. 2011, 338, 195

非特許文献4：Trends in Neurosciences 2013, 36, 195

非特許文献5：Behavioural Brain Research 2011, 223, 271

非特許文献6：Neuropharmacology, 2013, 67, 485

非特許文献7：Current Neuropharmacology, 2012, 10, 231

非特許文献8：Psychopharmacology (Berl) 2013, 228, 1

非特許文献9：Tetrahedron, 2011, 67, 6682

非特許文献10：The International Narcotics Research Conference 2014, July 13, 2014

発明の概要

発明が解決しようとする課題

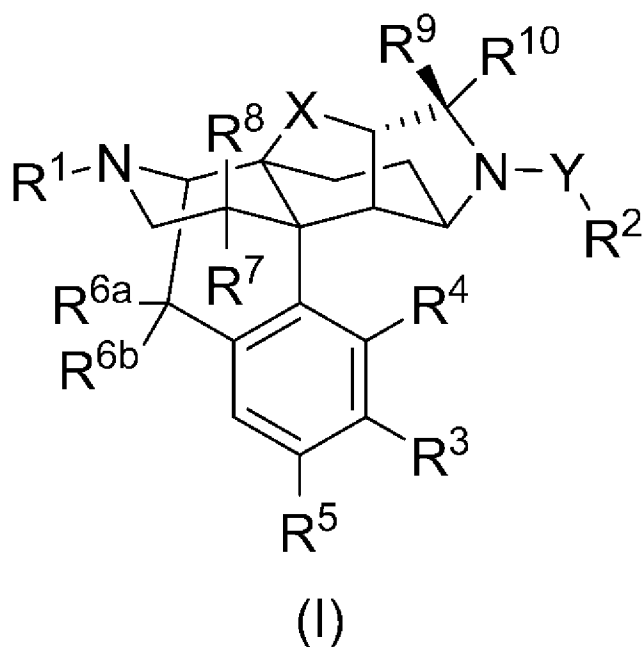
[0005] 本発明の課題は、有効性が高く、依存性、耐性、呼吸抑制、便秘、悪心嘔吐、血圧低下、除脈、咳嗽反射抑制、催眠作用、筋弛緩、鎮静、認知機能低

下、発汗、口渴などの有害作用が少なく、安全な、抗不安薬、抗うつ薬、鎮痛薬、パーキンソン病治療薬及び頻尿・尿失禁治療薬を提供することである。本発明の課題は、抗うつ作用、抗不安作用、鎮痛作用を同時に奏することも可能な安全な薬剤を提供し、うつ、不安、痛みに囚われた患者に福音を提供することである。そして、本発明の課題は、うつ、不安、痛みを一薬剤で同時に治療することができ、安全で経口服用または注射による投与（例えば皮下注射）可能な薬剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0006] (1) 本発明は、次の一般式 (I)、

[0007] [化2]



[0008] (式中、R¹は水素；C₁₋₁₀アルキル；C₆₋₁₀アリール；C₂₋₆アルケニル；シクロアルキル部分の炭素原子数が3～6で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるシクロアルキルアルキル；アリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキル；C₃₋₆シクロアルキル；又はヘテロアリール部分がN、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含み、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるヘテロアリールアルキルを表し、

R^2 はN、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子と少なくとも1つの炭素原子を環構成原子として含み、そして隣接する環構成原子の少なくとも1組は2重結合を有し、さらに少なくとも1つのオキシ基で置換されているヘテロ環を表し、

ここで、 R^2 は R^2 の環構成原子である炭素原子を介してYと結合し、

R^3 、 R^4 及び R^5 は同一又は異なって、水素；ヒドロキシ；ハロゲン；シアノ；カルバモイル； C_{1-6} アルコキシ； C_{6-10} アリールオキシ； C_{1-6} アルカノイルオキシ；ニトロ；アミノ； C_{1-8} アルキルアミノ； C_{6-10} アリールアミノ又はアシル部分の炭素原子数が2～6であるアシルアミノを表し、

R^{6a} 及び R^{6b} は同一又は異なって、水素；フッ素又はヒドロキシを表すか、又は R^{6a} 及び R^{6b} が一緒になって=Oを表し、

R^7 及び R^8 は同一又は異なって、水素；フッ素又はヒドロキシを表し、

R^9 及び R^{10} は同一又は異なって、水素； C_{1-6} アルキル； C_{6-10} アリール；N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含むヘテロアリール；アリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキル；ヘテロアリール部分がN、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含み、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるヘテロアリールアルキル；シクロアルキル部分の炭素原子数が3～6で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるシクロアルキルアルキル又は C_{2-6} アルケニルを表し、

XはO又は CH_2 を表し、

そして、YはC(=O)を表す。

但し、 R^1 の C_{1-10} アルキル；シクロアルキル部分の炭素原子数が3～6で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるシクロアルキルアルキルのアルキレン部分及びシクロアルキル部分；アリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルのアルキレン部分；並びにヘテロアリール部分がN、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含み、アルキレン部分の炭素原子数が1～5

であるヘテロアリーールアルキルのアルキレン部分は、

1～6個のハロゲン；ヒドロキシ； C_{1-6} アルコキシ； C_{6-10} アリーールオキシ； C_{1-6} アルカノイル； C_{1-6} アルカノイルオキシ；カルボキシル；アルコキシ部分の炭素原子数が1～6であるアルコキシカルボニル；カルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は1～6であるアルキルカルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は1～6であるジアルキルカルバモイル；アルキル部分の炭素原子数が1～6であるアルキルスルホニル；アミノスルホニル；アルキル部分の炭素原子数が1～6であるアルキルスルフィニル；アルキル部分の炭素原子数が1～6であるアルキルチオ；1～6個のハロゲンで置換された C_{1-6} アルコキシ；アリーール部分の炭素原子数が6～10であるアリーールカルボニルから選択される少なくとも1個の置換基で置換されていても良く、

そして、 R^1 の C_{6-10} アリーール；アリーール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルのアリーール部分； R^3 、 R^4 及び R^5 の C_{6-10} アリーールオキシのアリーール部分；及び C_{6-10} アリーールアミノのアリーール部分；並びに R^9 及び R^{10} の C_{6-10} アリーール；N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含むヘテロアリーール；アリーール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルのアリーール部分；及びヘテロアリーール部分がN、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含み、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるヘテロアリーールアルキルのヘテロアリーール部分は、

C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルコキシ； C_{1-6} アルカノイルオキシ；ヒドロキシ；アルコキシ部分の炭素原子数が1～6であるアルコキシカルボニル；カルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は1～6であるアルキルカルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は1～6であるジアルキルカルバモイル；ハロゲン；ニトロ；シアノ；1～3個のハロゲンで置換された C_{1-6} アルキル；1～3個のハロゲンで置換された C_{1-6} アルコキシ；フェニル；N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含むヘテロアリー

ル；フェノキシ；アルキルの炭素原子数が1～3であるフェニルアルキル；メチレンジオキシから選択される少なくとも1個の置換基で置換されていても良く、

R^2 のヘテロ環は、オキソ基の他、上述した R^1 の C_{6-10} アリールが有していても良い置換基を有していても良く、

更に R^1 が C_{1-10} アルキルの場合、 $NR^{11}R^{12}$ で置換されていても良く、ここで R^{11} 及び R^{12} は同一又は異なって、水素； C_{1-10} アルキル；若しくはアリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルであるか、又は R^{11} と R^{12} と、 R^{11} 及び R^{12} が結合している窒素原子、更に所望により1～2個のヘテロ原子とが一緒になって5～7員環を形成してもよく、

そしてまた R^1 のアリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルのアルキレン部分は、フェニル又は1～3個のハロゲンで置換された C_{1-6} アルキルから選択される少なくとも1個の置換基で置換されていても良い。）

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

[0009] また、本発明は、上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物からなる医薬に関する。

また、本発明は、上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

また、本発明は、上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する鎮痛剤に関する。

また、本発明は、上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和

物を有効成分として含有する抗うつ剤に関する。

また、本発明は、上記一般式（Ⅰ）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する抗不安剤に関する。

また、本発明は、上記一般式（Ⅰ）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを含むうつを緩和、予防又は治療する方法に関する。

また、本発明は、上記一般式（Ⅰ）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを含む不安を緩和、予防又は治療する方法に関する。

また、本発明は、上記一般式（Ⅰ）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを含む痛みの緩和、予防又は治療の方法に関する。

また、本発明は、痛み、うつ、不安の緩和、予防又は治療のための、上記一般式（Ⅰ）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用に関する。

また、本発明は、ヒトにおける痛み、うつ、不安を緩和、予防又は治療する方法であって、前記方法が有効量の上記一般式（Ⅰ）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物をヒトに投与することを含む方法に関する。

また、本発明は、上記一般式（Ⅰ）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するパーキンソン病の治療剤に関する。

また、本発明は、上記一般式（Ⅰ）で表される化合物、該化合物の互変異

性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを含むパーキンソン病を緩和、予防又は治療する方法に関する。

また、本発明は、パーキンソン病の緩和、予防又は治療のための、上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用に関する

また、本発明は、ヒトにおけるパーキンソン病を緩和、予防又は治療する方法であって、前記方法が有効量の上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物をヒトに投与することを含む方法に関する。

また、本発明は、上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する頻尿又は尿失禁の治療剤に関する。

また、本発明は、上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを含む頻尿又は尿失禁を緩和、予防又は治療する方法に関する。

また、本発明は、頻尿又は尿失禁の緩和、予防又は治療のための、上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用に関する

また、本発明は、ヒトにおける頻尿又は尿失禁を緩和、予防又は治療する方法であって、前記方法が有効量の上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物をヒトに投与することを含む方法に関する。

また、本発明は、上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する緑内障の治療剤に関する。

また、本発明は、上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを含む緑内障を緩和、予防又は治療する方法に関する。

また、本発明は、緑内障の緩和、予防又は治療のための、上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用に関する。

また、本発明は、ヒトにおける緑内障を緩和、予防又は治療する方法であって、前記方法が有効量の上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物をヒトに投与することを含む方法に関する。

発明の効果

[0010] 本発明が提供する化合物である一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、オピオイド δ 受容体に対して強力なアゴニスト活性を有し、かつ μ 及び κ 受容体に対しては活性化を示さないか、またはごく弱い活性化しか示さないで、オピオイド δ 受容体の活性化による優れた抗うつ作用、抗不安作用、鎮痛作用、パーキンソン病の治療作用、頻尿・尿失禁の治療作用を有する。本発明の化合物は、オピオイド μ 受容体及び κ 受容体に対しては活性化を示さないか、またはごく弱い活性化しか示さないで、依存性、薬物乱用、耐性、呼吸抑制、消化管の運動抑制による便秘、悪心嘔吐、血圧低下、除脈、咳嗽反射抑制、眠気、発汗、口渇などの副作用を有さないか、非常に弱い。また、本発明の化合物は、検討した限り、他の受容体、チャネル、酵素に対しては作用しないか、ごく僅かな作用しか示さない。したがって、本発明の化合物は、痙攣、筋弛緩、鎮静、認知機能低下などの有害作用が全くないか非常に弱いことが期待できる。

本発明の化合物は、経口投与または注射による投与（例えば皮下注射）によって高い血中濃度及び脳内移行性を示すので、経口投与または注射による

投与によって使用することができる。

本発明の化合物は、肝細胞由来のミクロソーム中で代謝されにくいので、薬物代謝の観点から優れる。代謝産物による副作用の懸念も少ない。

本発明の化合物は、心筋活動電位の再分極を担うカリウムイオンチャンネルであるKv11.1（又はhERG；human Ether-a-go-go Related Gene）に対する阻害活性を全く有さないか、無視できる程度に弱いので、QT間隔の延長による突然死の懸念という点で、安全な薬剤である。

本発明の化合物は、有効性が高く安全な薬剤である。

本発明の化合物は、一つの薬剤で、うつ、不安、痛みのすべてを同時に解消することができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]図1は化合物1に関するマウス高架式十字迷路試験の結果を示す図である。

[図2]図2は化合物7に関するマウス高架式十字迷路試験の結果を示す図である。

[図3]図3は化合物3に関するマウス高架式十字迷路試験の結果を示す図である。

[図4]図4は化合物9に関するマウス高架式十字迷路試験の結果を示す図である。

[図5]図5は化合物10に関するマウス高架式十字迷路試験の結果を示す図である。

[図6]図6は化合物3，7，10に関するラット高架式十字迷路試験の結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0012] 次に本発明をさらに詳しく説明する。

上記（1）の一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物うち、好ましくは次のものが挙げられる。

(2)

R¹がC₁₋₁₀アルキル；シクロアルキル部分の炭素原子数が3～6で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるシクロアルキルアルキル；又はアリアル部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルである(1)の上記一般式(1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(3)

R¹がシクロアルキル部分の炭素原子数が3～6で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるシクロアルキルアルキルである上記(1)または(2)に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(4)

R¹がヒドロキシで置換されたC₂₋₆アルキル；1～6個のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルキル；又はC₁₋₆アルコキシで置換されたC₂₋₆アルキルである(1)の上記一般式(1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(5)

R¹がアリル、フルオロプロピル、2-(ピリジン-3-イル)エチル、2-(メチルスルホニル)エチル又は2-(アミノスルホニル)エチルである(1)の上記一般式(1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(6)

R²がN、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子と少なくとも1つの炭素原子を環構成原子として含み、そして隣接する環構成原子の少なくとも1組は2重結合を有し、さらに少なくとも1つのオキソ基で置換されている5～7員のヘテロ環又は該ヘテロ環にベンゼン環が縮合したヘテロ環である上記(1)～(5)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立

体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(7)

R^2 が1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～4個の置換基で置換されていても良いピリジン 1-オキシドである、上記(1)～(6)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(8)

R^2 がピリジン 1-オキシドである上記(1)～(7)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(9)

R^2 が1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～4個の置換基で置換されていても良いピリジン-2(1H)-オンである、上記(1)～(6)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(10)

R^2 がピリジン-2(1H)-オン；1- C_{1-6} アルキルピリジン-2(1H)-オン；又は6- C_{1-6} アルキルピリジン-2(1H)-オンである、上記(1)～(6)若しくは(9)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(11)

R^2 が1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～4個の置換基で置換されていても良いピリジン-4(1H)-オンである、上記(1)～(6)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立

体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(12)

R^2 がピリジン-4 (1H) -オン又は1-C₁₋₆アルキルピリジン-4 (1H) -オンである、上記(1)～(6)若しくは(11)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(13)

R^2 が1～3個のフッ素で置換されたC₁₋₁₀アルキル及び置換されていないC₁₋₁₀アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良いピリダジン-3 (2H) -オンである、上記(1)～(6)の何れか1項記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(14)

R^2 がピリダジン-3 (2H) -オンである、上記(1)～(6)若しくは(13)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(15)

R^2 が1～3個のフッ素で置換されたC₁₋₁₀アルキル及び置換されていないC₁₋₁₀アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良いピラジン-2 (1H) -オンである、上記(1)～(6)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(16)

R^2 がピラジン-2 (1H) -オンである、上記(1)～(6)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(17)

R^2 が1～3個のフッ素で置換されたC₁₋₁₀アルキル及び置換されていない

C₁₋₁₀アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良い4 H-ピラン-4-オン又は2 H-ピラン-2-オンである、上記(1)～(6)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(18)

R²が4 H-ピラン-4-オン又は2 H-ピラン-2-オンである、上記(1)～(6)若しくは(17)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(19)

R²が1～3個のフッ素で置換されたC₁₋₁₀アルキル及び置換されていないC₁₋₁₀アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良いキノリン-2(1 H)-オンである、上記(1)～(6)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(20)

R²がキノリン-2(1 H)-オンである、上記(1)～(6)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(21)

R²が1～3個のフッ素で置換されたC₁₋₁₀アルキル及び置換されていないC₁₋₁₀アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良い、ピリミジン-4(3 H)-オン又はピリミジン-2, 4(1 H, 3 H)-ジオンである、上記(1)～(6)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(22)

R²がピリミジン-4(3 H)-オン又はピリミジン-2, 4(1 H, 3 H

）ージオンである、上記（１）～（６）若しくは（２１）の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（２３）

Xが CH_2 である、上記（１）～（２２）の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（２４）

R^3 及び R^4 のうち、一方がヒドロキシで、他方が水素である、上記（１）～（２３）の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（２５）

R^3 がハロゲン；シアノ；カルバモイル； C_{1-6} アルコキシ； C_{1-6} アルカノイルオキシ；アミノ；又はアシル部分の炭素原子数は２～６であるアシルアミノで、 R^4 が水素又はヒドロキシで、 R^5 が水素である、上記（１）～（２３）の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（２６）

R^3 がヒドロキシ；カルバモイル；又は C_{1-6} アルカノイルオキシで、 R^4 が水素で、 R^5 が水素である、上記（１）～（２３）の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（２７）

R^3 がヒドロキシで、 R^4 が水素で、 R^5 が水素である、上記（１）～（２３）の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（２８）

R^3 、 R^4 及び R^5 が全て水素である、上記（１）～（２３）の何れかに記載

の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(29)

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} が全て水素である、上記(1)～(28)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[0013] (30)

R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} が水素で、

R^1 が水素； C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；シクロアルキル部分の炭素原子数は3～6で、アルキレン部分の炭素原子数は1～5であるシクロアルキルアルキル；又はアリール部分の炭素原子数は6～10で、アルキレン部分の炭素原子数は1～5であるアラルキルで、

R^2 がN、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子と少なくとも1つの炭素原子を環構成原子として含み、そして隣接する環構成原子の少なくとも1組は2重結合を有し、さらに少なくとも1つのオキシ基で置換されている5～7員のヘテロ環又は該ヘテロ環にベンゼン環が縮合したヘテロ環を表し、

ここで、 R^2 は R^2 の環構成原子である炭素原子を介してYと結合し、

R^3 及び R^4 は同一又は異なって、水素；ヒドロキシ；ハロゲン；シアノ；カルバモイル； C_{1-6} アルコキシ； C_{6-10} アリールオキシ； C_{1-6} アルカノイルオキシ；アミノ；又はアシル部分の炭素原子数は2～6であるアシルアミノで、

Xが CH_2 で、

そして、YがC(=O)であり、

但し、 R^1 の C_{1-6} アルキル；シクロアルキル部分の炭素原子数が3～6で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるシクロアルキルアルキルのアルキレン部分及びシクロアルキル部分；又はアリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルのアルキ

レン部分は、

1～6個のハロゲン；ヒドロキシ；C₁₋₆アルコキシ；C₆₋₁₀アリールオキシ；C₁₋₆アルカノイル；C₁₋₆アルカノイルオキシ；カルボキシル；アルコキシ部分の炭素原子数が1～6であるアルコシカルボニル；カルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は1～6であるアルキルカルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は1～6であるジアルキルカルバモイル；アルキル部分の炭素原子数が1～6であるアルキルスルホニル；アミノスルホニル；アルキル部分の炭素原子数が1～6であるアルキルスルフィニル；アルキル部分の炭素原子数が1～6であるアルキルチオ；1～6個のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルコキシ；アリール部分の炭素原子数が6～10であるアリールカルボニルから選択される少なくとも1個の置換基で置換されていても良く、

そして、R¹のアリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルのアリール部分；R³及びR⁴のC₆₋₁₀アリールオキシのアリール部分は、

C₁₋₆アルキル；C₁₋₆アルコキシ；C₁₋₆アルカノイルオキシ；ヒドロキシ；アルコキシ部分の炭素原子数が1～6であるアルコシカルボニル；カルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は1～6であるアルキルカルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は1～6であるジアルキルカルバモイル；ハロゲン；ニトロ；シアノ；1～3個のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルキル；1～3個のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルコキシ；フェニル；N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含むヘテロアリール；フェノキシ；アルキルの炭素原子数が1～3であるフェニルアルキル；メチレンジオキシから選択される少なくとも1個の置換基で置換されていても良く、

R²のヘテロ環は、オキソ基の他、上述したR¹のアリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルのアリール部分が有していても良い置換基を有していても良く、

更にR¹のアリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素

原子数が1～5であるアラルキルのアルキレン部分は、フェニル又は1～3個のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルキルから選択される少なくとも1個の置換基で置換されていても良い(1)の上記一般式(1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(31)

R¹がC₁₋₆アルキル；シクロアルキル部分の炭素原子数が3～6で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるシクロアルキルアルキル；又はアリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルである(1)又は(30)に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(32)

R¹がシクロアルキル部分の炭素原子数が3～6で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるシクロアルキルアルキルである、(1)、(30)または(31)に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(33)

R¹がヒドロキシで置換されたC₂₋₆アルキル；1～6個のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルキル；又はC₁₋₆アルコキシで置換されたC₂₋₆アルキルである、(1)又は(30)に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(34)

R¹がアリル、フルオロプロピル、2-(ピリジン-3-イル)エチル、2-(メチルスルホニル)エチル又は2-(アミノスルホニル)エチルである、(1)又は(30)に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(35)

R^2 が1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される置換基で置換されていても良いピリジン 1-オキシド、ピリジン-2 (1H) -オン、ピリジン-4 (1H) -オン、ピリダジン-3 (2H) -オン、ピラジン-2 (1H) -オン、4H-ピラン-4-オン、2H-ピラン-2-オン、キノリン-2 (1H) -オン、ピリミジン-4 (3H) -オン又はピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンである(1)又は(30)～(34)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(36)

R^2 が1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～4個の置換基で置換されていても良いピリジン 1-オキシドである、(1)又は(30)～(35)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(37)

R^2 がピリジン 1-オキシドである、(1)又は(30)～(36)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(38)

R^2 が1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～4個の置換基で置換されていても良いピリジン-2 (1H) -オンである、(1)又は(30)～(35)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(39)

R^2 がピリジン-2 (1H) -オン；1- C_{1-6} アルキルピリジン-2 (1H) -オン；又は6- C_{1-6} アルキルピリジン-2 (1H) -オンである、(

1) 又は (30) ~ (35) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(40)

R^2 が 1 ~ 3 個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていても良いピリジン-4 (1H) -オンである、(1) 又は (30) ~ (35) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(41)

R^2 がピリジン-4 (1H) -オン又は 1- C_{1-6} アルキルピリジン-4 (1H) -オンである、(1)、(30) ~ (35) 又は (40) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(42)

R^2 が 1 ~ 3 個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良いピリダジン-3 (2H) -オンである、(1) 又は (30) ~ (35) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(43)

R^2 がピリダジン-3 (2H) -オンである、(1)、(30) ~ (35) 又は (42) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(44)

R^2 が 1 ~ 3 個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良いピラジン-2 (1H) -オンである、(1) 又は (30) ~ (35) の何れか

に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(45)

R^2 がピラジン-2(1H)-オンである、(1)、(30)～(35)又は(44)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(46)

R^2 が1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良い、4H-ピラン-4-オン又は2H-ピラン-2-オンである、(1)又は(30)～(35)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(47)

R^2 が4H-ピラン-4-オン又は2H-ピラン-2-オンである、(1)、(30)～(35)又は(46)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(48)

R^2 が1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良いキノリン-2(1H)-オンである、(1)又は(30)～(35)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(49)

R^2 がキノリン-2(1H)-オンである、(1)、(30)～(35)又は(48)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(50)

R^2 が1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良い、ピリミジン-4(3H)-オン又はピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンである、(1)又は(30)～(35)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(51)

R^2 がピリミジン-4(3H)-オン又はピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンである、(1)、(30)～(35)又は(50)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(52)

R^3 及び R^4 のうち、一方がヒドロキシで、他方が水素である、(1)又は(30)～(51)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(53)

R^3 がハロゲン；シアノ；カルバモイル； C_{1-6} アルコキシ； C_{1-6} アルカノイルオキシ；アミノ；又はアシル部分の炭素原子数は2～6であるアシルアミノで、 R^4 が水素又はヒドロキシである、(1)又は(30)～(51)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(54)

R^3 がヒドロキシ；カルバモイル；又は C_{1-6} アルカノイルオキシで、 R^4 が水素である、(1)又は(30)～(51)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(55)

R^3 がヒドロキシで、 R^4 が水素である、(1)又は(30)～(51)の

何れかに記載の

化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(56)

R^3 及び R^4 が水素である、(1)、(30)～(51)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(57)

2-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリジン1-オキシド、

4-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリジン1-オキシド、

3-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリジン-2(1H)-オン、

3-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリジン1-オキシド、

5-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリジン-2(1H)-オン、

3-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン、

6-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリジン-2(1H)-オン、

3-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)-6-メチルピリジン-2(1H)-オン、

5-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン、

6-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1,

5 a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) -1-メチルピリジン-2 (1 H) -オン、

4- ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S) -14- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 11 c-オクタヒドロ-1 H-6, 11 b- (エピミノエタノ) -1, 5 a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) ピリジン-2 (1 H) -オン、

5- ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S) -14- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 11 c-オクタヒドロ-1 H-6, 11 b- (エピミノエタノ) -1, 5 a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) ピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオン、

3- ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S) -14- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 11 c-オクタヒドロ-1 H-6, 11 b- (エピミノエタノ) -1, 5 a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) ピリジン-4 (1 H) -オン、

2- ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S) -14- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 11 c-オクタヒドロ-1 H-6, 11 b- (エピミノエタノ) -1, 5 a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) ピリジン-4 (1 H) -オン、

4- ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S) -14- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 11 c-オクタヒドロ-1 H-6, 11 b- (エピミノエタノ) -1, 5 a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) -1-メチルピリジン-2 (1 H) -オン、

6- ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S) -14- (

シクロプロピルメチル) - 10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル) ピリダジンを3(2H)-オン、

4-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) - 14-(シクロプロピルメチル) - 10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル) キノリン-2(1H)-オン、

5-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) - 14-(シクロプロピルメチル) - 10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル) - 2H-ピラン-2-オン、

2-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) - 14-(シクロプロピルメチル) - 10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル) - 4H-ピラン-4-オン、

2-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) - 14-(シクロプロピルメチル) - 10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル) - 1-メチルピリジン-4(1H)-オン、

5-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) - 14-(シクロプロピルメチル) - 10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル) ピラジンを

ー2 (1 H) ーオン、

2ー((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S)ー10ーアセトキシー14ー(シクロプロピルメチル)ー2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 11 cーオクタヒドロー1 Hー6, 11 bー(エピミノエタノ)ー1, 5 aーメタノナフト[1, 2ーe] インドールー3ーカルボニル) ピリジン1ーオキシド、

6ー((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S)ー14ー(シクロプロピルメチル)ー2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 11 cーオクタヒドロー1 Hー6, 11 bー(エピミノエタノ)ー1, 5 aーメタノナフト[1, 2ーe] インドールー3ーカルボニル) ピリジンー2 (1 H) ーオン、

3ー((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S)ー14ー(シクロプロピルメチル)ー10ーヒドロキシー2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 11 cーオクタヒドロー1 Hー6, 11 bー(エピミノエタノ)ー1, 5 aーメタノナフト[1, 2ーe] インドールー3ーカルボニル) ピラジンー2 (1 H) ーオン、

6ー((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S)ー14ー(シクロプロピルメチル)ー10ーヒドロキシー2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 11 cーオクタヒドロー1 Hー6, 11 bー(エピミノエタノ)ー1, 5 aーメタノナフト[1, 2ーe] インドールー3ーカルボニル) ピリミジンー2, 4 (1 H, 3 H) ージオン、

6ー((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S)ー14ー(シクロプロピルメチル)ー10ーヒドロキシー2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 11 cーオクタヒドロー1 Hー6, 11 bー(エピミノエタノ)ー1, 5 aーメタノナフト[1, 2ーe] インドールー3ーカルボニル) ー1ーエチルピリジンー2 (1 H) ーオン、

6ー((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S)ー14ー(シクロプロピルメチル)ー10ーヒドロキシー2, 3, 3 a, 4, 5, 6,

7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) ピリミジン-4 (3H) -オン及び

5- ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -14- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) -1-エチルピリジン-2 (1H) -オンから選択される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(58)

6- ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) ピリジン-2 (1H) -オン、

4- ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -14- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) -1-メチル-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン、

5-クロロ-3- ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -14- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) ピリジン-2 (1H) -オン、

5- ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -14- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5

a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル)-1, 3-ジメチルピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン及び
 6-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル)ピリジン-2 (1H)-オンから選択される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[0014] 本件明細書において、

C₁₋₆アルキルとしてはメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル若しくはヘキシル等が挙げられる。

C₁₋₁₀アルキルとしては、上記のC₁₋₆アルキルで例示したもの他、ヘプチル、オクチル等が挙げられる。

1～3個のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルキルとしては、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、3-フルオロプロピル、2, 2-ジフルオロエチル、トリフルオロメチル又は3, 3, 3-トリフルオロプロピル等が挙げられる。

C₂₋₆アルケニルとしては、2-プロペニル又は3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

シクロアルキル部分の炭素原子数が3～6で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるシクロアルキルアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル等のC₃₋₆シクロアルキルで置換されたメチル、エチル等が挙げられる。

アリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数は1～5であるアラルキルとしては、ベンジル基又はフェネチル基が挙げられる。

C₃₋₆シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペ

ンチル又はシクロヘキシル等が挙げられる。

C₆₋₁₀アリールとしては、フェニル又はナフチル等が挙げられる。

N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含むヘテロアリールとしては、ピリジル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又はチアゾリル等が挙げられる。

ヘテロアリールはN、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含み、アルキレン部分の炭素原子数は1～5であるヘテロアリールアルキルとしては、(ピリジン-2-イル)メチル、(ピリジン-3-イル)メチル、(ピリジン-4-イル)メチル、(フラン-2-イル)メチル、(フラン-3-イル)メチル、(イミダゾール-2-イル)メチル、(イミダゾール-4-イル)メチル、(イミダゾール-5-イル)メチル、(チアゾール-2-イル)メチル、(チアゾール-4-イル)メチル、(チアゾール-5-イル)メチル、2-(ピリジン-2-イル)エチル、2-(ピリジン-3-イル)エチル、2-(ピラゾール-1-イル)エチル、2-(チオフェン-2-イル)エチル、又は2-(チオフェン-3-イル)エチル、等が挙げられる。

C₁₋₆アルカノイルとしては、アセチル又はプロピオニル等が挙げられる。

C₁₋₆アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ又はプロポキシ等が挙げられる。

C₁₋₆アルカノイルオキシとしては、アセトキシ等が挙げられる。

アルコキシ部分の炭素原子数は1～6であるアルコシカルボニルとしては、メトシカルボニル又はエトシカルボニル等が挙げられる。

ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素等が挙げられる。

1～3個のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルコキシとしては、フルオロメトキシ又はトリフルオロメトキシ等が挙げられる。

1～6個のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルコキシとしては、上記の1～3

個のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルコキシの他、テトラフルオロエトキシ等が挙げられる。

アルキルの炭素原子数が1～3であるフェニルアルキルとしては、ベンジル等が挙げられる。

C₆₋₁₀アリールオキシとしては、フェノキシ等が挙げられる。

C₁₋₈アルキルアミノとしては、メチルアミノ、エチルアミノ等が挙げられる。

アシル部分の炭素原子数は2～6であるアシルアミノとしては、アセチルアミノ等が挙げられる。

C₆₋₁₀アリールアミノとしては、フェニルアミノ等が挙げられる。

アルキル部分の炭素原子数は1～6であるアルキルカルバモイルとしては、エチルカルバモイル等が挙げられる。

アルキル部分の炭素原子数は1～6であるジアルキルカルバモイルとしては、ジエチルカルバモイル等が挙げられる。

アルキル部分の炭素原子数が1～6であるアルキルスルホニルとしては、メチルスルホニル等が挙げられる。

アルキル部分の炭素原子数が1～6であるアルキルスルフィニルとしては、メチルスルフィニル等が挙げられる。

アルキル部分の炭素原子数が1～6であるアルキルチオとしては、メチルチオ等が挙げられる。

アリール部分の炭素原子数が6～10であるアリールカルボニルとしては、ベンゾイル等が挙げられる。

R¹¹とR¹²と、R¹¹及びR¹²が結合している窒素原子、更に所望により1～2個のヘテロ原子とが一緒になって形成してもよい5～7員環としては、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン等が挙げられる。

R²のN、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子と少なくとも1つの炭素原子を環構成原子として含み、そして隣接する環構成原子の少なくと

も1組は2重結合を有し

、さらに少なくとも1つのオキソ基で置換されているヘテロ環としては、

(A) ピリジン 1-オキシド、2-メチルピリジン 1-オキシド等の1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～4個の置換基で置換されていても良いピリジン 1-オキシド、

(B) ピリジン-2 (1 H) -オン、1-メチルピリジン-2 (1 H) -オン、1-エチルピリジン-2 (1 H) -オン、6-メチルピリジン-2 (1 H) -オン、6-エチルピリジン-2 (1 H) -オン又は6-トリフルオロメチルピリジン-2 (1 H) -オン等の1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～4個の置換基で置換されていても良いピリジン-2 (1 H) -オン、

(C) ピリジン-4 (1 H) -オン、1-メチルピリジン-4 (1 H) -オン、1-エチルピリジン-4 (1 H) -オン又は1-(フルオロエチル)ピリジン-4 (1 H) -オン等の1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～4個の置換基で置換されていても良いピリジン-4 (1 H) -オン、

(D) ピリダジン-3 (2 H) -オン、2-メチルピリダジン-3 (2 H) -オン等の1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良いピリダジン-3 (2 H) -オン、

(E) ピラジン-2 (1 H) -オン、1-メチルピラジン-2 (1 H) -オン等の1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良いピラジン-2 (1 H) -オン

(F) 4 H-ピラン-4-オン、3-メチル-4 H-ピラン-4-オン、2 H-ピラン-2-オン、5-メチル-2 H-ピラン-2-オン等の1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキ

ルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良い4 H-ピラン-4-オン、2 H-ピラン-2-オン

(G) キノリン-2 (1 H)-オン、6-メチルキノリン-2 (1 H)-オン、キノリン-1-オキシド、4-メチルキノリン-1-オキシド等の1～3個のフッ素で置換されたC₁₋₁₀アルキル及び置換されていないC₁₋₁₀アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良いキノリン-2 (1 H)-オン、キノリン-1-オキシド、

(H) ピリミジン-4 (3 H)-オン、ピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H)-ジオン等の1～3個のフッ素で置換されたC₁₋₁₀アルキル及び置換されていないC₁₋₁₀アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良いピリミジン-4 (3 H)-オン、ピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H)-ジオン等が挙げられる。

上記一般式 (I) で表される化合物の互変異性体としては、上記R²のN、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子と少なくとも1つの炭素原子を環構成原子として含み、そして隣接する環構成原子の少なくとも1組は2重結合を有し、さらに少なくとも1つのオキシ基で置換されているヘテロ環における互変異性体が挙げられ、例えばR²の2-ピリドン(ラクタム)と対応する2-ヒドロキシピリジン(ラクチム型)が該当する。

上記一般式 (I) で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物において、薬学的に許容される塩としては、好ましくは酸付加塩が挙げられ、酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、フマル酸、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸又は無機酸との塩が挙げられる。

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

上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物において、溶媒和物としては、本発明の化合物又はその塩の医薬上許容される溶媒和物で、水和物も含む。

また上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物には、体内あるいは目標部位に到達してから薬理活性物質に変換され、薬理効果を発揮（活性化）するように化学的に修飾されたプロドラッグであっても良い。

かかるプロドラッグとしては、例えばプロドラッグを構成する基が水酸基に存在する場合、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基等の通常の水酸基の保護基が挙げられ、窒素原子に存在する場合、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基等の通常のアミノ基の保護基、あるいはカルボン酸部位に導入されるプロドラッグ基、例えばピバロイルオキシメチル（ $t\text{Bu}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-$ ）基、メドキシミル（Medoxomil）基、シレキシチル基等が挙げられる。

さらにまた上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物には、重水素などの安定同位体で置換されていても良い。

[0015] 次に、上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の製造方法を次に示す。

本明細書で使用される略号は以下のとおりである。

略号表

Boc : tert-ブトキシカルボニル

CPM : シクロプロピルメチル

DMA : N, N-ジメチルアセトアミド

DMA P : N, N-ジメチル-4-アミノピリジン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

HATU : 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-

トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシド

ヘキサフルオロホスフェート

HOAt : 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

Me : メチル

Ms : メシル

Ph : フェニル

TBS : tert-ブチルジメチルシリル

THF : テトラヒドロフラン

TLC : 薄層クロマトグラフィー

Ts : トシル

WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイ
ミド塩酸塩

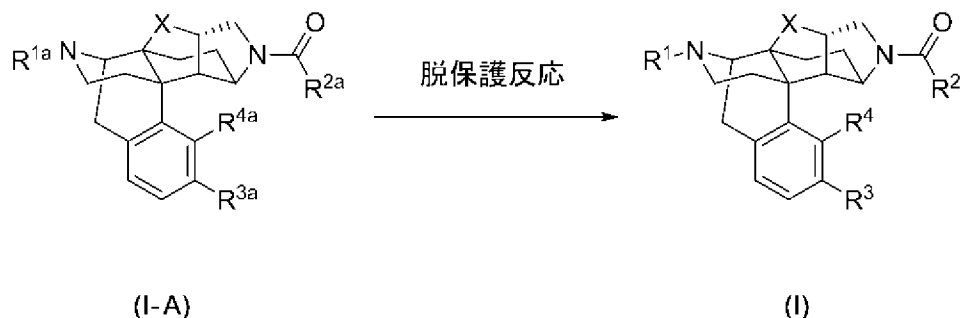
(製造方法)

上記一般式(1)で表される化合物で、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^7 、 R^8 、 R^9
及び R^{10} が水素である本発明が提供する化合物

本発明が提供する化合物である下記の化合物(1)は、例えば下記の化合物(1-A)から化合物(1)への脱保護反応によって得ることができる。

[0016]

[化3]



[0017] [式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及び R^{4a} は、脱保護反応によってそれぞれ上記一般式(I)の R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 へ変換可能な任意の官能基であり、また、 R^{1a} はそれ自体が R^1 であり、 R^{2a} はそれ自体が R^2 であり、 R^{3a} はそれ自体が R^3 であり、また、 R^{4a} はそれ自体が R^4 である場合もありうる。その他の記号は前記と同義とする。]

上記の製造方法において、上記化合物(I)は上記化合物(I-A)に対して必要に応じて適当な公知の一般的な脱保護反応により R^{1a} を R^1 に変換、 R^{2a} を R^2 に変換、 R^{3a} を R^3 に変換あるいは R^{4a} を R^4 に変換することにより導くことができる。例えば上記化合物(I-A)中の R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} あるいは R^{4a} がメチル基で保護された水酸基を含む場合には、上記化合物(I-A)に対して、(1)ジクロロメタン中、三臭化ホウ素を作用させる方法、あるいは(2)上記化合物(I-A)を大過剰のピリジン塩酸塩とともに無溶媒中で加熱する方法によって保護基であるメチル基を除去することができ上記化合物(I)へと導くことができる。

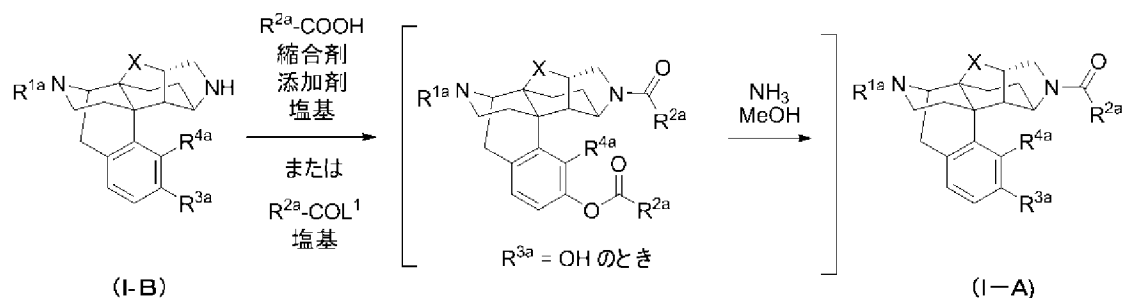
また、上記化合物(I-A)中の R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} あるいは R^{4a} がtert-ブチルジメチルシリル(TBS)基で保護された水酸基を含む場合には、上記化合物(I-A)に対して(3)適当な溶媒に溶解したアンモニアを作用させる方法、あるいは(4)適当な溶媒に溶解した塩化水素を作用させる方法、あるいは(5)THF中、フッ化テトラブチルアンモニウムを作用させるなどの方法により保護基であるTBS基を除去することができ上記化合物(I)へと導くことができる。

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} あるいは R^{4a} がそれぞれその他の保護基で保護された官能基を含む場合には、例えばPeter G. M. Wuts著「Green's Protective Groups in Organic Synthesis (5th edition; A John Wiley & Son's, Inc, Publication)」に解説されている一般的な脱保護条件により上記化合物(Ⅰ-A)を上記化合物(Ⅰ)に導くことができる。

これら R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} が各々、異なる保護基を有しており、それらがそれぞれ異なる条件下で除去される必要がある場合には、各々の保護基の除去に適切な異なった条件を連続して行い、多段階の脱保護反応として上記化合物(Ⅰ-A)を上記化合物(Ⅰ)に導く場合もありうる。

上記化合物(Ⅰ-A)は、例えば以下に示す反応式中の下記化合物(Ⅰ-B)に対する一般的なアシル化反応によって得ることができる。

[0018] [化4]



[0019] [式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及び R^{4a} は、脱保護反応によってそれぞれ上記一般式(Ⅰ)の R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 へ変換可能な任意の官能基であり、また、 R^{1a} はそれ自体が R^1 であり、 R^{2a} はそれ自体が R^2 であり、 R^{3a} はそれ自体が R^3 であり、また、 R^{4a} はそれ自体が R^4 である場合もありうる。 L^1 は一般的なアシル化剤の脱離基を表す。その他の記号は前記と同義とする。]

上記の製造方法において、必要に応じてHOB T、DMA Pなどの添加剤、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で上記化合物(Ⅰ-B)、カルボン酸($R^{2a}COOH$)およびHATU、WSCなどの縮合剤を作用させることによって上記化合物(Ⅰ-A)を得ることが

できる。

また、上記化合物 (I-B) とカルボン酸クロリド ($R^{2a}COCl$; 式中の $L^1 = Cl$) あるいはカルボン酸無水物 (式中の $L^1 = -OC(O)R^{2a}$) を、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、あるいはピリジンなどの塩基の存在下で作用させることによって上記化合物 (I-A) を得ることができる。

R^{3a} が水酸基 (OH) である場合には、上図式中のアシル化反応において望むアミド化反応に加え、 R^{3a} 水酸基に対するアシル化が副反応として進行し、反応系中で上記化合物 (I-A) における $R^{3a} = -OC(O)R^{2a}$ となる生成物が一時的に副生するが、反応溶液を 2 規定アンモニア／メタノール溶液などで処理することにより、後処理過程で $R^{3a} = OH$ へと再変換され、結果的に上記化合物 (I-B) における第 2 級アミンへの選択的なアミド化が進行した上記化合物 (I-A) を得ることができる。

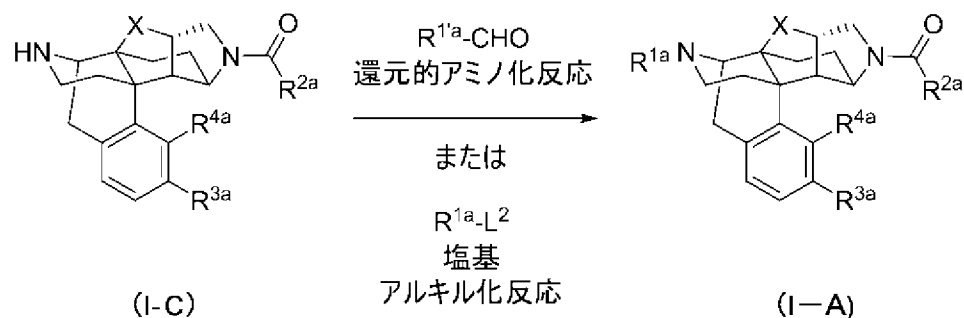
その他にも Christian A.G.N. Montalbetti, et al, Tetrahedron, 61(46), 2005, 10827-10852. で解説されている縮合反応によっても上記化合物 (I-B) および対応するカルボン酸 ($R^{2a}-COOH$) から上記化合物 (I-A) を合成することができる。

上記化合物 (I-B) は、例えば特許文献 WO2013/035833 に記載の化合物 8 (実施例 4: $R^{1a} = CPM$, $X = O$, $R^{3a} = OMe$, $R^{4a} = H$)、化合物 33 (実施例 29: $R^{1a} = Me$, $X = O$, $R^{3a} = OMe$, $R^{4a} = H$)、化合物 67 (実施例 60: $R^{1a} = CPM$, $X = O$, $R^{3a} = H$, $R^{4a} = OH$)、化合物 77 (実施例 67: $R^{1a} = CPM$, $X = CH_2$, $R^{3a} = OMe$, $R^{4a} = H$)、化合物 116 (実施例 101: $R^{1a} = CPM$, $X = CH_2$, $R^{3a} = H$, $R^{4a} = OH$)、化合物 130 (実施例 106: $R^{1a} = PhCF_2CH_2$, $X = CH_2$, $R^{3a} = OMe$, $R^{4a} = H$)、化合物 185 (実施例 143: $R^{1a} = TBSOCH_2CH_2$, $X = CH_2$, $R^{3a} = OMe$, $R^{4a} = H$)、化合物 189 (実施例 144: $R^{1a} = (R) - MeCH(OH)CH_2$, $X = CH_2$,

$R^{3a} = OMe$, $R^{4a} = H$)、化合物350 (実施例261: $R^{1a} = (S) - MeCH(OH)CH_2$, $X = CH_2$, $R^{3a} = OMe$, $R^{4a} = H$)、化合物291 (実施例224: $R^{1a} = CPM$, $X = CH_2$, $R^{3a} = H$, $R^{4a} = OMe$)、化合物297 (実施例228: $R^{1a} = CPM$, $X = CH_2$, $R^{3a} = H$, $R^{4a} = H$)、WO2014/136305に記載の化合物29 (実施例27: $R^{1a} = BocNHCH_2CH_2$, $X = CH_2$, $R^{3a} = OTBS$, $R^{4a} = H$)、あるいは化合物68 (実施例34: $R^{1a} = Boc$, $X = CH_2$, $R^{3a} = OMe$, $R^{4a} = H$)を使用するか、あるいは、上記特許文献記載の方法により公知の官能基変換および脱保護反応を組み合わせることにより、望む上記化合物(I-A)を合成することができる。

下記化合物(I-A)は、例えば以下に示す反応式中の下記化合物(I-C)に対する一般的なアルキル化反応によっても得ることができる。

[0020] [化5]



[0021] [式中、式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及び R^{4a} は、脱保護反応によってそれぞれ上記一般式(I)の R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 へ変換可能な任意の官能基であり、また、 R^{1a} はそれ自体が R^1 であり、 R^{2a} はそれ自体が R^2 であり、 R^{3a} はそれ自体が R^3 であり、また、 R^{4a} はそれ自体が R^4 である場合もありうる。 L^2 は一般的なアルキル化反応の脱離基を表す。 $R^{1'a}$ は $R^{1'a} - CH_2 = R^{1a}$ となるような置換基を表す。その他の記号は前記と同義とする。]

上記製造方法において、上記化合物(I-C)に対して、必要に応じて酢酸などの添加剤の存在下、対応するアルデヒド($R^{1'a} - CHO$; $R^{1'a}$ は R

$1^{\prime a}-CH_2=R^{1a}$ となるような置換基を表す。)とナトリウムトリアセトキシボロヒドリドあるいはシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を適切な溶媒中で作用させることにより上記化合物(1-A)を合成することができる。

また、DMFあるいはアルコールなどの極性溶媒中で上記化合物(1-C)に対して、対応するアルキル化剤($R^{1a}-L^2$: L^2 はCl, Br, IなどのハロゲンあるいはOMs, OTsなどの適当な脱離基を表す。)を炭酸カリウムなどの塩基存在下で作用させることにより上記化合物(1-A)を合成することができる。

その他にも上記化合物(1-C)に対する R^{1a} 基の導入は上記に記載する反応に限ることなく、多段階反応を含む公知の一般的なアミノ基に対するアルキル基の導入反応を適用し上記化合物(1-C)を上記化合物(1-A)に導くことができる。

上記化合物(1-C)は、例えば特許文献WO2013/035833に記載の化合物11(実施例7: $R^{2a}=Ph$, $X=O$, $R^{3a}=OMe$, $R^{4a}=H$)、化合物81(実施例71: $R^{2a}=Ph$, $X=CH_2$, $R^{3a}=OMe$, $R^{4a}=H$)、化合物121(実施例104: $R^{2a}=Ph$, $X=CH_2$, $R^{3a}=OTBS$, $R^{4a}=H$)、化合物149(実施例120: $R^{2a}=2-pyridyl$, $X=CH_2$, $R^{3a}=OMe$, $R^{4a}=H$)、化合物116(実施例101: $R^{1a}=CPM$, $X=CH_2$, $R^{3a}=OMe$, $R^{4a}=H$)、化合物217(実施例163: $R^{2a}=CF_3$, $X=CH_2$, $R^{3a}=OMe$, $R^{4a}=H$)の合成法に準じた方法に従って、上記の文献記載の適切な出発原料から公知の官能基変換および脱保護反応を組み合わせることにより合成することができる。

本発明が提供する化合物である上記一般式(1)で表される化合物のその他の化合物についても、上記製造方法、後記実施例に記載の方法、更には上記の特許文献4~6、非特許文献11等を組み合わせることにより製造する

ことができる。

[0022] 上記一般式(1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、 μ 、 δ および κ オピオイド受容体に対する機能活性に関する試験において、オピオイド δ 受容体に対して優れた作動活性及び選択性を示した（実施例40の表6参照）。

また、上記一般式(1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、マウス、ラット高架式十字迷路試験において有意に壁なし走行路滞在時間率を増加させ、抗不安様作用を発揮した（実施例41、42の図1～6参照）。なお、高架式十字迷路試験は、非特許文献6に記載の方法に準じて行った。

また、上記一般式(1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、嗅球摘出モデル(OBX)ラットにおける情動過多反応抑制試験において優れた抗うつ作用を有することが明らかになった。（実施例44）

また、上記一般式(1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、Reserpine誘発パーキンソン病モデルマウスにおいてパーキンソン病の治療効果が示唆された。（実施例45）

また、上記一般式(1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、ラット脳梗塞誘発過活動膀胱モデルを用いた試験において、排尿間隔及び1回排尿量は用量依存的に増加する傾向を示したことから、被験物質の頻尿改善作用が示唆された。（実施例46、表8）

更に、上記一般式(1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物には、後記実施例43に記載したとおり、hERG（ヒトether-a-go-go関連遺伝子）カリウムチャネル阻害試験において、弱い阻害作用しか示さ

なかった。このことから、上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、ヒトにおける心室再分極の遅延及びQT間隔の延長のリスクが低いことが示された。

加えて、上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物には、薬効を発揮するために十分な中枢移行性を示し、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝安定性試験において、発明化合物は高い安定性を示すことが明らかとなり、経口投与が可能な抗不安作用、抗うつ作用、鎮痛作用、抗パーキンソン作用、頻尿・尿失禁改善作用を有する化合物であることが明らかとなった。なお、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝安定性は、ヒト肝ミクロソームに既知量の被験化合物を添加し、一定時間インキュベートした後、化合物量をLC（液体クロマトグラフィー）等を用い定量することで評価することができる。（実施例47，表9）

従って、上述した特許文献1～6、非特許文献1～10等を考慮すると上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、うつ又は不安の治療及び予防に用いることができ、DSM-5（アメリカ精神医学会：精神障害の診断と統計マニュアル 第5版）に記載される、抑うつ障害群、不安障害群、双極性障害群、強迫性障害および関連障害群、心的外傷およびストレス因関連障害群等に含まれる精神疾患の予防及び治療薬（抗うつ薬、抗不安薬等）として、また、尿失禁、心筋虚血、脳虚血、慢性咳嗽、高血圧、パーキンソン病、てんかん等の神経変性疾患の予防及び治療薬として用いることができる。

また、IOVS, March 2013, Vol. 54, No. 3; J. Neurochem. (2009) 108, 741-754等に記載されている様にオピオイドδアゴニストは緑内障への適用が提案されている。従って、上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれら

の溶媒和物は、緑内障の予防又は治療薬として用いることができる。

本明細書において、うつとは、抑うつ感、悲哀感、孤独感などの気分障害、活動意欲の低下、思考の渋滞、悲観的観念、さらに睡眠の障害、食欲の低下などの自律神経の障害をあわせもつ状態であり得る。また、本明細書において、不安とは、明らかに確認しうる刺激に結びつかないのに、不穏、緊張、頻脈、呼吸困難などを伴って、危険や恐怖を感じる状態であり得る。うつ、不安には、上記DSM-5に記載される精神疾患に見られる、うつ、不安の症状（例えば、双極性障害群に見られるうつ症状、PTSDに見られるうつ、不安症状）、DSM-5において記載される抑うつ障害群より症状が軽いもののある程度持続する抑うつの状態、及びDSM-5において記載される不安障害群より症状が軽い状態がある程度持続する状態が含まれる。

さらに、上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、上記疾患の治療を補助する薬剤として使用してもよい。

また、上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、急性痛及び慢性疼痛を伴う疾患における疼痛治療、関節リウマチ、変形性関節炎、骨腫瘍等の強い痛みを伴う癌性疼痛、糖尿病性神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛、内臓の痛み等の予防及び治療薬として用いることができる。

好ましくは、上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、抗うつ薬、抗不安薬として期待される。

上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、ヒトに対して経口投与又は非経口投与のような適当な投与方法により投与することができる。また、他の抗不安薬、抗うつ薬、鎮痛薬と併用することも可能である。

製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の剤型に製造することができる。

これらの調製には、例えば錠剤の場合、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素などが用いられる。ここで、賦形剤としては、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖などが、崩壊剤としては、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム（CMC-Ca）などが、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ゼラチン、ポリビニルピロリドン（PVP）などが挙げられる。注射剤の調製には溶剤、安定化剤、溶解補助剤、懸濁剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤などが用いられる。

投与量は、通常成人においては、有効成分である上記一般式（I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、注射剤においては、 $0.1 \mu\text{g} \sim 1 \text{g}$ / 日、好ましくは $0.001 \sim 200 \text{mg}$ / 日、経口投与においては、 $1 \mu\text{g} \sim 10 \text{g}$ / 日、好ましくは $0.01 \sim 2000 \text{mg}$ / 日投与されるが、年齢、症状等により増減することができる。

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

実施例化合物および参考例化合物の命名はケンブリッジソフト社製 ChemDraw ver. 14 を用いて描画した構造式を同ソフトウェア搭載の命名アルゴリズムによって英語名として変換した後に日本語翻訳した。

なお、実施例1～34のNMRデータ、質量分析の実測値（ESI+またはESI-）は表1～5に記載した。

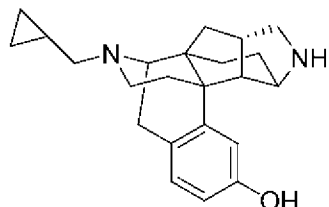
実施例

[0023] 参考例1-1

(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) - 14 - (シクロプ

ロピルメチル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-
1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-
e] インドール-10-オール

[0024] [化6]



[0025] 300 mL の丸底フラスコへ特許文献WO2013/035833 実施例
67の方法で合成した(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)
-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-2, 3, 3a, 4,
5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタ
ノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e] インドール(372 mg, 1
.02 mmol)を加え、ジクロロメタン(5 mL)に溶解し、0℃で20
分間激しく攪拌した後、1.0M 三臭化ホウ素/ジクロロメタン溶液(5
mL, 5 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液へメタノー
ル(10 mL)を0℃に加え、同温で1時間攪拌した。

反応溶液を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム(50 mL)に懸濁し、6
%アンモニア水溶液(20 mL)で洗浄した。水層をクロロホルム(30 mL)
で2回抽出し、集めた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、不溶物
を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し表題化合物(356 mg, 100%)を褐色
フォームとして得た。

[別法]

500 mL の丸底フラスコへ特許文献WO2013/035833 実施例
67の方法で合成した(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)
-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-2, 3, 3a, 4,
5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタ

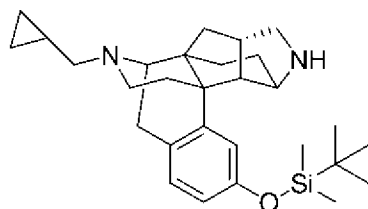
ノ) - 1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール (3.58 g, 9.82 mmol) および塩酸ピリジン (87 g, 753 mmol) を加え、200℃で1時間攪拌した。反応後室温に戻し、生成した固体に飽和炭酸カリウム水溶液を加えて溶解させ、酢酸エチルおよびクロロホルムで抽出し、集めた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し表題化合物 (3.30 g, 96%) を褐色フォームとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 6.94 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.70 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.8$ Hz), 6.50 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.23-3.31 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 2H), 2.77-2.99 (m, 4H), 2.55 (dd, 1H, $J = 11.0, 5.0$ Hz), 2.31 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 1.91-2.11 (m, 2H), 1.69-1.74 (m, 1H), 1.20-1.45 (m, 3H), 0.93-1.10 (m, 3H), 0.77-0.83 (m, 1H), 0.42-0.51 (m, 2H), 0.05-0.14 (m, 2H).

参考例 1-2

(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) - 10 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ) - 1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドールの合成

[0026] [化7]



[0027] 200 mLの丸底フラスコへ参考例 1-1 の方法で合成した (1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b

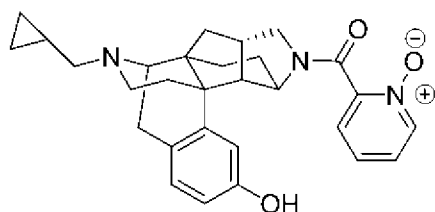
ー（エピミノエタノ）ー１，５aーメタノナフト〔１，２ーe〕インドールー１０ーオール（６９４mg，１．９８mmol）を加え、DMF（２０mL）に溶解し、室温でイミダゾール（２４１mg，３．５４mmol）およびtertーブチルジメチルクロロシラン（４９８mg，３．３１mmol）を加え、室温で２時間攪拌した。反応溶液中に原料の残存が確認されたため、イミダゾール（５２９mg，７．７７mmol）およびtertーブチルジメチルクロロシラン（５０３mg，３．３４mmol）を加え、室温で１８時間攪拌した。反応溶液へ水（１５０m）を加え酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶媒（１：１，１００mL）で抽出した。水層へ６％アンモニア水（３０mL）を加え塩基性とした後、酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶媒（１：１，１００mL）で２回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥した後、不溶物を濾別し濾液を減圧下で濃縮した。残渣をメタノール／クロロホルム（濃度勾配 ０ー５０％）次いで１０％の濃アンモニア水を含んだメタノール／クロロホルム（濃度勾配 ２０ー５０％）を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２５g）で精製し表題化合物（４５６mg，５０％）を黄色シロップとして、また、原料の（１S，３aR，５aS，６R，１１bR，１１cS）ー１４ー（シクロプロピルメチル）ー２，３，３a，４，５，６，７，１１cーオクタヒドロー１Hー６，１１bー（エピミノエタノ）ー１，５aーメタノナフト〔１，２ーe〕インドールー１０ーオール（２６５mg，３８％）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 6.94 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 6.59 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.8$ Hz), 3.49–3.53 (m, 1H), 3.33 (dd, 1H, $J = 8.2, 7.8$ Hz), 3.08–3.18 (m, 2H), 2.77–2.96 (m, 4H), 2.71 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 2.51–2.55 (m, 1H), 2.30 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz), 1.90–2.03 (m, 2H), 1.63–1.68 (m, 1H), 1.35–1.43 (m, 1H), 0.91–1.13 (m, 14H), 0.77–0.83 (m, 1H), 0.42–0.51 (m, 2H), 0.16 (s, 6H), 0.08–0.10 (m, 2H).

実施例 1

2-((1*S*, 3*aR*, 5*aS*, 6*R*, 11*bR*, 11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3*a*, 4, 5, 6, 7, 11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6, 11*b*-(エピミノエタノ)-1, 5*a*-メタノナフト[1, 2-*e*]インドール-3-カルボニル)ピリジン 1-オキシドの合成

[0028] [化8]



[0029] 50 mL の丸底フラスコへ参考例 1 で合成した (1*S*, 3*aR*, 5*aS*, 6*R*, 11*bR*, 11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 3*a*, 4, 5, 6, 7, 11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6, 11*b*-(エピミノエタノ)-1, 5*a*-メタノナフト[1, 2-*e*]インドール-10-オール (31 mg, 87 μ mol)、2-カルボキシピリジン 1-オキシド (32 mg, 0.23 mmol)、および HATU (125 mg, 0.33 mmol) を加え、THF (1.5 mL) に懸濁した後トリエチルアミン (70 μ L, 0.50 mmol) および DMA (200 μ L) を加え室温で 1 時間撹拌した。

反応液へ 2 規定アンモニア／メタノール溶液 (2 mL) を加え同温で 1 時間撹拌した。

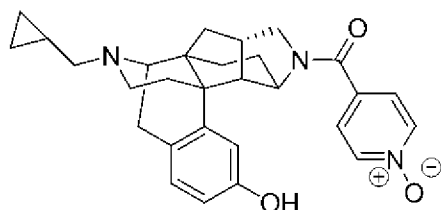
反応溶液を減圧下、濃縮し得られた残渣を 6% アンモニア水に懸濁し、酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、不溶物を濾別後、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣をメタノールおよびクロロホルム (濃度勾配: 0%—50%) を溶出溶媒としたカラムクロマトグラフィー (アミノシリカゲル、16 g) に供し、表題

化合物（18 mg, 44%）を白色固体として得た。

実施例 2

4-((1*S*, 3*aR*, 5*aS*, 6*R*, 11*bR*, 11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3*a*, 4, 5, 6, 7, 11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6, 11*b*-(エピミノエタノ)-1, 5*a*-メタノナフト[1, 2-*e*]インドール-3-カルボニル)ピリジン 1-オキシドの合成

[0030] [化9]



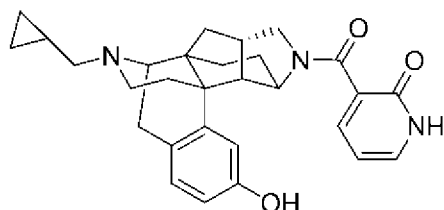
[0031] 実施例 1 と同様の手法に従い、(1*S*, 3*aR*, 5*aS*, 6*R*, 11*bR*, 11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 3*a*, 4, 5, 6, 7, 11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6, 11*b*-(エピミノエタノ)-1, 5*a*-メタノナフト[1, 2-*e*]インドール-10-オール (36 mg, 0.10 mmol)、4-カルボキシピリジン 1-オキシド (42 mg, 0.30 mmol)、トリエチルアミン (70 μ L, 0.50 mmol) および HATU (108 mg, 0.28 mmol) を用いて反応を行った。反応溶液を直接メタノールおよび 5% のトリエチルアミンを含有した酢酸エチル (濃度勾配: 10%–50%) を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、10 g) に供し精製した。得られたシロップをメタノールに溶解後、クロロホルムおよび *tert*-ブチルメチルエーテルを加え粉末化後、濾取し表題化合物 (30 mg, 62%) を微褐色固体として得た。

実施例 3

3-((1*S*, 3*aR*, 5*aS*, 6*R*, 11*bR*, 11*cS*)-14-(シ

クロプロピルメチル) - 10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリジン-2(1H)-オンの合成

[0032] [化10]



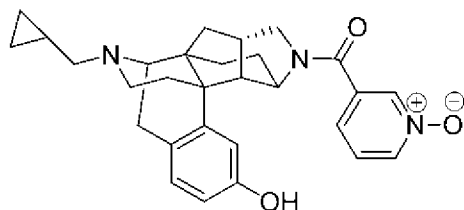
[0033] 実施例1と同様の手法に従い、(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-10-オール(39mg, 0.11mmol)、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(39mg, 0.28mmol)、トリエチルアミン(70μL, 0.50mmol)およびHATU(130mg, 0.34mmol)を用いて反応を行った。反応溶液へ2規定アンモニア/メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮し残渣を直接メタノールおよび5%のトリエチルアミンを含有した酢酸エチル(濃度勾配: 10%-50%)を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、10g)に供し精製した。得られた残渣を6%アンモニア水から粉末化し表題化合物(13mg, 25%)を淡黄色粉末として得た。

実施例4

3-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリジン

1-オキシドの合成

[0034] [化11]



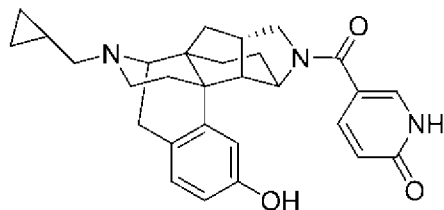
[0035] 実施例1と同様の手法に従い、(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-10-オール (34mg, 97 μ mol)、3-カルボキシピリジン 1-オキシド (40mg, 0.29mmol)、トリエチルアミン (70 μ L, 0.50mmol) およびHATU (125mg, 0.33mmol) を用いて反応を行った。反応溶液へ2規定アンモニア/メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮し残渣を直接0.1規定アンモニア/メタノール溶液およびクロロホルム (濃度勾配: 0%-50%) を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、25g) に供し精製した。得られたシロップをメタノールに溶解後、tert-ブチルメチルエーテルを加え粉末化した後、濾取し表題化合物 (14mg, 31%) を微褐色アモルファスとして得た。

実施例5

5-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル) ピリジン-2(1H)-オンの合成

[0036]

[化12]

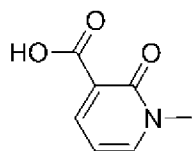


[0037] 実施例 1 と同様の手法に従い、(1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 1 1 b R, 1 1 c S) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 1 1 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 1 1 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 1 0 - オール (3 4 m g, 9 6 μ m o l)、6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (4 0 m g, 0. 2 9 m m o l)、トリエチルアミン (7 0 μ L, 0. 5 0 m m o l) および H A T U (1 3 2 m g, 0. 3 5 m m o l) を用いて反応を行った。反応溶液へ 2 規定アンモニア / メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮した。残渣を直接 0. 1 規定アンモニア / メタノール溶液およびクロロホルム (濃度勾配 : 1 % - 5 0 %) を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 0 g) に供し精製した。不純物を取り除くために得られた化合物をクロロホルムに懸濁後、6 % アンモニア水で洗浄した。水層をクロロホルムで抽出後、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、不溶物を濾別し濾液を減圧下で濃縮し表題化合物 (1 4 m g, 3 0 %) を淡黄色粉末として得た。

参考例 2

1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸の合成

[0038] [化13]



[0039] 本化合物はWO 2 0 0 6 / 1 0 7 2 5 4 記載の方法に準じた方法で合成した。

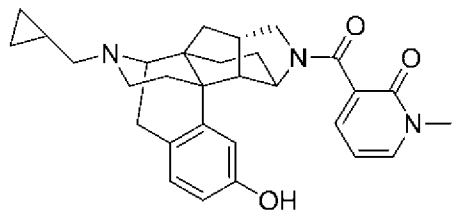
5 0 m L の丸底フラスコへ2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (5 0 0 m g, 3. 5 9 m m o l) を加え、メタノール (5 m L) および水 (0. 8 m L) に懸濁させた後、水酸化カリウム (4 0 0 m g, 7. 1 3 m m o l) を加え1 0 0 °Cで1 5 分撹拌した。反応溶液を室温に戻し、ヨードメタン (2. 6 m L, 4 1. 8 m m o l) を加え1 0 0 °Cで4 5 分撹拌した後、減圧下、溶媒量が半分になるまで濃縮した。反応溶液に3 規定塩酸 (2 0 m L) を加え生じた固体を濾過し、水およびアセトニトリルで洗浄した後、減圧下乾燥させることで表題化合物 (6 4. 9 m g, 1 2 %) を白色粉末として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 4 0 0 M H z) : δ 8.43 (dd, 1H, $J = 6.9, 2.3$ Hz), 8.05 (dd, 1H, $J = 6.9, 2.3$ Hz), 6.65 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz), 3.70 (s, 3H).

実施例 6

3-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オンの合成

[0040] [化14]



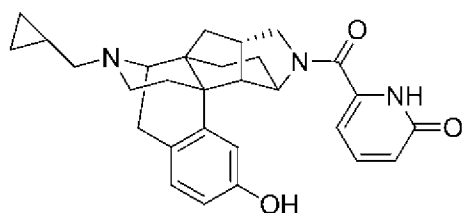
[0041] 実施例 1 と同様の手法に従い、(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR,

11cS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 1H - 6, 11b - (エピミノエタノ) - 1, 5a - メタノナフト [1, 2-e] インドール - 10 - オール (30 mg, 86 μ mol)、参考例2で合成した1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (29 mg, 0.19 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (75 μ L, 0.43 mmol) およびHATU (72 mg, 0.19 mmol) を用いて反応を行った。但し、溶媒としてTHFおよびDMAの代わりにジクロロメタンを用いた。反応溶液へ1.4規定アンモニア/メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に懸濁後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し不溶物を濾別後、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣を1.4規定アンモニア/メタノール溶液-クロロホルム (濃度: 5%) を展開溶媒とした分取TLCに供し、表題化合物 (26.2 mg, 63%) を淡黄色アモルファスとして得た。

実施例7

6 - ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - ヒドロキシ - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 1H - 6, 11b - (エピミノエタノ) - 1, 5a - メタノナフト [1, 2-e] インドール - 3 - カルボニル) ピリジン - 2 (1H) - オンの合成

[0042] [化15]



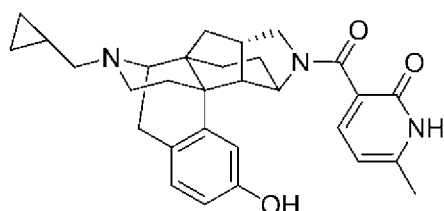
[0043] 実施例1と同様の手法に従い、(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 6

, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-10-オール (66 mg, 0.19 mmol)、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸 (83 mg, 0.59 mmol)、トリエチルアミン (150 μ L, 1.10 mmol) および HATU (262 mg, 0.69 mmol) を用いて反応を行った。反応溶液へ2規定アンモニア/メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮した。残渣を直接メタノールおよびクロロホルム (濃度勾配: 0%-30%) を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー (アミノシリカゲル、10g) に供し精製した。得られたシロップをメタノールに溶解し *tert*-ブチルメチルエーテルを加え粉末化し表題化合物 (83 mg, 94%) を褐色固体として得た。

実施例 8

3-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)-6-メチルピリジン-2(1H)-オンの合成

[0044] [化16]



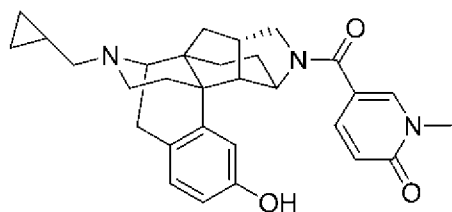
[0045] 実施例 1 と同様の手法に従い、(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-10-オール (20 mg, 57 μ mol)、6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-

3-カルボン酸 (19 mg, 0.13 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (50 μ L, 0.29 mmol) および HATU (48 mg, 0.13 mmol) を用いて反応を行った。但し、溶媒として THF と DMA の代わりに DMF を用いた。反応溶液へ 1.4 規定アンモニア/メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮し、残渣を 1.4 規定アンモニア/メタノール溶液-クロロホルム (濃度: 10%) を展開溶媒とした分取 TLC に供し精製した後、さらに不純物を取り除くために得られた固体を飽和炭酸カリウム水溶液に懸濁後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、無機物を濾別し、濾液を減圧下、濃縮し表題化合物を得た。得られた化合物は生物活性試験に提供するために実施例 32 に従い塩酸塩とした。

実施例 9

5-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オンの合成

[0046] [化17]



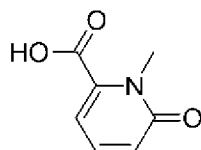
[0047] 実施例 1 と同様の手法に従い、(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-10-オール (30 mg, 86 μ mol)、1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-

3-カルボン酸 (29 mg, 0.19 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (75 μ L, 0.43 mmol) および HATU (72 mg, 0.19 mmol) を用いて反応を行った。但し、溶媒として THF および DMA の代わりにジクロロメタンを用いた。反応溶液へ 1.4 規定アンモニア／メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に懸濁後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し不溶物を濾別後、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣をメタノールおよびクロロホルム (濃度: 10%) を展開溶媒とした分取 TLC に供し、表題化合物 (31.1 mg, 75%) を白色アモルファスとして得た。

参考例 3

1-メチルー6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸の合成

[0048] [化18]



[0049] 50 mL の丸底フラスコへ 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸 (500 mg, 3.59 mmol) を加え、メタノール (5 mL) および水 (0.8 mL) に懸濁させた後、水酸化カリウム (400 mg, 7.13 mmol) を加え 100°C で 15 分撹拌した。反応溶液を室温に戻し、ヨードメタン (2.6 mL, 41.8 mmol) を加え 100°C で 1 時間撹拌した後、減圧下、溶媒量が半分になるまで濃縮した。反応溶液に 3 規定塩酸を加え生じた固体を濾過し、水およびアセトニトリルで洗浄した後、減圧下乾燥し表題化合物 (339 mg, 62%) を白色粉末として得た。

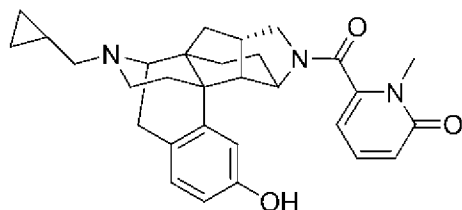
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.45 (dd, 1H, J = 9.2, 6.9 Hz), 6.72 (dd, 1H, J = 6.9, 1.4 Hz), 6.59 (dd, 1H, J = 9.2, 1.4

Hz), 3.51 (s, 3H).

実施例 10

6-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オンの合成

[0050] [化19]



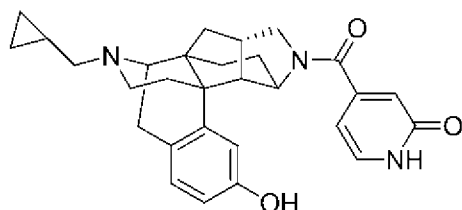
[0051] 実施例 1 と同様の手法に従い、(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-10-オール (30mg, 86 μ mol)、参考例 3 の方法で合成した 1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸 (29mg, 0.19mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (75 μ L, 0.43mmol) および HATU (72mg, 0.19mmol) を用いて反応を行った。但し、溶媒として THF および DMA の代わりにジクロロメタンを用いた。反応溶液へ 1, 4 規定アンモニア/メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に懸濁後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し不溶物を濾別後、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣をメタノールおよびクロロホルム (濃度: 10%) を展開溶媒とした分取 TLC に供し、表題化合物 (32.7mg, 79%)

を白色アモルファスとして得た。

実施例 11

4-((1*S*, 3*aR*, 5*aS*, 6*R*, 11*bR*, 11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3*a*, 4, 5, 6, 7, 11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6, 11*b*-(エピミノエタノ)-1, 5*a*-メタノナフト[1, 2-*e*]インドール-3-カルボニル)ピリジン-2(1*H*)-オンの合成

[0052] [化20]



[0053] 実施例 1 と同様の手法に従い、(1*S*, 3*aR*, 5*aS*, 6*R*, 11*bR*, 11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 3*a*, 4, 5, 6, 7, 11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6, 11*b*-(エピミノエタノ)-1, 5*a*-メタノナフト[1, 2-*e*]インドール-10-オール (54 mg, 0.15 mmol)、2-メトキシイソニコチン酸 (54 mg, 0.35 mmol)、トリエチルアミン (140 μ L, 1.00 mmol) および HATU (195 mg, 0.51 mmol) を用いて反応を行った。反応溶液へ 2 規定アンモニア/メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮した。残渣をクロロホルムに懸濁後、6%アンモニア水で洗浄した。水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥した後、不溶物を濾別し濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を 10%の濃アンモニア水を含むメタノールおよびクロロホルムを溶出溶媒としたカラムクロマトグラフィー (アミノシリカゲル、16 g) に供し ((1*S*, 3*aR*, 5*aS*, 6*R*, 11*bR*, 11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1, 2, 3*a*, 4, 5, 6, 7, 11*c*-オクタヒ

ドロ-3H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-イル)(2-メトキシピリジン-4-イル)メタノン(61mg, 82%)を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.20 (d, 0.6H, $J = 6.0$ Hz), 8.15 (d, 0.4H, $J = 5.0$ Hz), 6.88-6.97 (m, 2H), 6.80 (s, 0.6H), 6.74 (s, 0.4H), 6.64 (d, 0.6H, $J = 2.8$ Hz), 6.56 (dd, 0.6H, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 6.45-6.51 (m, 0.8H), 4.06-4.16 (m, 1H), 3.92 (s, 1.8H), 3.88 (s, 1.2H), 3.64-3.69 (m, 0.6H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.14-3.17 (m, 1H), 2.97-3.09 (m, 1H), 2.82-2.91 (m, 2H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.29-2.31 (m, 2H), 1.88-2.08 (m, 2H), 1.66-1.80 (m, 1H), 1.42-1.57 (m, 1.6H), 1.02-1.23 (m, 2.4H), 0.75-0.96 (m, 2H), 0.42-0.49 (m, 2H), 0.05-0.14 (m, 2H).

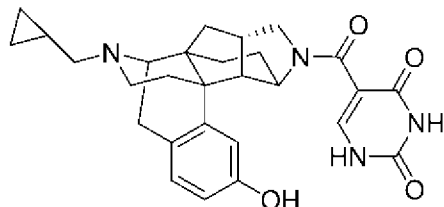
100mL丸底フラスコへ上記で得られた((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシー-1, 2, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-3H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-イル)(2-メトキシピリジン-4-イル)メタノン(48mg, 98 μmol)、およびピリジン塩酸塩(2.88g, 25mmol)を加え、200°Cで10分間、加熱攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、6%アンモニア水に懸濁し酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、不溶物を濾別し、濾液を減圧下、濃縮した。残渣をメタノールおよびクロロホルム(濃度勾配: 0%-30%)を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー(アミノシリカゲル、8g)に供し表題化合物(35mg, 75%)を白色固体として得た。

実施例12

5-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シ

クロプロピルメチル) - 10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの合成

[0054] [化21]



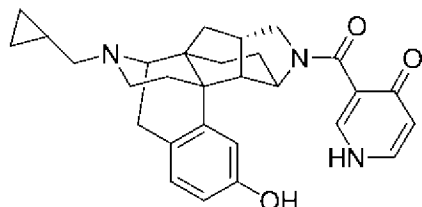
[0055] 実施例1と同様の手法に従い、(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-10-オール(32mg, 90μmol)、2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸・一水和物(35mg, 0.20mmol)、トリエチルアミン(70μL, 0.50mmol)およびHATU(114mg, 0.30mmol)を用いて反応を行い、反応溶液へ2規定アンモニア/メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮し得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に懸濁し、クロロホルムとメタノールの5:1混合溶液で3回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、不溶物を濾別後、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣を10%の濃アンモニア水を含むメタノールおよびクロロホルム(濃度: 25%)を展開溶媒とした分取TLCに供し、表題化合物(16mg, 35%)を白色固体として得た。

実施例13

3-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7,

, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリジン-4(1H)-オンの合成

[0056] [化22]

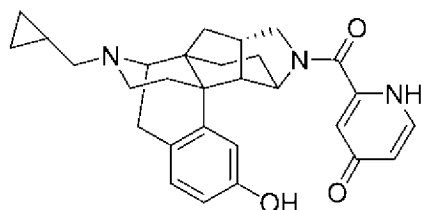


[0057] 実施例1と同様の手法に従い、(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-10-オール(32mg, 90μmol)、4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(28mg, 0.20mmol)、トリエチルアミン(70μL, 0.50mmol)およびHATU(114mg, 0.30mmol)を用いて反応を行い、反応溶液へ2規定アンモニア/メタノール溶液を加え反応を停止後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に懸濁し、酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、不溶物を濾別後、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣を10%の濃アンモニア水を含むメタノールおよびクロロホルム(濃度: 15%)を展開溶媒とした分取TLCに供し、表題化合物(19mg, 44%)を白色固体として得た。

実施例14

2-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリジン-4(1H)-オンの合成

[0058] [化23]



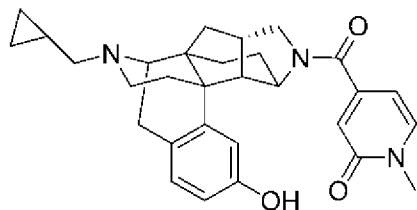
[0059] 実施例 1 と同様の手法に従い、(1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 1 1 b R, 1 1 c S) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 1 1 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 1 1 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 1 0 - オール (3 2 m g, 9 0 μ m o l)、4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸 (2 8 m g, 0. 2 0 m m o l)、トリエチルアミン (7 0 μ L, 0. 5 0 m m o l) および H A T U (1 1 4 m g, 0. 3 0 m m o l) を用いて反応を行い、反応溶液へ 2 規定アンモニア / メタノール溶液を加え反応を停止後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に懸濁し、クロロホルムとメタノールの 5 : 1 混合溶液で 3 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、不溶物を濾別後、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣を 1 0 % の濃アンモニア水を含むメタノールおよびクロロホルム (濃度 : 1 5 %) を展開溶媒とした分取 T L C に供し、表題化合物 (8 m g, 2 0 %) を白色固体として得た。

実施例 1 5

4 - ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 1 1 b R, 1 1 c S) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 1 0 - ヒドロキシ - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 1 1 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 1 1 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 3 - カルボニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オンの合成

[0060]

[化24]



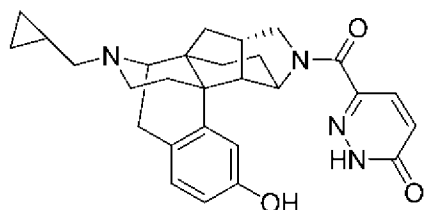
[0061] 実施例 1 と同様の手法に従い、(1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 1 1 b R, 1 1 c S) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 1 1 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 1 1 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 1 0 - オール (3 2 m g, 9 0 μ m o l)、1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボン酸 (3 1 m g, 0. 2 0 m m o l)、トリエチルアミン (7 0 μ L, 0. 5 0 m m o l) および H A T U (1 1 4 m g, 0. 3 0 m m o l) を用いて反応を行い、反応溶液へ 2 規定アンモニア / メタノール溶液を加え反応を停止後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に懸濁し、クロロホルムで 3 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、不溶物を濾別後、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣をメタノールおよびクロロホルム (濃度 : 5 %) を展開溶媒とした分取 T L C に供し、表題化合物 (4 1 m g, 9 4 %) を白色固体として得た。

実施例 1 6

6 - ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 1 1 b R, 1 1 c S) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 1 0 - ヒドロキシ - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 1 1 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 1 1 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 3 - カルボニル) ピリダジン - 3 (2 H) - オンの合成

[0062]

[化25]



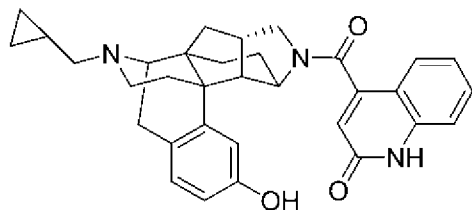
[0063] 実施例 1 と同様の手法に従い、(1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 1 1 b R, 1 1 c S) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 1 1 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 1 1 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 1 0 - オール (3 0 m g, 8 5. 9 μ m o l)、6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 (3 1 m g, 0. 2 2 m m o l)、トリエチルアミン (7 0 μ L, 0. 5 0 m m o l) および H A T U (1 2 9 m g, 0. 3 4 m m o l) を用いて反応を行った。反応溶液へ 2 規定アンモニア / メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮した。残渣を 6 % アンモニア水に懸濁後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノールおよびクロロホルム (濃度勾配 : 0 % - 3 0 %) を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー (アミノシリカゲル、1 6 g) に供し表題化合物 (2 7 m g, 6 6 %) を白色固体として得た。

実施例 1 7

4 - ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 1 1 b R, 1 1 c S) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 1 0 - ヒドロキシ - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 1 1 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 1 1 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 3 - カルボニル) キノリン - 2 (1 H) - オンの合成

[0064]

[化26]



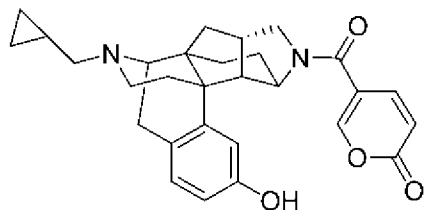
[0065] 実施例 1 と同様の手法に従い、(1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 1 1 b R, 1 1 c S) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 1 1 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 1 1 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 1 0 - オール (3 3 m g, 9 5 μ m o l)、2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - カルボン酸 (5 0 m g, 0. 2 6 m m o l)、トリエチルアミン (7 0 μ L, 0. 5 0 m m o l) および H A T U (1 2 8 m g, 0. 3 4 m m o l) を用いて反応を行った。反応溶液へ 2 規定アンモニア / メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮した。残渣を 6 % アンモニア水に懸濁後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノールおよびクロロホルム (濃度勾配 : 0 % - 3 0 %) を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー (アミノシリカゲル、1 6 g) に供し表題化合物 (2 8 m g, 5 6 %) を白色固体として得た。

実施例 1 8

5 - ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 1 1 b R, 1 1 c S) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 1 0 - ヒドロキシ - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 1 1 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 1 1 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 3 - カルボニル) - 2 H - ピラン - 2 - オンの合成

[0066]

[化27]



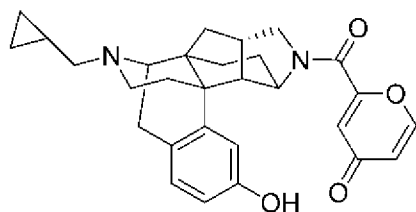
[0067] 実施例 1 と同様の手法に従い、(1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 1 1 b R, 1 1 c S) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 1 1 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 1 1 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 1 0 - オール (2 0 m g, 5 7 μ m o l)、2 - オキソ - 2 H - ピラン - 5 - カルボン酸 (1 8 m g, 0. 1 3 m m o l)、ジイソプロピルエチルアミン (5 0 μ L, 0. 2 9 m m o l) および H A T U (4 8 m g, 0. 1 3 m m o l) を用いて反応を行った。但し、溶媒として T H F および D M A の代わりにジクロロメタンを用いた。反応開始 1 時間後に反応溶液へ 1 規定塩酸を加えさらに攪拌した。反応溶液へ炭酸カリウム水溶液を加え反応を停止後、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し不溶物を濾別後、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣をメタノールおよびクロロホルム (濃度 : 5 %) を展開溶媒とした分取 T L C に供し、表題化合物 (4. 0 m g, 1 5 %) を褐色アモルファスとして得た。

実施例 1 9

2 - ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 1 1 b R, 1 1 c S) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 1 0 - ヒドロキシ - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 1 1 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 1 1 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 3 - カルボニル) - 4 H - ピラン - 4 - オンの合成

[0068]

[化28]



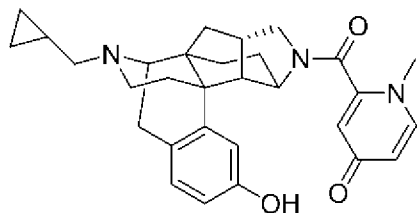
[0069] 実施例1と同様の手法に従い、(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 1H - 6, 11b - (エピミノエタノ) - 1, 5a - メタノナフト [1, 2-e] インドール - 10 - オール (20mg, 57 μmol)、4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - カルボン酸 (18mg, 0.13mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (50 μL , 0.29mmol) およびHATU (48mg, 0.13mmol) を用いて反応を行った。但し、溶媒としてTHFおよびDMAの替わりにジクロロメタンを用いた。反応溶液へ2規定メチルアミン/メタノール溶液 (0.3mL, 0.6mmol) を加え反応を停止後、減圧下、濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に懸濁後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し不溶物を濾別後、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣をメタノールおよびクロロホルム (濃度: 10%) を展開溶媒とした分取TLCに供し、表題化合物 (4.4mg, 16%) を褐色アモルファスとして得た。

実施例20

2 - ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - ヒドロキシ - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 1H - 6, 11b - (エピミノエタノ) - 1, 5a - メタノナフト [1, 2-e] インドール - 3 - カルボニル) - 1 - メチルピリジン - 4 (1H) - オンの合成

[0070]

[化29]



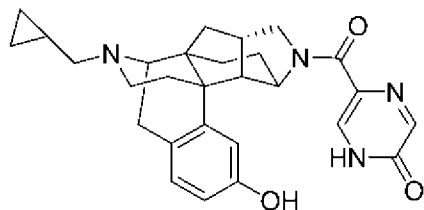
[0071] 実施例1と同様の手法に従い、(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 1H - 6, 11b - (エピミノエタノ) - 1, 5a - メタノナフト [1, 2-e] インドール - 10 - オール (20 mg, 57 μmol)、4 - オキソ - 4H - ピラン - 2 - カルボン酸 (18 mg, 0.13 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (50 μL , 0.29 mmol) および HATU (48 mg, 0.13 mmol) を用いて反応を行った。但し、溶媒として THF および DMA の代わりにジクロロメタンを用いた。反応溶液への2規定メチルアミン/メタノール溶液 (3.0 mL, 6.0 mmol) を加え反応を停止後、減圧下、濃縮した。残渣を飽和炭酸カリウム水溶液に懸濁後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し不溶物を濾別後、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣をメタノールおよびクロロホルム (濃度勾配: 0% - 10%) を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー (アミノシリカゲル、8 g) に供し、表題化合物 (19 mg, 68%) を微褐色アモルファスとして得た。

実施例 21

5 - ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - ヒドロキシ - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c - オクタヒドロ - 1H - 6, 11b - (エピミノエタノ) - 1, 5a - メタノナフト [1, 2-e] インドール - 3 - カルボニル) ピラジン - 2 (1H) - オンの合成

[0072]

[化30]



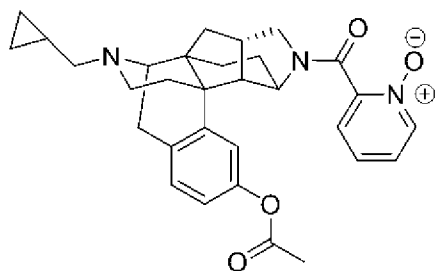
[0073] 実施例 1 と同様の手法に従い、(1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 1 1 b R, 1 1 c S) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 1 1 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 1 1 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 1 0 - オール (2 0 m g, 5 7 μ m o l)、5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロピラジン - 2 - カルボン酸 (1 8 m g, 0. 1 3 m m o l)、ジイソプロピルエチルアミン (5 0 μ L, 0. 2 9 m m o l) および H A T U (4 8 m g, 0. 1 3 m m o l) を用いて反応を行った。但し、溶媒として T H F および D M A の替わりにジクロロメタンを用いた。反応溶液へ 1. 4 規定アンモニア / メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮した。残渣を炭酸カリウム水溶液に懸濁後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し不溶物を濾別後、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣をメタノールおよびクロロホルム (濃度勾配 : 5 % - 3 0 %) を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 0 g) に供し、表題化合物 (1 2. 2 m g, 4 5 %) を微褐色アモルファスとして得た。

実施例 2 2

2 - ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 1 1 b R, 1 1 c S) - 1 0 - アセトキシ - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 1 1 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 1 1 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 3 - カルボニル) ピリジン 1 - オキシドの合成

[0074]

[化31]



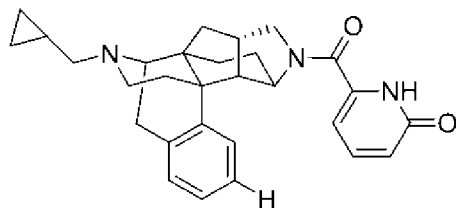
[0075] 10 mLの試験管へ実施例1で合成した2-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリジン-1-オキシド(52 mg, 0.11 mmol)を加えTHF(1 mL)に懸濁した後、トリエチルアミン(45 μ L, 0.32 mmol)および塩化アセチル(15 μ L, 0.21 mmol)を加え室温で1時間攪拌した。反応液中に原料の残存が確認されたため再びトリエチルアミン(45 μ L, 0.32 mmol)および塩化アセチル(15 μ L, 0.21 mmol)を加え室温で1時間攪拌した。反応溶液へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え20分間激しく攪拌した後、水層を分離し酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、不溶物を濾別し、濾液を減圧下で濃縮し表題化合物(51 mg, 89%)を黄色アモルファスとして得た。

実施例23

6-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリジン-2(1H)-オンの合成

[0076]

[化32]

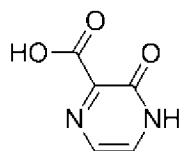


[0077] 実施例 1 と同様の手法に従い、特許文献 WO2013/035833 に記載の化合物 297（実施例 228）の方法で調整した（1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS）-14-（シクロプロピルメチル）-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-（エピミノエタノ）-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール（27mg, 79 μ mol）、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸（18mg, 0.16mmol）、トリエチルアミン（50 μ L, 0.36mmol）および HATU（70mg, 0.18mmol）を用いて反応を行った。反応溶液へ 2 規定アンモニア／メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮した。残渣を 6%アンモニア水に懸濁後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノールおよびクロロホルム（濃度勾配：0%－20%）を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー（アミノシリカゲル、8g）に供した。得られた化合物をメタノールに溶解し、tert-ブチルメチルエーテルを加え粉末化し表題化合物（24mg, 67%）を白色固体として得た。

参考例 4

3-オキソ-3, 4-ジヒドロピラジン-2-カルボン酸の合成

[0078] [化33]



[0079] 本化合物は特許文献WO2009/033084の方法で合成し¹H NMRスペクトルは文献 Syn. Commun. 2010, 40 (20), 2988-2999記載のデータと一致した。

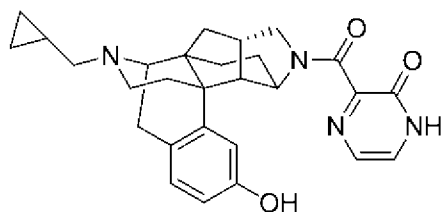
50 mLの丸底フラスコへ3-アミノピラジン-2-カルボン酸 (300 mg, 2.17 mmol) および濃硫酸 (1.3 mL) を加え、氷浴下、濃硫酸 (1.6 mL) に溶かした亜硝酸ナトリウム (149 mg, 2.16 mmol) を滴下した後、1時間攪拌した。反応溶液を氷水に加え、激しく攪拌し生じた固体を濾取した。得られた固体を減圧下、60℃で1時間乾燥させることで表題化合物 (166 mg, 55%) を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 7.80 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 3.7 Hz).

実施例 24

3-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピラジン-2(1H)-オンの合成

[0080] [化34]



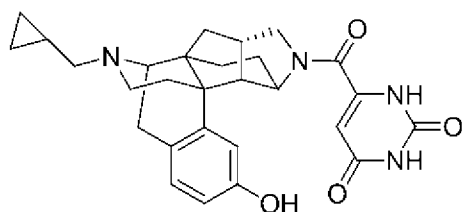
[0081] 実施例 1 と同様の手法に従い、(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-10-オール (20 mg, 57 μmol)、参考例 4 で合成した 3-オキソ-3, 4-ジヒドロピラ

ジーン-2-カルボン酸 (20 mg, 0.14 mmol) を用いて反応を行った。但し、トリエチルアミンの代わりにHOAt (17 mg, 0.13 mmol)、HATUの代わりにWSC (24 mg, 0.13 mmol)、および溶媒としてTHFの代わりにDMFを用いた。反応溶液へ1.4規定アンモニア/メタノール溶液を加え反応を停止後、クロロホルムで抽出し、飽和塩化アンモニア水溶液ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し不溶物を濾別後、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣をメタノールおよびクロロホルム (濃度: 20%) を展開溶媒とした分取TLCに供し、表題化合物 (5.9 mg, 22%) を淡黄色アモルファスとして得た。

実施例 25

6-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの合成

[0082] [化35]



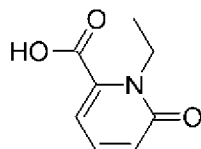
[0083] 実施例 1 と同様の手法に従い、(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-10-オール (20 mg, 57 μmol)、2, 6-ジオキソ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリミジン-4-カルボン酸 (20 mg, 0.13 mmol) を用いて反応を行

った。但し、トリエチルアミンの替わりにH O A t (1 7 m g , 0 . 1 3 m m o l) 、 H A T U の替わりにW S C (2 4 m g , 0 . 1 3 m m o l) 、 および溶媒としてT H F の替わりにD M F を用いた。反応溶液へ1 . 4 規定アンモニア／メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮した。得られた残渣をメタノールおよびクロロホルム（濃度勾配：5 %－3 0 %）を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、1 0 g）に供した。不純物を取り除くために得られた化合物をクロロホルムおよびアンモニア水に懸濁させた後濾取し表題化合物（2 . 5 m g , 9 %）を微褐色アモルファスとして得た。

参考例 5

1－エチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－2－カルボン酸の合成

[0084] [化36]



[0085] 3 0 m L の丸底フラスコへ6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－2－カルボン酸（1 2 9 m g , 9 2 5 μ m o l）および1，1－ジエトキシ－N，N－ジメチルメタンアミン（1 . 5 m L）を加え、1 0 0 °Cで2時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮した。残渣をメタノールおよびクロロホルム（濃度勾配 0 %－2 0 %）を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、1 0 g）に供し1－エチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－2－カルボン酸エチル（1 0 4 m g , 5 8 %）を無色油状物質として得た。

上記で得られた1－エチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－2－カルボン酸エチル（1 0 4 m g , 5 3 3 μ m o l）を5 0 m L の丸底フラスコへ加えエタノール（3 m L）に溶解した後、5 規定水酸化ナトリウム水溶

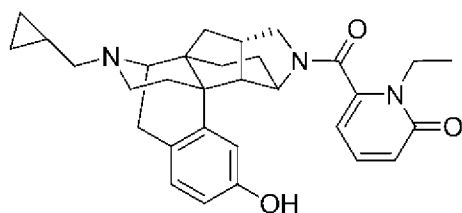
液 (200 μ L, 1.0 mmol) を加え、55℃で2時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷後、5規定塩酸 (400 μ L, 2.0 mmol) を加え酸性とした後、減圧下で濃縮した。残渣へエタノール (3 mL) を加え、減圧下で濃縮した。残渣をエタノール (3 mL) に懸濁した後、不溶物を濾別し濾液を減圧下で濃縮し表題化合物 (48 mg, 54%) を無色結晶性固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 7.41 (dd, 1H, $J = 9.2, 6.0$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 6.53 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 4.06 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz), 1.17 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz).

実施例 26

6-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)-1-エチルピリジン-2(1H)-オンの合成

[0086] [化37]



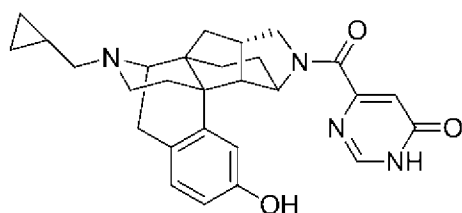
[0087] 実施例 1 と同様の手法に従い、(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-10-オール (32 mg, 92 μ mol)、参考例 5 で合成した 1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸 (33 mg, 0.19 mmol)、トリエチルアミン (70 μ L, 0.50 mmol) および HATU (136 mg

， 0.36 mmol）を用いて反応を行った。反応溶液へ2規定アンモニア／メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮した。残渣を6%アンモニア水に懸濁後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノールおよびクロロホルム（濃度勾配：0%—20%）を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー（アミノシリカゲル、8g）に供した。得られた化合物をメタノールに溶解し、tert-ブチルメチルエーテルを加え粉末化し表題化合物（35mg，76%）を白色固体として得た。

実施例27

6-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリミジン-4(3H)-オンの合成

[0088] [化38]



[0089] 実施例1と同様の手法に従い、(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール(30mg, 65 μmol)、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-カルボン酸(20mg, 0.14 mmol)を用いて反応を行った。但し、トリエチルアミンの替わりにHOAt(19mg, 0.14 mmol)、HATUの替わりにWSC(27mg, 0

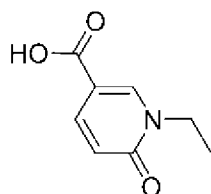
、14 mmol)、および溶媒としてTHFの替わりにDMFを用いた。残渣を水に懸濁後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し不溶物を濾別後、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣をメタノールおよびクロロホルム（濃度勾配：0%—10%）を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、10 g）に供した。

100 mL 丸底フラスコへ上記で得られた固体、メタノール（2 mL）、およびアンモニア水溶液を加え室温で3日間攪拌した。反応溶液を濃縮後、残渣をクロロホルムに懸濁後、不溶物を濾別し、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣をメタノールおよびクロロホルム（濃度：20%）を展開溶媒とした分取TLCに供し、表題化合物（1.7 mg, 6%）を白色アモルファスとして得た。

参考例 6

1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

[0090] [化39]



[0091]

ジクロロメタン（3.3 mL）およびTHF（3.3 mL）に溶解させた2-オキソ-2H-ピラン-5-カルボン酸（200 mg, 1.43 mmol）およびDMAP（17.5 mg, 143 μmol）に対し、WSC（274 mg, 1.43 mmol）およびベンジルアルコール（148 μL, 1.43 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液へ水を加え不溶物を濾別後、ヘキサンで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。集めた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥した後、不溶物を濾別し濾液を減圧下で濃縮した。

得られた残渣をエチルアミン 塩酸塩 (112 mg, 1.37 mmol) とともにメタノール (10 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (520 μ L, 3.73 mmol) を加え室温で16時間攪拌した。反応後減圧下で濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、不溶物を濾別し濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびヘキサン (濃度勾配 10%–60%) を溶出溶媒に用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に供し1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 ベンジル (126 mg, 2ステップ34%) を淡黄色アモルファスとして得た。

上記で得られた1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 ベンジルをメタノール (2 mL) および酢酸エチル (2 mL) に溶解させ、10%パラジウムカーボンを加えた後、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応後不溶物をセライト濾過し得られた溶液を濃縮し、標題化合物 (73 mg, 89%) を淡黄色アモルファスとして得た。

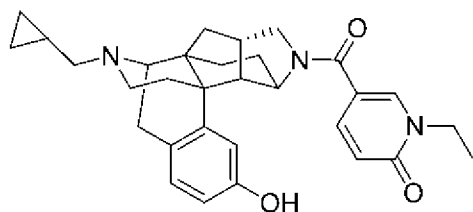
^1H NMR (CH_3OD , 400 MHz) : δ 8.43 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.95 (dd, 1H, $J = 9.6, 2.3$ Hz), 6.51 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 4.07 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.34 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

実施例 28

5-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)-1-エチルピリジン-2(1H)-オンの合成

[0092]

[化40]



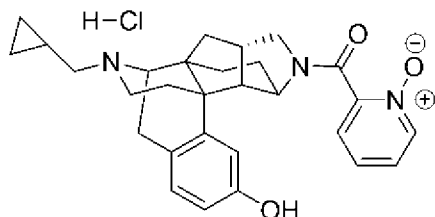
[0093] 実施例 1 と同様の手法に従い、(1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 1 1 b R, 1 1 c S) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 1 1 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 1 1 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 1 0 - オール (1 5 m g, 4 3 μ m o l)、参考例 6 で合成した 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (1 6 m g, 9 4 μ m o l)、ジイソプロピルエチルアミン (3 7 μ L, 0. 2 1 m m o l) および H A T U (3 6 m g, 9 4 μ m o l) を用いて反応を行った。但し、溶媒として T H F のみを用いた。反応溶液へ 1. 4 規定アンモニア / メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に懸濁後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し不溶物を濾別後、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣をメタノールおよびクロロホルム (濃度勾配 : 0 % - 3 0 %) を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 0 g) に供し表題化合物 (1 3. 3 m g, 6 2 %) を白色アモルファスとして得た。

実施例 2 9

2 - ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 1 1 b R, 1 1 c S) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 1 0 - ヒドロキシ - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 1 1 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 1 1 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 3 - カルボニル) ピリジン 1 - オキシド 塩酸塩の合成

[0094]

[化41]

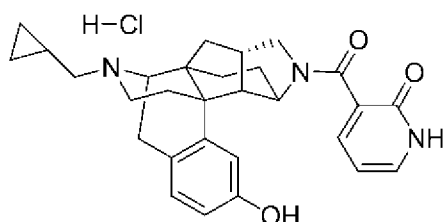


[0095] 50 mLの丸底フラスコへ実施例1で合成した2-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリジン 1-オキシド (79 mg, 0.17 mmol)を加え、エタノール (2 mL)に溶解した後、2規定塩酸 (1 mL)を加え得られた溶液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を減圧下、80℃で18時間乾燥し表題化合物 (85 mg, 99%)を白色アモルファスとして得た。

実施例30

3-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリジン-2(1H)-オン 塩酸塩の合成

[0096] [化42]



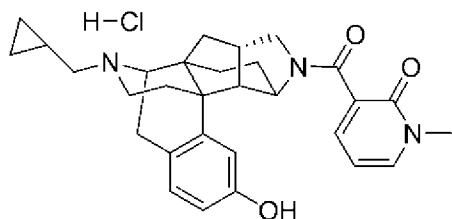
[0097] 50 mLの丸底フラスコへ実施例3で合成した3-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10

ーヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリジン-2(1H)-オン(44 mg, 93 μmol)を加え2規定塩酸(2 mL)に溶解し、得られた溶液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を減圧下、100°Cで18時間乾燥し表題化合物(40 mg, 84%)を黄色固体として得た。

実施例31

3-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 塩酸塩の合成

[0098] [化43]

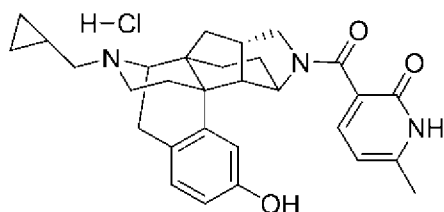


[0099] 10 mLの試験管へ実施例6で合成した3-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(26 mg, 54 μmol)および酢酸エチルを加え、1規定塩酸を用いて抽出し、水層を減圧下で濃縮した。得られた残渣を減圧下、60°Cで1時間乾燥し表題化合物(23 mg, 83%)を淡黄色アモルファスとして得た。

実施例32

3-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)-6-メチルピリジン-2(1H)-オン 塩酸塩の合成

[0100] [化44]



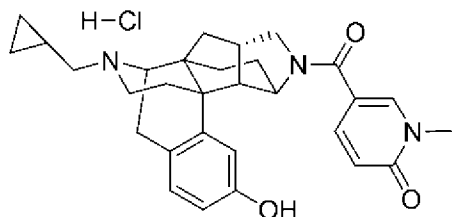
[0101] 10 mL の試験管へ実施例 8 で合成した 3-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)-6-メチルピリジン-2(1H)-オンおよび酢酸エチルを加え、1 規定塩酸を用いて抽出し、水層を減圧下で濃縮した。得られた残渣を減圧下乾燥し表題化合物(11 mg, 実施例 8 から 2 工程 39%)を淡黄色アモルファスとして得た。

実施例 33

5-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 塩酸塩の合成

[0102]

[化45]

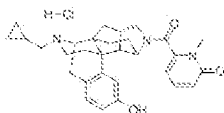


[0103] 10 mLの試験管へ実施例9で合成した5-((1*S*, 3*aR*, 5*aS*, 6*R*, 11*bR*, 11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3*a*, 4, 5, 6, 7, 11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6, 11*b*-(エピミノエタノ)-1, 5*a*-メタノナフト[1, 2-*e*]インドール-3-カルボニル)-1-メチルピリジン-2(1*H*)-オン(31 mg, 64 μ mol)および酢酸エチルを加え、1規定塩酸を用いて抽出し、水層を減圧下で濃縮した。得られた残渣を減圧下、60℃で2時間乾燥し表題化合物(22 mg, 67%)を淡黄色アモルファスとして得た。

実施例34

6-((1*S*, 3*aR*, 5*aS*, 6*R*, 11*bR*, 11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3*a*, 4, 5, 6, 7, 11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6, 11*b*-(エピミノエタノ)-1, 5*a*-メタノナフト[1, 2-*e*]インドール-3-カルボニル)-1-メチルピリジン-2(1*H*)-オン 塩酸塩の合成

[0104] [化46]



[0105] 10 mLの試験管へ実施例10で合成した6-((1*S*, 3*aR*, 5*aS*, 6*R*, 11*bR*, 11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3*a*, 4, 5, 6, 7, 11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6, 11*b*-(エピミノエタノ)-1, 5*a*-メタノナフト[1, 2-*e*]インドール-3-カルボニル)-1-メチルピリジン-2(1*H*)-オン(

33 mg, 67 μ mol) および酢酸エチルを加え、1 規定塩酸を用いて抽出し、水層を減圧下で濃縮した。得られた残渣を減圧下、60℃で2時間乾燥し表題化合物 (33 mg, 94%) を微褐色アモルファスとして得た。

[0106] [表1]

実施例	NMR測定 重溶媒	NMRデータ	MS
1	DMSO- d ₆	9.07 (br s, 1H), 8.21-8.27 (m, 1H), 7.29-7.44 (m, 3H), 6.80-6.89 (m, 1H), 6.37-6.56 (m, 2H), 4.93 (br s, 0.5H), 3.86 (br s, 0.5H), 2.71-3.48 (m, 9H), 2.09-2.90 (m, 2H), 1.72-1.91 (m, 2H), 1.31-1.61 (m, 2H), 0.93-1.09 (m, 3H), 0.61-0.79 (m, 2H), 0.31-0.46 (m, 2H), 0.03-0.07 (m, 2H).	472.21 M+H
2	CD ₃ OD	8.36 (d, 1.4H, J = 7.3 Hz), 8.32 (d, 0.6H, J = 7.3 Hz), 7.66 (d, 1.4H, J = 6.9 Hz), 7.34-7.58 (m, 0.6H), 6.96-7.05 (m, 1H), 6.33-6.69 (m, 2H), 4.66-4.70 (m, 0.7H), 4.15-4.20 (m, 0.9H), 3.43-3.81 (m, 2H), 3.01-3.32 (m, 7H), 1.95-2.05 (m, 2H), 1.77-1.86 (m, 2H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.43-1.50 (m, 3H), 0.58-1.00 (m, 2H), 0.52-0.65 (m, 2H), 0.17-0.31 (m, 2H).	472.19 M+H
3	DMSO- d ₆	11.85 (br s, 0.6H), 11.80 (br s, 0.4H), 9.06 (br s, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 6.89 (d, 0.7H, J = 8.2 Hz), 6.84 (d, 0.3H, J = 7.8 Hz), 6.40-6.55 (m, 2H), 6.18 (t, 0.7H, J = 6.9 Hz), 6.13 (t, 0.3H, J = 6.9 Hz), 4.29-4.33 (m, 0.7H), 3.95-4.08 (m, 0.6H), 3.79-3.84 (m, 0.3H), 3.54-3.81 (m, 1H), 2.68-3.44 (m, 7.4H), 2.22-2.31 (m, 1H), 2.12-2.19 (m, 1H), 1.74-1.90 (m, 2H), 1.49-1.59 (m, 1H), 1.27-1.40 (m, 1.7H), 0.90-1.14 (m, 2.3H), 0.69-0.75 (m, 1H), 0.54-0.64 (m, 1H), 0.38-0.42 (m, 2H), 0.01-0.05 (m, 2H).	472.19 M+H
4	CD ₃ OD	8.46-8.48 (m, 1H), 8.37 (d, 0.7H, J = 7.3 Hz), 8.33 (d, 0.3H, J = 6.9 Hz), 7.53-7.71 (m, 2H), 6.92-7.02 (m, 1H), 6.52-6.68 (m, 2H), 4.64-4.69 (m, 0.6H), 4.11-4.19 (m, 0.6H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.43-3.46 (m, 0.4H), 2.92-3.39 (m, 7.4H), 1.98-2.08 (m, 2H), 1.07-1.55 (m, 7H), 0.82-0.97 (m, 2H), 0.46-0.65 (m, 2H), 0.10-0.30 (m, 2H).	472.18 M+H
5	DMSO- d ₆	11.70 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 7.47-7.67 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 1H), 6.47-6.54 (m, 2H), 6.26-6.28 (m, 1H), 3.63-4.53 (m, 3H), 3.16 (t, 1H, J = 12.8 Hz), 2.95-3.02 (m, 2.5H), 2.75-2.82 (m, 2.5H), 2.46-2.52 (m, 1H), 2.28 (dd, 1H, J = 12.8, 5.5 Hz), 2.16 (dd, 1H, J = 12.8, 6.4 Hz), 1.74-1.91 (m, 2H), 1.39-1.60 (m, 2H), 1.11-1.20 (m, 2H), 0.94-0.99 (m, 1H), 0.66-0.77 (m, 2H), 0.35-0.42 (m, 2H), -0.02-0.06 (m, 2H).	472.19 M+H
6	CDCl ₃	7.49 (dd, 0.7H, J = 6.9, 1.8 Hz), 7.46 (dd, 0.3H, J = 6.9, 1.8 Hz), 7.33-7.39 (m, 1H), 6.89 (d, 0.7H, J = 8.2 Hz), 6.89 (d, 0.3H, J = 8.2 Hz), 6.58-6.74 (m, 2H), 6.22 (t, 0.7H, J = 6.9 Hz), 6.20 (t, 0.3H, J = 6.9 Hz), 4.62-4.72 (m, 0.7H), 4.11-4.21 (m, 0.6H), 3.67-3.80 (m, 1H), 3.59 (s, 2.1H), 3.55 (s, 0.9H), 3.48-3.61 (m, 1H), 3.22-3.36 (m, 1H), 2.72-3.19 (m, 5H), 2.47-2.64 (m, 0.7H), 2.21-2.42 (m, 1.7H), 1.80-2.13 (m, 1.7H), 1.35-1.77 (m, 2.4H), 0.95-1.34 (m, 3.2H), 0.73-0.94 (m, 2H), 0.36-0.55 (m, 2H), 0.01-0.19 (m, 2H).	
7	CD ₃ OD	7.61 (dd, 0.7H, J = 8.7, 6.9 Hz), 7.53 (dd, 0.3H, J = 9.2, 6.9 Hz), 6.95 (d, 0.7H, J = 8.2 Hz), 6.91 (d, 0.3H, J = 9.2 Hz), 6.46-6.63 (m, 4H), 4.62 (t, 0.7H, J = 6.9 Hz), 4.31 (t, 0.3H, J = 6.9 Hz), 4.08 (m, 0.3H), 3.87 (m, 0.7H), 3.70 (d, 0.7H, J = 11.5 Hz), 3.59 (d, 0.3H, J = 12.4 Hz), 3.25-3.38 (m, 2H), 3.08-3.18 (m, 2H), 2.84-3.01 (m, 2H), 2.56 (dd, 1H, J = 11.5, 4.6 Hz), 2.28-2.34 (m, 2H), 1.89-2.09 (m, 2H), 1.67-1.48 (m, 1H), 1.40-1.57 (m, 2H), 1.06-1.26 (m, 2H), 0.77-0.95 (m, 2H), 0.41-0.50 (m, 2H), 0.05-0.13 (m, 2H).	472.2 M+H

[0107] [表2]

実施例	NMR測定 重溶媒	NMRデータ	MS
8	CDCI ₃	12.15 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.54 (d, 0.5H, J = 5.0 Hz), 7.53 (d, 0.5H, J = 5.0 Hz), 6.83-6.94 (m, 1H), 6.72 (d, 0.5H, J = 2.3 Hz), 6.51-6.63 (m, 1.5H), 6.13 (d, 0.5H, J = 7.3 Hz), 6.07 (d, 0.5H, J = 6.9 Hz), 4.57-4.68 (m, 0.5H), 4.14-4.33 (m, 1H), 3.71-3.85 (m, 1H), 3.46-3.60 (m, 0.5H), 3.20-3.34 (m, 1H), 2.66-3.17 (m, 5H), 2.45-2.60 (m, 1H), 0.69-2.42 (m, 14H), 0.38-0.52 (m, 2H), 0.02-0.14 (m, 2H).	
9	CDCI ₃	7.85 (s, 0.7H), 7.69 (s, 0.3H), 7.61 (d, 0.7H, J = 8.2 Hz), 7.44 (d, 0.3H, J = 8.7 Hz), 6.85-6.98 (m, 1H), 6.47-6.67 (m, 3H), 4.56-4.78 (m, 0.7H), 4.10-4.36 (m, 0.6H), 3.65-3.87 (m, 2H), 3.59 (s, 2.1H), 3.55 (s, 0.9H), 3.25-3.45 (m, 1H), 2.67-3.21 (m, 5H), 2.48-2.65 (m, 0.7H), 2.20-2.43 (m, 1.7H), 1.64-2.12 (m, 2.8H), 0.72-1.50 (m, 6.5H), 0.38-0.56 (m, 2H), 0.03-0.19 (m, 2H).	
10	DMSO-d ₆	9.09 (s, 0.7H), 9.07 (s, 0.3H), 7.43 (dd, 0.7H, J = 9.2, 6.9 Hz), 7.31-7.40 (m, 0.3H), 6.93 (d, 0.7H, J = 8.7 Hz), 6.87 (d, 0.3H, J = 7.8 Hz), 6.20-6.61 (m, 4H), 3.57-4.49 (m, 2H), 3.32 (s, 0.9H), 3.29 (s, 2.1H), 2.44-3.48 (m, 8H), 2.25-2.34 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 1.74-1.99 (m, 2H), 1.53-1.68 (m, 1H), 1.30-1.50 (m, 2H), 0.95-1.25 (m, 2H), 0.62-0.81 (m, 2H), 0.36-0.48 (m, 2H), 0.06-0.10 (m, 2H).	486.21 M+H
11	DMSO-d ₆	11.70 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.42 (d, 0.6H, J = 6.4 Hz), 7.37 (d, 0.4H, J = 6.0 Hz), 6.93 (d, 0.6H, J = 8.2 Hz), 6.88 (d, 0.4H, J = 8.2 Hz), 6.45-6.58 (m, 2H), 6.30 (s, 0.6H), 6.24 (s, 0.4H), 6.13 (d, 0.6H, J = 6.9 Hz), 6.08 (d, 0.4H, J = 6.4 Hz), 4.39-4.43 (m, 0.6H), 4.04-4.07 (m, 0.4H), 3.94-3.89 (m, 0.4H), 3.60-3.65 (m, 0.6H), 2.98-3.48 (m, 5H), 2.46-2.91 (m, 3H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.16-2.22 (m, 1H), 1.75-1.94 (m, 2H), 1.11-1.63 (m, 4H), 0.96-1.03 (m, 1H), 0.66-0.78 (m, 2H), 0.41-0.43 (m, 2H), 0.03-0.10 (m, 2H).	472.22 M+H
12	CD ₃ OD	7.64 (s, 1H), 6.96 (d, 0.8H, J = 8.7 Hz), 6.93 (d, 0.2H, J = 8.3 Hz), 6.51-6.67 (m, 2H), 2.81-5.14 (m, 10H), 2.51-2.62 (m, 1H), 2.29-2.39 (m, 2H), 1.87-2.15 (m, 2H), 1.66-1.80 (m, 0.8H), 1.38-1.60 (m, 1.2H), 1.05-1.32 (m, 3H), 0.74-0.95 (m, 1H), 0.40-0.56 (m, 2H), 0.03-0.20 (m, 2H).	489.19 M+H
13	DMSO-d ₆	11.45-11.66 (m, 1H), 9.00-9.19 (m, 1H), 7.48-7.78 (m, 2H), 6.92 (d, 0.7H, J = 8.7 Hz), 6.87 (d, 0.3H, J = 8.3 Hz), 6.39-6.64 (m, 2H), 6.15 (d, 0.7H, J = 7.3 Hz), 6.12 (d, 0.3H, J = 6.9 Hz), 4.25-4.40 (m, 0.7H), 3.97-4.09 (m, 0.3H), 2.41-3.92 (m, 9H), 2.10-2.37 (m, 2H), 1.73-2.00 (m, 2H), 0.53-1.69 (m, 7H), 0.34-0.50 (m, 2H), -0.04-0.15 (m, 2H).	472.22 M+H
14	DMSO-d ₆	10.84 (br s, 1H), 9.10 (s, 0.7H), 9.05 (s, 0.3H), 8.08-8.39 (m, 1H), 6.39-7.05 (m, 5H), 4.45-4.65 (m, 1H), 3.68-4.00 (m, 1H), 2.44-3.61 (m, 8H), 2.12-2.37 (m, 2H), 1.74-2.01 (m, 2H), 0.58-1.69 (m, 7H), 0.35-0.50 (m, 2H), 0.00-0.14 (m, 2H).	472.22 M+H

[0108]

[表3]

実施例	NMR測定 重溶媒	NMR データ	MS
15	CDCl ₃	7.30-7.40 (m, 1H), 6.59-6.69 (m, 1H), 6.57-6.69 (m, 3H), 6.16-6.26 (m, 1H), 4.90-4.73 (m, 0.5H), 4.09-4.33 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 0.5H), 3.49-3.61 (m, 4H), 3.26-3.44 (m, 0.5H), 2.71-3.13 (m, 4.5H), 0.71-2.66 (m, 1.5H), 0.26-0.56 (m, 2H), 0.04-0.17 (m, 2H).	486.23 M+H
16	DMSO-d ₆	9.07 (br s, 0.7H), 8.05 (br s, 0.3H), 7.61-7.66 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 2H), 6.45-6.50 (m, 2H), 4.56-4.59 (m, 0.5H), 4.46-4.52 (m, 0.7H), 4.06 (q, 0.3H, J = 6.0 Hz), 3.93-4.02 (m, 1H), 3.82-3.84 (m, 0.7H), 2.50-3.62 (m, 7H), 2.27-2.33 (m, 1H), 2.17-2.22 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 2H), 1.58-1.64 (m, 1H), 0.98-1.41 (m, 5H), 0.69-0.78 (m, 1H), 0.41-0.48 (m, 2H), 0.02-0.09 (m, 2H).	473.22 M+H
17	DMSO-d ₆	9.11 (br s, 1H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 1H), 6.94 (d, 0.7H, J = 8.2 Hz), 6.85 (d, 0.3H, J = 7.5 Hz), 6.85-6.87 (m, 3H), 4.50-4.57 (m, 1H), 3.40-3.62 (m, 4H), 3.14-3.24 (m, 1H), 2.74-3.08 (m, 4H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.35-2.55 (m, 1H), 2.15-2.22 (m, 1H), 1.77-1.95 (m, 2H), 1.41-1.55 (m, 2H), 0.95-1.08 (m, 2H), 0.70-0.81 (m, 2H), 0.38-0.44 (m, 2H), 0.02-0.09 (m, 2H).	522.26 M+H
18	CD ₃ OD	7.59-8.12 (m, 2H), 6.99 (d, 0.2H, J = 7.5 Hz), 6.97 (d, 0.5H, J = 8.2 Hz), 6.64 (d, 0.2H, J = 2.3 Hz), 6.60-6.62 (m, 1.5H), 6.61 (d, 0.3H, J = 9.6 Hz), 6.57 (d, 0.2H, J = 9.2 Hz), 6.23-6.24 (m, 5H), 3.11-3.22 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 2H), 2.74-2.83 (m, 1H), 2.27-2.40 (m, 2H), 1.98-2.21 (m, 2H), 1.44-1.67 (m, 2H), 0.74-1.41 (m, 5H), 0.42-0.52 (m, 2H), 0.06-0.16 (m, 2H).	471.22 M+H
19	DMSO-d ₆	9.10 (s, 0.7H), 9.07 (s, 0.3H), 8.20 (d, 0.7H, J = 8.0 Hz), 8.18 (d, 0.3H, J = 8.5 Hz), 6.87-6.97 (m, 1H), 6.45-6.73 (m, 3H), 6.40 (dd, 0.7H, J = 6.0, 2.3 Hz), 6.34 (dd, 0.3H, J = 5.5, 2.3 Hz), 4.24-4.51 (m, 1H), 3.67-4.01 (m, 1H), 2.38-2.81 (m, 8H), 2.14-2.35 (m, 2H), 1.73-1.98 (m, 2H), 1.58-1.88 (m, 1H), 1.35-1.49 (m, 1H), 0.89-1.31 (m, 5H), 0.24-0.39 (m, 2H), 0.08-0.14 (m, 2H).	473.25 M+H
20	DMSO-d ₆	9.09 (s, 1H), 7.67 (d, 0.7H, J = 7.5 Hz), 7.63 (d, 0.3H, J = 7.5 Hz), 6.93 (d, 0.7H, J = 8.2 Hz), 6.88 (d, 0.3H, J = 8.2 Hz), 6.88 (d, 0.7H, J = 2.3 Hz), 6.49-6.55 (m, 1H), 6.46 (dd, 0.3H, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.07-6.14 (m, 1.7H), 6.05 (dd, 0.3H, J = 7.6, 2.3 Hz), 4.36-4.44 (m, 0.7H), 3.80-4.23 (m, 0.6H), 3.63-3.67 (m, 0.7H), 3.47 (s, 2.1H), 3.44 (s, 0.9H), 2.87-3.54 (m, 8H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.18 (dd, 1H, J = 12.4, 6.4 Hz), 1.78-1.98 (m, 2H), 1.58-1.67 (m, 1H), 1.30-1.51 (m, 2H), 1.11-1.19 (m, 1H), 0.93-1.06 (m, 1H), 0.61-0.61 (m, 2H), 0.33-0.45 (m, 2H), 0.01-0.11 (m, 2H).	456.28 M+H
21	DMSO-d ₆	9.08-9.13 (m, 1H), 7.94 (s, 0.7H), 7.78-7.91 (m, 1.3H), 6.85-6.98 (m, 1H), 6.80 (s, 0.7H), 6.45-6.57 (m, 1.3H), 4.35-4.95 (m, 0.3H), 4.49-4.60 (m, 0.7H), 3.88-4.07 (m, 1.7H), 2.89-3.56 (m, 7.3H), 2.13-2.33 (m, 2H), 1.77-1.99 (m, 2H), 1.52-1.67 (m, 1H), 0.96-1.44 (m, 4H), 0.82-0.92 (m, 2H), 0.25-0.48 (m, 2H), 0.01-0.13 (m, 2H).	473.25 M+H

[0109]

[表4]

実施例	NMR測定 重溶媒	NMRデータ	MS
2 2	CDC l 3	8.14-8.18 (m, 1H), 7.03-7.34 (m, 4H), 6.75-6.85 (m, 2H), 4.68 (m, 0.6H), 4.09-4.20 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 0.4H), 3.29-3.40 (m, 0.6H), 2.87-3.13 (m, 6.4H), 2.51-2.56 (m, 1H), 1.85-2.26 (m, 8H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.10-1.24 (m, 2H), 0.67-0.89 (m, 2H), 0.36-0.46 (m, 2H), 0.03-0.13 (m, 2H).	514.27 M+H
2 3	CDC l 3	7.05-7.43 (m, 5H), 6.27-6.68 (m, 2H), 4.81-4.84 (m, 0.7H), 4.50-4.53 (m, 0.3H), 4.27-4.36 (m, 0.3H), 4.10 (t, 0.7H, J = 11.0 Hz), 3.84 (d, 0.7H, J = 3.8 Hz), 3.57-3.64 (m, 0.3H), 3.34-3.48 (m, 1H), 2.78-3.20 (m, 5H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.26-2.36 (m, 2H), 1.87-2.05 (m, 2H), 1.15-1.78 (m, 5H), 0.75-0.93 (m, 2H), 0.47 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 0.06-0.13 (m, 2H).	456.29 M+H
2 4	DMSO-d 6	9.10 (s, 0.6H), 9.07 (s, 0.4H), 7.19-7.62 (m, 2H), 6.92 (d, 0.6H, J = 8.7 Hz), 6.87 (d, 0.4H, J = 9.2 Hz), 6.66-6.36 (m, 2H), 4.33-4.40 (m, 0.6H), 3.91-3.99 (m, 0.4H), 3.85 (dd, 0.4H, J = 12.8, 8.7 Hz), 3.59 (dd, 0.6H, J = 10.5, 8.2 Hz), 2.38-3.52 (m, 8H), 2.14-2.34 (m, 2H), 1.73-1.96 (m, 2H), 1.51-1.70 (m, 1H), 1.29-1.45 (m, 1H), 0.93-1.27 (m, 3H), 0.49-0.91 (m, 2H), 0.35-0.48 (m, 2H), -0.01-0.12 (m, 2H).	473.27 M+H
2 5	DMSO-d 6	8.96-9.68 (m, 2H), 6.91 (d, 0.6H, J = 8.2 Hz), 6.88 (d, 0.4H, J = 8.2 Hz), 6.58 (d, 0.6H, J = 2.3 Hz), 6.48-6.54 (m, 1H), 6.45 (dd, 0.4H, J = 8.2, 2.3 Hz), 4.88-5.19 (m, 1H), 4.35-4.44 (m, 0.4H), 4.28-4.35 (m, 0.6H), 3.70-3.82 (m, 1H), 2.39-3.61 (m, 8H), 2.24-2.34 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 1.73-1.99 (m, 2H), 1.48-1.66 (m, 1H), 0.92-1.45 (m, 4H), 0.56-0.82 (m, 2H), 0.33-0.50 (m, 2H), -0.02-0.14 (m, 2H).	489.26 M+H
2 6	DMSO-d 6	9.06 (br s, 0.7H), 9.05 (br s, 0.3H), 7.30-7.41 (m, 1H), 6.90 (d, 0.7H, J = 8.2 Hz), 6.84 (d, 0.3H, J = 8.2 Hz), 6.56 (br s, 1H), 6.50 (dd, 1H, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.22-6.43 (m, 2H), 4.39 (br s, 1H), 3.52-4.14 (m, 4H), 2.90-3.21 (m, 4H), 2.70-2.79 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.13-2.29 (m, 2H), 1.72-1.95 (m, 3H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.27-1.39 (m, 1H), 0.94-1.18 (m, 5H), 0.57-0.80 (m, 2H), 0.38 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 0.02 (br s, 2H).	500.31 M+H
2 7	DMSO-d 6	9.08 (s, 0.6H), 9.06 (s, 0.4H), 8.22 (s, 0.6H), 8.15 (s, 0.4H), 6.92 (d, 0.6H, J = 8.2 Hz), 6.88 (d, 0.4H, J = 7.8 Hz), 6.59 (d, 0.6H, J = 2.8 Hz), 6.52 (dd, 0.6H, J = 8.2, 2.8 Hz), 6.49 (d, 0.4H, J = 2.3 Hz), 6.46 (dd, 0.4H, J = 7.8, 2.3 Hz), 6.40 (s, 0.6H), 6.37 (s, 0.4H), 4.30-4.46 (m, 1H), 3.68-3.93 (m, 1H), 2.40-3.65 (m, 8H), 2.14-2.34 (m, 2H), 1.74-1.93 (m, 2H), 1.52-1.67 (m, 1H), 0.93-1.44 (m, 3H), 0.61-0.91 (m, 3H), 0.36-0.48 (m, 2H), 0.01-0.10 (m, 2H).	473.28 M+H
2 8	CD 3 OD	8.04 (s, 0.7H), 7.92 (s, 0.3H), 7.55-7.73 (m, 1H), 6.91-7.05 (m, 1H), 6.48-6.73 (m, 3H), 2.87-5.06 (m, 12H), 2.24-2.74 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.71-1.86 (m, 1H), 1.09-1.67 (m, 8H), 0.77-1.04 (m, 2H), 0.42-0.70 (m, 2H), 0.05-0.34 (m, 2H).	500.31 M+H

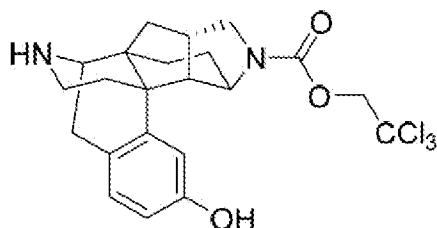
[表5]

実施例	NMR測定 重溶媒	NMRデータ	MS
29	DMSO-d ₆	9.38 (br s, 1H), 8.91 (br s, 0.3H), 8.74 (br s, 0.7H), 8.25-8.29 (m, 1H), 7.35-7.51 (m, 3H), 7.02 (d, 0.7H, J = 8.2 Hz), 6.95 (d, 0.3H, J = 8.7 Hz), 6.65-6.70 (m, 1.3H), 6.50-6.57 (m, 0.7H), 4.40 (dd, 0.7H, J = 6.0, 2.3 Hz), 3.89-4.00 (m, 1.7H), 3.00-3.57 (m, 9.6H), 2.87-2.92 (m, 1H), 2.47-2.57 (m, 1H), 1.91-2.10 (m, 1H), 1.64-1.77 (m, 1H), 1.31-1.59 (m, 3H), 1.10 (br s, 1H), 0.48-0.69 (m, 4H), 0.33-0.39 (m, 1H).	472.24 M+H
30	DMSO-d ₆	11.82-11.95 (m, 1H), 9.36 (br s, 1H), 9.00 (br s, 0.3H), 8.85 (br s, 0.7H), 7.35-7.47 (m, 2H), 6.98 (d, 0.7H, J = 7.3 Hz), 6.93 (d, 0.3H, J = 7.8 Hz), 6.46-6.67 (m, 2H), 6.12-6.21 (m, 1H), 4.29-4.37 (m, 0.7H), 3.96-4.04 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 0.3H), 2.84-3.63 (m, 12H), 1.89-2.00 (m, 1H), 1.59-1.71 (m, 1H), 1.43-1.54 (m, 1H), 1.27-1.38 (m, 2H), 0.96-1.13 (m, 1H), 0.33-0.62 (m, 5H).	472.26 M+H
31	CD ₃ OD	7.68-7.89 (m, 1H), 7.50-7.66 (m, 1H), 7.12(d, 0.7H, J = 8.7 Hz), 7.06 (d, 0.3H, J = 8.2 Hz), 6.61-6.78 (m, 2H), 6.45 (t, 0.7H, J = 6.9 Hz), 6.39 (t, 0.3H, J = 6.9 Hz), 3.62 (s, 2.1H), 3.60 (s, 0.9H), 3.09-5.35 (m, 10H), 2.86-3.08 (2H, m), 2.69-2.85 (m, 1H), 2.07-2.21 (m, 1H), 1.46-1.96 (m, 4.7H), 1.08-1.21 (m, 1.3H), 0.68-0.96 (m, 3H), 0.43-0.57 (m, 2H).	486.21 M+H
32	CD ₃ OD	7.45-7.66 (m, 1H), 7.11 (d, 0.7H, J = 8.2 Hz), 7.06 (d, 0.3H, J = 8.7 Hz), 6.61-6.79 (m, 2H), 6.27 (d, 0.7H, J = 6.9 Hz), 6.21 (d, 0.3H, J = 7.3 Hz), 3.11-5.00 (m, 10H), 3.02 (dd, 1H, J = 13.3, 7.3 Hz), 2.69-2.94 (m, 2H), 2.34 (s, 2.1H), 2.30 (s, 0.9H), 2.05-2.20 (m, 1H), 1.46-1.92 (m, 4.7H), 1.06-1.21 (m, 1.3H), 0.70-0.95 (m, 3H), 0.42-0.55 (m, 2H).	486.22 M+H
33	CD ₃ OD	8.06 (s, 0.8H), 7.94 (br s, 0.2H), 7.73 (d, 0.8H, J = 8.7 Hz), 7.56-7.66 (m, 0.2H), 7.02-7.17 (m, 1H), 6.48-6.82 (m, 3H), 3.09-4.98 (m, 13H), 3.03 (dd, 1H, J = 13.3, 7.3 Hz), 2.73-2.96 (m, 2H), 2.07-2.22 (m, 1H), 1.39-1.96 (m, 4.8H), 0.90-1.34 (m, 2.2H), 0.70-0.88 (m, 2H), 0.42-0.58 (m, 2H).	486.21 M+H
34	CD ₃ OD	7.58 (dd, 0.7H, J = 9.2, 6.9 Hz), 7.46-7.54 (m, 0.3H), 7.13 (d, 0.7H, J = 8.2 Hz), 7.07 (d, 0.3H, J = 8.7 Hz), 6.55-6.84 (m, 3H), 6.38-6.51 (m, 1H), 3.26-5.26 (m, 13H), 2.89-3.11 (m, 2H), 2.70-2.86 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 1H), 1.83-2.01 (m, 1H), 1.33-1.77 (m, 4H), 1.09-1.21 (m, 1H), 0.71-1.04 (m, 3H), 0.43-0.57 (m, 2H).	486.22 M+H

[0111] 参考例7-1

(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) - 10-ヒドロキシ-1, 2, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-3H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルの合成

[0112] [化47]



[0113]

100 mL のナス型フラスコへ WO 2014 136305、実施例 34 (1) 記載の方法で合成した (1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -10-メトキシ-1, 2, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-3H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボン酸 2, 2, 2-トリクロロエチル (972.7 mg, 2.00 mmol) を加え、塩化メチレン (20 mL) に溶解した。反応溶液を 0℃ に冷却した後、激しく攪拌しながら 1M 三臭化ホウ素/塩化メチレン溶液 (6 mL) を加えた後、室温まで昇温しながら 1 時間攪拌した。

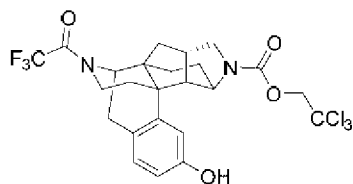
反応溶液へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加えた後、クロロホルム (20 mL x 3) で抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、不溶物を濾別し、濾液を減圧下で濃縮し、表題化合物 (1.04 g, >100%) を白色フォーム状物質として得た。粗生成物はこれ以上の精製を行うことなくこのまま次の反応に用いた。

参考例 7-2

(1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -10-ヒドロキシ-14-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-3H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルの合成

[0114]

[化48]



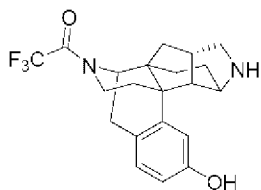
[0115] 100 mL のナス型フラスコへ参考例 7-1 で合成した (1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -10-ヒドロキシ-1, 2, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-3H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボン酸 2, 2, 2-トリクロロエチル (1.04 g) を加え、THF (20 mL) に溶解した。得られた溶液へトリエチルアミン (2.79 mL, 20 mmol) およびトリフルオロ酢酸無水物 (1.41 mL, 10 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) で希釈した後、酢酸エチル (30 mL x 2) で抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、不溶物を濾別し、濾液を減圧下で濃縮し、表題化合物 (1.46 g, >100%) を白色フォーム状物質として得た。粗生成物はこれ以上の精製を行うことなくこのまま次の反応に用いた。

参考例 7-3

2, 2, 2-トリフルオロ-1-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-14-イル) エタン-1-オンの合成

[0116]

[化49]



[0117]

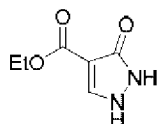
100 mL のナス型フラスコへ参考例 7-2 で合成した (1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -10-ヒドロキシ-14-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-3H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボン酸 2, 2, 2-トリクロロエチル (1.46 g) を加え、酢酸 (25 mL) に溶解した。得られた溶液へ亜鉛粉末 (1.31 g, 20 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過し過剰量の亜鉛粉末を留去した。濾液を減圧下濃縮した後、トルエンと共沸した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で希釈した後、クロロホルム (30 mL x 3) で抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、不溶物を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルおよびメタノール (濃度勾配 0% - 30%) を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー (アミノシリカゲル: 16 g) に供し、表題化合物 (215 mg, 3 工程 通算収率 27%) を淡黄色フォーム状物質として得た。

¹H NMR CDCl₃, 6.96-7.06 (m, 1H), 6.64-6.72 (m, 1H), 6.52-6.58 (m, 1H), 5.90 (br s, 1H), 4.90 (d, 0.5H, J=6.8 Hz), 4.34 (dd, 0.5H, J=6.5, 13.8 Hz), 4.18-4.24 (m, 0.5H), 2.72-3.81 (m, 8.5H), 2.21-2.45 (m, 1H), 1.46-2.00 (m, 3H), 0.99-1.43 (m, 4H)。

参考例 8-1

3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成

[0118] [化50]



[0119]

本化合物の合成はWO2011/090935記載の方法に従って合成した。

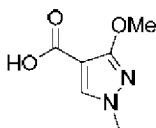
500 mL のナス型フラスコへ20% ナトリウムエトキシド／エタノール溶液（60 mL）および2-（エトキシメチレン）マロン酸エチル（10.5 mL, 524 mmol）を加え室温で10分間攪拌した。得られた混合物へヒドラジーン水和物（5.1 mL, 104 mmol）を加え、80℃で18時間加熱攪拌した後、得られた黄色の懸濁液を0℃に冷却した。激しく攪拌した反応液へ同温にて1N 塩酸（180 mL）をゆっくりと加え黄色溶液を得た。得られた溶液へ酢酸エチル（150 mL）を加え室温で1時間攪拌した。有機層を分離した後、水層を酢酸エチル（100 mL x 2）で抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、不溶物を濾別した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルおよびヘキサンを用いて結晶化し表題化合物（2.82 g, 35%）を黄色結晶（互変異性体の混合物）として得た。質量分析 E S M-H=155

参考例 8-2

3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成

[0120]

[化51]



[0121]

50 mLの丸底フラスコへ3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (200 mg, 1.28 mmol)、ヨードメタン (397 μ L, 6.40 mmol) およびDMF (5 mL) を加え、水素化ナトリウム (60%, 流動パラフィンに分散) (256 mg, 6.40 mmol) を加え室温で22時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に水を加え酢酸エチルで3回抽出し、集めた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥した後、不溶物を濾別し濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびヘキサン (濃度勾配 5%–60%) を溶出溶媒に用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 g) に供し3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (51 mg, 22%) を白色固体として得た。

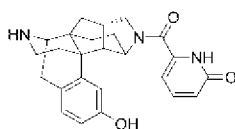
50 mLの丸底フラスコへ上記で得られた3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (51 mg, 0.279 mmol) を加え、エタノール (1 mL) に溶解させた後、5規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL, 2.50 mmol) を加え室温で3日間攪拌した。反応溶液に1規定塩酸 (2.7 mL) を加え溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣をTHFに溶かし、セライトを用いて不溶物を濾別し濾液を減圧下で濃縮することで標題化合物 (43 mg, 100%) を白色粉末として得た。

^1H NMR DMSO- d_6 , 11.91 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

実施例 35

6-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリジン-2(1H)-オンの合成

[0122] [化52]



[0123]

10 mLの試験管へ参考例7-3で合成した2, 2, 2-トリフルオロ-1-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-14-イル)エタン-1-オン(54 mg, 136 μmol)、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸(67 mg, 0.48 mmol)、およびHATU(197 mg, 0.52 mmol)を加え、THF(2 mL)に懸濁した後トリエチルアミン(100 μL , 0.72 mmol)およびDMA(100 μL)を加え室温で1.5時間攪拌した。

反応液へエタノールアミン(100 μL)およびメタノール(2 mL)を加え同温で1時間攪拌した。

反応溶液を減圧下、濃縮し得られた残渣をクロロホルム(30 mL)に溶解し、6%アンモニア水(10 mL x 3)で洗浄した。集めた水層をクロロホルム(20 mL)で抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、不溶物を濾別後、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣をメタノールおよびクロロホルム(濃度勾配: 10%-30%)を溶出溶媒としたカラムクロマトグラフィー(アミノシリカゲル、16 g)に供し、6-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-10-ヒドロキシ-14

ー (2, 2, 2-トリフルオロアセチル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) - 1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) ピリジン-2 (1H) -オン (M+H=514.26) を白色フォーム状物質として得た。

上記で得られた6- ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -10-ヒドロキシ-14- (2, 2, 2-トリフルオロアセチル) -2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) ピリジン-2 (1H) -オンを100mLのナス型フラスコ中、メタノール (5mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (124mg、3.26mmol) を加え室温で2時間攪拌した。反応溶液を減圧下、濃縮し残渣を6%アンモニア水 (20mL) に懸濁し、クロロホルム (20mL x 2) で洗浄した。水層を減圧下で濃縮し残渣をメタノールおよびクロロホルム (濃度勾配: 10%-30%) を溶出溶媒としたカラムクロマトグラフィー (アミノシリカゲル、12g) に供し精製し、6- ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -10-ヒドロキシ-14- (2, 2, 2-トリフルオロアセチル) -2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) ピリジン-2 (1H) -オンと表題化合物6- ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) ピリジン-2 (1H) -オンの混合物を得た。

得られた上記の混合物を50mLのナスフラスコ中、濃アンモニア水 (3mL) に溶解し、ゴム栓を用い封管状態で80℃、18時間加熱攪拌した。

反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をメタノールおよびクロロホルム (濃度

勾配：１０％－５０％）を溶出溶媒としたカラムクロマトグラフィー（アミノシリカゲル、７ｇ）に供した。得られた粗生成物をメタノール（０．２ｍＬ）およびｔ－ブチルメチルエーテル（３ｍＬ）を用いて粉末化し表題化合物（２３ｍｇ、４１％）を得た。

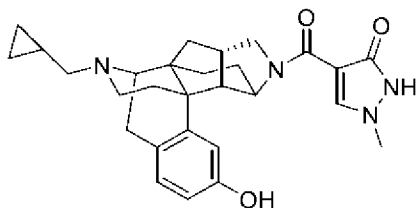
¹H NMR DMSO-*d*₆, 9.08 (s, 1H), 7.53 (dd, 0.7H, J=6.9, 8.7 Hz), 7.47 (dd, 0.3H, J=7.3, 9.2 Hz), 6.92 (d, 0.7H, J=8.2 Hz), 6.87 (d, 0.3H, J=7.8 Hz), 6.39–6.58 (m, 4H), 4.42–4.45 (m, 0.7H), 4.13–4.17 (m, 0.3H), 3.89–3.94 (m, 0.3H), 3.71–3.76 (m, 0.7H), 3.61 (d, 0.7H, J=11.0 Hz), 3.45–3.48 (m, 0.3H), 3.15–3.27 (m, 1H), 2.80–3.09 (m, 5H), 2.64–2.73 (m, 1H), 2.13–2.44 (m, 2H), 1.63–1.70 (m, 1H), 1.25–1.59 (m, 2H), 1.12–1.15 (d, 1H, J=11.0 Hz), 1.01–1.07 (m, 1H), 0.88–0.94 (m, 1H), 0.66–0.74 (m, 1H).

実施例 36

4-((1*S*, 3*aR*, 5*aS*, 6*R*, 11*bR*, 11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3*a*, 4, 5, 6, 7, 11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6, 11*b*-(エピミノエタノ)-1, 5*a*-メタノナフト[1, 2-*e*]インドール-3-カルボニル)-1-メチル-1, 2-ジヒドロ-3*H*-ピラゾール-3-オンの合成

[0124]

[化53]



[0125]

実施例 1 と同様の手法に従い、(1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 1 1 b R, 1 1 c S) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 1 1 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 1 1 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 1 0 - オール (3 0 m g, 8 6 μ m o l)、3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (2 9 m g, 0. 1 9 m m o l)、ジイソプロピルエチルアミン (7 5 μ L, 0. 4 3 m m o l) および H A T U (7 2 m g, 0. 1 9 m m o l) を用いて反応を行った。但し、溶媒として T H F (2 m L) のみを用いた。反応溶液へ 1. 4 規定アンモニア / メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮した。残渣を飽和重曹水に懸濁後、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し不溶物を濾別後、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣をメタノールおよび酢酸エチル (濃度勾配 : 0 % - 3 0 %) を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 0 g) に供し精製し ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 1 1 b R, 1 1 c S) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 1 0 - ヒドロキシ - 1, 2, 3 a, 4, 5, 6, 7, 1 1 c - オクタヒドロ - 3 H - 6, 1 1 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 3 - イル) (3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メタノン (3 3. 3 m g, 8 0 %) を淡黄色アモルファスとして得た。

^1H NMR CD_3OD

7.69 (s, 0.7H), 7.55 (s, 0.3H), 6.90–6.96 (m, 1H), 6.63 (d, 0.7H, $J=2.8\text{ Hz}$), 6.53–6.58 (m, 1.3H), 2.78–5.02 (m, 8H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (s, 2.1H), 3.68 (s, 0.9H), 2.53–2.57 (m, 1H), 2.31–2.33 (m, 2H), 1.90–2.09 (m, 2H), 1.66–1.76 (m, 1H), 1.51–0.78 (m, 7H), 0.45–0.48 (m, 2H), 0.09–0.12 (m, 2H).

30 mL 丸底フラスコへ上記で得られた ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)–14–(シクロプロピルメチル)–10–ヒドロキシー–1, 2, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c–オクタヒドロ–3H–6, 11b–(エピミノエタノ)–1, 5a–メタノナフト[1, 2–e]インドール–3–イル)(3–メトキシ–1–メチル–1H–ピラゾール–4–イル)メタノン (15 mg, 31 μmol) を加え、塩化メチレン (1 mL) に溶解し、氷冷下 1.0 M 三臭化ホウ素／塩化メチレン溶液 (153 μL , 0.15 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。1.4 規定アンモニア／メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮した。残渣を飽和重曹水に懸濁後、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し不溶物を濾別後、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣をアンモニア水含有メタノールおよびクロロホルム (濃度: 10%) を展開溶媒とした分取 TLC に供し、表題化合物 (10.6 mg, 73%) を淡黄色アモルファスとして得た。

^1H NMR $\text{DMSO}-d_6$

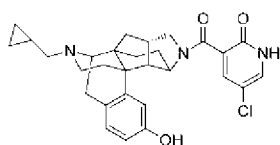
11.47 (s, 0.1H), 11.37 (s, 0.9H), 9.11 (s, 1H), 8.09 (s, 0.9H), 7.48 (s, 0.1H), 6.9

4 (d, 1 H, $J=8.2$ Hz), 6.60 (d, 1 H, $J=2.3$ Hz), 6.54 (dd, 1 H, $J=8.2, 2.3$ Hz), 4.33–4.50 (m, 1 H), 2.50–4.07 (m, 12 H), 2.19–2.34 (m, 2 H), 1.80–2.00 (m, 2 H), 1.58–1.65 (m, 1 H), 0.70–1.43 (m, 6 H), 0.38–0.53 (m, 2 H), 0.02–0.16 (m, 2 H).

実施例 37

5-クロロ-3-((1*S*, 3*aR*, 5*aS*, 6*R*, 11*bR*, 11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3*a*, 4, 5, 6, 7, 11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6, 11*b*-(エピミノエタノ)-1, 5*a*-メタノナフト[1, 2-*e*]インドール-3-カルボニル)ピリジン-2(1*H*)-オンの合成

[0126] [化54]



[0127]

実施例 1 と同様の手法に従い、(1*S*, 3*aR*, 5*aS*, 6*R*, 11*bR*, 11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 3*a*, 4, 5, 6, 7, 11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6, 11*b*-(エピミノエタノ)-1, 5*a*-メタノナフト[1, 2-*e*]インドール-10-オール (20 mg, 57 μ mol)、5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (22 mg, 0.13 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (50 μ L, 0.29 mmol) および HATU (72 mg, 0.13 mmol) を用いて反応を行った。但し、溶媒として THF (1 mL) のみを用いた。反応溶液へ 1.4 規定アンモニア/メタノール溶液を加え反応を

停止後、減圧下、濃縮した。残渣を飽和重曹水に懸濁後、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し不溶物を濾別後、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣をメタノールおよび酢酸エチル（濃度勾配：0%－80%）を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー（アミノシリカゲル、8 g）に供し精製し標題化合物（11.6 mg, 40%）を褐色アモルファスとして得た。

^1H NMR DMSO- d_6

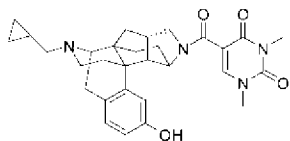
11.99 (br s, 1H), 9.06 (br s, 1H), 7.68 (s, 0.7H), 7.59 (s, 0.3H), 7.48 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 6.89 (d, 0.7H, $J=8.2$ Hz), 6.85 (d, 0.3H, $J=8.2$ Hz), 6.40–6.56 (m, 2H), 4.25–4.32 (m, 0.7H), 3.93–3.98 (m, 0.3H), 3.78–3.84 (m, 0.3H), 2.11–3.62 (m, 10.7H), 1.68–1.91 (m, 2H), 1.48–1.63 (m, 1H), 0.87–1.46 (m, 4H), 0.50–0.79 (m, 2H), 0.29–0.47 (m, 2H), 0.06–0.12 (m, 2H).

実施例 38

5-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)-1, 3-ジメチルピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの合成

[0128]

[化55]



[0129]

実施例 1 と同様の手法に従い、(1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 1 1 b R, 1 1 c S) - 1 4 - (シクロプロピルメチル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 1 1 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 1 1 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 1 0 - オール (3 5 m g, 9 8 μ m o l)、1, 3 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (3 5 m g, 0. 1 9 m m o l)、トリエチルアミン (7 0 μ L, 0. 5 0 m m o l) および H A T U (1 4 5 m g, 0. 3 8 m m o l) を用いて反応を行った後、反応溶液へ 2 規定アンモニア / メタノール溶液を加え反応を停止後、減圧下、濃縮した。残渣を 6 % アンモニア水 (2 0 m L) に懸濁し、酢酸エチル (1 5 m L x 2) で抽出した。集めた有機層を飽和食塩水 (1 0 m L) で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をメタノールおよび酢酸エチル (濃度勾配 : 0 % - 3 0 %) を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー (アミノシリカゲル、1 0 g) に供し精製した。得られたシロップ状物質をメタノール (0. 2 m L) に溶解後、t - ブチルメチルエーテル (3 m L) を加え粉末化した後、濾取し表題化合物 (3 9 m g, 7 6 %) を白色粉末として得た。

¹ H NMR CD₃OD

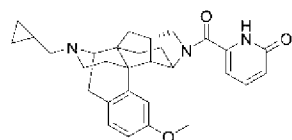
7. 8 2 (s, 1 H), 6. 9 2 - 6. 9 8 (m, 1 H), 6. 5 2 - 6. 6 5 (m, 2 H), 4. 5 3 - 4. 6 2 (m, 1 H), 4. 0 2 - 4. 1 8 (m, 1 H), 3. 5 0 - 3. 8 0 (m, 2 H), 3. 4 2 (s, 2 H), 3. 3 7 (s, 1 H), 3. 3 3 (s, 2 H), 3. 3 1 (s, 1 H), 2

. 81–3. 18 (m, 5H), 2. 57–2. 59 (m, 1H), 2. 30–2. 38 (m, 2H), 1. 93–2. 09 (m, 2H), 1. 67–1. 78 (m, 1H), 1. 43–1. 59 (m, 2H), 1. 10–1. 29 (m, 2H), 0. 81–0. 95 (m, 2H), 0. 44–0. 53 (m, 2H), 0. 08–0. 17 (m, 2H).

実施例 39

6 – ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 10 – メトキシ – 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c – オクタヒドロ – 1H – 6, 11b – (エピミノエタノ) – 1, 5a – メタノナフト [1, 2 – e] インドール – 3 – カルボニル) ピリジン – 2 (1H) – オンの合成

[0130] [化56]



[0131]

実験は実施例 1 と同様の手法に従って行った。

WO 2013035833 記載の実施例 67 の方法に従って調整した ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) – 14 – (シクロプロピルメチル) – 10 – メトキシ – 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c – オクタヒドロ – 1H – 6, 11b – (エピミノエタノ) – 1, 5a – メタノナフト [1, 2 – e] インドール (82 mg, 0. 23 mmol)、トリエチルアミン (200 μ L, 1. 43 mmol) および HATU (167 mg, 0. 44 mmol) を用いて反応を行った後、反応溶液へエタノールアミン (200 μ L) およびメタノール (1 mL) を加え反応を停止後、酢酸エチル (50 mL) で希釈した後、6%アンモニア水 (50 mL) で洗浄した。水層

をクロロホルム（30 mL × 2）で抽出し、集めた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をメタノールおよび酢酸エチル（濃度勾配：10%—50%）を溶出溶媒に用いたカラムクロマトグラフィー（アミノシリカゲル、7 g）に供し精製した。得られたシロップ状物質をメタノール（0.2 mL）に溶解後、*t*-ブチルメチルエーテル（3 mL）を加え粉末化した。得られた粉末を100℃で16時間減圧下乾燥し、表題化合物（87 mg, 100%）を白色アモルファス状物質として得た。

¹H NMR DMSO-*d*₆

7.5 (br s, 1H), 6.97–7.03 (m, 1H), 6.45–6.73 (m, 4H), 4.40–4.45 (m, 0.7H), 3.84–3.89 (m, 0.3H), 3.69 (s, 3H), 3.55–3.62 (m, 1H), 2.95–3.22 (m, 4H), 2.79–2.84 (m, 2H), 2.13–2.62 (m, 4H), 1.79–1.87 (m, 2H), 1.26–1.60 (m, 3H), 0.99–1.14 (m, 3H), 0.70–0.74 (m, 1H), 0.54–0.61 (m, 1H), 0.39–0.40 (m, 2H), 0.00–0.07 (m, 2H).

実施例40

オピオイド受容体機能試験

本発明が提供する化合物の μ 、 δ および κ オピオイド受容体に対する機能活性を調べた。

方法：Lance Ultra cAMP kit（パーキンエルマー社）を用い、所定の方法に従って実施した。アゴニスト活性の評価では、各ヒトオピオイド受容体（ δ 、 μ および κ ：アクセッション番号とカタログ番号は下記）発現CHO細胞と被験化合物をそれぞれ10 μ M フォルスコリン存在下にて、アッセイバッファー（1×HBSS, 1M HEPES, pH 7

. 4, 250 mM IBMX (Isobutylmethylxanthine), 7.5% BSA) 中で30分間反応させた。続けて、キット中のcAMP検出試薬を添加し、1時間後にEnVisionプレートリーダー(パーキンエルマー社)を用いて時間分解蛍光測定を行った。被験化合物および各対照薬(δ : SNC80、 μ : DAMGO、 κ : U-69593)は $10^{-12} \sim 10^{-5}$ Mの濃度範囲で評価を行い、665 nmの蛍光値から被験化合物の用量反応曲線を求め、 EC_{50} 値および E_{max} 値を算出した。 E_{max} 値は各対照薬の最大反応を100%とした時の、被験化合物の最大反応の割合で求めた。

SNC80:

(+)-4-[$(\alpha$ -R)- α -(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチル-1-ピペラジニル]-3-メトキシベンジル]-N, N-ジエチルベンズアミド

DAMGO:

[D-Ala², N-MePhe⁴, Gly-ol] enkephalin

U-69593:

(+)-(5 α , 7 α , 8 β)-N-メチル-N-[7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ[4.5]デシ-8-イル]ベンゼンアセトアミド

アクセッション番号及びカタログ番号

δ : Catalog No. CT4607, accession No. NM__000911.2

μ : Catalog No. CT4605, accession No. NM__000914

κ : Catalog No. CT4606, accession No. NM

_000912

(ChanTest Corporation)

[0132] [表6]

実施例	δ 受容体		μ 受容体		κ 受容体	
	EC ₅₀ 値 (nM)	E _{max} (%)	EC ₅₀ 値 (nM)	E _{max} (%)	EC ₅₀ 値 (nM)	E _{max} (%)
1	<3	88	NC.	8.3*	>1	12
3	<3	98	>1	20	<1	15
4	<3	86	NC.	5.5*	>10	27
5	<3	81	>1	9.7	<1	20
6	<3	97	>10	7.7	NC.	3.2*
7	<3	99	>1	10	NC.	-0.9*
8	<3	70	>1	8.6	<1	21
9	<3	74	<1	15	<1	14
10	<3	74	NC.	6.0*	NC.	-0.7*
11	<3	76	>1	11	NC.	-2.5*
14	<3	95	>1	8.1	NC.	5.7*
16	<3	92	>1	19	<1	29
19	<3	91	>1	19	NC.	0.6*
28	<3	92	>1	16	<1	13
31	<3	97	>10	7.7	NC.	3.2*
32	<3	70	>1	8.6	<1	21

[0133]

N. C. : 最高濃度 (10 μ M) において最大反応に達していなかったため、ED₅₀値は算出しなかった。

* : 最高濃度において最大反応に達していなかったため、参考値として最高濃度での反応率を示した。

表 6 に示すとおり、本発明の化合物は、オピオイド δ 受容体に対して強力なアゴニスト活性を有し、かつ μ 及び κ 受容体に対してはアゴニスト活性を有さないか、またはごく弱いアゴニスト活性しか示さないことが確認された。

実施例 4 1

マウス高架式十字迷路試験

(試験方法)

試験には 5 - 6 週齢の C 5 7 B L / 6 N 系雄性マウスを用いた。壁なし走行路 (幅 6 c m、長さ 3 0 c m) 及び壁あり走行路 (幅 6 c m、長さ 3 0 c m、壁の高さ 1 5 c m) からなる高さ 4 0 c m の十字迷路装置に、マウスを壁あり走行路側に向けて置き、自発的に十字迷路に侵入させた。被験物質は、s a l i n e または 0. 0 0 5 N H C l - s a l i n e に溶解し、試験開始 3 0 分前に背部皮下に投与した。試験開始時にビデオカメラの録画を開始し、マウスが十字迷路へ侵入した時点を試験開始とし、5 分間の探索行動を撮影記録した。映像をもとに、各走行路での滞在時間を求め、壁なし走行路滞在時間率 (%) を算出した。

(試験結果)

図 1 及び 2 に示すとおり、本実験において、化合物 1 (実施例 1 記載の化合物) 及び 7 (実施例 7 記載の化合物) は、それぞれ 3 m g / k g 及び 1 0 m g / k g 皮下投与で有意に壁なし走行路滞在時間率を増加させ、抗不安様作用を示すことが確認された。また、化合物 3 (実施例 3 記載の化合物)、9 (実施例 9 記載の化合物) 及び 1 0 (実施例 1 0 記載の化合物) については、壁なし走行路滞在時間率の延長傾向が認められた (図 3 ~ 5)

[0134] 実施例 4 2

ラット高架式十字迷路試験

本発明が提供する化合物の抗不安作用についてラット高架式十字迷路試験を用いて調べた。

(試験方法)

試験には 7 - 9 週齢の W i s t a r 系雄性ラットを用いた。壁なし走行路（幅 1 0 c m、長さ 5 0 c m）及び壁あり走行路（幅 1 0 c m、長さ 5 0 c m、壁の高さ 3 0 c m）からなる高さ 5 0 c m の十字迷路装置に、ラットを壁あり走行路側に向けて置き、自発的に十字迷路に侵入させ、5 分間の探索行動を観察した。被験物質は 4 . 5 % シクロデキストリン水溶液に溶解し、試験開始 2 時間前に経口投与した。試験データはビデオ画像行動解析ソフトウェア（P a n L a b 社製 S m a r t 3 . 0、P a n L a b S . L . ）を用いて自動解析し、壁なし走行路滞在時間率（%）を算出した。

(試験結果)

図 6 に示すとおり、本実験において、化合物 7（実施例 7 記載の化合物）、3（実施例 3 記載の化合物）及び 1 0（実施例 1 0 記載の化合物）は、3 m g / k g 経口投与で有意に壁なし走行路滞在時間率を増加させ、抗不安様作用を示すことが確認された。

実施例 4 3

h E R G（ヒト e t h e r - a - g o - g o 関連遺伝子）カリウムチャネル
阻害試験

(試験方法)

試験は、h E R G チャネル安定発現 CHO 細胞（C h a n n e l o p a t h y F o u n d a t i o n 社より購入）を用いて、P o r t - a - P a t c h オートパッチクランプ装置（N a n i o n T e c h n o l o g i e s）によ

り行った。hERG電流は、細胞の膜電位を -80 mV に保持後、 $+20\text{ mV}$ 1.5秒間の脱分極パルスに続く -50 mV 1.5秒間のテストパルスを10秒に1回の頻度で与え、テストパルスにより誘導されるテール電流により確認した。被験化合物は、細胞外液（ 137 mM NaCl 、 4 mM KCl 、 1.8 mM CaCl_2 、 1 mM MgCl_2 、 $10\text{ mM D}(+) \text{-グルコース}$ 、 10 mM HEPES 、 $\text{pH}7.4$ ）に溶解し、5分間、室温にて還流した。阻害率は、化合物適用前の最大テール電流値を100%とした時の化合物適用後のテール電流値の割合から求めた。試験には、テール電流のピーク値 300 pA 以上、テール電流のrun-downが電流初期値の10%未満、リーク電流が 200 pA 未満の細胞を使用した。

（試験結果）

表7に試験結果を示す。

表中、化合物1, 3, 7, 9, 10はそれぞれ実施例1, 3, 7, 9, 10に記載の化合物である。

表7から明らかなように試験化合物は何れも弱い阻害作用しか示さなかった。

一方、WO 2013/35833（特許文献4）記載の化合物には、hERG阻害作用が強い化合物が存在していることが判明した。

[0135] [表7]

実施例	濃度	hERGチャネル阻害作用
化合物1	$10\text{ }\mu\text{M}$	$<50\%$
化合物3	$10\text{ }\mu\text{M}$	$<50\%$
化合物7	$10\text{ }\mu\text{M}$	$<50\%$
化合物9	$10\text{ }\mu\text{M}$	$<50\%$
化合物10	$10\text{ }\mu\text{M}$	$<50\%$
比較化合物1	$10\text{ }\mu\text{M}$	$>50\%$
比較化合物2	$10\text{ }\mu\text{M}$	$>50\%$

[0136] 比較化合物1：WO 2013/35833の実施例93（化合物104）

比較化合物2：WO 2013/35833の実施例205（化合物267）

実施例 4 4

嗅球摘出モデル (OBX) ラットにおける情動過多反応抑制試験

(試験方法)

斎藤らの方法 (Saitoh A, Yamada M, Yamada M, Takahashi K, Yamaguchi K, Murasawa H, Nakatani A, Tatsumi Y, Hirose N, Kamei J: Antidepressant-like effects of the delta-opioid receptor agonist SNC80 ([(+)-4-[(α R)- α -(2S, 5R)-2, 5-dimethyl-4-(2-propenyl)-1-piperazinyl]-(3-methoxyphenyl)methyl]-N, N-diethylbenzamide) in an olfactory bulbectomized rat model. Brain Res. 2008 1208:160-169.]に従い、OBXラットは、ラット嗅球部位を摘出術後、隔離飼育をすることにより作製した。情動過多反応性の評価は、術後14日目の群分け前、および投与1、4、7、10、14日目の投与2時間後に、五味田らの作製した情動過多反応性評価基準 (五味田ら: 7-Chloro-1-methyl-5-phenyl-1H-1, 5-benzodiazepine-2, 4-(3H, 5H:)-dione (Clobazam) の行動薬理学的ならびに脳波学的研究 日薬理誌 82, 267 (1983)) に従って評価した。薬物は、1日1回、皮下に14日間連続投与した。なお、陽性対照薬として選択的セロトニン再取込阻害薬 (SSRI) であるフルオキセチンを用いた。また、溶媒には1%シクロデキストリン (CD) を用いた。

(試験結果)

被験物質 (上記実施例 7 記載の化合物) 0.1 mg/kg投与で、OBXラットの情動過多反応性を、投与4日目から溶媒投与群と比較して有意に低下させ、投与7日目には偽手術群ラットと同程度のレベルにまで回復させた。被験物質 1 mg/kg投与では、OBXラットの情動過多反応性を、投与1日目から溶媒投与群と比較して有意に低下させ、投与4日目には偽手術群ラットと同程度のレベルにまで回復させた。また、これらの効果は14日目まで持続した。一方、フルオキセチン10 mg/kg投与では、OBXラットの情動過多反応性を、投与14日目に溶媒投与群と比較して有意に低下させた。

以上の検討から被験物質は、SSRIと異なり単回投与から抗うつ様作用を示す

可能性が示唆された。さらに、被験物質の抗うつ様作用には、耐性を生じない可能性が示唆された。

[0137] 実施例 4 5

Reserpine 誘発パーキンソン病モデルマウス

(試験方法)

ICR系雄性マウス(5週齢：日本SLC)を入手し、馴化期間(5-12日間)を設けた後に使用した。

PDモデルの作製は Hille らの報告(Exp Neurol. 2001, 172:189)を参考に作製した。試験開始 18-24 時間前にレセルピン(5 mg/kg)を腹腔内処置することにより作製した。試験は、当日被験化合物を皮下投与し、直ちに自発運動活性ケージに入れて60分間の移動距離を測定することで実施した。

(試験結果)

被験物質(上記実施例7記載の化合物)10 mg/kg投与で、探索行動の有意な増加作用を示し、また有意ではない($P=0.16$)ものの立上り行動の増加傾向を示したことから、被験物質はパーキンソン病の治療効果が示唆された。

[0138] 実施例 4 6

ラット脳梗塞誘発過活動膀胱モデルを用いた評価

(試験方法)

8週齢のSD系雄性ラットを用い、イソフルラン吸入麻酔下で一過性中大脳動脈閉塞モデルを作製した。翌日、再びイソフルラン吸入麻酔下にて頸部を小切開し、頸静脈に投与用のカテーテルを留置し、背部へ導いた。また、シストメトリー手術を行い、膀胱内に挿入したカニューレの他端を背部へ導き、シーベルに接続した。

脳虚血手術から4日後、無麻酔無拘束下でのシストメトリー測定を実施した。膀胱内圧は安定期間測定後、媒体を静脈内投与し、被験物質投与前値を約30分間測定した。その後、約30分間隔で被験物質を低用量より順に累積静脈内投与し、各投与後値を約30分間測定した。投与前測定において、頻尿(排尿間隔が10分以下)と判断された動物を採用し、各時点の静止時圧、排尿時圧

、排尿間隔および1回排尿量を算出した。

(試験結果)

測定結果を表8に示す。

表8から明らかなように被験物質（上記実施例7記載の化合物）は、いずれの用量においても静止時圧及び排尿時圧には影響を与えなかった。一方、排尿間隔及び1回排尿量は用量依存的に増加する傾向を示したことから、被験物質の頻尿改善作用が示唆された。

[0139] [表8]

	n	Vehicle	0.01 mg/kg	0.1 mg/kg
静止時圧 (mmHg)	5	10.6±1.3	9.5±1.3	9.6±1.1
排尿時圧 (mmHg)	5	41.4±10.0	42.9±10.7	42.8±9.7
排尿間隔(sec)	5	384.4±63.2	450.7±76.9	547.4±122.5
1回排尿量(g)	5	0.288±0.061	0.310±0.068	0.403±0.129

[0140]

Mean ± S.E. (n=5)

[0141] 実施例47

代謝安定性試験

(試験方法)

ヒト肝ミクロソームと被験物質を一定時間（0～60 min）反応させ、反応試料中の被験物質の未変化体残存量を測定し、残存率を求めた。反応時間0時間における未変化体残存率を100%とし、インキュベーション後の残存率を時間に対してlog-linearプロットし、回帰直線（ $y=100e^{-k \cdot t}$ 、 k =直線の傾き：消失速度定数）を求め、以下の式を用いて代謝クリアランス CL_{int} （mL/min/kg）を算出した。

$$CL_{int}^* = k \text{ (-min)} \times 52.5 \text{ (mg MS protein/g liver)} \times 26 \text{ (g liver/kg)} / \text{MS protein (mg MS protein/mL)}$$

*: Davies, B. and Morris, T. : Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm. Res., 10(7): 1093-1095, 1993.

(試験結果)

試験結果を表 9 に示す。

[0142] [表9]

	実施例 1	実施例 7	実施例 10	実施例 16	比較化合物 1
C l i n t	19	5. 6	13	18	25

[0143]

比較化合物 1 : WO 2013 / 35833 の実施例 93 (化合物 104)

表 9 から明らかなように本発明化合物は優れた代謝安定性を有することが明らかになった。一方、WO 2013 / 35833 (特許文献 4) 記載の化合物には、代謝安定性が悪い化合物が存在していることが判明した。

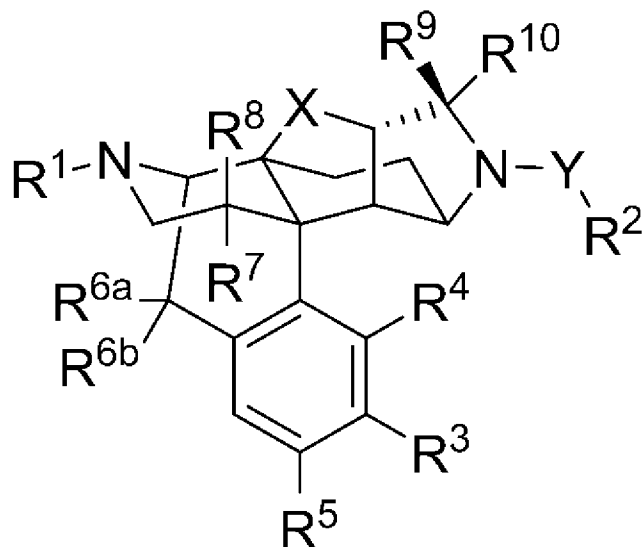
符号の説明

[0144] 図 1 ～ 6 において、縦軸は壁無し走行路での滞在時間の割合を示し、横軸は被験薬物とその投与量を示す。

請求の範囲

[請求項1] 次の一般式 (I)、

[化1]



(I)

(式中、 R^1 は水素； C_{1-10} アルキル； C_{6-10} アリール； C_{2-6} アルケニル；シクロアルキル部分の炭素原子数が3～6で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるシクロアルキルアルキル；アリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキル； C_{3-6} シクロアルキル；又はヘテロアリール部分がN、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含み、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるヘテロアリールアルキルを表し、

R^2 はN、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子と少なくとも1つの炭素原子を環構成原子として含み、そして隣接する環構成原子の少なくとも1組は2重結合を有し、さらに少なくとも1つのオキソ基で置換されているヘテロ環を表し、

ここで、 R^2 は R^2 の環構成原子である炭素原子を介してYと結合し、

R^3 、 R^4 及び R^5 は同一又は異なって、水素；ヒドロキシ；ハロゲン；シアノ；カルバモイル； C_{1-6} アルコキシ； C_{6-10} アリールオキシ； C_{1-6} アルカノイルオキシ；ニトロ；アミノ； C_{1-8} アルキルアミノ； C_{6-10} アリールアミノ又はアシル部分の炭素原子数が2～6であるアシルアミノを表し、

R^{6a} 及び R^{6b} は同一又は異なって、水素；フッ素又はヒドロキシを表すか、又は R^{6a} 及び R^{6b} が一緒になって=Oを表し、

R^7 及び R^8 は同一又は異なって、水素；フッ素又はヒドロキシを表し、

R^9 及び R^{10} は同一又は異なって、水素； C_{1-6} アルキル； C_{6-10} アリール；N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含むヘテロアリール；アリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキル；ヘテロアリール部分がN、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含み、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるヘテロアリールアルキル；シクロアルキル部分の炭素原子数が3～6で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるシクロアルキルアルキル又は C_{2-6} アルケニルを表し、

XはO又は CH_2 を表し、

そして、YはC(=O)を表す。

但し、 R^1 の C_{1-10} アルキル；シクロアルキル部分の炭素原子数が3～6で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるシクロアルキルアルキルのアルキレン部分及びシクロアルキル部分；アリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルのアルキレン部分；並びにヘテロアリール部分がN、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含み、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるヘテロアリールアルキルのアルキレン部分は、1～6個の

ハロゲン；ヒドロキシ； C_{1-6} アルコキシ； C_{6-10} アリールオキシ； C_{1-6} アルカノイル； C_{1-6} アルカノイルオキシ；カルボキシル；アルコキシ部分の炭素原子数が1～6であるアルコシカルボニル；カルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は1～6であるアルキルカルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は1～6であるジアルキルカルバモイル；アルキル部分の炭素原子数が1～6であるアルキルスルホニル；アミノスルホニル；アルキル部分の炭素原子数が1～6であるアルキルスルフィニル；アルキル部分の炭素原子数が1～6であるアルキルチオ；1～6個のハロゲンで置換された C_{1-6} アルコキシ；アリール部分の炭素原子数が6～10であるアリールカルボニルから選択される少なくとも1個の置換基で置換されていても良く、

そして、 R^1 の C_{6-10} アリール；アリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルのアリール部分； R^3 、 R^4 及び R^5 の C_{6-10} アリールオキシのアリール部分；及び C_{6-10} アリールアミノのアリール部分；並びに R^9 及び R^{10} の C_{6-10} アリール；N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含むヘテロアリール；アリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルのアリール部分；及びヘテロアリール部分がN、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含み、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分は、

C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルコキシ； C_{1-6} アルカノイルオキシ；ヒドロキシ；アルコキシ部分の炭素原子数が1～6であるアルコシカルボニル；カルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は1～6であるアルキルカルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は1～6であるジアルキルカルバモイル；ハロゲン；ニトロ；シアノ；1～3個のハロゲンで置換された C_{1-6} アルキル；1～3個のハロゲンで置換され

たC₁₋₆アルコキシ；フェニル；N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含むヘテロアリール；フェノキシ；アルキルの炭素原子数が1～3であるフェニルアルキル；メチレンジオキシから選択される少なくとも1個の置換基で置換されていても良く、

R²のヘテロ環は、オキソ基の他、上述したR¹のC₆₋₁₀アリールが有していても良い置換基を有していても良く、

更にR¹がC₁₋₁₀アルキルの場合、NR¹¹R¹²で置換されていても良く、ここでR¹¹及びR¹²は同一又は異なって、水素；C₁₋₁₀アルキル；若しくはアリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルであるか、又はR¹¹とR¹²と、R¹¹及びR¹²が結合している窒素原子、更に所望により1～2個のヘテロ原子とが一緒になって5～7員環を形成してもよく、そしてまたR¹のアリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルのアルキレン部分は、フェニル又は1～3個のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルキルから選択される少なくとも1個の置換基で置換されていても良い。）

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

[請求項2]

R¹がC₁₋₁₀アルキル；シクロアルキル部分の炭素原子数が3～6で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるシクロアルキルアルキル；又はアリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルである請求項1に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項3]

R¹がシクロアルキル部分の炭素原子数が3～6で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるシクロアルキルアルキルである請求項1又は2に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若し

くはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項4] R^1 がヒドロキシで置換された C_{2-6} アルキル；1～6個のハロゲンで置換された C_{1-6} アルキル；又は C_{1-6} アルコキシで置換された C_{2-6} アルキルである請求項1に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項5] R^1 がアリル、フルオロプロピル、2-(ピリジン-3-イル)エチル、2-(メチルスルホニル)エチル又は2-(アミノスルホニル)エチルである請求項1に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項6] R^2 がN、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子と少なくとも1つの炭素原子を環構成原子として含み、そして隣接する環構成原子の少なくとも1組は2重結合を有し、さらに少なくとも1つのオキソ基で置換されている5～7員のヘテロ環又は該ヘテロ環にベンゼン環が縮合したヘテロ環である請求項1～5の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項7] R^2 が1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～4個の置換基で置換されていても良いピリジン-1-オキシドである請求項1～6の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項8] R^2 がピリジン-1-オキシドである請求項1～7の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項9] R^2 が1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～4個の置換基で置換されていても良いピリジン-2(1H)-オンである請求項1～6の何

れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項10] R^2 がピリジン-2 (1 H) -オン; 1-C₁₋₆アルキルピリジン-2 (1 H) -オン; 又は6-C₁₋₆アルキルピリジン-2 (1 H) -オンである請求項1~6若しくは請求項9の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項11] R^2 が1~3個のフッ素で置換されたC₁₋₁₀アルキル及び置換されていないC₁₋₁₀アルキルから選択される1~4個の置換基で置換されていても良いピリジン-4 (1 H) -オンである請求項1~6の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項12] R^2 がピリジン-4 (1 H) -オン又は1-C₁₋₆アルキルピリジン-4 (1 H) -オンである請求項1~6若しくは請求項11の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項13] R^2 が1~3個のフッ素で置換されたC₁₋₁₀アルキル及び置換されていないC₁₋₁₀アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されていても良いピリダジン-3 (2 H) -オンである請求項1~6の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項14] R^2 がピリダジン-3 (2 H) -オンである請求項1~6若しくは請求項13の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項15] R^2 がC₁₋₁₀アルキル及び1~3個のフッ素で置換されたC₁₋₁₀アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されていても良いピラジン-2 (1 H) -オンである請求項1~6の何れか1項に記載の

化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項16] R^2 がピラジン-2 (1 H) -オンである請求項1～6若しくは請求項15の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項17] R^2 が1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良い4 H-ピラン-4 -オン又は2 H-ピラン-2 -オンである請求項1～6の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項18] R^2 が4 H-ピラン-4 -オン又は2 H-ピラン-2 -オンである請求項1～6若しくは請求項17の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項19] R^2 が1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良いキノリン-2 (1 H) -オンである請求項1～6の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項20] R^2 がキノリン-2 (1 H) -オンである請求項1～6若しくは請求項19の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項21] R^2 が1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良い、ピリミジン-4 (3 H) -オン又はピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンである請求項1～6の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的

に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項22] R^2 がピリミジン-4 (3 H) -オン又はピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンである請求項1～6若しくは請求項21の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項23] Xが CH_2 である請求項1～22の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項24] R^3 及び R^4 のうち、一方がヒドロキシで、他方が水素である請求項1～23の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項25] R^3 がハロゲン；シアノ；カルバモイル； C_{1-6} アルコキシ； C_{1-6} アルカノイルオキシ；アミノ；又はアシル部分の炭素原子数は2～6であるアシルアミノで、 R^4 が水素又はヒドロキシで、 R^5 が水素である請求項1～23の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項26] R^3 がヒドロキシ；カルバモイル；又は C_{1-6} アルカノイルオキシで、 R^4 が水素で、 R^5 が水素である請求項1～23の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項27] R^3 がヒドロキシで、 R^4 が水素で、 R^5 が水素である請求項1～23の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項28] R^3 、 R^4 及び R^5 が全て水素である請求項1～23の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項29] R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} が全て水素である請求項1～28の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項30] R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} が水素で、
 R^1 が水素； C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；シクロアルキル部分の炭素原子数は3～6で、アルキレン部分の炭素原子数は1～5であるシクロアルキルアルキル；又はアリール部分の炭素原子数は6～10で、アルキレン部分の炭素原子数は1～5であるアラルキルで、
 R^2 がN、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子と少なくとも1つの炭素原子を環構成原子として含み、そして隣接する環構成原子の少なくとも1組は2重結合を有し、さらに少なくとも1つのオキソ基で置換されている5～7員のヘテロ環又は該ヘテロ環にベンゼン環が縮合したヘテロ環を表し、

ここで、 R^2 は R^2 の環構成原子である炭素原子を介してYと結合し、

R^3 及び R^4 は同一又は異なって、水素；ヒドロキシ；ハロゲン；シアノ；カルバモイル； C_{1-6} アルコキシ； C_{6-10} アリールオキシ； C_{1-6} アルカノイルオキシ；アミノ；又はアシル部分の炭素原子数は2～6であるアシルアミノで、
Xが CH_2 で、

そして、YがC(=O)であり、

但し、 R^1 の C_{1-6} アルキル；シクロアルキル部分の炭素原子数が3～6で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるシクロアルキルアルキルのアルキレン部分及びシクロアルキル部分；又はアリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルのアルキレン部分は、1～6個の

ハロゲン；ヒドロキシ； C_{1-6} アルコキシ； C_{6-10} アリールオキシ； C_{1-6} アルカノイル； C_{1-6} アルカノイルオキシ；カルボキシル；

アルコキシ部分の炭素原子数が1～6であるアルコシカルボニル；カルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は1～6であるアルキルカルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は1～6であるジアルキルカルバモイル；アルキル部分の炭素原子数が1～6であるアルキルスルホニル；アミノスルホニル；アルキル部分の炭素原子数が1～6であるアルキルスルフィニル；アルキル部分の炭素原子数が1～6であるアルキルチオ；1～6個のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルコキシ；アリール部分の炭素原子数が6～10であるアリールカルボニルから選択される少なくとも1個の置換基で置換されていても良く、

そして、R¹のアリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルのアリール部分；R³及びR⁴のC₆₋₁₀アリールオキシのアリール部分は、

C₁₋₆アルキル；C₁₋₆アルコキシ；C₁₋₆アルカノイルオキシ；ヒドロキシ；アルコキシ部分の炭素原子数が1～6であるアルコシカルボニル；カルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は1～6であるアルキルカルバモイル；アルキル部分の炭素原子数は1～6であるジアルキルカルバモイル；ハロゲン；ニトロ；シアノ；1～3個のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルキル；1～3個のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルコキシ；フェニル；N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を環構成原子として含むヘテロアリール；フェノキシ；アルキルの炭素原子数が1～3であるフェニルアルキル；メチレンジオキシから選択される少なくとも1個の置換基で置換されていても良く、

R²のヘテロ環は、オキソ基の他、上述したR¹のアリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルのアリール部分が有していても良い置換基を有していても良く、

更にR¹のアリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部

分の炭素原子数が1～5であるアラルキルのアルキレン部分は、フェニル又は1～3個のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルキルから選択される少なくとも1個の置換基で置換されていても良い請求項1に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項31] R¹がC₁₋₆アルキル；シクロアルキル部分の炭素原子数が3～6で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるシクロアルキルアルキル；又はアリール部分の炭素原子数が6～10で、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるアラルキルである請求項1又は請求項30に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項32] R¹がシクロアルキルアルキルであって、シクロアルキル部分の炭素原子数が3～6であり、アルキレン部分の炭素原子数が1～5であるシクロアルキルアルキルである請求項1、請求項30、又は請求項31に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項33] R¹がヒドロキシで置換されたC₂₋₆アルキル；1～6個のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルキル；又はC₁₋₆アルコキシで置換されたC₂₋₆アルキルである請求項1又は請求項30に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項34] R¹がアリル、フルオロプロピル、2-(ピリジン-3-イル)エチル、2-(メチルスルホニル)エチル又は2-(アミノスルホニル)エチルである請求項1又は請求項30に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項35] R²が1～3個のフッ素で置換されたC₁₋₁₀アルキル及び置換されていないC₁₋₁₀アルキルから選択される置換基で置換されていても

良いピリジン 1-オキシド、ピリジン-2 (1 H) -オン、ピリジン-4 (1 H) -オン、ピリダジン-3 (2 H) -オン、ピラジン-2 (1 H) -オン、4 H-ピラン-4-オン、2 H-ピラン-2-オン、キノリン-2 (1 H) -オン、ピリミジン-4 (3 H) -オン又はピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンである請求項 1 又は請求項 30~34 の何れか 1 項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項36] R^2 が C_{1-10} アルキル及び1~3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキルから選択される1~4個の置換基で置換されていても良いピリジン 1-オキシドである請求項 1 又は請求項 30~35 の何れか 1 項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項37] R^2 がピリジン 1-オキシドである請求項 1 又は請求項 30~36 の何れか 1 項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項38] R^2 が C_{1-10} アルキル及び1~3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキルから選択される1~4個の置換基で置換されていても良いピリジン-2 (1 H) -オンである請求項 1 又は請求項 30~35 の何れか 1 項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項39] R^2 がピリジン-2 (1 H) -オン；1- C_{1-6} アルキルピリジン-2 (1 H) -オン；又は6- C_{1-6} アルキルピリジン-2 (1 H) -オンである請求項 1 又は請求項 30~35 の何れか 1 項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項40] R^2 が1~3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1~4個の置換基で置換さ

れていても良いピリジン-4 (1 H) -オンである請求項 1 又は請求項 30～35 の何れか 1 項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項41] R^2 がピリジン-4 (1 H) -オン又は 1-C₁₋₆アルキルピリジン-4 (1 H) -オンである請求項 1、請求項 30～35 又は請求項 40 の何れか 1 項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項42] R^2 が 1～3 個のフッ素で置換された C₁₋₁₀アルキル及び置換されていない C₁₋₁₀アルキルから選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良いピリダジン-3 (2 H) -オンである請求項 1 又は請求項 30～35 の何れか 1 項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項43] R^2 がピリダジン-3 (2 H) -オンである請求項 1、請求項 30～35 又は請求項 42 の何れか 1 項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項44] R^2 が 1～3 個のフッ素で置換された C₁₋₁₀アルキル及び置換されていない C₁₋₁₀アルキルから選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良いピラジン-2 (1 H) -オンである請求項 1 又は請求項 30～35 の何れか 1 項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項45] R^2 がピラジン-2 (1 H) -オンである請求項 1、請求項 30～35 又は請求項 44 の何れか 1 項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

- [請求項46] R^2 が1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良い、4H-ピラン-4-オン又は2H-ピラン-2-オンである請求項1又は請求項30～35の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。
- [請求項47] R^2 が4H-ピラン-4-オン又は2H-ピラン-2-オンである請求項1、請求項30～35又は請求項46の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。
- [請求項48] R^2 が1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良いキノリン-2(1H)-オンである請求項1又は請求項30～35の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。
- [請求項49] R^2 がキノリン-2(1H)-オンである請求項1、請求項30～35又は請求項48の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。
- [請求項50] R^2 が1～3個のフッ素で置換された C_{1-10} アルキル及び置換されていない C_{1-10} アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良い、ピリミジン-4(3H)-オン又はピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンである請求項1又は請求項30～35の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。
- [請求項51] R^2 がピリミジン-4(3H)-オン又はピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンである請求項1、請求項30～35又は請求項5

0の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項52] R^3 及び R^4 のうち、一方がヒドロキシで、他方が水素である請求項1又は30～51の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項53] R^3 がハロゲン；シアノ；カルバモイル； C_{1-6} アルコキシ； C_{1-6} アルカノイルオキシ；アミノ；又はアシル部分の炭素原子数は2～6であるアシルアミノで、 R^4 が水素又はヒドロキシである請求項1又は30～51の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項54] R^3 がヒドロキシ；カルバモイル；又は C_{1-6} アルカノイルオキシで、 R^4 が水素である請求項1又は30～51の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項55] R^3 がヒドロキシで、 R^4 が水素である請求項1又は30～51の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項56] R^3 及び R^4 が水素である請求項1又は30～51の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項57] 2-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリジン-1-オキシド、

4-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-1

4- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) ピリジン 1-オキシド、

3- ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -14- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) ピリジン-2 (1H) -オン、

3- ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -14- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) ピリジン 1-オキシド、

5- ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -14- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) ピリジン-2 (1H) -オン、

3- ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -14- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) -1-メチルピリジン-2 (1H) -オン、

6- ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -14- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-

3-カルボニル) ピリジン-2 (1 H) -オン、

3- ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S) -1
4- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3 a,
4, 5, 6, 7, 11 c-オクタヒドロ-1 H-6, 11 b- (エピ
ミノエタノ) -1, 5 a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-
3-カルボニル) -6-メチルピリジン-2 (1 H) -オン、

5- ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S) -1
4- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3 a,
4, 5, 6, 7, 11 c-オクタヒドロ-1 H-6, 11 b- (エピ
ミノエタノ) -1, 5 a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-
3-カルボニル) -1-メチルピリジン-2 (1 H) -オン、

6- ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S) -1
4- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3 a,
4, 5, 6, 7, 11 c-オクタヒドロ-1 H-6, 11 b- (エピ
ミノエタノ) -1, 5 a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-
3-カルボニル) -1-メチルピリジン-2 (1 H) -オン、

4- ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S) -1
4- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3 a,
4, 5, 6, 7, 11 c-オクタヒドロ-1 H-6, 11 b- (エピ
ミノエタノ) -1, 5 a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-
3-カルボニル) ピリジン-2 (1 H) -オン、

5- ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S) -1
4- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3 a,
4, 5, 6, 7, 11 c-オクタヒドロ-1 H-6, 11 b- (エピ
ミノエタノ) -1, 5 a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-
3-カルボニル) ピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオン、

3- ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S) -1
4- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3 a,

4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) ピリジン-4 (1H) -オン、

2- ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -14- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) ピリジン-4 (1H) -オン、

4- ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -14- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) -1-メチルピリジン-2 (1H) -オン、

6- ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -14- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) ピリダジン-3 (2H) -オン、

4- ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -14- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) キノリン-2 (1H) -オン、

5- ((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS) -14- (シクロプロピルメチル) -10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b- (エピミノエタノ) -1, 5a-メタノナフト [1, 2-e] インドール-3-カルボニル) -2H-ピラン-2-オン、

2-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)-4H-ピラン-4-オン、

2-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)-1-メチルピリジン-4(1H)-オン、

5-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピラジン-2(1H)-オン、

2-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-10-アセトキシ-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリジン 1-オキシド、

6-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピミノエタノ)-1, 5a-メタノナフト[1, 2-e]インドール-3-カルボニル)ピリジン-2(1H)-オン、

3-((1S, 3aR, 5aS, 6R, 11bR, 11cS)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-6, 11b-(エピ

ミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 3 - カルボニル) ピラジン - 2 (1 H) - オン、

6 - ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - ヒドロキシ - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 11 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 11 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 3 - カルボニル) ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン、

6 - ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - ヒドロキシ - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 11 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 11 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 3 - カルボニル) - 1 - エチルピリジン - 2 (1 H) - オン、

6 - ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - ヒドロキシ - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 11 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 11 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 3 - カルボニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン及び

5 - ((1 S, 3 a R, 5 a S, 6 R, 11 b R, 11 c S) - 14 - (シクロプロピルメチル) - 10 - ヒドロキシ - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 11 c - オクタヒドロ - 1 H - 6, 11 b - (エピミノエタノ) - 1, 5 a - メタノナフト [1, 2 - e] インドール - 3 - カルボニル) - 1 - エチルピリジン - 2 (1 H) - オンから選択される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項58] 請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物からなる医薬。

[請求項59] 請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物、該化合物の互変異

性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項60] 請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する鎮痛剤。

[請求項61] 請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する抗うつ剤。

[請求項62] 請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する抗不安剤。

[請求項63] 請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする痛みを緩和、予防又は治療する方法。

[請求項64] 請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とするうつを緩和、予防又は治療する方法。

[請求項65] 請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする不安を緩和、予防又は治療する方法。

[請求項66] 痛み、うつ、不安の緩和若しくは治療のための、請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用。

[請求項67] ヒトにおける、痛み、うつ、不安を緩和、予防若しくは治療する方法であって、前記方法が有効量の請求項1～57の何れか1項に記載

の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物をヒトに投与する工程を含む方法。

[請求項68] 請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するパーキンソン病の治療剤。

[請求項69] 請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とするパーキンソン病を緩和、予防又は治療する方法。

[請求項70] パーキンソン病の緩和若しくは治療のための、請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用。

[請求項71] ヒトにおける、パーキンソン病を緩和、予防若しくは治療する方法であって、前記方法が有効量の請求項1～57の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物をヒトに投与する工程を含む方法。

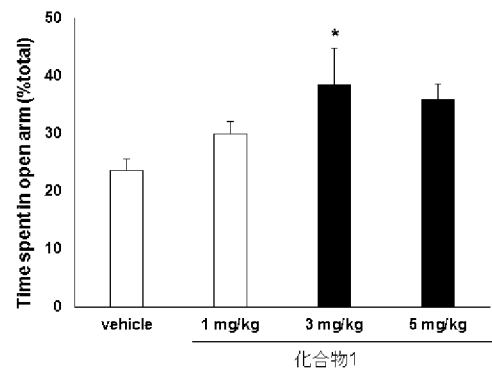
[請求項72] 請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する頻尿又は尿失禁の治療剤。

[請求項73] 請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする頻尿又は尿失禁を緩和、予防又は治療する方法。

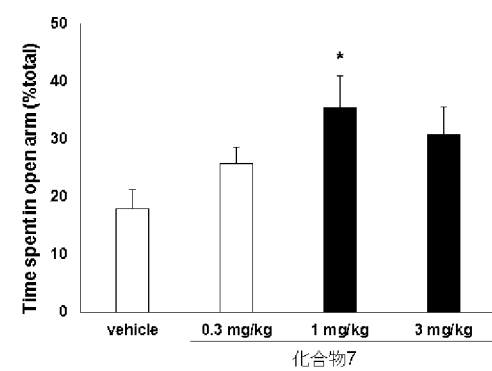
[請求項74] 頻尿又は尿失禁の緩和若しくは治療のための、請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用。

- [請求項75] ヒトにおける、頻尿又は尿失禁を緩和、予防若しくは治療する方法であって、前記方法が有効量の請求項1～57の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物をヒトに投与する工程を含む方法。
- [請求項76] 請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する緑内障の治療剤。
- [請求項77] 請求項1～57のいずれか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする緑内障を緩和、予防又は治療する方法。
- [請求項78] 緑内障の緩和若しくは治療のための、請求項1～57いずれか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用。
- [請求項79] ヒトにおける、緑内障を緩和、予防若しくは治療する方法であって、前記方法が有効量の請求項1～57の何れか1項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物をヒトに投与する工程を含む方法。

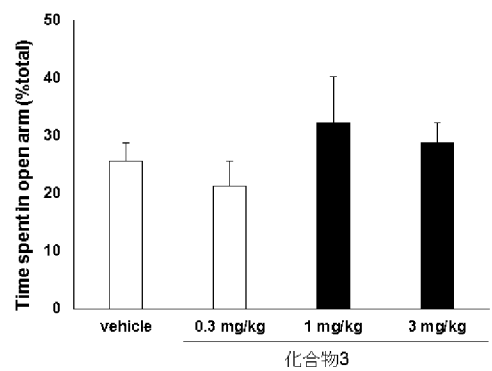
[図1]

mean $\pm$ S.E. (n=8~10); *, $p < 0.05$ vs. vehicle (Dunnett test)

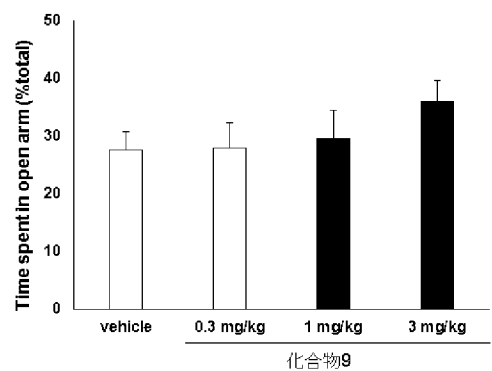
[図2]

mean $\pm$ S.E. (n=8~9); *, $p < 0.05$ vs. vehicle (Dunnett test)

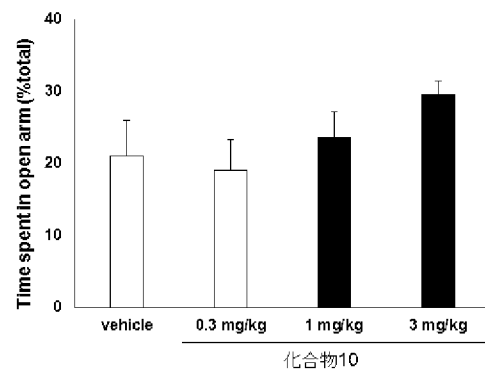
[図3]

mean $\pm$ S.E. (n=8~9), not significant vs. vehicle (Dunnett test)

[図4]

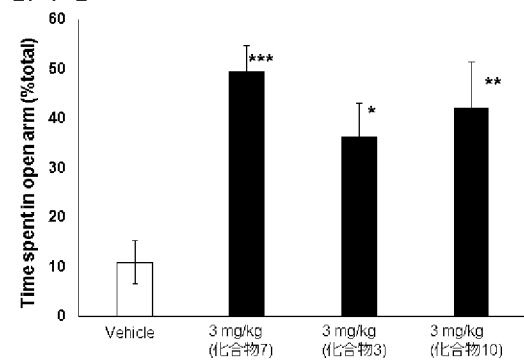
mean $\pm$ S.E. (n=9~10), not significant vs. vehicle (Dunnett test)

[図5]



mean $\pm$ S.E. (n=8-9), not significant vs. vehicle (Dunnett test)

[図6]



mean $\pm$ S.E.; *, p < 0.05, **, p < 0.01, ***, p < 0.001 vs. vehicle (Dunnett test).
###, p < 0.001 vs. vehicle (Aspin-Weich's t test)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/058475

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/08(2006.01)i, A61K31/485(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i,
A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D471/08, A61K31/485, A61P25/04, A61P25/22, A61P25/24, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CPlus/REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/035833 A1 (The Kitasato Institute), 14 March 2013 (14.03.2013), particularly, compounds 178, 267 & US 2014/0343015 A1 & EP 2774926 A1 & CA 2861150 A	1-79
A	WO 2014/021273 A1 (The Kitasato Institute), 06 February 2014 (06.02.2014), a whole article & JP 2015-180605 A & JP 2015-180608 A	1-79
A	WO 2014/136305 A1 (The Kitasato Institute), 12 September 2014 (12.09.2014), a whole article & US 2016/0122349 A1 & EP 2966074 A1 & CA 2908805 A	1-79

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 August 2016 (02.08.16)

Date of mailing of the international search report
09 August 2016 (09.08.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D471/08(2006.01)i, A61K31/485(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D471/08, A61K31/485, A61P25/04, A61P25/22, A61P25/24, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 6 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2013/035833 A1 (学校法人北里研究所) 2013.03.14, 特に、化合物 1 7 8, 2 6 7 & US 2014/0343015 A1 & EP 2774926 A1 & CA 2861150 A	1-79
A	WO 2014/021273 A1 (学校法人北里研究所) 2014.02.06, 全体 & JP 2015-180605 A & JP 2015-180608 A	1-79
A	WO 2014/136305 A1 (学校法人北里研究所) 2014.09.12, 全体 & US 2016/0122349 A1 & EP 2966074 A1 & CA 2908805 A	1-79

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日

0 2 . 0 8 . 2 0 1 6

国際調査報告の発送日

0 9 . 0 8 . 2 0 1 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

9 4 5 0